

Modes d'action des protéines Hox : des perspectives nouvelles

Les gènes Hox, acteurs clés du développement, codent pour des facteurs de transcription conservés au cours de l'évolution dont l'activité détermine la diversité de forme et de fonction le long de l'axe antéro-postérieur chez les métazoaires. Depuis la découverte de l'homéodomaine voilà aujourd'hui plus de quinze ans, subsiste le paradoxe de protéines présentant des propriétés intrinsèques de liaison à l'ADN très similaires qui

enclenchent cependant des programmes développementaux parfaitement distincts. Dans cette revue, nous traiterons des mécanismes qui permettent aux différentes protéines Hox d'acquérir des fonctions spécifiques in vivo et discuterons dans quelle mesure les avancées récentes ouvrent des perspectives nouvelles vers une meilleure compréhension du mode d'action des protéines Hox.

Les gènes homéotiques (*Hox*) sont des acteurs clé du développement dont l'organisation en complexe et la fonction ont été remarquablement conservées au cours de l'évolution [1]. Ils codent pour des facteurs de transcription à homéodomaine (HD) responsables de la diversité morphogénétique. Une constante dans la structure des protéines Hox est la présence de l'HD, un motif hélice tour hélice de soixante acides aminés qui constitue leur unique domaine d'interaction avec l'ADN [2, 3]. Présent dans bien d'autres facteurs de transcription que les protéines Hox, l'HD est relativement peu conservé en terme de séquence primaire mais présente cependant une structure tridimensionnelle et un mode d'interaction avec l'ADN très conservés. On remarquera que treize acides aminés strictement conservés définissent une signature propre aux HD des protéines Hox. Sept de ces treize résidus font partie de la troisième hélice, appelée « hélice de reconnaissance » en raison de son interaction avec le sillon majeur de la fibre d'ADN. Une glutamine en position 50 joue un rôle déterminant dans la reconnaissance du motif nucléotidique.

Si la découverte de l'HD, voilà maintenant plus de quinze ans, a permis de poser les bases moléculaires du mode d'action des protéines homéotiques, elle a très vite soulevé la question des mécanismes leur permettant d'acquérir des fonctions spécifiques chez l'animal entier [4]. Les études biochimiques de la liaison à l'ADN ont en effet montré que les HD des différentes protéines Hox, dont l'identité peut dépasser 90 %, se lient tous à une séquence de six paires de bases ayant un cœur de type ATTA. Toutes les protéines Hox présentent donc sinon le même, du moins un potentiel très similaire de reconnaissance nucléotidique *in vitro*. Ces observations semblaient donc paradoxales au regard de la fonction particulière que remplit chacun des gènes *Hox* au cours du développement, paradoxe qui n'est pas encore totalement levé aujourd'hui. Dans cette revue, nous examinons les mécanismes qui permettent de distinguer fonctionnellement les activités des différentes protéines Hox chez l'animal entier. L'essentiel des travaux menés sur la question a porté sur la modulation des propriétés de liaison des protéines Hox à l'ADN, d'autres, moins nombreux et plus

récents, traitent du contrôle de leur fonction transrégulatrice.

Modulation des propriétés de liaison à l'ADN des protéines Hox : formation de complexes hétéromériques

Comme la protéine Hox se lie à l'ADN sans grande spécificité, il a très vite été proposé qu'elles agissent en interaction avec d'autres protéines ou « co-facteurs » et que seuls les complexes hétéromériques soient dotés d'une reconnaissance nucléotidique suffisante pour rendre compte de leur fonction *in vivo* (Tableau I, figure 1A). Le premier gène proposé pour coder pour un co-facteur de protéines Hox a été le gène de drosophile *extradenticle (exd)* [5]. La protéine Exd possède un HD très voisin (71 % d'identité) de ceux du proto-oncogène humain *Pbx1* [6] et des autres membres de la famille, *Pbx2* et *Pbx3*, et *ceh20* de *C. elegans*. L'ensemble constitue la famille Pbc de co-facteurs des protéines Hox. Il est aujourd'hui clairement démontré que les hétérodimères Hox/Pbc se lient à l'ADN de manière coopérative [7]. La formation du complexe ternaire Hox/Pbc/ADN met en jeu des

Tableau I. Gènes candidats pour le contrôle de l'activité des protéines Hox.

