

Les gènes «Hox», architectes de l'asymétrie humaine

Si le pouce ressemblait à un auriculaire, la main perdrait son pouvoir préhensile. Des chercheurs genevois ont découvert les gènes qui se cachent derrière cette asymétrie indispensable au bon fonctionnement des membres antérieurs

Cette patte de souris (l'os en bleu et le cartilage en rouge) est symétrique, avec un auriculaire à la place d'un petit doigt et un humérus identique au cubitus.

«*Imaginez un plan virtuel qui passe par vos deux oreilles et votre bouche; tout ce qui se trouve en dessous est l'œuvre des gènes Hox, aussi appelés gènes architectes.*» József Zákány, maître d'enseignement et de recherche au Département de zoologie et de biologie animale, hésite sur cette dernière appellation: «*Nous pourrions même parler de gènes promoteurs, étant donné l'ampleur de leurs responsabilités dans le développement de l'embryon et la fabrication de ses différents membres.*» En effet: de l'ordonnement de l'organisme le long des vertèbres, au développement des membres aux bons endroits et dans la bonne direction, en passant par la formation de certains organes, on rencontre les gènes architectes à tous les stades de l'embryogenèse. Mieux: dans un article paru dans la revue *Science* datée du 11 juin dernier, József Zákány et sa collègue Marie

Kmita, maître assistante suppléante, tous deux membres de l'équipe du professeur Denis Duboule, ont démontré que les *Hox* sont également responsables de l'asymétrie qui caractérise certaines parties du corps, en l'occurrence les membres antérieurs. A en croire leurs résultats, si l'être humain n'a pas un auriculaire à la place du pouce et si le radius et le cubitus de l'avant-bras sont si différents l'un de l'autre, on le doit une fois de plus aux gènes architectes.

Les gènes *Hox*, qui se retrouvent chez tous les animaux, que ce soit la mouche, le ver, les poissons ou les mammifères, sont rassemblés en complexes. Les mammifères possèdent quatre jeux (de *HoxA* à *HoxD*) plus ou moins complets de 13 gènes architectes (les scientifiques supposent qu'au cours de l'évolution, une série originale s'est

dupliquée deux fois, au hasard des bouleversements chromosomiques, et que la redondance de l'information ainsi créée a permis que certains gènes disparaissent). Dans chacun des quatre groupes, les gènes sont disposés les uns à la suite des autres, dans un ordre qui ne doit rien au hasard. Ils forment en quelque sorte le plan de l'organisme qu'ils vont façonner, de la première à la dernière vertèbre.

Orientation spatiale

En gros, durant l'embryogenèse, les premiers gènes des séries *Hox* entrent en activité dans la région des futures vertèbres cervicales, les suivantes correspondent aux vertèbres thoraciques, puis lombaires et ainsi de suite jusqu'au 13^e gène qui est exprimé dans le coccyx et la queue. Très tôt, les gènes architectes parviennent donc à définir une

orientation spatiale à l'embryon, à fixer un haut et un bas, un postérieur et un antérieur. Ce déroulement n'est pas seulement spatial, mais aussi temporel. Le travail commence près de la tête et finit tout en bas.

De la même manière, les *Hox* s'expriment dans des structures en passe de devenir des organes comme les poumons, intestins ou les reins, mais aussi dans les bourgeons qui vont donner les membres antérieurs et postérieurs. Dans ceux-ci, ils fixent l'ordre des structures à construire et assurent ainsi que l'humérus précède le radius et le cubitus, qu'eux-mêmes soient placés avant la main et que les doigts poussent aux bons endroits (une réflexion valable d'ailleurs aussi pour l'architecture des organes génitaux externes).

«Dix ans de travail»

La contribution des chercheurs genevois concerne une différenciation encore plus fine, à savoir l'apparition de l'asymétrie dans les membres qui rend notamment les mains fonctionnelles, le pouce s'opposant au reste des doigts. Les deux biologistes ont réalisé leurs observations sur des embryons de souris génétiquement modifiées. Chez certaines d'entre elles, le complexe *HoxD* a été inversé, renversant entièrement la succession des gènes. Chez d'autres, le complexe *HoxD* a été amputé des dix premiers gènes. Dans les deux cas, on s'attend à ce que l'ordre de lecture des gènes architectes soit perturbé et qu'il commence désormais avec les derniers plutôt qu'avec les premiers.

