

L'«ADN chef d'orchestre» met en musique plusieurs gènes à la fois

On pensait que chaque gène avait son propre «régulateur». Pour la première fois, des chercheurs genevois ont identifié un tel interrupteur qui agit en fait sur plusieurs gènes à la fois, situés à bonne distance les uns des autres sur le chromosome.

Un seul interrupteur pour une demi-douzaine de gènes. La découverte récente des chercheurs de l'équipe de Denis Duboule, professeur au Département de zoologie et de biologie animale, bouleverse l'idée traditionnelle du fonctionnement du génome. Les scientifiques ont longtemps considéré que chaque gène a, près de lui, une séquence d'ADN «perso», lui indiquant dans quelles cellules et à quel moment il doit s'activer. Si cette vision n'est pas fautive – elle reste valable dans de nombreux cas –, elle est devenue incomplète, sinon simpliste à en croire l'article paru dans la revue *Cell* du 2 mai dernier. Les chercheurs genevois y décrivent une portion de code génétique, baptisée GCR, responsable, à elle seule, de l'expression de quatre gènes, appartenant tous à un complexe appelé *HoxD* et qui compte au total plus d'une douzaine de gènes, ces derniers sont impliqués dans le développement des doigts ainsi que des organes génitaux externes. Mieux: deux autres gènes situés dans la même région chromosomique, *Lunapark* et *Evx2*, sont eux aussi contrôlés par le GCR, alors qu'ils ne ressemblent en rien aux *HoxD* – ni dans leur structure, ni dans leur fonction. «Cela faisait des années que nous cherchions les séquences responsables de l'expression des *HoxD* dans les doigts», explique François Spitz, assistant et cosignataire de l'article avec Denis Duboule et Federico

Gonzalez. *Nous avons observé que ces gènes entrent en action de manière synchronisée. Il devait donc exister un interrupteur général pour toute la famille. Nous l'avons enfin trouvé, mais, à notre surprise, il agit sur une zone et un ensemble de gènes plus grands que prévu. Nous ignorons toujours comment il fonctionne précisément, mais nous allons pouvoir commencer à l'étudier.* Selon les dernières théories, il se pourrait bien que l'ensemble du génome soit divisé en vastes territoires mis en musique par des chefs d'orchestre dont le GCR serait le premier représentant connu.

Rôle de tampon

A l'instar des *HoxD*, c'est dans les doigts que sont exprimés *Lunapark* et *Evx2*. Cependant, les protéines que produisent ces deux gènes ne semblent jouer aucun rôle dans la morphogenèse de ces membres. «Nous avons remarqué que le fait d'introduire un gène supplémentaire entre le GCR et les *HoxD* avait comme effet de réduire l'intensité de l'expression de ces derniers», note François Spitz. *Lunapark* et *Evx2* pourraient donc simplement jouer le rôle de tampon. Ils détournent à leur profit une partie des signaux envoyés par le GCR pour éviter que les gènes *Hoxd* ne soient surexprimés et ne provoquent des malformations lors du développement des doigts et des organes génitaux externes.» Autre curiosité: dans toutes les espèces animales testées à ce jour, on retrouve une séquence très homologue

au GCR en amont du groupe *Lunapark-Evx2-HoxD*. Elle existe chez les mammifères, les oiseaux, les amphibiens, le coelacanth (véritable fossile vivant, intermédiaire entre les poissons et les animaux munis de doigts), et différents poissons. Cela signifie que cette séquence ADN a traversé les centaines de millions d'années d'évolution qui séparent ces espèces sans beaucoup varier.

Une complexité vitale

Une différence pourtant: chez les mammifères, le GCR entre en fonction dans les doigts et dans le système nerveux. Chez les poissons, en revanche, la séquence analogue au GCR n'est active que dans le système nerveux. «Il s'est sans doute produit quelque chose au cours de l'évolution entre les poissons et les tétrapodes qui a donné au GCR une nouvelle compétence, explique François Spitz. Il a acquis la capacité d'activer les gènes *HoxD* au bout des nageoires qui ont ensuite créé quelque chose d'inédit: les doigts. C'est bien sûr une vision un peu schématique car les différences entre une nageoire et une main sont le résultat de l'action de très nombreux gènes. Il faut bien se dire que le génome n'a pas été pensé ni optimisé pour chaque espèce. C'est un gigantesque mécano formé d'ajouts opportuns, de déplacements heureux, de remodelages et de duplications qui se sont accumulés au cours des âges. C'est cette complexité, mais finalement aussi cette souplesse qui permet à la vie d'évoluer.»

Anton Vos

<http://www.unige.ch/sciences/biologie/biani/duboule/index.htm>