

## L'IRRÉSISTIBLE ASCENSION DES GÈNES HOX

François Jacob

Les travaux récents en biologie du développement embryonnaire ont mis en évidence une catégorie de gènes qui définissent les positions relatives dans un champ de cellules. De tels gènes constituent un maillon essentiel de la chaîne causale qui met en place la forme du corps. Toutefois, les frontières qui bornent l'expression de ces gènes ne correspondent pas nécessairement aux frontières des structures qui apparaîtront plus tard. En outre, les mêmes combinaisons d'activité génique peuvent, chez des organismes différents, conduire à la formation de structures différentes.

### Découverte chez la drosophile

Les mieux connus de ces gènes constituent ce que l'on appelle les complexes de gènes *Hox*. Ils ont d'abord été repérés chez la drosophile [1] où la mutation de l'un de ces gènes transforme une région du corps en une autre, d'où leur nom de mutations ou de gènes « homéotiques ». Ces gènes forment un sous-ensemble dans une classe de gènes retrouvés chez des vertébrés puis chez tous les eucaryotes [2]. Ils codent tous pour un motif appelé *homeobox* (d'où gène *Hox*). Ce motif, qui ressemble au domaine « hélicé-tour-hélice » des protéines régulatri-

ces procaryotes, est un domaine de fixation spécifique sur certaines séquences d'ADN [3-5]. Tous les gènes à *homeobox* sont considérés comme codant pour des facteurs de transcription qui régissent l'activité d'autres gènes.

Chez la drosophile, il existe un complexe de gènes à *homeobox* (appelés HOM-C) coupé en deux morceaux, deux ensembles de plusieurs gènes, les complexes *antennapedia* (Ant-C) et *bithorax* (Bx-C) [6]. Chez les mammifères, homme et souris, il y a quatre complexes *Hox*, chacun d'environ dix gènes, chacun disposé sur un chromosome différent et chacun homologue du complexe HOM-C de la drosophile. Les gènes semblables sont placés dans le même ordre chez la drosophile et dans chacun des complexes de mammifères. Cette homologie n'est pas seulement structurale mais également fonctionnelle. Chez la souris comme chez la drosophile, les mutations de gènes *Hox* entraînent souvent des transformations homéotiques. En outre, certains gènes de souris peuvent remplacer fonctionnellement leur homologue chez la drosophile. Enfin, il existe une surprenante propriété, observée aussi bien chez la drosophile que chez la souris : plus un gène est placé du côté 5' sur le chromosome, plus la limite antérieure de son domaine d'expression se trouve placée en arrière dans le

