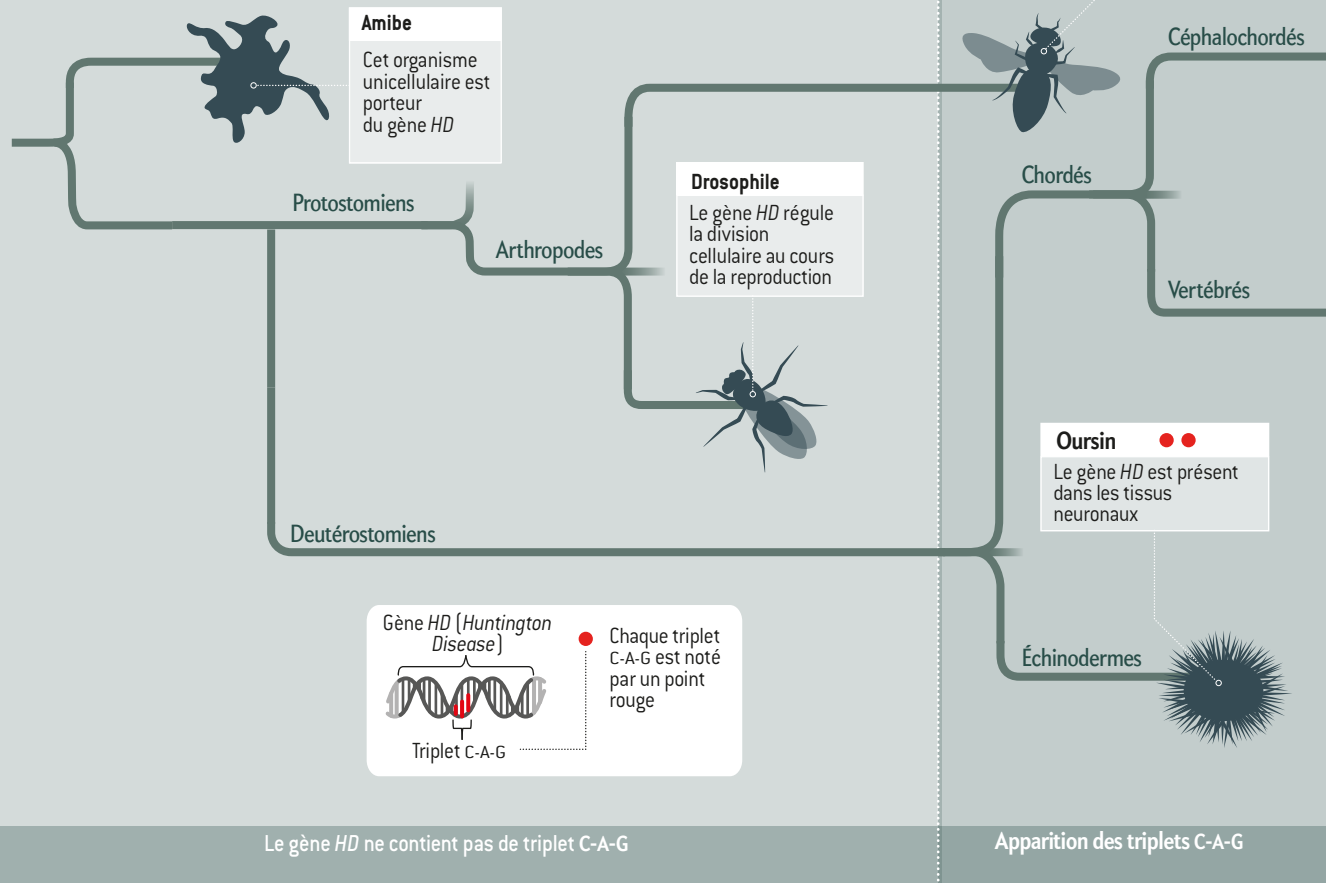


PETITE GÉNÉALOGIE DU GÈNE *HD*

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.

