

## **Contrôle génétique du développement chez les insectes**

### **III.1. Généralités**

Connaitre la nature et le mode d'action des gènes qui contrôlent l'organisation de l'œuf puis celle de l'embryon, est depuis longtemps le but des embryologistes. Les travaux sur la drosophile sont à l'origine de connaissances nouvelles qui devraient permettre d'atteindre ce but, l'étude des mutations chez la drosophile a abouti à identifier des familles de gènes régulateurs de développement.

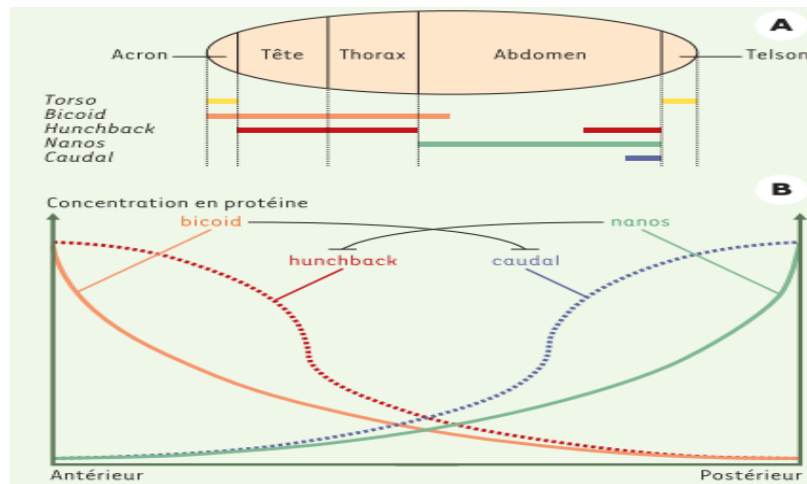
Les gènes de développement Ce sont des gènes qui permettent un organisme spécifique de se développer à partir d'un zygote, ces gènes de développements montrent des homologies dans des séquences primaires de la protéine, et exerce également des fonctions similaires chez les organismes aussi différents (drosophile, souris, Homme). L'expression temporelle et spatiale de ces gènes correspond aux régions dans lesquelles ces gènes fonctionnent .Le développement épigénétique est régulé par un ensemble de gènes qui peuvent être classifiés selon les phénotypes causés par leurs mutations. L'analyse phénotypique des mutants de la drosophile a permis dans les années d'identifier de nombreux gènes de développement qui ont été regroupés en trois catégories :

- Les gènes de polarités
- Les gènes de segmentation
- Les gènes homéotiques

### **III.2. Contrôle génétique de la mise en place des polarités embryonnaires**

#### **III.2.1 La polarité antéro-postérieure**

La polarité antéro-postérieure de l'œuf devient celle de l'embryon. Elle a été fixée pendant l'ovogenèse. En effet la transcription des deux gènes de polarité nanos et bicoid, ainsi que celle de gènes organisant les extrémités, l'acron et telson s'est faite avant la fécondation.



**Figure 1:** Les principaux déterminants maternels de la polarité antéro-postérieure chez la drosophile. **A.** Schéma indiquant les régions de l'embryon affectées par la perte de l'un ou l'autre de ces morphogènes. Pour hunchback et caudal, le phénotype indiqué est celui obtenu en supprimant les deux phases d'expression, zygotique et maternelle. **B.** Diagramme représentant le taux d'expression des protéines maternelles le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Les courbes terminées par une barre indiquent la répression de la traduction exercée par bicoid sur caudal et par nanos sur hunchback.

