

Les gènes *Pax* et la spécification cellulaire

Maxime Bouchard

Research Institute of
Molecular Pathology,
Dr Bohr-Gasse 7,
A-1030 Vienne, Autriche.
[bouchard](mailto:bouchard@nt.imp.univie.ac.at)
@nt.imp.univie.ac.at



> Un des aspects fondamentaux du développement de l'embryon réside dans la constante diversification des types cellulaires. L'une des premières stratégies utilisée par l'embryon en phase de croissance pour débiter ce processus de diversification consiste en la formation de trois feuilletts embryonnaires, le mésoderme, l'ectoderme et l'endoderme. Dès lors, ces feuilletts vont communiquer entre eux de façon à spécifier des zones cellulaires et à leur donner l'une ou l'autre identité. C'est ainsi, par exemple, que sont ébauchés la majorité des organes. Au niveau moléculaire, ce mécanisme de spécification se traduit par la convergence de signaux qui vont activer certains gènes clés dans le noyau des cellules cibles. Ces gènes clés, typiquement des facteurs de transcription, vont à leur tour contrôler l'expression de gènes cibles et établir ainsi une nouvelle combinaison génique, qui donnera à la cellule une nouvelle identité. Les gènes de la famille *Pax* illustrent parfaitement ce processus (→). En effet, plusieurs d'entre eux jouent un rôle important dans la détermination précoce de lignées cellulaires ou de structures embryonnaires.

(→) m/s
1997, n° 2,
p. 147

En se fondant sur les homologies de séquence, on peut distinguer quatre classes parmi les neuf membres de la famille *Pax*: *Pax3/7*, *Pax4/6*, *Pax1/9* et finalement *Pax2/5/8*. Cette conservation de séquence confère aux membres d'une même classe une activité fonctionnelle largement redondante. Ces facteurs de transcription reconnaissent effectivement la même séquence consensus de

liaison à l'ADN [1] et peuvent se substituer l'un à l'autre *in vivo* [2]. De plus, chacun de ces gènes possède un profil d'expression unique bien que, dans une même classe, les profils se chevauchent largement. En conséquence, lorsqu'un gène *Pax* est inactivé, le phénotype majeur s'exprimera dans les régions où aucun autre membre de son sous-groupe n'est co-exprimé. C'est le cas par exemple de souris mutantes pour *Pax8*, chez lesquelles on observe des anomalies sévères de la thyroïde, alors que la formation des reins n'est pas affectée, malgré l'expression de *Pax8* dans ces deux tissus (→) [3].

C'est en tenant compte de cette redondance fonctionnelle entre protéines *Pax* d'une même classe que nous avons récemment mis en évidence une fonction importante pour *Pax8* dans le processus de formation du rein [4]. Trois ébauches successives de reins se succèdent durant le développement embryonnaire: le pronéphros, le mésonéphros et finalement le métanéphros ou rein adulte. Les deux premières, malgré leur existence transitoire, n'en sont pas moins essentielles au développement normal du rein adulte puisque chacune de ces structures émerge de la précédente. C'est donc l'induction du pronéphros, le premier des reins embryonnaires, qui signe le début du développement rénal. On sait depuis quelques années que le gène *Pax2* est nécessaire à la formation du métanéphros (rein adulte) [5]. Chez les embryons *Pax2*^{-/-}, dépourvus de métanéphros, il y a formation du pronéphros et du mésonéphros (Figure 1A). Étant donné

