

GENES PROGRAMMEURS DU DEVELOPPEMENT

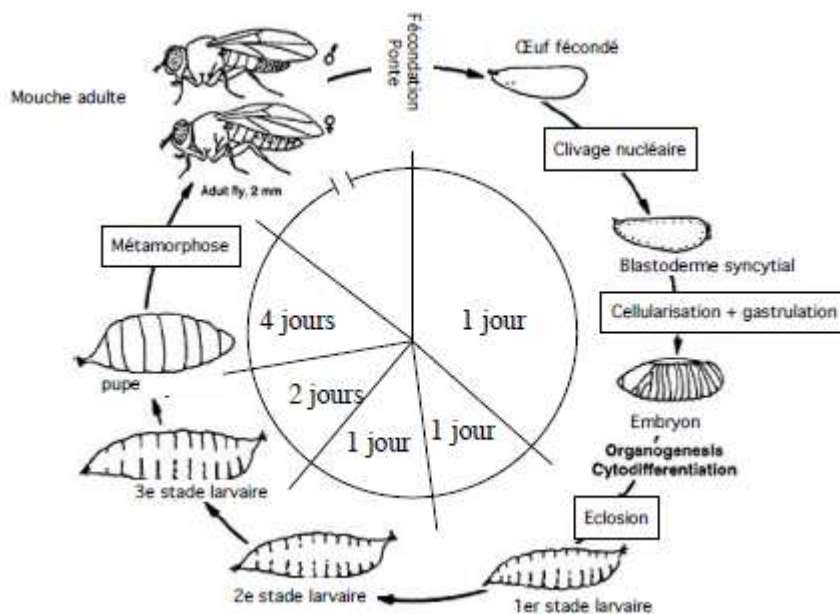
I- Le développement de l'embryon de drosophile

1. Avantages du modèle drosophile

- Développement embryonnaire rapide : en 22h, obtention du stade larvaire en 9J, obtention d'un adulte
- Taux de fécondité important
- Développement externe donc facilement observable
- Génome à 4 gros chrs ou polykènes car association de chromatides (jusqu'à 1000) dans certains organes comme les glandes salivaires

2. Survol général du développement de l'embryon de drosophile

Fécondation → éclosion de la larve L → L2 puis L3 par mues → mue nymphale donne pupe → mue imaginale donne l'adulte



2 types de cellules dans la larve :

- cellules larvaires qui se différencient en premières
- cellules des disques imaginaux = amas de cellules donnant les structures de l'exosquelette (ailes, balanciers, ...), Elles se différencient lors de la mue imaginale et donc plus tardivement

Le corps de mouche comporte 14 segments :

- 3 segments céphaliques
- 3 segments thoraciques
- 8 segments abdominaux

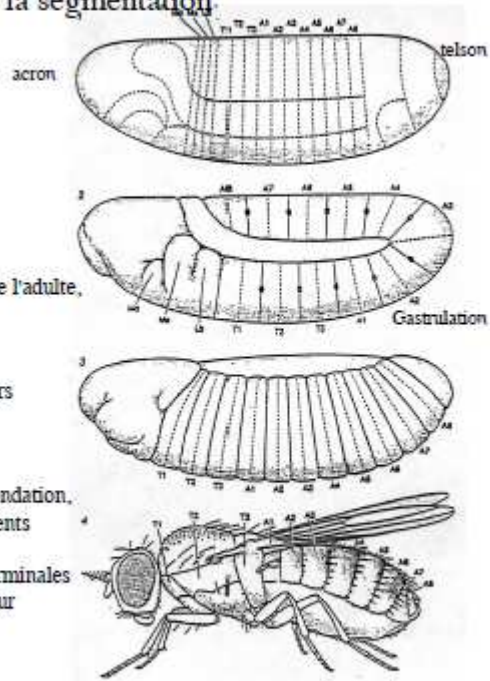
Développement de la drosophile : la segmentation

Le corps de la mouche adulte comporte 14 segments:

- 3 segments céphaliques
- Md (mandibule)
- Mx (maxillaire)
- Lb (labial) qui se rétractent pour former la bouche de l'adulte.
- 3 segments thoraciques (T1 à T3)
- T1 porte une paire de pattes
- T2 porte une paire de pattes et une paire d'ailes
- T3 porte une paire de pattes et une paire de balanciers
- 8 segments abdominaux (A1 à A8)

La segmentation se fait quelques heures après la fécondation, mais il devient plus évident chez la larve où les segments ressemblent à ceux de l'adulte.

