

**BULLETIN N° 136
ACADÉMIE EUROPEENNE
INTERDISCIPLINAIRE
DES SCIENCES**



Séance du mardi 09 juin 2009 :

**"Les gènes du développement embryonnaire,
pierres angulaires de l'évolution des formes animales"
par le Pr René RESZOHAZY de l'Université Catholique de LOUVAIN**

Prochaine séance : mardi 08 septembre 2009 :

**Discussion sur le prochain colloque « Perspectives sur les théories de l'évolution »
avec Emmanuel FARGE, Directeur de Recherche INSERM, spécialiste du « contrôle
de l'expression des gènes par l'effet des contraintes mécaniques sur le développement »**

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

Jun 2009

N°136

TABLE DES MATIERES

- P. 03 Compte-rendu de la séance du mardi 9 juin 2009
- P. 07 Comptes rendus des séances de la Section Nice Côte d'Azur du 21 mai 2009
- P. 15 Documents

Prochaine séance: Mardi 08 septembre 2009 18h

MSH, salle 215-18heures :

Discussion sur le prochain colloque « Perspectives sur les théories de l'évolution » avec Emmanuel FARGE, Directeur de Recherche INSERM, spécialiste du « contrôle de l'expression des gènes par l'effet des contraintes mécaniques sur le développement »

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

Séance du
Mardi 09 juin 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, Gilbert BELAUBRE, Bruno BLONDEL, Claude ELBAZ , Jean -Pierre FRANCOISE, Irène HERPE-LITWIN, Gérard LEVY, Pierre MARCHAIS, Victor MASTRANGELO. Alain STAHL

Etaient excusés : François BEGON, Alain CARDON, Françoise DUTHEIL,, Marie-Louise LABAT, Saadi LAHLOU,

L'Ordre du jour appelle : la présentation par René REZSOHAZY de l'Université Catholique de LOUVAIN d'une conférence intitulée : « Les gènes du développement embryonnaire , pierres angulaires de l'évolution des formes animales » .

René REZSOHAZY, est avec Dominique LAMBERT le co-auteur d'un ouvrage connu de beaucoup d'entre nous , paru chez Flammarion, en 2004, intitulé « Comment les pattes viennent au serpent- Essai sur l'étonnante plasticité du vivant » . Docteur en biologie, il enseigne à l'Université catholique de LOUVAIN en Belgique dans l' Unité des Sciences Vétérinaires à l' Institut des Sciences de la Vie et Département de Biologie. Ses travaux portent en particulier sur le rôle des gènes architectes Hox dans le développement embryonnaire.

René REZSOHAZY nous a développé sa thèse selon laquelle les gènes du développement embryonnaire et leur régulation sont les pierres angulaires de l'évolution des espèces animales. Après la fécondation, une même cellule se divise par mitose transmettant un seul et même patrimoine génétique à ses descendantes. Les générations successives de cellules posséderont toutes le même héritage nucléaire , seuls varieront au cours du développement embryonnaire, le cytoplasme et le milieu dans lequel évolueront les cellules.

Au cours du développement embryonnaire s'établiront également des communications entre cellules qui permettront l'allumage de certains gènes ou leur inhibition et ceci via des mécanismes complexes ce qui engendre peu à peu la différenciation cellulaire.

Ces processus ont évolué avec une certaine stabilité au cours de la phylogénèse. Des gènes homéotiques similaires se retrouvent tout au long de l'évolution des espèces. Mais leur mode d'activation au cours de l'embryogénèse va fluctuer dans le temps et l'espace entraînant des

modifications du phénotype des espèces qui se stabiliseront entre autre sous l'effet de la sélection naturelle.

Pour plus de précision nous vous renvoyons 1) au petit résumé fourni par René REZSOHAZY en page suivante 2) au document en page 19 , « La plasticité dans la construction de l'embryon » chapitre IX du livre de Dominique LAMBERT et René REZSOHAZY « Comment les pattes viennent au serpent-Essai sur la plasticité du vivant ».

De nombreuses questions sur la stochasticité et la robustesse du processus ont été posées par les participants. Après quoi, la séance a été levée à 20heures,

Bien amicalement à vous,

Inène HERPE-LITWIN

"Les gènes du développement embryonnaire, pierres angulaires de l'évolution des formes animales"

R. Rezsöházy, 9 juin 2009.

Génération après génération les êtres vivants d'une espèce donnée se reproduisent et se ressemblent. Même si chaque ontogenèse est singulière en ce qu'elle n'est pas complètement déterminée— il faut se prémunir du réductionnisme simpliste du « tout aux gènes »- force est de constater que la construction de l'individu obéit à des lois héréditaires. Les proches parents se ressemblent et les jumeaux monozygotiques souvent à s'y méprendre. Ces lois qui correspondent à un programme génétique de développement embryonnaire et fœtal assurent que les différents types cellulaires qui se différencient pour constituer l'organisme, et nous nous restreindrons ici aux organismes animaux, s'agencent correctement dans le temps et dans l'espace pour former les tissus et les organes.

Au cœur de ce programme, agissent deux grandes catégories d'acteurs moléculaires : des molécules de signalisation qui assurent le « dialogue » entre les cellules, et des facteurs de transcription, protéines dont la fonction est de contrôler l'expression de gènes au sein des cellules. Les dialogues de cellule à cellule résultent pour beaucoup en une activité différentielle de facteurs de transcription qui contrôlent alors une cohorte précise et spécifique de gènes au sein de ces cellules. En conséquence, celles-ci adoptent une destinée particulière: elles se différencient. C'est ainsi que, partant d'un génome identique partagé par tous les types cellulaires, ceux-ci se différencient et s'intègrent en tissus et organes suite à l'expression d'une fraction donnée de gènes reposant au sein de ce génome.

Il est particulièrement remarquable que dans une très large mesure ces molécules de signalisation ainsi que les molécules qui traduisent cette signalisation en réponse cellulaire et les facteurs de transcription qui jouent le rôle d'architectes en ce qu'ils intiment des instructions précises aux gènes qu'ils contrôlent, l'ensemble donc de ces acteurs du programme de développement est largement conservé au sein du règne animal. Il a donc été conservé au cours de l'évolution des grands groupes animaux. Cependant, si ces acteurs étaient parfaitement conservés, les programmes de développement de toutes les espèces animales seraient identiques et la forme de ces espèces n'aurait pas évolué. C'est donc dans des modifications subtiles associées à l'activité de ces acteurs moléculaires qu'on trouvera ce qui a entraîné les changements de mode de développement embryonnaire apparus avec le temps pour conduire à l'évolution des formes animales.

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent le programme de développement de différents animaux qu'il est devenu possible d'étudier au moyen des approches de la génétique moléculaire, l'étude de ces acteurs conservés, molécules de signalisation et facteurs de transcription, nous permet depuis une dizaine d'années d'élaborer des modèles explicatifs rendant compte de l'évolution des formes animales. Ainsi, il apparaît que l'évolution des formes animales au sein de groupes phylétiques larges comme les arthropodes ou les vertébrés est passée par des modifications affectant les gènes qui assurent le développement, la mise en forme des organismes.

Ainsi, une première catégorie de modifications affectant ces gènes architectes correspond à des modifications de la spatio-temporalité de leur expression. Si ces gènes sont exprimés à des endroits différents au sein d'embryons d'espèces différentes, les programmes qu'ils contrôlent seront amorcés à des endroits différents, et la morphogenèse qui en découle s'opérera à des localisations différentes chez l'embryon. C'est ainsi qu'on comprend que toutes les vertèbres du serpent sont

garnies de côtes, car tous les territoires embryonnaires devant former des vertèbres enclenchent le programme présidant à l'apparition des côtes en obéissant aux facteurs de transcription architectes qui s'y trouvent exprimés, alors que ceux-ci ne le sont pas au niveau des vertèbres cervicales ou lombaires du dos d'une souris qui ne présente alors qu'un nombre réduit de vertèbres thoraciques. C'est ainsi encore qu'un dialogue moléculaire s'établit dans la bouche de l'embryon de mammifères entre deux populations cellulaires qui formeront la dent, alors que, en dépit du fait que ces acteurs soient conservés chez la poule, ceux-ci n'entrent pas en scène dans la bouche, et les dents ne s'y forment pas. Ce qui modifie la spatio-temporalité de l'expression de gènes, ce sont des mutations apparues au sein de petits motifs d'ADN dont le rôle est de participer au contrôle de l'expression de ces gènes dans les différents types cellulaires de l'embryon, dans l'espace et dans le temps

Une deuxième catégorie de modifications affectant ces gènes architectes réside dans des mutations qui ne perturbent pas la spatio-temporalité de leur expression au sein de l'embryon, mais modifient l'activité des protéines qu'ils encodent. Ainsi, une protéine architecte responsable de l'apparition des pattes le long du corps de la crevette est conservée chez la mouche mais de subtils changements dans sa structure entraînent un changement radical d'activité. Chez la mouche cette protéine réprime le programme génétique d'apparition des pattes dans l'abdomen, au lieu de l'activer comme chez la crevette.

Les recherches menées dans ce nouveau champ de la biologie appelé « evo-devo » pour « biologie évolutive du développement » apportent depuis une décennie toujours plus de données qui à l'aune de la biologie moléculaire du développement embryonnaire, éclairent l'évolution biologique en offrant des modèles explicatifs de la diversification des formes animales.

Comptes-rendus de la section Nice-Côte d'Azur

Il vaut mieux ajouter de la vie aux
années que des années à la vie.
Proverbe chinois

Compte-rendu de la séance du 21 mai 2009

(126^{ème} séance)

Présents :

Richard Beaud, Patrice Crossa-Raynaud, Guy Darcourt, René Dars, Jean-Pierre Delmont, Jean- Paul Goux, Yves Ignazi, Jacques Lebraty, Maurice Papo.

Excusés :

Jean Aubouin, René Blanchet, François Cuzin.

➤ Approbation du compte-rendu de la 125^{ème} séance.

Le compte-rendu est approuvé à l'unanimité des présents.

➤ Projet de colloque.

Nous envisageons de présenter un colloque grand public à l'automne 2009 : « Histoire de l'innovation : de l'Antiquité à nos jours » et nous avons demandé pour cela une subvention de 10 000 € à la Région Provence Alpes Côte d'Azur.

Sujets abordés :

- 1-définir ce qu'est l'innovation, sa différence avec l'invention par exemple,
- 2-étudier l'innovation technique et ses relations avec l'économie,
- 3-histoire de l'innovation : Antiquité, Moyen-Age, Renaissance,
- 4-exposer les innovations actuelles dans les domaines scientifiques et industriels en France et dans la Méditerranée.

Pour ce colloque, nous envisageons d'inviter des spécialistes de haut niveau.

➤ En lisant Luc Ferry : Apprendre à vivre (débat).

Darcourt : à propos de « Apprendre à vivre, Traité de philosophie à l'usage des jeunes générations » de Luc FERRY.

Luc Ferry veut par un survol des grands courants philosophiques donner une idée aux « jeunes » de ce qu'est la philosophie.

Il choisit cinq courants :

- Le stoïcisme
- Le christianisme
- L'humanisme des XVI et XVII èmes siècles
- La post-modernité
- La philosophie contemporaine.

Pour chacun de ces courants il montre qu'ils comportent :

- Une théorie (conception du monde)
- Une morale
- Une sagesse qui est surtout une quête du salut, c'est-à-dire une conception du devenir de l'homme après sa mort.

Les stoïciens :

- Le monde est harmonieux, il y a un ordre cosmique,
- il faut vivre en harmonie avec lui, sans s'y attacher,
- l'homme est éternel par sa descendance, par le souvenir qu'il laisse dans la mémoire des autres, il se « fond » dans le cosmos. Il s'agit donc d'une éternité sans conscience.

Le christianisme :

- Le logos ne correspond plus au cosmos mais à une personne, le Christ. La conception du monde n'est pas le fruit de la réflexion humaine mais est donnée par la révélation. La foi remplace la raison et l'homme doit être humble devant cette « vérité ».
- L'éthique repose sur des bases nouvelles : l'égalité de tous les hommes, la notion d'humanité et d'une morale universelle, la priorité de l'esprit sur la lettre,
- L'immortalité est différente de celle des stoïciens :
 - o Elle est consciente
 - o Avec résurrection des corps et de la personne singulière,
 - o Avec ceux qu'elle a aimés.
 (il explique que cette conception est la plus belle mais... qu'il ne peut y croire)

L'humanisme des XVI et XVII èmes siècles

- Le cosmos est un chaos et, dit Kant, c'est l'homme qui peut y introduire un ordonnancement, qui peut trouver les lois qui relient les effets aux causes.
- L'éthique est fondée sur l'homme qui se distingue des animaux. Pour Aristote, c'était par la raison, pour Descartes par l'affectivité et pour Rousseau c'est par la liberté et par la perfectibilité. Pour Kant, la vertu éthique réside dans
 - o L'action désintéressée, « la bonne volonté »
 - o L'orientation vers le bien commun
- On n'envisage pas d'au-delà, l'idéal est l'épanouissement de l'homme vers « le plus d'humanité ».

La post-modernité. Le cas de Nietzsche

- Il n'y a pas de transcendance, Tout idéal comporte une « mauvaise intention », il dénigre et condamne la vie. Devant toute théorie, le philosophe ne s'interroge pas sur sa valeur mais sur son origine (les raisons qui l'ont fait inventer)
- Les célèbres formules de sa morale :
 - o La « vie bonne » c'est la vie intense et harmonieuse
 - o La « volonté de puissance » c'est la volonté de vivre cette intensité
 - o Le « grand style » c'est l'aptitude à ne pas perdre son énergie dans des conflits de forces négatives mais de s'épanouir.
- Il n'y a pas d'au-delà. Le concevoir manifesterait une inimitié envers l'esprit de la vie. Il faut vivre pleinement dans « l'éternel retour » de ce qui a été bon, avec « l'innocence du devenir et la victoire sur la peur de la mort ».

