



Homéogènes

Homéogène est un néologisme relativement récent dont l'étymologie est évidente : gène et homéo- ; homéo, bien sûr, pour homéotique. Un homéogène serait-il donc un gène homéotique ? Oui et non ! Si le mot « homéogène » était une simple facilité de langage à la mode, il n'y aurait pas de problème. Mais si le mot a été créé, et s'est maintenu, c'est que le besoin se faisait sentir de trouver un nouveau terme : les « homéogènes » comprennent les gènes (ou plutôt des gènes) homéotiques, mais aussi d'autres gènes. Qu'est-ce donc qu'un « gène homéotique » ?

Gène homéotique

Un gène homéotique est un gène qui, lorsqu'il est muté, par perte ou gain de fonction, produit des transformations homéotiques de l'organisme. Qu'est-ce alors qu'une transformation homéotique ? La transformation homéotique est le produit d'une « homéose ». Homéose est un vocable créé par W. Bateson en 1894 [1], d'après l'observation dans la nature d'individus (animaux et aussi plantes) « atypiques ». Bateson observe cependant que les transformations subies par ces spécimens ne sont pas n'importe lesquelles, mais « *qu'une partie est transformée en une autre partie* » (figure 1). C'est ce processus de transformation dans lequel on pourrait dire que la monstruosité respecte des règles que Bateson qualifie d'homéose. La définition donnée par Bateson était volontairement très large. Cette acception large était encore courante dans la littérature scientifique des années 1950, mais pour les biologistes d'aujourd'hui la transformation homéotique est la transformation d'un organe en un organe homologue, au sens de l'homologie sérielle.

La génétique du développement de la drosophile *Drosophila melanogaster*, particulièrement les travaux d'Ed. Lewis [2] ont mis en évidence des gènes homéotiques. Les plus étudiés et les plus importants apparaissent groupés en complexes de gènes sur le chromosome : le complexe Bithorax (BX-C) et le complexe Antennapedia (ANT-C), du nom de mutations « typiques » localisées dans chacun de ces complexes. L'analyse moléculaire de ces gènes homéotiques [3, 4] a révélé que trois d'entre eux, puis bientôt tous les gènes homéotiques des complexes, possédaient un motif semblable commun, qu'on a appelé l'*homeobox*.

Mais attention : si les « principaux » gènes homéotiques de la drosophile sont les gènes des complexes, ce ne sont pas les seuls gènes du développement de la drosophile à présenter une fonction homéotique. D'autres gènes homéotiques sont connus. Ces gènes ne sont pas groupés en complexes dans le génome, ils ne présentent en général aucun motif commun entre eux ni avec les gènes des complexes homéotiques. En fait, l'analyse génétique a montré qu'il s'agit de gènes interagissant avec les gènes des complexes. Parmi eux, on peut noter les gènes dits des groupes *Polycomb* (Pc-G) et *trithorax* (trx-G), qui règlent l'activité des gènes homéotiques des complexes [5].

Un autre exemple important est celui des gènes homéotiques des plantes vasculaires. La génétique du développement végétal a mis en évidence en particulier les gènes responsables de l'identité des pièces florales chez les angiospermes. Ces gènes homéotiques ne sont pas groupés en complexes dans le génome, et ne possèdent pour la plupart d'entre eux pas de motif présentant la moindre similitude avec l'*homeobox*.

Tous les gènes homéotiques ne sont donc pas des gènes à *homeobox*.

Homeobox, homéodomaine

Il est d'usage de réserver le terme d'*homeobox* aux séquences d'acides nucléiques, et celui d'« homéodomaine » à la séquence protéique correspondante. L'homéodomaine est un motif de 60 acides aminés, sur les 300 environ que compte en tout la protéine codée par le gène. Ce motif forme une structure comprenant un « bras » amino-terminal, suivi d'une structure « hélice-boucle-hélice » comprenant trois hélices. L'homéodomaine est le domaine de liaison à l'ADN de la protéine [6].

Très vite, on s'est rendu compte que des *homeobox*, quoiqu'en général moins semblables que celles des gènes des complexes homéotiques entre elles, étaient présentes dans un grand nombre de gènes codant pour des facteurs de transcription chez la drosophile, bien au-delà des seuls gènes homéotiques.

Tous les gènes à *homeobox* ne sont pas des gènes homéotiques.

Gènes *Hox*

Dès la découverte de l'*homeobox*, on a utilisé le motif isolé des gènes des complexes homéotiques de la drosophile comme amorce pour rechercher des gènes semblables chez d'autres espèces animales, et en particulier les mammifères, la souris et l'homme. Les premiers gènes ainsi trouvés chez la souris et l'homme ont été appelés « gènes *Hox* » [7].