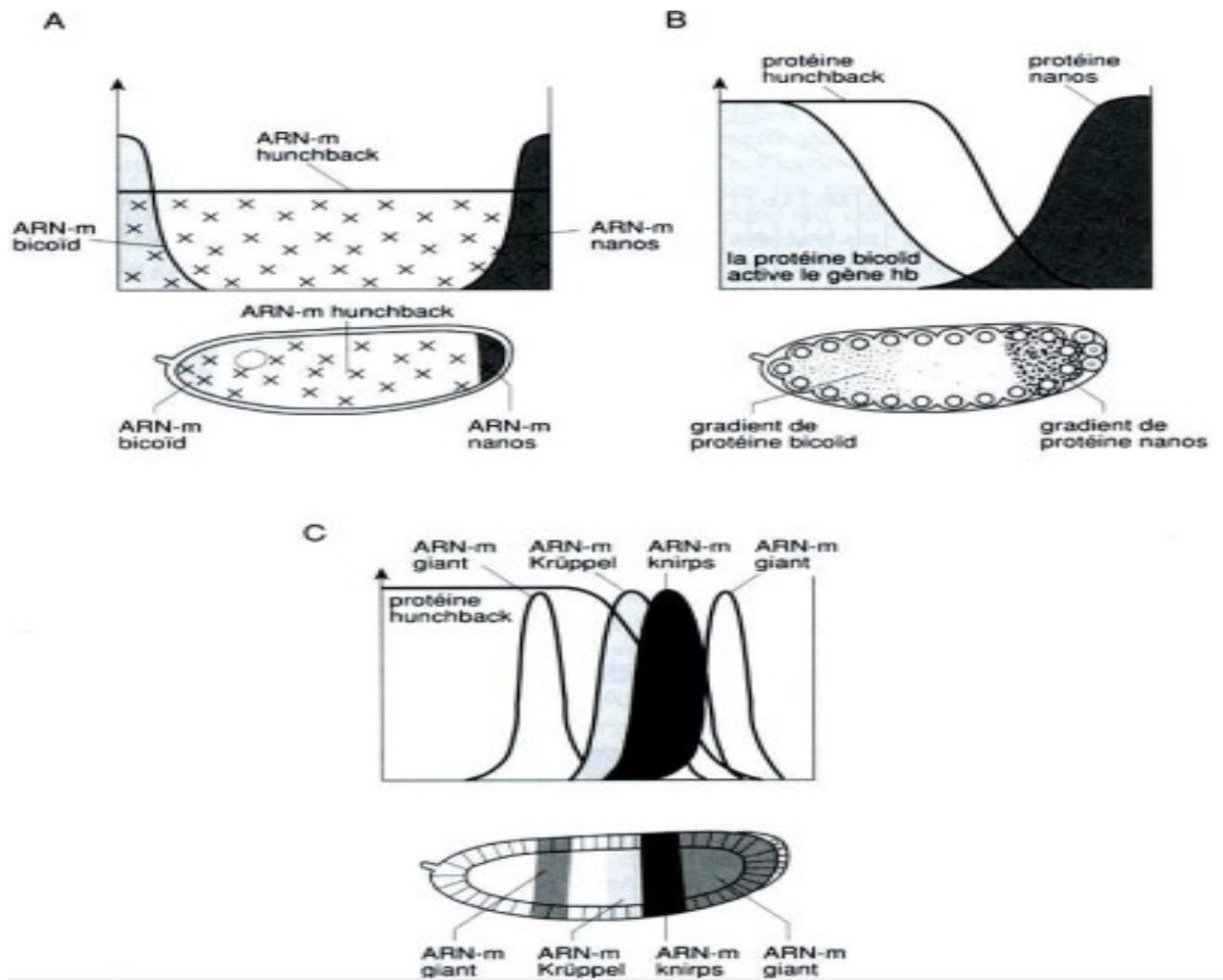
La construction de l'ovocyte de drosophile fait appel à des types cellulaires d'origines différentes. Tout commence par une cellule souche de la lignée germinale qui, par suite de quatre divisions mitotiques, donne naissance à un groupe de 16 cellules sœurs qui communiquent entre elles par des ponts cytoplasmiques. Très tôt, l'une de ces cellules se différencie en ovocyte tandis que les 15 autres constituent les cellules nourricières. L'ensemble, cellules nourricières et ovocyte, est entouré d'un épithélium d'origine somatique, les cellules folliculaires, et constitue la chambre ovarienne. C'est à l'intérieur de la chambre ovarienne que se déroulent les différentes étapes de maturation qui aboutissent à la formation de l'œuf. Au cours de l'ovogenèse, les cellules nourricières sont très actives et produisent la plupart des ARN et des protéines qui seront déversés dans l'ovocyte vers la fin de l'ovogenèse.

Les microtubules de l'ovocyte en croissance s'organisent selon une direction privilégiée, qui coïncide avec le futur axe antéro-postérieur de l'œuf. Ces microtubules se prolongent dans l'ensemble du cyste ovarien. L'ovocyte influence également les cellules folliculaires placées à son contact. Plus tard celles-ci envoient à l'ovocyte un signal en retour, qui aura pour effet d'inverser la polarité de

microtubules néoformés : au lieu d'orienter leur extrémité(+) vers l'avant, ils la tournent vers l'arrière. Corrélativement le MTOC postérieur disparaît et est remplacé par des MTOC plus antérieurs l'origine des nouveaux microtubules.

