

*Denis Duboule*

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

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

**Cours 4**  
28 mars 2018

## Types de variations dans les régulations (rappel cours 3)



(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)**

## Changement hétérotypique (rappel cours 3)



<https://www.futura-sciences.com/planete/dossiers/zoologie-mouche-presente-monde-depuis-250-677/page/3/>

### Exemples:

#### 1) Pourquoi/comment les insectes n'ont-ils 'que' six pattes?

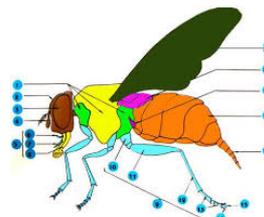
Le programme 'patte' est réprimé dans l'abdomen par le gène Ubx. Cette répression n'est pas observée chez d'autres arthropodes malgré la présence de la protéine UBX mais qui à une structure différente

#### 2) Pourquoi/comment les diptères n'ont-ils qu'une paire d'ailes (sur T2)?

Le programme 'aile' est réprimé sur T3 par Ubx et sur T1 par Scr. Chez les membracidae, le programme 'aile' est réalisé sur T1 malgré la présence de Scr dans sa forme répressive...

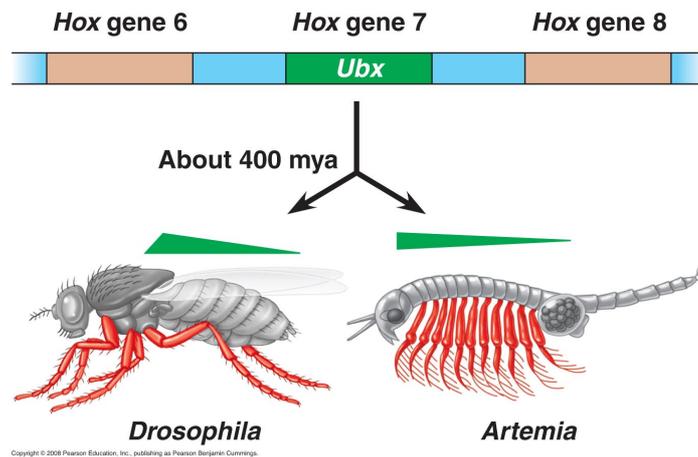


*Drosophila melanogaster*  
Diptera



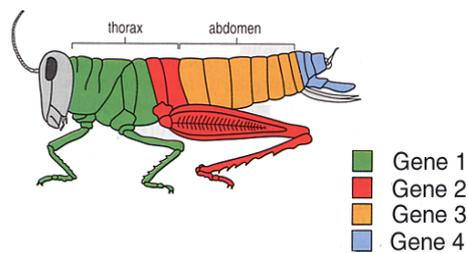
## Changement structurel et régulateur? (rappel cours 3)

Gènes orthologues, mêmes expressions mais effets différents de la protéine



Campbell 8<sup>th</sup> ch 25

## Gènes Hox et identification des segments (rappel cours 3)



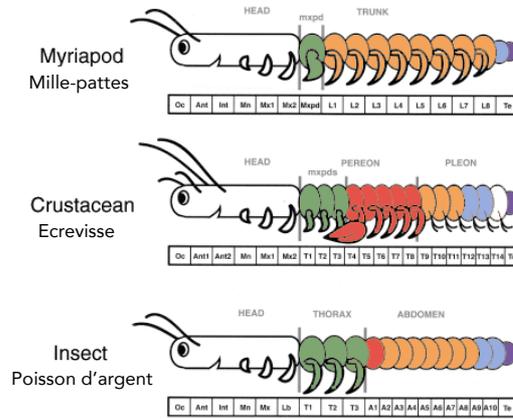
Wolpert 1998; Fig 15.10 p 452

\*Ce principe général de l'identification des segments par les gènes *Hox* se retrouve chez tous les animaux segmentés.

\*La modification des domaines d'expression de ces gènes conduit à des phénomènes de *tagmose* qui ont pu jouer un rôle important dans l'évolution des plans corporels.

