

Expression des gènes du développement

Sujet n°4

Mmes Diarra et Seglas

01/01/2015

Sommaire

Gènes homéotiques et duplication.....	3
Diversification et gènes de développement.....	5
Des gènes contrôlent le développement.....	7
Homologie des gènes du développement.....	9
Diversité et parenté des organismes.....	11
Un développement sous contrôle.....	13
Une grande similitude des gènes homéotiques.....	15
Mutations, chronologie du développement et évolution.....	17
Gènes du développement et plan d'organisation.....	19
Gènes du développement et morphologie.....	21
Bibliographie.....	23

Gènes homéotiques et duplication

Chez la drosophile, les cellules du goût sont situées sur les pattes. En 1894, Bateson découvrit, dans une population naturelle, une drosophile avec des pattes à la place des antennes. Lorsqu'il déposa du sucre sur les pattes-antennes, la mouche devagina sa trompe, comme si on avait déposé du sucre sur des vraies pattes. Les récepteurs et les circuits nerveux fonctionnaient, bien que mal placés : ce type de mutation touche la signalisation de la place de l'organe plutôt que sa fonction.

Bateson inventa donc le terme homéotique pour qualifier des individus mutants qui possèdent un organe à la place d'un autre, mais fonctionnel. Un gène homéotique est donc défini négativement : muté, il donne un phénotype homéotique.

Dans l'exemple précédent, lorsque le gène *antennapedia* est muté, l'individu porte des pattes à la place des antennes.

La fonction des gènes homéotiques consiste, schématiquement, à contrôler et à déclencher la construction des organes au bon endroit lors du développement embryonnaire : les antennes sur la tête, les pattes sur le thorax, par exemple. Organisés en complexes, ces gènes sont alignés sur des zones restreintes d'un ou de plusieurs chromosomes. La drosophile possède 8 gènes, organisés en deux complexes : Antennapedia (Ant-C) et bithorax (bx-C), (Fig. 4.9).

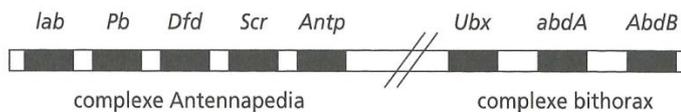


Figure 4.9 Complexes homéotiques de la drosophile.

lab, labial; *Pb*, Proboscipedia; *Dfd*, Deformed; *Scr*, Sex comb reduced; *Antp*, Antennapedia; *Ubx*, Ultrabithorax; *abdA* et *B*, abdominal A et B.

La figure suivante (Fig. 4.10) compare les phénotypes de quelques mutants homéotiques et de différents insectes.

Le mutant « perte de fonction » du gène Ultrabithorax (*Ubx*-) perd les balanciers et possède 4 ailes. L'organisation ressemble à celle de la libellule, par exemple. Or, les insectes à 4 ailes sont considérés comme plus anciens. La délétion du complexe Antennapedia donne une tête et un abdomen corrects, mais un thorax sans aile. On retrouve le phénotype d'insectes Aptérygotes (sans ailes) comme japyx, plus anciens encore. La délétion des deux complexes donne une tête suivi de la répétition du premier segment thoracique. Ce phénotype est équivalent à celui des Péripates, arthropodes rares et encore plus primitifs. Les phénotypes de certains mutants homéotiques qui ont subi une délétion des gènes ressemblent à ceux d'insectes considérés comme plus primitifs. La perte de fonction de gènes homéotiques a entraîné l'apparition de phénotypes anciens.

Le raisonnement inverse a été fait pour reconstituer l'évolution des insectes. La première étape est une duplication de gènes homéotiques. En mutant, la copie acquiert une nouvelle fonction et peut signaler un nouveau segment. L'apparition d'un nouveau gène homéotique peut être, par conséquent, corrélé avec celle d'un nouvel organe. L'organisation en complexe, c'est-à-dire en famille multigénique, appuie cette hypothèse.

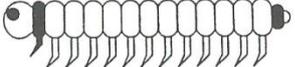
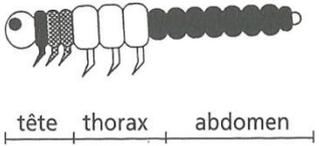
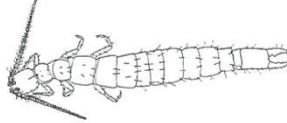
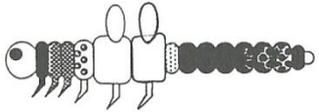
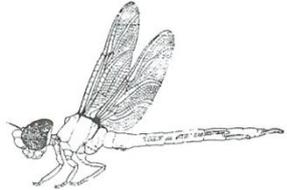
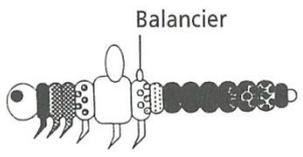
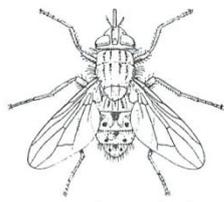
MUTATION	PHÉNOTYPE DU MUTANT	EXEMPLES D'INSECTES
bx^C^- $Antp^C^-$		Périopate (pas d'illustration)
$Antp^C^-$		 <i>Japyx Aptérygote</i>
Ubx^-		 Libellule Odonate
« Sauvage »		 « Mouche » Diptère

Figure 4.10 Comparaison de certains insectes et de mutants homéotiques de drosophile.

Ubx : Gène Ultrabithorax. $Antp^C$: Complexe Antennapedia.
 bx^C : Complexe Bithorax.

Il est intéressant de remarquer que les mutations homéotiques ont des conséquences phénotypiques importantes, comme la modification d'un organe. Des changements de grande ampleur peuvent donc survenir au niveau du phénotype en un temps relativement bref.

1 Les gènes du développement chez les animaux

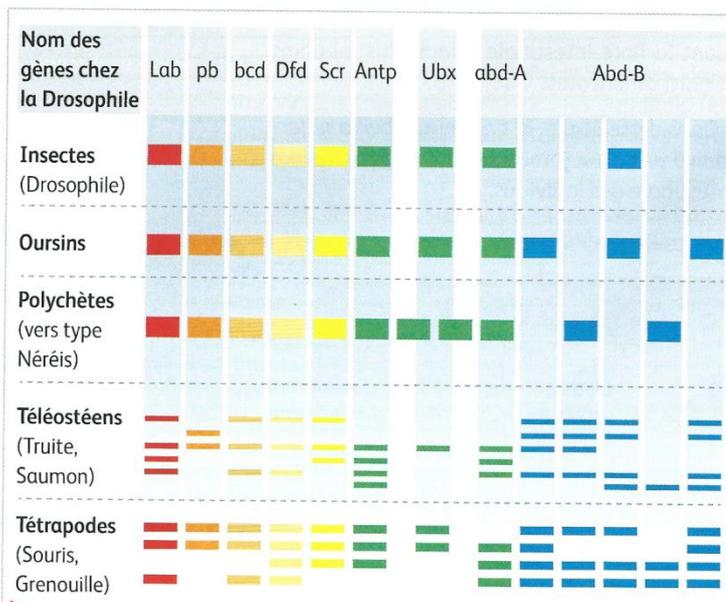
- Certains gènes appelés **gènes homéotiques** ont été identifiés par des mutations qui modifient la morphologie de l'organisme.
- Ces gènes codent pour des protéines qui contrôlent l'expression d'autres gènes grâce à une région appelée homéoboîte.
- Un pourcentage d'identité supérieure à 50 % indique que les organismes sont proches et possèdent donc un ancêtre commun.

RÉALISER

1. Ouvrir les quatre fichiers présents dans le dossier boxthm.
2. Sélectionner les fichiers ayant le même numéro dans leur nom ainsi qu'une des séquences issues de la Drosophile.
3. Comparer les séquences à l'aide du logiciel.
4. Relever les pourcentages d'identités entre les séquences à l'aide du menu « information ».

Séquences des boîtes	Dfd Drosophile	B4 Homme	C4 Homme	B4 Souris	B4 Xénope (Amphibien)
Dfd Drosophile	100	80,56	75,56	80	74,44
B4 Homme		100	81,11	95	78,89
C4 Homme			100	81,67	77,22
B4 Souris				100	78,89
B4 Xénope (Amphibien)					100

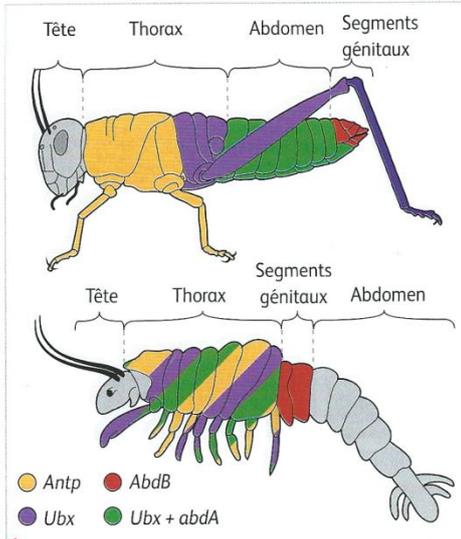
a Tableau de comparaison des séquences de quelques homéoboîtes chez quatre espèces. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'identité de séquences.



b Comparaison des gènes homéotiques présents chez quelques organismes. Les couleurs correspondent aux gènes ayant un fort pourcentage d'identité.

