

## Des gènes « chimères » sont apparus dans la lignée des Hominidés : l'indice d'une spécificité génomique humaine ?

En cette période d'« après Génome » l'éternel débat sur la « singularité » de l'*Homo sapiens* par rapport à ses plus proches cousins, les Grands Singes (Chimpanzé nain, Bonobo et Gorille), apparaît d'une brûlante actualité. Les premiers éléments de séquençage à grande échelle du génome humain et de Grands Singes confirment 25 ans de travaux de génétique et de biochimie comparative, à savoir que notre patrimoine génétique est identique à 99% (au minimum !) à celui du Chimpanzé. Alors, où se nichent les gènes « humains » associés à l'apprentissage du langage, de l'écriture, de nos structures mentales élaborées... sans parler de notre conscience ? Deux stratégies sont envisageables (et actuellement explorées) pour essayer d'identifier ces gènes : l'analyse comparative globale des chromosomes et génomes de Primates ou l'étude d'un gène singulier par sa structure ou son « patron d'expression » chez l'homme. C'est en suivant cette seconde voie que notre groupe vient d'établir la chronologie des événements qui ont conduit à l'apparition de deux gènes « chimériques » fonctionnels dans la lignée évolutive conduisant à l'Homme.

Ces deux gènes *PMCHL 1* et *2* (*pro-MCH-like*), localisés en 5p14 et 5q13 [1], présentent une identité partielle avec le gène *MCH* (*melanin concentrating hormone*) codant pour un neuropeptide réglant la prise alimentaire, et présent sur le chromosome 12 humain (*m/s* 1996, n° 5, p. 628 et 1999, n° 2, p. 281). Une première étude réalisée au laboratoire avait

révélé que ces gènes étaient apparus uniquement dans la lignée des Hominidés et que leur expression était étroitement contrôlée chez l'homme [2]. Par quels mécanismes ces deux gènes fonctionnels ont-ils été créés chez les primates supérieurs ? Plusieurs études récentes nous permettent de proposer un scénario évolutif qui met en jeu des mécanismes de plasticité génomique totalement inconnus jusqu'alors [3-5]. Retraçons l'histoire de ces gènes. L'événement fondateur s'est produit, il y a environ 25 millions d'années, quand une version tronquée du gène *MCH* s'est vue transposée sur le bras court de l'ancêtre du chromosome 5 humain par un processus complexe. Ici, l'élément transposé n'est pas un ARN transcrit à partir du gène *MCH*, mais un ARN antisens complémentaire d'un fragment du gène, transcrit à partir d'un gène antisens dénommé *AROM* (*antisens-RNA-overlapping-MCH gene*) [3] (*figure 1A*). Après transposition, le nouveau gène va accumuler des mutations, des réarrangements, comme l'insertion d'une séquence *Alu* et finalement s'établir chez l'ancêtre commun aux Hominoïdés (vivant il y a 15 millions d'années) avec une séquence quasi identique à celle qui est trouvée chez l'homme (*figure 1B*). Le second événement est l'accumulation de mutations au niveau de la séquence adjacente à ce « rétrotransposon » pour aboutir à la création *de novo* de sites d'épissage permettant la synthèse d'une famille de transcrits issus d'un seul et même gène « chimère » appelé *PMCHL1* (*figure 1C*). Enfin, le second gène, appelé *PMCHL2*, apparaîtra il y a 5 à

10 millions d'années, au moment de la divergence des Grands Singes et de l'Homme des autres Primates ; le mécanisme est une duplication, sur le bras long du chromosome 5 ancestral, d'une région de plusieurs centaines de Kb comprenant entre autres le gène *PMCHL1* [4].