## Modifications des gènes Hox et tagmosis (rappel cours 3)

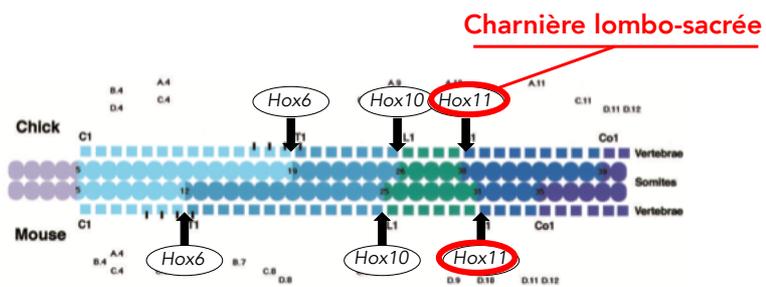
M. Akam; Modified from Hughes and Kaufman 2002, *Evol. Dev.* 4: 459-499



Tagma: groupe de segments (métamères) ayant une cohérence fonctionnelle.  
Ex: 'Thorax'

Modification (déplacements, tailles relatives) des tagmas par des changements de domaines d'expression ou de structures

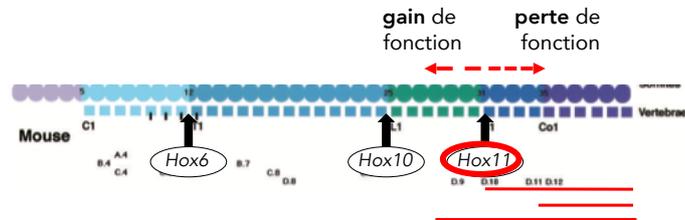
## Tagma et gènes Hox (rappel cours 3)



\*Corrélation entre des transitions morphologiques et génétiques  
\*Approches par modifications ciblées des transitions génétiques

Modified from:  
Ann C. Burke, Craig E. Nelson, Bruce A. Morgan\* and Cliff Tabin  
*Development*, 1995

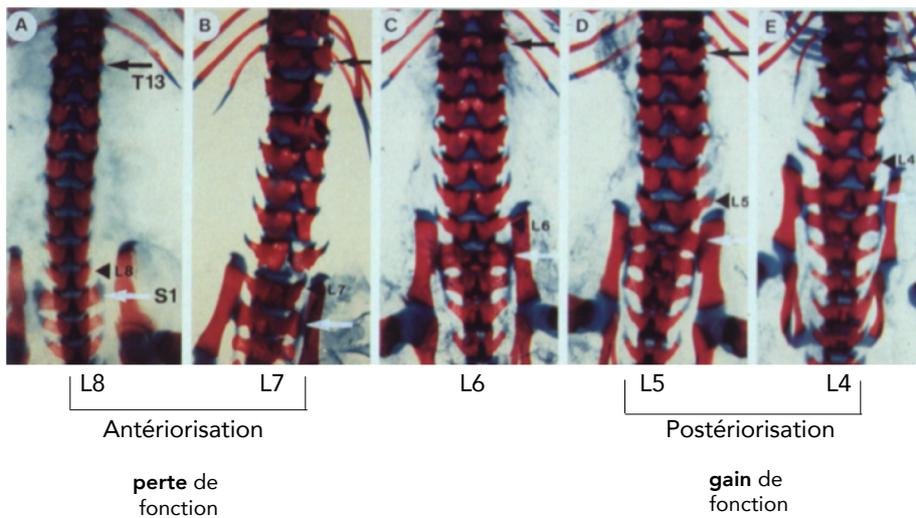
**Charnière lombo-sacrée**



\*Corrélation entre des transitions morphologiques et génétiques  
 \*Approches par modifications ciblées des transitions génétiques

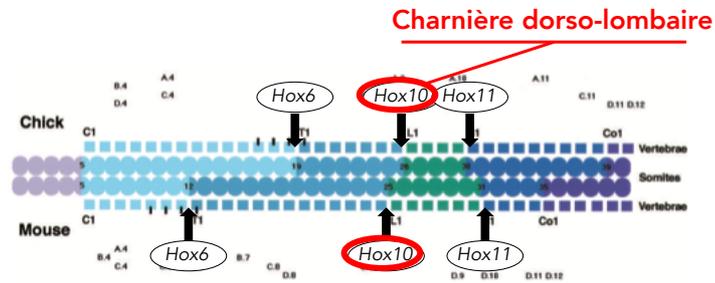
Modified from:  
 Ann C. Burke, Craig E. Nelson, Bruce A. Morgan\* and Cliff Tabin  
 Development, 1995

Des variations d'expression du gène *Hox11* changent la position de la transition lombo-sacrée



