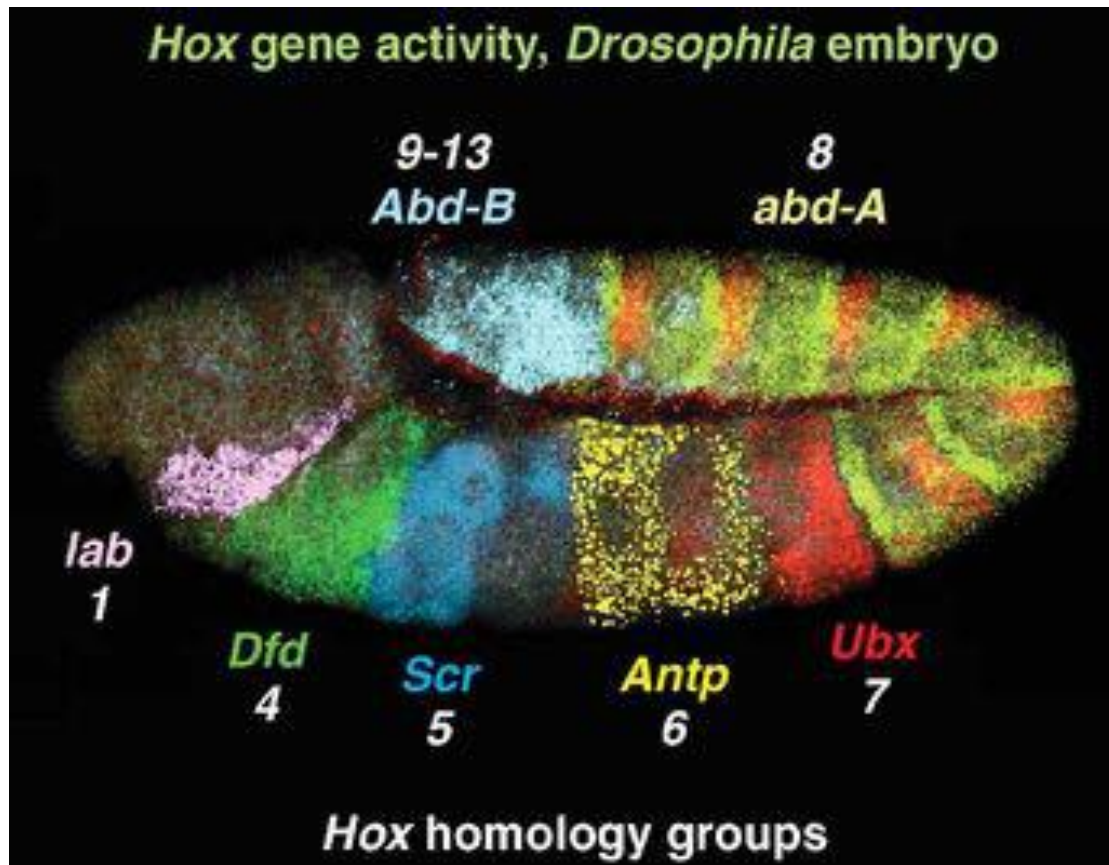




COURS 4

Gènes homéotiques et
introduction à l'Evo-
Dévo

Partie 3

Introduction à l'évo-
dévo

- 1) Gènes Hox
- 2) Evolution du
complexe Hox
- 3) Diversité des plans
d'organisation en
lien avec les genes
Hox

<https://www.youtube.com/watch?v=ZJLSpcWbvoM>

<https://youtu.be/Ov30-7rXZCY>

L3

BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT

Laurent Théodore 2025

100

des régions
ènes
e la drosophile
rvées
nt dans
ne

1 20

Antp | Arg Lys Arg Gly Arg Gln Thr Tyr Thr Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu Glu Lys Glu Phe

Ubx | Arg Arg | Arg Gly Arg Gln Thr Tyr Thr Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu Glu Lys Glu Phe

21 40

Antp | His Phe Asn Arg Tyr Leu Thr Arg Arg Arg Arg Ile Glu Ile Ala His Ala Leu Cys Leu

Ubx | His Thr | Asn His | Tyr Leu Thr Arg Arg Arg Arg Ile Glu | Met | Ala Tyr | Ala Leu Cys Leu

41 60

Antp | Thr | Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln | Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Glu Asn

Ubx | Thr | Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln | Asn Arg Arg Met Lys | Leu | Lys Lys Glu | Ile

Antp (*Antennapedia*) : drosophile
ftz (*fushi tarazu*) : drosophile
Ubx (*Ultrabithorax*) : drosophile

Les séquences des régions
codantes des gènes
homéotiques de la drosophile
sont très conservées
particulièrement dans
l'homéodomaine

Antp (*Antennapedia*) : drosophile
ftz (*fushi tarazu*) : drosophile
Ubx (*Ultrabithorax*) : drosophile

De plus, une homéoboite est retrouvée chez la levure.

Les gènes « Hox »: conservation de la séquence de l'homéoboite

1	20
Antp	Arg Lys Arg Gly Arg Gln Thr Tyr Thr Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu Glu Lys Glu Phe
ftz	Ser Lys Arg Thr Arg Gln Thr Tyr Thr Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu Glu Lys Glu Phe
Ubx	Arg Arg Arg Gly Arg Gln Thr Tyr Thr Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu Glu Lys Glu Phe

21	40
Antp	His Phe Asn Arg Tyr Leu Thr Arg Arg Arg Arg Arg Ile Glu Ile Ala His Ala Leu Cys Leu
ftz	His Phe Asn Arg Tyr Ile Thr Arg Arg Arg Arg Arg Ile Asp Ile Ala Asn Ala Leu Ser Leu
Ubx	His Thr Asn His Tyr Leu Thr Arg Arg Arg Arg Arg Ile Glu Met Ala Tyr Ala Leu Cys Leu

41	60
Antp	Thr Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Glu Asn
ftz	Ser Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Ser Lys Lys Asp Arg
Ubx	Thr Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Leu Lys Lys Glu Ile

Antp (*Antennapedia*) : drosophile

ftz (*fushi tarazu*) : drosophile

Ubx (*Ultrabithorax*) : drosophile

⇒ Recherche de gènes à homéoboite chez les vertébrés

⇒ Méthode: Criblage de banques génomiques de grenouille, de souris, ...

Les gènes « Hox »: conservation de la séquence de l'homéoboite

	1																			20
Hox-1	Ser	Lys	Arg	Gly	Arg	Thr	Ala	Tyr	Thr	Arg	Pro	Gln	Leu	Val	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
MM3	Arg	Lys	Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
Antp	Arg	Lys	Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
ftz	Ser	Lys	Arg	Thr	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
Ubx	Arg	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe

	21																			40
Hox-1	His	Phe	Asn	Arg	Tyr	Leu	Met	Arg	Pro	Arg	Arg	Val	Glu	Met	Ala	Asn	Leu	Leu	Asn	Leu
MM3	His	Phe	Asn	Arg	Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Glu	Ile	Ala	His	Val	Leu	Cys	Leu
Antp	His	Phe	Asn	Arg	Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Glu	Ile	Ala	His	Ala	Leu	Cys	Leu
ftz	His	Phe	Asn	Arg	Tyr	Ile	Thr	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Asp	Ile	Ala	Asn	Ala	Leu	Ser	Leu
Ubx	His	Thr	Asn	His	Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Glu	Met	Ala	Tyr	Ala	Leu	Cys	Leu

	41																			60
Hox-1	Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Tyr	Lys	Lys	Asp	Gln
MM3	Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys	Glu	Asn
Antp	Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys	Glu	Asn
ftz	Ser	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Ser	Lys	Lys	Asp	Arg
Ubx	Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Leu	Lys	Lys	Glu	Ile

Hox-1 : souris

MM3 : xénope

Antp (*Antennapedia*) : drosophile

ftz (*fushi tarazu*) : drosophile

Ubx (*Ultrabithorax*) : drosophile

=> Homeoboite
retrouvée dans de
nombreux gènes de
vertébrés

Les gènes « Hox »: Une sous-famille de gènes à homéobox

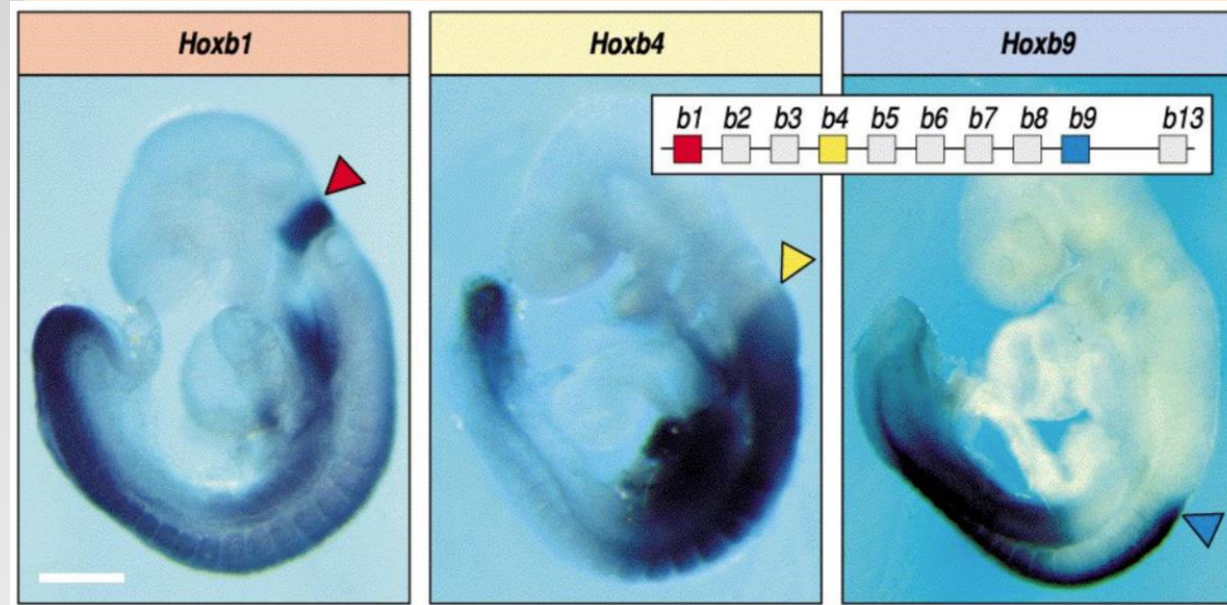
Parmi les gènes à homeobox, on appelle gènes « Hox » tous les gènes codant une homéoboite très proche de celle d'Antennapedia.

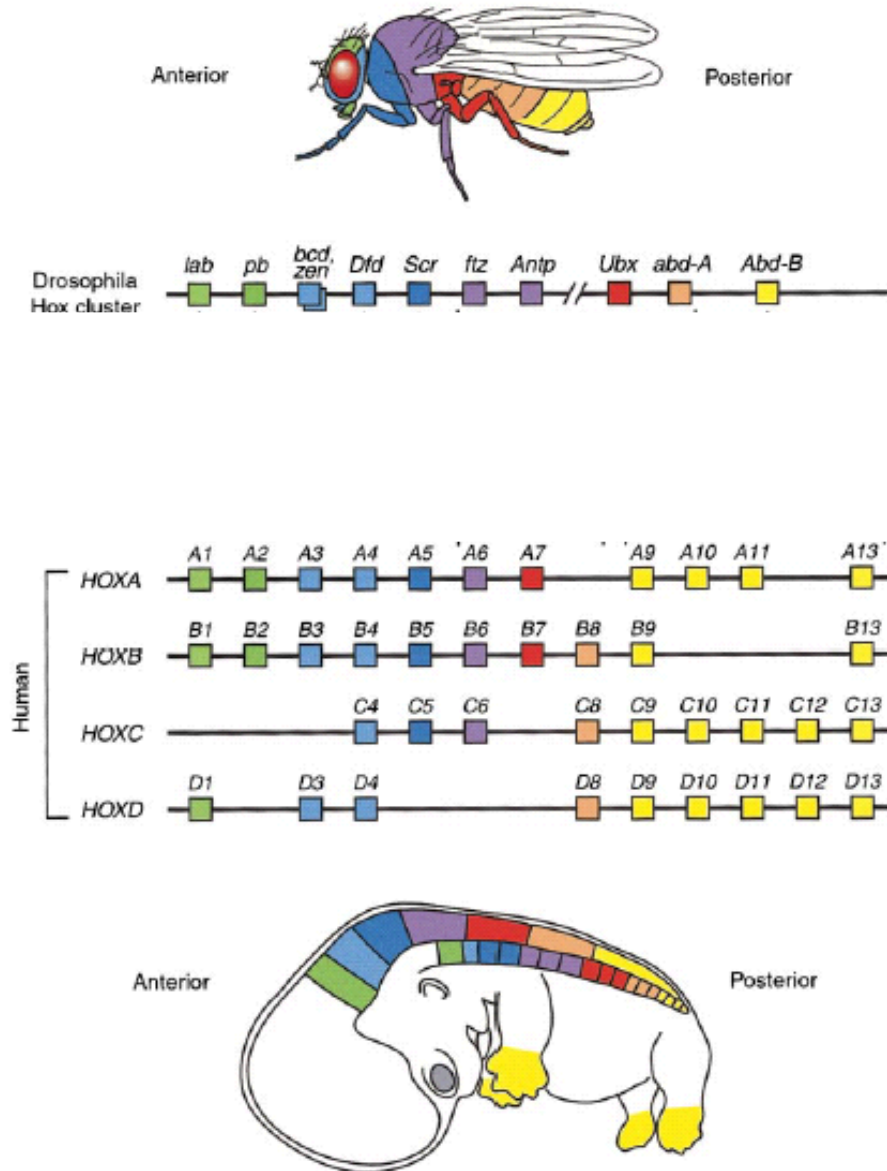
Les gènes Hox sont présents chez tous les métazoaires.