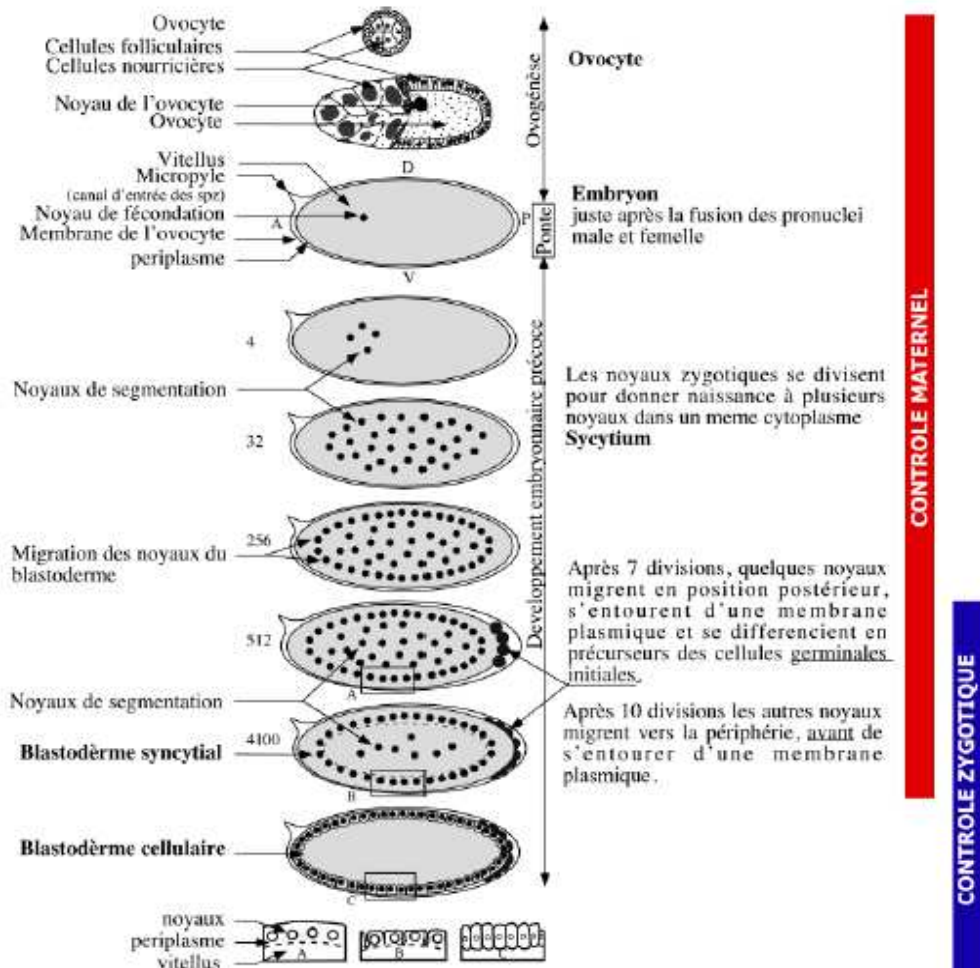
Aux 2 extrémités de l'embryon il y a des structures terminales non segmentées: l'acron antérieur et le telson postérieur



Cette segmentation se fait qques heures après la fécondation mais n'est visible que lors de la gastrulation.

Les 2 extrémités (acron et telson) restent non-segmentés chez l'embryon.

