

NOBEL 95

PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1995

Le Prix Nobel 95 attribué à Ed Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus : la reconnaissance de la génétique du développement

Jean Deutsch, Claudie Lamour-Isnard,
Jean-Antoine Lepasant

Le prix Nobel de médecine 1995 a été conjointement attribué, lundi 9 octobre, à l'Américain Edward B. Lewis, à l'Allemande Christiane Nüsslein-Volhard, ainsi qu'à l'Américain d'origine suisse Eric F. Wieschaus. Le jury de l'Institut Karolinska de Stockholm les a récompensés pour leurs découvertes concernant « le contrôle génétique du développement précoce de l'embryon ». Le professeur Edward B. Lewis, de l'Institut de technologie de Californie à Los Angeles, est né le 20 mai 1918 à Wilkes-Barre (Pennsylvanie). Christiane Nüsslein-Volhard, membre de l'Institut Max-Planck pour la biologie du développement à Tübingen (Allemagne), est née le 20 octobre 1942 à Magdebourg (Allemagne). Eric F. Wieschaus, qui enseigne au département de biologie moléculaire de l'université de Princeton, est né le 7 juin 1947.

Un prix Nobel pour des travaux sur la drosophile

Il faut remonter à 1946 (Prix Nobel attribué de manière significative un an après Hiroshima à Hermann Muller pour la découverte de l'effet mutagène des rayonnements) et à 1933 (Prix Nobel attribué à Thomas Hunt Morgan, Calvin Bridges et A. H. Sturtevant) pour trouver un Prix Nobel attribué à des travaux ayant pour modèle biologique la drosophile. Le premier cité était d'ailleurs, lui aussi, un élève de Morgan, et tous quatre avaient publié ensemble en 1915 le livre « fondateur » de la génétique *The me-*

chanism of Mendelian heredity qui résume leurs travaux, établissant ce qu'on a appelé « la théorie chromosomique de l'hérédité ». On peut légitimement remonter à ces mêmes grands noms pour rechercher l'origine intellectuelle des travaux qui sont aujourd'hui couronnés. T. H. Morgan avait une formation d'embryologiste, et a toujours été intéressé par les rapports entre la génétique et l'embryologie, sujet sur lequel il écrivit dès 1934. Ed Lewis, le plus âgé des généticiens aujourd'hui couronnés, fut l'élève de Sturtevant, auquel il a d'ailleurs succédé comme titulaire de la chaire de biologie qui porte le nom de Thomas Hunt Morgan au California Institute of Technology à Pasadena (CA, USA).

Ed Lewis et les gènes homéotiques

Le problème auquel s'est attaqué Ed Lewis est précisément celui-là : quels sont les rapports entre génétique et embryologie ? Et même, y a-t-il seulement un rapport possible entre ces deux disciplines de la biologie ? Si, aujourd'hui, l'idée qu'on puisse décrire le développement d'un organisme en terme de programme génétique est généralement acceptée, la situation était radicalement différente au cours des années 1940 et 1950, époque à laquelle Ed Lewis a commencé ses travaux. Pour la plupart des biologistes, et parmi eux des embryologistes des plus éminents, la génétique n'avait tout simplement rien à dire sur le développe-

ment de l'embryon. La génétique elle-même semblait leur donner raison puisque, pour le généticien, le génotype est identique dans toutes les cellules, somatiques et germinales de l'embryon, et se maintient inchangé au cours du développement. Pour l'embryologiste, au contraire, le développement est un changement continu, une succession d'événements de détermination et de différenciation cellulaires et tissulaires. Les biologistes « sérieux » laissaient les généticiens s'occuper de questions mineures, telle la couleur des yeux de la drosophile. Convaincu que la génétique avait quelque chose à apporter à l'étude du développement, Ed Lewis a appliqué à ce domaine la démarche du généticien : si les gènes interviennent dans le processus du développement, il doit exister des *mutants* de développement. Comment trouver, s'ils existent, de tels mutants ? Ed Lewis s'est alors inspiré des observations d'un des plus remarquables biologistes anglais du tournant du siècle, William Bateson.

