

> La génétique évolutive du développement révèle une grande plasticité des mécanismes développementaux. L'exemple de *bicoid*, le premier morphogène connu, illustre comment un gène essentiel peut changer de fonction au cours de l'évolution. La recherche d'homologues de *bicoid* a montré que ce gène était spécifique des mouches et absent chez les autres insectes. En fait, il s'avère que *bicoid* est un gène homéotique *Hox3* très dérivé (c'est-à-dire très éloigné de son gène ancestral). Au cours de l'évolution des insectes, le gène *Hox3* ancestral a perdu sa fonction homéotique pour acquérir un nouveau rôle maternel et dans les annexes embryonnaires. Dans la lignée menant aux mouches, une duplication de ce nouveau gène a ensuite eu lieu, suivie d'une divergence aboutissant à la création des gènes *bicoid* et *zerknüllt*. L'analyse de l'évolution de *bicoid*, comme celle de nombreux autres gènes du développement, montre la nécessité d'élargir le choix des espèces modèles pour éviter les généralisations hâtives faites à partir d'un modèle particulier. <

Divergence évolutive extrême d'un gène homéotique : le cas *bicoid*

François Bonneton



École Normale
 Supérieure de Lyon,
 LBMC, UMR 5161,
 46, allée d'Italie,
 69364 Lyon Cedex 07,
 France.

pement est souvent spectaculaire, il doit exister aussi de profondes divergences à l'origine même de la diversité morphologique des animaux. La génétique évolutive du développement («évo-dévo» pour les spécialistes) a justement pour objectif de comprendre les relations existant entre le développement et l'évolution [2]. Cette discipline récente a une approche expérimentale fondée sur les méthodes de la génétique du développement appliquées à des espèces choisies selon des critères évolutifs. Une des plus grandes surprises de l'évo-dévo naissante fut l'impossibilité de trouver le fameux morphogène *bicoid* ailleurs que chez les mouches. C'est pourtant l'analyse génétique de *bicoid* qui donna une réalité moléculaire au concept fondamental de morphogène, jusqu'alors purement théorique. Récemment, trois articles ont apporté un éclairage décisif sur cette énigme, dont la résolution montre comment un gène pourtant essentiel peut changer radicalement de fonction au cours de l'évolution [3-5].

À la recherche de *bicoid*

Chez la drosophile, *bicoid* joue un rôle essentiel dans la mise en place de l'axe antéropostérieur, comme l'in-

La découverte des gènes du développement chez la drosophile a permis la recherche d'homologues chez d'autres organismes modèles et chez l'homme. Nombre de ces gènes contiennent en effet des domaines conservés permettant de synthétiser des sondes et des amorces utilisées dans des réactions de PCR (*polymerase chain reaction*) pour le clonage de gènes proches chez d'autres espèces. L'exemple le plus célèbre de cette approche est l'utilisation de l'homéoboîte, un domaine de fixation à l'ADN, pour cloner les gènes homéotiques (*Hox*) chez de nombreux animaux [1]. Aujourd'hui, la génétique du développement ne s'intéresse qu'à un très petit nombre d'espèces modèles : drosophile, nématode, poisson-zèbre et souris, pour ne citer que les principales. Pourtant, si la conservation de voies du dévelop-



dique l'absence de tête et de thorax chez les embryons mutants (Figure 1). Ce facteur de transcription à homéoboîte agit en établissant un gradient morphogénétique qui contrôle l'activation zygotique de différents gènes cibles dans la partie antérieure. Le morphogène *nanos* joue un rôle analogue dans la partie postérieure (Figure 1). Plusieurs équipes intéressées par l'évolution des gènes de segmentation tentèrent d'isoler *bicoid* chez des insectes au mode de développement différent de celui de la drosophile. Les résultats furent assez surprenants, puisqu'il s'avéra impossible de cloner *bicoid* en dehors du groupe des diptères cyclorhaphes (de type mouche). En revanche, des gènes homologues de ceux

