

5.4.1 Expression précoce des gènes Gap « Hunchback, Krüppel, giant, Knirps et tailless chez un embryon jeune de Drosophile » :(voir schéma).

5.4.2 Spécification de la bande d'expression du gène even-skipped (eve) par les protéines des gènes Gap : (voir figure).

5.5 Gènes Pair-rule :

8 gènes sont actuellement connus et ne s'expriment pas tous dans la totalité des cellules. L'expression de 3 de ces gènes est, dans un 1^{er} temps, directement liée par les protéines Gap. Ces gènes *heiry*, *even-skipped*, *runt* sont désignés sous le terme de gènes « pair-rule » primaires. La transcription de ces gènes est ensuite stabilisée par le jeu d'interaction avec leurs produits. Ces derniers activent ou inhibent des gènes « pair-rule » secondaires : *fushitarazu*, *odd-paired*, *odd-skipped*, *sloppy-paired* et *paired*.

L'expression des gènes pair-rule se fait le long des bandes. Certains caractérisent les parasegments impairs (comme *even-skipped*) d'autres pairs (comme *fushitarazu*).

5.5.1 : Expression du gène even-skipped (eve) par les protéines des gènes Gap :

L'apparition de cette bande dépend d'une expression normale de *bicoïd*, mais aussi de 3 gènes Gap *Hunchback*, *Krüppel* et *Giant*. Les protéines *bicoïd* et *Hunchback* sont nécessaires à l'activation du gène *even-skipped*, mais elles ne déterminent pas les frontières de la bande, ces frontières sont fixées par les protéines *Krüppel* et *Giant*.

5.6 Gènes de Polarité Segmentaire :

Parmi les 9 gènes de polarité segmentaire *engrailed*, *wingless* et *hedgehog* jouent des rôles essentiels et leur expression est sous le contrôle de gènes « pair-rule ».

Ces gènes sont activés en réponse à l'expression des gènes pair-rule. Ils s'expriment tous selon 14 bandes transverses, chacune correspondant à un parasegment. Ils déterminent parallèlement la polarité de chaque segment. L'un de ceux qui sont activés par les gènes pair-rule est le facteur de transcription *engrailed* qui s'exprime dans la partie antérieure de chaque parasegment due à l'action combinée des facteurs de transcription de *fushitarazu* et *even-skipped*. Ce gène « *engrailed* », son expression est maintenue par les gènes de polarité segmentaire *wingless* et *hedgehog*, qui stabilisent la frontière du compartiment.

5.7 Gènes Homéotiques :

La spécification de l'identité des segments est réalisée par des gènes maîtres. Gènes homéotiques sélecteurs, qui déterminent l'évolution future de chaque segment.

Chez la *Drosophile*, ces gènes sont organisés en 2 complexes d'expression sur le chromosome 3 appelés gènes HOM, car chacun d'eux code pour un facteur de transcription contenant un homéodomaine : (Voir schéma)

- Le complexe Antennapedia (ANT-C) : qui contient 5 gènes spécifiant les structures de la tête et des 2 premiers segments thoraciques. Leur activité combinée confère leur identité aux parasegments antérieurs au 5.
- Le complexe bithorax (BX-C) : qui contient 3 gènes spécifiant les structures de la région postérieure du second segment thoracique, de la totalité du 3^e segment thoracique et des segments abdominaux. Leur activité combinée confère leur identité aux parasegments 5-13.

On désigne l'ensemble ANT-C et BX-C comme étant le complexe homéotique HOM-C de la drosophile, il constitue l'homologue des clusters HOX des vertébrés.

Remarque : L'expression des gènes homéotiques est colinéaire : Les gènes situés à l'extrémité 3' du complexe sont exprimés à l'extrémité antérieure de l'embryon, ceux localisés au centre sont exprimés au centre de l'embryon et les gènes situés à l'extrémité 5' du complexe sont exprimés dans la région postérieure de l'embryon.

Ces gènes ont été trouvés dans les génomes de la plupart des eucaryotes : poisson zèbre, xénope, poulet, souris et Homme ainsi que les plantes.

5.7.1 Expression des gènes homéotiques :

a) Il a été montré, par exemple que les 3 gènes homéotiques, Sex-comb reduced (Scr), Antennapedia (Antp) et Ultrabithorax (Ubx) qui s'expriment dans 3 segments sont activés par la protéine fushitarazu codée par un gène « pair-rule ». Le gène Deformed, dont le domaine d'expression est plus antérieur est, lui, inhibé par la protéine fushitarazu. Le domaine d'expression de fushitarazu recouvre celui de ces 4 gènes.