W. Bateson était naturaliste... et généticien. En dehors de ses propres travaux de génétique animale (et humaine déjà !), c'est en effet lui qui a traduit et introduit en Grande-Bretagne les travaux de Mendel. Cet homme remarquable avait publié un ouvrage consacré à l'étude des variations observées dans la nature. Il remarquait que les changements qu'on peut trouver dans le plan d'organisation des animaux ne sont pas n'importe lesquels,

PRIX NOBEL 1995

mais concernent des organes homologues. Il nomme « homéose » ce phénomène, qu'il observe dans une grande variété d'espèces, dont déjà des diptères ! L'ouvrage de Bateson est publié en 1894, avant la « redécouverte des lois de Mendel », et il n'y est pas question de mutations.

Pour Ed Lewis, il ne fait pas de doute que les « transformations homéotiques » de Bateson sont des mutations. En recherchant parmi les nombreux mutants à phénotype « morphologique » induites par T. H. Morgan et ses disciples, il en trouve en effet que l'on peut interpréter comme résultant d'une transformation homéotique. L'un d'entre eux, mutant dans un gène appelé *Ultrabithorax* (*Ubx*) attire son attention. La drosophile, en bon diptère, ne possède qu'une paire d'ailes, au contraire de la plupart des insectes, qui en possèdent deux. C'est que l'aile postérieure est « réduite » en balancier. Dans le mutant *Ubx*, la taille du balancier est augmentée, et il porte certains organes sensoriels caractéristiques de l'aile. On peut donc penser qu'on a là une transformation homéotique partielle d'un organe (le balancier) en un organe homologue plus antérieur (l'aile).

Lewis entreprend alors, en utilisant la mutagenèse artificielle découverte par H. Muller, la sélection systématique de mutations à effet homéotique chez la drosophile. Et il en isole un grand nombre, ce qui constitue en soi un résultat tout à fait remarquable. Ed Lewis franchit alors un pas considérable. Chez la mouche, bien que la morphologie globale de la larve (l'asticot) et celle de l'adulte soient très différentes, le plan général du corps est conservé : on reconnaît chez la larve une tête, un thorax, un abdomen ; les trois segments thoraciques de larve correspondent aux trois segments homologues chez l'adulte, etc. Les deux morphogénèses qui se produisent chez les insectes holométaboles, la morphogénèse embryonnaire qui conduit à la larve, et la morphogénèse pupale qui conduit à l'adulte, sont dites « isomorphes ». Partant de là, Lewis se pose la question de savoir si les mêmes gènes ne seraient pas à l'œuvre au cours des deux processus. Certains des premiers mutants, isolés sur la base d'un phénotype adulte, sont dominants, et l'homozygote est létal. Lewis recherche la phase de létalité de ces mutants : c'est la fin de l'embryogenèse. L'observation de ces embryons létaux permet de voir qu'ils présentent eux aussi des transfor-

mations homéotiques, homologues de celles observées chez adulte. Dès lors, il devient possible de rechercher des mutants de développement, non plus seulement sur un phénotype adulte, mais sur le phénotype d'embryons létaux. Cette idée aura une influence épistémologique profonde. En attendant, cela permet à Lewis d'enrichir considérablement sa collection de mutants.

Ed Lewis publie en 1978 dans la revue *Nature* [1], un important article, qui synthétise l'apport de nombreuses années de recherches. Plusieurs dizaines de mutations affectant l'identité des segments compris entre le troisième segment thoracique et l'extrémité de l'abdomen ont été isolées. Elles peuvent être classées en une douzaine d'éléments génétiques. L'analyse génétique montre que toutes ces mutations sont groupées sur un petit morceau du chromosome 3, en un complexe de gènes, le *complexe bithorax* (*BX-C*). Lewis définit la « règle de colinéarité » : ces éléments génétiques sont disposés linéairement sur la carte génétique dans le même ordre que le sont les segments qu'ils déterminent le long de l'axe antéro-postérieur du corps de l'animal ! Lewis propose un modèle, qui repose sur une combinatoire de l'action de ces éléments génétiques. C'est ce « code homéotique » qui déterminerait l'identité des différentes parties du corps. Enfin, Lewis discute des implications évolutives de son modèle : il propose que les gènes du complexe seraient issus par duplications successives d'un même gène ancêtre. Ce même complexe génétique serait à l'œuvre dans la définition du plan du corps de tous les arthropodes et aurait pu jouer un rôle dans l'évolution de ce phylum.