2 Génétique et appendices des Arthropodes

Les Arthropodes représentent un groupe très divers, contenant les Insectes, les Arachnides et les Crustacés, caractérisé par des différences dans le nombre de pattes et d'antennes ainsi que par des appendices thoraciques variés. La mise en place des appendices dépend des gènes homéotiques *Antennapedia* (*Antp*), *Ultrabithorax* (*Ubx*) et *Abdominal A* (*AbdA*).



a Comparaison des zones d'expression de quelques gènes homéotiques chez un Insecte et un Crustacé.

RÉALISER

- Placer le Crustacé sur le dos et prélever les appendices du thorax en les saisissant à la base à l'aide d'une pince.
- Placer les appendices sur une feuille en respectant leur position et leur orientation sur l'animal.
- Faire de même avec les appendices thoraciques du Criquet.



b Comparaison des appendices thoraciques de l'Écrevisse et du Criquet.

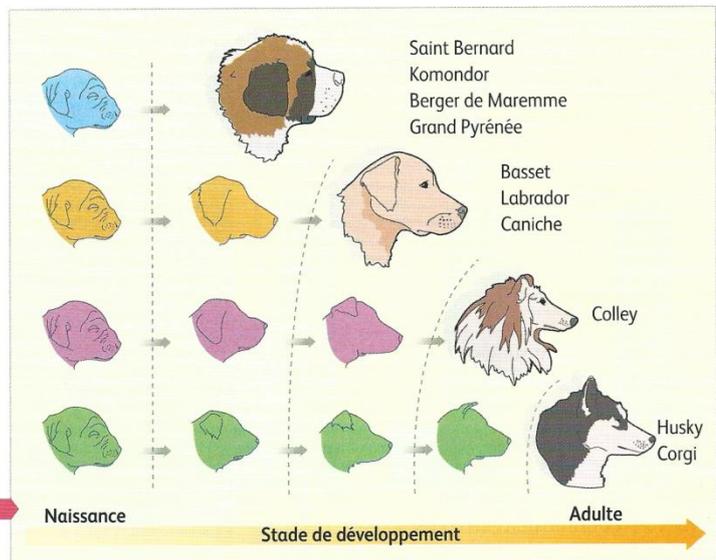
3 Des modifications de chronologie du développement

Il existe actuellement plus de 400 variétés ou « races » de chiens. Bien que morphologiquement très divers, tous sont potentiellement capables de se reproduire avec une autre variété, et les analyses moléculaires montrent que les différences génétiques sont très faibles entre les variétés.

Des études se sont intéressées à la morphologie du crâne, et notamment du museau, au cours du développement post-embryonnaire de différents chiens.

Des variations dans la morphologie du squelette résulteraient de modifications dans la durée ou dans l'intensité de l'expression de gènes impliqués dans le développement.

Comparaison de la taille du museau chez quelques races de chiens au cours du développement.

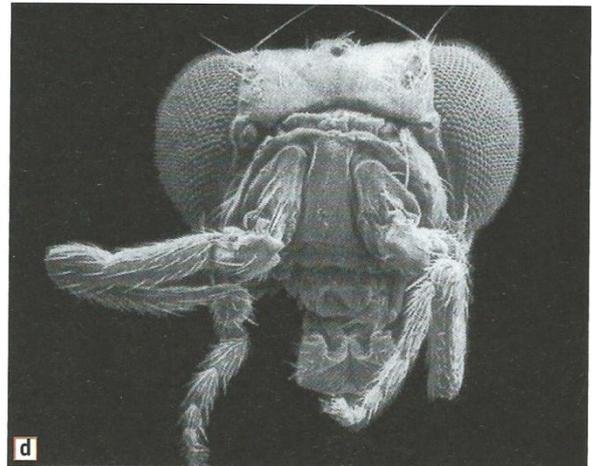
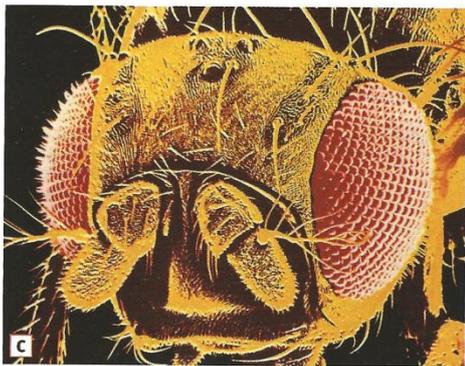
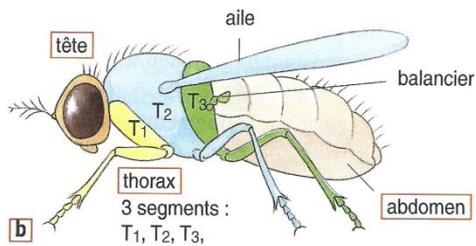


Des gènes contrôlent le développement

Habituellement, tous les individus d'une espèce présentent un même plan d'organisation : au cours du développement les organes se forment en bonne place sur le corps. Néanmoins, on observe parfois des anomalies et les chercheurs comprennent de mieux en mieux les mécanismes qui contrôlent le développement d'un organisme.

A Certaines mutations modifient le développement.

Pour servir de référence, quelques images d'une drosophile sauvage :

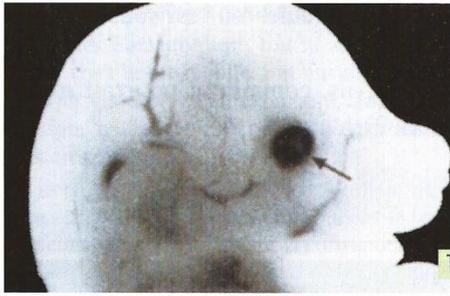


- d : mutation « antenapedia ».
- e : mutation « bithorax ».
- f : œil normal.
- g : mutation « eyeless ».



Doc. 1 Un plan d'organisation pas toujours respecté...

B Mise en évidence du rôle d'un gène du développement.

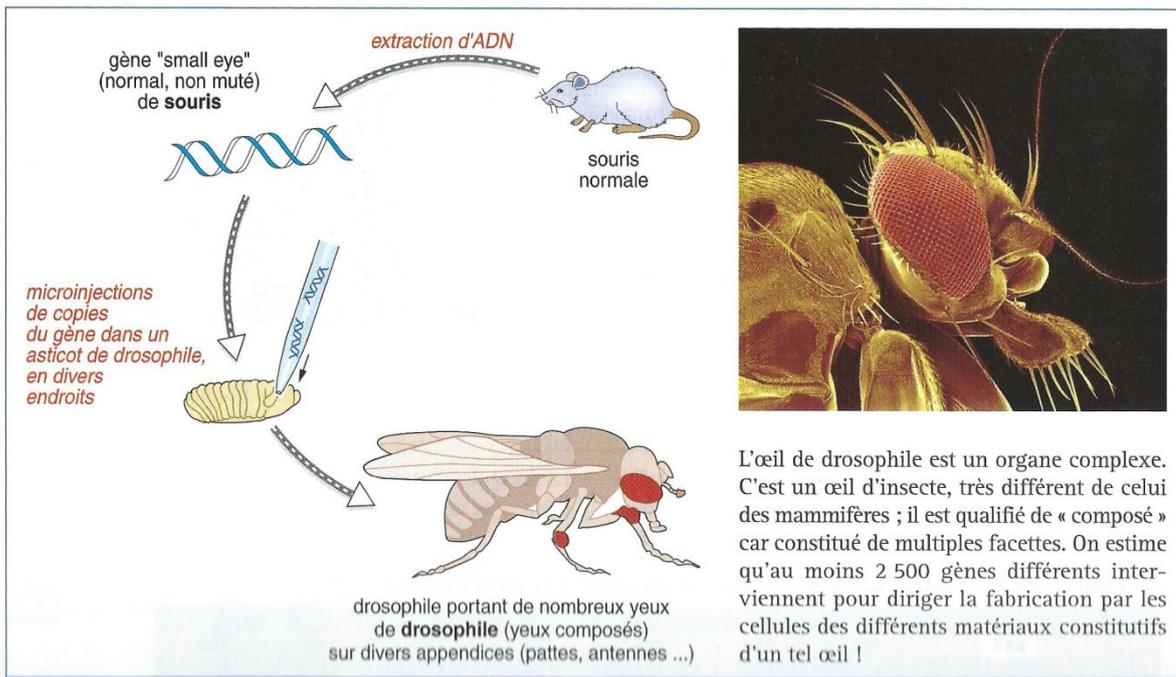


Tête d'embryon de souris « small eye ».

Chez la souris, on a identifié un gène (nommé « small eye ») dont une mutation conduit à la formation d'yeux de taille réduite ou même dans certains cas à l'absence totale d'œil (l'embryon n'est alors pas viable).