Zakany et al, Dev. Biol. 1996

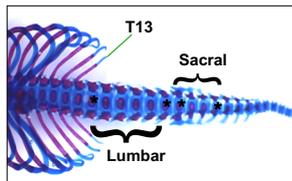
## Tagma et gènes Hox



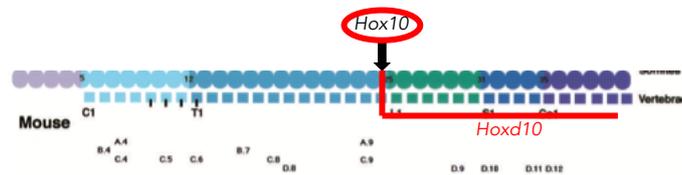
- \*Corrélation entre des transitions morphologiques et génétiques
- \*Approches par modifications ciblées des transitions génétiques

Modified from:  
Ann C. Burke, Craig E. Nelson, Bruce A. Morgan\* and Cliff Tabin  
Development, 1995

## Modifications des gènes Hox et tagmosis (Hox10)

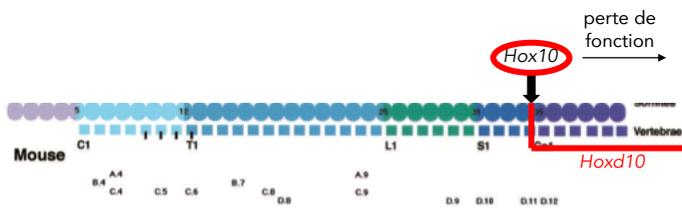
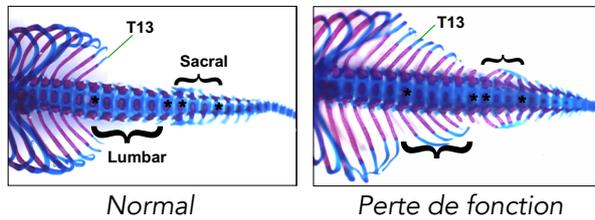


Normal



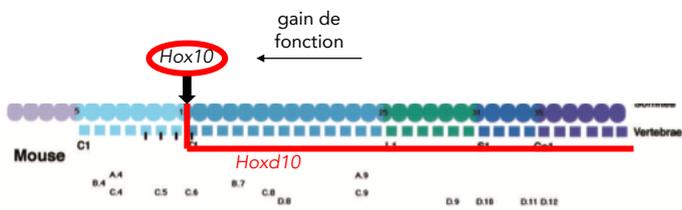
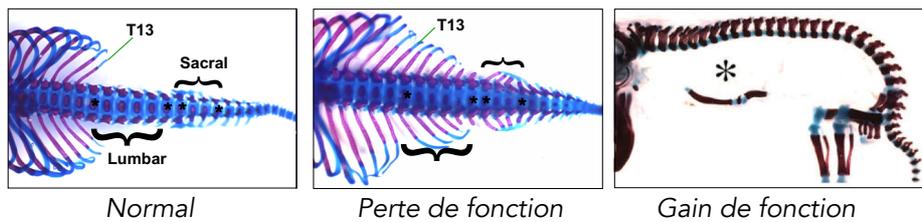
Modified from: Wellik and Capecchi, 2003, Carapuco, et al, 2005

Modifications des gènes Hox et tagmosis (Hox10)



Modified from: Wellik and Capecchi, 2003, Carapuco, et al, 2005

Modifications des gènes Hox et tagmosis (Hox10)



Modified from: Wellik and Capecchi, 2003, Carapuco, et al, 2005

## 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)



Ces possibilités de variations sont associées à trois concepts parmi les plus importants de l'Evo-Dévo

## Trois concepts essentiels associés à l'Evo-Dévo



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

## Multifonctionnalité et Pléiotropie



**Pléiotropie:** La mutation d'un gène peut avoir des effets multiples, dans différentes structures, organes ou cellules.  
(définition génétique, maladies génétiques syndromiques..)

**Multifonctionnalité:** Un (produit de -) gène peut avoir des fonctions multiples selon les contextes mécanistiques.  
(définition fonctionnelle)

## Pléiotropie



### One Hundred Years of Pleiotropy: A Retrospective

Frank W. Stearns<sup>1</sup>

*Department of Biology, University of Maryland, College Park, Maryland 20742*

Genetics 186: 767–773 (November 2010)

McKusick, V. A., 1976 Pleiotropism. *Am. J. Hum. Genet.* **28**: 301–302.

