

Chapitre 5: Les gènes de développement

Dekkiche. S

Chapitre 5: Les gènes de développement

Plan du cour

- I- Notions de base sur les gènes du développement
- II- Gènes et développement d'un organisme complexe
- III- Gènes homéotiques chez les animaux
- VI- Les gènes Hox chez les humains

Dekkiche. S

I-Notions de base sur les gènes du développement

1- Construction de l'organisme



-Le développement embryonnaire des organismes complexes (animaux) est basé sur des milliards de cellules avec des fonctions distinctes et qui se différencient harmonieusement à partir de la cellule-œuf.

La construction et le développement d'un organisme complexe, ➡ désigne un ensemble de phénomènes qui ne se déroulent pas obligatoirement chez l'embryon mais qui font partie d'un continuum qui englobe, même le vieillissement



I-Notions de base sur les gènes du développement

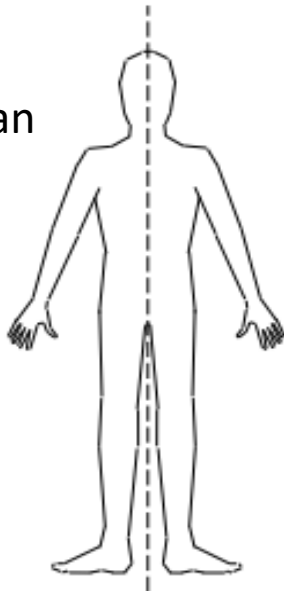
2- Les plans d'organisation

Plan d'organisation (Une notion fondamentale) :  façon selon laquelle l'organisme d'un individu est agencé, (types et nombres d'organes et leur disposition relative, segmentation éventuelle, plans de symétrie ou axes de polarité de l'organisme). Le plan d'organisation  définit donc l'architecture d'un organisme.

Types de symétries

Symétrie bilatérale ("droite-gauche")

il existe un seul plan de symétrie
ex.: Homo sapiens



Symétrie radiale/radiaire

il existe plusieurs plans de symétrie ; ex.: symétrie pentaradiaire (à 5 plans de symétrie) des Echinodermes (oursins, étoiles de mer, ...) :



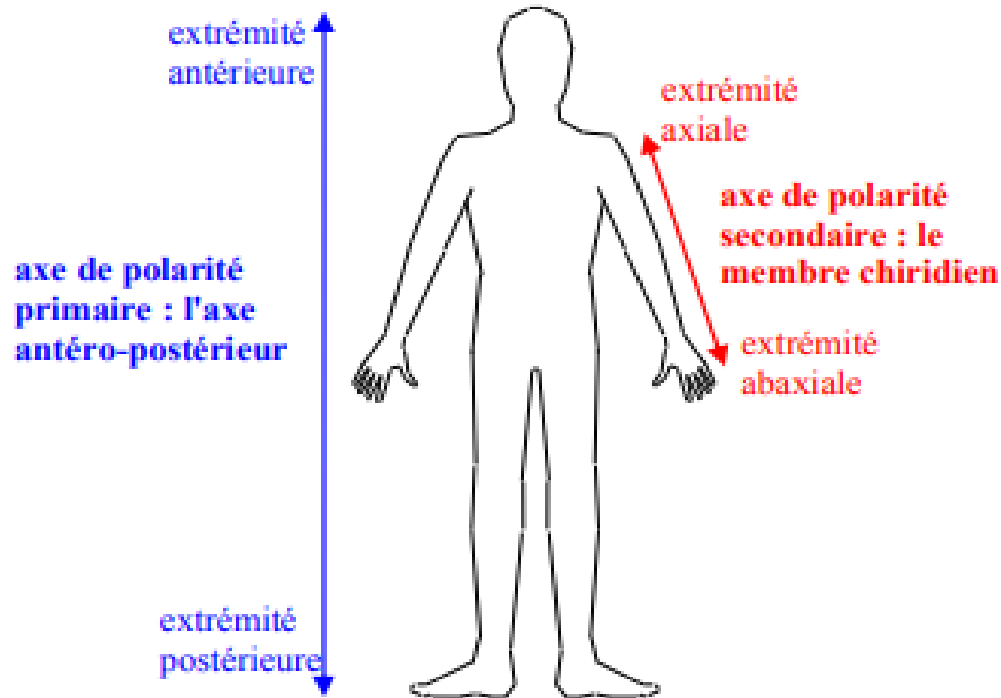
NB: Une minorité d'organismes animaux ne présentent aucune symétrie particulière. C'est le cas des Spongiaires (éponges).

I-Notions de base sur les gènes du développement

2- Les plans d'organisation

Axes de polarité

axe antéro-postérieur, axe ventro-dorsale, les membres...



Exemples d'axes de polarité

II-Gènes et développement d'un organisme complexe

1- Gènes de développement

- Le développement de l'individu est régulé par des cascades de gènes qui s'expriment séquentiellement au cours du temps. Certains gènes précoces initient les premières étapes du développement et induisent l'expression de gènes cibles situés en aval.
- les gènes qui sont responsable de la mise en place du plan d'organisation de l'organisme, permettant ainsi de construire à partir d'une cellule œuf un individu adulte.



Gènes de régulation

-déterminent quel gène va s'exprimer et quand:

Exemple: une cellule de peau active les gènes de peau alors que chez une cellule osseuse ces gènes sont éteints



Gènes de développement (gènes homéotiques)

-déterminent le plan d'organisation d'un être vivant selon les axes de polarité (axe antéro-postérieur et axe dorso-ventral)



Gènes de fonctionnement et de structure

-permettent de construire la cellule
-exprimés dans les types cellulaires de manière constitutive (housekeeping gènes)

II-Gènes et développement d'un organisme complexe

2-Organismes utilisés comme modèles dans l'étude de développement

Les gènes majeurs ('master gènes') du développement, montrent non seulement des homologies dans la séquence primaire de la protéine, mais exercent également des fonctions similaires chez des organismes aussi différents comme la drosophile, la souris et l'Homme.



- Ainsi, les processus qui contrôlent le développement des invertébrés tels que la drosophile ont été conservés au cours de l'évolution et se retrouvent chez les vertébrés supérieurs (homme).



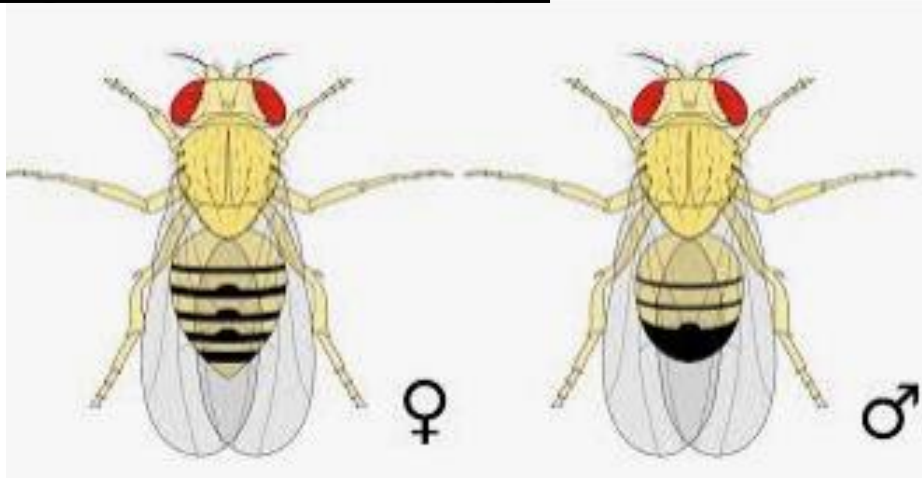
La drosophile représente un bon model pour étudier le développement chez l'homme

cycle de vie court, une reproduction simple et est relativement peu coûteux à entretenir et similitude étroite entre les gènes des mouches et des humains (la caractéristique la plus utile pour la génétique humaine)

3- Gènes de développement chez la drosophile

3-1- Généralités sur le développement de la drosophile

A- organisation du corps



- Insecte de quelques millimètres de long,
- possède trois paires de pattes
- Son corps est brun clair et des anneaux **noirs** se dessinent sur son abdomen, d'une façon différente selon qu'il s'agit d'un mâle ou d'une femelle.



Drosophila melanogaster



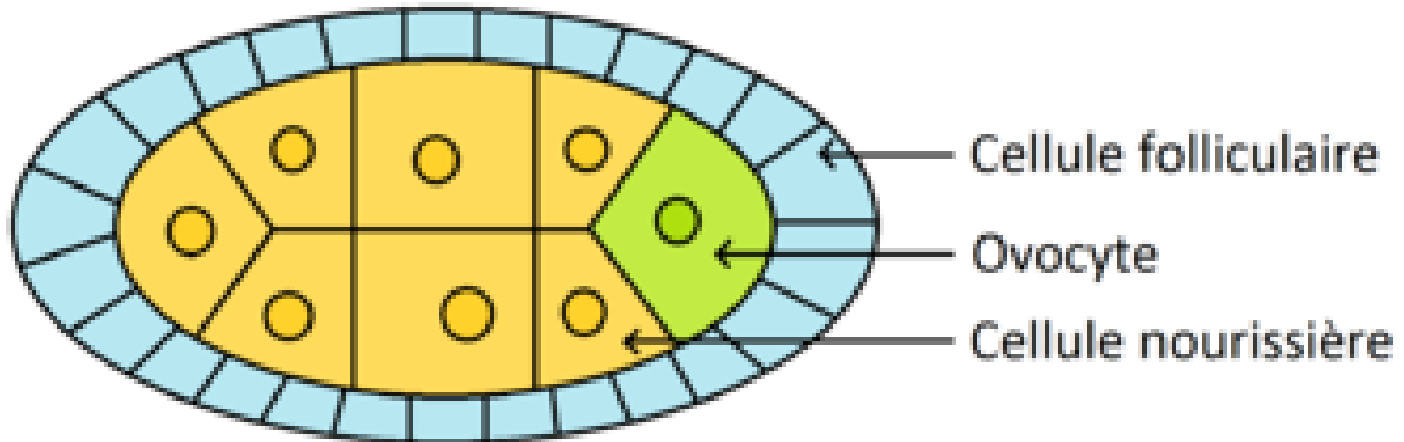
Drosophila funebris

II-Les gènes de développement: 3-Les gènes de développement chez la drosophile

3-1- Généralités sur le développement de la drosophile

B- Structure d'un œuf de drosophile

Œuf = Ovocyte+ cellules nourricières (15cellules)+ cellules folliculaires



NB: Certains des ARNm et les protéines formées par les cellules nourricières et les cellules folliculaires jouent un rôle fondamentale dans le développement de la drosophile