### ADRESSE

F. Jacob: *professeur*. Département de biologie moléculaire, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

### TIRÉS A PART

F. Jacob.

m/s n° 2 vol. 10, février 94

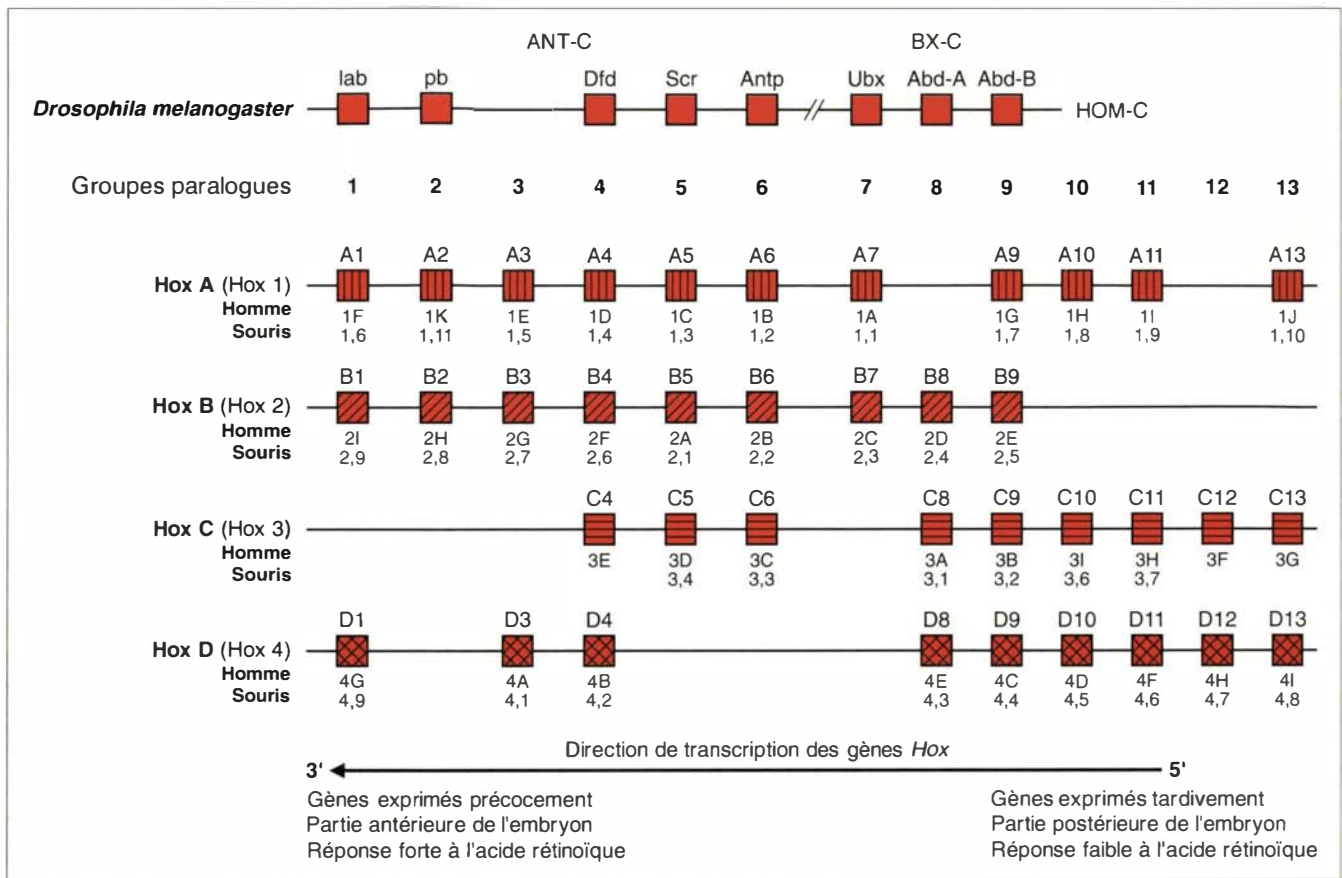


Figure 1. **Alignement des quatre complexes Hox de mammifères sur le complexe HOM-C de la drosophile.** Les lettres au-dessus des carrés correspondent à la nouvelle nomenclature. Les chiffres au-dessous des carrés correspondent aux anciens noms chez la souris et chez l'homme. Les complexes sont orientés de manière que les gènes exprimés dans les régions les plus antérieures soient situés le plus à gauche. La flèche en bas indique la direction de transcription et l'expression colinéaire des gènes à l'égard du niveau d'expression dans l'axe antéro-postérieur, du temps relatif d'expression pendant le développement et de la réponse à l'acide rétinoïque. (D'après [7]).

corps de l'embryon; mieux: ce même ordre se retrouve encore chez l'embryon de souris, dans le temps où commence l'expression de chacun des gènes *Hox*, ainsi que dans leur sensibilité à l'induction par l'acide rétinoïque (références dans [7]). Cette propriété est appelée colinéarité.

L'étonnante homologie entre les complexes *Hox* de différents vertébrés étudiés a conduit à unifier les nomenclatures [8]. Sur la figure 1 sont représentés les quatre complexes de mammifères avec, au-dessus des gènes de chaque com-

plexe, la nouvelle nomenclature et au-dessous les anciennes utilisées chez l'homme et la souris. Ces quatre complexes sont alignés sur le complexe de la drosophile.