qui codent pour les autres morphogènes précoces (*nanos*, *hunchback* et *caudal*) furent isolés chez plusieurs animaux. Par ailleurs, des transplantations de cytoplasme antérieur¹ provenant de diverses espèces de mouches ne permettent pas toujours de restaurer le phénotype mutant *bicoid* de la drosophile [6], contrairement aux expériences similaires réalisées avec *nanos* [7]. Enfin, dans le complexe *Hox* de *Drosophila melanogaster*, entre *Hox2* (*proboscipedia*) et *Hox4* (*deformed*), se trouvent groupés trois gènes possédant un homéodomaine, mais n'ayant pas de fonction homéotique: *bicoid*, *zerknüllt* (*zen*) et *z2* (Figure 2). Ces deux derniers gènes sont apparentés et jouent un rôle dans la mise en place de l'amnioséreuse, qui est l'annexe embryonnaire de la drosophile. Il n'existe donc pas de gène *Hox3* typique chez cette espèce. L'ensemble de ces données suggéraient que *bicoid*, ainsi que *zen* et *z2*, avaient connu une forte divergence de structure et de fonction au cours de l'évolution, et qu'ils pourraient dériver d'un gène *Hox3* ancestral. Pour tester cette hypothèse, des homologues de *bicoid* et de *zen* furent recherchés chez d'autres insectes que la drosophile.

Bicoid est un gène *Hox3* très dérivé

Chez tous les diptères cyclorhaphes analysés, il fut possible d'isoler des gènes homologues de *bicoid* et de *zen*, et de montrer que leurs profils d'expression étaient en grande partie conservés entre ces espèces [8, 9]. La conservation fonctionnelle suggérée par ces résultats fut même testée pour *bicoid*, grâce à la technique d'interférence par l'ARN qui permet de produire des phénotypes² de type perte de fonction d'un gène par inacti-

vation avec l'ARN double brin correspondant. Ainsi, que ce soit chez la mouche domestique (*Musca*) [8] ou bien chez un autre cyclorhaphé issu d'une lignée plus basale (*Megaselia*) [10], l'interférence ARN permet d'obtenir des phénotypes ressemblant aux phénotypes mutants de *bicoid* décrits chez la drosophile. Par conséquent, la fonction de *bicoid* ne présente aucune divergence majeure parmi les diptères cyclorhaphes.

Comme le montrent des résultats récents [5], la situation est très différente chez les diptères non cyclorhaphes qui possèdent un homologue de *zen*, mais pas d'homologue de *bicoid* (Figure 3). L'analyse des séquences indique que *zen* et *bicoid* sont des gènes frères, et qu'ils dérivent probablement d'un gène *Hox3* ancestral, confortant ainsi l'hypothèse émise auparavant [9, 11]. Mais surtout, ce gène *Hox3-zen* des diptères non cyclorhaphes est une sorte de chaînon manquant, puisque son expression combine des caractères des gènes *zen* et *bicoid* des diptères cyclor-

