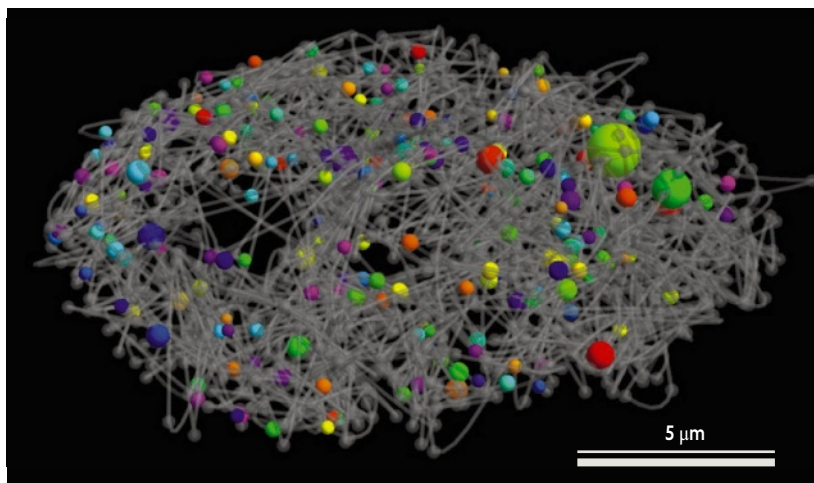




Bruneau et ses collègues ont montré qu'en interférant avec CTCF, on affaiblissait considérablement les boucles. Au Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL), François Spitz et ses collègues ont obtenu un résultat similaire en éliminant une protéine connue pour déposer la cohésine sur l'ADN. À l'Institut néerlandais du cancer, l'équipe de Benjamin Rowland a observé que la suppression d'un facteur qui retire la cohésine de l'ADN conduisait à des boucles plus grandes, sans doute parce que la cohésine avait alors la possibilité de glisser plus longtemps. Et, dans notre laboratoire, Suhas Rao a montré qu'en dégradant la cohésine elle-même, on éliminait en quelques minutes toutes les boucles associées.

Mais nous rêvions tous d'une confirmation directe: voir l'extrusion en action. C'est ce qu'ont fait, en avril 2018, Cees Dekker, de l'université de technologie de Delft, aux Pays-Bas, et ses collègues. En utilisant la condensine de la levure – un complexe protéique très proche de la cohésine –, ils ont réalisé un film que nombre de chercheurs du domaine n'oublieront jamais. La condensine atterrit sur un ruban d'ADN, formant un petit nodule d'ADN qui grandit et se développe jusqu'à ce que le spectateur comprenne ce qu'il est vraiment: une boucle extrudée.

DES BOUCLES ET DES MALADIES

Aujourd'hui, à mesure que les mécanismes de formation des boucles et leurs règles se précisent, l'importance de ces structures pour la santé et la compréhension des maladies devient de plus en plus claire. Par exemple, Frederick Alt, de l'université Harvard, et ses collègues ont commencé à expliciter leur rôle dans la production d'anticorps. Votre organisme produit des anticorps contre des agents pathogènes qu'il n'a jamais rencontrés auparavant en coupant et collant des fragments de gènes d'anticorps. L'équipe de Frederick Alt a montré que ce processus s'appuie sur l'extrusion de boucles: de

multiples boucles délimitées par CTCF se forment, puis sont éliminées.

L'équipe de Stefan Mundlos, de l'institut Max-Planck de génétique moléculaire à Berlin, a montré que la modification d'un seul motif de liaison à CTCF chez la souris entraîne des malformations des pattes. De même, les mains d'humains présentant une mutation similaire ont des malformations semblables. Et Rafael Casellas, des Instituts américains de la santé (NIH), a montré que la perturbation des motifs de liaison à CTCF dans un plasmocytome de souris – une forme de cancer – pouvait ralentir de 40% la croissance de la tumeur.

Cependant, à mesure que la notion d'extrusion de boucles s'est imposée, des théories plus fondamentales sur le rôle des boucles dans la régulation des gènes se sont effondrées. Pendant des décennies, les biologistes avaient vu ces structures comme des interrupteurs: lorsqu'une boucle rapprochait une séquence stimulatrice et un promoteur, le gène correspondant s'activait. On pensait donc que supprimer la cohésine des cellules déréglerait l'expression des gènes en modifiant le niveau d'activité de milliers d'entre eux. Comme prévu, l'expression de nombreux gènes a changé. Mais les changements sont restés assez faibles. Les boucles – du moins celles formées par extrusion – ne sont donc finalement pas des interrupteurs binaires. Elles semblent plutôt fonctionner comme des boutons qui augmentent ou diminuent un peu l'activité des gènes, ajustant avec précision l'approvisionnement d'une cellule en différentes protéines.