La philosophie contemporaine :

- Heidegger a montré combien notre monde est devenu un « monde technique ». Ses progrès sont sans finalité, sans objectif, sans direction, sans signification. Le seul objectif des entreprises est de « survivre » (c'est une sorte de nouveau darwinisme socio-économique). Pour Husserl, comme il n'y a pas de présence sans absence, il y a une « transcendance dans l'immanence ». Il faudrait prendre des objectifs de vérité, de beauté, de justice, d'amour.

- L'éthique repose avant tout sur la sacralisation d'autrui et donc son respect.

- Le salut est dans une « pensée élargie », c'est-à-dire ouverte aux autres et à leurs valeurs. Il y a une sagesse de l'amour qui n'est l'amour ni du particulier ni de l'universel mais du « singulier ».

Quelques remarques :

1 Ne parlent d'une immortalité que le stoïcisme et le christianisme (et les autres religions). Les autres philosophies ne posent pas la question et n'envisagent le « salut » que dans l'épanouissement de l'homme.

2 Il oppose raison et révélation. Il donne à l'humilité un sens péjoratif et magnifie le désir de l'homme de tout trouver par sa seule raison. Cette opposition est un peu obsolète.

3 Il est curieux de voir toutes les qualités qu'il trouve à la conception chrétienne et combien il estime qu'elle a été bénéfique pour l'évolution culturelle et politique de l'Europe et en même temps son rejet.

4 Sa conception de la révélation est archaïque. Ce sont les hommes qui inventent les religions et le terme « révélation » n'est pas forcément à prendre au sens d'un message que Dieu aurait envoyé.

5 Il avance des raisonnements manichéens. Même si, comme le dit Nietzsche, un idéal « risque » de conduire à une condamnation de la vie, ce n'est pas obligatoire et entre l'acceptation absolue et le rejet absolu il y a la possibilité de multiples positions nuancées.

Ces critiques sont peut-être inadaptées car Luc Ferry a voulu être simple et facilement compris par les jeunes générations mais il qualifie tout de même son livre de « traité » et on peut parler simplement sans pour autant déformer les idées qu'on expose. Ceci dit l'intérêt de ce texte vient de son accessibilité et de la mise en perspective de ces courants philosophiques.

Beaud : on peut d'abord féliciter et remercier Monsieur Darcourt pour ce brillant exposé d'une clarté remarquable. Mais que de choses à dire sur le livre de Luc Ferry ! Il est inévitable que de vouloir résumer la pensée chrétienne en si peu de pages, cela conduit inévitablement à des caricatures et à des inexactitudes. Pour moi, il n'y a pas d'un côté la raison et de l'autre la foi. Au contraire, il y a une « inséparabilité » entre les deux domaines. Les toutes premières affirmations de la foi, dans le Nouveau Testament, se font sur le fondement de la raison.

Il est possible que la séparation habituellement faite entre les deux domaines relève d'une fausse compréhension de la notion de « révélation ». Comprendre ce terme au sens d'une parole qui tomberait toute nue du ciel, cela fausse complètement le débat.

D'autre part, la notion de salut est également inséparable de la longue quête de l'homme qui cherche à comprendre qui il est. Cela nous montre que quand on parle de salut, on parle inévitablement aussi de la raison. Si l'on veut comprendre comment est née la foi chrétienne, il est nécessaire de prendre la raison au sérieux, sinon il y a danger de confusion entre la foi et je ne sais quel spiritualisme éthéré aujourd'hui à la mode.

J'avoue enfin être un peu agacé par les livres où l'auteur éprouve le besoin de prendre une distance vis-à-vis de ce qu'il expose. Que Ferry éprouve le besoin de dire qu'il ne croit plus, cela n'a aucun intérêt. Ne succombe-t-il pas au besoin de soigner son ego ? Il serait plus utile pour ses lecteurs qu'il nous propose clairement les raisons qui l'ont conduit au « ne plus croire ».

Delmont : l'auteur essaie, dans ce petit livre, d'apporter aux lecteurs adolescents, qu'il tutoie, une vue de la philosophie qui les incite à l'approfondir. Que la philosophie les concerne moins de savoir s'il y a un dieu, mais qu'il y a survie après la mort, qu'il y a un sens. Je trouve qu'il parle mieux qu'il n'écrit : ses conférences respirent l'intelligence.

En revanche, pour ce qui est de la survie après la dégénérescence neuronale, il veut éliminer la crainte. L'ennui, c'est que lorsqu'il n'y a pas de crainte, il n'y a pas d'espérance. Alors il conclut qu'il faut voyager ! La montagne accouche d'une souris.

Darcourt : j'ai apprécié, dans ce livre, la simplification car ce que je reproche aux philosophes, c'est de manquer de psychologie. Leurs textes sont d'un abord presque insurmontable, un français incompréhensible.

Beaud : ce que vous avez dit tout à l'heure me conduit à penser que Ferry réduit la transcendance à un élan de l'homme vers un au-delà de lui-même. Mais je dois avouer que je n'ai pas lu le livre de Ferry. Il y a certainement chez lui des nuances qui devraient atténuer mes affirmations. Mais pour moi la notion même de transcendance me conduit à postuler un vis-à-vis de l'homme.

Ferry expose clairement, d'après ce que vous avez dit, la conception de l'au-delà d'après les stoïciens ; c'est, finalement, pour eux, une notion assez vague. Cette position semble lui plaire, car elle permettrait, selon lui, à l'homme de vivre pleinement sa responsabilité. Comment se fait-il que dans ce livre il n'y ait pas de réflexion sur la notion de « résurrection », cette donnée si centrale dans le christianisme ? Cette notion, qui n'a rien à faire avec celle de « retour au corps d'autrefois » est de nature à nous aider à penser les notions de personne, de liberté.

Darcourt : il y a bien des curés qui feraient mieux de dire ce que vous dites plutôt que de faire leurs sermons habituels. Le problème de Luc Ferry, c'est qu'il dit qu'il n'y croit pas au christianisme, alors qu'il le trouve merveilleux.

Beaud : il vaudrait la peine de réfléchir au mot « croire », d'essayer de comprendre ce que cela veut dire. Dans ce mot, il y a, exprimé, un investissement de la personne dans ce qui est cru.

Papo : dans un livre de mathématique, on part d'une hypothèse que l'on démontre d'une façon irréfutable. En revanche, ici, nous avons un livre de vulgarisation, forcément superficiel, touchant à des tas de choses et dont le but est d'inciter le lecteur à aller plus loin. On peut faire cela en philosophie parce qu'elle est d'un abord suffisamment rébarbatif pour décourager les bonnes volontés au départ.

Lebraty : ce qui m'intéresse, c'est ici l'aspect méthodologique : est-ce que l'on peut simplifier ? N'y a-t-il pas des idées qui ne peuvent pas être simplifiées ?

Darcourt : c'est une question terrible : est-ce que l'on peut communiquer clairement. Il est très difficile de passer du jargon à quelque chose de compréhensible. Dans mon domaine, la psychiatrie, on va beaucoup trop loin avec la pensée ésotérique, pour se protéger, alors que ce n'est pas nécessaire et que l'on peut très bien faire comprendre les choses avec des termes plus clairs.

Delmont : je vous recommande le livre d'Adam Philip, psychanalyste anglais, qui est beaucoup plus clair que ceux des auteurs français.

Beaud : on ne peut pas tout simplifier, mais on peut tenter, par de petits fascicules, d'offrir des parcours bien documentés sur différents sujets. Les livres qui veulent ratisser trop large, pour un très large public, finissent par rater leur objectif. Et ils ne nous apprennent plus à vivre ...

Delmont : je serais très intéressé par les religions hors révélation.

On ne peut jamais prévoir le nouveau à partir de ce qui le précède. Il faut s'attendre à l'inattendu.
Edgar Morin (2008)

Compte-rendu de la séance du 18 juin 2009 (127^{ème} séance)

Présents :

Richard Beaud, Alain Bernard, Patrice Crossa-Raynaud, Guy Darcourt, René Dars, Jean-Pierre Delmont, Jean-Paul Goux, Yves Ignazi, Jacques Lebraty.

Excusés :

Jean Aubouin, René Blanchet, François Cuzin, Maurice Papo.

1- Approbation du compte-rendu de la 126^{ème} séance.

Le compte-rendu est approuvé à l'unanimité des présents.

2- Demandes de subventions.

Nos demandes de subvention à la Mairie et à la Région sont en cours d'examen. Elles nous permettraient de publier :

- 1- les exposés faits dans le cadre du cycle « Qu'est-ce que la Science ? » dont le titre devrait être modifié car il ne correspond pas vraiment aux exposés qui ont été faits,
- 2- d'organiser un colloque sur : « L'innovation de l'Antiquité à nos jours » qui devrait accueillir des contributeurs de haut niveau (ce qui est le souhait formulé par le CUM).

3- Prochain colloque : « L'innovation de l'Antiquité à nos jours ».

La préparation de ce colloque a constitué l'essentiel de notre séance. Nous en donnons ici le compte-rendu.

Crossa-Raynaud : à la demande du Président, j'introduis le débat. L'innovation est l'objet actuellement d'un grand nombre d'interventions et de discussions. Il n'est pas dans notre intention d'ajouter notre voix mais plutôt de prendre de la distance avec les préoccupations actuelles. Il me semble que ce qui est intéressant, c'est d'abord d'essayer d'expliquer :

- 1- pourquoi l'Homme désire-t-il innover ? Qu'est-ce qui le pousse à inventer un objet ou une technique, la perfectionner et la transmettre ? En cela, il n'est pas différent de certains animaux mais à une toute autre échelle ;
- 2- n'y a-t-il pas des périodes dans l'histoire de l'humanité où une innovation a eu des conséquences considérables ? On peut citer la domestication du feu, puis l'agriculture, l'écriture, la personnalisation de Dieu, l'humanisme et, actuellement, la révolution numérique ;

Prochaine réunion
le jeudi 16 juillet 2009 à 17 heures
au siège : Palais Marie Christine - 20 rue de France
06000 NICE

Documents

Pour compléter l'intervention de René REZSÖHAZY nous vous proposons la lecture d'un chapitre du livre écrit par lui-même et Dominique LAMBERT « *Comment les pattes viennent au serpent* » :

p.16 : La plasticité dans la construction de l'Embryon

Toujours dans le cadre de la compréhension de l'embryogénèse nous vous proposons un article d'emmanuel FARGE, directeur de recherche INSERM à l'Institut Curie publié dans le n° 379 de « Pour la Science » (mai 2009) :

p.24 : L'embryon sous l'emprise des gènes et de la pression

LA PLASTICITE DANS LA CONSTRUCTION DE L'EMBRYON

Chapitre IX

Du livre de Dominique LAMBERT et René REZSÖHAZY :

« *Comment les pattes viennent au serpent* »

Nouvelle Bibliothèque Scientifique Flammarion 2004

Potentialité, induction, restriction

Le développement embryonnaire est initié, dans la reproduction sexuée, par la fusion des gamètes mâle et femelle. Le zygote, cette cellule unique issue de la fécondation, va alors se diviser¹), se multiplier, pour donner à terme tous les types cellulaires. Le zygote contient ainsi le formidable potentiel de générer toutes les destinées cellulaires, il est totipotent². Il se divisera et transmettra à toutes les cellules de toutes les lignées qu'il engendrera le même génome, le même lot de 30000 gènes - pour ce qui est de l'homme ou de la souris. Les mêmes gènes, pour environ 200 types cellulaires distincts d'un point de vue histologique, qui se subdivisent en de très nombreux types cellulaires spécialisés. Ces cellules différenciées remplissent des fonctions très précises et généralement bien spécifiques. Une fois atteint, l'état complètement différencié s'avère généralement fort stable.

Cette progression de l'état totipotent à l'état différencié procède d'une différenciation en plusieurs étapes qui résulte de l'activité précise et sélective de groupes de gènes différents. L'allumage, l'extinction, le réglage fin de l'activité des gènes étant contrôlé de manière conjointe entre les populations cellulaires qui se différencient et dialoguent. Pour reprendre le vocabulaire de la plasticité qui sous-tend notre propos, au départ d'un état complètement indifférencié, les cellules vont se trouver en des «points de bifurcation» dans le paysage des destinées possibles, et emprunter une voie plutôt qu'une autre selon les conditions locales, même si elles ont la potentialité d'initier de nombreuses voies de différenciation. Ce chemin de la différenciation s'accompagne donc d'une restriction progressive des potentialités développementales.

Cette restriction, ou plutôt l'engagement dans une voie de différenciation, est excellemment illustrée par les travaux pionniers de Hans Spemann et Hilde Mangold, datant de 1924³. On se rappellera ici que chez les animaux triblastiques, élaborés sur la base de trois feuilletts embryonnaires primordiaux (ectoderme, mésoderme et endoderme), l'embryon précoce se voit remanié par la gastrulation, processus au cours duquel des cellules périphériques s'invaginent ou s'insèrent plus profondément dans l'embryon, et y migrent pour constituer le feuillet cellulaire mésodermique. C'est en effet cette gastrulation qui met en place les trois feuilletts cellulaires primordiaux. Ces mouvements cellulaires sont initiés au niveau d'un point d'invagination primaire, appelé «blastopore» chez les amphibiens (grenouilles, xénopes, tritons, animaux très appréciés des embryologistes⁴) ou «nœud de Hensen» chez les oiseaux ou les mammifères. Prenant deux espèces de tritons de couleur différente, Spemann et Mangold entreprirent de transplanter des prélèvements d'embryons d'une espèce au sein d'embryons de l'autre espèce. Ils découvrirent ainsi que laèvre dorsale du blastopore d'un embryon de

¹ Les premières étapes du développement se déclinent selon de très nombreuses variantes, comme, par exemple, pour le développement précoce de la mouche dont on a donné quelques détails aux chapitres IV et VII.