3. Stades précoces du développement de l'embryon de drosophile



- **Ovogenèse** : 1 cellule germinale qui subit 4 divisions donnant 16 cellules, 1 ovocyte et 15 cellules nourricières.
Il y a formation de ponts cytoplasmiques entre les cellules nourricières et l'ovocyte pour l'échange d'ARNm, organites, protéines, ...
Ces 15 cellules forment un follicule et il est protégé par des cellules folliculaires (somatiques). La partie de l'ovocyte au contact des cellules nourricières sera la partie antérieure.
- **La ponte** est caractérisée par un ovule entouré par la membrane ovocytaire et la coque qui est le fruit de la synthèse des cellules folliculaires.
Les cellules nourricières ont dégénéré mais les ARN échangés vont régir le développement.
- **La fécondation** est rendue possible grâce au micropyle où pénètre le spz (stocké à l'origine dans la spermathèque).
- **La segmentation** est caractérisée par une période de divisions intense et des cycles cellulaires courts. Les 9 premières divisions ne concernent que les noyaux qui baignent dans un cytoplasme commun (= syncytium). Ce rythme rapide ne permet à l'ADN embryonnaire de s'exprimer, c'est pourquoi l'embryon dépend, dans ses premiers stades, du contrôle maternel qui s'effectue par l'ARN échangé avec les cellules nourricières
Migration de certains noyaux dans le pôle postérieur pour donner des cellules germinales.
Cellularisation débute pour donner le blastoderme cellulaire.
- **La gastrulation** se manifeste par des mouvements morpho génétiques complexes qui entraînent une invagination de cellules endodermiques (donnera le TD) et mesodermiques
Apparition de segments sauf sur l'acron et le telson.

II- Les gènes qui contrôlent le développement de la drosophile

3 familles de gènes de régulation du devlpt de la drosophile, dans leur ordre d'expression :

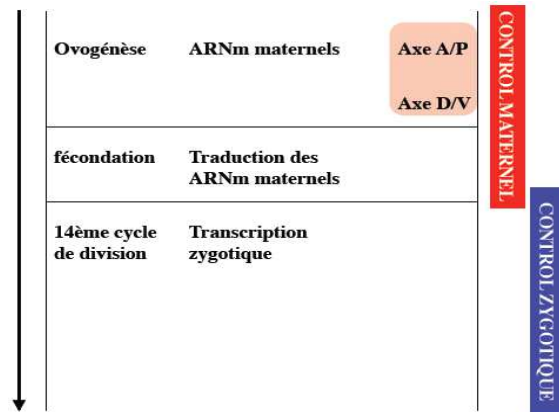
- gènes maternels à l'origine de la mise en place des axes A/P et D/V
- gènes de segmentation qui permettent de déterminer les subdivisions dans l'embryon. Il en existe 3 :
 - gènes GAP
 - gènes pair-rules
 - gènes de polarité segmentaires
- gènes homéotiques qui définissent le devenir de chaque segment

Ces gènes s'activent en cascades, l'expression d'un entraîne l'expression de l'autre

1. Propriétés et techniques d'étude des gènes du développement

- Facteur de transcription se fixe, grâce à son DBD, sur zone particulière de l'ADN pour activer la transcription du gène :
 - étude in vivo par identification des séquences cis grâce à la luciférase (protéine émettant de la lumière chez les lucioles)
 - étude in vitro par identification des protéines régulatrices
- Régulation des gènes du devlpt au niveau post-transcriptionnel (dans région 3'-UTR)
 - étude in vivo : meme principe
 - étude in vitro : meme principe

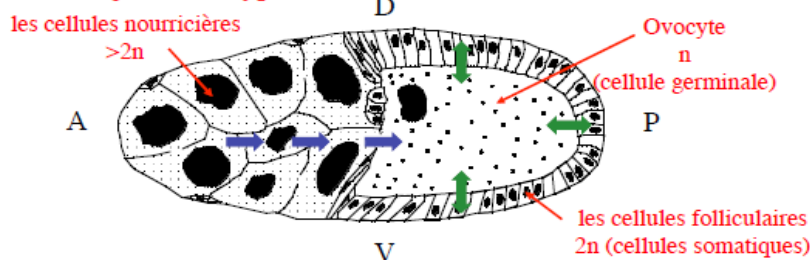
2. Le contrôle maternel



Il intervient pendant l'ovogénèse et avant la fécondation. Il définit la mise en place des axes. Les gènes maternels se caractérisent par le fait que la mutation sont visibles que si elles sont portées par le génome maternel.

