

## Faut-il séquencer le poisson-lune ? WAGR nous y convie

Non seulement le poisson *Fugu rubripes* a une chair succulente – tous les Japonais vous le diront – mais il a aussi le génome le plus « zen » de tous les vertébrés. C'est pourquoi, après avoir eu l'idée de s'attaquer au génome du nématode *Caenorhabditis elegans*, Sydney Brenner décida, il y a quelques années, d'explorer le génome de ce diodon, si épuré qu'il est 7,5 fois plus petit que celui des mammifères avec 400 Mb seulement, malgré un nombre équivalent de gènes. Dans sa « Fugu story » [1], Bertrand Jordan avait fait valoir tout le profit espéré de l'analyse moléculaire de ce génome remarquablement compacté dans lequel les distances intergéniques et la taille des introns sont réduites au minimum. Evidemment, les 1 500 millions d'années qui nous séparent de ce dangereux animal (il recèle dans ses entrailles un poison foudroyant), pouvaient nous faire redouter quelques modifications dans la structure des gènes et dans leur distribution. Effectivement, certaines constatations suscitérent l'an passé des réserves sur la pertinence de l'étude du génome de ce poisson-lune (ou poisson-lanterne), dont les régions synténiques n'étaient peut-être pas suffisamment conservées pour nous éclairer sur la structure du génome humain [2]. Toutefois, le séquençage complet de la région synténique correspondant à la délétion responsable du syndrome WAGR (*Wilms' tumor, aniridia, genito-urinary abnormalities, mental retardation*), réalisé par des collaborateurs de S. Brenner à Cambridge (Royaume-Uni), montre combien ce modèle peut se révéler utile [3]. La région du WAGR s'étend sur 1,5 Mb et contient les gènes *PAX6* (*m/s* 1992 n°2, p. 181, et [4]) et *WT1* (*m/s* 1998

n°2, p. 238; n°3, p. 364 et [5]). Très conservés au cours de l'évolution, ces gènes sont essentiels durant le développement embryonnaire. Ils engendrent de nombreuses protéines isoformes et doivent être contrôlés à distance par un système de régulation complexe encore mal défini. En criblant une banque de cosmides du *Fugu*, la région analogue à celle du WAGR a pu être identifiée à partir de trois cosmides mesurant moins de 100 kb. La conservation y est remarquable: on retrouve les trois gènes orthologues des gènes humains qui y furent isolés: *WT1*, *RCN1* et *PAX6*, ce qui laisse supposer qu'il n'en existe pas d'autres dans cette région chez les mammifères. Le gène *RCN1*, récemment identifié chez l'homme et codant pour la réticulocalbine est transcrit ici de façon opposée, comme dans le génome humain, preuve du maintien de l'ordre des gènes et aussi de leur orientation. Il a été démontré que le gène humain *WT1*, grâce à l'utilisation combinée d'épissages alternatifs, de maturation de l'ARN et de sites d'initiation de la transcription, peut engendrer 16 protéines isoformes. Le *Fugu* n'en peut produire que deux, ce qui pourrait impliquer que *WT1* ait un double rôle chez l'ensemble des vertébrés, mammifères ou non. La multiplication des isoformes est peut-être en relation avec l'évolution vers une plus grande complexité de l'appareil génito-urinaire chez les mammifères. Quant à l'étude comparative des *PAX6* (chez certains poissons et souris et chez l'homme), des séquences identiques, non codantes, situées dans des positions homologues, subsistant chez le *fugu*, ainsi que l'absence de *wobble*\* suggère que ces séquences ont une fonction régula-

trice. Faut-il séquencer entièrement le génome du *Fugu*? Indiscutablement, ce travail est une incitation supplémentaire à la génomique comparative pour l'étude des régions synténiques conservées, l'identification des séquences régulatrices, la recherche de nouveaux gènes, et en fin de compte, la recherche de la nature de tout cet ADN intergénique apparemment superflu dont nous continuons à ignorer la signification.

S.G.

\* Association d'un même ARNt à deux codons différents.

1. Jordan B. Fugu story. *Med Sci* 1994 ; 10 : 1154-6.
2. Gilley J, Armes N, Fried M. Fugu genome is not a good mammalian model. *Nature* 1997 ; 385 : 305-6.
3. Miles C, Elgar G, Coles E, Kleinjan DJ, van Heyningen V, Hastie N. Complete sequencing of the *fugu* WAGR region from *WT1* to *PAX6*: dramatic compaction and conservation of synteny with human chromosome 11p13. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 13068-72.
4. Deutsch J, Le Guyader H. Le fond de l'œil : l'œil de la drosophile est-il homologue de celui de la souris? *Med Sci* 1995 ; 11 : 1447-52.
5. Barbaux S, Vilain E, McElreavey K, Fellous M. Le point sur le déterminisme du sexe chez les mammifères. *Med Sci* 1995 ; 11 : 529-36.

### 30<sup>e</sup> Rencontres de Biologie Les Arcs (Haute-Savoie) - 21-27 mars 1999

Les thématiques principalement abordées cette année seront **génomés et chromatine** (structure et évolution des génomes, expression des gènes, dynamique chromatinienne, etc.) et **biologie du mouvement** (mobilité cellulaire, flagelles, chimiotactisme, trafic moléculaire, actine, myosine, cytosquelette, etc.).

#### Renseignements :

Pierre Sonigo  
Génétique des Virus  
ICGM-CNRS UPR415  
Institut Cochin de Génétique Moléculaire  
22, rue Méchain  
75014 Paris, France  
Fax : 33 01 40 51 72 10  
e-mail : sonigo@cochin.inserm.fr.