

Biologie du Développement

GÈNES DU DÉVELOPPEMENT CODANT POUR DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION : DE L'INSECTE À L'HOMME

par

Pr. Didier LACOMBE¹

Le contrôle génétique du développement est sous le contrôle strict de nombreux gènes, induisant une succession d'inductions et de différenciations tissulaires qui orientent progressivement l'histogenèse et la morphogenèse. Les gènes du développement peuvent correspondre à des ligands, des récepteurs, des protéines d'adhésion, des facteurs de transcription. Cet article se focalisera sur les gènes du développement codant des facteurs de transcription, à partir de l'exemple des gènes *HOX* et des gènes *PAX*, avec un parallèle entre l'homme et l'insecte, en raison de la grande conservation entre les espèces des gènes et des étapes les plus fondamentales du développement.

Mots-clés : développement, facteur de transcription, *HOX*, *PAX*, insecte, homme.

Developmental genes encoding transcription factors: from insect to human

Developmental genes are implicated in various molecular mechanisms of cellular growth and differentiation and have varying structure or function, belonging to different gene families (ligands, receptors, adhesion molecules, transcription factors). We focus on developmental genes encoding transcription factors, from the examples of *HOX* and *PAX* genes in insects and humans, as there is a high degree of conservation between species of the developmental genes and steps.

Keywords: development, transcription factor, *HOX*, *PAX*, insect, human.

1. Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux ; Laboratoire « Maladies rares : Génétique et Métabolisme (MRGM) », EA4576, Université de Bordeaux ; Centre de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », 33076 Bordeaux (didier.lacombe@chu-bordeaux.fr).

Introduction

Le développement embryonnaire commence par un seul oeuf fertilisé, ainsi la programmation des différentes phases de division, de différenciation et de croissance cellulaires est particulièrement complexe pour aboutir à un être normal. Les gènes impliqués dans le développement peuvent être de structure, de fonction ou de famille très variées, comme des ligands, des récepteurs, des transporteurs d'anions, des molécules d'adhésion cellulaire ou encore impliqués dans la transduction du signal. En dépit des morphologies très variables des espèces animales, les animaux symétriques partagent de nombreux gènes communs conservés au cours de l'évolution qui présentent des patrons d'expression identiques chez l'embryon.

L'étude de mutants de drosophile avec un défaut de la segmentation ou du développement du corps par NÜSSLEIN-VOLHARD & WIESCHAUS (1980) a permis de distinguer trois groupes de gènes impliqués dans le développement embryonnaire (*gap*, *pair-rule*, polarité segmentaire). L'identification de ces gènes a indiqué que la plupart d'entre eux codaient pour des facteurs de transcription. Ces derniers, très conservés dans l'évolution, régulent l'expression des gènes en se liant par des motifs spécifiques à l'ADN. La supposition d'une base moléculaire du développement repose sur la caractérisation de chaque type cellulaire par son patron d'expression génomique temporo-spatiale, c'est-à-dire « quels gènes seront exprimés à quel moment ? ». Le niveau principal de contrôle de l'expression des gènes se situe au niveau de la transcription et les facteurs de transcription régulent le développement embryonnaire par le contrôle de gènes cibles. Les différences morphologiques multiples entre les différents insectes reflètent les différences de l'identité segmentaire et sont régulés par des gènes homéotiques (WILLIAMS & CARROLL, 1993).

Depuis quelques années, la reconnaissance clinique de syndromes dysmorphiques et malformatifs chez l'enfant comme des anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique a permis d'identifier des mutations dans de nombreux gènes du développement codant pour des facteurs de transcription chez l'homme. Des facteurs de transcription ont été impliqués dans le déterminisme de diverses maladies génétiques (LACOMBE, 1999).