(→) m/s
1998, n° 8-9,
p. 984

(→) m/s
2002, n° 2,
p. 139

la redondance fonctionnelle des gènes *Pax*, il apparaît probable que *Pax8*, l'autre membre de la famille *Pax2/5/8* exprimé dans le rein, puisse compenser l'absence de *Pax2* à ces stades les plus précoces du développement rénal. Nous avons en effet pu montrer que: (1) *Pax8* est le marqueur le plus précoce de l'ébauche rénale; (2) qu'il est co-exprimé avec *Pax2*, et ce avant même la formation du pronéphros; et (3) que l'expression des deux gènes est contrôlée de façon indépendante dans cette région [4]. Dans ces circonstances, on peut s'attendre à ce que l'inactivation simultanée de *Pax2* et de *Pax8* entraîne un phénotype rénal précoce et sévère. Cette prédiction s'est révélée exacte au point même d'abolir l'établissement de la lignée néphrique chez les embryons ayant une inactivation des gènes *Pax2* et *Pax8*. En effet, ces embryons sont incapables d'induire la transition mésoderme-épithélium nécessaire à la formation du canal néphrique, la structure de base du pronéphros et les marqueurs moléculaires précoces de la lignée néphrogénique sont absents (→) [4]. C'est dire que *Pax2* et *Pax8* sont absolument nécessaires à l'acquisition, par des cellules du feuillet mésodermique, d'une identité néphrogénique (Figure 1B).

Si *Pax2* et *Pax8* sont effectivement les déterminants de la lignée néphrique, on peut penser que leur expression à l'extérieur de l'ébauche rénale soit capable d'induire cette identité cellulaire. De fait, l'infection d'embryons de poulet avec un virus exprimant le gène *Pax2* entraîne l'apparition de canaux néphriques (de

(→) *m/s* 1997, n° 8-9, p. 1064 type pronéphros) dans la région qui devrait normalement former les gonades [4]. Nous apportons bien la preuve expérimentale qu'ensemble Pax2 et Pax8 remplissent les critères nécessaires et suffisants pour justifier leur qualificatif de « clé moléculaire » : nécessaires à la spécification de la lignée néphrogénique et suffisants pour l'induire hors de sa localisation anatomique normale.

Une tendance généralisée ?

L'action de Pax2 et Pax8 dans la lignée néphrogénique n'est pas le seul exemple de spécification cellulaire par les gènes *Pax*. Le rôle de Pax5 dans la détermination des progéniteurs hématopoïétiques lymphoïdes vers la lignée lymphocytaire B est ainsi très bien caractérisé. Ici aussi, l'absence du gène *Pax5* bloque complètement la différenciation de cette lignée cellulaire [6], alors que son expression constitutive dans les cellules souches du système hématopoïétique est suffisante pour engager les progéniteurs lymphoïdes vers un destin de lymphocytes B, aux dépens d'autres lignées cellulaires [7]. De même, on sait que Pax7 est nécessaire à la spécification des cellules satellites des muscles [8], Pax8 à la spécification des cellules folliculaires de la thyroïde [3], Pax4 à la formation des cellules β du pancréas (productrices d'insuline) [9], alors que Pax6 est nécessaire aux cellules α du même organe (productrices de glucagon) [10] (→). Bien qu'il n'y ait pas encore de preuve expérimentale

directe que l'expression de ces protéines Pax4, 6, 7 soit suffisante pour la spécification tissulaire, tout porte à croire que leur mode d'action est similaire à celui de Pax2/8 dans le rein ou de Pax5 dans le système immunitaire.

Déterminer le mécanisme de spécification de nouvelles identités cellulaires est essentiel à la compréhension du développement embryonnaire. Il est fascinant de constater que, dans le cas de Pax, plusieurs des membres d'une même famille de gènes partagent cette fonction d'induction de spécification cellulaire, mais que les réponses sont extrêmement diverses selon le contexte. On peut penser que certains mécanismes d'action des *Pax* sont restreints à telle ou telle lignée, alors que d'autres sont plus généraux. À titre d'exemple, une des

conclusions des études de la fonction de Pax5 dans le système immunitaire est que la spécification cellulaire se fait en grande partie par répression des destins cellulaires alternatifs, notamment myéloïde et lymphocytaire T [7, 11]. S'agit-il là d'un mécanisme qui s'étend à l'ensemble des cas de spécification cellulaire par les gènes *Pax*? Il est trop tôt pour le dire. Par ailleurs, nous devons identifier les signaux d'activation des gènes *Pax* ainsi que leurs partenaires moléculaires vraisemblablement responsables de la diversité de la réponse cellulaire aux signaux Pax. Finalement, et c'est là le défi le plus important, la compréhension des mécanismes d'action des gènes *Pax* devra nécessairement passer par l'identification de leurs cibles transcriptionnelles.

