

ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2017 - 2018

Résumé des cours et travaux

118^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE

— 1530 —

ÉVOLUTION DES GÉNOMES ET DÉVELOPPEMENT

Denis DUBOULE

Professeur de génétique à l'université de Genève
et à l'École polytechnique fédérale de Lausanne,
membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeur invité au Collège de France

Mots-clés : évo-dévo, développement, évolution, régulation génétique, morphogénèse

La série de cours « Évolution et développement (évo-dévo) : une histoire, quelques principes et des exemples actuels » est disponible, en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/denis-duboule/course-2017-2018.htm>) ainsi que la leçon inaugurale *Le Génome et ses embryons* (<https://www.college-de-france.fr/site/edhem-eldem/inaugural-lecture-2017-12-21-18h00.htm>), publiée sous forme imprimée (Collège de France/Fayard, 2018) et numérique (Collège de France, 2019, <https://books.openedition.org/cdf/156>).

ENSEIGNEMENT

COURS – ÉVOLUTION ET DÉVELOPPEMENT (ÉVO-DÉVO) : UNE HISTOIRE,
QUELQUES PRINCIPES ET DES EXEMPLES ACTUELS

Introduction

Ce cours analyse l'émergence, vers le milieu des années 1980, d'une nouvelle discipline de la biologie mettant en relation intime, d'une part, l'évolution des animaux et, d'autre part, leur développement embryonnaire. Certes, cette relation existait bien avant cette date précise et de nombreux auteurs ont discuté de cette convergence depuis le XIX^e siècle, voire avant. Mais cette période plus récente se caractérise par la découverte inattendue des gènes contrôlant le développement embryonnaire et de leur extraordinaire conservation structurelle et fonctionnelle parmi des animaux aussi divers que les vertébrés et les invertébrés. La notion d'un plan général d'organisation du corps du point de vue génétique apparaît et donne donc aux considérations évolutives une matière inespérée, en particulier pour approcher

les questions liées aux mécanismes de la variation, un domaine jusqu'alors largement inexploré en biologie de l'évolution. Ce cours propose une courte rétrospective de ces développements expérimentaux et théoriques et une analyse des grands principes associés à cette nouvelle discipline (mais en est-ce bien une ?). Qu'avons-nous appris suite à ces remaniements conceptuels et vers quels horizons se dirige maintenant cette discipline de l'évo-dévo ? Cette fusion entre deux disciplines aux règles fondamentales tellement différentes va-t-elle se stabiliser et trouver un nouvel équilibre ou, au contraire, les développements technologiques actuels extrêmement rapides et de toutes sortes vont-ils segmenter à nouveau ces deux champs d'investigations comme ce fut le cas à l'aube du XX^e siècle avec l'émergence de l'embryologie causale puis, plus tard, de la génétique des populations ?

Cours 1 – Une brève histoire de l'évo-dévo

Dans ce premier cours, je présente une brève histoire de cette nouvelle discipline appelée « évo-dévo » en insistant sur ses racines historique et épistémologique. Je décris comment ce rapprochement entre, d'une part, la biologie de l'évolution et, d'autre part, la biologie du développement s'est préparé au cours des XIX^e et XX^e siècle et comment, aujourd'hui, les tentatives d'intégrer le développement des embryons au sein de la théorie de l'évolution sont promises à davantage de succès que lors des tentatives historiques précédentes. J'étudie également les fondamentaux de cette nouvelle discipline et quelques-uns de ses piliers, tels que l'existence d'une boîte à outils génétiques restreinte nécessaire à la construction du plan du corps des animaux, la présence d'un petit nombre de voies de signalisation intercellulaires ainsi que l'importance de la régulation des gènes – plus que de leurs structures – dans l'évolution des formes. Des exemples actuels de ces trois piliers essentiels sont utilisés pour étayer ces propos.

Cours 2 – Conservation des gènes, changement des régulations

Un des éléments fondateurs de cette discipline de l'évo-dévo est la persistance des mêmes gènes dans des animaux aussi différents que le sont les vertébrés des invertébrés. Une grande partie des différences entre ces animaux doit donc dépendre de la façon dont ces gènes sont utilisés, plutôt que de leurs structures. Dans ce deuxième cours, nous considérons quelles sont les différentes possibilités principales de variations dans les régulations géniques, c'est-à-dire des variations dans le temps (hétérochronies), dans l'espace (hétérotopies), dans les quantités (hétérométries) ou dans le type (hétérotypies). Pour chacune de ces possibilités, des exemples sont discutés en faisant appel à des travaux récents, mais tous en relation directe avec des étapes historiques soit dans le domaine de l'évolution (les becs des pinsons de Darwin), soit dans celui du développement (les variations homéotiques chez les mammifères). L'accent est mis sur l'importance potentielle des changements dans la régulation des gènes pour produire de nouvelles structures ou pour modifier des morphologies.