### Fonction des gènes Hox

Après la découverte des complexes *Hox*, on a tout d'abord pensé que ces gènes déterminaient toujours des structures répétitives, segments chez les insectes, rhombomères et vertèbres chez les vertébrés [2]. Mais cette interprétation s'accorde mal à

l'existence de complexes *Hox* observés chez des organismes comme l'hydre [10] ou les nématodes [11] où l'on ne trouve pas de structures répétitives. En fait, il apparaît que tous les animaux possèdent un complexe *Hox*. Celui-ci devait donc être déjà en place il y a un milliard d'années chez l'ancêtre commun à tous les animaux multicellulaires vivant aujourd'hui. On admet à présent que, plutôt que des structures spécifiques, le complexe *Hox* détermine les positions relatives des cellules au sein de l'organisme. Il y a vingt-cinq ans déjà, l'existence d'un

tel système définissant des « valeurs de position », que savaient interpréter les cellules, avait été postulée par Lewis Wolpert [12].

Les mêmes complexes *Hox* semblent bien être utilisés pour la formation de structures différentes de la souris. En effet, la même colinéarité a été observée dans de nombreux tissus : système nerveux central, système nerveux périphérique, mésoderme paraxial, crête neurale dans la tête, membres et organes génitaux [13-17]. La récurrence de cette colinéarité dans des territoires aussi différents donne à penser qu'il existe un même mécanisme pour établir les positions relatives des cellules dans des régions différentes de l'embryon. Ces gènes *Hox* ont, en général, des domaines d'expression qui s'étendent des régions postérieures de l'embryon jusqu'à une frontière antérieure très nette. D'où des chevauchements dans ces domaines d'expression. Chevauchements entre domaines d'expression de gènes voisins appartenant à un même complexe ou appartenant à des complexes différents. En fait, chez la souris comme chez la drosophile, dans une même cellule se combinent les produits de plusieurs gènes *Hox* pour lui donner son identité relative le long de l'axe. Cela, joint à l'étude de certaines anomalies d'expression, a conduit à l'idée d'un « code » *Hox*, c'est-à-dire un système combinatoire complexe pour établir les valeurs de position des cellules dans un territoire [14, 18].

Pour la première fois, on trouve ainsi avec les complexes *Hox* un accès aux mécanismes qui sous-tendent le développement de l'embryon chez les mammifères. Il semble bien que ces gènes fassent partie d'un système régulateur d'origine très ancienne, conservé comme un tout à travers l'évolution pour effectuer une tâche abstraite, nécessaire à l'agencement des organismes multicellulaires : attribuer différentes valeurs de position le long d'un axe dans un champ de cellules. Cet ensemble de gènes est probablement apparu au début du Cambrien. Il a permis l'explosion des divers plans de corps qui se sont formés à partir de cette époque [19].

## Mutations des gènes *Hox*

De toute évidence, les mutations survenant dans le système *Hox* doivent avoir d'importantes conséquences sur la morphologie et la viabilité des embryons. Chez la souris, on a deux moyens d'intervenir sur l'expression des gènes *Hox*. D'un côté, on peut préparer des lignées de souris transgéniques portant un gène *Hox* supplémentaire soumis à un promoteur choisi ; cela permet d'obtenir des embryons chez lesquels on observe, soit une surexpression, soit une expression ectopique d'un gène *Hox*. De l'autre côté, on peut provoquer la rupture d'un gène *Hox* par recombinaison homologue, ce qui entraîne une perte de fonction. L'expression ectopique du gène *Hox A-1*, placé sous la direction d'un promoteur  $\beta$ -globine, conduit à la naissance de souriceaux qui présentent de sévères anomalies craniofaciales [20]. La surexpression ou l'expression ectopique entraînent souvent des transformations homéotiques comparables à celles observées chez la drosophile [21, 22]. Mais ce sont surtout les pertes de fonction dues à la neutralisation de gènes *Hox* qui révèlent le rôle de ces gènes dans le développement. Les animaux homozygotes *Hox C8<sup>-/-</sup>* qui sont viables présentent une transformation homéotique de la première vertèbre lombaire en vertèbre cervicale avec côtes. Ils possèdent également d'autres anomalies des côtes, du sternum et des nerfs des pattes antérieures [23]. De même, des mutants *Hox B4<sup>-/-</sup>* et *Hox D3<sup>-/-</sup>* présentent des transformations antérieures de l'atlas et de l'axis ainsi que d'autres anomalies du corps [24, 25]. Chez les mutants *Hox A1<sup>-/-</sup>*, deux des sept rhombomères sont manquants et l'on observe de nombreuses anomalies des nerfs crâniens et parmi les cellules dérivées de la crête neurale [26].