Chez l'homme on connaît une maladie génétique, l'aniridie, qui se traduit par une absence d'iris et divers problèmes oculaires. Cette maladie est due à la mutation d'un seul gène.

Doc. 2 Un phénomène qui existe aussi chez les vertébrés.



L'œil de drosophile est un organe complexe. C'est un œil d'insecte, très différent de celui des mammifères ; il est qualifié de « composé » car constitué de multiples facettes. On estime qu'au moins 2 500 gènes différents interviennent pour diriger la fabrication par les cellules des différents matériaux constitutifs d'un tel œil !

Doc. 3 Une expérience de transgénèse.

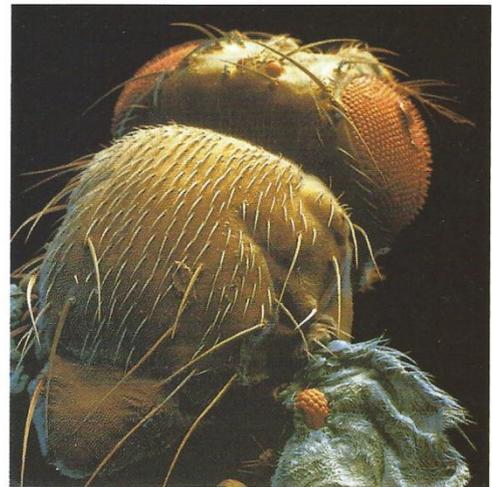
Homologie des gènes du développement

La construction d'un embryon puis d'un organisme adulte à partir d'une cellule-œuf est sous le contrôle de gènes qui jouent le rôle de véritables architectes.

- Les gènes qui commandent « l'architecture » d'une mouche sont-ils, comme on pourrait *a priori* le penser, très différents de ceux qui contrôlent l'organisation d'un être humain ?

A La grande famille des gènes du développement.

Différentes observations et expériences (voir p. 240 et 241) ont montré que le gène « eyeless » est, chez la drosophile, le gène « architecte » de l'œil. Comment un seul gène peut-il diriger la construction d'un organe aussi complexe que l'œil ? En réalité, un gène du développement, quand il s'exprime, a pour rôle d'influencer l'activité de nombreux autres gènes. Parmi ceux-ci, de nombreux gènes de structure déterminent la synthèse par la cellule de tous les matériaux nécessaires à la mise en place d'un organe. On estime que le gène « eyeless » est ainsi au sommet d'une cascade d'événements qui font intervenir environ 2 500 autres gènes.



Photographie ci-contre : des chercheurs ont réussi à « forcer » l'expression du « gène architecte » de l'œil au niveau de l'aile de cette drosophile. L'œil ainsi formé est composé de facettes tout à fait normales.

Doc. 1 Des gènes « architectes ».

Grâce au logiciel « Anagène » (Cndp/Inrp), il est possible de faire l'analyse et la comparaison de séquences géniques. Pour chaque gène, un seul brin est représenté.

La présence d'un tiret (-) signifie que le nucléotide est le même que celui de la première séquence.

■ Comparaison de 5 gènes du développement appartenant à l'espèce humaine

Comparaison avec alignement	
	687 700 710 720 730 740 750 760
hox a4_adn	TGGAGCTGGAGAAGGAGTTCCTTCAATCGCTACCTGACCCGGCGGGCCGCATCGAGATCGCCACACGCTCTGTTT
hox b1_adn	CA--A----A-----T-----CAAG-----G---GCC--GA--GG--G---T---GC--C--GGAGC-
hox b6_adn	-----T-----A-----G-----G-----G--G-C--G--CC-
hox b7_adn	-----A-T-----A-----G-----G-----G--G-----CC-
hox c4_adn	--AT-A----A----T-T-A--C-----AA--A-AA-G-----T--G--CC-

■ Comparaison du « gène architecte » de l'œil de la drosophile (gène « eyeless »), de la souris (gène « small eye ») et de l'homme (gène « aniridia »)

Comparaison avec alignement	
	114 120 130 140 150 160 170 180 19
eyeless_adn	CGGCCATGTGATATTTCTCGAATTCTGCAAGTATCAATGGATGTGTGAGCAAATTTCTCGGGAGGTATTATGAAC
aniridia_adn	---G--C--C-----C-----G--G--C--C-----T-----G--C-----C--G--
small eye_adn	---G--C--C-----C-----G-----C--C--T-----T-----G--C-----C--G--

Doc. 2 Des homologies de séquences.

B Une parenté fondamentale entre les êtres vivants.

• Une organisation comparable

Les gènes homéotiques*, tout d'abord mis en évidence chez la drosophile, ont ensuite été identifiés chez les vertébrés (souris, homme, crapaud xénope, poisson, poulet) et chez de nombreux invertébrés (insectes, mais aussi hydres, vers, ...).

Le document ci-contre montre l'organisation des gènes homéotiques chez la drosophile et la souris. Les couleurs permettent d'établir la correspondance entre les gènes et les régions du corps dont ils gouvernent le développement.

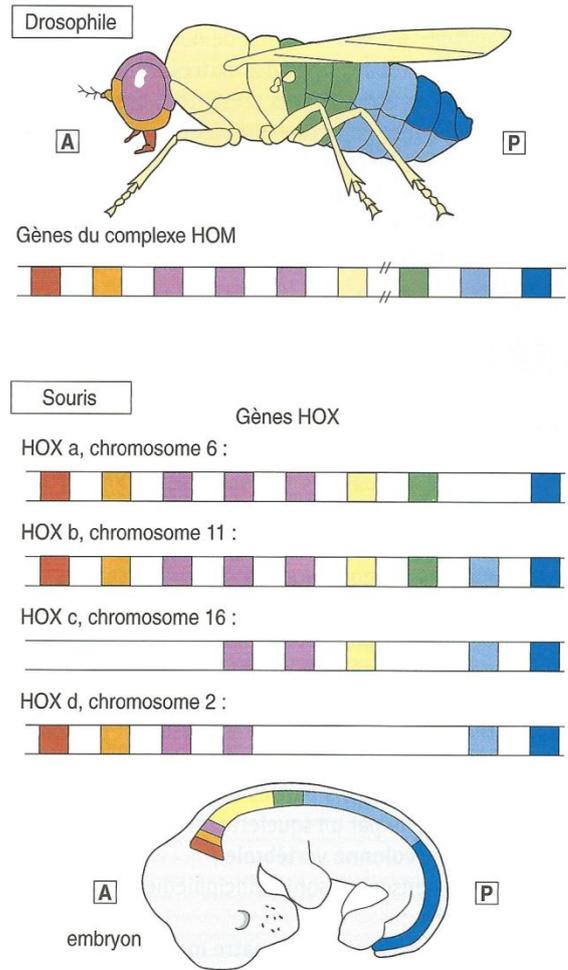
Chez la drosophile, on connaît une vingtaine de gènes homéotiques. Ces gènes sont regroupés en un complexe situé sur un seul chromosome.

Chez la souris, les gènes homéotiques sont également organisés en complexes. Les mammifères possèdent quatre ensembles de gènes homéotiques situés sur des chromosomes différents.

Au cours du développement, ce sont d'abord les gènes antérieurs qui s'expriment, puis progressivement les suivants.

• Une preuve de l'évolution des espèces ?

Les scientifiques pensent que nombre de gènes du développement sont des gènes homologues* : les similitudes d'organisation et de séquences ne peuvent s'expliquer que si les insectes et les vertébrés ont hérité ces gènes d'un ancêtre commun. Ensuite, les deux lignées qui conduisent aux insectes et aux vertébrés ont évolué séparément mais ont conservé dans leurs molécules des traces de leur parenté.



D'après L. Wolpert

Doc. 3 Organisation des gènes homéotiques chez la drosophile et chez l'homme.

Lexique

• **Gènes homéotiques** : l'une des grandes catégories de gènes du développement. Les gènes homéotiques contrôlent la mise en place des organes suivant l'axe antéro-postérieur.

• **Gènes homologues** : gènes qui présentent de telles similitudes qu'on est conduit à penser qu'ils proviennent d'un même gène « ancêtre ».

Pistes d'exploitation

1 **Doc. 1** : Proposez un schéma montrant la succession des événements qui ont permis d'obtenir le résultat illustré par la photographie.

2 **Doc. 2** : Que montre la comparaison de ces séquences géniques ? À l'aide de ce document, pouvez-vous mieux expliquer le résultat de l'expérience de transgénèse présentée p. 241 ?

3 **Doc. 3** : Expliquez pourquoi ces études constituent un argument supplémentaire en faveur d'une origine commune des espèces et de leur évolution.

Diversité et parenté des organismes

Le monde vivant est constitué par de nombreuses espèces très différentes les unes des autres. Malgré cette diversité, tous les êtres vivants présentent des caractéristiques communes (structure et fonctionnement cellulaire, universalité de la molécule d'ADN) qui suggèrent l'existence de liens de parenté entre eux. Cette notion de parenté est renforcée par l'étude de l'organisation et du développement des organismes.