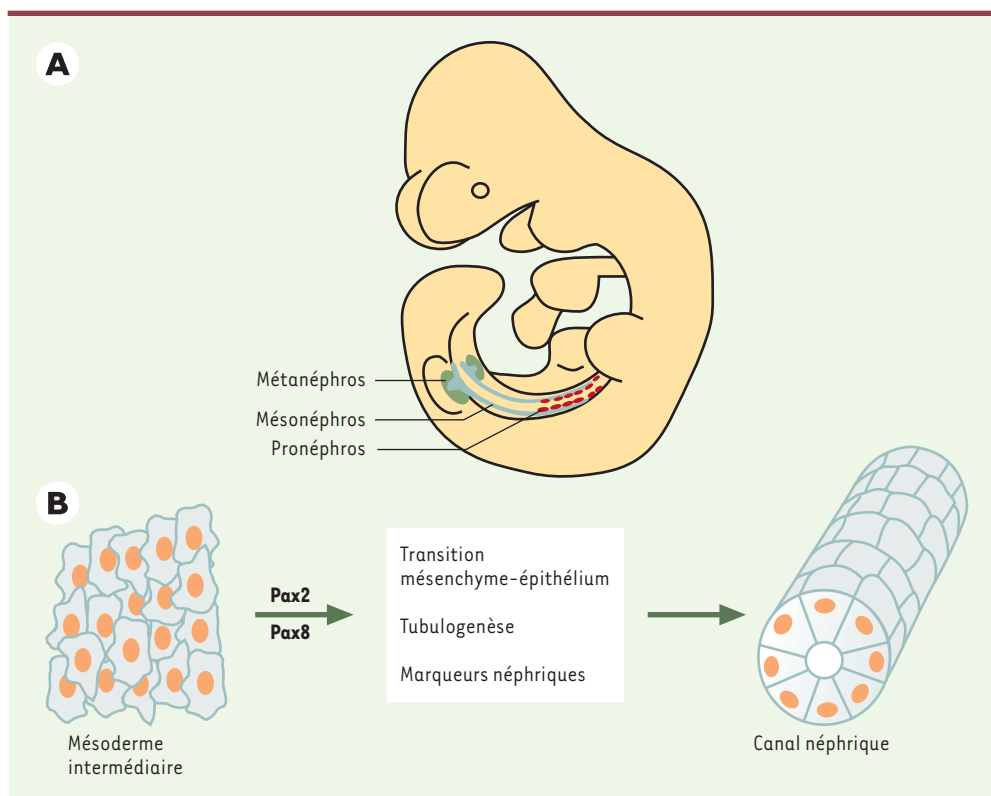


Figure 1. Développement embryonnaire du rein. A. Chez les vertébrés, le développement du système néphrogénique se fait en trois phases : le pronéphros, le mésonéphros et le métanéphros. Ce dernier est conservé chez l'adulte alors que les deux formes transitoires se métamorphosent en composantes du système génital. Chaque stade se forme à partir du précédent, de sorte que le développement rénal débute par l'induction du pronéphros. Le canal néphrique est représenté en bleu. B. Les facteurs de transcription Pax2 et Pax8 sont nécessaires et suffisants pour induire un destin néphrique dans les cellules du mésoderme intermédiaire qui formeront le pronéphros.



Ce sont là des questions cruciales qui vont nécessiter un effort considérable. Heureusement, certains développements récents tels que le séquençage systématiques de génomes modèles (humain, souris, mouche, etc.) et la possibilité de criblages de gènes à grande échelle, nous permettent aujourd'hui d'aborder plus facilement ces questions. En quelque sorte, maintenant que nous détenons la clé de certaines destinées cellulaires, il nous reste à étudier et comprendre comment fonctionne leur serrure moléculaire. ♦

