

Gènes homéotiques et apoptose, d'architecte à sculpteur

Jacques Pradel, Yacine Graba, Denise Aragnol

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.

> Responsables de la définition du plan du corps chez tous les métazoaires, les gènes *Hox* continuent d'exercer une formidable fascination tant par leur fonction d'architectes du développement que par leur rôle probablement moteur dans le changement des formes au cours de l'évolution [1] (→). En 1975, Garcia-Bellido [2] émit l'hypothèse, fondée uniquement sur des travaux de génétique formelle chez la drosophile, que les protéines *Hox* agissaient au sein d'un réseau hiérarchisé, en réponse à des gènes « activateurs » et en amont de gènes « réalisateurs », lesquels engageaient les cellules à se différencier et définissaient ainsi les traits propres à chaque unité métamérique (→). L'hypothèse a été largement validée par une somme de données moléculaires, notamment par la démonstration que les protéines *Hox* sont des facteurs de transcription et par l'identification d'environ quarante gènes cibles [3]. Cependant, si quelques cibles codent pour des fonctions cellulaires de base, aucune ne correspond vraiment à une fonction qui engage directement la cellule dans une voie de différenciation. D'où l'idée que les décisions de différenciation cellulaire étaient prises plus tard dans le développement, à l'issue d'une cascade d'événements se poursuivant en aval des protéines *Hox*.

Une publication récente de Lohman *et al.*, qui met en relation contrôle homéotique et mort cellulaire par apoptose, éclaire cette question d'une lumière nouvelle [4]. Dans chaque espèce, le processus

apoptotique se déroule suivant un profil strictement invariant au cours du développement, ce qui permet d'éliminer les cellules produites en excès ou devenues obsolètes, de créer des discontinuités et de sculpter ainsi la forme des tissus et des organes [5]. Si les mécanismes moléculaires ou cellulaires qui provoquent l'apoptose sont largement décryptés [6], l'établissement du programme apoptotique au cours du développement reste très mal connu. En recherchant des cibles des protéines *Hox* essentielles à la morphogenèse, Lohman *et al.* ont découvert qu'une petite déficience éliminant un module de quatre gènes codant pour des protéines pro-apoptotiques provoquait des phénotypes embryonnaires proches des phénotypes associés à la mutation amorphe de *Deformed (Dfd)*, un gène *Hox* responsable de la spécification de segments de tête chez la drosophile. Poussant leurs analyses, ces auteurs ont démontré d'une part que *reaper (rpr)*, le gène du module apoptotique dont l'expression varie au cours du développement, est une cible transcriptionnelle directe de *Dfd*, d'autre part, que *Dfd*, tout comme *rpr*, est essentiel au maintien de la frontière qui sépare les segments maxillaire et mandibulaire. La découverte est importante, à plus d'un titre. Du point de vue de l'apoptose, c'est la première démonstration que le phénomène de mort cellulaire programmée est directement orchestré par un gène architecte du développement. Du point de vue des gènes homéotiques, c'est la première

fois qu'un rôle dans le contrôle de la segmentation leur est assigné. *Dfd* n'active *rpr* que dans quelques cellules de la partie antérieure, celles-là même qui constituent une frontière intersegmentaire apparue plus tôt dans le développement, et dont la mort sculpte le sillon morphologique qui séparera les lobes maxillaire et mandibulaire. Les fonctions de *Dfd* et de *rpr* sont essentielles au mécanisme puisque, dans des embryons mutants pour l'un ou l'autre de ces gènes, la frontière intersegmentaire apparaît précocement mais n'est pas maintenue et le sillon ne se forme pas. Un mécanisme similaire a lieu dans la partie postérieure de l'embryon, dont l'identité est déterminée par la protéine homéotique *AbdominalB (AbdB)*: l'induction localisée de *rpr* par *AbdB* provoque l'apoptose des cellules dont la mort est nécessaire pour que se matérialisent les frontières qui sépareront les segments abdominaux A6/A7 et A7/A8. Ainsi, *Dfd* et *AbdB* agissent non seulement pour définir, avec les autres protéines *Hox*, l'architecture générale et l'identité des différentes parties du corps mais aussi pour maintenir des frontières morphologiques entre segments, donc sculpter leurs formes. Chez la drosophile, le profil métamérique est défini précocement par l'activation localisée des voies de signalisation *Wingless* et *Hedgehog* et la création des frontières parasegmentaires [1]. Si les protéines *Hox* n'interviennent pas à ce stade, les résultats de Lohman

(→) m/s
2000, n° 2,
p. 205 et
2001, n° 1,
p. 54



et al. les impliquent plus tard dans le maintien et la matérialisation de frontières intersegmentaires (Figure 1). Reste à déterminer si protéines Hox et voies de signalisation coopèrent dans ce mécanisme et de quelle façon. Enfin, toujours concernant les protéines Hox, mais sous un angle différent, ces travaux offrent la première confirmation, avec bientôt 30 ans de retard, de « l'intuition » de Garcia-Bellido selon laquelle les protéines Hox recruteraient des protéines « réalisateurs », ici *rpr*, pour imprimer un devenir cellulaire particulier, la mort par apoptose.