Co-facteurs Hox chez la drosophile	Protéines Hox	Homologues vertébrés
Extradenticle (Exd, HD famille TALE)	Lab, Scr, Dfd, Ubx, AbdA	Protéines Pbc
Homothorax (Hth, HD famille TALE)	Lab, Scr, Dfd, Ubx	Protéines Meis et Prep1
Teashirt (Tsh, doigts de Zinc)	Scr, Antp, Ubx, AbdA	Protéines Teashirt
Cap-n-collar (Cnc, domaines bZip)		NF-E2, (TCF11, Nrf1)
Deaf1	Dfd	Deaf1, APT1, Suppressin, CBFA2T1
Lines (Lin)	AbdB	
Apontic (Apt, bZip atypique, liaison ARN)	Dfd, Src	
Splits ends (Spen, motifs RRM, liaison ARN)	Dfd, Antp	Séquence EMBL: AL096858
Protéine phosphatase (PP2A)	Src	PP2ARA PP2ARB
Caséine kinase II (CKII)	Antp	CSNK2A1

Ce tableau résume les propriétés de gènes de drosophile dont la caractérisation génétique et moléculaire suggère une fonction de contrôle de l'activité des protéines Hox. On notera que ces gènes codent pour des protéines dont les propriétés moléculaires sont variées, facteurs de transcription liant l'ADN, protéines liant l'ARN ou encore protéines modificatrices telles que kinase et phosphatase, indiquant une diversité importante dans les modes de contrôle de l'activité des protéines Hox. Certains co-facteurs sont spécifiques d'une protéine Hox, d'autres sont nécessaires à l'activité de plusieurs protéines Hox.

HD: homéodomaine; TALE: three amino acid loop extension; Lab: labial; Src: sex comb reduced; Dfd: deformed; Ubx: Ultrabithorax; Abd: abdominal; Antp: Antennapedia.

interactions de chacun des partenaires protéiques avec la séquence nucléotidique TGATNNATNN ainsi que des interactions protéine/protéine. Dans ce modèle confirmé par l'établissement de la structure tridimensionnelle de certains de ces complexes [8, 9], Pbc contacte les quatre premiers nucléotides alors que la protéine Hox se lie à la partie 3' du site. Les interactions Hox/Pbc impliquent l'HD et un motif YPWM précédant l'HD de la protéine Hox, ainsi que l'HD et la séquence C-terminale adjacente dans Pbc.

Conceptuellement, l'existence de tels complexes offre plusieurs intérêts. Tout d'abord, le complexe a une spécificité de liaison nucléotidique accrue en comparaison des monomères Hox. Ensuite et surtout, des complexes contenant des protéines Hox distinctes reconnaissent des séquences qui diffèrent par la nature des nucléotides NN en position centrale [10]. Ainsi, l'orthologue murin de *lab*, *Hoxb1* possède un élément auto-régulateur (c'est-à-dire contrôlé par la protéine *Hoxb1* elle-même) de vingt paires de bases (pb) et, si l'on

change les deux nucléotides centraux GG en TA, cet élément répond alors à la protéine Dfd [11]. Si ce modèle est séduisant dans son principe, plusieurs observations en illustrent déjà les limites. La première est que des régions régulatrices qui ne contiennent pas de consensus identique ou similaire à ceux décrits ci-dessus reproduisent *in vivo* l'expression de certains gènes comme *Dfd*. Ceci indique que ce consensus ne semble pas être un motif obligé de l'interaction avec les protéines Hox [12]. La seconde concerne un élément *enhancer* du gène *fkf* réglé par l'hétérodimère Scr/Exd [13]. Dans cet élément, les deux nucléotides dits de spécificité sont T et A, identiques donc à ceux de l'élément responsable de l'activation de *Dfd* par l'hétérodimère Dfd/Exd. Enfin, la mutation des deux nucléotides centraux GG en TA, ce qui dans l'*enhancer* de *HoxB1* modifie l'élément répondant à Lab en un élément répondant à Dfd, est sans effet dans le contexte d'un *enhancer* de 550 pb du gène *lab* responsable de l'autorégulation de ce gène dans l'endoderme [14]. Ce dernier cas est particulièrement probant car cet *enhancer* de *lab*, contrairement aux autres éléments de réponse aux protéines Hox, contient un site unique Hox/Pbc.

