

## ***L* Le fond de l'œil : l'œil de la drosophile est-il homologue de celui de la souris ?**

### **Homologie des gènes *Pax6* d'homme et de souris et *eyeless* de drosophile**

Il y a un an environ, l'équipe de Gehring à Bâle découvrait la similitude de structure entre le gène *eyeless* (*ey*) de drosophile et les gènes *Pax6* humain et murin [1] (*m/s* n° 2, vol. 8, p. 181). En soi, découvrir une homologie entre un gène de drosophile et un gène de mammifère n'a plus rien maintenant pour nous surprendre. Nous sommes aujourd'hui familiers du bricolage de l'évolution [2] : l'évolution fait du neuf avec du vieux. Certains vont même jusqu'à argumenter que la divergence entre la drosophile et les mammifères n'est pas tellement lointaine à l'échelle génétique : il serait peu vraisemblable qu'un grand nombre de gènes aient pu être créés *de novo* [3].

Plus étonnante est la similitude des fonctions de ces gènes : comme son nom l'indique, le gène de la drosophile *ey* est impliqué dans la morphogénèse de l'œil. Par ailleurs, on a montré que la mutation de *Pax6* est responsable chez les mammifères d'une maladie génétique connue chez l'homme sous le nom d'*aniridia* et, chez la souris, de *small eye*. L'homologie de structure des gènes semble donc s'accompagner d'une homologie de fonction. Pour le coup, cela devient tout à fait surprenant : l'œil composé à facettes des insectes est morphologiquement très différent de celui des vertébrés et il était jusqu'à présent classique de considérer ces deux organes non comme homologues, mais comme le résultat d'une convergence. Ils remplissent la même fonction, sans pour autant avoir une origine évolutive commune.

### **Expression ectopique de *eyeless* chez la drosophile : les yeux hors de la tête**

Récemment, la même équipe de Gehring à Bâle, en utilisant une nouvelle technique sophistiquée de la génétique de la drosophile (*m/s* n° 5, vol. 11, p. 767) a pu induire par la seule expression ectopique du gène *ey* la formation d'yeux surnuméraires dans des endroits aussi divers qu'au niveau des ailes ou sur l'abdomen [4] (*m/s* n° 5, vol. 11, p. 776). Ces yeux ectopiques apparaissent souvent parfaitement normaux, et sont formés de groupes d'ommatidies pleinement différenciées comprenant un jeu complet de cellules photoréceptrices. Dans cette expérience, le gène *Pax6/Small eye* de souris peut se substituer au gène *ey* de drosophile.

Ainsi, non seulement le défaut de fonction de *ey* empêche la formation des yeux, mais à elle seule son expression suffit à déclencher leur formation. Chez la drosophile, le gène *ey* est donc plus qu'un gène indispensable à la morphogénèse de l'œil, c'est le gène clé (*master gene*) de son organogénèse.

### **Les yeux dans la tête**

Ce que nous rappelle aussi cette expérience, c'est que dans les conditions normales, le gène *ey* de la drosophile est exprimé uniquement dans la tête. Cette propriété est certainement utile au bon fonctionnement de l'œil : il est probable qu'il est avantageux pour un animal de rapprocher l'organe photorécepteur de la bouche. Cette propriété aussi est conservée : le gène *Pax6* est exprimé uniquement dans la tête chez la

souris au niveau du système nerveux central, mais pas seulement au niveau des précurseurs oculaires [5, 6].

### **La réception du signal lumineux et sa conversion en signal électrique**

Une telle similitude entre des fonctions génétiques d'organismes si différents est extrêmement forte et, à juste titre, elle a frappé les esprits, comme pour les complexes de gènes homéotiques [7]. Mais on a tendance à oublier que d'autres similitudes entre les yeux de nombreuses espèces animales étaient déjà connues [8].