Un certain nombre de gènes sont transmis à l'embryon sous forme d'ARN ou de protéines. Il y a 3 types de cellules misent en jeu : cellules nourricières, ovocyte et cellules folliculaires. Ces 3 types échangent des informations et du matériel :

Mise en jeu de 3 types de cellules



Ces trois types cellulaires échangent des informations et du matériel

- des ARNm, protéines produites par les cellules nourricières et s'accumulent dans l'ovocyte (passage direct par des ponts cytoplasmiques)

- des signaux entre cellules folliculaires et ovocyte

Cytoplasme de l'ovocyte = cytoplasme du futur embryon : molécules maternelles localisées

La concentration des ARNm et des protéines est graduée dans le cytoplasme, c'est ce qui définit la mise en place des différents axes

Définition de l'axe Antéro-Postérieur (A/P) :

a) Le signal antérieur

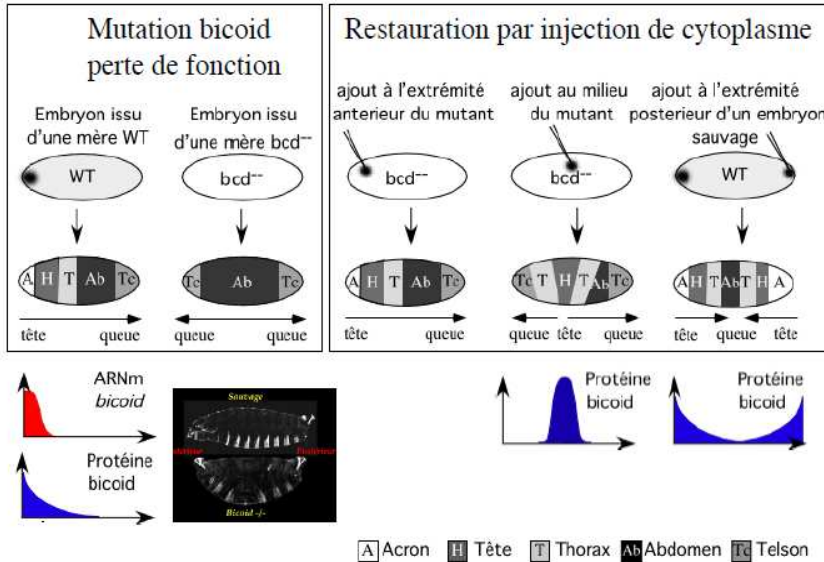
Rappel : si une femelle transmet un caractère -/- et le mâle un caractère +/+, le caractère mâle prédomine mais si la femelle transmet un caractère -/+ et le mâle un caractère +/+, c'est le caractère femelle qui prédomine.

L'étude de mutants a permis la mise en évidence du gène bicoid (bcd)

Dans l'embryon qui a reçu bcd -/- de la femelle → tête et thorax absent

→ l'acron est remplacé par un telson

- Exp.** : - injection de cytoplasme d'un individu normal dans la partie anté. D'un individu *bcd* -/-
 → restauration de l'axe A/P
 - injection dans le milieu de l'embryon *bcd* -/-
 → tête au milieu
 - injection dans le telson
 → 2 têtes

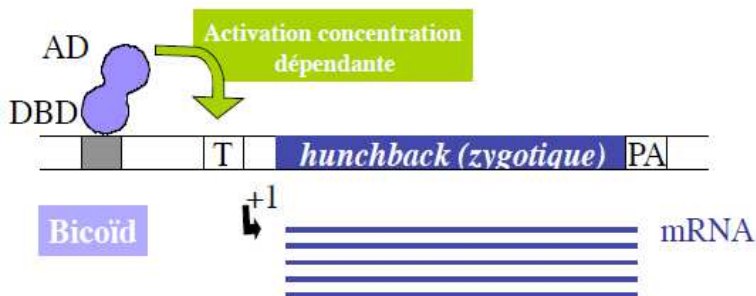


Cc : identification d'un morphogène = protéine BICOID. Elle se répartit suivant un gradient décroissant de la partie antérieure à la partie postérieure.

Formation du gradient :

le gène *bcd* est transcrit à partir du génome maternel, celui-ci passe par les ponts cytoplasmiques puis il s'accumule à un pôle qui détermine donc la partie antérieure. Il est ensuite traduit mais la courte demi vie de la protéine ne permet pas sa diffusion jusqu'à la partie postérieure et il y a installation d'un gradient.