La suite de l'analyse génétique [2], et l'analyse moléculaire à laquelle Ed Lewis a lui-même participé [3], ont montré que le *complexe bithorax* ne contenait que trois gènes au sens strict, c'est-à-dire des séquences d'ADN transcrites et traduites : les gènes *Ultrabithorax* (*Ubx*), *abdominalA* (*abdA*) et *AbdominalB* (*AbdB*). Les autres éléments génétiques mis en évidence précédemment par Ed Lewis sont des éléments de régulation.

Toutefois, on connaît le succès de la plupart des conclusions et prédictions du modèle de 1978 : (1) Thomas Kaufman, et ses collaborateurs de l'Université d'Indiana (USA) et Walter Gehring et ses collaborateurs du Biozentrum de Bâle (Suisse), ont mis en évidence chez la drosophile un se-

cond complexe de gènes homéotiques, voisin du premier sur le chromosome 3, le *complexe Antennapedia* (*ANT-C*), qui définit l'identité des segments les plus antérieurs. La règle de colinéarité s'étend à ce second complexe. (2) L'analyse de l'expression des gènes homéotiques a montré que l'identité des différents segments résulte bien de leur activation différentielle le long de l'axe antéro-postérieur de l'animal. (3) Par l'analyse génétique, des complexes homéotiques ont été découverts chez d'autres insectes : le papillon *Bombyx mori* (le ver à soie) et le coléoptère *Tribolium castaneum*. (4) Enfin, *last but not least*, M. Scott, de l'Université de Boulder (CO, USA) [4], et simultanément W. McGinnis, dans l'équipe de W.J. Gehring [5] découvrent l'homéoboîte, motif moléculaire commun à tous les gènes homéotiques (*m/s* n° 5, vol. 2, p. 283). Cela confirme l'hypothèse d'une origine évolutive commune des gènes homéotiques de la drosophile. Très vite, ce motif est retrouvé dans un grand nombre de gènes, chez un grand nombre d'espèces animales (*m/s* n° 5, vol. 7, p. 508) [6].

Au moment où il reçoit le Prix Nobel, Ed Lewis a 77 ans. Tout en assumant des responsabilités dans la définition de la politique scientifique américaine, Ed Lewis est toujours un scientifique actif. Dernièrement il s'est consacré à l'analyse de la séquence complète (300 kb) du *complexe bithorax* de *D. melanogaster* [7] et de la structure génomique de celui d'une drosophile assez distante dans l'évolution, *Drosophila virilis*.

C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus : une hiérarchie de gènes déterminant le développement précoce

À l'époque où E. Lewis publie la synthèse de ses recherches sur les mutations homéotiques, C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus entreprennent à l'EMBL à Heidelberg un projet ambitieux fondé sur une idée simple. Il s'agissait de rechercher de façon systématique tous les gènes requis, en amont des gènes homéotiques, pour mettre en place l'organisation spatiale de l'embryon de drosophile et sa subdivision en segments. Ce projet, qui se situait dans la même ligne de pensée que les travaux d'E. Lewis, supposait une foi sans faille dans la puissance de la méthodologie génétique. En effet l'approche expérimentale consistait à isoler, à une grande échelle, des mutations létales embryonnaires récessives.

Depuis le début des années 1970 plusieurs groupes avaient entrepris la recherche de tels mutants mais C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus introduisent deux avancées conceptuelles fondamentales par rapport à ces premiers cribles. L'une est de ne prendre en compte que les seules mutations qui altèrent spécifiquement le profil de segmentation de l'embryon. Cela autorise la classification et l'interprétation des phénotypes létaux par rapport à l'embryon considéré comme une unité globale de développement ou par rapport aux segments qui en composent les unités élémentaires. L'autre est de chercher à regrouper les mutations en grandes classes de phénotypes en observant les altérations de la cuticule sécrétée par l'épiderme en fin d'embryogenèse. Ce crible permet de déceler par une simple observation au microscope toutes les modifications, mêmes subtiles, de la morphologie et du nombre des segments. Il devient possible d'examiner et de classer des milliers de lignées mutantes, et C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus peuvent ainsi identifier très rapidement [8] les trois grandes classes de mutations à effet zygotique qui perturbent le schéma de segmentation de l'embryon : les mutations des gènes cardinaux (*gap genes*) entraînent la délétion de larges régions de l'embryon, comme le thorax pour *hunchback* ou l'abdomen pour *knirps*; les mutations des gènes de « parité segmentaire » comme *evenskipped* conduisent de manière inattendue à l'absence d'un segment sur deux ; des mutations des gènes de « polarité segmentaire » comme *hedgehog* entraînent des délétions et des duplications en miroir à l'intérieur des segments [9].

