

Régulation génétique

Des généticiens ont découvert le rôle du contrôle de l'expression des gènes dans les symptômes d'une maladie rare.

Les malades atteints du syndrome *ICF* (40 cas répertoriés dans le monde, dont trois en France) ont, d'une part, des anomalies faciales, tels des yeux écartés, des oreilles basses et une base du nez aplatie, et, d'autre part, des défenses immunitaires diminuées. De plus, au microscope, l'observation du caryotype (la carte des chromosomes) révèle que certains chromosomes sont plus allongés que ceux d'une cellule normale.

L'équipe d'Évani Viegas-Péguignot, de l'INSERM, en collaboration avec des équipes américaines, danoises et anglaises, a étudié les modifications génétiques liées à ce symptôme et localisé le

gène anormal dont la mutation explique ces symptômes : il s'agit du gène codant une enzyme, nommée méthyltransférase 3B, qui fixe ou retire des groupes méthyle ($-CH_3$) sur l'ADN. De surcroît, l'isolement de ce gène a permis une compréhension plus précise du contrôle de l'expression des gènes.

Une cellule a dans son noyau l'ensemble de l'information génétique, codée sous forme d'ADN, nécessaire au bon fonctionnement de l'ensemble de l'organisme ; cela signifie qu'une cellule, par exemple une cellule du foie, a également les gènes utilisés par un neurone ou par un globule blanc. Pourtant, au cours de son développement, pour acquérir sa forme et ses fonctions, la cellule n'exploite qu'une partie de son ADN. De plus, les gènes s'expriment, c'est-à-dire enclenchent la formation de protéines, selon une séquence temporelle qui dépend de l'organe à fabriquer. Les gènes «reconnaissent» le moment où ils doivent s'exprimer grâce au processus de méthylation, notamment dû à la méthyltransférase 3B.

On connaît trois autres enzymes qui ont la même fonction. Certaines assu-

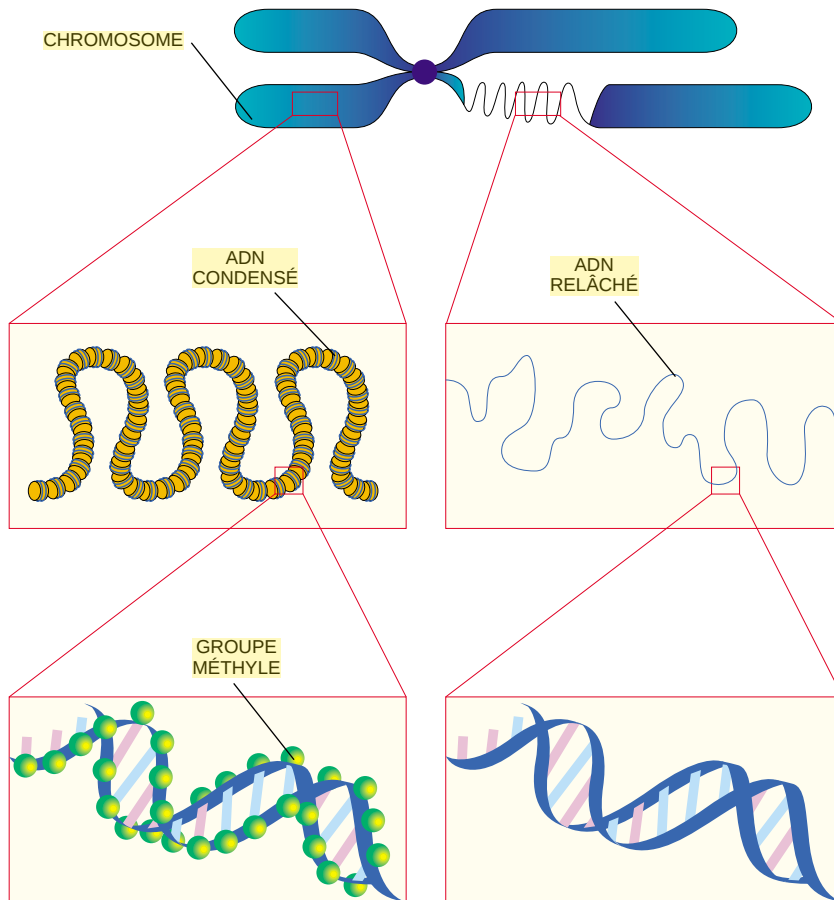
rent la maintenance de la méthylation, par exemple lorsque l'ADN déjà méthylé se duplique pendant la division cellulaire, d'autres, telle la méthyltransférase 3B, fixent des groupes méthyle sur l'ADN qui en est dépourvu. Comment cette méthylation contrôle-t-elle les gènes ? Comment la mutation entraîne-t-elle les symptômes décrits ?

Par leur affinité avec des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, les groupes méthyle favorisent la condensation, c'est-à-dire le repliement et l'agglutination, de la région d'ADN à laquelle ils sont fixés. Les gènes méthylés sont enfouis et inaccessibles, tandis que les gènes non méthylés restent exposés aux enzymes, et les gènes s'expriment. Outre ce contrôle direct, la méthylation intervient également dans l'expression des gènes en favorisant la formation d'hétérochromatine : gendarme de l'ADN, cette hétérochromatine empêche l'expression des gènes avec lesquels elle est en contact. Un défaut de méthylation nuit à la formation de l'hétérochromatine.

Dans le syndrome *ICF*, l'absence de cette enzyme empêche la condensation de l'ADN, les chromosomes sont donc plus allongés. Ils sont plus fragiles et se rompent facilement : les remaniements chromosomiques anar- chiques, tels des délétions, des duplications et des échanges d'ADN entre chromosomes, sont fréquents et perturbent le bon fonctionnement des cellules, notamment des globules blancs qui produisent moins d'anticorps : le système immunitaire des malades est défectueux.

Ces mécanismes de méthylation participent également du bon développement de l'embryon. Au moment de sa formation, l'œuf reçoit les gènes méthylés – ou non – de ses parents. Au bout de la première semaine, lorsqu'il s'implante dans la muqueuse utérine, la totalité de son génome est déméthylé, «mis à nu», puis reméthylé selon un schéma adapté au développement de l'embryon. La méthyltransférase 3B est particulièrement active dans ce processus de reméthylation : lorsqu'elle est anormale, la croissance est perturbée et des malformations, par exemple faciales, apparaissent.

Ces résultats ont permis l'élaboration d'un test fiable de dépistage prénatal du syndrome *ICF*. Cette maladie appartient à un genre nouveau de maladies, dites à composante épigénétique, où la mutation d'un gène n'est pas la cause directe du dysfonctionnement : ici, la protéine défectueuse n'est qu'un intermédiaire dans les conséquences de la mutation.



Les chromosomes d'une cellule sont une forme condensée de l'ADN (en bleu). Cette condensation requiert la méthylation de l'ADN (à gauche), qui augmente ainsi son affinité avec des protéines de repliement (en orange). La mutation du gène de l'enzyme méthyltransférase 3B empêche cette méthylation : l'ADN non méthylé (à droite) est relâché et les chromosomes en sont fragilisés.