Pax genes and cell specification

RÉFÉRENCES

1. Czerny T, Schaffner G, Busslinger M. DNA sequence recognition by Pax proteins: bipartite structure of the paired domain and its binding site. *Genes Dev* 1993; 7: 2048-61.
2. Bouchard M, Pfeffer P, Busslinger M. Functional equivalence of the transcription factors Pax2 and Pax5 in mouse development. *Development* 2000; 127: 3703-13.
3. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function. *Nat Genet* 1998; 19: 87-90.
4. Bouchard M, Souabni A, Mandler M, Neubuser A, Busslinger M. Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8. *Genes Dev* 2002; 16: 2958-70.
5. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995; 121: 4057-65.
6. Urbanek P, Wang ZQ, Fetka I, Wagner EF, Busslinger M. Complete block of early B cell differentiation and altered patterning of the posterior midbrain in mice lacking Pax5/BSAP. *Cell* 1994; 79: 901-12.
7. Souabni A, Cobaleda C, Schebesta M, Busslinger M. Pax5 promotes B lymphopoiesis and blocks T cells development by repressing notch 1. *Immunity* 2002; 17: 781-93.
8. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102: 777-86.
9. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing β -cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997; 386: 399-402.
10. St-Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A, Gruss P. Pax6 is required for differentiation of glucagon-producing α -cells in mouse pancreas. *Nature* 1997; 387: 406-9.
11. Nutt SL, Heavey B, Rolink AG, Busslinger M. Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5. *Nature* 1999; 401: 556-62.

NOUVELLE

Le peptide YY₃₋₃₆, une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité ?

Sylvie Jégou, Lourdes Mounien, Isabelle Boutelet, Hubert Vaudry

> L'hypothalamus, qui est la cible de facteurs circulants capables d'informer le cerveau de l'état des réserves et des besoins énergétiques de l'organisme, joue un rôle clé dans la régulation de la prise alimentaire [1, 2]. Les hormones impliquées dans cette signalisation peuvent agir à long terme, comme la leptine et l'insuline dont les concentrations plasmatiques sont corrélées à la masse de tissu adipeux [3, 4], ou à court terme, comme la ghréline, un peptide sécrété par les cellules endocrines de la paroi gastrique et qui stimule la prise alimentaire [5]. Dans un article paru récemment dans la revue *Nature*, l'équipe de Bloom montre que l'hypothalamus est

la cible d'un autre peptide circulant, le peptide YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆), une hormone de la famille du neuro-peptide Y (NPY) qui est sécrétée pendant la période post-prandiale

(→) m/s
1998, n° 2,
p. 223 et
1999, n° 2,
p. 283

par les cellules endocrines tapisant l'intestin grêle et le côlon (→) [6]. La concentration plasmatique en PYY₃₋₃₆ est proportionnelle à la quantité de calories ingérées et reste élevée durant plusieurs heures après la fin du repas. Le PYY₃₋₃₆ induit une sensation de satiété pendant une période de 12 heures. La durée d'action du PYY₃₋₃₆ est donc plus longue que celle des pep-

tides agissant de façon immédiate sur la prise individuelle des repas comme la ghréline et la cholécystokinine. Dans cet

article, les auteurs montrent également que, à l'instar de la leptine, de l'insuline et de la ghréline, le site d'action du PYY₃₋₃₆ est le noyau arqué de l'hypothalamus. Ces travaux ont le mérite de clarifier les mécanismes impliqués dans l'intégration des signaux hormonaux au niveau du noyau arqué et dans la transmission des

informations nécessaires aux réponses comportementales et métaboliques permettant de maintenir l'équilibre énergétique.

Le noyau arqué, situé dans la région médiobasale de l'hypothalamus, contient deux populations distinctes de neurones peptidergiques qui exercent des effets opposés sur le contrôle de la prise alimentaire et du poids corporel [7]. Le premier groupe de neurones, localisés dans la par-

Inserm U.413,
Neuroendocrinologie
Cellulaire et Moléculaire,
Institut Fédératif
de Recherches
Multidisciplinaires
sur les Peptides n° 23,
Université de Rouen,
76821 Mont-Saint-Aignan
Cedex, France.
sylvie.jegou@univ-rouen.fr