

## Organisation des gènes *Hox*

### L'étude de vertébrés non-modèles mène à un nouveau paradigme

Silvan Oulion<sup>1</sup>, Patrick Laurenti<sup>2</sup>, Didier Casane<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CNRS, UMR7232, université Pierre et Marie Curie Paris 6, observatoire océanologique, 66650 Banyuls-sur-Mer, France ;

<sup>2</sup> Laboratoire évolution, génome et spéciation, CNRS, Gif-sur-Yvette, et université Paris-Diderot, UFR des sciences du vivant, Paris, France.

[oulion@obs-banyuls.fr](mailto:oulion@obs-banyuls.fr)

► Les gènes *Hox* codent des facteurs de transcription à homéodomaine impliqués dans la régionalisation des embryons d'animaux à symétrie bilatérale. Chez les vertébrés, ces gènes interviennent plus particulièrement dans la différenciation de structures répétées telles que les rhombomères, les arcs branchiaux et les somites. Les premières études moléculaires menées chez des tétrapodes, comme la souris, le xénope (animaux modèles pour l'étude de la biologie des vertébrés) et l'homme, conclurent que les gènes *Hox* étaient organisés de façon très contrainte en quatre complexes. Il fut alors tacitement admis que cette organisation était ancestrale et donc commune à l'ensemble des vertébrés. Cette généralisation s'ancra d'autant plus qu'il devint rapidement clair que ces complexes étaient issus de deux duplications successives d'un complexe ancestral unique composé d'au moins 14 gènes *Hox*, qui se sont produites avant la diversification des vertébrés [1].

#### Les nouvelles données génomiques

Des études récentes de génomique sur des organismes non-modèles (encore peu ou pas étudiés par les biologistes) ont montré que l'organisation des gènes *Hox* en quatre complexes est généralisable à l'ensemble des sarcoptérygiens, mais en aucun cas à tous les vertébrés. L'ensemble des vertébrés à mâchoires (les gnathostomes) possèdent plusieurs complexes *Hox*, alors qu'un seul est présent chez l'amphioxus (un céphalo-chordé) (Figure 1). Cette augmentation du nombre de complexes *Hox* chez les gnathostomes est la conséquence des

