

MASTER 1 : BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

MODULE : CONTRÔLE DE LA MORPHOGENÈSE

CHAPITRE 6 : LES GÈNES PAX

CHARGÉE DE COURS : PR. O. DAAS-MAAMCHA

L'ensemble des gènes HOX et PAX définissent le positionnement cellulaire respectivement le long des axes antéro-postérieur et dorso-ventral de certains organes tels que par exemple le S.N.C. (voir schéma : positionnement et champs cellulaires).

1. Présentation des gènes PAX dans le développement :

Ces gènes ont été identifiés chez les invertébrés et les vertébrés. Leurs produits sont des protéines de liaison à l'ADN (séquence de 128 Acides Aminés) appelée « domaine paired ». Celui-ci est codé par une séquence appelée « paired box », homologue d'une séquence présente dans les gènes de segmentation paired de la drosophile (pair-rule II).

Neuf (9) de ces gènes ont été identifiés chez les vertébrés (PAX-1 à PAX-9). Ils sont exprimés dans le S.N et le mésoderme para-axial au cours du développement de la souris suivant une distribution dorso-ventrale.

1.1. Dans le Tube neural :

Le tube neural est l'organe embryonnaire en position la plus dorsale à l'origine du S.N.C (Cerveau et moelle épinière). Ces régions se distinguent par l'expression des gènes PAX-3 et PAX-7 qui marquent spécifiquement la région dorsale du tube nerveux et sont exclus de sa région ventrale.

1.2. Dans les somites : Les somites sont des tissus embryonnaires transitoires qui se différencient ultérieurement :

- Les cellules somitiques localisées dans la région dorsale et latérale sont à l'origine du Dermamyotome (destiné à former le derme du tronc et les muscles de la colonne vertébrale. Ces cellules expriment le gène PAX-3.

- Les cellules somitiques localisées dans la région ventrale sont à l'origine du Sclérotome (destiné à former les vertèbres). Ces cellules expriment le gène PAX-1.

2. Fonctions d'autres gènes PAX : Les travaux réalisés sur des souris transgéniques montrent que ces gènes affectent le déroulement de diverses organogenèses. Exemples :

PAX-2 : Formation du système nerveux central, surtout du territoire de la mémoire.

PAX-4 : Différenciation des cellules β du pancréas, des îlots de Langerhans.

PAX-7 : Différenciation des cellules satellites des muscles (myoblastes).

PAX-8 : Différenciation du pronephros, mesonephros, thyroïde, thymus et gonades.

PAX-9 : Différenciation des dents (oligodontia), pharynx et partie crânio-faciale.

Remarque : Chez les mutants, on observe une réduction de la taille ou même l'absence de l'organe pour lequel le gène défectueux s'exprime (intervention précoce dans le développement).

Tableau de répartition des gènes PAX sur les différents chromosomes chez l'Homme et la Souris :

<i>Gène</i>	<i>Localisation chromosomique</i>	<i>Localisation chromosomique</i>
<i>Caryotype</i>	<i>46</i>	<i>40</i>
<i>PAX</i>	<i>Homme</i>	<i>Souris</i>
1	20p11	2
2	10q25	19
3	2q35	1
4	7q32	6
5	9p13	4
6	11p13	2
7	1p36.2	4
8	2q12-q14	2
9	14q12q13	12

3. Découverte d'un gène PAX du développement de l'œil chez de nombreuses espèces :

Depuis plusieurs années, des maladies génétiques affectant l'œil ont été observées chez différentes espèces. Exemples :

- La mutation du gène **Small eye**(Sey) conduit à :
 - * La réduction de la taille des yeux chez les souris hétérozygotes.
 - * L'absence des yeux suivi de la mort chez les souris homozygotes.
- La mutation du gène **Aniridia** provoque une maladie « l'Aniridie » conduit à :
 - * La réduction des yeux et l'absence d'iris chez l'Homme hétérozygote.
 - * La mort du fœtus due à l'absence des yeux ou anophtalmie chez l'Homme homozygote.
- La mutation du gène **Eyeless** conduit à :
 - * La réduction des yeux chez la drosophile hétérozygote.
 - * L'absence des yeux chez la drosophile homozygote.

Remarque : Les similitudes entre ces 3 maladies génétiques ont poussé les scientifiques à isoler et étudier ces 3 gènes pour enfin découvrir le gène PAX-6.

4. Le Gène PAX-6 :

Les gènes Small eye, Aniridia et eyeless codent pour des protéines ayant les mêmes séquences en Acides Aminés et donc la même protéine ; ce sont donc des gènes homologues. Ces trois gènes correspondent donc à un même gène : le gène PAX-6. L'Homme et la Souris possèdent donc un gène identique, il fait partie des 9 gènes homéotiques nommée la famille PAX, mais contrairement aux gènes HOX, ils ne sont pas situés de façon ordonnée sur des mêmes chromosomes mais sont éparpillés dans le Génome. Donc, le gène PAX-6 est responsable de la formation de l'œil chez ces espèces et même découvert chez d'autres espèces (Ascidies, plathelminthes et Mollusques).

5. Confirmation de l'homologie et de la fonction du gène PAX-6 :

Plusieurs expériences ont été entreprises sur la drosophile :

Expérience1 : Activation du gène eyeless (homologue de PAX-6) dans des endroits où il ne s'exprime pas naturellement c'est-à-dire dans les disques imaginaux des antennes, des pattes et des ailes.

Résultat : La drosophile Transgénique a présenté des yeux sur les antennes, les pattes et les ailes. La structure des yeux est parfaite pouvant même réagir à la lumière mais restent non fonctionnels car ils ne sont pas reliés au cerveau.

Expérience2 : Introduction du gène Small eye (homologue de PAX-6) de la souris à l'endroit où il s'exprime naturellement chez la drosophile.

Résultat : Un œil de mouche (drosophile) normal s'est formé chez la drosophile et non un œil de souris qui est à l'origine du gène isolé.

Conclusion : Le gène homéotique PAX-6 est un gène maitre qui contrôle l'activation en cascade de plus de 2500 autres gènes afin d'aboutir à la formation de l'œil chez de nombreuses espèces.