

Le Vivant, unique et divers :

un paradoxe pour l'étude de son développement et de son évolution

Nicole Le Douarin,
Secrétaire perpétuelle

Académie des Sciences

26 novembre 2002

L'immense diversité des êtres vivants qui peuplent notre planète, leur adaptation remarquable aux conditions de vie que le milieu leur impose ont, de tout temps, suscité l'émerveillement.

Elle coexiste avec une remarquable unité. On le sait, depuis qu'on se rendit compte au XIX^{ème} siècle (en 1838 avec la formulation de la théorie cellulaire), que l'unité de base de tous les êtres vivants est la cellule : tous se composent de cellules, naissent d'une cellule et descendent probablement d'une même et unique cellule que l'on a baptisé de l'acronyme LUCA : *Last Universal Common Ancestor* ou ultime ancêtre commun universel.

Cette image d'une grande unité s'est encore renforcée lorsque la génétique a révélé qu'un code commun constitué à partir de quatre bases, contrôle la production de protéines faites de vingt acides aminés, les mêmes pour tous !

Mais, ce que la biologie a aussi révélé c'est la stupéfiante variété de processus et d'interactions dont dépendent l'existence des individus et la multiplicité des espèces.

Le constat qui s'impose est donc celui d'une incroyable complexité et diversité et les énigmes qu'elles soulèvent constituent les défis de la Biologie contemporaine.

L'explication la plus immédiate de ce qu'on appelle aujourd'hui la Biodiversité a longtemps été que les formes vivantes ont jailli telles que nous les voyons de l'imagination des Dieux.

Aristote, le premier grand naturaliste et grand observateur dont les écrits sont parvenus jusqu'à nous distinguait, en dépit de la diversité, une continuité du monde vivant : la nature, selon lui, procède "*des objets inanimés, aux plantes et aux animaux en une séquence ininterrompue*".

Reprise par de nombreux auteurs, sa thèse fut à l'origine du concept de *scala naturae* ou Grande Chaîne des Êtres souvent représentée, à sa base, par des objets inanimés, à son sommet par l'homme (voire des anges à forme humaine), alors qu'entre les deux étages extrêmes étaient rangés les plantes et les animaux dans un ordre de complexité croissante.

Aristote était résolument fixiste. La graduation qu'il voyait dans le monde était de nature purement statique. La hiérarchie des êtres qu'elle proposait reproduisait celle des valeurs, elles-mêmes inscrites dans l'Harmonie de l'univers. La puissance de synthèse qui marquait cette vision n'a sans doute pas été pour peu dans la prépondérance des positions anti-évolutionnistes au cours des 2000 ans qui ont suivi.

Il est intéressant de noter qu'en partant de données voisines de celles sur lesquelles s'appuyait Aristote, les penseurs du XVIII^{ème} siècle allaient plutôt défendre une position évolutionniste. En effet, à la notion de Création s'est substituée progressivement l'idée d'une évolution continue de la vie à l'origine même de la diversification des formes vivantes.

Cela tient aux conceptions différentes du monde dont se réclament respectivement les Anciens et les Modernes. Alors que la civilisation de l'Antiquité valorise l'Éternel et s'attache à une hiérarchie immuable, le siècle des Lumières croit au progrès de la raison, des techniques et des mœurs. Il trouve sa justification dans l'idéal d'un futur qu'il faut inventer et réaliser.

Lamarck fut le premier à proposer une théorie cohérente de l'évolution des espèces (qu'il appelait d'ailleurs la **transmutation**). Les variations des conditions du milieu extérieur sont une constatation objective. Les organismes, pour survivre, doivent s'y adapter par de nouvelles activités physiologiques : d'où un usage accru de certaines capacités et, le cas échéant, le désinvestissement,

voire l'abandon de quelques autres. Ces efforts individuels induisent des changements morphologiques et fonctionnels qui se transmettent à la descendance, grâce à l'hérédité des caractères acquis. Ainsi, tout se passe comme si la volonté divine ou l'Harmonie de la nature, qui présidait aux tableaux fixistes des espèces, se trouvait transposée dans l'effort fait par les individus en vue de s'adapter. Cette percée géniale vers une reconstruction évolutionniste de l'histoire naturelle doit encore beaucoup, on le voit, aux conceptions statiques antérieures. Elle apparaît comme une projection, dans l'histoire inconsciente des espèces, des valeurs qui guident la volonté rationnelle des hommes.