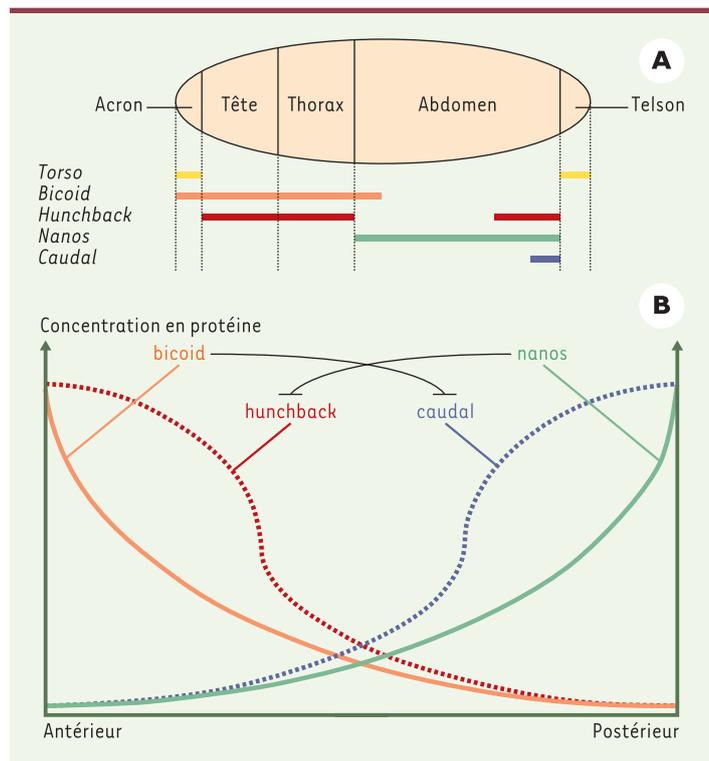


Figure 1. Les principaux déterminants maternels de la polarité antéro-postérieure chez la drosophile. **A.** Schéma indiquant les régions de l'embryon affectées par la perte de l'un ou l'autre de ces morphogènes. Pour *hunchback* et *caudal*, le phénotype indiqué est celui obtenu en supprimant les deux phases d'expression, zygotique et maternelle. **B.** Diagramme représentant le taux d'expression des protéines maternelles le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Les courbes terminées par une barre indiquent la répression de la traduction exercée par *bicoid* sur *caudal* et par *nanos* sur *hunchback*.

¹ Technique qui consiste à prélever du cytoplasme de la partie antérieure d'un œuf d'une espèce et à l'injecter dans la partie antérieure d'un œuf d'une autre espèce, en l'occurrence des embryons mutants *bicoid*- de drosophile. Si le cytoplasme de la première espèce contient une activité de *bicoid*, cette transplantation permet alors de restaurer le phénotype mutant *bicoid* de l'embryon de drosophile. Autrement dit, des embryons *bicoid*- transplantés parviennent à donner une larve qui éclot alors que cette mutation est normalement létale pour l'embryon.

² Phénotype: phénotype réversible d'une cellule ou d'un organisme imitant le phénotype résultant d'une modification génotypique.

rhaphes: expression maternelle (au cours de l'ovogénèse) comme *bicoid*, et expression dans les annexes embryonnaires comme *zen* (Figure 4). Dans la lignée menant aux diptères cyclorhaphes actuels, il y aurait donc eu duplication d'un gène *Hox3-zen* ancestral, puis divergence des deux copies formées avec une perte de fonction pour chacune. Cette divergence se manifesterait ainsi par une séparation des tâches, la fonction maternelle étant dévolue à *bicoid*, alors que la fonction zygotique dans les annexes serait spécifique de *zen*. Il est intéressant de noter que la duplication du gène

Hox3-zen ancestral coïnciderait avec la fusion de l'amnios et de la séreuse chez les diptères cyclorhaphes (Figure 3) [5].

À quand remonte la divergence de *Hox3* en gène de type *zen* ? Un travail décisif vient de révéler la séquence complète (280 kb) du complexe *Antennapedia* de *Tribolium castaneum*, le premier complexe *Hox* entièrement séquencé chez un arthropode autre que la drosophile [3]. *Tribolium* est un petit coléoptère ravageur des stocks de céréales, connu depuis longtemps des généticiens, et qui est en passe de devenir le deuxième organisme modèle en génétique du développement des insectes. Le résultat important est l'absence totale d'homologue de

bicoid et la présence du gène *zen* (en deux copies chez cette espèce) dans le complexe *Hox* (Figure 2). L'impossibilité de cloner *bicoid* chez *Tribolium* était donc bien due à son absence, et non à sa divergence extrême. L'expression d'un des deux gènes *Hox3-zen* de *Tribolium* est restreinte aux annexes embryonnaires (Figure 4) [11]. Chez la sauterelle, le gène homologue présente une expression comparable à celle des diptères non cyclorhaphes, c'est-à-dire à la fois dans les ovocytes et dans les annexes (Figure 4) [12]. Ces résultats indiquent qu'un gène *Hox3-zen* assurant une double fonction (maternelle et dans les annexes) est un caractère probablement partagé par tous les insectes autres que les diptères cyclorhaphes (Figure 4).

