

# Nouveau modèle pour l'ADN

La façon dont le patrimoine génétique est enroulé à l'intérieur du noyau cellulaire influence l'activité génétique et donc le destin d'une cellule. L'équipe de recherche de Timothy Richmond de l'EPFZ démontre que l'ancien modèle d'ADN est erroné.

PAR FELIX STRAUMANN

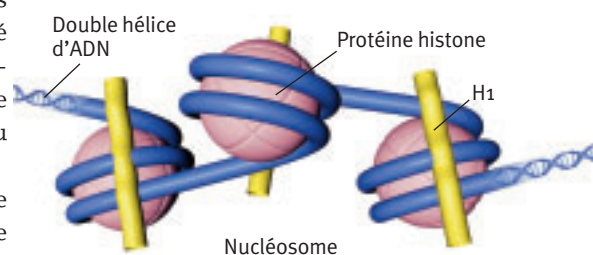
**L**a nature aime l'ordre, également à l'intérieur du noyau cellulaire. L'ADN, porteur de l'information génétique, ne se présente en effet pas comme une pelote informe, mais est au contraire bien rangé et compacté en une structure que l'on appelle chromatine. Les 2 mètres du filament génétique peuvent ainsi être contenus dans le noyau d'une seule cellule.

La structure de la chromatine présente un intérêt tout particulier puisqu'elle est corrélée à sa fonction. C'est en effet l'accessibilité du brin d'ADN dans la chromatine qui détermine la possibilité d'exprimer (de lire et de traduire) les gènes. Une connaissance approfondie de cette structure est cruciale pour permettre d'expliquer des phénomènes clés de la vie cellulaire comme la transformation de cellules souches en cellules somatiques ou celle de cellules saines en cellules tumorales.

Depuis une trentaine d'années, on croyait connaître l'organisation tridimensionnelle de l'ADN. Le modèle enseigné dans les écoles secondaires et les universités devra toutefois être corrigé, suite aux travaux de l'équipe de Timothy Richmond à l'Institut de biologie moléculaire et de biophysique de l'EPFZ.

L'ADN présent dans le noyau cellulaire est organisé en plusieurs niveaux de compactage. Le nucléosome – un complexe de protéines histones, entouré de la double hélice d'ADN – constitue l'unité de base. Chaque noyau cellulaire comprend 25

millions de nucléosomes qui s'enchaînent comme les perles d'un collier. Tous les manuels de biologie montrent la manière dont cette structure dite en « collier de perles » s'enroule sous la forme d'une structure compacte hélicoïdale, appelée



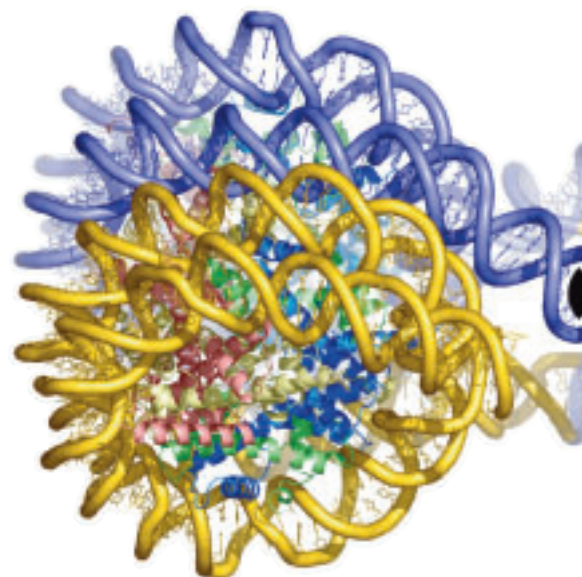
**Le nucléosome, premier niveau de compactation. La double hélice d'ADN s'enroule deux fois autour du complexe de protéines histones. La position exacte de la protéine de compactation H1 doit encore être élucidée.**

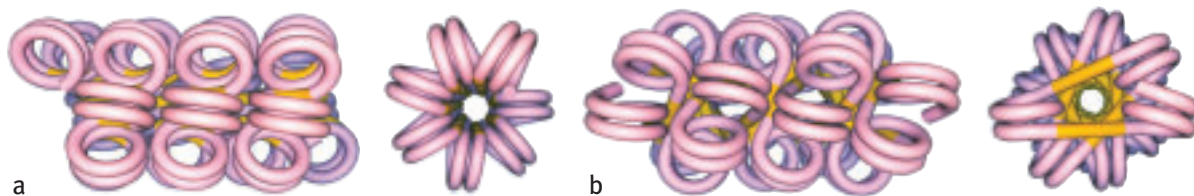
Illustration Mathias Bader

solénoïde, formant ainsi un niveau de compactation supplémentaire de l'ADN.

« Cette représentation est fautive », déclare le professeur Richmond. Son équipe a récemment publié dans les revues *Science*\* et *Nature*\*\* des résultats

Modèle d'un brin d'ADN épais de 30 millièmes de millimètre (image de gauche). Ce modèle est basé sur les observations qui ont été faites de la structure du tétranucléosome (image de droite). Images Nature





Deuxième niveau de compaction. Contrairement à ce que l'on croyait jusqu'ici, la structure en « collier de perles » de l'ADN ne s'enroule pas sous la forme d'une structure en hélice (a) mais en zigzag (b). Images Science

montrant clairement que la structure dite en « collier de perles » de l'ADN n'est pas disposée en hélice mais en zigzag.

