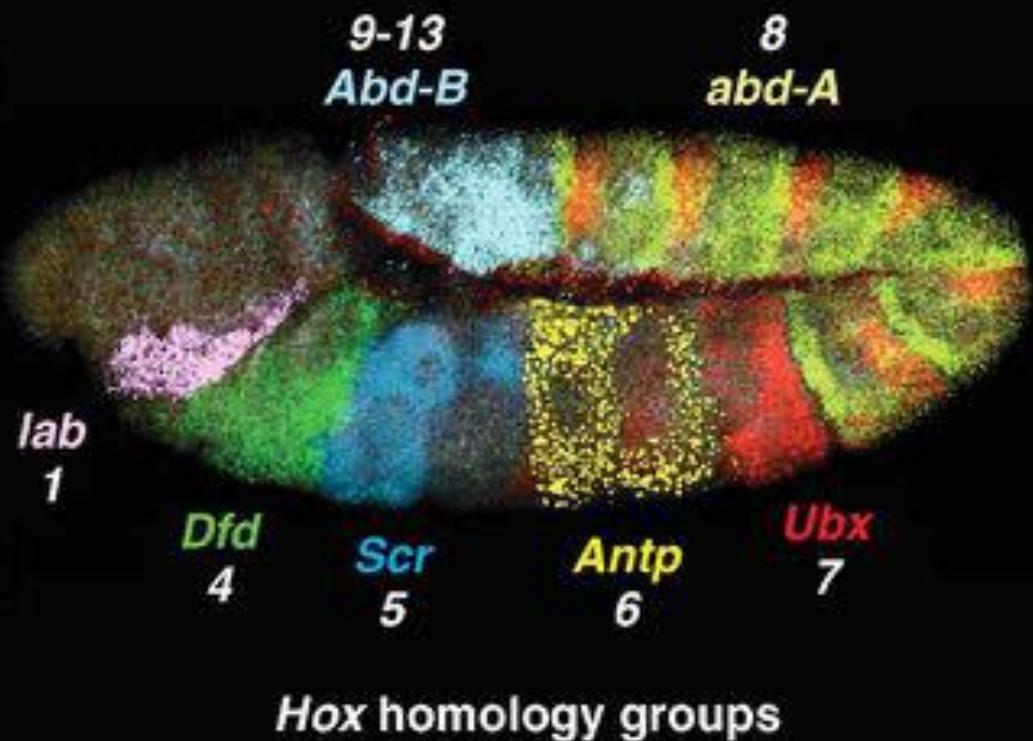


## *Hox gene activity, Drosophila embryo*



## COURS 4 (suite)

Gènes  
homéotiques et  
introduction à  
l'Evo-Dévo

### 3) Complexes homéotiques

- Suite -

Le complexe Antennapedia

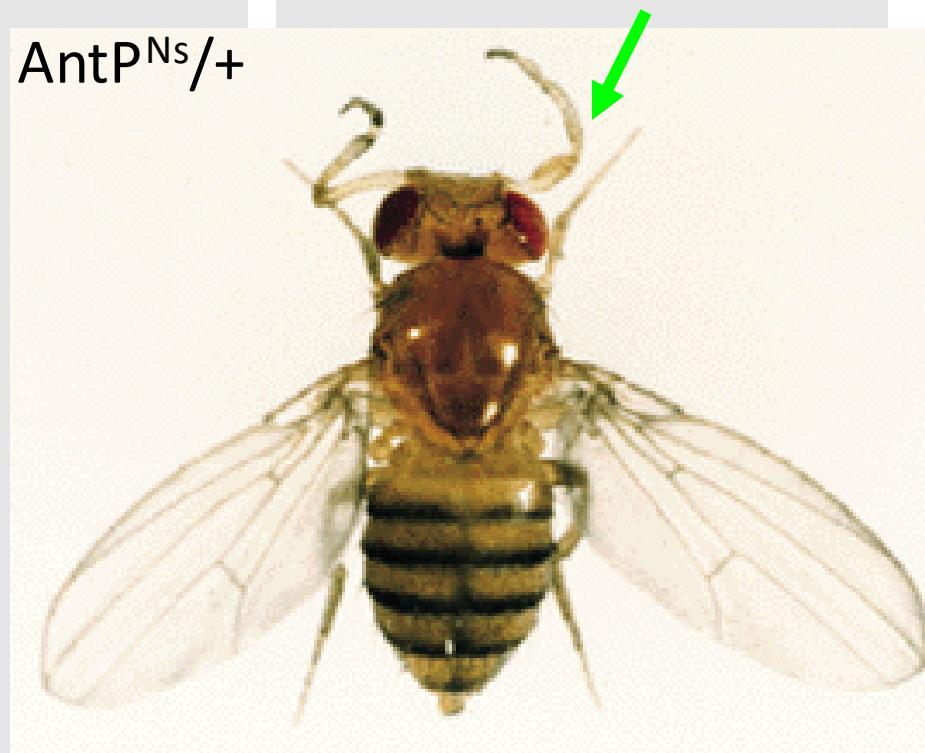
W. Gehring 1966 - 80's

1.3

WT



$\text{AntP}^{\text{Ns}}/+$

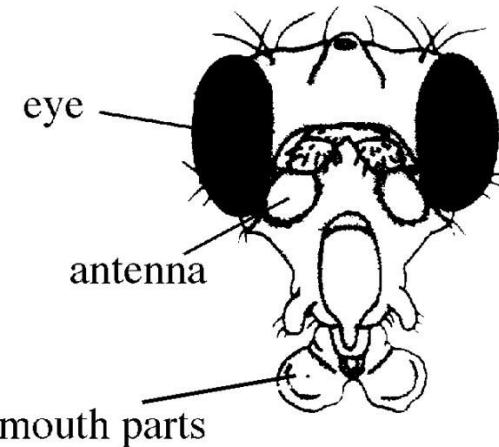


[Nature](#). 1987 Feb 26-Mar 4;325(6107):816-8.

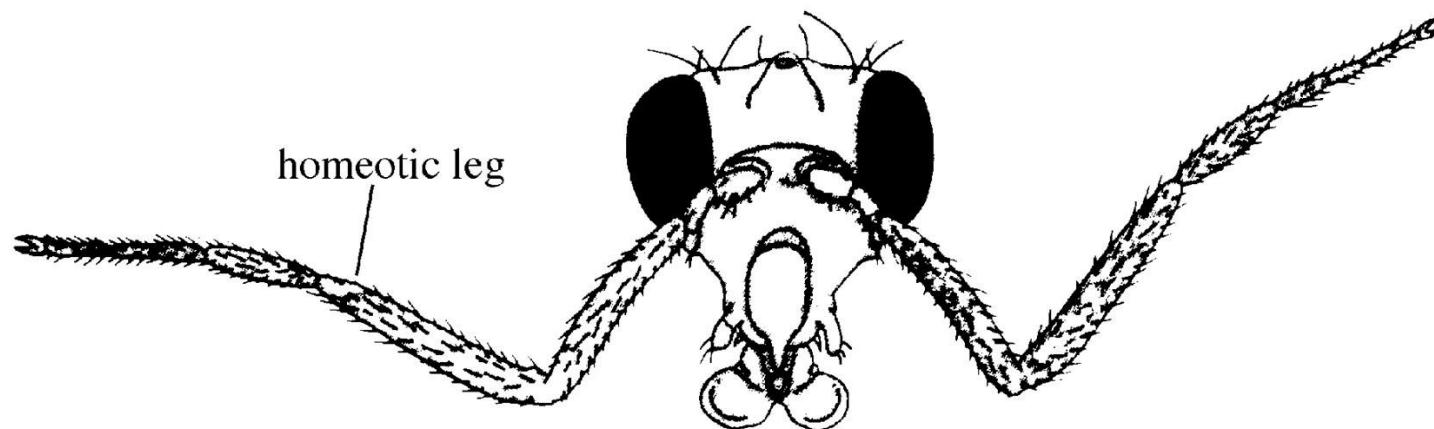
# Le complexe Antennapedia

W. Gehring 1966 - 80's

1.3



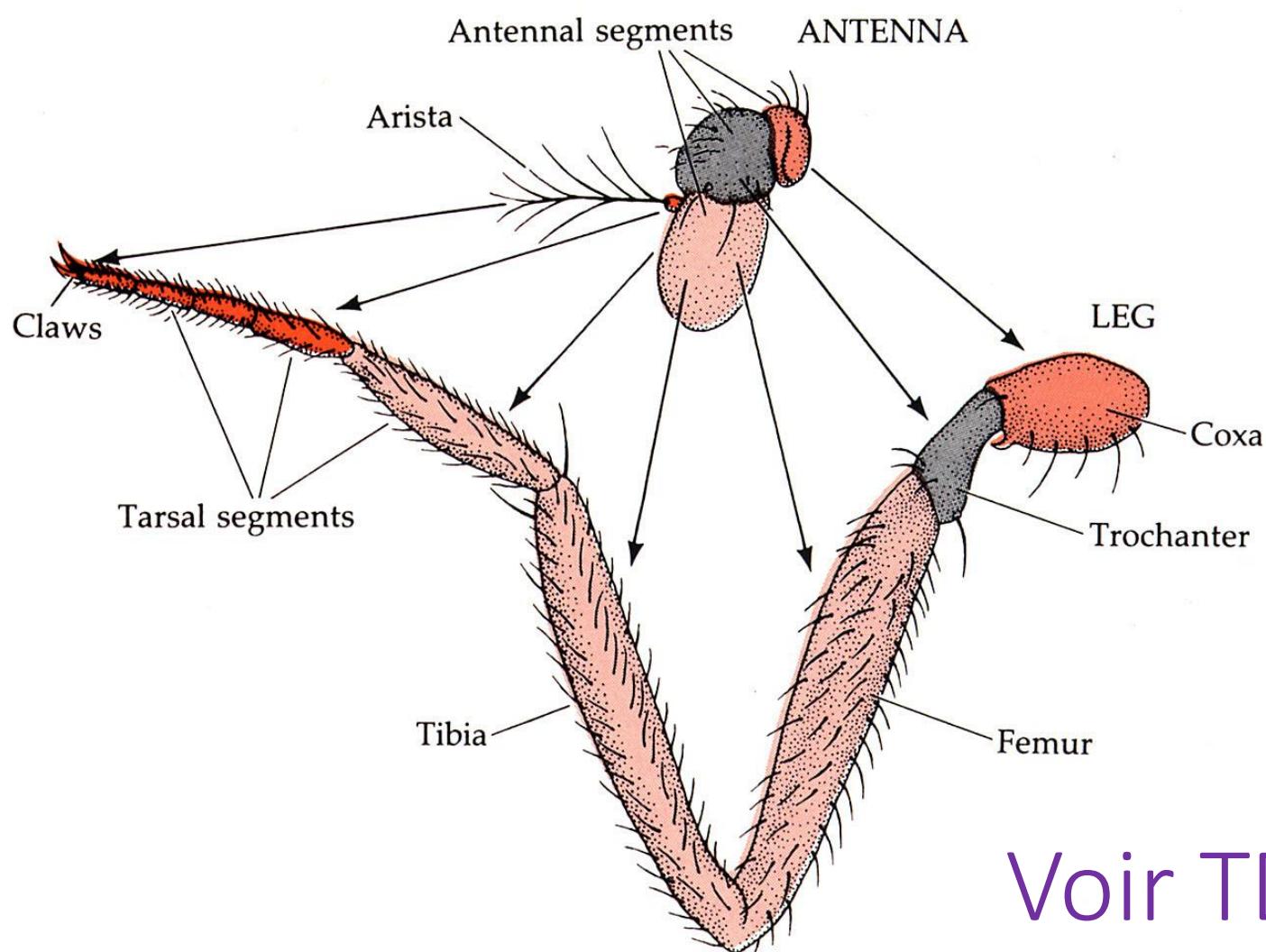
Antennae on the head of *Drosophila* (left) are transformed into legs by an extreme example of a homeotic mutation (down) within the Antennapedia gene complex.



