

Denis Duboule

Collège de France
Chaire: *Evolution des Génomes et Développement*
Denis.Duboule@college-de-france.fr



 @Duboule
@CdF1530



Denis Duboule

Collège de France
Chaire: *Evolution des Génomes et Développement*
Denis.Duboule@college-de-france.fr

2017-2018
*Evolution et Développement (Evo-Dévo):
Une histoire, quelques principes et
des exemples actuels*

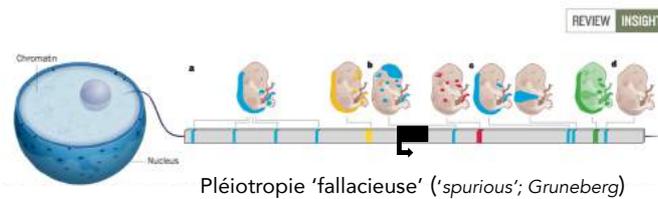
Cours 5
4 avril 2018

Trois concepts essentiels associés à l'Evo-Dévo



1. Pléiotropie et multifonctionnalité
2. Néofonctionalisation
3. Contrainte (sélection) interne

Multifonctionnalité et Pléiotropie



*Complexification des structures géniques
(isoformes, épissages..)

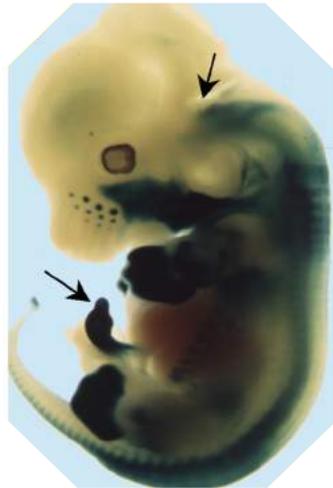
**#Diversification des fonctions géniques
(pléiotropie, multifonctionnalité..)**

*Complexification des *GRNs et de leurs interactions

Multi-fonctionnalité des gènes du développement



Un domaine d'expression 'ancestral' et des régulations additionnelles 'recrutées' (co-optées) au fil de l'évolution d'innovations structurelles (archéologie des régulations, régulations 'fossiles', récapitulation..)



Système nerveux, intestins..	Procordés (ca. -500 mio)
↓	
Mains et pieds	Tétrapodes (ca. -380 mio)
↓	
Follicules des poils et moustaches	Mammifères (ca. -180 mio)

Système utilisant un gène *lacZ* inséré dans le locus d'un gène architecte

Souris 'knock in'

Multifonctionnalité et Pléiotropie



Les 'paysages de régulations' (2003): 'Avantages' et 'risques'

*Des variations dans des enhancers permettent des changements 'ciblés'

*Des variations dans les gènes induisent des changements multiples...

Multifonctionnalité observée préférentiellement chez les animaux vertébrés...

**Pourquoi (Evo)?
Avantage adaptatif, sélectif?**

La pléiotropie permet d'augmenter les fonctionnalités d'un gène et ainsi d'accompagner l'émergence d'innovations morphologiques, anatomiques ou physiologiques sans faire appel à la production d'un gène *de novo*

Multi-fonctionnalité et Pléiotropie

Les 'paysages de régulations' (2003):

Multi-fonctionnalité observée préférentiellement chez les animaux vertébrés...

Comment (Dévo)?
Mécanisme d'évolution des enhanceurs?
Pourquoi en groupes (paysages)?
Pourquoi les vertébrés?

REVIEW INSIGHT

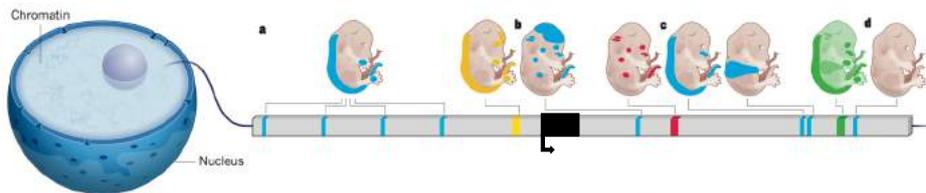
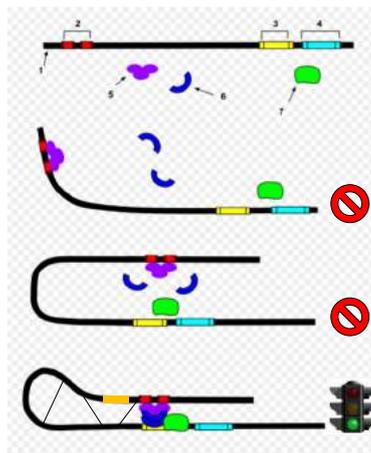


Figure 2 | The mammalian regulatory jungle.
 Modifié de: de Laat and Duboule, 2013 Nature

Evolution (accumulation) de nouveaux 'enhancers'



Hi-Jacking d'une configuration qui existe déjà, quelque part

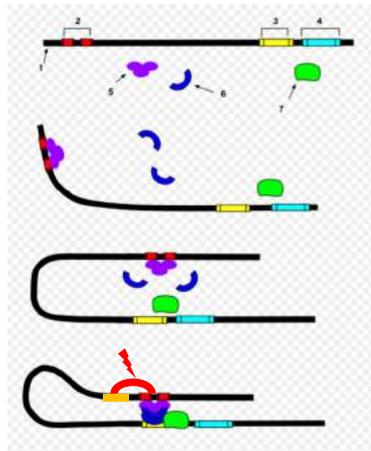
Structure 'active', contacts renforcés, facilités...
Boucle (loop) favorise les 'tentatives'