En d'autres termes, notre vision était trop simpliste. Peut-être même que la régulation des gènes n'est qu'un accessoire des boucles et que leur fonction principale reste à découvrir... Comme tout explorateur en territoire inconnu, nous avons besoin de cartes plus précises. Dans le cadre du projet *Encode* (Encyclopédie des éléments de l'ADN) des NIH, Yijun Ruan et moi-même travaillons avec nos collègues à la création du premier atlas des boucles du génome humain en les cartographiant dans les tissus humains. Nos équipes et nombre d'autres se sont aussi réunies au sein du consortium 4D Nucleome, qui développe de nouvelles méthodes pour s'attaquer à ces problèmes. Et Olga Dudchenko, chercheuse en postdoctorat au laboratoire, a créé le DNA Zoo – un consortium de laboratoires universitaires, de zoos et d'aquariums du monde entier qui rassemble les génomes de centaines d'espèces et retrace l'évolution des boucles dans l'arbre du vivant.

Pour les chercheurs, la fin d'une histoire scientifique est toujours le début d'une autre. Il y a deux milliards d'années, avant l'émergence du noyau cellulaire, le processus d'extrusion de l'ADN est apparu. Pourquoi? Qui sait, répondre à cette question permettra peut-être de boucler la boucle. ■

BIBLIOGRAPHIE

J.-H. Su et al., **Genome-scale imaging of the 3D organization and transcriptional activity of chromatin**, *Cell*, vol. 182, pp. 1641-1659, 2020.

M. Ganji et al., **Real-time imaging of DNA loop extrusion by condensin**, *Science*, vol. 360, pp. 102-105, 2018.

A. L. Sanborn et al., **Chromatin extrusion explains key features of loop and domain formation in wild-type and engineered genomes**, *PNAS*, vol. 112(47), pp. E6456-E6465, 2015.

S. S. P. Rao et al., **A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping**, *Cell*, vol. 159(7), pp. 1665-1680, 2014.

T. Misteli, **La vie agitée du génome**, *Pour la Science*, n°403, mai 2011.

K. E. Cullen et al., **Interaction between transcription regulatory regions of prolactin chromatin**, *Science*, vol. 261, pp. 2003-2006, 1993.

L'ESSENTIEL

> Une seule espèce humaine subsiste, alors qu'il y a quelque 100 000 ans, les Néandertaliens avaient à peu près les mêmes capacités de survie qu'*Homo sapiens*.

> Pour expliquer pourquoi *H. sapiens* s'est imposé, une théorie avance qu'un processus de domestication particulièrement intense de notre espèce par elle-même

aurait rendu ses membres plus sociables et plus collaboratifs que chez les autres espèces.

> Une plus grande complexité sociale en aurait résulté et aurait permis le développement de traditions culturelles et de techniques assez avantageuses pour finir par donner le dessus à *H. sapiens*.

LES AUTEURS



BRIAN HARE
professeur
d'anthropologie
évolutionniste,
de psychologie
et de neurosciences
à l'université Duke,
aux États-Unis



VANESSA WOODS
chercheuse
en anthropologie
évolutionniste
à l'université Duke

La sociabilité, clé du succès de «sapiens»

Pourquoi *Homo sapiens* a-t-il surpassé les autres espèces humaines ? Peut-être parce qu'un processus d'autodomestication a favorisé l'apparition, chez nos ancêtres et leurs descendants, d'une plus grande sociabilité.

Nous sommes aujourd'hui les seuls humains sur Terre, mais, il n'y a pas si longtemps, nous avions encore de la compagnie. Pendant les 300 000 ans ou plus de son existence, *Homo sapiens* a partagé la planète avec au moins quatre autres espèces humaines. Pourquoi notre espèce s'est-elle imposée tandis que les autres ont disparu ? C'est évident semble-t-il : parce que nos ancêtres étaient les meilleurs chasseurs, qu'ils étaient plus intelligents et qu'ils avaient plus de savoir-faire.

Ce n'est cependant qu'une histoire que nous aimons nous raconter. La réalité est que certaines des autres espèces étaient là depuis bien plus longtemps que nous – au moins un million d'années de plus –, que le cerveau néandertalien était aussi gros sinon plus que le nôtre, et que certains des savoir-faire de nos cousins humains étaient plus avancés que ceux de nos ancêtres.

Si un extraterrestre avait tenté il y a 100 000 ans de deviner quelle espèce humaine prendrait le dessus sur la planète, il aurait peut-être parié sur nos musculeux cousins

néandertaliens, espèce dont l'ancêtre commun à leur lignée et à la nôtre a vécu il y a quelque 600 000 ans. Ils ne le cédaient en rien à nos ancêtres s'agissant d'habileté à la chasse, puisqu'ils étaient capables d'abattre des mam-mouths, des aurochs et d'autres grands mam-mifères de leur époque. Ils avaient aussi une pensée symbolique puisqu'ils décoraient leurs corps de pigments et de parures faites de plumes, de coquillages et d'os. Comme nous, ils portaient le gène *FOXP2*, que l'on pense nécessaire à l'articulation de la parole. Ils soignaient aussi leurs blessés et, vers la fin de leur ère, ils se sont mis à enterrer leurs morts. Tout indique donc qu'ils égalaient, voire surpassaient, nos ancêtres dans l'art de survivre et de vivre dans la nature.

