



Les gènes *Hox* et le rêve de Darwin

► Darwin écrit : « La meilleure classification, la seule possible d'ailleurs, si nos collections étaient complètes, serait la classification généalogique. Le lien caché que les naturalistes ont cherché sous le nom de "système naturel", n'est, en un mot, autre chose que la "descendance" » [1]. On ne saurait mieux exprimer que « la classification n'a de sens qu'à la lumière de l'évolution », pour paraphraser ce que dira plus tard T. Dobzhanski. Cet espoir d'obtenir un jour une classification phylogénétique complète, c'est ce que j'appellerai « le rêve de Darwin ». Il poursuit : « la conformation de l'embryon est encore plus importante que celle de l'adulte au point de vue de la classification » et plus loin « la conformation de la larve révèle souvent une communauté d'origine pour des groupes mêmes dont les formes adultes ont été modifiées à un degré extrême ». C'est dire l'importance qu'il attache, pour retracer le chemin historique de l'évolution, à ce qu'on appelle aujourd'hui le développement. Au cours des dernières années, la classification est devenue phylogénétique. Le dessin des arbres phylogénétiques s'est enrichi des séquences des protéines et des gènes. Les gènes de développement eux-mêmes fournissent des arguments qui nous permettent de retracer une histoire ancienne : celle de la formation et de la divergence des grands phylums de métazoaires. ◀

Depuis quelques décennies seulement, deux véritables révolutions dans les méthodes à la disposition des naturalistes ont permis de progresser considérablement dans l'établissement des phylogénies.

Nouvelles méthodes : cladistique et phylogénies moléculaires

Premièrement, un entomologiste allemand, Willi Hennig [2], crée une méthode, « la systématique phylogénétique », appelée plus souvent aujourd'hui « la cladistique », qui permet d'asseoir les raisonnements phylogénétiques, non plus seulement sur l'intuition, fut-elle géniale, de grands naturalistes, mais sur un raisonnement rigoureux, permettant de faire entrer la systématique dans le champ des sciences « réfutables » au sens de Karl Popper. L'un des points (non le seul) de la méthode hennigienne, est qu'on ne saurait appuyer une hypothèse phylogénétique sur un seul trait de caractère (ou un petit nombre d'entre eux), mais uniquement sur

Jean Deutsch

J. Deutsch : Équipe développement et évolution, Biologie moléculaire et cellulaire du développement, UMR 7622, Cnrs et Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6, bâtiment B, 7^e étage, case 241, 9, quai Saint-Bernard, 75252 Paris Cedex 05, France.

l'analyse de la matrice du plus grand nombre de caractères possibles chez le plus grand nombre possible d'espèces entre lesquelles on cherche à établir les liens de parenté. Deuxièmement, la génétique moléculaire met à la disposition des biologistes une nouvelle catégorie de caractères, en nombre potentiellement gigantesque : chaque acide aminé de la séquence de chaque protéine, chaque nucléotide de la séquence de chaque gène, constitue en effet un caractère de l'espèce, que l'on peut comparer aux séquences homologues des autres espèces. L'outil informatique s'est révélé indispensable pour mettre en pratique ces deux innovations dans la science de l'évolution. Sous l'impulsion de Carl Woese (Université d'Illinois à Urbana, États-Unis) [3] en particulier, l'analyse phylogénétique des gènes des ARN ribosomiques a permis de construire un « arbre universel du vivant » apportant ainsi la preuve définitive de la monophylie de l'ensemble du monde vivant. C'était aussi une hypothèse de Darwin, particulièrement osée en son temps : « Tous les êtres organisés qui ont vécu sur la terre descendent par

bablement d'une même forme primitive dans laquelle la vie a été insufflée à l'origine» [1]*. Seule l'analyse des molécules pouvait aboutir à démontrer cette proposition, les formes étant tellement diverses à cette échelle, que toute hypothèse d'homologie s'avérait fantaisiste, bien que certains, tel Ernst Haeckel [4], s'y soient essayés, avec parfois de grandioses intuitions qui concordent avec certaines conclusions d'aujourd'hui. Cependant, même les méthodes modernes et les techniques informatiques ont leurs limites. L'un des points majeurs non résolus porte sur une partie du monde vivant qui nous est proche: le règne animal. Les analyses les plus récentes, tant morphologiques que moléculaires, ainsi que les découvertes paléontologiques formidables de ces dernières décennies, ont pour l'essentiel confirmé les grandes divisions en phylums établies par les anatomistes du XIX^e siècle (les « embranchements » de Georges Cuvier): mollusques, arthropodes, annélides, chordés, pour ne citer que les plus célèbres (et ceux qui comprennent le plus d'espèces actuelles) parmi la trentaine de phylums aujourd'hui reconnus.

La définition des différents phylums est fondée pour l'essentiel sur un plan d'organisation commun aux espèces animales appartenant à chacun d'entre eux. Darwin encore: « Les membres de la même classe, indépendamment de leurs habitudes d'existence, se ressemblent par le plan général de leur organisation » [1]**. Cela n'est pas contesté. Ce qui a suscité bien des controverses, et remis en cause pendant les vingt dernières années des conceptions « classiques » que l'on croyait fermement établies simplement parce qu'elles étaient enseignées dans des manuels faisant autorité, ce sont les relations de parenté entre ces différents phylums. En effet, la comparaison des plans d'organisation d'un phylum à l'autre s'avère difficile. Cette remise en cause est venue parfois de phylogénies moléculaires qui « ne cadraient pas » avec les idées précédentes, mais dans certains cas, ce sont les morphologistes eux-mêmes qui ont proposé

de nouvelles hypothèses, soit en prenant en compte d'autres caractères, soit en ne donnant pas le même poids ou le même sens (primitif ou dérivé) à certains caractères.