L'évolution de *Hox 3* chez les arthropodes

L'origine de *bicoid* étant connue, demeure le problème de la divergence initiale qui a transformé un gène homéotique *Hox3* en gène impliqué dans la formation des annexes embryonnaires. En suivant la même démarche consistant à cloner et à étudier l'expression de gènes homologues dans des espèces de plus en plus éloignées des insectes, le travail de plusieurs équipes a permis récemment de résoudre ce problème. Les trois groupes proches des insectes sont les crustacés (le groupe frère des insectes), les myriapodes (mille-pattes) et les chélicérates (araignées, acariens) (Figure 4). Pour l'instant, les données existantes concernent quatre espèces de chélicérates [13-15] et une espèce de myriapode [4]. L'information majeure est que, dans tous ces organismes, l'expression embryonnaire du gène *Hox3* est typique de celle d'un gène homéotique. Selon les espèces, deux à cinq segments antérieurs sont concernés. On n'observe pas d'expression maternelle, ni dans les annexes embryonnaires. Par ailleurs, les gènes

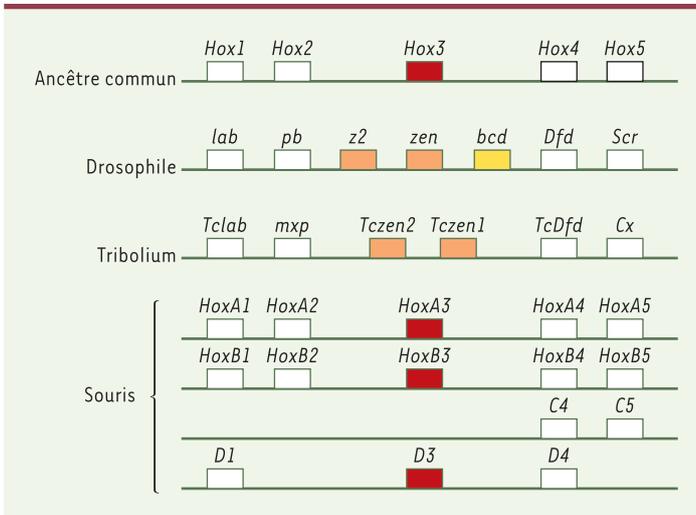


Figure 2. Structure du complexe Hox montrant les gènes du groupe antérieur chez la drosophile, le coléoptère *Tribolium castaneum*, la souris *Mus musculus* et chez leur ancêtre commun hypothétique. Les gènes de type *Hox3* sont indiqués en rouge, et ceux de type *zen* sont en orange. *lab*: labial; *pb*: proboscipedia; *zen*: zerknüllt; *z2*: zerknüllt 2; *bcd* (en jaune): bicoid; *Dfd*: Deformed; *Scr*: Sex combs reduced; *Tc*: *Tribolium castaneum*; *mxp*: maxillopedia; *Cx*: Cephalothorax (d'après [1] et [16]).

