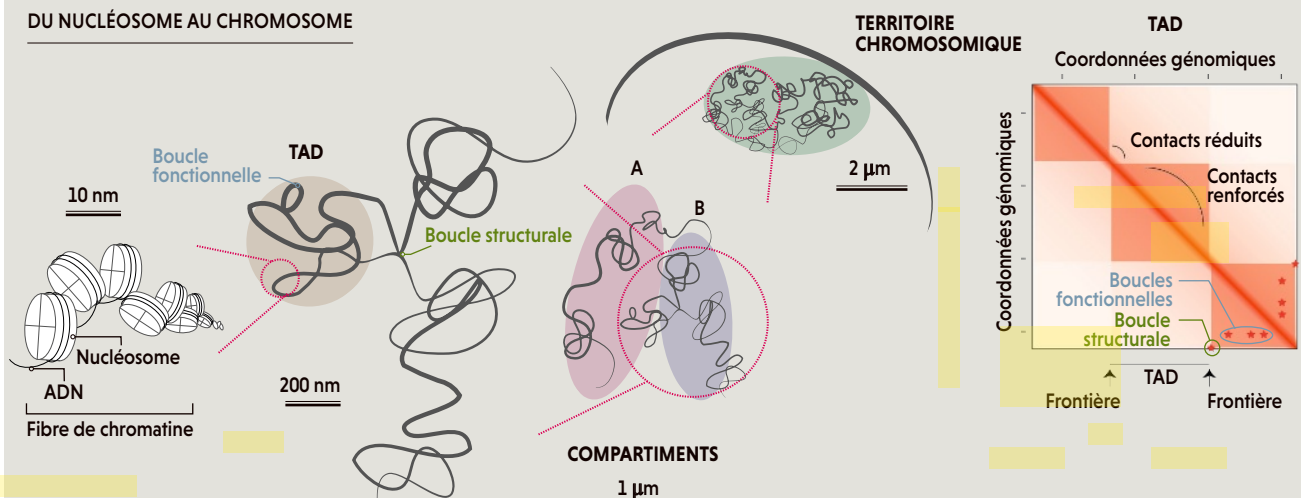


DU NUCLÉOSOME AU CHROMOSOME



UNE ORGANISATION À TOUTES LES ÉCHELLES

L'organisation spatiale du génome est loin d'être aléatoire au sein des noyaux de nos cellules.

On connaissait le premier échelon de cette organisation, le nucléosome, dont la structure cristallographique avait été révélée en 1997. Le nucléosome permet d'enrouler la molécule d'ADN et représente donc un premier niveau de compaction de l'ADN pour former la fibre de chromatine (voir la figure ci-dessus à gauche). À l'autre bout de l'échelle, on savait, grâce à des approches cytologiques et de microscopie photonique, que les chromosomes s'organisent en territoires chromosomiques individuels, occupant des positions préférentielles dans les noyaux suivant leur activité génique, leur densité en gènes ou encore leur taille. En revanche, au milieu de l'échelle, les choses paraissaient beaucoup plus floues.

On avait notamment observé des repliements à large échelle entre des régions génomiques éloignées, ainsi que des regroupements de gènes même lorsqu'ils étaient situés sur

des chromosomes différents. Bien sûr, on soupçonnait aussi l'existence de repliements de la fibre de chromatine et, par là même, de rapprochements physiques entre les promoteurs des gènes et leurs séquences stimulatrices ou « enhancers » – les boucles qui font l'objet de cet article. Les enhancers sont de véritables boutons d'activation, parfois situés à plusieurs dizaines de milliers de paires de bases des gènes qu'ils régulent.

Des avancées majeures dans la compréhension de l'organisation spatiale du génome, de la centaine de kilobases (100 000 paires de bases) jusqu'à la mégabase (1 million de paires de bases), ont vu récemment le jour grâce à l'application de nouvelles techniques de biologie moléculaire, telles que la méthode Hi-C.

En 2009, on a vu apparaître les premières cartes de Hi-C, qui saisissent l'ensemble des contacts entre régions génomiques dans l'espace tridimensionnel du noyau. Plus précisément, ces représentations cartographient la fréquence de chacun des contacts possibles sous la forme de points plus ou moins intenses (voir ci-dessus à droite). Les premières cartes avaient une résolution relativement faible, mais on y distinguait déjà des organisations préférentielles de larges régions génomiques et, notamment, l'organisation en compartiments actif et réprimé, appelés respectivement compartiments A et B. En 2012, l'application de la méthode Hi-C ou de dérivées avec une résolution accrue a permis à trois équipes – la nôtre, celle d'Edith Heard, à l'institut Curie, et celle de Bing Ren, à l'institut Ludwig pour la recherche sur le cancer à La Jolla,

aux États-Unis – de découvrir de nouveaux domaines d'organisation de la chromatine, qui sont désormais appelés TAD (pour *topologically associating domains*).

Le long des chromosomes, les TAD représentent des zones du génome caractérisées par des interactions internes bien plus fortes que les interactions de TAD adjacents. Entre les TAD, on trouve de véritables frontières, qui conduisent à la partition du génome en une série de TAD. L'obtention de cartes de Hi-C à très haute résolution a permis de mettre en évidence de nombreuses boucles d'ADN, décrites dans cet article. Certaines, dites « structurales », séparent les TAD les uns des autres. D'autres, situées à l'intérieur des TAD, joueraient divers rôles fonctionnels. Certaines rapprocheraient des promoteurs et des enhancers, d'autres les deux extrémités d'un gène (ce qui renforcerait la direction selon laquelle le gène est transcrit), d'autres encore se formeraient entre des sites reconnus par des protéines impliquées dans la répression de nombreux gènes – les protéines du groupe Polycomb –, renforçant leur action. En d'autres termes, les TAD permettent de mieux confiner certaines régions du génome, ce qui facilite des repliements de la fibre chromatinienne et la régulation de l'expression des gènes.

La découverte de ces différents échelons de l'organisation des chromosomes a ouvert de nouvelles voies d'investigation sur la compréhension du fonctionnement du génome, ainsi que sur celle de maladies dont l'origine restait mystérieuse. Notamment, des réarrangements chromosomiques, du type