Wikipedia/enhancers

Jon Chellf - Own work

Seen here is an enhancer diagram. Within this DNA sequence, protein(s) known as transcription factor(s) bind to the enhancer and increases the activity of the promoter. 1. DNA 2. Enhancer 3. Promoter 4. Gene 5. Transcription Activator Protein 6. Mediator Protein 7. RNA Polymerase

Evolution (accumulation) de nouveaux 'enhancers'



Wikipedia/enhancers



Trade-off
(balance des 'intérêts')



← Danger d'interférence avec la régulation initiale...augmentant avec le nombre d'enhancers..

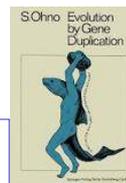
Jon Chellf - Own work

Seen here is an enhancer diagram. Within this DNA sequence, protein(s) known as transcription factor(s) bind to the enhancer and increases the activity of the promoter. 1. DNA 2. Enhancer 3. Promoter 4. Gene 5. Transcription Activator Protein 6. Mediator Protein 7. RNA Polymerase

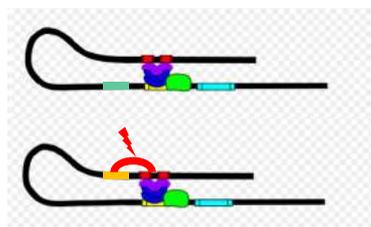
Evolution (accumulation) de nouveaux 'enhancers'

Susumu Ohno: Evolution by gene duplication (1970)

La duplication d'un locus génétique permet de développer de nouvelles fonctions et par conséquent, d'accompagner l'émergence d'innovations évolutives...



(1928-2000)



Wikipedia/enhancers

La duplication du locus génétique tamponne (absorbe) les effets potentiellement négatifs..

La redondance des fonctions permet des innovations de régulations...

Trois concepts essentiels liés à l'Evo-Dévo

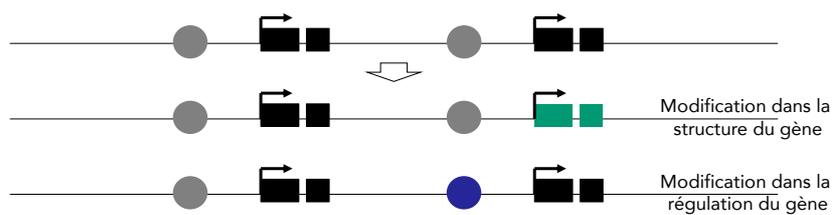


1. Pléiotropie et multifonctionnalité
2. Néofonctionnalisation
3. Contraintes (sélection) internes

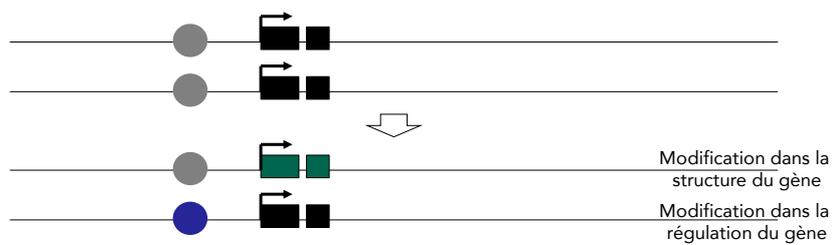
Duplications géniques comme source de nouveautés



*Duplications en-cis (horizontales)

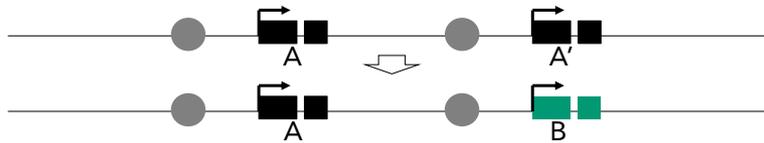


*Duplications en-trans (verticales)



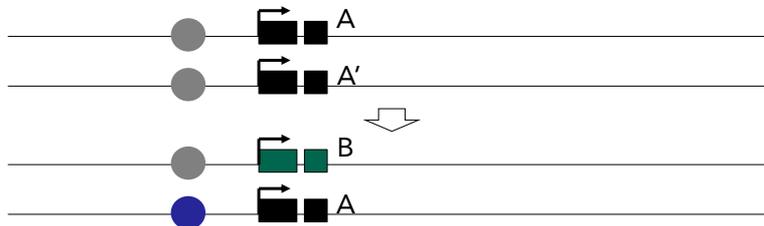
Duplications géniques comme source de nouveautés

*Duplications en-cis (horizontales)



Concept de **néofonctionalisation**

*Duplications en-trans (verticales)



Duplications géniques comme source de nouveautés

Susumu Ohno: *Evolution by gene duplication* (1970)

Hypothèse: Deux duplications à grandes échelles des génomes se sont passées au moment de l'origine des animaux vertébrés.

