

BULLETIN N° 131
ACADÉMIE EUROPÉENNE INTERDISCIPLINAIRE
DES SCIENCES



Séance du mardi 13 janvier 2009 :

**Réflexions en présence de Jean Jacques KUPIEC du centre Jean Cavallès de l'ENS
sur notre prochain congrès sur le Darwinisme**

Prochaine séance le mardi 10 février 2009 :

**« Evolution et développement : Les filiations de Darwin » par notre Collègue Gilbert
BELAUBRE et « Réflexions sur le Darwinisme » par notre Collègue Alain STAHL**

ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES

FONDATION DE LA MAISON DES SCIENCES DE L'HOMME

PRESIDENT : Michel GONDRAN
VICE PRESIDENT : Pr Victor MASTRANGELO
SECRETAIRE GENERAL : Irène HERPE-LITWIN
TRESORIER GENERAL : Bruno BLONDEL
MEMBRE DU CA Patrice CROSSA-RAYNAUD

PRESIDENT FONDATEUR : Dr. Lucien LEVY (†)
PRESIDENT D'HONNEUR : Gilbert BELAUBRE
SECRETAIRE GENERAL D'HONNEUR : Pr. P. LIACOPOULOS (†)

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES :
SCIENCES DE LA MATIERE : Pr. Gilles COHEN-TANNOUDJI
SCIENCES DE LA VIE ET BIOTECHNIQUES : Pr François BEGON

SECTION DE NICE :
PRESIDENT : Doyen René DARS

SECTION DE NANCY :
PRESIDENT : Pr Pierre NABET

janvier 2009

N°131

TABLE DES MATIERES

- P.3 Compte-rendu de la séance du mardi 13 janvier 2009
- P. 6 Annonces
- P. 8 Documents

Prochaine séance: Mardi 10 février 2009

MSH, salle 215-18heures :

« Evolution et développement : les filiations de Darwin » par notre Collègue Gilbert BELAUBRE et
« Réflexions sur le Darwinisme » par notre Collègue Alain STAHL

ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES
Maison des Sciences de l'Homme, Paris.

Séance du
Mardi 13 janvier 2009

Maison des Sciences de l'Homme, salle 215, à 18 h.

La séance est ouverte à 18 h. 00 sous la Présidence de Michel GONDRAN et en la présence de nos collègues, François BEGON, Gilbert BELAUBRE, Françoise DUTHEIL, Irène HERPE-LITWIN, Jacques LEVY , Pierre MARCHAIS, Victor MASTRANGELO, Alain STAHL.

Etait présent en tant que visiteur et intervenant, Jean-Jacques KUPIEC du Centre Jean Cavailles de l'ENS.

Etaient excusés : Bruno BLONDEL, Alain CARDON, Gilles COHEN-TANNOUDJI, Jean -Pierre FRANCOISE, Marie-Louise LABAT, Saadi LAHLOU, Gérard LEVY.

L'Ordre du jour appelle les points suivants:

- I) Synthèse récapitulative sur le congrès des 15 et 16 décembre sur « Emergences : de la fascination à la compréhension »
- II) Examen de la candidature de Claude ELBAZ à l'admission en tant que membre de l'AEIS
- III) Réflexions en présence de Jean Jacques KUPIEC du centre Jean Cavailles de l'ENS¹ sur notre prochain congrès sur le Darwinisme

¹ ENS : Ecole Normale Supérieure de la rue d'Ulm...

I) Synthèse récapitulative sur le congrès des 15 et 16 décembre « Emergences : de la fascination à la compréhension »

Le congrès a été un succès. Les conférences ont été de qualité, les participants ont été nombreux et assidus, beaucoup de questions pertinentes sur l'émergence ont été posées ce qui a contribué à enrichir le débat.

Par ailleurs nous avons eu qu'à nous féliciter de l'hospitalité de l'Université PARIS VII DIDEROT : Excellent accueil, coopération pour les enregistrements audio-vidéo , locaux fonctionnels et esthétiques...

La prochaine étape consistera à recenser tous les textes des auteurs en anglais en vue d'une publication chez Springer et à diffuser sur le site de l'AEIS l'enregistrement vidéo du congrès.

II) Examen de la candidature de Claude ELBAZ

Claude ELBAZ, agrégé de Physique, ancien professeur de classes préparatoires, a eu ensuite une carrière très diversifiée : universitaire , industrielle et diplomatique. Il a travaillé au CNES où il a participé à la réalisation du premier satellite mis en orbite en France ce qui lui a valu la médaille d'argent du CNES et où il a développé un nouveau laboratoire de recherches en technologie spatiale. Il a également été attaché scientifique à l'ambassade de France à Washington puis chargé de mission aux ministères de l'industrie, de la recherche et de l'enseignement supérieur. Représentant du Ministère de l'Industrie auprès de l'Académie des Sciences il a participé à la rédaction du rapport de l'Académie des Sciences sur « Les Sciences mécaniques et l'Avenir industriel de la France » .

Soumise au vote , sa candidature a été acceptée à l'unanimité des participants.

III) Réflexions en présence de Jean Jacques KUPIEC du centre Jean Cavallès de l'ENS sur notre prochain congrès sur le Darwinisme

Spécialisé en biologie moléculaire et en philosophie des sciences, Jean Jacques KUPIEC a déjà consacré plusieurs ouvrages au darwinisme cellulaire - notamment à son rôle dans l'embryogénèse - dont :

- « Ni dieu ni gène : pour une autre théorie de l'hérédité » écrit en collaboration avec Pierre SONIGO publié aux éditions du Seuil en 2000
- « De l'origine des individus » publié chez Fayard en 2008.

Le darwinisme cellulaire est un élargissement tout à fait original du concept de sélection naturelle dans le mécanisme président à la différenciation cellulaire dans l'embryon. Cette extension qui a été précédée d'une réflexion de philosophie des sciences de haut niveau fait de Jean-Jacques KUPIEC un des théoriciens en vue du darwinisme.

En raison du bicentenaire de la naissance de DARWIN, d'une part, et des 150 ans depuis la parution du célèbre livre de DARWIN, « de l'origine des espèces » l'année 2009 verra la mise en place de très nombreux congrès sur DARWIN et les théories de l'évolution des espèces. En revanche, il semblerait que le bicentenaire de certains travaux de LAMARCK ait été à peu près oublié sauf à l'ENS.

Un seul domaine ne sera pas communément abordé : celui du darwinisme cellulaire qui représente une synthèse entre les théories de la sélection darwinienne prenant place au sein du développement embryonnaire et de la génétique aboutissant à une théorie de l'ontogénèse (développement de l'individu) .

Celle dernière est fondée sur des analyses probabilistes du fonctionnement des gènes dans un environnement moléculaire et cellulaire donné aboutissant à une embryogénèse beaucoup moins déterministe que celle proposée par la génétique classique ou les processus d'auto-organisation.² Le darwinisme cellulaire nie une sorte de déterminisme holiste lié à un « programme génétique » unidirectionnel. Il privilégie au contraire un schéma plus complexe fondé notamment sur des effets rétroactifs entre une cellule et son environnement cellulaire (organisme-embryon) conduisant progressivement à privilégier l'expression de certains gènes (différenciation cellulaire). Il insiste également sur le caractère stochastique de l'expression des gènes.

Jean-Jacques KUPIEC nous propose donc de personnaliser notre congrès en l'orientant plus particulièrement vers ce nouveau type de darwinisme. Il évoque des tentatives de modélisation déjà réalisées par Bertrand LAFORGE.

Notre Président évoque également le nouveau paradigme prometteur de l'« Evo-Devo » apparu vers la fin des années 80 pour tenir compte des découvertes de la génétique et des théories de l'évolution darwiniennes.

L'ensemble des propositions fait l'objet d'une discussion animée . Une première liste de chercheurs est évoquée .

Notre Collègue Alain STAHL souligne que de nombreuses polémiques existent toujours et que le problème du finalisme génétique persiste toujours. Il nous invite à lire un numéro de la Revue « Les débats » consacré au problème de l'évolution.

Après quoi, la séance est levée à 20heures,

Bien amicalement à vous,

Irène HERDE-LITWIN

² On peut à cet effet relire le chapitre 1^{er} du dernier ouvrage de Jean-Jacques KUPIEC, « De l'origine des individus »

Annonces

I) Dans le cadre des conférences sur le Darwinisme et l'Evo-Devo accessibles sur la toile, nous vous proposons d'écouter sur :

http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/college/v2/html/2008_2009/cycles/cycle_284.htm

Les gènes architectes

Du 9 octobre au 23 octobre 2008, le jeudi à 18h30

La recherche sur l'évolution est actuellement profondément renouvelée par l'approche qu'on désigne par l'expression «évo-dévo». Elle associe, d'un côté, la paléontologie et la théorie de l'évolution, de l'autre, l'embryologie et la génétique du développement. Les travaux sur les «gènes du développement» qui président à l'élaboration du plan de base d'un organisme, nous éclairent sur les grandes ruptures qui scandent l'évolution. Ce cycle de conférences traite de cette innovation évolutive majeure que fut, il y a plus de 500 millions d'années, l'apparition d'animaux dotés d'un système nerveux.

JEUDI 9 OCTOBRE 2008, 18H30, à l'auditorium



D'où vient le système nerveux des vertébrés ?

Hervé Le Guyader,

professeur de biologie évolutive à l'université Pierre et Marie Curie, Paris

L'«Evo/Devo» correspond à une discipline récente en biologie évolutive, qui rapproche la génétique et la biologie moléculaire de la biologie du développement.

On s'est tout d'abord tourné vers l'étude des gènes de développement, et focalisé sur l'expression de gènes quasiment identiques (homologues, d'un point de vue biologique) chez des organismes à plans d'organisation différents, comme un insecte et un mammifère.

On peut également s'intéresser à l'origine évolutive de certaines structures, comme le système nerveux. En effet, chez les métazoaires, on trouve des animaux dépourvus de système nerveux (les éponges), ou avec un système nerveux qualifié de simple, comme les cnidaires et les cténaïres.

Après avoir expliqué l'originalité de ces animaux peu étudiés, on tentera de montrer leur importance pour comprendre l'origine et la fonction des gènes de la neurogenèse

JEUDI 16 OCTOBRE 2008, 18H30, à l'auditorium



Les gènes du développement, architectes de l'embryon

René Rezsöhazy,

professeur d'embryologie et de biologie moléculaire, Institut des sciences de la vie, université catholique de Louvain, Belgique

Les biologistes vivent une époque formidable ! Depuis moins de vingt ans, les biologistes sont devenus capables d'étudier et de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires qui président à l'élaboration des organismes vivants, en particulier des animaux. Ainsi, nous avons pu découvrir que certains gènes jouent un rôle majeur dans la structuration de l'embryon, présidant à l'apparition et à la mise en forme du squelette, des membres, des différents organes... ainsi qu'à leur intégration harmonieuse dans l'organisme. Ces gènes sont en quelque sorte les architectes qui dirigent ce vaste chantier conduisant au développement d'un être vivant capable de se perpétuer.

La découverte de ces gènes architectes apporte alors un éclairage nouveau sur l'évolution biologique. L'examen des restes fossiles conservés au cours des temps géologiques révèle que les formes vivantes ont évolué. Or la diversification des formes animales apparues avec le temps ne s'entend que sur base de l'évolution des mécanismes assurant leur élaboration. Il devient alors logique de penser que cette évolution a pris appui sur des changements survenus au sein des gènes architectes qui gouvernent la mise en forme des organismes.

Après avoir introduit en quoi consiste un programme de développement embryonnaire, nous illustrerons l'importance du rôle joué par ces gènes architectes et nous verrons à l'aide d'exemples choisis en biologie animale en quoi l'évolution de ces gènes a pu contribuer de manière majeure à l'évolution des formes animales.

JEUDI 23 OCTOBRE 2008, 18H30, à l'auditorium



L'évo-dévo en débat

Nicolas Rabet,

maître de conférences, UMR "Systématique, Adaptation, Evolution", Université Pierre et Marie Curie

René Rezsöhazy,

professeur d'embryologie et de biologie moléculaire, Institut des sciences de la vie, université catholique de Louvain, Belgique

II) Jean-Jacques KUPIEC nous fait part de la parution aux éditions Syllepse d'un ouvrage intitulé :

« Le hasard au coeur de la cellule : Probabilités, déterminisme, génétique »

Un ouvrage collectif écrit par : Jean-Jacques Kupiec, Olivier Gandrillon, Michel Morange, Marc Silberstein. :

Une révolution se produit actuellement en biologie. Les êtres vivants ne sont pas gouvernés par un *programme génétique* omnipotent. Il est maintenant clairement démontré que le hasard se niche au cœur des organismes, dans le fonctionnement des gènes et des cellules, et y joue un rôle encore largement sous-exploré. Alors que depuis l'Antiquité, la biologie a toujours été dominée par des théories « déterministes », voire finalistes, les résultats expérimentaux obtenus ces toutes dernières années annoncent un changement de perspective radical. La nouvelle biologie, par son caractère probabiliste, rendra caduque l'idée même de programme et de déterminisme génétique – conception communément qualifiée de thèse du « tout génétique » – forgée à la suite de ce qu'il a été convenu d'appeler le « dogme central de la biologie moléculaire » (Francis Crick, 1958). Mais, cette nouvelle biologie ne doit pas être comprise comme une négation des acquis antérieurs de la biologie moléculaire. Bien au contraire, elle constitue une extension de la conception physico-chimique du vivant. Inévitablement, elle aura également de profondes conséquences philosophiques. En effet, ce n'est pas seulement le finalisme – religieux ou immanent – qui est *de facto* évacué, mais c'est encore la conception cartésienne de l'animal-machine qui doit être abandonnée. *Si l'homme est une machine, il est aussi un homme-aléatoire !*

Les principaux aspects, expérimentaux et théoriques, de cette révolution et les débats philosophiques qu'elle suscite sont exposés ici par les meilleurs spécialistes, biologistes et philosophes. La question passionnante qui s'ouvre alors consiste à comprendre comment, à partir du hasard moléculaire, se construit le vivant.