Les gènes « Hox »: Une sous-famille de gènes à homéobox

Gènes Hox:

- retrouvés chez tous les métazoaires
- exprimés différenciellement sur l'axe antéro-postérieur

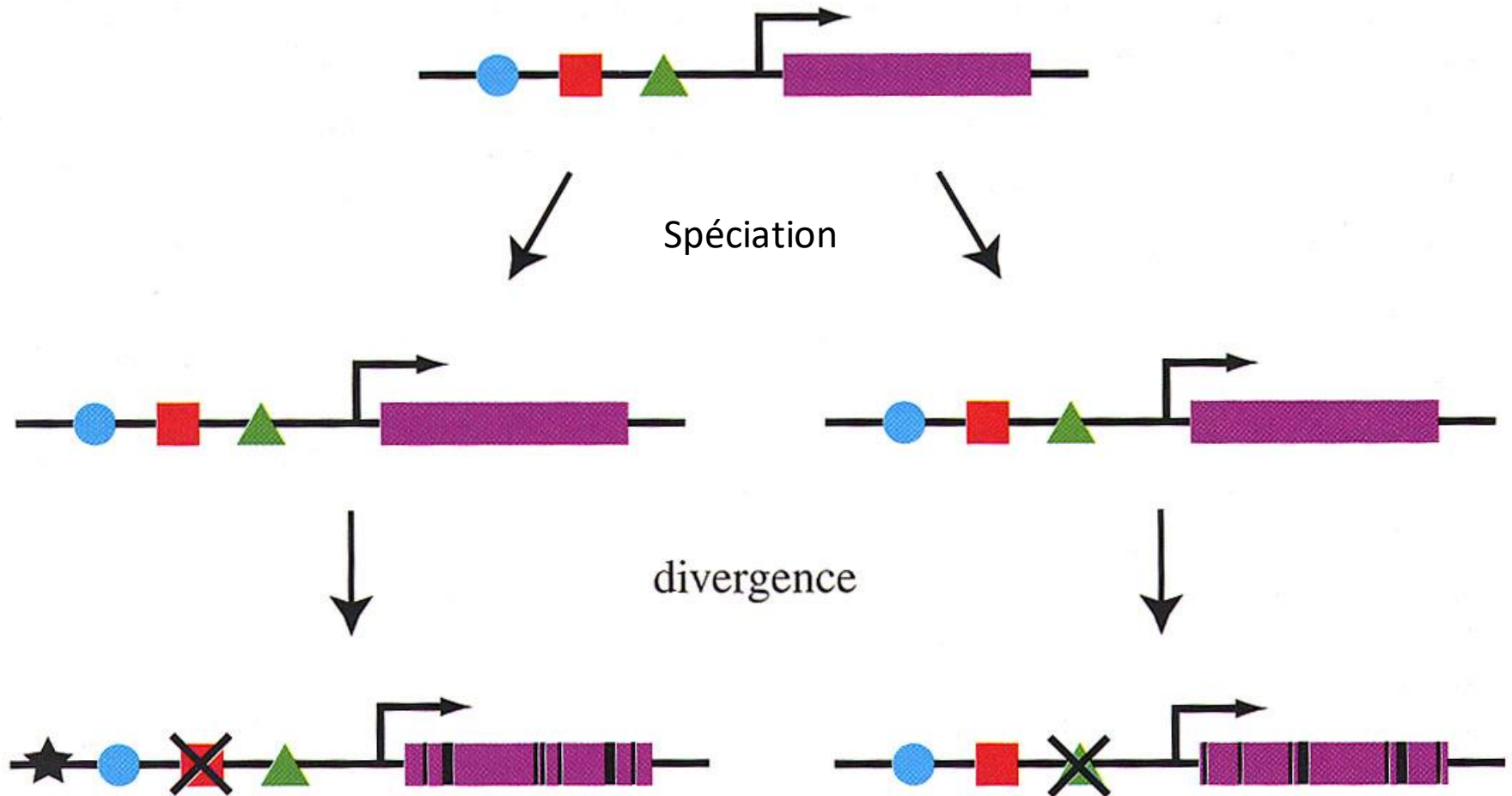


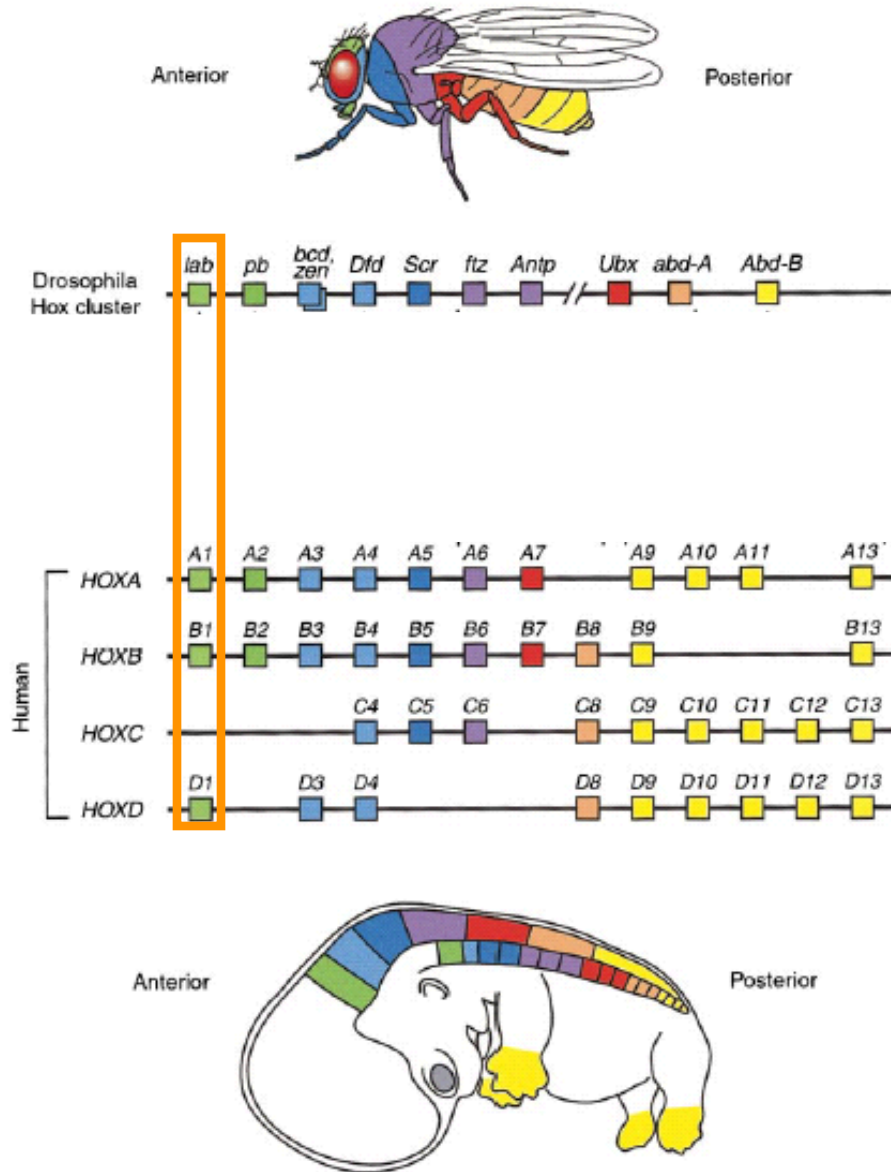


Gènes Hox:

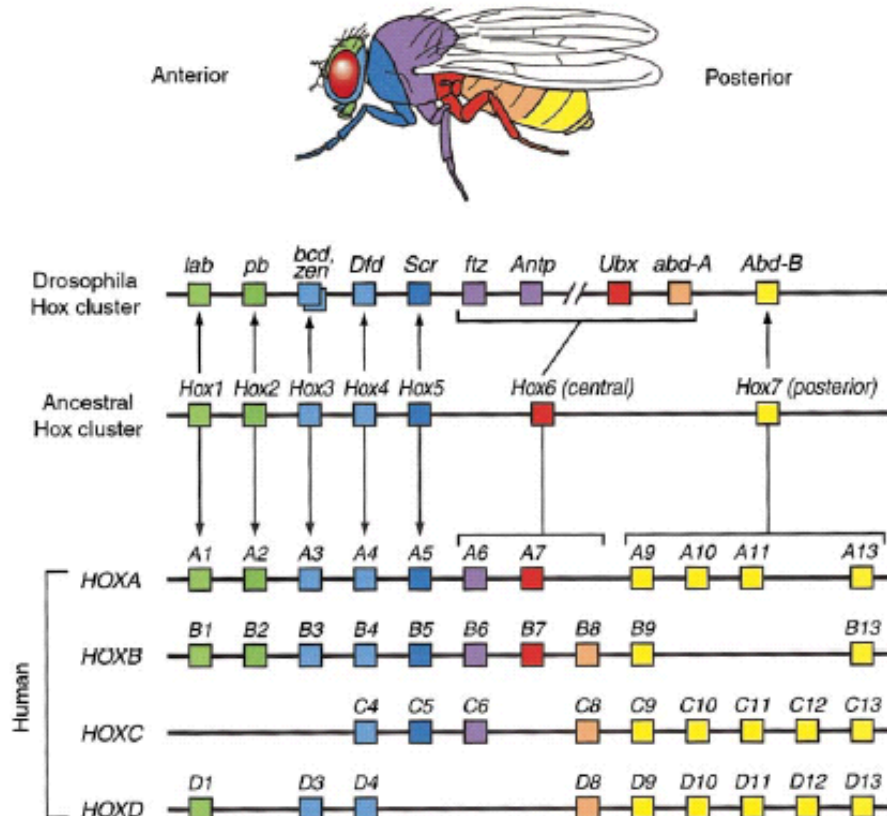
- retrouvés chez tous les métazoaires
- exprimés différentiellement sur l'axe antéro-postérieur
- organisés en complexes comme chez la drosophile
- 4 complexes chez les mammifères

Les similitudes de séquences entre deux gènes de deux espèces différentes s'expliquent par leur origine commune: ces deux gènes sont homologues.

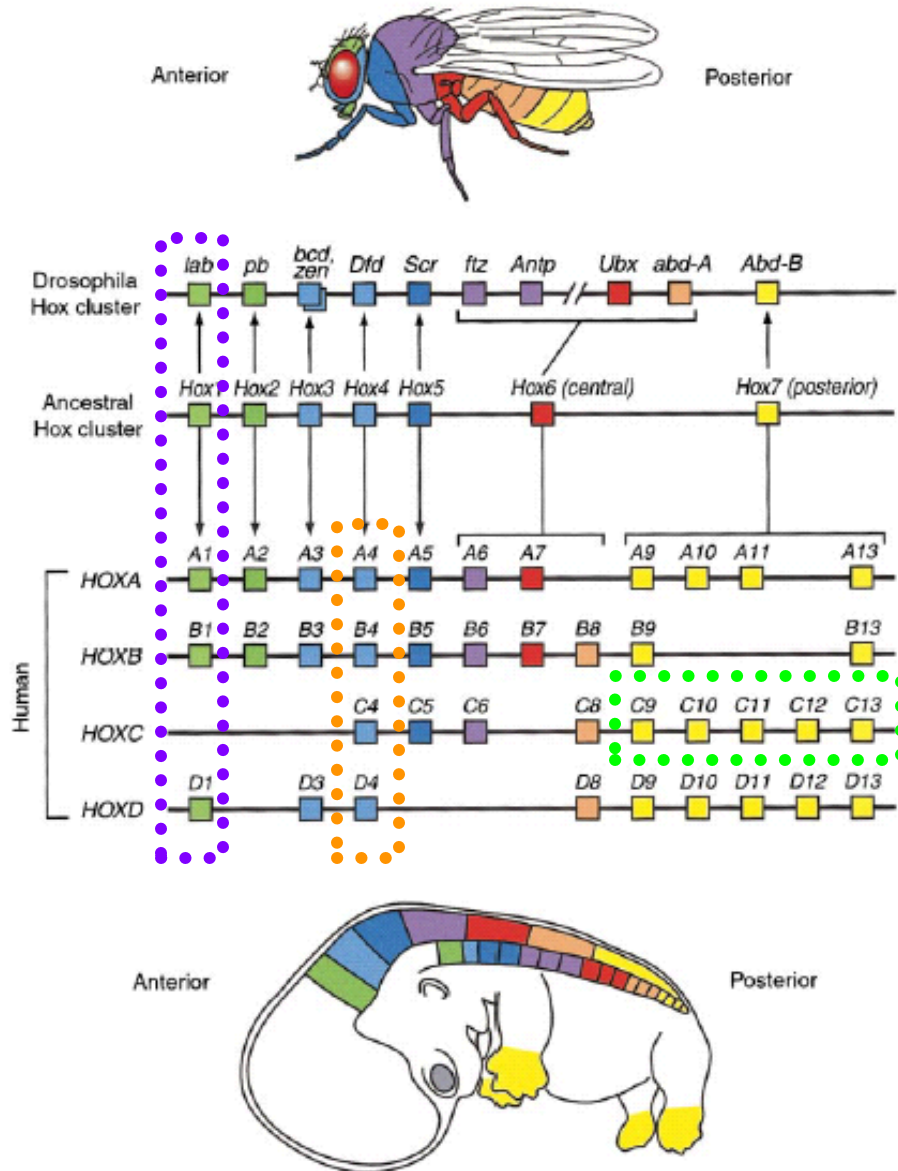




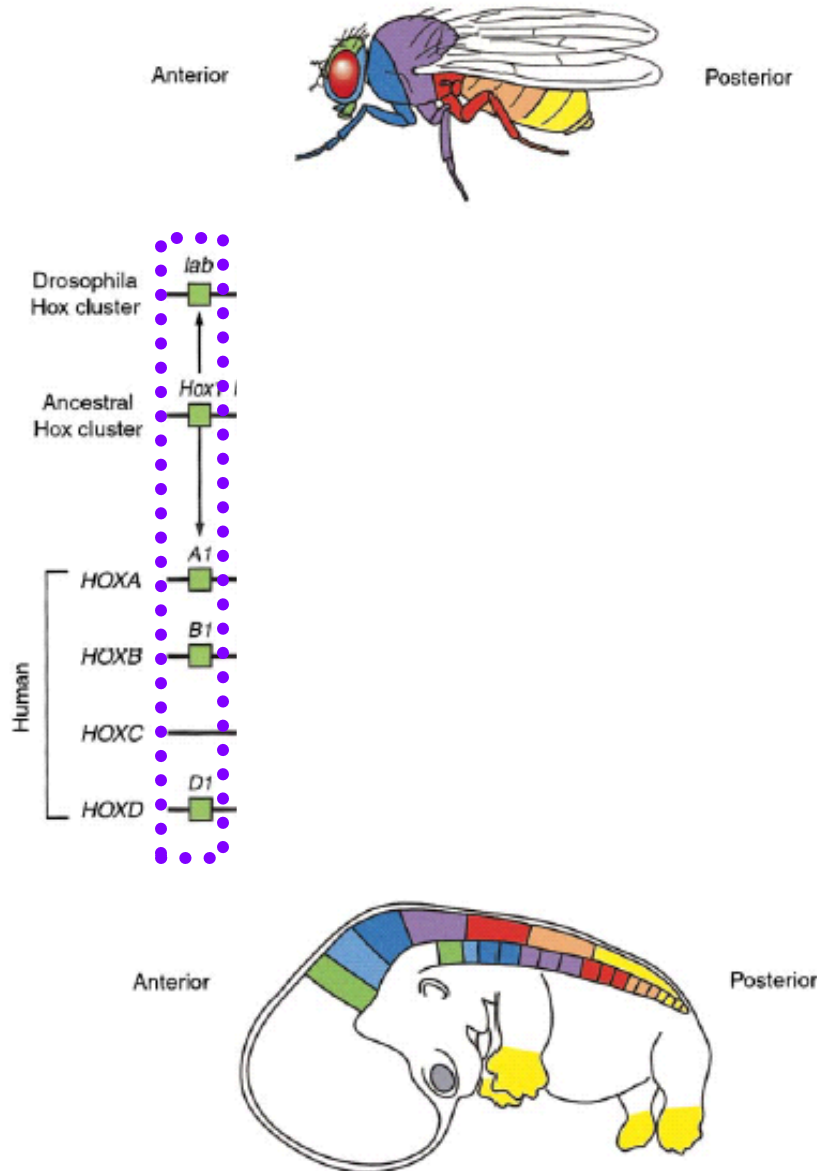
Les gènes Hox sont conservés au cours de l'évolution
⇒ Même origine évolutive
⇒ on doit pouvoir reconstruire le complexe ancestral de l'ancêtre commun le plus récent de la drosophile et de la souris