Il est bien évident que dans ces débats et controverses, la cohérence des arbres phylogénétiques issus des données moléculaires d'une part, et ceux issus des caractères morphologiques de l'autre, est un argument de poids en faveur d'une hypothèse plutôt que d'une autre. Mais ni l'une ni l'autre des méthodes n'est sans failles qui peuvent aller de limites purement techniques (même les ordinateurs ont des capacités limitées), à des erreurs sur les données elles-mêmes ou sur l'interprétation de ces données (problème de l'homologie des caractères tant morphologiques que moléculaires), voire des problèmes conceptuels (indépendance des caractères morphologiques, variation des taux d'évolution aussi bien entre les différents sites d'une même molécule qu'entre molécules homologues dans différentes lignées évolutives). Aucun de ces problèmes n'est facile à résoudre, même à partir du moment où il a été clairement identifié et posé dans chaque cas pratique. Négliger ces problèmes conduit à produire des artefacts dans les reconstructions d'arbres phylogénétiques (voir [5]). Des méthodes de plus en plus raffinées permettent cependant d'en tenir compte de mieux en mieux aujourd'hui.

Parmi les catégories des classifications « classiques » regroupant plusieurs phylums, certaines ont bien résisté à ce choc des idées, d'autres non. La monophylie des Métazoaires rencontre un accord quasi général. La division des métazoaires en deux grands ensembles, les « diblastiques » (à deux feuillettes embryonnaires primordiales, ectoderme et endoderme, et à symétrie généralement radiale) et les « Triblastiques » ou « Bilateria » (possédant un mésoderme, et à symétrie primaire bilatérale) est maintenue. Certains morphologistes comme Claus Nielsen (Université de Copenhague, Danemark) [6] proposent la catégorie des « eumétazoaires », comprenant tous les animaux possédant des cellules nerveuses, soit l'ensemble des métazoaires à l'exclusion des porifères (ou éponges). Par ailleurs, les catégories

des « acoelomates » et celle des « pseudocoelomates » ou « aschelminthes » (fondées sur l'absence de cavité coelomique) sont pour le moins fortement contestées. Du coup, tous les Bilateria seraient des coelomates. D'un autre côté, la division en « protostomiens » et « deutérostomiens » reste solide. Toutefois, l'ensemble des deutérostomiens (chez lesquels l'invagination embryonnaire primaire, le blastopore, donne naissance à l'anus et non à la bouche), se trouve vidé de plusieurs phylums, tels les « lophophoriens », aujourd'hui rattachés aux protostomiens sur la base d'arguments concordants morphologiques et moléculaires. Parmi les protostomiens, les positions ne sont pas claires pour autant. Par exemple, les débats ont fait rage entre les partisans de la théorie classique des « Articulata » qui rapproche les annélides et les arthropodes, en particulier sur la base de leur plan du corps segmenté, et les partisans des « Trochozoa », qui rapprochent les annélides et les mollusques, sur la base de la similitude frappante de leur développement larvaire.

Les molécules et l'explosion cambrienne

Dans ces débats, que disent les molécules? Les molécules les plus utilisées comme « marqueurs » de l'évolution sont les ARN ribosomiques [7], parce qu'ils ont fait leurs preuves pour dresser l'arbre universel du vivant, et parce qu'on peut penser que les pressions de sélection qui s'exercent sur ces molécules ne dépendent pas du fait que le « propriétaire » de ce ribosome soit une méduse, un escargot, ou un loup. En effet, les ribosomes sont la machine centrale de la synthèse des protéines, et si les gènes et les protéines varient d'une espèce à l'autre, la façon dont une protéine est fabriquée à partir du message inscrit dans les gènes est identique chez tous les animaux, et même au-delà chez tous les eucaryotes. Après une période pendant laquelle les artefacts dont il a été question plus haut ont engendré une certaine confusion, les phylogénies fondées sur les ARN soutiennent parfois telle hypothèse plutôt que telle autre, par exemple l'appartenance des lophophoriens aux protostomiens. Mais dans l'ensemble, pour

* Origine des espèces, chapitre 14, « Récapitulation et conclusions », p. 542.

** Origine des espèces, chapitre 13, p. 491.

un grand nombre de « nœuds » de l'arbre des métazoaires, les séquences d'ARN ribosomiques n'apportent rien du tout: elles se révèlent incapables de trancher. Des tests ont été mis au point par les phylogénéticiens eux-mêmes pour éprouver leurs propres méthodes. Bien souvent, à l'aune de ces tests, aucune des hypothèses alternatives proposées n'est solidement soutenue par l'analyse phylogénétique des séquences d'ARN. « L'arbre » phylogénétique des métazoaires ressemble à un champ de blé, où tous les épis sont rangés les uns à côté des autres.

