

Gènes sans frontières : un contrôle global de l'activité transcriptionnelle à l'échelle de plusieurs gènes

François Spitz

Department of Zoology and Animal Biology and NCCR Frontiers in Genetics, University of Geneva, Sciences III, Quai Ernest Ansermet 30, 1211 Genève 4, Suisse.
Francois.Spitz@zoo.unige.ch



> Un gène est généralement décrit comme un ensemble composé d'une unité transcrite et d'éléments régulateurs (promoteurs, *enhancer* et *silencer*) qui agissent de concert pour déterminer de manière précise l'expression du gène en temps, place et quantité voulus. Pour échapper à l'effet des *enhancers* ou *silencers* de ses voisins, un gène est flanqué d'éléments «isolants» qui définissent des frontières à l'action des *enhancer/silencers* (Figure 1A). Les gènes

sont alors essentiellement exprimés de manière autonome même s'il existe des cas de chevauchement physique entre plusieurs gènes (Figure 1B). Ce modèle d'un génome structuré gène par gène vient d'être remis en cause par plusieurs études qui ont comparé de manière globale les profils d'expression des gènes en fonction de leur localisation génomique [1-3]. Chez le nématode, la mouche et l'homme, les gènes adjacents ont ten-

dance à avoir le «même» profil d'expression. Les régions de co-expression ainsi définies contiennent plusieurs gènes distincts (jusqu'à 20) et ne correspondent pas aux classiques complexes multigéniques produits par la duplication d'un gène ancestral (qui partagent souvent les séquences régulatrices héritées de leur ancêtre commun). Selon les auteurs de ces travaux, le génome serait donc composé de vastes domaines de co-expression comprenant plusieurs gènes (Figure 1C). Mais quels sont les mécanismes et les éventuelles fonctions associés à ces domaines d'expression globale ?

Les gènes *HOX* sont regroupés en complexes multigéniques, cette organisation étant liée à leur fonction d'«architectes» du développement de l'embryon le long de son axe antéro-postérieur [4]. Au cours de l'évolution, les gènes situés dans la partie 5' du complexe *HoxD* ont été recrutés pour participer à la formation des membres: ils sont notamment tous exprimés dans la partie distale qui formera les doigts. Plusieurs travaux de notre laboratoire ont montré que cette co-expression dépendait de l'action globale et non spécifique d'un *enhancer* commun. Nous avons récemment identifié cet *enhancer* et montré qu'il définissait en fait une région semblable aux domaines de co-expression décrits dans les expériences d'analyse globale d'expression génique [5]. Les deux gènes adjacents au complexe *HoxD*, *Evx2* (à 8 kb de *Hoxd13*) et *Lunapark* (*Lnp*, à 90 kb),

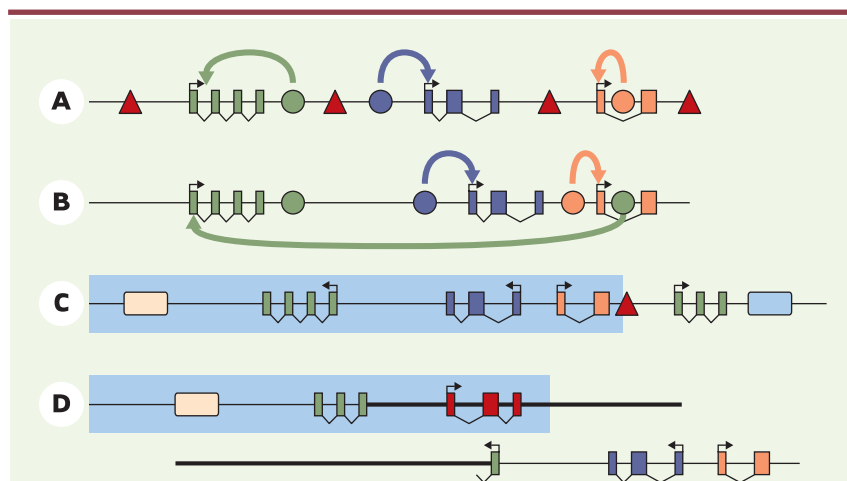


Figure 1. Organisation des gènes au sein du génome. **A.** Un génome structuré en gènes autonomes séparés par des éléments frontières (triangles rouges). **B.** Dans certains cas, gènes et éléments régulateurs sont physiquement enchevêtrés. Dans ce cas, la spécificité des *enhancer* (cercles) pour un gène est déterminée par des interactions préférentielles entre *enhancer* et promoteurs (rectangles). **C.** Le génome est composé de domaines de co-régulation (zone tramée bleu clair) définis par des éléments régulateurs qui imposent à tous les gènes situés dans ces domaines un profil d'expression commun (outre leur profil propre). Les limites de ces domaines peuvent être fixées par des éléments de type frontière. **D.** Un réarrangement chromosomique intervenant dans un domaine de régulation a des conséquences qui ne se limitent pas à la mutation du gène (vert) situé au point de cassure: perte d'expression pour les gènes qui sortent du domaine de co-régulation (bleu et orange), gain d'expression pour les gènes (rouge) qui se retrouvent maintenant dans la zone d'action de l'élément global.

