

Annuaire du Collège de France

121^e année

2020
2021

Résumé des cours et travaux



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



Annuaire du Collège de France

Cours et travaux du Collège de France

121 | 2024
2020-2021

Évolution des génomes et développement (chaire internationale)

Denis Duboule



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/19407>

DOI : 10.4000/12ku1

ISBN : 978-2-7226-0778-1

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 18 novembre 2024

Pagination : 235-238

ISBN : 978-2-7226-0777-4

ISSN : 0069-5580

Ce document vous est fourni par Collège de France



Référence électronique

Denis Duboule, « Évolution des génomes et développement (chaire internationale) », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 121 | 2024, mis en ligne le 01 octobre 2024, consulté le 28 novembre 2024. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/19407> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/12ku1>

Le texte et les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés), sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

ÉVOLUTION DES GÉNOMES ET DU DÉVELOPPEMENT
(CHAIRE INTERNATIONALE)

Denis Duboule

Professeur de génétique à l'université de Genève
et à l'École polytechnique fédérale de Lausanne,
membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeur invité au Collège de France

La série de cours « Régulation des gènes du développement et syndromes génétiques : mécanismes, contraintes et atavismes » est disponible en audio et en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/agenda/cours/regulation-des-genes-du-developpement-et-syndromes-genetiques-mecanismes-contraintes-et-atavismes>), ainsi que le colloque « Contraintes et plasticité du développement et de l'évolution » (<https://www.college-de-france.fr/agenda/colloque/contraintes-et-plasticite-du-developpement-et-de-evolution>).

COURS - RÉGULATION DES GÈNES DU DÉVELOPPEMENT
ET SYNDROMES GÉNÉTIQUES : MÉCANISMES, CONTRAINTES
ET ATAVISMES

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le cours a porté sur les relations de plus en plus étroites qui existent entre, d'une part, la régulation génétique au cours du développement précoce et, d'autre part, l'existence de nombreux syndromes génétiques chez les humains. En effet, les progrès récents accomplis dans l'étude des régulations de gènes importants pour notre développement ont permis de comprendre l'étiologie moléculaire de nombreux syndromes de telle sorte que ces défauts de régulation deviennent aujourd'hui tout

aussi importants dans l'émergence de ces états pathologiques que les défauts de structures dans les gènes eux-mêmes. Quels sont les mécanismes sous-jacents ? Quelles sont les formes permises par notre génétique ? Ces syndromes sont-ils des atavismes ? Autant de questions abordées dans ce cours, construit sur quelques syndromes génétiques affectant le développement des membres.

COURS 1 - INTRODUCTION AU DÉVELOPPEMENT ET À L'ÉVOLUTION DES MEMBRES CHEZ LES VERTÉBRÉS TÉTRAPODES

4 mai 2021

Cette première leçon définit le périmètre général du cours ainsi que son objectif : utiliser le système du développement embryonnaire des membres et leur évolution pour montrer à quel point une approche pluridisciplinaire regroupant l'embryologie classique, la génétique humaine, et les avancées récentes de la biologie moléculaire et de la génomique peut nous éclairer sur les mécanismes intimes dont les dérangements sont à la source de nombreuses anomalies congénitales. S'ensuit une introduction générale au développement des membres et à leur valeur épistémologique particulière en tant que système modèle en embryologie expérimentale, depuis plus de 60 ans. Les questions du positionnement des membres sur l'axe corporel de l'embryon et de l'initiation de leur croissance sont discutées.

COURS 2 - INTRODUCTION AU DÉVELOPPEMENT ET À L'ÉVOLUTION DES MEMBRES CHEZ LES VERTÉBRÉS TÉTRAPODES : SUITE ET FIN

11 mai 2021

Le phénomène de la croissance soutenue et de l'extension des bourgeons de membres ainsi que les bases moléculaires de leur organisation morphogénétique en trois grands segments sont discutés, en particulier l'existence de boucles de régulations rétroactives qui assurent à la fois le bon dimensionnement des membres et la fin de leur croissance. Ensuite, les bases génétiques des différentes polarités (proximo-distale, antéro-postérieure et dorso-ventrale) sont décrites en insistant à chaque reprise sur les rôles clés joués par certains gènes. Ensuite, la question essentielle des différences qui existent entre les membres antérieurs et postérieurs est discutée dans des perspectives développementale et évolutive, et la fonction importante du gène PITX1 dans ce contexte est évoquée.