1 Le plan d'organisation des vertébrés

1. Un corps divisé en trois parties, un squelette interne.

Dans le monde animal, les vertébrés représentent un ensemble d'animaux apparemment très diversifié regroupant les poissons, les amphibiens, les reptiles, les oiseaux, les mammifères. La comparaison des organisations de différents vertébrés montre que, dans tous les cas, les organes et les principaux appareils sont disposés selon trois axes de polarité : l'axe antéro-postérieur, l'axe dorso-ventral et l'axe droite-gauche. Au delà de cette organisation générale, les vertébrés possèdent de nombreux points communs :

- le corps, divisé en trois parties (la tête, le tronc et la queue), est soutenu par un squelette interne comportant notamment une colonne vertébrale ;
- les organes sensoriels sont principalement situés au niveau de la tête ;
- le tronc porte généralement quatre membres qui, malgré une apparente diversité suivant les groupes, sont construits selon un même plan (par exemple, le bras humain, l'aile d'un oiseau, la patte d'un reptile ou d'un amphibien comportent trois segments principaux contenant des os homologues).

2. De nombreuses similitudes anatomiques.

Le système nerveux des vertébrés est dorsal par rapport à la colonne vertébrale. Au niveau de chaque vertèbre, la moelle épinière est protégée par un arc osseux dorsal. Un espace entre les vertèbres successives permet le passage des paires de nerfs rachidiens reliant la moelle épinière aux différents organes. En avant de la moelle épinière, l'encéphale est logé dans une boîte crânienne.

Les viscères sont localisés dans le tronc. Beaucoup d'organes, comme par exemple les poumons, les reins ou les glandes génitales sont pairs : on retrouve donc dans

l'organisation anatomique interne une symétrie bilatérale droite-gauche déjà remarquable dans la morphologie externe. Par ailleurs, de nombreuses similitudes apparaissent quand on étudie l'architecture des grands appareils (digestif, circulatoire, urinaire, etc) chez les différents vertébrés.

Toutes ces similitudes morphologiques et anatomiques définissent ce que l'on appelle le plan d'organisation des vertébrés.

2 La mise en place du plan d'organisation

Des similitudes remarquables s'observent également chez les embryons de vertébrés, alors que se met en place le futur plan d'organisation de l'adulte.

1. Le développement de l'embryon.

Le développement embryonnaire débute toujours par la division de la cellule œuf issue de la fécondation. Chez tous les vertébrés, cette première étape ou **segmentation** produit, après une série de divisions, une masse embryonnaire d'aspect indifférencié dont les cellules forment une petite sphère creuse.



Chez cet embryon de poulet de 33 heures, l'axe de polarité antéro-postérieur est déjà nettement mis en place.

Les cellules se disposent ensuite en plusieurs couches. Très rapidement, s'organise un embryon dans lequel on peut repérer les trois axes de polarité du futur adulte. Finalement, après cette mise en place du « patron » d'organisation de l'embryon, les organes se développent progressivement et les particularités de chaque groupe de vertébrés deviennent alors de plus en plus évidentes.

2. Un programme de développement génétiquement déterminé.

Dans chaque espèce, les étapes de la construction de l'embryon se succèdent suivant un scénario constant. La première étape est toujours une suite de mitoses au cours desquelles chaque cellule hérite de la totalité du programme génétique de la cellule œuf. C'est ce programme génétique qui dirige les étapes du développement, la structuration de l'embryon et la différenciation des organes (même si des facteurs de l'environnement peuvent perturber ce développement).

Dans la plupart des groupes animaux, les mammifères par exemple, les premières cellules restent indifférenciées, et chacune conserve la possibilité d'exprimer l'ensemble du programme génétique (ceci explique l'obtention de vrais jumeaux quand ces cellules se séparent). Par la suite, les cellules se différencient pour donner des cellules spécialisées (cellules nerveuses, cellules musculaires...) qui n'expriment plus qu'une partie de leur programme génétique.

3. La notion de gène du développement.

La construction d'un organe exige une succession complexe d'événements. On estime, par exemple, que 2 500 gènes au moins interviennent pour construire un organe comme l'œil. On a cependant découvert qu'un gène unique contrôle la cascade de tous les événements nécessaires à la construction d'un tel organe. La mutation de ce gène se traduit par une anomalie importante comme l'absence totale de l'organe en question.

Au contraire, si au cours du développement embryonnaire, on « force l'expression » de ce gène dans un territoire où il est normalement inactif, on obtient dans ce territoire le développement complet d'un organe (par exemple, un œil à l'extrémité d'une antenne...).

De tels gènes, qui contrôlent le développement des organes à leur juste place sont appelés **gènes du développement**. Certains de ces gènes, dits **homéotiques**, contrôlent la mise en place des organes le long de l'axe antéro-postérieur.



Drosophile mutante chez laquelle on a « forcé » l'expression du gène « eyeless » dans une région où il ne s'exprime pas normalement : l'antenne. Un petit œil constitué de facettes normales s'est formé à l'extrémité de l'antenne.

3 Une parenté entre tous les êtres vivants

1. Une famille de gènes semblables.

De nombreux gènes du développement sont connus dans la plupart des groupes animaux. Très récemment, les biologistes ont fait une découverte étonnante : par transgénèse, ils ont montré que le gène du développement de l'œil provenant d'une souris peut diriger la mise en place d'un œil d'insecte chez une mouche !

Cette étonnante propriété s'explique car les gènes du développement sont très semblables entre eux, même dans des groupes très différents : la comparaison de leurs séquences de nucléotides révèle de grandes similitudes. De tels gènes, appartenant à des groupes différents d'animaux mais présentant des séquences voisines, sont qualifiés de **gènes homologues**.

Découvrir Expliquer 6

Un développement sous contrôle

Le plan d'organisation d'un animal se met en place progressivement au cours du développement. Dans une espèce donnée, les étapes du développement sont tout à fait semblables d'un individu à l'autre : cela suggère l'existence d'un contrôle.

La mise en place des organes est-elle contrôlée par des gènes spécifiques ?

AIDE D'EXPLOITATION

- 1 Comparer les drosophiles mutantes et la drosophile sauvage.
- 2 Comparer les colonnes vertébrales des souris sauvage et mutante. Les conséquences des mutations observées chez la souris sont-elles de même nature que celles observées chez la drosophile ?
- 3 À partir des documents 1, 2 et 3, expliquer pourquoi on considère que les mutations à l'origine des drosophiles *bithorax* (1d) et des souris mutantes (2c) ont touché des gènes homéotiques.

OCABULAIRE

Gène homéotique : les gènes homéotiques donnent une information de position le long de l'axe antéro-postérieur et commandent la formation d'un organe en une position donnée.

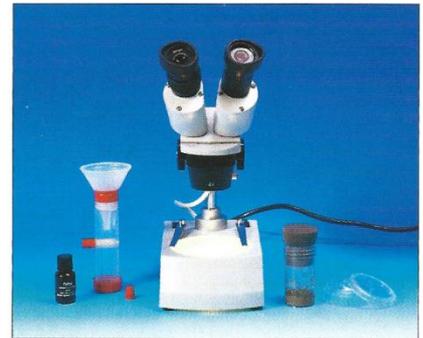
1 Des mutants chez la drosophile

- La drosophile s'élève facilement en laboratoire et permet d'obtenir de très nombreux individus en quelques jours. Dans ces populations, on peut observer de nombreux mutants.

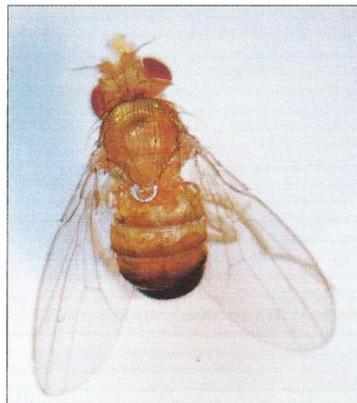


Réaliser

- **Endormir les drosophiles** avec un gaz anesthésiant pour drosophile.
- **Observer les drosophiles** à la loupe binoculaire.
- **Repérer leurs caractéristiques morphologiques** : axes de polarité, plan de symétrie bilatérale, nombre et position sur le corps des ailes, antennes, yeux, pattes...



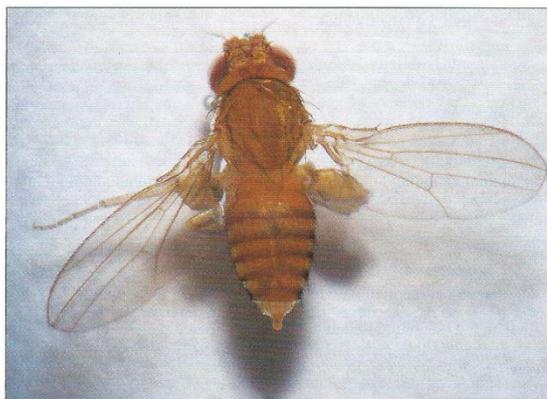
a Matériel utilisé.



b Drosophile sauvage.



c Drosophile mutante white.



d Drosophile mutante *bithorax*.