Tous les métazoaires utilisent le même récepteur de la lumière : c'est une protéine de la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, l'opsine. Contrairement à ses cousins, les récepteurs des bioamines par exemple, l'opsine ne répond pas à un signal moléculaire, mais à la lumière. L'élément photosensible est une molécule de la famille des rétinoïdes, le 11-*cis*-rétinal. Ce chromophore, lié de manière covalente à l'opsine, change de conformation lors de la réception d'un photon (un seul suffit), entraînant un changement de conformation de la protéine transmembranaire. La suite de l'histoire est la suivante : l'opsine transmet le signal ainsi perçu par une voie de transduction dépendant d'une protéine G, comme ses cousins récepteurs à sept domaines. La protéine G ici utilisée est la transducine, dont la particularité est qu'elle utilise, seule parmi les protéines G, le GMP cyclique comme messenger intermédiaire. L'hydrolyse du GMP bloque les canaux sodium et pro-

voque une hyperpolarisation. Le signal lumineux est transformé en signal électrique, qui pourra se transmettre par voie nerveuse [9, 10].

Dans tous les cas connus de photoréception chez les métazoaires, le même type de conversion du signal lumineux en signal électrique est utilisé : le même type de chromophore est lié au même type de protéine, le même type de protéine G utilise le même messager intermédiaire. Il est légitime de penser que l'invention d'un tel système intégré n'a pu se faire deux fois.

Au niveau de la réception du signal lumineux et de sa conversion en signal électrique, tous les photorécepteurs des métazoaires paraissent donc homologues.

### Combien y a-t-il d'homologies génétiques ?

Faisons l'hypothèse forte que *Pax6* est également un gène clef de la morphogenèse de l'œil chez les mammifères (la démonstration expérimentale décisive n'a pas encore été faite). Nous sommes en présence d'une situation où l'analyse moléculaire révèle deux éléments d'homologie importants dans des organes qui remplissent la même fonction dans des espèces très éloignées : un gène clef de la morphogenèse et le système de réception et de transduction du signal.

Comme on l'a vu, la réception et la transduction du signal lumineux nécessitent un système complexe, comprenant un grand nombre de molécules. La synthèse et l'agencement de ces molécules nécessitera un nombre au moins égal de gènes. C'est un système non seulement complexe, mais aussi intégré : chacun des éléments interagit avec au moins un autre élément du système. C'est probablement cette intégration profonde qui a entraîné le fait que lors de l'évolution, ce n'est pas un seul des gènes (par exemple celui de l'opsine), qui a été conservé, mais sans doute tous les gènes du système. Plus même, les interactions entre ces gènes et leurs produits ont elles aussi été conservées. Ainsi ce n'est pas seulement un gène qui a pu être conservé dans l'évolution, ni même une collection

de gènes indépendants, mais tout un nœud d'interactions géniques (un *nexus* dans le sens de Zuckerkandl [3]).

Du côté de la morphogenèse, nous n'avons parlé jusqu'à présent que d'un seul gène : le gène *eyeless/Pax6*. On connaît aujourd'hui d'autres gènes qui interviennent dans la morphogenèse de l'œil de la drosophile. L'un d'entre eux, *sine oculis (so)*, commence à être mieux connu [11]. Comme le gène *eyeless/Pax6*, il contient un motif à homéodomaine de liaison à l'ADN. C'est donc probablement un gène régulateur. On aurait alors affaire à une cascade de régulation opérant dans l'organogenèse de l'œil. On a récemment isolé un orthologue vertébré du gène *so* (cité dans [8]). Il est parfaitement possible que, comme pour le signal lumineux, on se trouve en face d'un *nexus* génique conservé.

La même question posée au niveau des gènes peut maintenant se poser au niveau des *nexus* de gènes. Y a-t-il deux ou plusieurs *nexus* conservés ? Il serait intéressant de savoir s'il existe une interaction génique, par un mécanisme qui reste à déterminer, entre la voie de signalisation lumineuse, et la voie de la morphogenèse oculaire. Une telle intégration conduirait à la formation d'un seul, et non de deux, *nexus* conservés. Il y a tout lieu de penser qu'un tel système intégré serait avantageux, et favorablement sélectionné.