COURS 3 - ANOMALIE DES MEMBRES CHEZ LES HUMAINS, PITX1 ET LE SYNDROME DE LIEBENBERG

18 mai 2021

Les notions de « séquence *enhancer* » et de « pleïotropie » sont introduites à partir du cas d'école de l'épinoche à trois épines. Ensuite, après quelques remarques sur la prévalence en Europe des malformations congénitales des membres et leurs classifications, le syndrome de Liebenberg est présenté – une malformation des bras qui, à plusieurs égards, ressemblent à des jambes – ainsi que les raisons l'associant au gène PITX1. Une explication possible de son étiologie moléculaire est alors proposée, qui conduit à l'analyse détaillée de la régulation complexe de ce gène chez la souris. Ces expériences font appel à des technologies récentes d'analyse de la chromatine qui sont brièvement introduites avant de passer à l'étude de ce locus génétique.

COURS 4 - RÉGULATION DE PITX1 : SYNDROMES ASSOCIÉS AUX GÈNES *GREMLIN* ET *SHH*

25 mai 2021

L'analyse fine de la régulation du gène PITX1 est poursuivie, donnant un début d'explication de l'étiologie moléculaire du syndrome de Liebenberg. Ensuite, le cas d'un patient montrant une oligosyndactylie et une délétion dans le gène de la *formin* est présenté afin d'illustrer la présence de séquences *enhancers* à l'intérieur d'introns de gènes avoisinants le gène cible, une situation rencontrée fréquemment dans les régulations à grandes distances. Dans ce cas particulier, il s'agit du gène *Gremlin* dont la transcription est contrôlée entre autre par des éléments localisés dans le gène de la *formin* situé juste à côté. La régulation à grande distance est alors abordée par le cas prototypique du gène *sonic hedgehog* (*Shh*), au travers à la fois de la mutation d'insertion Sasquatch chez la souris, et de polydactylies pré-axiales chez des patients.

COURS 5 - POLYDACTYLIES, ACHEIROPODIE ET RÉGULATION À LONGUE DISTANCE DU GÈNE *SHH*

1^{er} juin 2021

La régulation à longue distance du gène *Shh* est abordée, d'abord, par la description du travail conduisant à la caractérisation de la ZRS, la séquence principale impliquée dans l'expression de ce gène dans les membres. Ensuite, différents types de mutations touchant cette séquence ZRS sont décrits, qui tous conduisent à une polydactylie pré-axiale par laquelle les doigts antérieurs (le pouce) sont généralement dupliqués ou affectés. Le mécanisme de contact entre cette séquence et le gène cible *Shh* qui est localisé à une distance de 1 million de paires de bases (1 Mb) est alors discuté à la lumière d'un modèle d'« extrusion de boucles d'ADN » impliquant la

protéine CTCF et le complexe de la cohésine. Dans ce contexte, l'analyse de patients acheiropodes (sans pieds ni mains) est riche d'enseignements et illustre l'existence d'éléments de contact dont l'unique fonction semble être de construire des architectures chromatiniennes qui, elles-mêmes, favoriseront des rapprochements entre des séquences de régulations et leurs gènes cibles.

COURS 6 - GÈNES *HOX* ET DYSPLASIES MÉSOMÉLIQUES

8 juin 2021

La fonction et la régulation des gènes *HoxD* pendant le développement des membres sont abordées, avec comme point de départ les souris mutantes *Ulnaless* (*Ul*), une mutation causant une dysplasie mésomélique sévère. Cette réduction presque complète des os de la partie intermédiaire des membres accompagnée de déformations importantes est également observée chez des patients humains, exprimée comme un trait autosomique dominant. La caractérisation de cette inversion *Ulnaless* qui contient le cluster *HoxD* murin conduit peu à peu à la compréhension des mécanismes impliqués dans la production de ces altérations, révélant ainsi des points fondamentaux qui touchent au contrôle de l'expression de ces gènes et à leurs fonctions dans les membres. Ces études chez la souris conduisent à la formulation d'un schéma explicatif inclusif permettant d'expliquer les causes moléculaires des cas de dysplasies mésoméliques familiales associées au chromosome humain 2q31, le locus contenant ce même cluster de gènes *HoxD* chez les humains.

COLLOQUE - CONTRAINTES ET PLASTICITÉ DU DÉVELOPPEMENT ET DE L'ÉVOLUTION

Colloque coorganisé avec le professeur Thomas Lecuit, les 3 et 4 juin 2021.

Le développement des organismes vivants met en œuvre des mécanismes génétiques et cellulaires complexes qui conduisent à la réalisation d'un plan inscrit dans l'ADN des espèces. L'évolution opère par des modifications soit du plan lui-même, soit des processus effecteurs qui le traduisent en forme. Ce colloque se propose d'examiner la nature de ces mécanismes, leur plasticité à l'origine de la variation ainsi que l'origine des contraintes internes et externes qui leurs sont appliquées.