Les facteurs de transcription sont des composants de complexes multiprotéiques nécessaires pour l'initiation de la RNA polymérase II dans la transcription. Les facteurs de transcription sont caractérisés par des séquences d'acides aminés conservés parmi les espèces, des domaines spécifiques de liaison à l'ADN avec des motifs caractéristiques et, dans la plupart des cas, une activité fonctionnelle sous forme dimérique. Un facteur de transcription se compose généralement d'un domaine de liaison à l'ADN et d'un domaine d'activation de la transcription. Les facteurs de transcription peuvent être classés sur la base de leurs motifs structuraux qui se lient à l'ADN et dont les plus fréquents sont : doigts de zinc, homéodomains, glissières de leucine (« leucine zipper »), hélice-tour-hélice, boîtes HMG (high mobility group) et boîtes T.

Gènes du développement

Les gènes HOX

Les gènes à homéodomaine ont initialement été identifiés par leur rôle majeur dans le développement de la segmentation de la drosophile grâce aux mutations homéotiques. Les gènes Hox remarquablement conservés dans l'évolution ont une expression spatio-temporelle colinéaire du développement de l'axe antéro-postérieur de l'embryon, notamment au cours du développement des membres chez les vertébrés et des pattes chez les insectes. L'identification des gènes Hox chez les insectes a permis de comprendre l'importance du contrôle génétique dans le développement embryonnaire (HEFFER & PICK, 2013). Des mutations des gènes Hox peuvent entraîner le développement de pattes à la place d'antennes chez la mouche. Ces gènes se caractérisent par un homéodomaine carboxy-terminal qui correspond à un motif de 60 AA se fixant à l'ADN. Chez la drosophile, le complexe Hom-C se répartit en 2 groupements, bithorax et antennapedia. Chez les vertébrés, il existe 39 gènes *HOX* organisés en 4 complexes (*HOXA*, *HOXB*, *HOXC*, *HOXD*). Des données moléculaires indiquent que les protéines Hox interagissent avec d'autres protéines à homéodomaine et fonctionnent dans des complexes multiprotéiques (MANN & AFFOLTER, 1998).

Ce rôle-clé de la morphogénèse a longtemps fait suspecter le rôle pathogène de mutations des gènes Hox dans des phénotypes malformatifs sévères chez l'homme et chez la souris. Plusieurs études ont démontré que les gènes Hox, particulièrement ceux des complexes A et D, sont impliqués dans des anomalies des extrémités, en regard notamment des malformations importantes des pattes obtenues dans les modèles murins par mutagenèse dirigée. Le gène *HOX D13* a été impliqué dans la synpolydactylie (syndactylie type II) chez l'homme par un mécanisme de gain de fonction avec expansion d'une polyalanine dans la région amino-terminale du gène en dehors de l'homéodomaine (MURAGAKI *et al.*, 1996). La synpolydactylie est une affection dominante caractérisée chez les hétérozygotes par des syndactylies III/IV des doigts et IV/IV des orteils avec la duplication d'un rayon dans la syndactylie membraneuse. Le phénotype homozygote est plus sévère et associe la transformation de métacarpes et de métatarses en os courts du carpe et du tarse. L'expansion de polyalanine se situe généralement entre 7 et 14 résidus ; des expansions plus grandes semblent produire un phénotype plus sévère.

Les gènes PAX

L'identification initiale des facteurs de transcription comme gènes du développement a révélé que la plupart d'entre eux se liaient à l'ADN par le domaine homeo de 61AA ou par un domaine de 128 AA (domaine paired). Les gènes contenant des boîtes paired ont été dénommés gènes *PAX*. Le motif paired a une propriété de liaison par deux motifs hélice-tour-hélice et certains gènes *PAX* (*PAX3/PAX7*, *PAX4/PAX6*) ont aussi un deuxième domaine de liaison à l'ADN de type homéoboîte.

Bulletin de la Société zoologique de France 140 (4)

Tableau 1

Maladies humaines dues à des mutations dans les gènes PAX.
Human diseases linked to PAX gene mutations.