² Dans les lignes suivantes, on distinguera le caractère totipotent, qui qualifie la capacité d'engendrer tous les types cellulaires (chez les mammifères, seul le zygote et les toutes premières cellules de l'embryon partagent cette aptitude), du pluripotent, qui qualifie la capacité de générer tous les types cellulaires de l'embryon proprement dit et de l'adulte (à l'exclusion donc des cellules des annexes de l'embryon, comme les membranes embryonnaires, le placenta ...) et du multipotent, qui a la capacité d'engendrer plus d'un type cellulaire. Totipotence, pluripotence, multipotence - trois néologismes - figurent trois niveaux dans l'aptitude à engendrer des types cellulaires distincts.

³ R. Spemann, R. Mangold, «Induction of Embryonic Primordia by Implantation of Organizers From a Different Species», in B.R. Willier, J.M. Oppenheimer (éd.), *Foundations of Experimental Embryology*, New York, Rafner, p. 144-184.

⁴ On se référera à ce propos aux travaux de Charles Houillon: «Quatre décennies d'expérimentation embryologique chez les amphibiens urodèles», *Alytes. International Journal of Batrachology*, 18 (2001), 97-126; «Les urodèles chimères. 1. Étude morphologique », *Bulletin de la Société zoologique de France*, 124 (1999) 3-37; «Les urodèles chimères. II. Tractus uro-génital », *Bulletin de la Société zoologique de France*, 125 (1999),87-123.

triton clair, transplantée dans la face ventrale d'un triton foncé, induisait l'apparition d'un embryon soudé comme siamois par son ventre au ventre du triton foncé (voir figure 23). Ce nouvel embryon induit par la transplantation contenait des cellules claires mais également de très nombreuses cellules foncées, signifiant que des cellules de la gastrula receveuse qui normalement devaient contribuer au ventre du triton avaient adopté une destinée nouvelle, plus dorsale, sous l'influence du greffon. Comme le nouvel embryon formé suite à la transplantation contenait une tête, une colonne vertébrale, soit un axe antéro-postérieur dorsal bien formé, Spemann conclut que la lèvre blastoporale dorsale avait un pouvoir organisateur au cours de l'embryogenèse.

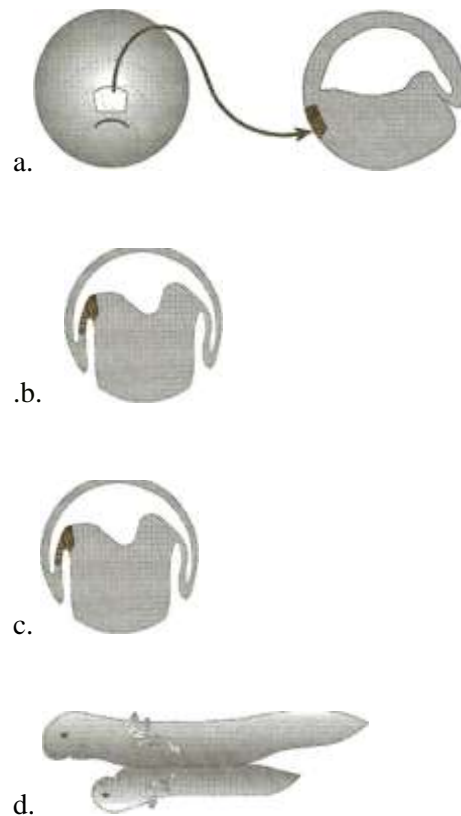


Figure 23. Les expériences de Hans Spemann et Hilde Mangold. Le prélèvement du site d'invagination des cellules d'un embryon de triton en gastrulation, et son transfert au sein d'un autre embryon (a) provoquent l'apparition d'un second site d'invagination chez ce dernier (b). Il en résulte l'apparition d'un second grand axe embryonnaire chez l'embryon receveur. En coupe, on voit en effet deux tubes neuraux (c). L'opération engendre deux têtards associés par leur face ventrale (d). (Adapté de Scott F. Gilbert, *Developmental Biology, 5th ed.*, Sunderland, Sinauer Associates, Inc. Publishers, 1997, p. 255.)

Les cellules qui s'invaginent au niveau du blastopore, futur anus de l'animal, et migrent en direction de la future tête vont ensuite induire l'ectoderme qui les coiffe en surface à adopter une destinée neurale. Cette lame de cellules à destinée neurale, la plaque neurale, va en effet former une gouttière et, s'invaginant, un tube, le tube neural qui formera le système nerveux central. Ce phénomène d'induction neurale est conséquent à la gastrulation et à l'activité de l'organisateur de Spemann. En effet, Spemann

avait précédemment montré, en 1918⁵, que l'ectoderme dorsal d'un amphibien, destiné normalement à adopter une destinée neurale, adoptait une destinée ventrale une fois greffé au pôle ventral d'un autre embryon, s'il était prélevé avant que les cellules invaginées au niveau du blastopore et migrant en direction crâniale ne l'aient influencée (voir figure 24). Au contraire, si cette transplantation d'ectoderme est opérée un peu plus tardivement, alors que les cellules du mésoderme invaginé ont migré jusqu'au niveau de la future tête et ont exercé leur induction sur l'ectoderme de surface, le greffon garde sa destinée neurale, et n'adopte pas le destin du territoire receveur, ventral.

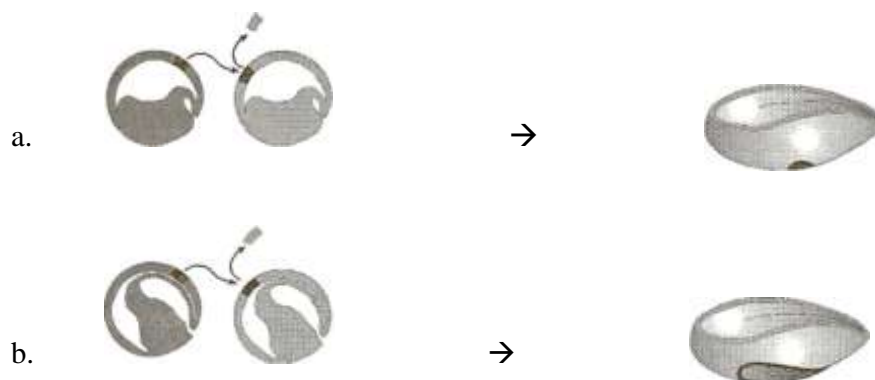


Figure 24. Expériences de transplantations chez l'embryon de triton. Le tissu, prélevé au niveau de la future face dorsale de l'embryon, adopte une destinée ventrale si l'opération est réalisée tôt au cours de la gastrulation (a). En revanche, réalisée plus tardivement, cette expérience de transplantation provoque l'apparition de tissus normalement dorsaux (tube neural) à la face ventrale du receveur (b). Cette expérience montre qu'avec la gastrulation, le tissu à destinée neurale est induit par le tissu invaginé (mésoderme) qui se place sous lui: c'est l'induction neurale. (Adapté de Scott F. Gilbert, *Developmental Biology, 5th ed.*, Sunderland, Sinauer Associates, Inc. Publishers, 1997, p. 286.)

Ce phénomène d'induction est donc bien un phénomène de restriction développementale. L'ectoderme de surface peut devenir dorsal ou ventral, selon le lieu où il est greffé, si, et seulement si, il n'a pas encore été déterminé par les événements d'induction émanant du mésoderme de l'axe tête-anus de l'embryon, et initiés par la gastrulation et l'organisateur de Spemann. Ces cellules ectodermiques possèdent le potentiel d'adopter différentes destinées, mais, sous l'influence d'autres cellules de leur voisinage, au point de bifurcation entre différentes destinées possibles, une voie est empruntée, et cela de manière irréversible. Les acteurs moléculaires qui sont responsables de ce dialogue entre cellules correspondant à l'induction, comme ceux qui confèrent son rôle organisateur à la lèvre blastoporale dorsale (ou au nœud de Hensen chez d'autres espèces) sont maintenant pour beaucoup connus⁶.

L'extraordinaire potentiel des crêtes neurales

De semblables expériences de transplantation ont permis d'évaluer quand et sous quelles conditions les lignées cellulaires pouvaient adopter des destinées différentes ou au contraire se trouvaient engagées dans des voies de différenciation fixées. Les crêtes neurales correspondent aux territoires qui, à la frange de la plaque neurale qui se renferme en tube, vont émettre des populations cellulaires qui migreront en divers endroits de l'organisme en développement (voir *supra* figures 19 et 20, p. 173 et p. 174). Nicole

⁵ H. Spemann, «Über die Determination der Ersten Organanlagen des Amphibienembryo», *Wilhelm Roux Arch. Entwicklungsmech. Org.*, 43 (1918), 448-555.

⁶ On se rappellera ici les molécules de BMP4 et Chordin impliquées dans la structuration de l'axe dorso-ventral des embryons et la polémique initiée par Geoffroy St Hilaire, voir chapitre VII. Ces molécules sont actives dans la détermination de la destinée des cellules selon leur position dans l'embryon.

Le Douarin, ayant observé que les cellules de caille présentent en leurs noyaux de gros nucléoles (ces zones où se trouvent produits les ARN des ribosomes), eut l'idée de transplanter de telles cellules chez le poulet, dont les cellules ne possèdent pas de gros nucléoles, et d'étudier leurs destinées. Elle a contribué par là de manière remarquable à l'étude du devenir des cellules des crêtes neurales. Il est en effet apparu que ces cellules peuvent adopter des destinées très diverses, celle de cellules nerveuses ou osseuses, par exemple.

La capacité d'engager différentes voies de différenciation selon l'histoire ou la localisation des cellules, et donc d'adopter finalement des identités parfois fort différentes, revêt les atours de la plasticité que nous tentons de cerner ici, et ce n'est pas sans fondement que les biologistes du développement ont appelé cette capacité «plasticité⁷». La révélation de cette plasticité remarquable (crêtes neurales à partir des années 1920 bouscula ce qui était encore vu comme un dogme en embryologie relate Nicole Le Douarin dans ses ouvrages⁸. En effet, on pensait alors que les trois feuilletts primordiaux mis en place au cours de la gastrulation étaient assignés à produire de manière exclusive certaines structures et pas d'autres. Les os étaient tous considérés comme d'origine mésodermique. Mais voilà que l'étude de la crête neurale montre que des cellules d'origine ectodermique, ayant migré dans l'organisme, contribuent à la formation d'os, de cartilage, de glandes, de dents, de muscles de la paroi de certains vaisseaux et du cœur ou de cellules pigmentaires. Ainsi, selon leur localisation d'origine au niveau de la plaque neurale, les cellules de la crête neurale vont emprunter différentes voies migratoires pour atteindre des destinations multiples et adopter là un devenir propre. Leur nature définitive dépend donc à la fois de leur origine et d'une coopération qu'elles établissent avec es populations cellulaires des territoires au sein desquels elles élisent domicile.

Afin d'évaluer l'étendue de la plasticité de ces cellules, d'autres , expériences de transplantation ont été réalisées : on a prélevé un explant de tube neural de caille qu'on a introduit dans un poulet une localisation relative différente. Des manipulations de cette sorte laissaient penser que la destinée des crêtes neurales était fixée avant qu'elles ne quittent le tube neural d'où elles proviennent. Les cellules des crêtes neurales vont, entre autres, coloniser des structures appelées les arcs branchiaux. Notre corps garde le souvenir de nos ancêtres poisson: ouvrez la bouche et regardez bien dans un miroir le fond de votre gorge. Vous y apercevez la trace des arcs et des poches pharyngiens, qui correspondent aux arcs et aux poches abritant les branchies de nos ancêtres aquatiques. Ces arcs contribuent à la formation du pharynx, de cartilages du cou, de structure osseuses de la face, ainsi que des osselets de l'oreille moyenne mais également à la genèse de certains organes, comme le thymus ou la thyroïde. Ils sont colonisés par les cellules migratrices des crêtes neurales qui participent ainsi à toutes ces structures⁹. La transplantation d'une région du tube neural en une localisation plus caudale entraînait la migration de cellules de la crête neurale dans les territoires adjacents, mais elles y développaient des structures qui ne devaient pas s'y développer. Typiquement, certaines structures squelettiques formées au départ du premier arc branchial se trouvaient dupliquées au niveau du deuxième, et les structures normalement formées au sein de ce deuxième arc ne se formaient pas, ou incomplètement. Autrement dit, malgré leur nouvelle localisation dans l'organisme, les cellules de la crête neurale engendraient des structures qui correspondaient à leur localisation d'origine¹⁰ On a donc pensé que la régionalisation du tube neural fixait le destin des cellules de la crête qui devaient s'en échapper. Cette vue souffrait cependant de certaines observations contradictoires parce que, selon leur localisation d'origine et celle de leur transplantation, certaines greffes semblaient reprogrammées. Dans certains cas, en effet, les greffons contribuaient à former des structures adéquates à leur nouvelle localisation et n'engendraient pas celles auxquelles elles semblaient prédestinées.

Des expériences plus fines encore, émanant des groupes de Robb Krumlauf, de Phil Ingham, de

⁷ R. Lovell-Badge, «The Future for Stem Cell Research», *Nature*, 41· (2001),88-91.