On est donc en droit maintenant de se poser la question : dans quelle mesure l'homologie moléculaire infère-t-elle l'homologie d'organes ?

### Des gènes à l'organe

S'il existe un gène clef de l'organogenèse conservé, et même une cascade de gènes régulateurs conservés, cela ne veut pas dire pour autant que les organes formés sous le contrôle de ces gènes seront nécessairement semblables. Un même gène sélecteur peut mettre en route des programmes différents de morphogenèse. La morphogenèse ne sera pas réalisée effectivement par les gènes clefs, les gènes régulateurs, qui codent pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN, mais par des gènes ef-

fecteurs qui codent pour des protéines « cellulaires » qui vont modifier la forme, la structure, le mouvement des cellules et leurs interactions. Ces gènes effecteurs sont les cibles des gènes régulateurs d'une cascade morphogénétique. Des gènes sélecteurs homologues peuvent mettre en route des programmes différents si leurs gènes cibles sont différents.

Tel est le cas par exemple des gènes homéotiques au cours de l'évolution des insectes. Il est probable que l'ancêtre commun à tous les insectes était aptérygote (dépourvu d'aile), comme le sont aujourd'hui les insectes considérés comme les plus « primitifs ». A une étape de l'évolution, un animal est né, l'insecte ptérygote ancêtre, portant des ailes tout le long du corps, sur chaque segment, comme en témoignent les restes fossiles. Le nombre d'ailes s'est progressivement réduit au cours des âges géologiques, menant aux insectes ptérygotes actuels, qui ne portent d'ailes que sur les deux segments thoraciques postérieurs. Les derniers insectes apparus sont les diptères (moustiques, mouches), qui comme leur nom l'indique ne portent plus qu'une seule paire d'ailes sur le deuxième segment thoracique, la seconde paire étant réduite en balanciers.

Les gènes homéotiques sont conservés structurellement et fonctionnellement chez tous les métazoaires, où ils programment l'identité des différentes parties du corps (*voir* [7]). Les mêmes gènes homéotiques sont présents chez tous les insectes étudiés jusqu'à présent. Plus encore, l'expression des gènes impliqués dans l'identité des segments thoraciques, particulièrement le gène *Ultrabithorax (Ubx)*, est exprimé de la même façon (dans les mêmes segments et au même niveau), dans les segments thoraciques de tous les insectes, des aptérygotes à la drosophile, en passant par les papillons [12, 13]. Cela montre bien que ce qui a changé dans l'évolution de l'aile des insectes, ce ne sont pas les gènes clés sélecteurs d'un programme, mais le programme lui-même, les gènes cibles contrôlés par ce programme et/ou la façon dont ils sont contrôlés par les gènes sélecteurs.

