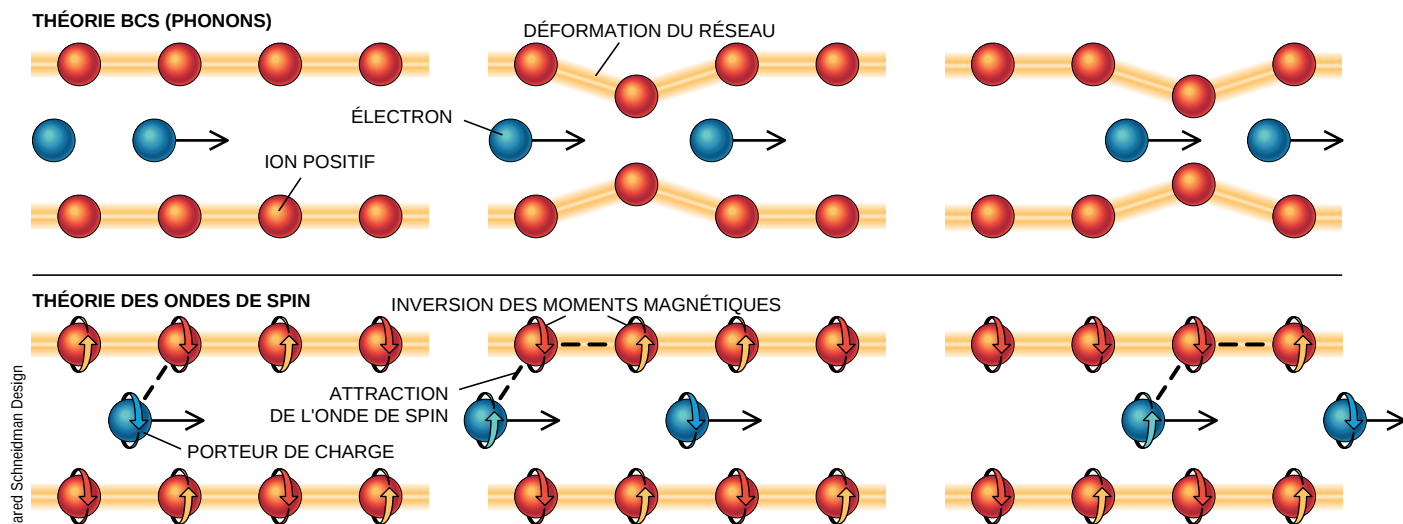




6. DEUX THÉORIES DE LA SUPRACONDUCTION sont présentées ici. Elles se fondent toutes deux sur l'appariement des porteurs de charge. Selon la théorie BCS, qui explique la supraconduction à basse température, un électron produit des phonons (il déforme le réseau cristallin, constitué par les ions positifs), qui attirent à leur tour un

second électron (*en haut*). Dans le modèle d'onde de spin que les physiciens ont élaboré pour expliquer la supraconduction à haute température, un porteur de charge perturbe le moment magnétique d'un ion, ce qui inverse le moment magnétique d'un voisin et provoque la venue d'un second porteur de charge de moment magnétique opposé (*en bas*).

plus complexe que le cuprate d'yttrium (l'oxyde de cuivre, de calcium, de strontium et de bismuth), aussi complexe (l'oxyde de cuivre, de baryum et de gadolinium) et plus simple (l'oxyde de cuivre, de baryum et de thallium). Les résultats ont tous été identiques. Nos expériences, tout comme celles d'autres équipes, sont toutes en faveur de la symétrie *d*.

Nous sommes aujourd'hui presque certains que les fonctions d'onde de l'état supraconducteur de différents cuprates a une symétrie *d*. La symétrie sphérique, observée dans des expériences, proviendrait de la capacité de certains cuprates, dans des conditions particulières, à révéler les deux types de symétrie. Ces résultats mettent en défaut le modèle classique BCS dans les supraconducteurs à haute température et confortent la théorie de l'onde de spin. Toutefois, si l'on admet une interaction fortement répulsive entre les porteurs (qui favorise une symétrie d'appariement à changement de signe), la plupart des autres mécanismes proposés (excitons, polarons, etc.) conduisent aux mêmes résultats.

Les expériences menées sur la symétrie permettent néanmoins de réduire la liste des mécanismes d'appariements possibles. Il est en outre important d'y soumettre d'autres cuprates. L'oxyde de cuivre, de cérium et de néodyme, dopé avec un excès d'électrons, semble posséder des états à symétrie sphérique. La confirmation de ce résultat gênerait les partisans

de la théorie de l'onde de spin, car beaucoup de physiciens pensent que le même mécanisme est responsable de la supraconductivité de tous les cuprates. Elle prouverait aussi que la complexité de ces matériaux est sous-évaluée. Une étude systématique de la symétrie en fonction de la composition permettrait sans doute d'évincer des théories.

Les industriels seront intéressés de savoir que la majorité des mécanismes proposés ne s'opposent pas à l'existence de supraconducteurs à température ambiante. Des calculs succincts, effectués avec le modèle d'onde de spin, prévoient que la température critique puisse dépasser 20 °C, voire atteindre plusieurs centaines de degrés.

Même si ces valeurs extrêmes sont fantaisistes, la possibilité de supraconduction à température ambiante est un progrès énorme par rapport à la théorie BCS dans sa forme la plus simple, qui fixe la limite vers 40 kelvins (−233 °C). L'identification du mécanisme aiderait ceux qui fabriquent de nouveaux supraconducteurs.

Il reste sans aucun doute beaucoup de travail avant de déterminer sans ambiguïté le mécanisme d'appariement. La technique d'observation des quanta de flux magnétique à travers des anneaux est un outil puissant qui aidera peut-être les chercheurs à comprendre pourquoi ces matériaux qui leur résistent tant résistent si peu à l'électricité.