**1910:** Ludwig Plate, étudiant de Ernst Haeckel, Jena.

(du grec "pleion" (πλείων, plus), et tropé (τροπή, changement))

"I call a unit of inheritance pleiotropic if several characteristics are dependent upon it; these characteristics will then always appear together and may thus appear correlated"

'Je qualifie une "unité génétique" de 'pléiotropique' si plusieurs caractéristiques en dépendent; ces caractéristiques apparaîtront toujours ensemble et seront donc corrélées..'

## One Hundred Years of Pleiotropy: A Retrospective

Frank W. Stearns<sup>1</sup>

Department of Biology, University of Maryland, College Park, Maryland 20742

Genetics 186: 767–773 (November 2010)

McKUSICK, V. A., 1976 Pleiotropism. *Am. J. Hum. Genet.* **28**: 301–302.

**1938:** Hans Grüneberg (scientifique anglais en Allemagne, émigré à Londres en 1933 où il rencontre entre autres R. Goldschmidt...*Hopeful monster*, 1940)

GRUNEBERG, H., 1938 An analysis of the “pleiotropic” effects of a new lethal mutation in the rat (*Mus norvegicus*). *Proc. R. Soc. Lond. B* **125**: 123–144.

Dans cette publication (anatomie des rats), Gruneberg fait une différence entre d’une part une **pléiotropie ‘authentique’** (*genuine*) et, d’autre part, une **pléiotropie ‘infondée’, fallacieuse** (*spurious*). La première implique la production de deux produits par le même locus, alors que la seconde implique un seul produit ayant des utilisations différentes.

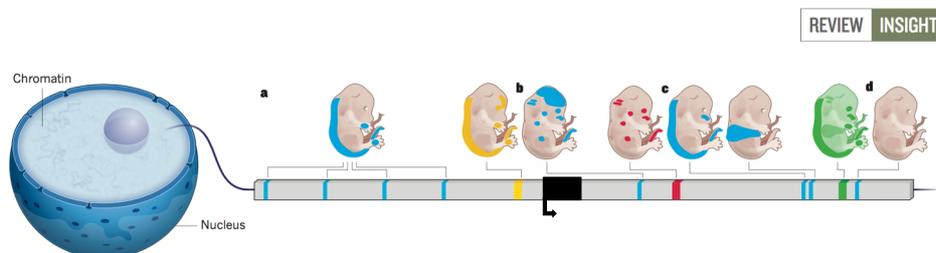
# Multifonctionnalité et Pléiotropie

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...

Exemple: *PITX* et l’épinoche

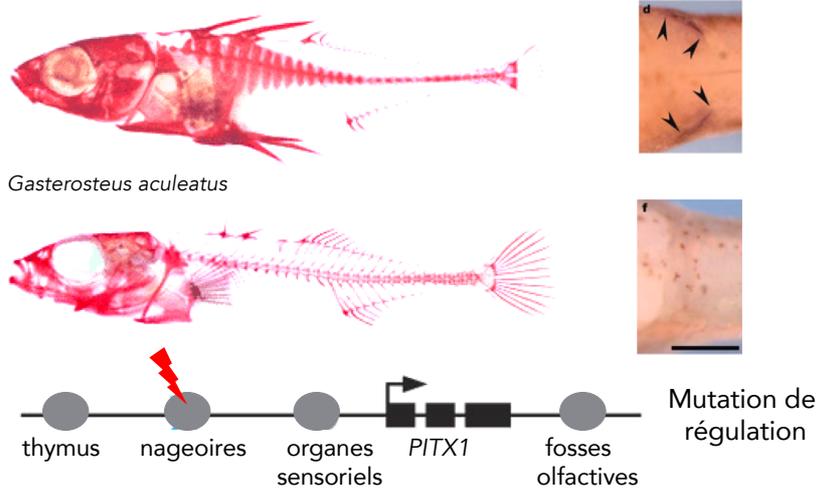


REVIEW INSIGHT

Figure 2 | The mammalian regulatory jungle.