Ainsi, l'histoire de la découverte des variants du gène *MCH* reflète la complexification croissante des modèles évolutifs de création d'un gène. Sont d'abord apparus la duplication génique et son corollaire, la divergence fonctionnelle par mutations. Puis, chez les eucaryotes, le morcellement des gènes, et un mécanisme appelé brassage d'exons (*exon-shuffling*) qui vint rendre compte de l'existence de séquences codant pour des domaines protéiques conservés dans différents gènes [6]. Enfin, les gènes « chimériques » firent leur apparition, souvent constitués de la fusion d'un élément transposable et de tout ou partie d'un gène de structure. L'exemple le plus célèbre de création d'un nouveau gène par insertion génomique au sein d'un autre gène est probablement le gène *Jingwei* de la drosophile [7, 8]. Un autre mécanisme sophistiqué aboutissant à la fusion de domaines protéiques fait intervenir un « échappement » de la fin de la transcription d'un ARN qui se poursuit alors sur les séquences adjacentes, associé à un épissage alternatif de cet ARN « chimère » comme dans le cas des gènes *UEV1* et *Kua* chez l'Homme [9].

Après avoir disséqué les mécanismes moléculaires à l'origine des gènes *PMCHL1* et *PMCHL2*, plusieurs questions restaient en suspens. Dans