Dès lors, il est tentant de postuler que d'autres protéines participent aux complexes multiprotéiques Hox/Pbc [15]. De telles protéines ont effectivement été identifiées aussi bien chez la drosophile que chez les vertébrés. Homothorax (*hth*) [16], l'orthologue des protéines Meis de vertébrés et de Prep1 [17], sont des protéines possédant, comme Exd, un HD particulier qui présente trois acides aminés supplémentaires à l'extrémité C-terminale de l'hélice 1 (famille TALE, *three amino acid loop extension*). Ces protéines (*Hth/Meis*) sont capables d'interagir directement avec les protéines des familles Pbc et Hox. L'hypothèse séduisante est que dans un complexe tripartite Hox-Pbc-Meis/Prep1, chaque partenaire contacte l'ADN par son HD et contribue par là à une meilleure spécificité de reconnaissance nucléotidique. L'existence de ce type de complexe a

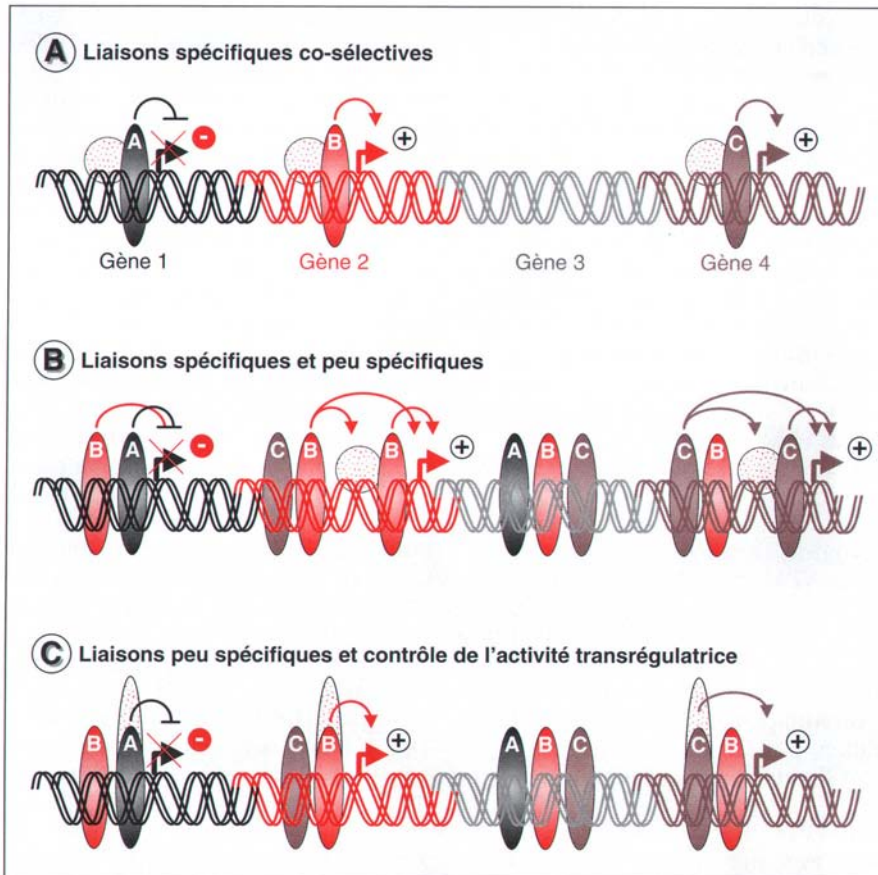


Figure 1. **Modes d'action des protéines Hox.** Trois modèles qui diffèrent par la qualité de la liaison à l'ADN des protéines Hox sont présentés. Afin d'illustrer la manière dont la spécificité fonctionnelle des protéines Hox est acquise dans chacun de ces modèles, quatre gènes dont les propriétés de contrôle par les protéines Hox sont distinctes, sont représentés. Le gène 1 est réprimé par la protéine Hox A. Les gènes 2 et 4 sont respectivement activés par les protéines Hox B et C. Le gène 3 n'est pas réglé par les protéines Hox. **A.** Dans le modèle de liaison spécifique, l'interaction des protéines Hox A, B et C avec un co-facteur leur permet de se lier sous forme d'hétérodimère spécifiquement aux régions régulatrices des gènes 1, 2 et 3 dont ils contrôlent respectivement l'expression. **B.** Dans le cas d'un mode de liaison double, spécifique et peu spécifique, les complexes Hox/co-facteurs se lient à l'ADN suivant les mêmes modalités que dans le modèle A. En revanche, les protéines Hox A, B et C se lient également aux régions régulatrices des gènes 1-4. La liaison des protéines Hox A, B et C en l'absence de sites pour l'hétérodimère Hox-co-facteur A/B/C ne permet cependant pas l'activation. Dans le cas du gène 1, la capacité des protéines Hox B et C de lier les régions régulatrices du gène 1, ainsi que la probable absence de nécessité de co-facteur pour les fonctions répressives des protéines Hox, sont suffisantes pour rendre compte de l'interchangeabilité des protéines Hox dans la répression de gènes cibles. **C.** Dans ce dernier modèle, les protéines Hox se lient à l'ADN de manière peu spécifique. Les spécificités de régulation résultent de l'interaction avec des co-facteurs, dont la fonction n'est plus d'affiner les propriétés de liaison des protéines Hox, mais d'en contrôler les activités transrégulatrices.