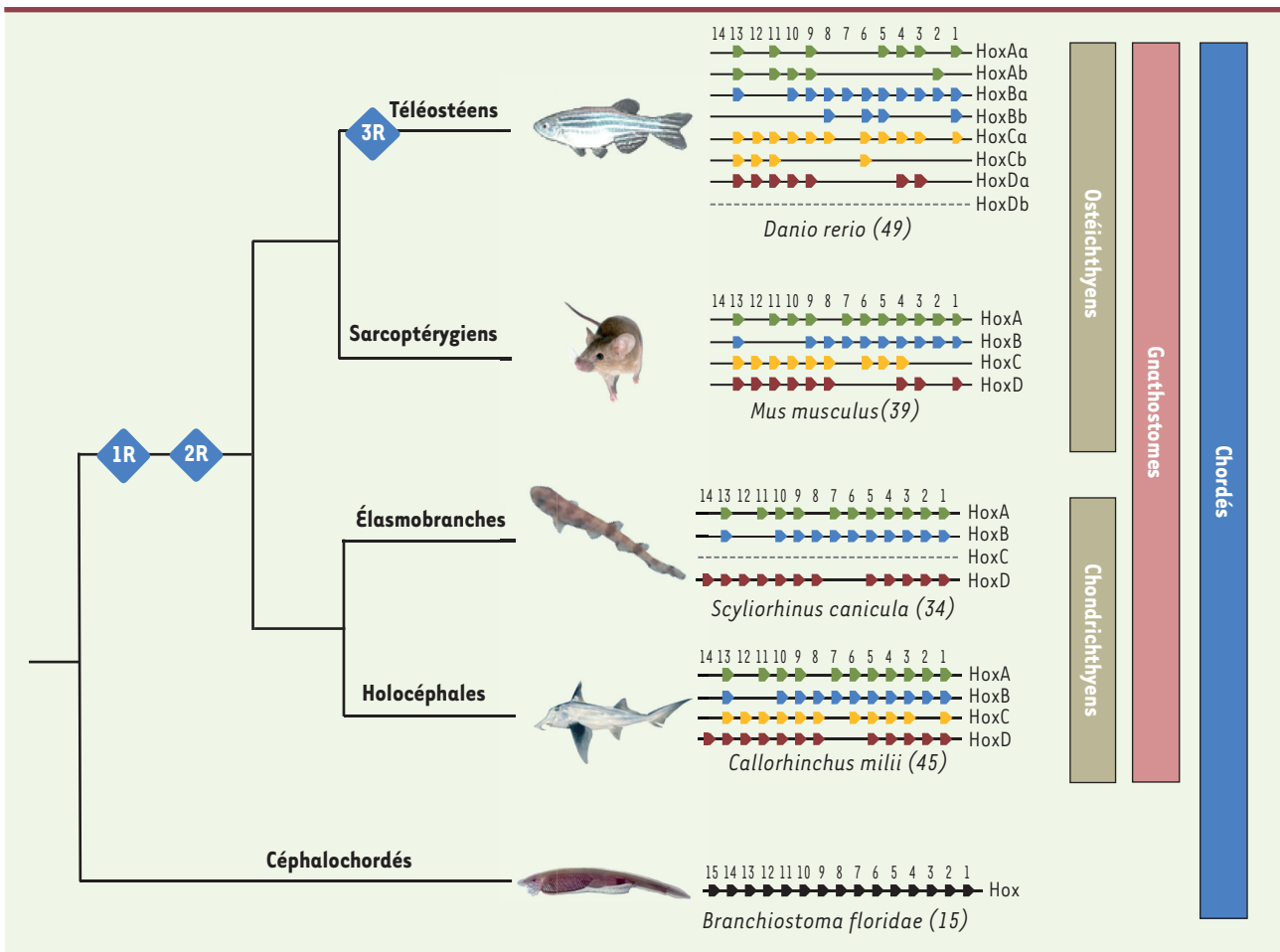
deux duplications du génome (1R et 2R) qui ont eu lieu avant la diversification des gnathostomes actuels [2]. Chez les sarcoptérygiens, les gènes *Hox* semblent toujours être organisés en quatre complexes (A, B, C et D) (Figure 1), le nombre total de gènes variant peu entre les différentes espèces. Contrairement aux sarcoptérygiens, les actinoptérygiens (poissons à nageoires rayonnées) ont un nombre de complexes *Hox* très variable selon les espèces. Chez certains actinoptérygiens, ce nombre a même nettement augmenté. En effet, avant la radiation des téléostéens, qui représentent la quasi-totalité des actinoptérygiens, une duplication génomique supplémentaire (3R) a permis l'augmentation de quatre à huit complexes *Hox*. Pour la plupart de ces espèces, on ne compte actuellement que sept complexes (comme chez le poisson zèbre avec la perte du complexe *HoxDb*) (Figure 1). Cependant, d'autres, comme le saumon, possèdent jusqu'à treize complexes *Hox*, conséquence d'un nouvel événement de tétraploidisation (4R) [3, 4]. Enfin, dans le groupe des chondrichthyens, des études très récentes ont permis de caractériser l'organisation de ces gènes chez trois espèces : une chimère *Callorhincus milii*, un requin *Scyliorhinus canicula* et une raie *Leucoraja erinacea*. Chez ces espèces, la composition en gènes *Hox* des complexes A, B et D est identique. La seule différence concerne le complexe *HoxC* qui est entièrement perdu chez les élasmobranches (requins et raies), mais est maintenu chez la chimère (Figure 1) [5-7]. Ces observations montrent, s'il en était encore besoin, que les requins

ne présentent pas systématiquement des caractères ancestraux. Dans le cas présent, ce sont les sarcoptérygiens et les holocéphales qui ont conservé, indépendamment, la structure ancestrale des quatre complexes *Hox*.

