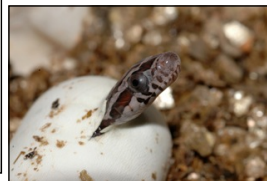



Denis Duboule

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



 @Duboule
@CdF1530



Denis Duboule

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

2017-2018
*Evolution et Développement (Evo-Dévo):
Conservation des gènes, changement des régulations*

*Cours 2
14 mars 2018*

Evo-Dévo: Les fondamentaux (rappel cours 1)



Trois des principaux piliers à l'origine de l'évo-dévo:

1. Une 'boite à outils' ('toolbox') relativement restreinte composée de facteurs de transcription et de facteurs paracrines présents chez tous les animaux et montrant de grandes similarités de séquences.
2. Ces facteurs de transcription et paracrine sont reliés par les mêmes voies de signalisations, selon des modalités et des principes conservés dans tout le royaume animal.
3. Ces gènes sont régulés par des **enhancers** multiples qui ont une grande modularité, de telle sorte que l'expression de ces gènes peut être modifiée de façon locale, intra- ou inter-spécifique.

Evo-Dévo: Les fondamentaux (rappel cours 1)



3. Ces gènes sont régulés par des enhancers multiples qui ont une grande modularité, de telle sorte que l'expression de ces gènes peut être modifiée de façon locale, intra- ou inter-spécifique.

Des 'paysages de régulations' (2003)

Importance des enhancers par rapport aux gènes eux-mêmes, évolution par modifications des régulations (King and Wilson, 1975)

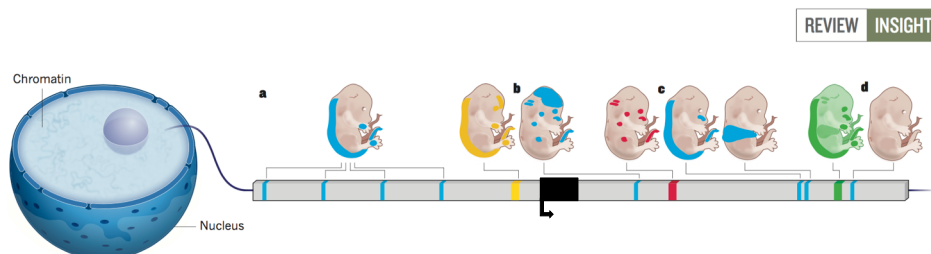


Figure 2 | The mammalian regulatory jungle.

Modifié de: de Laat and Duboule, 2013 Nature

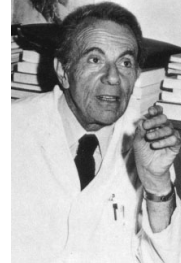
Evolution des régulations (rappel cours 1)



Allan Wilson



Mary-Claire King



François Jacob

Evolution at Two Levels in Humans and Chimpanzees

Their macromolecules are so alike that regulatory mutations may account for their biological differences.

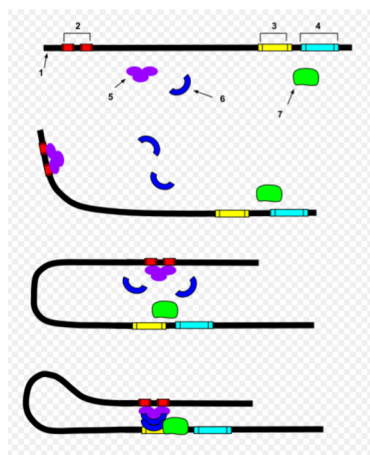
Mary-Claire King and A. C. Wilson

11 April 1975, Volume 188, Number 4184

SCIENCE

'C'est une question de régulation, pas de structure !'
Conférence de Berkeley sur le bricolage de l'évolution en 1977 (Science, 1977)

Régulations par les 'enhancers' (potentiateurs)



Wikipedia/enhancers

Enhancers: (W. Schaffner, 1981)

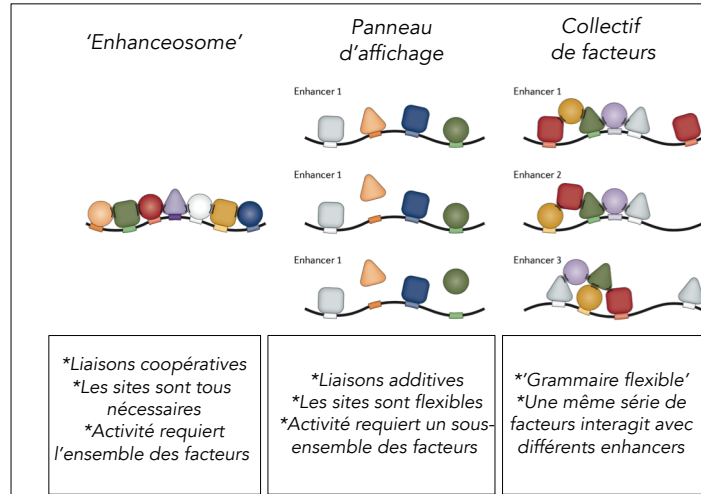
Banerji, J., Rusconi, S., and Schaffner, W. (1981). Expression of a β -globin gene is enhanced by remote SV40 DNA sequences. *Cell* 27, 299-308.