Gène	Localisation chromosomique	Phénotype délétère chez l'homme
PAX2	10q25	Colobomes du nerf optique et anomalies rénales
PAX3	2q35	Syndrome de Waardenburg (types I et III)
PAX6	11p13	Aniridie Anomalie de Peter's Cataracte Kératite Dysplasie fovéale
PAX8	2q12-q14	Dysgénésie thyroïdienne (hypoplasie, ectopie)
PAX9	14q12	Hypodontie

La famille de gènes PAX a été identifiée par homologie avec des gènes de segmentation de la Drosophile (*paired*, *gooseberry-proximal* et *gooseberry-distal*). Chez la souris et l'homme, 9 gènes PAX ont été identifiés et dénommés PAX1 à PAX9. Ils sont très bien conservés au cours de l'évolution et existent également chez le poisson-zèbre ou les céphalopodes. Ils ont été classés en 4 groupes de paralogues qui partagent une organisation commune de motifs protéiques (PAX1/PAX9, PAX2/PAX5/PAX8, PAX3/PAX7, PAX4/PAX6) et un patron d'expression similaire au cours de l'embryogenèse (ATTIE-BITACH *et al.*, 1998). Les gènes PAX ne sont pas regroupés dans le génome, mais sont localisés sur différents chromosomes.

Cinq gènes PAX sont actuellement connus pour être impliqués dans des dysmorphies chez l'homme (Tableau 1). Les anomalies du développement sont dues à une haplo-insuffisance alors que des mécanismes de gain de fonction ont été impliqués dans certaines formes de cancers. Par exemple, un gène chimérique impliquant PAX3 a été identifié dans des cas de rhabdomyosarcome chez l'enfant (BARR *et al.*, 1993). Nous ne citerons que l'exemple de PAX3.

Des mutations dans le gène Pax3 sont responsables du mutant *Spotch* chez la souris qui associe anomalies de la pigmentation (tache blanche sur l'abdomen, la queue ou l'extrémité des pattes) et défauts de fermeture du tube neural. La reconnaissance du phénotype murin a permis d'identifier des mutations dans le gène homologue humain PAX3 chez des patients atteints de syndrome de Waardenburg de type 1 (SW1) (TASSABEHJI *et al.*, 1992). Le SW1 touche principalement les tissus dérivés des crêtes neurales, associant une dystopie des canthi (déplacement exagéré des angles internes des yeux), une pigmentation anormale (hétérochromie irienne, mèche de cheveux blancs, taches achromiques), une surdité de perception par atteinte des cellules de Corti qui ont pour origine les crêtes neurales, et des critères dysmorphiques inconstants (synophris, racine du nez large). Deux mutations homozygotes de PAX3 ont été rapportées chez l'homme avec un phénotype très similaire à celui de

Gènes du développement

la souris dans un cas (exencéphalie, arthrogrypose) et dans l'autre, un aspect de syndrome de Waardenburg de type 3 avec une dystopie des canthi sévère, un albinisme partiel et une anomalie sévère des membres supérieurs. Le SW3 (ou syndrome de Klein-Waardenburg) associe au phénotype de SW1 des anomalies des membres supérieurs et est maintenant connu comme étant lié à des mutations de *PAX3*, même dans le cas original décrit par Klein. Une autre mutation de *PAX3* (Asn47Lys) a été retrouvée dans une famille avec un syndrome craniofacial avec surdité et anomalies des mains. Le SW de type 2 se distingue du SW1 par l'absence de dystopie des canthi. Ce signe dysmorphique a permis de classer les patients dans deux groupes cliniques distincts. Le SW2 est maintenant connu comme étant lié dans certains cas à des mutations du gène *MITF* (microphthalmia) sur le chromosome 3q12.3-p14.1 (TASSABEHJI *et al.*, 1994), contrairement à SW1. Cette différence mineure de morphologie faciale entre les patients a permis de distinguer des phénotypes corrélés à des génotypes distincts. Le gène *MITF* code pour un facteur de transcription de type hélice-boucle-hélice et glissière de leucine, exprimé dans la peau adulte et chez l'embryon la rétine, la vésicule optique et le follicule pileux.