été démontrée dans plusieurs cas [18-20]. L'identification de nouveaux cofacteurs de la famille Meis/Hth

ouvre donc des perspectives supplémentaires en termes de dynamique d'assemblage de complexes hétéro-

mériques. La multiplicité et la nature des interactions mises en jeu ainsi que leurs incidences sur le mode d'action *in vivo* des protéines Hox restent cependant encore à élucider.

Faible spécificité de liaison à l'ADN des protéines Hox *in vitro*: est-ce aussi vrai *in vivo*?

La question de la réalité d'une liaison peu spécifique à l'ADN *in vivo* a été abordée au niveau moléculaire pour des protéines à HD, non Hox, impliquées dans les étapes précoces de l'embryogenèse de drosophile [21-23]. Des expériences d'immunoprécipitation de complexes ADN génomique/protéine ont permis de montrer que les facteurs à HD Fushitarazu (Ftz), *Even-skipped* (Eve), *Paired* (Prd) et *Bicoid* (Bcd) se lient aussi bien à proximité de cibles attendues (les gènes de la cascade génique qui segmente l'embryon), qu'à proximité de gènes dont on pense qu'ils ne sont probablement pas des cibles (Actin5C, rosy, adh et hsp70). Il apparaît donc que ces protéines à HD sont associées en de très nombreux sites *in vivo*. L'observation la plus convaincante de ce point de vue est que les séquences des fragments d'ADN immunoprécipités par chacune des protéines reflètent les différences intrinsèques de reconnaissance *in vitro*: Ftz et Eve qui reconnaissent *in vitro* les mêmes motifs nucléotidiques immunoprécipitent les mêmes fragments génomiques; en revanche, la protéine Bcd, dont l'acide aminé en position 50 de l'HD diffère de celui présent dans les protéines Ftz et Eve, ainsi que la protéine Prd, dont les propriétés de liaison à l'ADN *in vitro* sont distinctes de celles de Ftz/Eve et Bcd, immunoprécipitent des fragments qui leur sont propres.

Compte tenu de la conservation de l'HD et de son mode d'interaction avec l'ADN, la conclusion d'une liaison des protéines à HD en de très nombreux sites dans le génome pourrait aussi s'appliquer aux protéines Hox. Les protéines Hox se lieraient à des séquences de type TAAT aussi bien dans des régions régulatrices de gènes cibles que dans des régions

régulatrices de gènes dont l'expression n'est pas sous contrôle homéotique (figure 1B). Ce constat appelle plusieurs commentaires. D'abord, cette observation pourrait rendre compte de la difficulté à identifier des gènes cibles des protéines Hox *in vivo* par des approches d'immunoprécipitation de fragments de chromatine, approche qui constitue pourtant dans son principe la méthode de choix pour identifier des gènes directement réglés [24, 25]. Ensuite, il est intéressant de considérer que la faible spécificité de liaison à l'ADN que les protéines Hox présentent *in vivo* puisse néanmoins avoir une réalité physiologique et recouvrir certains aspects de leur fonction. On remarquera que la plupart des gènes cibles identifiés sont communs à plusieurs protéines Hox et que celles-ci sont capables de se remplacer mutuellement pour réprimer la même cible [26]. Cette interchangeabilité dans la répression (qui n'a pu être observée dans l'activation des gènes cibles) pourrait donc reposer sur la faible spécificité de liaison des protéines Hox et sur l'existence de motifs TAAT répétés dans les régions régulatrices de cibles réprimées (figure 1B). La répression dans de tels cas pourrait simplement résulter d'un encombrement stérique dû à la fixation de protéines Hox sur ces motifs [27]. Enfin, on remarquera que ce mode de liaison peu spécifique co-existe avec un mode de liaison co-sélectif des complexes Hox/Pbc dans les régions régulatrices de gènes cibles. La mutagenèse systématique de ces sites, dans l'*enhancer dpp* par exemple [28-30], a montré que les deux classes de sites contribuent. Il est donc tentant de conclure que les deux modes de liaison des protéines Hox à l'ADN, sous forme monomérique avec une faible spécificité (motif TAAT) et sous forme hétéromérique avec une spécificité accrue (site Hox/Pbx), sont nécessaires au contrôle transcriptionnel des cibles (figure 1B). Une spéculation supplémentaire quant à la richesse en sites TAAT des locus contrôlés est de proposer que ceux-ci servent de « réservoir » pour favoriser localement l'assemblage de complexes multimériques, qui eux assureraient les fonctions régulatrices.