Dans l'œuf fécondé, les ARN-m de bicoid sont traduits en une protéine qui se répartit suivant un gradient de concentration décroissant d'avant vers l'arrière dans le cytoplasme de l'embryon. Pénétrant dans les noyaux en division, cette protéine Bicoid stimule la transcription du gène Hunchback, augmente ainsi sa concentration dans la région antérieure de l'embryon. Elle inhibe d'autre part la traduction des ARN-m de caudal ; la protéine caudal sera donc abondante dans la partie caudale de l'embryon où la protéine bicoid est absente. Dans la région caudale de l'embryon, l'ARN-m nanos est traduit en une protéine qui se distribue suivant un gradient inverse du précédent. La protéine nanos inhibe la traduction des ARN-m de hunchback, en liaison avec une protéine régulatrice. Très rapidement, deux nouveaux gradients des protéines régulatrices caudal et hunchback orientés en sens opposé se mettent ainsi en place.

Les protéines bicoid et nanos agissent sur l'expression des gènes hunchback et caudal, ce qui engage une suite de régulations. Dans la région antérieure, les protéines bicoid et hunchback agissent en synergie pour activer l'expression de certains gènes de la tête. Par ailleurs, la protéine hunchback inhibe, dans les territoires où elle est présente, le gène knirps qui gouverne la formation de structures abdominales. La synthèse des ARN-m de knirps sera donc réprimée dans la région antérieure et sera normale dans la région postérieure où les protéines knirps activeront la chaîne de synthèse nécessaire à la différenciation de l'abdomen. D'autres gènes intervenant dans le transport, l'établissement et le maintien du gradient.



**Figure 2** : régulation de l'expression des premiers gènes de segmentation chez l'embryon de drosophile. **A** : répartition dans l'œuf des ARN-m bicoid, nanos, hunchback et caudal **B** : au début du développement, gradient de répartition des protéines qui sont la traduction de ces ARN-m. la protéine bicoid stimule la transcription de hunchback et inhibe la traduction de caudal ; la protéine Nanos inhibe la traduction de hunchback et inhibe la traduction de caudal ; la protéine Nanos inhibe la traduction de hunchback. **C** : le taux de concentration de la protéine hunchback décroissant d'avant vers l'arrière, régule différenciellement l'expression des gènes gap giant, Krüppel et knirps.

Le premier système, « antérieur » est responsable de la formation des régions segmentées de la tête et du thorax. Le deuxième système « postérieur définit la région segmentée abdominale, tandis que le troisième système, dit des « extrémités » contrôle les régions non segmentées antérieures et postérieures, respectivement, l'acron et le

telson. Bien que pour une large mesure indépendante, ces trois systèmes partagent un certain nombre de points communs :

-(1) dans tous les cas, le produit d'un gène est localisé dès l'ovogenèse en un site spécifique de l'ovocyte et fonctionne comme information de position ;

-(2) pour chaque système, cette information de position a pour conséquence la distribution asymétrique d'un produit de gène qui fonctionne comme un facteur de transcription ;

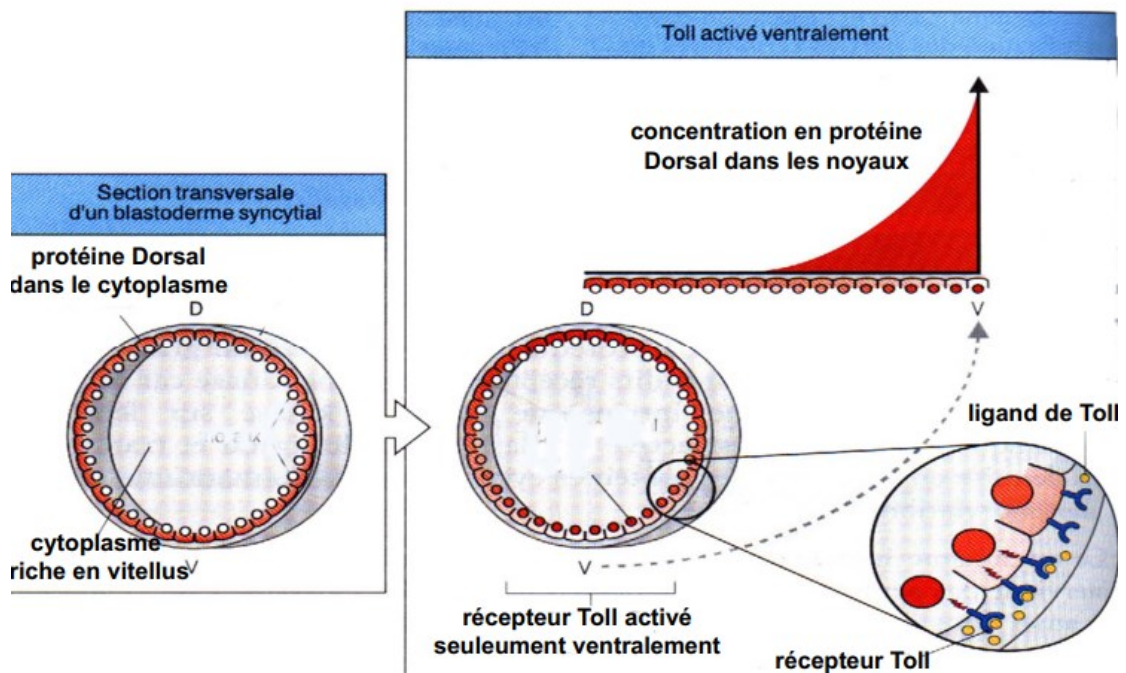
-(3) ce facteur de transcription, distribué en un gradient de concentration, définit des zones d'expression d'un ou de plusieurs gènes zygotiques cibles.