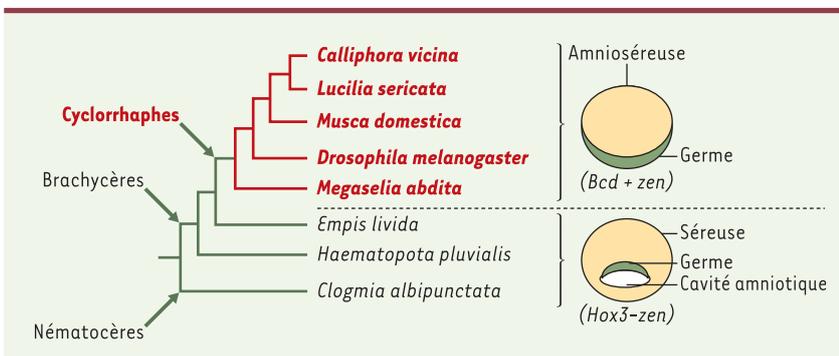


Figure 3. Phylogénie des diptères et type d'annexes embryonnaires. Les diptères cyclorhaphes sont représentés en rouge. Ils possèdent les gènes *bicoid* et *zen*, ainsi qu'une annexe embryonnaire unique (amnioséreuse) située en position dorsale par rapport au germe embryonnaire. Les diptères issus de lignées plus basales n'ont pas de gène *bicoid*, mais un gène *Hox3-zen*, et deux annexes séparés (l'amnios et la séreuse) qui entourent le germe (d'après [5]).

homologues clonés chez un insecte primitif et chez divers crustacés ont une séquence plus proche de celle des *Hox3* de type homéotique que de celle des *Hox3* de type *zen* [16], mais leur expression n'est pas encore connue. Par conséquent, la divergence de *Hox3* accompagnée d'une perte de sa fonction homéotique ne concerne pas tous les arthropodes et semble spécifique de la lignée des insectes les plus récents (Figure 4). Le fait que ces insectes puissent se passer d'un des cinq gènes homéotiques contrôlant l'identité des segments de la tête chez les autres arthropodes est un point intéressant qui n'a pas encore été étudié.

Comment vivre sans *bicoid*?

Est-il possible d'identifier le ou les gènes qui remplaceraient fonctionnellement *bicoid* chez les espèces dépourvues de ce gène? Les deux autres déterminants antérieurs précoces de la drosophile, *Torso* et *hunchback* (Figure 1), sont des candidats potentiels pour constituer l'organisateur antérieur primitif des insectes.

Torso et *bicoid* agissent sur des gènes cibles communs dans la partie antérieure terminale non segmentée de l'embryon (futur acron). En augmentant le nombre de copies de *bicoid*, il est possible de sauver le phénotype mutant *torso* [17]. Ces résultats montrent que *torso* et *bicoid* ont des fonctions qui sont en partie redondantes. Concernant *hunchback*, la protéine est répartie selon un gradient maternel antérieur indépendant de *bicoid*. Comme cette expression ressemble beaucoup à celle de *bicoid*, et qu'elle est conservée chez les insectes, il était tentant de supposer que la protéine constituait le morphogène antérieur primitif. Mais *hunchback* connaît une deuxième phase d'expression précoce qui est directement induite par *bicoid*, via un promoteur zygotique différent de celui qui règle l'expression maternelle. Pour étudier uniquement la fonction du gradient maternel de *hunchback*, il est possible de créer des lignées transgéniques dans lesquelles l'expression de ce gène est sous le contrôle exclusif du promoteur maternel, et donc indépendante de *bicoid*. En jouant sur le nombre de copies de ce transgène à expression maternelle, on observe un sauvetage du phénotype

zygotique de *hunchback*, c'est-à-dire la formation de la tête et du thorax [18]. Par conséquent, les segments antérieurs peuvent se former uniquement grâce à *hunchback* maternel et indépendamment de toute activation par *bicoid*. En résumé, le rôle de *bicoid* dans la formation de la partie antérieure de l'embryon peut être en grande partie assuré par *torso* et par *hunchback*.