John KIRTLEY et Chang TSUEI sont physiciens au Centre de recherches Thomas J. Watson de la Société IBM, à Yorktown Heights.

Michel LAGUÈS, *Les films supraconducteurs*, in *Pour la Science*, décembre 1993.

John CLARKE, *La détection des champs magnétiques*, in *Pour la Science*, octobre 1994.

D.J. SCALAPINO, *The Case for dx₂y₂ Pairing in the Cuprate Superconductors*, in *Physics Reports*, vol. 250, n° 6, pp. 329-365, janvier 1995.

Tim FOLGER, *Call Them Irresistible*, in *Discover*, vol. 16, n° 9, pp. 83-91, septembre 1995.

Paul CHU, *Les supraconducteurs dans l'industrie*, in *Pour la Science*, novembre 1995.

J.R. KIRTLEY, M.B. KETCHEN, C.C. TSUEI, J.Z. SUN, W.J. GALLAGHER, Lock-See YU-JAHNES, A. GUPTA, K.G. STAWIASZ et S.J. WIND, *Design and Applications of a Scanning SQUID Microscope*, in *IBM Journal of Research and Development*, vol. 39, n° 6, pp. 655-668, novembre 1995.

Barbara LEVI, *Experiments Probe the Wavefunction of Electron Pairs in High-T_c Superconductors*, in *Physics Today*, vol. 49, n° 1, pp. 19-22, janvier 1996.

Ivars PETERSON, *Electron Pairs and Waves: Tackling the Puzzle of High-Temperature Superconductivity*, in *Science News*, vol. 149, n° 10, pp. 156-157, 9 mars 1996.

Le développement de l'embryon

CHRISTIANE NÜSSLEIN-VOLHARD

Des différences de concentration de quelques molécules clés commandent l'organisation de l'embryon.

Les ours s'accouplent en hiver, puis la femelle se retire dans une grotte pour donner naissance, après plusieurs mois de gestation, à trois ou quatre petits. À leur naissance, ce ne sont que des boules informes de chair, dont seules les griffes sont déjà formées. Ils prennent forme sous les coups de langue de leur mère.

Cette théorie, rapportée par Pliny l'Ancien, visait à expliquer l'un des plus grands mystères de la vie : comment un œuf, cellule unique quasi homogène, donne-t-il un animal constitué de dizaines de types de cellules différentes, toutes correctement placées ? Comment la complexité croît-elle au cours du développement ? Une autre théorie s'imposa aux XVIII^e et XIX^e siècles : un œuf n'est pas dépourvu de structure, mais contient une mosaïque invisible de «déterminants» qui, en se déployant, forme l'organisme final. Aujourd'hui, on comprend mal une telle idée : si un œuf avait contenu la structure complexe d'un animal adulte sous forme invisible, il aurait également dû renfermer les structures de toutes les générations successives, car les femelles, une fois adultes, auraient produit des œufs qui auraient contenu des êtres miniatures, et ainsi de suite. Même Johann Wolfgang Goethe, qui se piquait de science, soutenait cette hypothèse de préformation, à défaut d'une autre explication.

Il y a environ 100 ans, les embryologistes commencèrent à comprendre que le développement n'est pas totalement déterminé dès la formation de l'œuf.

Ils découvrirent que certaines manipulations expérimentales modifient notablement le développement et que l'hypothèse de la préformation n'explique pas ces modifications : quand on sépare en deux cellules un œuf d'oursin au stade de deux cellules, chacune engendre un animal complet ; pourtant, sans intervention, les deux cellules fusionnées n'auraient formé qu'un seul animal. Quand une telle scission se produit naturellement sur un embryon humain, deux vrais jumeaux voient le jour.

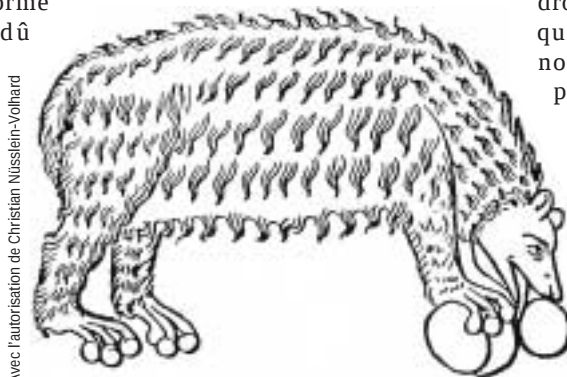
L'hypothèse des gradients s'établit alors progressivement : Theodor Boveri, à l'Université de Wurtzbourg, le «père» de la théorie chromosomique de l'hérédité, imagina que la concentration en «quelque chose» variait d'une extrémité de l'œuf à l'autre ; les cellules d'un organe qui se développe auraient réagi aux variations de concentration d'une substance particulière, un morphogène. Les cellules réagi-

raient différemment à des concentrations différentes du morphogène.

Les embryologistes n'admirent pas immédiatement que les cellules reconnaissent leur position dans l'embryon d'après la concentration des morphogènes. On opposait notamment une question importante à cette hypothèse : comment un gradient morphogénique pouvait-il s'établir et se maintenir pendant une période suffisamment longue du développement ? Dans un tissu, constitué de nombreuses cellules, les membranes cellulaires pourraient créer un gradient de concentration en s'opposant à la diffusion des grosses molécules, mais, dans l'œuf, cellule unique, la diffusion moléculaire ferait rapidement disparaître tout gradient. De surcroît, la nature biochimique des morphogènes et leur mécanisme d'action restaient mystérieux.

Les biologistes ont longtemps cherché comment ce gradient pouvait se former. Puis plusieurs équipes ont établi que de tout jeunes embryons de drosophile contenaient des gradients qui déterminaient la croissance. De nombreux mécanismes du développement sont mieux connus chez la drosophile que chez les animaux plus proches de l'homme. Les exemples présentés plus loin montrent qu'un heureux concours de qualités font de la drosophile un modèle quasi idéal pour les recherches en embryologie, en génétique et en biologie moléculaire.