### **III.2.2. La polarité dorso-ventrale**

La mise en place de la polarité dorso-ventrale de l'embryon est le résultat des relations entre l'ovocyte et les cellules folliculeuses pendant l'ovogenèse. Certains gènes de l'ovocyte codent pour un signal qui est émis vers les cellules folliculeuses. Le noyau de l'ovocyte n'étant pas au centre de la cellule, il est plus proche d'une paroi que l'autre. Le signal qu'il émet étant peu diffusible, il atteint d'abord les cellules folliculeuses accolées à cette paroi qui devient la paroi dorsale. Ce signal est constitué par des protéines inhibitrices *Cornichons*, *Gurken* qui inhibent la synthèse de protéines ventrales par les cellules folliculeuses. Il n'atteint pas les cellules folliculeuses qui sont éloignées du noyau de l'ovocyte et qui peuvent ainsi synthétiser des protéines ventrales. Il en résulte des différences entre les protéines synthétisées par les cellules folliculeuses dorsales et ventrales qui émettront donc des signaux vers l'ovocyte.

L'organisation dorso-ventrale de l'embryon elle résulte de la translocation sélective d'un facteur de transcription dans les noyaux du blastoderme ventral. Un développement harmonieux de l'embryon est le résultat de l'équilibre entre l'expression des gènes du groupe dorsale (pour lesquels on connaît onze mutations qui perturbent la dorsalisation) et du gène qui contrôle la ventralisation, le gène *cactus*. La différence entre l'aire du blastoderme ventral et l'aire dorsale résulte de l'exécution d'un programme établi pendant l'ovogenèse : c'est dans la région

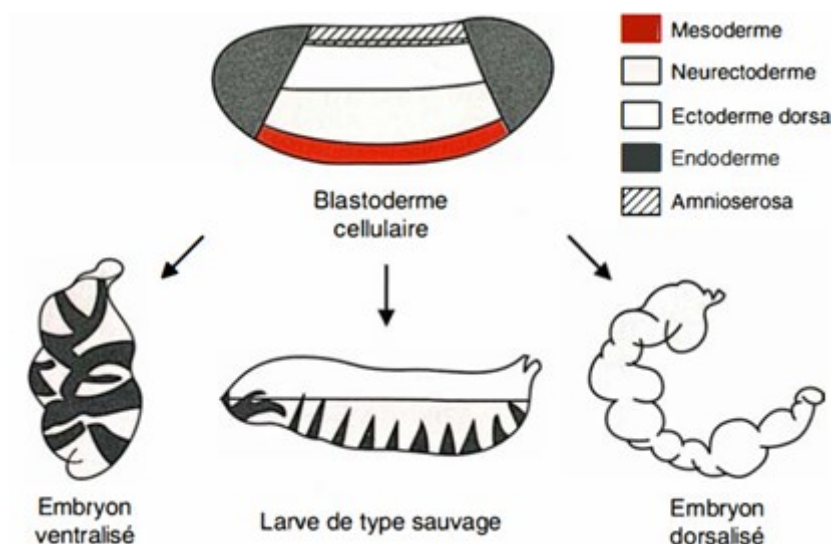
ventrale que les récepteurs TOLL de la membrane ovocytaire sont activés, déclenchement des réactions qui dégradent la protéine cactus, la détachent de la protéine Dorsal, ce qui permet à celle –ci de pénétrer dans les noyaux et d’exercer ses fonctions régulatrices.