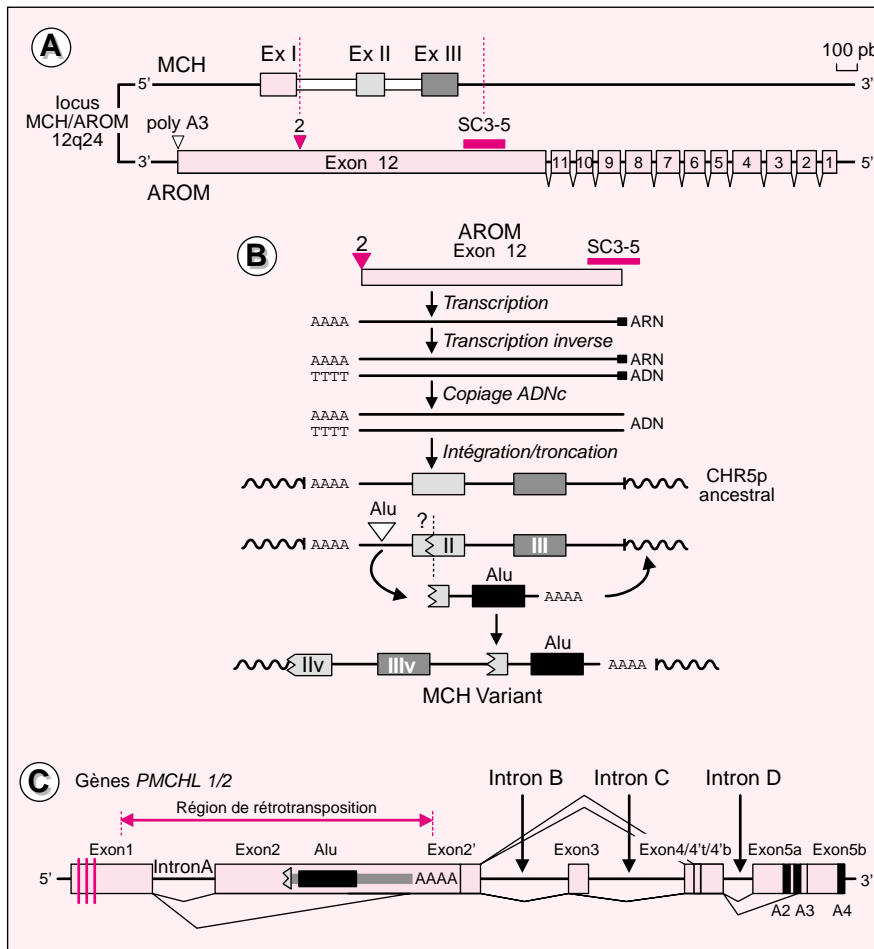


Figure 1. **Modèle évolutif d'apparition des gènes PMCHL1 et 2.** **A.** Structure des gènes sens MCH et antisens AROM sur le chromosome 12q24. Les exons sont indiqués par des boîtes et numérotés en chiffres romains pour le gène MCH, en chiffres arabes pour le gène AROM. La région correspondant à un des transcrits antisens initié au site SC3-5 et polyadénylé au site 2 est indiquée en pointillé. **B.** Modèle rendant compte de l'apparition du gène MCH variant par rétrotransposition d'un ARN AROM sur le bras p du chromosome 5 (CHR5p) ancestral. L'événement de troncation est concomitant (ou pas) de l'insertion d'une séquence Alu. **C.** Structure des gènes PMCHL1/2 chez l'Homme. La région correspondant à l'événement de rétrotransposition est notée en rouge. De nouveaux exons numérotés de 3 à 5 sont apparus pendant l'évolution des Primates par création de sites donneurs-accepteurs d'épissage. De très nombreux transcrits sont produits en utilisant de multiples sites d'initiation de transcription (hachures rouges en 5'), des épissages alternatifs (indiqués par les lignes brisées) spécifiques d'un organe donné (par exemple : 4't: testicule ; 4'b: cerveau), des polyadénylations alternatives à partir de 3 sites notés A2, A3 et A4 (données tirées de [3, 4]).

quels organes ces gènes sont-ils exprimés, et quelles protéines en sont issues? Un fait bien établi est que seul le gène *PMCHL1* est actif dans le cerveau humain et ce dès le stade fœtal [4, 5]. En revanche, les deux gènes s'expriment dans le testi-

cule, comme le gène *AROM* dont ils sont les dignes rejetons. Une caractéristique remarquable de ces deux gènes est la diversité des transcrits qui en sont issus, transcrits sens et antisens non épissés, et transcrits sens soumis à un épissage [4]. Deux

classes de protéines semblent être synthétisées à partir soit des exons proximaux, soit des exons distaux selon l'épissage des transcrits. L'une d'elles, produite à partir du gène *PMCHL1*, correspond à des protéines possédant un signal d'adressage vers le noyau [4, 5]. Il apparaît donc qu'un gène codant pour un neuropeptide, le gène *MCH* « matrice » localisé sur le chromosome 12, s'est transformé en moins de 5-10 millions d'années, en un clignement d'œil à l'échelle de l'évolution, en un gène codant pour des protéines nucléaires putatives. Ce résultat est tout aussi surprenant que l'histoire évolutive de ces gènes. Il reste encore la question essentielle: quelle(s) fonction(s) est (sont) contrôlée(s) par ces gènes chez l'Homme et les Primates supérieurs? Si nous ne disposons pour l'instant d'aucune donnée scientifiquement établie, quelques pistes sont cependant ouvertes: (1) le gène *PMCHL1* est fortement exprimé dans des aires cérébrales, tels le cortex ou l'hippocampe, deux régions clairement associées au contrôle de processus cognitifs; (2) des loci de susceptibilité à des pathologies humaines (maladie de Wagner, sclérose en plaques, dysphasie craniale...) ont été localisés dans les régions porteuses des gènes *PMCHL1* et *PMCHL2*. L'étude fonctionnelle de ces gènes nécessitera d'établir un profil précis de l'expression de leurs produits (ARNm et protéines), notamment dans le cerveau humain et des Primates comme le macaque, et d'analyser le devenir des protéines issues de ces gènes dans des modèles cellulaires.