Documents

Notre Collègue Alain STAHL qui avait participé à la Table Ronde qui a clôturé le congrès « Emergences : de la fascination à la compréhension » le 16 décembre 2008 nous a communiqué le résumé du texte de son intervention :

p. 9 : Résumé de l'intervention de notre Collègue Alain STAHL

Pour préciser quelques aspects de la notion d' « Evo-dévo » nous vous proposons :

- trois articles de Bruno DAVID de Bio-géosciences DIJON dans SAGA-SCIENCES un site du CNRS sur cette thématique.:

p.10: Développement et évolution

p. 12 Ontogénèse et phylogénèse

p. 15 : Evo-devo

p.19 Un extrait du livre de Dominique LAMBERT et René REZSÖHAZY , « Comment les pattes viennent au serpent » publié chez Flammarion (p72 à 88)

p. 31 » Un extrait de Wikipedia consacré à l'épigénétique qui – même si les sources sont déclarées sujettes à caution – a le mérite de poser des problèmes de fond.

Congrès « émergences : de la fascination à la compréhension »
des 15 et 16 décembre 2008.

Table ronde.

Résumé de l'intervention de notre Collègue, Alain Stahl.

Auteur d'un ouvrage général d'épistémologie (« Science et philosophie, Vrin 2004), j'ai été amené à réfléchir sur les notions de réduction dans les sciences, et à celles – liées – d'émergence, de survenance et de causalité descendante.

L'intérêt (et la difficulté) de la notion d'émergence vient de l'ambiguïté de ses définitions. Le vocabulaire de la philosophie de Lalande l'avait définie comme "le surgissement de propriétés nouvelles, *non nécessairement présentes*, à partir d'une situation antérieure". La tendance moderne, inspirée par les anglo-saxons, enlève le « *non nécessairement présentes* » et exige donc que ces propriétés nouvelles ne soient pas déductibles de celles de la théorie réductrice (elle réserve à celles qui en sont déductibles le terme « résultent de »). H. Zwirn et P. Huneman ont aussi rappelé l'intérêt de la distinction entre émergences « synchronique » et « diachronique ».

Il est clair que les remarquables exposés des trois physiciens, R. Balian, P. Couillet, et G. Cohen-Tannoudji, utilisent la première définition. R. Balian nous montre, sur de nombreux exemples, que la physique statistique « se réduit » à la physique quantique. La vaste fresque de G. Cohen-Tannoudji y englobe aussi, dans le même esprit, la relativité générale.

Quand on passe à la biologie, les points de vue sont ceux de la deuxième acception. H. Bersini voit une émergence novatrice dans les processus évolutionnistes, de la nature ou simulés. S. Tirard, faisant le point sur les différentes hypothèses (et expériences) concernant l'origine de la vie, y voit un mélange de déterminisme et de contingence, celle-ci traduisant justement l'émergence de quelque chose de nouveau. Devant les grandes incertitudes sur l'origine de la vie, exposées aussi par C. Malaterre, on peut même se demander si l'usage de l'émergence y dépasse le verbal. La thèse de J-J. Kupiec sur l'évolution proprement dite, s'opposant à une utilisation trop exclusive de la notion de programme génétique, comme à celles de holisme et d'auto-organisation, introduit cette contingence dans une extension de la notion de sélection naturelle à des états cellulaires ; pour lui, et à la différence de H. Bersini, émergence et sélection naturelle sont antithétiques.

Que l'on considère les automates d'H. Bersini, ou les exemples de phénomènes émergents en économie de B. Walliser, il y a toujours l'action volontaire d'un programmeur (dans le premier cas) ou des nombreux individus contribuant à l'économie.

Quel que soit l'intérêt des études sur les automates cellulaires et les simulations de phénomènes biologiques exposées par H. Zwirn, il me semble que la biologie est bien trop vaste pour être comprise par cette seule approche.

Les mécanismes de l'évolution Développement et évolution

Par Bruno DAVID Biogéosciences Dijon

<http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosevol/decouv/articles/chap5/david.html>

L'observation de la morphogenèse d'un embryon de mammifère, une souris par exemple, montre comment les arcs branchiaux qui se forment initialement évoluent ensuite pour donner des structures comme la mandibule, le plancher buccal, l'oreille et des éléments de la partie ventrale du cou. Par ailleurs, les grands jalons de l'évolution des vertébrés au Paléozoïque témoignent comment les arcs branchiaux des agnathes primitifs ont évolués en une mâchoire complexe qui a elle même été à l'origine de la mâchoire simple et des osselets de l'oreille moyenne des mammifères. La succession des événements qui jalonnent la transformation des arcs embryonnaires en organes adultes se retrouve donc assez fidèlement dans les étapes successives de l'évolution phylétique des vertébrés.

Si l'on démonte une ammonite de l'espèce *Epideroceras ponticum*, on constate que les tours internes qui correspondent aux stades juvéniles ont une ornementation complexe avec des tubercules latéraux et des côtes secondaires ventrales. A l'opposé de la spire, les tours externes qui correspondent au stade adulte ont des côtes simples. Entre les deux, les autres tours ont une ornementation intermédiaire. Les membres suivants de la lignée montrent une expansion de la morphologie complexe initialement restreinte aux stades juvéniles, d'abord dans les tours intermédiaires (chez *E. planarmatum*), puis dans les tours adultes (chez *E. biruga*). L'enchaînement des stades ontogénétiques observés chez l'espèce ancestrale se retrouve donc inversé dans la séquence phylétique des adultes (Figure 1).

Ces deux exemples témoignent de l'étroite relation qui peut exister entre évolution et développement, que ce soit dans un sens récapitulatif (premier cas) ou inverse (second cas). Ce type de constatation n'est d'ailleurs pas nouveau et, dès l'antiquité, Aristote classait les animaux en cinq groupes de perfection croissante dont l'ordre reproduisait celui des étapes du développement humain. Mais c'est à la suite de l'avènement de la théorie darwinienne de l'évolution au XIXème siècle, notamment avec Ernst Haeckel et sa loi de la récapitulation, que le lien entre le développement des organismes et leur évolution a vraiment été fait. Les études concrètes couplant ontogenèse et phylogenèse, comme les réflexions plus théoriques, se sont multipliées et il est aujourd'hui clair que même si les choses sont complexes dans leurs détails, on peut affirmer que le développement documente l'évolution.

Malgré cette relation, avérée par de multiples exemples, entre développement et évolution, l'ontogenèse a été largement ignorée par la Théorie Synthétique élaborée au tournant des années 1940-1950 par des généticiens, des écologistes et des paléontologistes, avec comme chefs de file respectifs T. Dobzhansky, E. Mayr et G.G. Simpson. La Théorie Synthétique a marqué, comme son nom l'indique, un immense progrès de synthèse entre disciplines intéressées par l'évolution, mais elle a surtout mis l'accent sur les causes externes, adaptatives, de variation et d'évolution des formes : la sélection naturelle, omnipotente ou presque, pilote le changement. Néanmoins, depuis quelques années, se manifeste un retour remarquable et remarqué de l'ontogenèse dans le domaine des sciences de l'évolution. Ce retour emprunte deux voies de recherche complémentaires : la première est née sous l'impulsion du paléontologiste américain S.J. Gould et concerne surtout la [morphologie](#); la seconde coïncide avec l'essor de la [génétique du développement](#).

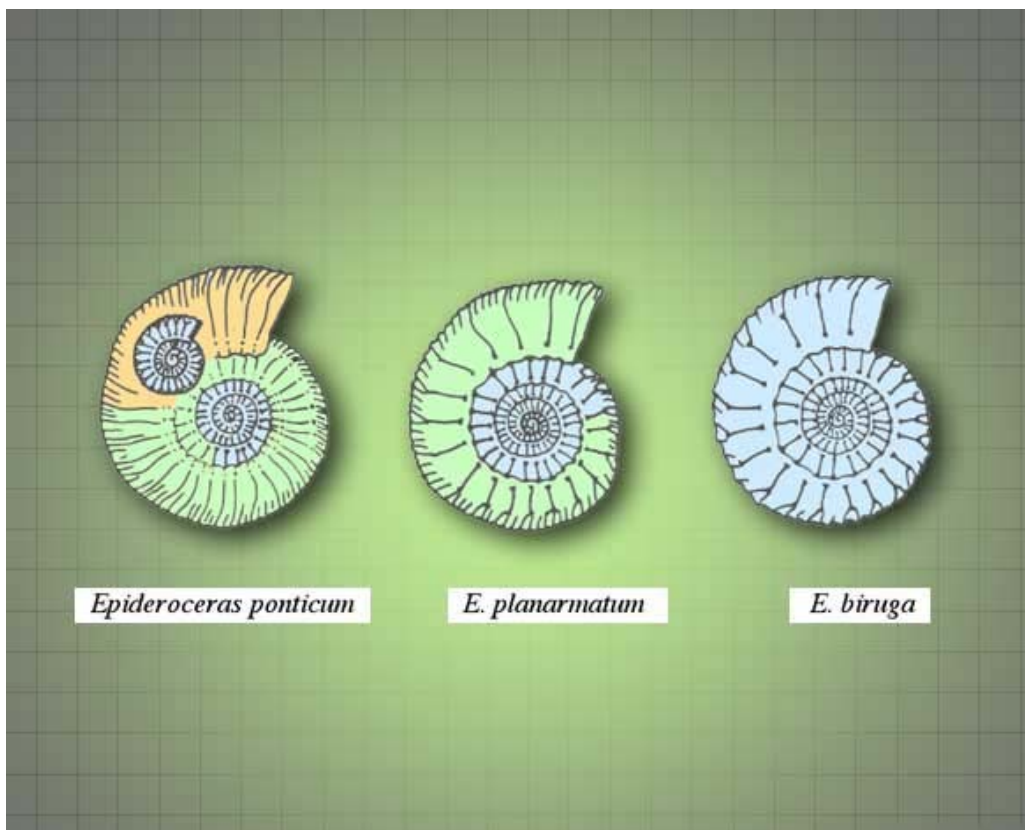


Fig. 1 - Enchaînement des stades ontogénétiques de l'ammonite *Epideroceras*



ONTOGENÈSE ET PHYLOGENÈSE

Par Bruno DAVID
Biogéosciences, Dijon

<http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosevol/decouv/articles/chap5/david2.html>

La publication par S.J. Gould en 1977 de l'ouvrage *Ontogeny and Phylogeny* a ouvert une ère nouvelle pour la paléontologie évolutive, celle de l'ambition d'accéder à certains des processus qui sous-tendent l'évolution. On est ainsi passé du simple constat des changements évolutifs, éventuellement intégrés et interprétés dans leur contexte paléoenvironnemental, paléogéographique ou stratigraphique, à une explication des mécanismes du changement. Ces mécanismes sont abordés au niveau morphologique et ils sont déduits de la confrontation entre ontogenèse et phylogenèse.

Deux espèces apparentées partagent une histoire en partie commune (jusqu'à leur ancêtre commun inclus), à laquelle vient s'adjoindre une histoire propre à chacune d'elles. Les différences entre adultes de ces deux espèces sont la manifestation de ces histoires personnelles. Or, "les différences entre adultes ne reflètent jamais que les différences entre les processus de développement qui produisent ces adultes" (F. Jacob, 1981: 87). Aussi, la confrontation des ontogenèses doit-elle permettre d'approcher les mécanismes qui ont sous-tendu la divergence entre nos deux espèces. Cette démarche souligne que l'évolution doit être envisagée comme un processus de modification des développements plutôt que comme une simple accumulation de différences entre adultes. Dans cet esprit, Gould et d'autres auteurs comme P. Alberch, K. McNamara, D. Wake... ont proposé un système rigoureux d'analyse des décalages entre ontogenèses et de leur interprétation en termes évolutifs. Ces décalages sont les **hétérochronies du développement**.

Les hétérochronies correspondent à des altérations de la chronologie des étapes du développement d'une espèce par rapport à une autre prise comme référence. Ces altérations peuvent concerner aussi bien la durée que le rythme du développement. Schématiquement deux modes majeurs de décalages des séquences ontogénétiques peuvent expliquer les différences entre les formes. Par exemple entre un ancêtre et son descendant (Figure 2).

- L'adulte du descendant peut ressembler au jeune de son ancêtre. Les morphologies adultes de l'ancêtre ne s'expriment plus et la séquence ontogénétique du descendant apparaît ainsi tronquée. Les hétérochronies qui provoquent la conservation d'une morphologie juvénile sont les pedomorphoses. Cette "juvénalisation" peut être acquise soit par raccourcissement du développement (progenèse), soit par ralentissement du développement (néoténie, synonyme de décélération). Progenèse et néoténie donnent un motif de récapitulation inverse entre ontogenèse et phylogenèse. L'exemple le plus célèbre de pedomorphose est sans conteste celui de l'axolotl (salamandre néoténique d'Amérique Centrale) qui atteint le stade adulte alors qu'il possède des branchies fonctionnelles et qu'il en est encore au stade "tétard" de son ancêtre.