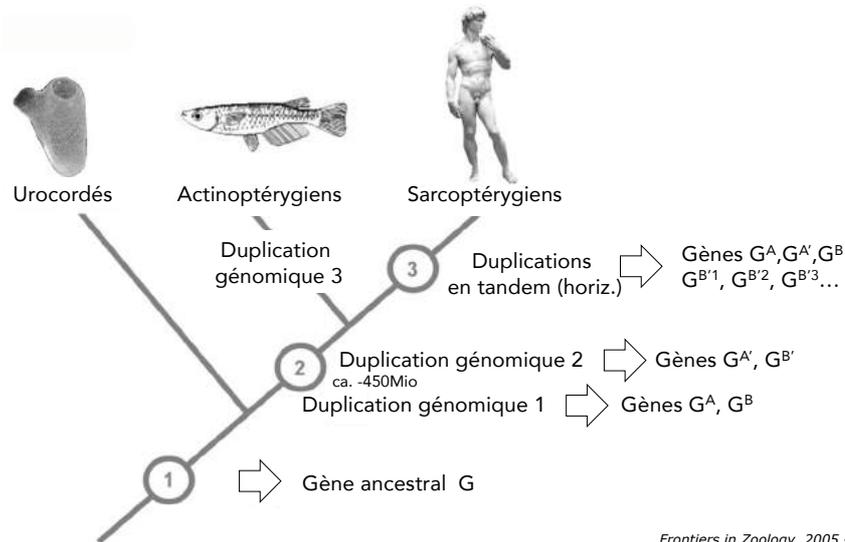


“Had evolution been entirely dependent upon natural selection, from a bacterium only numerous forms of bacteria would have emerged. The creation of metazoans, vertebrates and finally mammals from unicellular organisms would have been quite impossible, for such big leaps in evolution required the creation of new gene loci with previously non-existent functions”

‘...si la sélection naturelle seule avait agit, alors il n’existerait que des formes bactériennes.. Les grands sauts évolutifs (cambrien) n’auraient pas pu se produire car ils auraient nécessité la ‘création’ de gènes nouveaux qui n’avaient pas de fonctions pré-existantes..’

Duplications génomiques chez les vertébrés

Hypothèse '2R' (two rounds)



Duplications génomiques, ploïdie et innovations...

L'augmentation de la 'ploïdie' (n ; $2n$ étant la situation commune) soit par duplication génomique et réduction (téléostéens) soit par hybridation (allopolyploïdie) ne conduit pas **nécessairement** vers une complexification des organismes. Elle offre probablement une 'fenêtre de tir' ('*window of opportunities*') qui peut être ou ne pas être utilisée pour produire de la variation.

Xenopus laevis vs
Xenopus tropicalis

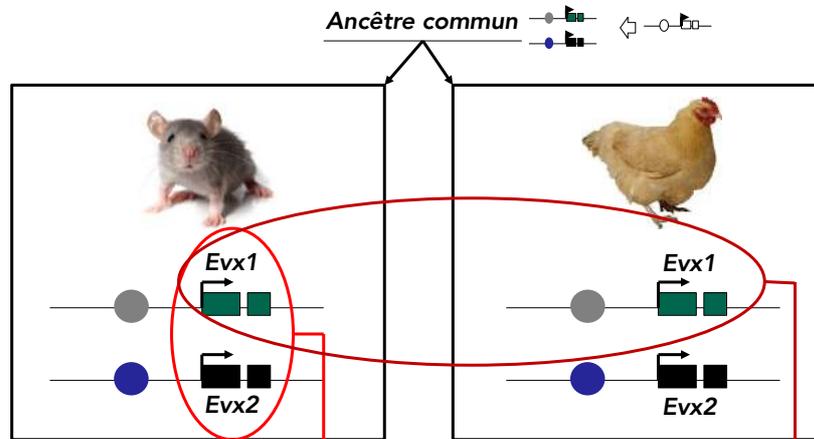


Tout est doublé..!
(allopolyploïdie,
conditions extérieures?)

	<i>X. laevis</i>	<i>X. tropicalis</i>
ploidy	allotetraploid	diploid
haploid	18 chromosomes	10 chromosomes
genome size	3.1×10^9 bp	1.7×10^9 bp
optimal temp	16-22°C	25-30°C
adult size	10 cm	4-5 cm
egg size	1-1.3 mm	0.7-0.8 mm
brood size	2000-3000+	500-2000
generation time	1-2 years	4 months

<http://www.xenbase.org/anatomy/intro.do>

Notions de 'paralogie' et d'orthologie'



*Gènes paralogues, relation de paralogie

Généralement simple..

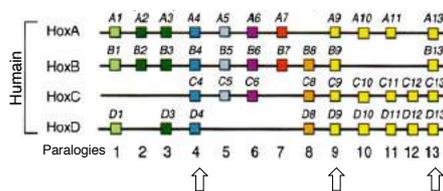
...parfois compliqué...