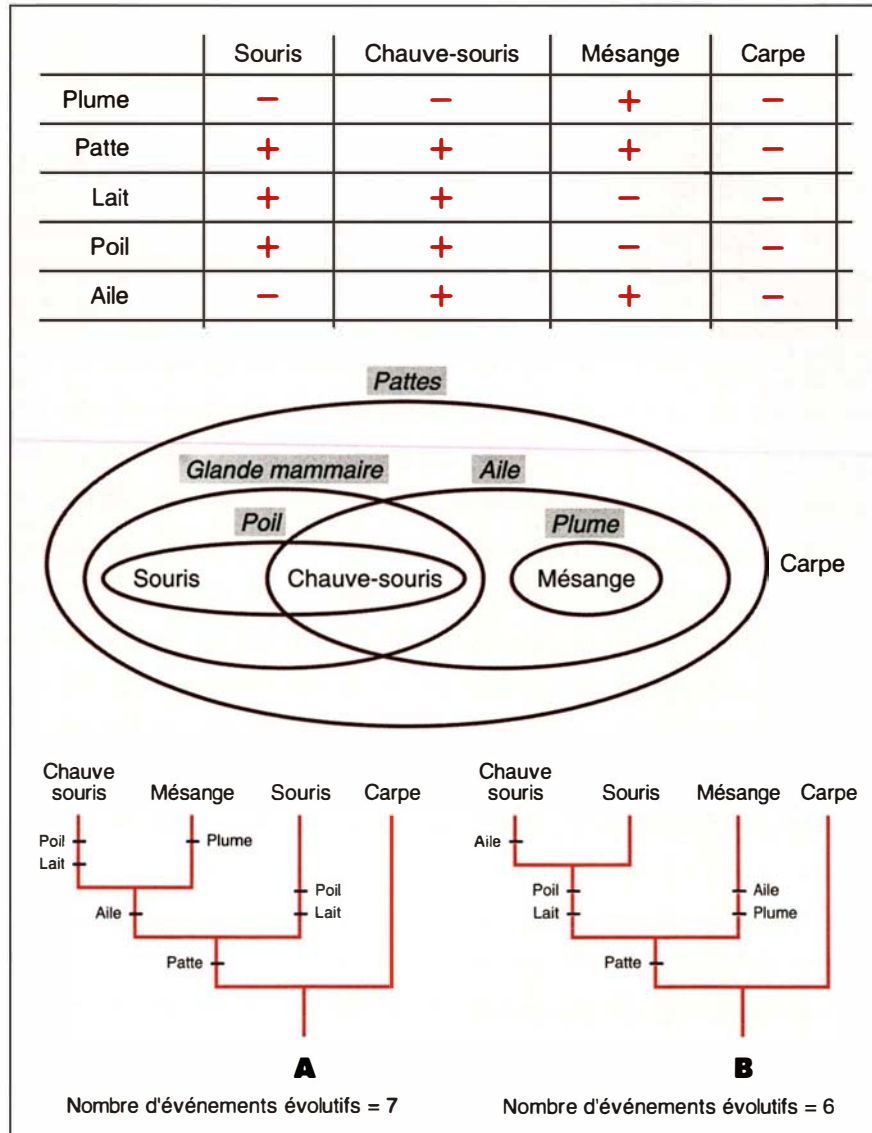


Figure 1. **Les bases de l'analyse cladistique (systématique phylogénétique).** Soit à classer trois espèces : la souris, la chauve-souris et la mésange. La carpe est prise comme groupe extérieur, permettant de « raciner » l'arbre, c'est-à-dire de l'orienter dans le temps. **En haut** : le tableau indique les caractères qui sont utilisés ; + indique la présence du caractère chez l'animal considéré ; - son absence. **Au milieu** : une autre représentation des mêmes données. Pour la construction des arbres, seuls seront retenus les caractères informatifs. On exclut ceux qui sont communs à toutes les espèces à classer (« pattes »), et ceux qui ne sont présents que chez une seule (« plume »). Il reste trois caractères informatifs : « aile », « poil » et « glande mammaire » (= « lait »). **En bas** : deux arbres contradictoires sont possibles. L'arbre B, le plus parcimonieux, comprenant le plus petit nombre d'événements évolutifs, sera retenu. On peut en déduire que le caractère « patte » est une homologie de l'ensemble des tétrapodes et que le caractère « aile » est une convergence, étant donné qu'il résulte de deux événements évolutifs différents.

### Qu'est-ce que l'homologie ?

Il convient de préciser l'acception que l'on donne actuellement au concept d'homologie. En effet, ce concept a été longuement repris et raffiné depuis le travail des anatomistes du siècle dernier. Il a en fait subi deux mutations majeures : tout d'abord, avec Darwin, d'atemporel il est devenu historique ; puis, plus récemment, avec Hennig, d'absolu, il est devenu relatif [14].

