

ALLUMER ET ÉTEINDRE LES GÈNES

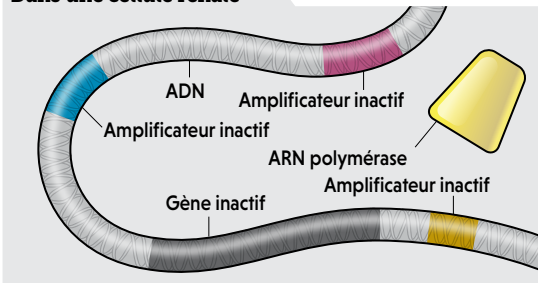
Toutes les cellules du corps humain contiennent les mêmes gènes, mais ceux-ci ne s'expriment ni dans toutes les cellules ni en permanence. Des différents profils d'expression dépendent la croissance et le fonctionnement des diverses parties du corps. Les interrupteurs qui activent l'ADN, nommés amplificateurs, participent au contrôle de ces profils d'expression. Parfois, plusieurs amplificateurs modulent l'expression d'un même gène, changeant ses effets d'un endroit à un autre. Les interrupteurs présents chez d'autres animaux, mais disparus chez les humains, sont peut-être à l'origine de caractères propres à notre espèce.

COMMENT UN AMPLIFICATEUR AGIT

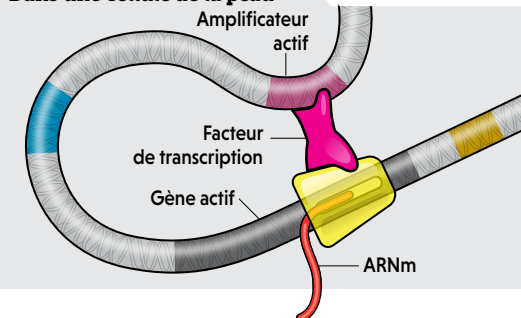
Imaginons un gène contrôlé par trois amplificateurs, dont le statut (actif ou inactif) est différent dans une cellule rénale (à gauche) et dans une cellule de la peau (à droite). La cellule rénale ne produit pas de facteur de transcription, une molécule nécessaire à l'activation des amplificateurs et à l'action de l'ARN polymérase (en jaune), une enzyme

qui décode l'ADN. La cellule de la peau, en revanche, produit un facteur de transcription (en rose) qui se lie à l'amplificateur rose. Le gène est alors activé et l'ARN polymérase se met en marche, transmettant, sous la forme d'une molécule d'ARN messager (ARNm, en rouge) les instructions du gène à la cellule.

Dans une cellule rénale



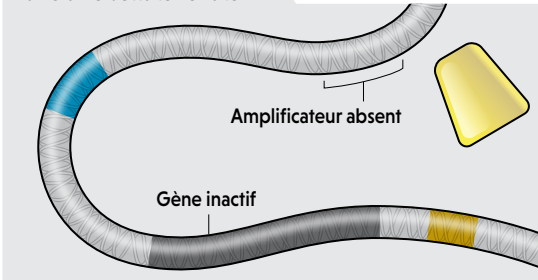
Dans une cellule de la peau



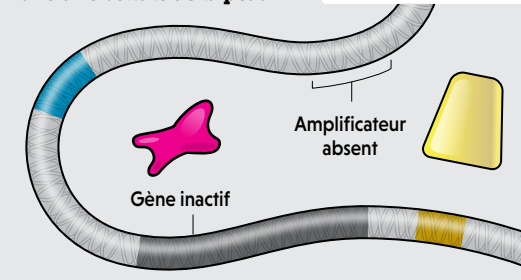
QUAND UN AMPLIFICATEUR DISPARAÎT

Si l'amplificateur rose est absent, le gène dans la cellule rénale (à gauche) est toujours inactif. En revanche, dans la cellule de la peau (à droite), le gène précédemment actif est maintenant inactif