sont exprimés dans la partie distale des membres, avec un profil et une séquence d'activation semblables à ceux de *Hoxd13*. De plus, *Evx2* et *Lnp* sont co-exprimés dans certaines régions du système nerveux. Une étude fonctionnelle et systématique par transgénèse des 700 kb autour de ce locus a identifié en amont de *Lnp* (à 250 kb de *Hoxd13*) une séquence capable d'activer un gène rapporteur dans les membres et le système nerveux, lieux d'expression de *Hoxd13* ou *Evx2* et *Lnp*. La perte d'expression d'*Evx2* et de *Hoxd13* dans le cas de la mutation *Ulnaless* - une inversion chromosomique qui sépare *Evx2* et *HoxD* de cet *enhancer* - montre que celui-ci est effectivement impliqué dans l'expression de ces gènes. Cette *global control region* (GCR) définit un domaine de co-expression qui contient les gènes *Lnp*, *Evx2* et *Hoxd13* à *Hoxd10*, et tout gène inséré dans cette région tombe sous l'influence du GCR et adopte le profil d'expression correspondant [6]. L'introduction de gènes supplémentaires dans la zone d'action du GCR se traduit par une diminution du niveau d'expression des gènes les plus éloignés [7]: ce phénomène de compétition suggère qu'un domaine de co-expression ne se limite pas à une région de chromatine ouverte [2], favorisant passivement l'expression des gènes situés à l'intérieur, mais qu'il doit y avoir interaction entre les promoteurs des gènes et des éléments *enhancer* du GCR. Cependant, l'extrême conservation du GCR chez différents mammifères (> 95% sur plusieurs kb) et plus généralement chez les vertébrés, va bien au-delà de ce que l'on s'attendrait à voir pour un *enhancer* classique [5]. Et certaines des régions les plus conservées ne semblent pas avoir d'effet activateur direct. Leur rôle pourrait donc être d'organiser (au niveau de la chromatine ? d'une localisation particulière dans le noyau ?) le locus autour du GCR pour permettre aux *enhancer* présents d'agir à distance sur plusieurs gènes. Qu'en est-il de l'importance fonctionnelle de ces domaines ? Une vision extrême consisterait à y voir un

«choix» évolutif permettant d'organiser le génome en de vastes opérons pour assurer la co-expression de protéines participant à la même fonction. Cependant, contrairement au gène *Hoxd13*, ni *Lnp*, ni *Evx2* ne semblent avoir de fonction importante dans les membres. Alors pourquoi ces deux gènes ont-ils conservé cette expression au cours de l'évolution ? Pour activer *Hoxd13* dans les membres, le GCR doit être capable d'agir sur l'intervalle entier; il active donc de façon «ectopique» *Lnp* et *Evx2*, qui doivent rester proches du GCR, car celui-ci est nécessaire à leur expression dans le système nerveux où ces gènes sont importants. De telles expressions «ectopiques» n'auraient le plus souvent pas d'effet et les éléments frontières (*insulator*) ne seraient présents que dans les quelques cas où l'activation d'un gène par les éléments voisins serait trop délétère. Les régions de co-régulation seraient donc une conséquence indirecte de l'enchevêtrement inextricable entre les gènes et leurs éléments régulateurs dispersés: un seul gène serait fonctionnellement important et l'expression de ses voisins ne serait qu'une conséquence «passive» (le contrôle de l'expression des gènes ne serait donc pas nécessairement aussi strict que ce que l'on pourrait penser). Il est aussi possible que l'expression de *Lnp* et *Evx2* ait une fonction dans les doigts, non pas *via* les protéines correspondantes, mais parce qu'elle titrerait l'effet *enhancer* du GCR sur le gène *Hoxd13*. Cet ajustement du niveau d'expression d'un gène précis pourrait expliquer le maintien des domaines de co-expression au cours de l'évolution; à l'inverse, les éléments comme le GCR pourraient permettre à un gène d'acquies «facilement» de nouveaux domaines d'expression où exercer potentiellement de nouvelles fonctions. Le profil d'expression d'un gène va ainsi dépendre autant de sa fonction propre que de celle de ses voisins, du fait notamment de l'action globale sur de vastes domaines chromosomiques d'éléments de type GCR mais aussi de la

simple présence de voisins susceptibles de moduler son niveau d'expression. Cette interdépendance entre gènes faisant partie d'un domaine de co-régulation doit nous amener à reconsidérer ce qu'est un gène, ou tout au moins la façon dont nous nous le représentons physiquement, et à absolument tenir compte du contexte génomique de manière plus vaste, que ce soit pour comprendre son mode de fonctionnement ou les effets d'une anomalie génétique (Figure 1D). ♦ **Genes without borders**

RÉFÉRENCES

1. Lercher MJ, Urrutia AO, Hurst LD. Clustering of housekeeping genes provides a unified model of gene order in the human genome. *Nat Genet* 2002; 31:180-3.
2. Spellman PT, Rubin GM. Evidence for large domains of similarly expressed genes in the Drosophila genome. *J Biol* 2002; 1: 5.
3. Roy PJ, Stuart JM, Lund J, et al. Chromosomal clustering of muscle-expressed genes in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2002; 418: 975-9.
4. Duboule D, Sordino P. Des nageoires aux membres: l'apport de la génétique moléculaire du développement dans l'étude de l'évolution des morphologies chez les vertébrés. *Med Sci* 1996;12:147-54.
5. Spitz F, Gonzalez F, Duboule D. A global control region defines a chromosomal regulatory landscape containing the *HoxD* cluster. *Cell* 2003; 113: 405-17.
6. Kondo T, Duboule D. Breaking colinearity in the mouse *HoxD* complex. *Cell* 1999; 97: 407-17.
7. Monge I, Kondo T, Duboule D. An enhancer-titration effect induces digit-specific regulatory alleles of the *HoxD* cluster. *Dev Biol* 2003; 256: 212-20.