- *Séquence ADN
- *Augmente la transcription de gènes cibles
- *Agit à distance..
- *..indépendamment de son orientation et..
- *..indépendamment du promoteur..

Jon Cheff - 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

'Enhancers' comme sources de variations..



Une variation structurelle (protéine) peut entraîner une variation de régulation..

Modifié de: Spitz and Furlong, Nat. Rev. Genet. 2012

Détecter des enhancers et les valider

*Les enhancers laissent des traces dans la chromatine (modifications post-transcriptionnelles; méthyltransférase, acétyltransférase..)

*La chromatine montre des signes d'accessibilité' là où des facteurs lient des enhancers (hyper-sensibilité à la DNase I)

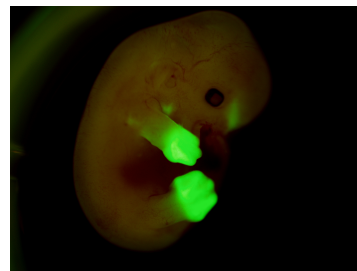
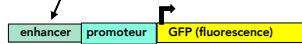
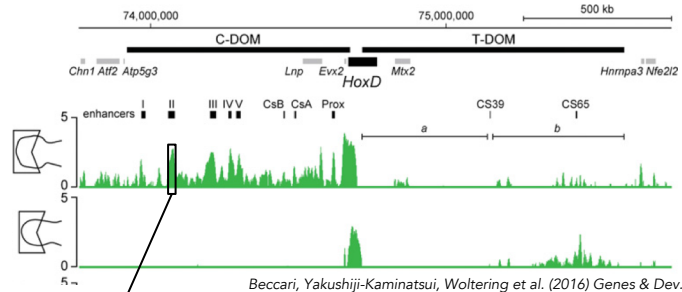
*Les enhancers fonctionnent par des contacts de proximité avec les promoteurs cibles. Utiliser les promoteurs pour examiner leurs contacts...(3C..)

Détecter des enhancers et les valider

Analyse d'une modification épigénétique de la chromatine:

H3K27ac
(acétylation de la lysine #27 des histones H3)

Construction d'un transgène 'reporter' avec un promoteur hétérogène et une protéine fluorescente



Chase Bolt, EPFL Lausanne

Types de variations dans les régulations

(d'après Wallace Arthur, 2004)

1. Changement dans le temps (hétérochronie)
2. Changement dans le 'lieu' (hétérotopie)
3. Changement dans la quantité (hétérométrie)
4. Changement dans le type (hétérotypie)

Types de variations dans les régulations



(d'après Wallace Arthur, 2004)

1. Changement dans le temps (hétérochronie)
2. Changement dans le 'lieu' (hétérotopie)
3. Changement dans la quantité (hétérométrie)
4. Changement dans le type (hétérotypie)

Types de variations dans les régulations



1. Changement dans le temps (hétérochronie)

*Hétérochronie 'générale', systémique, par laquelle l'embryon entier évolue dans une temporalité différente: *Pédomorbose* (S.J. Gould, *Ontogeny and Phylogeny*, 1977)

**Progenèse*: Accélération du développement

**Néoténie*: Ralentissement du développement

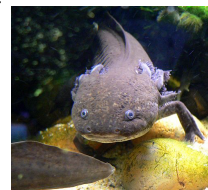


Paedophryne amauensis
7.5mm

Fam. *Microhylidae*
(new guinea, 2012)

Ambistoma mexicanum
Axolotl

(régénération..)



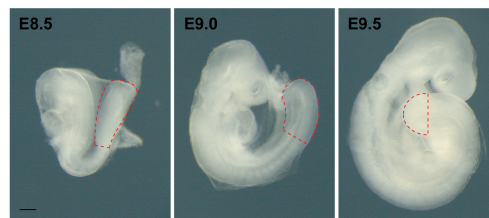
1. Changement dans le temps (hétérochronie)

*Hétérochronie 'générale', systémique, par laquelle l'embryon entier évolue dans une temporalité différente: *Pédomorphose* (S.J Gould, *Ontogeny and Phylogeny*)

*Hétérochronie 'relative', par laquelle les relations temporelles entre des mécanismes sont affectées, en réponse à des changements de régulations (réponse tardive, démarrage précoce...)