Une révolution majeure est intervenue avec Darwin puis les néodarwiniens pour qui les changements affectant le patrimoine héréditaire des organismes sont le fruit du hasard. L'ordre de la vie émerge de la rencontre contingente entre des mutations aléatoires et un environnement changeant. Celui-ci intervient secondairement et d'une manière indirecte, par le jeu de la "sélection naturelle" qui retient parmi ces variations celles dont la possession confère aux individus un avantage dans leur capacité de se reproduire et donc de perpétuer ces innovations. Ainsi la sélection darwinienne se présente comme un filtre à travers lequel ne passent et finalement ne survivent que celles des formes produites au hasard, qui sont non seulement viables mais capables de s'adapter aux conditions du milieu. Seules les mutations compatibles avec la survie des embryons et leur développement jusqu'au stade adulte auront la chance d'être soumises aux forces de la sélection naturelle.

Développement et **Evolution** sont donc des sciences étroitement liées. Leurs interrelations sont si grandes qu'a émergé récemment sinon une nouvelle discipline, du moins un nouveau chapitre de la Biologie qu'avec le goût actuel pour les abréviations on appelle "EVO-DEVO".

L'intrication étroite des mécanismes du développement embryonnaire et de ceux de l'évolution des espèces était clairement apparue déjà au XIX^{ème} siècle, période de bouillonnement des idées où se trouvent les racines de la biologie d'aujourd'hui.

Ainsi, la ressemblance frappante entre embryons d'espèces distinctes, comme la présence de fentes branchiales chez les embryons de tous les vertébrés, même ceux qui n'en n'ont jamais l'usage comme les mammifères, était considéré par Darwin comme un argument en faveur de l'évolution.

Dans les années 1860, le physiologiste allemand Ernst Haeckel, fervent admirateur de Darwin, alla plus loin et formula sa "théorie de la recapitulation". Chacun connaît sa formulation canonique :

“ *l’ontogenèse récapitule la phylogenèse* ”. Autrement dit, les stades précoces du développement présentent, d’une manière accélérée, des formes semblables à celles qu’ont les adultes des espèces qui sont à l’origine du groupe auquel appartient l’individu considéré. Le développement embryonnaire est donc une répétition abrégée de l’évolution de l’espèce dont la mémoire a été conservée par l’hérédité.

Aux critères morphologiques sur lesquels reposaient la classification des espèces, se sont ajoutés, depuis l’avènement de la biologie moléculaire, d’autres moyens pour étudier la biodiversité. Ainsi la comparaison des séquences de gènes appartenant au fonctionnement de base de la cellule et de ce fait communs à tous les êtres vivants, constitue une méthode largement utilisée de nos jours. Elle met en évidence les changements génétiques accumulés dans le génome et peut constituer une mesure du temps passé depuis la divergence des espèces étudiées et permettre ainsi de reconstituer l’histoire des espèces.

Depuis les années 1980, les recherches qui ont été entreprises pour connaître les bases biochimiques de la diversification des êtres vivants ont abouti à des résultats largement inattendus : là où on s’attendait à trouver des variations on a trouvé une extraordinaire conservation, une absence de changement dans la fonction et la structure des mécanismes cellulaires, y compris ceux qui sont impliqués dans la genèse des changements évolutifs. Ainsi, les mécanismes moléculaires qui président à l’établissement du plan d’organisation de tous les métazoaires à symétrie bilatérale (les **Bilateria**) reposent sur la mise en œuvre de gènes dont, non seulement la séquence et le rôle mais aussi l’arrangement spatial au sein du génome sont étonnamment semblables dans des espèces aussi éloignées qu’une mouche et une souris.

L’exemple le plus frappant est celui des gènes homéotiques ainsi appelés car, lorsqu’ils sont mutés ils sont responsables du phénomène d’**homéosis**, qui n’est autre que la substitution d’une partie du corps par une autre. Les premiers cas d’homéosis ont été décrits en 1894 par le généticien anglais Bateson. Ainsi, chez le mutant *Antennapedia* de la Drosophile, les antennes sont remplacées par des pattes. Chez certains autres mutants, les segments du thorax sont anormalement distribués générant des mouches munies de 4 ailes au lieu de 2 à cause de la répétition du 2^{ème} segment thoracique qui se substitue au 3^{ème} lui-même dépourvu d’aile.

Un début d'explication de ces curieuses mutations a été fourni tout d'abord par l'analyse génétique approfondie accomplie à l'Institut Californien de Technologie, depuis 1947 jusque dans les années 1970 par Edward Lewis.