⁸ Nicole Le Douarin, *Des chimères, des clones et des gènes*, op. cit p. 218-331; voir aussi N. Le Douarin, C. Kalcheim, *The Neural Crest*, 2^{ème} éd New York, Cambridge University Press, 1999.

⁹ Nicole Le Douarin, *Des chimères, des clones et des gènes*, op. cit.

¹⁰ D. Noden, «The Role of the Neural Crest in Patterning of Avian Cranial Skeletal, Connective, and Muscle Tissues », *Dev. Biol.*, 96 (1983), 144-165.

Nicole Le Douarin, conduites cette fois avec la souris, le poisson-zèbre et le poulet, ont très récemment montré que lorsque ces transplantations impliquaient des cellules isolées, ou des petits groupes de cellules, au lieu de «tranches» de tube neural, on observait une reprogrammation de leur destinée adéquate à leur nouvelle localisation, et cela jusqu'à un certain stade de développement au-delà duquel, somme toute, leur destin se voyait figé¹¹ 3. Cette reprogrammation s'est manifestée tant au niveau des gènes, qui s'expriment dans les cellules greffées, que des structures auxquelles elles contribuent plus tard dans le développement. Les gènes exprimés au sein des cellules transplantées correspondaient ainsi à ceux exprimés au sein de leur territoire d'adoption! Les cellules transplantées adaptent donc leur devenir. Pour reprendre la formulation de Filippo Rijli, de l'institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg, la crête neurale est plastique, la face de vertébrés est plastique¹². Les cellules des crêtes neurales n'ont pas une destinée rigide, mais elles reçoivent, des instructions des territoires qu'elles vont envahir pour y élaborer les structures *ad hoc*. Les élégants travaux dont il est question apportent également la preuve que c'est le dialogue entre les populations cellulaires qui migrent et celles qui les accueillent qui permet de former une face et un cou normaux. De fait, si les greffes portent cette fois également sur les tissus colonisés, donc les tissus des arcs branchiaux, les cellules des crêtes qui y migrent établissent ce dialogue, quelle qu'en soit la localisation. Ainsi, une greffe caudale de cellules de l'arc branchial, qui chez le poulet contribue à la formation de la mâchoire et du bec inférieur, entraîne une duplication de ceux-ci: le poulet montre deux becs, deux mâchoires inférieures.

Les différences entre les premières manipulations de transplantation et celles-ci tiennent en partie à ce que les dernières correspondaient à des greffes de cellules isolées ou en petits groupes alors que les premières transplantations impliquaient un territoire entier. Il est donc manifeste que l'absence de reprogrammation issue des premières résulte d'un effet de groupe. Autrement dit les cellules qui restent associées au départ d'un territoire d'origine conservent leur destinée dans le nouvel environnement, vraisemblablement parce qu'elles maintiennent un dialogue moléculaire qui les empêche d'être reprogrammées de manière adéquate.

Une observation très importante, réalisée auparavant, a été remise en lumière avec ces travaux. Certains gènes homéotiques s'expriment à la fois dans certains territoires du tube neural et dans cellules des crêtes neurales qui s'en détachent. Mais les opérateurs qui, en amont de ces gènes, contrôlent leur expression dans le tube neural et dans les crêtes neurales sont distincts! Ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle le programme d'expression génique conduisant à la destinée des territoires du tube neural n'est pas simplement transmis, qu'il ne préside pas à la programmation des cellules des crêtes neurales. Les contrôles de ces gènes dans le tube neural et dans les cellules des crêtes sont bien découplés. On a bien affaire ici encore à une régulation modulaire de l'expression génique¹³. Cela signifie encore qu'au sens de l'évolution, le contrôle génétique du devenir des cellules de la crête neurale, établi sur la base d'un dialogue entre ces cellules et leur destination, est indépendant de celui à l'œuvre dans le tube neural: les deux contrôles peuvent évoluer indépendamment, ce qui est un gage de succès pour la diversification des formes du crâne et de la face.

La reprogrammation de la destinée des cellules a nourri et alimente encore une intense polémique. On l'a précisé au début de ce chapitre, le développement embryonnaire semble procéder par une restriction progressive du potentiel de développement des cellules à mesure qu'elles se différencient pour contribuer à la formation de l'os, des muscles, des cellules sanguines ... Le cas des crêtes neurales qui présentent une grande plasticité - au sens où elles peuvent adopter différents devenirs - est cependant limité: en effet, une fois le dialogue entre les cellules migratrices et leurs cibles établi, leurs destins

¹¹ P. Trainor, R. Krumlauf, «Plasticity In Mouse Neural Crest Cells Reveals a New Patterning Role for Cranial Mesoderm», *Nature Cell. Biol.*, 2 (2000),96102; P. Trainor, L. Ariza-McNaughton, R. Krumlauf, «Role of the Isthmus and FGFs in Resolving the Paradox of Neural Crest Plasticity and Prepatterning», *Science*, 295 (2002), 1288-1291; T. F. Schilling, V. Prince, P. W. Ingham, «Plasticity in Zebrafish Hox Expression in the Hindbrain and Cranial Neural Crest», *Dev. Biol.*, 231 (2001),201-216; G. Couly *et al.*, « Interactions Between Hoxnegative Cephalic Neural Crest Cells and the Foregut Endoderm in Patterning the Facial Skeleton in the Vertebrate Head», *Development*, 129 (2002), 1061-1073.

¹² M. Pasqueletti, F.M. Rijli, « The plastic Face », *Nature*, 416 (2002), 493-494

¹³ Cette modularité dans le contrôle de l'expression de gènes homéotiques a été évoquée pour ce qui est du contrôle de la position du membre postérieur, voir chapitre VIII.

respectifs semblent liés et scellés.

Cellules souches

Très précocement au cours du développement des mammifères, les cellules qui constituent l'embryon encore totalement indifférencié sont pluripotentes. Elles devront en effet engendrer tous les types cellulaires. Depuis peu, ces cellules pluripotentes font l'objet d'intenses études. Ce sont les fameuses cellules souches embryonnaires¹⁴ fort médiatisées en raison de la maîtrise que l'on en a acquise et des perspectives qu'elles pourraient offrir à la médecine de demain. On a remarqué que leur pluripotence n'est pas simplement passive mais qu'elle est bien contrôlée. En effet, le niveau d'expression d'un facteur de transcription, la protéine Oct-3/4, semble maintenu à un niveau très précis pour assurer cette pluripotence. S'il est artificiellement abaissé de moitié, les cellules entrent dans la voie menant aux cellules qui prennent part au placenta. S'il est augmenté de moitié, les cellules perdent leur pluripotence et entament une différenciation restrictive¹⁵ 1. Ainsi, l'abondance d'un facteur de transcription comme Oct-3/4 permet, à un niveau dont le maintien de la pluripotence. Au-dessus d'un seuil, elle entraîne une dédifférenciation, et en dessous d'un autre, elle provoque une différenciation: trois niveaux d'expression d'une protéine pour trois devenir possibles. Le contrôle de la pluripotence, c'est-à-dire le maintien des potentialités en termes de destinée, rejoint, ici, une certaine définition de la plasticité qui semble sous-tendue par l'idée de multistationnarité avec les bifurcations possibles qu'elle suppose pour un système évoluant loin de l'équilibre et contrôlé à n'en pas douter par des boucles de rétroaction¹⁶ 2.

Pourtant, cet exemple n'illustre pas l'idée de reprogrammation mais plus simplement le contrôle de la pluripotence. Si, comme on l'a dit, au cours du développement, les cellules se différencient et acquièrent une identité stable, il demeure chez l'adulte des cellules souches qui gardent la capacité à adopter différentes destinées, pour remplacer les populations cellulaires qui meurent ou sont évincées - on songera par exemple aux cellules du sang qui sont renouvelées constamment ou à la spermatogenèse active durant une partie de l'existence. Ces cellules souches interviennent aussi pour réparer des tissus endommagés. On retrouve des cellules souches dans tout le règne animal, comme dans le végétal: songeons à l'extraordinaire capacité qu'ont certains invertébrés de régénérer des parties entières de leur corps s'il a été sectionné. L'exemple classique est celui de vers plats comme la planaire qui peut reconstituer des individus entiers après avoir été coupée en deux: une moitié régénère une tête, l'autre régénère la moitié caudale qui lui manque.

On pensait que ces cellules souches offraient cependant un registre relativement réduit de différenciation, correspondant par exemple à quelques types cellulaires qui appartiennent à la même lignée, comme les cellules du sang émanant d'une même lignée par le processus d'hématopoïèse, et qui, au départ de cellules souches vont générer des globules rouges, des globules blancs ... De même les cellules souches résidant dans certains tissus ne semblaient destinées qu'à produire des types cellulaires correspondant à ce tissu. Ainsi, on a trouvé des cellules souches au niveau des lignées sanguines, mais également dans le foie, le pancréas, l'intestin, jusqu'au niveau du système nerveux central et périphérique¹⁷. Ces découvertes ont en partie constitué une surprise parce qu'on a longtemps pensé que le mammifère adulte ne produisait plus de nouveaux neurones¹⁸.

Ces cellules souches sont caractérisées par deux propriétés: l'aptitude à engendrer plusieurs types

¹⁴ Nous renvoyons le lecteur à deux articles introductifs: A. Fagot-Largeault, «Cellules souches et clonage thérapeutique», *Pour la science*, juin 2004, p. 30-35; R. Lanza, N. Rosenthal, «Le défi des cellules souches», *Pour la science*, juin 2004, p.36-39.

¹⁵ H. Niwa, J.-I. Miyazaki, A.G. Smith, « Quantitative Expression of Oct-3/4 Defines Differentiation, Dedifferentiation of Self-Renewal of ES Cells », *Nature genetics*, 24(2000), 372-376

¹⁶ Nous renvoyons ici au chapitre V et au concept de multistationnarité qui est introduit et développé

¹⁷ D. Clarke, J. Frisen, «Differentiation Potential of Adult Stem Cells», *Curr. Op. Genet. Dev.*, **11** (2001),575-580.

¹⁸ S. Temple, «The Development of Neural Stem Cells», *Nature*, 414 (2001), 112-117.

cellulaires et à se renouveler. La division d'une cellule souche peut produire une cellule qui engage un processus de différenciation, mais également une cellule fille qui demeure une cellule souche. L'engagement d'une cellule fille dans une voie de différenciation semble bien être régulé. En effet, les cellules souches sont généralement localisées en des niches particulières dans les tissus et les organes qui les hébergent. Ces niches, par les contacts ou les communications cellulaires qu'elles entretiennent avec les cellules souches, seraient responsables de la régulation qui sous-tend le devenir des cellules filles. Par exemple dans la peau des mammifères, des cellules souches se trouvent localisées dans une petite ampoule sur le flanc des follicules pileux, d'autres au niveau de papilles de la peau. Ces cellules contribuent aux cycles de croissance et dégénérescence du follicule et donc du poil. Elles contribuent aussi au maintien des glandes sébacées. Ces cycles d'évolution/involution sont contrôlés par des molécules de signalisation et des interactions cellulaires, impliquant encore une fois des boucles de rétroaction réciproques entre les cellules souches et les différents types cellulaires qu'elles peuvent engendrer¹⁹. Ainsi, les niches modifient les propriétés régulatrices qu'elles exercent sur les cellules souches qu'elles abritent en réponse aux fluctuations environnantes afin d'assurer que l'activité des cellules souches soit corrélée aux besoins de l'organisme. Il s'agira par exemple d'accroître la prolifération des cellules souches de la peau après une blessure. La dérégulation des communications cellulaires qui assurent l'activité appropriée des cellules souches peut provoquer des anomalies visibles : apparition de tumeurs ou, plus bénignement dans le cas de la peau, d'un phénotype angora, comme c'est le cas pour des souris chez lesquelles les signalisations assurées par certains facteurs de croissance sont invalidées.

Le maintien, la prolifération, la différenciation des cellules souches obéissent globalement à une logique d'homéostasie et à des programmes de contrôle qui sont similaires à ceux mis en place pour assurer de manière appropriée les différenciations au cours du développement. Cependant, la polémique qui reste encore active dans la communauté scientifique est née d'observations laissant penser que certaines cellules souches pouvaient donner naissance à des cellules différenciées qui n'appartiennent pas à la lignée pour laquelle elles paraissent programmées: des cellules souches de la moelle osseuse, que l'on pensait ne pouvoir engendrer que des cellules de la lignée sanguine, semblaient donner naissance à des cellules musculaires. On a également rapporté que des cellules souches nerveuses pouvaient engendrer des cellules sanguines ou des cellules musculaires²⁰. Plus encore, certaines cellules souches nerveuses prélevées de cerveaux de souris, agrégées avec des cellules totipotentes d'embryon précoce, auraient pris part au développement embryonnaire et contribué à presque toutes les lignées cellulaires de l'animal²¹.

Cette aptitude à se différencier en des types cellulaires non apparentés au sens de l'ontogenèse des lignées, encore nommée «transdifférenciation», a été accueillie initialement par la communauté scientifique avec un grand enthousiasme qui a cédé la place maintenant à plus de prudence. Même si les cas rapportés d'extraordinaire plasticité²² des cellules souches sont nombreux, certaines critiques restent à soulever et certains contrôles manquent aux expériences qui ont conduit à ces conclusions. Souvent, ces expériences ont été réalisées avec des extraits de tissus et non au départ de populations cellulaires homogènes, clairement identifiées. Autrement dit, l'identité des cellules ayant effectué le pas de l'éventuelle transdifférenciation n'était pas totalement assurée. Dans certaines expériences, les cellules étudiées étaient maintenues en culture *in vitro*, dans des conditions non physiologiques, et le passage *in vitro* de lignées cellulaires peut en altérer les propriétés (anomalies chromosomiques, par exemple). Les arguments attestant de la transdifférenciation d'une cellule souche en un type cellulaire différencié étaient souvent limités à des critères morphologiques ou à la détection de certaines propriétés de la cellule différenciée, comme par exemple l'expression de certains gènes ou de certaines protéines, mais ne se fondaient pas sur l'intégrité fonctionnelle de la cellule issue de la transdifférenciation. Certaines

¹⁹ A. Spradling, D. Drummond-Barbosa, T. Kai, «Stem Cells Find their Niche», *Nature*, 414 (2001), 98-104.