L'embryon des vertébrés progresse vers le 'postérieur'

Des 'segments' (métamères) sont rajoutés par la condensation de somites toutes les 60-120 minutes, de la partie rostrale vers la partie caudale



Le marquage des transitions morphologiques doit se faire dans une temporalité précise d'activations génétiques

Changements de régulations temporels (-chronie)

*Structures en segments

*Etablies dans le temps, de l\'antérieur vers le postérieur

*Horloge de segmentation

\tagma\'
\tagmose\'

L\'activation retardée du (des) gène(s) marquant la transition cervico-thoracique produit une tagmose
(gènes *Hox* du groupe 6? Burke et al., 1995)

From: Kmita and Duboule, Science, 2003

Types de variations dans les régulations

(d\'après Wallace Arthur, 2004)

1. Changement dans le temps (hétérochronie)
2. Changement dans le 'lieu' (hétérotopie)
3. Changement dans la quantité (hétérométrie)
4. Changement dans le type (hétérotypie)

Modularité des régulations; changements 'locaux' (-topie)



Epiplatys de mer (ancêtre):
Nageoire pelvienne transformée en épines (anti-prédateurs..)

Gasterosteus aculeatus

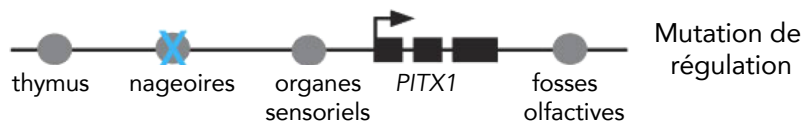


Epiplatys d'eau douce:
Absence de nageoire pelvienne (anti-parasites..)

Modularité des régulations; changements 'locaux' (-topie)



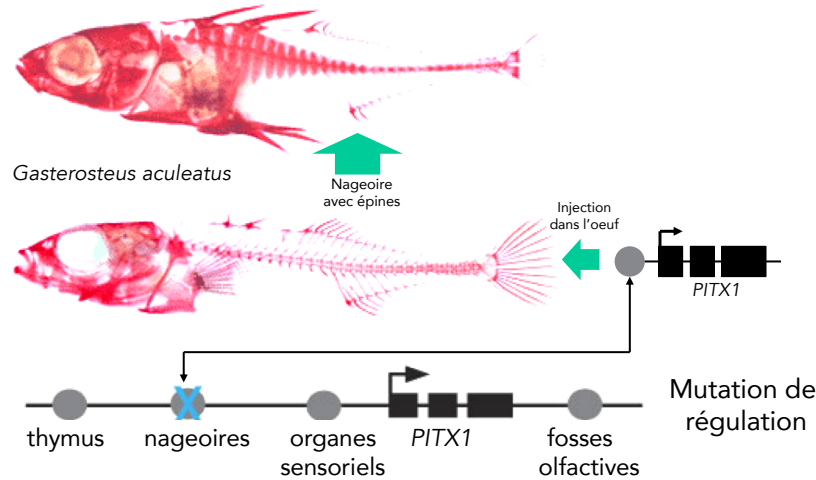
Gasterosteus aculeatus



La modularité des enhanceurs permet l'évolution de traits spécifiques sans compromettre la viabilité de l'animal (épiplatys à trois épines)

Shapiro et al... Kingsley, 2004 Nature

Modularité des régulations; changements 'locaux' (-topie)



L'expression ciblée de *Pitx1* dans l'épinoche d'eau douce (transgénèse) lui fait acquérir des nageoires pelviennes épineuses..

Laboratoire de David Kingsley, Stanford

Pitx1 est un gène important pour les tétrapodes

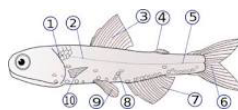
Causalité? Nageoire pelvienne perdue et, comme conséquence, l'enhancer 'nageoire' disparaît. Le réintroduction massive de *Pitx1* permet le réenclenchement de la chaîne d'évènements.. (nécessité de réintroduire l'enhancer au locus?)

Un gène spécifique aux membres postérieurs chez les mammifères..

