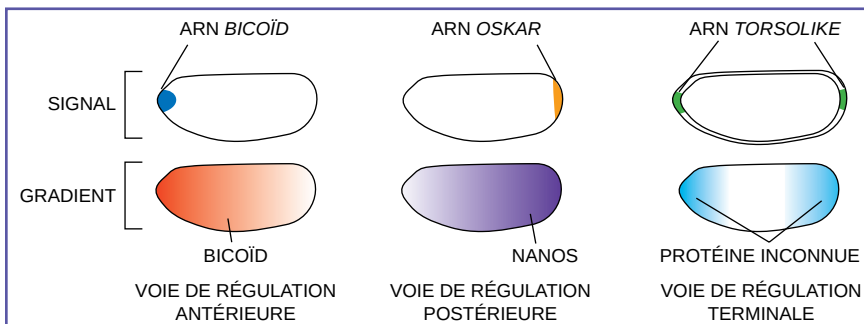




9. TROIS VOIES D'ACTIVATION, le long de l'axe longitudinal, créent des signaux sous forme d'ARN *bicoid*, *oskar* et *torsolike*. Ils engendrent quatre gradients de concentration en protéines qui commandent la subdivision de l'embryon.

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.