- A l'inverse, les morphologies adultes de l'ancêtre peuvent s'exprimer plus tôt, avant la fin du développement, chez le descendant. Celui-ci présente alors une séquence ontogénétique plus complète que celle de son ancêtre et sa morphologie adulte sera une exagération de celle exprimée par l'ancêtre. Les hétérochronies qui provoquent l'acquisition de morphologies nouvelles de type hyper-adultes sont les peramorphoses (pera- signifie "au delà"). Elles fonctionnent soit par prolongation du développement (hypermorphose), soit par accélération du développement (accélération) et donnent un motif récapitulatif

entre ontogenèse et phylogenèse. Par exemple, chez les dinosaures cornus du groupe des tricératops, la présence de multiples cornes de grande taille chez les adultes de la fin de la lignée résulte d'une amplification d'allométries de croissance qui correspond à une peramorphose.

Une autre manière de voir les choses est de constater que progenesis et hypermorphose affectent l'amplitude des développements, tandis que néoténie et accélération affectent le rythme des développements. Cette distinction signifie que les hétérochronies peuvent avoir des significations évolutives bien différentes. Le cas le plus patent est celui de la progenesis. La progenesis correspond à un raccourcissement, souvent brusque et intense, du développement. Les formes progénétiques sont de petite taille et elles montrent une maturité précoce qui se traduit par un taux de renouvellement des générations fortement accru et donc par une capacité à évoluer plus grande. Anatomiquement, elles sont de véritables "remises à zéro" du potentiel à explorer de nouvelles voies et sont fréquemment à l'origine de nouvelles radiations (Figure 3).

Chez les oursins réguliers, la lanterne d'Aristote est un appareil masticateur permettant de brouter les algues. Au cours de l'évolution, un groupe d'oursins (les *Cassiduloïdes*), adapté à la vie dans les fonds sableux, a perdu sa lanterne. En réalité, les très jeunes cassiduloïdes possèdent toujours une petite lanterne qu'ils utilisent pour ronger les films algaires ou bactériens qui recouvrent les grains de sable. Les adultes n'ont plus de lanterne et ils se nourrissent en avalant directement le sédiment. Au Paléocène, il y a environ 65 millions d'années, un descendant de ces oursins cassiduloïdes a évolué par paedomorphose : il est devenu adulte en conservant les caractères du juvénile de son ancêtre cassiduloïde, c'est-à-dire une lanterne. Le premier représentant de ce nouveau clade (*Togocyamus*) est une forme progénétique de toute petite taille qui présente à l'état adulte toutes les caractéristiques d'un jeune cassiduloïde: même taille, même lanterne, même mode de vie. Les formes suivantes ont évolué par accroissement de taille, mais en conservant la lanterne jusque dans leur stades adultes qui se nourrissent en avalant, voire en croquant les grains de sable. Ce nouveau mode de nutrition a eu un grand succès évolutif et le nouveau groupe qui l'a acquis (les *Clypeasteroïdes*) est florissant. La progenesis de *Togocyamus* s'est accompagnée du relâchement des contraintes de construction du type cassiduloïde et elle a permis l'expression des multiples morphologies très originales observées dans la radiation des clypéastéroïdes. En résumé, cette histoire montre comment une progenesis a conduit à retrouver un caractère très ancien, à le faire réapparaître chez les adultes, et à l'utiliser pour se nourrir autrement en colonisant de nouveaux environnements.

La recherche des hétérochronies suppose d'admettre l'existence d'un précurseur ayant une ontogenèse non modifiée ce qui c'est souvent traduit par des suppositions sur des relations ancêtre à descendant. C'est pourquoi, cette démarche a souvent été mal admise par les cladistes. En fait, le débat est un faux débat: d'une part parce que l'interprétation hétérochronique est parfaitement légitime entre espèces sœurs; et d'autre part, car elle ne prétend pas faire l'économie d'une recherche préalable des parentés sur laquelle fonder l'explication hétérochronique, elle vient comme une explication complémentaire qui enrichit l'hypothèse de parenté. Clairement, les hétérochronies sont devenues aujourd'hui une clef de lecture majeure pour saisir les mécanismes, notamment morphologiques, qui sous-tendent la diversification des clades, comme pour entrevoir l'origine de grands changements macroévolutifs.

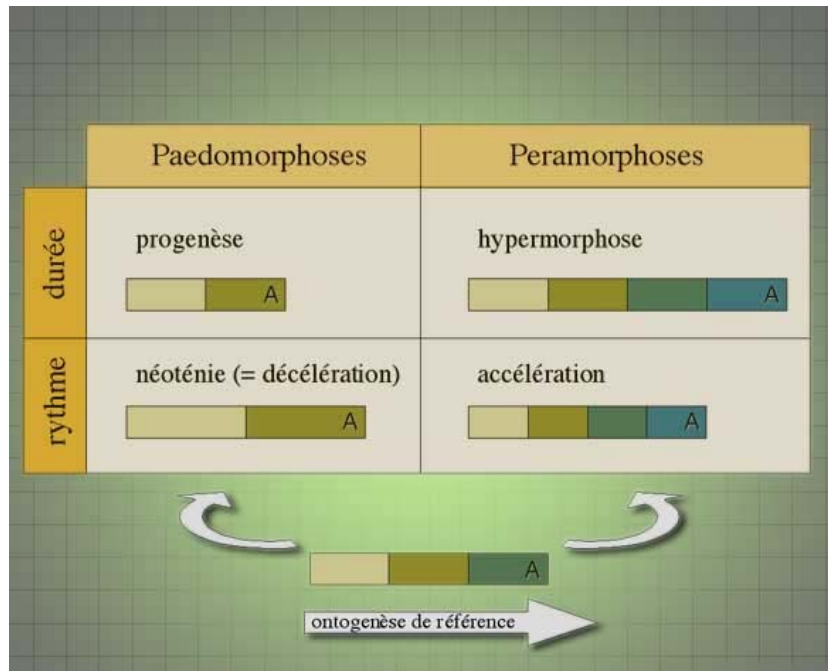


Fig. 2 - Etapes de développement de la forme de référence et des formes dérivées

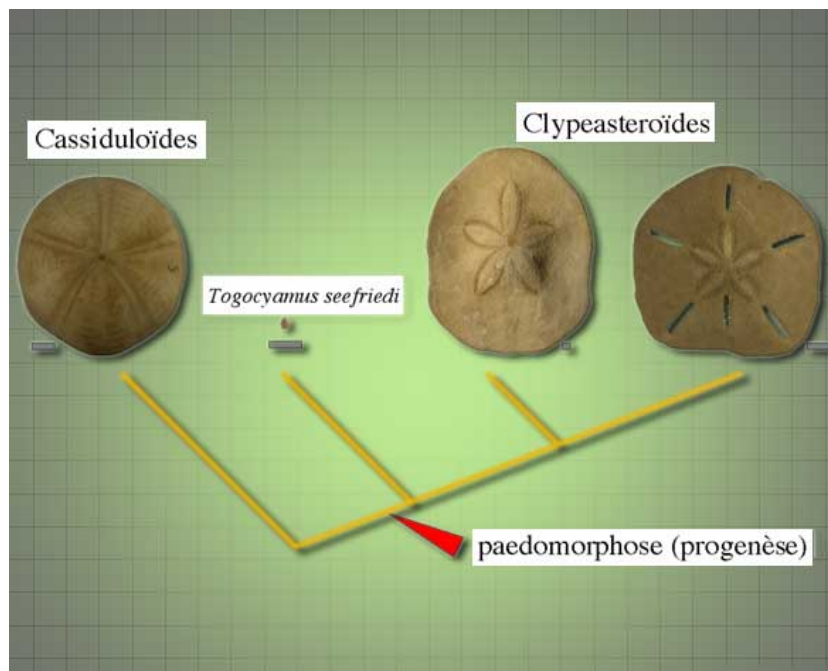


Fig. 3 - Origine de l'ordre des Clypéastéroïdes par paedomorphose

EVO – DÉVO

Par Bruno DAVID Biogéosciences Dijon

<http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosevol/decouv/articles/chap5/david3.html>

L'affirmation "le développement documente l'évolution" a récemment trouvé une validation et un prolongement extraordinaire dans la génétique du développement et la découverte des gènes homéotiques (gènes qui président à l'élaboration du plan de base d'un organisme). Parmi les directions actuelles de la recherche sur l'évolution, celle qui est maintenant universellement connue sous le terme "évo-dévo" associe génétique du développement, embryologie, anatomie et paléontologie dans une dynamique pluridisciplinaire extrêmement féconde. Dans le domaine de la macroévolution, les avancées les plus spectaculaires concernent: la confirmation qu'il existe une grande unité entre tous les grands plans d'organisation du règne animal (1); la formulation de nouvelles hypothèses sur l'origine de structures permettant d'expliquer comment des transformations rapides ont pu se produire (2); voire la complète remise en cause de l'histoire phylétique de certains groupes (3).

Un des résultats les plus spectaculaires de la génétique du développement dans le domaine de l'évolution a été de démontrer l'unicité des facteurs génétiques de régulation du développement chez les métazoaires. Les mêmes complexes de gènes (types Hox et Hom) ont été reconnus chez de nombreux groupes phylogénétiquement très distants (arthropodes, annélides, échinodermes, vertébrés...). Au delà de cette similitude de structure, certaines fonctions de ces gènes ont même parfois été conservées comme celle qui préside à la détermination de l'axe antéro-postérieur. Pour autant, les plans de construction des organismes sont différents car il existe des divergences à la fois dans l'ordre d'activation des gènes et dans leurs territoires d'expression. Pour simplifier, on pourrait dire que c'est le même jeu de Léo™ qui est utilisé, mais que l'assemblage des pièces diffère.

L'origine unique de ces complexes de gènes est attestée par des expériences de substitutions entre organismes appartenant à des groupes ayant divergé depuis plusieurs centaines de millions d'années. Ainsi, lorsque des gènes homéotiques de drosophile sont substitués à ceux d'un oursin au tout début de son développement, l'édification du plan de construction "oursin" commence par être perturbée, mais cette phase n'est que transitoire, les perturbations induites sont surmontées et l'organisme achevé est un oursin tout à fait normal. On peut donc fabriquer un oursin avec une information qui n'est pas d'origine, un peu comme si l'on assemblait un appareil avec la notice d'un autre modèle en "bricolant" un peu. Ceci atteste que le développement est un processus très robuste qui peut s'accomoder de l'intrusion de gènes "étrangers". Mais ceci démontre aussi que les complexes homéotiques de l'oursin et de la drosophile sont homologues et que donc que l'évolution a été remarquablement conservatrice en ce qui concerne les modes de construction de ces organismes bien qu'ils aient divergé depuis plus de 600 millions d'années.

La génétique du développement et notamment l'accès au rôle des gènes homéotiques dans la structuration d'un organisme apportent aux paléontologistes des clefs de lecture pertinentes pour expliquer comment certaines transformations rapides et sans intermédiaires ont pu se produire. En effet une seule mutation homéotique, puisqu'elle concerne la régulation du développement, va avoir des conséquences phénétiques très importantes. Par exemple, le simple dysfonctionnement des complexes Hoxd 9 à 13 peut aboutir à une quasi disparition des membres. Ce type de mécanisme a-t-il été à l'origine de la réduction des membres chez les serpents ou chez les mammifères marins comme les siréniens et les cétacés ?

Pendant longtemps, l'œil a été pris comme exemple emblématique par les anti-évolutionnistes de tout poil, voire plus légitimement par les opposants à la Théorie synthétique. Comment imaginer qu'un organe aussi complexe ait pu se mettre en place par l'accumulation au cours de millions d'années de multiples petites améliorations successives ? Comment imaginer que le mécanisme de sélection naturelle ait pu aboutir à l'œil d'un vertébré ? La question laissait perplexe Darwin lui-même. Comment de surcroît admettre que ce "miracle" de l'évolution ait pu se répéter pour les yeux à facettes des arthropodes, et les deux types d'yeux bicamérulaires (à deux chambres) des céphalopodes et des vertébrés.

A Bâle, l'équipe de Walter Gehring a pu montrer qu'un seul gène suffisait pour déterminer la fabrication d'un œil et que ce gène était le même chez la souris, la drosophile et le calmar. L'induction d'yeux ectopiques fonctionnels sur les pattes ou les antennes d'une drosophile est déterminée par l'expression du seul gène *eyeless*. Ceci démontre qu'*eyeless* est un gène maître qui contrôle en cascade l'activation des 2500 autres gènes impliqués dans l'édification d'un œil. Le gène *Small eye* joue exactement le même rôle chez les vertébrés. Les séquences des deux gènes sont d'ailleurs similaires à plus de 90% et ils sont homologues; on peut les intervertir et par exemple induire l'apparition d'yeux chez la mouche à partir du gène *Small eye* de la souris. La même expérience a également pu être réalisée avec l'homologue d'*eyeless* du calmar. Ces résultats tout à fait extraordinaires suggèrent que même si les arthropodes, céphalopodes ou vertébrés ont des yeux bien différents, ils dérivent sans doute tous du même œil rudimentaire (cellule photosensible) qu'un seul gène a pu suffire à réaliser. Cet œil primitif est donc vraisemblablement apparu une unique fois au cours de l'évolution chez un ancêtre commun aux arthropodes, mollusques et vertébrés.