Lewis a découvert que plusieurs gènes capables de provoquer des mutations homéotiques sont présents dans le génome de la *Drosophile* où ils sont étroitement liés, alignés sur le même chromosome et responsables chacun de la spécification d'une partie déterminée du corps de l'insecte. Ces gènes agissent ensemble mais selon un ordre spatio-temporel fixé correspondant à la fois à leur disposition sur le chromosome et au territoire embryonnaire où ils sont activés le long de l'axe antéropostérieur de l'embryon. Une colinéarité spatiale et temporelle est ainsi établie entre l'organisme en formation et cette infime partie du génome qui en commande l'ordonnance. Ce phénomène est si frappant qu'il a amené certains auteurs à considérer cette ébauche virtuelle codée dans le génome comme la matérialisation de *l'homunculus* imaginé par les Préformationistes des XVII et XVIIIème siècles.

Découverts chez la *Drosophile*, les gènes homéotiques contiennent un domaine particulièrement homogène dans la séquence nucléotidique appelée **homeobox** qui, traduite en protéine, génère un **homéodomaine** qui se lie aux promoteurs d'autres gènes et contrôle ainsi leur propre transcription.

L'homeobox et l'homéodomaine, découverts par Walter Gehring en Suisse (membre associé étranger de notre Académie) et Mathew Scott aux Etats-Unis, sont donc le dénominateur commun d'un ensemble de gènes contrôlant le développement assignant aux différentes régions du corps leur identité et leur spécificité. On les a, pour cette raison, appelés "gènes du développement" ou gènes *Hox* en se référant à la présence de l'homeobox.

Ces homologues entre différents gènes évoquaient l'hypothèse de Lewis selon laquelle la variété des gènes homéotiques résultait de la duplication d'un petit nombre de gènes ancestraux. L'hypothèse fut vérifiée avec éclat quand il apparut que la même séquence contenue dans le dernier exon du gène *Antennapedia* se trouvait sous une forme très voisine dans d'autres gènes homéotiques du complexe *Hox* de la *Drosophile* découverts par Lewis à partir de ses expériences de génétique classique.

La présence de gènes à homeobox chez les vertébrés, démontrée plus tard, apparut comme une extraordinaire révélation de l'unité des mécanismes de contrôle du développement. Elle est due à une série de travaux parmi lesquels il faut signaler ceux de Eddy de Robertis, qui fut le premier à montrer qu'un vertébré, le Xénope, possédait dans son génome des gènes proches d'*Antennapedia*.

Les travaux de Peter Gruss en Allemagne, d'Edoardo Boncinelli en Italie, de Denis Duboule en France, montrèrent que le génome de souris comme celui de l'homme renferme non pas un mais quatre complexes de gènes homéotiques répartis sur 4 chromosomes différents. Ces gènes montrent la même organisation quant à leur disposition dans le génome et leur mode d'expression dans l'embryon chez la Drosophile et chez la souris.

Il restait à rechercher si des gènes du même type étaient présents chez d'autres métazoaires et notamment chez les plus simples et les plus primitifs comme les vers, Annélides et Nématodes ou d'autres petits groupes d'animaux presque totalement oubliés, connus seulement de quelques zoologistes et dont l'étude a été totalement abandonnée pendant la seconde moitié du 20^{ème} siècle, témoin du triomphe de la biologie moléculaire. Qui parmi les biologistes, entre 25 et 55 ans, sait qu'il existe des Priapulides et des Brachiopodes ?

C'est à une école française que l'on doit d'avoir exploré ces formes oubliées et cependant cruciales pour saisir certains aspects de l'évolution au sein de laquelle elles constituent des groupes charnière.

Il s'agit de l'école créée par notre regretté confrère André Adoutte disparu dans la force de l'âge le 19 mars de cette année.

André Adoutte, avec ses collaborateurs, à l'Université d'Orsay, puis au CGM à Gif, a patiemment cloné puis séquencé les gènes à homeobox dans un grand nombre d'espèces d'invertébrés. Le nombre de ces gènes, leur arrangement chromosomique et la comparaison de leur séquence a permis de confirmer l'étonnante conservation des mécanismes qui contrôlent l'organisation du plan du corps au cours du développement et de l'étendre à tous les Bilateria. Associées à d'autres approches, ces recherches ont conduit à une profonde réorganisation de l'arbre phylogénétique des métazoaires.

La classification des organismes était basée sur des critères morphologiques, avant que les données issues des comparaisons de séquences de l'ADN ne soient disponibles. Les données les plus utilisées sont celles des gènes codant pour l'ARN ribosomique (18S et 28S), l'ADN mitochondrial et certains gènes du développement hautement conservés comme les gènes *Hox*.

En effet, grâce à ses recherches sur les gènes *Hox* dans de nombreux groupes zoologiques, André Adoutte a beaucoup contribué à la révision de la classification des Métazoaires qui avait prévalu pendant la plus grande partie du 20^{ème} siècle.