On en était là il y a cinq ans environ, et Hervé Philippe, de l'équipe d'André Adoutte (Université Paris-Sud, Orsay, France) a théorisé cette situation [8]. Le raisonnement est le suivant: tout d'abord, si deux lignées ont divergé il y a très longtemps, il sera plus difficile de distinguer le « signal » évolutif du « bruit ». Ensuite, la longueur des molécules d'ARN ribosomique étant nécessairement finie, il existe une limite au pouvoir de résolution des phylogénies utilisant ces molécules. Il estime cette limite à environ 40 millions d'années. Du coup, on peut tirer argument de la faillite des phylogénies moléculaires à résoudre les liens de parenté entre les différents phylums de métazoaires: la divergence entre ces différents phylums a dû se produire il y a suffisamment longtemps, au cours d'une période relativement courte, inférieure ou égale à 40 millions d'années. Cette conclusion rejoint celle des paléontologues, pour lesquels tous les différents phylums de métazoaires actuellement connus étaient déjà présents au Cambrien, il y a environ 550 millions d'années. La formation de cette extraordinaire diversité de plans d'organisation se serait faite au cours d'une période de temps très courte (à l'échelle géologique), de quelques dizaines de millions d'années. C'est ce qu'on a appelé « l'explosion cambrienne » (voir [9, 10]).

Une nouvelle phylogénie des métazoaires

Depuis cette date, les molécules ont donné de nouvelles indications. D'une part, certains ont tiré profit du fait que l'ADN mitochondrial de

presque tous les métazoaires comprend le même ensemble de gènes. Mais l'ordre de ces gènes diffère d'une espèce à l'autre. Il est légitime de penser que ces remaniements du génome mitochondrial sont des événements exceptionnels. Du coup, un signal évolutif peut être tiré, non pas seulement de la séquence, mais de l'ordre des gènes. Au niveau d'un petit génome qui ne comprend qu'une vingtaine de gènes, on est passé de l'ère de l'analyse phylogénétique des séquences à celle de la génomique phylogénétique. Cette démarche éclaire les relations entre les classes d'arthropodes: elle permet de rapprocher les crustacés et les insectes [11] alors que certaines théories « classiques » rapprochaient les insectes des myriapodes.

Par ailleurs, A. Aguinaldo *et al.*, de l'équipe de James Lake (Université d'Indiana, Bloomington, États-Unis) entreprennent de rechercher systématiquement les espèces à évolution lente dans les phylums à étudier, pour éviter les artéfacts (dits de « longues branches ») provoqués par les taux d'évolution rapides de certaines lignées. Cela aboutit à une proposition nouvelle de la phylogénie des métazoaires (figure 1) qui rencontre actuellement un assentiment de plus en plus grand de généticiens, paléontologues et zoologistes [12, 13]. Parmi les principaux points obtenus, certains viennent confirmer les résultats précédents, comme le rapprochement des

mollusques et des annélides dans un ensemble « Trochozoa », ou le rattachement des lophophoriens aux protostomiens [14]. D'autres sont plus nouveaux, voire surprenants: (1) les lophophoriens se rapprochent des Trochozoa dans un ensemble « Lophotrochozoa »; (2) les plathelminthes, souvent considérés comme « primitifs », à cause de leur absence de coelome et d'autres caractères, se trouvent inclus parmi les Trochozoa, avec lesquels ils partagent d'ailleurs certains aspects (le clivage spiral) du développement embryonnaire précoce; (3) les nématelminthes (dont fait partie le fameux « ver » *Caenorhabditis elegans*, modèle de génétique du développement), et d'autres phylums « mineurs » (au sens où ils comprennent moins d'espèces actuelles), se retrouvent cousins des arthropodes, dont fait partie la célèbre mouche *Drosophila melanogaster*, autre modèle, au sein d'un ensemble d'espèces dont le développement se fait par mues successives, les « Ecdysozoa » [15].

Les gènes Hox et la phylogénie

Parallèlement, une autre démarche se met en place. Du fait de l'énorme investissement qu'exige l'analyse génétique classique, la génétique du développement s'est focalisée au départ sur un très petit nombre d'organismes modèles: la drosophile, le modèle fondateur de la discipline,

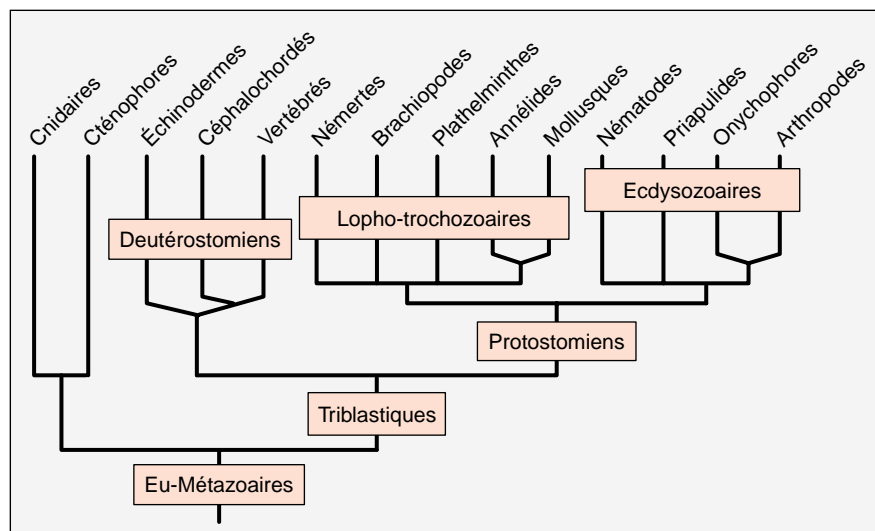


Figure 1. La « nouvelle phylogénie ». (Principalement d'après [15].)