Plus généralement, le fait qu'un seul ou que quelques gènes puissent être à l'origine de l'apparition d'organes, de l'expression localisée de telle ou telle structure, de la structuration antéro-postérieure, autant de caractéristiques phénotypiques majeures dont l'origine a pu être génétiquement relativement simple, ce fait explique l'absence fréquente d'intermédiaires stratomorphiques (formes stratigraphiquement et morphologiquement intermédiaires). L'existence de mutations touchant des gènes maîtres et intervenant très tôt dans le développement peut ainsi participer à expliquer les innovations morphologiques propres à chaque plan d'organisation et les disjonctions entre les grands phylums.

L'accumulation de données embryologiques et génétiques de plus en plus précises permet désormais de comprendre les mécanismes qui gouvernent le développement et par là d'accéder à la logique de construction des organismes. Ces progrès offrent aux paléontologistes de nouvelles bases pour fonder des homologies et donc de nouveaux critères d'interprétation des structures qu'ils observent chez les fossiles.

Un exemple spectaculaire de relation embryologie-paléontologie-évolution est celui du phylum des échinodermes. Pendant longtemps, la symétrie rayonnante d'ordre 5 a été considérée comme une caractéristique majeure des échinodermes. C'est sur cette base qu'ont été établies les homologies sur lesquelles reposaient les hypothèses phylétiques classiquement avancées pour cet embranchement. Récemment, l'analyse fine des événements embryologiques qui entourent la métamorphose d'un échinoderme a montré une réalité un peu différente. Il existe deux types squelettiques chez les échinodermes. Le premier commence à se former un peu avant la métamorphose en connexion avec des tissus strictement larvaires (squelette extraxial). Le second apparaît dans un territoire nouveau, le rudiment, qui se développe sur le côté de la larve (squelette axial). Ces deux types définissent une extrémité antérieure (axiale) et une extrémité postérieure (extraxiale), la symétrie 5 se superposant secondairement à cette organisation fondamentalement linéaire. La génétique montre que des formes similaires (orthologues) de gènes régulateurs existent chez les arthropodes, les chordés et les

échinodermes. Parmi eux, le gène distal-less identifie précisément la partie axiale du corps de l'oursin en développement.

Cette synthèse de données embryologiques et génétiques a permis par exemple de revoir complètement l'interprétation anatomique des holothuries qui étaient jusqu'alors considérées comme des "oursins décalcifiés". Elles sont maintenant comprises comme des échinodermes extrêmement paedomorphes, sortes de "larves géantes" qui, à l'état adulte, n'ont pas vraiment achevé leur métamorphose (Figure 4). Mais les avancées les plus novatrices concernent les grandes lignes de l'évolution du phylum et les relations de parenté entre les classes. Ceci est tout particulièrement vrai pour les quelques 20 classes d'échinodermes qui sont exclusivement paléozoïques, pour lesquelles les interprétations étaient les plus incertaines. L'introduction de critères établis sur les bases embryologiques pour identifier les types squelettiques chez ces formes très anciennes permet de reconsidérer complètement leur évolution en s'appuyant sur un faisceau d'homologies solidement étayées. Par exemple, les formes étranges sans symétrie 5 auparavant rangées dans la classe des homalozoaires étaient alternativement considérées comme les échinodermes les plus primitifs ou comme les ancêtres des chordés. On admet aujourd'hui que ce sont en fait des échinodermes, mais des échinodermes spécialisés et appartenant de surcroît à deux clades bien distincts (Figure 5).

L'ensemble des avancées dans le domaine de l'évo-dévo met en évidence une sorte de paradoxe, l'évolution ayant été tout à la fois très **innovante** par le jeu d'un accroissement gigantesque de la complexité et extrêmement **conservatrice**, puisqu'à la base de cette complexité les mêmes gènes maîtres sont présents dans tous les grands groupes. Aujourd'hui, l'évolution ne peut plus être comprise en éludant la question du développement et sans analyser comment les processus de développement (y compris génétiques) la contraignent. Le grand absent de la Théorie synthétique est désormais pleinement intégré dans la démarche évolutionniste. On est entré de plain pied dans une époque enthousiasmante où de nombreuses questions macroévolutives qui semblaient résolues sur la base des connaissances acquises se trouvent ré-ouvertes.

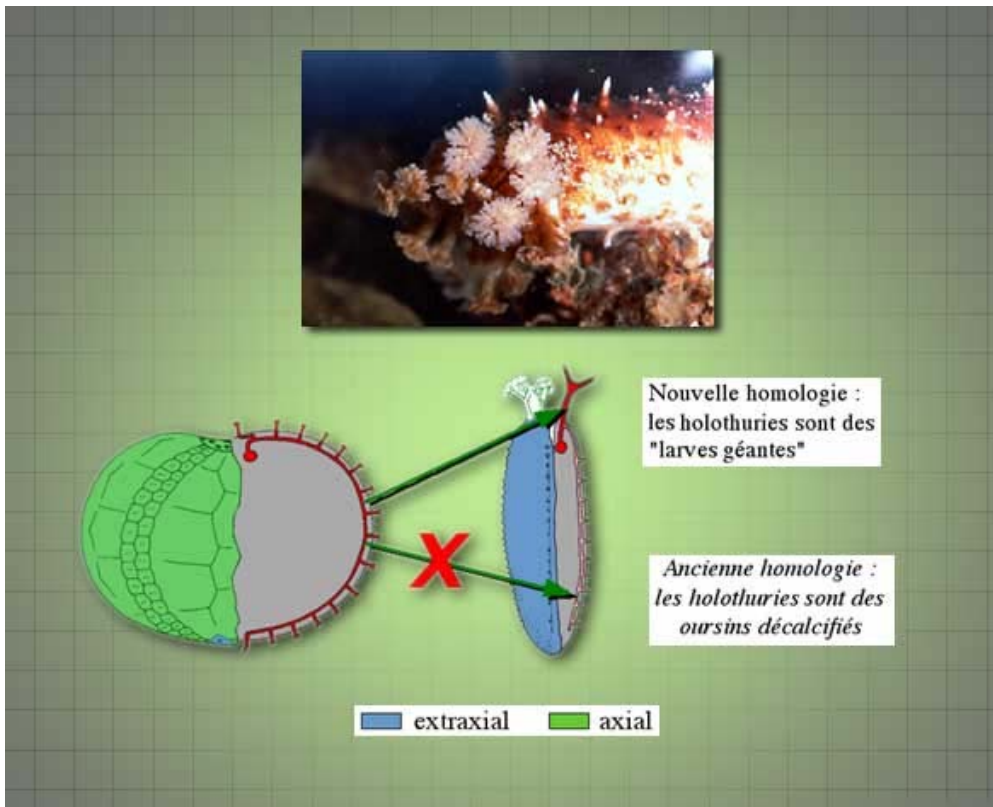


Fig. 4 - Nouvelle interprétation des holothuries

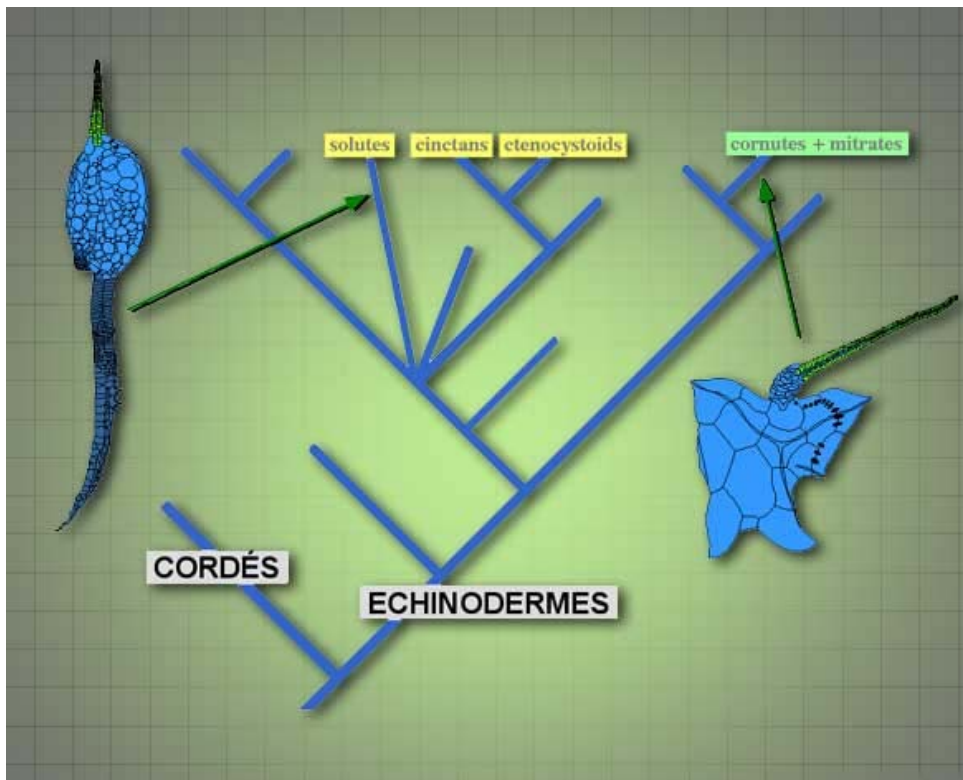


Fig. 5 - Les étranges "homalozoaires" ne sont pas des ancêtres des chordés, mais de véritables échinodermes.



EXTRAIT du Chapitre IV p.72 à 88 « *Je régule donc je vis* » du livre
 « *Comment les pattes viennent aux serpent* »
 De Dominique LAMBERT et René REZSÖHAZY

La modulation de l'expression des gènes

Ainsi, la modulation de l'activité de protéines par modification covalente ou par effet allostérique permet à la cellule de réagir aux changements du milieu, qu'il s'agisse de variations dans l'abondance de nutriments ou de molécules nécessaires à la physiologie cellulaire, ou qu'il s'agisse de molécules de signalisation établissant la communication intercellulaire. On aura compris cependant qu'une autre manière d'adapter le comportement d'une cellule aux changements de l'environnement consiste non à moduler l'activité d'une protéine, mais son abondance ... en somme, de moduler le niveau d'expression du gène qui l'encode. Dans les années 1960, les élégants travaux de François Jacob et Jacques Monod sur l'opéron lactose d'*Escherichia coli* ont fait date, car ils furent les premiers à établir le mode de régulation de l'expression des gènes. Depuis lors, leur modèle de régulation a été relu et revisité, et il s'avère que, dans ses fondements, il s'applique à tous les schémas de régulation génique.

L'opéron, chez les bactéries, est une entité génétique qui code pour plusieurs protéines sous le contrôle d'un seul et même promoteur de transcription. La bactérie *Escherichia coli*, comme tout être vivant, a besoin d'énergie pour vivre et se multiplier. Dans son cas, cette énergie lui vient de son alimentation, et en particulier du sucre. Cependant, si le milieu dans lequel elle se prélassait est dépourvu de glucose - son sucre favori -, elle peut tirer profit d'autres sources alimentaires ; elle peut notamment assimiler et dégrader le lactose qui est un sucre correspondant à un dimère de glucose et galactose.

En l'absence de glucose et en présence de lactose, la bactérie synthétise les protéines qui lui permettent d'exploiter cette source alternative de carbone. Ces protéines sont encodées par l'opéron lactose, et la première de celles-ci, appelée B-galactosidase, permet de scinder le lactose en galactose et glucose (voir figure 1). Comme en l'absence de lactose, l'opéron n'est pas ou faiblement exprimé, ce sucre joue le rôle d'inducteur, en ce sens que sa présence entraîne l'activation de l'opéron. D'autre part, en présence de glucose, l'opéron se voit réprimé, et cela même si l'inducteur, le lactose, est présent. Le glucose est donc répresseur, et cela se justifie puisqu'en présence de ce sucre favori, l'expression des enzymes permettant l'exploitation du lactose est inutile. Les travaux de Jacob et Monod, qui ont permis de dévoiler les principes de la régulation de l'opéron lactose, reposèrent d'abord sur l'observation de mutants d'*Escherichia coli* chez lesquels l'expression de la B-galactosidase était constitutive: ces mutants exprimaient l'opéron en l'absence de lactose, et même en présence de glucose. Ces mutations furent localisées dans le voisinage de l'opéron. Ainsi, Jacob et Monod postulèrent qu'elles devaient affecter un gène encodant une protéine qui normalement réprime l'expression de l'opéron tant que la bactérie n'est pas mise en présence de l'inducteur³. Ils postulèrent donc aussi que le lactose devait induire l'opéron en empêchant ce répresseur d'agir. Leur modèle postulait finalement qu'un répresseur devait prendre place sur l'ADN, au niveau d'une séquence qu'ils appelèrent l'« opérateur », et y empêcher la transcription de l'opéron. Le lactose présent dans le milieu rendrait alors le répresseur incapable alors de reconnaître l'opérateur et de s'y fixer. Cette incapacité levant l'inhibition, l'opéron pouvait être exprimé - c'est le phénomène de l'induction. Ces hypothèses trouvèrent confirmation, et en particulier, Jacob et Monod montrèrent que le répresseur était bien une protéine capable de se lier à l'opérateur, qu'ils localisèrent également, juste en amont de la région codant pour la B-galactosidase, dans le voisinage immédiat du promoteur au niveau duquel la machinerie de transcription des gènes doit

³ On peut citer l'article de François Jacob et Jacques Monod, « Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins », *J. Mol. Biol.*, 3 (1961), 318-356; le modèle de Jacob et Monod est par ailleurs repris dans un ouvrage de grande qualité, *The Operon*, édité par J. H. Miller et W. S. Reznikoff, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1978 ; et dans certains ouvrages de synthèse dont celui de H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipurski, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. E. Darnell, *op. cit.*, p. 342-346.

initier l'expression de l'opéron. Enfin, après avoir isolé le répresseur au départ de cellules exprimant l'opéron, il est apparu que l'inducteur n'était pas le lactose comme tel, mais l'allolactose, un produit dérivé de la dégradation du lactose. L'induction reposerait sur la dégradation du lactose présent dans le milieu par une faible quantité de base de β -galactosidase, entraînant l'apparition d'allolactose. Ainsi, en l'absence d'allolactose, le répresseur est fixé à l'opérateur et empêche l'expression de l'opéron. L'allolactose, produit en présence de lactose., se fixe sur le répresseur, ce qui affecte sa capacité à s'asseoir sur l'ADN au niveau de l'opérateur. L'inhibition est alors levée.