La protéine va être responsable de l'activation du gène de transcription *hunchback* (gène *GAP*). C'est un gène zygotique responsable de la segmentation et sa transcription dépend de la [BICOID], plus BICOID est concentré et plus *hunchback* est transcrit.

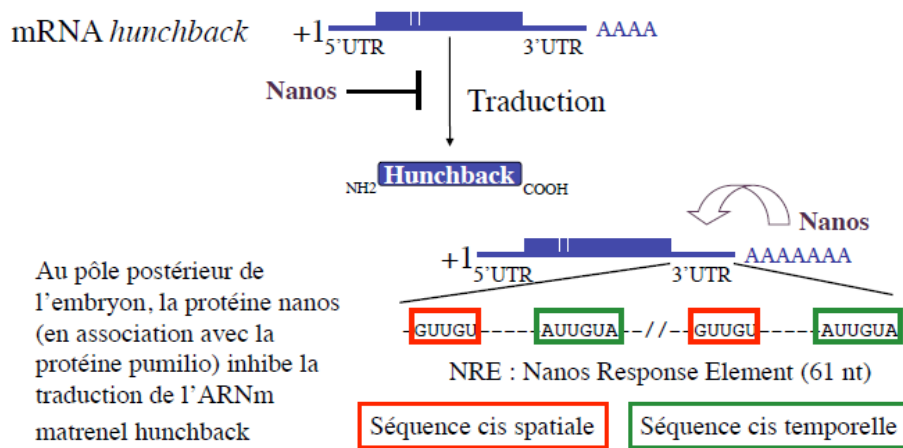


b) Le signal postérieur

Il est responsable de la mise en place de l'abdomen. Le morphogène de mise en place est la protéine NANOS. Elle a un gradient inversé par rapport à la protéine du gène *bcd* donc sa concentration est la plus forte dans la partie postérieure.

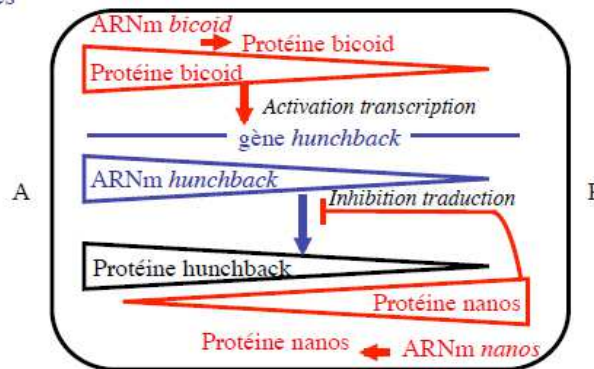
Les transcrits de NANOS proviennent du génome maternel et il sont transportés, jusque dans la partie postérieure, grâce à des protéines. Dans la partie postérieure, les protéines de transport partent et il y a traduction du transcrit mais la protéine NANOS a une demi vie courte et sa diffusion ne peut aller jusqu'à la partie antérieure.

La protéine NANOS va bloquer la traduction de hunchback.



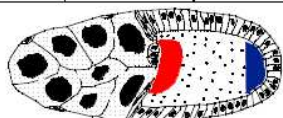
L'action de NANOS et BICOID sur hunchback va établir un gradient antéro-postérieur de celui-ci, hunchback sera plus concentré dans la partie antérieure.

Gènes maternels
Gènes zygotiques



L'action combinée des protéines Bicoïde et Nanos aboutit au fait que la protéine Hunchback est limitée à la partie antérieure, ce qui conduit à la formation de structures antérieures.

4 systèmes maternels :	Anterior	Posterior
Génome Maternelle ovocyte	bicoid	nanos ↓ pumilio ↓ hunchback
Génome Zygotique embryon	hunchback	knips giant



Bicoïde et nanos sont les centres organisateurs antérieur et postérieur



ARNm *bicoid* provenant Des cellules nourricières

3) Le contrôle zygotique

Après une série de divisions, les noyaux vont migrer vers la périphérie et suivant leur position dans l'embryon, ils seront soumis à un milieu différent, dépendant des gradients

a) Les gènes de segmentation

Ils codent pour des facteurs de transcription et ils sont activés par un gradient de *bcd* antéro-postérieur.

