

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 Pline 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.

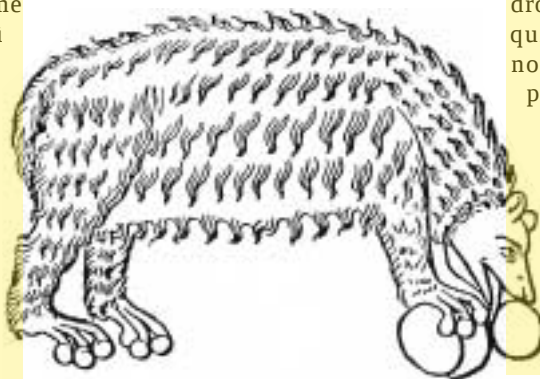
L'hypothèse des gradients s'établit alors progressivement : Theodor Boveri, à l'Université de Wurtzbourg, le «père» de la théorie chromosomique de l'hérédité, imagina que la concentration en «quelque chose» variait d'une extrémité de l'œuf à l'autre ; les cellules d'un organe qui se développe auraient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

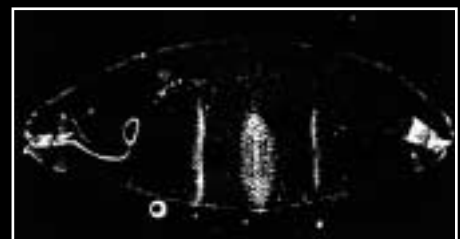
En étudiant des mutants, les biologistes ont trouvé une trentaine de gènes, actifs chez la femelle et qui définissent le « patron » de l'embryon. Seuls trois d'entre eux codent des signaux moléculaires qui déterminent les structures le long de l'axe antéro-postérieur (entre la tête et la queue) de la 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.