²⁰ I. D. Clarke, J. Frisen, «Differentiation Potential of Adult Stem Cell *op. cit.*

²¹ I. D. Clarke *et al.*, «Generalized potential of adult neural stem cell *Science*, 288 (2000), 1660-1663.

²² C'est le terme utilisé par les biologistes pour désigner cette large aptitude à la transdifférenciation, ou du moins à la reprogrammation du devenir des cellules, et qui à nouveau cadre avec la définition plus générale que nous voulons attribuer à la plasticité biologique au sens large.

expériences, enfin, ont été très difficiles, voire impossibles à reproduire²³. La science doit poursuivre son œuvre de rigueur. Mais la communauté scientifique, parmi laquelle même les plus sceptiques, s'accorde à dire que derrière ces observations de la plasticité cellulaire se cache une réalité biologique, même si celle-là n'est pas encore complètement cernée.

Derrière cette question de la plasticité cellulaire relative à la différenciation s'en dessine une autre. Les cellules différenciées ont généralement une identité stable et distincte les unes des autres, pourtant elles possèdent toutes le même génome, donc le même lot de gènes. Ce qui les distingue, c'est donc un programme d'expression de gènes bien agencé, en raison de leur environnement, des communications cellulaires et du temps. Au cours de leur histoire, certains gènes se sont exprimés, ont subi des régulations fines, alors que d'autres étaient réprimés et silencieux. Ce contrôle est d'ordre épigénétique, puisque toutes les cellules ont la même «hérédité», et la cellule différenciée peut en garder une certaine mémoire. Si une cellule différenciée se divise, elle doit donner deux cellules également différenciées, qui, recevant tous les gènes communs à toutes les cellules, doivent également «connaître» l'état de différenciation de leur mère. Ces mécanismes de contrôle épigénétique de l'état de différenciation doivent être robustes et fiables, mais pourraient être réversibles, en particulier si la transdifférenciation s'explique par une dédifférenciation suivie de la redifférenciation selon une voie menant au nouvel état différencié. La mémoire épigénétique des cellules serait aussi réversible²⁴.

Une preuve de cette réversibilité a été apportée par les succès de clonage animal, en particulier de mammifères chez lesquels le contrôle épigénétique est très fort²⁵. Tout le monde connaît le nom de Dolly, ce mouton cloné par l'équipe de Ian Wilmut en Écosse²⁶. Le procédé de clonage consiste à placer le noyau d'une cellule différenciée qui n'est pas vouée à la reproduction, et à le placer dans un œuf non fécondé dont le noyau a été retiré. Cette manipulation semble entraîner une reprogrammation épigénétique, car le noyau d'origine somatique, qui a hérité de son histoire épigénétique, est alors capable de prendre les commandes d'un développement embryonnaire complet, avec tous les types cellulaires qui en découleront.

La plasticité des cellules telle qu'évoquée et définie de manière évidente par les biologistes du développement illustre à quel point la nature biologique n'est pas figée et peut «échapper» à une vision déterministe de son devenir. «Échapper», dans une certaine mesure, puisque la plasticité cellulaire se comprend dans un cadre cohérent fondé sur les gènes, les régulations sises sur ceux-ci et les protéines qu'ils encodent, ainsi que sur les communications de cellule à cellule et avec leur environnement. De la flexibilité des molécules à celles des interactions régulatrices, de l'identité des cellules à leur devenir, la plasticité se décline comme le maintien d'une cohérence nécessaire à l'organisation vivante. Ce qui sous-tend la régulation des gènes, la perméabilité de conformation des protéines qui consiste en cette plasticité moléculaire, se répercute dans une plasticité des régulations et des contrôles qui président à l'homéostasie des cellules, à leurs interactions et à leur adéquation aux fluctuations de leur environnement. Ici, cette plasticité est à l'œuvre à l'échelle de la construction de l'individu et de ses échanges avec le monde extérieur, au même titre que nous l'avons détaillé aux chapitres précédents dans le cadre de l'évolution des formes, celle des espèces. L'élaboration et le maintien de la vie dans ses dimensions ontogénétique et phylogénétique reposent sur les mêmes principes, les mêmes nécessités de plasticité.

²³ 1. D.J. Anderson, E.H. Gage, L.L. Weissman, «Can Stem Cells Cross Lineage Boundaries», *Nature Medicine*, 7 (2001),393-395; K. A. D'Amour, E.H. Gage, «Are Somatic Stem Cells Pluripotent Or Lineage-Restricted», *Nature Medicine*, 8 (2002), 213-214; C. Holden, G. Vogel, «Plasticity : Time for a Reappraisal ?», *Science*, 296 (2002),2126-2129.

²⁴ 2. M.A. Surani, «Reprogramming of Genome Function Through Epigenetic Inheritance», *Nature*, 414 (2001),122-128.

²⁵ Les mammifères sont les seuls animaux pour lesquels la sexualité est obligatoire. À des fréquences variables, généralement faibles, les autres animaux gardent une capacité au développement parthénogénétique. Pour opérer un bon développement embryonnaire, le mammifère doit recevoir autant de gènes paternels que maternels. Les chromosomes paternels et maternels sont étiquetés de manière distinctive lors de la gaméto-genèse. On dit qu'ils reçoivent une empreinte, qui exerce un contrôle épigénétique sur le développement du zygote issu de la fusion des gamètes.

²⁶ 1. Wilmut *et al.*, « Viable Offspring Derived From Fetal and Adult Mammalian Cells », *Nature*, 384 (1997),810-813.

L'EMBRYON SOUS L'EMPRISE DES GENES ET DE LA PRESSION

Par Emmanuel FARGE

Extrait de « Pour la Science » mai 2009 n°379



Emmanuel FARGE, directeur de recherche INSERM à l'Institut Curie, à Paris, est responsable de l'Équipe mécanique et génétique du développement embryonnaire et tumoral, au sein de l'unité mixte 168 du CNRS

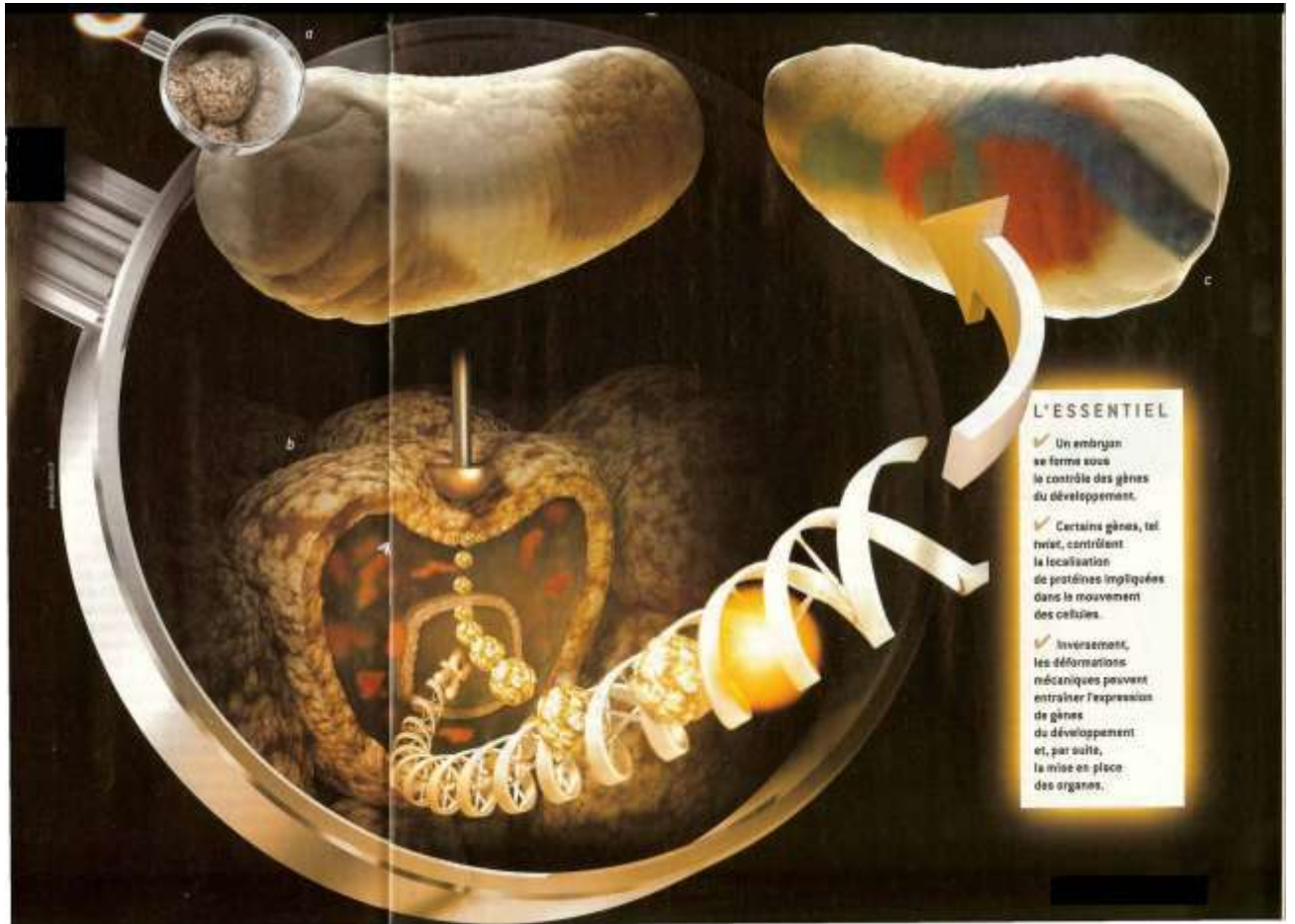
Dans un embryon , sous le contrôle de gènes, des forces sont impliquées dans le mouvement des cellules et la formation des organes . On découvre que ces contraintes peuvent modifier l'expression des gènes du développement.

Dans son ouvrage *de la génération des animaux* , datant du IV^{ème} siècle avant notre ère, Aristote écrit, à propos de la formation des organismes vivants : « Toutes les parties ne se forment pas simultanément [...] En effet certaines existent manifestement déjà quand d'autres n'existent pas encore. » Le philosophe grec est ainsi le précurseur de l'approche « épigénétique » du développement de l'embryon. Selon cette acception du terme, un embryon ne se construit pas selon un plan qui préexiste - comme le pensait Platon avant Aristote -, mais par adjonction successive de diverses structures , chacune étant nécessaire au développement de la structure suivante.

Cette approche épigénétique du développement a perduré jusqu'au XX^e siècle. Ainsi, dans les années 1900-1910, le naturaliste écossais d'Arcy Thompson et le médecin français Stéphane Leduc ont supposé que la morphologie d'une étape du développement déterminatif, par les seules lois de la mécanique et de l'hydrodynamique, la morphologie de l'étape suivante.

Avec l'essor de la génétique, dans les années 1920, puis de la biologie moléculaire, depuis les années 1960, cette conceptio, a fait place à l'idée d'une embryogénèse essentiellement contrôlée par l'expression de gènes spécifiques, les « gènes du développement » . Dans la conception génétique la plus classique , l'embryon se développerait par l'application d' « un programme de construction » préétabli contenu dans ces gènes, présents dans la cellule œuf fécondée, l'ovocyte.

Les travaux scientifiques des 40 dernières années ont confirmé cette conception de l'embryogénèse. Elle a été reconnue par l'attribution du prix Nobel de médecine 1995 à Christiane Nüsslein-Volhard, Eric Wieschaus et Edward Lewis pour leurs découvertes du « contrôle génétique du développement embryonnaire précoce».



1. Dans un embryon, les cellules subissent des mouvements dits morphogénétiques, responsables des changements de forme et de la mise en place des organes. Des biologistes ont récemment montré qu'une pression exercée sur un embryon de drosophiles en croissance (a) agit sur l'expression de certains gènes, par l'intermédiaire de molécules situées sous les membranes cellulaires (b). Les produits de ces gènes sont indispensables à la mise en place correcte de certains organes de la drosophile, ici l'avant du tube digestif (c, en vert). Qui plus est, sans ces contraintes mécaniques, l'embryon ne se développe pas correctement.

GASTRULATION ET POLARISATION DE L'EMBRYON

Le développement de l'embryon met en jeu des déplacements et des changements de forme des cellules de l'épithélium qui entoure le vitellus central. Au tout début, au cours d'une phase nommée gastrulation, la partie de l'épithélium correspondant au futur mésoderme (*a, en rouge*), au centre de la partie ventrale, s'invagine (le mésoderme donnera les organes internes à l'exception du système nerveux, issu de l'ectoderme, et du système digestif, dérivant de l'endoderme). Un sillon ventral se forme alors.