Dès le début du XX^e siècle, la drosophile est devenue l'animal d'élection des généticiens : on la manipule facilement et elle



1. LE DÉVELOPPEMENT ANIMAL était un mystère pour les naturalistes de l'Antiquité. Sur ce dessin du XVI^e siècle, c'est à coups de langue qu'un ours façonne ses petits, que l'on croyait informes à la naissance.

se reproduit rapidement, ce qui facilite l'obtention de mutants. L'étude de virus, de bactéries et de levures mutants avait déjà permis aux biologistes d'élucider diverses voies métaboliques et plusieurs mécanismes de régulation. Il y a 20 ans, avec Eric Wieschaus, nous avons utilisé des mutants pour rechercher des gènes qui déterminent la forme segmentée de la larve de drosophile. Les larves mesurent environ un millimètre de long, avec des segments bien délimités qui apparaissent 24 heures après la ponte de l'œuf. Ces caractéristiques sont essentielles pour l'interprétation d'anomalies déclenchées expérimentalement et qui perturbent le développement.

En outre, au cours des premiers stades du développement embryonnaire de la drosophile, l'œuf ne se sépare pas en plusieurs cellules. Dans les embryons de la plupart des autres animaux, la division des noyaux cellulaires s'accompagne de la division de la cellule ; des membranes cellulaires isolent alors les deux moitiés et forment deux cellules, là où il n'y en avait qu'une ; l'embryon est donc un amas de cellules. Chez la drosophile, en revanche, le noyau de l'œuf fécondé

se divise sans cesse, mais les différentes copies ne sont pas isolées par des membranes : des milliers de noyaux finissent par s'accumuler en périphérie d'une « cellule unique ». C'est seulement après trois heures de division cellulaire, lorsque 6 000 noyaux environ se sont formés, que des membranes de séparation apparaissent.

Ainsi, des substances chimiques peuvent diffuser librement et imposer le devenir des diverses régions de l'embryon. On peut transplanter du cytoplasme (le liquide visqueux contenu dans les cellules) ou injecter des molécules biologiques dans diverses régions de l'embryon de drosophile et en observer les effets.

Le pouvoir des gradients

En outre, la drosophile se prête bien aux techniques de la biologie moléculaire : l'insecte n'a que quatre paires de chromosomes, géants dans certains tissus, de sorte que l'on détecte parfois, au microscope, les anomalies génétiques. Enfin, à l'aide d'éléments génétiques mobiles, on peut ajouter des gènes spécifiques au patrimoine génétique de la drosophile.

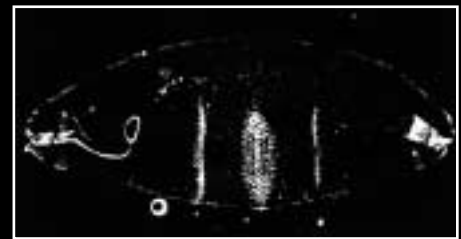
En étudiant des mutants, les biologistes ont trouvé une trentaine de gènes, actifs chez la femelle et qui définissent le « patron » de l'embryon. Seuls trois d'entre eux codent des signaux moléculaires qui déterminent les structures le long de l'axe antéro-postérieur (entre la tête et la queue) de la larve. Chacune de ces protéines de signalisation n'apparaît qu'en un site spécifique de l'œuf en développement et déclenche la création d'un type particulier de gradient morphogénique. La concentration en morphogène est toujours maximale sur le site de production du signal.

L'un de ces signaux commande le développement de la moitié antérieure de l'œuf, qui donnera la tête et le thorax de la larve. Un deuxième signal s'exprime dans la région qui deviendra l'abdomen et un troisième orchestre le développement des structures situées aux deux extrémités de la larve.

Le gradient morphogénique de la protéine nommée Bicoïd est le plus simple ; il détermine le développement de la partie antérieure de la larve. Avec Wolfgang Driever, nous avons découvert qu'un gradient de concentration en protéine Bicoïd s'établit dès les pre-



Jeremy Burgess, Science Photo Library, Photo Researchers, Inc.



Christian Nüsslein-Volhard

2. PAR MODIFICATION DE GRADIENTS DE PROTÉINES, on a obtenu ces deux embryons anormaux de mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster* (à gauche). L'un a deux extrémités antérieures symétriques (en haut) ; l'autre a deux extrémités abdominales (en bas). Dans ces embryons qui ne sont pas viables, on a coloré certaines protéines pour les repérer.

miers stades du développement : la concentration est maximale à l'extrémité antérieure de la larve et diminue progressivement le long de l'axe longitudinal. Des mutations du gène *bicoïd*, chez une drosophile femelle, empêchent la création du gradient de protéine Bicoïd, ce qui donne un embryon dépourvu de tête et de thorax.

La protéine Bicoïd agit dans le noyau de l'embryon. C'est un «facteur de transcription», capable de déclencher la transcription d'un gène, c'est-à-dire la production d'un ARN messager à partir du matériel génétique, l'ADN, puis la synthèse de la protéine codée par le gène à partir de l'ARN messager. Les facteurs de transcription agissent en se fixant

sur des séquences d'ADN spécifiques, localisées dans les régions régulatrices, ou promoteurs, des gènes cibles. Pour que la protéine Bicoïd puisse se fixer sur un promoteur, sa concentration doit dépasser un seuil critique.

Nous avons étudié l'interaction de la protéine Bicoïd avec le gène *hunchback*, qui est transcrit dans la partie antérieure du jeune embryon et dont le promoteur contient plusieurs sites de fixation de la protéine Bicoïd. Nous avons réalisé deux types d'expériences : d'une part, nous avons modifié le profil de concentration en protéine Bicoïd ; d'autre part, nous avons changé la structure du promoteur du gène *hunchback*.