Modifié de: de Laat and Duboule, 2013 Nature

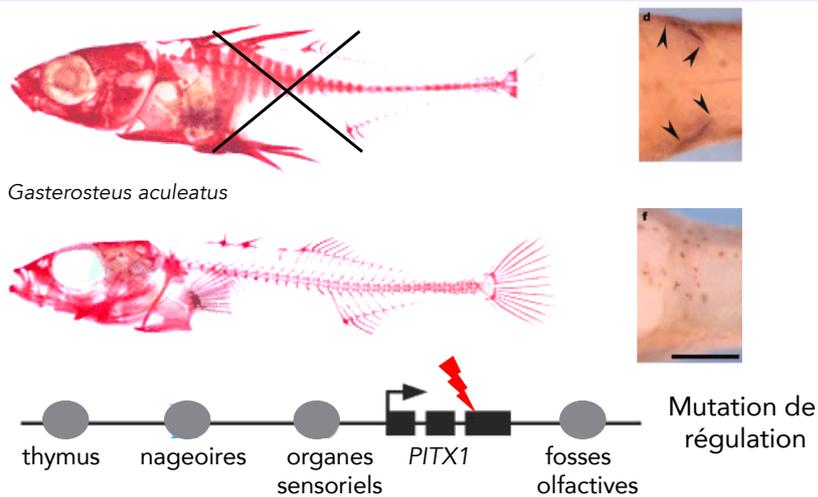
## Multifonctionnalité et Pléiotropie



La modularité des enhanceurs permet l'évolution de traits spécifiques sans compromettre la viabilité de l'animal (épineche à trois épines), **MAIS la mutation dans le gène induira des effets multiples...**

Shapiro et al... Kingsley, 2004 Nature

## Multifonctionnalité et Pléiotropie



La modularité des enhanceurs permet l'évolution de traits spécifiques sans compromettre la viabilité de l'animal (épineche à trois épines), **MAIS la mutation dans le gène induira des effets multiples...**

Shapiro et al... Kingsley, 2004 Nature

## 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)? Comment (Dévo)?

REVIEW INSIGHT

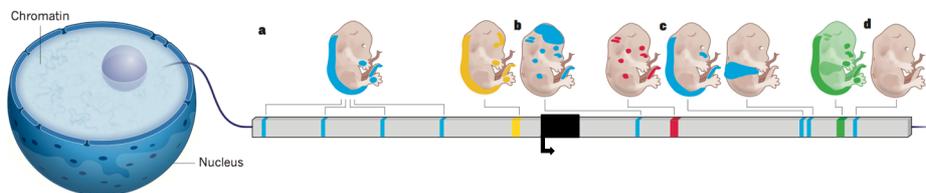


Figure 2 | The mammalian regulatory jungle.

Modifié de: de Laat and Duboule, 2013 Nature

## 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?

REVIEW INSIGHT

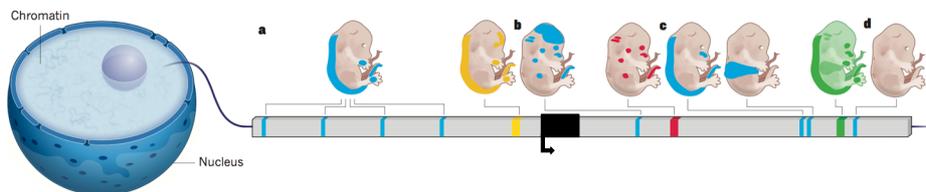


Figure 2 | The mammalian regulatory jungle.

Modifié de: de Laat and Duboule, 2013 Nature

Multifonctionnalité et Pléiotropie (Pourquoi?)



1985 'Universalité' des gènes

1990 'Universalité' des principes

1995 'Universalité' des génomes



Changement de paradigme

- \*Faire différemment avec les mêmes éléments
- \*Faire du plus ou moins complexe avec les mêmes bases

Multifonctionnalité et Pléiotropie (Pourquoi?)



Nématode (950 cellules): ca. 15'000 gènes

Homo Sapiens: ca. 22'000 gènes

Cela peut-il 'expliquer' la différence de complexité?

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

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

#Complexification des \*GRNs et de leurs interactions

\*GRN: Gene Regulatory Network (réseau génique de régulation)

## Comment 'complexifier' un système biologique



Nématode (950 cellules): ca. 15'000 gènes

Homo Sapiens: ca. 22'000 gènes

Cela peut-il 'expliquer' la différence de complexité?