La diversité dans l'organisation des gènes *Hox* est principalement liée aux événements de duplications génomiques qui se sont produits au cours de l'évolution des vertébrés et qui ont eu comme conséquence la création d'une importante redondance génique. Celle-ci est sans doute à l'origine du relâchement des contraintes sur le maintien des gènes et a permis la perte de gènes, voire de complexes entiers. Le cas des élasmobranches est unique car ce sont les seuls gnathostomes à posséder moins de quatre complexes *Hox*. Une hypothèse raisonnable est de penser que la perte du complexe *HoxC* chez ces organismes pourrait être compensée au niveau transcriptionnel par l'expression ectopique de gènes *Hox* d'autres complexes.

#### Les données d'expression chez un requin

La caractérisation de l'ensemble des patrons d'expression (Figure 2) des gènes *Hox* chez la roussette (*Scyliorhinus canicula*) montre que, malgré l'absence du complexe *HoxC* chez cette espèce, les profils d'expression des autres complexes sont très semblables, voire identiques à ceux décrits chez les autres gnathostomes. La redondance des différents complexes suffirait donc à compenser la perte du complexe *HoxC* [8], mais il est alors

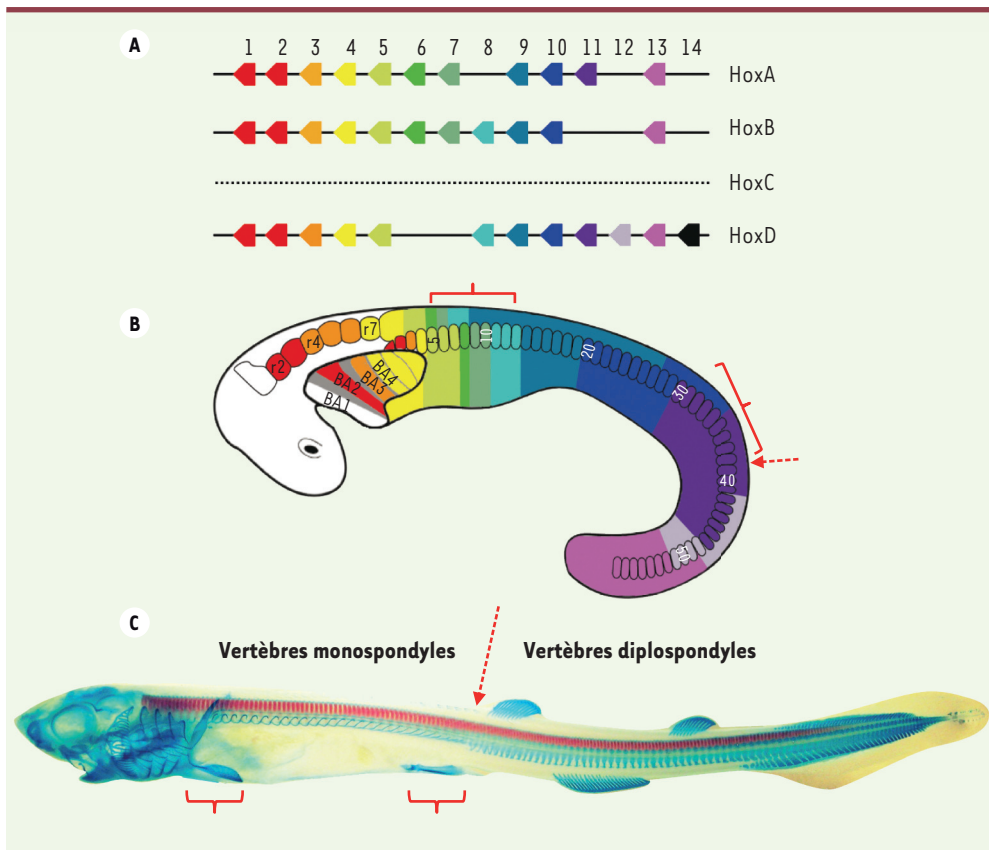


**Figure 1. Organisation génomique des complexes Hox chez les chordés.** L'organisation des complexes Hox (HoxA en vert, HoxB en bleu, HoxC en jaune et HoxD en rouge) est représentée chez un poisson téléostéen (le poisson zèbre), un sarcoptérygien (la souris), deux chondrichthyens (la roussette et la chimère) et un céphalochordé (l'amphioxus). Les complexes Hox perdus chez une espèce sont indiqués en pointillé gris. Le nombre total de gènes Hox identifiés dans chaque espèce est indiqué entre parenthèses. Les gènes sont représentés par des têtes de flèches indiquant leur sens de transcription. Les losanges bleus représentent les duplications génomiques (1R et 2R pour la double duplication du génome à la base des gnathostomes et 3R pour la troisième duplication génomique propre aux téléostéens).

difficile de comprendre pourquoi il est maintenu chez d'autres espèces. Ce complexe fut perdu chez l'ancêtre des élastombranchés avant la séparation des raies et des requins. On peut faire l'hypothèse que cette perte était alors possible, car les duplications des complexes étaient encore relativement récentes et les complexes fonctionnellement redondants. Au cours du temps, des fonctions supplémentaires impliquant une complexification de la transcription du complexe HoxC (nouveaux domaines d'expression, transcrits alternatifs, ARN non codants, etc.) auraient été acquises indépendamment