# Le complexe Antennapedia

W. Gehring 1966 - 80's

1.3



Voir TD6

Le complexe Antennapedia

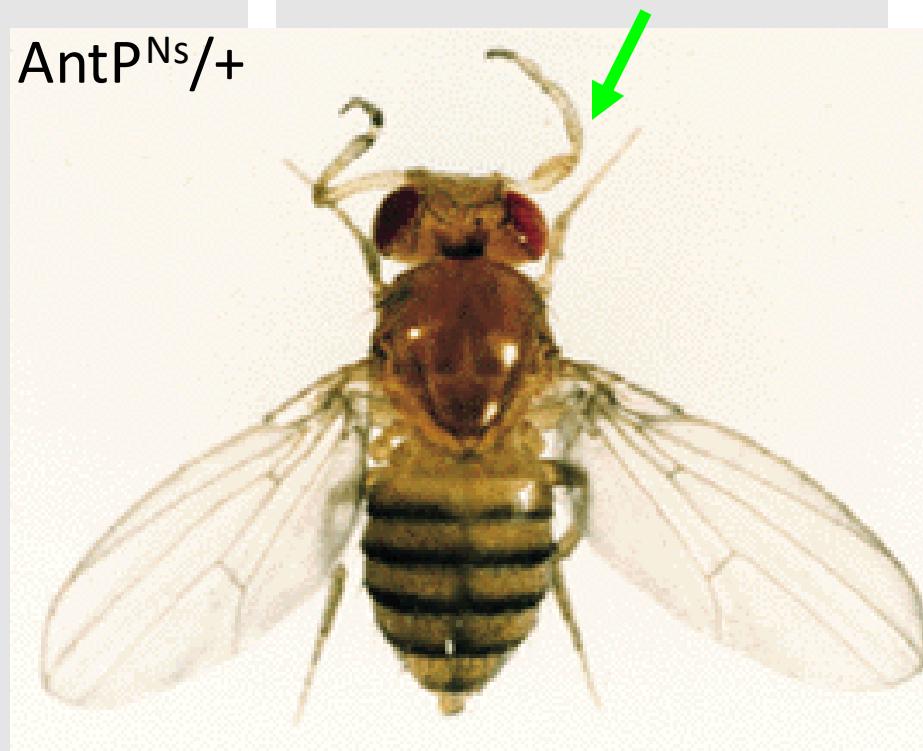
W. Gehring 1966 - 80's

1.3

WT



$\text{AntP}^{\text{Ns}}/+$



Fonction d'Antennapedia ?

Le complexe Antennapedia

W. Gehring 1966 - 80's

T. Kaufman

1.3

Les trois segments céphaliques et les segments thoraciques 1 et 2 sont également sous le contrôle de gènes homéotiques.

Ces gènes sont regroupés en un complexe génétique nommé ANT-C, similaire au complexe BX.

Le complexe Antennapedia

W. Gehring 1966 - 80's

T. Kaufman

1.3

=> L'identité de tous les segments sur  
l'axe antéropostérieur est sous contrôle  
des gènes homéotiques

# Clonage d'Antennapedia (1983-1984)

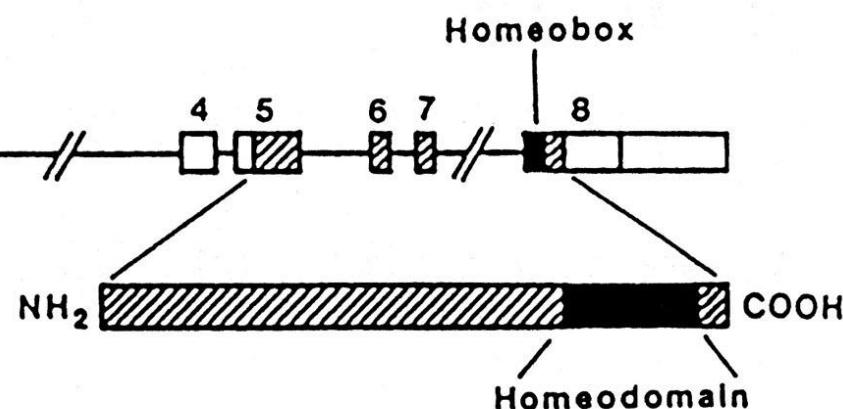
Walter Gehring , Thomas Kaufman  
=> L'homeodomaine

1.4

Antennapedia Gene



Antennapedia Protein



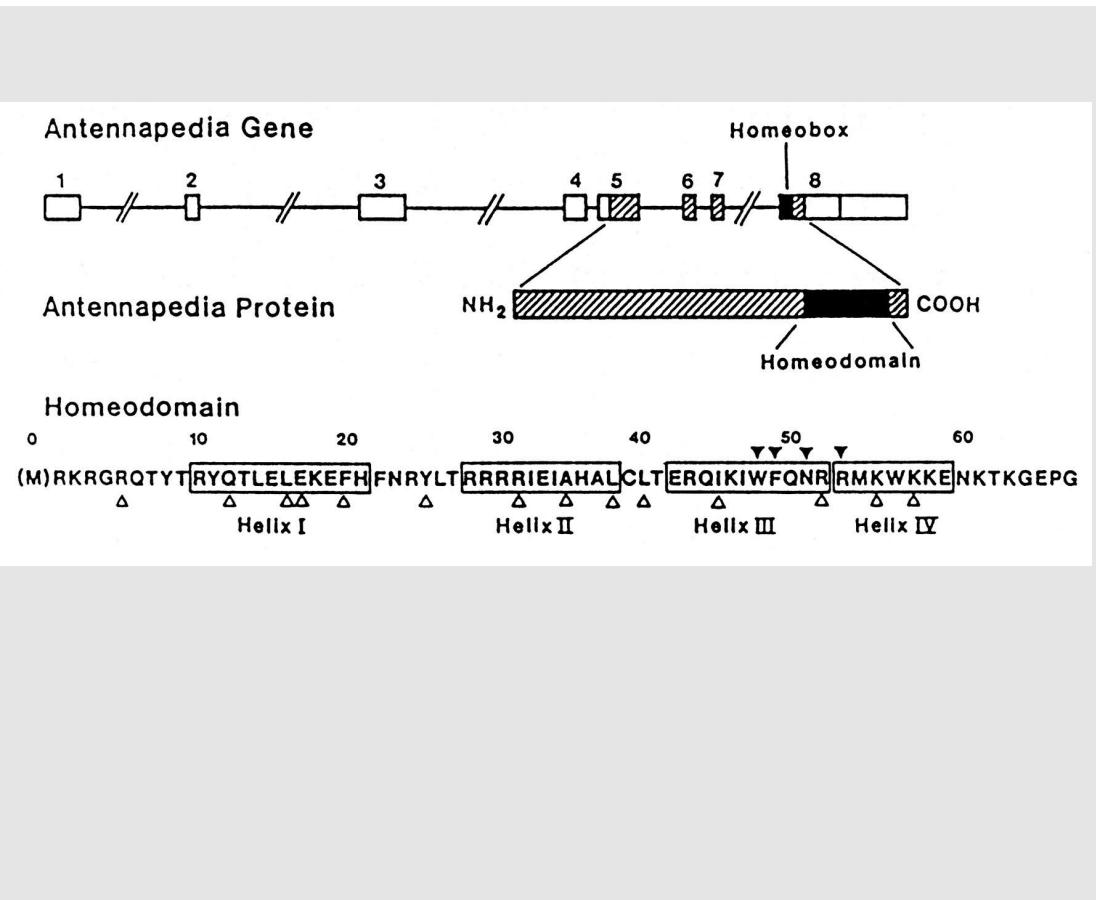
Homeodomain



# Le complexe Antennapedia

## W. Gehring 1966 - 80's

1.4



Les gènes homéotiques présentent une séquence nucléotidique très conservée située dans l'ORF, nommée « homéoboite ». L'homéoboite code pour un « homéodomaine ».

	1		20																	
Antp	Ser	Lys	Arg	Gly	Arg	Thr	Ala	Tyr	Thr	Arg	Pro	Gln	Leu	Val	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
	Arg	Lys	Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
	Arg	Lys	Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
	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	Met	Arg	Pro	Arg	Arg	Val	Glu	Met	Ala	Asn	Leu	Leu	Asn	Leu
	His	Phe	Asn	Arg	Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Glu	Ile	Ala	His	Val	Leu	Cys	Leu
	His	Phe	Asn	Arg	Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Glu	Ile	Ala	His	Ala	Leu	Cys	Leu
	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																	
Antp	Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Tyr	Lys	Lys	Asp	Gln
	Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys	Glu	Asn
	Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys	Glu	Asn
	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

Ubx (*Ultrabithorax*) : drosophile

# Conservation de l'homéodomaine chez la levure et la drosophile

1.4

		5	10	15	20	
Fly	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		
	ftz	Ser Lys Arg Thr Arg	Gln Thr Tyr Thr	Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu Glu Lys Glu Phe		
Frog	AC1	Arg Arg Arg Gly Arg	Gln Ile Tyr Ser	Arg Tyr Gln Thr Leu Glu Leu Glu Lys Glu Phe		
Yeast	$\alpha 2$	Arg Gly His Arg Phe Thr Lys Glu Asn Val	Arg Ile Leu Glu Ser Trp Phe Ala Lys Asn			
	al	Ser Pro Lys Gly Lys	Ser Ser Ile Ser	Pro Gln Ala Arg Ala Phe Leu Glu Gln Val Phe		
		25	30	35	40	
Fly	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		
	ftz	His Phe Asn Arg Tyr	Ile Thr Arg Arg	Arg Arg Ile Asp Ile Ala Asn Ala Leu Ser Leu		
Frog	AC1	His Phe Asn Arg Tyr	Leu Thr Arg Arg	Arg Arg Ile Glu Ile Ala Asn Ala Leu Cys Leu		
Yeast	$\alpha 2$	Ile Glu Asn Pro Tyr	Leu Asp Thr Lys	Gly Leu Glu Asn Leu Met Lys Asn Thr Ser Leu		
	al	Arg Arg Lys Gln Ser	Leu Asn Ser Lys	Glu Lys Glu Glu Val Ala Lys Lys Cys Gly Ile		
		45	50	55	60	
Fly	Antp	Thr Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe	Gln Asn Arg Arg Met Trp Lys Trp Lys Lys Glu Asn			
	Ubx	Thr Glu Arg Gln Ile Glu Ile Trp Phe	Gln Asn Arg Arg Met Lys Leu Lys Lys Glu Ile			
	ftz	Ser Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe	Gln Asn Arg Arg Met Lys Ser Lys Lys Asp Arg			
Frog	AC1	Thr Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe	Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys Glu Arg			
Yeast	$\alpha 2$	Ser Arg Ile Gln Ile Lys Asn Trp Val Ser Asn Arg Arg Arg Ile Lys Leu Lys Thr Ile Thr**	Arg Asn Met Arg Arg Ile Lys Leu Lys Tyr Ile Leu*			
	unspliced al	Thr Pro Leu Gln Val Arg Val Trp Phe	Ile Asn Lys Arg Met Arg Ser Lys Stop			
	spliced al					

Fig. 1 Homoeo domains from the fly genes *Antennapedia* (Antp), *Ultrabithorax* (Ubx) and *fushi tarazu* (ftz), and the frog AC1 gene are aligned with sequences near the carboxyl ends of yeast mating type proteins  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$ . The  $\alpha 1$  amino acids starting after amino acid 48 are shown both for the spliced and unspliced transcripts. Solid boxes enclose amino acids common between the yeast products and the homoeo domains. Broken line boxes similarly enclose amino acids with conservative changes between the two groups. From \*\* in  $\alpha 2$  there are 19 amino acids to the carboxyl end, whereas at \* in  $\alpha 1$ , there follows only one tyrosine before its end.

©1984 Nature Publishing Group

$\alpha 2$  et  $\alpha 1$  sont deux facteurs de transcription impliqués dans la sélection du type sexuel chez la levure

=> Notion de « gènes sélecteurs »

*Nature*. 1984 Jul 5-11;310(5972):70-1.

Fly and frog homoeo domains show homologies with yeast mating type regulatory proteins.  
Shepherd JC, McGinnis W, Carrasco AE, De Robertis EM, Gehring WJ.

# Conservation de l'homéodomaine chez la levure et la drosophile

1.4

Conservé dans toutes les  
protéines codées par les  
gènes des complexes ANT et  
BX.