Contrôle de l'activité transrégulatrice des protéines Hox

Si les données discutées dans le chapitre précédent font ressortir que les protéines Hox se lient en de très nombreux sites dans le génome, elles suggèrent également que certaines de ces liaisons n'ont pas d'incidence sur le contrôle transcriptionnel des gènes voisins. Cela souligne l'existence d'un niveau supplémentaire de contrôle qui se situe au niveau de l'activité transrégulatrice des protéines Hox (figure 1C).

Les données les plus significatives en ce sens ont été obtenues en fusionnant certaines protéines Hox au domaine transactivateur de la protéine VP16 chez la drosophile [31]. La première protéine Hox étudiée dans ce contexte a été Ubx dont l'activité détermine une identité abdominale. Dans un mutant *Antp* (Antennapedia), les segments thoraciques postérieurs (T2 et T3) adoptent l'identité du segment immédiatement antérieur (T1). L'expression de Ubx-VP16 chez ce mutant permet de restaurer une identité de type *Antp*, démontrant que Ubx-VP16 peut se substituer à *Antp*. Ainsi, la fusion du domaine activateur de VP16 modifie *in vivo* la fonction homéotique de Ubx en celle de *Antp*. D'un autre point de vue, Ubx-VP16 produit de manière ubiquitaire dans un contexte par ailleurs sauvage, est capable d'activer *Antp* de manière ectopique. Cette observation est intéressante à deux points de vue. Tout d'abord, on sait que la transcription de *Antp* est réprimée par Ubx pendant le développement, et donc l'addition du domaine VP16 ne modifie probablement pas la spécificité de liaison puisque *Antp* reste une cible de la chimère. Elle indique ensuite que l'activité transrégulatrice est inversée, Ubx agissant comme répresseur et Ubx-VP16 comme activateur de *Antp*. La modification intrinsèque du potentiel transrégulateur de Ubx, sans changer sa propriété de liaison à l'ADN, a donc une incidence radicale sur sa spécificité d'action.

Des expériences similaires, réalisées par les mêmes auteurs en utilisant une autre chimère, Dfd-VP16 [12],

démontrent également que la fonction de protéines Hox est modulée au niveau de leur activité transrégulatrice. Dans ce cas, l'incidence sur la spécificité d'action proprement dite n'est pas aussi marquée que dans le cas de Ubx-VP16 au sens ou la chimère Dfd-VP16, à l'inverse de Ubx-VP16, n'acquiert pas l'identité d'une autre protéine Hox. La situation est cependant particulièrement intéressante car l'analyse des mécanismes moléculaires qui permettent l'activité de la chimère a conduit à proposer que Exd module l'activité transrégulatrice de Dfd. Cette conclusion s'appuie sur la comparaison des capacités des protéines Dfd et Dfd-VP16 à activer deux *enhancers* synthétiques contenant l'un un site de liaison pour le monomère Dfd (*enhancer Dfd*), l'autre un site de même affinité mais pour le complexe Dfd/Exd (*enhancer Dfd/Exd*). L'*enhancer Dfd* n'est pas activé par Dfd alors qu'il l'est par Dfd-VP16, indiquant que Dfd se lie à l'*enhancer* mais ne permet son activation qu'en présence du domaine transactivateur VP16. En revanche, l'*enhancer Dfd/Exd* est activé par le complexe Dfd/Exd sans qu'il soit nécessaire que Dfd soit couplé à VP16. Sachant que Dfd et Dfd/Exd ont des affinités identiques pour leurs *enhancers* respectifs, ces résultats indiquent que la protéine Exd facilite le mécanisme d'activation transcriptionnelle. Les auteurs proposent que l'HD de Dfd neutralise un domaine transactivateur localisé dans la partie amino-terminale de Dfd et que le recrutement de Exd lève cette neutralisation. En résumé, ces données sont autant d'arguments en faveur d'un niveau supplémentaire de contrôle mettant en jeu les propriétés transrégulatrices des protéines Hox. Elles ont conduit à proposer que la protéine Exd, dont on sait déjà que le recrutement par les protéines Hox module leur spécificité de liaison à l'ADN, soit également impliquée dans le contrôle de leur activité transrégulatrice.