Leurs résultats indiquent clairement qu'un nombre très limité de gènes contrôlent l'élaboration du schéma corporel de l'embryon. De plus et surtout, C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus proposent un cadre conceptuel entièrement nouveau : ils situent l'action de chacun de ces gènes à un niveau hiérarchique précis dans le déroulement des premières étapes du développement. Cette notion de hiérarchie introduit dans la génétique du développement la notion du temps, indispensable à toute description de l'embryogenèse [10-12]. La suite logique de leur travail a été d'identifier les gènes situés en amont des gènes de segmentation, ceux qui, actifs

chez la mère au cours de la formation de l'œuf, contrôlent, par l'intermédiaire de l'information génétique ainsi déposée dans l'ovocyte, l'action coordonnée dans l'espace et dans le temps des gènes zygotiques. C. Nüsslein-Volhard, E. Wieschaus et leurs collaborateurs reprennent la recherche systématique, déjà entamée auparavant par d'autres groupes, dont celui de Madeleine Gans au Centre de Génétique Moléculaire de Gif-sur-Yvette, chez laquelle E. Wieschaus a séjourné, de mutations dites à effet maternel qui altèrent le profil de segmentation des embryons issus de mères mutantes homozygotes. Cela les conduit à identifier quatre nouveaux groupes de gènes qui contrôlent la mise en place, au cours de l'ovogénèse, de l'information de position nécessaire à la « prédétermination » des deux axes de polarité de l'embryon, l'axe antéro-postérieur et l'axe dorsoventral. Si la contribution de la mère au développement de l'embryon de drosophile est essentielle, il est clair à nouveau qu'un nombre limité de gènes sont mis en jeu. Dès lors, on peut considérer que les principaux niveaux hiérarchiques sont identifiés, depuis les gènes qui définissent au niveau maternel les coordonnées spatiales du futur embryon jusqu'aux gènes homéotiques qui déterminent l'identité des segments, en passant par les gènes de segmentation qui contrôlent leur mise en place. Sans qu'il soit possible d'affirmer que ces mutagenèses extensives, fondées uniquement sur un critère de létalité, aient permis d'identifier tous ces gènes, de simples considérations statistiques sur la fréquence d'obtention des mutations permettent d'affirmer que leur nombre est limité à moins d'une centaine sur les quelques dizaines de milliers que doit renfermer le génome de la drosophile.

L'impact de ces travaux est énorme et immédiat. Les possibilités qu'offre alors la drosophile de cloner tout gène (ou presque) identifié par une mutation et de le réintégrer dans le génome par transformation de la lignée germinale ouvrent la porte à une intense période d'études moléculaires et génétiques du mode d'action des gènes maternels et des gènes de segmentation. De très nombreux laboratoires vont y participer, et ceux de C. Nüsslein-Volhard à l'Institut Max Planck de Tübingen et d'E. Wieschaus à l'Université Princeton vont jouer un rôle de premier plan. Comme dans le cas des gènes homéotiques, l'analyse mo-

léculaire confirmera, en le précisant, le modèle proposé à partir des seuls résultats génétiques. Pour la première fois une image totalement cohérente du contrôle génétique de la construction d'un embryon et de la mise en place de l'architecture du futur adulte au cours des toutes premières étapes du développement embryonnaire devient disponible.

L'importance de ces découvertes pour l'ensemble de la biologie

Au-delà de leur apport essentiel pour la compréhension des mécanismes de développement, les travaux d'Ed. Lewis, C. Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus ont engendré des prolongements fondamentaux dans des domaines variés et à différents niveaux de la biologie. En effet, les processus du développement révélés par leurs études mettent en jeu une grande variété de mécanismes qui ont pu être analysés chez la drosophile, en conjuguant les approches génétique et moléculaire.

