

# ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2019 - 2020

Résumé des cours et travaux

120<sup>e</sup>  
année



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

# ÉVOLUTION DES GÉNOMES ET 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

---

Mots-clés : développement, génétique, enhancers

---

La série de cours « Régulation génétique et développement : les séquences *enhancers* » est disponible, en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/denis-duboule/course-2019-2020.htm>). Suite aux circonstances particulières associées à la pandémie de Covid-19, la série de cours a été donnée par vidéoconférence en direct, et le colloque « Contraintes et plasticité du développement et de l'évolution » initialement prévu a dû être reporté à l'année académique suivante.

## ENSEIGNEMENT

### COURS – RÉGULATION GÉNÉTIQUE ET DÉVELOPPEMENT : LES SÉQUENCES *ENHANCERS*

Que ce soit au cours du développement des animaux ou lors des processus physiologiques qui accompagnent leurs vies, de nombreux gènes sont activés et désactivés d'une façon spécifique à un type cellulaire, dans l'espace et dans le temps, suivant en cela soit un programme intrinsèque, soit des instructions venant de l'extérieur des cellules en question. Comment cela est-il possible ? Quelle est la nature des interrupteurs moléculaires en jeu et comment fonctionnent-ils ?

Une grande partie de ces contrôles précis de l'expression des gènes est assurée par des séquences d'ADN localisées soit à proximité, soit à de longues distances des

gènes cibles. Ces séquences appelées « enhancers » sont capables d'intégrer des informations données généralement par des protéines nucléaires (facteurs de transcription) qui les lient, et de répondre à ces signaux en interagissant avec le fonctionnement des gènes cibles.

Le cours de cette année portera sur ces séquences *enhancers*, de leur découverte en 1983 à leur étude généralisée aujourd'hui, non seulement dans le contexte de l'expression génétique au cours du développement embryonnaire, mais également concernant les pathologies de plus en plus nombreuses associées à des variants génétiques impliquant ces séquences particulières. Le cours discutera également de la structure de ces *enhancers*, de leurs façons de fonctionner et des méthodologies utilisées pour les étudier.

### **Cours 1 – Importance de la régulation génétique pendant le développement et l'évolution, découverte des séquences *enhancers* et approches pour les identifier**

12 mai 2020

Dans ce premier cours, le contexte général et historique qui explique les raisons pour lesquelles ces petites séquences d'ADN sont devenues un objet d'études aujourd'hui très important est présenté. La raison principale étant le rôle clé que jouent ces séquences dans la régulation génétique, qui elle-même prend de plus en plus de place dans notre considération des mécanismes responsables à la fois de notre développement embryonnaire et de notre évolution. Puis, les circonstances historiques conduisant à la découverte de ces séquences sont décrites, ainsi que les premières approches utilisées au début des années 1990 afin de localiser et d'identifier des séquences d'ADN ayant cette propriété remarquable de potentialiser l'expression de gènes cibles.

- Introduction et historique, la régulation génétique ;
- les séquences *enhancers*, découverte et importance ;
- multifonctionnalité et pleïotropie ;
- méthodes d'identification.

### **Cours 2 – Identification par « piège à *enhancers* » chez la drosophile (élément P) et chez la souris (voie des cellules ES), approches récentes à haut débit et introduction à la régulation à longue distance**

19 mai 2020

Dans ce deuxième cours, les approches originales impliquant des pièges à *enhancers* sont décrites, d'abord chez la mouche drosophile en utilisant l'élément P comme vecteur, puis chez la souris en passant par la route des cellules souches embryonnaires (ES). Je montre ensuite comment l'outil de détection principal (le gène *lacZ*) fut intégré dans ces stratégies expérimentales et comment ces approches ont évolué pour conduire à des stratégies actuelles plus performantes, permettant de découvrir les *enhancers* présent à l'intérieur d'un paysage de régulation déterminé au préalable. Se pose ensuite la question de pouvoir associer un *enhancer* particulier à un ou à des gènes cibles et l'importance de ce problème est illustrée par un cas de figure particulièrement parlant, à savoir la présence d'un *enhancer* du gène

« *gremlin* » à l'intérieur d'un gène voisin, provoquant ainsi une situation qui resta confuse pendant de nombreuses années avant d'être résolue.

- Séquences *enhancers* et évolution ;
- identification par piège à *enhancers*, élément P ;
- développement gène rapporteur *lacZ* ;
- criblages en cellules ES et souris chimères ;
- localisation des *enhancers* à distance ;
- les exemples « limb deformity » et « Gremlin ».

