

## **Biologie et génétique du développement**

M. Spyros ARTAVANIS-TSAKONAS, professeur

Leçon inaugurale présentée le 24 avril 2001

### **La Biologie et la Génétique du Développement**

Perspective historique, considérations méthodologiques et épistémologiques, la nature intégrative de la biologie du développement, les extensions/implications sociales et éducationnelles de l'exercice de la science de la biologie du développement

La biologie est, de toutes les sciences, la plus proche de l'existence des hommes. C'est, après tout, la seule qui promet, de manière plausible, de réduire les souffrances que provoque la maladie, de mettre un terme aux famines, de lutter contre la mort, la seule qui donne à penser que nous parviendrons à comprendre l'Esprit, le pneuma (πνεῦμα) des grecs. La biologie est la science expérimentale par excellence, et même si elle est régie par les mêmes lois que la physique et la chimie, la biologie n'a pas l'exactitude de ces disciplines. Les objets biologiques sont trop complexes, insuffisamment circonscrits pour qu'on puisse les décrire au moyen de théories générales — les théories, en biologie, sont au mieux probabilistes. Les approches méthodologiques qui ont été utilisées au cours des dernières décennies pour explorer le vivant ont apporté au monde du vivant une notion d'unité jusque là insoupçonnée. Ces approches n'ont peut-être pas produit de grandes théories unificatrices et prédictives du fonctionnement du vivant, mais nous pouvons en tout cas parler aujourd'hui d'une grande synthèse.

L'étude du développement occupe une place centrale en biologie. Les forces qui guident l'œuf dans son développement jusqu'à ce qu'il devienne un organisme multicellulaire, doté d'une forme qui lui est propre, et de caractéristiques biologiques et comportementales particulières, ont des siècles durant fasciné les observateurs de la nature. Les philosophes présocratiques, tout comme Aristote, se sont beaucoup employés à essayer de comprendre comment étaient générés

les animaux. C'est à Aristote, dont les idées allaient prévaloir jusqu'au 17<sup>e</sup> siècle, que l'on attribue les premières descriptions formelles du développement. La pensée biologique n'a jamais été très éloignée des mouvements philosophiques ni de la religion — comment le pourrait-elle ? — comme le montrent les débats séculaires entre physicalisme et vitalisme, l'influence du cartésianisme sur les lois de la biologie, ou encore, celle du romantisme allemand.

Diverses avancées, telles l'amélioration des microscopes ou l'introduction des colorations cytochimiques, allaient faire franchir de nouveaux paliers à l'analyse biologique. Le 19<sup>e</sup> siècle allait ensuite permettre de comprendre un certain nombre d'aspects fondamentaux du monde du vivant. L'universalité de la cellule, unité structurale fondamentale des règnes animal et végétal, était alors établie, alors même que l'embryologie comparée conduisait Ernst von Baer à formuler les principes de base du développement, que la division cellulaire était documentée, et que les chromosomes étaient identifiés comme lieux où loge l'hérédité. Sans oublier un certain nombre de percées conceptuelles, avec la formulation des lois de l'hérédité par Mendel, et de la théorie de la sélection, par Darwin.

La fin du 19<sup>e</sup> siècle allait être marquée par l'introduction des transplantations et des interventions chirurgicales sur l'embryon en développement, c'est-à-dire par le passage de l'étude du développement à une phase expérimentale. C'est alors qu'est exploré le potentiel développemental de certaines cellules et que divers phénomènes fondamentaux, comme la communication cellulaire, la migration cellulaire, la différenciation contextuelle, la polarité des œufs sont établis et étudiés. Le début du 20<sup>e</sup> siècle apporte la formalisation des lois mendéliennes sur l'hérédité, tandis que T.H. Morgan et ses élèves formulent la théorie des gènes, et fondent la génétique en tant que science. Morgan allait consacrer la drosophile comme système expérimental et inventer la cartographie génétique, en proposant une analyse détaillée et quantitative des modes de transmission héréditaire, entre générations, de certains traits mutants visibles.

Pendant des décennies, l'embryologie et la génétique allaient alors évoluer en parallèle, sans que soit établi un rapport entre l'action des gènes et les règles développementales régissant la transformation de l'œuf fécondé en un embryon doté d'une structure particulière. On ne savait toujours pas si, et encore moins pourquoi, les gènes étaient responsables du développement de l'embryon. Les analyses génétiques de Edward Lewis, lancées dans les années quarante, sur les mutations homéotiques de la drosophile et l'analyse mutationnelle systématique de l'embryogénèse de la drosophile conduite dans les années soixante-dix par Nusslein-Volhard et Wieschaus allaient finir par établir avec certitude le fait que le projet morphogénétique de l'embryon est contrôlé, de manière hiérarchique, par l'activité de gènes spécifiques.

L'universalité et l'importance de l'analyse génétique développementale de la drosophile ont alors été reconnues, puis étendues par l'étude moléculaire de gènes jouant un rôle important dans le développement. Il est intéressant de noter

que ces travaux ont montré à quel point les mécanismes biologiques de base se conservent par-delà les barrières entre espèces, indiquant ainsi que les hiérarchies génétiques conduisant à l'établissement de la polarité antéro-postérieure chez l'homme sont semblables à celles de la mouche.