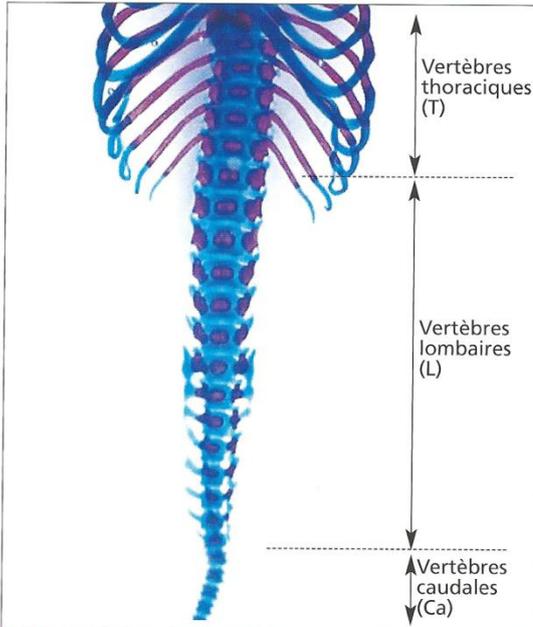
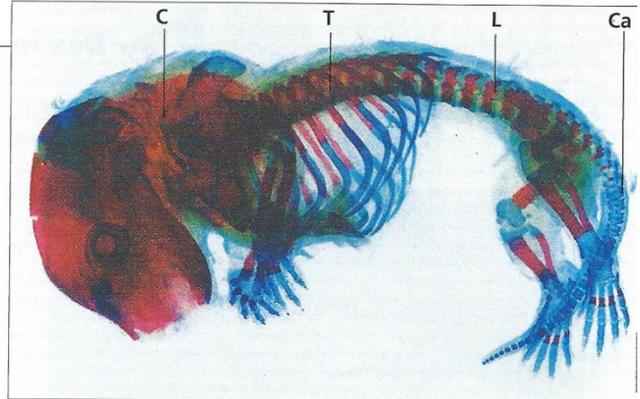
- Des croisements peuvent être réalisés entre des drosophiles mutantes *bithorax* et des drosophiles sauvages ou entre des drosophiles mutantes white et des drosophiles sauvages. Les résultats de ces croisements révèlent à chaque fois l'existence des deux types de drosophile dans la descendance.

2 Des mutants chez la souris

La colonne vertébrale comporte une succession de vertèbres un peu différentes en fonction de leur position le long de l'axe antéro-postérieur.

a Squelette d'une souris sauvage.

C : vertèbres cervicales
 T : vertèbres thoraciques munies de côtes
 L : vertèbres lombaires sans côtes
 Ca : vertèbres caudales



b Portion de colonne vertébrale de souris sauvage.



c Portion de colonne vertébrale de souris mutante (mutation de trois gènes : *Hox A10*, *C10* et *D10*).

3 Des gènes du développement

Dans son livre, Gehring raconte comment, au cours de ses études, il s'est pris de passion pour les mécanismes de la biologie du développement. Ici, il fait part de son émerveillement lorsqu'il a compris comment interviennent les **gènes homéotiques** dans la construction du plan d'organisation des êtres vivants.

Extrait de « *La drosophile aux yeux rouges* » de W. Gehring.

La clé pour comprendre le développement : les gènes homéotiques

« L'idée qui me fascinait le plus était qu'un gène, à lui seul, pouvait apparemment activer tous les gènes nécessaires à l'édification d'une patte. À l'évidence, il s'agissait d'un gène régulateur « maître », au sein du programme génétique, qui décidait à quel endroit du corps devaient être édifiées les pattes. Il relevait donc d'une catégorie spécifiant l'architecture, le plan du corps de la mouche. C'est à cette époque que j'ai décidé d'essayer d'élucider le mécanisme d'action de ce genre de gène, ce qui, évidemment, devait fournir une clé pour comprendre le développement. »

**Découvrir
Expliquer**

Une grande similitude des gènes homéotiques

Les gènes homéotiques, dits architectes, permettent la formation d'un organe donné à une place donnée le long de l'axe antéro-postérieur chez la drosophile et chez la souris.

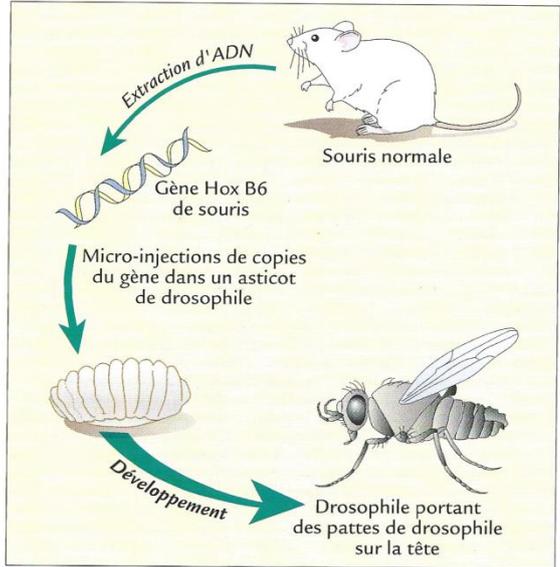
? Quelles similitudes présentent les gènes homéotiques appartenant à des animaux aussi différents qu'une souris et une drosophile ?

GUIDE D'EXPLOITATION

- 1 À partir du document 1, quelle est la conséquence de l'expression du gène *Hox B6* de souris sur le développement de la drosophile ?
- 2 Formuler une hypothèse permettant d'expliquer que les pattes formées chez la drosophile transgénique sont des pattes de drosophile et pas des pattes de souris.
- 3 Comparer les séquences des gènes homéotiques de drosophile et de souris.
- 4 Comparer les sites d'expression des gènes homéotiques de souris et de drosophile.
- 5 En quoi la découverte des gènes homéotiques chez la drosophile, la souris et de nombreuses espèces d'animaux renforce-t-elle l'hypothèse de l'origine commune des animaux ?

1 Des fonctions similaires

- On a réalisé la transgénèse du gène homéotique *Hox B6* de souris sur un embryon de drosophile de telle sorte que ce gène soit très actif au niveau de la tête de l'embryon de drosophile.
- Les drosophiles obtenues présentent alors le même aspect que des drosophiles mutantes appelées *Antennapedia*.



a Les étapes de la transgénèse.

2 Des similitudes de séquence

À l'aide du logiciel *Anagène* (CNDP/INRP), on peut comparer les séquences de gènes au sein d'une même espèce ou de deux espèces différentes. Chaque lettre représente un nucléotide ; lorsqu'un nucléotide est identique à celui de la première séquence, il est remplacé par un tiret.

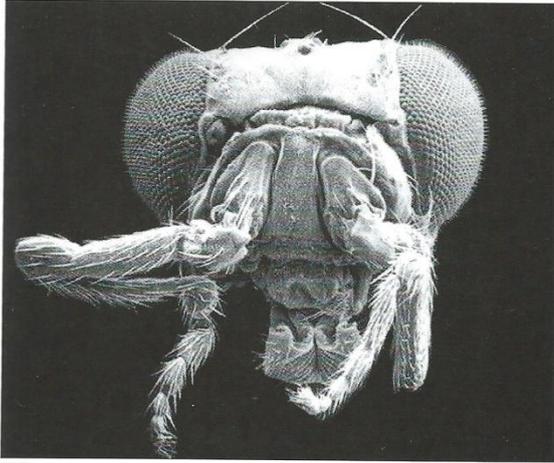
Traitement	1560	1570	1580	1590	1600	1610
Identités	*****	*****	*****	*****	*****	*****
antp.adn	GAGCTAGAGAAGGAGTTTCACTTCAATCGCTACTTGACCCGTCGGCGAAGGATCGAG					
lab.adn	-----G-A-A-----C-----G-GGC-----CC-C-T--A					
ubx.adn	-----G-----C-ACG--AT--TC-----CA-A-G-A					

a Comparaison des séquences de trois gènes homéotiques de drosophile : *Antennapedia* (antp), *Labial* (lab) et *Ultrabithorax* (ubx).

Traitement	0	10	20	30	40	50
Identités	*	***	*****	*****	*****	*****
antpbox.adn	CGCAACCGCGAAGCGACATACACCCGGTACCGACTCTAGAGCTAGAGAGG					
b6soubox.adn	G-TGGG--A--CC-C-----C-----A-C-----C-G-----G					

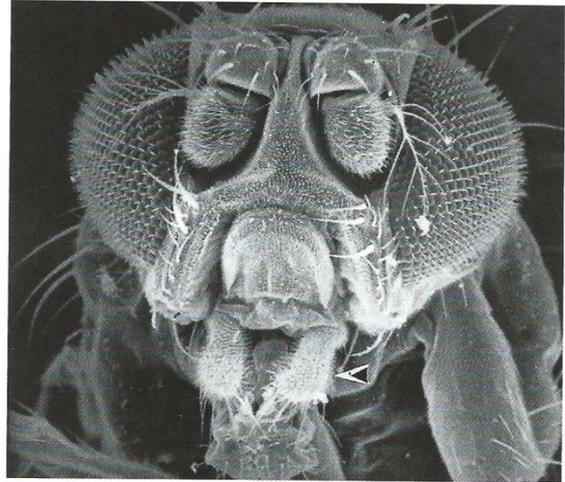
b Comparaison des séquences d'une portion du gène *Antennapedia* (antp box) de drosophile et du gène *Hox B6* de souris (b6sou box).