Gènes orthologues, relation d'orthologie

39 gènes Hox chez les mammifères, sur 4 chromosomes

Renaissance de l'hypothèse 2R (1985-1990)

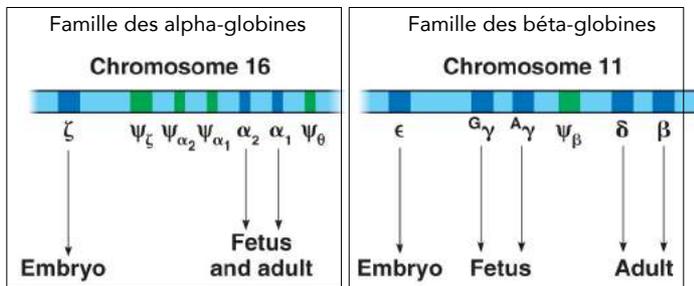
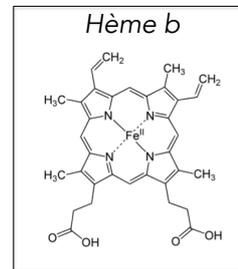
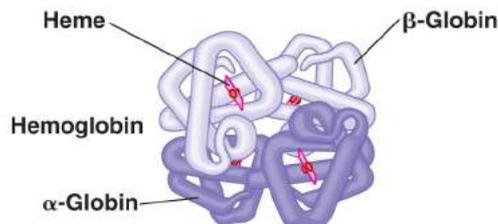
- *4 clusters de gènes Hox
- *13 groupes de **paralogie**
- *Seulement 3 groupes 'complets' (4, 9 et 13) ↑
- *Vraisemblablement A/B et C/D..



13 groupes de paralogie, donc 52 gènes possibles
 39 restant aujourd'hui (13 gènes perdus)
 (Hoxd12 absent chez les serpents -fonction dans les pattes-
 crétacé supérieur i.e. -100Mio...). Hoxc12 et les téguments...?

Ex. de duplications: les gènes de la globine (hémoglobine)

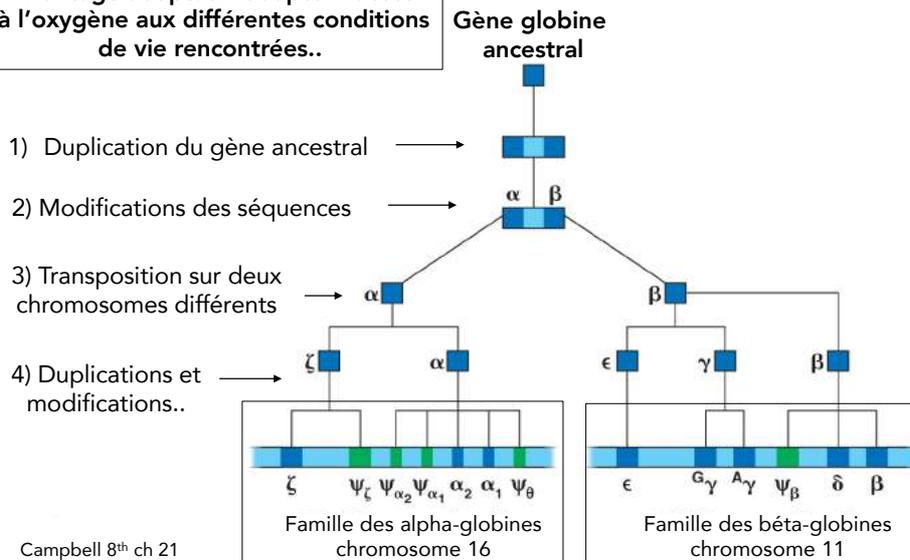
La famille des gènes globines chez les humains



Campbell 8th ch 21

Ex: les gènes de la globine (hémoglobine)

Avantage adaptatif: adapter l'accès à l'oxygène aux différentes conditions de vie rencontrées..



Campbell 8th ch 21

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Le plus complexe, le plus contraint..



*Complexification des structures géniques
(isoformes, épissages..)

*Diversification des fonctions géniques
(Pléiotropie, multifonctionnalité..)

*Complexification des *GRNs et de leurs interactions



Augmentation de la résistance à ces modifications
Emergence de **contraintes internes**

Trois concepts essentiels liés à l'Evo-Dévo



1. Pléiotropie et multifonctionnalité
2. Néo-fonctionnalisation
3. Contraintes (sélection) interne(s)

La 'sélection interne'



Lancelot Law Whyte
(1896-1972)

*Financier écossais et ingénieur industriel, intéressé par la physique, la philosophie et l'histoire des sciences (*Developmental selection*)

Internal Factors in Evolution (1968)

*Avant d'être soumis à la sélection naturelle (extérieur), les organismes sont soumis à une sélection des processus internes (tel mécanisme peut-il conduire à une forme stable qui –elle- sera exposée à la sélection naturelle ultérieurement?)

*Contraintes liées à la construction elle-même, et non pas au statut futur de l'objet construit (métaphore –faible- de l'architecture)

La 'sélection développementale'

Sélection pendant
le développement



Sélection 'interne'