Le terme d'homologie a été forgé par Owen en 1848 [15], en reprenant les idées de Geoffroy Saint-Hilaire [16]. Sont homologues deux organes qui ont même situation dans un plan d'organisation, c'est-à-dire même origine embryologique. Darwin, après avoir introduit le concept de descendance avec modification, donne la définition la plus riche de sens : des caractères de deux ou plusieurs taxons sont homologues s'ils sont hérités d'un ancêtre commun. Ainsi l'homologie devient un concept historique. Réciproquement, c'est par l'homologie que l'on peut reconstruire l'histoire.

Tout le problème est maintenant de reconnaître les caractères homologues. C'est là que les idées de Geoffroy Saint-Hilaire et Owen sont toujours intéressantes : elles peuvent aider à repérer les homologies, et, de ce point de vue, sont opérationnelles. Mais, comme le souligne judicieusement Mayr [17], on confond souvent la définition même avec les critères utilisés pour la mettre en pratique.

Si les homologies étaient évidentes à reconnaître, il n'y aurait pas de problème : on pourrait reconstruire sans difficultés l'histoire des organismes vivants. Mais le message est souvent brouillé ; en particulier, toute similitude entre organismes n'est pas obligatoirement héritée d'un ancêtre commun, c'est-à-dire ne provient pas toujours d'un même fait évolutif. On a alors affaire à un cas de convergence. Il est clair que si l'on ne sait pas faire la part entre les homologies et les convergences, on risque de faire de grosses erreurs lors des reconstructions phylogénétiques [18].

C'est à ce moment que l'analyse cladistique est d'un grand secours [14, 18]. En effet, elle permet tout

d'abord de distinguer les informations pertinentes à manipuler, puis de préciser la validité des homologues.

Classer des espèces (ou plus généralement des taxons), c'est réaliser des partitions dans un ensemble. Il faut donc que les caractères utilisés présentent différents états (au moins deux) pour être pertinents. Or, s'il y a deux états, étant donné que le passage d'un état à l'autre s'est fait au cours de l'histoire évolutive, il y a forcément un état « ancestral » (plésiomorphe) et un état « récent » ou « dérivé » (apomorphe). Seul un état dérivé commun à plusieurs espèces peut aider à la classification, car il permet la définition d'un groupe monophylétique, c'est-à-dire d'un taxon constitué par un ancêtre commun et l'ensemble de ses descendants. En revanche, les états ancestraux ne peuvent pas servir à établir les phylogénies.

Un état apomorphe partagé est utile parce qu'il est interprété comme hérité d'un ancêtre commun ; il aurait été acquis une fois, au cours d'un seul événement évolutif. Mais on peut se tromper et interpréter comme homologie ce qui est en réalité une convergence. Les cladistes amènent ici encore un élément de réponse : ce qu'on appelle communément homologie n'est en fait qu'une hypothèse d'homologie, hypothèse qui nécessite confirmation.

Cette confirmation viendra, relativement aux données manipulées, de la construction de l'arbre phylogénétique le plus parcimonieux.

### « Je suis souris, je suis oiseau »

Prenons un exemple simple pour illustrer l'ensemble de cette pratique. Soit à classer trois espèces, une souris, une chauve-souris et une mésange (*figure 1*). La carpe est choisie comme groupe extérieur afin de raciner l'arbre. On peut construire un tableau correspondant aux différents caractères utilisés, en faisant à chaque fois une hypothèse d'homologie.

La présence de plumes ne sert pas pour la classification, étant donné que c'est un caractère dérivé non partagé. Il singularise la mésange, mais sans la rassembler avec un autre animal. La présence de pattes ne sert

pas non plus, étant donné que les trois espèces en ont. En revanche, la présence de lait et de poils rassemble souris et chauve-souris. Mais la présence d'ailes rassemble mésange et chauve-souris. On a donc ici des caractères informatifs, mais contradictoires. Suivant les hypothèses d'homologie faites, on peut construire deux arbres phylogénétiques contradictoires. Il convient donc de choisir. Pour cela, on place sur les deux arbres les événements évolutifs correspondant au passage de l'état ancestral (plésiomorphe) vers l'état dérivé (apomorphe).