Dans une cellule rénale

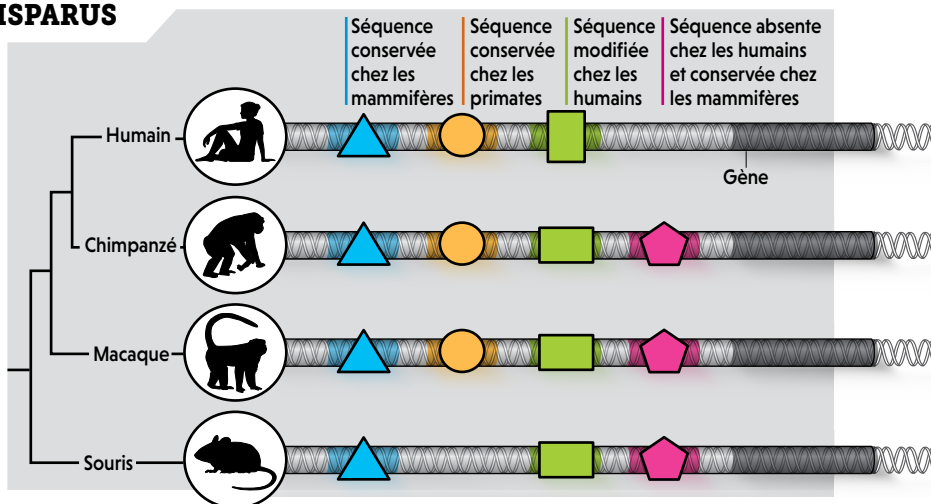


Dans une cellule de la peau



NOS INTERRUPTEURS DISPARUS

Pour trouver des interrupteurs disparus chez les humains, les chercheurs comparent leur ADN non codant avec celui de chimpanzés, de macaques et de souris. Certaines séquences, présentes chez toutes ces espèces, sont sans doute importantes pour tous les mammifères (triangles). D'autres, absentes chez la souris, ne sont importantes que pour les primates (cercles). Des modifications observées seulement chez les humains ont peut-être joué un rôle clé dans notre évolution (rectangles). Enfin, des séquences présentes chez les souris, chimpanzés et macaques, mais absentes chez les humains ont pu contribuer à l'apparition de caractéristiques humaines uniques (pentagones).



> similaires. Dans le cas des chimpanzés et des humains, par exemple, les génomes sont identiques à 99% dans la minuscule portion (moins de 1% du génome) qui porte les instructions nécessaires à la production des protéines – l'ADN codant. Et ils le sont à 96% dans le reste du génome – l'ADN non codant.

Nous nous sommes intéressés à cette région non codante de l'ADN, considérée dans le passé comme de l'ADN «poubelle». On sait désormais qu'elle est truffée d'interrupteurs qui activent ou désactivent les gènes. Le rôle de ces interrupteurs est crucial. Bien que la quasi-totalité des cellules du corps humain contiennent les mêmes 20000 gènes, ceux-ci ne sont pas tous actifs partout ni en permanence. Seuls certains gènes sont nécessaires au développement du cerveau, par exemple, et d'autres à la croissance des os ou des cheveux. Puisque les chimpanzés et les humains, en dépit de leurs différences, ont la même structure de base, il n'est pas surprenant que les régions non codantes de leur ADN soient aussi similaires.

500 SÉQUENCES PERDUES

Mais c'étaient les différences au sein de ces régions qui nous intéressaient. Plus précisément, notre objectif était de trouver des séquences qui avaient été préservées au cours de l'évolution chez de nombreuses espèces (signe de l'importance de ces séquences), mais n'étaient plus présentes chez l'humain. À cette fin, nos collaborateurs en génomique ont comparé les génomes de chimpanzés, de macaques et de souris. Ils ont repéré des centaines de fragments d'ADN presque identiques entre les trois espèces. L'étape suivante consistait à parcourir cette liste afin de trouver quels fragments n'existaient pas dans le génome humain et avaient donc été perdus quelque temps après la séparation de notre lignée et de celle du chimpanzé. Nous en avons trouvé plus de 500.

Lesquels étudier? Puisque nous voulions trouver des interrupteurs impliqués dans le développement des mammifères, nous nous

sommes concentrés sur les pertes près de gènes ayant des rôles connus dans ce processus. L'un de mes collègues, Alex Pollen, alors doctorant, s'est intéressé à une séquence perdue près d'un gène qui régule la synthèse des neurones. Vahan Indjeian, alors chercheur en postdoctorat dans le laboratoire, s'est quant à lui penché sur une autre à proximité d'un gène impliqué dans la formation du squelette.