«Nous avons mis plus de dix ans pour parvenir à inverser le complexe *HoxD*, explique József Zákány. Il a fallu insérer un fragment précis d'ADN au début du complexe, un autre à la fin et ensuite opérer l'inversion à l'aide d'enzymes dites recombinases. Chaque étape a pris des années et des générations de souris.

Comme l'inversion du complexe *HoxD* est létale et que l'expression des gènes qui nous intéressent est très limitée dans le temps, il a fallu beaucoup de patience avant de pouvoir faire de bonnes observations.»

La cible des chercheurs: les bourgeons des membres antérieurs des souris dans les premières étapes de leur développement. Ils savent déjà, grâce à des études précédentes, qu'il

existe une asymétrie précoce dans ces bulbes en ce qui concerne un autre gène, le *Sonic hedgehog*. Il ne s'exprime que dans la partie postérieure du bourgeon, celle qui donnera naissance au cubitus et au petit doigt. L'idée maintenant est de découvrir le précurseur du *Sonic*.

Les deux manipulations des chercheurs genevois, l'inversion et l'amputation du complexe *HoxD*, ont eu comme résultat de faire perdre le nord au bourgeon. Le *Sonic* ne s'exprime plus uniquement sur sa face postérieure, mais également antérieure. Les souriceaux transgéniques qui ont pu naître présentent des pattes symétriques, munies d'un auriculaire à la place du pouce. Les images de bourgeons à différents stades de leur développement montrent que les derniers gènes du complexe *HoxD* s'expriment beaucoup trop tôt et de manière totalement symétrique, contrairement à ce qui se passe chez les rongeurs «normaux».

D'après leurs observations et une analyse fine de l'expression de toute une série de gènes par Marie Kmita, les chercheurs genevois ont proposé un modèle permettant d'expliquer comment se forme un membre normal. Première étape: les gènes impliqués dans le futur chan-

tier commencent par être réduits au silence. C'est un nouveau gène appelé *Gli3* qui s'en charge. Il prépare le terrain, un peu comme un terrassier. Les premiers à se réveiller sont les architectes, plus précisément les gènes de l'extrémité des complexes *Hox*, ceux

Les manipulations des chercheurs ont eu comme résultat de faire perdre le nord au bourgeon

portant les numéros 10 à 13. Ils entrent en action seulement dans les cellules de la partie postérieure du bourgeon et au moment voulu. Ce phénomène n'est pas vraiment compris du point de vue moléculaire, mais il suffit peut-être de rappeler que les gènes architectes sont les champions de l'orientation spatiale et de la mesure du temps.

L'architecte et le technicien

Si l'architecte dessine les plans, il lui faut un technicien pour les exécuter. Ce sera le *Sonic*, directement activé par le produit des *Hox*. Le *Sonic* commence alors à produire une protéine, SHH, qui diffuse vers les cellules voisines. S'installe alors un cercle vertueux. La protéine SHH a en effet comme résultat d'activer à son tour les gènes *Hox* dans les autres cellules et donc d'étendre la région du bourgeon dans laquelle ils s'expriment. Ils réveillent à nouveau le *Sonic* et ainsi de suite...

En fin de compte, tout le bourgeon est activé, mais à des degrés divers. Les architectes et ouvriers sont très afférés dans la zone où le chantier a commencé, c'est-à-dire du côté du futur petit doigt, puis de moins en moins jusqu'à être relativement silencieux sur la face antérieure, là où doit grandir le pouce. ■

Anton Vos

www.unige.ch/sciences/biologie/biani/duboule/texte.htm



En noir, on remarque l'activité du gène «Sonic hedgehog» dans deux embryons de souris. Elle est concentrée sur un côté du bourgeon du membre antérieur sur la souris normale à gauche, alors qu'elle se manifeste sur les deux côtés sur la souris génétiquement modifiée à droite.