Si le premier arbre (A) est le bon, l'acquisition de l'aile correspond à un seul événement évolutif, et les ailes de la mésange et de la chauve-souris sont homologues. Mais les poils et glandes mammaires des souris et chauve-souris correspondent alors à des convergences, étant donné qu'ils proviennent d'événements évolutifs différents. C'est le contraire, évidemment, pour l'autre arbre (B).

C'est maintenant que l'on applique le critère de parcimonie : on va choisir l'arbre qui donne le nombre minimum d'événements évolutifs. Dans le cas envisagé, l'arbre qui rapproche souris et chauve-souris présente un événement évolutif de moins : c'est le plus parcimonieux. L'acquisition de l'aile sera donc maintenant considérée comme une convergence.

Cet exemple simple permet de voir à quel point l'homologie est un concept relatif, et de différents points de vue.

La parcimonie dépend du nombre de caractères considérés. En traitant un nombre de caractères plus important, la répartition des espèces dans l'arbre le plus parcimonieux peut changer. (Ce n'est heureusement pas le cas dans l'exemple de la mésange, de la souris et de la chauve-souris!). L'homologie est donc relative à un ensemble de données.

Elle est également relative à l'ensemble des espèces considérées. Dans le cas étudié, le caractère « pattes » ne présente pas d'intérêt pour cette classification. En revanche, il en aurait s'il y avait plusieurs autres poissons actinoptérygiens à classer. Pourtant nous nous sommes servi des pattes, en regardant s'il y a ou non des ailes.

### Des pattes et des ailes

Le point clé de la discussion est à ce niveau : que signifient réellement les mots « pattes » et « ailes » ? Par pattes, on entend la présence d'une structure squelettique ayant un plan d'organisation précis, le membre chiridien des anatomistes, avec un premier segment humérus/fémur, un deuxième avec un couple radius-cubitus/tibia-péroné... On ne dit rien sur la taille, sur la forme, sur le rôle précis (course, marche, vol, nage...) de ces membres. Une étude à plus grande échelle (celle de l'ensemble des vertébrés, par exemple) permettrait de conclure que, pour les tétrapodes, le membre chiridien antérieur correspond à un caractère dérivé partagé. Quelle que soit leur fonction dans les espèces actuelles, les membres antérieurs sont homologues chez tous les tétrapodes.

Qu'en est-il de l'aile ? Ici, on spécifie un rôle particulier joué par un membre chiridien antérieur, après acquisition de certaines caractéristiques (allongement des doigts chez la chauve-souris, raccourcissement des doigts et perte de certains chez l'oiseau). Comme nous l'avons vu plus haut, les ailes, en tant qu'organes de vol, ne sont pas homologues. On voit donc que les mêmes organes peuvent être interprétés, soit comme des homologies, soit comme des convergences suivant l'échelle et le degré de description auquel on se place : les ailes des oiseaux et des chauve-souris sont homologues si on considère l'ensemble des vertébrés (ce sont des membres chiridiens caractéristiques de l'ensemble des tétrapodes) ou convergents si on se place dans le groupe des tétrapodes (les transformations qui ont fait d'un membre chiridien une aile se sont réalisées au moins deux fois de manière indépendante). Tout dépend donc du niveau taxonomique auquel on se situe.

### Œil pour œil...

C'est exactement le même raisonnement qu'il convient de tenir quand on parle de l'œil. Qu'en est-il de l'œil des vertébrés, de celui des insectes ou des crustacés, ou encore de celui des

céphalopodes, des gastéropodes, des planaires? D'un point de vue anatomique, on a affaire à des structures *a priori* complètement différentes. Pourtant, si on fait bien attention, on retrouve le même problème que celui de la patte et de l'aile.