Remarque : Chez les embryons ayant subi la mutation fushitarazu, il n'y a ni activation des 3 premiers gènes homéotiques, ni inhibition du dernier.

b) Chaque gène est inhibé en direction postérieure par la protéine régulatrice codée par celui qui le suit. Exemple : Le gène Ubx réprime Antp (Une délétion de Ubx permet à Antp de s'exprimer dans le domaine où il est déficient donc formation d'ailes dans le 3^e segment thoracique).

c) Certains gènes homéotiques ont plusieurs promoteurs et des sites d'initiation de la transcription qui sont activés par des protéines régulatrices qui diffèrent suivant les régions de l'embryon. Exemple : Le gène Antp a 2 produits de transcription :

- 1^{er} produit : Transcription activée à partir du 1^{er} promoteur par la protéine régulatrice codée par Krüppel. Cette transcription est supprimée par la protéine régulatrice codée par Ubx.
- 2^e produit : Transcription activée par 2 protéines régulatrices codées par les gènes hunchback et fushitarazu ; Elle est inhibée par la protéine codée par oskar.
- Remarque : La protéine Antp (produite par les 2 voies) est la même mais ses effets seront différents car ces gènes cotés ne s'expriment pas dans les mêmes ébauches embryonnaires :
 - 1^{er} cas : La protéine Antp intervient dans le développement du thorax dorsal.
 - 2^e cas : La protéine Antp intervient dans le développement du thorax ventral, la différenciation des pattes et la viabilité de l'embryon.

Définition de la colinéarité :

Il y a une colinéarité entre la disposition des gènes homéotiques et leur expression dans les différentes régions du corps c'est-à-dire que les gènes situés en 3' sur le chromosome, s'expriment les premiers dans le temps et dans l'espace (Dans la région antérieure).

Pour les gènes du complexe bithorax, chaque gène a une frontière antérieure d'expression, ce qui signifie qu'un nouveau gène qui s'exprime dans un segment ne s'est pas exprimé dans les segments antérieurs, mais s'exprimera dans tous les segments qui lui sont postérieurs (règle de Lewis). Et le nombre de gènes exprimés donne à chaque cellule sa position dans l'axe antéro-postérieur.

Le segment le plus abdominal a exprimé tous les gènes du complexe.

Universalité des gènes sélecteurs :

On connaît actuellement près de 500 homéoprotéines différentes appartenant au règne animal et qui se répartissent en une trentaine de familles. Ceci veut dire que la structure des homéoprotéines est très conservée entre les espèces.

- Les complexes de gènes HOM-C de la drosophile et HOX de la souris sont similaires en ce qui concerne leur séquence codante et leur ordre sur le chromosome.

Chez la souris ainsi que chez la Drosophile, ces gènes homéotiques sont impliqués dans le positionnement et l'identité cellulaire le long de l'axe antéro-postérieur. Or, des complexes de gènes similaires ont été et sont actuellement trouvés dans tous les modèles animaux étudiés.

Conclusion :

Tous ces gènes régulateurs et particulièrement les gènes homéotiques sont construits suivant un modèle permettant la mise en place du patron d'organisation d'un embryon dans un ordre rigoureusement programmé, recherché et trouvé chez d'autres organismes. (Les animaux HOX et les plantes MADS).

1. Fonctions des principaux gènes de segmentation :

1.1 Les gènes Gap :

Les gradients des 2 protéines « bicoïd et Nanos » activent les gènes Gap. Les 4 principaux gènes gap : hunchback, Knirps, Krüppel et Giant codent des facteurs transcriptionnels possédant des motifs doigt à Zinc.

Le gène hunchback : est exprimé dans la partie antérieure jusqu'au milieu de l'embryon.

Le gène Krüppel : s'exprime dans les segments thoraciques et dans les premiers segments abdominaux.

Le gène Knirps : s'exprime dans des segments plus postérieurs (parasegments 10 à 14).

Le gène Giant : est activé par des protéines de la partie terminale postérieure (quand il n'y a plus de protéines hunchback).

1.2 Les gènes pair-rule :

La distribution des protéines produites par les gènes Gap active les gènes pair-rule. Au nombre de 8, activés en 2 étapes:

Les 3 premiers « pair-rule I » sont sous contrôle de protéines régulatrices codées par Gap. Les 5 autres « pair-rule II », tardifs, sont sous contrôle des 4 protéines régulatrices codées par les 4 premiers. Les 3 gènes essentiels sont appelés gènes pair-rule primaires : hairy, even-skipped, runt et fushitarazu sont essentiels pour la formation de la structure périodique. Les promoteurs des gènes pair-rule I sont reconnus par les protéines codées par les gènes Gap. Il en résulte un modèle de transcription en bandes qui apparaît au cours du développement de l'embryon.

Remarque : Les gènes pair-rule I forment aussi l'environnement qui permet ou inhibe l'expression des gènes pair-rule II qui agissent plus tardivement. L'un de ces gènes essentiels est le gène fushitarazu (en japonais : trop peu de segments).

1.3 Les gènes de polarité segmentaire :

Ils divisent les domaines des gènes pair-rule, formant 14 bandes de transcription. L'interaction entre les gènes de polarité segmentaire la mieux étudiée est celle qui existe entre les gènes engrailed et wingless.

- Le gène engrailed est nécessaire pour assurer l'établissement de la limite antéro-postérieure du segment. En son absence, des parties du compartiment postérieur de chaque segment sont remplacées par des duplications des régions antérieures du segment suivant.
- Le gène wingless est nécessaire pour l'expression correcte dans différentes régions de chaque segment.

Le maintien de ces patterns est contrôlé par des interactions entre les cellules exprimant le gène « wingless » et celles exprimant le gène « engrailed ».