

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.

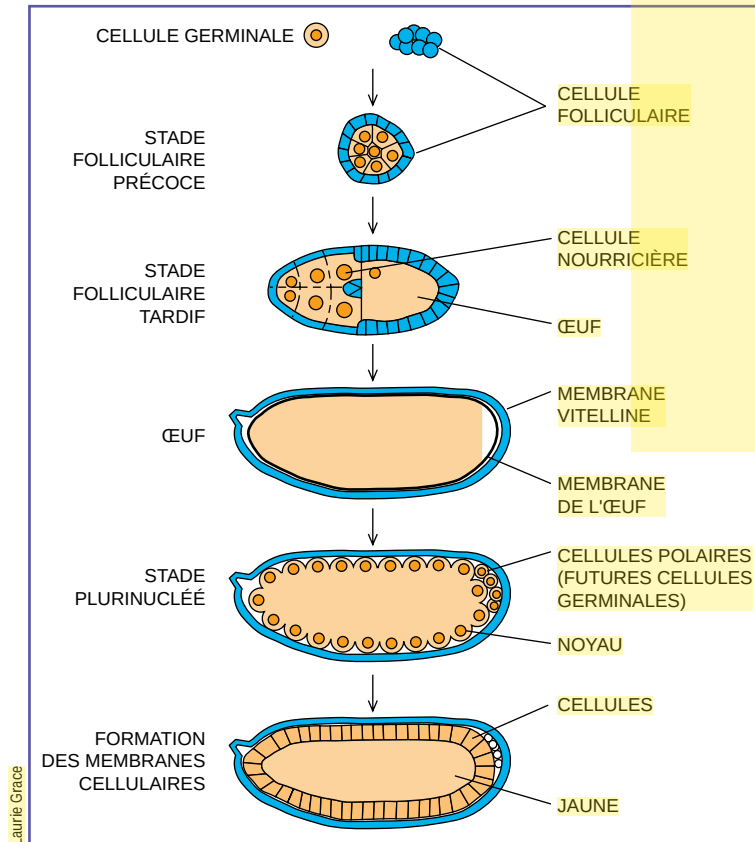
Cette simple diffusion est suffisamment précise pour assurer un développement normal. Des variations, même notables, de la concentration en protéine Bicoïd (une concentration double ou de moitié)

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

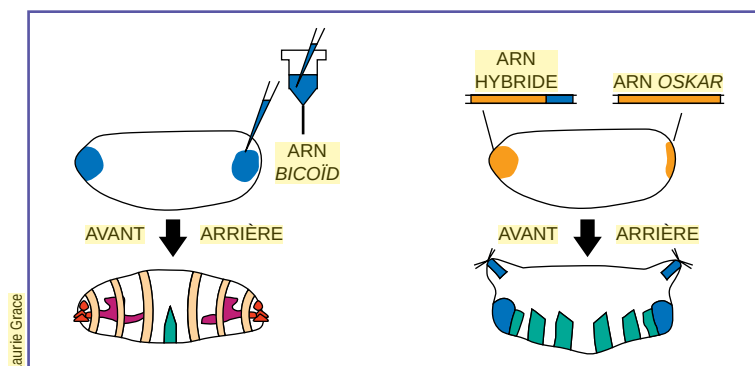
que l'ARN messager *bicoïd* suffit à déterminer la polarité.

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

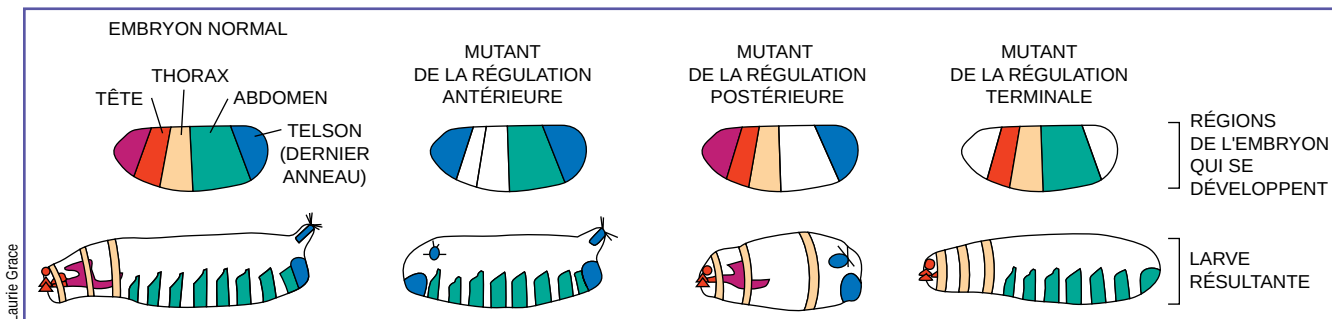
noyaux se divisent rapidement. On ignore encore la nature de ce signal, très stable et concentré dans la membrane vitelline qui entoure l'œuf après la ponte.

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.