### **Cours 3 – *Enhancers* et profilages épigénétiques, ChIP-seq, ATAC-seq, structures de la chromatine, capture de conformations chromosomiques, régulation à longue distance**

26 mai 2020

Dans ce troisième cours, les approches pour identifier les séquences *enhancers* par profilages épigénétiques et analyse de l'accessibilité de la chromatine sont abordées. L'évolution de ces technologies est décrite avec quelques exemples de leur application. Ces approches soulèvent la question de l'attribution de telle ou telle séquence *enhancer* à un ou des gènes cibles particuliers. Pour répondre à cette question, les technologies de capture de conformations chromosomiques sont également présentées, avec la description et définition des domaines d'association topologique (TAD), qui reflète un niveau structurel de la chromatine. Ces domaines correspondent souvent à de grands domaines de régulations (paysages de régulations) comportant à la fois des gènes cibles et les *enhancers* qui les régulent, de façon à maximiser les contacts entre ces différents éléments. À cette occasion, l'exemple du cluster de gènes architectes *HoxD* est présenté. Cet exemple nous introduit à la notion de régulation à grande distance, qui est dès lors illustrée par un cas de figure historique, à savoir la régulation du gène *sonic hedgehog* (*Shh*) par une séquence de régulation (ZRS) se trouvant localisée à 1 mégabase de son gène cible et à l'intérieur de l'intron d'un autre gène (*Imbr1*). Le contacte *enhancer*-promoteur nécessaire se produit en partie grâce au domaine topologique qui contient ces différentes séquences et également à l'aide de sites d'ADN liés par la protéine CTCF.

- Identification par profilage épigénétique ;
- techniques de ChIP-seq et ATAC-seq ;
- chromatine active et inactive ;
- détection d'*enhancers* à grande distances ;
- formation de boucles et profils d'interactions ;
- domaines topologiques et paysages de régulation ;
- l'exemple de « sonic hedgehog » (*Shh*).

### **Cours 4 – *Holo-enhancers*, archipels de régulation, super-*enhancers*, fonctionnement et grammaire des *enhancers* facteurs pionniers, évolution des *enhancers*, enhanceropathies**

3 juin 2020

Dans ce quatrième et dernier cours, les différents types de paysages d'*enhancers* intégrés sont décrits, contenant soit des *enhancers* ayant des spécificités identiques, soit des *enhancers* à spécificités complémentaires soit encore des super-*enhancers* dont les activités s'additionnent pour conduire à une stimulation transcriptionnelle

maximale de gènes cibles particuliers. Ensuite, je présente rapidement les fondements moléculaires du fonctionnement des *enhancers*, depuis l'arrivée de facteurs pionniers qui vont ouvrir la chromatine jusqu'au démarrage de la transcription du gène cible en passant par la formation d'une boucle spatiale. Une étude est ensuite présentée qui concerne l'évolution des séquences *enhancers* et promoteurs au sein de vingt espèces différentes de mammifères et qui relève des différences essentielles dans l'origine évolutive et le fonctionnement de ces deux types de séquences. Finalement, le cours se termine sur la description de plusieurs types de problèmes liés soit au mauvais fonctionnement des *enhancers*, soit à leur absence ou à leur déplacement topologique suite à des remaniements chromosomiques. Ces différentes situations pathologiques sont illustrées par de nombreux syndromes génétiques humains, ce qui montre à quel point la façon dont les gènes sont régulés pendant notre développement et notre vie de tous les jours est au moins aussi importante que l'intégrité des gènes eux-mêmes.

- Paysages de régulation à *enhancers* intégrés ;
- holo- et super-*enhancers*, archipels de régulation ;
- facteurs pionniers et contacts entre *enhancers* et promoteurs ;
- grammaire des *enhancers* ;
- évolution des séquences *enhancers* chez les mammifères ;
- pathologies et syndromes associés aux *enhancers*.

#### COLLOQUE – CONTRAINTES ET PLASTICITÉ DU DÉVELOPPEMENT ET DE L'ÉVOLUTION

Suite à la pandémie de Covid-19, ce colloque, coorganisé avec le professeur Thomas Lecuit et initialement prévu en juin 2020, a été reporté tel quel à l'année 2020-2021.

#### ENSEIGNEMENT À L'EXTÉRIEUR

##### **Université de Uppsala (Suède)**

- 4 février 2020, Evolutionary Biology Centre (Uppsala) : « *Hox* gene and animal evolution: From the *Hox* conjecture to the developmental hourglass » ;
- 5 février 2020, Biomedical Centre (Uppsala) : « *Hox* clusters as paradigm for long range gene regulation during mammalian development and disease ».

##### **Collège Belgique, Bruxelles**

Le Collège Belgique a reçu le Collège de France à l'Académie royale, Bruxelles (Belgique) :

- 10 mars 2020 : « Une brève histoire de l'évo-dévo » ;
- 11 mars 2020 : « Modifications du génome : en route vers le transhumanisme ».