

GÉNÉTIQUE

Les Epromoteurs
contrôlent les
gènes à distance

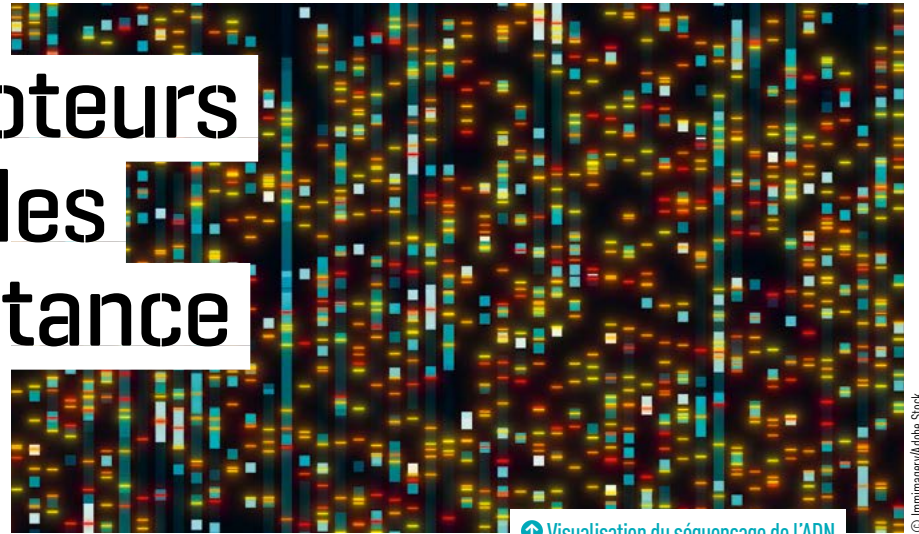
Les promoteurs sont des régions de l'ADN qui permettent de réguler l'expression des gènes. Des découvertes récentes montrent que leur fonctionnement est plus complexe qu'il n'y paraît... ce qui ouvre de nouvelles perspectives, dans la compréhension des mécanismes de l'inflammation notamment.

L'expression des gènes est très finement régulée. Parmi les quelque 20 000 gènes qui composent le génome humain, seule une fraction s'exprime dans un type cellulaire donné - comme les cellules musculaires, osseuses, nerveuses ou sanguines. Mieux, leur manière de s'exprimer change en fonction du contexte ! Croissance, défense contre une infection, prolifération : les activités des cellules nécessitent une orchestration rigoureuse, organisée

⬇️ Système nerveux central embryonnaire de la drosophile : protéines (en vert), protéine transmembranaire (en rouge) et facteurs de transcription (en bleu)



© Dr Andreea Brandt CCBY-4.0



⬆️ Visualisation du séquençage de l'ADN

© Imaginagery/Alamy Stock

au niveau des séquences régulatrices de l'ADN. « Toute anomalie dans l'une de ces séquences entraîne des dysfonctionnements à l'origine de maladies génétiques, voire de maladies plus communes comme les affections cardiovasculaires, neuro-dégénératives ou inflammatoires, rappelle Salvatore Spicuglia, directeur de recherche Inserm à l'université d'Aix-Marseille. L'inflammation, par exemple, est provoquée par l'expression savamment coordonnée de plusieurs centaines de gènes. Lorsque cette réponse est inadaptée en raison d'une mauvaise régulation génique, elle devient agressive pour l'organisme. Des formes sévères de Covid-19 ont ainsi été associées à un emballement de la réponse inflammatoire, illustre-t-il. D'où, l'importance de connaître à la perfection les différents modes de régulation. »

L'équipe de Salvatore Spicuglia s'est intéressée à des séquences régulatrices spécifiques, appelées « promoteurs ». Chaque gène contient son petit promoteur personnel, chargé de réguler l'expression génique sous l'influence de molécules « signal » détectées dans l'environnement. Récemment, les chercheurs ont découvert que certains de ces promoteurs étaient également capables de déclencher l'expression d'autres gènes que le leur... à distance ! Pour vérifier que ce phénomène intervenait également dans l'inflammation, ils ont utilisé l'interféron 1 (IFN-1), produit en cas d'infection virale et responsable de l'expression de centaines de gènes d'inflammation. En comparant l'activation

des promoteurs par IFN-1 et le niveau d'expression des gènes dans des modèles cellulaires, l'équipe a constaté qu'une quarantaine de promoteurs seulement s'occupait de réguler environ deux cents gènes. « Chacun de ces promoteurs, baptisés Epromoteurs, a sous sa houlette un groupe de deux, trois ou quatre gènes », précise le chercheur. Autre observation, les Epromoteurs captent l'essentiel des facteurs de transcription recrutés pour déclencher l'expression des gènes d'inflammation. « Il y a encore cinq ans, nous pensions qu'une mutation dans un promoteur affectait exclusivement le gène auquel il était associé. Désormais, nous savons que d'autres gènes peuvent être concernés. Mais surtout, que l'activité des Epromoteurs est suffisante pour déclencher une réponse globale de l'organisme ! Ce constat nous oblige à approfondir l'étude de ces séquences régulatrices pour mieux comprendre l'origine génétique de certaines maladies inflammatoires, cancers ou maladies cardiovasculaires. En effet, nous avons observé que les Epromoteurs intervenaient dans d'autres types de réponse biologique, comme le choc thermique. Voilà qui ouvre une nouvelle page dans l'étude de la régulation de l'expression des gènes. »

Aude Rambaud

Facteur de transcription. Protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription des gènes en ARN

Salvatore Spicuglia : unité 1090 Inserm/Aix-Marseille Université, Théories et approches de la complexité génomique

📄 D. Santiago-Algarra et al. Nat Commun., 18 novembre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-26861-0