S'il existe des gènes à *homeobox* chez les végétaux et chez les champignons, les gènes de type *Hox*, c'est-à-dire possédant une *homeobox* proche de celle découverte chez les premiers gènes de la drosophile, n'ont été identifiés que chez les métazoaires. Aujourd'hui, des gènes *Hox* ont été trouvés chez tous les animaux chez lesquels ils ont été cherchés (sauf

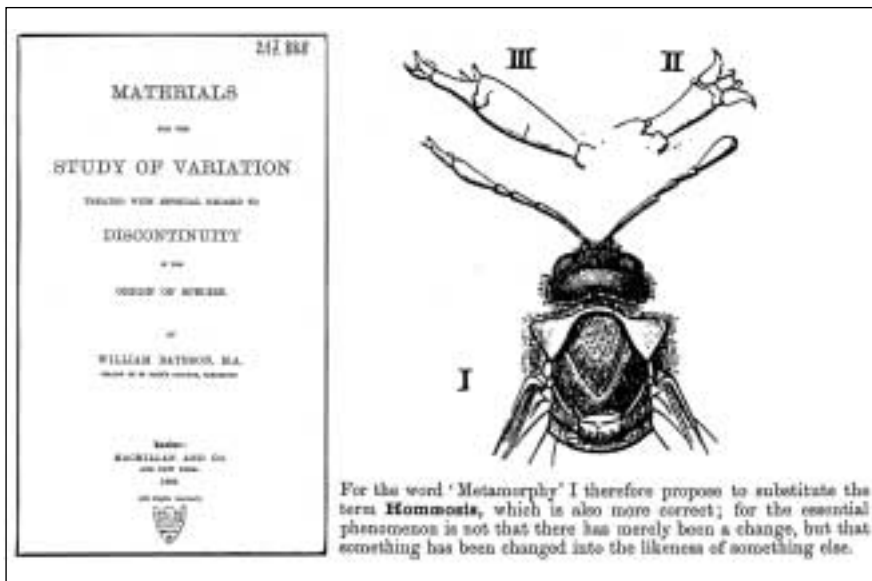


Figure 1. La figure est un montage, représentant la page de titre de l'ouvrage de William Bateson (notez la référence à l'« Origine des Espèces »), la définition de l'homéose, et un exemple de transformation homéotique observée dans la nature chez un insecte diptère. On voit, en particulier d'après la présence d'une griffe à son extrémité, que l'une des antennes de cet insecte est transformée en patte. C'est tout à fait semblable à la mutation Antennapedia obtenue bien plus tard chez la drosophile, que l'on sait aujourd'hui due à une expression anormale du gène Hox Antp.

peut-être les éponges, pour lesquelles les données sont fragmentaires et controversées). Dès lors, il ne convient plus de réserver le terme « gènes *Hox* » aux seuls gènes des mammifères, mais de l'appliquer aux gènes homologues de tous les animaux, y compris les insectes et parmi eux, la drosophile elle-même.

Outre leur similitude de séquence, les gènes *Hox* possèdent chez tous les animaux des propriétés communes : chaque fois que l'étude génétique a pu être réalisée, les gènes *Hox* sont des gènes homéotiques : les mutations de ces gènes conduisent à des transformations homéotiques, chez le poisson, la souris, le nématode aussi bien que chez les insectes. (Presque) chaque fois que l'étude génomique a pu en être réalisée, on a montré que les gènes *Hox* sont apparus groupés en complexes de gènes : c'est le cas chez les insectes, mais aussi chez tous les chordés étudiés (l'amphioxus, les poissons *Danio* et *Fugu*, la souris et l'espèce humaine).

Enfin, dans tous les cas, les transformations homéotiques résultant de la

mutation d'un gène *Hox* sont restreintes à une partie spécifique du corps de l'animal dans l'axe antéro-postérieur. On a donc pu dire que les gènes *Hox* déterminent l'identité des différentes parties du corps selon cet axe. De manière remarquable, l'ordre des gènes dans le complexe de gènes *Hox* est parallèle à celui de leur domaine d'action le long du corps, ce qu'on a appelé la règle de colinéarité [8].

Famille *homeobox*, famille *Hox*

La similitude des *homeobox* signe une parenté évolutive des gènes dans lesquels elle est présente. Les gènes à *homeobox* forment une « famille multigénique », les membres de cette famille sont vraisemblablement issus d'un seul et même gène ancêtre, ayant donné par duplication des « descendants », qui se sont diversifiés. Les méthodes de l'analyse phylogénétique permettent de reconstituer les relations de parenté entre les membres de cette énorme famille. Lorsque cette analyse est réalisée, tous les gènes *Hox*, qu'ils appartiennent

à une même espèce ou à des espèces animales éloignées, sont rassemblés dans un seul groupe monophylétique. Cela signifie que les gènes *Hox* possèdent un ancêtre commun plus proche que celui de l'ensemble des gènes à *homeobox*. Les gènes *Hox* sont donc une classe particulière de gènes à *homeobox*.

Gènes *para-Hox*

Toutefois, cette analyse nous réserve une surprise : si tous les gènes *Hox* font partie de la même famille, on trouve dans la famille des gènes qu'on n'attendait pas là car ils n'ont pas de fonction homéotique.