Ainsi, de nombreux gènes régulateurs, maternels et zygotiques, impliqués dans l'établissement de l'axe antéro-postérieur de l'embryon codent pour des facteurs de transcription. Les données concernant les phénomènes de coopération complexes impliquant ces facteurs ont permis des avancées importantes dans la compréhension du mode d'action de différentes classes de facteurs de transcription.

De même, les études concernant la régionalisation dans l'embryon de transcrits (*bicoid* au pôle antérieur, *nanos* et *oskar* au pôle postérieur) et de protéines (*Vasa* au pôle postérieur, *Staufen* aux deux pôles) éclairent d'un jour nouveau les mécanismes, encore très mal compris, contrôlant le transport et la localisation des macromolécules.

L'établissement de l'axe dorso-ventral, la spécification des régions terminales de l'embryon et celle du plan d'organisation intrasegmentaire, dépendent d'interactions cellulaires. Certaines des voies de transduction de signal mises en œuvre se sont révélées étonnamment conservées depuis la divergence entre les vertébrés et la drosophile. Ainsi, la voie de transduction activée ventralement dans les embryons conduit à la translocation nucléaire et à l'activation d'un facteur de transcription, *Dorsal*, appartenant à la famille Rel, selon un mécanisme très voisin de celui qui conduit chez les vertébrés à la translocation nucléaire du complexe NF-kB [13]. De même, l'activation du ré-

cepteur tyrosine kinase Torso aux pôles de l'embryon fait intervenir les intermédiaires Ras, Raf, Mek1 et MAPK décrits chez les mammifères [14, 15]. Les études réalisées chez la drosophile ont permis de préciser les relations entre ces différents partenaires, et de révéler la participation d'autres intervenants, comme la protéine Sos, activatrice de Ras, dont le gène a pu, grâce aux similitudes qu'il présente avec le gène de drosophile, être identifié chez les vertébrés.

L'établissement de la polarité intrasegmentaire dépend de phénomènes de signalisation cellulaire à courte et longue distances, qui mettent en jeu deux protéines sécrétées, Wingless et Hedgehog [9]. La première appartient à la famille de protéines de signalisation Wnt1, bien connues chez les vertébrés pour leur rôle dans de nombreux événements de détermination et de morphogénèse. La seconde était inconnue, mais a pu être identifiée, grâce à sa similitude avec la protéine de drosophile, chez tous les vertébrés où elle a été recherchée (xénope, poisson-zèbre, poulet, souris...). Elle y joue un rôle fondamental dans des événements d'induction embryonnaire comme la ventralisation du tube neural, l'induction du sclérotome et la polarisation du membre. Très récemment, la protéine Hedgehog a également été mise en cause chez le poulet dans la détermination précoce de l'asymétrie droite-gauche. En outre, des gènes dont les produits participent aux voies de signalisation de Wingless et Hedgehog chez la drosophile sont recherchés activement chez les vertébrés, et souvent trouvés (*dishevelled*, *patched*...). Enfin, certains phénomènes de signalisation initiés par Hedgehog pourraient dépendre d'un relais constitué par une protéine de la famille des TGF β , BMP2 (*bone morphogenetic protein-2*) chez les vertébrés et Decapentaplegic chez la drosophile.

Les quelques exemples qui viennent d'être décrits illustrent les possibilités offertes par la mise en évidence de systèmes homologues chez les vertébrés et la drosophile, qui, outre l'intérêt qu'ils présentent pour l'étude de l'évolution, permettent d'enrichir et de compléter les connaissances qu'on a de ces systèmes dans les différentes espèces.

La découverte des gènes homéotiques chez la drosophile a amené celle de l'homéoboîte. La découverte de l'homéoboîte a amené la découverte des gènes

homéotiques chez les vertébrés, en premier lieu chez la souris et dans l'espèce humaine. Cette conservation de la structure de motifs génétiques sur une période évolutive aussi grande paraissait déjà surprenante (les arthropodes et les chordés avaient déjà divergé cambrien, il y a plus de 500 millions d'années). La mise en évidence de la fonction homéotique des gènes *Hox* des mammifères a été encore plus étonnante [10, 16, 17]. Il ne s'agit plus seulement d'une similitude de mécanismes moléculaires dans la réalisation de tel ou tel processus, mais de la démonstration que les plans d'organisation de l'ensemble des animaux, malgré leur diversité, sont génétiquement apparentés, ce que Geoffroy Saint-Hilaire avait déjà pressenti au siècle dernier.