Ces résultats confirment donc bien que les gènes *Hox* président, ou du moins contribuent, à la mise en place de nombreuses structures le long de l'axe principal du corps des mammifères. Le grand nombre de ces gènes, auxquels vont s'adjoindre

dans les années à venir d'autres gènes régulateurs, l'étendue des domaines d'expression et leurs chevauchements, rendent la situation très complexe à analyser. Il faudra produire et disséquer de nombreux mutants avant de comprendre comment fonctionnent réellement le ou les « codes *Hox* ». Mais beaucoup de laboratoires d'embryologie se sont lancés dans les expériences délicates et compliquées de rupture de tel ou tel gène *Hox* par recombinaison homologue. Nul doute qu'on pourra disposer, d'ici quelques années, d'un nombre considérable d'observations sur de tels mutants.

Chez l'homme, on connaît de nombreuses malformations plus ou moins familiales qui affectent l'axe d'un membre ou l'axe craniovertébral. Notamment dans la région occipito-cervicale, où l'on connaît des fusions de vertèbres cervicales, des incorporations de l'atlas dans la région occipitale du crâne, des fusions de l'atlas et des os occipitaux, etc. La connaissance des gènes *Hox* humains va donner une impulsion nouvelle à l'étude de ces malformations (voir Couly *et al.*, ce numéro). Chez la souris, les animaux hétérozygotes pour l'un des gènes *Hox* ne présentent, le plus souvent, aucune anomalie décelable et ne se distinguent pas des animaux de type sauvage. Chez les êtres humains, il nous est beaucoup plus facile de repérer de petites lésions. Il est probable que l'on observera des malformations dominantes chez des humains hétérozygotes pour quelque mutation d'un gène *Hox*.

## Conclusions

On aurait bien amusé les embryologistes et les généticiens si on leur avait dit, il y a vingt ans, que les mêmes gènes servent à installer le plan du corps chez une mouche, chez un nématode ou chez un mammifère. Car si l'on savait les constituants de la cellule très conservés à travers l'évolution, on n'avait alors aucune raison de croire qu'il en était de même pour les gènes de régulation. Toute la génétique qui s'est développée au cours de ce siècle a été faite sur des plantes ou sur des organismes très variés : droso-



phile, champignons, levure, bactéries, souris, etc. C'est sur l'un ou l'autre de ces organismes qu'ont été acquises les étapes successives de la génétique : l'idée de gène, la localisation des gènes sur les chromosomes, la relation « un gène-une enzyme », le rôle de l'ADN comme porteur de l'information génétique, le code, la régulation génétique, le génie génétique ; bref, tout ce que nous savons sur les gènes et leur fonctionnement. Sans les études sur la drosophile, on aurait peut-être mis trente ou cinquante ans de plus à repérer les gènes *Hox*. C'est dire qu'il ne suffit pas de concentrer les efforts sur la génétique humaine. Il est de la plus grande importance de continuer à développer les recherches sur les organismes modèles ■