dans le groupe des ostéichthyens et celui des holocéphales, et auraient ainsi empêché son élimination. La grande conservation de l'expression des gènes Hox chez les différents gnathostomes est étonnante au vu des différences morphologiques identifiables chez ces espèces au niveau du crâne, des dérivés branchiaux ou du squelette axial. Par exemple, la régionalisation du deuxième arc branchial par les gènes Hox1 et Hox2 est identique chez tous les gnathostomes. Pourtant, les dérivés de cet arc forment des structures aussi différentes que la suspension hyostylique reliant la mâchoire au crâne chez les

chondrichthyens et les actinoptérygiens, ou une partie de l'oreille moyenne (l'étrier ou stapes) chez les tétrapodes [9]. L'expression régionalisée des gènes Hox des groupes 1 et 2 dans le deuxième arc branchial était donc établie chez l'ancêtre des gnathostomes, préalablement à la diversification de cette structure dans les différents groupes actuels de vertébrés à mâchoire. De la même manière, la conservation de la régionalisation du cerveau postérieur par les gènes Hox chez les gnathostomes montre que l'expression emboîtée des gènes Hox était établie avant la différenciation morphologique de cette structure dont



**Figure 2. Gènes *Hox* chez la roussette *Scyliorhinus canicula*.** **A.** Organisation génomique des gènes *Hox* chez la roussette. **B.** Représentation schématique synthétisant les patrons d'expression de tous les gènes *Hox* le long de l'axe antéro-postérieur chez un embryon de roussette. Chaque couleur correspond au patron d'expression d'un groupe de paralogie. La position des rhombomères (r) 2, 4 et 7 et des somites (s) 5, 10, 20, 30, 40 et 50 est indiquée. **C.** Coloration au bleu alcian et au rouge alizarine montrant que le squelette cartilagineux d'un embryon de roussette ne possède que deux types de vertèbres (monospondyles et diplospondyles). Les flèches rouges en B et C indiquent la limite entre ces deux types de vertèbres. Les positions

des nageoires pectorales et pelviennes sont indiquées par des accolades rouges. Malgré la présence d'un code *Hox* avec des domaines d'expression emboîtés (B), toutes les vertèbres antérieures sont de type monospondyle et ne sont pas différenciées morphologiquement contrairement à celles des tétrapodes.

