

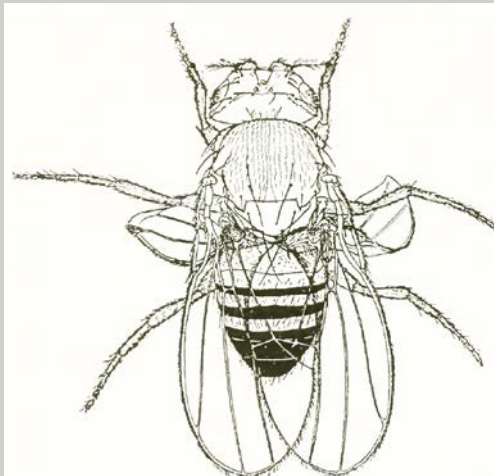
pas sur les variations spontanées survenues dans la nature, mais sur les homéoses provoquées expérimentalement : ils avaient en effet remarqué que, chez certains organismes capables de régénération, cette dernière produisait parfois des anomalies. Par exemple, en 1900, le biologiste allemand Curt Herbst avait observé, en amputant les yeux pédonculés d'une crevette, que l'organe régénéré était un œil ou une antenne, selon qu'il laissait ou non en place le ganglion optique sous-jacent. Cela suggérait que ce ganglion orientait le développement vers la formation d'un œil plutôt que d'une antenne.

Dans ce contexte, l'homéose était vue comme un moyen de comprendre non pas les modalités de l'évolution, mais les mécanismes du développement. Toutefois, certains auteurs, tel l'Autrichien Hans Przibram, tentèrent de lier les deux approches et considérèrent que les régénérations homéotiques comme celle décrite par Herbst étaient des atavismes, c'est-à-dire des retours vers des formes ancestrales.

De New York à Moscou

Ainsi, dès la première décennie du XX^e siècle, le phénomène d'homéose, spontanée ou expérimentale, était déjà bien connu et se trouvait à la confluence des recherches sur le développement et l'évolution. Aussi, lorsque Bridges découvrit la mutation *bithorax*, il aurait pu, *a priori*, faire le lien avec tous ces travaux. Pourtant, il n'en fit aucune mention dans l'article où il décrivait le mutant, publié en 1923, et n'employa même pas le terme « homéose », se contentant de réaliser les expériences de cartographie génétique caractéristiques du groupe de Morgan.

Cette attitude était tout à fait représentative des centres d'intérêt de la génétique américaine à ses débuts : préoccupée



LA MOUCHE MUTANTE que le généticien américain Calvin Bridges découvrit en 1915 était étrange. À la place de ses balanciers – de petites structures qui stabilisent l'insecte en vol –, la drosophile arborait deux petites ailes tordues. Bridges, préoccupé avant tout par l'étude du génotype, ne chercha pas à utiliser cette mutation pour comprendre le lien entre le développement embryonnaire, la génétique et l'évolution des espèces.

avant tout par l'étude de la transmission des gènes et de leur localisation sur les chromosomes, elle n'accordait que peu d'importance au fonctionnement de ces gènes et à la manière dont ils affectaient le phénotype (l'ensemble des caractères visibles). Peu importait le phénotype associé à un gène et à ses mutations, c'était avant tout ce gène lui-même et sa position par rapport aux gènes voisins que l'on considérait. C'est donc hors d'Amérique, en Russie, que le concept de gène homéotique émergea et que l'on tenta pour la première fois de s'en servir pour lier embryologie, génétique et évolution.

Juste après la révolution d'Octobre 1917, était apparue une école russe de génétique particulièrement féconde et ouverte, qui contribua, entre autres, à la naissance de la génétique des populations. Les travaux de Morgan et de ses collaborateurs sur la drosophile y suscitaient beaucoup d'intérêt et, comme à Columbia, on y recherchait de nouveaux mutants. C'est dans ce contexte que deux jeunes généticiens de l'institut

George Beadle et Edward Tatum montrent la relation entre les gènes et les protéines.



Richard Goldschmidt expose sa théorie des « monstres promoteurs ».

Oswald Avery démontre que les gènes sont constitués d'ADN.

James Watson et Francis Crick découvrent la structure à double hélice de l'ADN.

André Lwoff, François Jacob et Jacques Monod montrent que l'expression des gènes est contrôlée par des protéines.



Edward Lewis identifie un complexe de gènes homéotiques dont l'action coordonnée contrôle le développement.



Walter Gehring découvre l'homéoboîte et montre qu'elle existe chez divers insectes et vertébrés. L'évo-dévo est née.

1944 1953 1960 1961 1978 1983-84 1990

L'ère de l'évo-dévo

La biologie évolutive du développement ou, plus familièrement, l'«*évo-dévo*», est le nom donné depuis une trentaine d'années à l'étude des relations entre génétique, développement embryonnaire et évolution.

En un sens, cette discipline a des racines anciennes. Dès le XIX^e siècle, les biologistes se sont intéressés aux rapports entre embryologie et évolution, et, tout au long du XX^e siècle, des auteurs tels que Elizaveta Balkashina, Boris Astaurov et Richard Goldschmidt ont tenté de comprendre le rôle des gènes à la fois dans le développement et dans l'évolution. Mais cette histoire s'est considérablement accélérée autour de 1980, pour diverses raisons.