Ils déterminent le nombre de segments et leur polarité. Ils sont aussi divisés en 3 familles suivant leur effets, dans l'ordre de leur activation :

- GAP
- pair-rule
- polarité segmentaire

Contrôle zygotique : gènes de segmentation

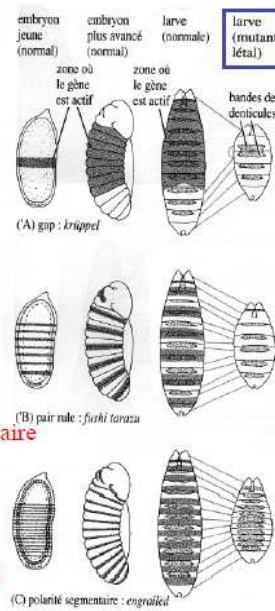
Différents gènes

Identifiés grâce à l'effet de leur mutation

gènes gap

**gènes pair rule =
de parité segmentaire**

**gènes de polarité
segmentaire**



b) Les gènes GAP

Ils ont un large domaine d'expression. Le plus connu est « *hunchback* » qui a une protéine qui agit comme régulateur des autres gènes GAP

c) Les gènes de type pair-rule = gènes de parité segmentaire

Ils sont une dizaine et s'expriment dans un segment sur 2. le plus connu est « *Fushitarazu* » qui s'exprime dans 7 segments sur 14. Leur mutation entraîne la mort de l'embryon

d) Les gènes de polarité segmentaire

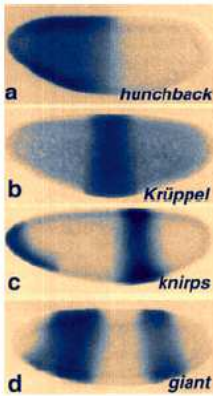
Chaque segment est divisé en 2 compartiments et ces gènes définissent la polarité A/P de chaque segment.

Lors de mutations de perte de fonction, 14 segments ont perdu soit le compartiment antérieur soit leur compartiment postérieur ou alors il y a duplication en miroir de la partie conservée.

Contrôle zygotique : gènes de segmentation **Différents gènes**

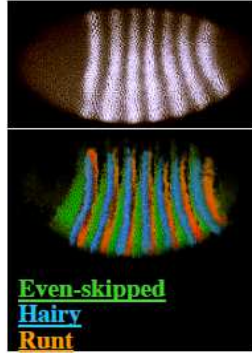
1- Expression spatiale

Gènes GAP



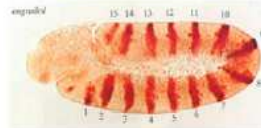
Une quinzaine.
 Domaine d'expression :
 Larges bandes
 transversales

**Gènes parité
segmentaire
Pair-rule**



Domaine d'expression :
 7 anneaux séparés
 régulièrement par des zones de
 non expression

**Gènes de
polarité
segmentaire**

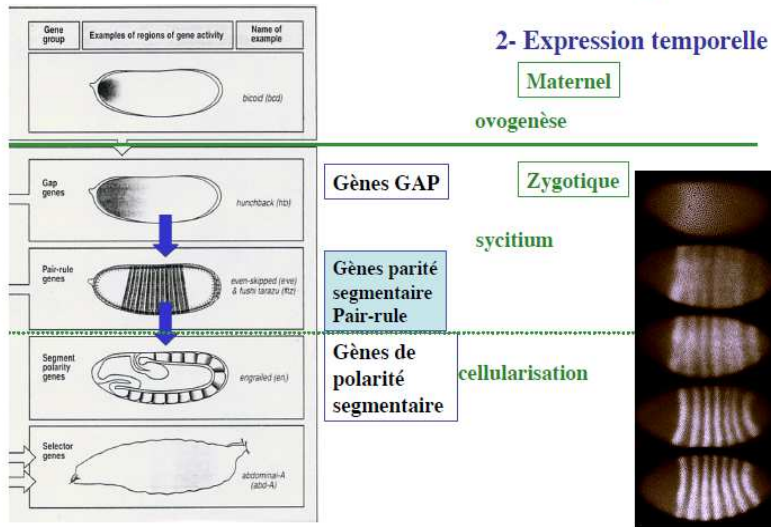


Domaine d'expression :
 dans tous les segments, soit
 dans leur moitié antérieure,
 soit dans leur moitié
 postérieure