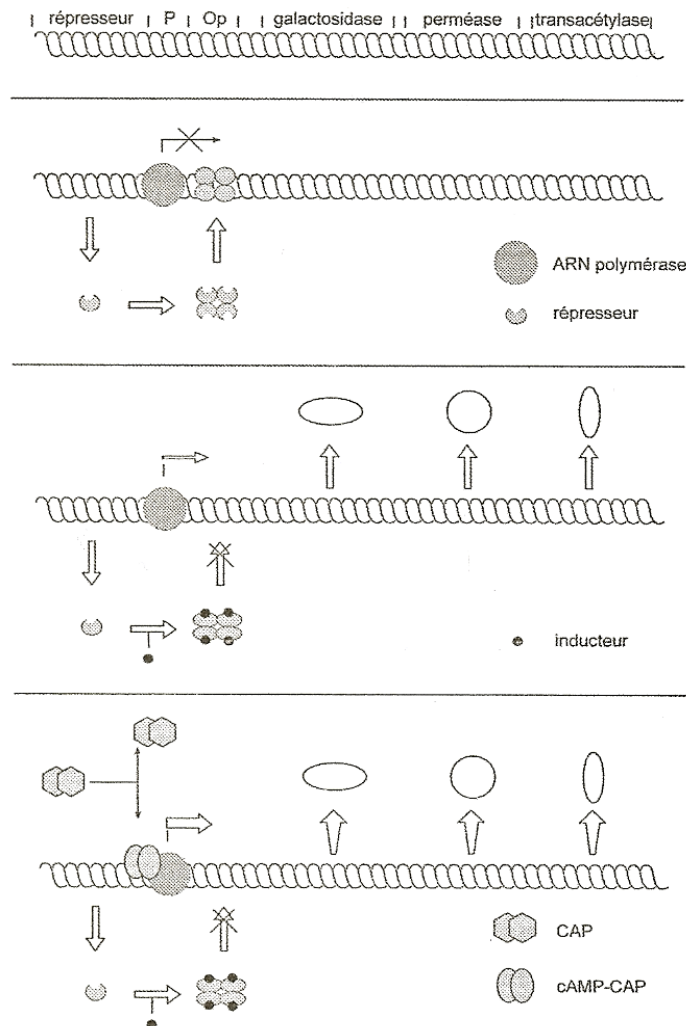


Figure 1. La régulation de l'opéron lactose

Mais le glucose, on l'a mentionné, influence également le système. En réalité, lorsque *Escherichia coli* fait face à une carence en glucose, elle synthétise un nucléotide cyclique, l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP), qui est une sorte de signal d'alerte pour la bactérie. Il est apparu que ce nucléotide cyclique pouvait s'associer à une protéine appelée « CAP » (*Catabolite activator protein*) pour activer l'expression de l'opéron. Cette activation nécessite la fixation du couple cAMP-CAP sur l'ADN, également dans le voisinage du site d'initiation de la transcription de l'opéron. L'induction de l'opéron demande donc la présence d'inducteur pour lever l'inhibition exercée par le répresseur, mais également l'absence de glucose qui conduit à l'association cAMP-CAP en activateur.

Mais comment tout cela est-il mis en œuvre d'un point de vue moléculaire ? La fonction du répresseur dans le contrôle de l'opéron repose sur deux propriétés clés. Le répresseur est en réalité un tétramère. Ce tétramère se fixe sur l'ADN en reconnaissant de manière spécifique la séquence de l'opérateur. Cette spécificité est mesurable : on peut déterminer l'affinité du tétramère pour l'opérateur par rapport à toute autre séquence d'ADN. Chaque sous-unité du tétramère possède également un site de fixation pour l'inducteur. .. Le lecteur imagine déjà l'issue: lorsque l'inducteur est présent, il reconnaît le répresseur et s'y fixe, et par effet allostérique, celui-ci est converti en une forme qui se détache de l'opérateur. Le répresseur ayant quitté l'opérateur, la machinerie de transcription, en particulier l'ARN polymérase, enzyme qui recopie l'ADN en ARN messager, peut transcrire l'opéron ... Mais cette transcription peu efficace sera stimulée lorsque, le glucose venant à manquer, le couple cAMP-CAP est produit.

En bref, la cellule répond à la disponibilité en nutriments - absence de glucose mais présence de lactose - en adaptant l'abondance en enzymes capables de tirer parti de la situation, en assimilant le lactose. Mais à bien y regarder, cette réponse transite par la modulation de l'activité d'une protéine, le répresseur. Ce répresseur ne possède pas d'activité enzymatique, mais c'est une protéine qui module l'expression des gènes. Le répresseur est un détecteur d'allolactose, et l'effet de la présence de ce dernier se traduit par un changement allostérique du tétramère de répresseur. La régulation génique passe donc par la modulation d'activité des protéines (ici la reconnaissance de l'opérateur) qui affectent l'expression des gènes. En définitive, la modulation de l'abondance en B-galactosidase repose encore sur l'aptitude d'une protéine, ce répresseur, à fixer de manière allostérique une molécule, l'allolactose, ce qui affecte sa capacité à reconnaître et à fixer l'ADN en un site spécifique. La régulation génique, qui adapte l'abondance en enzyme, dépend donc aussi du comportement multistable (multistationnaire) de protéines. C'est-à-dire que cette régulation dépend étroitement de la capacité que possèdent les protéines à passer de manière cohérente d'un état stable à un autre.

Le schéma de régulation de l'opéron lactose comme telle présente aussi l'image idéale d'un tel système multistable. Selon qu'il y a ou non du glucose et du lactose dans le milieu ambiant, le niveau d'expression de l'opéron se stabilise à une expression basale, faible ou élevée, et à chaque fluctuation, à chaque perturbation de la teneur en sucres du milieu, l'expression de l'opéron change et se stabilise à un autre niveau. Cela est typique d'un comportement que l'on voudrait caractériser intuitivement par le terme de plasticité et qui se précisera encore au fil de ces pages.

Si tous les gènes ne sont pas régulés de la sorte, et si du monde des bactéries au monde des organismes eucaryotes beaucoup d'éléments diffèrent en termes de contrôle de l'expression des gènes, l'opéron lactose et sa régulation sont devenus un paradigme, parce partout la régulation des gènes s'établit sur la base de combinaisons de protéines qui interagissent entre elles et avec l'ADN, et vont réprimer ou activer, ou plus passivement, permettre ou empêcher la transcription des gènes.

L'importance de la régulation des gènes dans la destinée des cellules et dans les relations qu'ont les cellules entre elles ainsi qu'avec le milieu, si bien illustrée par le paradigme opéron-lactose, se trouve encore plus manifeste lorsqu'il s'agit de cellules en interaction dans le contexte du développement embryonnaire des organismes multicellulaires. Là aussi, des situations paradigmatiques ont été établies. Dans le monde animal, la mouche drosophile a été depuis longtemps choyée par les généticiens, et fut dès lors logiquement en tête de ligne lorsque génétique moléculaire et embryologie se sont rencontrées il y a à peine une vingtaine d'années.

L'élucidation des mécanismes de régulation des gènes à travers le cas de l'opéron lactose a suggéré, à la fin des années 1960, que l'on pourrait expliquer de la sorte la régulation de tous les gènes et l'intégration coordonnée de ses régulations. Les choses sont cependant plus compliquées. Envisager la régulation d'un gène est déjà chose complexe, parce qu'il apparaît que chaque gène se trouve sous l'influence de nombreux régulateurs, dans un système qui intègre de multiples variantes. **Comprendre la régulation coordonnée de plusieurs gènes, dans plusieurs cellules d'un**

organisme, devient alors une gageure. Mais ce défi commence d'être relevé. Il aura cependant fallu acquérir les outils qui permettent de jouer avec le gène chez des organismes complexes ... À tout seigneur, tout honneur, commençons par la mouche drosophile ... et même commençons par son commencement⁴.

De la régulation des gènes à la construction d'un embryon

Le développement embryonnaire définit l'ensemble des processus de division et de différenciation cellulaires qui, partant d'une cellule unique issue de la fécondation d'un gamète femelle par un gamète mâle, donne, au cours du temps, un organisme différencié dans les trois dimensions de l'espace : dimensions ou axes rostro-caudal (« tête-anus »), dorso-ventral et gauche-droite. Dans le cas de notre mouche, après la fécondation de l'ovocyte par un spermatozoïde, l'embryon fraîchement conçu va entamer son développement qui, à terme, donnera une larve, puis, après métamorphose, un charmant diptère que nous connaissons bien si nous oublions quelque fruit trop mûr dans la corbeille. Dans un - premier temps, ce qui n'est pas le cas pour toutes les espèces animales, seuls les noyaux - ces organelles cellulaires qui contiennent les chromosomes - se divisent. Ils « baignent » dans un cytoplasme commun - on parle de « syncytium » pour désigner ces « sacs » à noyaux, et l'embryon de mouche à ce stade est appelé « blastoderme syncytial ». Une fois que les noyaux ont migré en périphérie de ce blastoderme, chacun se voit individualisé au sein d'une cellule. L'embryon - nommé alors « blastoderme cellulaire » - est constitué de cellules entourant la masse de vitellus, cette réserve alimentaire issue de l'ovogenèse. Un peu plus tard, certaines de ces cellules entreprennent alors un mouvement vers la profondeur de l'embryon, accompagné de mouvements migratoires le long du futur axe « tête-anus » de l'animal : c'est la gastrulation., qui donnera les feuillettes cellulaires primordiales - ectoderme, mésoderme, endoderme - dont seront issus tous les organes.

À quel stade et comment les axes du corps de la mouche sont-ils déterminés? Le corps de la mouche est segmenté. Au cours du développement embryonnaire, après la gastrulation, la future larve apparaît comme une succession de segments qui se ressemblent. Ces segments vont s'individualiser et se différencier pour donner: la tête, issue de trois segments, un thorax, issu également de trois segments et qui porte trois paires de pattes, une paire d'ailes et une paire d'haltères, et un abdomen, issu de huit segments. En 1960, K. Sanders réalisa des expériences où il ligatura en son milieu un embryon d'insecte au stade blastoderme syncytial (le sac cytoplasmique avec des noyaux)⁵. La larve issue de cette manipulation présentait une étrange anomalie: il lui manquait certains segments au milieu du corps. Ainsi, en ayant empêché la communication entre la moitié antérieure et la moitié postérieure de l'embryon syncytial par la ligature, Sanders avait provoqué une perturbation dans la séquence des segments qui plus tard s'individualisent selon l'axe rostro-caudal. Répétant l'opération de ligature, mais en prélevant une petite quantité du contenu cytoplasmique derrière la ligature, et en le réinjectant dans l'embryon juste devant la ligature, la moitié antérieure du blastoderme syncytial généra un embryon entier. Il devait donc y avoir des constituants dans le cytoplasme de l'extrémité postérieure du blastoderme syncytial instruisant l'embryon sur toute sa longueur. La ligature devait ainsi empêcher les constituants cytoplasmiques localisés du côté postérieur d'assurer cette fonction d'instruction. Il s'est avéré par la suite qu'en effet, une protéine appelée Nanos se trouve distribuée dans l'embryon syncytial sous forme d'un gradient de concentration croissante selon l'axe rostro-caudal. De manière corrélée, l'ARN messager codant pour Nanos se trouve concentré à l'extrémité postérieure de l'embryon. De manière symétrique, à l'extrémité antérieure de l'embryon se trouve concentrée une autre protéine qui s'est également révélée importante pour instruire l'embryon sur son futur axe rostro-caudal : la protéine Bicoid. Celle-ci est donc localisée dans l'embryon sous forme d'un gradient décroissant selon l'axe rostro-caudal. Donc, à ce stade très précoce de l'embryogenèse, l'axe antéro-postérieur de l'embryon est déjà en quelque sorte différencié, puisqu'il y règne deux gradients opposés:

⁴ Pour référence, nous renvoyons au livre de Peter A. Lawrence, *The Making of a Fly, The Genetics of Animal Design*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992.

⁵ Ces expériences avaient en réalité été réalisées sur des embryons d'*Euscelis*, une cicadelle.

décroissant pour Bicoid, et croissant pour Nanos. En réalité, cette polarité de l'embryon est établie bien avant la fécondation, au cours de l'ovogenèse. Elle trouve son origine dans l'activité des cellules qui entourent l'ovocyte, et qui vont déposer l'ARN messager de Bicoid à une extrémité de l'ovocyte, future extrémité antérieure de l'embryon, future tête de la larve, et l'ARN messager de Nanos à l'autre extrémité, postérieure⁶.

