

> similaires. Dans le cas des chimpanzés et des humains, par exemple, les génomes sont identiques à 99% dans la minuscule portion (moins de 1% du génome) qui porte les instructions nécessaires à la production des protéines – l'ADN codant. Et ils le sont à 96% dans le reste du génome – l'ADN non codant.

Nous nous sommes intéressés à cette région non codante de l'ADN, considérée dans le passé comme de l'ADN «poubelle». On sait désormais qu'elle est truffée d'interrupteurs qui activent ou désactivent les gènes. Le rôle de ces interrupteurs est crucial. Bien que la quasi-totalité des cellules du corps humain contiennent les mêmes 20000 gènes, ceux-ci ne sont pas tous actifs partout ni en permanence. Seuls certains gènes sont nécessaires au développement du cerveau, par exemple, et d'autres à la croissance des os ou des cheveux. Puisque les chimpanzés et les humains, en dépit de leurs différences, ont la même structure de base, il n'est pas surprenant que les régions non codantes de leur ADN soient aussi similaires.

500 SÉQUENCES PERDUES

Mais c'étaient les différences au sein de ces régions qui nous intéressaient. Plus précisément, notre objectif était de trouver des séquences qui avaient été préservées au cours de l'évolution chez de nombreuses espèces (signe de l'importance de ces séquences), mais n'étaient plus présentes chez l'humain. À cette fin, nos collaborateurs en génomique ont comparé les génomes de chimpanzés, de macaques et de souris. Ils ont repéré des centaines de fragments d'ADN presque identiques entre les trois espèces. L'étape suivante consistait à parcourir cette liste afin de trouver quels fragments n'existaient pas dans le génome humain et avaient donc été perdus quelque temps après la séparation de notre lignée et de celle du chimpanzé. Nous en avons trouvé plus de 500.

Lesquels étudier? Puisque nous voulions trouver des interrupteurs impliqués dans le développement des mammifères, nous nous

sommes concentrés sur les pertes près de gènes ayant des rôles connus dans ce processus. L'un de mes collègues, Alex Pollen, alors doctorant, s'est intéressé à une séquence perdue près d'un gène qui régule la synthèse des neurones. Vahan Indjeian, alors chercheur en postdoctorat dans le laboratoire, s'est quant à lui penché sur une autre à proximité d'un gène impliqué dans la formation du squelette.

Pour ma part, en raison de mon intérêt pour l'évolution des différences anatomiques entre mâles et femelles, je me suis focalisé sur une séquence disparue près du gène du récepteur des androgènes. Les androgènes telle la testostérone sont des hormones nécessaires au développement des caractères masculins. Synthétisés dans les testicules, ils circulent ensuite dans le sang. En réponse à ces

1

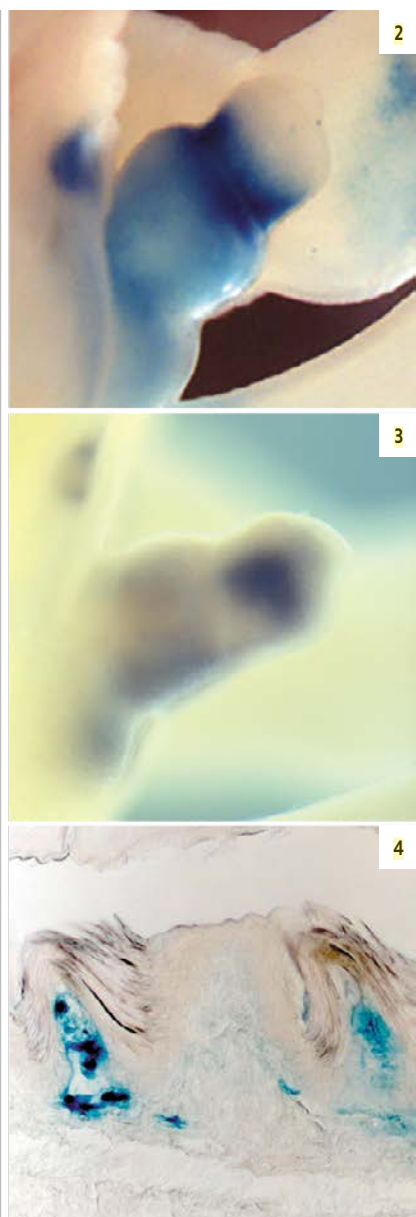


© Philip L. Reno

LE TEST DE LA SOURIS BLEUE

Pour savoir si une séquence d'ADN proche d'un gène codant un récepteur d'hormones sexuelles était bien un activateur, les chercheurs ont injecté la séquence dans des embryons de souris après l'avoir attachée à un gène qui colore la cellule en bleu s'il est activé. La coloration bleue est apparue dans des zones qui se développent ensuite en moustaches sensorielles et autres follicules pileux (1), ainsi que dans des cellules qui deviennent le pénis ou le clitoris et les glandes mammaires (2). Or c'est aussi dans cette région qu'est produit le récepteur hormonal, ce qui est compatible avec l'idée que la séquence serait un activateur du récepteur (3). Chez les souris mâles adultes, l'interrupteur est particulièrement actif dans les cellules formant les épines du pénis (4).