grâce à des chercheurs comme Ed Lewis, Ianni Nusslein-Volhard et Éric Wieschaus (voir [16]), puis le coléoptère *Tribolium castaneum*, le nématode *Caenorhabditis elegans*, et plus récemment le poisson-zèbre *Danio rerio* et la souris *Mus musculus*. Avec le développement des méthodes de génétique moléculaire, il devenait possible de rechercher et d'analyser les gènes de développement de pratiquement toute espèce. Là encore, Ed Lewis (Caltech, Pasadena, Californie, États-Unis) fut un précurseur sur le plan des idées, en proposant que les gènes homéotiques (aujourd'hui appelés « gènes *Hox* », voir *m/s* 1999, n°3, p. 401) pourraient avoir joué un rôle au cours de deux événements de l'évolution des arthropodes : la suppression des pattes abdominales chez les insectes, et la transformation de la deuxième paire d'ailes en balanciers chez les diptères [17].

Si de nombreux gènes découverts pour leur rôle au cours du développement de la drosophile possèdent des homologues chez bien d'autres métazoaires, en particulier les vertébrés, les gènes *Hox* occupent une place particulière. D'abord parce qu'ils sont les premiers pour lesquels on ait découvert cette remarquable conservation au cours de l'évolution dans l'ensemble des métazoaires, ensuite et surtout parce qu'ils sont considérés comme des « gènes architectes » (voir [18]), responsables de la mise en place du plan du corps au cours du développement. Et le plan du corps est, comme on l'a vu, la principale caractéristique qui distingue les différents phylums de métazoaires. Cette nouvelle démarche scientifique, la génétique du développement comparée (familièrement appelée *évo/dévo*), a besoin d'une bonne connaissance de l'histoire évolutive des méta-

zoaires, mais sa préoccupation première n'est pas l'établissement des phylogénies. C'est presque fortuitement, au cours de l'analyse des gènes *Hox* chez des organismes de plus en plus divers, que l'intérêt de ces gènes pour la construction de l'arbre phylogénétique des animaux s'est dégagé. Ed Lewis avait montré que les gènes homéotiques de la drosophile étaient groupés sur le chromosome en un complexe génique. Il avait supposé que ces gènes dériveraient par duplication d'un gène ancêtre commun [17], hypothèse qui s'est trouvée vérifiée avec la découverte de l'homéoboîte, véritable signature de l'origine évolutive commune de tous ces gènes [19, 20]. Chez presque tous les organismes étudiés, les gènes *Hox* sont groupés en complexes de gènes. Les vertébrés tétrapodes possèdent quatre complexes de gènes *Hox*, chacun d'eux sur un chromosome différent (voir