La reconnaissance de la génétique du développement

Plus qu'une découverte, ou une série de découvertes, le Prix Nobel 1995 récompense une démarche: l'approche génétique du développement des êtres organisés. Cette démarche a provoqué une véritable révolution conceptuelle dans notre regard sur ces premières étapes de la vie. Aujourd'hui, la description du développement par les embryologistes est d'abord la recherche de l'expression d'un certain nombre de gènes-clés, et des interactions entre ces gènes. Cela est vrai même chez les organismes, comme les Amphibiens ou l'espèce humaine, pour lesquels la recherche génétique «classique», par la sélection de mutants, est difficile, voire impossible à mettre en œuvre. La description «génétique» du développement permet d'appréhender la morphogénèse de l'individu adulte à partir de l'embryon, en termes d'événements intracellulaires et d'interactions cellulaires. La poursuite de cette démarche reçoit un soutien formidable de la convergence des possibilités nouvelles ouvertes par la génétique moléculaire, (par exemple la possibilité de modifications dirigées de gènes chez la souris), et de la découverte de l'extrême conservation, dans l'ensemble du monde animal, des mécanismes génétiques à l'œuvre dans le développement. S'il est excessif d'affirmer que «ce qui est vrai pour la drosophile est vrai pour les mammifères», en revanche, la recherche des similitudes et des différences dans la génétique du développement de ces deux types d'organismes est à coup sûr fructueuse.

- Lewis EB. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 1978 ; 276 : 565-70.
- Sanchez-Herrero E, Vernos I, Marco R, Morata G. Genetic organization of *Drosophila* Bithorax Complex. *Nature* 1985 ; 315 : 108-13.
- Bender W, Akam M, Karch F, Beachy PA, Spierer, P, Lewis, EB, Hogness D. Molecular genetics of the bithorax complex in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1983 ; 221 : 23-9.
- Scott MP, Weiner AJ. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax* and *Jushi tarazu* loci in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 4115-9.
- 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.
- McGinnis W, Garber RL, Wirz RL, Kuroiwa A, Gehring WJ. A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell* 1984 ; 37 : 403-8.
- Lewis EB, Knafels JD, Mathog DR, Celniker SE. Sequence analysis of the cis-regulatory regions of the bithorax complex of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 8403-8407.
- Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 1980 ; 287 : 795-801.
- Concordet J. Morphogénèse, acide rétinolique... et Sonic Hedgehog. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 570-3.
- Jacob F. L'irrésistible ascension des gènes *Hox*. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 145-8.
- Jarry B, Grau Y. Les gènes programmeurs du développement. *médecine/sciences* 1985 ; 1 : 248-54.
- Mohier E. Déterminisme de la polarité dorso-ventrale de l'embryon de drosophile. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 654-63.
- Israël A. Les protéines NF- κ B, Dorsal et Rel, une nouvelle classe de facteurs de transcription. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 67-70.
- Kahn A. La transmission du signal en amont et en aval de Ras. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 1097-9.
- Chardin P. Protéines Ras et transmission des signaux mitogènes. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 657-64.
- Mark M, Lufkin T, Dierich A, Lemeur M, Chambon P. Inactivation du gène *Hox 1.6* chez la souris : vers le décodage des réseaux d'homéogènes de mammifères. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 334-9.
- Le Mouellic H, Lallemand Y, Brûlet P. Transformations homéotiques chez la souris provoquées par l'inactivation de l'homéogène *Hox-3.1*. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 340-5.

Jean Deutsch : maître de conférences. Laboratoire «Évolution Moléculaire», 9, quai Saint-Bernard, case 241, 75252 Paris Cedex 05, France.

Claudie Lamour-Isnard : professeur. Laboratoire «Génétique du Développement et Évolution».

Jean-Antoine Lepasant : directeur de recherche au Cnrs. Laboratoire de Biologie du Développement, Institut Jacques-Monod, Cnrs et université Denis-Diderot, Paris 7, 2, place Jussieu, 75005 Paris, France.