Au sein des segments dont ils contrôlent la morphogenèse, les gènes *Hox* déterminent une diversité de structures et de types cellulaires. Comment une protéine Hox fixe-t-elle un trait morphologique singulier en un site donné, et non pas ailleurs, reste très mal compris. On a longtemps cru que les cascades d'activations transcriptionnelles qui se prolongent en aval de chaque protéine Hox subdivisaient le domaine d'action de la protéine en territoires de taille de plus en plus réduite, à partir desquels les cellules entraînent dans des voies de différenciation particulières. Plusieurs données récentes, outre celles de Lohman *et al.*, indiquent que les protéines Hox agissent aussi plus directement: Ultra-bithorax détermine le profil d'expression des soies sensorielles des pattes en agissant successivement à des étapes différentes du processus, de la définition d'un territoire d'équivalence, au sein duquel les cellules n'ont pas encore arrêté le choix entre devenir neural et épidermique, jus-

qu'au recrutement du précurseur de la cellule sensorielle [7]; AbdominalA, une autre protéine Hox de drosophile, ne recrute qu'un seul gène cible pour induire la différenciation des œnocytes, cellules sécrétrices spécialisées qui ne sont présentes que dans les segments abdominaux larvaires [8]. Pour activer la bonne cible au bon endroit et au bon moment, les protéines Hox doivent donc recevoir des informations spatio-temporelles complémentaires, fournies notamment par des co-facteurs transcriptionnels et par des signaux intercellulaires. Par exemple, les voies de signalisation qui interviennent dans la définition du profil métamérique sont très probablement requises pour que l'activation de *rpr* par Dfd et AbdB soit restreinte aux cellules qui formeront les frontières segmentaires maxillo-mandibulaire, A6/A7 et A7/A8. La coopération

gènes *Hox*/voies de signalisation pourrait en fait être utilisée très largement pour définir la diversité des identités cellulaires au sein des unités segmentaires.

Si une relation directe gènes *Hox*/apoptose n'est démontrée que chez la drosophile, les souris mutantes pour les gènes *Hoxb13* et *Hoxa2* présentent également des défauts de segmentation et/ou du profil d'apoptose [9, 10]. Les modules génétiques en cause sont par ailleurs très conservés dans l'évolution, qu'il s'agisse du complexe Hox ou des gènes apoptotiques. Le mécanisme de maintien de frontières segmentaires par contrôle homéotique de la mort cellulaire découvert par Lohman *et al.* est donc très probablement à l'œuvre dans toutes les espèces animales. ♦

