

Bilan du TP 1 : L'origine de la polydactylie

Chez la souris, les doigts se forment à 11,5 jours de développement. On remarque qu'ils se forment à partir d'une zone située dans la partie postérieure du bourgeon, la ZPA.

Nous observons que dans cette zone à 11,5 jours, le gène SHH s'exprime. Son expression est à l'origine de la formation des doigts.

Chez les souris polydactyles, le gène SHH s'exprime également dans la partie antérieure du bourgeon, ce qui conduit à l'apparition de doigts supplémentaires.

Chez la souris normale, on a mis en évidence une séquence, dite ZRS : c'est une séquence de nucléotides qui contrôle l'expression du gène SHH dans le membre. Cette séquence est située à un million de paires de bases en amont du site de transcription de SHH. L'importance de la séquence non codante ZRS au cours du développement a été testée par des expériences où on a délété spécifiquement cette zone tout en gardant la séquence transcrite de SHH.

Nous remarquons que la délétion de ZRS n'a pas d'effet sur le développement global de l'organisme (le souriceau est viable) mais entraîne l'absence de développement des doigts, la main étant réduite à un seul doigt.

→ On peut donc supposer que des mutations dans cette séquence ZRS sont impliquées dans la polydactylie.

On a donc séquencé cette séquence ZRS chez les souris polydactyles et non polydactyles. La comparaison de ces séquences via anagène révèle une différence ponctuelle : la substitution d'une guanine (G) à une adénine (A) en position 488.

Cette corrélation entre la différence de séquence de ZRS et la polydactylie, laisse à penser que c'est cette mutation ponctuelle par substitution de la séquence régulatrice qui entraîne l'expression anormale de SHH. Cela a été testé par une expérience de transgénèse avec gène rapporteur.

On constate qu'avec la ZRS normale, l'expression du gène rapporteur est limitée à la région postérieure du bourgeon, alors qu'avec la ZRS mutée il y a en plus une expression dans la région antérieure. Autrement dit, les résultats de ces expériences de transgénèse miment les domaines d'expression de SHH dans les membres des embryons des souris normales et polydactyles. Cela confirme que la mutation ponctuelle dans la séquence régulatrice ZRS est à l'origine de la polydactylie.

On peut donc en déduire :

→ que la délétion de ZRS entraîne l'absence d'expression de SHH au cours du développement du membre

→ que le gène sonic hedgehog (SHH) s'exprime dans les bourgeons des membres au cours du développement et déclenche la formation ordonnée des doigts.

→ que l'analyse de l'origine du phénotype polydactyle montre comment un changement d'expression d'un gène de développement, une extension du territoire d'expression dans ce cas, entraîne un changement morphologique.

Ce phénotype nouveau n'est pas dû à une mutation dans la séquence codante du gène mais à une mutation dans une séquence régulatrice du gène. On débouche donc sur un nouvel aperçu de la relation génotype-phénotype