Cours 3 – Changement des régulations et innovations morphologiques

Pourquoi et comment les insectes n'ont-ils que six pattes mais toujours six pattes ? Pourquoi et comment les mouches n'ont-elles qu'une paire d'ailes alors que les papillons en ont deux ? Les animaux segmentés – dont les humains font partie –

produisent pendant leurs développements des séries de structures itérées qui sont par la suite identifiées par des gènes appelés « architectes » (les gènes Hox). Cette structure en segments est bien visible lorsque l'on considère notre colonne vertébrale. Chez les insectes, le nombre et la qualité des appendices dorsaux (ailes) et ventraux (pattes) sont fixés par des gènes architectes précis. Dans ce troisième cours, j'examine des exemples dans lesquels des variations dans la régulation de ces gènes architectes conduisent à des changements drastiques dans l'agencement de ces appendices. Je montre que, dans tous les cas, les morphologies obtenues nous rappellent toujours un animal existant. Par exemple le rajout d'une paire d'ailes chez la mouche nous rappelle la structure d'une libellule, suggérant ainsi les mécanismes évolutifs qui ont vraisemblablement été associés à ces transformations radicales. Ce cours précise également la notion de gènes architectes et introduit les concepts d'« homéose » et de « tagmose », deux concepts importants dans cette discipline de l'évo-dévo.

Cours 4 – Complexification des systèmes génétiques

Puisque le génome des mammifères (l'ensemble de son information génétique) est globalement comparable à ceux des animaux invertébrés, comment évoluer ce surplus de complexité présent chez les vertébrés, en comparaison de certains animaux assez rudimentaires ? Ce quatrième cours décrit quelques-uns des mécanismes utilisés à cet effet, tels que la complexification des structures géniques (épissage alternatif), la complexification des régulations géniques (pléiotropie et multifonctionnalité) et la complexification de certains réseaux géniques de régulation ainsi que de leurs interrelations. Ces différents points nous amènent à la fois au traitement du concept de « néo-fonctionnalisation », un mécanisme rendu possible suite à des duplications géniques et à revisiter la notion d'« homologie », une notion fondamentale et historique dans ce domaine de l'évo-dévo. Ce cours commence également à mettre l'accent sur l'idée de l'existence de contraintes internes dans la construction des organismes, qui résultent précisément de la complexification des mécanismes et des structures, un concept ancien mais qui aujourd'hui se trouve de nouvelles bases expérimentales et théoriques.

Cours 5 – De la multifonctionnalité des gènes aux contraintes internes

L'augmentation du nombre de fonctions protéiques par gène et la complexification des interactions entre réseaux géniques de régulation, probablement encouragés par des duplications génomiques, ont sans doute permis l'émergence des animaux vertébrés. Mais cette complexification générale des processus conduisit également à rendre ces systèmes moins flexibles et de plus en plus compliqués à modifier. D'un point de vue développemental, cela se traduit par le renforcement de la présence de contraintes internes qui empêchent certaines possibilités de se réaliser par manque d'une cohérence mécanistique interne. Les effets de cette « sélection interne », comme l'a appelée Lancelot Whyte, ont été documentés déjà au tournant du XIX^e siècle, notamment par William Bateson, mais l'impact de cette vision dans la théorie de l'évolution est resté relativement modéré. Dans ce cinquième cours, certaines illustrations de cette notion de contraintes internes sont discutées à la lumière des connaissances actuelles en biologie du développement et en génétique moléculaire. Ces contraintes peuvent toucher des structures ou des systèmes particuliers, mais également les embryons vertébrés dans leur ensemble, qui

semblent devoir passer au travers d'un goulot d'étranglement durant lequel les caractéristiques fondamentales des vertébrés sont mises en place. La nature des mécanismes potentiellement responsables de ce « sablier philotypique » est étudiée, ainsi que la notion d'homologie qui sera réévaluée à la lumière de l'existence de contraintes internes.