II- Les gènes de développement: 3- Les gènes de développement chez la drosophile

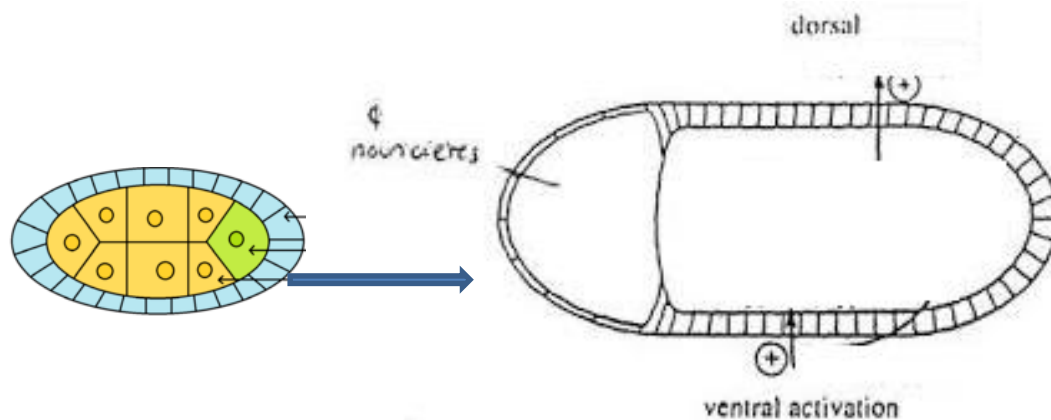
3-1- Généralités sur le développement de la drosophile

C- Différents stades du développement de la drosophile

C-1- Stade œuf- embryon

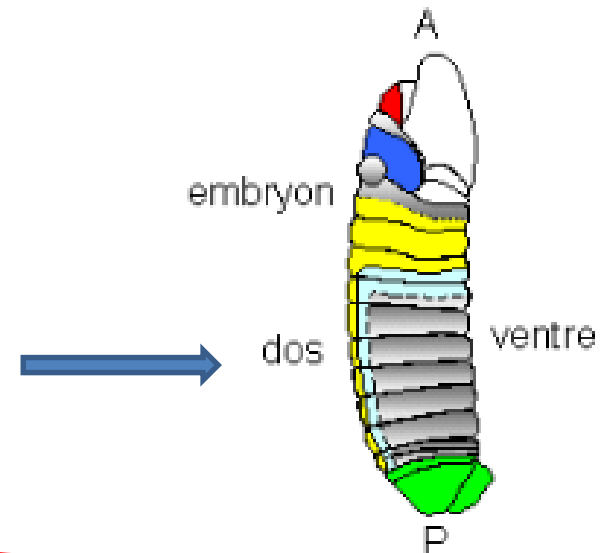
Etape de polarité:

- passage de l'ovocyte au jeune embryon
- les parties antérieures, postérieures et dorsales, ventrales peuvent être distingués aisément



Etape de métamérie

- le corps présente une série de segments répétés dont chacun à une structure caractéristique



II-Les gènes de développement: 3-Les gènes de développement chez la drosophile

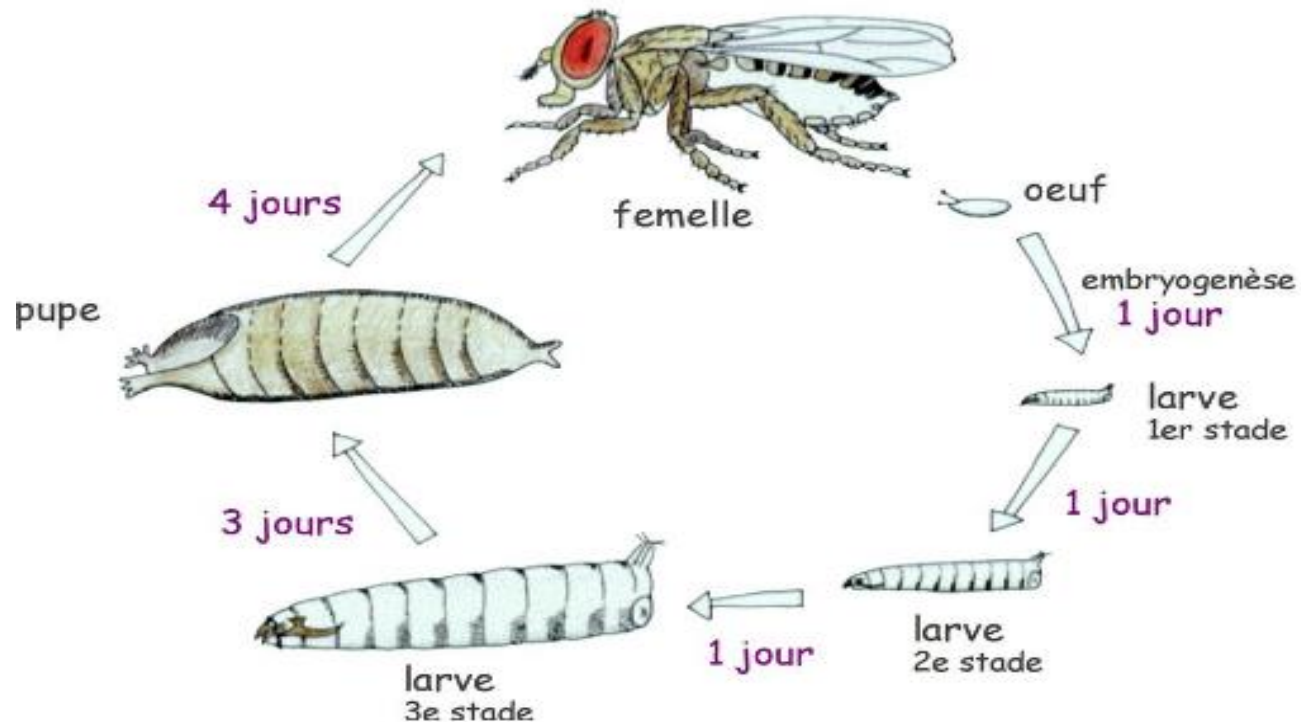
3-1- Généralités sur le développement de la drosophile

C- Différents stades du développement de la drosophile

C-1- Stade embryon- adulte

Après 24h, l'embryon passe dans trois stades larvaires pour former une pupe au cinquième jour

-après 4jours les métamorphoses de la pupe aboutit a une drosophile adulte

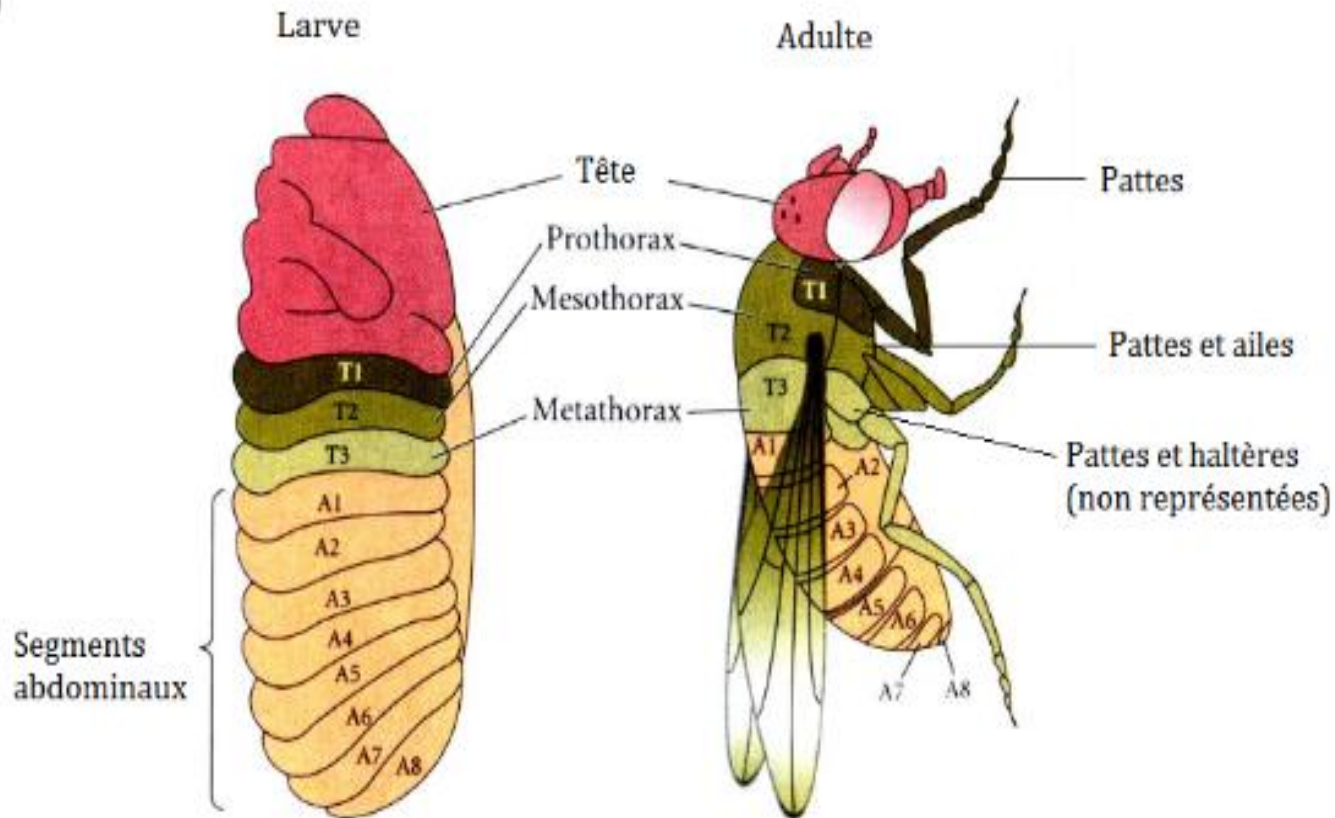


II- Les gènes de développement: 3- Les gènes de développement chez la drosophile

3-1- Généralités sur le développement de la drosophile

D- Caractéristiques de la segmentation chez la drosophile

L'adulte de la drosophile est segmenté en des groupes de segments organisés en tête, thorax et abdomen. portant un ensemble d'appendices différents



II-Les gènes de développement: 3-Les gènes de développement chez la drosophile

3-2- Les gènes contrôlant le développement de la drosophile

L'analyse phénotypique des mutants de drosophile a permis dans les années 80 d'identifier de nombreux gènes de développement qui peuvent être regroupés en trois catégories (s'expriment aux différents stades de développement)



Gènes "à effet maternel"

Ces gènes s'expriment chez la femelle et leurs produits sont mis en place dans le futur embryon au cours de la gamétogenèse.