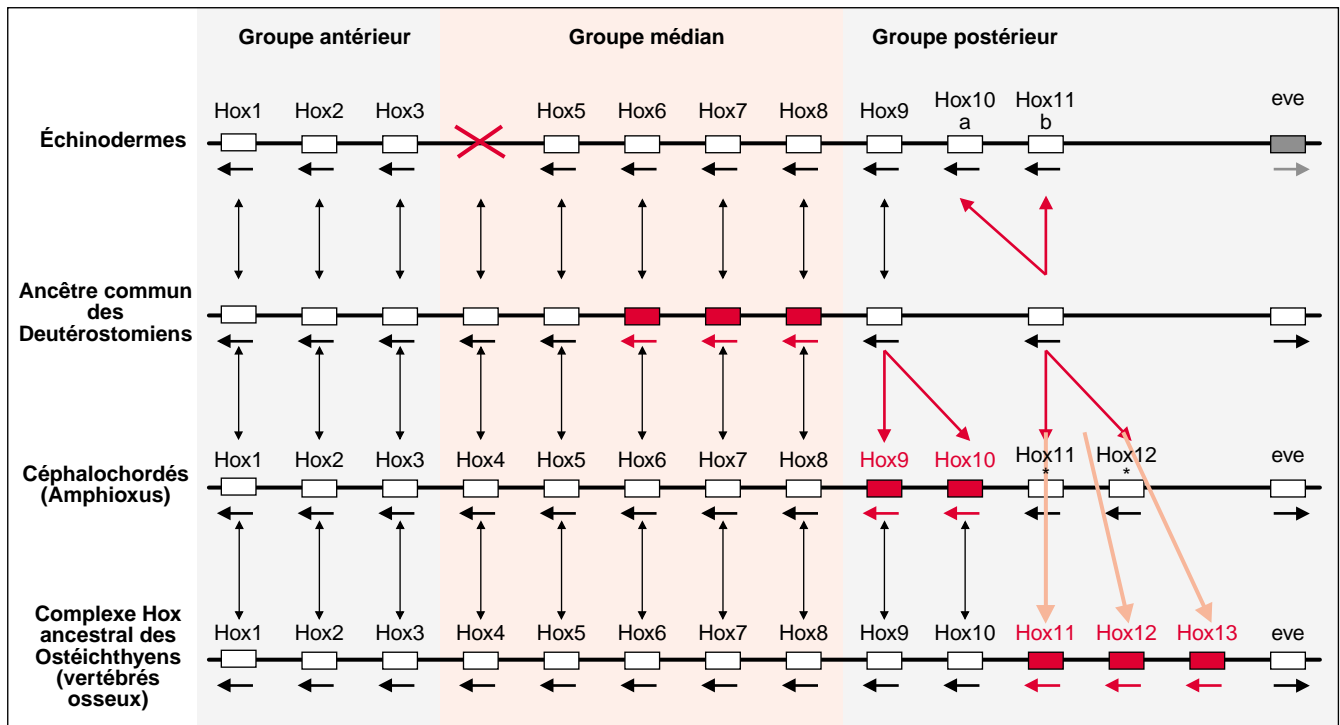


Figure 2. **Les complexes Hox des deutérostomiens.** Les gènes Hox-6, Hox-7, Hox-8 sont des « signatures » (en rouge) qui distinguent les gènes Hox des deutérostomiens de ceux des protostomiens. *eve* : gène *Evx*, homologue du gène *even-skipped* (*eve*) de la drosophile. Les gènes Hox-11a et Hox-11b des échinodermes, et les gènes Hox-11 et Hox-12 de l'amphioxus (marqués par une astérisque) ne sont pas orthologues des gènes Hox-11 et Hox-12 des vertébrés. Des duplications indépendantes se sont donc produites, d'une part dans la lignée des échinodermes, d'autre part dans la lignée menant à l'amphioxus actuel, et enfin dans la lignée des chordés, pour donner des séries différentes de gènes postérieurs. Les gènes Hox-9 et Hox-10 sont probablement une synapomorphie (un caractère dérivé, partagé) de l'ensemble (céphalochordés + euchordés). Les gènes Hox-11, Hox-12 et Hox-13 sont une signature des vertébrés. Il existe quatre complexes de gènes Hox chez les mammifères et probablement chez tous les vertébrés tétrapodes, et jusqu'à sept chez les téléostéens (tels le poisson-zèbre) (échinodermes d'après [36, 37]) (amphioxus d'après [25]) (vertébrés d'après divers auteurs, voir [22]).

[21]). A l'intérieur de chaque complexe, les différents gènes *Hox* sont organisés suivant une règle précise, la même pour chaque complexe, dans chaque espèce. C'est la règle de colinéarité, établie pour la première fois par Ed Lewis [17].

Les relations de parenté entre tous les gènes *Hox* des mammifères (il y en a près de 40) (voir [22]) permettaient de faire l'hypothèse d'un complexe *Hox* ancestral unique. Le génome des vertébrés aurait subi deux duplications au cours de l'évolution, conduisant à quatre complexes chez les tétrapodes. Une duplication supplémentaire se serait produite dans la lignée des actinoptérygiens (poissons à nageoires rayonnées), conduisant à former pas moins de sept complexes *Hox* chez le poisson-zèbre *Danio rerio* [23] (voir [24]). L'existence d'un tel complexe ancestral, « père » de tous les complexes *Hox* des vertébrés, a été démontrée lorsque Jordi Garcia-Fernandez et Peter Holland [25] ont décrit le complexe *Hox* unique de l'amphioxus *Branchiostoma floridae*, composé d'une douzaine de gènes dont dix correspondent exactement aux dix premiers gènes des complexes *Hox* des mammifères (figure 2). Les céphalochordés, présents dès le Cambrien, sont les plus proches parents de la lignée menant aux vertébrés.

L'analyse de la composition des complexes *Hox* s'apparente à celle de la composition des gènes de l'ADN mitochondrial. Dans les deux cas, il s'agit de génomique phylogénétique, le génome étudié ici étant une partie du génome nucléaire, le (ou les) complexe(s) *Hox*, dont la structure a été remarquablement conservée au cours de l'évolution (voir [26, 27]).

L'équipe de Sean Carroll (Université du Wisconsin à Madison, États-Unis) [28] démontre sans ambiguïté la monophylie parfois contestée des arthropodes (voir [29]), en montrant qu'ils possèdent tous, chélicérates, myriapodes, crustacés, insectes, un même jeu de gènes *Hox* caractéristique. Exactement le même lot de gènes *Hox* est présent aussi chez les onychophores, que certains morphologistes avaient rapprochés des annélides, mais que d'autres [6] considèrent comme le groupe-frère de l'ensemble des arthropodes (figure 3). Guillaume Balavoine [30] (Université

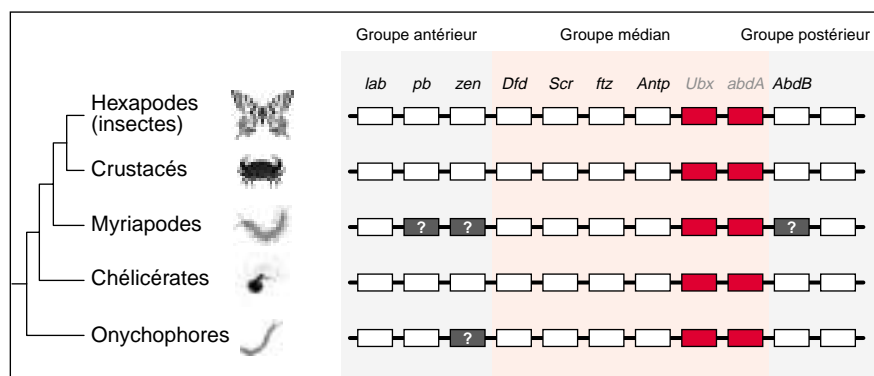


Figure 3. **Les complexes *Hox* des arthropodes.** La nomenclature des gènes est celle de la *drosophile*. *Ubx* (Ultrabithorax) et *abdA* (abdominalA) (en rouge) sont des signatures des arthropodes [28], et au-delà, de l'ensemble des ecdysozoaires [31]. En gris : gène non encore identifié chez ces animaux (hexapodes d'après divers auteurs, voir [38]) (crustacés d'après [39, 40]) (chélicérates d'après [41, 42]) (myriapodes et onychophores d'après [28]).