Il y a quelque 7 000 ans, des Paléo-Indiens ont laissé ces signatures individuelles dans la grotte argentine de Cueva de las Manos. Sans doute pour témoigner de leur soumission à des règles sociales lors d'une cérémonie, suppute-t-on.

© Shutterstock.com/Peir Karachwila





> Qui plus est, à la comparer à celle de nos plus proches parents primates non humains – les bonobos et les chimpanzés –, la diversité génétique d'*Homo sapiens* apparaît très faible. Cette caractéristique suggère qu'au moins une fois, et à plusieurs reprises sans doute, la population *sapiens* est passée par ce que les démographes nomment un « goulot d'étranglement », c'est-à-dire que ses effectifs ont été très réduits, une situation proche de l'extinction. Puisqu'elle n'était ni vraiment plus forte ni plus intelligente que ses concurrentes et qu'elle a même parfois frôlé l'extinction, pourquoi notre espèce a-t-elle fini par prendre le dessus ?

Peut-être parce que les *Homo sapiens* ont été les plus sociaux. Ce qui a rendu les sociétés *sapiens* capables de se développer toujours plus est une sorte de superpouvoir cognitif : la communication coopérative. En anthropologie et en psychologie, ce terme désigne les façons de communiquer tendant à faciliter la coopération. Tous les humains d'aujourd'hui sont des experts de cette sorte de communication avec d'autres. Nous sommes par exemple capables de communiquer avec quelqu'un que nous n'avons jamais vu et, malgré cela, de coopérer avec lui de façon à atteindre un objectif. Ce superpouvoir, nous le développons avant même de savoir marcher ou parler ; c'est la porte d'accès à la vie sociale et culturelle des humains. Grâce à lui, nous apprenons très tôt à nous connecter à l'esprit des autres afin de profiter du savoir transmis au fil des générations. Il est au fondement de toutes les formes de culture et d'apprentissage, notamment du langage.

UNE AUTODOMESTICATION DES HUMAINS

La communication coopérative s'est développée grâce à la domestication de notre espèce par elle-même. La domestication d'une espèce animale suppose une sélection intense des traits favorisant la sociabilité. En plus de devenir nettement plus doux que ne l'est l'animal sauvage, un animal domestiqué présente plusieurs traits caractéristiques des effets de la domestication : morphologie de la face, taille des dents, pigmentation de parties du corps ou des poils, modifications hormonales, du cycle de reproduction, du système nerveux, etc. L'ensemble de ces traits, qui semblent indépendants les uns des autres, constitue le « syndrome de domestication ». Nous pensons que la domestication est un processus que nous avons fait subir à des animaux, mais nous-mêmes – ou plutôt les pressions sélectives qui s'exercent dans le cours de notre vie sociale – avons fait la même chose à notre espèce : nous nous sommes autodomestiqués.

La théorie d'une autodomestication des humains s'est développée au cours des vingt dernières années dans le cadre notamment de nos

travaux avec l'anthropologue Richard Wrangham, de l'université Harvard, et le psychologue Michael Tomasello, de l'institut Max-Planck à Leipzig. Ces recherches ont indiqué que les effets de cette autodomestication – nos capacités à communiquer de façon coopérative – ont augmenté le succès évolutif de notre espèce. La théorie prévoit que puisque l'*H. sapiens* de l'Holocène (les derniers 10000 ans) est manifestement autodomestiqué, nous devrions trouver des preuves de sélection vers la sociabilité au Pléistocène (2,6 millions d'années à 9700 ans avant notre ère). Certes, les comportements humains ne se fossilisent pas ; mais comme les neurohormones qui le régulent façonnent aussi notre squelette, il est possible de retracer le développement de l'autodomestication des humains en étudiant des squelettes anciens.



La communication coopérative est la porte d'accès à la vie sociale et culturelle



Par exemple, plus un individu est chargé en testostérone pendant sa puberté, plus son arcade sourcilière sera épaisse et son visage long. Les hommes ont tendance à avoir des arcades sourcilières plus épaisses, plus en surplomb et des visages légèrement plus longs que les femmes, ce qui nous fait naturellement ressentir qu'un visage présentant ces traits est masculinisé. La testostérone ne provoque pas directement l'agressivité humaine, mais son niveau et ses interactions avec d'autres hormones modulent le comportement agressif.

Or, ont remarqué les paléoanthropologues, tout au long du Paléolithique, les arcades sourcilières tendent à se réduire, les visages à se raccourcir et la tête à se rétrécir. Dans nos recherches, nous avons compris qu'en documentant ces changements physiologiques, on pourrait déterminer quand se sont produits les changements comportementaux associés.

Avec Steven Churchill et Robert Cieri, qui travaillaient à l'époque à l'université Duke, nous avons mis en évidence qu'au Pléistocène moyen, il y a plus de 80000 ans, notre espèce présentait des visages plus longs et des arcades sourcilières beaucoup plus fortes que ce n'est devenu le cas au Pléistocène >