**Figure 3** : l’expression des protéines ventrales et dorsales dans le blastoderme syncytial.

Les ARM-m dorsal sont transcrit dans les cellules nourricières et transportés dans l’ovocyte où ils sont traduits en protéines que tardivement, une heure et demie environ après la fécondation, le blastoderme étant en cours de formation. la quantité par énergide(ou plus tard, par cellule) de la protéine Dorsal est à peu près constante dans tout le blastoderme mais sa localisation, dans le noyau ou dans le cytoplasme, varie suivant qu’on se trouve dans le blastoderme dorsal ou ventral. Dans le noyau, ce facteur de transcription détermine la ventralisation des cellules du blastoderme en activant des gènes de ventralisation (snail et twisted) et en réprimant des gènes de dorsalisation (decapentaplegic, zerknüllt et tolloïd). Dès la formation du blastoderme syncytial, la protéine régulatrice Dorsal est dans les noyaux de la face ventrale où sa

concentration est maximale, puis elle décroît dans les noyaux du blastoderme latéral et devient nulle ceux de la région dorsale du blastoderme. À l'inverse, sa concentration dans le cytoplasme augmente suivant le même gradient ventro-dorsal. Après le quatorzième cycle de division des noyaux, les territoires embryonnaires sont déterminés en fonction de la concentration nucléaire en protéine Dorsal. Dans la bande cellulaire axiale ventrale, où elle est la plus forte, se différenciera le mésoderme. Les territoires situés de part et d'autre de cette zone deviendront en allant vers la région dorsale où les concentrations deviennent de plus en plus faibles, du neurectoderme, de l'épiderme ventral puis de l'épiderme dorsal et en fin de la séreuse amniotique.



**Figure 4 :** Carte des territoires présomptifs au stade du blastoderme cellulaire et développement larvaire sauvage et mutant. Les bandes de denticules (en noir) constituent à la fois un marqueur de segmentation et un marqueur de la région ventrale.

La stratégie pour comprendre la formation de ce plan de développement consiste à rechercher des mutants présentant des altérations de la cuticule chez la larve. Ces modifications traduisent en fait une modification précoce de la carte des territoires présomptifs. Chez les mutants où les formations dorsales sont prédominantes, la protéine est présente exclusivement dans le cytoplasme des cellules du blastoderme. Chez les mutants cactus où les caractères sont exclusivement ventraux, la protéine régulatrice Dorsal ne se trouve que dans les noyaux.



### III.3. Contrôle génétique de l'établissement du plan de base de l'organisme

Des expressions successives de ce type de gènes régulateurs seront à l'origine de la mise en place d'une organisation métamérisée de l'embryon qui s'exprimera par l'apparition d'une segmentation corporelle de base.

La répartition en gradient des protéines codées par les gènes régulateurs des polarités antéro-postérieur et dorso-ventrale crée un environnement particulier pour chaque noyau de segmentation suivant la région du blastoderme où il aura migré. Dans les noyaux du blastoderme, ces protéines vont réguler l'expression de plusieurs populations de gènes régulateurs : les gènes de segmentation.

#### III.3.1. Gènes gap

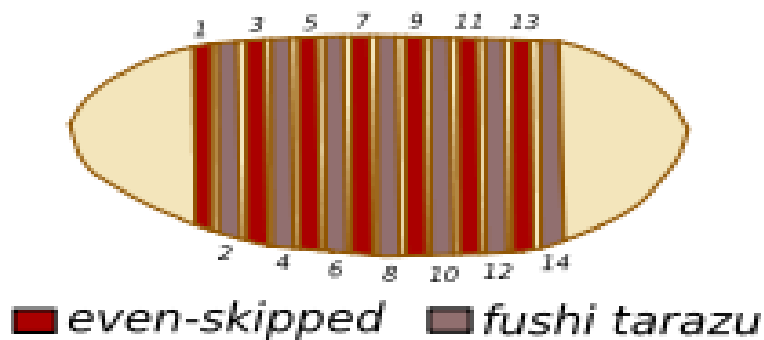
Le système de morphogènes et de déterminants légué par la mère s'élabore dans des schémas de plus en plus complexes d'activité génique par des niveaux successifs de la hiérarchie du développement. Le premier niveau zygotique est constitué par les gènes gap. Ce sont des gènes dont une mutation détermine un vide (ou gap) dans l'organisation de la larve. Chaque gène s'exprime dans un ensemble de parasegment qui lui est propre (le moingne6eme édition). Certains gènes gap sont activés à la fois par des protéines Bicoid et caudal, et comme ces deux facteurs forment des gradients inverses dans l'embryon précoce, l'activation est probablement autonome et non régulée dans l'espace. Caudal a aussi un domaine zygotique postérieur dans le proctodéum présomptif. L'expression de giant dans le tiers postérieur de l'embryon est expliquée par l'action conjointe des [protéines bicoid](#) et caudal. L'[expression](#) d'autres gènes gap comme krüppel, knirps et tailless est régulée de façon similaire via des concentrations relatives spécifiques des différents [morphogènes](#) maternels.