Gènes impliqués dans le contrôle de l'activité des protéines Hox

La notion de co-facteur, telle qu'elle est aujourd'hui généralement enten-

due, s'applique à une protéine interagissant physiquement avec une protéine Hox pour en modifier les propriétés de liaison à l'ADN. Nous avons vu dans le chapitre précédent que le co-facteur prototype Exd intervient à deux niveaux pour contrôler l'activité des protéines Hox: la reconnaissance de la cible ADN d'une part et le contrôle de l'activité transactivatrice proprement dite d'autre part. La notion de «co-facteur» doit donc être prise au sens large et s'appliquer à toute protéine qui modifie l'activité des protéines Hox, qu'elle en change ou non les propriétés de liaison à l'ADN. Plusieurs candidats, dont l'analyse génétique et/ou moléculaire révèle une fonction de cofacteur de Hox tel que nous venons de le définir, ont été isolés chez la drosophile (Tableau I). Ces candidats agissent à des niveaux et suivant des mécanismes divers.

Certains interagissent directement avec l'ADN des gènes cibles. *teashirt (tsh)* [32, 33] et *cap'n'collar (cnc)* [34], gènes dont la mutation entraîne des phénotypes homéotiques, codent pour des protéines qui présentent des motifs d'interaction à l'ADN, doigt à zinc et bZip respectivement. *Tsh*, exprimé dans tous les segments du tronc, est nécessaire, en combinaison avec les gènes *Hox*, à la définition des identités thoraciques et abdominales [32]. *Cnc* est exprimé de façon beaucoup plus restreinte dans la région antérieure de l'embryon et sa fonction est essentielle à l'acquisition des identités mandibulaires et labiales [35]. La protéine *Deaf1* a été isolée par la biochimie sur la base de sa liaison à une séquence répétée inversée d'ADN indispensable à l'activité d'un élément auto-régulateur du gène *Dfd* [36]. Les mécanismes par lesquels ces trois protéines qui lient l'ADN modulent l'activité des gènes *Hox* restent encore à clarifier.

Deux autres facteurs identifiés par la génétique constituent également de bons candidats. Le gène *lines (lin)*, est nécessaire à la définition par *AbdB* de l'identité du segment A8 chez l'embryon [37]. *Lin* est le seul co-facteur potentiel de *AbdB*, et sa fonction n'est pas requise pour l'activité des autres protéines Hox. Il s'agit d'une

protéine pionnière, dont la fonction biochimique et le mode d'action demeurent inconnus. Le cas du gène *apontic (apt)*, d'abord identifié comme un interacteur génétique de *Dfd* [38], est particulièrement intéressant. En combinaison avec les gènes *Dfd* et *cnc*, avec *Dfd* seul, ou avec *Sex combs reduced (Scr)* et *spalt (sal)*, *apt* spécifie les identités prises par les différents segments de tête de l'embryon. La fonction moléculaire de *Apt*, qui code pour une protéine présentant un motif bZip atypique, a été étudiée pendant l'oogénèse seulement. *Apt* se lie à l'ARN messager du gène *oskar* pour en réprimer la traduction, en association avec la protéine Bruno [39]. Si *Apt* intervenait selon les mêmes modalités moléculaires au cours de la morphogénèse des segments gnathaux, ce serait le premier exemple d'un mécanisme post-transcriptionnel de contrôle de l'activité des gènes Hox. L'identification des cibles moléculaires de la protéine *Apt* dans le contexte de sa fonction homéotique devrait être très informative.

La notion de «co-facteur» pourrait également être étendue à des molécules agissant au niveau post-translationnel, et plus largement encore à des facteurs d'épissage. Il est établi depuis longtemps que les protéines Hox sont mûries par phosphorylation [40]. Deux études récentes ont montré que la caséine kinase II ainsi qu'une sous-unité régulatrice de la sérine-thréonine protéine phosphatase 2A (*dPP2A*) interagissent directement avec des protéines *Antp* et *Scr* respectivement [41, 42]. Dans les deux protéines Hox, des mutations qui miment des états phosphorylés et déphosphorylés modulent les propriétés de liaison à l'ADN *in vitro* et modifient leur fonction *in vivo*.