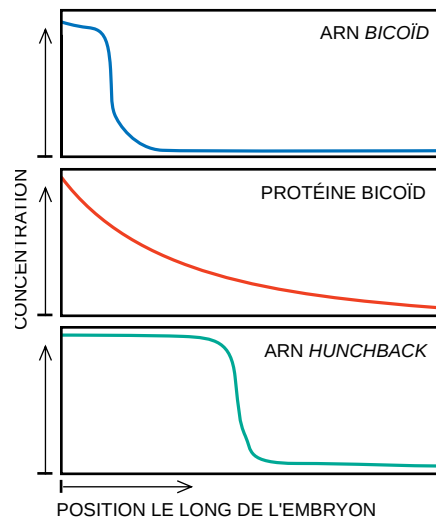
En introduisant des copies supplémentaires du gène *bicoïd* dans

l'ADN d'embryons qui forment ensuite des femelles, nous obtenons des animaux qui pondent des œufs où la concentration en protéine Bicoïd est quatre fois supérieure à la normale, tout le long du gradient : dans les embryons formés à partir de ces œufs, la zone d'activation du gène *hunchback* s'étend alors vers la partie postérieure, et la tête et le thorax se développent à partir d'une région de l'œuf plus étendue que la normale. Est-ce en raison d'un gradient de concentration plus marqué chez les embryons manipulés ? Est-ce parce que la concentration absolue en Bicoïd est supérieure à la normale ? En étudiant des mutants dont la concentration en Bicoïd était uniforme tout le long de leur axe antéro-postérieur (il n'y a pas de gradient), nous avons découvert que la seconde hypothèse est la bonne. Selon la concentration en protéine Bicoïd, ces embryons n'avaient qu'un seul type de structure antérieure (soit la tête, soit le thorax). Aussi, est-ce la concentration absolue en Bicoïd, et non l'amplitude du gradient, qui contrôle le développement de chaque région.

Dans le deuxième type d'expériences, nous n'avons pas perturbé le gradient de protéine Bicoïd, mais nous avons modifié le promoteur du gène *hunchback*. Lorsque la liaison de la protéine Bicoïd au promoteur modifié était faible, il fallait des concentrations en Bicoïd très élevées pour amorcer la transcription du gène *hunchback*. Par conséquent, la limite de la zone d'activité du gène *hunchback* se déplaçait vers l'avant et, comme on s'y attendait,

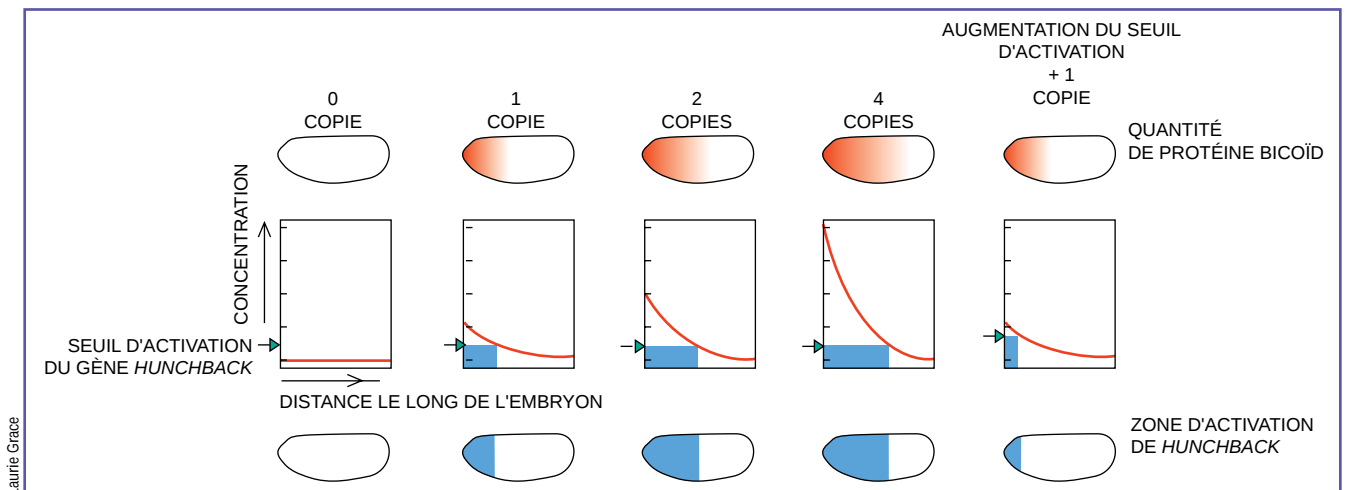


Christian Nüsslein-Volhard



Laurie Grace

3. APRÈS LA PONTE, les œufs de drosophile ne contiennent de l'ARN messager *bicoïd* qu'à leur extrémité antérieure, qui donnera la tête (visualisé par coloration en haut à gauche). Deux heures plus tard, la protéine Bicoïd, formée à partir de l'ARN, s'est répartie le long de l'embryon (au milieu). Le gradient de concentration en protéine Bicoïd dépasse une valeur seuil et active le gène *hunchback*, uniquement dans la moitié antérieure de l'embryon (en bas).



Laurie Grace

4. DES EMBRYONS pourvus d'exemplaires excédentaires du gène *bicoïd* produisent des gradients de protéine Bicoïd plus marqués que chez les embryons normaux. La région où la concentration en

protéine Bicoïd est supérieure au seuil d'activation du gène *hunchback* s'étend. Quand on augmente artificiellement le seuil d'activation, la zone d'activité du gène *hunchback* diminue.

la tête se développait à partir d'une région plus petite que la normale. Ces expériences établissaient que la protéine Bicoïd exerce son action en se liant au promoteur du gène *hunchback*.

