

Morphogenèse et gradients de morphogènes

L'hypothèse que le développement embryonnaire doit impliquer la sensibilité différentielle des cellules de l'embryon à divers « gradients » chimiques est ancienne et s'applique particulièrement bien à la détermination de l'axe antéro-postérieur des embryons d'insecte [1]. De récents articles viennent en même temps de confirmer l'existence et le rôle de tels gradients... et d'en atténuer, d'une certaine manière, la signification. Parmi les gènes les plus précocement impliqués dans la constitution des axes antéro-postérieur et dorsoventral chez la drosophile, il faut citer *bcd* et *osk* dont les effets sont maternels : les gènes sont exprimés dès les stades de l'ovogénèse et sont responsables de la polarité de l'œuf. Dans l'embryon, les produits *bcd* et *osk* sont initialement localisés respectivement au niveau des pôles antérieur et postérieur. Les mutants *osk(-)* ne développent pas de structure abdominale mais il est possible de rétablir un développement normal grâce à l'injection dans l'embryon muté du cytoplasme prélevé au niveau du pôle postérieur d'un embryon « sauvage » ; du cytoplasme prélevé au niveau de la région abdominale est inactif. En revanche, si l'injection est faite dans un embryon muté ayant déjà subi plusieurs divisions, la restauration d'un développement normal exige l'injection à la fois au niveau de l'abdomen (indispensable à la constitution de structures abdominales viables) et du pôle postérieur (indispensable au développement d'un animal fertile). Ces résultats

suggèrent que le produit *osk* est actif localement, au niveau de son site de synthèse, sur le développement du pôle postérieur de l'animal et, à distance, probablement par diffusion, sur la constitution de structures abdominales [2]. Ce n'est donc pas à proprement parler un « gradient » de la substance *osk* qui est nécessaire, mais sa présence au niveau des cibles.

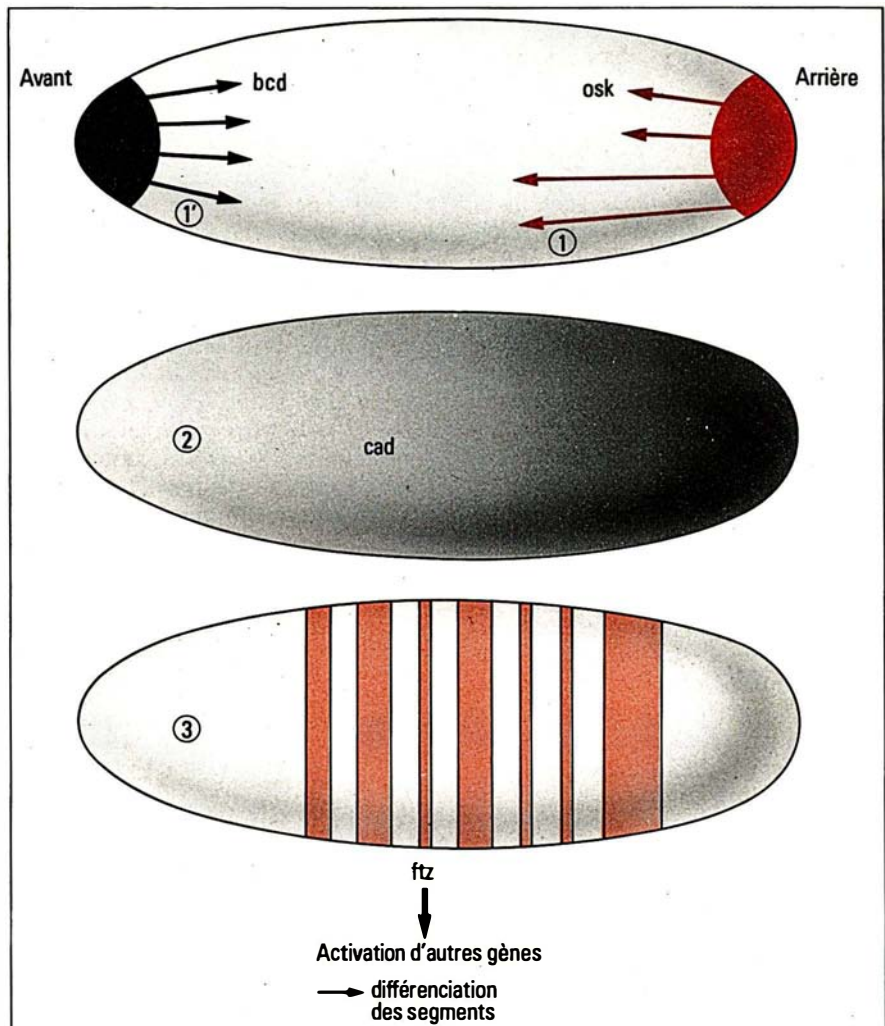
Les mutants *bcd(-)* ne développent, quant à eux, aucune structure céphalique et thoracique, les embryons étant constitués de structures abdominales et polaires postérieures « en miroir ». Là aussi le développement peut être rétabli grâce à l'injection de cytoplasme prélevé au niveau du pôle antérieur d'embryons « sauvages ». Cette injection est efficace en quelque point qu'elle soit pratiquée... mais le résultat obtenu dépend étroitement de ce site d'injection. La substance *bcd* semble en effet capable, en fonction de sa concentration locale, de stimuler la différenciation de structures céphaliques et thoraciques, de freiner l'extension des structures abdominales, voire d'en inhiber totalement le développement [3].