La voie de signalisation cellulaire médiée par Sonic Hedgehog

La production d'un effet biologique doit se voir d'un point de vue dynamique via un certain nombre d'interactions en cascade dans des voies de signalisation cellulaire. La voie de transduction du signal médiée par Sonic Hedgehog (Shh) est une des mieux connues pour son rôle dans le développement embryonnaire. Les mutations hétérozygotes dans le gène *SHH* humain sont responsables de malformations cérébrales, à type d'holoprosencéphalie. Une mutation dominante de type gain de fonction du gène de polarité segmentaire *hedgehog* chez l'insecte entraîne une duplication des pattes et des antennes, une duplication partielle des structures distales des ailes et des malformations oculaires (FELSENFELD & KENNISON, 1995).

Un intérêt récent s'est porté sur la diversité des phénotypes associés à différentes mutations dans le gène à doigt de zinc *GLI3*. Le spectre clinique va de la polydactylie isolée (post-axiale type A ou B ou pré-axiale), à une forme associée à des anomalies modérées (macrocéphalie du syndrome de Greig) ou plus sévères (hamartome de l'hypothalamus, dysmorphie oro-faciale, imperforation anale dans le syndrome de Pallister-Hall ; ou encore malsegmentation rachidienne dans le syndrome PIV). Le gène *GLI3* est un facteur de transcription impliqué dans la voie de transduction du signal médié par Shh à travers les récepteurs patched et smoothed et via des cibles nucléaires comme les BMP (bone morphogenetic proteins). On connaît maintenant les pathologies associées à des mutations dans certains de ces gènes impliqués dans la même voie de signalisation cellulaire (Figure 1). Des critères cliniques identiques peuvent se retrouver dans certains cas liés à des anomalies dans des gènes différents mais impliqués dans la même voie de signalisation.

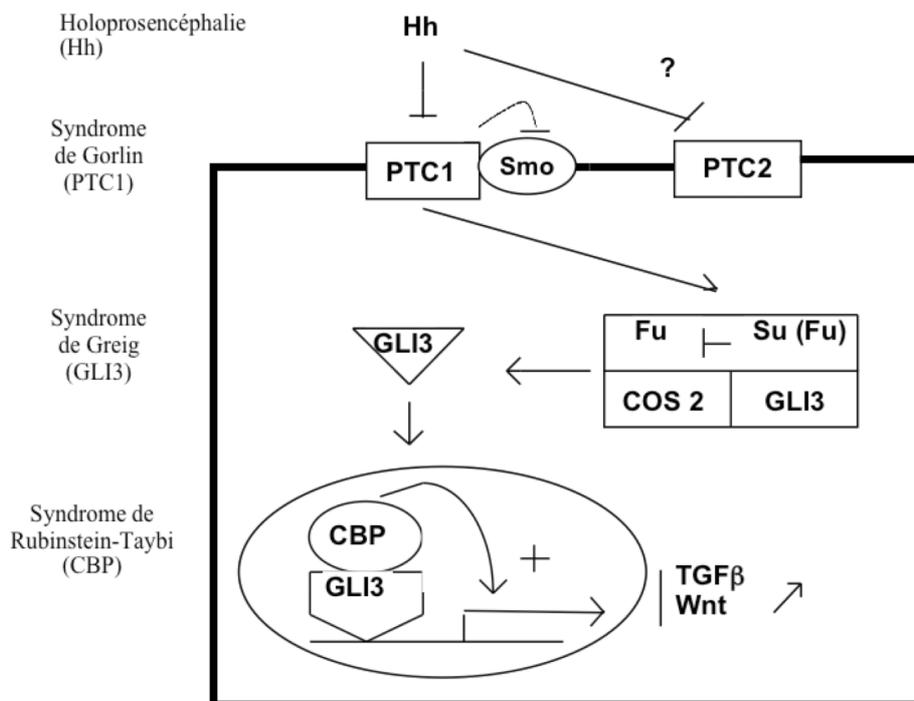


Figure 1

Hedgehogopathies dues à des mutations sur la voie de transduction du signal médiée par Sonic Hedgehog.
Transduction pathway mediated by Sonic Hedgehog and linked disorders.