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

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

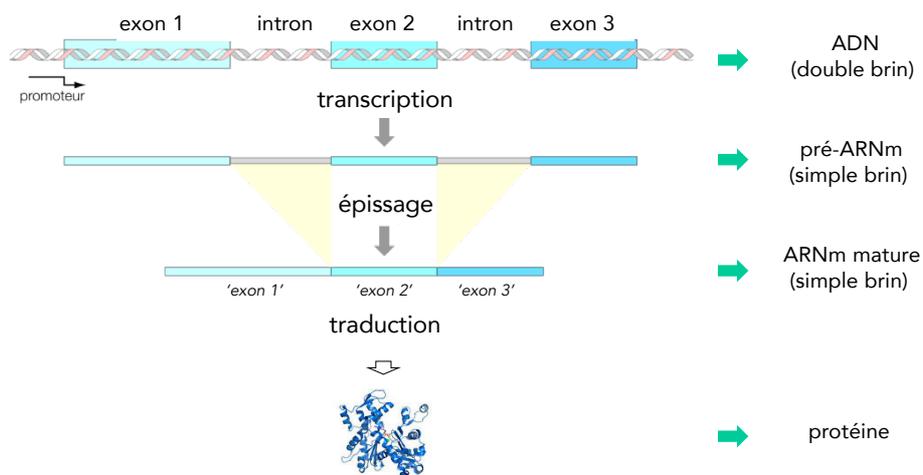
\*Complexification des \*GRNs et de leurs interactions

## Complexification par épissage alternatif



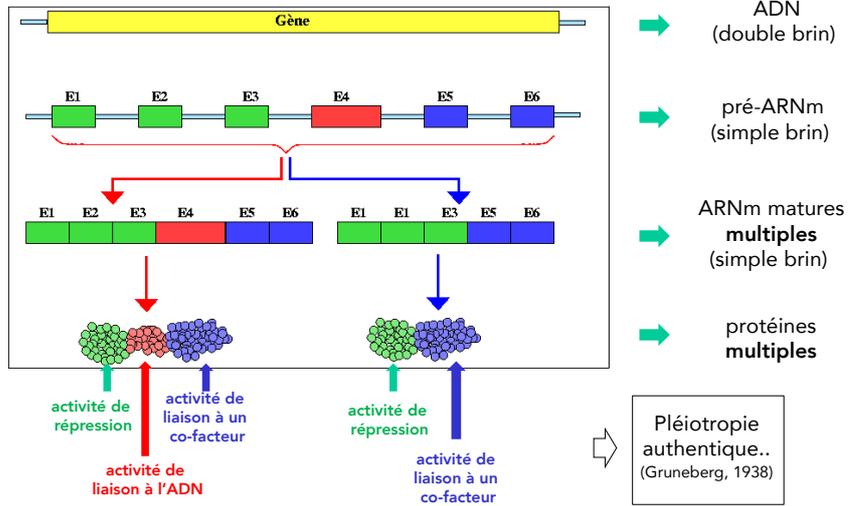
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Épissage>

### Epissage ('splicing') simple



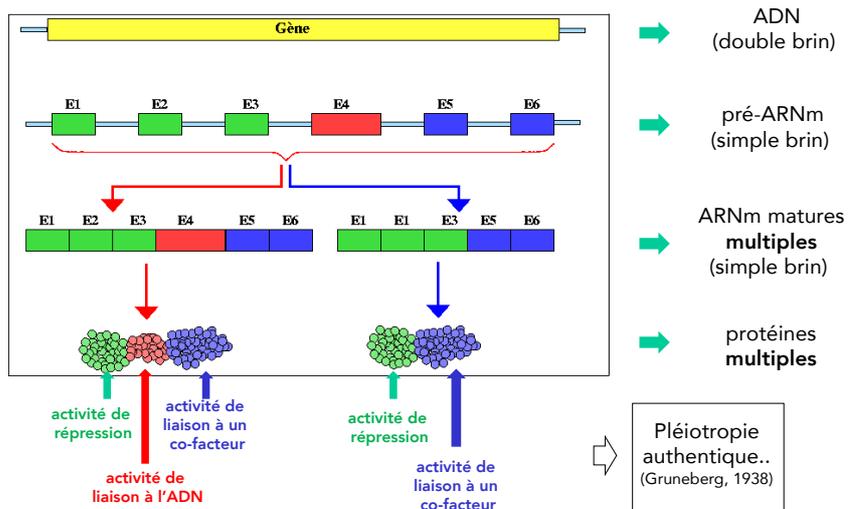
## Complexification par épissage alternatif

### Epissages alternatifs



## Complexification par épissage alternatif

Généralement, les exons portent des codages fonctionnels différents  
Il existe donc une *modularité* dans la construction des protéines



## Multifonctionnalité et Pléiotropie (Pourquoi?)

Nématode (950 cellules): ca. 15'000 gènes

Homo Sapiens: ca. 22'000 gènes

Cela peut-il 'expliquer' la différence de complexité?