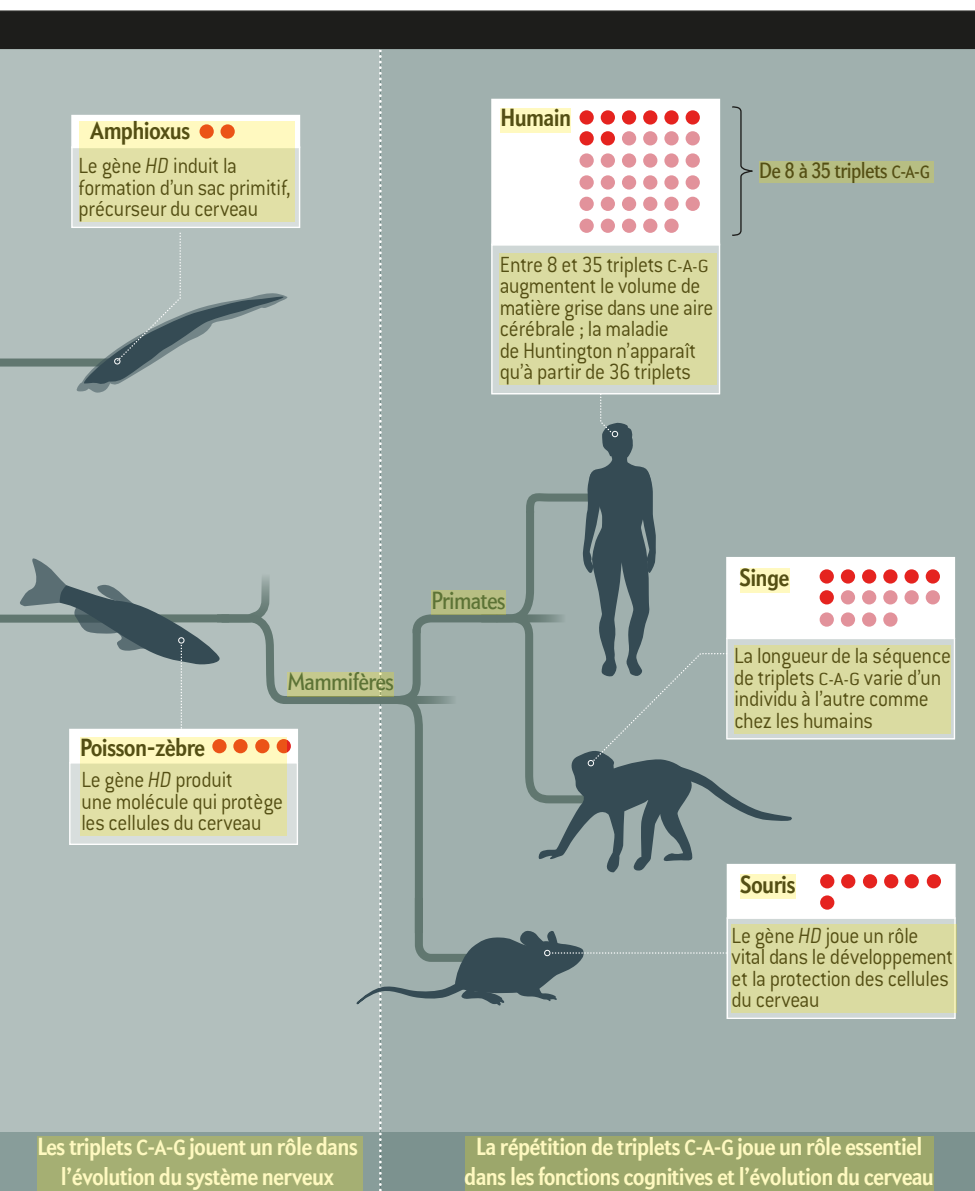
Comme chez les oursins, la séquence du gène *HD* de l'amphioxus porte deux triplets C-A-G voisins. Mais cette fois, la séquence de nucléotides qui encadre la paire est similaire à celle des vertébrés, y compris l'homme ; en outre, la protéine codée par ce gène se trouve essentiellement dans le tissu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



que la glutamine, l'acide aminé codé par le triplet C-A-G, favorise les liaisons avec d'autres protéines. Après ces découvertes, cependant, les recherches sur la fonction des répétitions non pathologiques de triplets se sont arrêtées. À l'époque, ces motifs et d'autres séquences étaient vus comme de l'« ADN poubelle », *a priori* sans fonction.

Mais en 2008, John Fondon, qui travaille désormais à l'université du Texas, à Arlington, ainsi que David King, de l'université du Sud de l'Illinois, à Carbondale, ont relancé l'idée que le triplet interviendrait dans le développement et l'évolution du système nerveux, et que sa répétition dans le cerveau y améliorerait la cognition et les aptitudes aux relations sexuelles et à d'autres interactions sociales.

Plus de triplets, plus de matière grise

Des preuves expérimentales obtenues depuis appuient ces hypothèses : ainsi, selon une étude menée en Colombie Britannique, 1 individu sur 17 porte une copie « intermédiaire », c'est-à-dire une version du gène *HD* contenant entre 27 et 35 répétitions du triplet – un nombre élevé sans être pathologique. Une telle personne aura tendance à avoir plus de neurones dans le pallidum dorsal, une région du cerveau qui gouverne la planification et le contrôle des mouvements et intervient dans des processus cognitifs supérieurs. En étudiant des neurones en culture, notre laboratoire a aussi montré qu'un nombre élevé de triplets conduit à des pseudo-systèmes nerveux plus élaborés (voir l'encadré page 66).

En fait, les porteurs asymptomatiques du gène *HD* défectueux présentent aussi un fonctionnement cognitif de haut niveau. En 2012, Carsten Saft et Christian Beste, de l'université de la Ruhr, à Bochum, en Allemagne, ont constaté que de telles personnes avaient, dans certains tests visuels ou sensoriels, de meilleures performances que des sujets non porteurs.

Des recherches ont aussi exploré les fonctions spécifiques du gène *HD* dans le cerveau. Toujours avec des neurones en culture, nous avons découvert que le gène non défectueux rend les neurones plus robustes et plus résistants au stress. Inversement, d'autres biologistes ont montré que l'inactivation du gène dans le cerveau de souris induit la mort des cellules et

génétiennne Nancy Wexler et les 57 autres chercheurs d'une collaboration internationale, le Groupe de recherche collaborative sur la maladie de Huntington, ont isolé le gène *HD* humain sur le chromosome 4 et l'ont séquencé. Le groupe a ainsi ouvert la voie à la découverte du seuil fatidique de 36 répétitions de triplets C-A-G à partir duquel la maladie se déclenche.

Un an après, David Rubinsztein, un généticien de l'université de Cambridge, a publié un travail suggérant que, chez les personnes saines, la région du gène portant la répétition des triplets tend à s'allonger lors la transmission aux descendants. Et la même année, le Prix Nobel Max Perutz, de l'université de Cambridge, a montré