Le cerveau humain est bien plus volumineux que celui du chimpanzé : 1400 contre 400 cm³



messagers, les cellules qui produisent des récepteurs des androgènes suivent alors un schéma de développement masculin : formation d'un pénis au lieu d'un clitoris, par exemple, ou, plus tard dans la vie, apparition de barbe et élargissement du larynx lié à une voix plus grave.

Avant toute chose, nous devions vérifier si les fragments perdus d'ADN contenaient réellement des interrupteurs. Nous les avons donc extraits de l'ADN du chimpanzé et de la souris afin de les associer à un gène particulier qui colore les cellules en bleu quand il est activé. L'association était telle que si les séquences d'ADN testées contenaient bien des activateurs, ceux-ci activeraient le gène qui colore les cellules.

Nous avons ensuite injecté ces assemblages dans des ovules fécondés de souris et avons observé le développement des embryons. Si certaines parties des embryons devenaient bleues durant le développement, nous aurions alors une preuve de la présence d'un interrupteur fonctionnel. Nous saurions aussi dans quels tissus cet interrupteur agit et à quel stade du développement.

Les résultats avec le fragment d'ADN perdu près du gène du récepteur des androgènes furent enthousiasmants : ils suggéraient que j'étais réellement en présence d'un interrupteur de ce récepteur, que les humains auraient perdu au cours de l'évolution. Dans les embryons de souris, le tubercule génital (qui se développe en clitoris ou en pénis) était teinté en bleu, tout comme les glandes mammaires en développement et les zones sur le museau de la souris où se trouvent les moustaches sensorielles appelées vibrisses. Tous ces tissus sont connus pour produire des récepteurs des androgènes sensibles à la testostérone.

En observant de plus près, j'ai remarqué que les touches de bleu sur les organes génitaux

en développement étaient situées à des endroits où de petites épines se forment ultérieurement sur le pénis de la souris. Bien sûr, les hommes ne portent ni vibrisses ni épines sur leur pénis. Mais ces caractères se retrouvent chez nombre de mammifères, y compris les souris, les singes et les chimpanzés. On sait également que, privés de testostérone, d'une part des rongeurs mâles ont des moustaches plus courtes et, d'autre part, des rongeurs et des primates ont un pénis sans épines. Et si, de même, les épines et les vibrisses avaient disparu chez les humains à la suite de la perte d'un interrupteur clé de l'ADN – perte qui aurait bloqué la fabrication du récepteur des androgènes dans les tissus ?

UN CERVEAU PLUS GROS GRÂCE À UN BOUT D'ADN DISPARU ?

Tandis que je poursuivais mes expériences, mes collègues étudiaient d'autres fragments perdus d'ADN et leurs résultats étaient tout aussi intrigants. Alex Pollen a constaté que son fragment activait un gène dont il était proche, dans des régions précises du cerveau en développement. Or ce gène joue un rôle clé : il participe à la destruction des neurones produits en excès lors du développement embryonnaire. Le cerveau humain est bien plus volumineux que celui du chimpanzé : 1400 centimètres cubes contre 400. La perte de cet interrupteur aurait-elle contribué à cette évolution en supprimant les freins de la croissance neuronale ?

De même, Vahan Indjeian a constaté que son interrupteur activait un gène impliqué dans la croissance des membres postérieurs et en particulier des orteils. Or quatre des orteils humains sont plus courts que chez les singes et les souris, ce qui facilite la marche debout.

Il est aisé d'imaginer comment ces deux interrupteurs cérébraux et osseux s'intègrent dans le modèle de l'évolution humaine. Leur perte semble liée à des caractéristiques de l'espèce humaine : la bipédie et un cerveau plus développé. On comprend aussi sans difficulté pourquoi la perte des moustaches sensorielles n'a pas désavantagé les humains : ceux-ci ne fouillent plus dans le noir à l'aide de leur museau pour chercher de la nourriture ou capturer une proie, mais utilisent leurs mains en plein jour. Toutefois, on ne sait pas pour autant pourquoi la perte de vibrisses a été sélectionnée au cours de l'évolution.

L'intérêt de la perte des épines péniennes est moins intuitif, mais il s'inscrit tout aussi bien dans l'histoire adaptative de notre espèce. Cette disparition ferait partie d'une série de changements qui ont eu des effets de grande ampleur sur notre histoire évolutive. L'ensemble de ces événements ont modifié la façon dont nous nous accouplons, l'apparence