Pour ma part, en raison de mon intérêt pour l'évolution des différences anatomiques entre mâles et femelles, je me suis focalisé sur une séquence disparue près du gène du récepteur des androgènes. Les androgènes telle la testostérone sont des hormones nécessaires au développement des caractères masculins. Synthétisés dans les testicules, ils circulent ensuite dans le sang. En réponse à ces

1



© Philip L. Reno

LE TEST DE LA SOURIS BLEUE

Pour savoir si une séquence d'ADN proche d'un gène codant un récepteur d'hormones sexuelles était bien un activateur, les chercheurs ont injecté la séquence dans des embryons de souris après l'avoir attachée à un gène qui colore la cellule en bleu s'il est activé. La coloration bleue est apparue dans des zones qui se développent ensuite en moustaches sensorielles et autres follicules pileux (1), ainsi que dans des cellules qui deviennent le pénis ou le clitoris et les glandes mammaires (2). Or c'est aussi dans cette région qu'est produit le récepteur hormonal, ce qui est compatible avec l'idée que la séquence serait un activateur du récepteur (3). Chez les souris mâles adultes, l'interrupteur est particulièrement actif dans les cellules formant les épines du pénis (4).

Le cerveau humain est bien plus volumineux que celui du chimpanzé : 1400 contre 400 cm³



messagers, les cellules qui produisent des récepteurs des androgènes suivent alors un schéma de développement masculin : formation d'un pénis au lieu d'un clitoris, par exemple, ou, plus tard dans la vie, apparition de barbe et élargissement du larynx lié à une voix plus grave.

Avant toute chose, nous devions vérifier si les fragments perdus d'ADN contenaient réellement des interrupteurs. Nous les avons donc extraits de l'ADN du chimpanzé et de la souris afin de les associer à un gène particulier qui colore les cellules en bleu quand il est activé. L'association était telle que si les séquences d'ADN testées contenaient bien des activateurs, ceux-ci activeraient le gène qui colore les cellules.

Nous avons ensuite injecté ces assemblages dans des ovules fécondés de souris et avons observé le développement des embryons. Si certaines parties des embryons devenaient bleues durant le développement, nous aurions alors une preuve de la présence d'un interrupteur fonctionnel. Nous saurions aussi dans quels tissus cet interrupteur agit et à quel stade du développement.

Les résultats avec le fragment d'ADN perdu près du gène du récepteur des androgènes furent enthousiasmants : ils suggéraient que j'étais réellement en présence d'un interrupteur de ce récepteur, que les humains auraient perdu au cours de l'évolution. Dans les embryons de souris, le tubercule génital (qui se développe en clitoris ou en pénis) était teinté en bleu, tout comme les glandes mammaires en développement et les zones sur le museau de la souris où se trouvent les moustaches sensorielles appelées vibrisses. Tous ces tissus sont connus pour produire des récepteurs des androgènes sensibles à la testostérone.

En observant de plus près, j'ai remarqué que les touches de bleu sur les organes génitaux

en développement étaient situées à des endroits où de petites épines se forment ultérieurement sur le pénis de la souris. Bien sûr, les hommes ne portent ni vibrisses ni épines sur leur pénis. Mais ces caractères se retrouvent chez nombre de mammifères, y compris les souris, les singes et les chimpanzés. On sait également que, privés de testostérone, d'une part des rongeurs mâles ont des moustaches plus courtes et, d'autre part, des rongeurs et des primates ont un pénis sans épines. Et si, de même, les épines et les vibrisses avaient disparu chez les humains à la suite de la perte d'un interrupteur clé de l'ADN – perte qui aurait bloqué la fabrication du récepteur des androgènes dans les tissus ?

UN CERVEAU PLUS GROS GRÂCE À UN BOUT D'ADN DISPARU ?

Tandis que je poursuivais mes expériences, mes collègues étudiaient d'autres fragments perdus d'ADN et leurs résultats étaient tout aussi intrigants. Alex Pollen a constaté que son fragment activait un gène dont il était proche, dans des régions précises du cerveau en développement. Or ce gène joue un rôle clé : il participe à la destruction des neurones produits en excès lors du développement embryonnaire. Le cerveau humain est bien plus volumineux que celui du chimpanzé : 1400 centimètres cubes contre 400. La perte de cet interrupteur aurait-elle contribué à cette évolution en supprimant les freins de la croissance neuronale ?

De même, Vahan Indjeian a constaté que son interrupteur activait un gène impliqué dans la croissance des membres postérieurs et en particulier des orteils. Or quatre des orteils humains sont plus courts que chez les singes et les souris, ce qui facilite la marche debout.