Gènes de segmentation

Sont transcrits à partir du génome cellulaire après fertilisation
-leur expression est contrôlée par les gènes à effet maternel



Gènes homéotiques (Hox)

Exprimés encore plus tard et affectent les caractéristiques particulières des segments individuels du corps de la drosophile

II-Les gènes de développement: 3-Les gènes de développement chez la drosophile

3-2- Les gènes contrôlant le développement de la drosophile

A- les gènes maternels

(existent en trois systèmes)

A1- Exemples de système et de gènes maternels

Systeme antérieur



gène bicoid,

- l'activité se localise au pôle antérieur de l'œuf.
- Sa transcription a lieu dans les cellules nourricières de la femelle, puis l'ARN messenger produit est transporté au pôle antérieur de l'ovocyte, où il demeure fixé jusqu'à la fécondation.
- Après fécondation, il est traduit en une protéine bicoid qui se répartit suivant un gradient antéro-postérieur.



NB: la concentration de la protéine bicoid représente une information de position au cours de un morphogénèse.

A- les gènes maternels

(existent en trois systèmes)

Systeme postérieur



gène caudal et gène nanos.

- beaucoup plus complexe mettant en jeu deux morphogènes différents (caudal et nanos).
- au contraire de bicoid, ces deux protéines présentent un maximum de concentration au pôle postérieur.

Le système terminal



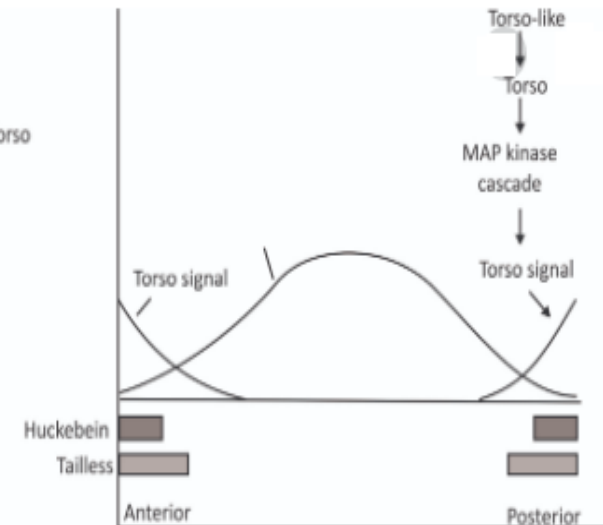
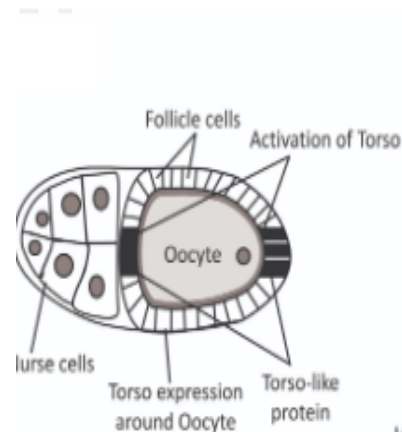
gène Torso,

récepteur membranaire réparti sur toute la surface de l'œuf mais activé aux extrémités seulement par la protéine **Torsolike**.

proteine bicoid

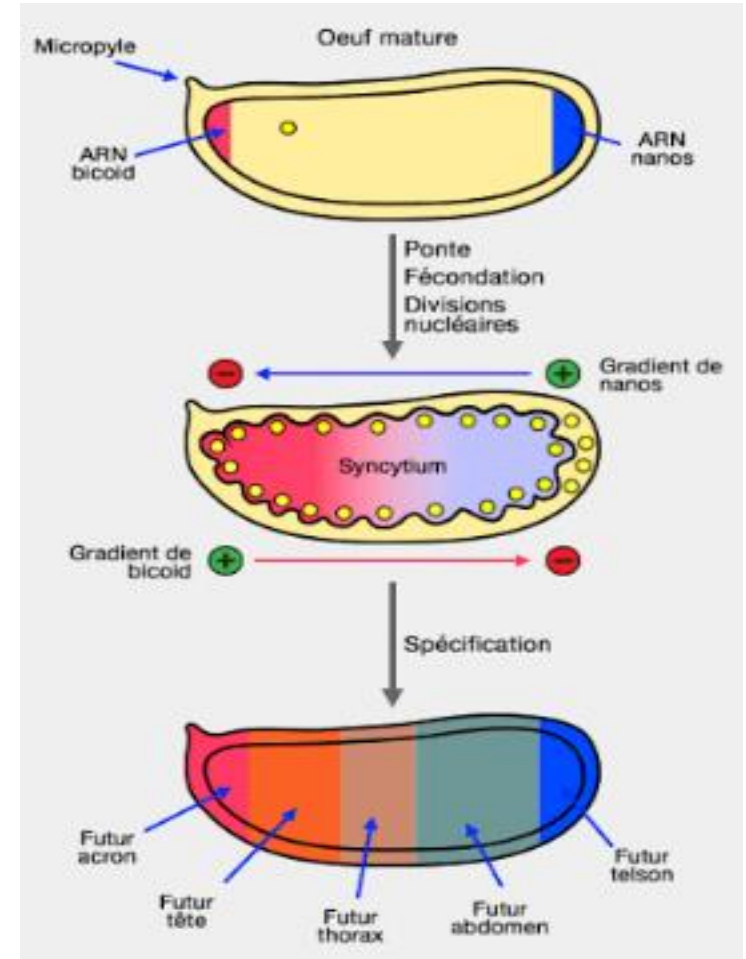
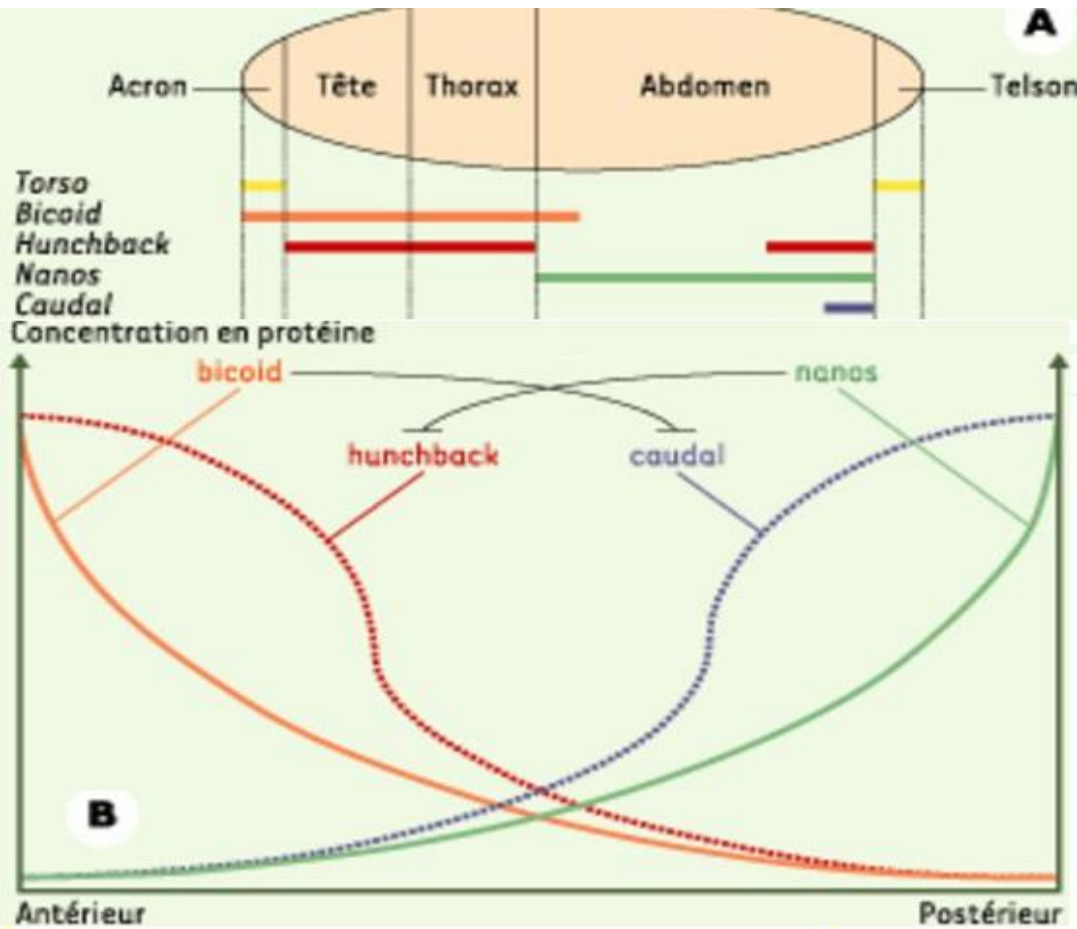


proteines (caudal et nanos)



A- les gènes maternels

Rôle et concentration des protéines maternels



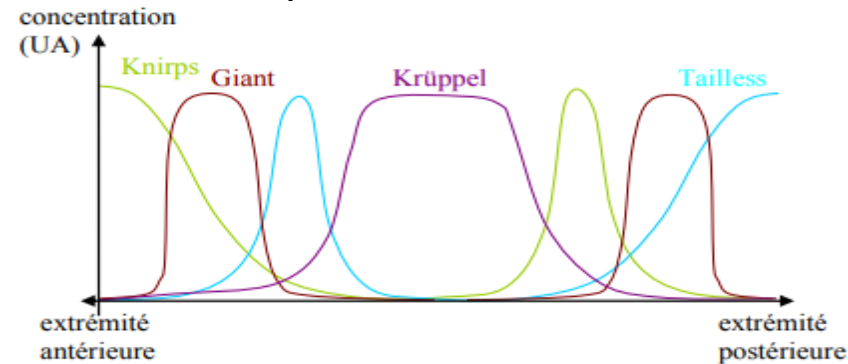
II-Les gènes de développement: 3-2- Les gènes contrôlant le développement de la drosophile

B- les gènes de segmentation

Au moins 3 sous classes des gènes interviennent dans des étapes successives

Gènes "lacunaires" (Gap gènes)

- divisent l'embryon en 4 grandes régions comprenant chacune plusieurs segments
- exemple le gène **Hunch-back**



Répartition spatiale des régions d'expression des principaux gènes gap le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon de Drosophile