Paris-Sud, Orsay, France) apporte des arguments en faveur du rapprochement des plathelminthes et des annélides en montrant que certains de leurs gènes *Hox* ont des motifs communs, qui les distinguent des autres protostomiens, en particulier des arthropodes. Enfin, ces deux équipes, associées à celle de Michaël Akam (Université de Cambridge, Grande-Bretagne) [31] passent en revue les complexes *Hox* dans un grand nombre de phylums de protostomiens. L'image de l'histoire évolutive des métazoaires qui émerge de leurs résultats se superpose à la « nouvelle phylogénie » proposée par Aguinaldo *et al.* [15] (figure 1).

L'importance de ce travail récent [31] n'est pas tant qu'il conforte une hypothèse phylogénétique déjà proposée. Elle tient dans la force de l'argument. En effet, des duplications de gènes *Hox*, bien que peu fréquentes, se sont produites durant l'évolution et la diversification des Bilateria. De nouveaux gènes *Hox* ont ainsi été créés. Il est clair que si deux lignées partagent le même nouveau gène *Hox*, c'est qu'elles sont apparentées. Il est exclu en effet que deux duplications indépendantes aient pu créer exactement le même nouveau gène. Ces nouveaux gènes constituent des « synapomorphies » (caractères dérivés partagés), qui sont une signature génétique inaltérée au cours de l'évolution, alors que les signes morphologiques sont beaucoup plus difficiles à interpréter.

Ainsi, le groupe central du complexe a donné naissance à une série de gènes communs à tous les deutérostomiens, *Hox-6*, *Hox-7* et *Hox-8*, qui n'ont aucun équivalent chez les protostomiens (figure 2). De même, un « vrai » gène (orthologue) *Ubx* se retrouve chez *Priapululus caudatus*, révélant la parenté des priapulides avec les arthropodes à l'intérieur du groupe des ecdysozoaires [31] (figure 4). Les trochozoaires forment bien un clade (ensemble issu d'un ancêtre commun), comprenant non seulement les annélides et les mollusques, mais aussi les plathelminthes. Les lophophoriens, ici représentés par les brachiopodes, un phylum lui aussi largement représenté au Cambrien, mais dont il ne reste qu'une soixantaine d'espèces actuelles, partagent avec les trochozoaires la présence des gènes *Lox2* et *Lox4*, inconnus chez les ecdysozoaires (figure 4). Enfin, l'analyse détaillée des gènes *Hox* situés à l'extrémité 5' des complexes, a permis de montrer que le premier représentant connu de cette sous-famille, le gène *AbdominalB* (*AbdB*) de la *drosophile*, représente le type d'un gène commun à tous les ecdysozoaires, tandis que les lophotrochozoaires possèdent deux gènes, nommés *Post1* et *Post2*, semblables mais tout à fait distincts du type *AbdB*, tandis que les deutérostomiens (échinodermes et chordés) possèdent un nombre variable de gènes de ce groupe, différents à la fois de *Post1*, *Post2* et d'*AbdB*.