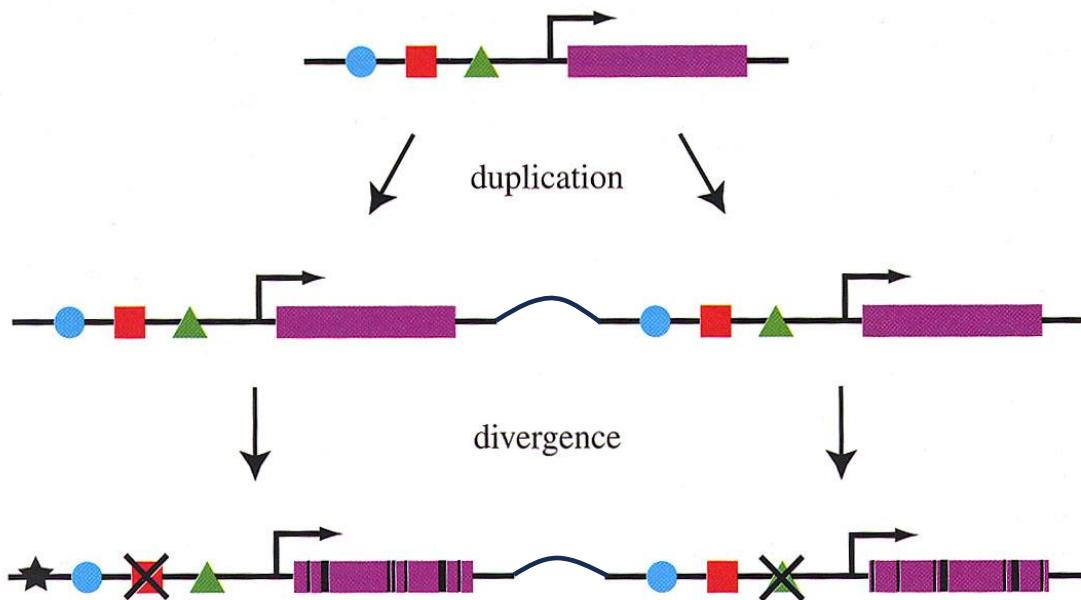
=> origine évolutive commune

Nature. 1984 Jul 5-11;310(5972):70-1.

**Fly and frog homoeo domains show homologies with yeast mating type regulatory proteins.**  
Shepherd JC, McGinnis W, Carrasco AE, De Robertis EM, Gehring WJ.

Les gènes des complexes ANT et BX sont des gènes « paralogues ».

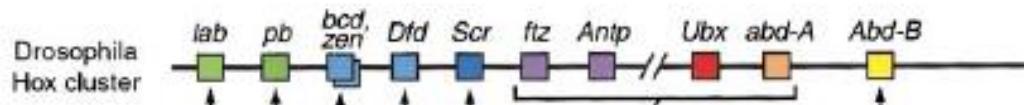
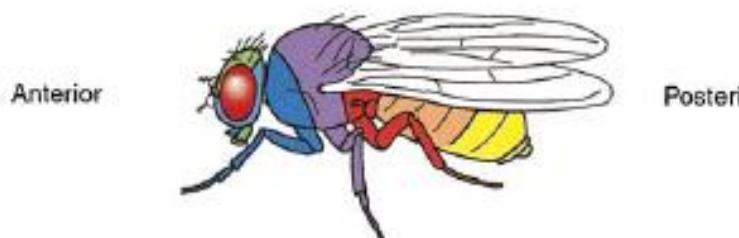
1.4



**Paralogues:** gènes homologues issus d'un événement de duplication au sein d'un même génome, chaque copie ayant divergé après la duplication  
=> Deux séquences homologues sont paralogues si elles dérivent de la duplication d'une même séquence ancestrale **au sein d'un même génome / espèce.**

# Colinéarité des gènes homéotiques

1.4



**Les gènes homéotiques sont ordonnés sur le chromosome dans le même ordre que celui dans lequel ils exercent leur fonction sur l'axe antéropostérieur.**

# Les gènes homéotiques de la drosophile

L'identité de tous les segments est sous contrôle des gènes homéotiques

Les gènes homéotiques sont regroupés en deux complexes:  
ANT-C et BX-C

Ces gènes sont des paralogues

Ils sont placés sur le chromosome dans le même ordre que celui de leur fonction

Homéodomaine conservé => Fonction conservée?

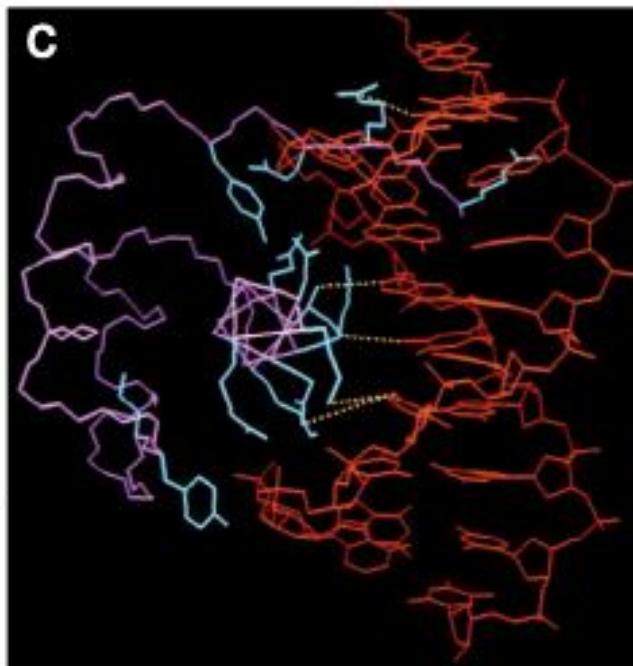
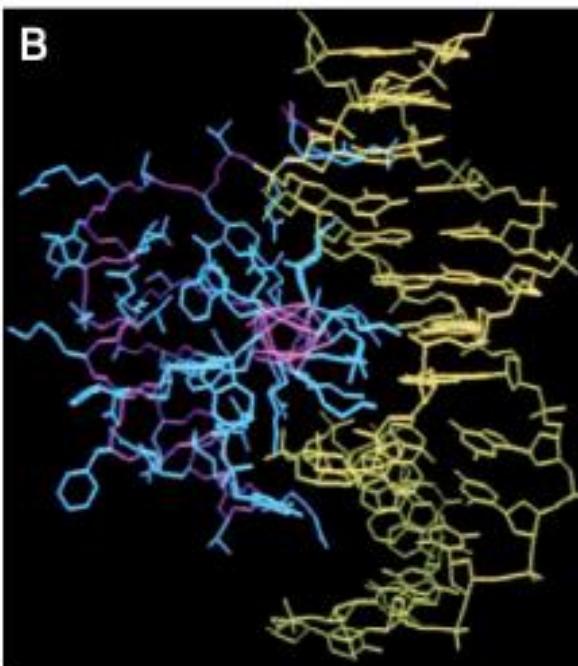
1.4

L'homéodomaine est un domaine de liaison à l'ADN séquence-spécifique

Se lient à une séquence consensus de 14  
5'-AAAGCCATTAGAG-3'

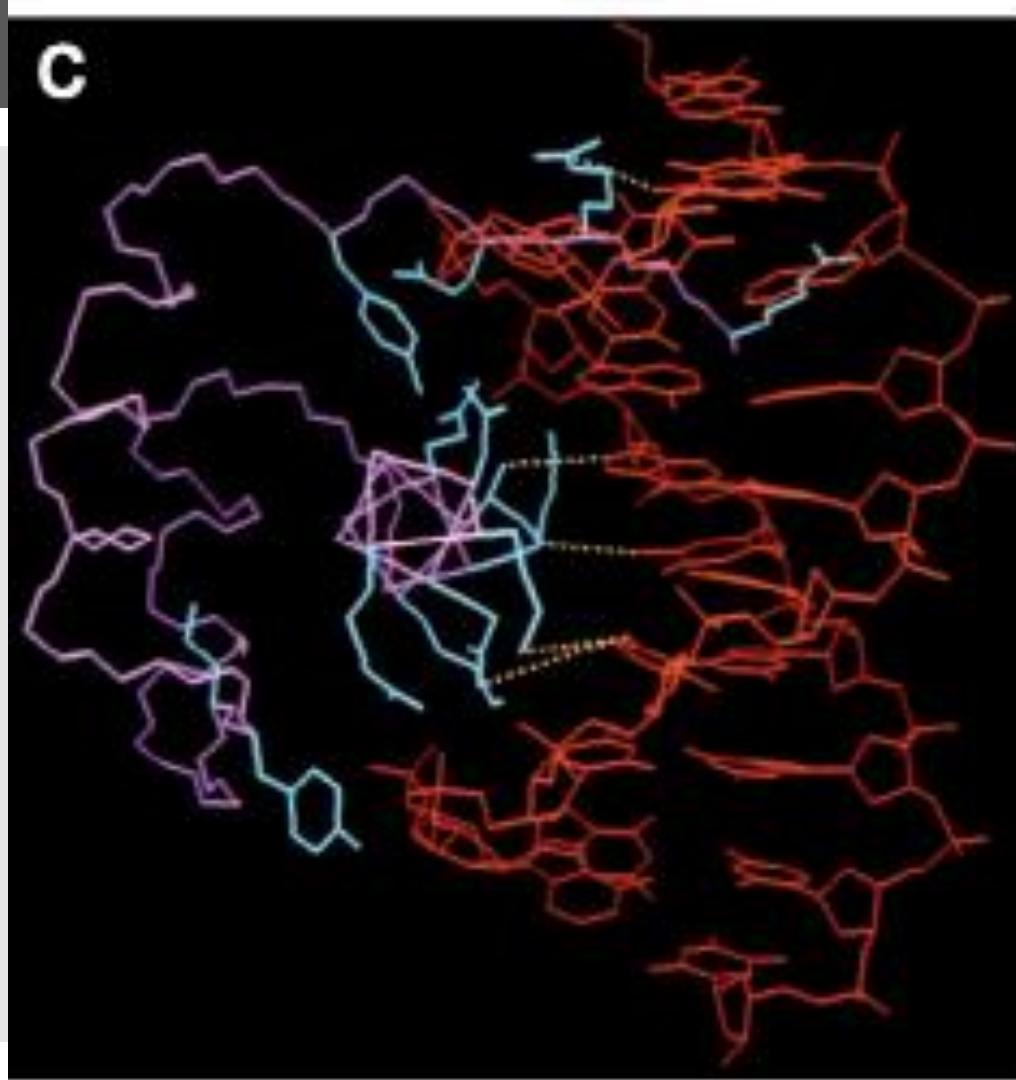
# L'homéodomaine est un domaine de liaison à l'ADN séquence-spécifique

1.4



Structure du complexe homéodomaine / ADN  
Séquence consensus

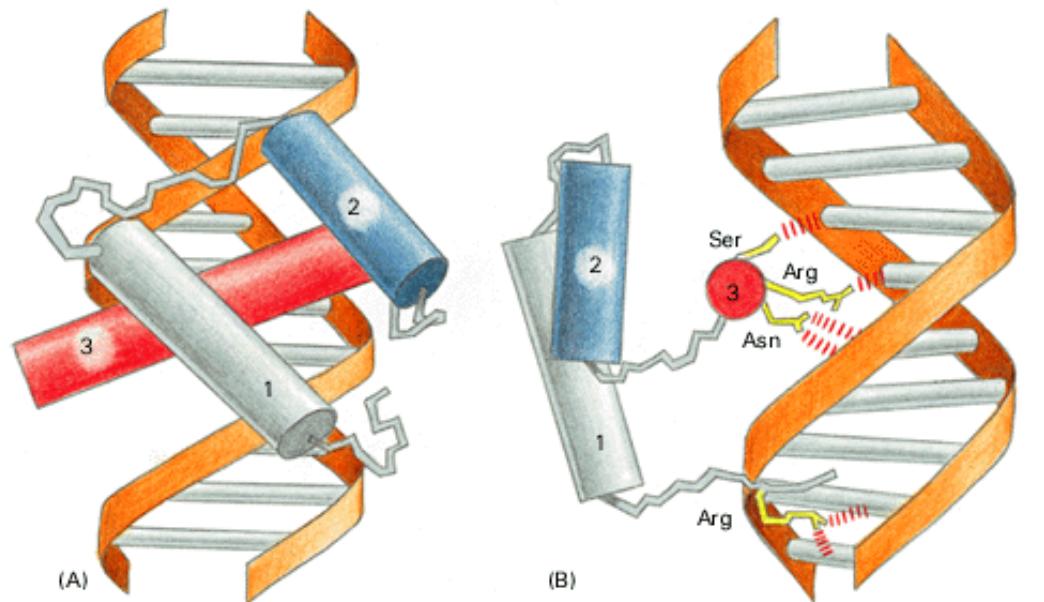
# L'homéodomaine est un domaine de liaison à l'ADN séquence-spécifique



