

EN CHIFFRES

30 000

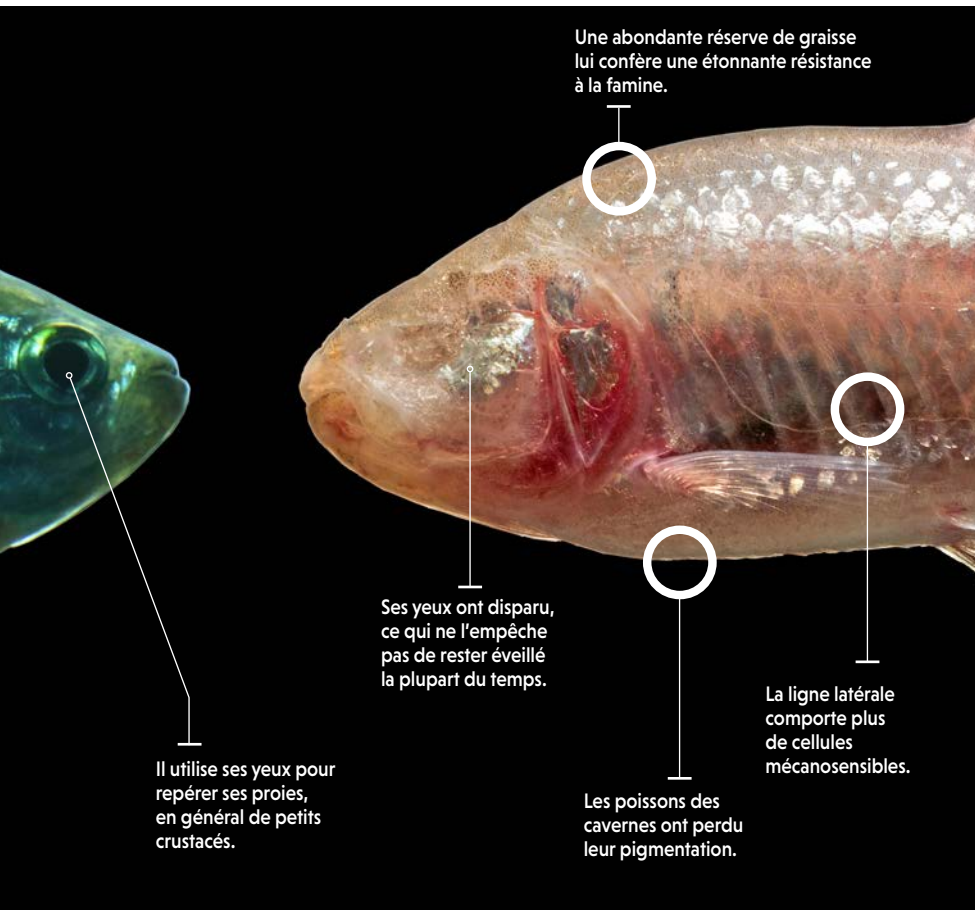
Les tétras mexicains auraient colonisé des grottes il y a environ 30 000 ans. Ils se seraient donc adaptés à leur nouvel habitat en très peu de temps, à l'échelle de l'évolution.

27 neurones

Le tétra mexicain cavernicole âgé de 24 heures compte 27 neurones à hypocretine, contre 17 chez le poisson de surface. Chez l'humain adulte, cette population de l'hypothalamus est elle aussi petite : 10 000 à 20 000 neurones sur les quelque 100 milliards que compte le cerveau.

100

Les neurones à neuropeptide Y sont à peine plus nombreux que ceux à hypocretine : 100 chez le poisson cavernicole âgé de 84 heures, soit deux fois plus que chez le poisson de surface.



l'exception du quadrant ventral de la rétine, réduit ou absent. Puis, tout à coup, chez l'embryon âgé de un jour, le cristallin se détruit par une apoptose (mort cellulaire) qui déclenche la dégénérescence complète et progressive de l'œil.

Pour en chercher l'explication, les biologistes ont comparé les expressions de certains gènes majeurs de développement chez les embryons des deux morphes. Ils ont ainsi montré que, d'une part, le gène *Shh* s'exprime un peu plus vers l'avant de l'embryon chez le morphe cavernicole. D'autre part, le gène *Fgf8*, qui interagit avec la protéine *Shh*, s'exprime deux heures plus tôt chez les embryons de poissons cavernicoles.

Ce sont ces légers décalages spatio-temporels qui entraînent la réduction de la taille de la rétine, avec la disparition du quadrant ventral. De plus, c'est le changement du territoire d'expression de *Shh* qui déclenche l'apoptose du cristallin. Enfin, en modulant l'expression de ces deux gènes, les chercheurs ont réussi à restaurer la taille de la rétine chez les poissons cavernicoles. Les cellules étaient donc bien quelque part, mais où ? En fait, comme l'ont aussi montré Sylvie Rétaux et ses collègues, le décalage spatiotemporel des gènes de développement déplace les cellules du quadrant ventral de la rétine vers une région du cerveau, l'hypothalamus, laquelle devient donc plus importante chez le poisson cavernicole. ➤

commencent à dessiner est plus que surprenante.