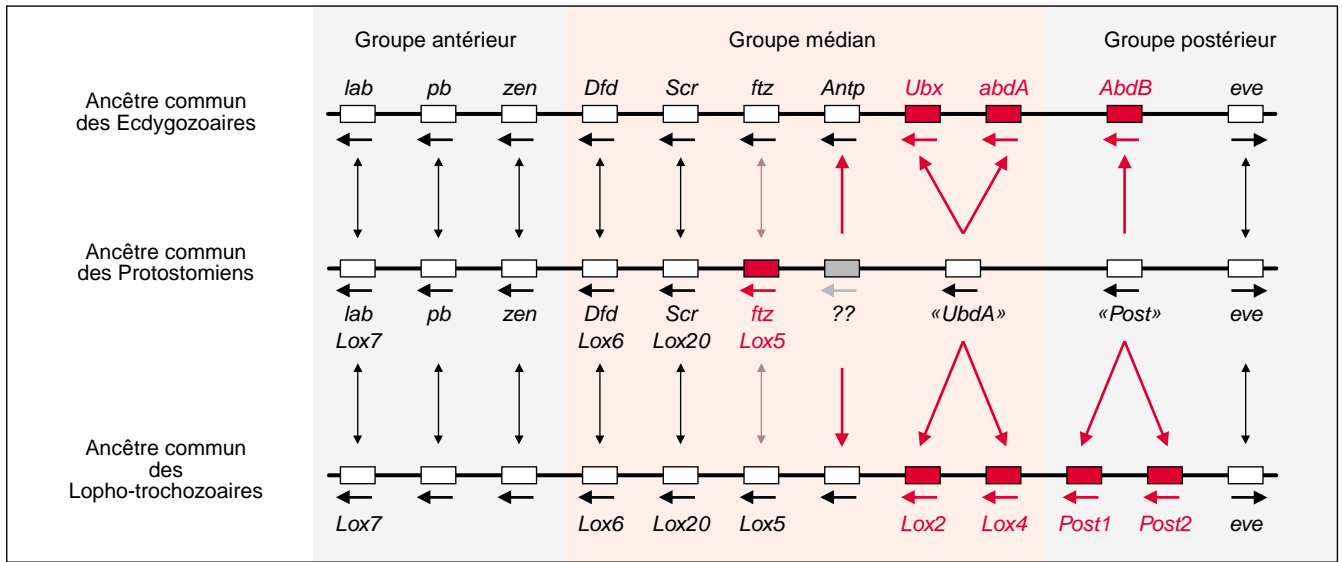


Figure 4. **Les complexes Hox des protostomiens.** M. Telford a suggéré que ftz (fushi tarazu) serait l'orthologue du gène Lox5 des lophotrochozoaires. Il constituerait ainsi une synapomorphie des protostomiens dans leur ensemble. Des duplications indépendantes ont engendré à partir d'un gène UbdA ancestral commun [30], les gènes Ubx et abdA dans la lignée des ecdysozoaires, et, dans la lignée des lophotrochozoaires, les gènes Lox2 et Lox4, ainsi nommés car identifiés d'abord chez la sangsue (leech) (interprété d'après les données de [31]).

Il ressort de plus de cette analyse que l'ancêtre commun à tous les Bilateria possédait déjà un complexe Hox fort compliqué, composé d'au moins six ou sept gènes, apparus par duplications d'un gène *Hox* original présent chez l'ancêtre de tous les eumétazoaires (figure 5). L'explosion cambrienne serait ainsi concomitante d'une explosion de gènes *Hox* [32-35].

Le rêve de Darwin

Le «rêve de Darwin» semble donc près d'être réalisé, du moins en ce qui concerne le monde animal dans

ses grandes lignes. Darwin suggérait d'attacher une importance particulière aux caractères embryonnaires et larvaires, mieux à même selon lui de révéler les similitudes de plan de développement entre espèces animales éloignées. Maintenant que nous disposons des caractères moléculaires, que Darwin ne pouvait pas même imaginer, n'est-il pas remarquable que son conseil semble toujours approprié ? C'est peut-être seulement grâce à l'utilisation des données moléculaires relatives aux gènes de développement qu'une phylogénie des métazoaires pourra être établie sur des bases solides ■

Remerciements

A André Adoutte pour ses remarques éclairées à la lecture d'une première version de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Darwin C. *L'origine des espèces*. 1859. Traduction. Paris: GF-Flammarion, 1992.
2. Hennig W. *Phylo-genetic systematics*. Urbana: University of Illinois Press, 1966.
3. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for domains *Archea*, *Bacteria* and *Eucarya*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 97: 4576-9.
4. Haeckel E. *Histoire de la création des êtres organisés d'après les lois naturelles*. Paris: Reinwald et Cie, 1874.
5. Philippe H, Germot A, Le Guyader H, Adoutte A. Que savons-nous de l'histoire évolutive des eucaryotes ? 1. L'arbre universel du vivant et les difficultés de la reconstruction phylogénétique. *Med Sci* 1995; 11: I-XIII.
6. Nielsen C. *Animal evolution. Interrelationships of the living phyla*. Oxford: Oxford University Press, 1995.