Structure du complexe homéodomaine / Séquence ADN consensus

# L'homéodomaine est un domaine de liaison à l'ADN séquence-spécifique

1.4



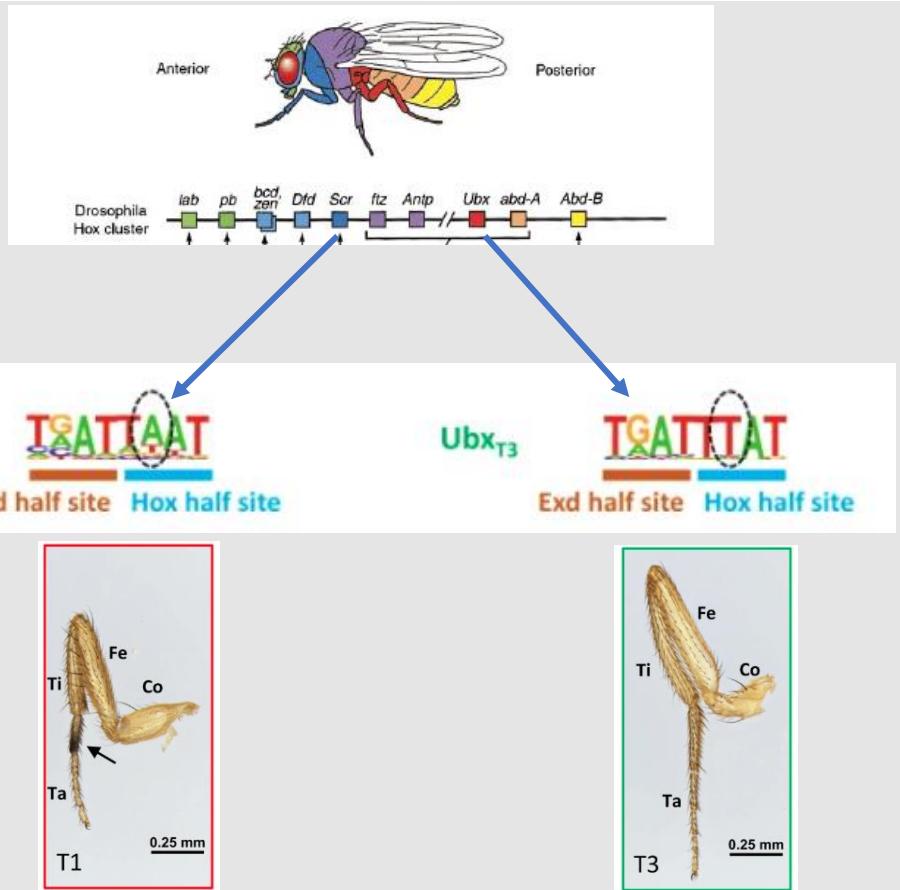
Conservé dans toutes les protéines codées par les gènes des complexes ANT et BX.

⇒ Homologie évolutive entre les gènes des complexes ANT et BX

⇒ Descendant tous d'une copie ancestrale commune

# L'homéodomaine est un domaine de liaison à l'ADN séquence-spécifique

1.4

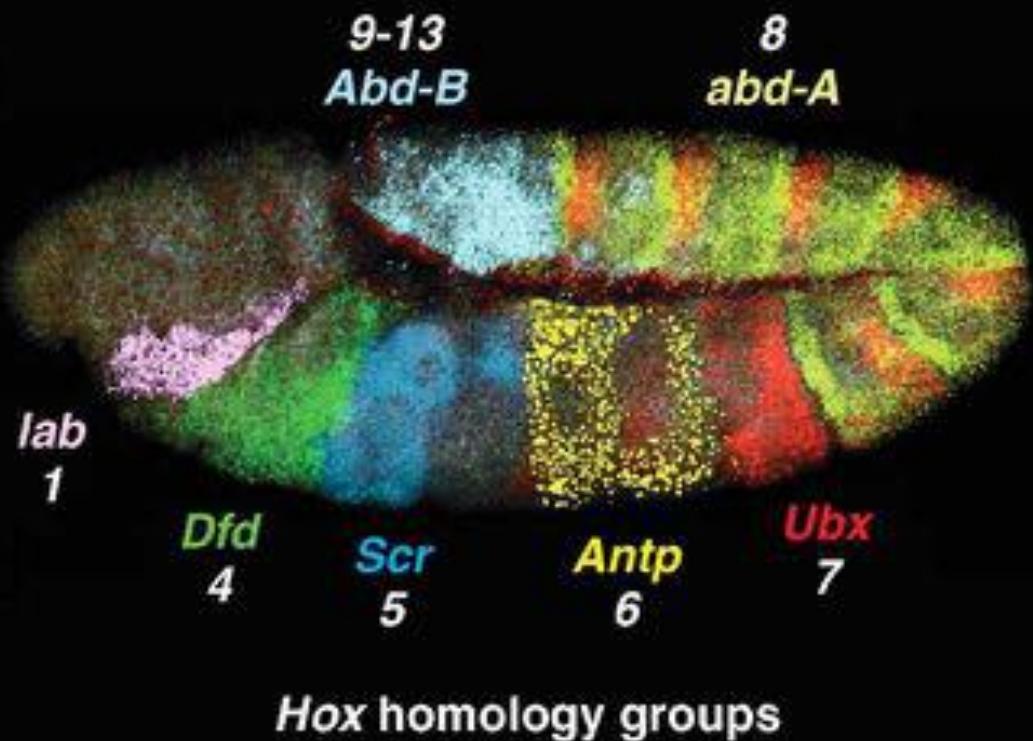


Différents homéodomaines se lient à des séquences cibles distinctes

Cf notion de « gènes sélecteurs »

Agissent sur différents gènes cibles => différents programmes de développement

## *Hox gene activity, Drosophila embryo*



## COURS 4

Gènes homéotiques  
et introduction à  
l'Evo-Dévo

### Partie 2

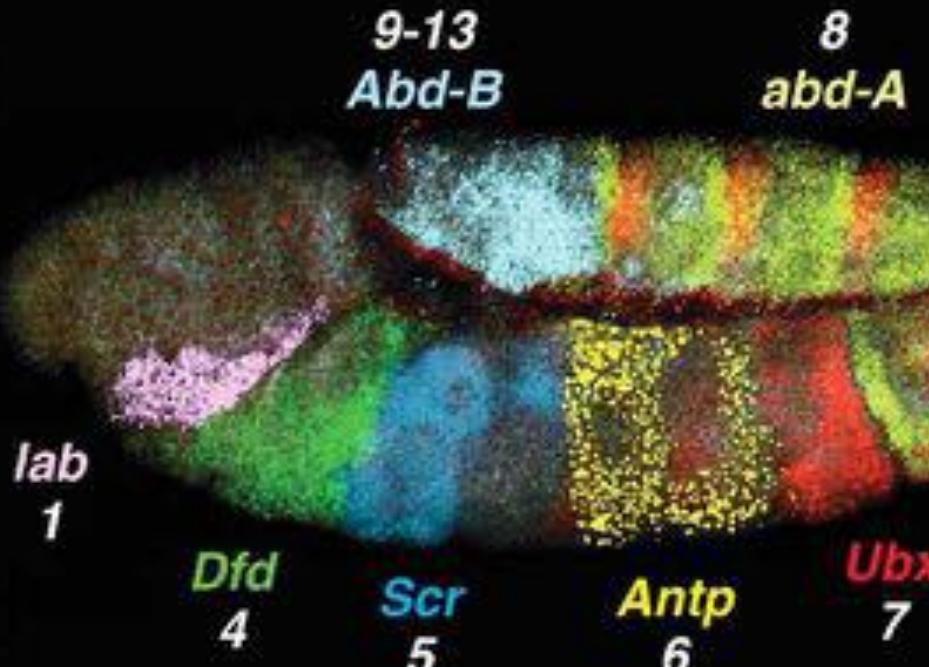
Régulation des genes  
homéotiques

- 1) Initiation
- 2) Maintien

# Domaines d'expression des gènes des complexe *BX* et *ANT* chez l'embryon

2.1

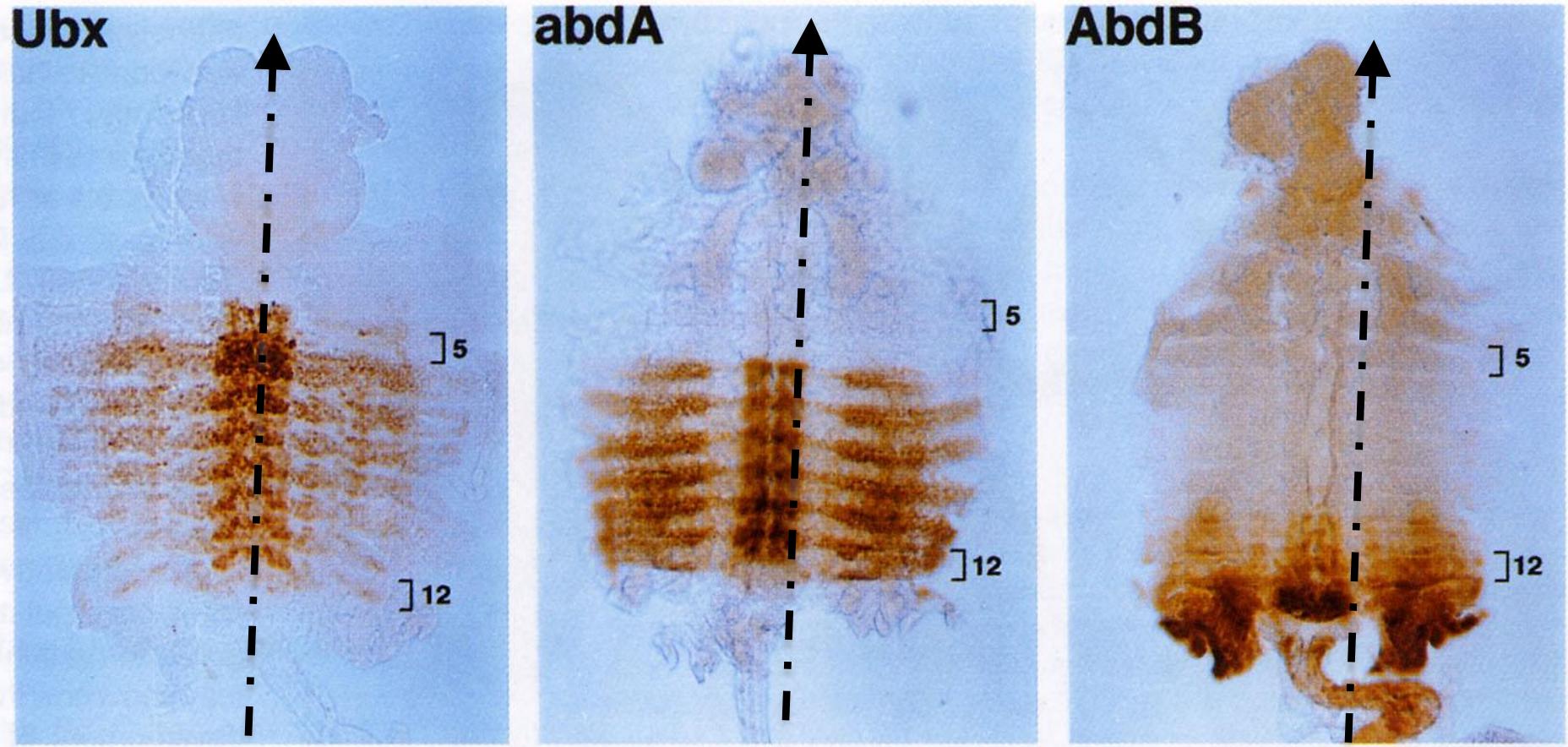
## *Hox gene activity, Drosophila embryo*