Cette redondance suggère que, au cours de l'évolution des diptères cyclorhaphes, le nouveau gène *bicoid* serait intégré dans un réseau de régulation préexistant qui aurait compris *hunchback* et *torso*. Puis *bicoid* aurait pris le dessus, par acquisition rapide de nouveaux gènes cibles dans ce réseau, dont le mieux connu est *hunchback* lui-même [19]. Il est également possible d'envisager que *bicoid* ait remplacé un facteur ancestral qui reste à découvrir. Ce pourrait être un gène de type *orthodenticle*, puisque ce facteur possède un homéodomaine ayant la même spécificité de fixation que *bicoid*, et qu'il intervient dans le développement de la tête chez tous les animaux¹.

Conclusions

L'histoire évolutive de *bicoid* révèle plusieurs mécanismes fondamentaux de l'évolution des gènes de développement. En premier lieu, l'importance essentielle des modifications de la régulation de ces gènes. Par exemple, la perte de la fonction homéotique de *Hox3* et l'acquisition d'un rôle dans les annexes chez les insectes ne peut s'expliquer, à l'origine, que par des

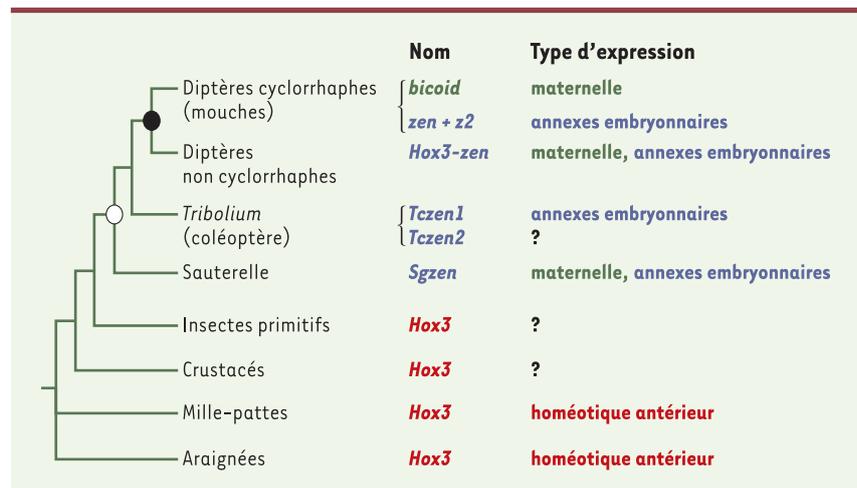


Figure 4. Évolution de *Hox3* chez les arthropodes. L'ovale blanc symbolise la première transition évolutive, ou création du gène *Hox3-zen*, avec perte de la fonction homéotique de *Hox3* et recrutement dans la formation des annexes chez les insectes « évolués ». L'ovale noir symbolise la deuxième transition évolutive marquée par une duplication du gène *Hox3-zen* ancestral et divergence fonctionnelle des deux nouveaux gènes, *zen* et *bicoid*, chez les diptères cyclorhaphes. Les points d'interrogation indiquent que l'expression n'a pas encore été étudiée.

¹ R. Schröder vient de montrer [22] que les gènes *orthodenticle* et *hunchback* agissent ensemble pour assurer la détermination précoce antérieure chez le coléoptère *Tribolium castaneum*. Ils remplacent ainsi fonctionnellement le gène *bicoid* dont est dépourvu cet insecte.



