

> protéines étaient impliquées, mais les données ont raconté une autre histoire.

Boucle après boucle, deux facteurs protéiques se sont distingués. L'un, appelé CTCF, a été découvert en 1990 par Victor Lobanenko, alors au Royal Cancer Hospital, à Londres, et ses collègues. Il contient onze structures dites «à doigt de zinc» qui lui permettent de se lier étroitement à certains endroits de l'ADN. Le second facteur, la cohésine, décrit en 1997 par Kim Nasmyth, aujourd'hui à l'université d'Oxford, est un complexe en forme d'anneau constitué de plusieurs protéines. À l'époque de nos travaux, les biologistes pensaient que deux anneaux de cohésine étaient capables de se lier et de fonctionner ensemble, chacun encerclant l'ADN et glissant librement sur lui comme un anneau sur un collier.

Retrouver ces protéines n'était pas si surprenant : de nombreuses études antérieures avaient suggéré qu'elles intervenaient dans le repliement du génome. Mais leur implication dans un mécanisme aussi omniprésent que la formation des boucles d'ADN était inattendue.

DES MOTIFS À BOUCLE

C'est alors que nous avons fait une découverte très étrange. Suhas Rao, Miriam Huntley et moi avons demandé à Ido Machol, un nouvel informaticien au laboratoire, d'étudier la distribution des histones – des protéines qui aident à compacter l'ADN dans le noyau – à proximité des facteurs CTCF. Ido Machol a remarqué que les histones étaient plus nombreuses juste à l'extérieur des boucles qu'à l'intérieur, comme si ces protéines savaient où une boucle était positionnée par rapport aux molécules CTCF. Ce résultat ressemblait à une erreur, mais au fil des semaines, Ido Machol n'a détecté aucun bug dans son programme.

Nous avons donc recherché une explication biologique. Victor Lobanenko avait montré que CTCF ne s'attache pas à des positions arbitraires sur l'ADN. Au contraire, le facteur se lie toujours à une séquence spécifique d'environ 20 bases, nommée «motif». L'ADN étant une double hélice, il comporte deux brins orientés en opposition. Chaque brin peut porter des motifs, par conséquent orientés dans un sens ou l'autre sur la longue molécule d'ADN. En général, l'orientation relative des motifs le long de l'ADN est aléatoire, comme un tirage au sort : il y a 50% de chances qu'un motif donné pointe dans un sens et 50% de chances qu'il pointe dans l'autre. Nous pensions donc qu'il en serait de même pour les motifs de liaison à CTCF.

Or, à notre grand étonnement, les deux minuscules motifs de liaison à CTCF qui intervenaient dans la formation d'une boucle – même s'ils étaient séparés par des millions de bases dans l'ADN déplié – pointaient >

UN GÉNOME BOUCLÉ

Au microscope, le génome d'une cellule – l'ensemble de ses chromosomes – ressemble à un enchevêtrement de nouilles. Pourtant, la disposition est loin d'être aléatoire. Par exemple, avec une meilleure résolution que celle utilisée ici, on verrait que le génome se plie en environ 10 000 boucles qui ne s'entremêlent pas. Des travaux récents ont révélé un processus clé de formation des boucles, nommé «extrusion» (en haut à droite). Ces boucles favorisent l'expression ou l'activation de certains gènes dans différentes cellules (en bas à droite), ce qui influe sur les fonctions de la cellule.

GROS PLAN SUR LES CHROMOSOMES

Les chromosomes sont constitués en grande partie d'ADN, une longue molécule en double hélice. Les cellules emballent l'ADN dans le noyau en l'enroulant autour de «bobines» composées de protéines, les histones. L'ensemble forme la chromatine (ci-dessous, chaque couleur représente un chromosome).

© Falconieri Visuals