*Hox homology groups*

# Domaines d'expression des gènes du complexe *bithorax* en fin d'embryogenèse

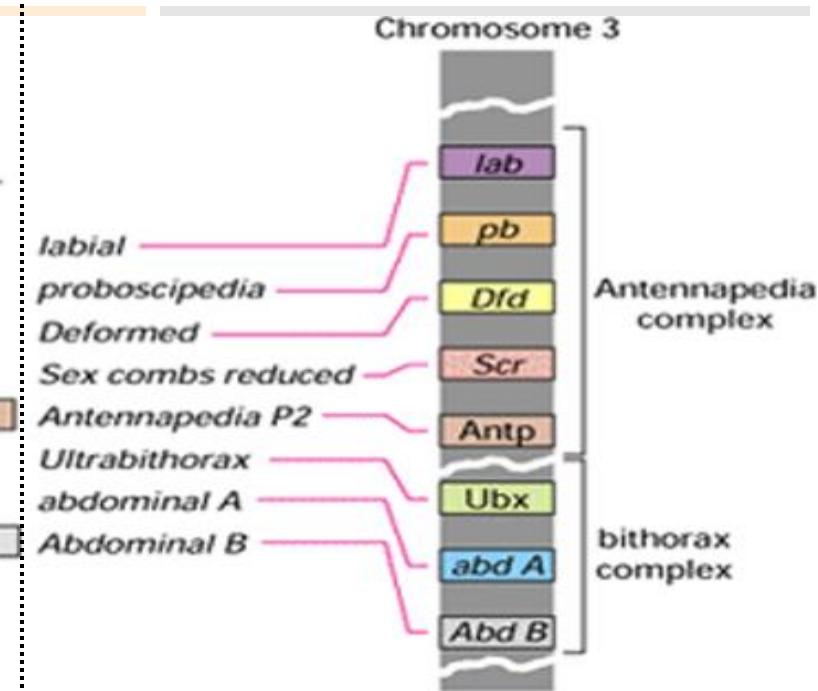
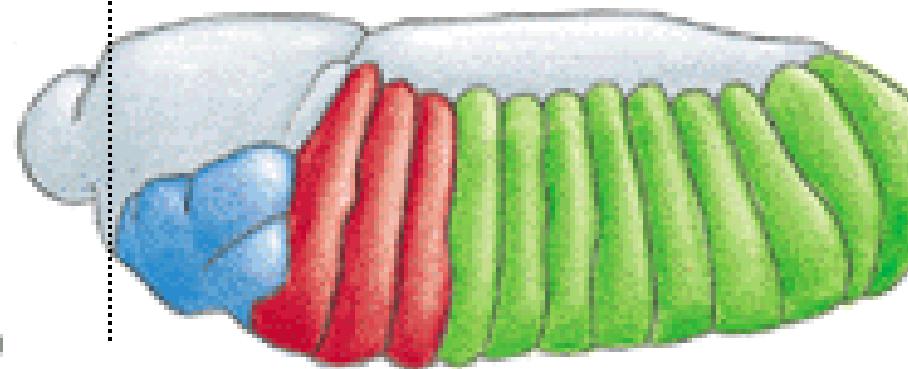
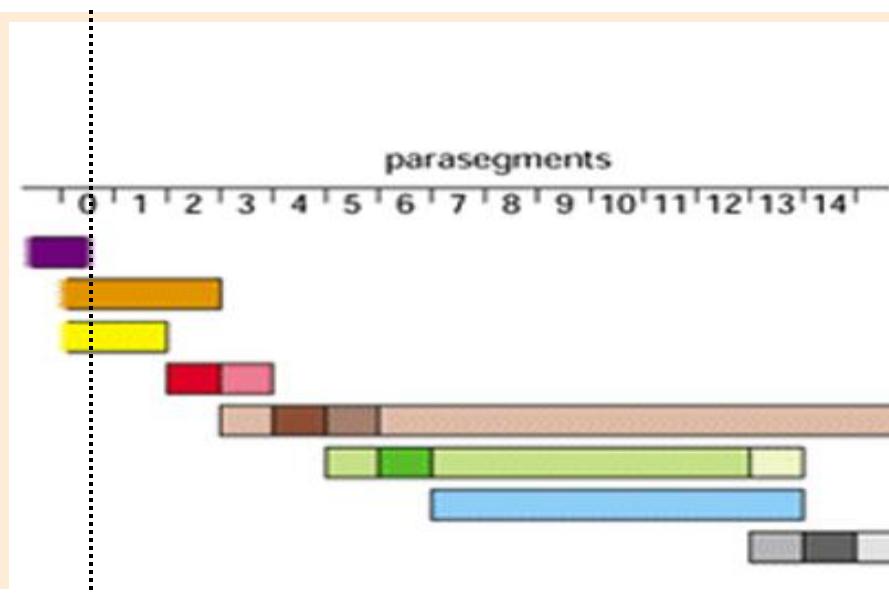
2.1



immuno-détection des protéines Ubx, AbdA et AbdB. Vue ventrale

# Expression des gènes des complexes ANT et BX

2.1

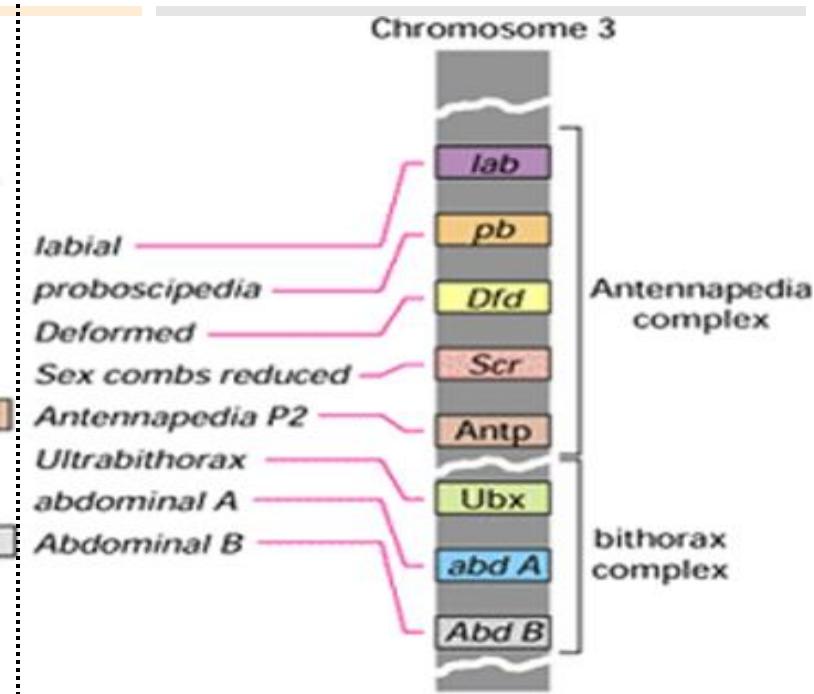
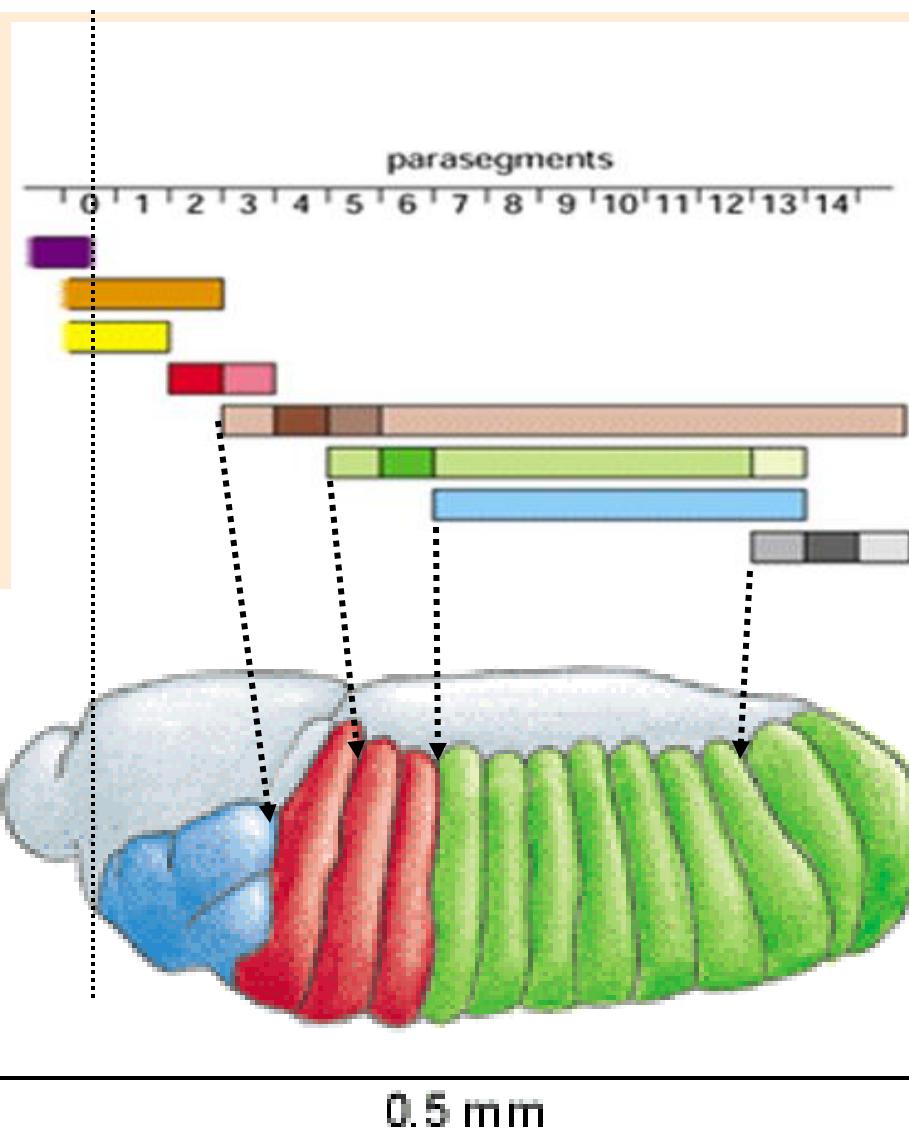


(C)