Ces expériences montrent comment un morphogène (la protéine Bicoïd) détermine l'endroit, dans l'embryon, où le gène *hunchback* est activé. En théorie, de nombreux gènes cibles pourraient réagir à divers seuils, dans un même gradient de morphogène, lequel définirait plusieurs zones d'activation de gènes. En réalité, un gradient agit seulement sur deux ou sur trois gènes, ne déterminant que deux ou trois zones d'activation.

Comment le gradient de concentration du morphogène Bicoïd s'établit-il? Au cours du développement de l'œuf non fécondé, des cellules nourricières accumulent, au pôle antérieur, des ARN messagers *Bicoïd* ; la synthèse de la protéine, qui commence après la fécondation, a déjà lieu lors de la ponte de l'œuf. Au cours du développement embryonnaire, la protéine diffuse à partir de son lieu de production, situé à l'extrémité antérieure, mais elle est instable, de sorte que sa concentration en un point éloigné, c'est-à-dire à l'extrémité qui donnera l'abdomen, n'est jamais élevée. Le gradient de concentration qui s'établit ainsi persiste jusqu'à la formation des membranes cellulaires.

Cette simple diffusion est suffisamment précise pour assurer un développement normal. Des variations, même notables, de la concentration en protéine Bicoïd (une concentration double ou de moitié)

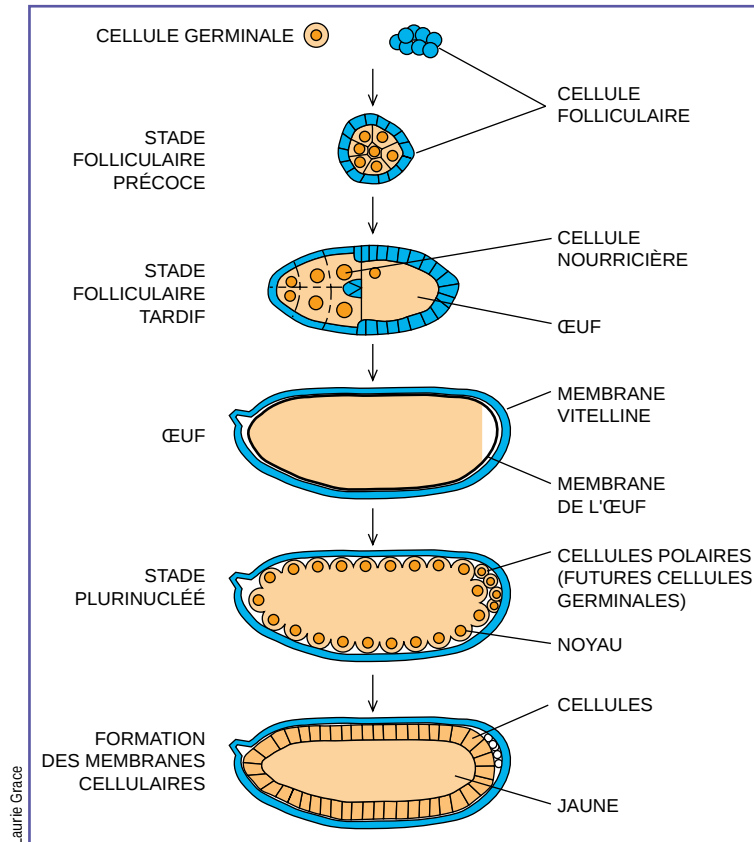
aboutissent à un développement normal des larves, car les mécanismes ultérieurs du développement peuvent corriger certaines erreurs survenues aux stades précoces. Quand on injecte des ARN messagers *bicoïd* dans le pôle postérieur d'un embryon normal, un second gradient de concentration en protéine Bicoïd, opposé au gradient naturel, apparaît. L'embryon a une seconde tête, à la place de l'abdomen. On en déduit

que l'ARN messager *bicoïd* suffit à déterminer la polarité.

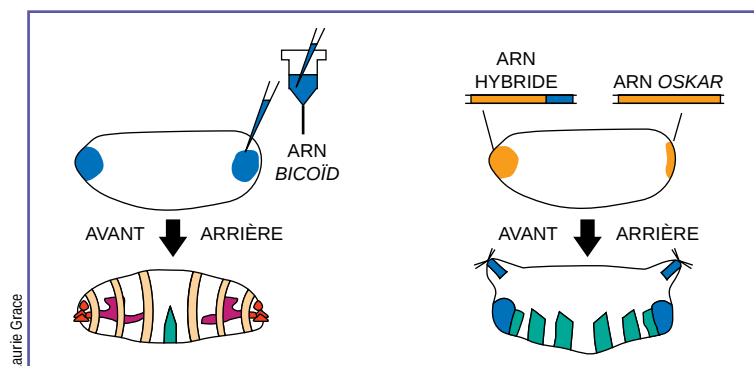
D'autres travaux ont révélé comment l'ARN messager de la protéine Bicoïd se répartit naturellement dans l'œuf. À l'Université Stanford, Paul Macdonald a identifié une séquence de cet ARN messager qui contient toutes les informations nécessaires à une cellule pour le reconnaître, le transporter et le fixer. En outre, nous

avons observé qu'un complexe moléculaire constitué d'un ARN messager *bicoïd* et d'une protéine nommée Staufen se déplace toujours dans la même direction, le long des éléments structuraux nommés microtubules. Cela expliquerait la localisation de l'ARN messager *bicoïd*, bien que d'autres protéines interviennent aussi dans ce mécanisme.