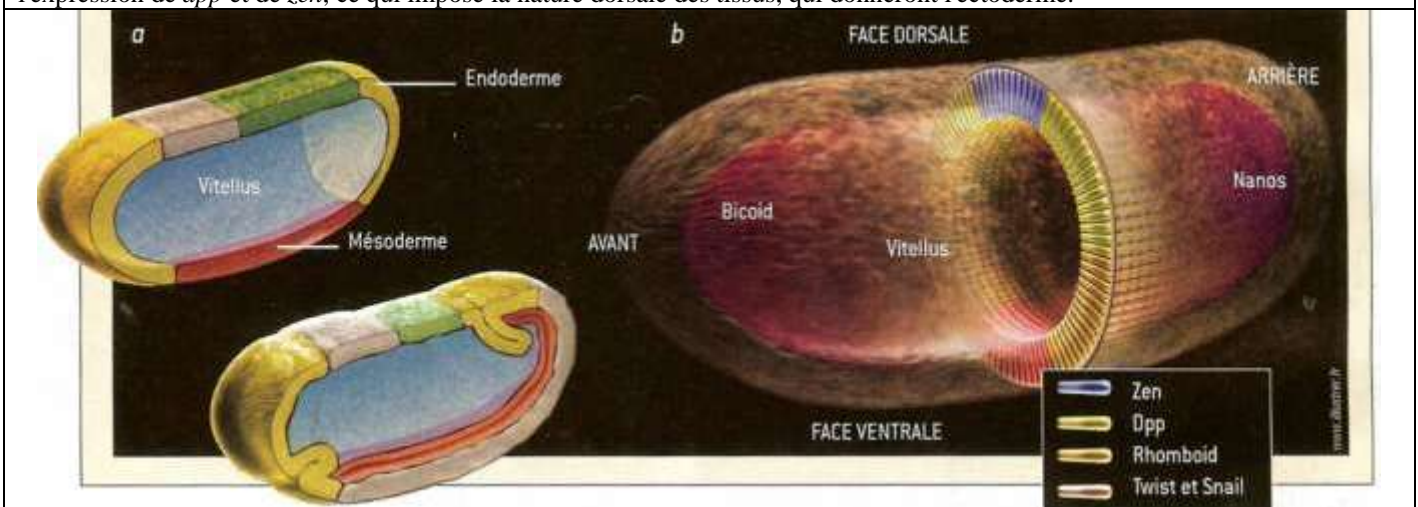
Le mésoderme s'étend et constitue la « bande germinale », qui s'enroule du côté dorsal de l'embryon. Puis, à l'avant et à l'arrière, le futur endoderme (*a, en jaune*) s'invagine aussi en deux poches. Puis les ébauches des structures (segments) apparaîtront juste après sur la bande germinale.

Ces mouvements morphogénétiques se déroulent selon l'axe antéro-postérieur et l'axe dorsoventral de l'embryon. Ceux-ci sont guidés par des gradients (des différences de concentrations) de protéines, les morphogènes, qui activent ou inhibent l'expression de gènes cibles (*b*).

Ainsi, le gradient du morphogène Bicoid contrôle la partie antérieure de l'embryon dont dériveront la tête et le thorax. Bicoid active l'expression d'un gène nommé *hunchback*, qui lui-même régule l'expression d'autres gènes (*kruppel, knirp, etc.*). Les protéines qu'ils codent ont une concentration variable le long de l'axe antéro-postérieur (*b*). De même, le gradient du morphogène Nanos caractérise la partie postérieure. Ces gradients de polarité antéro-postérieure assurent la mise en place des premiers éléments de segmentation du corps de la larve. D'autres gènes de segmentation, tels ceux de la famille *Pair-rule*, affineront ensuite cette mise en forme.

Parallèlement à la polarisation antéro-postérieure, s'amorce la polarisation dorso-ventrale (*b, en coupe*) : le signal est donné par la protéine Dorsal, présente dans tout l'embryon, mais qui n'est activée que dans les cellules ventrales. Elle active ou inhibe l'expression de gènes codant divers facteurs de transcription, dont *twist, snail* ou encore *zenüllt (zen)*. Sa concentration dans les noyaux cellulaires croît du dos vers le ventre de l'embryon. Quand Dorsal active l'expression de ses gènes cibles, les protéines produites ont un gradient croissant de concentration de la partie dorsale vers la partie ventrale; inversement, quand elle les inhibe, le gradient produit est décroissant.

Ainsi, dans les noyaux des cellules ventrales, où la concentration de Dorsal est la plus élevée, la transcription des gènes *twist* et *snail* est activée, tandis que celle des gènes *dpp* et *zen* est inhibée. L'expression combinée de *twist* et de *snail* détermine la nature ventrale des tissus, qui forment le mésoderme. Dans la partie dorsale, la faible concentration de Dorsal permet l'expression de *dpp* et de *zen*, ce qui impose la nature dorsale des tissus, qui donneront l'ectoderme.



Les forces au coeur de l'embryon

Or, depuis quelques années, la conception purement génétique du développement embryonnaire se trouve à son tour remise en question. Elle n'est pas fautive, mais elle doit être complétée. En particulier, diverses recherches, dont celles que nous avons conduites à l'Institut Curie, ont établi que les contraintes et déformations mécaniques subies par les tissus de l'embryon peuvent influencer sur l'expression de certains gènes du développement et, par conséquent, sur le contrôle génétique du développement d'un organisme en devenir (*voir la figure 1*). Ces résultats réintroduisent certains paramètres mécaniques au coeur des processus actifs de développement embryonnaire, sans le réduire à sa seule composante physique. Il s'agit plutôt de coupler ces paramètres à la composante génétique et moléculaire du développement. Pour comprendre comment s'opère un tel couplage, nous décrirons d'abord les grandes lignes de la mise en place des structures de l'embryon de drosophile. Puis nous examinerons le contrôle génétique de cette mise en forme et les mécanismes qui commandent les mouvements cellulaires responsables de la morphogenèse mécanique. Enfin, nous montrons comment les contraintes mécaniques qui s'exercent sur les cellules du tissu embryonnaire déclenchent l'expression de gènes du développement, et participent ainsi au contrôle de l'embryogenèse.

Un animal est doté d'une partie antérieure, généralement nommée la tête, et d'une partie postérieure, d'un ventre et d'un dos, d'une partie gauche et d'une partie droite initialement symétriques. Cette organisation polarisée s'amorce très tôt, avant même la fécondation, ou juste après. Ainsi, des cellules se positionnent dans la partie avant, d'autres dans la partie arrière de l'embryon, etc. (*voir l'encadré page ci-contre*).

Autre caractéristique, les tissus qui constitueront les organes changent très tôt de forme, en suivant ces axes de polarisation. Chez la drosophile, dans les heures qui suivent la fécondation, l'embryon apparaît formé d'un tissu périphérique, un épithélium fait de milliers de cellules, et d'une partie centrale contenant des réserves nutritives, le vitellus. Puis certains domaines de l'épithélium périphérique se courbent - s'invaginent - vers l'intérieur de l'embryon. La morphologie change. C'est la gastrulation, durant laquelle se forment les trois feuillettes dont dériveront les tissus de la larve: le feuillet extérieur, l'ectoderme, le feuillet intérieur, l'endoderme, et le feuillet intermédiaire, le mésoderme. L'ectoderme produira l'épiderme et le système nerveux; l'endoderme le tube digestif, et le mésoderme les muscles, le squelette et les vaisseaux sanguins.

La gastrulation commence avec l'invagination du mésoderme, le long d'une ligne ventrale. Dix minutes après, le mésoderme ventral s'allonge fortement vers l'arrière, et moins nettement vers l'avant, en une « bande germinale » (ou bande germinative), dont dérivera la majeure partie de l'embryon. Encore dix minutes, et les futurs tissus digestifs s'invaginent à l'avant et à l'arrière. Dans le même temps, des segmentations se dessinent, prélude à la mise en place des segments de la tête, du thorax et de l'abdomen, et des différentes structures de la larve et de l'insecte adulte.

À l'évidence, cette succession d'événements de morphogenèse - dont nous n'avons esquissé que la trame - est l'objet d'un contrôle et d'un guidage, indispensables au bon déroulement des mécanismes de différenciation cellulaires et des mouvements morphogénétiques des cellules. Quel en est le « metteur en scène » ? C'est là que les gènes entrent en scène.

Le contrôle génétique de la morphogénèse

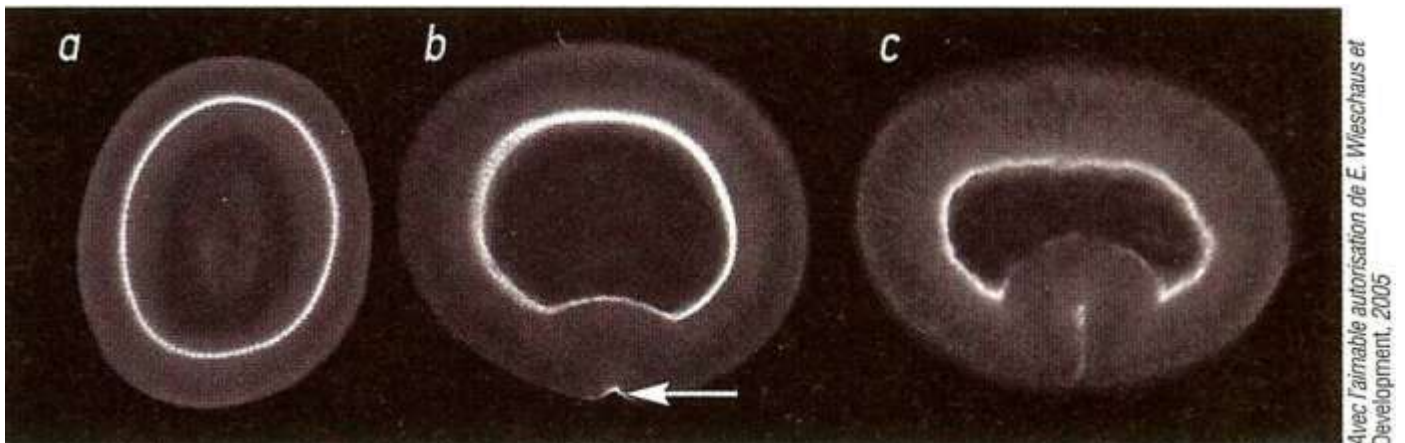
Entre la fin des années 1950 et les années 1970, Klaus Sander, à Fribourg, a réalisé d'étonnantes expériences d'embryologie. Il déplaçait vers l'avant une portion du cytoplasme postérieur d'oeufs d'un insecte (une cicadelle), ce qui provoquait la formation d'un abdomen antérieur. Ou il ligaturait de jeunes embryons en leur milieu à différents stades de développement. Il observait alors que les segments de la partie centrale de l'embryon manquaient. En 1975, il fit l'hypothèse que des « déterminants » du développement étaient produits selon un double gradient de concentration par des « centres organisateurs » postérieur et antérieur.

Dans les années qui suivirent, ces recherches, reprises notamment à Tübingen chez la drosophile par l'équipe de Christiane Nüsslein-Volhard, ont établi que ces déterminants, dits maternels, car déjà présents dans l'ovocyte, sont des facteurs biochimiques: les morphogènes. En rapprochant ces travaux des résultats de la génétique de la drosophile, on s'est aperçu que les morphogènes sont des protéines dont la concentration varie dans l'embryon selon des gradients, le long de l'axe antéro-postérieur ou le long de l'axe dorso-ventral. Ce sont des facteurs de transcription: en se fixant à l'AD, ils activent, en fonction de leur concentration, l'expression des différents gènes qui gouvernent la mise en place des segments dont dériveront les parties du corps et les organes de la larve.

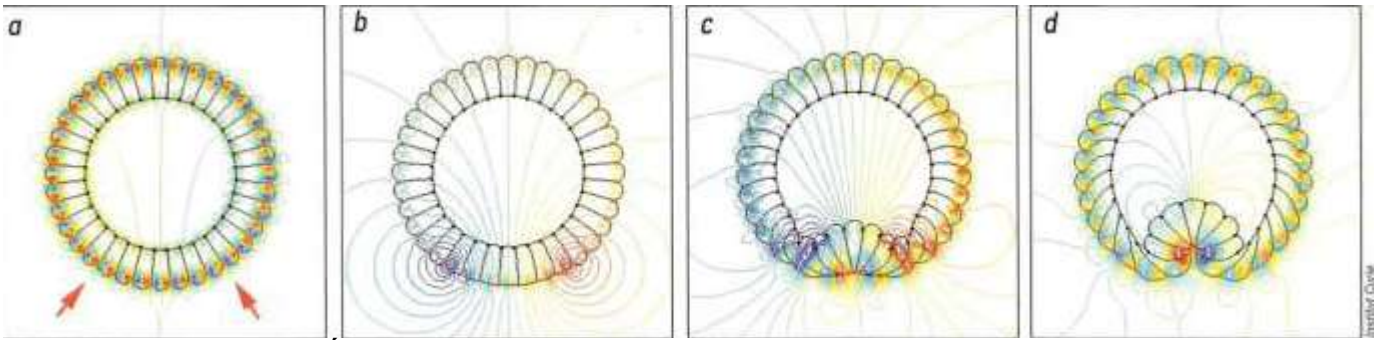
Par exemple, la polarisation dorso-ventrale est amorcée par l'activation asymétrique de la protéine Dorsal (*voir l'encadré page ci-dessus*). Présente dans tout l'embryon, Dorsal n'est pourtant activée, par un signal maternel, que dans les cellules du pôle ventral de l'embryon. En réponse à cette activation, elle est transportée dans le noyau de ces cellules, où elle stimule l'expression de deux gènes spécifiques, *twist* et *snail*. Ces derniers déclenchent la fabrication des protéines correspondantes, Twist et Snail, uniquement dans les cellules ventrales. Ils en déterminent ainsi la nature ventrale. Les autres cellules, par défaut, deviendront dorsales.