Les gènes Hox sont conservés au cours de l'évolution
⇒ Même origine évolutive
⇒ Complexe ancestral commun à la drosophile et à la souris

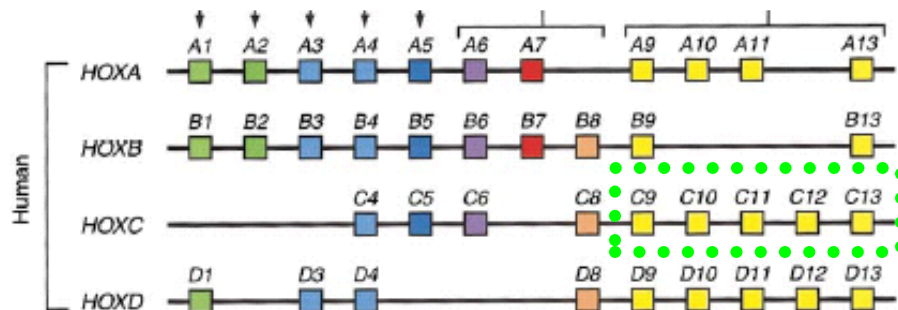


Les gènes Hox sont conservés au cours de l'évolution
⇒ Même origine évolutive
⇒ Diversité des relations d'homologie



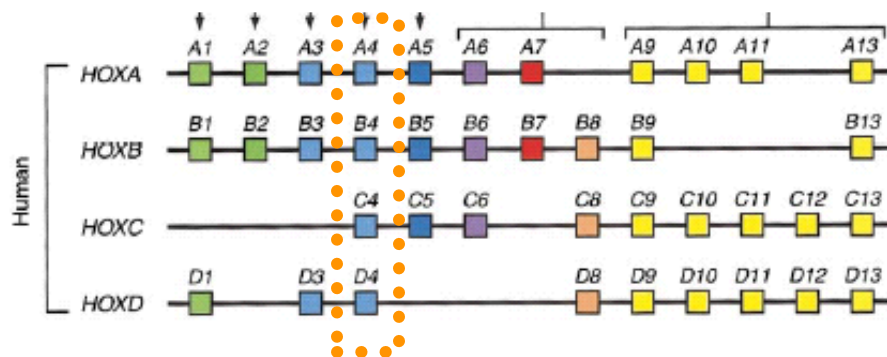
Orthologues: gènes homologues dans différentes espèces qui dérivent d'un gène ancestral commun (Fitch, 1970).

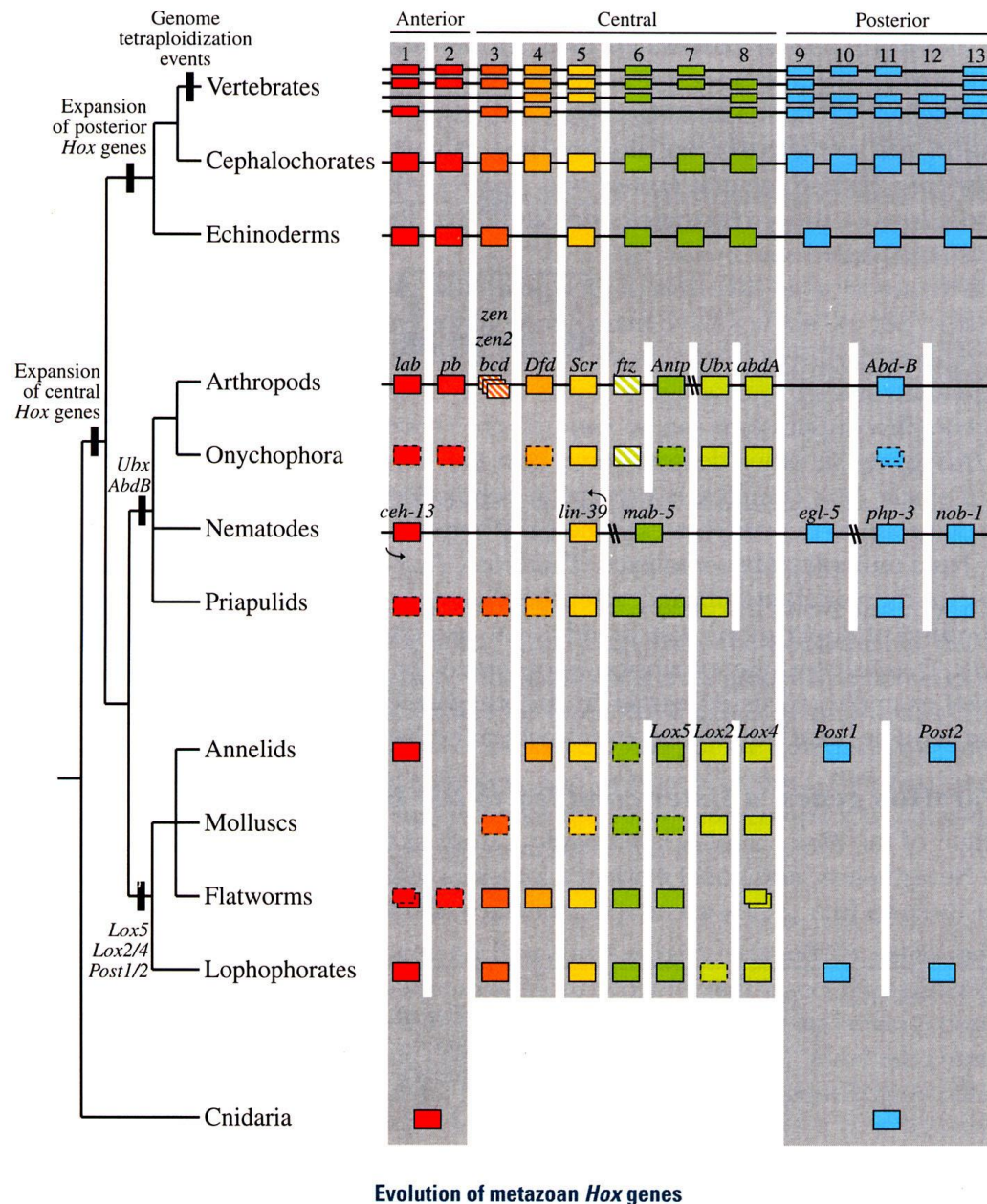
⇒ Deux séquences homologues sont orthologues si elles dérivent d'une même séquence ancestrale (par spéciation).



Paralogues: gènes homologues liés par un événement de duplication au sein d'un même génome.
=> Deux séquences homologues sont paralogues si elles dérivent de la duplication d'une séquence ancestrale au sein d'un même génome.

Ohnologues: gènes homologues dérivant de la duplication d'un génome entier.