RESEARCH ARTICLE

***Pitx1* directly modulates the core limb development program to implement hindlimb identity**

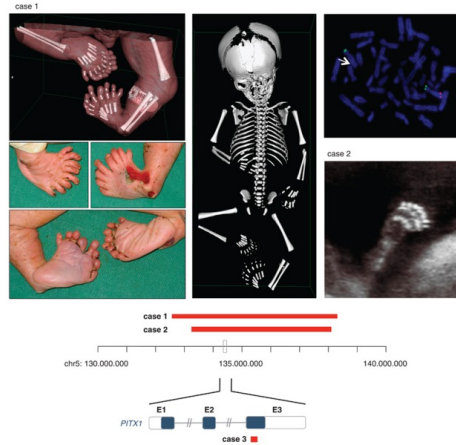
Stephen Nemeč, Maëva Luxey, Deepak Jain, Aurélie Huang Sung, Tomi Pastinen, Jacques Drouin, *Development* 2017 144: 3325-3335



https://fr.wikipedia.org/wiki/Nageoire_pelvienne

Pitx1 est un gène important pour les tétrapodes

Klopocki et al., (2012) *Eur. J. Hum. Genet.*



Haplo-insuffisances chez les humains conduisant à des malformations des membres postérieurs (toolbox..)

Post-mortem (mutations structurelles..)

Types de variations dans les régulations

(d'après Wallace Arthur, 2004)

1. Changement dans le temps (hétérochronie)
2. Changement dans le 'lieu' (hétérotopie)
3. Changement dans la quantité (hétérométrie)
4. Changement dans le type (hétérotypie)

Les Galapagos et les pinsons (gen. *Geospiza*) de Darwin (-métric)



Spéciation
allopatric

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

Campbell 8th ch 22

Les Galapagos et les pinsons de Darwin



(a) **Cactus-eater.** The long, sharp beak of the cactus ground finch (*Geospiza scandens*) helps it tear and eat cactus flowers and pulp.



(c) **Seed-eater.** The large ground finch (*Geospiza magnirostris*) has a large beak adapted for cracking seeds that fall from plants to the ground.



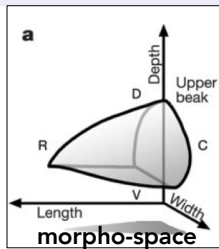
(b) **Insect-eater.** The green warbler finch (*Certhidea olivacea*) uses its narrow, pointed beak to grasp insects.

Campbell 8th ch 22

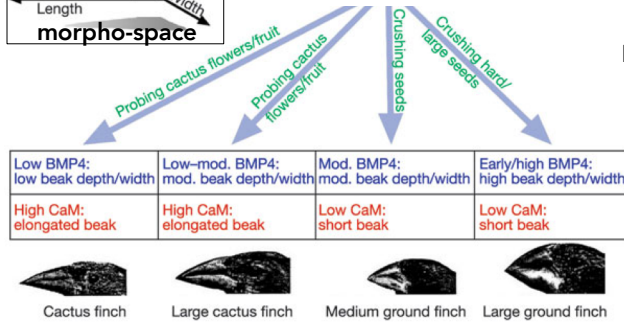
Critique de
l'adaptationisme
(Gould & Lewontin)
Panglosse

▲ **Figure 22.6 Beak variation in Galápagos finches.** The Galápagos Islands are home to more than a dozen species of closely related finches, some found only on a single island. The most striking differences among them are their beaks, which are adapted for specific diets.

Modularité des régulations; changements quantitatifs



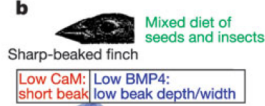
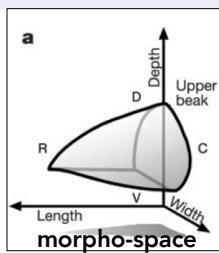
Abzhanov et al...Tabin, 2006 Nature



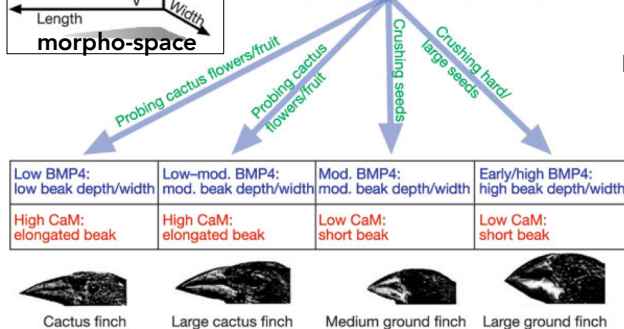
BMP4: 'Bone Morphogenetic Protein 4', membre de la famille des TGFbeta

Un changement de **quantités** de *Bmp4* et de *calmodulin* corrèle avec la forme du bec des pinsons des Galapagos (*Geospiza*)

Modularité des régulations; changements quantitatifs



Abzhanov et al...Tabin, 2006 Nature



Calmoduline: Protéine liant le Ca⁺ et impliquée dans de nombreux phénomènes cellulaires

BMP4: 'Bone Morphogenetic Protein 4', membre de la famille des TGFbeta

Critique de l'adaptationisme (Gould & Lewontin) Flèches Panglossiennes?

Un changement des **quantités** de *Bmp4* et de *calmodulin* corrèle avec les formes des becs des pinsons des Galapagos (*Geospiza*)