Il est aisé d'imaginer comment ces deux interrupteurs cérébraux et osseux s'intègrent dans le modèle de l'évolution humaine. Leur perte semble liée à des caractéristiques de l'espèce humaine : la bipédie et un cerveau plus développé. On comprend aussi sans difficulté pourquoi la perte des moustaches sensorielles n'a pas désavantagé les humains : ceux-ci ne fouillent plus dans le noir à l'aide de leur museau pour chercher de la nourriture ou capturer une proie, mais utilisent leurs mains en plein jour. Toutefois, on ne sait pas pour autant pourquoi la perte de vibrisses a été sélectionnée au cours de l'évolution.

L'intérêt de la perte des épines péniennes est moins intuitif, mais il s'inscrit tout aussi bien dans l'histoire adaptative de notre espèce. Cette disparition ferait partie d'une série de changements qui ont eu des effets de grande ampleur sur notre histoire évolutive. L'ensemble de ces événements ont modifié la façon dont nous nous accouplons, l'apparence ➤

> physique des hommes et des femmes, nos relations les uns avec les autres et la manière d'élever nos enfants. Ces épines sont présentes chez de nombreux mammifères, y compris les primates, les rongeurs, les chats, les chauves-souris et les opossums. Elles sont constituées de kératine, comme nos ongles, et se présentent sous des formes variées, allant de cônes microscopiques à des épis ou des pointes à plusieurs branches. Elles remplissent différents rôles selon les espèces : augmenter la stimulation, induire l'ovulation, ôter les spermatozoïdes déposés par d'autres mâles ou irriter la paroi vaginale, ce qui limite l'intérêt des femelles à s'accoupler avec d'autres mâles.

La durée de l'accouplement chez les primates pourvus d'épines est remarquablement courte : moins de dix secondes chez le chimpanzé en général. Des expériences menées en 1990 au Gabon par le primatologue Alan Dixson chez le ouistiti montrent que l'élimination des épines pénienues augmente de deux tiers le temps de copulation. À partir de telles observations, il est tentant de penser que la perte des épines pénienues est l'un des événements qui a rendu l'acte sexuel plus long et donc plus intime comparé à celui de nos ancêtres porteurs d'épines. L'idée est plaisante, mais ces changements ont probablement surtout servi notre espèce d'un point de vue évolutif.

MOINS DE CONCURRENCE ET PLUS DE COOPÉRATION

Notre stratégie de reproduction est différente de celle de tous les grands singes, qui repose sur une compétition intense entre les mâles. Chez les chimpanzés et les bonobos, les mâles rivalisent pour s'accoupler avec autant de femelles fertiles que possible. Ils produisent de grandes quantités de spermatozoïdes (les testicules des chimpanzés sont trois fois plus gros que ceux des humains), leur pénis est pourvu d'épines et, comme tous les grands singes, ils sont dotés de canines mortelles qui découragent les rivaux. Ils laissent entièrement à la femelle le soin de la progéniture. Ainsi, pour elle, un accouplement réussi entraîne un engagement considérable, car elle porte, allaite et élève chaque petit jusqu'à son indépendance. Et la femelle ne se reproduit pas tant que le sevrage n'est pas terminé.

Les comportements des humains sont différents. Ceux-ci forment des couples plutôt fidèles. Les hommes aident souvent à élever les enfants, ce qui permet un sevrage plus précoce et augmente le taux de reproduction. La concurrence entre hommes n'est pas aussi intense. Nous pensons que la perte des épines pénienues s'est accompagnée de celle d'autres caractères liés à une concurrence féroce, comme les canines, et du gain

Si l'on élimine les épines pénienues d'un ouistiti, celui-ci copule plus longtemps

de caractéristiques qui favorisent l'attachement et la coopération.

Selon Owen Lovejoy, la bipédie en ferait partie. Les hommes ont probablement commencé à aider les femmes à élever les petits en leur procurant des aliments riches en matière grasse et en protéines, tels que des larves, des insectes et de petits vertébrés, ce qui nécessitait une recherche et un transport sur de longues distances. Ils ont donc dû voyager loin avec les mains libres pour porter leurs trouvailles, ce qui a probablement fourni l'avantage sélectif initial pour la marche sur deux jambes.

Et ce n'est pas tout. L'approvisionnement et la coopération auraient permis aux parents d'élever plus longtemps une progéniture dépendante et d'allonger ainsi la période juvénile au-delà du sevrage. Le temps consacré à l'apprentissage serait devenu alors plus long, augmentant par conséquent l'intérêt d'être doté d'un gros cerveau. En ce sens, l'histoire des trois pertes évoquées est liée.