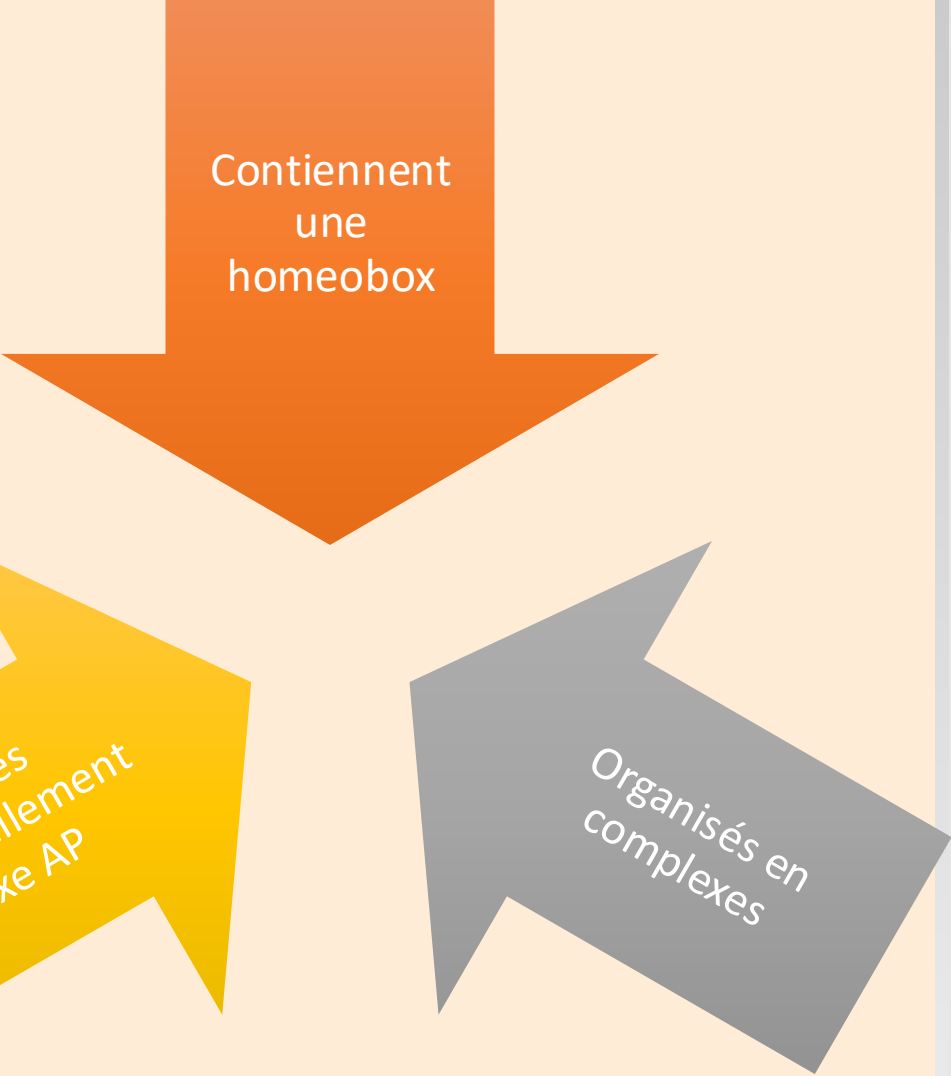


Les gènes homéotiques à l'échelle des Bilatériens

Gènes Hox des bilatériens

Aspects moléculaires

3.2



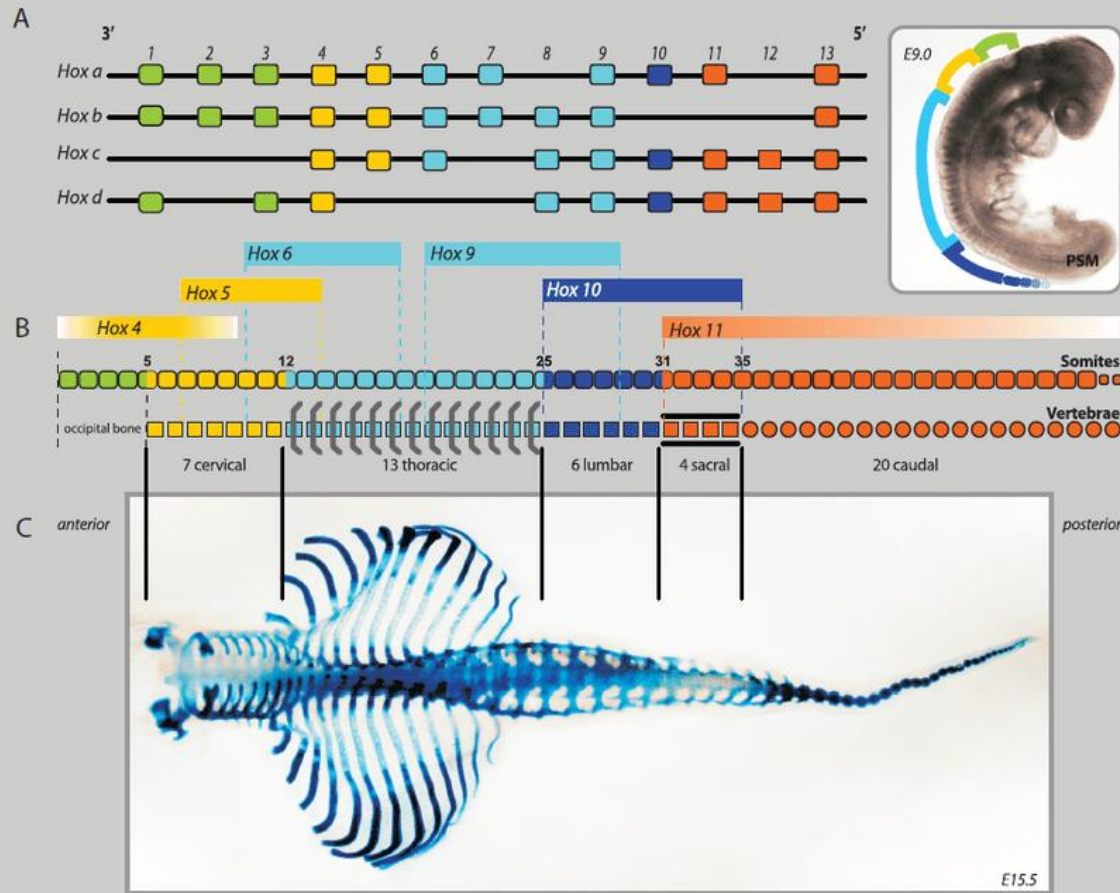
Contiennent
une
homeobox

Exprimés
différentiellement
sur axe AP

Organisés en
complexes

Expression des gènes Hox chez les vertébrés et identité axiale

3.2

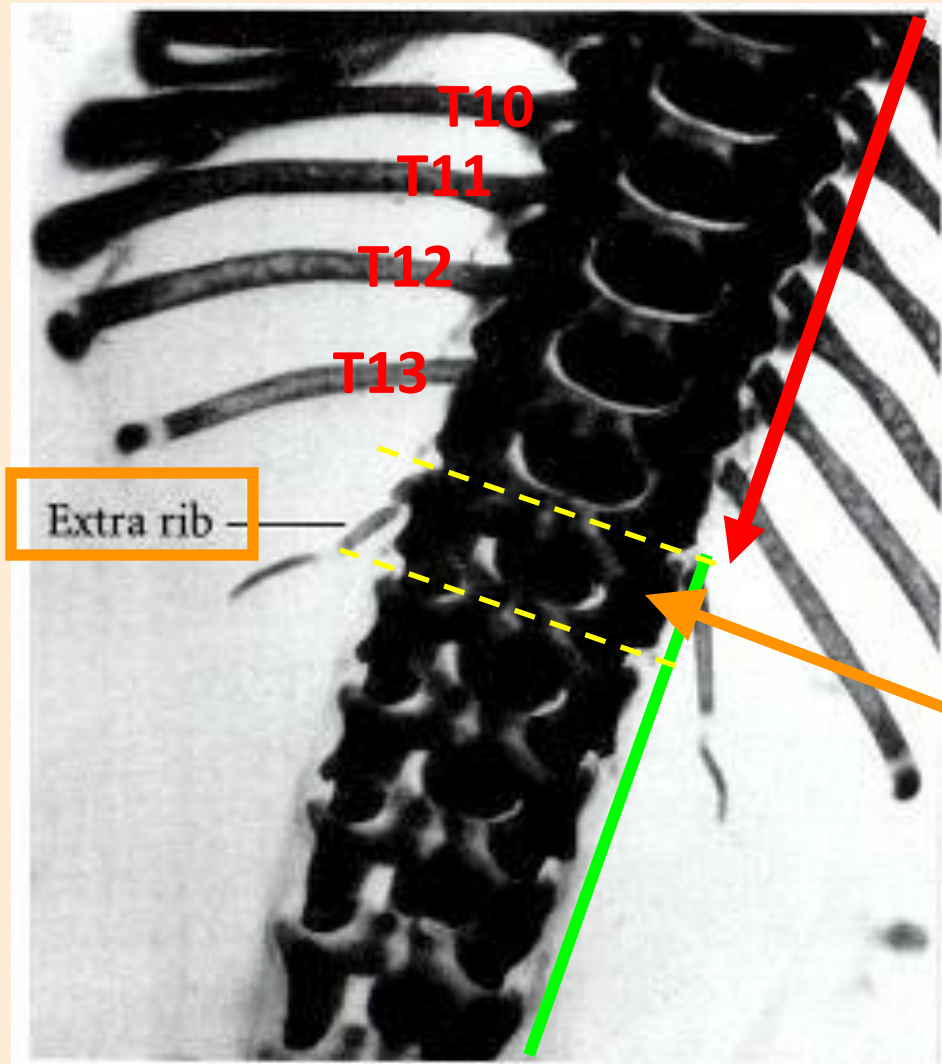


Corrélation entre domaines d'expression spécifiques des gènes Hox et identité des vertèbres

Expression des gènes Hox chez les vertébrés et identité axiale

Exemple: mutation LOF HOXC8

3.2



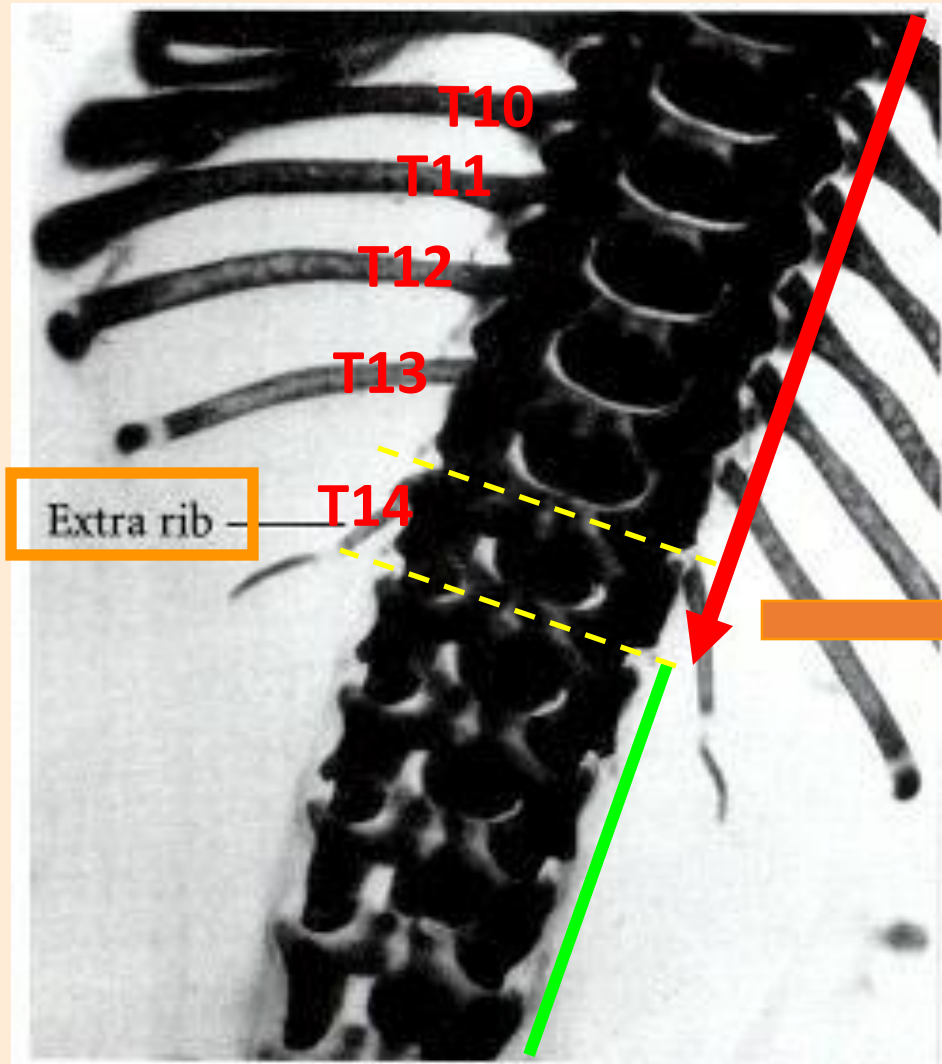
Thorax
13 côtes chez
la souris
sauvage

Position
attendue de la
Lombaire 1

Expression des gènes Hox chez les vertébrés et identité axiale

Exemple: LOF HOXC8

3.2

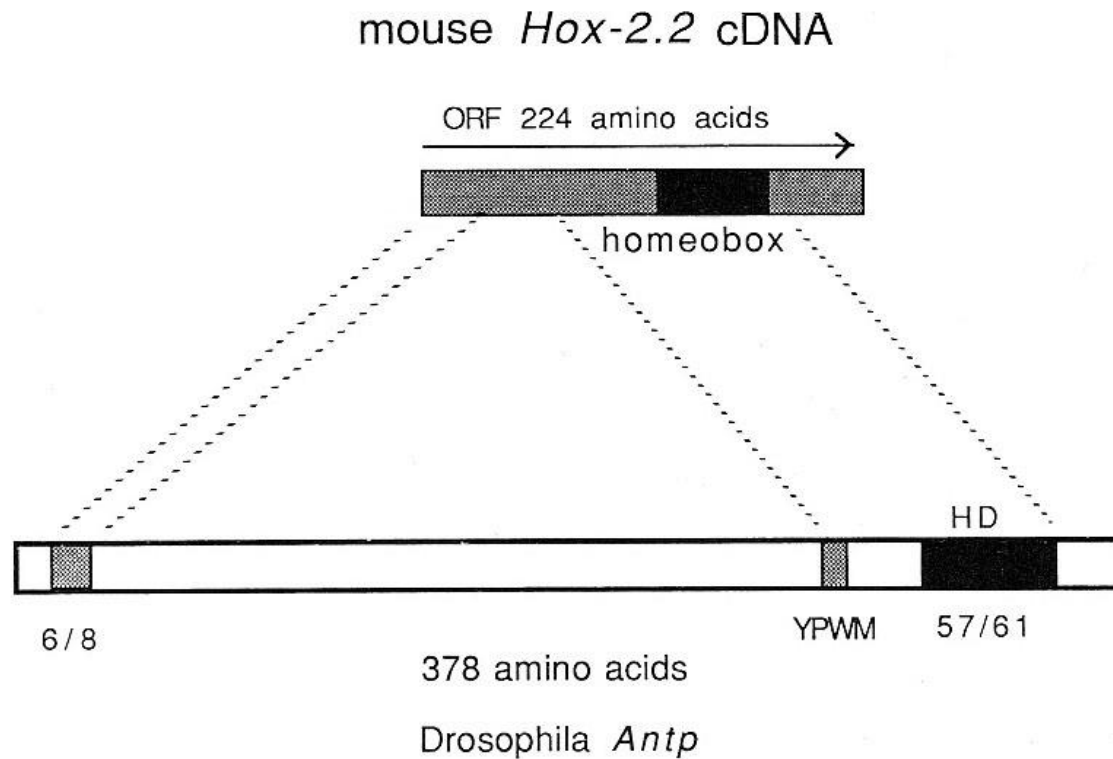


Thorax
14 côtes chez
la souris
mutante LOF
de HOXC8

L1 → T14
Transformation
homéotique

Les gènes Hox: conservation d'une fonction ancestrale dans l'identité de position?

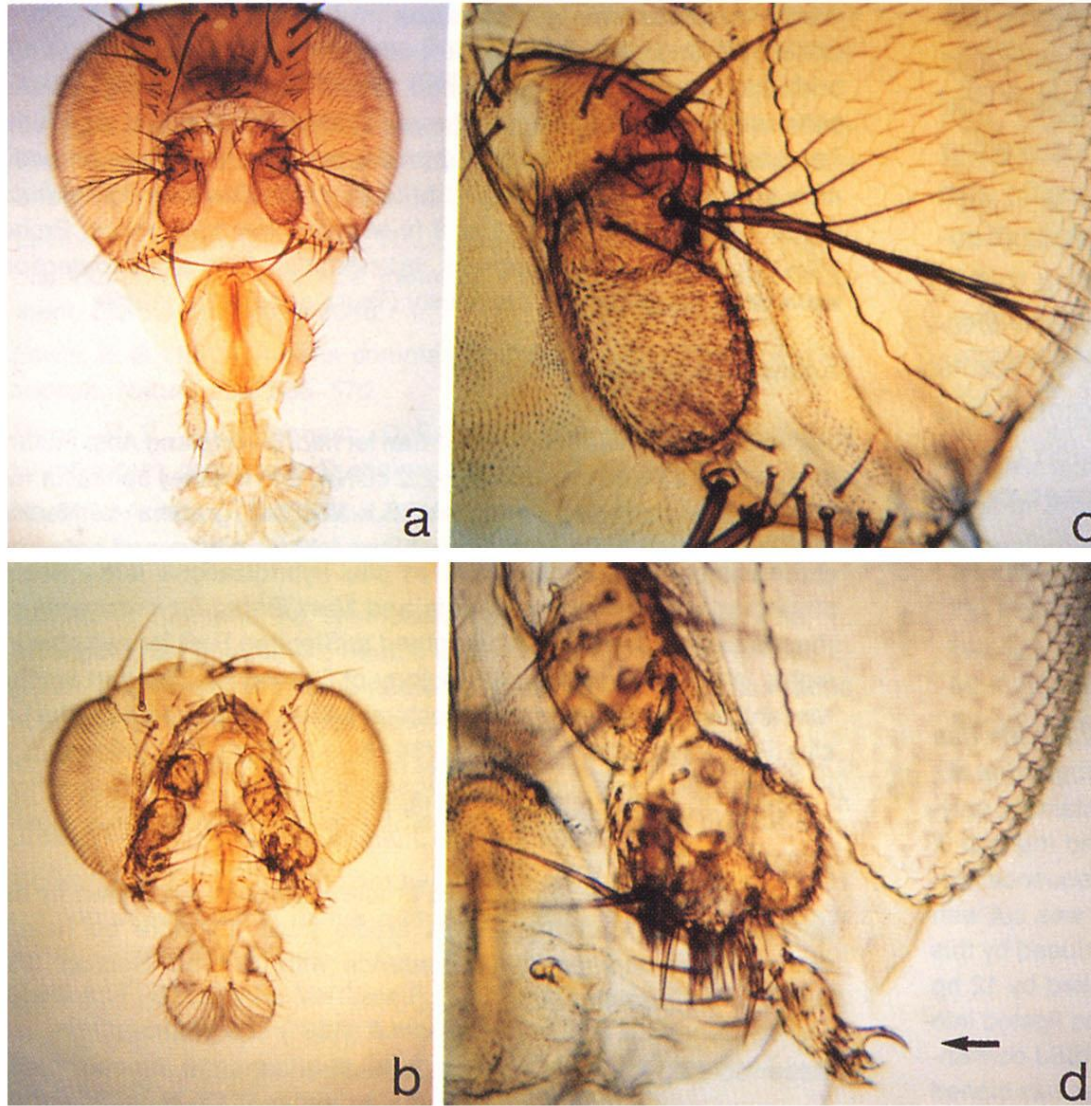
3.2



Comparaison des propriétés fonctionnelles des protéines Hox-2.2 et Antennapedia

Les gènes Hox: conservation d'une fonction ancestrale dans l'identité de position?

3.2



Expression de Hox-2.2
chez la drosophile

Même effet que
surexpression de son
orthologue Antennapedia

Adult Head Phenotype Resulting
from *hsp70-Hox-2.2* Expression

(a) Wild-type head phenotype of an adult that was exposed to the same multiple heat shock treatment used on the transgenic animals.

(b) Head phenotype induced by *hsp70-Hox-2.2* expression.