- Chez certaines drosophiles appelées *Antennapedia*, des pattes se développent sur la tête à la place des antennes. Cette anomalie est liée à la mutation d'un gène homéotique.



b Tête entière d'une drosophile transgénique ressemblant à une drosophile *Antennapedia*.

Cette mutation, en modifiant la séquence de ce gène homéotique, la rend proche de la séquence du gène à l'origine des pattes portées par les segments thoraciques.

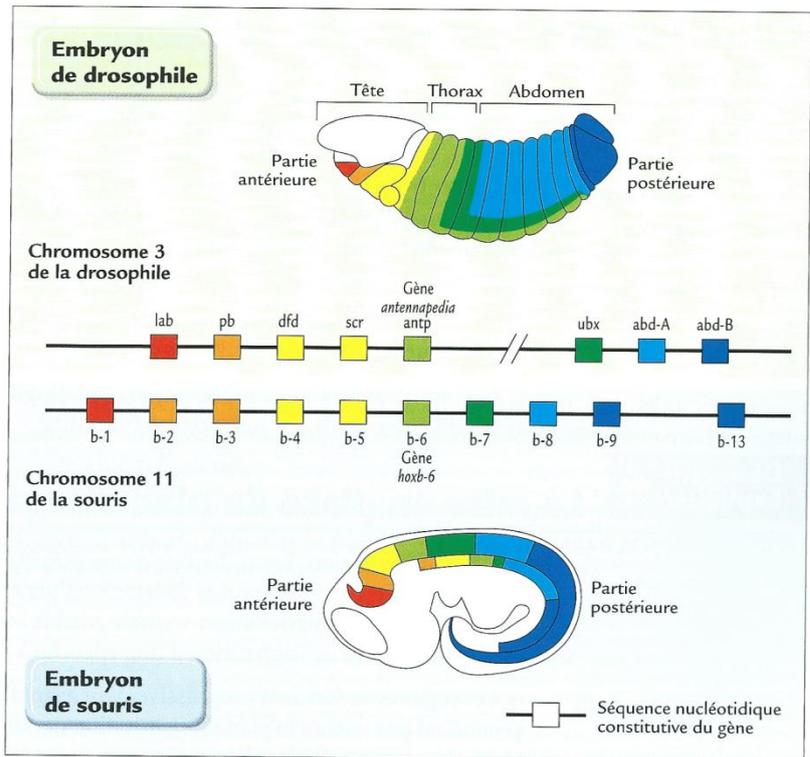


c Tête entière d'une drosophile normale.

3 Des sites d'expression similaires

- Des méthodes de coloration permettent de mettre en évidence les régions dans lesquelles s'expriment chacun des gènes homéotiques dans des embryons de drosophile et de souris.
- Les résultats expérimentaux ont été synthétisés dans le document ci-contre.

- Sites d'expression des gènes homéotiques de la drosophile et des gènes homéotiques de la souris portés par le chromosome 11. Les gènes présentant de fortes similitudes de séquence et de fonction ont été représentés avec une même couleur.



Mutations, chronologie du développement et évolution

La comparaison des génomes de différentes espèces révèle souvent une proximité surprenante. Ainsi, les gènes du chimpanzé et de l'homme sont identiques à 99 %. Pourtant, ces deux espèces ont des morphologies et des aptitudes très différentes.

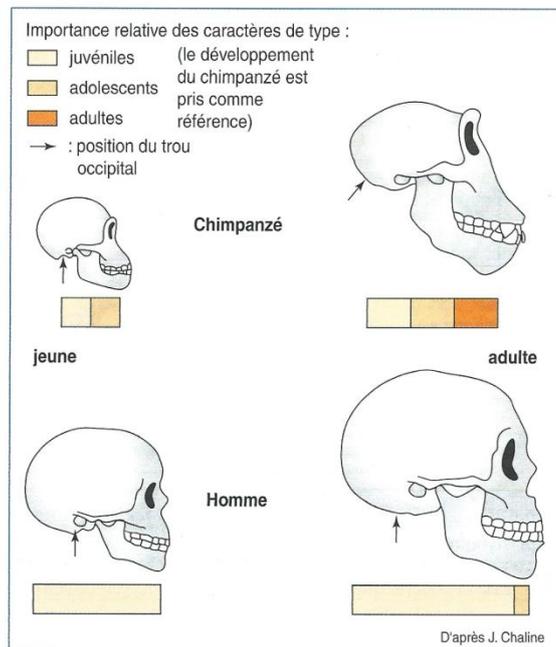
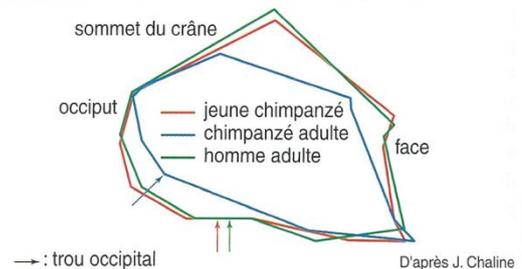
- Comment de petites différences génétiques peuvent-elles avoir des conséquences majeures et contrôler l'apparition de caractères fondamentaux de l'espèce ?

A Le développement d'un homme et d'un chimpanzé suivent des rythmes différents



Le crâne du jeune chimpanzé est très différent de celui de l'adulte. Jusqu'à l'âge d'un an et demi, la position inférieure du trou occipital permet une bipédie. Ensuite, le déplacement progressif du trou occipital vers l'arrière impose la quadrupédie de l'adulte. Les caractères typiquement simiens se développent pendant cette période : bourrelets sus-orbitaires, canines en crocs, mâchoire projetée vers l'avant. Chez l'homme, cette phase est plus lente, de telle sorte que le développement est tronqué, ce qui maintient une morphologie crânienne juvénile.

Comparaison de la forme des crânes



« La phase embryonnaire dure deux semaines chez le chimpanzé, huit semaines chez l'homme. C'est durant cette seule phase que se multiplient les cellules nerveuses, jusqu'à 5 000 neurones par seconde, ce qui aboutit à nos quelque cent milliards de neurones. Chez l'homme, cette multiplication par quatre de la durée de la phase embryonnaire peut être interprétée comme une hétérochronie.* Cela signifie qu'au cours des millions d'années pendant lesquelles s'est produite l'homínisation, la régulation des étapes du développement a été modifiée. »

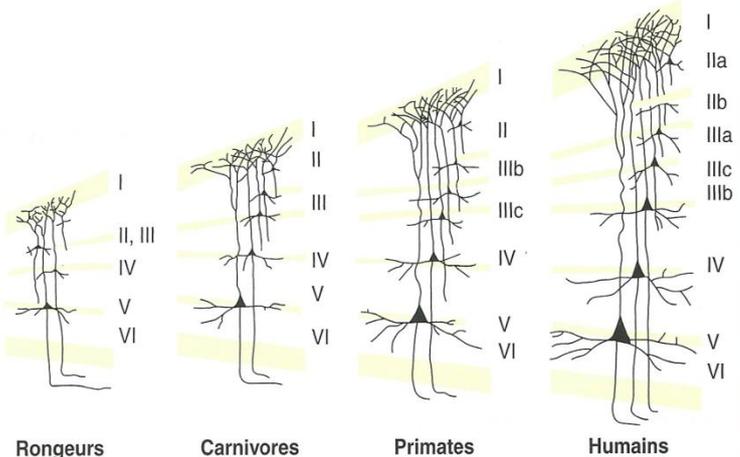
D'après J. Chaline, *La Recherche* n° 316, janvier 1999.

Doc. 1 Des décalages dans les étapes du développement qui ont des conséquences considérables.

B Des gènes contrôlent la chronologie du développement

Chez les mammifères, les neurones du cortex cérébral sont répartis en **couches superposées**. Il existe cependant d'importantes variations d'un groupe à l'autre, tant du point de vue du nombre de couches que du nombre total de neurones. On estime que le nombre de neurones du cortex cérébral d'un rongeur est de 16 millions alors qu'il atteint 100 milliards chez l'homme.