La nouvelle classification comprend désormais trois grands phyla dans lesquels se trouvent répartis l'ensemble des organismes animaux. Elle rend compte des innombrables homologies qui ont été révélées entre des gènes d'espèces appartenant aux différents taxa. Ces données conduisent à la notion que tous les bilateria sont issus d'un même ancêtre auquel on a donné le nom d'**Urbilateria**. Ils partagent avec cet ancêtre le même stock de gènes.

Le fait que ces homologies génétiques sont si nombreuses suggère que le génome des Urbilateria était déjà très élaboré. Si on se base sur les évaluations du nombre de gènes de différents invertébrés appartenant à divers phyla de Protostomes qui se situe entre 15 et 20.000, le nombre de gènes contenus dans l'ancêtre commun des bilateria, devait également se situer entre 15 et 20.000.

Les innovations morphologiques, sauf pour les vertébrés chez lesquels des duplications se sont produites, sont probablement le résultat de l'utilisation à diverses fins de gènes préexistants ainsi que de la recombinaison de segments appartenant à des gènes différents, donc à la fabrication de nouveau avec du vieux, selon l'expression de François Jacob.

On voit que l'un des acquis principaux des recherches en génétique moléculaire du développement est la révélation d'une conservation et d'une unité des réseaux géniques qui contrôlent le développement embryonnaire.

D'où provient alors sa diversité ?

D'où vient que la cellule primordiale, l'œuf, si semblable en apparence chez l'oursin, le poisson et l'homme va, en quelques jours chez les uns, en quelques mois chez l'autre produire des êtres aussi différents ? Le secret en est évidemment dans leurs génomes où les recherches ont jusqu'ici révélé de nombreuses similitudes : mêmes réseaux géniques pour organiser le plan du corps, la genèse de

l'œil ou celle des membres. Mais les corps, les yeux, les membres produits sont très différents. La diversité ne peut donc provenir que de la régulation des gènes impliqués dans cette construction : régulation quantitative, spatiale, temporelle.

Pour élucider, au moins en partie, les processus qui commandent le fonctionnement des réseaux géniques mis en œuvre au cours du développement il faut disposer de la séquence des nucléotides du génome d'un ou plusieurs organismes, dénombrer, identifier les gènes qu'il contient, la position respective qu'ils occupent puis suivre leur mise en activité aux différentes étapes de l'embryogenèse.

C'est sur l'homme d'abord puis sur des modèles expérimentaux tels que la levure, la drosophile, la souris, le nématode *caenorhabditis elegans*, le poisson zèbre, le poulet, le xénope, que les promoteurs du Programme HUGO (Human Genome Project) avaient décidé de concentrer leurs efforts. Cette option était amplement justifiée vue l'ampleur et la difficulté de l'entreprise. La mission qu'ils s'étaient fixée est maintenant presque accomplie. Cette démarche participe de l'exploration en profondeur des mécanismes du vivant dans ce qu'ils ont d'universel.

Pour percer les secrets de la biodiversité et pour connaître l'évolution des processus du développement, on se presse aujourd'hui de séquencer et d'analyser le génome du plus grand nombre possible de représentants de la Grande Chaîne de Êtres. On assiste ainsi au retour triomphal de la Zoologie. Des dizaines de chercheurs autour du monde confient leurs espèces favorites aux usines de séquençage qui, après l'expérience et l'effort considérable accompli pour le génome humain, sont devenues extrêmement performantes et sont disponibles pour de nouveaux défis. Il s'agit maintenant du chimpanzé, de l'abeille, de l'oursin, de champignons, de protistes, etc...

L'Anatomie Comparée de Cuvier, Lamarck et Haeckel, tombée en complète désuétude resurgit donc, mais à une toute autre échelle. Le progrès de la Science n'est pas toujours étranger à certains engouements, voire à des modes dont parfois néanmoins elle tire profit. Cette entreprise aurait paru, il y a seulement quelques années, simplement titanesque. Si aujourd'hui elle paraît être du domaine du faisable, elle n'en est pas moins impressionnante dans son ambition qui est de rechercher dans ce qu'a créé l'évolution, l'histoire du vivant. On va identifier encore plus finement les constantes, les structures inchangées qui, chez tous les êtres, assurent l'unité de base de la vie. Mais, beaucoup plus passionnantes seront les différences, celles qui, peut-être, expliqueront les mystères du développement en montrant pourquoi l'œuf de l'oursin et de la souris, simples petites masses de

cytoplasme en apparence si semblables, abritant un gigantesque code fait des 4 mêmes lettres, produisent des êtres si différents.