QUEL EST LE « METTEUR EN SCÈNE » DE LA MORPHOGENÈSE ?

Ce sont des gènes du développement, mais ces derniers peuvent eux-mêmes être activés par des contraintes mécaniques.



2. **LA GASTRULATION** de l'embryon de drosophile est pilotée par la redistribution d'un moteur moléculaire, la myosine. Sur ces coupes d'embryons, elle est marquée par un anticorps fluorescent (en blanc). Avant la gastrulation {a}, la myosine est localisée du côté « basal » des cellules, près du centre de l'embryon. Au début de la gastrulation {b}, elle apparaît aussi à l'opposé, du côté « apical » des cellules, sur la partie ventrale de l'embryon {flèche blanche}. À un stade plus avancé {c}, elle reste localisée du côté apical. Cette évolution est contrôlée par le gène *twist*.



3 L'INVAGINATION DU MÉSODERME d'un embryon de drosophile a été simulée par l'équipe de l'auteur. Un anneau de cellules, vues en coupe, est immergé dans un liquide visqueux non compressible {a J. On augmente les tensions au niveau de la périphérie apicale des cellules, repérée par des points rouges {b J. Cette augmentation, conséquence de l'accumulation apicale de la myosine, suffit à entraîner l'invagination caractéristique de la gastrulation {c et d J. La tension et le mouvement des cellules créent des courants, dont l'intensité est symbolisée par les zones et les lignes colorées

Le lamarckisme revisité

Supposons que la sensibilité des embryons à la déformation soit apparue quand il n'existait encore que des amas de cellules sans fonction physiologique. Une pression sur un tel amas aurait provoqué une invagination. Cet amas ingérant tout ce qui le touchait, une bouche-intestin primitive aurait pu apparaître. De tels amas cellulaires, adaptés à des milieux riches en substances ingérables, auraient donné naissance à des organismes capables de former une bouche-intestin sous l'effet de mouvements morphogénétiques internes. Cette interprétation fait un lien entre la théorie du précurseur de l'évolution, Jean-Baptiste de Lamarck, et la théorie darwinienne: l'environnement n'aurait pas seulement un rôle de sélection, mais il induirait aussi certains changements, lesquels seraient soumis à la sélection naturelle avant d'être transmis par l'hérédité.

Ainsi, la polarisation de l'embryon et la genèse des domaines de différenciation tissulaires sont sous le contrôle d'une série de gènes et de protéines du développement. Mais comment déduire d'un tel contrôle génétique les mécanismes commandant les mouvements cellulaires nécessaires à la morphogenèse? Durant les 20 dernières années, les équipes de Eric Wieschaus, à Princeton, et de Maria Leptin, à Tübingen, puis à Cologne, ont mis en évidence les gènes et les protéines qui contrôlent le déclenchement des mouvements morpho génétiques lors de la gastrulation. Toutefois, leur action n'expliquait pas comment se déroule ce processus.

Depuis le début des années 1990, plusieurs équipes ont découvert que la morphogenèse embryonnaire met en oeuvre des contraintes mécaniques, dont on commence à comprendre l'origine moléculaire. Ainsi, lors de la gastrulation, l'invagination du futur mésoderme provient d'un changement de morphologie des cellules de ce feuillet qui, d'une forme cylindrique, prennent une forme plus conique. La surface externe des cellules diminue par rapport à leur surface interne, ce qui produit la courbure nécessaire à l'invagination. Mais comment ces cellules changent-elles de forme? En 1991, l'équipe de Daniel Kierhart, alors à Harvard, a montré qu'une molécule, la myosine-II, est très concentrée sous la membrane apicale des cellules, la partie de la membrane située au « sommet » de la cellule, à l'opposé de la membrane basale (voir la figure 2). La myosine est un « moteur moléculaire » qui entraîne une contraction de la surface là où elle est concentrée.

Comment les cellules « savent-elles » lesquelles doivent concentrer la myosine au niveau de leur surface externe et changer de morphologie? C'est le rôle du contrôle génétique: la localisation de la myosine est sensible aux morphogènes présents dans les cellules du mésoderme, Twist et Snail. Le rôle de Twist est le mieux connu. Cette protéine active indirectement une enzyme capable de provoquer la concentration apicale et la contraction de la myosine. La protéine Snail participe aussi à ce mécanisme. Or l'augmentation de tension des membranes apicales du mésoderme, conséquence de la redistribution de la myosine, suffit à provoquer l'invagination du mésoderme, et l'ensemble des mouvements morphogénétiques *in vivo*. C'est ce que nous avons confirmé en 2008 grâce à une simulation sur ordinateur (voir la figure 3).

Ainsi, bien que la nature des interactions entre les protéines Twist et Snail et la myosine soit en cours d'investigation, il est avéré que ces deux morphogènes sont responsables de l'invagination amorçant la gastrulation, parce qu'ils contrôlent la localisation apicale et la contraction de la myosine.

La myosine sous contrôle

Au cours de la gastrulation, l'autre phénomène morphogénétique est l'extension de la bande germinale. En 2004, Thomas Lecuit et Pierre-François Lenne et leurs collègues de l'Institut de biologie du développement et de l'Institut Fresnel, à Marseille, ont montré qu'elle découle de la réorganisation des contacts des cellules de l'épithélium embryonnaire ventral, au cours d'un processus nommé intercalation cellulaire. La myosine s'accumule, sous contrôle génétique, dans les parois perpendiculaires à l'axe antéropostérieur. Elle provoque alors la contraction de ces surfaces cellulaires, ce qui déplace les cellules selon l'axe dorsoventral. Si bien que, progressivement, les cellules changent de position et s'intercalent les unes entre les autres, induisant donc l'extension de l'axe antéropostérieur du mésoderme.

De ce qui précède, retenons un premier enseignement: c'est la répartition intracellulaire hétérogène de la myosine qui donne naissance aux mouvements morphogénétiques des tissus, par le biais soit de changements de forme (dans le cas de l'invagination du mésoderme), soit de mouvements des cellules (pour l'extension de la bande germinale). Cette « mécanique » de la morphogenèse animale met en lumière un mode de régulation du développement que la génétique n'avait abordé que très rarement. Pour autant, le génome n'est pas absent du jeu puisque deux morphogènes, Twist et Snail, sont nécessaires au contrôle du comportement de la myosine, le moteur des mouvements cellulaires. Il y a donc un contrôle par la génétique de la production des forces et des déformations.

Mais cette conclusion est-elle suffisante? Peut-on imaginer qu'un embryon puisse se développer correctement et de façon reproductible en réponse aux « instructions » données par le génome sans que ce dernier ne soit jamais en mesure de « vérifier » l'état morphologique dont il a la charge? Autrement dit, n'est-il pas raisonnable de supposer que l'ADN, qui code les morphogènes, est informé des étapes clefs du développement morphologique de l'embryon?

Le rôle essentiel de la pression

Puisque les changements de forme de l'embryon créent en permanence de nouvelles contraintes mécaniques, nous avons fait l'hypothèse que certains gènes du développement embryonnaire sont « mécanosensibles » : leur expression serait modifiée par les pressions et déformations mécaniques subies par les cellules du tissu embryonnaire. En 2003, nous avons confirmé pour la première fois ce scénario. Voyons comment.

En premier lieu, est-il possible de moduler l'expression de gènes en réponse à des contraintes mécaniques appliquées sur des cellules vivantes? En 1993, des chercheurs de Boston ont étudié *in vitro* l'expression des gènes dans des cellules endothéliales en culture cellulaire, provenant de la paroi de vaisseaux sanguins. Ces cellules étant normalement soumises à des contraintes mécaniques liées au flux sanguin, ils voulaient savoir si l'expression des gènes en était modifiée. Ils ont effectivement montré que l'expression du gène *PDGF-B* peut être modulée par une force hydrodynamique subie par les cellules endothéliales. Puis d'autres équipes ont mis en évidence que diverses protéines sont « mécanosensibles » ; par exemple, sous l'effet d'une contrainte appliquée à une cellule, des facteurs de transcription, c'est-à-dire des protéines qui régulent l'expression des gènes, sont transférés du cytoplasme jusque dans le noyau, où ils stimulent l'expression de certains gènes.

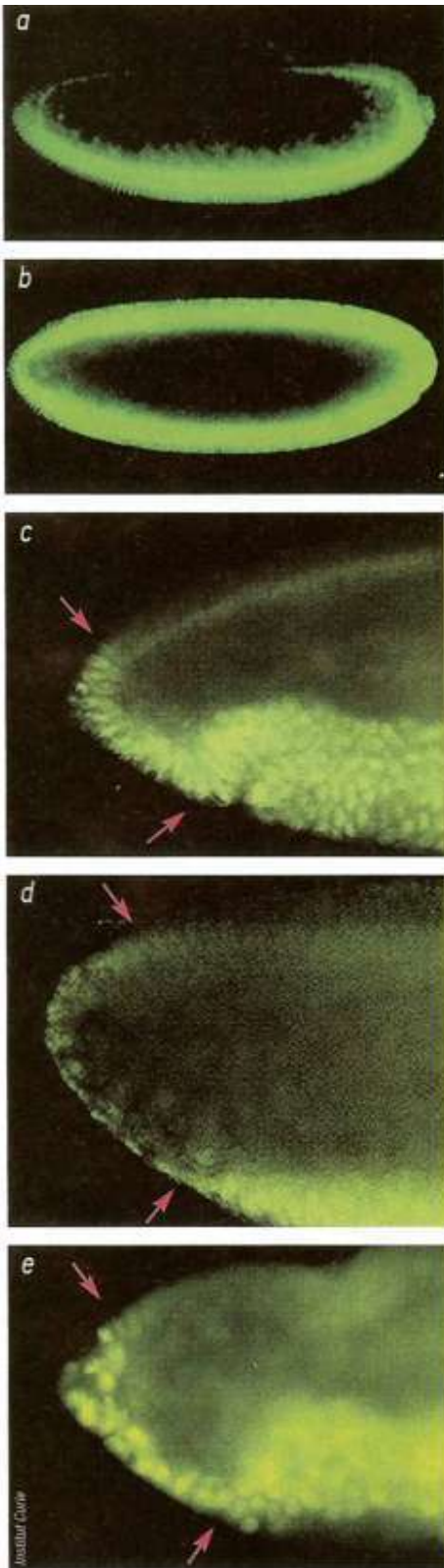
Or les expériences que nous avons réalisées ont montré que ce type d'interactions existe aussi chez l'embryon de drosophile pour certains gènes « maîtres » du développement (qui contrôlent l'activation d'autres gènes). L'expression de gènes du développement peut être déclenchée par une déformation mécanique du tissu embryonnaire. Une étape de « mécanotransduction » convertit le signal mécanique en un signal biochimique qui active cette expression. En d'autres termes, il est possible de « reprogrammer » mécaniquement la génétique du développement.

Notre première expérience a consisté à appliquer une déformation artificielle faible et uniforme à un embryon de drosophile juste avant ses premiers mouvements morphogénétiques, lors de la gastrulation. L'embryon était placé entre une membrane semi-perméable, qui permettait les échanges d'oxygène avec l'extérieur, et une petite plaque de verre très mince dont la position était contrôlée par un micromanipulateur mécanique et piézo-électrique. Ainsi, l'embryon pouvait être déformé latéralement, et sa dimension dorsoventrale augmentait de l'ordre de dix pour cent, durant dix minutes, ces valeurs étant les ordres de

grandeur des mouvements développés au cours de la gastrulation.

L'expression des gènes et la concentration des protéines correspondantes étaient évaluées par différentes méthodes, dont l'utilisation d'anticorps fluorescents. Nous avons alors observé que la déformation provoque une production homogène, en périphérie de l'embryon, de la protéine Twist, alors qu'elle n'est normalement présente que sur la face ventrale (*voir la figure 4*). Comme Twist est une protéine essentielle de la polarisation dorso-ventrale et de la gastrulation, la déformation peut être considérée comme un moyen de changer mécaniquement le cours génétique du développement embryonnaire dès les stades les plus précoces.

Toutefois, la question essentielle est de savoir si la propriété de mécanosensibilité activant la synthèse de la protéine Twist a un rôle fonctionnel au cours du développement embryonnaire. Des déformations naturelles subies par certains tissus de l'embryon en réponse aux mouvements morphogénétiques sont-elles susceptibles de déclencher mécaniquement l'expression du gène *twist*? Nous avons étudié cette question en examinant les cellules dites stomodéales du pôle antérieur de l'embryon (*voir la figure 4*). Destinées à former le tube digestif antérieur de l'embryon, elles sont comprimées par la bande germinale qui s'étend au début de la gastrulation.