Si la protéine Bicoïd détermine la partie antérieure de la larve, le gradient morphogénique de la protéine Nanos en détermine la partie postérieure. L'ARN messager *Nanos* est concentré dans le cytoplasme, au pôle postérieur de l'œuf. Sa présence dépend essentiellement d'un autre complexe moléculaire, constitué de la protéine Staufen et de l'ARN messager d'un gène nommé *oskar*. Ce dernier est indispensable, et son remplacement par un ARN messager hybride contenant la séquence de l'ARN messager *bicoïd* (qui permet la localisation au pôle antérieur) aboutit à un transport du complexe macromoléculaire comportant l'ARN messager *Nanos* vers l'extrémité antérieure de l'embryon : celui-ci a alors deux extrémités abdominales symétriques.



5. UN ŒUF DE DROSOPHILE se forme à partir d'une cellule germinale. Les cellules nourricières et les cellules folliculaires fournissent des éléments nutritifs et divers facteurs commandant le développement embryonnaire. Trois heures après la ponte, lorsque 6 000 noyaux sont apparus, des membranes séparent ceux-ci en cellules adjacentes. Les tissus larvaires apparaissent plus tard.



6. UNE MODIFICATION DES GRADIENTS de protéines perturbe le développement embryonnaire. Quand on injecte de l'ARN *bicoïd* à l'extrémité postérieure d'un œuf (à gauche), une seconde tête et un second thorax se développent. Les œufs manipulés qui produisent des molécules hybrides d'ARN *oskar* et d'ARN *bicoïd* (à droite) donnent des embryons à deux extrémités abdominales.

Comment contourner les membranes cellulaires

Les gradients morphogéniques des protéines Bicoïd et Nanos, toutes deux de grandes molécules, ne s'établissent qu'en l'absence de membranes cellulaires, lesquelles bloquent la diffusion. Toutefois, chez la plupart des animaux, des membranes cellulaires séparent, dès les premiers stades du développement, les différentes régions de l'œuf, ce qui empêche les gradients de se former. L'axe dorso-ventral (face supérieure-face inférieure) de l'embryon de drosophile est défini par un gradient unique, qui s'établit même en présence de membranes cellulaires. Le mécanisme qui impose ce gradient doit ressembler à celui qui existe chez d'autres organismes.

Les premières structures embryonnaires qui apparaissent le long de l'axe dorso-ventral sont déterminées par le gradient d'une protéine nommée Dorsal. Comme la protéine Bicoïd, la protéine Dorsal est un facteur de transcription et commande, selon sa concentration, l'activité de plusieurs gènes cibles. La protéine Dorsal est soit un activateur, soit un inhibiteur de la transcription dans le noyau cellulaire (elle active ou elle inhibe certains gènes). Quand sa concentration, dans le noyau cellulaire, dépasse un seuil donné, elle active la transcription de deux gènes importants pour le développement ultérieur ; lorsque la concentration nucléaire en protéine Dorsal est inférieure au seuil, elle inhibe la transcription de deux autres gènes ; enfin, quand la concentration en protéine Dorsal dans les différents noyaux définit un gradient, chacune de ces paires de gènes s'exprime d'un côté ou de l'autre de l'embryon.

Le gradient de concentration en protéine Dorsal ne s'établit pas du tout

Christian Nüsslein-Volhard



7. LE GRADIENT DE PROTÉINE DORSAL crée un axe dorso-ventral chez la drosophile (la zone foncée). La protéine est surtout concentrée dans les noyaux de la face ventrale de l'embryon.

comme celui de la protéine Bicoïd : globalement, la concentration en protéine Dorsal est homogène dans l'ensemble de l'embryon ; c'est sa répartition intracellulaire (nucléaire ou cytoplasmique) qui varie le long de l'axe dorso-ventral de l'embryon. Plus précisément, sur la face dorsale de l'embryon, la protéine se concentre de plus en plus dans le cytoplasme ; sur la face ventrale, elle s'accumule dans les noyaux.

Comment la protéine Dorsal se concentre-t-elle dans les noyaux ? Normalement, une protéine nommée Cactus se lie à la protéine Dorsal, l'empêchant de pénétrer dans le noyau. Toutefois, sur la face ventrale de l'embryon, plus d'une dizaine d'autres protéines coopèrent pour détacher la protéine Dorsal de la protéine Cactus.

Le signal ventral qui provoque ce décrochement apparaît au début du développement de l'œuf, dans la femelle qui pondra ce dernier. L'effet de ce décrochement – l'entrée de la protéine Dorsal dans les noyaux – ne se manifeste que plusieurs heures plus tard, chez des embryons dont les

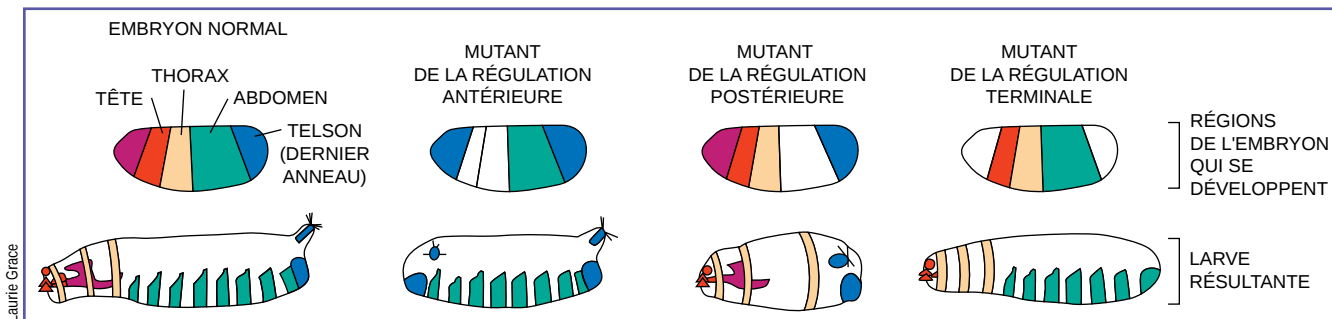
noyaux se divisent rapidement. On ignore encore la nature de ce signal, très stable et concentré dans la membrane vitelline qui entoure l'œuf après la ponte.