Hox genes control segmentation through localised apoptosis

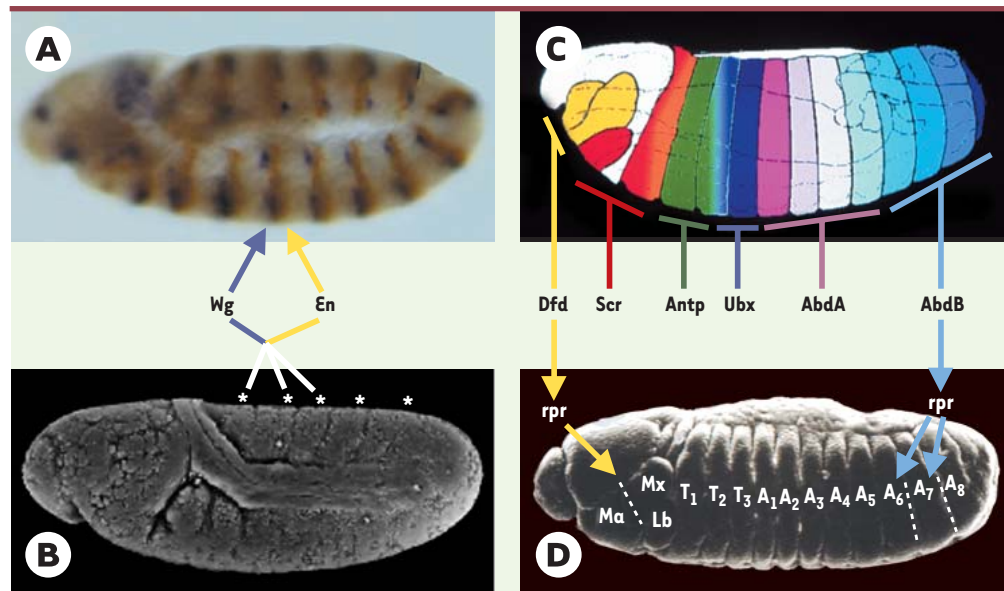


Figure 1. Gènes Hox et segmentation. Chez la drosophile, la cascade des gènes dits de segmentation aboutit à l'activation localisée des voies de signalisation Wingless et Hedgehog de part de d'autre des futures frontières parasegmentaires. **A.** Embryon doublement marqué pour les transcrits de *wingless* (en bleu) et la protéine Engrailed (en jaune) qui désigne les cellules exprimant *hedgehog*. **B.** Le profil métamérique ainsi mis en place est visualisé par l'apparition de frontières morphologiquement distinctes. Les gènes *Hox* n'interviennent pas dans ce mécanisme. **C.** En réponse à la cascade de gènes de segmentation, les gènes *Hox* sont activés dans des territoires qui recouvrent plusieurs unités métamériques dont ils déterminent la morphogenèse. **D.** Les découvertes de Lohman *et al.* impliquent Dfd, et probablement AbdB dans la segmentation, les fonctions des deux protéines Hox étant essentielles au maintien des frontières segmentaires, via l'activation localisée du gène apoptotique *rpr* et la mort des cellules qui les composent. Ma/Mx: sillon morphologique séparant les lobes maxillaire et mandibulaire; Lb: segment labial.



RÉFÉRENCES

1. Mann RS, Morata G. The developmental and molecular biology of genes that subdivide the body of drosophila. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 243-71.
2. Garcia-Bellido A. Genetic control of the wing disc development in Drosophila. In: *Cell patterning*. Ciba Foundation Symposium, 1975; 29: 161-78.
3. Graba Y, Aragnol D, Pradel J. Drosophila homeotic downstream targets and the function of *Hox* genes. *BioEssays* 1987; 19: 379-88.
4. Lohmann I, McGinnis N, Bodmer M, McGinnis W. The Drosophila *Hox* gene deformed sculpts head morphology via direct regulation of the apoptosis activator reaper. *Cell* 2002; 110: 457-66.
5. Saunders JW, Fallon JF. Cell death in morphogenesis. In: Locke M, ed. *Major problems in developmental biology*. New York: Academic Press, 2000 : 289-314.
6. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-6.
7. Rozowski M, Akam M. *Hox* gene control of segment-specific bristle patterns in Drosophila. *Genes Dev* 2002; 16: 1150-62.
8. Brodu V, Elstob PR, Gould AP. Abdominal A specifies one cell type in Drosophila by regulating one principal target gene. *Development* 2002; 129: 2957-63.
9. Stadler HS, Higgins KM, Capecchi MR. Loss of Eph-receptor expression correlates with loss of cell adhesion and chondrogenic capacity in Hoxa13 mutant limbs. *Development* 2001; 128: 4177-88.
10. Gavalas A, Davenne M, Lumsden A, Chambon P, Rijli FM. Role of Hoxa-2 in axon pathfinding and rostral hindbrain patterning. *Development* 1997; 124: 3693-702.

NOUVELLE

Une méthode générale pour détecter des gènes soumis à une sélection récente

Bernard Grandchamp

Inserm U.409, Faculté de Médecine Xavier Bichat, BP 416, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France.
u409@bichat.inserm.fr

> Le génome humain présente des polymorphismes fréquents, en moyenne tous les 1000 nucléotides. Les plus représentés de ces polymorphismes ont pour origine le remplacement d'un nucléotide par un autre (SNP pour *single nucleotide polymorphism*). Il en est ainsi parce qu'à chaque génération, de nouveaux variants nucléotidiques apparaissent à la suite de mutations survenues dans les gamètes parentaux. La plupart de ces mutations n'ont pas d'effet sur le phénotype et seront perpétuées ou disparaîtront de façon essentiellement aléatoire. Certaines, parce qu'elles sont défavorables aux individus qui les portent, seront inéluctablement éliminées. D'autres, enfin, parce qu'elles confèrent un avantage dans des conditions données, verront leur fréquence augmenter dans une population.

Une méthode générale permettant d'identifier des gènes qui ont été soumis dans une période récente à une pression de sélection positive vient d'être proposée [1].

Elle repose sur cinq concepts principaux.

- On observe que des polymorphismes présents dans une même région du génome (de l'ordre de quelques milliers de nucléotides) ne sont pas associés au hasard: la présence sur un même chromosome des allèles correspondant à plusieurs SNP définit un nombre restreint d'haplotypes. L'observation d'un nombre d'haplotypes inférieur au nombre d'haplotypes théoriquement obtenus par combinaison aléatoire des allèles des différents polymorphismes traduit l'existence d'un « déséquilibre de liaison ».
- L'importance quantitative des désé-

quilibres de liaison diminue avec la distance entre les polymorphismes, et avec le temps. En effet, les recombinaisons se produisant à chaque méiose font que, à chaque génération, il existe une probabilité que l'association entre des allèles particuliers présents sur un même chromosome soit modifiée.

- En l'absence de sélection, un allèle ne peut atteindre une fréquence élevée par simple dérive génétique qu'après un grand nombre de générations, et cela d'autant plus que la taille de la population est grande. Les allèles fréquents sont donc le plus souvent anciens.
- La fréquence d'un allèle peut subir une augmentation rapide du fait d'une forte sélection. Dans ce cas, les allèles des polymorphismes qui étaient pré-