Deux d'entre eux sont des gènes présents chez la drosophile et d'autres arthropodes. Chez la drosophile, ils sont localisés dans le complexe ANT-C. Ils constituent à peine une exception : de plus en plus de données convergentes font penser que ces gènes étaient primitivement des gènes à fonction homéotique, fonction qu'ils auraient perdue au cours de l'évolution de la lignée des insectes.

Trois autres posent un problème plus difficile : ils possèdent une *homeobox* tout à fait du type *Hox*, sont présents aussi bien chez les arthropodes que chez les chordés, mais ne sont pas localisés dans les complexes *Hox*. L'équipe de P. W. H. Holland (Université de Reading, GB) [9] a montré que chez l'amphioxus ces trois gènes sont groupés en un nouveau complexe de gènes, qu'ils ont appelé « le complexe *para-Hox* ». Ils joueraient dans les tissus issus de l'endoderme un rôle semblable à celui que les gènes *Hox stricto sensu* jouent au cours du développement dans les tissus issus de l'ectoderme et du mésoderme. L'exemple le plus connu de gène *para-Hox* est le gène *caudal* (*cad*) de la drosophile et ses homologues *Cdx* de vertébrés.

Homéogènes

On voit donc que lorsque l'on prononce ou lorsque l'on entend le mot « homéogène », il est important de se demander s'il s'agit de gène homéotique, de gène à *homeobox*, de gène *Hox* ou, pourquoi pas aussi, de gène *para-Hox* ! ■

RÉFÉRENCES

1. Bateson W. Materials for the study of variation, treated with especial regard to discontinuity in the origin of species. London: MacMillan and Co, 1894.
2. Deutsch J, Lamour-Isnard C, Lepesant JA. Le Prix Nobel 95 attribué à Ed. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus: la reconnaissance de la génétique du développement. *Med Sci* 1995; 11: 1625-8.
3. McGinnis W, Levine MS, Hafen S, Kuroiwa A, Gehring WJ. A conserved DNA sequence in homeotic genes of the *Drosophila Antennapedia* and *Bithorax* Complexes. *Nature* 1984; 308: 428-33.
4. Scott MP, Weiner AJ. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax* and *fushi tarazu* loci in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4115-9.
5. Deutsch J. Le contrôle de l'expression des gènes homéotiques par la structure de la chromatine est-il conservé au cours de l'évolution? *Med Sci* 1996; 12: 959-67.
6. Gehring WJ. The homeobox in perspective. *Trends Biochem Sci* 1992; 17: 277-80.
7. Jacob F. L'irrésistible ascension des gènes Hox. *Med Sci* 1994; 10: 145-8.
8. Lewis EB. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 1978; 276: 565-70.
9. Brooke NM, Garcia-Fernandez J, Holland PWH. The ParaHox gene cluster is an evolutionary sister of the Hox gene cluster. *Nature* 1998; 392: 920-2.

* GLOSSAIRE *

Gène homéotique : gène dont les mutations provoquent des transformations homéotiques.

Transformation homéotique : transformation d'un organe ou d'une partie de l'organisme en un organe ou une partie homologue.

Homeobox : partie d'un gène codant pour un homéodomaine.

Homéodomaine : domaine de liaison à l'ADN présent dans certains facteurs de transcription, d'une longueur de 60 acides aminés.

Gène Hox : gène, très généralement à fonction homéotique appartenant à une sous-famille des gènes à homeobox.

Jean Deutsch

Professeur, Développement et évolution, Biologie moléculaire et cellulaire du développement, Cnrs UMR 76 22 et Université Pierre-et-Marie-Curie, 9, quai Saint-Bernard, case 241, 75252 Paris Cedex 05, France.

Remerciements

Aux membres du comité du lexique de la Société Française de Génétique pour leurs remarques avisées. A Jean-Antoine Lepesant pour la figure.

Note

L'amphioxus (ou lancelet) est une bestiole que l'on peut trouver sur les côtes de France. C'est le représentant actuel des céphalochordés, une lignée de chordés présente dès la base du Cambrien (il y a environ 550 millions d'années). L'étude génétique de l'amphioxus permet d'évaluer les gènes « primitifs », dont on peut penser qu'ils étaient présents chez l'ancêtre commun à l'ensemble des chordés.

TIRÉS À PART

J. Deutsch.

10^e Cours Francophone de Biologie de la Peau (COBIP)

**Structure et fonctions
Acquisitions récentes
24-25-26 mars 1999 à Lyon, France**

Le COBIP est un cours francophone de biologie de la peau visant à diffuser régulièrement les acquisitions récentes sur les structures et fonctions de la peau humaine. Il s'adresse aux médecins, pharmaciens, biologistes de toutes spécialités, du secteur public ou privé, aux étudiants.

Contact : Madame Nathalie Jacquet
Inserm Unité 346, Clinique Dermatologique, Pavillon R, Hôpital Édouard-Herriot, 69437
Lyon Cedex 03, France.
Tél. : 04 72 11 02 92 - Fax : 04 72 11 02 90