le gène homéotique hoxa1 chez l'homme et la souris

publié le 30.11.01 |par gilles furelaud

explication du rôle du gène hoxa1 dans le développement embryonnaire. proposition d'activité pédagogique avec comparaison de séquences des protéines hox-a1 de souris et d'être humain, et de la protéine labial de la drosophile.

1. introduction

les gènes homéotiques, aussi nommés gènes hox (homeobox), interviennent dans la mise en place de l'axe antéro-postérieur. ces gènes sont retrouvés chez de nombreux animaux, où ils interviennent de manière extrêmement similaire (voir développement embryonnaire et gènes homéotiques).

la séquence de ces gènes est très fortement conservée, du fait de leur importance primordiale lors du développement embryonnaire. il s'agit d'un matériel de choix pour étudier le rôle de gènes lors du développement, et comparer des gènes entre différents organismes.

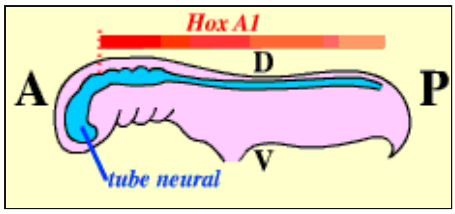
ce document prend pour exemple le gène *hoxa1* ; il effectue une comparaison entre l'homme (*homo sapiens*) et la souris (*mus musculus*).

2. expression – rôle

la protéine hox-a1 s'exprime dans le tube neural (future moelle épinière), chez le jeune embryon. son expression s'étend depuis le rhombencéphale (ce qui correspond aux futurs cervelet et bulbe rachidien) jusqu'à la partie la plus postérieure du tube neural.

:

figure 1 : expression de *hoxa1* le long du tube neural d'un embryon de souris



hoxa1 s'exprime depuis le cerveau postérieur jusqu'à la partie la plus postérieur du tube neural. on observerait une expression semblable chez un embryon humain. a : côté antérieur; p : côté postérieur; d : face dorsale; v : face ventrale.

les souris ayant les deux copies de ce gène inactivées meurent à la naissance, et présentent de graves défauts, en particulier : un retard de fermeture du tube neural, l'absence de certains nerfs crâniens et de certains ganglions, une malformation de l'oreille interne et des os du crâne (*dolle et al.* et *carpenter et al.*, 1993).

or ces structures sont formées par des cellules qui quittent la face dorsale du tube neural au cours du développement : les cellules de crête neurale. on peut donc conclure que le gène *hoxa1* a pour rôle, au cours du développement embryonnaire des vertébrés, de spécifier la position de certaines cellules de crête neurale le long de l'axe antéropostérieur. en l'absence de *hoxa1*, l'absence ou l'insuffisance de ces cellules provoque les défauts observés.

remarques : *hoxa1* ne semble, d'après ces résultats, jouer un rôle qu'au niveau de son expression la plus antérieure. de même, *hoxa1* semble affecter essentiellement les cellules de crête neurale neurogéniques (qui donnent des neurones, et quelques autres structures), mais pas les cellules de crête neurale mésenchymateuses (qui ont un autre devenir) : celles-ci, dans cette région du cerveau postérieur, sont affectées par l'absence du gène *hoxa3*…

3. comparaison des séquences

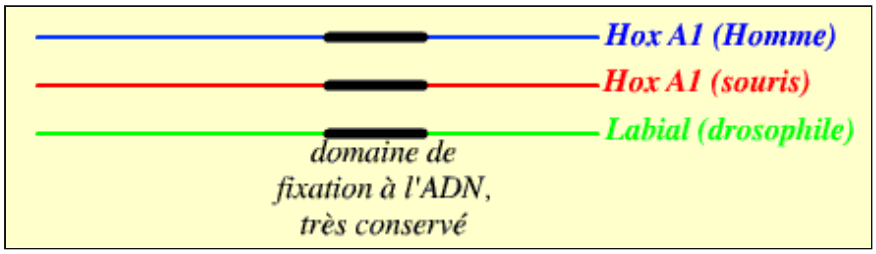
voir la partie données ci-dessous pour les séquences complètes des protéines citées.

les protéines hhox-a1 (homme) et mhox-a1 (souris) sont remarquablement conservées : 92 % d'homologie de séquence. ces deux protéines ont un poids moléculaire d'environ 35 kilodalton. il s'agit de facteurs de transcription, c'est-à-dire de protéines capables de se fixer sur l'adn, pour réguler l'expression d'autres gènes. la fixation à l'adn est réalisée grâce à un domaine particulier de la protéine : il s'agit de la « boîte homéotique ». ce domaine est conservé à 100 % entre ces deux protéines. une telle conservation démontre le rôle important de ce domaine de fixation à l'adn dans la fonction de cette protéine : les mutations l'affectant ont de fortes chances d'altérer son bon fonctionnement, et de ne pas être conservées par la sélection naturelle.

les gènes *hoxa1* de vertébrés sont considérés comme étant les homologues du gène homéotique *labial* de la drosophile (*drosophila melanogaster*). la comparaison de la protéine labial avec hox-a1 (de souris ou d'homme) montre une homologie de séquence de 23 %, ce qui confirme que les gènes à l'origine de ces protéines (chez l'homme, la souris et la drosophile) dérivent d'un même gène ancestral. en particulier, on retrouve chez ces trois gènes le même domaine de fixation à l'adn. il est semblable (séquence protéique) à 85 % entre la drosophile et l'homme ou la souris. ceci permet de confirmer

le rôle fondamental de ce domaine dans la fonction de cette protéine.

figure 2 : on retrouve le même domaine de fixation à l'adn chez les 3 protéines hhox-a1, mhox-a1 et labial



utilisation pédagogique proposée :

- l'alignement des trois séquences protéiques (grâce à un logiciel tel qu'anagène) permet de mettre en évidence cette conservation importante de ce domaine de fixation.
- l'alignement de hox-a1 de souris et d'homme permet de mettre en évidence la conservation d'une molécule importante pour le développement embryonnaire entre ces deux espèces proches.

4. données

vous pouvez télécharger les données correspondantes à cette page en cliquant sur ce lien : hoxa1.exe (pour pc). ce fichier compressé auto-extractible (il suffit de double-cliquer dessus) contient un dossier (nommé hoxa1), contenant 3 fichiers :

- h_hox_a1 : séquence protéique de hox-a1 humain
- m_hox_a1 : séquence protéique de hox-a1 de souris
- d_labial : séquence protéique de labial de *drosophila melanogaster*

ces fichiers permettent d'afficher les séquences, de les aligner, etc. grâce à un logiciel tel qu'anagène. après avoir ouvert anagène, rechercher le fichier hoxa1, et ouvrir le (ou les) fichier(s) voulu(s) (pour cela, il faut spécifier « tous types de fichiers *.* »). lorsqu'anagène demande à créer une séquence, acceptez, et (si ce n'est déjà fait) précisez qu'il s'agit d'une séquence protéique.

la « boîte homéotique » se situe aux emplacements suivants :

- hox-a1 humain : acides aminés 229 à 288
- hox-a1 de souris : acides aminés 225 à 284
- labial : acides aminés 501 à 560 (la protéine de drosophile est un peu plus longue que celles de mammifères)

enfin, on peut noter la présence d'un motif « poly-histidine » conservé dans les hox-a1 de mammifères :

- hox-a1 humain : acides aminés 64 à 74
- hox-a1 de souris : acides aminés 60 à 70

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

gilles furelaud

professeur agrégé de svt. il a été le responsable éditorial du site planet-vie de 2001 à 2004.

LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE

VOIR MENTIONS LÉGALES