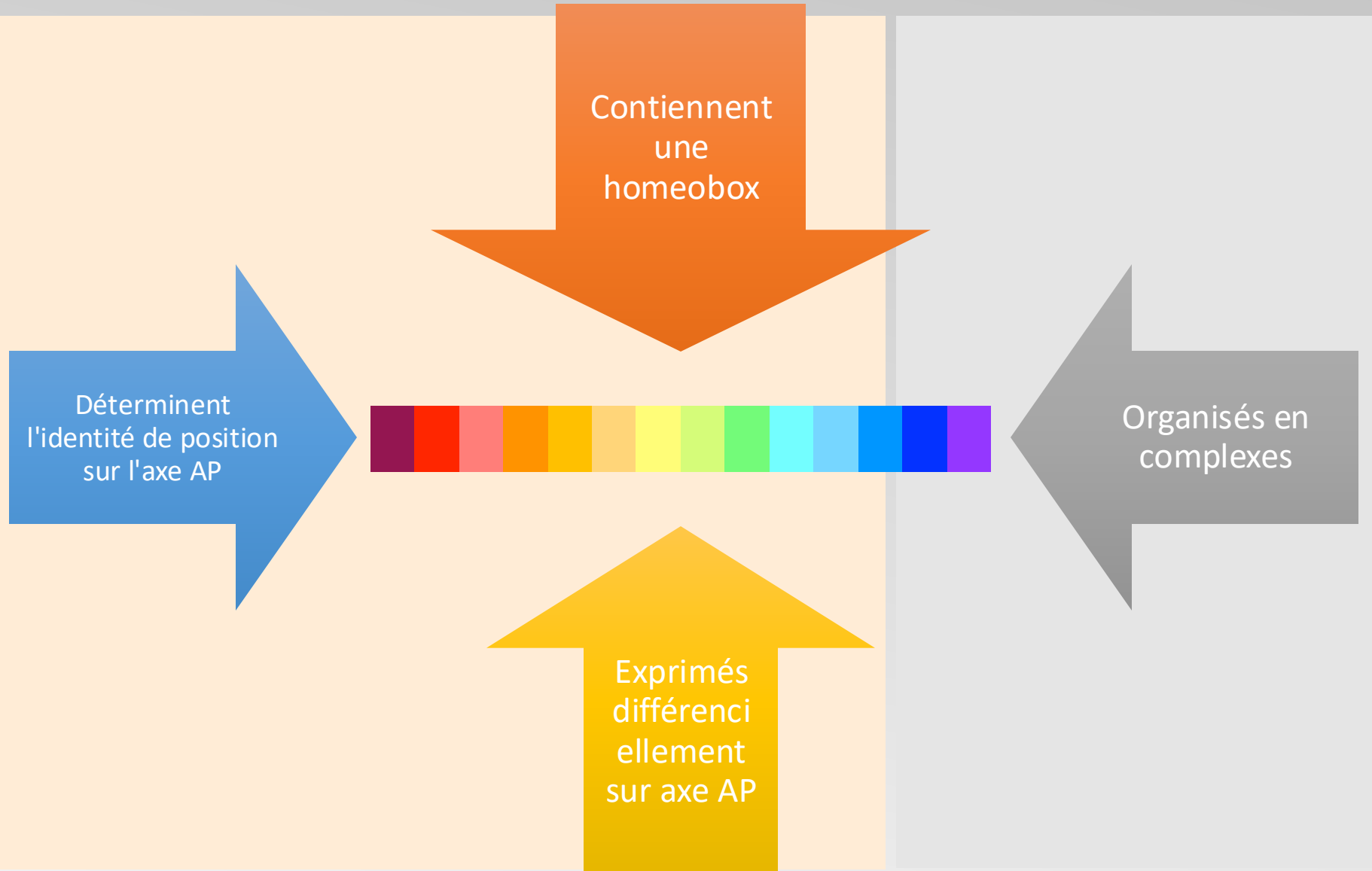
(c) Close-up of the wild-type antenna.

(d) Close-up of the thoracic leg parts that develop in place of the antenna in *hsp70-Hox-2.2* animals after heat shock. The arrow indicates the tarsal claw which is a characteristic structure of the terminal tarsal segment of the leg.

Gènes Hox des bilatériens

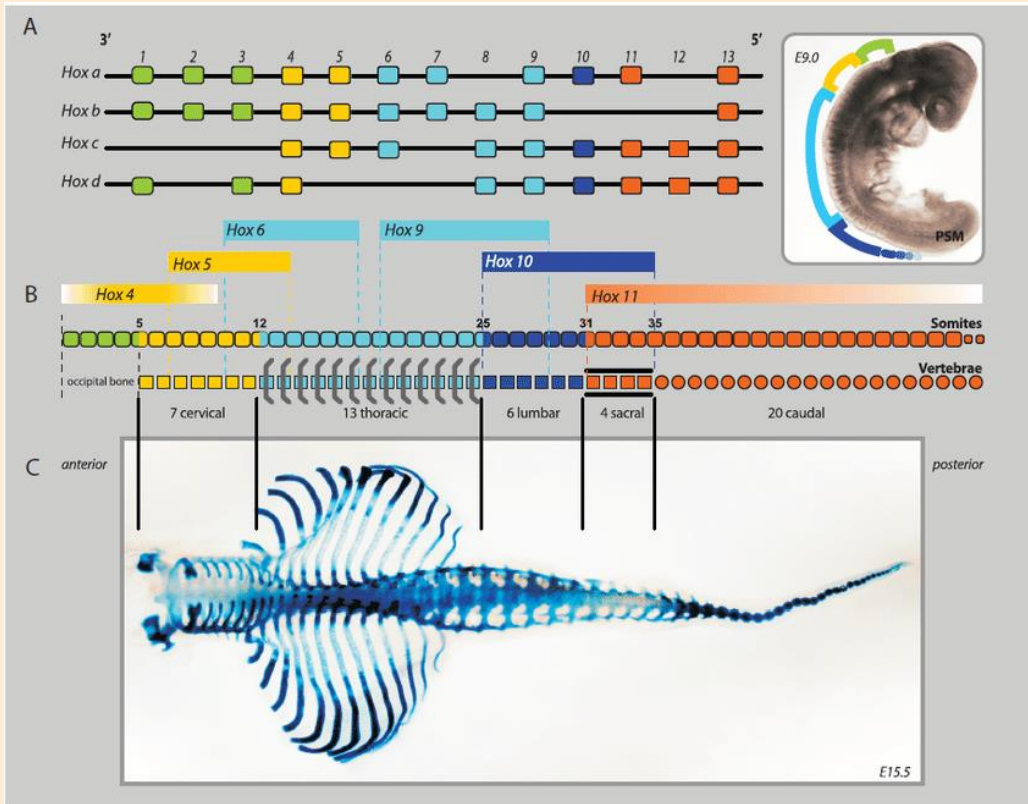
Aspects moléculaires + fonctionnels

3.2



Diversité des plans d'organisation en lien avec les genes Hox

3.3

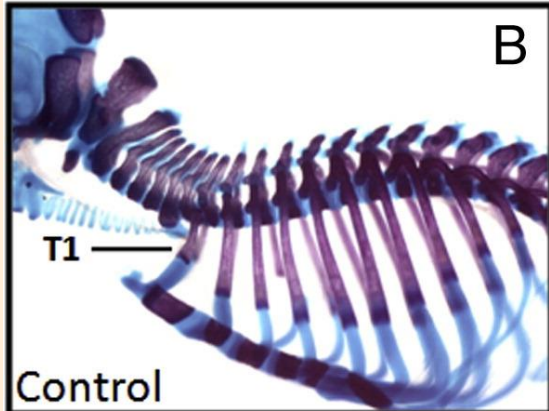
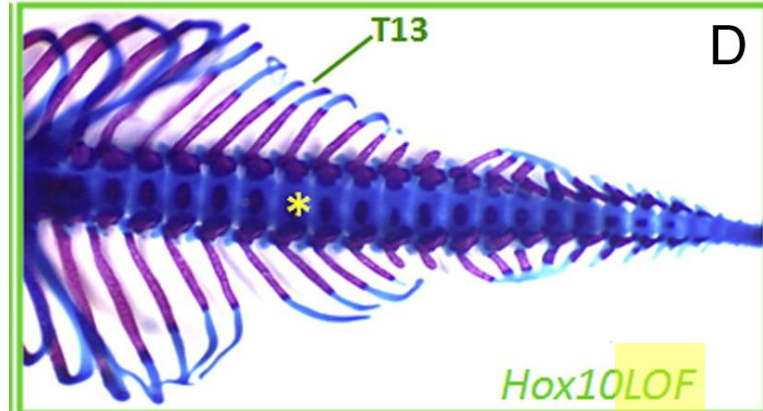
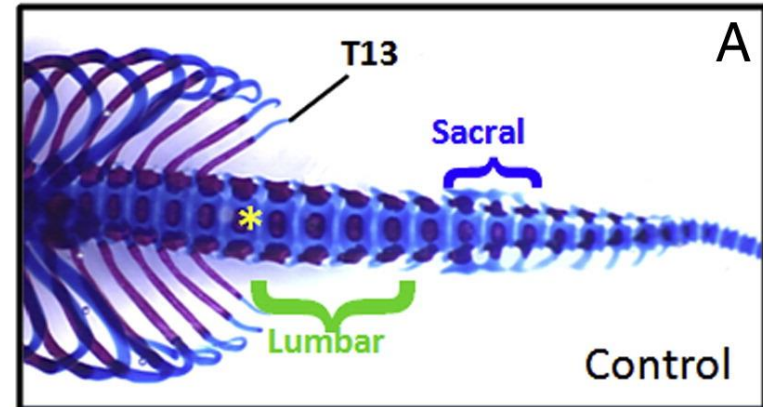
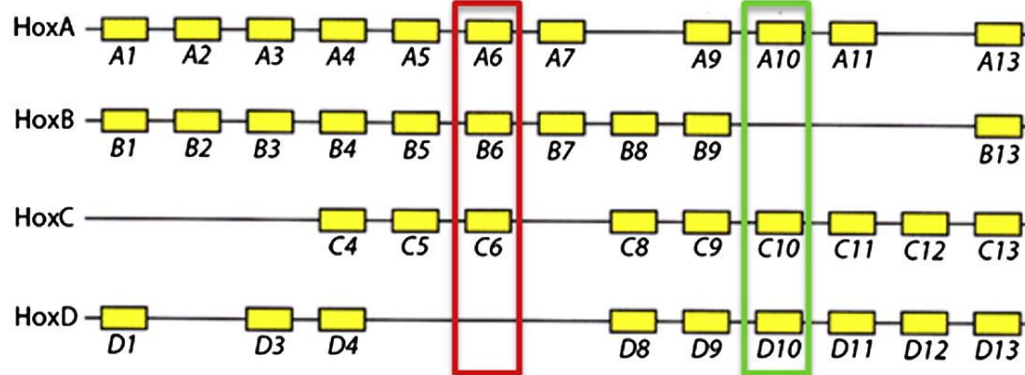


Peut-on corréler la diversité des plans d'organisation sur l'axe AP chez les vertébrés avec l'expression et la fonction des gènes Hox?

Test: Effet de mutations LOF/GOF

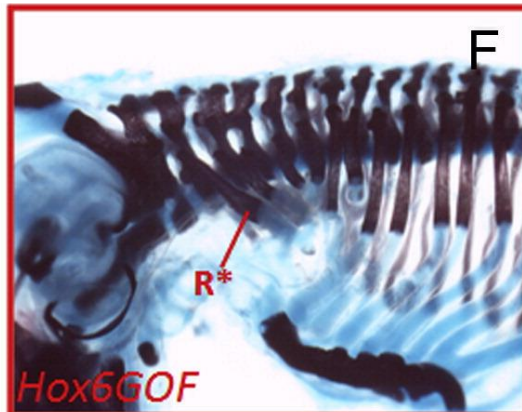
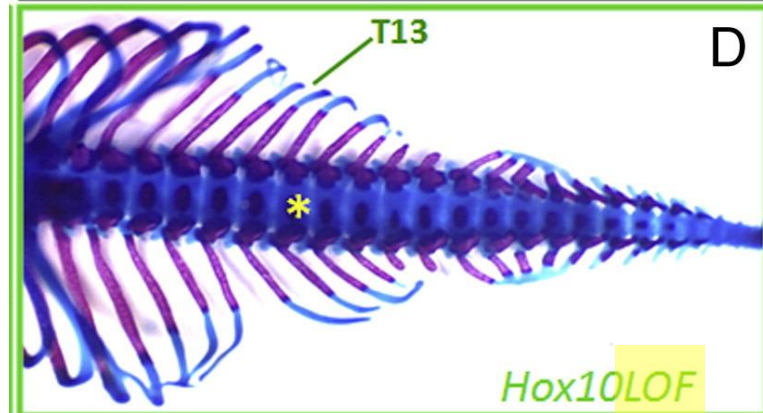
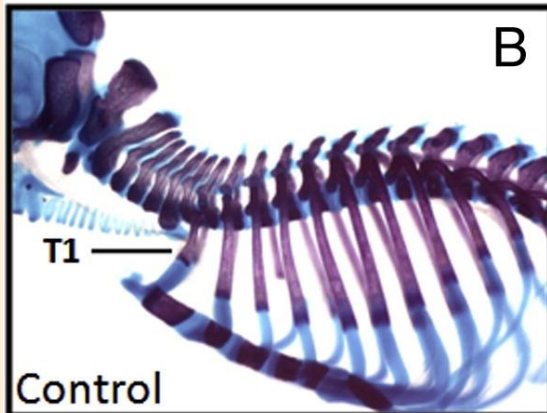
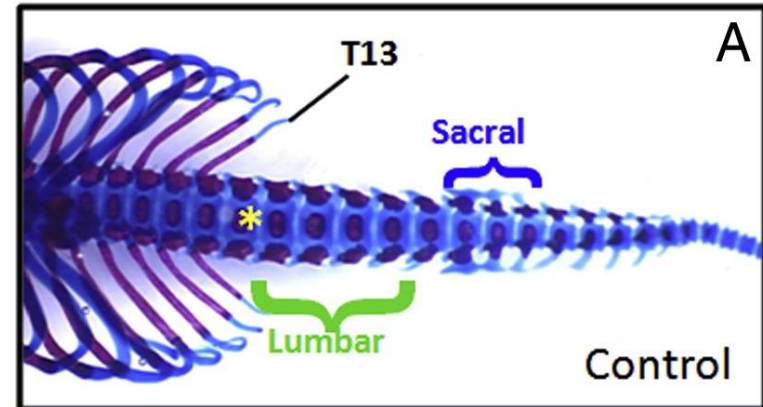
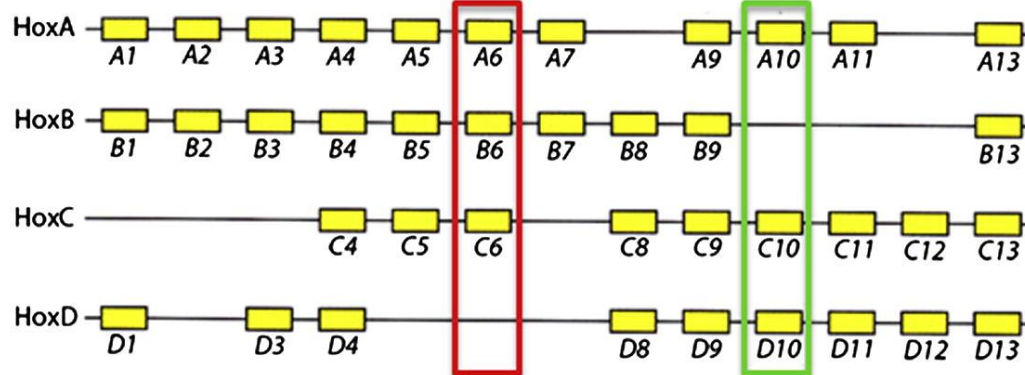
Hox6 et Hox10 (souris)