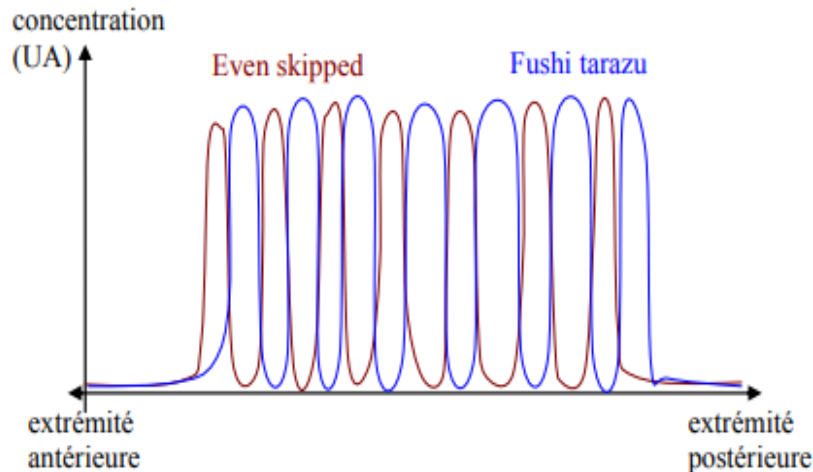
Gènes de parité segmentaire (pair rule genes),

- Définissent 7 bandes au niveau des 2/3 postérieur de l'embryon
- exemple: le gène **fushi tarazu (ftz)**

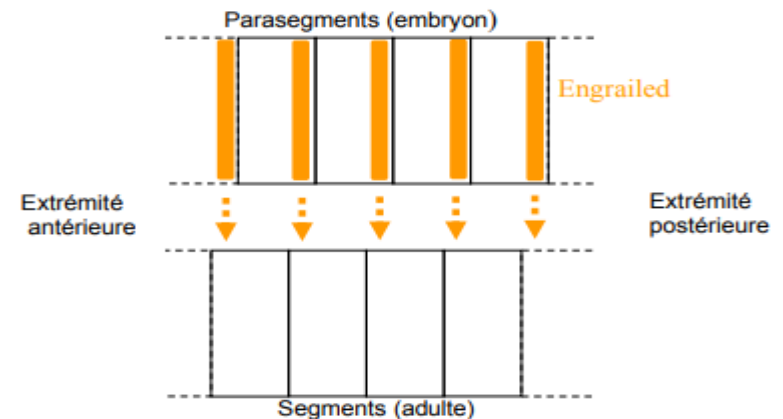


Gènes de polarité (polarity genes)

- donnent à partir de chacune des 7 bandes 2 segments (14 segments dans un embryon normal)
- Exemple: gène **Engrailed**



Répartition spatiale des régions d'expression de deux exemples de gènes pair-rule le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon de Drosophile



Expression spatiale d'Engrailed chez l'embryon de Drosophile et régions correspondantes chez l'adulte

B- les gènes de segmentation

Quelques exemples de gènes de segmentation

Gènes gap	Krüppel knirps hunchback giant	(Kr) (kni) (hb) (gt)	tailless huckebein buttonhead empty spiracles	(tll) (hkb) (btd) (ems)
Gènes pair-rule primaires	orthodenticle hairy	(otd) (h)	even-skipped runt	(opa) (run)
Gènes pair-rule secondaires	fushi tarazu odd-paired odd-skipped	(ftz) (sdd) (slp)	sloppy-paired paired	(slp) (prd)
Gènes de polarité segmentaire	engrailed wingless cubitus interruptus hedgehog fused	(en) (wg) (cb) (hh) (fu)	armadillo patched gooseberry pangolin	(arm) (ptc) (gsb) (pan)

II-Les gènes de développement: 3-2- Les gènes contrôlant le développement de la drosophile

mutation de gènes maternels et de segmentation

Exemple1: Absence de la protéine bicoide



Développement d'un embryon sans tête ni thorax mais avec 2 abdomens

Exemple1 : Perte du gène ftz



L'embryon 7 segment de largeur double au lieu de 14 segments



II- Les gènes de développement: 3-2- Les gènes contrôlant le développement de la drosophile

C- Les gènes homéotiques (Hox)

C-1- Caractéristiques générales

occupent une position clé dans la hiérarchie des gènes impliqués dans le déroulement du développement embryonnaire chez la drosophile dès les premières étapes,
-spécifient l'identité individuelle des segments qui composent le corps de la mouche.

-L'expression d'un gène homéotique donné dans une région est la conséquence de la présence locale d'une combinaison particulière de morphogènes (gènes maternels et segmentations) à des concentrations données et constitue un signal d'identité de cette région.

- les gènes homéotiques ne portent pas l'information permettant de réaliser le développement des organes. Leur expression constitue un signal de position, signifiant aux cellules de l'organisme où elles doivent se différencier pour former les organes en question.

-**Le gène homéotique** se caractérise par une séquence nucléotidique commune à tous les gènes homéotiques constitué de 180 paires de base nucléotidiques et appelé **l'homéoboîte**

Le gène homéotique code pour une protéine appelée **homéo protéine** et qui est **un facteur de transcription**

-- **homéo protéine** possède une séquence en acides aminés commune à toutes les homéoprotéines formée par 60 acides aminés appelé: **l'homéodomaine**.

C- Les gènes homéotiques (Hox)

C-2-Organisation des gènes homéotiques de la drosophile

Rassemblés dans deux grands complexes distincts, situés sur le bras droit du chromosome 3 : le complexe Antennapedia (ANT-C) et le complexe Bithorax (BX-C)



Le complexe "antennapedia"

est un groupe de gènes responsables de la formation et de la différenciation des segments tête et front (thoracique) du corps de la mouche..

Des mutations trouvées dans ces gènes



mouches avec des pattes là où les antennes devraient être



Le "complexe de bithorax"

-contrôle la séparation des segments médian (abdominal) et arrière du corps de la mouche.

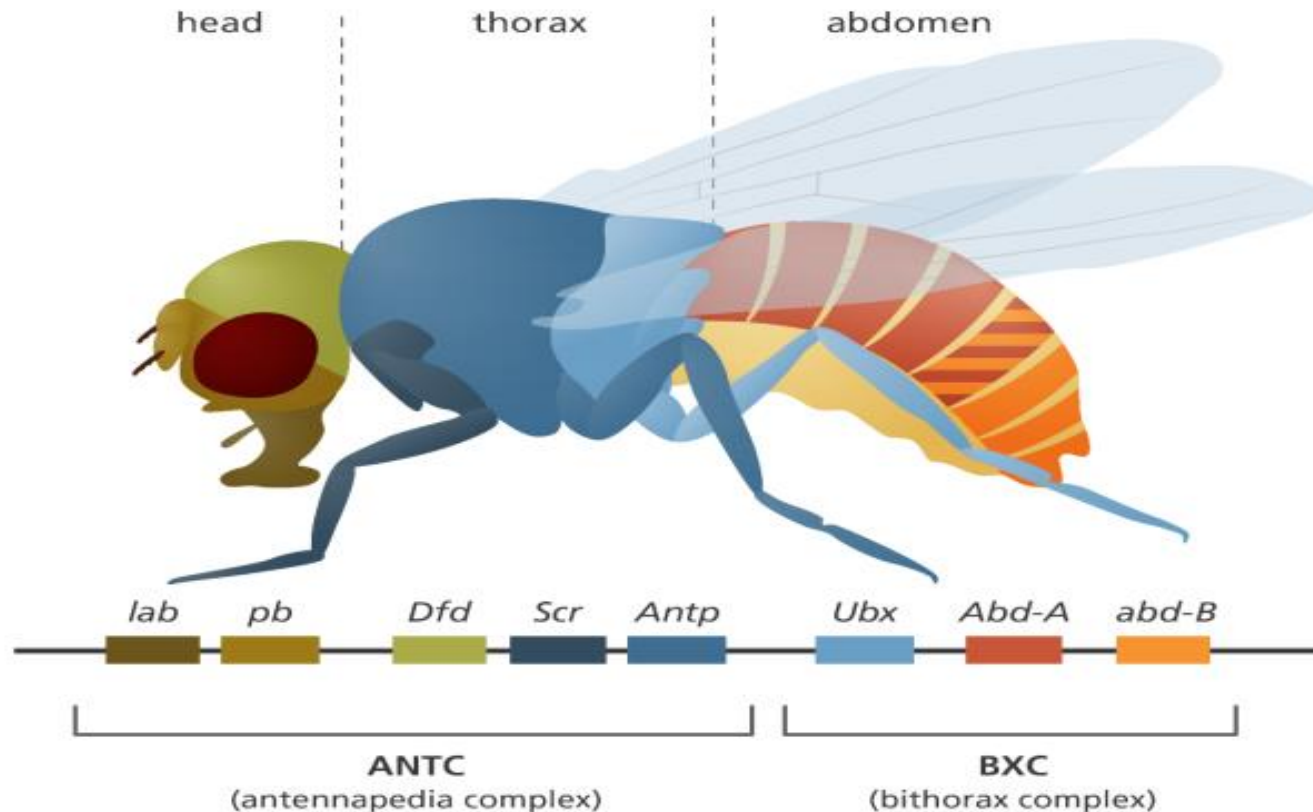
Des mutations dans les gènes du complexe de bithorax



des mouches avec deux ensembles d'ailes ou de pattes sur les segments abdominaux

C-2-Organisation des gènes homéotiques de la drosophile

gènes homéotiques sont les de gènes de contrôle maître qui programment la structure corporelle finale de la mouche.



Une illustration montrant les complexes «bithorax» et «antennapedia» et comment ils contrôlent la disposition du corps dans la mouche des fruits.

C-3-Mode d'action des gènes homéotiques de la drosophile

interviennent directement dans la modulation de l'expression d'autres gènes par l'intermédiaire de la fixation de leur produits au niveau de séquences spécifiques



-- Les acides aminés de l'homéodomaine codés par les gènes homéotiques, ont une conformation tridimensionnelle qui reconnaît spécifiquement des régions régulatrices de certains gènes et c'est le lieu de leur fixation pour régler ces gènes.

La structure protéique tridimensionnelle de l'homéodomaine s'organise en trois hélices a qui forment le motif hélice-boucle-hélice (ou **HLH** pour Helix-Loop-Helix).