changements d'éléments régulateurs contrôlant l'expression spatiale et temporelle de ce gène. Mais les promoteurs ne sont pas les seuls à changer, les protéines et leurs partenaires subissent également des modifications importantes. Ainsi, la structure particulière de l'homéoboîte de *bicoid* (avec une lysine en position 50) et sa capacité exceptionnelle de fixer l'ARN (répression de la traduction de *caudal*) ont probablement joué un rôle fondamental dans l'évolution de cette protéine, en lui conférant une propriété que les autres homéoprotéines n'ont pas. Enfin, un autre mécanisme générateur de nouveauté, la duplication génique, a permis la création, chez les diptères cyclorhaphes, des gènes *zen* et *bicoid* à partir d'un ancêtre de type *Hox3-zen*. Dans ce cas, la duplication a été suivie d'une divergence très importante à tous les niveaux, ce qui a abouti à une absence totale de redondance fonctionnelle entre les deux gènes chez la drosophile. Une divergence évolutive aussi importante n'est pas un cas exceptionnel. Par exemple, toujours au sein du complexe *Hox*, le gène *fushi tarazu* a également perdu sa fonction homéotique chez les insectes et les crustacés [4, 20, 21]. De manière plus générale, la plasticité des mécanismes embryonnaires semble être bien supérieure à ce que l'on pensait lorsque, lors de leur découverte, les premiers gènes du développement fascinaient surtout par leur conservation entre des espèces très différentes. Si cette plasticité nourrit les recherches de l'évolutionniste, elle révèle aussi clairement les limites d'une approche de la génétique du développement reposant sur un très petit nombre d'espèces modèles choisies selon des critères qui introduisent souvent un biais important au niveau des processus de l'ontogenèse (rapidité, canalisation, taille). D'où la nécessité de rechercher des espèces plus nombreuses et plus représentatives d'un groupe d'organismes avant de proposer des conclusions fondamentales. Heureusement, plusieurs techniques (RT-PCR, hybridation *in situ*, interférence ARN) permettent maintenant d'étudier assez facilement les gènes et leur fonction chez pratiquement toutes les espèces. L'introduction d'un peu d'évo-dévo dans un projet de biologie du développement présente au moins deux avantages. Premièrement, cela permet d'éviter le risque de travailler, sans le savoir, sur un système extrêmement dérivé et par là non généralisable. Enfin, en ouvrant une fenêtre sur la plasticité des mécanismes du développement, cette approche est capable de poser des questions essentielles liées notamment aux origines de la biodiversité [2]. L'exemple extrême de *bicoid* illustre à merveille les bonnes surprises que peut procurer l'évo-dévo. ♦

REMERCIEMENTS

Je remercie Vincent Laudet, Thomas Iwema et un arbitre anonyme pour la relecture critique de ce texte.

SUMMARY

Extreme divergence of a homeotic gene: the *bicoid* case

Evolutionary developmental genetics (evo-devo) reveals that the plasticity of development is so important that every developmental biology project should carefully take this point into consideration. The example of *bicoid*, the first discovered morphogen, illustrates how an essential gene can change its function during evolution. The search for *bicoid* homologues showed that this gene is surprisingly specific to flies (cyclorhaphan diptera) and absent in other insects. In fact, recent studies demonstrate that *bicoid* is a very derived *Hox3* homeotic gene. During insect evolution, the ancestral *Hox3* gene lost its homeotic function and acquired new roles in oocytes and embryonic annexes. Then, in the lineage leading to modern flies, a duplication of this new gene, followed by functional divergence, led to the formation of *bicoid* and *zerknüllt*. Both genes are located within the *Drosophila Hox* complex; however, they have no homeotic function. Thanks to the power of *Drosophila* genetics, it is possible to suggest that *torso* and *hunchback* may constitute the insect primitive anterior organizer. The *bicoid* evolutionary history reveals several fundamental mechanisms of the evolution of developmental genes, such as changes of gene regulation, modifications of protein sequences and gene duplication. It also shows the need for studying a wider range of model organisms before generalisations can be made from data obtained with one particular species. ♦

RÉFÉRENCES

1. Deutsch J. Les gènes *Hox* et le rêve de Darwin. *Med Sci* 2000; 16: 205-11.
2. Laudet V. Vive la zoologie moléculaire! *Med Sci* 2002; 18: 234-6.
3. Brown SJ, Fellers JP, Shippy TD, et al. Sequence of the *tribolium castaneum* homeotic complex. The region corresponding to the *Drosophila melanogaster* Antennapedia complex. *Genetics* 2002; 160: 1067-74.
4. Hughes CL, Kaufman TC. Exploring the myriapod body plan: expression patterns of the ten *Hox* genes in a centipede. *Development* 2002; 129: 1225-38.
5. Stauber M, Prell A, Schmidt-Ott U. A single *Hox3* gene with composite *bicoid* and *zerknüllt* expression characteristics in non-Cyclorhaphan flies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 274-9.