La lecture des livres d'anatomie [19, 20] est d'ailleurs enrichissante : pour les organes de la planaire ou de la patte, on lit souvent les termes « taches oculaires » (*eye spot*) ou encore organe photorécepteur. Le terme œil spécifie pour beaucoup un organe permettant de réaliser et de traiter au niveau d'un système nerveux central une image complexe. On retrouve donc, si on choisit ces termes, le même cas d'école que ci-dessus. Tous les animaux dont nous avons parlé possèdent des organes photorécepteurs; certains ont des organes photorécepteurs élaborés fonctionnant comme un œil.

Où sont les homologies, et à quel niveau peut-on les lire? Mettons-nous tout d'abord à l'échelle du monde animal, et définissons l'organe photorécepteur comme une structure sensible à la lumière et pouvant transduire le signal sous forme d'influx nerveux. Un tel organe peut au moins servir pour un phototropisme positif ou négatif, en servant à repérer des différences d'éclairement. Il serait organisé par *Pax6* comme gène clé et présente une opsine à 7 segments transmembranaires couplée à une protéine G comme système de transduction. Une telle structure peut alors être considérée comme homologue dans (vraisemblablement) l'ensemble des triblastiques, au moins ceux chez qui *Pax6* a été cloné.

Qu'en est-il maintenant de l'œil *stricto sensu*? Il faut absolument se mettre d'accord sur l'acception que l'on donne à ce terme; il est clair que le paradigme de l'œil est celui des vertébrés dont la fonction essentielle est de percevoir une image qui sera traitée au niveau de l'encéphale [21]. C'est à partir de ce critère que l'on a appelé œil la structure particulière observée chez les insectes. D'ailleurs, pour faire passer la présence des nombreuses ommatidies, on dit souvent « œil composé », par opposition à l'œil simple des vertébrés. Le fait que *Pax6* soit gène clé et que le systè-

me de transduction soit toujours le même implique que l'œil est un organe photorécepteur spécialisé dans la construction d'une image complexe, de la même manière que l'aile est un membre chiroïdien antérieur spécialisé.

Tenons maintenant le même raisonnement que pour l'aile. Mettons-nous à une échelle inférieure, par exemple celle des cœlomates. On peut vérifier sans difficulté que l'œil avec cristallin de la plupart des céphalopodes (seiches, calmars et pieuvres, mais pas le nautilus, par exemple) n'a pas la même structure que celui de l'ocelle des gastéropodes; un tel œil est donc, pour le phylum des mollusques, un caractère dérivé partagé par certains céphalopodes. De même, l'œil à facettes est une caractéristique partagée par les insectes et les crustacés. Il semble que l'œil des myriapodes (mille-pattes) ait été construit indépendamment [22]. Enfin, l'œil des vertébrés est encore différent.

Ces yeux différents correspondent donc à des convergences, comme pour les ailes des oiseaux et des chauve-souris. Et pourtant, ils semblent bien avoir tous comme gène clé *Pax6* [1] ... comme tous les membres chiroïdiens sont organisés par les gènes homéotiques *Hoxd9* à *Hoxd13*!

Ainsi, on ne peut répondre de manière absolue à la question: « L'œil de la drosophile est-il homologue de celui de la souris? » Il en va de l'œil de la drosophile et de la souris comme de l'aile de l'oiseau et de la chauve-souris. Si on le considère en tant qu'« organe photorécepteur », c'est oui, il y a homologie. Si on le considère en tant qu'« œil vrai », structure donnant une image complexe, c'est non, il y a convergence!

Des résultats tout récents ont permis de découvrir que la transducine, que l'on croyait spécifique de la photoréception, intervient aussi dans les récepteurs de l'amertume [23, 24] (*m/s* n° 9, vol. 11, p. 1339). De plus, une mutation de *Pax6* interviendrait dans la perte génétique du nez (*arhinia*) dans l'espèce humaine [6]. L'odorat et le goût sont deux sens très liés. On retrouve donc là le même couple de molécules: transducine et *Pax6*. S'il y a homologie au ni-

veau des interactions génétiques, il est peu probable que quiconque soutiendrait l'idée d'une homologie entre l'œil de la drosophile et le nez de Cléopâtre ■