#### III.3.2. Les gènes pair-rule

Ces gènes, au nombre de 8 sont activés en deux étapes, dès le 13<sup>ème</sup> cycle mitotique, dans l'embryon déjà compartimenté en territoires par les gènes « gap ». Les gènes *pair-rule*, les mieux étudiés étant even-skipped, hairy, odd-skipped et [fushitarazu](#), sont exprimés dans l'embryon [syncytial](#) en alternance dans quatorze bandes de taille équivalente en fonction de l'équilibre différentiel des



concentrations des facteurs d'expression codés par les différents gènes gap. Donc les gènes gap divisent l'embryon en plusieurs sections, chacune contenant des concentrations relatives différentes des divers facteurs de transcription codés par les gènes gap, et ils causent l'expression de gènes pair-rule dans des zones spécifiques de taille restreinte. L'expression de ces gènes « pair-rule » est aussi stabilisée ou régulée par des interactions. Par exemple, le gène fushitarazu (en japonais : trop peu de segments) est transcrit en ARN-m et en protéines, dans tous les parasegments, au début du 14<sup>ème</sup> cycle mitotique. C'est un gène « pair-rule » tardif. sa transcription est rapidement réprimé dans certains rangée de noyaux ou des gènes pair-rule précoces exercent une régulation négatives ; ces rangs alternent avec d'autres où, en l'absence des inhibiteurs, les protéines Fushitarazu stimulent leurs propre synthèse .



**Figure 5:** Modèle de l'expression en alternance d'Even-skipped et fushitarazu dans l'œuf de *Drosophile melanogaster*.

### III.3.3. Les gènes de polarité segmentaire

A ce stade du développement le syncytium se compartimente. Les cellules du blastoderme vont interagir par le jeu des gènes de polarité segmentaire. Leur action va aboutir à diviser les domaines des gènes pair-rule pour former 14 bandes de transcription, chacune étant large de 1 à 2 rangs de cellules. Il y a 9 gènes transcrit chacun à partir d'une bande de noyaux dans chaque parasegment. Ce sont les produits des gènes « pair-rule » qui définissent quels noyaux peuvent exprimer un gène de polarité segmentaire particulier. Par exemple, dans les cellules d'un parasegment, le gène engrailed est exprimé si l'une ou l'autre des protéines « pair-rule » Even-skipped ou Fuchitarazu est présente ; le gène Wingless, au contraire, ne s'exprime que si l'une

et l'autre sont absentes, mais oddpaired doit être exprimé. Une mutation d'un gène « pair-rule », comme fushitarazu altère l'ordre des cellules où les conditions d'expressions de wingless sont favorables, et il peut alors se trouver exprimé dans deux rangées de cellules adjacentes. L'expression de gène Wingless et engrailed se maintient grâce à des interactions entre les cellules exprimant l'un ou l'autre de ces deux gènes. Chaque type de cellules stimule par ses sécrétions l'expression des gènes spécifiques de l'autre, maintenant ainsi la stabilité du plan établi par le produit des gènes de polarité.