les aspects sont très variables d'une espèce à l'autre [8, 9]. D'autre part, la superposition des données d'expression aux données morphologiques révèle une étonnante conservation des domaines d'expression de certains gènes *Hox* liés à des transitions entre deux types de vertèbres chez les tétrapodes mais qui ne sont pas liés à des changements morphologiques chez la roussette et les téléostéens. Par exemple, chez les tétrapodes, les gènes *Hox 3-5* sont impliqués dans la différenciation de l'atlas, de l'axis et des vertèbres cervicales et postérieures, et les gènes *Hox 9-10* dans la différenciation des vertèbres thoraciques et lombaires [10, 11]. Chez la roussette, les domaines d'expression emboîtés de ces gènes sont conservés sans que leurs limites ne correspondent à des transitions morphologiques entre vertèbres (Figure 2) [8]. Ces données

indiquent donc que les domaines d'expression emboîtés des gènes *Hox* dans la colonne vertébrale furent établis avant la diversification des gnathostomes actuels, et qu'ils ne furent impliqués que plus tard au cours de l'évolution dans la diversification morphologique des vertèbres des tétrapodes.

L'expression emboîtée des gènes *Hox* dans les rhombomères, les arcs branchiaux et les somites était donc établie bien avant la différenciation morphologique de ces structures. Il faut donc se garder de généraliser à tous les vertébrés le code *Hox* fonctionnel identifié chez les tétrapodes, car il doit s'agir d'un cas d'« exaptation » : le recrutement d'une fonction préexistante dans un nouveau processus. Les résultats acquis chez des organismes non-modèles nous amènent donc à repenser le code *Hox* des tétrapodes comme le

résultat de deux composantes : une composante ancestrale qui est l'expression régionalisée emboîtée des gènes *Hox* et une composante dérivée qui lie cette information de position à des processus morphologiques particuliers. ♦

### **Hox genes organization: studying non-model vertebrates leads to a paradigm shift**

#### **CONFLITS D'INTÉRÊTS**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### **RÉFÉRENCES**

1. Carroll SB, Grenier JK, Weatherbee SD. *From DNA to diversity: molecular genetics and the evolution of animal design*. Oxford : Blackwell Publishing, 2005 : 258 p.
2. Kuraku S, Meyer A. The evolution and maintenance of Hox gene clusters in vertebrates and the teleost-specific genome duplication. *Int J Dev Biol* 2009 ; 53 : 765-73.
3. Mungpakdee S, Seo HC, Angotzi AR, et al. Differential evolution of the 13 Atlantic salmon Hox clusters. *Mol Biol Evol* 2008 ; 25 : 1333-43.



4. Amores A, Force A, Yan YL, et al. Zebrafish hox clusters and vertebrate genome evolution. *Science* 1998 ; 282 : 1711-4.
5. Oulion S, Debais-Thibaud M, d'Aubenton-Carafa Y, et al. Evolution of Hox gene clusters in Gnathostomes: insights from a survey of a shark (*Scyliorhinus canicula*) transcriptome. *Mol Biol Evol* 2010 ; 27 : 2829-38.
6. Ravi V, Lam K, Tay BH, et al. Elephant shark (*Callorhynchus milii*) provides insights into the evolution of Hox gene clusters in gnathostomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 16327-32.
7. King BL, Gillis JA, Carlisle HR, Dahn RD. A natural deletion of the HoxC cluster in elasmobranch fishes. *Science* 2011 ; 334 : 1517.
8. Oulion S, Bortday-Birraux V, Debais-Thibaud M, et al. Evolution of repeated structures along the body axis of jawed vertebrates, insights from the *Scyliorhinus canicula* Hox code. *Evol Dev* 2011 ; 13 : 247-59.
9. Kardong KV. *Vertebrates: comparative anatomy, function, evolution*. Boston : McGraw-Hill Higher Education, 2006 : 782 p.
10. McIntyre DC, Rakshit S, Yallowitz AR, et al. Hox patterning of the vertebrate rib cage. *Development* 2007 ; 134 : 2981-9.
11. Wellik DM. Hox genes and vertebrate axial pattern. *Curr Top Dev Biol* 2009 ; 88 : 257-78.