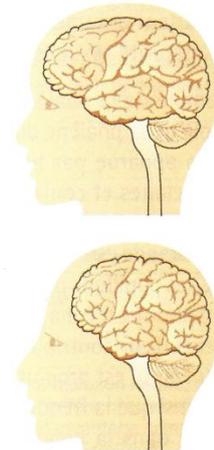
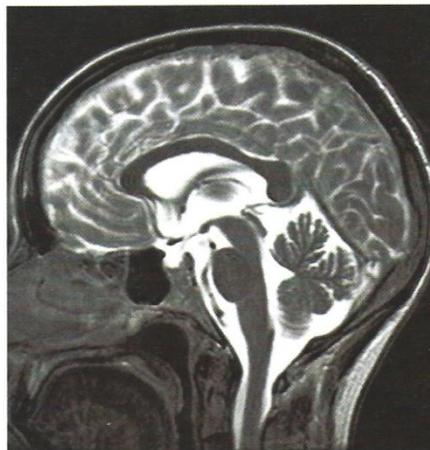
Des comparaisons entre le développement du cortex de la souris et du singe macaque ont montré que chez le macaque la durée de la neurogenèse* est 10 fois plus longue, permettant ainsi 28 cycles de division cellulaire successifs, contre 11 chez la souris.



Doc. 2 L'organisation du cortex cérébral est contrôlée par les divisions de cellules souches.

Chez l'homme, certaines mutations d'un gène (appelé gène ASPM) entraînent une anomalie du développement cérébral se traduisant par une microcéphalie : le cortex cérébral est réduit à 30 % de son volume normal. En effet, la protéine produite par ce gène détermine, pour les cellules souches corticales, le moment du passage de la phase de multiplication à la phase de différenciation.

Des comparaisons génétiques ont montré que le gène ASPM fait partie des gènes qui ont connu une évolution récente dans l'histoire de la lignée humaine.



Doc. 3 L'effet d'une mutation d'un gène du développement cérébral.

Lexique

- **Hétérochronie** : modification de la durée ou de la vitesse du développement.
- **Neurogenèse** : phase du développement du système nerveux pendant laquelle des cellules souches se divisent pour former les neurones.

Pistes d'exploitation

- 1 **Doc. 1** : Expliquez pourquoi le crâne d'un homme ressemble plus à celui d'un jeune chimpanzé qu'à celui d'un chimpanzé adulte.
- 2 **Doc. 1 et 2** : Quelle relation peut-on faire entre la chronologie du développement et les différences entre les cortex des espèces présentées ?
- 3 **Doc. 2 et 3** : Comment une mutation du gène ASPM peut-elle aboutir à une microcéphalie ? Formulez une hypothèse pouvant expliquer l'évolution de la capacité cérébrale dans la lignée humaine. Quels caractères spécifiques de l'espèce humaine pourraient être liés à une hétérochronie ?
- 4 **Bilan** : Montrez que des mutations limitées peuvent avoir un « impact évolutif » important.

Gènes du développement et plan d'organisation

La construction d'un organisme à partir d'une cellule-œuf est sous le contrôle de gènes appelés « gènes architectes ». De façon surprenante, un même ensemble de « gènes architectes », identifié chez de très nombreux êtres vivants, est à l'origine de plans d'organisation très différents.

A Gènes homéotiques et plans d'organisation

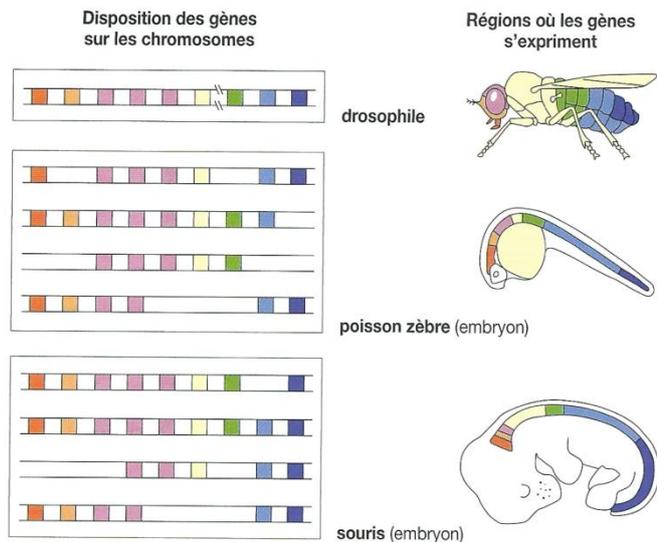
- Chaque espèce est caractérisée par un **plan d'organisation** qui lui est propre : ainsi, dans chaque espèce, différents organes se succèdent de façon bien déterminée de l'avant vers l'arrière.

Pourtant, bien que leur plan d'organisation soit très différent, l'ensemble des animaux à symétrie bilatérale (les **bilatériens**) possèdent des gènes de développement communs.

- Le document ci-contre montre l'organisation, chez différents êtres vivants, d'une famille de « gènes architectes », appelés gènes **homéotiques**. Ces gènes contrôlent la mise en place des organes suivant l'axe antéro-postérieur.

Les couleurs permettent d'établir la correspondance entre les gènes et les régions du corps dont ils gouvernent le développement. Deux gènes sont représentés par la même couleur lorsqu'ils dérivent d'un même gène ancestral.

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



Doc. 1 Les mêmes gènes pour construire des plans d'organisation différents.

■ PROTOCOLE

À l'aide d'un logiciel (Anagène, GenieGen) :

- comparer les séquences de gènes homéotiques intervenant dans le développement de l'espèce humaine ;
- comparer ensuite les séquences de gènes homéotiques appartenant à différentes espèces ;
- utiliser les fonctionnalités du logiciel pour déterminer le nombre de différences entre les séquences.

- Comparaison de cinq gènes homéotiques appartenant à l'espèce humaine

%		Comparaison avec alignement									
		710	720	730	740	750	760	770	780	790	
hox a4.adn	TGGAGCTGGAGAGGAGTTC	CACTTCAATCGCTACCTGACCCGGCCGCCCCGCATCGAGATCGCCACACGCTCTGTTTGTCTGAGCCCA									
hox b1.adn	CA	A-----A-----T-----CAAG-----G-----GCC--GA-GG-G-----T--GC--C--GGAGC-CAA-ARCA									
hox b6.adn	-----	T-----A-----G-----G-----G-----G--G-C--G--CC--A-G--A-G--									
hox b7.adn	-----	A-T-----A-T-----A-----G-----G-----G-----G--G--CC-CA-G--AA-A--									
hox c4.adn	AT	A-----T--T--A--C-----AA--A-AA-G-----T--G--CC-C-----A-G--									

- Comparaison du « gène architecte » de l'œil de la drosophile (gène « eyeless »), de la souris (gène « small eye ») et de l'homme (gène « aniridia »)

%		Comparaison avec alignement									
		110	120	130	140	150	160	170	180	190	
eyeless.adn	TGGAGCTCGCCATGTGATATTTCTCGAATTCTGCAAGTATCAATCGATGTGTGAGCAAAATTTCTCGGAGGTATTATGAARCA										
aniridia.adn	C--G--C-----G--C--C-----C-----G--G--C--C-----T-----G--C-----C--G--T										
small eye.adn	C--G--C-----G--C--C-----C-----G--C--C--T-----T-----G--C-----C--G--T										

Pour télécharger les séquences :

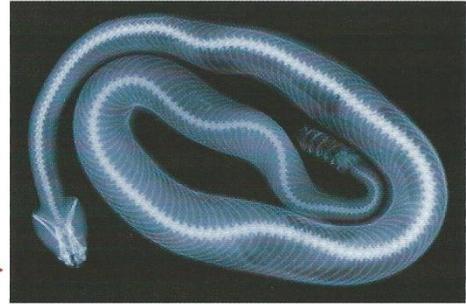
www.bordas-svtlycee.fr

Doc. 2 Une comparaison de gènes homéotiques.

B Des gènes qui déterminent le nombre de pattes

Chez les vertébrés **tétrapodes** possédant des membres, il existe plusieurs types de vertèbres. Alors que les vertèbres thoraciques portent des côtes, les vertèbres cervicales et lombaires en sont dépourvues (tout comme les vertèbres caudales pour les animaux possédant une queue).

Les serpents sont caractérisés, quant à eux, non seulement par l'absence de pattes, mais aussi par la présence de côtes sur toute la longueur de la colonne vertébrale (*photographie ci-contre*).

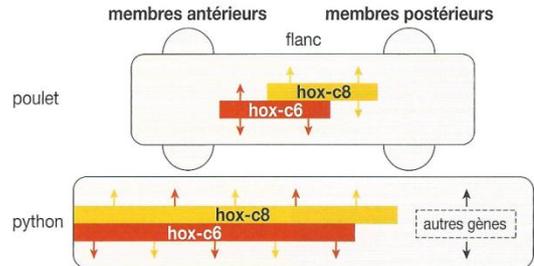


Radiographie d'un serpent (crotale) mettant en évidence son squelette

Chez les vertébrés possédant des membres, comme le poulet, ceux-ci se développent en avant et en arrière d'une zone délimitée par l'expression des gènes Hox-c6 et Hox-c8.

Chez les serpents, la zone d'expression de ces deux gènes est très étendue vers l'avant, expliquant l'absence de membres antérieurs ainsi que l'extension des vertèbres thoraciques.