0.5 mm

# Expression des gènes des complexes ANT et BX

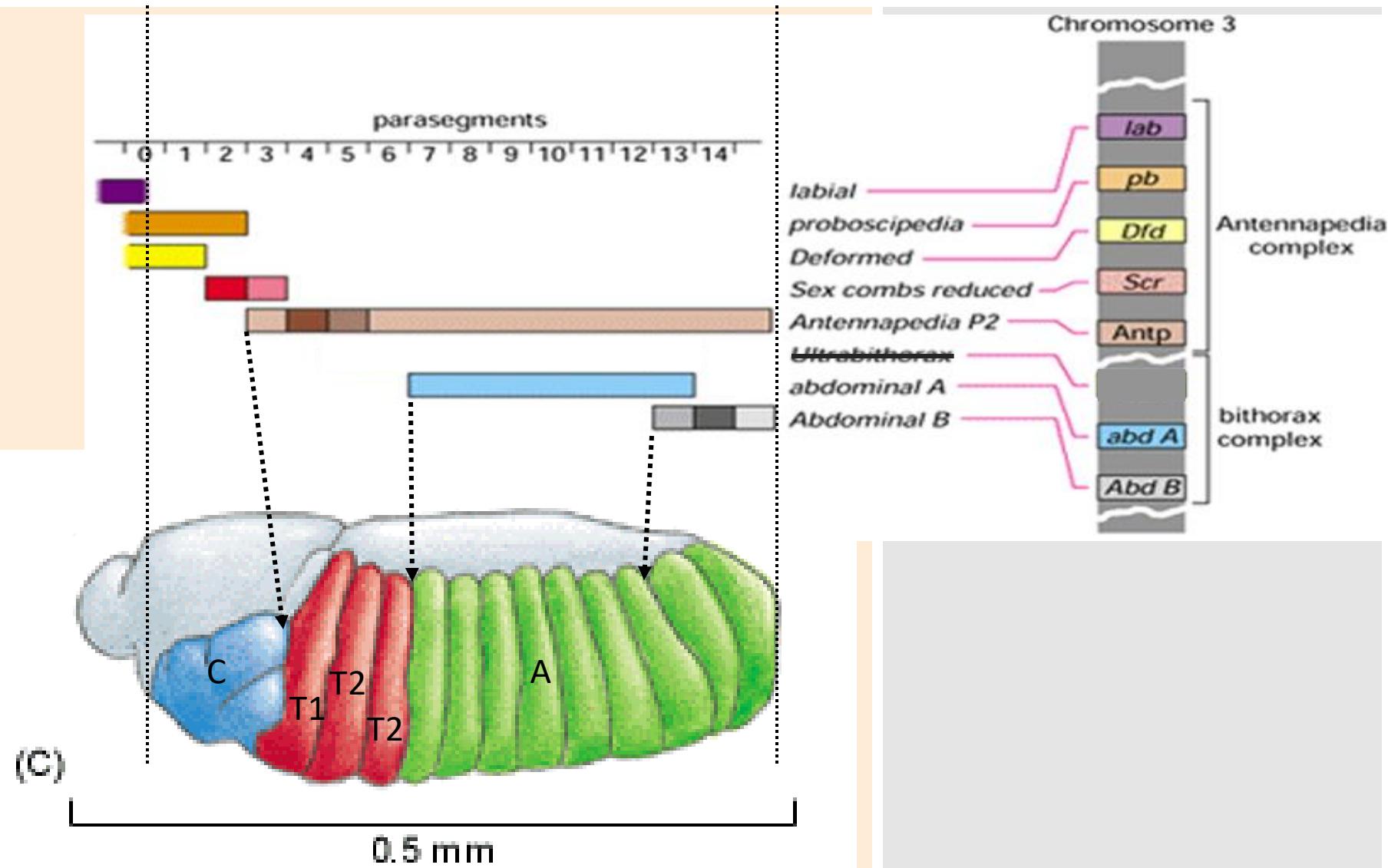
2.1



# Effet d'une perturbation de l'expression de gènes homéotiques

## Ex: Perte de fonction de *Ubx*

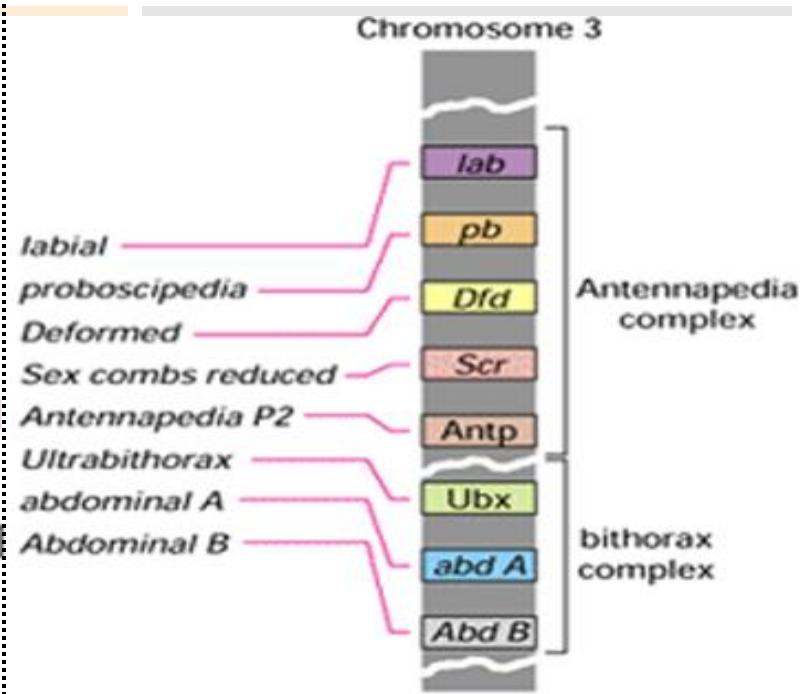
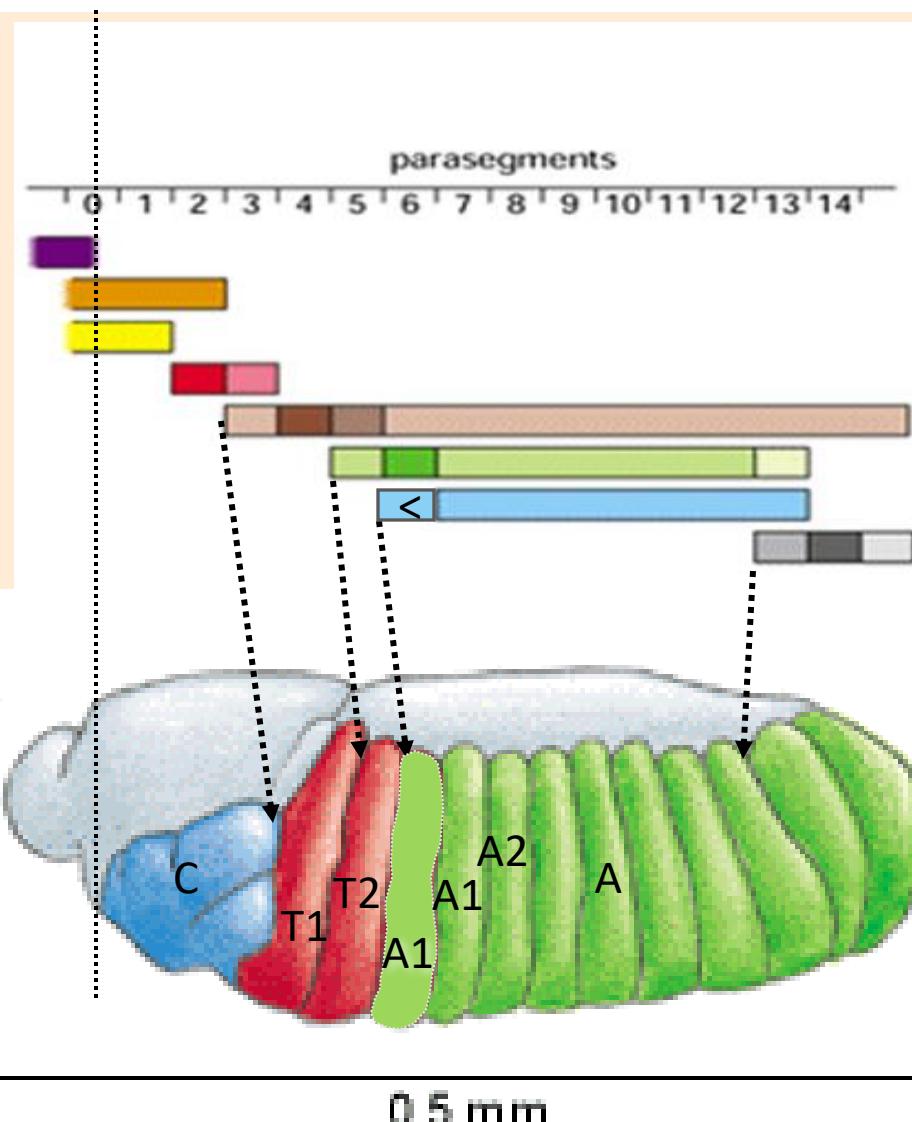
2.1



# Effet d'une perturbation de l'expression des gènes homéotiques

## Ex: Gain de fonction de *abdA*

2.1



L'expression des gènes Hox est restreinte sur l'axe antéropostérieur



L'identité d'un segment dépend du gène Hox le plus « postérieur » qui y est exprimé.



Les gènes Hox sont requis à tous les stades du développement.



Ils sont exprimés également dans le système nerveux

# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques

2.1

Contrôle spatial + Contrôle temporel

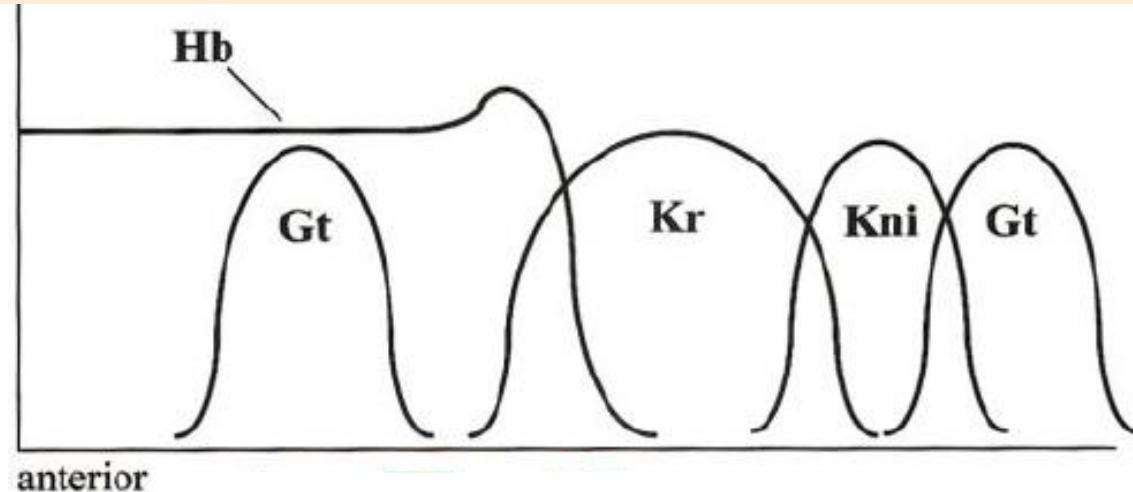
Comment leurs profils d'expression sont-ils mis en place?

Comment sont-ils maintenus?



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1

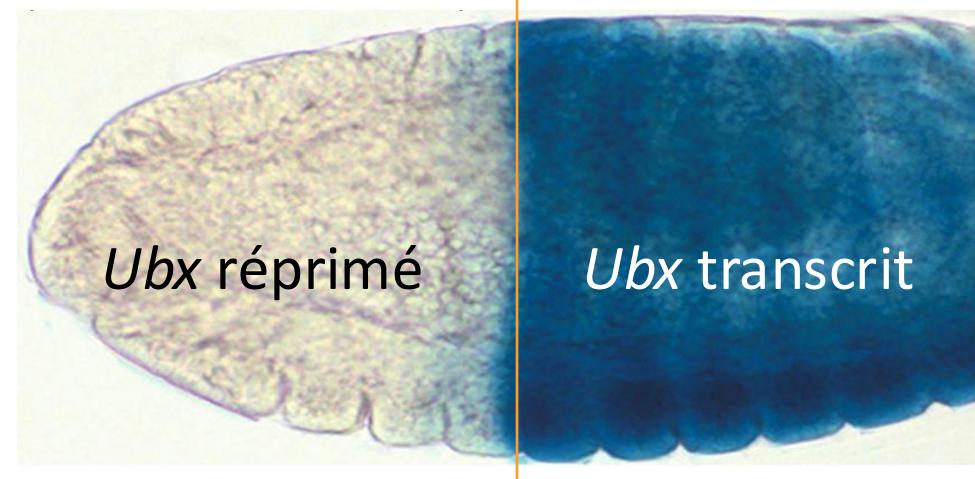
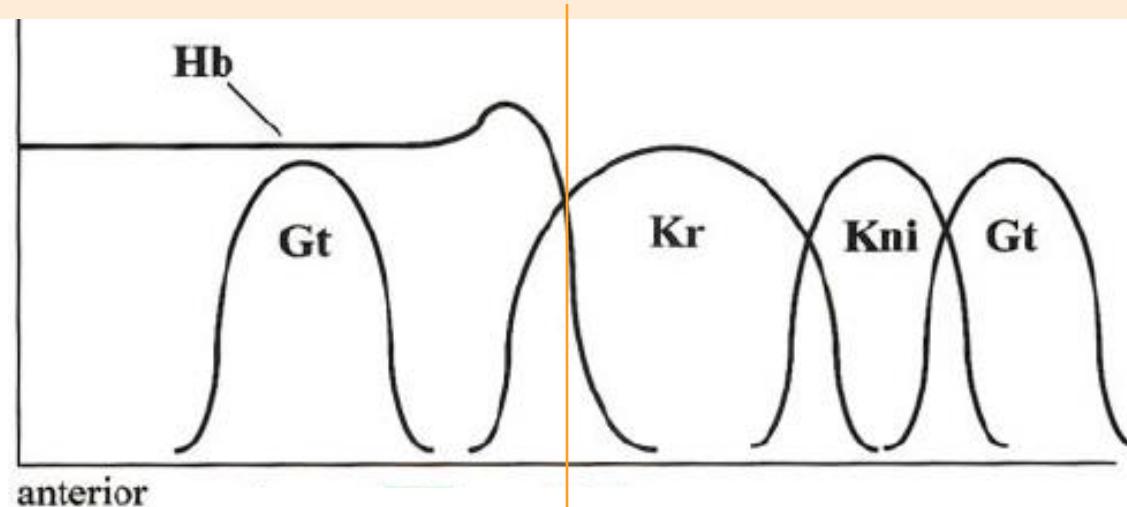