3.3



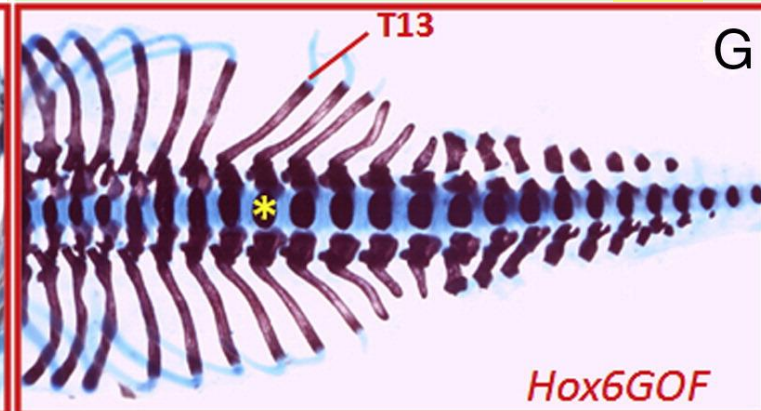
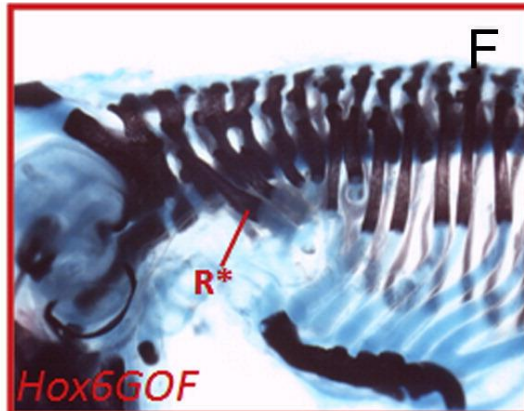
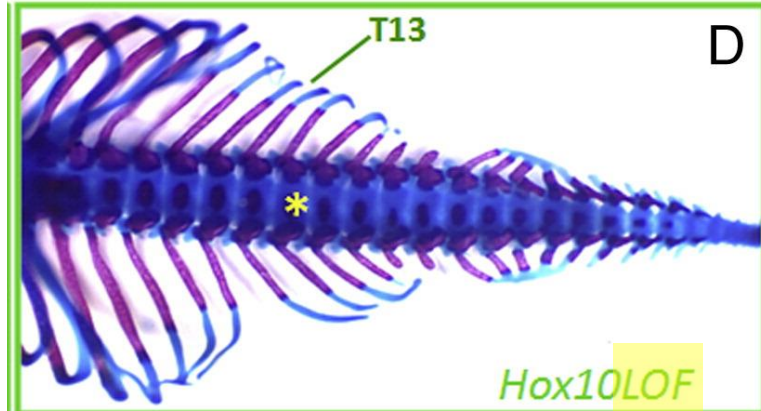
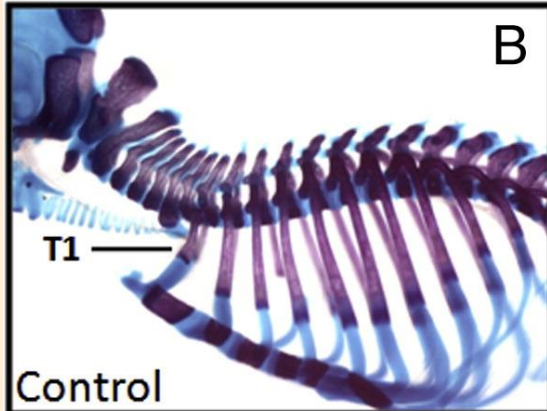
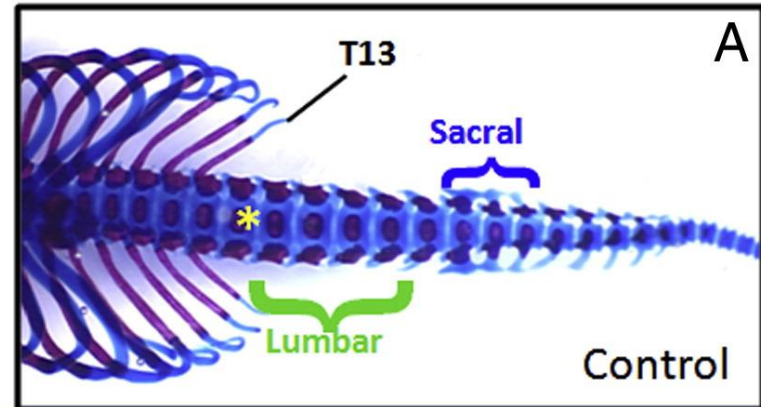
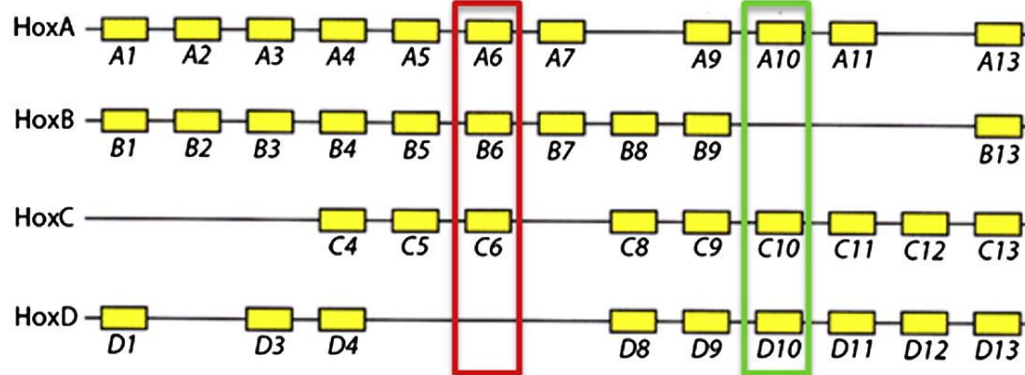
Test: Effet de mutations LOF/GOF Hox6 et Hox10 (souris)

3.3



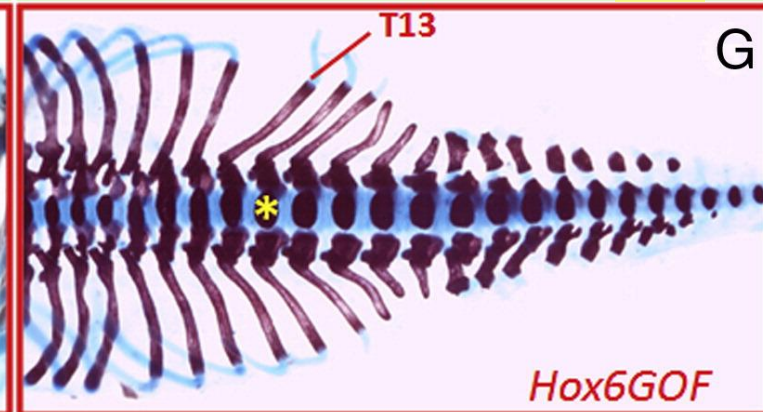
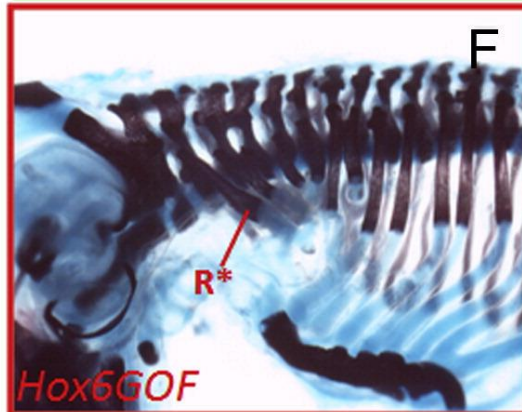
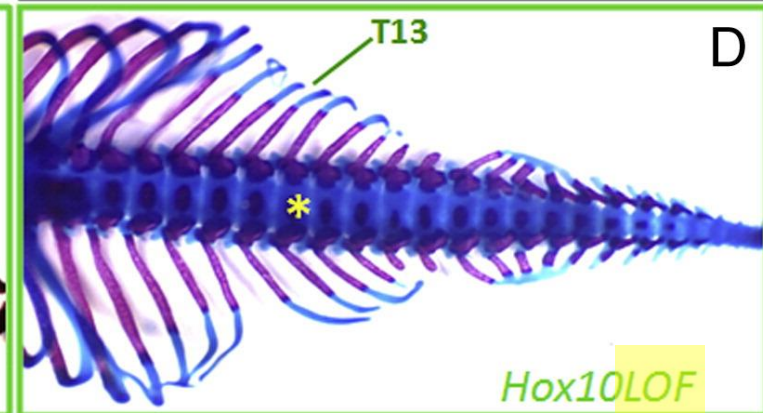
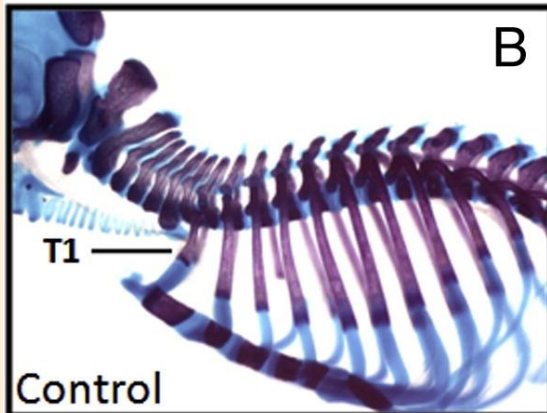
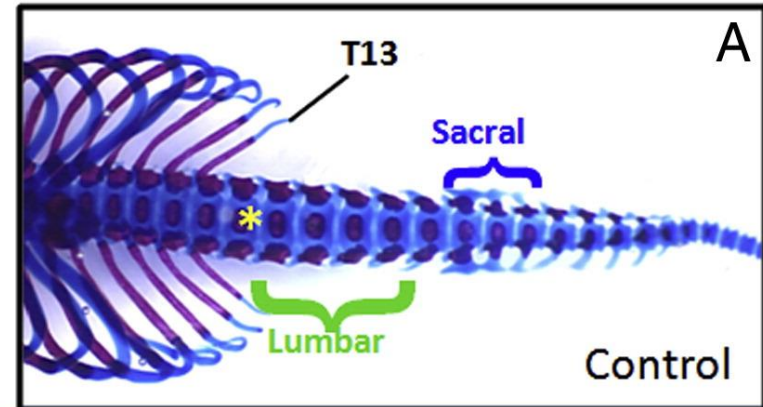
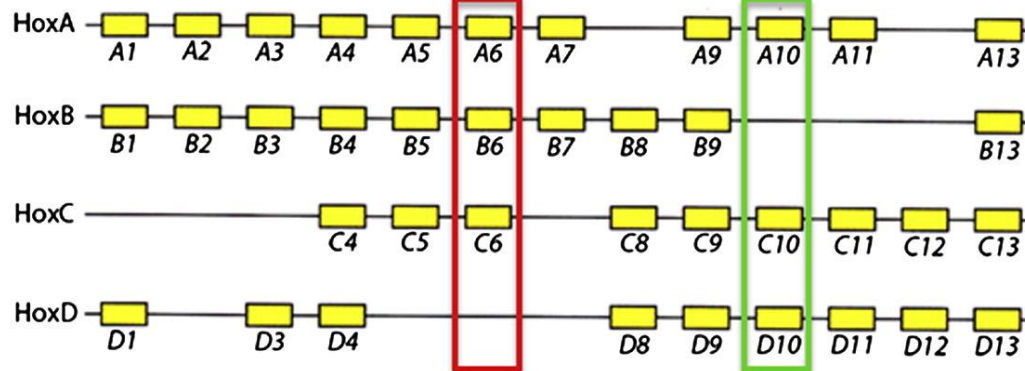
Test: Effet de mutations LOF/GOF Hox6 et Hox10 (souris)

3.3



Test: Effet de mutations LOF/GOF Hox6 et Hox10 (souris)

3.3



Expression de HoxB6 sur tout l'axe AP => présence de côtes sur toutes les vertèbres du cou jusqu'à la queue