Cours 6 – La conjecture Hox ; évolution des gènes Hox et de leurs contraintes topologiques

L'émergence de la discipline de l'évo-dévo est en grande partie due à la caractérisation de la famille des gènes Hox chez plusieurs espèces d'animaux. Dans ce sixième cours, après un bref historique concernant les étapes importantes qui conduisirent au clonage de ces gènes chez les insectes puis chez les vertébrés, j'examine les connaissances actuelles sur leur origine phylogénétique, leur apparition, leur évolution et leur présence chez les métazoaires. Ces gènes Hox qui font partie d'une sous-famille de gènes contenant une « homéobox » ont une particularité dans leur régulation en cela que les spécificités temporelles et spatiales de leur expression sont fixées par leurs positions respectives au sein de clusters génomiques (quatre groupes denses de gènes distribués sur des chromosomes différents), un phénomène souvent qualifié de « colinéarité spatiale et temporelle ». Ce phénomène est décrit ainsi que son impact à la fois sur l'évolution structurelle de cette famille de gènes Hox et sur les contraintes qu'il impose au développement des embryons. L'importance théorique de ce système est analysée, en particulier concernant les effets de tels méta-régulations *in-cis* sur la dynamique évolutive des génomes.

COLLOQUE – ÉVO-DÉVO : NOUVELLE DISCIPLINE DES SCIENCES DE LA VIE OU PÉRIODE DE TRANSITION ?

Ce colloque a été organisé par Denis Duboule le 18 mai 2018 au Collège de France. Le but était de faire le point sur cette nouvelle discipline et sur ses contributions expérimentales et théoriques récentes, ainsi que sur sa place actuelle et son importance future dans les sciences de la vie. Les intervenants ont été choisis à la fois en considérant leurs contributions essentielles dans ce domaine de recherche, et suite à leurs capacités reconnues à y introduire des aspects plus théoriques, ou pour le moins des réflexions sur le statut actuel de cette discipline. Les discussions furent animées car les disciplines des participants recouvraient l'ensemble du « spectre évo-dévo » avec par conséquent des considérations épistémologiques relativement différentes selon les intervenants, reflétant sans doute les différences fondamentales qui existent entre la science du développement embryonnaire et celle de l'évolution des espèces. Ces deux disciplines sont-elles unies dans une relation durable ou, au contraire, cette réunion ne va-t-elle faire que mettre au jour les différences historiques qui existent au sein de ce vieux couple ? À l'issue de ce colloque, les réponses à cette question restent à fournir.

PUBLICATIONS

DESCHAMPS J. et DUBOULE D., « Embryonic timing, axial stem cells, chromatin dynamics, and the Hox clock », *Genes & Development*, vol. 31, n° 14, 2017, p. 1406-1416, DOI : 10.1101/gad.303123.117.

DUBOULE D., *Le Génome et ses développements*, Paris, Collège de France/Fayard, coll. « Leçons inaugurales du Collège de France », n° 278, 2018.

FABRE P.J., LELEU M., MORMANN B.H., LOPEZ-DELISLE L., NOORDERMEER D., BECCARI L. et DUBOULE D., « Large scale genomic reorganization of topological domains at the HoxD locus », *Genome Biology*, vol. 18, n° 1, 2017, p. 149, DOI : 10.1186/s13059-017-1278-z.

FLÖTTMANN R., KRAGESTEEN B.K., GEUER S., SOCHA M., ALLOU L., SOWIŃSKA-SEIDLER A., BOSQUILLON DE JARCY L., WAGNER J., JAMSHEER A., OEHL-JASCHKOWITZ B., WITTLER L., DE SILVA D., KURTH I., MAYA I., SANTOS-SIMARRO F., HÜLSEMANN W., KLOPOCKI E., MOUNTFORD R., FRYER A., BORCK G., HORN D., LAPUNZINA P., WILSON M., MASCREZ B., DUBOULE D., MUNDLOS S. et SPIELMANN M., « Noncoding copy-number variations are associated with congenital limb malformation », *Genet Med*, 2017, DOI : 10.1038/gim.2017.154.

RODRIGUES A.R., YAKUSHIJI-KAMINATSUI N., ATSUTA Y., ANDREY G., SCHORDERET P., DUBOULE D. et TABIN C.J., « Integration of Shh and Fgf signaling in controlling Hox gene expression in cultured limb cells », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 114, n° 12, 2017, p. 3139-3144, DOI : 10.1073/pnas.1620767114.

RODRÍGUEZ-CARBALLO E., LOPEZ-DELISLE L., ZHAN Y., FABRE P.J., BECCARI L., EL-IDRISSI I., HUYNH T.H.N., OZADAM H., DEKKER J. et DUBOULE D., « The HoxD cluster is a dynamic and resilient TAD boundary controlling the segregation of antagonistic regulatory landscapes », *Genes & Development*, vol. 31, n° 22, 2017, p. 2264-2281, DOI : 10.1101/gad.307769.117.

ZAKANY J., DARBELLAY F., MASCREZ B., NECSULEA A. et DUBOULE D., « Control of growth and gut maturation by HoxD genes and the associated lncRNA Haglr », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, n° 44, 2017, pE9290-E9299, DOI : 10.1073/pnas.1712511114.