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

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

#Complexification des \*GRNs et de leurs interactions

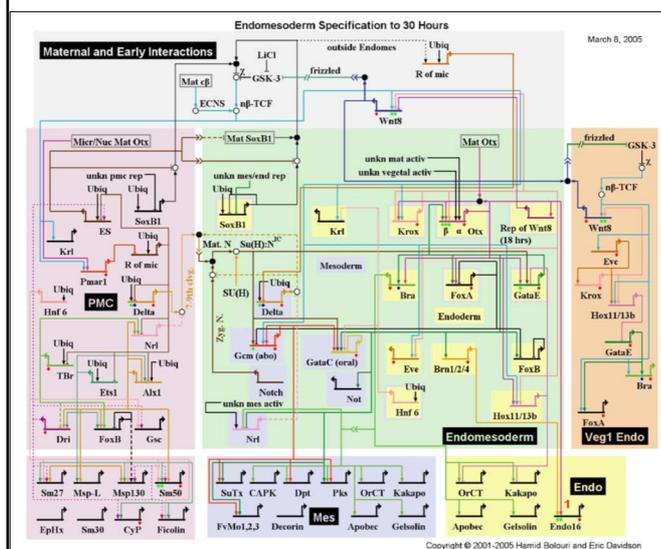
\*GRN: Gene Regulatory Network (réseau génique de régulation)

## Complexification par (inter-)réseautage

Gene regulatory network (GRN)  
'Réseaux géniques de régulations'



Eric Davidson  
Caltech...  
(1937-2015)



\*Modifier la composition du réseau et les interactions

\*Modifier les interactions entre (sous-)réseaux

Spécification de l'endomésoderme

## Complexification par (inter-)réseautage

Gene regulatory network (GRN)  
'Réseaux géniques de régulations'



Eric Davidson  
(1937-2015)

\*Notion de '**Kernel**', un 'core-composant' du réseau qui résiste à la variation (boîte à outils...). Présent depuis l'explosion du cambrien.. (analogie à la programmation..)

Science. 2006 Feb 10;311(5762):796-800.

### Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans.

Davidson EH<sup>1</sup>, Erwin DH.

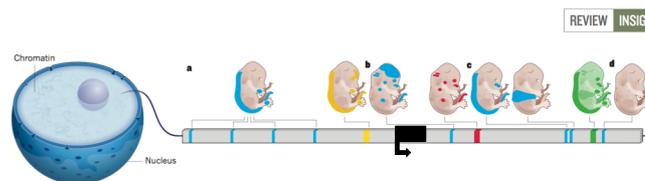
Author information

#### Abstract

Development of the animal body plan is controlled by large gene regulatory networks (GRNs), and hence evolution of body plans must depend upon change in the architecture of developmental GRNs. However, these networks are composed of conserved components that change at different rates and in different ways. Because of the hierarchical organization of these networks, small changes in the architecture of these networks can affect major aspects of body plan morphology. A notable feature of the Early Cambrian of virtually all phyla is the establishment of a class of GRN component, the "kernels" of the network, which, because of their developmental role and their particular internal structure, are most impervious to change. Conservation of phyletic body plans may have been due to the retention since pre-Cambrian time of GRN kernels, which underlie development of major body parts.

Notion de contraintes internes..

## Multifonctionnalité et Pléiotropie



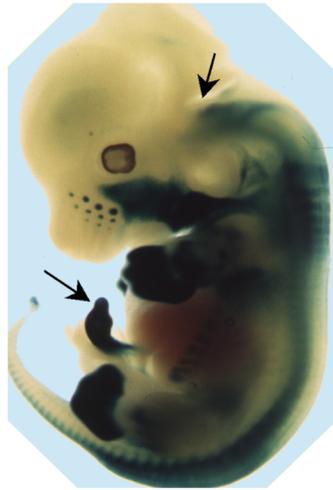
\*Complexification des structures géniques (isoformes, épissages..)