Les rôles de Bicoid et Nanos dans l'établissement de l'axe principal du corps de la mouche drosophile sont manifestes lorsqu'on observe ce qu'il advient d'embryons de mouches mutants chez lesquels les gènes *bicoid* et *nanos*⁷ sont inactifs. Chez le mutant pour *bicoid*, l'embryon ne développe pas les segments participant à la tête et au thorax. Il en résulte qu'il n'est alors constitué que de segments abdominaux. À l'opposé, le mutant pour le gène *nanos* ne développe pas d'abdomen. Autrement dit, chez le premier mutant, les structures antérieures de l'organisme ne se développent pas, et chez le second, ce sont les structures postérieures qui font défaut.

Comment ces gradients de concentration en Bicoid et en Nanos vont-ils *in fine* générer un organisme segmenté, dont les segments sont individualisés selon l'axe rostro-caudal. Pour comprendre cela, il faut examiner les fonctions de Bicoid et Nanos. Ces protéines sont des facteurs de transcription, c'est -à-dire des protéines capables de reconnaître l'ADN en des sites précis et d'y stimuler ou d'y inhiber l'expression de gènes comme c'est le cas pour le répresseur de l'opéron lactose. Les combinaisons de facteurs de transcription exprimés ainsi de manière précoce vont alors allumer ou éteindre l'expression de nombreux gènes dans l'embryon. Parmi ces gènes., les premiers à entrer en action sont appelés les gènes *gap* («trous»), car les mutants affectés pour ces gènes ont ceci en commun qu'il leur manque un tronçon - différent selon le mutant - reprenant un ou plusieurs segments de l'embryon.

Bicoid va stimuler l'expression du gène *hunchback*. La protéine Hunchback est alors, comme Bicoid, distribuée selon un gradient rostro-caudal (voir: figure 2). Hunchback stimule ensuite l'expression d'un autre facteur, Krüppel, mais seulement à certaines concentrations. À haute concentration, Hunchback présente un effet inhibiteur sur l'expression de *Krüppel*. À basse concentration elle se trouve en revanche trop peu abondante pour la stimuler. Hunchback ne permet donc l'expression de *Krüppel* qu'à une concentration intermédiaire, que l'on ne trouve qu'au milieu de l'embryon. *Krüppel* se trouve donc exprimée au niveau d'une bande transversale au milieu de l'embryon. En retour, *Krüppel* réprime l'expression de *hunchback*. La répression mutuelle qu'exercent *Krüppel* et Hunchback sur leur expression respective dans la partie antérieure de l'embryon permet d'établir avec précision leur frontière d'expression selon l'axe rostro-caudal de l'embryon. Bicoid active aussi l'expression de *Krüppel*, mais stimule également plus caudalement l'expression d'un autre facteur, Knirps. Knirps exerce une influence négative sur l'expression de *Krüppel*. En l'absence de Knirps, la bande transversale exprimant *Krüppel* s'étend donc en direction caudale. Bicoid stimule enfin à de fortes concentrations l'expression d'un autre gène, *giant*. *Giant* apparaîtra du côté rostral de l'embryon, et inhibe aussi l'expression de *knirps* et de *Krüppel*, ce qui confine leur expression caudalement à celle de *giant* ... Mais Knirps et *Krüppel*, de leur côté, inhibent l'expression de *giant* et délimitent de la sorte la frontière caudale d'expression de *giant* ... et ainsi de suite. Si l'expression de *bicoid* devait croître légèrement, cela augmenterait l'expression de *Krüppel*, mais également, postérieurement celle de *knirps*, et antérieurement celle de *giant*. La stimulation de l'expression de *Giant* et *Knirps* entraîne une répression de *Krüppel*, compensant dès lors la stimulation directe de Bicoid sur *Krüppel*. Le lecteur subitement pris de tournis au sein de l'énumération de toutes ces activations et inhibitions ne doit pas s'alarmer. Ce tournis lui vient de la lecture de ces boucles de rétroaction et c'est justement cela qu'il doit comprendre ! **Ce sont ces boucles qui règlent la dynamique de l'embryogenèse.**

⁶ Les bases moléculaires et génétiques de la structuration de l'embryon sont détaillées dans l'ouvrage de synthèse de S. F. Gilbert, *Developmental Biology, 5th edition*, Sunderland, Sinauer Associates, Inc. Publishers, 1997, p. 543-577

⁷ Par convention le nom des gènes s'écrit en italique.

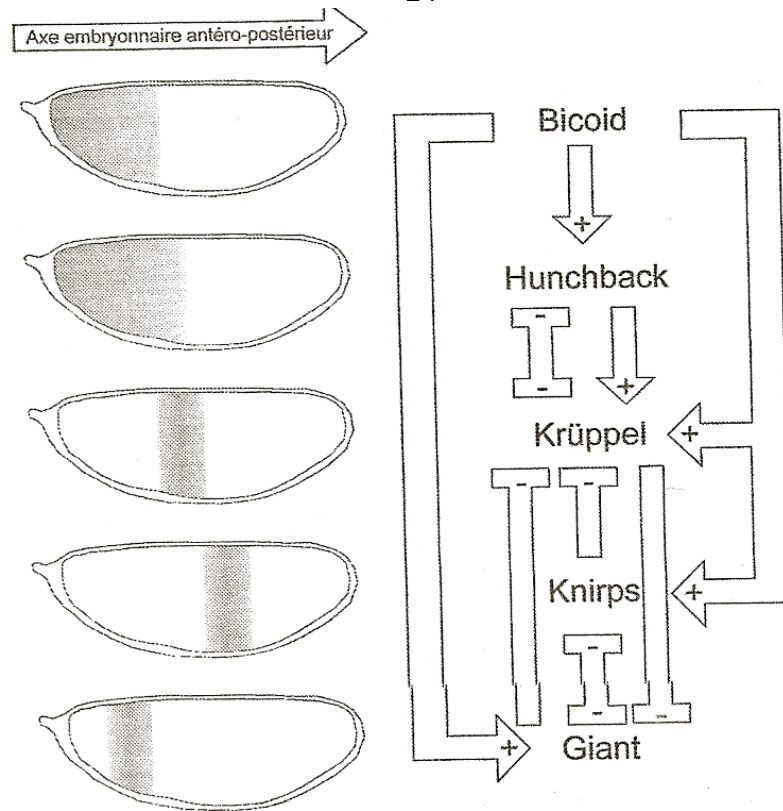


Figure 2. L'établissement précoce du grand axe du corps de la mouche drosophile.

Les régulations réciproques, positives et négatives, exercées par les facteurs de transcription Bicoid, Hunchback, Krüppel, Knirps et Giant, confinent leur expression respective en des zones précises de l'embryon qui permettront plus tard de définir des territoires distincts selon l'axe antéro-postérieur de l'embryon. La situation schématisée ici est une simplification de la situation réelle mettant en œuvre d'autres acteurs et de nombreuses autres régulations croisées.

D'une manière générale, ces différents facteurs de transcription exercent des influences mutuelles sur leur expression. Ces influences permettent de définir avec précision les domaines d'expression de chaque gène le long de l'axe principal de l'embryon. De plus, les régulations croisées et les rétroactions directes et indirectes, composant des influences inhibitrices et stimulatrices contrebalancent et assurent au système une grande robustesse. Des perturbations induites au niveau de l'expression d'un facteur de transcription se voient compensées par un effet croisé ou un effet en retour de tendance complémentaire, ce qui assure que globalement le plan de l'organisme n'est pas affecté, ou en tout cas pas de manière délétère. Ces compensations font que le plan de l'organisme sera bien élaboré, même si le niveau absolu d'expression de certains acteurs peut varier, puisque les niveaux relatifs d'expression s'adaptent par régulation croisée. Autrement dit, les «flux» régulateurs peuvent être stabilisés à des valeurs absolues d'expression différentes. Cette robustesse du système est d'autant plus renforcée que les acteurs impliqués sont très nombreux. Nous

en avons d'ailleurs passé quelques-uns sous silence pour la simplicité relative de l'explication.

La mise en œuvre de ce système entraîne l'expression des différents gènes *gap* en des bandes précises le long de l'axe principal de l'embryon. Ces gènes, qui codent aussi pour des facteurs de transcription, vont alors agir de manière combinatoire pour stimuler d'autres gènes, dont le profil d'expression⁸ correspondra à sept bandes transversales préfigurant sept futurs segments de l'embryon⁹. Il a été montré, par exemple, qu'au niveau de la deuxième bande où il est exprimé, un de ces gènes..., le gène *even-skipped*¹⁰, est sous le contrôle positif de Bicoid et Hunchback, et sous l'influence négative de Giant et Krüppel. Chacune de ces protéines reconnaissant plusieurs sites sur l'ADN localisés en amont du promoteur de *evenskipped*, sites qui jouent tous comme autant d'opérateurs¹¹, à l'instar de ce qui se passe dans le cadre de l'opéron lactose d'*Escherichia coli* que nous avons analysé plus haut.

Au terme de cascades de régulations comme celles évoquées ici, l'embryon qui a poursuivi son développement n'est plus un sac à noyaux, il s'est constitué de cellules individualisées puis se trouve formé d'unités répétées, apparemment très similaires, les segments, tels qu'on peut les voir chez la larve. Mais en réalité, les segments, une fois délimités, expriment des combinaisons distinctes de facteurs de transcription, ce qui leur permet d'acquérir une identité développementale propre (segment labial, segment thoracique avec pattes et sans ailes, segment thoracique avec pattes et ailes ...). En effet, ces facteurs vont initier l'expression de gènes sélecteurs qui enclenchent les programmes géniques qui réaliseront enfin la différenciation morphologique. Ces gènes sélecteurs, lorsqu'ils sont exprimés de manière ectopique, c'est-à-dire dans un segment où ils ne sont normalement pas exprimés, transforment le segment affecté pour lui conférer une autre identité développementale. Par exemple, un gène contrôlant le devenir d'un segment thoracique, exprimé dans la tête, conduira à l'apparition de pattes à la place d'antennes! Ce gène se nomme *Antennapedia*. Cette transformation de l'identité d'un segment en celle d'un autre est appelée «homéosis», et fut déjà décrite par William Bateson en 1894¹²! Il aura fallu un siècle de recherches, et entre autres les travaux de Christiane Nusslein-Volhard, Eric Wieschaus et Ed Lewis, couronnés du Nobel en 1995, pour commencer à lever le voile sur le contrôle génétique du plan d'organisation du corps de la mouche! Nous reviendrons sur ces gènes qui contrôlent la destinée des segments de la mouche et donc la forme de l'animal. Mais nous pouvons dès à présent entrevoir que ces gènes qui instruisent la morphologie des animaux jouent un rôle dans

⁸ La notion de profil d'expression réfère à la dynamique spatio-temporelle de l'expression d'un gène. Le profil d'expression reprend donc à la fois la composante spatiale, les territoires embryonnaires, et la composante temporelle, les stades du développement, pour lesquels le gène est exprimé.

⁹ En réalité, la segmentation apparente ne correspond pas à ce stade à la segmentation définitive de l'animal. Les segments visibles ici de manière transitoire - on les appelle des parasegments - contribuent chacun à la moitié postérieure d'un segment définitif, et à la moitié antérieure du segment qui lui succède.

¹⁰ Chez le mutant pour ce gène *pair-rule*, les segments pairs de l'animal sont tous absents !

¹¹ La notion d'opérateur utilisée ici et dans la suite est plus générale que celle employée lorsqu'on se réfère à l'opéron lactose (cf. glossaire).

¹² W. Bateson, *Materials for the Study of Variation, Treated With Especial Regard to Discontinuities in the Origin of Species*, Londres, MacMillan, 1894.

la diversification des formes animales au cours de l'évolution.

Ces protéines qui reconnaissent l'ADN

Nous avons évoqué le fait que de nombreuses protéines à l'œuvre dans ce processus de régionalisation de l'embryon de mouche sont des facteurs de transcription. Comme nous l'avons déjà mentionné, un facteur de transcription est une protéine qui intervient dans la modulation de l'activité de la machinerie qui doit exprimer les gènes. Pour la plupart, ces protéines agissent en se fixant sur l'ADN au niveau d'opérateurs qui sont de courtes séquences de paires de bases reconnues par la protéine. La reconnaissance d'un opérateur par une protéine s'effectue par des liaisons de faible énergie (ponts hydrogènes, interactions hydrophobes, interactions électrostatiques ...) s'établissant entre la protéine et l'ADN. Cette reconnaissance est le plus souvent spécifique d'une courte séquence de paires de bases, car en plus d'établir des interactions avec les montants déoxyribose-phosphate de la double hélice d'ADN, la protéine peut contacter les bases nucléotidiques au niveau d'atomes qui les distinguent les unes des autres. En effet, les structures chimiques des bases sont différentes, et offrent ainsi des potentialités d'interactions différentes pour des protéines ... Prenons un exemple. La protéine Bicoid contrôle l'expression du gène *hunchback* et de beaucoup d'autres gènes. Elle reconnaît et se fixe à l'ADN par l'entremise d'un domaine appelé « homéodomaine » car il fut d'abord découvert au sein de protéines impliquées dans le phénomène d'homéosis, comme Antennapedia. Cet homéodomaine long de soixante acides aminés comporte trois hélices, les deux premières étant parallèles et la troisième leur étant perpendiculaire. Cette troisième hélice est capable de se loger dans le grand sillon décrit par l'échelle torsadée d'ADN¹³ (voir figure 9). Là, certains acides aminés de la troisième hélice vont entrer en contact avec les bases nucléotidiques en élaborant des liaisons qui les discriminent¹⁴. On comprendra donc que c'est l'aptitude à réaliser des liaisons spécifiques avec les bases, et donc la complémentarité des interfaces protéines-ADN, qui régleme la spécificité de l'interaction d'une protéine avec une séquence d'ADN.