Les gènes *bcd* et *osk* pourraient constituer des déterminants primaires de la polarité de l'embryon, agissant par l'intermédiaire de la modulation de l'activité de gènes « secondaires », dont le gène *cad* est un exemple. L'ARN et la protéine codés par *cad* sont détectables dans l'embryon précoce sous la forme d'un « gradient » entre le pôle

antérieur, dépourvu de ces produits, et le pôle postérieur, au niveau duquel la concentration est maximale. La prédominance postérieure de l'expression de *cad* se renforce au cours du développement. Chez les mutants *bcd(-)* qui sont constitués de deux pôles postérieurs « en miroir », les produits *cad* sont détectés au niveau des deux pôles. Dans une série d'expériences génétiques extrêmement élégantes, Mc Donald et Struhl [4] viennent de démontrer que la suppression de ce gradient entraînait une modification de l'expression de gènes (que nous appellerons « tertiaires ») qui interviennent dans la segmentation de l'embryon et dans sa forme globale (figure 1). La fécondation d'un ovocyte *cad(-)* par un spermatozoïde *cad(+)* donne un embryon dont, au moins aux premiers stades de développement, la concentration en produits *cad* est extrêmement faible (mais détectable, avec la prédominance postérieure d'expression signalée plus haut) ; cependant, le développement ultérieur est normal. L'existence d'un gradient important de produits *cad* n'est donc pas indispensable au développement de l'embryon... la présence du produit au niveau de certaines structures cibles étant cependant nécessaire.

Le schéma qui se dégage de ces résultats est celui d'une cascade d'activation de gènes exprimés dans des cellules particulières et contrôlant la synthèse de substances diffusibles qui doivent activer, à distance, d'autres gènes pour que le développement embryon-

naire se déroule harmonieusement, comme cela est résumé dans la figure 1. Des gènes à expression maternelle contrôleraient ainsi la polarité de l'œuf en établissant un gradient de morphogènes (par exemple les gènes *osk* et *bcd*), cette information étant ensuite « transmise » par des gènes du type de *cad* à ceux qui régulent la segmentation, tel le gène *ftz* [4]. Cette cascade ne s'arrête d'ailleurs pas là, et Ingham et Martinez-Arias viennent de montrer que l'activation correcte du gène *ftz* était indispensable à la mise en place ultérieure des structures céphaliques et thoraciques sous le contrôle de deux autres complexes génétiques (gènes homéotiques *antennapedia* et *bithorax*) [5]. Ainsi se définissent successivement la polarité, la régionalisation (tête, thorax, abdomen et pôle postérieur), la segmentation et la différenciation au niveau de chaque segment. Les phénomènes de diffusion à distance de morphogènes pourraient être principalement impliqués dans les premières étapes de l'embryogenèse, les processus bien connus d'interactions directes et de migrations cellulaires étant plus particulièrement en cause au cours des étapes ultérieures.



A. K.

Figure 1. Cascade d'activation de gènes codant pour des « morphogènes » au cours de l'embryogenèse de la drosophile.

1 et 1' : Actifs dès le stade de l'ovogenèse, les gènes *bcd* (*bicoid*) et *osk* (*oskar*) s'expriment dans l'embryon au niveau des pôles antérieur et postérieur respectivement. Le produit *bcd* est responsable du développement des structures céphaliques et thoraciques et inhibe le développement des structures abdominales. Peut-être inhibe-t-il aussi l'expression du gène *cad*. Le produit du gène *osk* est indispensable au développement des structures abdominales et à la différenciation du pôle postérieur. Peut-être active-t-il le gène *cad* ?
 2 : D'abord exprimé dans presque toutes les cellules de l'embryon, le gène *cad* (*caudal*) donne au cours du développement un message et une protéine formant un gradient de plus en plus net, la concentration étant maximale au niveau du pôle postérieur. Ce gradient est perturbé en cas de mutation de *bcd*. L'expression du gène *cad* au cours de l'ovogenèse n'est pas indispensable au développement embryonnaire ultérieur.

3 : L'expression du gène *cad* est nécessaire à l'expression correcte du gène homéotique *ftz* (*fushi-tarazu*) dont les transcrits se concentrent en « bandes » localisées au niveau des futurs segments corporels de l'insecte. Le produit du gène *ftz* pourrait contrôler l'expression d'autres gènes homéotiques, tels ceux des complexes *bithorax* et *antennapedia*, qui interviennent dans la différenciation des segments.

1. Martinez-Arias A, Ingham P. Form and diffusion. *Nature* 1986 ; 324 : 510-1.

2. Lehman R, Nüsslein-Volhard C. Abdominal segmentation, pole cell formation and embryonic polarity require the localized activity of oskar, a maternal gene in drosophila. *Cell* 1986 ; 47 : 141-52.

3. Frohnhöfer HG, Nüsslein-Volhard C. Organization of anterior pattern in the drosophila embryo by the maternal gene bicoid. *Nature* 1986 ; 324 : 120-5.

4. Mac Donald PM, Struhl G. A molecular gradient in early drosophila embryos and its role in specifying the body pattern. *Nature* 1986 ; 324 : 537-45.

5. Ingham PW, Martinez-Arias A. The correct activation of *antennapedia* and *bithorax* complex genes requires the *fushi-tarazu* gene. *Nature* 1986 ; 324 : 592-6.