Contrôle spatial



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1



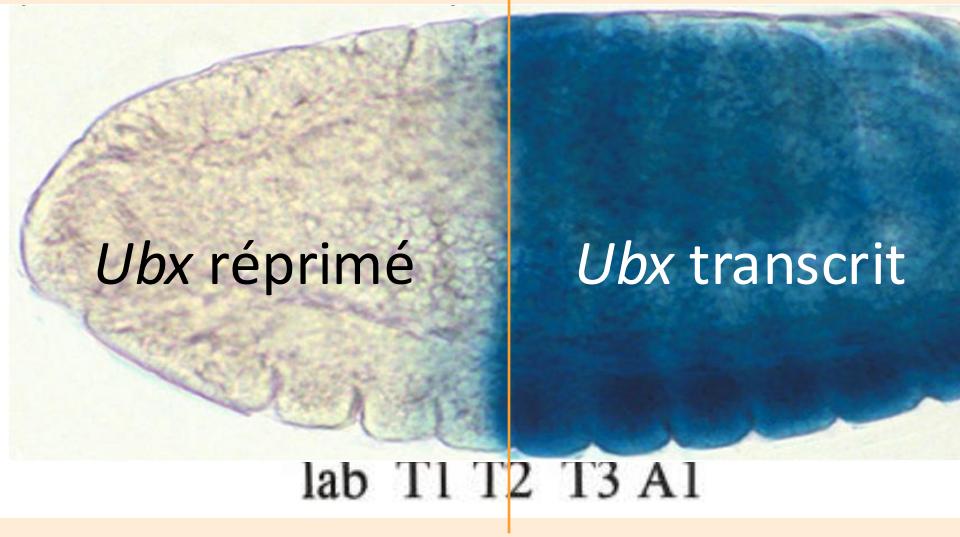
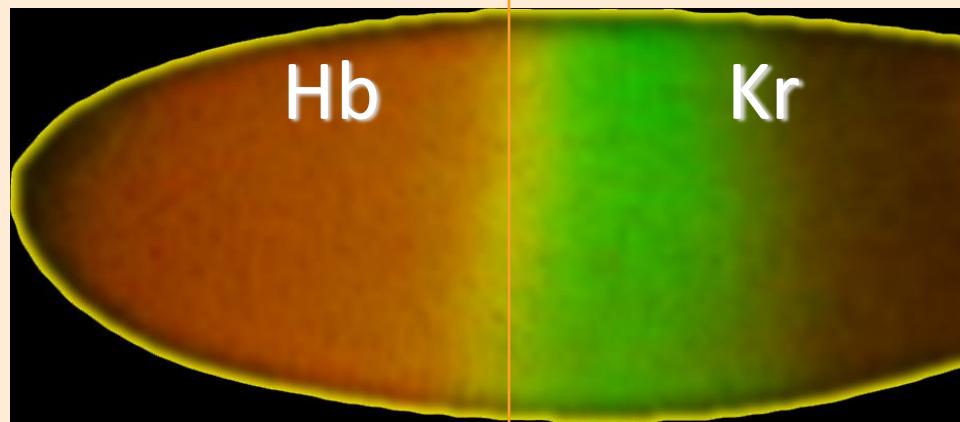
Contrôle spatial

- Gènes Gap



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1



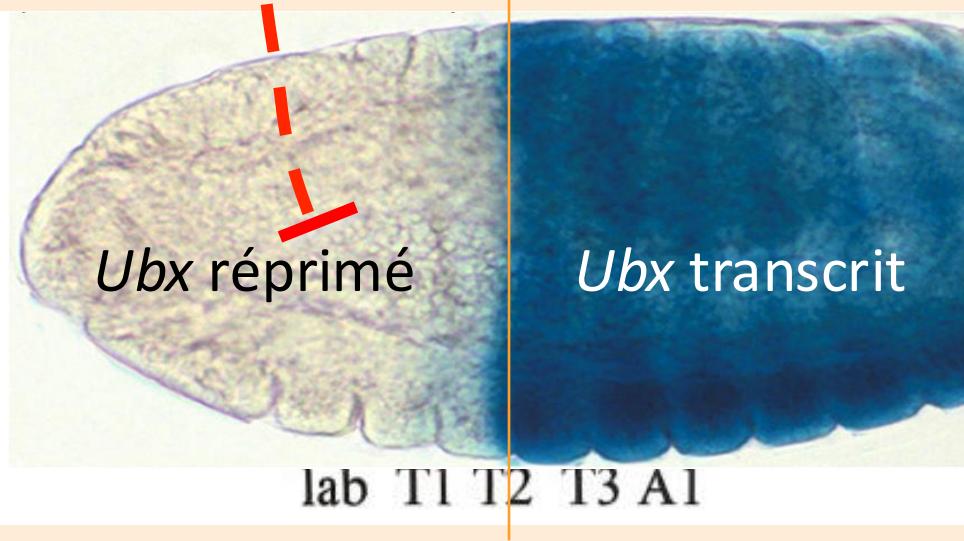
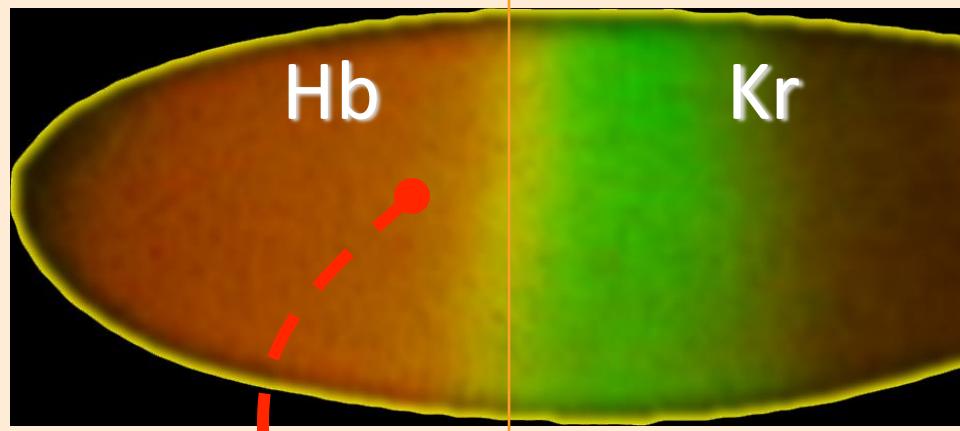
Contrôle spatial

- Gènes Gap



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1



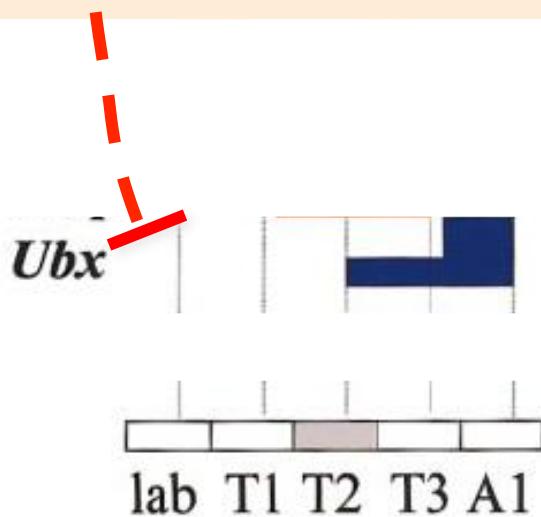
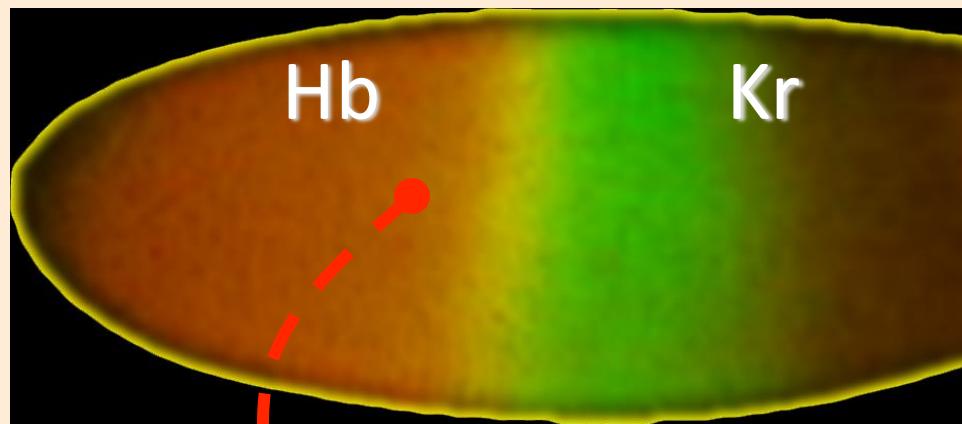
Contrôle spatial

- Gènes Gap



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1



## Contrôle spatial

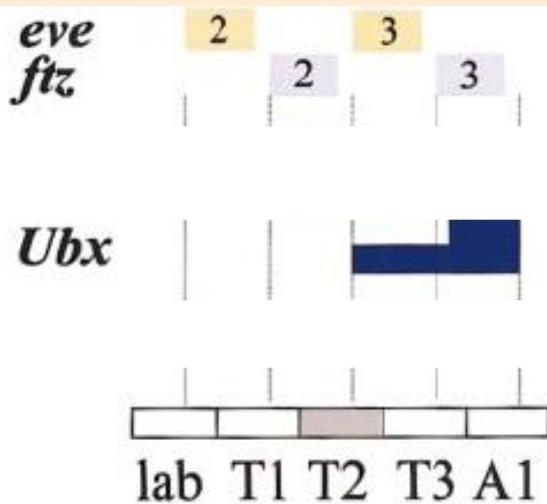
### - Gènes Gap

La frontière antérieure d'expression d'*Ubx* est définie par l'expression de *hb* qui agit comme répresseur d'*Ubx*