Sélection sur
l'adulte

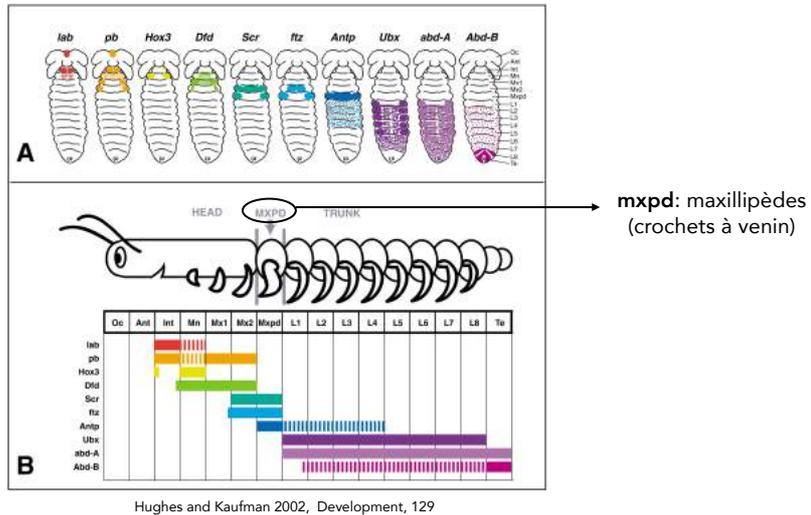


Sélection 'externe'

Association trop simpliste et incorrecte..
(développement extérieur, amphibiens...)
Continuum entre sélection interne et externe

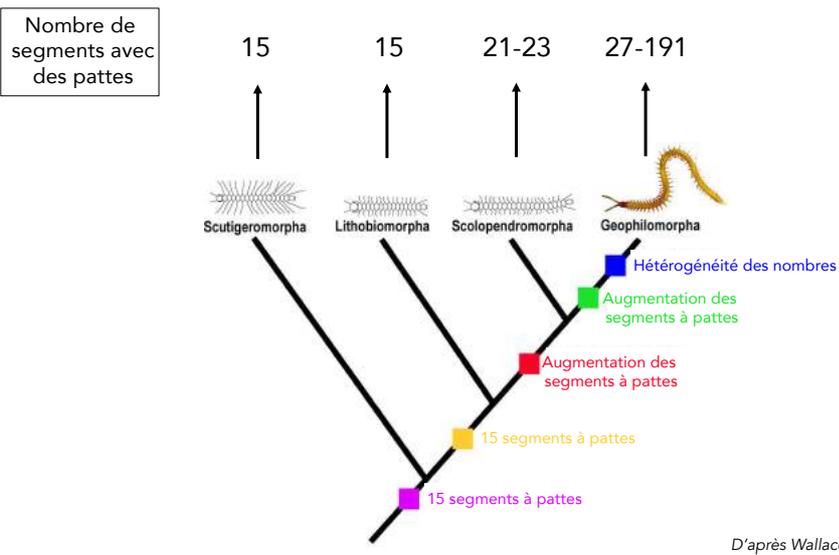
Segmentation chez les centipèdes (chilopodes, mille-pattes)

Un exemple curieux de 'contrainte interne'

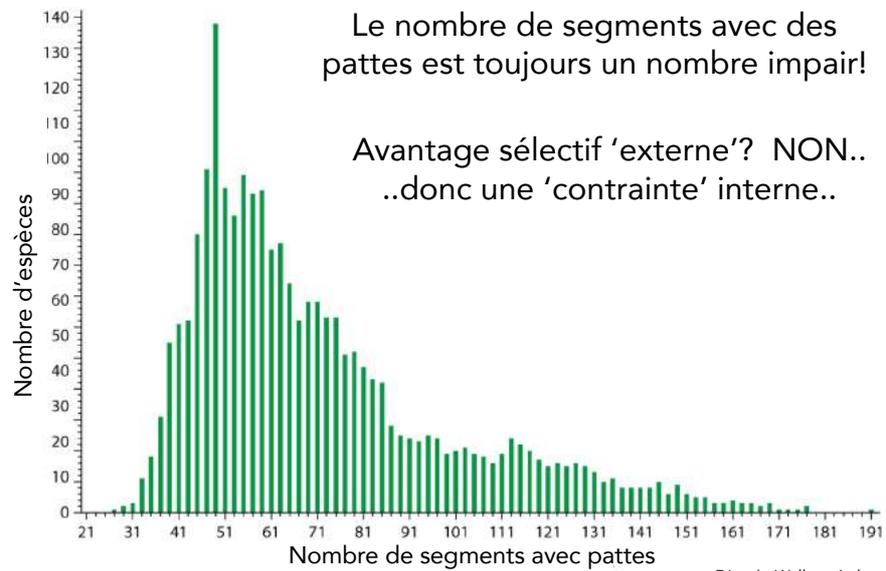


La classe des Chilopodes (centipèdes)

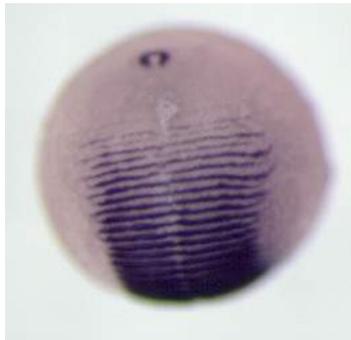
Arthropodes myriapodes (mille-pattes), plus de 3'000 espèces, 4 ordres majeurs



La classe des Chilopodes (geophilomorpha)



Contrainte liée au mécanisme de segmentation



En effet: si la segmentation finale dépend 1) d'une *première segmentation* puis 2) d'une *intercalation*, alors le nombre final de segments est impair..

...ou si la segmentation finale dépend 1) d'une *première segmentation* puis 2) d'une *division de chaque segment* et S1 porte des crochets à venin, alors le nombre final de segments est impair..

Contraintes et homologie; des notions cousines..



La notion même d'homologie' (au sens historique) implique l'idée de contraintes sous-jacentes..