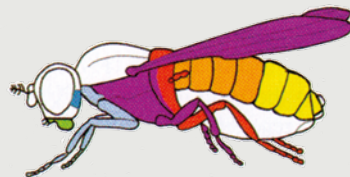
En premier lieu, une fois élucidés les mécanismes moléculaires fondamentaux de la génétique, à partir des années 1960, ces résultats ont été appliqués à la compréhension du développement. D'autre part, de nouvelles techniques de biologie moléculaire, telles que le clonage ou l'hybridation *in situ* (qui permet de visualiser l'expression d'un gène donné dans un tissu ou un organisme), ont rendu possible une approche directe de l'action des gènes lors du développement.

Plusieurs résultats spectaculaires obtenus sur la drosophile ont marqué la naissance de l'évo-dévo. Les travaux d'Edward Lewis aboutirent, en 1978, à un modèle dans lequel un complexe de gènes homéotiques contrôle la mise en place de l'axe antéro-postérieur de l'animal. En 1983, Walter Gehring et ses collègues découvrirent dans les gènes homéotiques de la drosophile un segment d'ADN remarquable, l'homéoboîte. Dans les protéines codées par les gènes homéotiques (les homéoprotéines), cette homéoboîte correspond à une région, l'homéodomaine, capable de se fixer sur des séquences spécifiques d'ADN. On commença ainsi à comprendre comment les protéines produites par les gènes homéotiques, en interagissant avec l'ADN et en régulant l'expression d'autres gènes, contrôlaient certaines étapes du développement. L'union de la génétique moléculaire et de la biologie du développement était scellée.

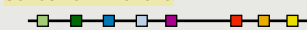
Dès 1984, l'équipe de Gehring mit en évidence l'existence de l'homéoboîte non seulement dans d'autres insectes que la drosophile, mais aussi chez la souris et l'homme. Il s'avéra donc que les mêmes gènes du développement se retrouvaient dans des groupes d'animaux très divers et

que, par conséquent, ils avaient dû jouer un rôle essentiel dans l'évolution des plans d'organisation. La voie était alors ouverte pour une vaste synthèse entre génétique du développement et sciences de l'évolution.

Depuis lors, l'évo-dévo constitue l'un des champs de recherches les plus actifs dans les sciences de la vie. Elle permet de comprendre comment des modifications survenues dans les mécanismes du développement ont été à l'origine de changements évolutifs majeurs : par exemple comment des organismes composés de segments quasi identiques ont évolué en des animaux aux segments très différenciés, tels que les insectes ; ou comment, à la suite d'une inversion de l'axe dorso-ventral, la chaîne nerveuse ventrale des arthropodes s'est retrouvée en position dorsale chez les vertébrés. De nombreuses questions anciennes en zoologie évolutive, telle l'origine des membres ou des organes visuels, ont pu être réexaminées à la lumière de cette nouvelle approche.



Gènes de la mouche



Gènes humains



LES DIFFÉRENTS GÈNES HOMÉOTIQUES (au centre, en couleur) forment des complexes que l'on retrouve chez la plupart des animaux. Ils s'expriment de façon similaire dans toutes les espèces, le long de l'axe du corps, et dans le même ordre que celui de leur position sur le chromosome.

Koltsov de Moscou, Boris Astaurov et Elizaveta Balkashina, découvrirent au milieu des années 1920 deux nouvelles mutations produisant des remplacements d'organes : *tetraptera* (« quatre ailes », en grec), qui présentait un phénotype très proche de *bithorax*, et *aristapedia*, qui provoquait la transformation de la partie distale de l'antenne (l'« arista ») en une structure ressemblant à la partie distale d'une patte. Ces découvertes furent présentées dans deux articles parus en 1929 dans une revue allemande. Les deux Russes y exposaient les résultats d'expériences de croisements similaires à celles qu'effectuaient les généticiens américains. Mais ils ne s'en tenaient pas là.

En premier lieu, ils appelaient « homéose » les anomalies observées, établissant ainsi un lien avec tous les cas décrits sous cette dénomination depuis Bateson. D'autre part, contrairement aux Américains, ils se demandaient comment agissaient ces gènes dont les mutations provoquaient une homéose. Balkashina, en particulier, étudia avec précision le développement des antennes chez des drosophiles *aristapedia* et le compara à celui d'antennes normales.

L'idée d'Elizaveta

Elle proposa un modèle où les gènes concernés perturbaient la chronologie du développement : selon elle, la manière dont se développait un disque imaginal – l'ébauche larvaire à partir de laquelle se forme un organe de l'insecte adulte – dépendait du moment auquel commençait ce développement. En effet, dans une drosophile normale, les disques imaginaires des pattes entament leur transformation en pattes à un certain moment, ceux des antennes un peu plus tard. Or Balkashina montra que, chez une drosophile *aristapedia*, la différenciation des disques imaginaires des antennes était accélérée au point d'avoir lieu en même temps que celle des disques imaginaires des pattes : cela expliquait, d'après elle, qu'ils donnent eux aussi, chez ce mutant, des structures ressemblant à des pattes.

Bien sûr, la généticienne ignorait tout de la nature chimique des gènes et des modalités moléculaires de leur action, qui n'ont été élucidées qu'à partir des années 1950. Toutefois, dès 1929, elle tenta de comprendre leur fonctionnement, et utilisa pour cela l'homéose.

Balkashina et Astaurov virent aussi les implications des mutations homéotiques

Adapté avec la permission de Macmillan Publishers Ltd. [PEDIATRIC RESEARCH] (M. Mark et al., Homeobox Genes in Embryogenesis and Pathogenesis), © (1997)