#### Jean Deutsch

*Maître de conférences. Laboratoire évolution moléculaire, université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 9, quai Saint-Bernard, Case 241, 75252 Paris Cedex 05, France.*

#### Hervé Le Guyader

*Professeur. Laboratoire de biologie cellulaire 4, université Paris-Sud Orsay, Paris XI, Orsay, France.*

#### RÉFÉRENCES

1. Quiring R, Walldorf U, Kloter U, Gehring WJ. Homology of the *eyeless* gene of *Drosophila* to the *small eye* gene in mice and *Anidra* in humans. *Science* 1994; 265: 785-9.
2. Jacob F. *Le jeu des possibles*. Paris, France: Fayard, 1981.
3. Zuckerkandl E. Molecular pathways to parallel evolution. 1. Gene nexuses and their morphological correlates. *J Mol Evol* 1994; 39: 661-78.
4. Halder G, Callaerts P, Gehring WJ. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila*. *Science* 1995; 267: 1788-92.
5. Walther C, Gruss P. *Pax-6*, a murine paired box gene, is expressed in the developing CNS. *Development* 1991; 113: 1435-49.
6. Hanson I, van Heyningen V. *Pax6*: more than meets the eye. *Trends Genet* 1995; 11: 268-72.
7. Jacob F. L'irrésistible ascension des gènes *Hox*. *médecine/sciences* 1994; 10: 145-8.
8. Zuker CS. On the evolution of eyes: would you like it simple or compound? *Science* 1994; 265: 742-3.
9. Plouet J, Dorey C. La transduction visuelle. *médecine/sciences* 1987; 3: 192-7.
10. Chabre O. Une mutation de la protéine *C<sub>wa</sub>* responsable d'hyper- et d'hypofonctionnements endocrines. *médecine/sciences* 1995; 11: 105-8.
11. Serikaku MA, O'Tousa JE. *sine oculis* is a homeobox gene required for *Drosophila* visual system development. *Genetics* 1994; 138: 1137-50.
12. Warren RW, Nagy L, Selegue J, Gates J, Carroll S. Evolution of homeotic gene regulation and function in flies and butterflies. *Nature* 1994; 372: 458-61.

---

13. Carroll SB, Weatherbee SD, Langeland JA. Homeotic genes and the regulation and evolution of insect wing number. *Nature* 1995; 375: 58-61.

14. Hennig W. *Phylogenetics systematics*. Urbana: University of Illinois Press, 1966.

15. Owen R. Report on the archetype and homologies of the vertebrate skeleton. *Br Assoc Rep* 1847; 1846: 169-340.

16. Geoffroy Saint-Hilaire E. *Philosophie anatomique, 1<sup>er</sup> vol. Des organes respiratoires*. Paris: Méquignon-Marvis, 1818.

17. Mayr E. *The growth of biological thought*. Cambridge (USA): Harvard University Press, 1982.

18. Philippe H, Germot A, Le Guyader H, Adoutte A. Que savons-nous de l'histoire évolutive des eucaryotes ? 1. L'arbre universel du vivant et les difficultés de la reconstruction phylogénétique. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : I-XIII.

19. Grassé PP. *Traité de Zoologie*. Paris: Masson, 1961.

20. Brusca RC, Brusca GJ. *Invertebrates*. Sinauer, Sunderland, 1990.

21. Miyashita Y. How the brain creates imagery: projection to primary visual cortex. *Science* 1995; 268: 1719-20.

22. Osorio D, Bacon JP. A good eye for arthropod evolution. *Bioessays* 1994; 16: 419-24.

23. Ruiz-Avila L, McLaughlin SK, Wildman D, *et al*. Coupling of bitter receptor to phosphodiesterase through transducin in taste receptor cells. *Nature* 1995; 376: 80-5.

24. Kolesnikov SS, Margolskee RF. A cyclic nucleotide-suppressible conductance activated by transducin in taste receptor cells. *Nature* 1995; 376: 85-8.

---

TIRÉS À PART

J. Deutsch.