Quand je suis arrivé au laboratoire de David Kingsley, j'étais loin d'imaginer la tournure que mon travail prendrait, et que je me retrouverais plongé dans des textes de 1940 sur les structures génitales des mammifères. Aujourd'hui, mon laboratoire poursuit ses recherches sur le sujet ainsi que sur d'autres modifications génétiques aux conséquences décisives : la mise en forme au cours de l'évolution des os délicats des poignets humains qui les rend parfaitement adaptés au maniement d'outils.

Quels que soient les efforts que nous déploierons, certains pans de notre histoire lointaine demeureront un mystère. Nous ne saurons jamais avec certitude pourquoi un caractère a été sélectionné au cours de l'évolution. Néanmoins, grâce aux outils de la biologie moléculaire moderne, nous sommes à présent en mesure de savoir comment les changements surviennent – une question tout aussi cruciale et fascinante. ■

BIBLIOGRAPHIE

V. B. Indjeian et al., **Evolving new skeletal traits by cis-regulatory changes in bone morphogenetic proteins**, *Cell*, vol. 164(1-2), pp. 45-56, 2016.

P. L. Reno, **Genetic and developmental basis for parallel evolution and its significance for hominoid evolution**, *Evolutionary Anthropology : Issues, News, and Reviews*, vol. 23(5), pp. 188-200, 2014.

P. L. Reno et al., **A penile spine/vibrissa enhancer sequence is missing in modern and extinct humans but is retained in multiple primates with penile spines and sensory vibrissae**, *Plos One*, vol. 8(12), Article e84258, 2013.

C. Y. McLean et al., **Human-specific loss of regulatory DNA and the evolution of human-specific traits**, *Nature*, vol. 471, pp. 216-219, 2011.

C. O. Lovejoy, **Reexamining human origins in light of *Ardipithecus ramidus***, *Science*, vol. 326, pp. 74-74e8, 2009.

ABONNEZ-VOUS À POUR LA SCIENCE

OFFRE RENTRÉE

1 AN

3 FORMULES
AU CHOIX

	FORMULE PAPIER	FORMULE PAPIER + HORS-SÉRIE	FORMULE INTÉGRALE
Le magazine papier (12 numéros par an)	✓	✓	✓
Le hors-série papier (4 numéros par an)		✓	✓
L'accès en ligne illimité www.pourlascience.fr			✓
L'édition numérique du magazine (12 numéros par an)			✓
L'édition numérique du hors-série (4 numéros par an)			✓
L'accès aux archives numériques depuis 1996			✓
10 € DE RÉDUCTION		✓	✓
VOTRE TARIF D'ABONNEMENT	59€ Au lieu de 82,80€	69€ Au lieu de 114,40€	89€ Au lieu de 174,40€
	29 % de réduction *	40 % de réduction *	49 % de réduction *

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à :

Pour la Science – Service abonnements – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 – 67402 Illkirch Cedex – email: pourlascience@abopress.fr

PAG18REN



**OUI, je m'abonne
pour 1 an à**
POUR LA SCIENCE

1 / Je choisis ma formule (merci de cocher)

- ☐ **FORMULE INTÉGRALE**
 • 12 n° du magazine papier
 • 4 Hors-série papier
 • Accès illimité aux contenus en ligne
89€
 Au lieu de 174,40€
 11A89E
- ☐ **FORMULE PAPIER + HORS SÉRIE**
 • 12 n° du magazine papier
 • 4 Hors-série papier
69€
 Au lieu de 114,40€
 31A69E
- ☐ **FORMULE PAPIER**
 • 12 n° du magazine papier
59€
 Au lieu de 82,80€
 D1A59E

2 / J'indique mes coordonnées

☐ M. ☐ Mme

Nom: Prénom:

Adresse:

Code postal [] [] [] [] [] [] Ville:

Téléphone [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Email: (indispensable pour la formule intégrale)

.....@.....

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science

☐ OUI ☐ NON

3 / Je choisis mon mode de règlement

☐ Par chèque à l'ordre de Pour la Science

☐ Carte bancaire

N° [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Date d'expiration [] [] [] [] Clé (Les 3 chiffres au dos de votre CB) [] [] []

Signature obligatoire:

* Réduction par rapport au prix de vente en kiosque et l'accès aux archives numériques. Durée d'abonnement: 1 an. Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre valable jusqu'au 31/03/2019 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site <https://boutique.pourlascience.fr>. Photos non contractuelles.

Les informations que nous collectons dans ce bulletin d'abonnement nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société Pour la Science. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. Pour la Science ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à Pour la Science. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante: <https://rebrand.ly/charte-donnees-pls>. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit «RGPD») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.