**Tableau 1** : liste des gènes de segmentation de la drosophile

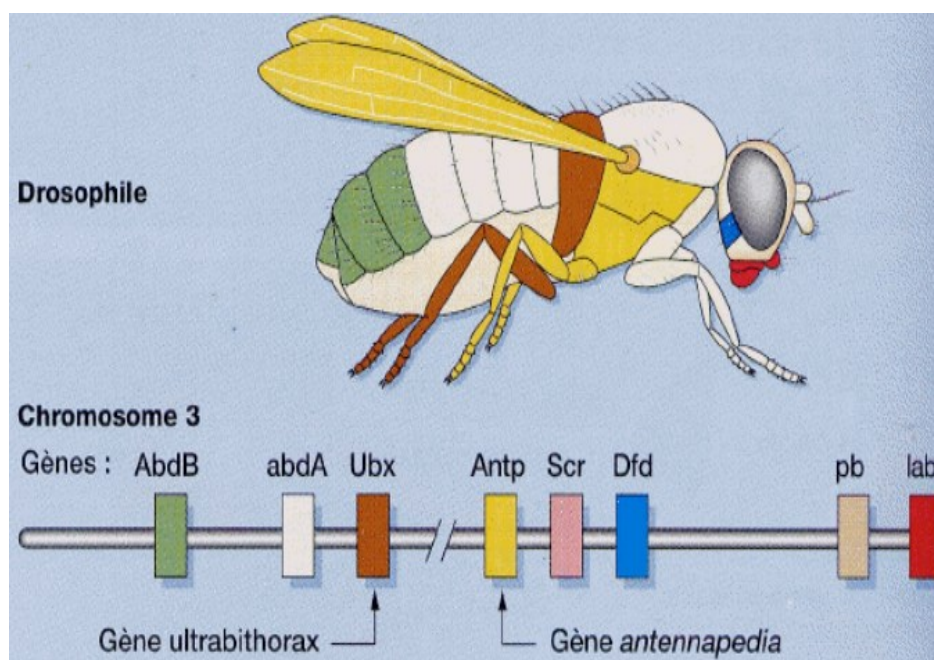
<b>Gènes Gap :</b>	<b>giant</b>	<b>(gt)</b>
	<b>tailless</b>	<b>(tll)</b>
	<b>huckebein</b>	<b>(hkb)</b>
	<b>Kruppel</b>	<b>(Kr)</b>
	<b>knirps</b>	<b>(kni)</b>
	<b>hunchback</b>	<b>(hb)</b>
<b>Gènes pair-rule primaires :</b>	<b>hairy</b>	<b>(h)</b>
	<b>even-skipped</b>	<b>(eve)</b>
	<b>runt</b>	<b>(run)</b>
<b>Gènes pair-rule secondaires :</b>	<b>fushi-tarazu</b>	<b>(ftz)</b>
	<b>odd-paired</b>	<b>(opa)</b>
	<b>odd-skipped</b>	<b>(odd)</b>
	<b>sloppy-paired</b>	<b>(slp)</b>
	<b>paired</b>	<b>(prd)</b>
<b>Gènes de polarité segmentaire :</b>	<b>engrailed</b>	<b>(en)</b>

### III. 4. Contrôle génétique de l'identité positionnelle

Au moment où le blastoderme se cellularise, les protéines gap et pair-rule contenues par le cytoplasme des blastodermes forment des combinaisons qui varient le long de l'axe antéro-postérieur, suite à l'intégration d'information de

position. Des gènes sélecteurs sont alors activés et déterminent la destinée des segments de l'avant à l'arrière, en imposant à la fois leurs limites et leurs identités. L'action conjuguée des protéines gap et pair-rule active une deuxième catégorie de gènes sélecteurs : les gènes homéotiques.

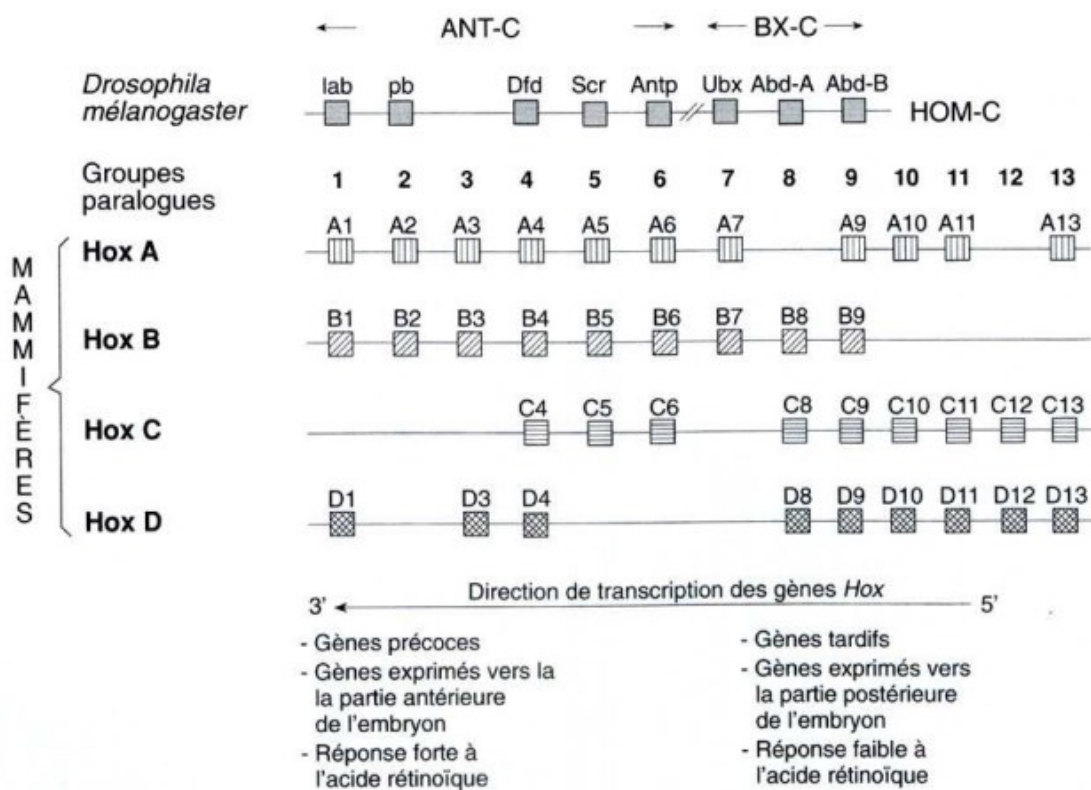
Les gènes homéotiques (Hox) sont responsables de la définition du plan du corps chez tous les métazoaires, ces gènes continuent d'exercer une formidable fascination tant par leur fonction d'architectes du développement que par leur rôle probablement moteur dans le changement des formes au cours de l'évolution. Les gènes à homéo-domaine ont initialement été identifiés par leur rôle majeur dans le développement de la segmentation de la drosophile grâce aux mutations homéotiques. Les gènes Hox remarquablement conservés dans l'évolution ont une expression spatio-temporelle colinéaire du développement de l'axe antéro-postérieur de l'embryon, notamment au cours du développement des membres chez les vertébrés et des pattes chez les insectes.