Les deux dernières années nous ont apporté le séquençage de génomes complets. Cette information a d'une part corroboré la parentèle entre systèmes invertébrés, mouche ou ver, par exemple, et système humain, du point de vue de la structure génétique. De l'autre, elle a conduit à une remise en question des méthodes actuelles d'exploitation intelligente de la quantité d'informations proprement extraordinaire que nous pouvons ainsi générer.

Il est clair que nous sommes aujourd'hui confrontés à un changement de paradigme au niveau expérimental, qui va être lourd de conséquences pour la conduite de recherches en biologie. Aujourd'hui, le paramètre expérimental n'est plus le gène isolé, mais bien plutôt le génome. La connaissance de la structure du génome est en train de porter les comparaisons et autres considérations liées à l'évolution vers des plans tout à fait inédits et a, sans nul doute, d'ores et déjà conduit à un rapprochement entre questions évolutionnaires et génétique moléculaire. Les interrogations quant aux mécanismes qui sous-tendent les processus organiques, les interrogations quant au *comment*, ont été mises en rapport avec les interrogations quant au *pourquoi* de ces mécanismes.

La structure des gènes et la conservation des fonctions par-delà les barrières entre espèces nous permet un regard unificateur sur le monde du vivant. Les conséquences méthodologiques, épistémologiques et sociétales vont en être tout à fait considérables. Si l'échafaudage génétique des mouches et des vers est à bien des égards le même que celui de l'homme, il s'ensuit que l'étude de la fonction génique chez la mouche pourrait bien faire progresser notre intelligence de la biologie humaine. Le concept de conservation a fait des systèmes modèles, jusque-là objets ésotériques et érudits des travaux de généticiens et autres spécialistes de biologie développementale, des modèles de la maladie chez l'homme.

La biologie du développement est devenue une discipline extraordinairement inclusive. Elle réunit la génétique, l'embryologie, la biologie moléculaire et la médecine, voire l'évolution. Elle semble avoir aujourd'hui atteint ce stade évoqué à la fin du 19<sup>e</sup> siècle par Wilhelm Roux, qui disait que la biologie du développement « deviendra peut-être un jour la base commune de toutes les autres disciplines biologiques... ».

Si la biologie du développement et la génétique sont aujourd'hui au cœur de la recherche en biologie, il en va de même de leur rôle dans nos sociétés. Qu'il s'agisse de clonage humain, d'aliments produits par le génie génétique, de thérapies géniques, ou de politiques de la santé en général, les sciences biologiques ont envahi nos vies d'une manière toute particulière, et fort différente des autres disciplines scientifiques : elles remettent en cause la maladie, défient la mort, menacent nos mythes. La diffusion et l'interprétation de l'information biologique

est aujourd'hui devenue un facteur clé du développement de nos sociétés, et le biologiste ne saurait plus n'être qu'un chercheur scientifique, il se doit d'être aussi citoyen.

### **Cours présentés au Collège de France au cours du mois de mai 2001**

#### **1<sup>er</sup> cours**

##### **Stratégie expérimentale pour l'analyse du développement animal**

L'embryologie, la génétique et la biologie moléculaire du développement. Aspects d'embryologie comparée. Épistémologie et méthodologie de la biologie du développement.

#### **2<sup>e</sup> cours**

##### **La logique génétique de la morphogenèse**

La construction d'un organisme tridimensionnel à partir d'une seule cellule. Les hiérarchies génétiques définissant l'embryogenèse.

#### **3<sup>e</sup> cours**

##### **La régulation de la croissance**

Le contrôle de la taille d'un organisme, d'un organe, ou d'une cellule.

#### **4<sup>e</sup> cours**

##### **L'acquisition de la destinée cellulaire**

Biologie cellulaire et moléculaire de la ségrégation du lignage cellulaire, la géométrie de la division cellulaire, et l'architecture d'un épithélium.

#### **5<sup>e</sup> cours**

##### **La vie sociale des cellules et des ensembles cellulaires**

Signalisation cellulaire, intégration des signaux au cours du développement.

#### **PUBLICATIONS RÉCENTES**

— Kishi N, Tang Z, Maeda Y, Hirai A, Mo R, Ito M, Suzuki S, Nakao K, Kinoshita T, Kadesch T, Hui C, Artavanis-Tsakonas S, Okano H, Matsuno K, Murine homologs of *deltex* define a novel gene family involved in vertebrate Notch signaling and neurogenesis, *Int J Dev Neurosci*. 2001 Feb ; 19(1) : 21-35.

— Wu L, Aster JC, Blacklow SC, Lake R, Artavanis-Tsakonas S, Griffin JD. MAML1, a human homologue of *Drosophila* mastermind, is a transcriptional co-activator for NOTCH receptors, *Nat Genet*. 2000 Dec ; 26(4) : 484-9.

— Kurata S, Go MJ, Artavanis-Tsakonas S, Gehring WJ, Notch signaling and the determination of appendage identity, *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Feb 29 ; 97(5) : 2117-22.

— Rand MD, Grimm LM, Artavanis-Tsakonas S, Patriub V, Blacklow SC, Sklar J, Aster JC, Calcium depletion dissociates and activates heterodimeric Notch receptors, *Mol Cell Biol.* 2000 Mar ; 20(5) : 1825-35.

— Artavanis-Tsakonas S, L'approche mécanique de la maladie dans sa relation au savoir et à la démocratie, in *A la Recherche du Réel*, 2001.