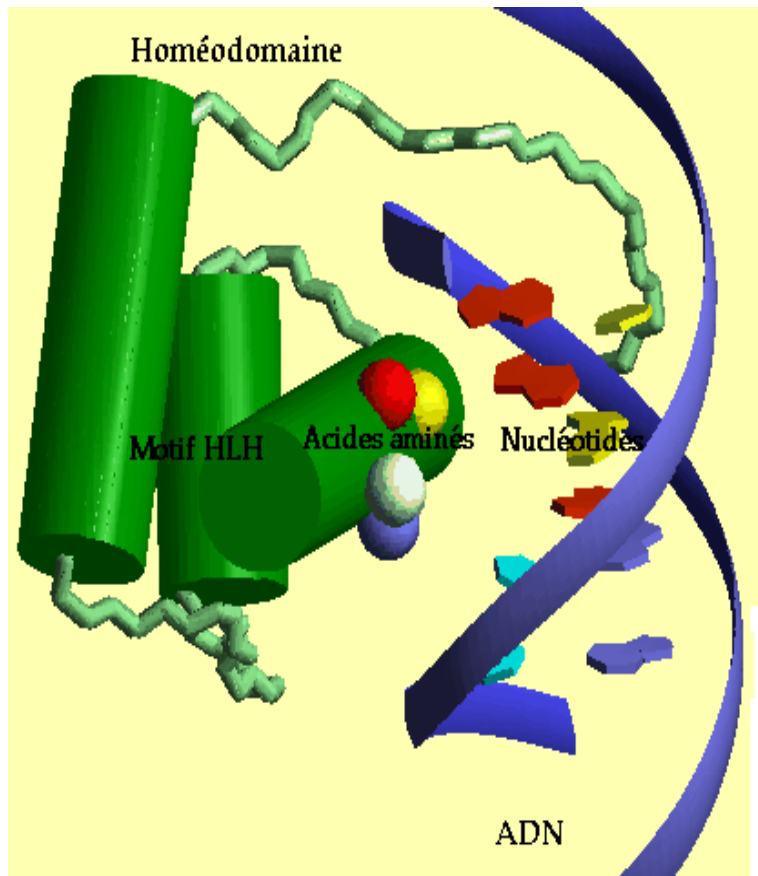
NB: -La nature et le nombre de gènes cibles ou de gènes réalisateurs dont l'activité serait ainsi modulée par ces gènes demeurent actuellement complètement inconnus.

II-Les gènes de développement: 3-2- Les gènes contrôlant le développement de la drosophile

C-3-Mode d'action des gènes homéotiques de la drosophile

Importance de l'homéodomaine

- Le motif HLH de **homéodomaine** constitue le domaine d'interaction avec la molécule d'ADN. C'est cette partie de la molécule qui s'insère dans le sillon de la double hélice de l'ADN et contribue à ouvrir celle-ci pour la rendre transcriptionnellement active.
- La séquence nucléotidique minimum reconnue par le motif HLH est constituée des quatre bases **TAAT** (ou ATTA complémentaire).



La grande homologie entre les homéodomaines fait qu'une même séquence nucléotidique peut être reconnue par plusieurs homéodomaines.???????

La spécificité est assurée par des cofacteurs qui coopèrent avec l'homéoprotéine.

-les homéoprotéines possèdent la propriété de s'associer entre elles et de se dimériser.

-Ces multiples possibilités forment des complexes protéiques qui affinent la spécificité de la reconnaissance des homéoprotéines sur le site de fixation.

Modèle montrant les interactions entre la double hélice d'ADN (à droite de la figure en bleu), et l'homéodomaine (à gauche en vert). Les trois hélices a de l'homéodomaine sont stylisées sous forme de trois cylindres qui constituent le motif HLH. Celui-ci vient s'intercaler dans le grand sillon de l'ADN. Les sphères rouges, jaunes, blanches et bleues représentent les acides aminés qui interagissent avec les bases nucléotidiques de l'ADN situées en vis à vis.

II-Les gènes de développement: 3-2- Les gènes contrôlant le développement de la drosophile

C-4- Mutations homéotiques

Chez la drosophile, certaines mutations entraînent le changement d'une partie du corps en une autre —> **homéosis, transformation homéotique ou mutations homéotiques** (d'où le nom de gènes homéotiques)

- la présence d'un gène homéotique plutôt que d'un autre peut transformer un organe d'un type donné en un autre type d'organe

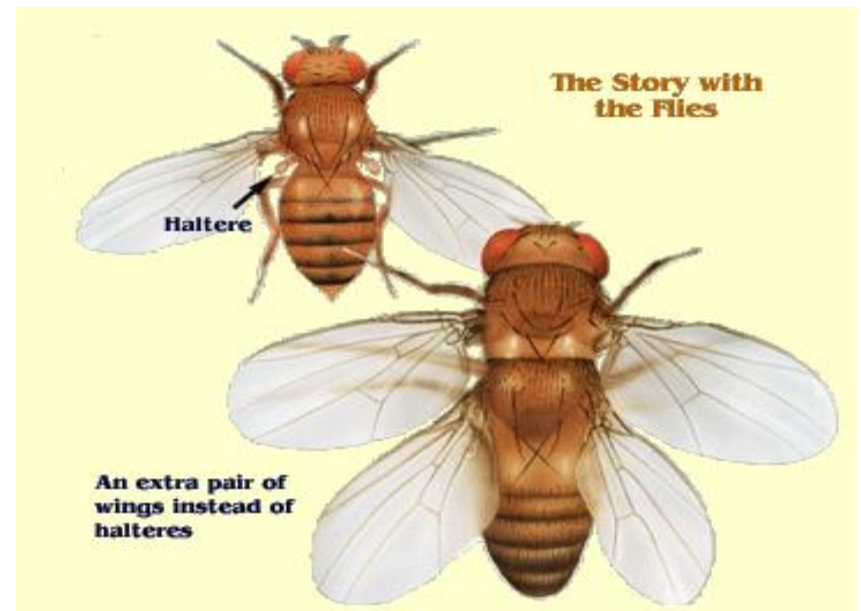
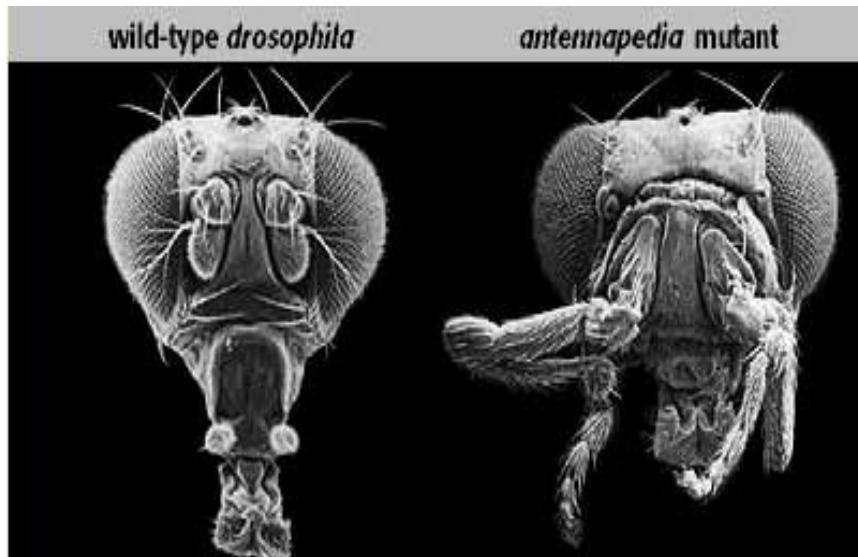
2 types de mutations les plus connus

mutations antennapedia

des pattes se sont formées à la place des antennes

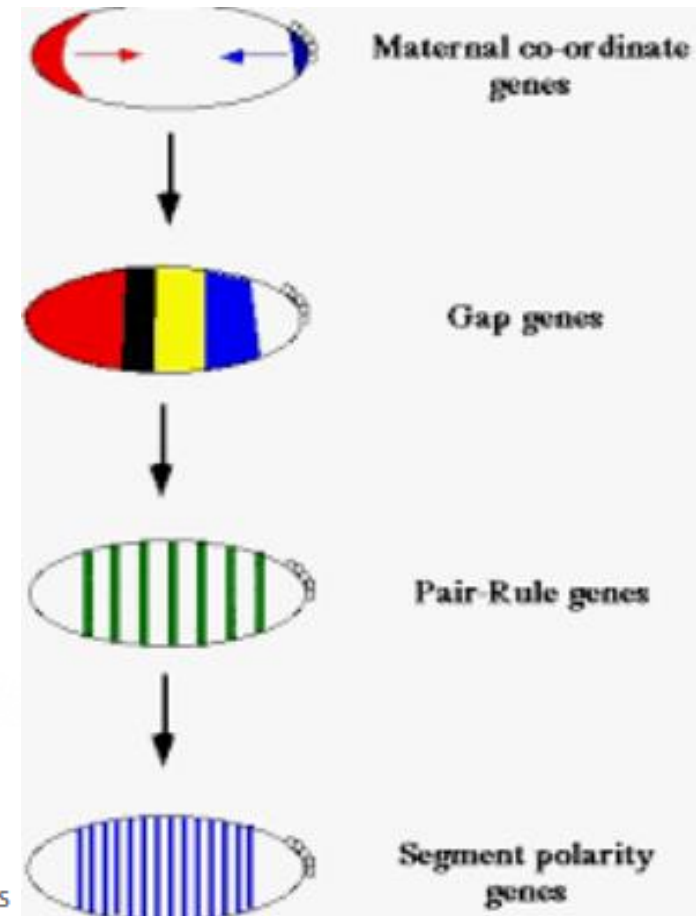
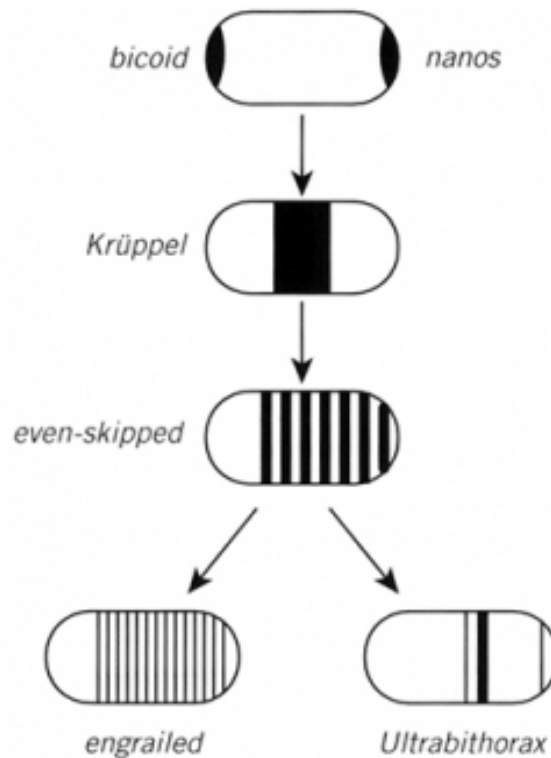
mutations bithorax

le 3ème segment thoracique est transformé en 2ème segment thoracique; le résultat est une mouche avec deux paires d'ailes au lieu d'une seule