Il est connu, également depuis longtemps, que les gènes *Hox* sont soumis à épissage alternatif [43]. Récemment, l'importance de l'épissage alternatif comme mode de contrôle de l'activité des gènes *Hox* a été remise à l'ordre du jour par l'identification du gène *split ends (spen)* [44]. L'analyse génétique indique que *Spen* et *Dfd* sont toutes deux requises pour la formation de structures de tête, les sclérites, alors que, *Spen*, *Tsh* et *Antp* répriment conjointement

la formation de structures analogues dans le thorax. La nature moléculaire de la protéine *Spen* qui possède trois motifs de liaison à l'ARN suggère qu'elle puisse être impliquée dans la maturation et/ou l'épissage de messagers dont les produits auraient un rôle dans le contrôle de l'activité des protéines Hox *Dfd* et *Antp*. Une vision plus spéculative serait que *Spen* ait pour cibles les messagers des protéines Hox elle-mêmes.

Conclusions

L'étude de la spécificité d'action des protéines Hox a ces dix dernières années conduit à une production abondante de données décrivant la manière dont une famille de protéines, les protéines *Pbc* modulent les propriétés de liaison à l'ADN des protéines Hox. Cet ensemble de données, solide, est cependant restreint à un mode unique de contrôle de l'activité des protéines Hox, celui de la sélectivité de liaison. Depuis peu, l'idée dominante selon laquelle la spécificité d'action des protéines Hox repose essentiellement sur leurs propriétés de liaison à l'ADN est sérieusement bousculée. Des travaux, certes encore peu nombreux, soulignent l'importance du contrôle de la capacité transrégulatrice des protéines Hox, semble-t-il indépendamment de leur propriété de liaison à l'ADN. Il s'agit d'une avancée conceptuelle notable, en particulier dans le sens où elle intègre le fait que plusieurs cofacteurs ou «candidats cofacteurs» ne modifient apparemment en rien les propriétés de liaison des protéines Hox à l'ADN, et où elle élargit le contexte dans lequel la fonction moléculaire de ces gènes candidats pourra être analysée ■