Certains composants précoces de la chaîne d'activation sont produits dans les cellules folliculaires de la mère, qui entourent l'œuf avant la ponte. D'autres sont produits dans l'œuf, puis s'accumulent soit dans le cytoplasme, soit dans la membrane cellulaire ; ils peuvent aussi être excrétés hors de l'œuf.

Initialement, les protéines de cette chaîne d'activation sont réparties uniformément, chacune dans son compartiment. Puis, le signal qui identifie la face ventrale est activé. Il semble engendrer le gradient de la protéine Dorsal en déclenchant une cascade d'interactions parmi les différentes protéines de la chaîne d'activation ; cette cascade transmet à l'œuf les informations déterminant la face ventrale.

Ces messages en chaîne sont probablement commandés par d'autres gradients, qui leur sont propres. Un premier gradient apparaît sans doute dans l'espace qui entoure l'œuf, où de grosses protéines diffusent aisément. Ce gradient semble provoquer une activation graduelle de récepteurs de la membrane cellulaire de l'œuf : selon leur position sur la face ventrale et l'exposition à une activité signalisatrice plus ou moins forte, les récepteurs seraient plus ou moins activés. Ces récepteurs transmettraient alors un signal graduel au cytoplasme de l'œuf, et ainsi de suite tout au long de la chaîne d'activation.

Ainsi, le signal responsable de la formation des structures dorso-ventrales de l'embryon n'est pas gêné par la diffusion moléculaire : des relais moléculaires, assurés par plusieurs protéines, transmettent l'information



8. LES GÈNES PERTURBANT le développement précoce de la drosophile sont répartis en quatre groupes qui désorganisent différentes voies de régulation. Trois groupes agissent sur l'axe longitudinal.

Toute perturbation de l'un des gènes bloque le développement de certains territoires de l'embryon. Un autre groupe (*non représenté*) perturbe l'axe dorso-ventral.

concernant les gradients d'un compartiment à l'autre. Un mécanisme analogue de transmission des signaux à travers la membrane cellulaire de l'œuf commande la formation des structures terminales, aux extrémités de l'axe antéro-postérieur. Ainsi, des signaux extérieurs à l'œuf, où un gradient de concentration s'établit aisément par diffusion, peuvent être transmis vers l'intérieur. Finalement une importation progressive, dans les noyaux, une protéine dont la répartition était initialement uniforme, vient activer le noyau par un gradient de concentration.

Des structures communes

Quelles conclusions peut-on tirer de ces résultats? Avant la découverte des gradients, les biologistes pensaient que les morphogènes constituaient une classe de molécules particulières. Ce n'est absolument pas le cas : chez l'embryon de drosophile, de nombreuses protéines «ordinaires», qui ont différentes fonctions biochimiques, transmettent simultanément des informations de position.

Dans certaines circonstances, comme dans le mécanisme déterminant les structures dorso-ventrales, un gradient qui résulte d'une diffusion est transmis par l'intermédiaire d'une chaîne moléculaire, où les diverses protéines sont successivement activées. Dans d'autres cas, les gradients ont des effets inhibiteurs ; ainsi, le gradient Nanos bloque, en certains endroits seulement, l'expression d'un type d'ARN messager uniformément réparti, créant ainsi un gradient orienté en sens inverse de celui que définit la protéine Nanos.

Toutes les chaînes d'activation étudiées à ce jour aboutissent à la formation d'un gradient de morphogène qui agit comme un facteur de transcription ; selon sa concentration, ce gradient active ou inhibe la transcription d'un ou de plusieurs gènes cibles. Ces gradients sont parfois peu marqués : les concentrations en protéines Bicoïd et Dorsal diminuent peu le long de l'axe longitudinal de l'embryon. Pourtant, les protéines produites par les gènes cibles ont des limites d'activité très bien définies. Comment est-ce possible?

Une coopération entre plusieurs molécules différentes, ou entre plusieurs copies d'une même molécule,

COLLECTION
REGARDS SUR LA SCIENCE

LES PLANÈTES GÉANTES

THÉRÈSE ENCRENAZ



LES PLANÈTES GÉANTES

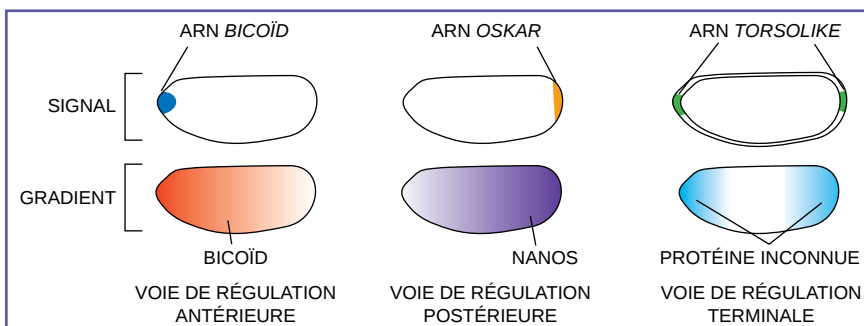
Thérèse Encrenaz

À 800 millions de kilomètres du Soleil, commence le règne des quatre planètes géantes : Jupiter, Saturne, Uranus et Neptune. En 1846, Neptune est découverte. 150 ans plus tard, les explorations spatiales successives ont révélé quatre mondes très divers. Témoins des premiers âges du Système solaire, né il y a plus de quatre milliards d'années, ils fascinent les astronomes. Dans un style clair et vivant, l'ouvrage invite le lecteur à un voyage dans la lointaine «banlieue» de la Terre. Et au-delà, où des planètes hors de notre Système solaire ont été récemment détectées. Une découverte qui relance cette éternelle interrogation : sommes-nous seuls dans l'Univers ?