Mise en place de la segmentation de la drosophile

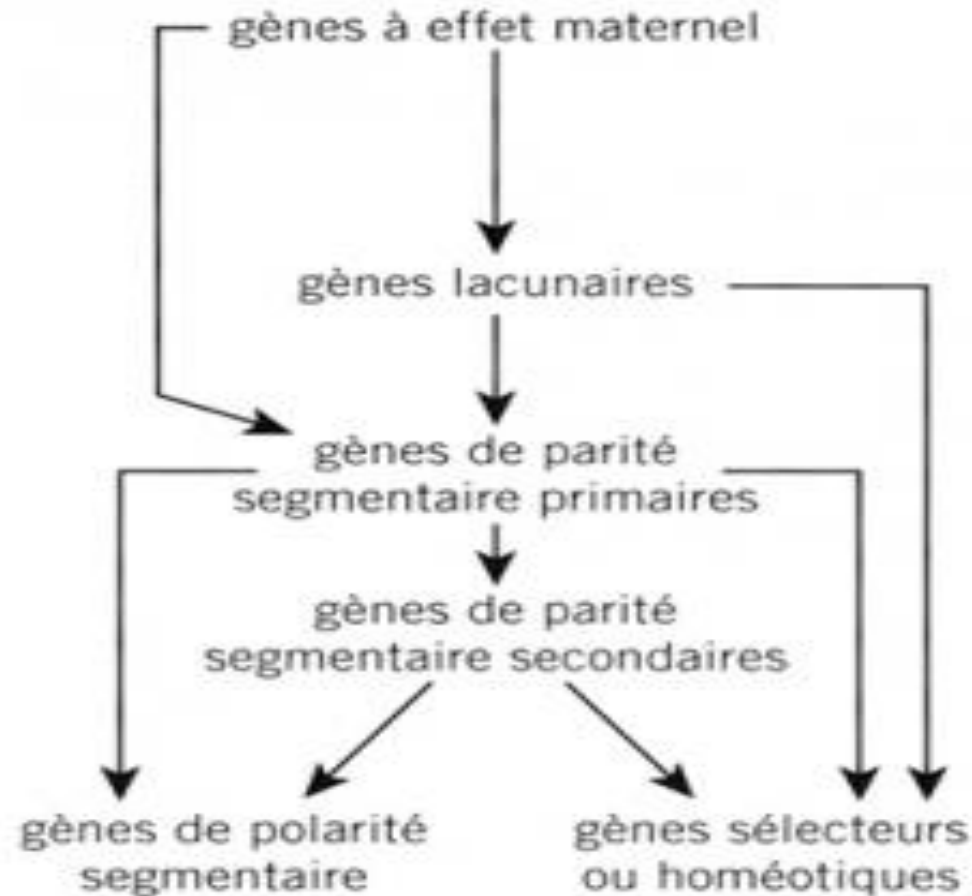
Exemples des gènes de développement



- Schéma général de la différenciation antéro-postérieure et de la mise en place de la segmentation chez la drosophile. À gauche, sont représentés les *patterns* d'expression de gènes des différentes classes : les gènes maternels (*bicoid* et *nanos*), les gènes lacunaires ou *gap genes* (par exemple *Krüppel*), les gènes de parité segmentaire ou *pair rule genes* (par exemple *even-skipped*), les gènes de polarité segmentaire (par exemple *engrailed*) et les gènes sélecteurs ou homéotiques (par exemple *Ultrabithorax*).

Mise en place de la segmentation de la drosophile

Interaction entre les gènes de développement



interactions régulatrices entre ces gènes

III- Gènes homéotiques chez les animaux

1-Gènes homéotiques et conservation

L'homéodomaine est très conservé au cours de l'évolution et commun à toute les homéoprotéines. Son degré de conservation est de l'ordre de 90%.



on retrouve ainsi des homologues des gènes homéotiques chez tous les Animaux actuels ,(sauf les Eponges), dont le rôle est la régulation des gènes de développement et d'autres gènes

Les gènes Hox sont généralement regroupés au sein d'un "cluster "
(rassemblés en une même région du génome)

-**Chez la Drosophile, on les appelle "Hom " (2 clusters),**

-Chez les Cnidaires, on parle des "**Cnox "**

-chez les autres groupes, on utilise le terme "**Hox"**

Remarque: quelque soit la classe d'individu

Les gènes du développement (homéotiques), interviennent dans la construction d'un organisme à partir de la cellule-œuf.

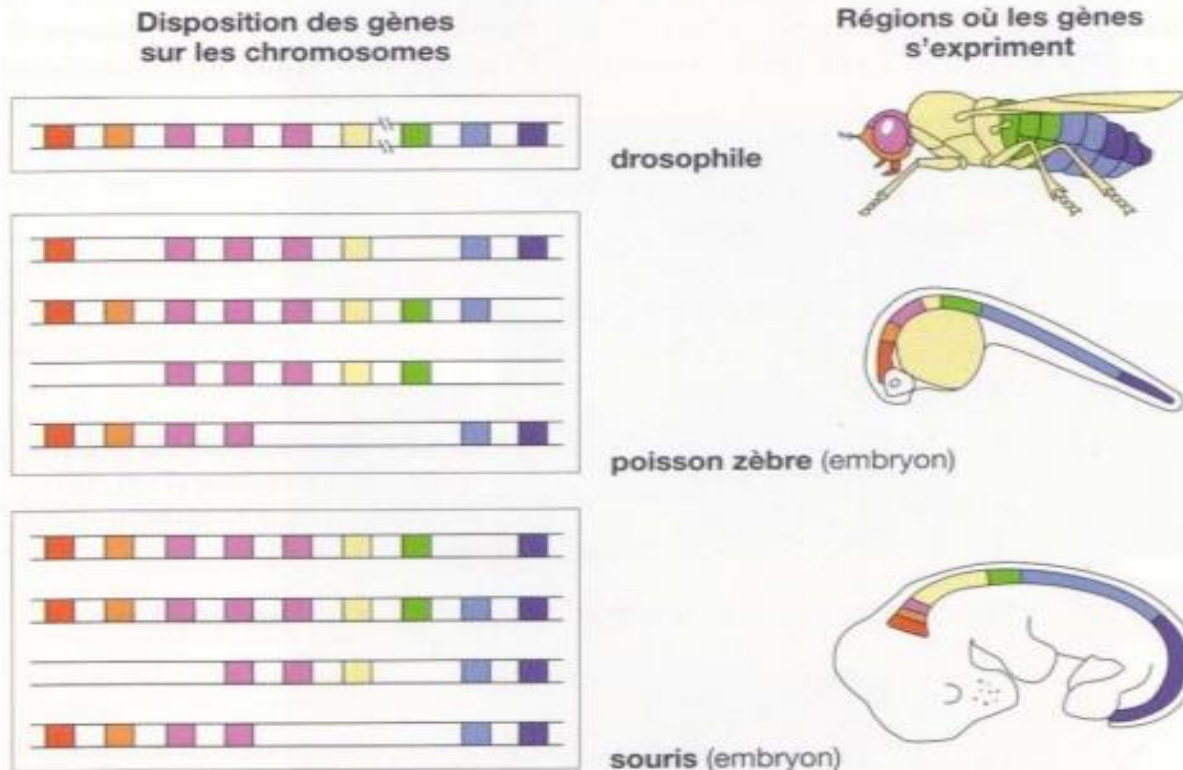
-informent les cellules de leur position au cours de l'embryogenèse et de préciser leur positionnement définitif dans l'embryon au cours de la formation des organes par rapport aux axes antéropostérieur et dorsoventral.

III- Gènes homéotiques chez les animaux

1-Gènes homéotiques et conservation

Des groupes très différents d'organismes possèdent les mêmes gènes homéotiques, ce qui suggère que les différences morphologiques ne viennent pas directement de différences entre les génomes.

Organisation des complexes de gènes homéotiques et leurs domaines d'expression chez trois animaux

