

1. Analogie entre les gènes homéotiques chez les vertébrés et ceux du complexe HOM de la drosophile :

Les vertébrés possèdent non pas 1 mais 4 complexes de gènes à homéoboite dans lesquels le même ordre existe : ce sont les complexes HOX A, HOX B, HOX C, HOX D. 39 gènes sont actuellement connus chez les Mammifères. Ils sont localisés sur 4 chromosomes (7, 17, 12, 2) chez l'Homme. Ils sont alignés dans le même ordre que les régions du corps dont ils commandent le développement embryonnaire et leurs homéoboites ont de fortes similitudes avec celles d'Antennapedia et Bithorax de la drosophile. (Voir Carte de répartition).

1.1. Les Gènes Paralogues :

Ce sont chez les vertébrés les gènes HOX qui résultent de duplications successives et qui sont situés au même niveau dans chacun des 4 complexes. 13 groupes de gènes paralogues sont ainsi distingués. L'homologie des séquences la plus importante existe entre les homéoboites des gènes HOXA-4, HOXB-4, HOXC-4, HOXD-4 humains et Deformed (Dfd) de la drosophile.

1.2. Domaine d'expression des gènes homéotiques au cours du développement embryonnaire :

Comme chez la drosophile, chez les vertébrés, chaque gène homéotique possède un domaine d'expression défini avec sa limite d'expression antérieure nette. Son degré d'expression diminue d'avant en arrière car chaque gène est inhibé par celui qui s'exprime postérieurement. Exemple : Chez la souris, la frontière antérieure de HOXA-4 se trouve au milieu de la 2^{ème} pré-vertèbre, celle de HOXA-5 au milieu de la 3^{ème}, celle de HOXA-C au niveau de la 8^{ème} (gènes antérieurs, gènes moyens et gènes postérieurs).

1.3. Notion de Combinatoire génique :

La combinaison des produits de plusieurs gènes HOX donne une identité relative aux cellules embryonnaires le long de l'axe antéro-postérieur. Chaque cellule embryonnaire est donc affectée d'une valeur positionnelle au sein de la population cellulaire où elle se trouve, valeur qui résulte d'une combinatoire de plusieurs gènes appartenant au code HOX.

1.4. Notion de Colinéarité :

Les gènes HOX possèdent également la propriété de colinéarité, c'est la disposition des gènes HOX sur le chromosome avec l'ordre des domaines d'expression dans l'embryon. Par exemple, le gène à l'extrémité 3' du complexe est exprimé en premier et participe à l'élaboration des structures antérieures et le gène à l'extrémité 5' du complexe est exprimé en dernier et participe à l'élaboration des structures postérieures.

1.5. Positionnement et identité cellulaire :

L'association de ces 2 notions, combinatoire et colinéarité, renforce la précision de l'identité et du positionnement des cellules embryonnaires où toutes les différentes régions du corps de l'embryon sont ainsi définies. Exemple : Si on considère 3 gènes (1,2,3) ordonnés sur un chromosome. Ces gènes s'expriment dans le même ordre le long de l'axe antéro-postérieur du tronc de l'embryon. (Voir Schéma)

- L'expression du gène 1 s'étend tout le long de l'axe antéro-postérieur.
- Le gène 2 s'exprime plus postérieurement par rapport au gène 1.
- Le gène 3 s'exprime encore plus postérieurement par rapport au gène 2.

Ainsi, la combinaison des domaines d'expression de ces 3 gènes définissent 3 régions distinctes au sein de l'embryon, soit respectivement les régions 1, 1+2, 1+2+3.

2. Rôle des gènes HOX dans l'identité de l'organe au cours de la différenciation :

L'identité d'un organe et sa position au sein de l'organisme le long de l'axe antéro-postérieur du corps sont définies par les gènes homéotiques qui s'expriment chez le jeune embryon. Une modification dans leurs limites d'expression change la nature de l'organe qui se différencie.

Expérience :

Principe : De l'acide rétinoïque administré in utéro à des embryons de souris de 8 jours (gastrulation). L'acide rétinoïque provoque l'expression de certains gènes HOX dans des cellules à des niveaux où ils ne s'expriment pas naturellement. L'excès d'acide rétinoïque exogène déplace soit vers l'avant la limite d'expression des gènes homéotiques les plus antérieurs, c'est une transformation antérieure ; ou repousse vers l'arrière la limite d'expression des gènes homéotiques postérieures, c'est alors une transformation postérieure.

Résultat : L'acide rétinoïque provoque une expression du gène HOXA-10 en arrière de la zone normale, d'où un déplacement de la limite des formations thoraciques : des côtes se développent sur la 1^{ère} vertèbre lombaire. Si les gènes HOX postérieurs à HOXA-10 ne s'expriment pas, c'est toute la partie postérieure de l'embryon qui fait défaut.

Conclusion : L'acide rétinoïque régule l'activité des gènes en se liant à ses récepteurs spécifiques qui sont des protéines reconnaissant des séquences spécifiques d'ADN. Quand l'acide rétinoïque est employé à des doses supérieures aux concentrations biologiques normales, il devient tératogène.

3. Quelques exemples du rôle des gènes homéotiques HOX dans d'autres organogenèses :

3.1. Dans la différenciation des différentes régions du tube digestif : Elle se fait suivant un plan, contrôlé par les gènes HOX. Exemple : Le gène HOXC-4 de niveau d'expression antérieure. Sa mutation conduit à la malformation de la couche musculaire oesophagienne, interdisant une alimentation normale. Les gènes HOXD-12 et HOXD-13, de niveau d'expression postérieure ; leur mutation conduit à des malformations des couches musculaires du rectum.

3.2. Dans la différenciation des glandes thyroïdes, parathyroïdes et du thymus : Leur domaine d'expression est de HOXA-1 et HOXB-1 à HOXA-3 et HOXB-3. Des mutations de ces gènes provoquent des anomalies au niveau du cou et des malformations glandulaires.

4. Démonstration de la parenté génétique des complexes HOM-C (Drosophile) et HOX (vertébrés) grâce à des expériences de transgénèse :

4.1. Méthode 1 : Elle consiste à corriger une mutation létale chez la drosophile en remplaçant le gène muté par son homologue provenant d'une espèce éloignée.

Exemple : le gène Labial (lab) est nécessaire à la morphogenèse normale de la tête d'une mouche ; sa mutation entraîne une hypomorphose céphalique causant la mort de l'insecte (mutation létale).

Il a été montré que la substitution du gène « Lab » muté par le gène HOXB-1 du poulet restaure la morphogenèse normale de la tête de la mouche.

4.2. Méthode 2 : Elle consiste à tester la capacité des gènes HOX de vertébrés à induire des phénotypes homéotiques lorsqu'ils sont exprimés au cours du développement embryonnaire de la drosophile.

Exemple : le gène HOXB-9 de souris, inséré par transgénèse chez la drosophile, entraîne la transformation des antennes en pattes thoraciques.

Interprétation de ce résultat :

La fonction du gène HOXB-9 peut se substituer à celle de l'homéoisantennapedia dans l'identité segmentaire de la drosophile. De plus, l'obtention du phénotype caractéristique d'antennapedia implique que le gène HOXB-9 régule de la même manière que son homologue les gènes situés en aval de celui-ci.

Conclusion : Les résultats de ces expériences renforcent l'idée que la hiérarchie fonctionnelle des gènes homéotiques homologues dans les deux grands groupes du règne animal, les insectes et les vertébrés est conservée. Cette conservation concerne l'ordre des gènes dans le génome et les domaines d'expression spatiotemporels dans l'individu.