**Figure 6:** les gènes homéotiques de la drosophile (Hox)

lab=labial, pb=proboscidea, Dfd=deformed, Scr=Sex combs reduced,  
Antp=Antennapedia ,Ubx=Ultrabithorax, abd =abdominal

L'identification des gènes Hox chez les insectes a permis de comprendre l'importance du contrôle génétique de l'identité positionnelle dans le développement embryonnaire. Ces gènes se caractérisent par un homéo-domaine carboxy-terminal qui correspond à un motif de 60 AA se fixant à l'ADN. Chez la drosophile, le complexe Hom-C se répartit en 2 groupements, bithorax et antennapedia. Le premier détermine l'identité des segments formant la tête et la région antérieure du thorax. Le second accorde son identité à la région postérieure du thorax et à l'abdomen. Chez les vertébrés, il existe 39 gènes HOX organisés en 4 complexes (HOXA, HOXB, HOXC, HOXD). Des données moléculaires indiquent que les protéines Hox interagissent avec d'autres protéines à homéo-domaine et fonctionnent dans des complexes multi-protéiques.



**Figure 7:** carte de répartition des gènes régulateurs homéotiques de la drosophile et d'un mammifère.

### III.5. Les gènes homéotiques et la spécification de l'identité des segments de l'embryon

Une fois la segmentation établit, les différents métamères acquièrent une identité propre en fonction de leur position selon l'axe antéro-postérieur. Cette identité se

traduit chez la mouche par une morphologie particulière ainsi que par la présence chez l'adulte d'appendices tel que les ailes ou les haltères (segment thoracique) ou leur absence (segment abdominaux).chez les vertébrés par l'anatomie des dérivés squelettiques musculaires (région cervicale, thoracique, lombaire.....) Ces différences apparaissent progressivement au cours du processus d'organogenèse et sont sous le contrôle d'un groupe de gènes extrêmes conservés chez tous les triblastiques, les gènes homéotiques.

### **III.6. Les mutations du complexe Hom-c de la drosophile**

Les gènes homéotiques ont été originalement identifiés chez la drosophile sur la base du phénotype très particulier causé par leur mutation qui induit un changement d'identité de segments donnés. Chez la drosophile, certaines mutations entraînent le changement d'une partie du corps .On parle de transformation homéotique. Ces mutations ont été appelées mutations homéotiques et les gènes concernés ont pris le nom de gènes homéotiques. Il existe deux exemples célèbres chez la drosophile. Il s'agit des mutations : antennapedia, où des pattes se sont formées à la place des antennes ; et ultra-bithorax qui conduit à la transformation d'une partie de l'haltère du segment thoracique T3 en aile caractéristique du segment T2 et donc à l'obtention d'une mouche mutante a deux paires d'ailes au lieu d'une seule .



**Figure 9** : mutation du complexe Hom-c chez la drosophile