Directeur de recherches au CNRS, Thérèse Encrenaz dirige le Département de recherche spatiale à l'Observatoire de Paris-Meudon. Spécialiste de l'atmosphère des planètes, elle est impliquée dans plusieurs programmes internationaux d'exploration spatiale.

Voir bon de commande p.98





9. TROIS VOIES D'ACTIVATION, le long de l'axe longitudinal, créent des signaux sous forme d'ARN *bicoid*, *oskar* et *torsolike*. Ils engendrent quatre gradients de concentration en protéines qui commandent la subdivision de l'embryon.

pourrait déclencher la transcription. La dynamique dépendrait beaucoup de la concentration d'un ou de plusieurs des composants. Or, les gènes activés par les protéines Bicoïd ou Dorsal portent plusieurs sites de liaison adjacents, pour des facteurs de transcription différents, qui moduleraient leur activité.

Certains gradients morphogéniques n'ont apparemment qu'un seul effet : quand la concentration en un morphogène, en un territoire donné, est supérieure à un seuil critique, un gène cible est activé ; sinon, il ne l'est pas. Dans d'autres cas, les réactions diffèrent selon les concentrations en morphogène ; ce type de gradient est indispensable à l'augmentation de la complexité, dans les organismes en développement.

Bien que chaque gradient morphogénique ne semble contrôler directement que quelques gènes cibles, des interactions de molécules qui agissent sur la transcription peuvent modifier notablement les réactions aux gradients. Ces mécanismes de régulation combinée conduiraient à la formation de structures complexes à partir d'un système initialement très simple. Les protéines agissant comme cofacteurs peuvent modifier l'affinité du morphogène pour le promoteur d'un gène, augmentant ou diminuant le seuil critique. Un cofacteur peut même transformer un facteur de transcription activateur en un facteur inhibiteur. Le potentiel de diversification et de complexification augmente encore si l'on considère que les cofacteurs peuvent eux-mêmes se répartir de façon hétérogène.

La superposition de plusieurs gradients, dans une région de l'embryon, permet de la subdiviser encore davantage et d'accéder à une complexité supplémentaire. Les trois voies méta-

boliques qui définissent l'axe antéro-postérieur de l'embryon de drosophile aboutissent à quatre gradients indépendants (la voie terminale produit deux gradients d'une protéine inconnue). Chaque gradient présente un ou deux seuils. Au moins sept régions sont ainsi définies ; elles expriment des lots spécifiques de gènes cibles. La superposition du gradient de la protéine terminale encore inconnue et du gradient de la protéine Bicoïd commande un lot de gènes cibles qui détermine la région la plus antérieure de la drosophile, une partie de la tête. Au contraire, lorsque le gradient de la protéine inconnue agit seul, il définit les structures de l'extrémité opposée, la partie extrême de l'abdomen.

La régulation combinatoire, active dès les premiers stades embryonnaires, devient encore plus importante aux stades ultérieurs du développement de la drosophile. Par exemple, les gradients de concentration en facteurs de transcription, le long de l'axe longitudinal de l'embryon, agissent sur des gènes qui, dans la plupart des cas, codent d'autres facteurs de transcription. Ces facteurs secondaires diffusent, à leur tour, définissant eux-mêmes des gradients de concentration. Chacun agit, à différents seuils de concentration, sur ses propres gènes cibles ; parfois, ces seuils sont modifiés par d'autres facteurs de transcription, dont les sphères d'influence se chevauchent.

La régulation combinatoire et les gradients de concentration permettent d'organiser les fonctions codées par les gènes en un vaste répertoire de mécanismes du développement. Chez la drosophile, les gradients déclenchent l'expression de gènes en bandes transversales dans la région de l'œuf qui deviendra ultérieurement la région segmentée de la larve.

Cette structure commande ensuite la formation de bandes encore plus fines qui déterminent directement les caractéristiques de chaque segment de l'embryon. Dès que l'embryon se divise en cellules, les facteurs de transcription ne peuvent plus diffuser à travers les couches de cellules. Les étapes ultérieures, au cours desquelles le patron embryonnaire s'établit, mettent en jeu des signaux transmis entre cellules voisines, sans doute grâce à des mécanismes spéciaux qui permettent la transmission des signaux à travers les membranes cellulaires.

Nous n'avons pas encore décodé le scénario complet du développement de l'embryon de drosophile, mais je pense que nous en avons éclairci plusieurs aspects essentiels. Ces résultats ne s'appliquent pas seulement à la drosophile : à leur grande surprise, les embryologistes ont découvert, au cours des cinq dernières années, que, lors de l'embryogenèse précoce, les mêmes gènes, les mêmes facteurs de transcription et des mécanismes fondamentaux très proches sont mis en jeu dans tout le règne animal.

Cette recherche fondamentale devrait nous permettre de mieux comprendre le développement de l'embryon humain. D'ores et déjà, on a éclairci l'un des plus grands mystères de la nature : comment la complexité émerge de la simplicité originelle.

Christiane NÜSSLEIN-VOLHARD a partagé, en 1995, le prix Nobel de physiologie et de médecine avec les généticiens Edward Lewis et E. Wieschaus. Elle dirige le département de génétique de l'Institut Max Planck de biologie du développement, à Tübingen.

C. NÜSSLEIN-VOLHARD et E. WIESCHAUS, *Mutations Affecting Segment Number and Polarity in Drosophila*, in *Nature*, vol. 287, pp. 795-799, 30 octobre 1980.

Peter A. LAWRENCE, *The Making of a Fly ; The Genetics of Animal Design*, Blackwell Science, 1992.

Daniel St. JOHNSTON et Christiane NÜSSLEIN-VOLHARD, *The Origine of Pattern and Polarity in the Drosophila Embryo*, in *Cell*, vol. 68, n° 2, pp. 201-209, 24 janvier 1992.

The Development of Drosophila Melanogaster, sous la direction de Michael Bate, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993.