6. Schröder R, Sander K. A comparison of transplantable *bicoid* activity and partial *bicoid* homeobox sequences in several *Drosophila* and blowfly species (Calliphoridae). *Roux's Arch Dev Biol* 1993; 203: 34-43.
7. Curtis D, Apfeld J, Lehmann R. *nanos* is an evolutionarily conserved organizer of anterior-posterior polarity. *Development* 1995; 121: 1899-910.
8. Shaw PJ, Salameh A, McGregor AP, Bala S, Dover GA. Divergent structure and function of the *bicoid* gene in Muscoidea fly species. *Evol Dev* 2001; 3: 251-62.
9. Stauber M, Jackle H, Schmidt-Ott U. The anterior determinant *bicoid* of *Drosophila* is a derived *Hox* class 3 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3786-9.
10. Stauber M, Taubert H, Schmidt-Ott U. Function of *bicoid* and *hunchback* homologs in the basal cyclorrhaphan fly *Megaselia* (Phoridae). *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10844-9.
11. Falciani F, Hausdorf B, Schroder R, et al. Class 3 *Hox* genes in insects and the origin of *zen*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8479-84.
12. Dearden P, Grbic M, Falciani F, Akam M. Maternal expression and early zygotic regulation of the *Hox3/zen* gene in the grasshopper *Schistocerca gregaria*. *Evol Dev* 2000; 2: 261-70.
13. Damen WG, Tautz D. A *Hox* class 3 orthologue from the spider *Cupiennius salei* is expressed in a *Hox*-gene-like fashion. *Dev Genes Evol* 1998; 208: 586-90.
14. Telford MJ, Thomas RH. Of mites and *zen*: expression studies in a chelicerate arthropod confirm *zen* is a divergent *Hox* gene. *Dev Genes Evol* 1998; 208: 591-4.
15. Abzhanov A, Popadic A, Kaufman TC. Chelicerate *Hox* genes and the homology of arthropod segments. *Evol Dev* 1999; 1: 77-89.
16. Cook CE, Smith ML, Telford MJ, Bastianello A, Akam M. *Hox* genes and the phylogeny of the arthropods. *Curr Biol* 2001; 11: 759-63.
17. Schaeffer V, Killian D, Desplan C, Wimmer EA. High *bicoid* levels render the terminal system dispensable for *Drosophila* head development. *Development* 2000; 127: 3993-9.
18. Wimmer EA, Carleton A, Harjes P, Turner T, Desplan C. *Bicoid*-independent formation of thoracic segments in *Drosophila*. *Science* 2000; 287: 2476-9.
19. Bonneton F, Shaw PJ, Fazakerley C, Shi M, Dover GA. Comparison of *bicoid*-dependent regulation of *hunchback* between *Musca domestica* and *Drosophila melanogaster*. *Mech Dev* 1997; 66: 143-56.
20. Hughes CL, Kaufman TC. *Hox* genes and the evolution of the arthropod body plan. *Evol Dev* 2002; 4: 459-99.
21. Mouchel-Vielh E, Blin M, Rigolot C, Deutsch JS. Expression of a homologue of the *fushi tarazu* (*ftz*) gene in a cirripede crustacean. *Evol Dev* 2002; 4: 76-85.
22. Schröder R. The genes *orthodenticle* and *hunchback* substitute for *bicoid* in the beetle *Tribolium*. *Nature* 2003; 422: 621-5.

TIRÉS À PART

F. Bonneton