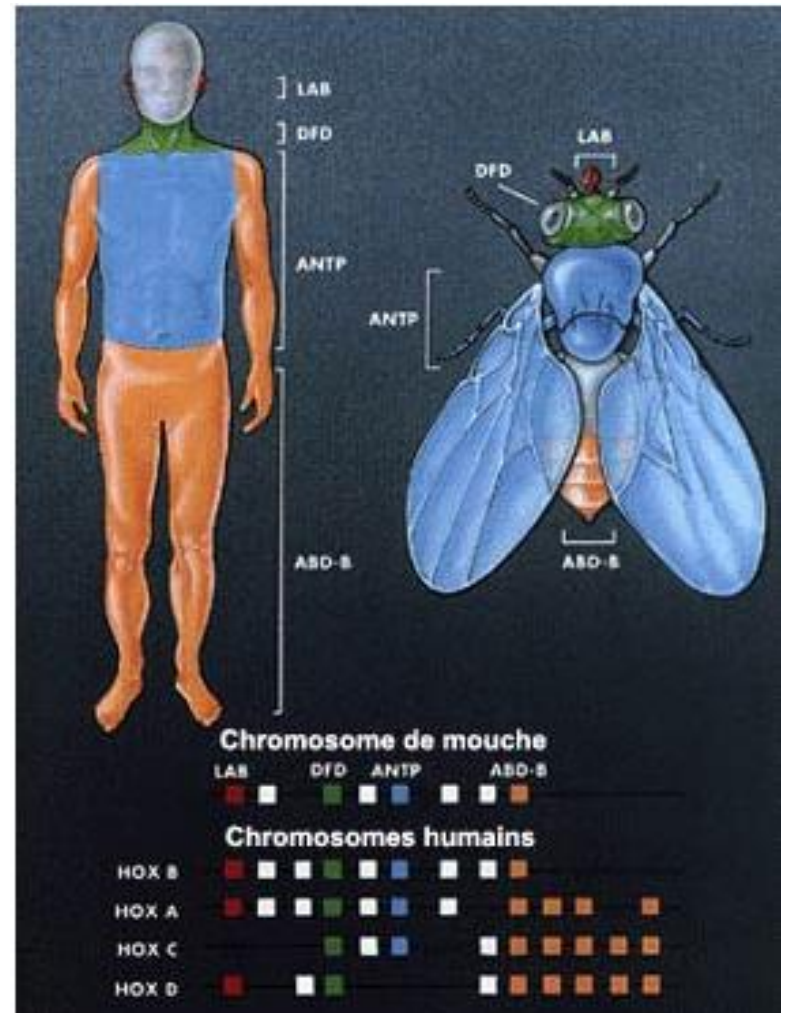
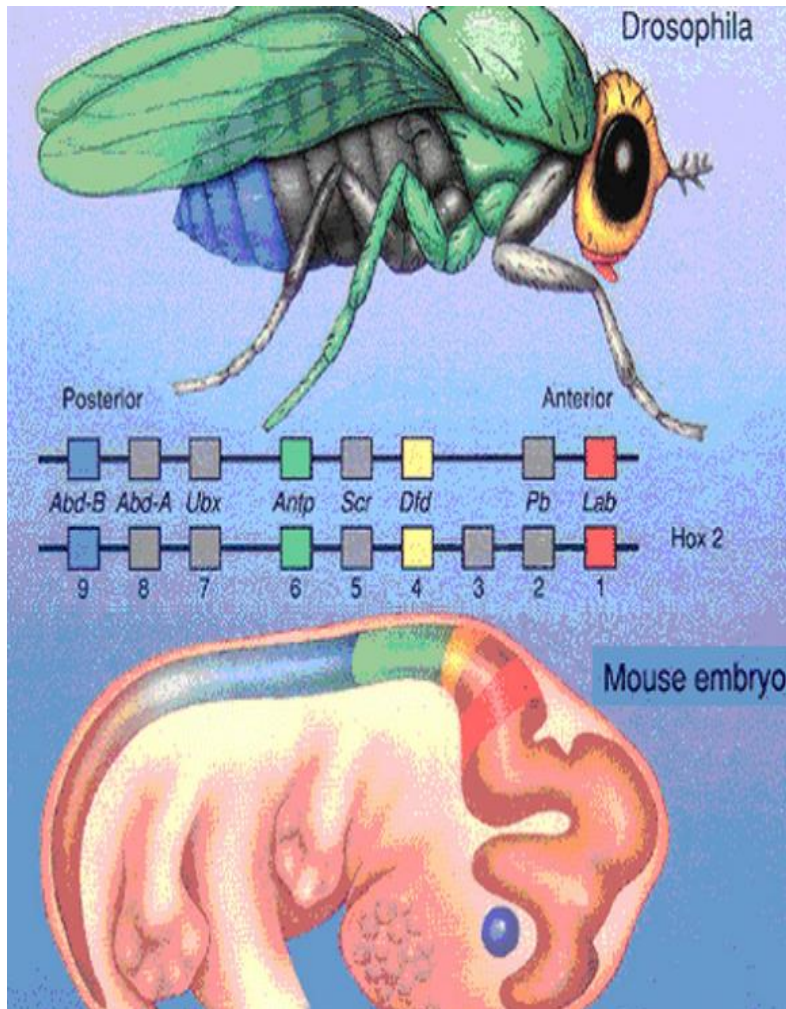


La différence entre ces organismes réside soit:

- Dans l'intensité, soit
- Dans les domaines d'expression, soit
- Dans la chronologie ou la durée d'expression de ces gènes.

Gènes homéotiques et conservation chez les animaux

Cas de la drosophile ,la souris et homme



III- Gènes homéotiques chez les animaux

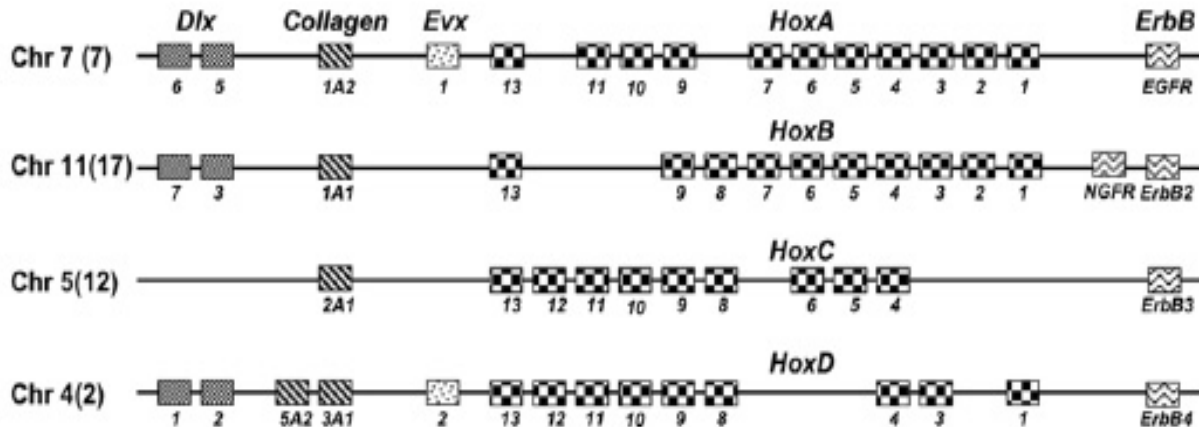
2- Gènes homéotiques et évolution des animaux

- Ces différents clusters ont été différemment affectés par des événements de mutations, duplications, pertes ou pseudogénisations de gènes.
- des mutations des gènes Hox ou de leurs séquences régulatrices ont pu favoriser l'évolution rapide vers une nouvelle architecture corporelle.



Chez les vertébrés, le cluster Hox a été dupliqué deux fois, on trouve donc **quatre clusters de gènes homologues**, situés sur des chromosomes différents :

Hox A, Hox B, Hox C et Hox D.



Disposition des gènes au sein des quatre complexes HoxA, HoxB, HoxC et HoxD, respectivement sur les chromosomes humains 7, 17, 12 et 2 (les indications Chr 7, 11, 5 et 4 se rapportent aux positions supposées sur les chromosomes de l'ancêtre commun des vertébrés⁶)

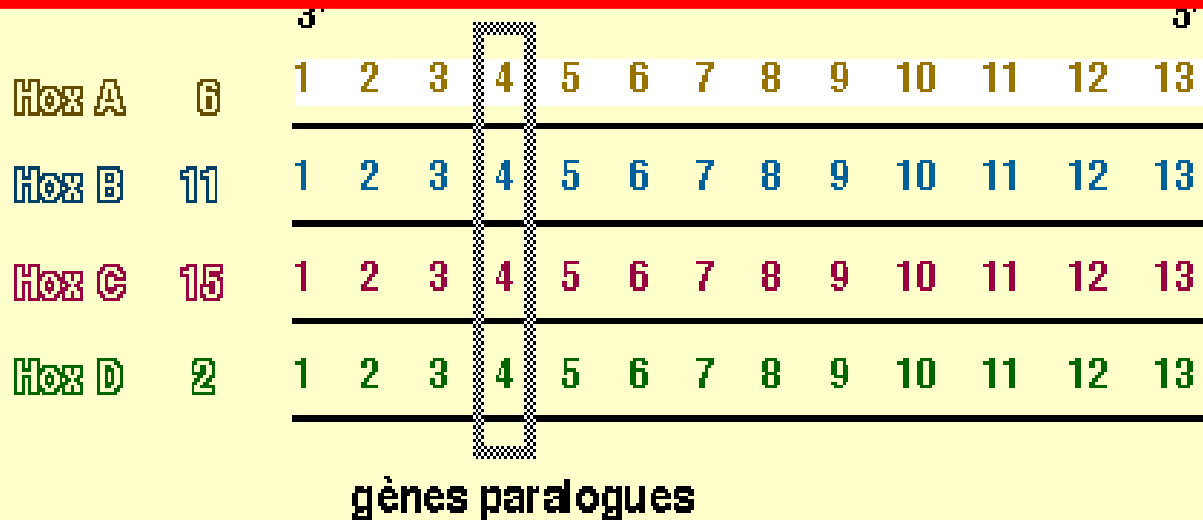
Les gènes Hox sont un des outils principaux par lesquels on tente de reconstituer les relations de parenté entre les grands groupes animaux

VI-Les gènes Hox chez les humains

1-Generalités

Chez l'humain le complexe de gènes Hox, l'homologue du complexe HOM-C chez la drosophile se compose de 39 gènes organisés en quatre groupes indépendants A, B, C et D localisés sur quatre chromosomes distincts.

Les gènes Hox sont divisés en 13 familles paralogues sur la base des homologies de séquence protéique
les gènes localisés à l'extrémité 3' du groupe sont exprimés plus précocement au cours de l'embryogenèse que ceux situés dans la région 5' du même groupe.



Organisation des quatre complexes de gènes Hox sur les quatre chromosomes 6, 11, 15, 2.

VI-Les gènes Hox chez les humains

2- Propriétés : notions de combinatoire génique et colinéarité

-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.

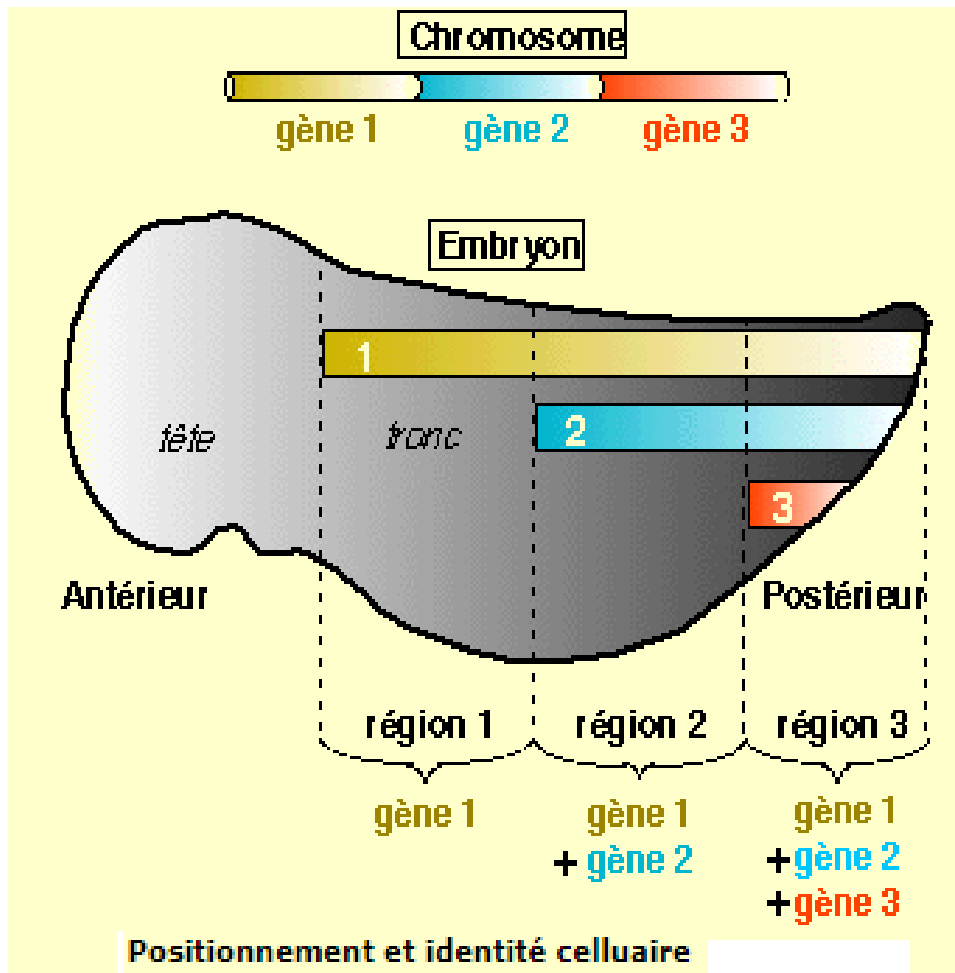
la disposition des gènes Hox sur le chromosome avec l'ordre des domaines d'expression dans l'embryon est connue par sa colinéarité

Par exemple, le gène à l'extrémité 3' du complexe est exprimé en premier et participe à l'élaboration des structures antérieures. Le gène à l'extrémité 5' du complexe est exprimé en dernier et participe à l'élaboration des structures postérieures.