## NOUVELLE

### Approche optogénétique de suppression de la plasticité synaptique induite par la cocaïne

#### Normalisation de la sensibilisation locomotrice

Christian Lüscher<sup>1,2</sup>, Vincent Pascoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of basic neurosciences, medical faculty, university of Geneva, 1211 Geneva, Suisse ;

<sup>2</sup> Clinic of neurology, department of clinical neurosciences, Geneva university hospital, 1211 Geneva, Suisse.  
[vincent.pascoli@unige.ch](mailto:vincent.pascoli@unige.ch)

#### La plasticité synaptique, support de l'addiction

La consommation de cocaïne provoque des altérations comportementales pouvant conduire à l'addiction. L'addiction est caractérisée par une perte de la liberté individuelle se manifestant par un affaiblissement du contrôle de la consommation en dépit des conséquences néfastes ressenties, et par un fort risque de rechute après une période de sevrage. Une meilleure connaissance des circuits neuronaux impliqués et la modélisation animale des différentes facettes de l'addiction ont permis d'accroître notre compréhension des mécanismes de l'addiction aux drogues. Il est notamment établi que les drogues d'abus modifient l'efficacité des connexions entre les neurones dans les circuits cérébraux de la récompense [1] et que cela contribue aux altérations comportementales caractéristiques de l'addiction [2]. La découverte que ces changements (plasticité synaptique) sont réversibles chez la souris établit la preuve de concept que ce type de stratégie pourrait être élaboré pour traiter l'addiction aux

drogues [3]. La plasticité synaptique, le processus par lequel les connexions (synapses) entre les cellules nerveuses sont renforcées ou réduites selon leur niveau d'activité, est naturellement essentielle pour le développement et l'apprentissage. Cependant, la plasticité synaptique est également impliquée dans certaines pathologies neurologiques (ou psychiatriques), notamment celles qui résultent de la consommation abusive de drogues, celle-ci représentant alors une forme d'apprentissage pathologique.

#### Plasticité synaptique induite par la cocaïne : une caractéristique des neurones MSN exprimant D1R

Nous avons restreint notre étude à une partie du système de récompense, le striatum ventral (ou noyau accumbens [NAc]) et au principal type cellulaire qui le constitue, les neurones épineux de taille moyenne (*medium-sized spiny neurons* [MSN]). Ces neurones intègrent les signaux provenant des aires limbiques et corticales contrôlant les comportements motivés *via* le neurotransmetteur glutamate et les signaux transmis par la

dopamine et provenant de l'aire tegmentale ventrale (ATV) (*Figure 1*). Puis, ces neurones MSN communiquent avec les circuits moteurs qui engagent la réponse comportementale. La cocaïne, comme les autres drogues addictives, provoque une forte élévation de la concentration en dopamine dans les structures cérébrales recevant les terminaisons des neurones dopaminergiques de l'ATV, notamment le NAc. Cette élévation de dopamine est à l'origine des effets renforçants [4] et d'adaptations neuronales précoces [5]. Les neurones MSN peuvent être divisés en deux populations de même taille selon le sous-type de récepteur de la dopamine qu'ils expriment, D1R ou D2R [6]. L'utilisation de souris transgéniques exprimant la protéine fluorescente eGFP (*enhanced green fluorescent protein*) spécifiquement dans les MSN de type D1R ou D2R permet l'identification de ces neurones lors des enregistrements électrophysiologiques. Ces deux populations projettent vers différentes structures et ont différentes fonctions, même si ces distinctions sont moins claires pour le NAc que pour le