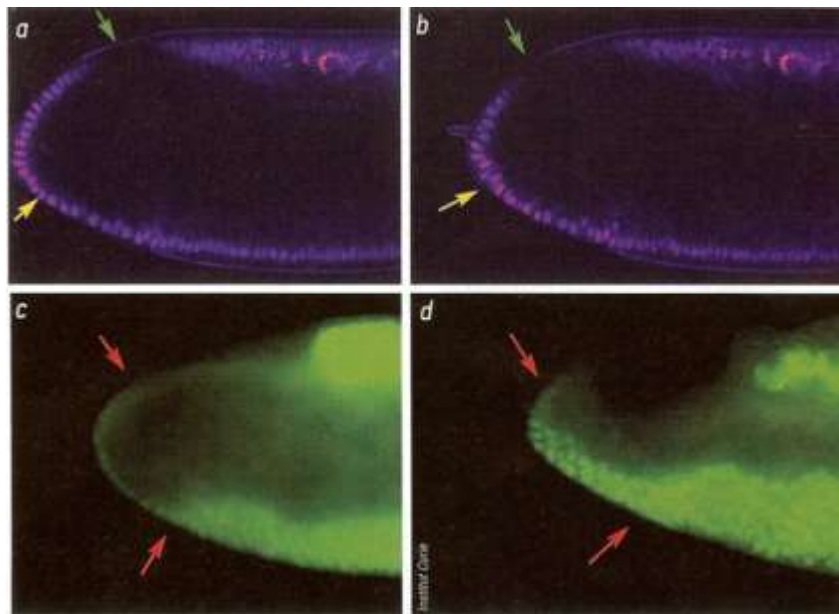


4. LA SYNTHÈSE DE LA PROTÉINE TWIST est limitée aux cellules antérieures, ventrales et postérieures de l'embryon de drosophile (zone fluorescente en *a*). Elle s'étend à la zone dorsale quand on exerce une légère pression latérale sur tout l'embryon [*b*]. Twist est synthétisée entre autres dans les cellules stomodéales (zone entre les flèches rouges, en *c*) lorsqu'elles sont comprimées par l'extension de la bande germinale. Des mutations qui bloquent ce mouvement inhibent sa synthèse [*d*]. Mais cette dernière est rétablie [*e*] quand on comprime à nouveau les cellules du mutant.

L'induction mécanique de *twist*

En 2008, nous avons achevé de démontrer que la protéine Twist est synthétisée en abondance dans les cellules stomodéales sous l'effet de leur compression (*voir la figure 5*). Si l'on élimine cette pression, en supprimant par ablation laser quelques cellules du tissu dorsal contre lesquelles bute la bande germinale lorsqu'elle s'allonge (collaboration avec E. Beaupaire, à l'École polytechnique), la protéine Twist cesse d'être synthétisée dans les cellules stomodéales. En revanche, une compression artificielle la rétablit. Ainsi, nous avons mis au point une méthode qui reproduit quantitativement les déformations physiologiques internes subies par les cellules stomodéales dans l'embryon normal. On applique un gradient de champ magnétique sur un fluide magnétique injecté dans les cellules voisines des cellules stomodéales, ce qui permet de moduler de façon très précise la force exercée sur ces cellules.

La différenciation de la partie antérieure du tube digestif de l'embryon à partir des cellules stomodéales est la principale conséquence connue de l'activation du gène *twist* par les contraintes mécaniques. Lorsque l'on réduit, à l'aide de manipulations génétiques, l'expression de ce gène dans les cellules stomodéales, le tube digestif est malformé: dans toute sa partie antérieure, les cellules différenciées capables de réaliser la digestion manquent. L'intestin ne fonctionne pas correctement, et les larves meurent au bout de quatre à cinq jours de développement. La forte expression de la protéine Twist dans les cellules stomodéales au stade de leur compression est donc indispensable à la formation d'un tube digestif fonctionnel. Ainsi, l'activation de l'expression du gène *twist* par une contrainte mécanique participe au développement fonctionnel de cet organe.



5. LA COMPRESSION DES CELLULES DU STOMODEUM, une région antérieure de l'embryon (flèches jaunes), a été suivie *in vivo*. En haut, les noyaux cellulaires sont marqués en violet par une protéine fluorescente. Deux états de compression (a et b) sont séparés de 350 secondes; en b, les cellules sont comprimées. L'ablation par laser d'un fragment de tissu dorsal élimine la compression (c) : l'expression du gène *twist* (marquée par une fluorescence verte) est alors inhibée dans ces cellules (entre les flèches rouges). On peut rétablir la compression (b) et l'expression de *twist* (d) en injectant un fluide magnétique dans les cellules voisines (au niveau des flèches vertes en a et b, de la zone noire en d), puis en exerçant une pression sur les cellules de l'intérieur du tissu à l'aide d'un champ magnétique.

Comment le signal de pression est-il transmis jusqu'au gène cible, en l'occurrence *twist*? Nos recherches ont mis en évidence le rôle d'une protéine, la bêta-caténine, nommée Armadillo chez la drosophile. Cette protéine, qui relie le cytosquelette (l'armature des cellules) aux cadhérines E (des protéines de liaison entre les cellules), est libérée dans le cytoplasme et dans le noyau en réponse aux déformations; elle joue le rôle de facteur de transcription du gène *twist* dans le noyau, c'est-à-dire qu'elle en déclenche l'expression (*voir la figure 6*). Un scénario possible à l'échelle moléculaire est le suivant: sous l'effet de la pression, la conformation de la protéine Armadillo change, ce qui dévoile un site sur lequel une enzyme

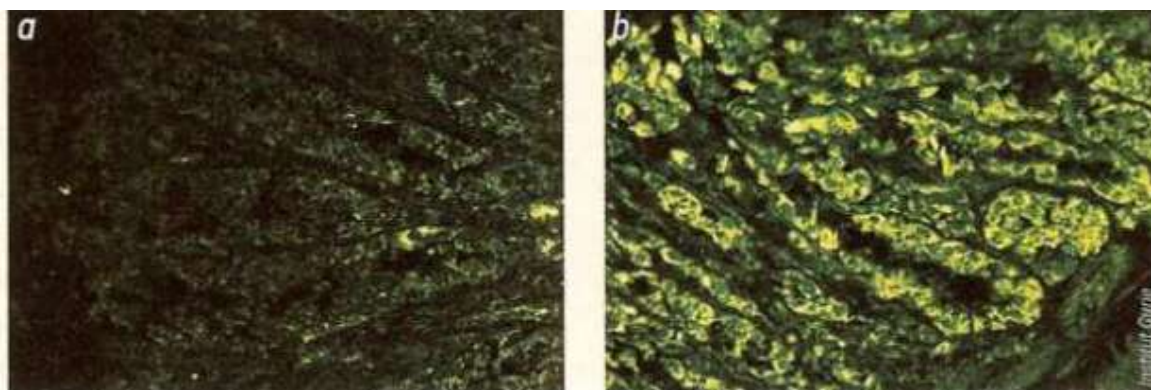
peut fixer un groupe phosphate. Cette modification chimique décrocherait Armadillo de la cadhérine E. La protéine serait alors transportée jusque dans le noyau où elle activerait l'expression du gène *twist*. Un même mécanisme serait en jeu dans l'activation du gène *twist* dans des tumeurs cancéreuses (voir l'encadré page cidessous).

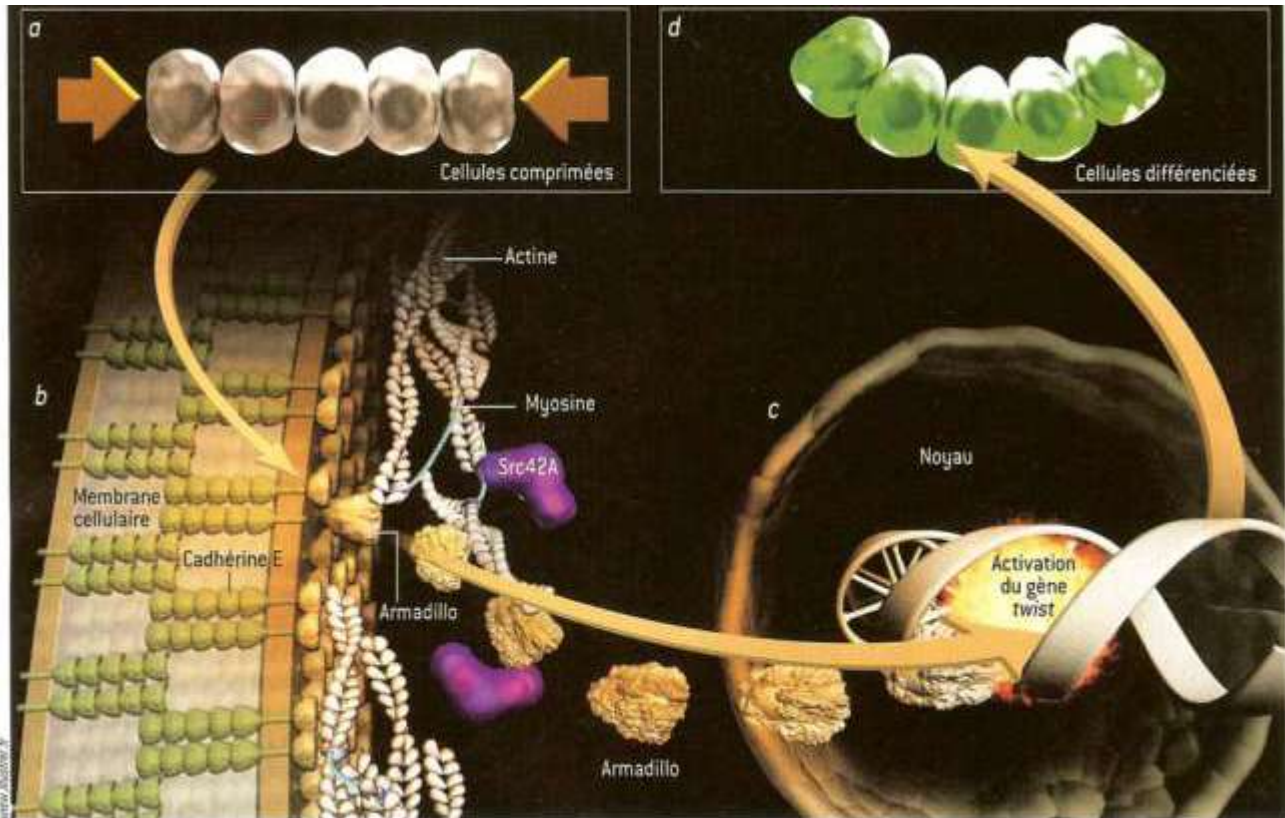
LES GÈNES DE CANCERS SOUS PRESSION

La surexpression du gène *twist* a été observée dans plusieurs cancers, tels ceux de la prostate et du sein. L'équipe de l'auteur et celle de Sylvie Robine, à l'Institut Curie, ont montré en 2008, chez la souris, que *twist* s'exprime aussi en réponse aux contraintes mécaniques dans un tissu de côlon dont un gène (*APC*) est muté (voir ci-dessous, ' en b, le tissu comprimé) ; en revanche, il ne l'est pas dans le tissu sain. Chez l'homme, le gène *APC* est muté dans 80 pour cent des tumeurs de côlon; c'est un important facteur de risque de cancer.

Les expressions des gènes *twist* et *APC* seraient liées: on sait que la protéine bêta-caténine se décroche de la membrane cellulaire, sous l'effet d'une pression, pour activer *twist*. Or la protéine APC participe à la dégradation de la bêta-caténine dans le cytoplasme. La mutation du gène *APC* laisserait donc une plus grande quantité de bêta-caténine passer dans le noyau. Cette dernière suractiverait le gène *twist*, mais aussi le gène *myc*, lesquels favorisent la progression tumorale. Le tout aurait pour effet de stimuler la prolifération cellulaire et de diminuer l'adhérence des cellules cancéreuses entre elles, augmentant ainsi le risque de leur dissémination. Ce constat rejoint des observations qui mettent en cause les mutations de la cadhérine E, protéine d'adhérence, dans la formation de métastases.

Il est donc possible que les contraintes mécaniques liées soit au transit intestinal, soit à la pression des tissus due à la croissance tumorale, déclenchent l'expression du gène *twist*. Celui-ci contribuerait alors au pouvoir invasif des tumeurs dans les tissus où les cellules portent une mutation du gène *APC*.





6. **LA PROTÉINE ARMADILLO DE LA DROSOPHILE** déclenche l'expression du gène *twist* dans les cellules stomodéales sous l'effet d'une contrainte {a}. Elle fait partie d'un réseau moléculaire à base d'actine et de myosine, situé sous la membrane des cellules et relié à une protéine de liaison des cellules, la cadhérine E {b}. Sous l'effet de la compression, Armadillo se décroche de la cadhérine E et pénètre dans le noyau où elle active l'expression de *twist* {c}. Ce processus requiert la protéine Src42A, qui régule l'interaction de Armadillo avec la cadhérine E. Finalement, la protéine Twist contrôle l'état de différenciation fonctionnelle du tube digestif antérieur et - cela reste à démontrer - sa forme {d}.

L'induction mécanique a été trouvée depuis dans d'autres étapes du développement embryonnaire de la drosophile. il est vraisemblable qu'elle est aussi à l'oeuvre chez les embryons de vertébrés; nous tentons actuellement de le vérifier sur un autre modèle animal.

Ainsi, certains événements majeurs du développement embryonnaire, comme ici la formation d'un tube digestif fonctionnel, ne sont pas plus sous le contrôle exclusif des gènes du développement, que sous le contrôle exclusif de forces mécaniques ou hydrodynamiques. Ils sont plutôt le produit de leur couplage. Cette conception d'une interaction réciproque du génome, des protéines et des contraintes mécaniques liées à la morphogenèse ouvrent de nouvelles perspectives utiles en biologie, mais aussi en médecine.

Bibliographie

O.J. Monteil, Morphogenetic cell movements; Diversity from modular mechanical properties, *Science*, vol. 322, pp. 1502-1505, 2008.

N. Oesprat *et al.*, Tissue deformation modulates twist expression to determine anterior midgut differentiation

in *Drosophila* embryos, *Dev. Cell*, vol. 15, pp. 470-477, 2008.

P.-A. Pouille et E. Farge, Hydrodynamic simulation of multicellular embryo invagination, *Phys. Biol.*, vol. 5, p. 15005, 2008.

T. Lecuit et L. Le Goff, Orchestrating size and shape during morphogenesis, *Nature*, . vol. 450, pp. 189-192, 2007