

Annuaire du Collège de France

122^e année

2021
2022

Résumé des cours et travaux



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

ÉVOLUTION DES GÉNOMES ET DÉVELOPPEMENT (CHAIRE INTERNATIONALE)

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

La série de cours « Gènes du développement et évolution. La transition des nageoires aux membres des tétrapodes » est disponible en audio et en vidéo sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/genes-du-developpement-et-evolution-la-transition-des-nageoires-aux-membres-des-tetrapodes>), ainsi que le colloque « La construction d'embryons mammifères in vitro » (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/colloque/la-construction-embryons-mammiferes-in-vitro>).

COURS - GÈNES DU DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION. LA TRANSITION DES NAGEOIRES AUX MEMBRES DES TÉTRAPODES

Le cours de l'année 2021-2022 a porté sur l'implication des mécanismes de régulation des gènes du développement dans l'évolution des structures chez les vertébrés. En effet, alors que la sélection naturelle des formes biologiques les plus appropriées s'explique par la théorie de l'évolution, la production de la diversité de ces formes (la variation) reste encore à intégrer dans cette théorie. Plusieurs mécanismes touchant à notre patrimoine génétique sont probablement impliqués, tels que des mutations dans des gènes importants, des remaniements chromosomiques, des sauts d'éléments transposables ou des modifications plus ou moins subtiles des systèmes complexes de

régulation des gènes. Ce cours aborde certains de ces aspects en utilisant comme structure modèle les membres des vertébrés, ces appendices qui nous ont permis de coloniser le milieu terrestre à la période du dévonien, il y a quelque 370 millions d'années, suite à une série d'événements extraordinaires qui conduisirent à leur émergence à partir de nageoires ancestrales. La compréhension fine que nous avons aujourd'hui de la régulation des gènes qui construisent nos membres chez l'embryon nous permet-elle de proposer un schéma évolutif moléculaire de cette transition majeure qui a marqué l'apparition des tétrapodes et, par conséquent, celle des *Homo sapiens* quelques centaines de millions d'années plus tard ?

COURS 1 - INTRODUCTION GÉNÉRALE, CONTEXTE HISTORIQUE, PHYLOGÉNIE ET FOSSILES

Le 17 mai 2022

Dans cette première leçon, le contenu général du cours et ses objectifs sont définis. Il s'agit de traiter d'une des transitions morphologiques les plus importantes au sein des vertébrés, celle qui conduisit à l'apparition du membre archétype (chiridien) des tétrapodes (nos bras et nos jambes) à partir d'une structure ancestrale de type nageoire (membre ptérygien). Cette question très ancienne peut aujourd'hui être revisitée grâce à la fois aux outils les plus récents de la génétique moléculaire et de la génomique, à l'accès facilité (par la technologie) à l'étude d'espèces non modèles mais informatives grâce à leurs positions phylogénétiques, et également grâce à l'évolution des outils conceptuels utilisés dans ce domaine. L'objectif est donc de faire le point sur les différentes théories et conclusions, et d'essayer ainsi de reconstruire cette étape évolutive critique qui a sans doute contribué à la colonisation du milieu terrestre.

Le cours commence avec un rappel de l'importance de cette question et de la nécessité d'une approche multidisciplinaire. Ensuite, cette transition évolutive est placée dans un contexte paléontologique (le dévonien supérieur) et la phylogénie des animaux impliqués dans cette transformation est discutée. Les fossiles essentiels sont brièvement présentés, ce qui conduit directement à poser la question fondamentale des « homologues », à la fois entre les pièces osseuses des membres des poissons sarcoptérygiens, et entre celles-ci et les os qui composent le membre chiridien des tétrapodes.

COURS 2 - DÉVELOPPEMENT DU MEMBRE TÉTRAPODE (CHIRIDIEN)

Le 24 mai 2022

Cette deuxième leçon commence par une discussion sur le concept d'« homologie » et sur les différentes profondeurs (structure, expression des gènes, mécanismes fins, etc.) qui doivent être considérées lorsqu'on essaie d'établir des correspondances

évolutives entre des structures aussi différentes que les parties les plus distales des membres ptérygiens et chiridiens. Ensuite, après quelques notions d'embryologie classique, un résumé des grandes étapes du développement des membres des tétrapodes est présenté, avec un accent particulier mis sur les réseaux génétiques impliqués. Puis deux approches plus cellulaires sont décrites. La première concerne l'analyse des séquences des condensations de cellules cartilagineuses qui conduiront à l'organisation des pièces osseuses, et la conservation de cette séquence d'événements chez les vertébrés amniotes. La seconde présente un développement technologique récent (séquençage des ARNs au niveau de cellules uniques) appliqué au membre chiridien, qui dès lors permet une redéfinition des linéages cellulaires et de leurs dynamiques dans le temps avec une très grande précision analytique. Ces avancées récentes peuvent-elles donner un nouvel éclairage à la question de la transformation d'une nageoire ancestrale d'un poisson sarcoptérygien vers le membre tétrapode actuel?