UNE DESTRUCTION PROGRAMMÉE

C'est en enquêtant sur la disparition de l'œil du tétra cavernicole que l'équipe de Sylvie Rétaux, à l'institut des neurosciences Paris-Saclay, à Gif-sur-Yvette, a peu à peu reconstitué tout un pan de cette histoire. Tout d'abord, en 2011, l'équipe a mis en évidence le mécanisme par lequel l'œil du tétra cavernicole a régressé. Intuitivement, on s'attendrait à ce qu'il ne se construise pas lors de l'embryogenèse. Pourtant, l'organe se développe normalement chez l'embryon précoce, à



Tétra mexicain
(*Astyanax mexicanus*)
Taille maximale : 12 cm

➤ Cette redistribution des cellules éclaire d'un jour nouveau le développement d'un système visuel chez un animal aveugle à l'âge adulte. Ce n'est pas une question de tout ou rien, mais de cohérence générale du développement du système nerveux central. L'œil et le cerveau ne se développent pas indépendamment l'un de l'autre. L'ensemble neuronal doit se construire précocement pour que l'animal ait un système nerveux fonctionnel. Ce n'est que devenu autonome, toute structuration embryologique terminée, que l'œil peut être résorbé sans dommage collatéral. Ainsi s'explique le paradoxe d'un animal aveugle qui présente toujours le programme de fabrication de l'œil.

DE LA RÉTINE À L'HYPOTHALAMUS

Que deviennent les cellules intégrées à l'hypothalamus? Cette question est primordiale, car l'hypothalamus est un centre nerveux qui, en intégrant les signaux centraux et périphériques, se comporte comme une plaque tournante. Il libère des messagers chimiques contrôlant des comportements tels que l'activité locomotrice, les cycles sommeil-éveil, la prise de nourriture... c'est-à-dire les comportements originaux des poissons cavernicoles. Chez la souris, ces comportements sont sous le contrôle de populations adjacentes de neurones de l'hypothalamus, qui sécrètent différents neuropeptides. Tout récemment, l'équipe de Sylvie Rétaux est donc partie en quête de telles populations chez les deux morphes de tétra. Les résultats les plus impressionnants concernent les neurones à hypocretine et à neuropeptide Y.

L'hypocretine est un neurotransmetteur produit par une population très restreinte de neurones de l'hypothalamus. Elle stimule l'appétit et l'état d'éveil. Le neuropeptide Y, quant à lui, stimule la prise de nourriture et, par conséquent, favorise l'adiposité. Or les neurones à hypocretine et à neuropeptide Y se sont révélés plus nombreux chez les poissons cavernicoles – lesquels mangent plus, dorment moins et sont plus gras que les poissons de surface. Ainsi, les anciennes cellules rétiniennes sont devenues des neurones sécréteurs de l'hypothalamus, lesquels ont favorisé des changements de comportement – comme si la disparition des yeux du tétra n'avait été qu'un dommage collatéral de la réorientation des cellules de la rétine vers l'hypothalamus.

Par ailleurs, les tétras ont dû acquiescer assez rapidement ces modifications.

DIABÉTIQUES, MAIS EN BONNE SANTÉ

Les tétras mexicains cavernicoles sont diabétiques. Leur glycémie est près du double de celle des poissons de surface et ils présentent une forte résistance à l'insuline : l'hormone se fixe moins sur son récepteur à cause d'une mutation ponctuelle sur ce dernier. C'est ce qu'ont montré Misty Riddle, de l'université Harvard, et ses collègues, en 2018. Or une telle mutation est bien connue en génétique humaine, car elle est à l'origine du syndrome de Rabson-Mendenhall, une forme très sévère de diabète. Chez l'humain, une telle déficience entraîne des désordres importants, tels que des difformités de la face et des anomalies de la peau. De plus, l'hyperglycémie entraîne une fixation de sucres sur les protéines, avec pour conséquence un vieillissement accéléré des tissus. Le tétra cavernicole, lui, semble très bien s'accommoder de cette mutation. Son espérance de vie est identique à celle des poissons de surface, et la mutation lui conférerait même des réserves de graisse plus abondantes. Explorer les mécanismes compensateurs qui ont gommé ses effets délétères aidera probablement à comprendre toutes les facettes de la maladie humaine.

POISSON DES CAVERNES



POISSON DE SURFACE



C'est ce que suggère une autre étude récente menée par Didier Casane, de l'université Paris-Saclay, et Sylvie Rétaux. Modélisations élaborées à l'appui, les biologistes plaident pour une colonisation des cavernes il y a 30 000 ans environ, au Pléistocène. Soit bien plus récente que les migrations vieilles de 8 et 3 millions d'années que suggérait en 2012 Joshua Gross, de l'université de Cincinnati, à partir d'informations géologiques et climatiques sur la formation des grottes karstiques, et de données génétiques partielles.

Or cette période de 30 000 ans est bien trop courte pour soutenir l'explication classique de l'évolution : des mutations ne peuvent survenir et être sélectionnées en un temps si bref. Plusieurs variants génétiques de tétras mexicains devaient donc préexister dans les eaux de surface, dont certains ont été sélectionnés dans les cavernes. Ainsi, des changements anatomiques, physiologiques et comportementaux majeurs peuvent être obtenus très rapidement, en quelques dizaines de milliers d'années... ■

BIBLIOGRAPHIE

A. Alié et al., **Developmental evolution of the forebrain in cavefish, from natural variations in neuropeptides to behavior**, *eLife*, vol. 7, article e32808, 2018.

J. Furney et al., **Evidence for late Pleistocene origin of *Astyanax mexicanus* cavefish**, *BMC Evol. Biol.*, vol. 18, article 43, 2018.

M. Riddle et al., **Insulin resistance in cavefish as an adaptation to a nutrient-limited environment**, *Nature*, vol. 555, pp. 647-651, 2018.

J. B. Gross, **The complex origin of *Astyanax* cavefish**, *BMC Evol. Biol.*, vol. 12, article 105, 2012.