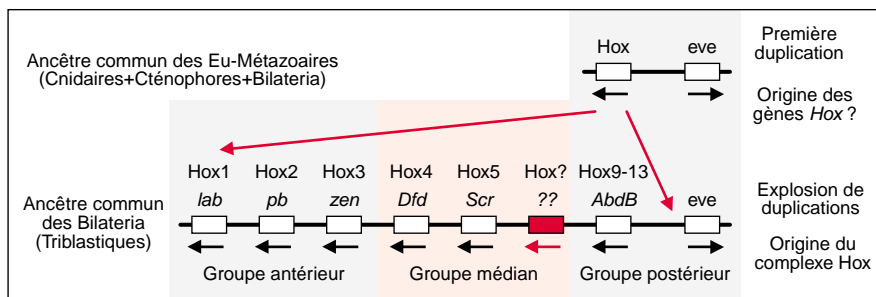


Figure 5. **L'origine des gènes et des complexes Hox.**

RÉFÉRENCES

7. Olsen GJ, Woese CR. Ribosomal RNA: a key to phylogeny. *Faseb J* 1993; 7: 113-23.
8. Philippe H, Chenuil A, Adoutte A. Can the cambrian explosion be inferred through molecular phylogeny? *Development* 1994; suppl: 15-25.
9. Gould SJ. *La vie est belle. Les surprises de l'évolution*. Paris: Seuil, 1989.
10. Conway Morris S. The fossil record and the early evolution of the Metazoa. *Nature* 1993; 361: 219-25.
11. Boore JL, Collins TM, Stanton D, Daehler LL, Brown WM. Deducing the pattern of arthropod phylogeny from mitochondrial DNA rearrangements. *Nature* 1995; 376: 163-5.
12. Valentine JW. Cleavage patterns and the topology of the metazoan tree of life. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8001-5.
13. Adoutte A, Balavoine G, Lartillot N, de Rosa R. Animal evolution. The end of the intermediate taxa? *Trends Genet* 1999; 15: 104-8.
14. Halanych KM, Bacheller JD, Aguinaldo AM, Liva SM, Hillis DM, Lake JA. Evidence from 18S ribosomal DNA that the lophophorates are protostome animals *Science* 1995; 267: 1641-3.
15. Aguinaldo AM, Turbeville JM, Linford LS, et al. Evidence for a clade of nematodes, arthropods and other moulting animals. *Nature* 1997; 387: 489-93.
16. Deutsch J, Lamour-Isnard C, Lepesant JA. Le Prix Nobel 95 attribué à Ed Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus: la reconnaissance de la génétique du développement. *Med Sci* 1995; 11: 1625-8.
17. Lewis EB. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 1978; 276: 565-70.
18. McGinnis W, Kuziora M. Les gènes du développement. *Pour la Science* 1997; n° spécial: 126-32.
19. McGinnis W, Garber RL, Wirz RL, Kuroiwa A, Gehring WJ. A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell* 1984; 37: 403-8.
20. Scott MP, Weiner AJ. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax* and *fushi tarazu* loci in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4115-9.
21. Jacob F. L'irrésistible ascension des gènes *Hox*. *Med Sci* 1994; 10: 145-8.
22. McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992; 68: 283-302.
23. Amores A, Force A, Yan YL, et al. Zebrafish *Hox* clusters and vertebrate genome evolution. *Science* 1998; 282: 1711-4.
24. Roest Crolius H. Des *clusters* de gènes *Hox* surnuméraires révèlent une duplication du génome chez les poissons. *Med Sci* 1999; 15: 411-3.
25. Garcia-Fernandez J, Holland PWH. Archetypal organization of the amphioxus *Hox* gene cluster. *Nature* 1994; 370: 563-6.
26. Duboule D. Temporal colinearity and the phylotypic progression: a basis for the stability of a vertebrate bauplan and the evolution of morphologies through heterochrony. *Development* 1994 (suppl): 135-42.
27. Deutsch J. Le contrôle de l'expression des gènes homéotiques par la structure de la chromatine est-il conservé au cours de l'évolution? *Med Sci* 1996; 12: 959-67.
28. Grenier JK, Garber TL, Warren R, Whittington PM, Carroll S. Evolution of the entire arthropod *Hox* gene set predated the origin and radiation of the onychophoran/arthropod clade. *Curr Biol* 1997; 7: 547-53.
29. Willmer P. *Invertebrate relationships. Patterns in animal evolution*. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 1990.
30. Balavoine G. The early emergence of platyhelminths is contradicted by the agreement between 18S rRNA and *Hox* genes data. *CR Acad Sci Paris Ser III Life Sci* 1997; 320: 83-94.
31. De Rosa R, Grenier J, Andreeva T, et al. *Hox* genes in brachiopods and priapulids and protostome evolution. *Nature* 1999; 399: 772-6.
32. Schubert FR, Nieselstruwe K, Gruss P. The *Antennapedia*-Type homeobox genes have evolved from 3 precursors separated early in metazoan evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 143-7.
33. Slack JMW, Holland PWH, Graham CF. The zootype and the phylotypic stage. *Nature* 1993; 361: 490-2.
34. Deutsch J, Le Guyader H. The neuronal zootype: an hypothesis. *CR Acad Sci Paris Ser III Life Sci* 1998; 321: 713-9.
35. Valentine JW, Jablonski D, Erwin DH. Fossils, molecules and embryos: new perspectives on the Cambrian explosion. *Development* 1999; 126: 851-9.
36. Mito T, Endo K. A PCR survey of *Hox* genes in the sea star, *Asterina minor*. *Mol Phylogenet Evol* 1997; 8: 218-24.
37. Martinez P, Rast JP, Arenas-Mena C, Davidson EH. Organization of an echinoderm *Hox* gene cluster. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1469-74.
38. Akam M, Averof M, Castelli-Gair J, Dawes R, Falciani F, Ferrier D. The evolving role of *Hox* genes in arthropods. *Development* 1994 (suppl): 209-15.
39. Averof M, Akam M. *HOM/Hox* genes of *Artemia*: implications for the origin of insect and crustacean body plans. *Curr Biol* 1993; 3: 73-8.
40. Mouchel-Vielh E, Rigolot C, Gibert J-M, Deutsch JS. Molecules and the body plan: the *Hox* genes of Cirripedes (Crustacea). *Mol Phyl Evol* 1998; 9: 382-9.
41. Damen WG, Hausdorf M, Seyfarth EA, Tautz D. A conserved mode of head segmentation in arthropods revealed by the expression pattern of *Hox* genes in a spider. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10665-70.
42. Telford MJ, Thomas RH. Expression of homeobox genes shows chelicerate arthropods retain their deutocerebral segment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10671-5.

MS2000

Summary

Darwin's dream and the *Hox* genes

In the « Origin of Species », Darwin dreamt of a complete classification of living beings, representing the complete record of the natural history. He also credited developmental characters of high value for classifying animals on an evolutionary basis. Up to now, the *Hox* genes, once called « the architect genes of the body plan », have been mainly studied for their expression and function, at first in model animals like *Drosophila* and mouse, and subsequently in an increasing variety of animal species. During the course of this study, the phylogenetical value of the structure and of the composition of the *Hox* complexes has emerged. Analyzing these complexes, phylogenetics now becomes genomic. Recent advances have led to strong evidence for new relationships between the various animal phyla, a topic which was a matter of a seemingly endless dispute among morphologists. Can we hope for Darwin's dream to become true, at least regarding the animal world?

TIRÉS À PART

J. Deutsch.