Nul doute que la description de ce système génique original ouvre tout un champ d'études visant à corrélérer, *in fine*, l'émergence de ces gènes à une ou des fonctions propres aux Hominidés. Outre un intérêt fondamental, il est aussi probable que la recherche et l'analyse systématique de ce type de gènes dans le génome des Primates supérieurs constituera un atout pour la compréhension de la pathogénie de certaines maladies (neuropsychiatriques en particulier), qui résultent d'altérations des fonctions cérébrales les plus élaborées propres à l'Homme ■

## RÉFÉRENCES

1. Pedoutour F, Szpirer C, Nahon JL. Assignment of the human pro-melanin-concentrating hormone gene (PMCH) to chromosome 12q23-q24 and two variant genes (PMCH1 and PMCHL2) to chromosome 5p14 and 5q12-q13. *Genomics* 1994; 19: 31-7.
2. Viale A, Ortola C, Richard F, *et al.* Emergence of a brain-expressed variant melanin-concentrating hormone gene during higher primate evolution: a gene « in search of a function ». *Mol Biol Evol* 1998; 15: 196-214.
3. Borsu L, Presse F, Nahon JL. The AROM gene, spliced mRNAs encoding new DNA/RNA-binding proteins are transcribed from the opposite strand of the melanin-concentrating hormone gene in mammals. *J Biol Chem* 2000; 275: 40576-87.
4. Courseaux A, Nahon JL. Birth of two chimeric genes in the hominidae lineage. *Science* 2001; 1293-7.
5. Viale A, Courseaux A, Presse F, *et al.* Structure and expression of the variant melanin-concentrating hormone genes: only PMCHL1 is transcribed in the developing human brain and encodes a putative protein. *Mol Biol Evol* 2000; 17: 1626-40.
6. Stemmer WPC. DNA shuffling by random fragmentation and reassembly: *in vitro* recombination for molecular evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10747-51.
7. Long M, Langley CH. Natural selection and the origine of *jingwei*, a chimeric processed functional gene in *Drosophila*. *Science* 1993; 260: 91-5.
8. Wang W, Zhang J, Alvarez C, Llopart A, Long M. The origin of the Jingwei gene and the complex modular structure of its parental gene, yellow emperor, in *Drosophila melanogaster*. *Mol Biol Evol* 2000; 17: 1294-301.
9. Thomson TM, Lozano JJ, Loukili N, *et al.* Fusion of the human gene for the polyubiquitination coeffector UEV1 with *Kua*, a newly identified gene. *Genome Research* 2000; 10: 1743-56.

### Jean-Louis Nahon

*Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Cnrs UMR 6097, 660, route des Lucioles, Sophia-Antipolis, 06560 Valbonne, France.*

## 6<sup>e</sup> COLLOQUE NATIONAL D'ANGIOGÉNÈSE

27-28 avril 2001 – Paris

**Organisateur : Professeur Gérard TOBELEM**

Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière, Paris

**Lieu du colloque :** Collège de France, Paris

**Objectifs et public visé**

Le « Club Angiogenèse » fondé en 1996 a pour objectif de promouvoir en France les recherches sur l'angiogenèse et de favoriser les échanges et les coopérations scientifiques. En raison de l'importance de l'angiogenèse normale et pathologique, et du nombre croissant d'équipes se mobilisant sur cette thématique, le 6<sup>e</sup> Colloque National d'Angiogenèse a l'ambition d'être un grand forum d'échanges notamment pour les jeunes chercheurs.

**Programme**

Tous les aspects fondamentaux de l'angiogenèse (acteurs moléculaires et cellulaires, voies de signalisation, modèles d'étude) ainsi que les aspects pathologiques et les approches thérapeutiques seront abordés.

Le comité organisateur établira le programme détaillé à partir des résumés soumis.

**Pour tous renseignements complémentaires, pour vous inscrire, pour envoyer un résumé :**

Email : [secretariat.ivs@lrb.ap-hop-paris.fr](mailto:secretariat.ivs@lrb.ap-hop-paris.fr)

**Institut des Vaisseaux et du Sang**

Secrétariat du 6<sup>e</sup> colloque national d'angiogenèse

8, rue Guy-Patin, 75475 Paris Cedex 10, France

Tél. : 01 45 26 21 98 – Fax : 01 42 82 94 73

Contact : Natacha Waniak – Catherine Baudry