Si l'on examine maintenant les sites qui sont naturellement reconnus par Bicoid dans ses nombreux gènes cibles, on remarquera que ces sites se ressemblent. Ils répondent à la formule TnATnn, où n peut être n'importe quel nucléotide. Mais tous les sites reconnus ne répondent pas à cette formule consensus TnATnn. De récentes publications rapportent que Bicoid reconnaît des séquences inhabituelles au niveau des gènes *knirps* et *hunchback* par exemple, et que cette reconnaissance est essentielle à la fonction remplie par Bicoid. En réalité, selon le site reconnu, ce sont d'autres acides aminés qui établissent d'autres

¹³ La détermination de la structure tridimensionnelle des homéodomains et de leurs interactions avec l'ADN ont fait l'objet de nombreux travaux, dont les pionniers sont résumés par W. Gehring *et al.*, « Homeodomain-DNA recognition », *Cell*, 78,(1994),211-223.

¹⁴ S. D. Hanes, R. Brent, « A Genetic Model for Interaction of the Homeodomain Recognition Helix with DNA », *Science*, 251 (1991), p. 426-429; D. S. Wilson *et al.*, « Conservation and Diversification in Homeodomain-DNA Interactions: a Comparative Genetic Analysis », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1996), 6886-6891

contacts avec les paires de bases. Autrement dit, le code de reconnaissance qui guide les interactions entre Bicoid et l'ADN est en quelque sorte reprogrammable¹⁵. Même si on ne possède pas encore d'image en trois dimensions de complexes Bicoid-ADN impliquant des sites différents, des méthodes indirectes ont montré clairement que l'homéodomaine de Bicoid s'accroche à l'ADN de manière similaire au niveau des deux types de sites (la protéine adopte toujours la même conformation). Cependant cet homéodomaine réalise des contacts différents avec les bases, à l'aide d'ajustements locaux de positionnement des groupements variables des acides aminés de la troisième hélice de l'homéodomaine. Des études de dynamique moléculaire permettent, sur de très courtes périodes de temps (de l'ordre de la nanoseconde), d'évaluer les mouvements moléculaires, par exemple à l'interface entre une protéine et l'ADN. Il apparaît que les contacts entre les acides aminés et l'ADN ne sont pas rigides, figés, mais bien dynamiques. Les groupements variables des acides aminés dotés d'une certaine liberté de mouvement peuvent osciller entre deux ou plusieurs positions à des fréquences et avec une distribution variable en fonction de la stabilité des interactions ou des contraintes imposées au mouvement en raison par exemple de l'encombrement spatial.

A cette idée que les interactions moléculaires sont dynamiques (ce qui permet à une protéine d'adopter des modes de reconnaissance différents pour des séquences d'ADN différentes), s'ajoute que très souvent un gène régulé par une protéine comporte plusieurs sites de reconnaissance, en d'autres mots plusieurs opérateurs, pour cette protéine. Par exemple, au niveau du gène *hunchback* contrôlé par Bicoid, il existe des sites qui répondent au consensus *TnATnn*, et d'autres de séquence non consensuelle. Il s'avère que la fixation de la protéine au niveau d'un site influence sa fixation ultérieure au niveau d'un deuxième, et ainsi de suite. Il y a une coopérativité dans la fixation des protéines aux différents sites reconnus. L'existence de sites multiples pour la reconnaissance d'un gène cible pour une protéine et, dans une certaine mesure, la coopérativité dans leur fixation expliquent également comment une protéine peut inhiber l'expression de la cible à une certaine concentration, et à une concentration plus faible l'activer, comme c'est le cas pour le contrôle de l'expression de *Krüppel* par *Hunchback*. On peut en effet imaginer qu'à haute concentration en protéines *Hunchback*, plusieurs sites de reconnaissance sont occupés par cette dernière au niveau du gène *Krüppel*, ce qui empêcherait la machinerie de transcription des gènes d'y accéder. À plus faible concentration, certains sites sont inoccupés, par exemple au niveau de la région où doit s'assembler la machinerie de transcription qui peut alors faire son travail et bénéficie même de l'aide de *Hunchback* pour son assemblage ! Dans ce modèle, qui demande encore des confirmations expérimentales, on explique comment un même facteur de transcription peut avoir un comportement opposé à l'égard d'un gène cible, selon son abondance dans la cellule!

¹⁵ V. Dave *et al.*, « Reprogrammable Recognition Codes in Bicoid Homeodomain-DNA Interaction », *Mol. Cell. Biol.*, 20 (2000), 7673-7674.

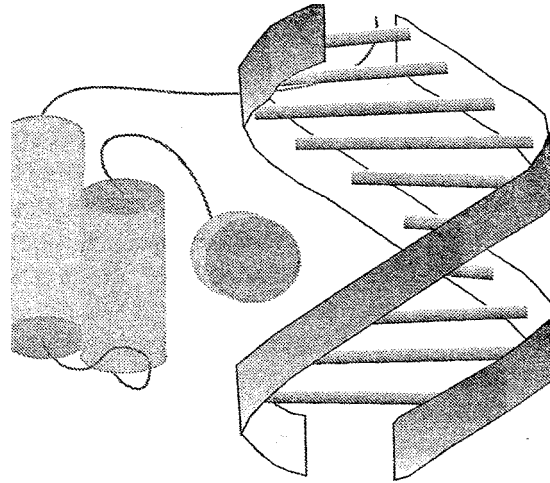


Figure 5 . Interaction entre un homéodomaine et l'ADN. Cette schématisation inspirée par les données structurales obtenues pour différents homéodomaines présente les trois hélices de l'homéodomaine (cylindres) dont une se positionne dans le grand sillon délimité par la double hélice d'ADN.

Un domaine à tout faire ?

Bicoid n'est pas qu'un facteur de transcription. Cette protéine est en effet multifonctionnelle. Elle peut ainsi également moduler la traduction de protéines au départ de l'ARN messager de certains gènes. Ce qui est remarquable, c'est que c'est l'homéodomaine qui est à nouveau responsable de cette activité de Bicoid. L'homéodomaine est donc aussi un domaine de reconnaissance à l'ARN. Il a été récemment montré que la reconnaissance de l'ARN messager par Bicoid impliquait tout particulièrement un acide aminé de ce domaine, une arginine qui se trouve également dans la troisième hélice. Cela semble anecdotique! En réalité, on ne compte plus le nombre de protéines, toutes étant des facteurs de transcription, qui possèdent un homéodomaine. Cette abondance de protéines à homéodomaine pose un paradoxe encore largement irrésolu. L'homéodomaine de ces centaines de protéines présente une structure tridimensionnelle, c'est-à-dire un repliement dans l'espace, extrêmement semblable d'une protéine à l'autre, et les nombreuses données structurales obtenues par diffraction de rayons X montrent que leur mode d'interaction avec l'ADN est lui aussi presque identique. Enfin, leur séquence en acides aminés est également relativement similaire, en particulier au niveau de la troisième hélice du domaine, celle qui précisément se loge dans le sillon majeur de l'ADN et y réalise des contacts de reconnaissance spécifique. Comment donc toutes ces protéines si similaires peuvent-elles remplir des rôles distincts, précis et spécifiques? Il est apparu que des acides aminés identiques, au sein de structures tridimensionnelles hautement similaires, peuvent réaliser des contacts spécifiques différents avec l'ADN. Ces contacts sont donc discriminants d'une protéine à l'autre. En

effet, bien que ces acides aminés soient identiques, leurs voisins contraignent différemment leur positionnement dans l'espace. Ce positionnement différent leur impose ainsi des interactions avec les paires de bases qui soient différentes.

Ces dernières années, on a compris que l'homéodomaine, merveilleuse invention de l'évolution, n'est pas simplement un domaine d'interaction avec les acides nucléiques (ADN et ARN). Il peut aussi être impliqué dans le recrutement d'autres protéines qui participent également à la régulation des gènes. L'homéodomaine de certaines protéines permet de plus d'entrer en contact directement avec la machinerie de transcription des gènes. Enfin, le rôle le plus surprenant, qui fut révélé par un groupe de chercheurs parisiens, l'impliquerait dans le trafic des protéines entre les cellules. En effet, Alain Prochiantz et son équipe ont découvert, il y a une dizaine d'années, que la protéine Antennapedia qui porte un homéodomaine peut être capturée par des cellules en culture selon une voie indépendante de l'endocytose classique. En réalité, cette protéine serait capable de traverser purement et simplement les membranes biologiques. Tout cela ne serait encore rien, s'ils n'avaient clairement montré que certaines protéines à homéodomaine peuvent en réalité être sécrétées par certaines cellules. Un facteur de transcription -pourrait donc agir comme une hormone à effet local, comme une molécule permettant à deux cellules de communiquer. Cette capacité à être sécrétée et à traverser les membranes est conférée -par l'homéodomaine, et la troisième hélice du domaine joue un rôle crucial pour les deux phénomènes. L'homéodomaine, que l'on retrouve dans une vaste cohorte de facteurs de transcription, est donc multifactoriel. Sa structure et ses acides aminés constitutifs en font un domaine capable d'interagir avec des macromolécules de natures différentes. Si l'éventail complet des fonctions auxquelles prennent part les protéines à homéodomaine reste à dévoiler, on entrevoit que ces protéines joueront le rôle important d'intégrateurs dans la coordination de la communication de cellule à cellule et dans les régulations les conduisant à acquérir leur destinée propre de manière concertée.

Les modulations de l'activité cellulaire en réponse aux variations du milieu résultent donc de cette aptitude des protéines à interagir avec des molécules de toutes sortes, dont l'ADN ou d'autres protéines, et à adopter pour cela des conformations différentes. Cette plasticité assure que les protéines présentent des activités modulables, comme par exemple dans le contrôle de l'activité des gènes. Ces contrôles modulés de l'activité des protéines et, en aval, des gènes, garantissent que la réponse cellulaire est corrélée de manière cohérente aux variations du milieu. Cohérente, c'est-à-dire appropriée, adaptée, en vue du maintien l'intégrité cellulaire ou du tout (tissu, organe, individu) dont fait partie¹⁶. La multitude de ces contrôles en réseau par rétroactions positives et négatives, directes ou indirectes, assure par ailleurs une grande robustesse au système. Variations cohérentes et robustesse des systèmes: nous effleurons ici l'idée d'une plasticité nécessaire aux êtres vivants, plasticité qui trouve sa source dans celle de constituants moléculaires, comme les protéines, et se traduit l'échelle de l'expression des gènes, du dialogue entre les cellules, de l'élaboration des organismes, et de leur

¹⁶ Dans certains cas particuliers, la réponse cellulaire adaptée peut consister en la mOlt cellulaire. La mort cellulaire programmée, ou apoptose, peut être amorcée dans des circonstances spécifiques au cours du développement embryonnaire ou en réponse à certaines stimulations. Par exemple, dans le contexte du développement de la main, à un stade précoce, l'extrémité du membre en développement prend la forme d'une palette. C'est la mort programmée de cellules qui se trouvent entre les futurs doigts au niveau de cette palette qui assurera l'individualisation de ceux-ci.

évolution ... n'allons pas trop vite.

Épigénétique

Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre.

Aller à : [Navigation](#), [Rechercher](#)



Cet article est sujet à caution car il [ne cite pas suffisamment ses sources](#). (date inconnue)

Pour rendre l'article [vérifiable](#), signalez les passages sans source avec [{{Référence nécessaire}}](#) et liez les informations aux sources avec les [notes de bas de page](#). ([modifier l'article](#))

Le terme **épigénétique** définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des [gènes](#) ne s'accompagnant pas de changements des séquences [nucléotidiques](#). Ce terme qualifie en fait ce qui résulte de modifications de l'ADN (par exemple méthylation des cytosines) ou des protéines liées à l'ADN (par exemple histones). Les changements peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement, à la présence d'un [allèle](#) particulier, même si celui-ci n'est plus présent dans les descendants.

Ce type de régulation peut cibler l'[ADN](#), l'[ARN](#) ou les [protéines](#) et agir au niveau du [noyau](#) ou du [cytoplasme](#). Les modifications épigénétiques constituent l'un des fondements de la diversité biologique.

L'épigénétique se propose d'étudier les effets qui sont hérités d'une cellule à sa descendante lors de l'[embryogenèse](#), de la [régénération](#) ou du remplacement des cellules, des [tumeurs](#), des cultures de cellules ou de la [réplication](#) d'organismes [unicellulaires](#).

Depuis quelque temps, on observe un intérêt croissant sur le fait que certains caractères épigénétiques hérités pouvaient être transmis lors de la réplication de cellules ([méiose](#)) voire subsister d'une génération à l'autre pour des organismes [multicellulaires](#).

Les phénomènes **épigénétiques** constituent un programme qui déciderait quels [gènes](#) activer ou, a contrario, inhiber. L'environnement influence ces signaux épigénétiques qui peuvent ainsi subir de petits changements. Ces épimutations sont plus fréquentes que les mutations classiques de l'ADN.