VI-Les gènes Hox chez les humains

3-Rôle: Positionnement et identité cellulaire

L'association de ces deux notions, combinatoire et colinéarité, renforce la précision de l'identité et du positionnement des cellules embryonnaires. ➡ de cette façon sont définies les différentes régions de l'embryon.



Considérons trois gènes 1, 2 et 3 ordonnés sur un chromosome. Ces gènes s'expriment dans le même ordre le long de l'axe antéropostérieur du tronc de l'embryon. Le domaine d'expression du gène 1 s'étend tout le long de l'axe antéropostérieur. 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 trois gènes définissent trois régions distinctes au sein de l'embryon, soit respectivement les régions 1, 1+2 et 1+2+3

VI-Les gènes Hox chez les humains

4: Mutations



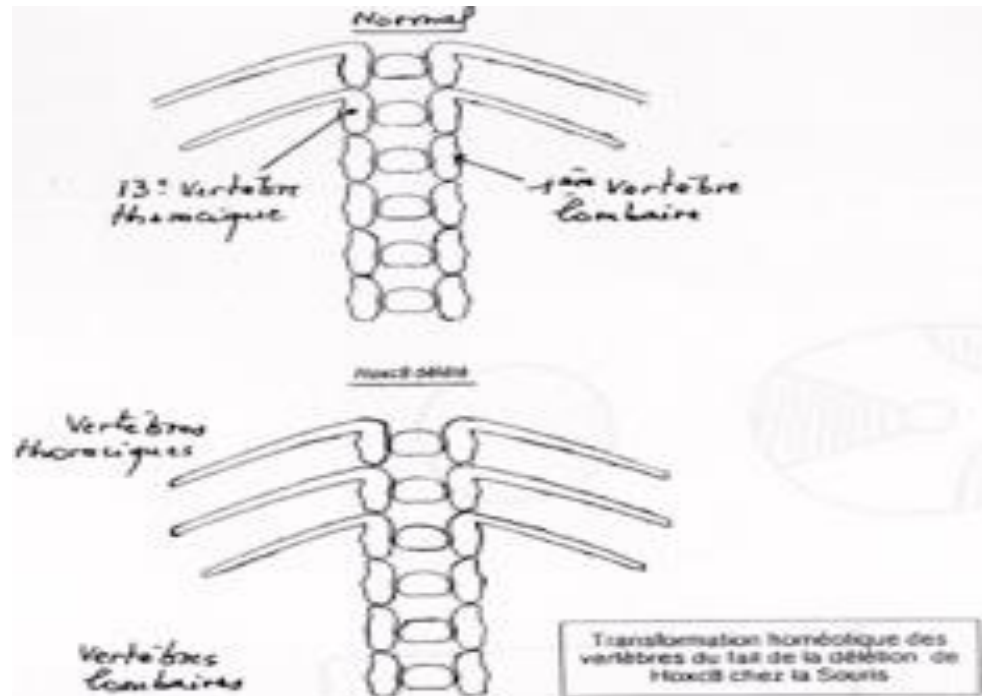
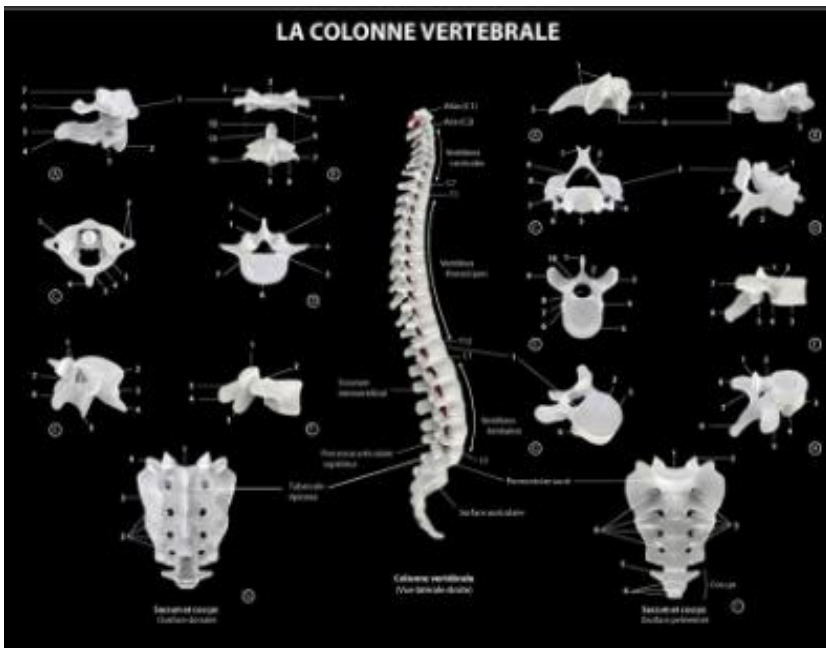
une homéose, (apparition d'un organe bien formé, mais à un mauvais emplacement du corps).

Exp1-cas de la régulation de différenciation des segments vertébraux

-Les gènes Hox sont responsables de modifications de modules vertébraux qui définissent l'identité de chaque vertèbre.

-Une délétion homozygote du gène *Hoxc-8* aboutit à la transformation de la première vertèbre lombaire en une 14^{ème} vertèbre thoracique et la 8^{ème} côte se retrouve attachée au sternum.

-Une perte de fonction des allèles de *Hoxb-4*, *Hoxa-2* et *Hoxd-3* induit également des transformations des vertèbres



Les gènes Hox chez les humains

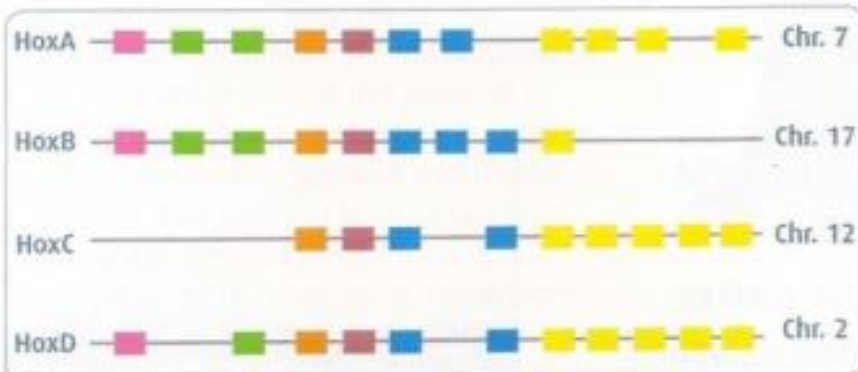
4: Mutations

Exemple 2: Cas de la régulation pour la formation des doigts

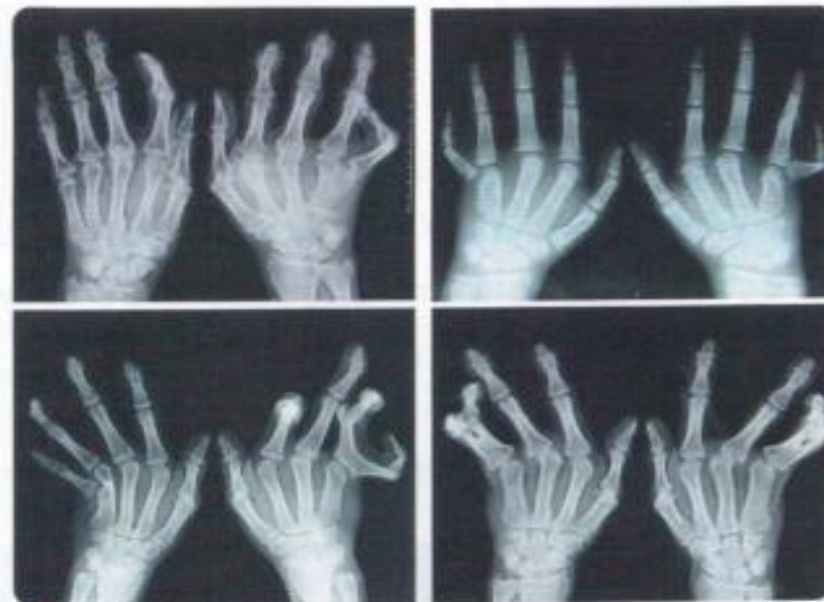
-Le gène Hox D13 semble jouer un rôle clé dans le développement des doigts chez l'Homme

-Mutation du gène Hox D13 → malformation des doigts

L'exemple de l'origine des doigts



1 Les gènes Hox des mammifères. Les gènes *Hox* sont des **gènes de développement**. La combinaison des gènes *Hox* s'exprimant dans une région donnée de l'embryon est un élément clé qui détermine l'organe qu'elle va former. Les gènes *Hox* sont présents chez tous les animaux. Ainsi, chez le poisson-zèbre, on retrouve un **homologue** de chacun des gènes *Hox* des mammifères (ces derniers sont groupés en 4 complexes : HoxA, HoxB, HoxC et HoxD).



2 Conséquences de différentes mutations du gène Hox D13 sur la main chez l'Homme.

Fin du Chapitre 5

Merci