C'est l'approche comparative de la morphologie et de l'anatomie, à la fois d'espèces fossiles et d'espèces vivantes, qui a conduit au concept central d'*homologie*.

Owen, 1847: Report on the archetype and homologies of the vertebrate skeleton
Meet.Br. Assoc. Adv. Sci. Rep., 16, 169-340.

Contraintes et homologie; des notions cousines..



La notion même d'homologie' (au sens historique) implique l'idée de contraintes sous-jacentes..

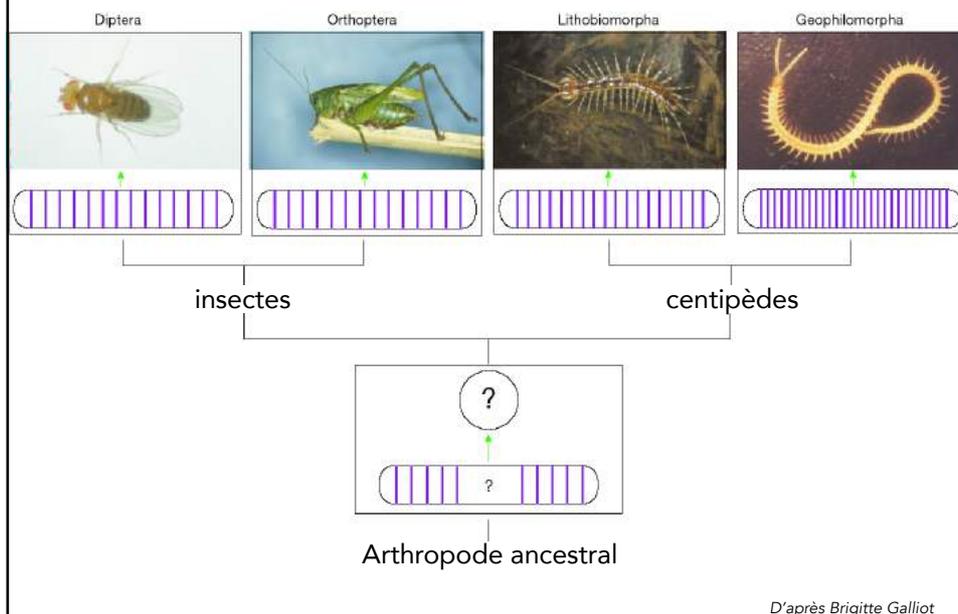
C'est l'approche comparative de la morphologie et de l'anatomie, à la fois d'espèces fossiles et d'espèces vivantes, qui a conduit au concept central d'*homologie*.

Des caractères sont *homologues* si ils sont partagés par une série d'espèces et présents dans le plus proche ancêtre commun de ces espèces.

Donc une notion différente de celles d'*analogie*, de *convergence* ou d'*évolution parallèle*..

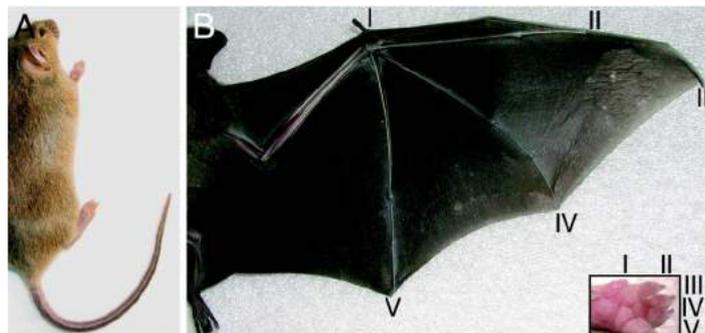
Un concept souvent mis à mal en Evo-Dévo car transféré parfois sans scrupule sur l'observation de domaines d'expressions géniques.. (inférences)

L'homologie



Reconsidération de la notion d'homologie'...

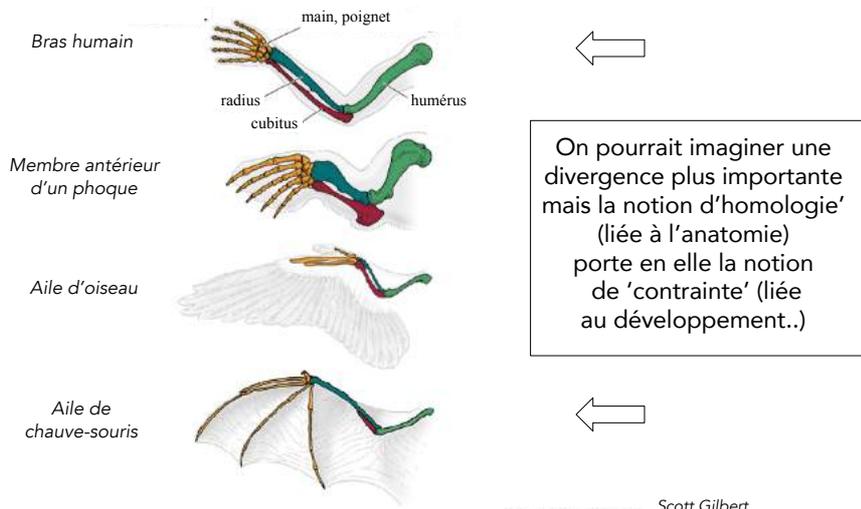
Les différences anatomiques apparaissent sur des schémas de base construits par des gènes identiques. Variations sur un thème donné.