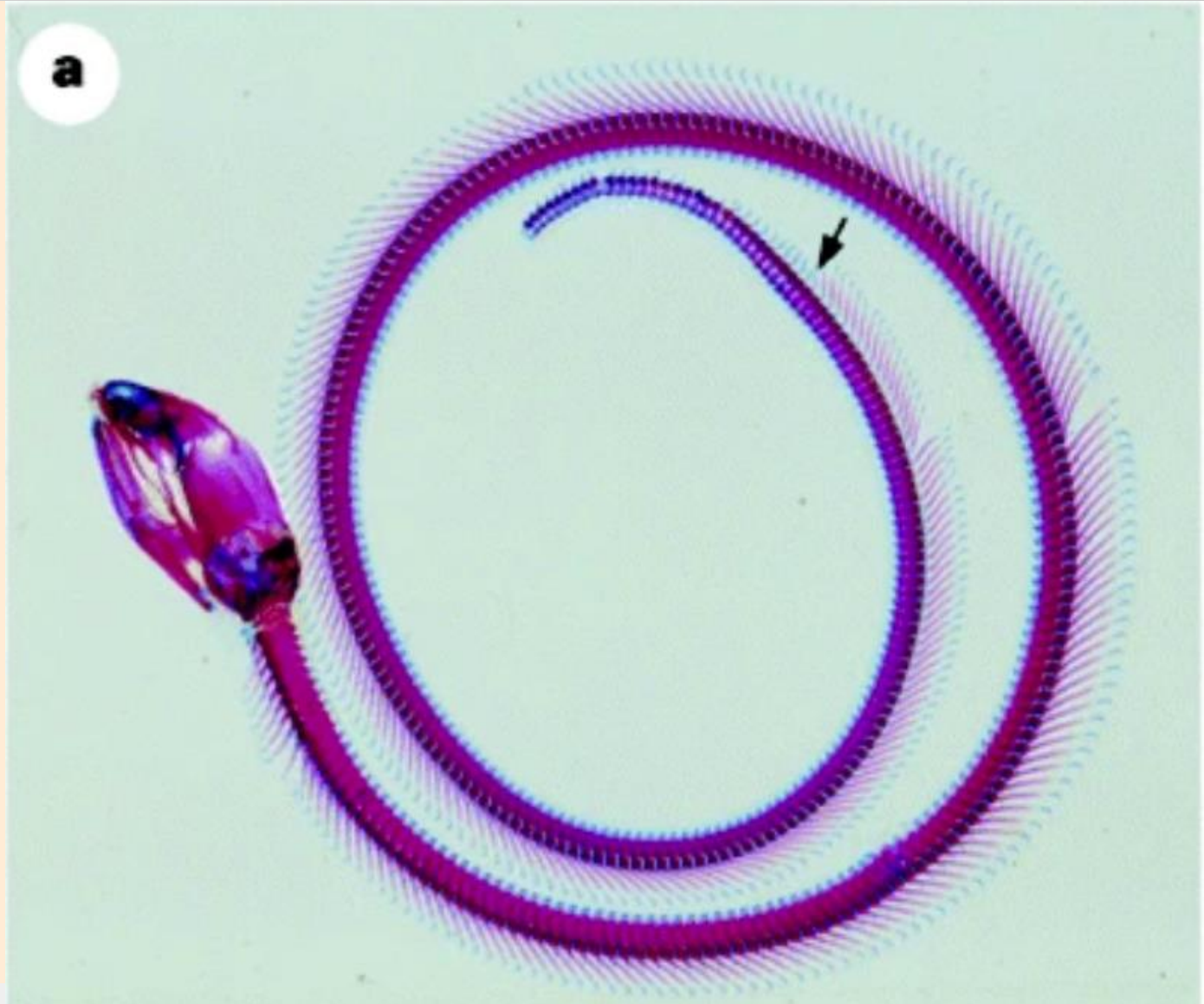


Gain de fonction de HoxB6 chez la souris

Le squelette axial ressemble à celui d'un serpent (avec des pattes..)!

Une souris exprimant HoxB6 sur tout l'axe AP ressemble à un serpent!

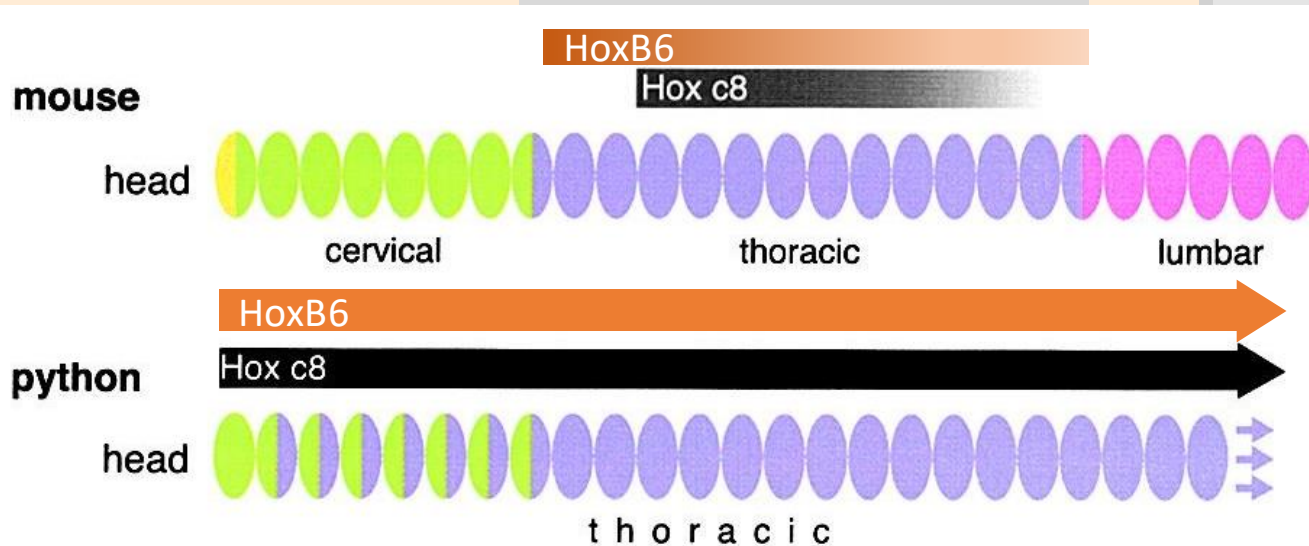
3.3



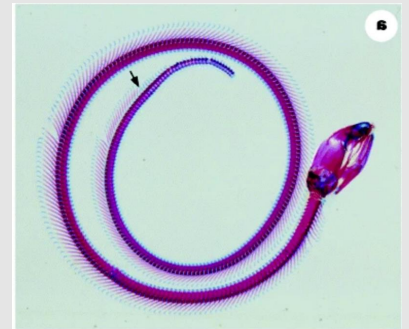
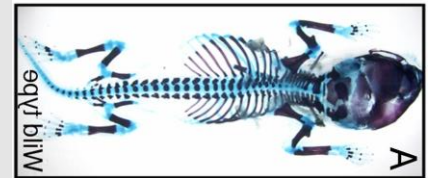
Chez un python, quel est le domaine d'expression d'HoxB6 ?

3.3

HoxB6 chez la souris marque la région du thorax



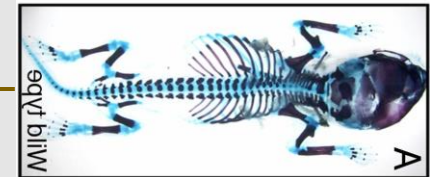
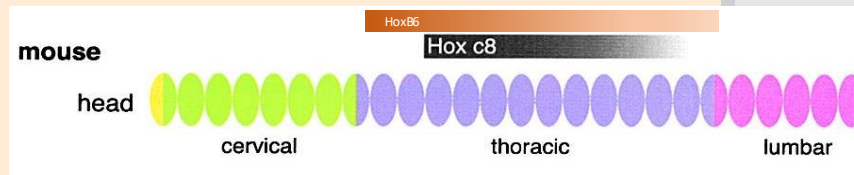
HoxB6 chez le python s'exprime tout au long de l'axe AP, et toutes les vertèbres sont de type thoracique



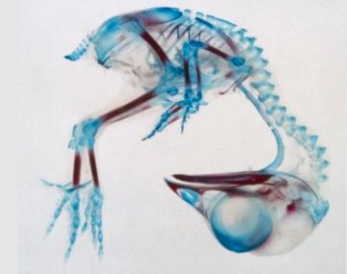
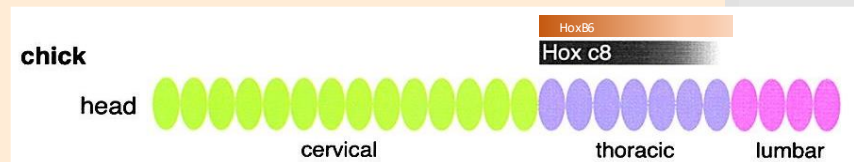
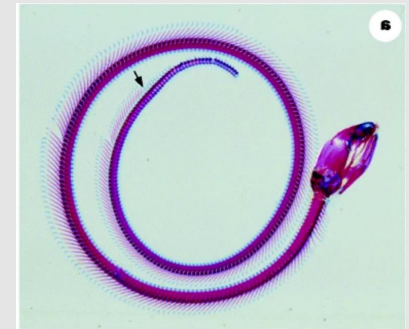
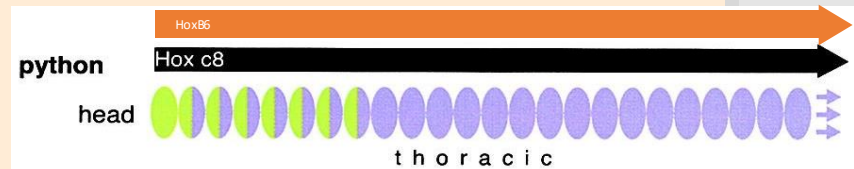
Hypothèse sur l'évolution des serpents au sein de tétrapodes?

3.3

t

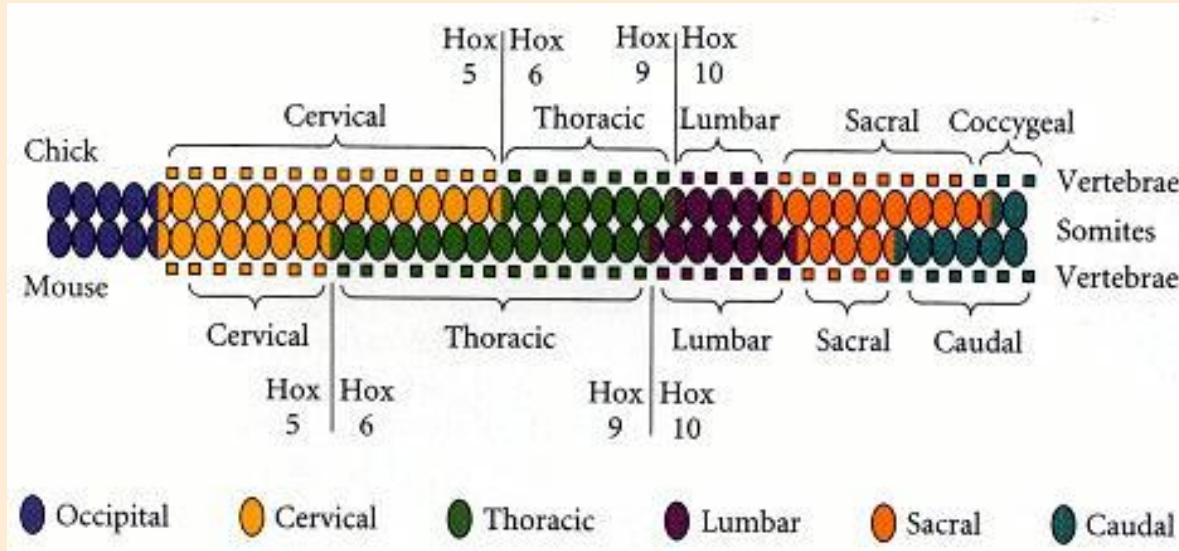


Perte de la restriction spatiale de HoxB6



Notion de « code Hox » chez les vertébrés

3.3



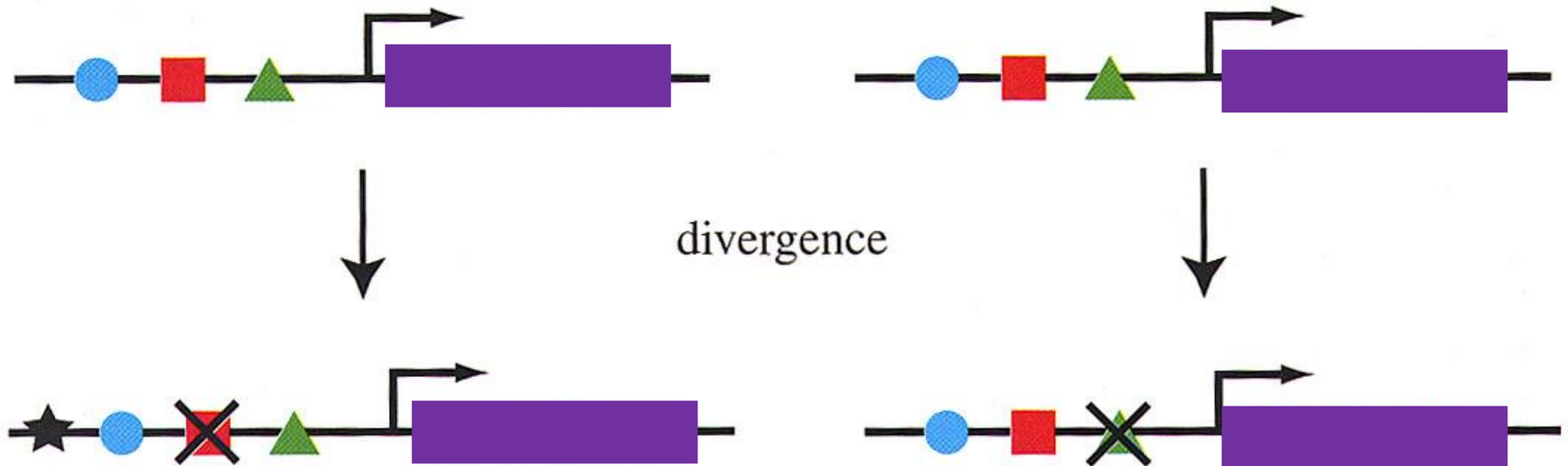
Le nombre de vertèbres d'un type donné varie d'une espèce à l'autre.

Ce nombre est corrélé à l'étendue du domaine d'expression de certains gènes Hox.

L'identité vertébrale est définie sur l'axe AP par la combinaison de gènes Hox exprimée en chaque point de cet axe.

Dans une lignée évolutive, le déplacement d'une frontière d'expression d'un gène Hox suffit à générer une modification du plan d'organisation

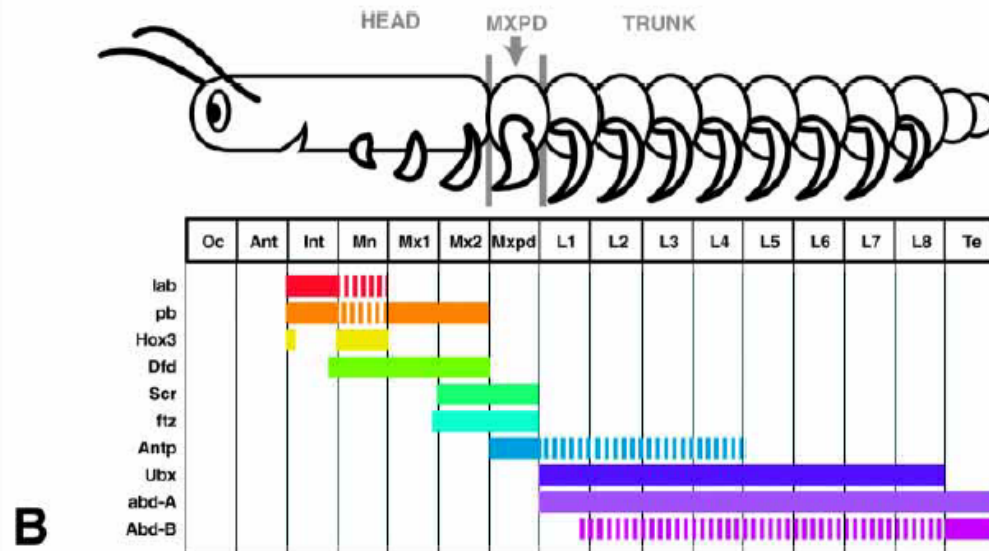
=> La diversification des plans d'organisation s'explique dans ce cas par la modification des **séquences régulatrices** des gènes Hox, et non par la modification des produits des gènes Hox.

