

fossile atteste l'existence il y a 750 millions d'années au moins. Les formes primitives de vie dont descendent à la fois les humains et les amibes ont vécu entre le Paléopro-térozoïque et le Mésoproterozoïque, il y a plus d'un milliard d'années, et ont été les premiers organismes à porter un gène *HD*, même s'il était un peu différent du gène humain.

Aujourd'hui, des amibes *D. discoideum* vivent dans la terre et les feuilles mortes du sol forestier, où elles se nourrissent de bactéries. En 2009, les données génétiques engrangées ont permis à l'équipe de Miguel Andrade-Navarro, du centre Max-Delbrück de médecine moléculaire, à Berlin, de mettre en évidence l'existence d'un gène *HD* chez ces amibes. Les chercheurs ont constaté qu'une différence entre ce gène et le gène humain est qu'il ne comporte pas de triplet C-A-G. Pour autant, il s'est révélé jouer un rôle déterminant dans une étape clé de la vie de *D. discoideum* : il permet aux amibes individuelles de se joindre à d'autres pour former une entité pluricellulaire nommée pseudoplasmodium.

En 2011, Michael Myre et James Gusella, de l'hôpital général du Massachusetts, aux États-Unis, ont montré que le gène régule plusieurs processus cellulaires vitaux de ces amibes, dont le passage au stade pluricellulaire. Privées du gène *HD*, des cellules isolées se déplacent difficilement et sont incapables de s'agréger à d'autres. Une fois constituée, cette société d'amibes résiste mieux à une pénurie alimentaire ou à un environnement difficile qu'un individu isolé.

À la recherche des premières répétitions

En fait, le gène *HD* remplit de nombreuses fonctions dans la vie des amibes. Une équipe de l'université Johns Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, a montré que ce gène contrôle à quel moment ces organismes se reproduisent et qu'il régule leur réponse aux stimuli environnementaux les incitant à se rapprocher de ressources alimentaires. Et, dans notre laboratoire,

Plus le système nerveux de l'animal est élaboré, plus les répétitions dans le gène sont nombreuses

nous avons mis en évidence que la version de *Dictyostelium* du gène *HD* protège des cellules mammifères contre des stimuli qui déclenchent la mort cellulaire.

L'apparition des amibes a précédé de loin la séparation, il y a plus de 540 millions d'années, des eumétazoaires (c'est-à-dire tous les animaux sauf les éponges et autres placozoaires) en deux branches : les protostomiens, qui comprennent les arthropodes (insectes, crustacés, tardigrades...) et les mollusques ; et les deutérostomiens, qui ont donné les premiers vertébrés – les poissons, oiseaux, amphibiens, reptiles, mammifères, primates et les humains modernes. Seuls les deutérostomiens présentent des répétitions du triplet C-A-G dans la région du gène où se trouve la mutation à l'origine de la maladie de Huntington humaine (voir la figure pages suivantes).

En 2008, nous avons montré que le gène *HD* a commencé à acquérir des triplets C-A-G dans une branche ancienne de deutérostomiens, les échinodermes (l'oursin *Strongylocentrotus purpuratus*, par exemple). En collaboration avec des bio-informaticiens de l'université de Milan, nous avons déchiffré la séquence d'ADN du gène *HD* de l'oursin et identifié deux triplets C-A-G dans la partie initiale du gène.

La séquence d'ADN de cet organisme est cependant différente de la séquence humaine. Même si les oursins ont un système nerveux primitif, le gène est surtout exprimé au sein de tissus non neuronaux. Son absence du système nerveux suggère qu'au départ, le gène *HD* et ses deux triplets C-A-G n'ont pas joué de rôle important dans le système nerveux. La recherche sur les triplets C-A-G chez des protostomiens n'en est encore qu'aux premiers stades, mais il est clair qu'ils étaient rares (les abeilles ne présentent par exemple qu'un seul triplet C-A-G). Dans la plupart des cas, les gènes de ces lignées animales ne comportent qu'un seul triplet C-A-G.

À la fin des années 2000, notre laboratoire a séquencé les gènes *HD* d'autres deutérostomiens. La séquence la plus surprenante fut celle de l'amphioxus, un organisme de la famille des Céphalo-chordés, que nous avons étudié avec l'équipe de Mario Pestarinos, de l'université de Gênes. La biologie de ce petit animal marin ressemblant à un poisson