## RÉFÉRENCES

- Lewis EB. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 1978 ; 276 : 565-70.
- Gehring W. Homeobox in the study of development. *Science* 1987 ; 236 : 1245-52.
- Scott MP, Tamkun JW, Hartzell GW. The structure and function of the homeodomain. *Biochim Biophys Acta* 1989 ; 989 : 25-48.
- Gehring WJ, Müller M, Affolter M, Percival-Smith A, Billeter M, Qian YQ, Otting G, Wüthrich K. The structure of the homeodomain and its functional implications. *Trends Genet* 1990 ; 6 : 323-9.
- Kissinger CR, Liu B, Martin-Blanco E, Kornberg TB, Pabo CO. Crystal structure of an engrailed homeodomain-DNA complex at 2.8 Å resolution : a framework for understanding homeodomain-DNA interactions. *Cell* 1990 ; 63 : 579-90.
- Lawrence PA. *The making of a fly*. Oxford : Blackwell, 1992.
- McGinnis W, Krumlauf A. Homeobox gene and axial patterning. *Cell* 1992 ; 68 : 283-302.
- Scott MP. Vertebrate homeobox gene nomenclature. *Cell* 1992 ; 71 : 551-3.
- Kessel M. Respecification of vertebral identities by retinoic acid. *Development* 1992 ; 115 : 487-501.
- Schummer M, Scheurlen I, Schaller C, Galliot B. HOM/HOX homeobox genes are present in hydra (*Chlorohydra viridissima*) and are differentially expressed during regeneration. *EMBO J* 1992 ; 11 : 1815-23.
- Bürglin TR, Ruvkun G. The *Caenorhabditis elegans* homeobox gene cluster. *Curr Opin Genet Dev* 1993 ; 3 : 615-20.
- Wolpert L. Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *J Theor Biol* 1969 ; 25 : 1-47.
- Graham A, Papalopulu N, Krumlauf R. The murine and *Drosophila* homeobox gene complexes have common features of organization and expression. *Cell* 1989 ; 57 : 367-78.
- Hunt P, Gulisano M, Cook M, et al. A distinct *Hox* code for the branchial region of the head. *Nature* 1991 ; 353 : 861-4.
- Gaunt SJ, Sharpe PT, Duboule D. Spatially restricted domains of homeo-gene transcripts in mouse embryos : relation to a segmented body plan. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 104 : 169-79.
- Dollé P, Izpisua-Belmonte JC, Brown J, Tickle C, Duboule D. *Hox-4* genes and the morphogenesis of mammalian genitalia. *Genes Dev* 1991 ; 5 : 1767-76.
- Dressler GR, Gruss P. Anterior boundaries of *Hox* gene expression in mesoderm-derived structures correlate with the linear gene order along the chromosome. *Differentiation* 1989 ; 41 : 193-201.
- Kessel M, Gruss P. Homeotic transformations of murine prevertebrae and concomitant alteration of *Hox* codes induced by retinoic acid. *Cell* 1991 ; 67 : 89-104.
- Slack JMW, Holland PWH, Graham FC. The zootype and the phylotypic stage. *Nature* 1993 ; 361 : 490-2.
- Kessel M, Balling R, Gruss P. Variations of cervical vertebrae after expression of a *Hox 1.1* transgene in mice. *Cell* 1990 ; 61 : 301-8.
- Jepalian BB, de Robertis EM. Homeotic transformations in the mouse induced by overexpression of a human *Hox 3.3* transgene. *Cell* 1992 ; 71 : 901-10.
- Lufkin T, Mark M, Hart CP, Dollé P, LeMeur M, Chambon P. Homeotic transformation of the occipital bones of the skull by ectopic expression of a homeobox gene. *Nature* 1992 ; 359 : 835-40.
- Le Mouellic H, Lallemand Y, Brûlet P. Homeosis in the mouse induced by a null mutation in the *Hox 3.1* gene. *Cell* 1992 ; 69 : 251-64.
- Condie BG, Capecchi MR. Mice homozygous for a targeted disruption of *Hoxd-3* (*Hox-4.1*) exhibit anterior transformations of the first and second cervical vertebrae, the atlas and the axis. *Development* 1993 ; 119 : 579-95.
- Ramirez-Solis R, Zheng H, Whiting J, Krumlauf R, Bradley A. *Hoxb-4* (*Hox-2.6*) mutant mice show homeotic transformation of a cervical vertebra and defects in the closure of the sternal rudiments. *Cell* 1993 ; 73 : 279-94.
- Mark M, Lufkin T, Vonesch JL, et al. Two rhombomeres are altered in *Hoxa-1* mutant mice. *Development* 1993 ; 119 : 319-38.