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1



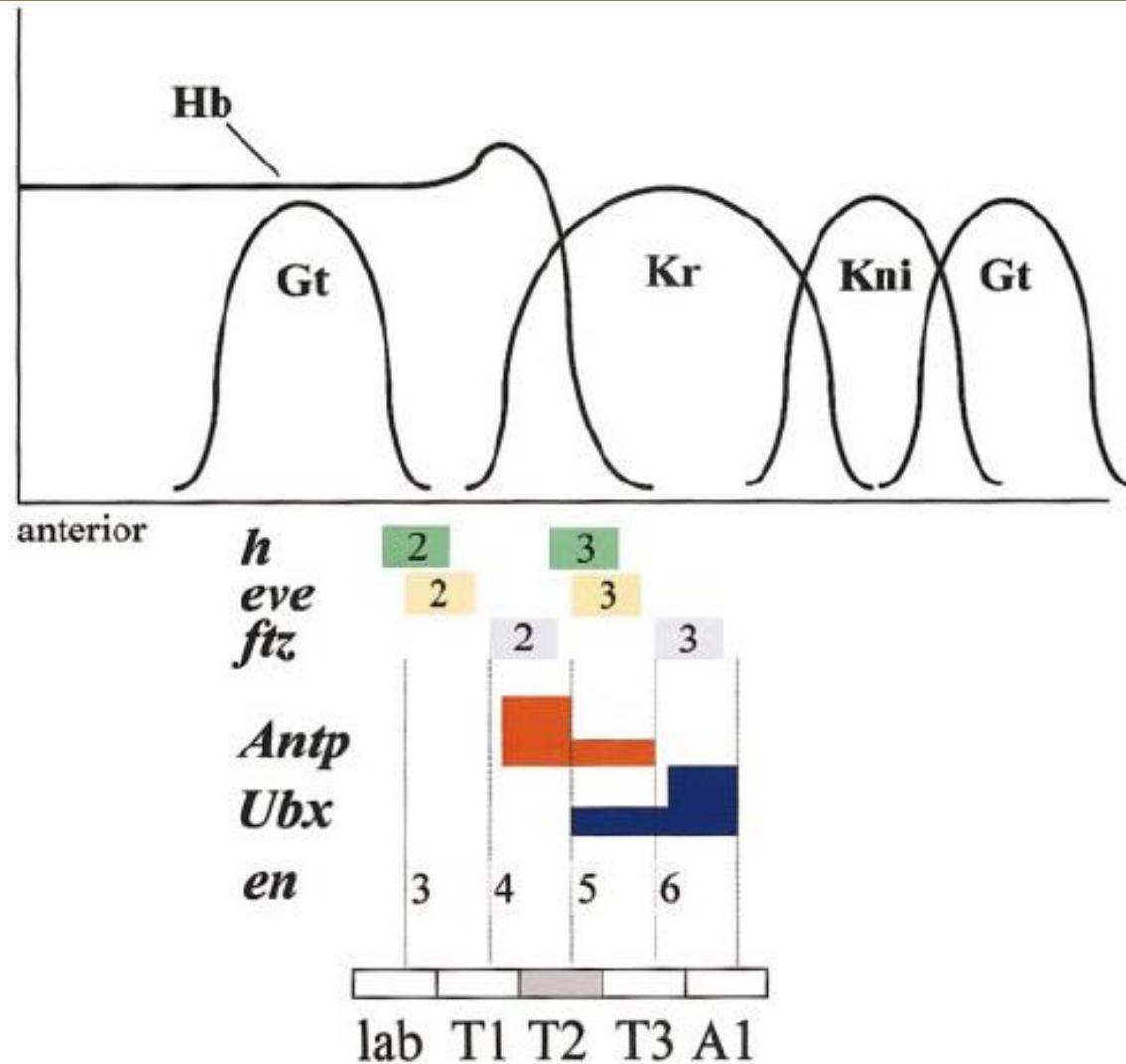
Contrôle spatial

- Gènes Pair rule:  
Activateurs



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1



## Contrôle spatial

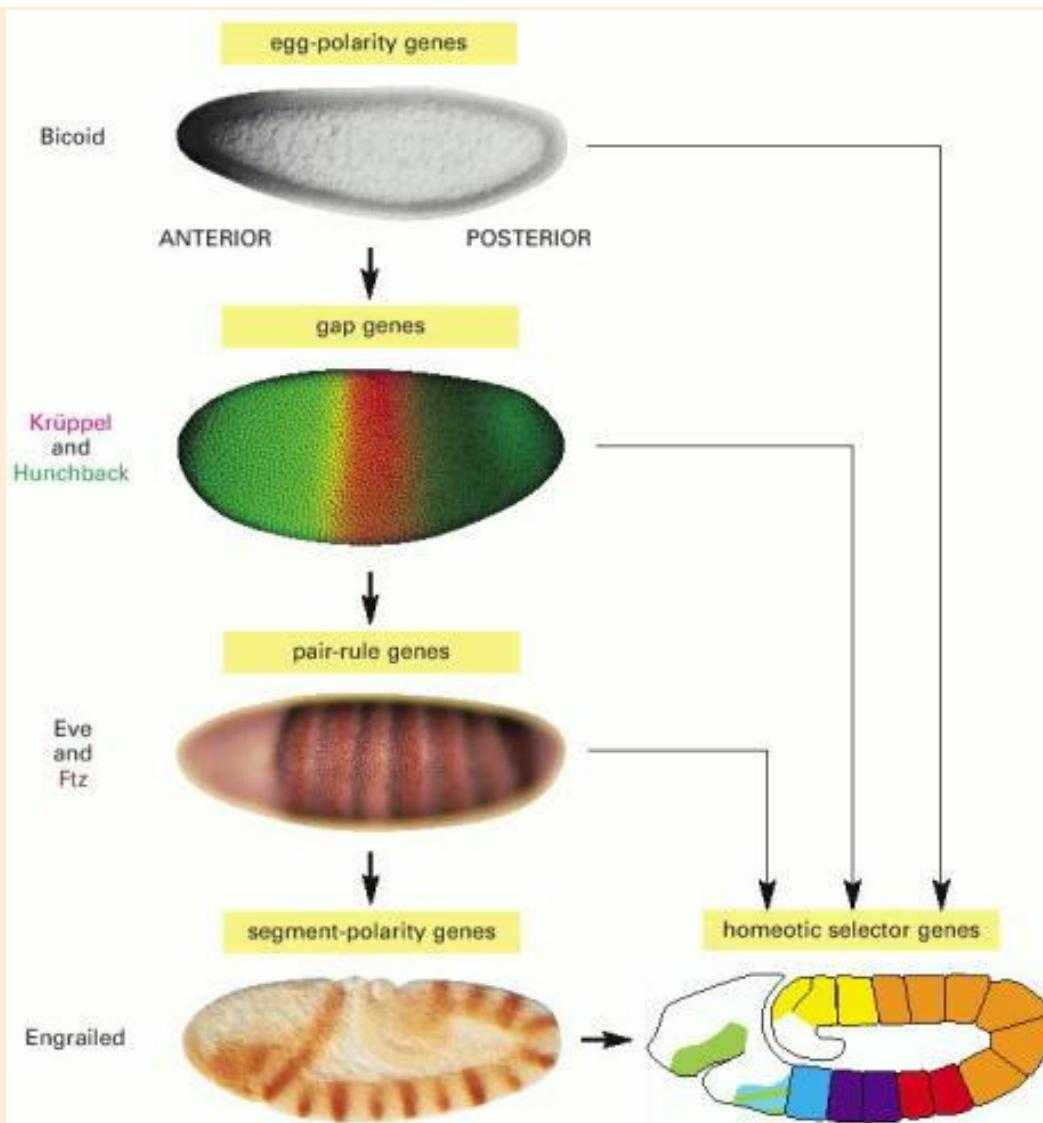
L'initiation de la régulation spatiale est sous contrôle:

- des gènes Gap pour restreindre la frontière antérieure
- des gènes Pair rule pour activer l'expression



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase d'initiation

2.1



## Contrôle spatial

L'initiation de la régulation spatiale est sous contrôle:

- des gènes Gap pour restreindre la frontière antérieure
- des gènes Pair rule pour activer l'expression

FIG. 1. Schematic representation of the Hb, Gt, Kr, and Kni protein gradients in blastoderm embryos (top), and the positions of stripes of the pair-rule genes *h*, *eve*, and *ftz*, the homeotic genes *Scr*, *Antp*, and *Ubx*, and the segment polarity gene *en*. Rows of cells that express *en* mark the anterior-most cells of each parasegment, which is out of register with each segment. The positions of the labial (lab), three thoracic (T1-T3), and first abdominal (A1) segments are shown below.



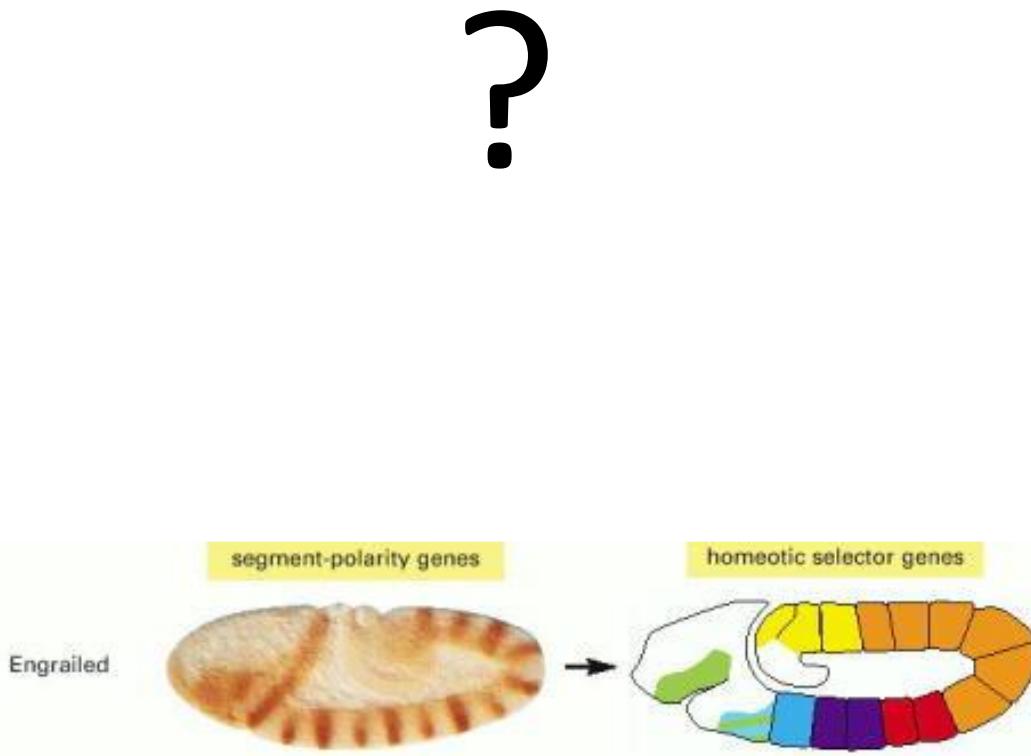
# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase de maintien

2.2

## Contrôle spatial

Les facteurs initiateurs sont exprimés de façon transitoire pendant seulement quelques heures.

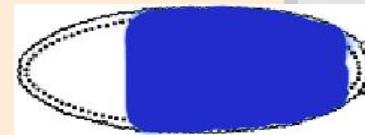
Mais l'expression des gènes homéotiques est maintenue jusque chez l'adulte



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase de maintien

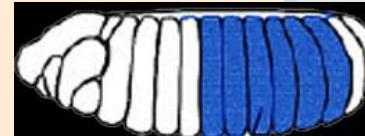


Gradients maternels  
GAP  
Pair Rule



*Exemple: Ubx*

initiation  
(choix)



*Exemple: Ubx*

Maintien  
(mémoire)

Un second système génétique est requis pour le maintien de l'expression des gènes Hox  
=> Gènes des groupes *Polycomb* et *trithorax*

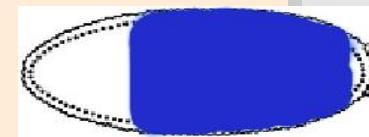


# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase de maintien

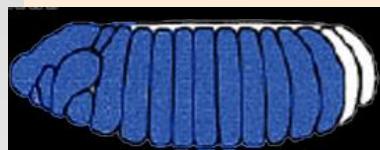
2.2



Gradients maternels  
GAP  
Pair Rule



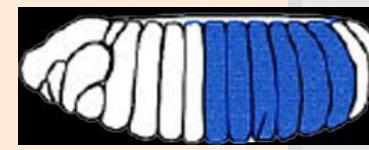
*Exemple: Ubx*



*Polycomb*



*trithorax*



*Exemple: Ubx*

initiation  
(choix)

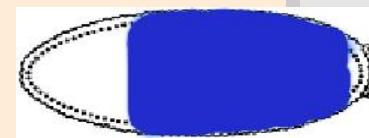
Maintien  
(mémoire)



# Contrôle de l'expression des gènes homéotiques: Phase de maintien



Gradients maternels  
GAP  
Pair Rule



*Exemple: Ubx*

Dissection des séquences régulatrices du gène *Ubx*, éléments *cis* et *trans* régulateurs

Voir TD 5



*Exemple: Ubx*

initiation  
(choix)

Maintien  
(mémoire)



# Initiation et maintien de l'expression des gènes homéotiques requièrent des mécanismes distincts

L'initiation dépend des gradients maternels et de l'expression zygotique des gènes Gap (répresseurs) et Pair rule (activateurs)

Le maintien de l'expression dépend d'un système de régulation composé des activateurs du groupe Trithorax et des répresseurs du groupe Polycomb

Des séquences cis-régulatrices spécifiques, appelées Polycomb Responsive Elements, sont nécessaires au maintien de l'expression des gènes homéotiques des complexes ANT et BX.