Weatherbee, S. et al. 2006. PNAS USA. 103

Les membres antérieurs des souris et des chauves-souris sont des structures homologues, dont les bases génétiques sont identiques....Mais aussi: les chauves-souris auraient de meilleures ailes si elles n'étaient pas tenues de les faire selon les 'lois des mammifères'

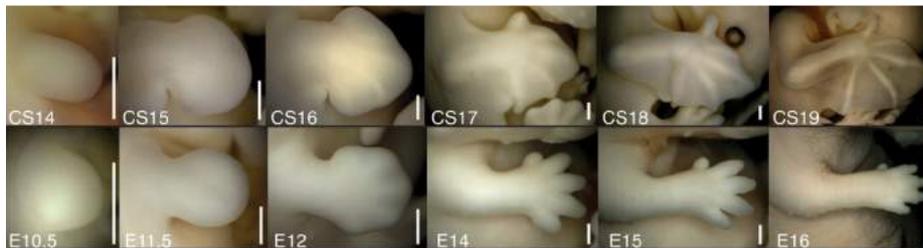
Reconsidération de la notion d'homologie'...



...par l'analyse du développement

Initialement, tous les embryons mammifères ont une palmature sur leurs membres précoces, maintenue chez la chauve-souris

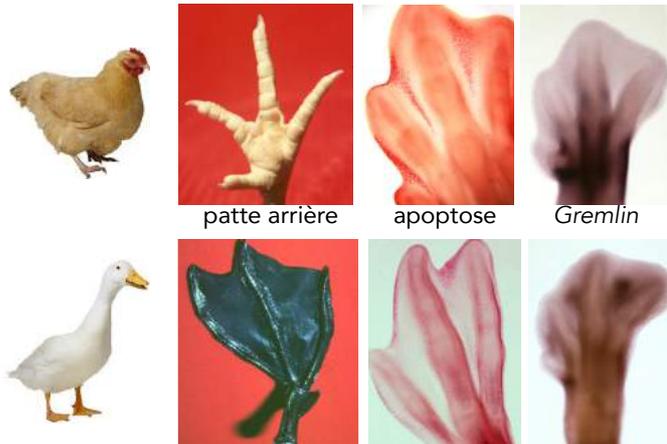
Chauve-souris



Souris

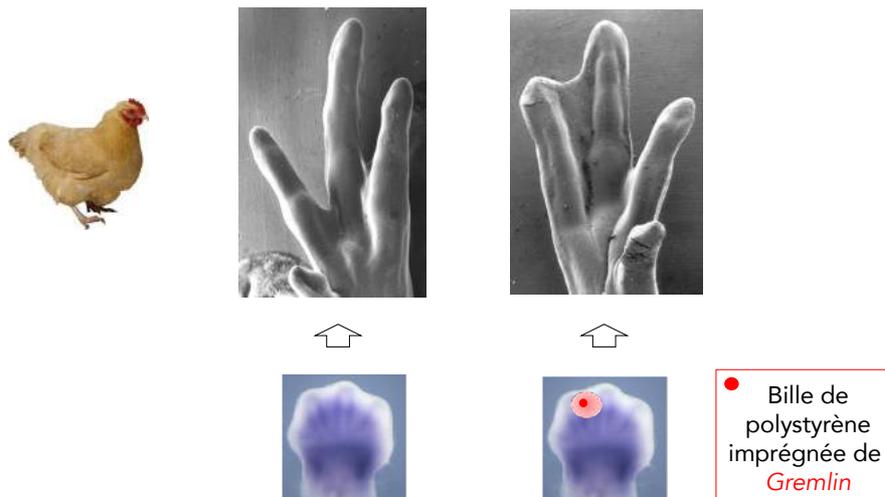
Membres antérieurs

Milieu terrestre ou aquatique...(modification hétérotopique)



Merino et al. Hurlé, 1999. *Dev. Biol.*

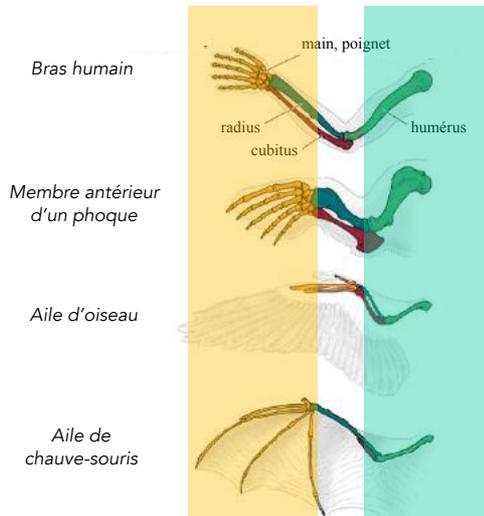
Milieu terrestre ou aquatique...(modification hétérotopique)



Merino et al. Hurlé, 1999. *Dev. Biol.*

Homologie et contrainte..

La notion même d'homologie' (au sens historique) implique l'idée de contraintes sous-jacentes..



Une base génétique commune assure la réalisation de structures homologies mais impose également les contraintes liées à ce plan de base.