La métamorphose chez les insectes

Les animaux immatures, comme les insectes, présentent des changements remarquables, aussi bien au niveau de leur morphologie que de leur physiologie. Chez les insectes, ces changements sont limités à quelques tissus (hémimétabolie) ou impliquent une complète réorganisation de la plupart des tissus et des organes (homométabolie). Le passage des formes immatures aux formes adultes est lié chez tous les insectes à la diminution de l'hormone juvénile antimétamorphique (JH) et à l'expression à la fin de la période juvénile des facteurs de transcription Krüppel-homolog 1 (Kr-h1) et Broad-Complex (BR-C). Il a récemment été caractérisé un facteur de transcription, E93, qui est le déterminant-clé de la métamorphose adulte chez les insectes hémimétaboliques ou homométaboliques (URENA *et al.*, 2014). Ce facteur de transcription est indispensable pour le passage à la forme adulte, même en l'absence de JH et interagit sur l'expression de Kr-h1 et de BR-C. Il semble s'agir du déterminant universel de l'insecte adulte.

Gènes du développement

Conclusion

Les facteurs de transcription sont probablement pour un grand nombre des agents majeurs du développement embryonnaire humain et du développement de l'insecte. La génétique clinique et l'identification des phénotypes dus à des mutations dans des gènes codant pour des facteurs de transcription nous permettent de mieux comprendre la fonction de ces gènes et les processus du développement normal et anormal de l'être humain, et de mieux appréhender les problèmes diagnostiques à visée de conseil génétique pour les familles.

RÉFÉRENCES

- ATTIE-BITACH, T., LYONNET, S., VEKEMANS, M. & LACOMBE, D. (1998).- Gènes PAX et anomalies du développement. *MT Pédiatrie*, **1**, 517-526.
- BARR, F.G., GALILI, N., HOLICK, J., BIEGEL, J.A., ROVERA, G. & EMANUEL, B.S. (1993).- Rearrangement of the PAX-3 paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nature Genet.*, **3**, 113-117.
- FELSENFELD, A.L. & KENNISON, J.A. (1995).- Positional signaling by *hedgehog* in *Drosophila* imaginal disc development. *Development*, **121**, 1-10.
- HEFFER, A. & PICK, L. (2013).- Conservation and variation in Hox genes: how insect models pioneered the evo-devo field. *Annu. Rev. Entomol.*, **58**, 161-179.
- LACOMBE, D. (1999).- Transcription factors in dysmorphology (Review). *Clin. Genet.*, **55**, 137-143.
- MANN, R.S. & AFFOLTER M. (1998).- Hox proteins meet more partners. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **8**, 423-429.
- MURAGAKI, Y., MUNDLOS, S., UPTON, J. & OLSEN, B.R. (1996).- Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science*, **272**, 548-551.
- NÜSSLEIN-VOLARD, C. & WIESCHAUS, E. (1980).- Mutations affecting segment number and polarity in *drosophila*. *Nature*, **287**, 795-801.
- TASSABEHJI, M., NEWTON, V.E. & READ, A.P. (1994).- Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nature Genet.*, **8**, 251-255.
- TASSABEHJI, M., READ, A.P., NEWTON, V.E. *et al.* (1992).- Waardenburg syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature*, **355**, 635-636.
- URENA, E., MANJON, C., FRANCH-MARRO, X. & MARTIN, D. (2014).- Transcription factor E93 specifies adult metamorphosis in hemimetabolous and homometabolous insects. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **111**, 7024-7029.
- WILLIAMS, J.A. & CARROLL, S.B. (1993).- The origin, patterning and evolution of insect appendages. *BioEssays*, **15**, 567-577.

(reçu le 22/09/2015 ; accepté le 15/11/2015)