COURS 3 - DÉVELOPPEMENT DES MEMBRES PTÉRYGIENS (NAGEOIRES)

Le 31 mai 2022

Cette troisième leçon commence par une discussion sur la difficulté de trouver de bons poissons modèles pour étudier le développement de la nageoire. Puis le poisson-zèbre est présenté et le développement de ses nageoires pectorales discuté en détail. Alors que la phase précoce de ce développement ressemble à celle précédemment décrite chez les amniotes, le repliement de la couche ectodermique et la formation d'un exosquelette dans la partie la plus distale distinguent clairement les développements des membres ptérygiens et des membres chiridiens. L'origine cellulaire de cet exosquelette, absent chez les tétrapodes, est ensuite discutée ainsi que son interaction avec l'endosquelette, le moment précis du repliement de la couche ectodermique ajustant peut-être les importances respectives de ces deux types de pièces osseuses.

COURS 4 - HOMOLOGIE DES PATTERNS, HOMOLOGIE DES MÉCANISMES

Le 7 juin 2022

Dans cette quatrième leçon, l'utilisation de gènes marqueurs est présentée pour essayer d'approfondir les homologues possibles avec le membre antérieur des tétrapodes. Comme marqueurs et déterminants de l'axe proximo-distal, les gènes *Hox* sont discutés et leur dynamique d'expression pendant le développement du membre chiridien est examinée en détail. Ensuite, un état des lieux est fait sur l'existence de ces gènes chez les poissons et leur expression est décrite dans le bourgeon de nageoire à différents stades.

COURS 5 - LES POISSONS ONT-ILS DES DOIGTS ?

Le 14 juin 2022

Cette cinquième leçon aborde la fonction des gènes *Hox* lors du développement de la nageoire pectorale des téléostéens, avec des expériences de perte de fonction. Ensuite, une étude récente est décrite dans laquelle, suite à un criblage génétique en gain de fonction, des pièces osseuses sont rajoutées en position distale des radiaux proximaux, suggérant une capacité intrinsèque de l'endosquelette des poissons à générer des éléments supplémentaires dans la face distale, comme c'est le cas dans les membres tétrapodes. Puis deux études sont détaillées qui impliquent le poisson spatule (*polyodon*) et qui montrent des caractéristiques générales proches de celles décrites chez le poisson-zèbre. Dans ce contexte, les bénéfices mais aussi les problèmes du travail avec des espèces non modèles sont brièvement mentionnés.

COURS 6 - LES POISSONS ONT-ILS DES DOIGTS ? (SUITE)

Le 21 juin 2022

Dans cette dernière leçon, l'expression des gènes *Hox* lors du développement de la nageoire pédonculée du poisson à poumon australien *Neoceratodus forsteri* est décrite à partir de deux études dont les conclusions sont quelque peu différentes. Ensuite, un schéma d'apparition de l'autopode basé sur l'une de ces deux études est discuté. Puis la régulation fine des gènes *Hox* pendant le développement du membre chiridien est décrite au niveau de la structure de la chromatine et des *enhancers* proximaux et distaux. La présence de cette organisation particulière des paysages de régulation n'est pas observée chez le lancelet (*amphioxus*), un animal céphalocordé, mais est visible chez le poisson-zèbre. Toutefois, l'analyse fonctionnelle de ces paysages de régulation téléostéens chez la souris ne révèle pas de capacité d'expression dans la partie la plus distale des membres, suggérant que si les structures de régulation nécessaires au déploiement des gènes *Hox* sont déjà présentes chez le poisson-zèbre, les *enhancers* à potentiel distal ne sont pas présents. Par conséquent, à ce niveau d'homologie super-profonde, les poissons osseux ne semblent pas avoir de doigts ou de structures qui pourraient y être assimilées.

COLLOQUE - LA CONSTRUCTION D'EMBRYONS MAMMIFÈRES IN VITRO

Le 15 juin 2022

Ces dernières années, des progrès notables ont été accomplis dans la production et la culture d'embryons mammifères *ex utero*, dans des systèmes de culture *in vitro*. En

particulier, il est maintenant possible d'obtenir des embryons précoces en partant exclusivement de cultures de cellules souches (donc sans fertilisation préalable) ainsi que de maintenir en culture des embryons pendant des temps considérables. Il est également possible de produire des pseudo-embryons contenant des tissus variés et permettant ainsi de conduire des études difficiles à réaliser avec d'authentiques embryons, en particulier chez les humains. Ce colloque a fait le point sur ces développements récents ainsi que sur les possibilités qu'offrent ces nouvelles voies d'études tant dans le domaine de la recherche fondamentale que dans celui de la compréhension de pathologies liées aux premiers stades du développement.

Les différentes interventions sont listées ci-dessous :

- Benjamin Steventon, « Embryoids and a renaissance in experimental embryology » ;
- Alexandre Mayran, « Self-assembled pseudo-embryos: How to piece it together? » ;
- Jesse Veenvliet, « Stembryogenesis: Creating to understand » ;
- Anne Grapin-Botton, « Attempts to study human organ development using organoids: Successes and challenges for the pancreas » ;
- Sigolène Meilhac, « The making of a heart: Contraction and plumbing » ;
- Nicolas Rivron, « Blastoids: Learning from mouse and human early embryo-like structures made solely from stem cells » ;
- Christine Thisse, « How to build embryo models in vitro: Naive stem cells instructed by a morphogen secreting organizer » ;
- Jacob Hanna, « Advanced mammalian embryogenesis ex utero » .