Remerciements

Les travaux des auteurs de cette revue sont financés par le Cnrs, l'Association pour la recherche contre le cancer (ARC) et la ligue nationale et régionale contre le cancer. Nous remercions Denise Aragnol pour ses commentaires et suggestions lors de la préparation de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Peifer M, Wieschaus E. Mutations in the *Drosophila* gene *extradenticle* affect the way specific homeo domain proteins regulate segmental identity. *Genes Dev* 1990; 4: 1209-23.
2. Mann RS, Chan SK. Extra specificity from *extradenticle*: the partnership between HOX and PBX/EXD homeodomain proteins. *Trends Genet* 1996; 12: 258-62.
3. Passner JM, Ryoo HD, Shen L, Mann RS, Aggarwal AK. Structure of a DNA-bound Ultrabithorax-Extradenticle homeodomain complex. *Nature* 1999; 397: 714-9.
4. Piper DE, Batchelor AH, Chang CP, Cleary ML, Wolberger C. Structure of a HoxB1-Pbx1 heterodimer bound to DNA: role of the hexapeptide and a fourth homeodomain helix in complex formation. *Cell* 1999; 96: 587-97.
5. Chan SK, Ryoo HD, Gould A, Krumlauf R, Mann RS. Switching the *in vivo* specificity of a minimal Hox-responsive element. *Development* 1997; 124: 2007-14.
6. Ryoo HD, Mann RS. The control of trunk Hox specificity and activity by Extradenticle. *Genes Dev* 1999; 13: 1704-16.
7. Mann RS, Affolter M. Hox proteins meet more partners. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 423-9.
8. Rieckhof GE, Casares F, Ryoo HD, Abu-Shaar M, Mann RS. Nuclear translocation of extradenticle requires *homothorax*, which encodes an extradenticle-related homeodomain protein. *Cell* 1997; 91: 171-83.
9. Ferretti E, Marshall H, Popperl H, Macnochie M, Krumlauf R, Blasi F. Segmental expression of Hoxb2 in r4 requires two separate sites that integrate cooperative interactions between Prepl, Pbx and Hox proteins. *Development* 2000; 127: 155-66.
10. Carr A, Biggin MD. A comparison of *in vivo* and *in vitro* DNA-binding specificities suggests a new model for homeoprotein DNA binding in *Drosophila* embryos. *EMBO J* 1999; 18: 1598-608.
11. Walter J, Dever CA, Biggin MD. Two homeo domain proteins bind with similar specificity to a wide range of DNA sites in *Drosophila* embryos. *Genes Dev* 1994; 8: 1678-92.
12. Graba Y, Aragnol D, Laurenti P, *et al.* Homeotic control in *Drosophila*; the *scabrous* gene is an *in vivo* target of Ultrabithorax proteins. *EMBO J* 1992; 11: 3375-84.
13. Graba Y, Aragnol D, Pradel J. *Drosophila* Hox complex downstream targets and the function of homeotic genes. *Bioessays* 1997; 19: 379-88.
14. Capovilla M, Brandt M, Botas J. Direct regulation of *decapentaplegic* by *Ultrabithorax* and its role in *Drosophila* midgut morphogenesis. *Cell* 1994; 76: 461-475.
15. Li X, McGinnis W. Activity regulation of Hox proteins, a mechanism for altering functional specificity in development and evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6802-7.
16. Li X, Murre C, McGinnis W. Activity regulation of a Hox protein and a role for the homeodomain in inhibiting transcriptional activation. *EMBO J* 1999; 18: 198-211.
17. Fasano L, Röder L, Coré N, *et al.* The gene *teashirt* is required for the development of *Drosophila* embryonic trunk segments and encodes a protein with widely spaced zinc fingers. *Cell* 1991; 64: 63-79.
18. Alexandre E, Graba Y, Fasano L, *et al.* The *Drosophila* *teashirt* homeotic protein is a DNA-binding protein and *modulo*, a HOM-C regulated modifier of variegation, is a likely candidate for being a direct target gene. *Mech Dev* 1996; 59: 191-204.
19. Mohler J, Mahaffey JW, Deutsch E, Vani K. Control of *Drosophila* head segment identity by the bZIP homeotic gene *cnc*. *Development* 1995; 121: 237-47.
20. Gross CT, McGinnis W. DEAF-1, a novel protein that binds an essential region in a Deformed response element. *EMBO J* 1996; 15: 1961-70.
21. Castelli-Gair J. The lines gene of *Drosophila* is required for specific functions of the Abdominal-B HOX protein. *Development* 1998; 125: 1269-74.
22. Gellon G, Harding KW, McGinnis N, Martin MM, McGinnis W. A genetic screen for modifiers of Deformed homeotic function identifies novel genes required for head development. *Development* 1997; 124: 3321-31.
23. Lie YS, Macdonald PM. Apontic binds the translational repressor Bruno and is implicated in regulation of oskar mRNA translation. *Development* 1999; 126: 1129-38.
24. Gavis ER, Hogness DS. Phosphorylation, expression and function of the Ultrabithorax protein family in *Drosophila melanogaster*. *Development* 1991; 112: 1077-93.
25. Berry M, Gehring W. Phosphorylation status of the SCR homeodomain determines its functional activity: essential role for protein phosphatase 2A,B'. *EMBO J* 2000; 19: 2946-57.
26. Jaffe L, Ryoo HD, Mann RS. A role for phosphorylation by casein kinase II in modulating Antennapedia activity in *Drosophila*. *Genes Dev* 1997; 11: 1327-40.
27. Kornfeld K, Saint RB, Beachy PA, Harte PJ, Peattie DA, Hogness DS. Structure and expression of a family of *Ultrabithorax* mRNAs generated by alternative splicing and polyadenylation in *Drosophila*. *Genes Dev* 1989; 3: 243-58.
28. Wuellette EL, Harding KW, Mace KA, Ronshaugen MR, Wang FY, McGinnis W. *spen* encodes an RNP motif protein that interacts with Hox pathways to repress the development of head-like sclerites in the *Drosophila* trunk. *Development* 1999; 126: 5373-85.

TIRÉS À PART

Y. Graba.

Samir Merabet
Aurélien Grienenberger
Jacques Pradel
Yacine Graba

Laboratoire de génétique et physiologie du développement, Institut de biologie du développement de Marseille, Cnrs/Inserm/Université de la Méditerranée. Parc scientifique de Luminy, Case 907, 13288 Marseille Cedex 9, France.
e-mail: graba@lcpd.univ-mrs.fr.