3 gènes principaux :
Engrailed, Wingless,
 Hedgehog

Contrôle zygotique : gènes de segmentation **Différents gènes**

2- Expression temporelle



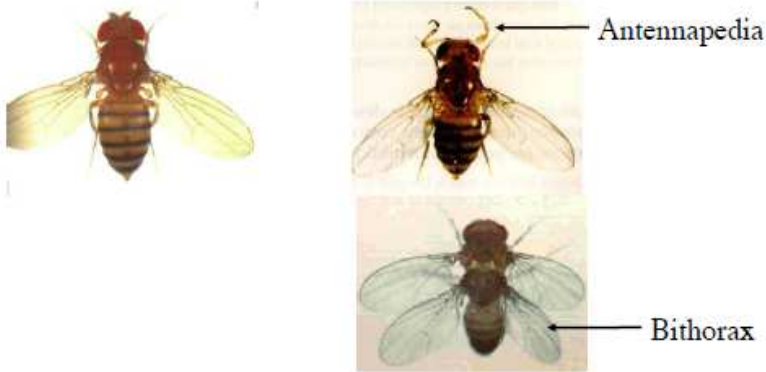
4) Les gènes homéotiques : gènes HOM

Ils contrôlent le devenir de chacun des segments. Ils ont été identifiés grâce à l'existence de mutations comme l'apparition de pattes à la place des antennes.

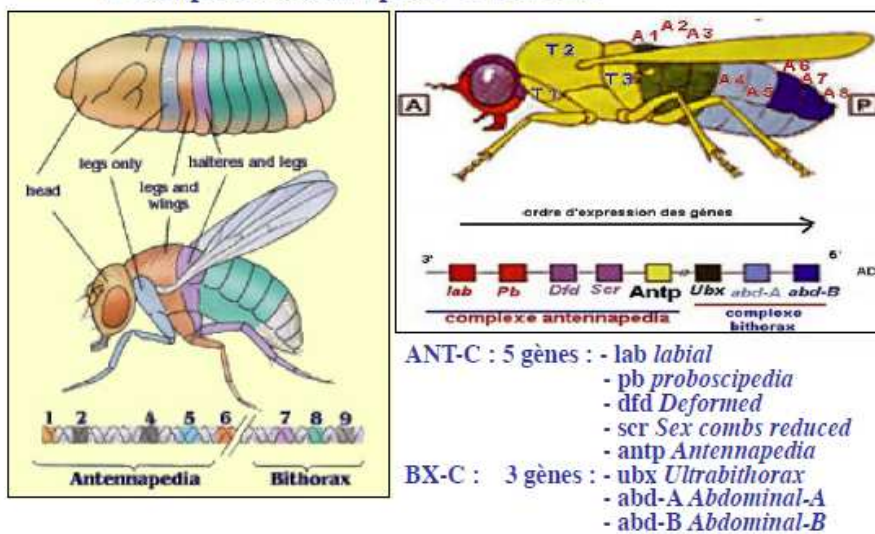
Il en existe une dizaine, ils sont situés sur le chrs 3 et sont organisés en 2 complexes :

- antennapedia = ANT-C → gènes qui gouvernent la tête et le segment thoracique antérieur
- bithorax = BX-C → gènes qui commandent le segment thoracique postérieur et abdominaux

Identifiés grâce à l'effet de leur mutation



2 Complexes antennapedia et bithorax



Les gènes de l'homéobox ont en commun une séquence de 180 nucléotides, c'est l'homéobox. Cette séquence code pour 60 AA formant l'homéo domaine. Celui-ci reconnaît la séquence spécifique 5'-TAAT-3' et s'y fixe grâce à son domaine de liaison hélice - boucle - hélice. L'homéobox a été conservée au cours de l'évolution et on retrouve des gènes homologues chez l'Homme = gènes HOX

L'homeobox code pour homéodomaine