#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..)



<b>Système nerveux, intestins..</b>	Pro-chordés (ca. -500 mio)
↓	
<b>Mains et pieds</b>	Tétrapodés (ca. -380 mio)
↓	
<b>Follicules des poils et moustaches</b>	Mammifères (ca. -180 mio)

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

*Souris 'knock in'*

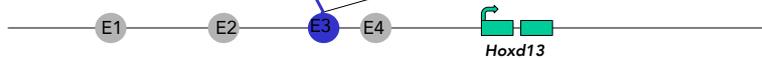
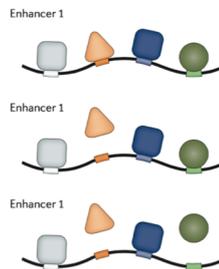
## Multi-fonctionnalité des enhancers (Panneau d'affichage..)

Un enhancer peut également être multi-fonctionnel... (extrémités des membres et des organes génitaux..)



Gène *Hoxd13*

Enhancer de type:  
Panneau d'affichage



## 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

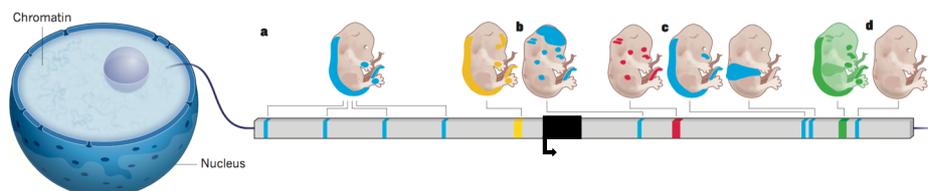


Les 'paysages de régulations' (2003):

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

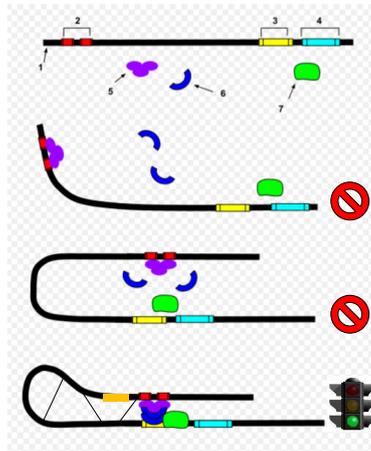
**Comment (Dévo)?  
Mécanisme d'évolution des enhancers?  
Pourquoi en groupes (paysages)?  
Pourquoi les vertébrés?**

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

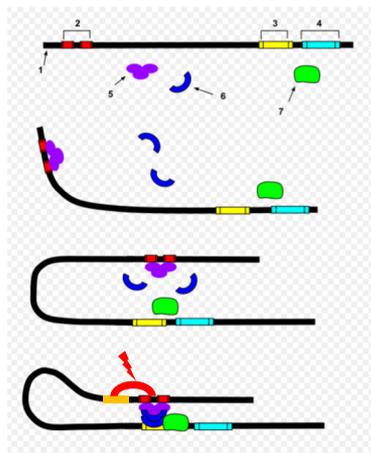
Structure 'active', contacts renforcés, facilités...  
**Boucle (loop) favorise les 'tentatives'**

Wikipedia/enhancers

Jon 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

### Evolution (accumulation) de nouveaux 'enhancers'



Trade-off  
 (balance des 'intérêts')



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

Wikipedia/enhancers

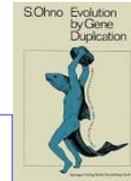
Jon Cheff - Own work

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

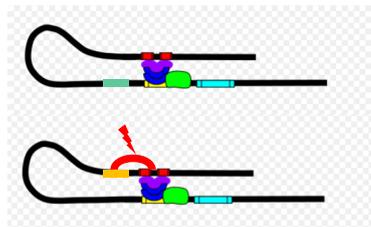
## Evolution (accumulation) de nouveaux 'enhancers'

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

Deux duplications des génomes à grandes échelles à la source des vertébrés.



(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. Néo-fonctionnalisation
3. Contraintes (sélection) internes

## Duplications géniques comme une source de nouveautés

Susumu Ohno: *Evolution by gene duplication* (1970)  
Deux duplications des génomes à grandes échelles à la source des 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..’*