Remarque : l'absence des membres postérieurs implique d'autres gènes du développement, non présentés ici.



Comparaison de l'expression de deux gènes Hox chez le poulet et le python

Doc. 3 Gènes homéotiques et absence de pattes chez les serpents.

Les insectes sont caractérisés par un corps typiquement segmenté en trois parties : la tête, qui possède les pièces buccales, le thorax, portant trois paires de pattes, et l'abdomen, dépourvu d'**appendices**. Comment peut-on alors expliquer que les chenilles possèdent, sur leur abdomen, des pattes rudimentaires (appelées « fausses pattes ») ? Les zones d'expression de certains gènes architectes apportent des éléments de réponse :

- Dll : Distal-less, gène architecte induisant le développement d'appendices.
- Abd-A + Ubx : gènes homéotiques inhibant l'expression de Dll.

• Chez le papillon adulte

Partie du corps	Tête	Thorax	Abdomen
Gènes exprimés	Dll	Dll	Abd-A + Ubx
Appendices développés	pièces buccales	pattes	aucun

• Chez la chenille

Partie du corps	Tête	Thorax	Abdomen
Gènes exprimés	Dll	Dll	Dll
Appendices développés	pièces buccales	pattes	fausses pattes



Chenille du Crête de Coq (un papillon nocturne)

Doc. 4 Gènes homéotiques et fausses pattes chez les chenilles.

Gènes du développement et morphologie

Les différences de plans d'organisation ou de formes entre espèces peuvent s'expliquer par l'intervention des gènes contrôlant le développement. Mais, plus que des différences génétiques, c'est souvent une différence d'intensité ou de chronologie d'expression de ces gènes qui est déterminante.

A Les pinsons de Darwin à l'heure de la génétique du développement



• En 1835, de passage dans l'archipel des Galápagos, Charles Darwin décrit des pinsons et répertorie treize espèces. Ces espèces diffèrent essentiellement par la taille de leur corps, la longueur et la largeur de leur bec. Darwin constate une corrélation entre le régime alimentaire des espèces et la morphologie de leur bec.

En effet, les pressions de **sélection** liées au type de nourriture disponible et l'isolement géographique

entre les îles de l'archipel expliquent la diversification des treize espèces actuelles à partir d'une même espèce ancestrale.

• En 2004, une équipe de recherche de l'Université de Harvard met en évidence une corrélation entre la chronologie et l'intensité d'expression d'un gène, nommé Bmp4, et la morphologie du bec des pinsons. *Un résultat est présenté ci-contre.*

– A : Phylogénie de six espèces de pinsons appartenant au genre *Geospiza* et forme de leur bec.

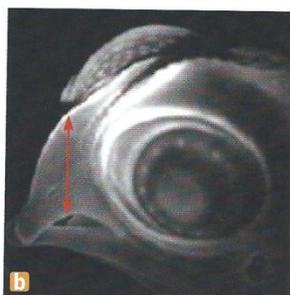
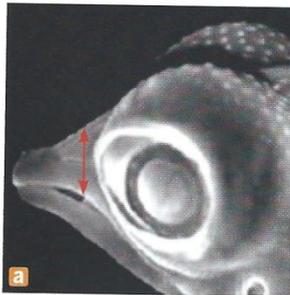
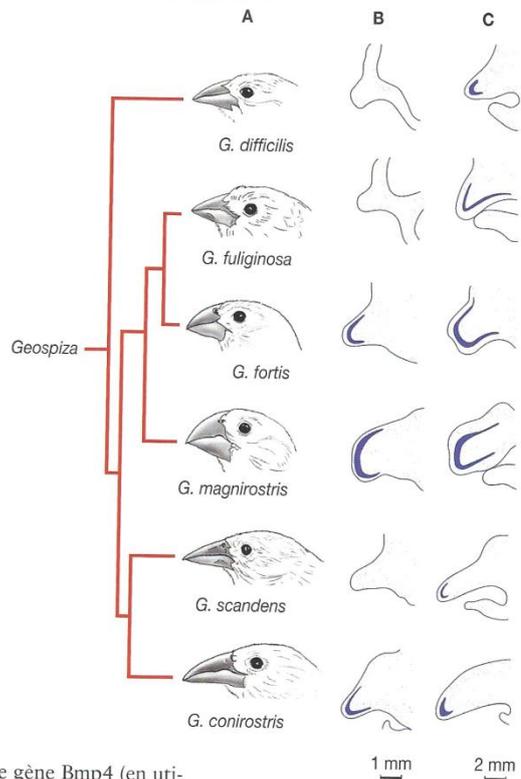
– B : Développement embryonnaire du bec (stade 26 = 4,5 jours) avec mise en évidence de l'expression du gène Bmp4.

– C : Développement embryonnaire du bec (stade 29 = 5,5 jours) avec mise en évidence de l'expression du gène Bmp4.

L'intensité de la couleur traduit l'intensité de l'expression du gène.

Pour vérifier l'influence de ce gène, les chercheurs ont transféré le gène Bmp4 (en utilisant un virus comme vecteur) dans les cellules frontales d'embryons de poulet.

Les *photographies ci-dessous* ont été prises au même stade du développement des embryons.



a : bec d'un embryon non modifié
b : bec d'un embryon génétiquement modifié, sur-exprimant le gène Bmp4
c : bec d'un embryon génétiquement modifié, sous-exprimant le gène Bmp4

D'après A. Abzhanov, M. Protas, B. R. Grant, P. R. Grant, C. J. Tabin.

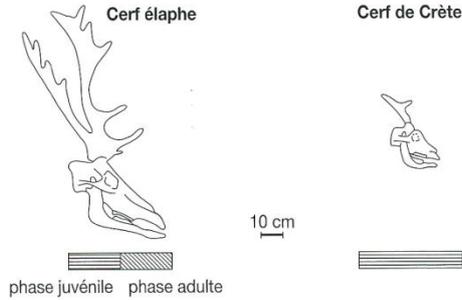
Doc. 1 Forme du bec et expression du gène Bmp4.

B L'importance de la chronologie de l'expression génétique

■ UNE PROLONGATION DU STADE JUVÉNILE

Dans les îles de la Méditerranée, on a découvert des fossiles de cervidés (cerfs de Crète) présentant une taille nettement plus petite que les espèces homologues continentales, comme le Cerf élaphe (*photographie ci-contre*).

En fait, il ne s'agit pas de cerfs nains. Ces animaux sont certes plus petits mais ont aussi des proportions différentes : bien qu'adultes, leur morphologie est restée juvénile. Le mécanisme proposé est celui d'un blocage de l'expression génétique au cours du développement, qui maintiendrait le stade juvénile.

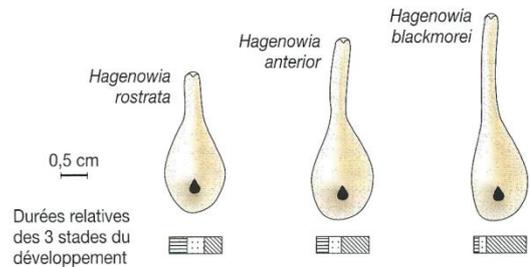


De l'embryon à l'âge adulte, le développement d'un organisme peut être divisé en stades successifs.

Dans les documents de cette page, les rectangles sous chaque organisme décrivent les successions des étapes du développement : les figurés traduisent les durées relatives de chaque étape.

■ UNE ACCÉLÉRATION DU DÉVELOPPEMENT

Les espèces du genre *Hagenowia* sont de minuscules oursins qui vivaient au Crétacé dans la mer de la craie. Ils se caractérisaient par la présence d'un rostre prolongeant la partie antérieure du **test**. L'étude de fossiles de différents stades montre que ce rostre apparaît en fin de développement.



Trois espèces sont présentées ici : elles diffèrent notamment par la longueur de ce rostre. L'explication proposée est une accélération des deux premières étapes du développement dont la conséquence est un allongement de la dernière phase (l'ensemble du développement conservant la même durée) : ainsi l'organisme présente une morphologie « hyperadulte ».

D'après J.-L. Dommergues, B. David, D. Marchand.

Doc. 2 Des variations de la chronologie des étapes du développement.

Bibliographie

1. « Evolution. Synthèse des faits et théories », F. Brondex. Dunod. p. 82 à 84
2. « SVT TS spécifique, Sciences de la Vie et de la Terre». Marc Jubault-Bregler. Nathan.
Programme 2012, p. 38-39
3. « Sciences de la Vie et de la Terre, classe de seconde» R. Tavernier, C. Lizeaux. Bordas.
Edition 2004, p. 240 à 245.
4. « Sciences de la Vie et de la Terre, classe de seconde» D. Rojat, J.-M. Dupin. Nathan.
Programme 2000, p. 74 à 77.
5. « Sciences de la Vie et de la Terre, TS, enseignement spécifique». C. Lizeaux, D. Baude.
Bordas. Programme 2012, p. 44-47
6. « Sciences de la Vie et de la Terre, TS». C. Lizeaux, D. Baude. Bordas. Edition 2008, p. 142-
143