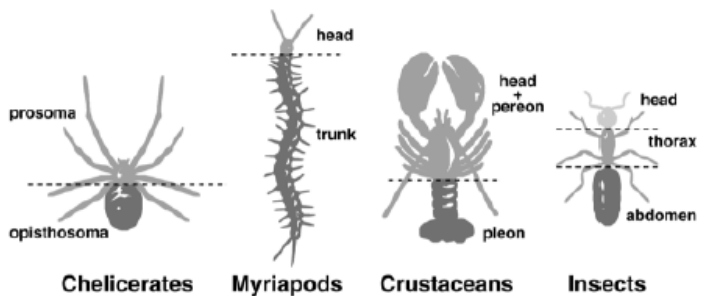


Dans une lignée évolutive, chez les vertébrés, le déplacement d'une frontière d'expression d'un gène Hox suffit à générer une modification du plan d'organisation

Qu'en est il chez les Arthropodes?

=> fonction « Hox »
ancestrale

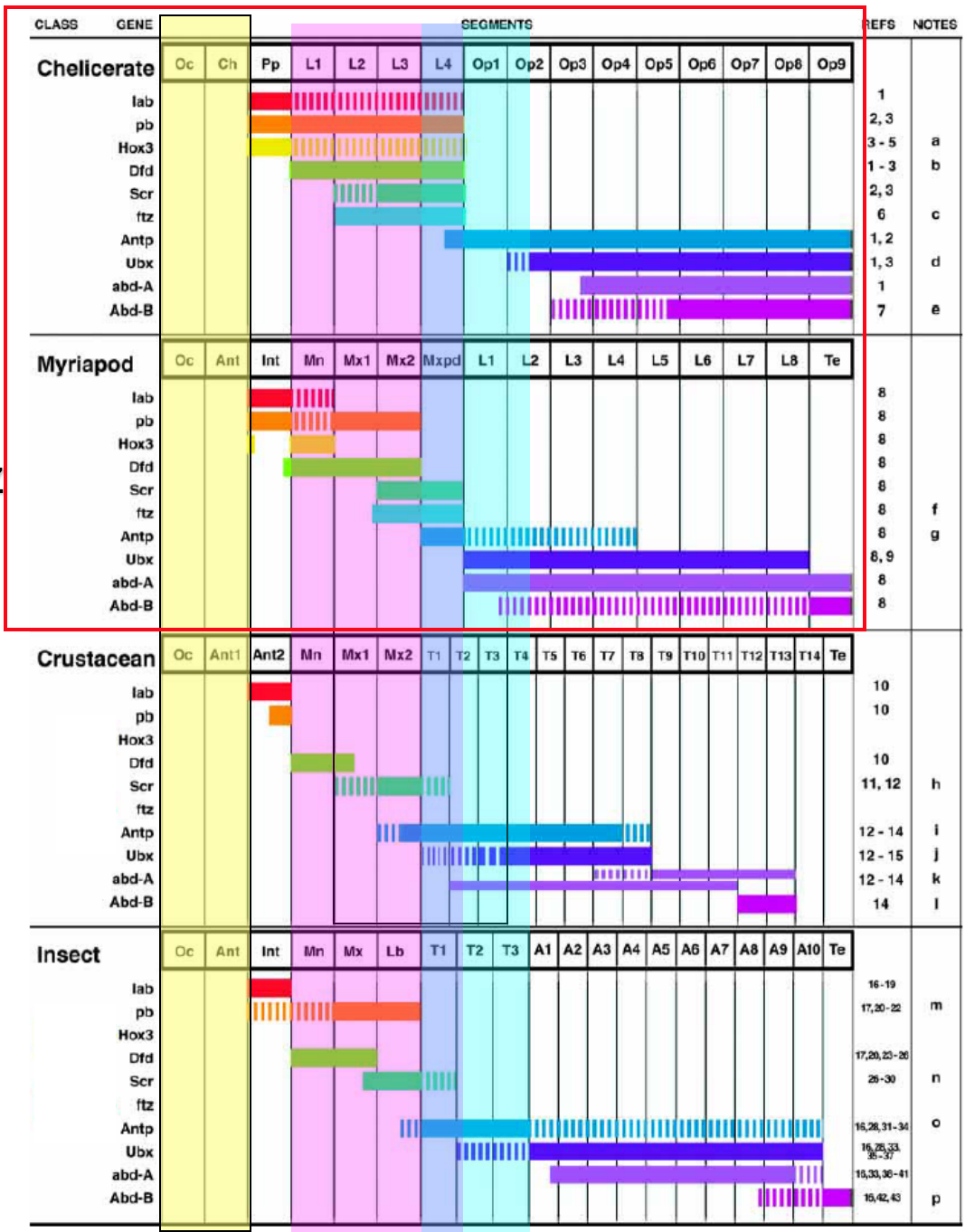




Comparaison des domaines d'expression des gènes Hox chez les Arthropodes

L'identité d'un segment est spécifiée par l'identité de l'Hox le plus postérieur exprimé.

La nature des identités n'est pas spécifiée par les Hox de façon absolue mais de façon taxon spécifique

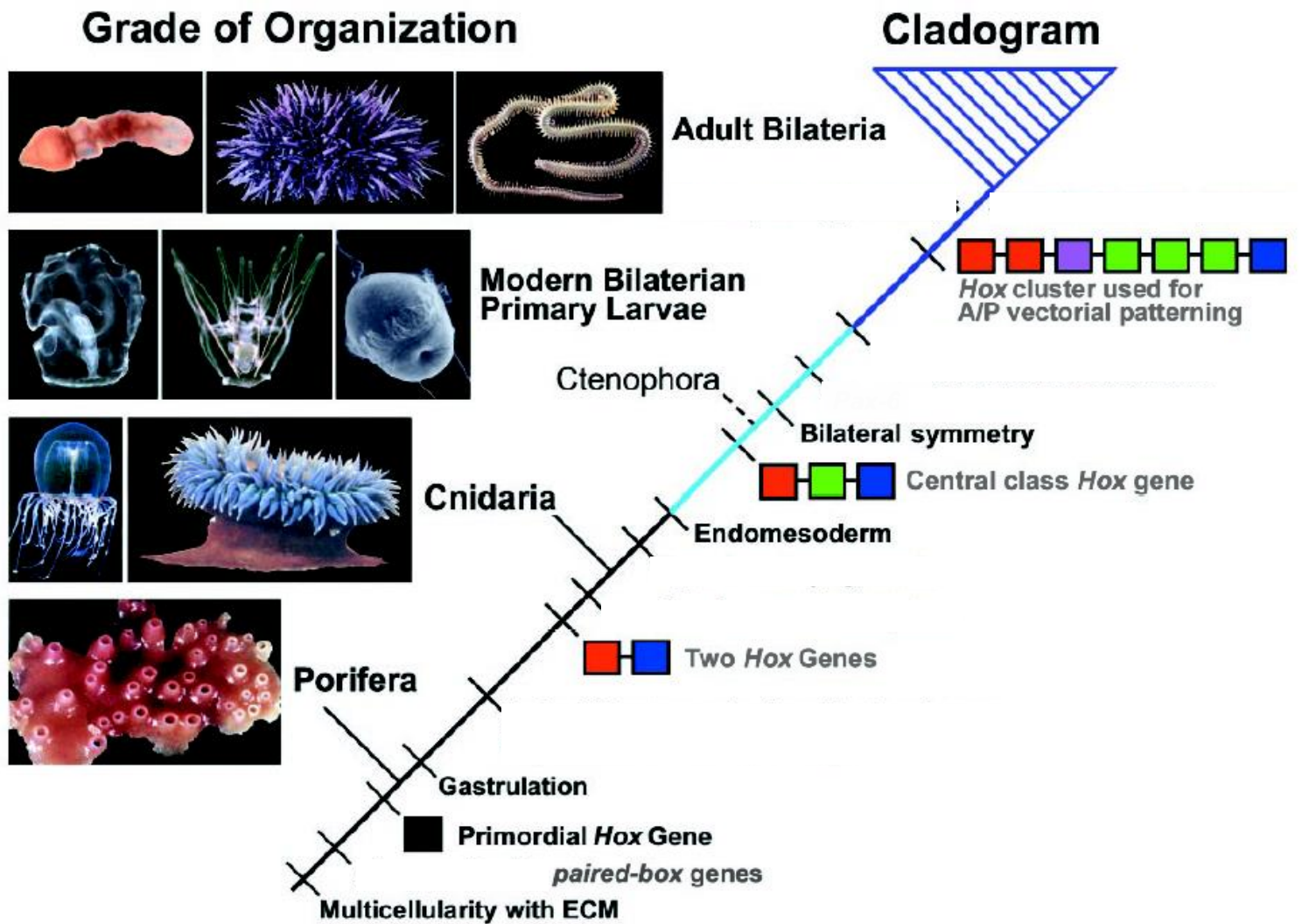


TD6 « EVO-DEVO » – Etude des gènes homéotiques

L'objectif de ce TD est d'étudier le déterminisme génétique de la mise en place des organes au cours du développement animal et végétal, chez différentes espèces présentant des variations. On ne s'intéressera pas au détail de la formation des organes mais aux processus de régulation déterminant la **position** des différents organes les uns par rapport aux autres. Les approches utilisées sont basées sur l'étude de mutants dits **homéotiques**. Il s'agit d'individus possédant une structure (un organe, un segment...) dont l'identité est modifiée par rapport aux organismes normaux (Bateman, 1894). Les mutations impliquées correspondent à des **pertes ou à des gains de fonction de gènes de régulation** (facteurs de transcription essentiellement). Ces gènes agissent comme des **commutateurs**. S'ils sont actifs ("position on"), ils induisent une cascade de régulation aboutissant à une structure X. S'ils sont absents ou inactifs ("position off"), la structure X n'est pas produite et une autre cascade peut aboutir à une structure Y.

Un complexe de 7 gènes Hox ancestraux, synapomorphie des Bilatériens?

3.3



Gènes homéotiques: Conclusions



Les mutations homéotiques produisent des transformations par homéose: remplacement d'une structure par une autre qui lui est homologue



Un complexe de gènes **homéotiques** à **homeobox** contrôle l'identité des segments sur l'axe AP chez tous les Bilatériens



Chez différents taxons, la frontière antérieure d'expression des gènes Hox peut « glisser » relativement aux unités métamériques, et ce glissement est corrélé à la détermination de structures comme les types vertébraux.



Voir TD 5 et 6

Chez les Eucaryotes, d'autres phénotypes homéotiques ont été décrits



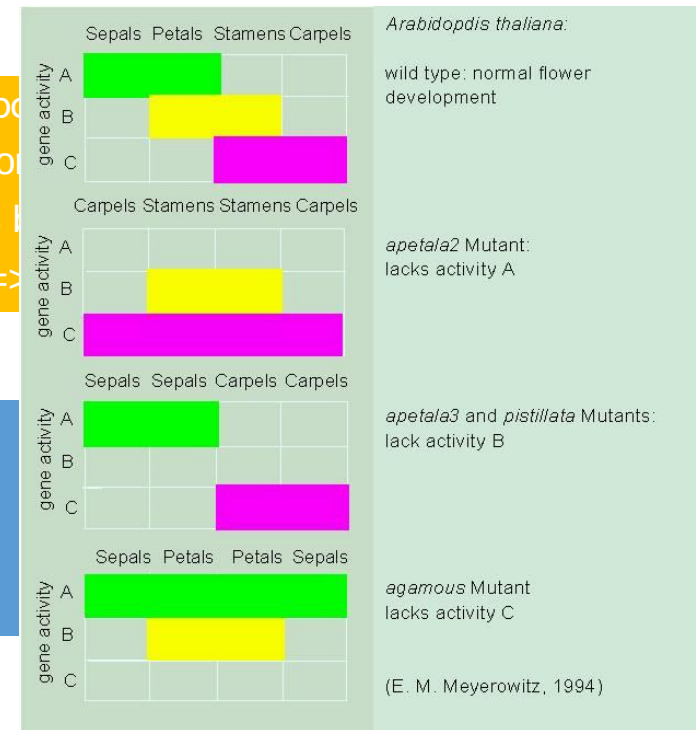
Impliquant des gènes Hox
Axe proximo-distal => Hox
Bicoid => Homéoboîte type Hox3



Impliquant des gènes à homeobox
polarité segmentaire => *engrailed*



Sans rapport
Organe floral
=> MADS
=> Leafy



Chez les Eucaryotes, d'autres phénotypes homéotiques ont été décrits



Impliquant des gènes Hox
Axe proximo-distal => Hox
Bicoid => Homéoboîte type Hox3



Impliquant des gènes à homeobox
polarité segmentaire => *engrailed*



Sans rapport avec l'homeobox
Organe floral
=> MADS box
=> Leafy=> système ABC



Voir TD
et cours Développement des
plantes

Pour aller plus loin
et tester vos
connaissances

La suite du cours et les TD!

Les ressources web

<https://youtu.be/Ncxs21KEj0g>

https://people.ucalgary.ca/~browder/D_m_segment_II.html

Les annales sur eCampus

Le test en ligne

<https://forms.gle/xXjPMzxZDMMih9qf7>

Et après?

- ⇒ Development in questions (M1 Biologie-Santé)
- ⇒ Ateliers organismes modèles (M1 Biologie-Santé)
- ⇒ Epigenetics (M1, M2 Biologie-Santé)

- => M2 BS Gene, Cell, Development, Diseases
- => M2 BS GenE2
- => M2 BS Cancérologie
- => M2 BS Biothérapies géniques et cellulaires
- => M2 BS Reproduction et développement