Les phénomènes épigénétiques couvrent les paramutations^[1], bookmarking^[2], Imprinting^[3], les mécanismes rendant silencieux un gène^[4], l'[Inactivation du chromosome X](#), l'effet de position^[5], reprogrammation^[6], transvection^[7], l'effet maternel^[8] (l'effet paternel est plus rare car le [sperme](#) est un vecteur moins important de matériel non nucléotidiques), de l'évolution des [cancers](#), de plusieurs effets de la [tératogenèse](#), de la régulation des modification d'[histone](#) et de l'[hétérochromatine](#) ainsi que des limitations de la [parthénogenèse](#) ou du [clonage](#).

Sommaire

[\[masquer\]](#)

- [1 L'épigénome](#)
 - [1.1 Processus de transmission épigénétique](#)
 - [1.1.1 Transcription d'ARN et de protéines](#)
 - [1.1.2 Système de transmission structurelle](#)
 - [1.1.3 Les modifications de la chromatine](#)
 - [1.1.4 Modification chimique de l'ADN](#)
 - [1.1.5 Prions](#)
 - [1.2 Codage épigénétique et évolution](#)
 - [1.3 Effet épigénétique possible sur l'être humain](#)
 - [1.4 L'épigénétique et le cancer](#)
- [2 Rappels historiques](#)
- [3 Le terme d'épigénétique en psychologie](#)
- [4 Voir aussi](#)
 - [4.1 Articles connexes](#)
 - [4.2 Bibliographie](#)
 - [4.3 Notes et références](#)

L'épigénome [\[modifier\]](#)

L'épigénome est l'état épigénétique de la cellule. À l'image des cellules embryonnaires qui peuvent avoir plusieurs fonctions finales, un unique génome peut être modifié de multiples manières pour donner un épigénome. Il est actuellement conjecturé qu'un code épigénétique existe dans chaque cellule [eucaryote](#). À l'extrême, ce code épigénétique représente le type et la position de chaque molécule de la cellule.

Processus de transmission épigénétique [\[modifier\]](#)

Plusieurs processus de transmission épigénétique peuvent jouer un rôle dans ce qu'on appelle quelquefois la mémoire de la cellule.

Transcription d'ARN et de protéines [\[modifier\]](#)

Ce mécanisme est en quelque sorte une autoactivation du gène. En effet, après [transcription](#) du gène en ARN et/ou en protéine finale, on observe un entretien de l'activation de ce même gène ou d'autres afférents. Par exemple, [HNF4](#) et [MyoD](#) augmentent leur propre transcription. Même si le stimulus à l'origine de l'activation d'un gène est absent, les cellules filles peuvent hériter de cette activation chez la cellule mère. Le plus souvent l'activation d'un gène se produit par [transduction](#), mais il est possible que l'ARN se transmette aux autres cellules par simple diffusion.

Système de transmission structurelle [\[modifier\]](#)

La transmission structurelle est un mécanisme encore très mystérieux. Il implique la transmission entre cellules (voire entre cellules de générations différentes) de structures particulières (par exemple de protéines). Ces structures modifiées semblent jouer le rôle de "patron" pour l'organisation structurelle de génération suivante. Ce mécanisme de transmission a été mis en évidence dans les organismes [unicellulaires ciliés](#) comme la [tetrahymena](#) ou la [paramécie](#). En effet, pour des cellules semblables au niveau génétique, on peut observer des différences dans l'organisation des [cils](#) de surface. Cette organisation est transmissible à la génération suivante. On soupçonne une telle transmission d'être possible pour les organismes [multicellulaires](#).

Les modifications de la chromatine [\[modifier\]](#)

Puisque le [phénotype](#) d'une cellule ou d'un individu est affecté par l'expression de ses gènes, les états issus de ces transcriptions peuvent donner lieu à des traces épigénétiques. Une des manières dont l'expression d'un gène peut être régulée est l'état de la [chromatine](#). Celle-ci peut être dite "ouverte" permettant ainsi l'accès à la machinerie transcriptionnelle et l'expression génique ou "fermée", empêchant l'expression d'un gène. L'état de la chromatine est dicté par les modifications post-traductionnelles des protéines liées à l'ADN : les [histones](#). La [méthylation](#) de ces protéines au niveau de résidus [lysines](#) entraîne une fermeture de la chromatine. Au contraire, l'[acétylation](#) également de lysines entraîne une ouverture de la chromatine permettant ainsi la transcription. Certaines régions du génome sont constitutivement dans un état chromatinien fermé ([hétérochromatine](#)). C'est le cas des [centromères](#) et des [télomères](#). Aucune transcription n'a lieu dans l'hétérochromatine (effet de position). Les gènes sont au contraire situés dans la chromatine active ([euchromatine](#)) pour permettre leur expression. Puisque l'ADN n'est pas entièrement entouré de [nucléosomes](#) au cours de la réplication, les histones modifiées (méthylées ou acétylées) restantes sont supposées guider les modifications des nouvelles histones après la formation des nucléosomes. On peut noter cependant que les modifications d'histones ne sont pas toutes transmises d'une génération à l'autre.

Modification chimique de l'ADN [\[modifier\]](#)

L'expression d'un gène peut également être guidée par une modification chimique de l'ADN : la méthylation de [cytosine](#) en 5-méthylcytosine^[9] dans les [dimères C-G](#) de l'ADN. Le nombre et la façon dont sont méthylées ces bases influencent souvent l'expression des gènes composés de ces bases : une faible méthylation se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène. Cependant il existe des exemples où une forte méthylation n'a pas de répercussions sur le niveau d'expression. La méthylation de l'ADN est l'acteur majeur de la mise en place de l'empreinte parentale, mécanisme par lequel l'expression d'un gène va dépendre de l'origine parentale. Par exemple, dans le cas d'un gène à expression maternelle, l'allèle paternel est méthylé et entièrement éteint alors que l'allèle maternel est non-méthylé et entièrement exprimé. L'empreinte parentale dépend également des modifications de la chromatine. La méthylation de l'ADN est souvent observée dans les gènes répétés et pourrait être un mécanisme naturel pour l'inactivation des gènes inutiles. Les méthylations de l'ADN peuvent soit être héritées soit créées ou modifiées en réponse à un facteur environnemental.

Dans ce dernier cas, la modification créée par l'environnement sera transmise aux descendants au même titre qu'une marque héritée.

Chez l'Homme, la méthylation de l'ADN s'effectue au niveau des résidus [cytosines](#) des îlots CpG^[10] qui se trouvent essentiellement dans les régions proximales des [promoteurs](#) (le terme promoteur est défini dans la définition « gène suppresseur de tumeurs ») de 60 % des gènes. Dans les cellules normales, ces îlots sont non méthylés, une petite portion devient méthylée pendant le développement rendant ainsi quelques gènes silencieux de manière stable.

Il existe une interdépendance entre la méthylation de l'ADN et celle des histones : il a été montré une interaction entre certaines protéines à activité de méthylation de l'ADN et un système de méthylation des histones. Nous sommes donc en présence d'un lien direct entre les activités [enzymatiques](#) responsables de deux mécanismes épigénétiques distincts. L'épigénétique est donc un système régulateur fondamental au-delà de l'information contenue dans la séquence d'ADN. Le gène défini par [Mendel](#) doit maintenant être considéré avec la chromatine qui l'entoure puisqu'elle joue un rôle primordial dans la régulation transcriptionnelle et que, de plus, elle est héréditaire tout comme les gènes Mendéliens.

Prions [\[modifier\]](#)

Les [maladies infectieuses](#) ne sont pas habituellement décrites comme des régulateurs épigénétiques, mais l'infection et la transmission verticale de [virus](#) fonctionnent de manière identique. De plus, certains [Prions](#) ont montré des effets^[11] bénéfiques et, comme ils décrivent la nature adaptative des protéines, ils ont été décrits comme des mécanismes de transmission épigénétique.

Codage épigénétique et évolution [\[modifier\]](#)

L'épigénétique est une [réminiscence](#) de l'héritage de caractères acquis chers à [Lamarck](#) (ou encore des spéculations de [Darwin](#) sur le pangénéisme^[12]). Mais contrairement à ces anciennes théories, l'épigénétique admet la prééminence de la [sélection naturelle](#) et de l'altération aléatoire du génome.

On peut dire également qu'ils sont responsables de la plasticité cérébrale du nourrisson et lors de lésions cérébrales (source:cnrs bourgeois)

Effet épigénétique possible sur l'être humain [\[modifier\]](#)

Sans avoir identifié les porteurs de ces modifications transmissibles des études sur l'Homme (étude du poids des nouveau-nés lors de la famine aux Pays-Bas en 1947, ainsi que chez leurs descendants^[réf. nécessaire]), les [drosophiles](#) (larves soumises à des températures élevées)^[13] ont montré l'influence de l'environnement sur la diversité du vivant.

Une étude faite sur une population dont étaient référencés tous les individus ainsi que leur alimentation en fonction des récoltes a montré qu'une grand-mère ayant vécu une famine transmet cette information à sa descendance et par conséquent modifie l'ADN de son petit-fils, qui peut développer des maladies alors qu'il n'a jamais connu de famine.^[14] De même, les femmes enceintes durant les [événements du 11 septembre 2001](#) ont montré que l'enfant possédait un taux de [cortisol](#) plus élevé^[15].

Ce phénomène impliquerait que certaines maladies ne sont pas dues à une variation de la séquence d'ADN mais peut-être à des épimutations. Les mécanismes **épigénétiques** constitueraient de nouvelles cibles pour la mise au point de médicaments spécifiques. En attendant cette confirmation, nous pouvons déjà reconsidérer notre [hérédité](#) et défendre l'idée que nous ne sommes pas que le pur produit de nos [gènes](#).

L'épigénétique et le cancer [\[modifier\]](#)

Le [cancer](#) est clairement une maladie des gènes. Chez l'Homme, l'incidence des cancers augmente exponentiellement dans les dernières décennies de la vie, avec un développement prédominant de [carcinomes épithéliaux](#). Les cellules humaines en culture présentent un taux de mutations spontanées de 2.10⁻⁷/gène/division cellulaire. Étant donné la faible incidence spontanée de ces mutations, d'autres mécanismes doivent être mis en place pour entraîner l'apparition des cancers. Dans plusieurs types de cancers, il a été observé une réduction globale du taux de méthyl-cytosines dans le génome par rapport au [tissu](#) normal, alors que plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs sont rendus silencieux par méthylation de novo de leur promoteur. Depuis, il a été mis en évidence que les tumeurs peuvent maintenir stablement une mutation sur un allèle d'un gène alors que l'autre est hyperméthylé, entraînant ainsi son inactivation. De plus, les gènes suppresseurs de tumeurs résident souvent au sein de régions caractérisées par des [délétions](#) fréquentes, aboutissant à une [perte d'hétérozygotie](#) (LOH). Par ailleurs, dans certaines de ces régions sont observés des événements épigénétiques au lieu d'une altération génétique. Ces altérations épigénétiques, telles que méthylation de l'ADN et modifications des histones, semblent initier des processus qui résultent en une perte ou une activation de la transcription des gènes. Même une mutation peut être initialement due à un mécanisme épigénétique puisque, par exemple, une 5-méthyl-cytosine peut se désaminer (perte de la fonction [amine](#)) spontanément en [thymine](#) (autre base de l'ADN). Dans ce cas la cause primaire est un phénomène épigénétique.

Rappels historiques [\[modifier\]](#)

Certains [biologistes](#) ont pensé dans le passé que le « *modèle génétique* » postulant une équivalence unique entre [phénotype](#) et [génotype](#), ne pouvait expliquer la [Différenciation cellulaire](#). Ils développèrent alors une [théorie](#) dans laquelle chaque cellule indifférenciée passait par un état critique qui serait responsable de son développement futur non uniquement lié à ses gènes (et pour cette raison qualifié d'*épigénétique*). Avec la découverte de la [double-hélice](#), cette théorie a été mise à l'écart jusque dans les années 90 où l'épigénétique, qui ne s'oppose pas à la génétique mais l'enrichit, a pris une définition légèrement différente : L'épigénétique s'intéresse aux changements d'expression de gènes héréditaires au niveau [somatique](#), mais n'impliquant pas de modification des gènes (On peut en effet faire plus d'une seule chose avec l'ADN, même si dans un tissu donné il conserve une expression particulière).

Réversibilité

Même chez une cellule différenciée, à certaines conditions, l'ADN peut produire autre chose que ce qu'il produisait dans la cellule différenciée : ce caractère a été illustré par des expériences de transfert nucléaire : le noyau d'une cellule de peau d'[amphibien](#) transféré dans un oeuf énucléé donne des animaux entiers (clone)

La chromatine (mélange ADN + protéines (histones) assurant la compaction par enroulement d'environ 2 m d'ADN dans un noyau de quelques microns de diamètre), est un substrat interne au noyau ; découvert dès [1880](#), par un biologiste qui a déduit que tout noyau cellulaire dérive d'un noyau prédécesseur.

On attribue souvent la paternité de l'épigénétique au biologiste [Conrad.H. Waddington](#) quand il le définit en [1942](#) comme une branche de la biologie qui étudie les implications entre les systèmes gènes + environnement, et leurs produits donnant naissance au phénotype d'un individu. Néanmoins le terme *épigénétique* est employé depuis le début du dix-huitième siècle (voir aussi [Pierre Louis Maupertuis](#)).

Le mot « *épigénèse* » remonte à l'[Antiquité](#), chez [Aristote](#) qui nomme ainsi une théorie postulant que le sperme contenait un minuscule être humain qui grandissait dans le ventre de la mère; question restée ouverte jusqu'au 18^{ème} siècle.