La structure en zigzag ne détermine pas seulement les gènes qui sont activés, mais elle a aussi pour conséquence que des gènes très éloignés sur le brin d'ADN se retrouvent soudain à proximité les uns des autres. Les protéines servant au décryptage de l'ADN ou à la régulation de l'expression des gènes sont ainsi en mesure de réguler simultanément et de façon concertée des informations génétiques éloignées.

#### Ancienne controverse

La publication de ces résultats obtenus dans le cadre du Pôle de recherche national « Biologie structurale » met fin à une ancienne controverse scientifique. « Cette structure en zigzag a déjà été observée, il y a vingt ans », explique Thomas Schalch, auteur de l'article paru dans *Nature*. Dans le passé, certains scientifiques avaient déjà privilégié cette hypothèse, mais n'avaient pu la prouver en raison des techniques insuffisamment élaborées de l'époque. Selon le chercheur, il n'est guère possible de différencier à première vue les deux structures, solénoïdale ou en zigzag. Les

rare allusions à une configuration en zigzag ont été imputées aux lacunes techniques ou aux erreurs commises lors des expériences. Le modèle hélicoïdal a finalement été considéré comme juste parce que plus simple.

Le temps consacré à clarifier la dispute scientifique a contribué à la mise au point d'une méthodologie plus pointue. L'étude de la chromatine présente d'énormes difficultés, la principale étant que cette dernière tend à s'agréger *in vitro* en pelotes informes. « Il est ainsi très difficile d'en déterminer la structure », note Timothy Richmond. Ce n'est qu'à la suite du développement de la biologie moléculaire qu'il a été possible de fabriquer des séquences artificielles d'ADN, qui forment avec les histones des structures clairement définies. Les biologistes zurichois ont pu étudier *in vitro* la structure tridimensionnelle du complexe d'histones en utilisant une séquence d'ADN, dont ils savaient qu'elle se fixait particulièrement facilement au complexe d'histones. Ils ont ainsi pu reconstituer le cœur du nucléosome dans des conditions permettant sa cristallisation et en déterminer la structure.

#### Confiance

Comme l'ensemble des résultats se base exclusivement sur des expériences *in vitro*, les sceptiques pensent que la structure en zigzag n'existe pas dans les noyaux cellulaires d'organismes vivants. Mais le professeur est confiant : « Nous sommes persuadés que la chromatine a la même structure dans les cellules vivantes. » Il reste encore à savoir comment une autre protéine, l'histone H1, influence la structure. L'équipe zurichoise n'a pas encore pu

l'étudier, mais un autre travail de Timothy Richmond, publié l'an dernier dans la revue *Science*, montre que l'histone H1 ne modifie pas significativement la structure dite en « collier de perles » de l'ADN.

#### Valeur exceptionnelle pour la biologie

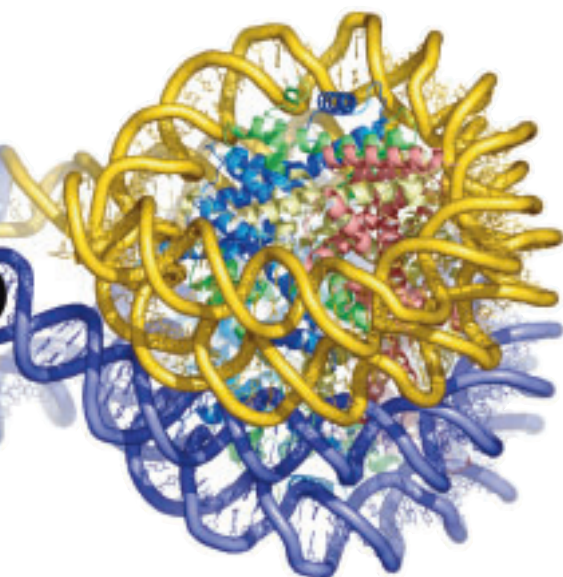
Ces résultats impressionnants sont le fruit de longues années de recherche. Le professeur Richmond travaille déjà sur la structure de l'ADN depuis sa période de post-doctorat à Cambridge, à la fin des années 1970. La résolution de la structure du nucléosome en 1997, à Zurich, a été un événement marquant de ses recherches. Tous ces travaux s'inscrivent dans une optique de recherche fondamentale et ne sont donc guère orientés vers des applications futures. Ils ont en revanche une valeur exceptionnelle pour la biologie et pour la médecine, puisque les histones ont une fonction cruciale pour la régulation de l'expression des gènes. On se rend compte aujourd'hui qu'il ne suffit pas de connaître la séquence d'ADN, mais qu'il importe aussi de comprendre comment cette séquence est organisée dans l'espace.

L'étude des protéines qui structurent l'ADN est donc d'un intérêt majeur, mais a été négligée jusqu'ici : « La plupart des connaissances sur la régulation de l'expression des gènes proviennent d'études de bactéries », relève Timothy Richmond. Contrairement aux organismes plus évolués possédant un noyau cellulaire, l'ADN de celles-ci est pratiquement « nu », ce qui signifie que la régulation des gènes n'est guère influencée par la structure de l'ADN.

Le chercheur est convaincu que l'influence de la structure de l'ADN sur l'expression des gènes des organismes supérieurs a jusqu'ici été sous-estimée par manque de connaissances. Mais la situation est en passe de changer, ce domaine de recherche, l'épigénétique, prenant une importance grandissante. ■

\**Science*, volume 306, pp. 1571-1573

\*\**Nature*, volume 436, pp. 138-141



La structure du tétranucléosome résolue par l'équipe de Tim Richmond montre que les deux nucléosomes empilés l'un sur l'autre sont liés aux deux autres nucléosomes situés en face par un brin d'ADN droit. Les deux piles sont respectivement empilées en sens inverse.