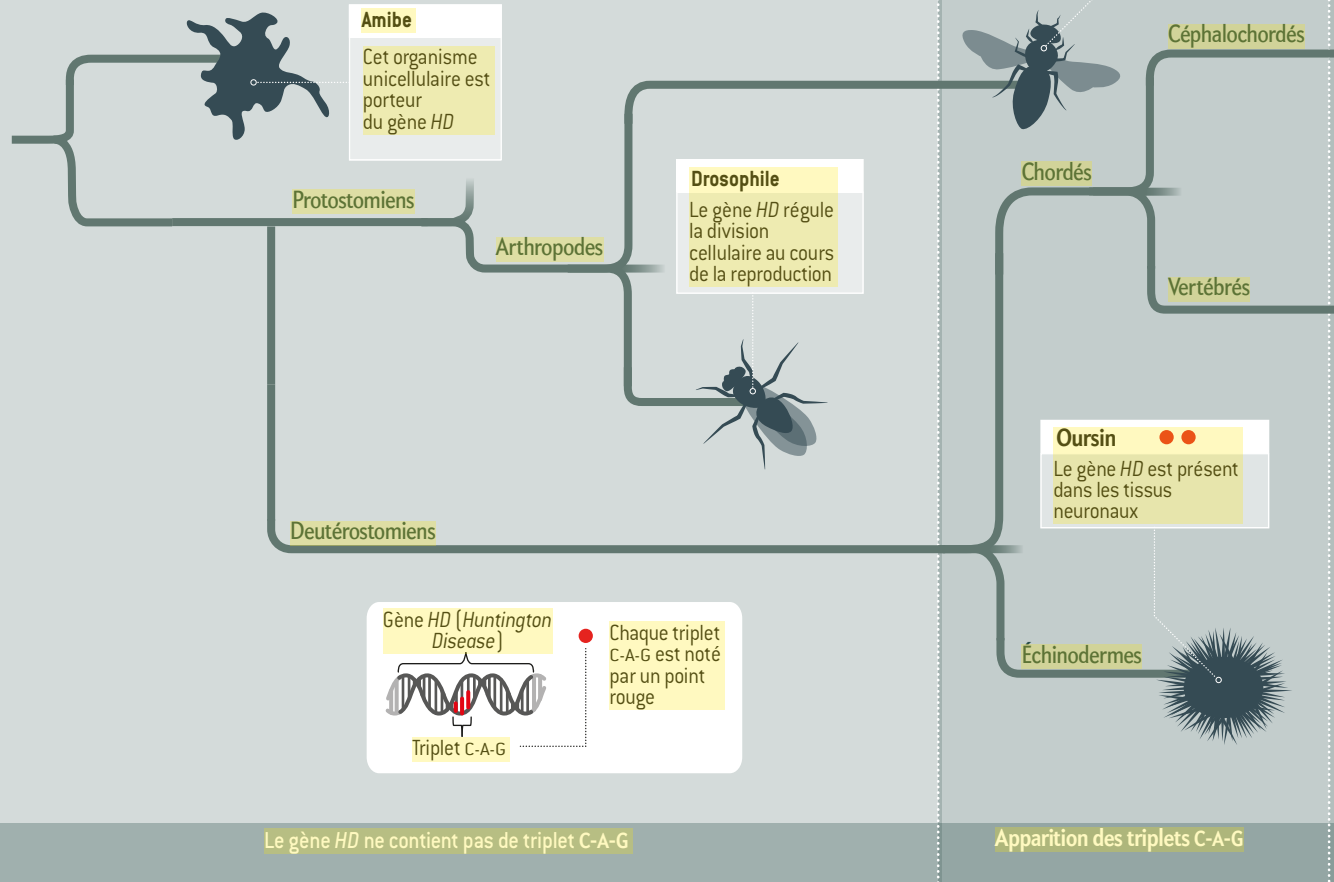
■ LES AUTEURES



Chiara ZUCCATO et Elena CATTANEO sont professeures de pharmacologie au département de biosciences de l'université de Milan, en Italie.

PETITE GÉNÉALOGIE DU GÈNE *HD*

Qu'avons-nous en commun avec l'humble amibe ? Notamment le gène *HD*, transmis par notre ancêtre commun il y a plus d'un milliard d'années. Chez l'humain, quand ce gène porte dans sa séquence une répétition excessive d'un motif – le triplet de nucléotides C-A-G –, il déclenche la maladie de Huntington. Or, au cours de l'histoire de la vie, le gène *HD* semble avoir joué un rôle dans le développement du système nerveux, puis dans la formation de systèmes nerveux complexes. L'arbre de la vie révèle ainsi que les rôles biologiques qu'il a joués se sont multipliés à mesure que les triplets C-A-G se répétaient dans sa séquence au fil des centaines de millions d'années d'évolution de la vie.



marque un tournant dans l'évolution du développement du système nerveux : une structure neurale polarisée s'étend de l'avant à l'arrière de l'animal. L'avant de cette structure s'est différencié en une sorte de petit sac, que l'on interprète comme un précurseur du cerveau.

Comme chez les oursins, la séquence du gène *HD* de l'amphioxus porte deux triplets C-A-G voisins. Mais cette fois, la séquence de nucléotides qui encadre la paire est similaire à celle des vertébrés, y compris l'homme ; en outre, la protéine codée par ce gène se trouve essentiellement dans le tissu neuronal, suggérant que cette différence a contribué à la formation du cerveau primitif.

Les chercheurs ont alors étudié les génomes de vertébrés. Ils se sont ainsi aperçus que plus le système nerveux de l'animal était élaboré, plus les répétitions de triplets C-A-G étaient nombreuses – le nombre maximal étant atteint chez les humains. Ce constat est le fruit de l'examen d'espèces plus ou moins proches de l'humain, telles que les bovins (15 triplets), les cochons (12), les chiens (10), les souris (7) et les opossums (6). Le nombre de triplets varie aussi d'un individu à l'autre au sein de diverses espèces, notamment les primates.

L'apparition des vertébrés marque le début d'un nouveau chapitre de l'évolution du système nerveux. Leur cerveau se développe à partir d'une structure

creuse, le tube neural, qui se forme chez l'embryon puis se développe en cerveau. En 1997, l'équipe de Marcy MacDonald, de l'hôpital général du Massachusetts, a découvert que le gène *HD* intervient dans la formation du tube neural. Une avancée que notre équipe a confirmée et étendue en 2012 en montrant que le gène contribue *in vitro* au développement d'une structure ressemblant à un tube neural.

Entre-temps, d'autres lignes de recherche ont révélé un autre rôle de la répétition des triplets C-A-G : améliorer la cognition ! Ces découvertes découlent en partie des efforts lancés dans les années 1970 pour identifier le gène responsable de la maladie de Huntington. En 1993, la