Ces contraintes ne sont pas nécessairement de la même importance dans toutes les (sous-) structures

Des contraintes plus ou moins... contraintes

"Generally, it (..) is more definite and invariable in the anterior than in the posterior region, and in animals composed of few than in those composed of many segments. It is just as if Nature got tired of counting towards the tail end of a developing animal, and as if her arithmetic became uncertain when dealing with large numbers."

Edwin Goodrich (1913)

(...comme si la Nature était fatiguée de compter vers la fin (postérieure) d'un animal se développant, comme si son arithmétique devenait imprécise face à de grands nombres.. (-de segments-).

...mais!

Des 'déviation' aussi plus rostrales..

COLLÈGE DE FRANCE

Photos: ©DD

Les lamentins (ordre des sirenia): 'C6'



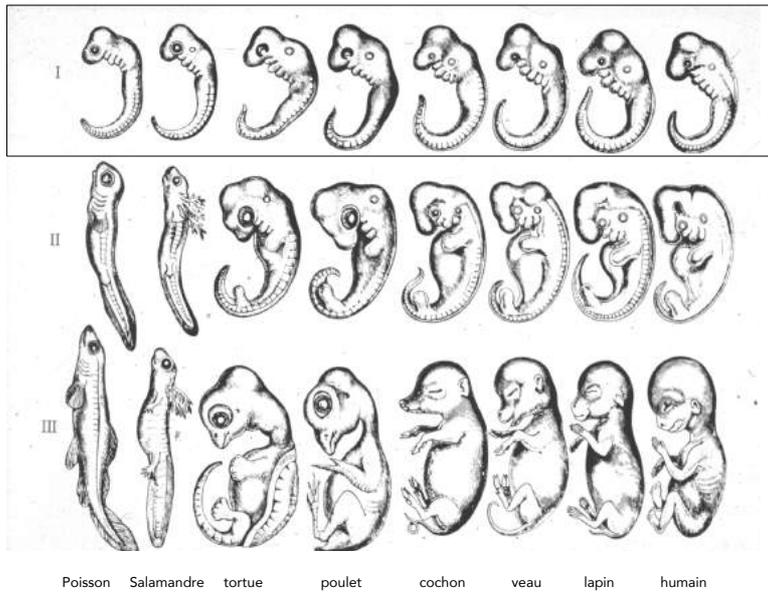
Les paresseux (Folivora)
Les édentés

De 'C6' (didactyles)
..à 'C9' (tridactyles)

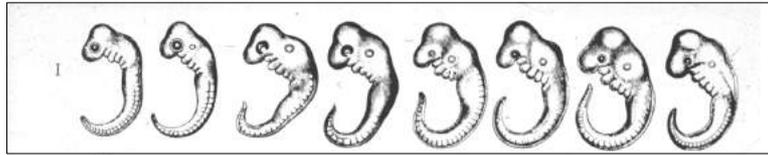


Les Pharyngulas de E. Haeckel (*Anthropogenie*; 1874)

COLLÈGE DE FRANCE

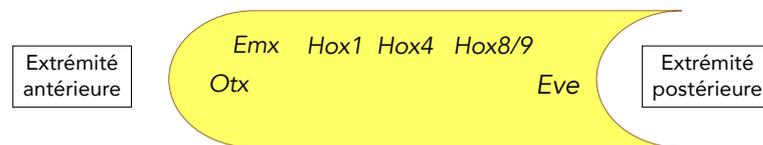


L'hypothèse du zootype (1993)



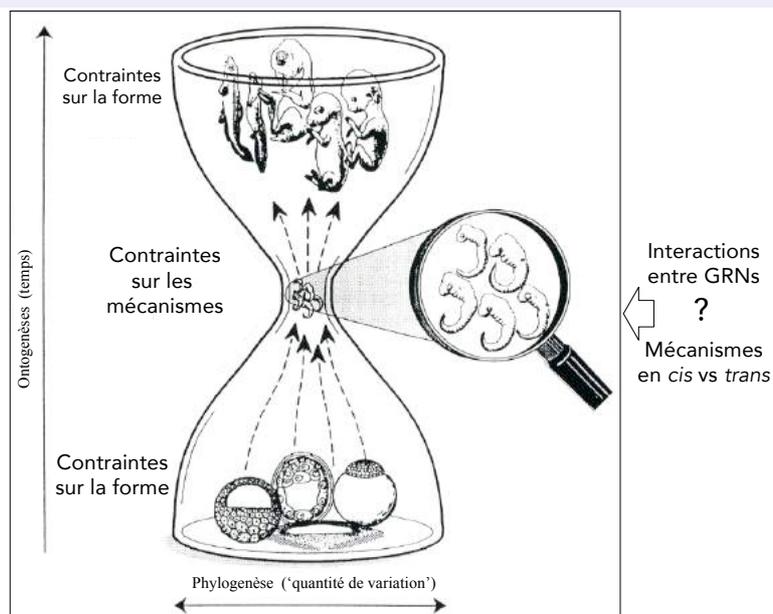
*Une représentation moléculaire de la tête, du tronc et de la partie postérieure commune à tous les animaux

*Cette représentation commune serait transitoire, présente seulement au cours du développement précoce (notion de stade phylotypique)



Slack JM et al. The zootype and the phylotypic stage. Nature 1993; 362:490-92.

Le sablier Phylotypique (1994) ('Developmental Hourglass')



Modifié de: Duboule, Development (1994)