

## 6

# COMMENT LES GÈNES SONT-ILS CONTRÔLÉS DANS NOS CELLULES ?

Chacune de nos cellules renferme exactement la même information génétique. Et pourtant, toutes nos cellules ne se ressemblent pas ! A l'origine de cette diversité ? Des centaines de milliers de séquences contenues dans notre ADN qui sont capables de contrôler l'activité de nos gènes. Focus sur les travaux de recherche d'une équipe de l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon qui étudie comment ces séquences mènent nos gènes à la baguette...

**Depuis deux ans et demi, la Fondation ARC vous soutient dans vos recherches : pourriez-vous nous expliquer le lien entre vos recherches et le cancer ?**

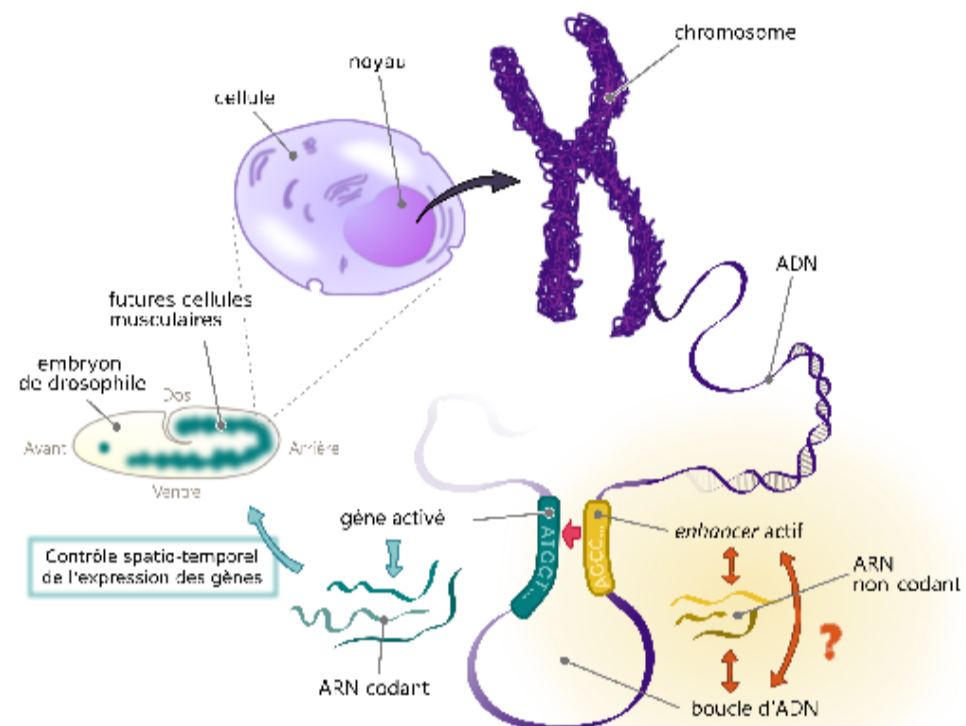
C'est vrai que cela peut paraître surprenant ! Il existe une raison essentielle au soutien de la Fondation ARC à notre recherche fondamentale : pour comprendre pourquoi une cellule dysfonctionne (et trouver comment la soigner), il est indispensable de comprendre comment elle fonctionne.

**Revenons dans le coeur de votre sujet : vous étudiez le contrôle de l'activité des gènes. Mais d'abord, c'est quoi un gène ?**

Les **gènes** sont des petites portions d'ADN qui vont être copiées pour produire des **ARNs messagers**. Ces ARNs « codants » servent de modèle pour la production de **protéines** qui sont les ouvrières de nos cellules. Sans protéines, rien n'est possible !

**En 2003, le séquençage complet de l'ADN humain a été finalisé et nous a révélé que les gènes ne composent que 1% de celui-ci. Alors, à quoi servent les 99 % restants ?**

Les fonctions inscrites dans cet ADN « non-codant » sont complexes et extrêmement variées. Parmi celles-ci, certaines séquences - appelées **enhancers** - permettent de stimuler l'activité d'un gène. Cheffes d'orchestre de nos cellules, ce sont elles qui autorisent un gène à jouer sa partition en lui indiquant les nuances à suivre (piano ou forte) pour produire une protéine au bon endroit, au bon moment et au bon dosage.



### Les enhancers, super organisateur de la cellule

Le génome de la drosophile contient environ 13000 gènes, mais tous ne sont pas exprimés simultanément au sein d'une même cellule : ils sont régulés par les **enhancers**. Nous essayons de comprendre leur rôle, celui de leurs ARNs non-codants et des boucles d'ADN dans le processus d'activation de ces gènes.

**Comment ces chefs d'orchestre parviennent-elles à communiquer avec leurs musiciens ?**

C'est une excellente question et c'est précisément celle que nous nous posons ! Dans nos cellules, deux phénomènes sont observés simultanément quand un gène est activé : la formation de boucles d'ADN et la **production d'ARN non-codants**.

L'ADN peut être vu comme un long fil souple capable de se replier sur lui-même ; la formation de boucle d'ADN permet de rapprocher physiquement un enhancer de son gène cible. Les ARN non-codants, découverts en 2010, sont quant à eux produits par les enhancers. Contrairement aux ARNs codants, ils ne produisent pas de protéines. Leurs fonctions continuent aujourd'hui de faire l'objet de nombreux débats.

C'est la question classique de l'oeuf et de la poule : qui est responsable de quoi ? Autrement dit, quelles relations de causalité sont en jeu entre ces trois phénomènes que sont l'activation des gènes, la formation de boucles et la production d'ARN non-codants ?

**Et concrètement, comment faites-vous pour interroger cette interrelation ?**

Pour savoir comment un chef d'orchestre communique avec ses musiciens, vous pouvez commencer par lui attacher les mains dans le dos ou lui bander les yeux avant d'écouter à nouveau le même morceau. Les différences d'interprétation vous renseignent sur le rôle que joue chaque élément que vous avez substitué au cours de vos essais. Nous faisons exactement la même chose : nous enlevons des petites parties de séquence des enhancers et nous regardons si cela entraîne la non-activation d'un gène et/ou empêche la formation de boucles d'ADN et/ou la production d'ARN non-codants.

**Où en êtes-vous aujourd'hui dans cette recherche ?**

Nous travaillons sur des embryons de mouche. Star des labos, la mouche est un animal bien connu des biologistes et représente un excellent modèle génétique. Depuis la création de notre équipe en 2017, nous avons œuvré au développement de nos propres outils moléculaires et généré de nombreuses mouches génétiquement modifiées. Nous sommes actuellement en cours d'analyse de nos résultats... encore un peu de patience !