

Le développement des organes sensoriels chez la drosophile

« Sans ruse, le poulet sort parfait d'un œuf anodin... »
(Henri Michaux, *Entre centre et absence.*)

La formation des organes sensoriels chez la drosophile nécessite une série de choix, dont chacun traduit le fonctionnement d'un petit groupe de gènes. Une première étape confère la compétence à des groupes de cellules ectodermiques localisées aux endroits où se formeront les organes sensoriels. Au sein de chaque groupe, cette compétence est progressivement restreinte à une seule cellule, la cellule-mère (deuxième décision). Le type d'organe sensoriel à former est alors fixé (troisième décision). La cellule-mère se divise selon un lignage défini, au sein duquel chaque cellule-fille adopte son destin propre (quatrième décision). Une des cellules-filles, le neurone, établit dans le système nerveux central les connexions appropriées à la fonction de l'organe (cinquième décision). L'analyse génétique de ce processus met en lumière l'imbrication entre interactions génétiques et interactions cellulaires qui est probablement une caractéristique essentielle de tout programme de développement.

Alain Ghysen
Christine Dambly-Chaudière

L'extraordinaire complexité inhérente au développement d'un organisme trouve son origine et son explication dans le génome de cet organisme. Quelle est la nature de ce programme génétique, quels sont ses éléments et, surtout, quelles sont les interactions entre éléments qui assurent le déroulement cohérent de l'ensemble, sont des questions essentielles pour comprendre non seulement la morphogenèse mais aussi la morphologie. Ces questions sont particulièrement critiques dans le cas du développement du système nerveux.

Génétique du développement et neurobiologie

Le système nerveux, en particulier le cerveau de l'homme, est – de loin – la structure la plus complexe que nous connaissions. La question du programme qui sous-tend le développement d'une structure aussi complexe est d'autant plus intrigante que la disproportion y est flagrante entre le résultat final (un réseau de dizaines ou centaines de milliards de cellules précisément interconnectées) et le programme mis en œuvre

ADRESSES

A. Ghysen : maître de recherche au Fonds national de la recherche scientifique et maître de conférences à l'université libre de Bruxelles. Laboratoire de neurobiologie, 67, rue des Chevaux, B-1640 Rhode-St-Genèse, Belgique. C. Dambly-Chaudière : chargée de cours à l'université libre de Bruxelles et professeur à l'université de Montpellier-II. Laboratoire de génétique du développement, 67, rue des Chevaux, 1640 Rhode-St-Genèse, et Inserm U. 432, Laboratoire de neurogénétique, université de Montpellier-II, place E.-Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France.

(qui comprend au mieux quelques dizaines de milliers de gènes).

Notre compréhension de ce que pourrait être un programme génétique du développement a fait un pas décisif ces quinze dernières années, grâce à un ensemble de travaux menés sur la drosophile. D'une part, en 1978, E.B.Lewis [1] démontrait qu'il existe des gènes qui ont pour fonction essentielle de contrôler certains aspects ou certaines étapes du développement – une découverte d'importance égale à celle de Jacob et Monod [2] qui, en 1961, montraient qu'il existe des gènes dont la seule fonction est de contrôler l'expression d'autres gènes. D'autre part, en 1980, C.Nüsslein-Volhard et E. Wieschaus [3] abordaient, par l'analyse génétique, un processus presque universel chez les animaux, la formation de segments.

Ces percées génétiques ont rapidement été suivies d'un important travail de biologie moléculaire, qui nous permet maintenant d'avoir une bonne compréhension des étapes essentielles de l'organisation spatiale de l'embryon et de leurs mécanismes moléculaires. Enfin, il est apparu que beaucoup des gènes identifiés chez la drosophile permettent de détecter des gènes homologues, non seulement structuralement mais aussi fonctionnellement [4], chez les autres animaux, l'homme compris. Il n'est pas exagéré de dire que l'analyse du développement en a été profondément bouleversée, et que ces travaux sur la drosophile ont été le moteur d'une véritable révolution [5].

La formation d'un système nerveux est incomparablement plus complexe que la partition d'un embryon en segments. Même dans un insecte minuscule comme la drosophile, dont l'adulte mesure à peine deux millimètres, le système nerveux central (SNC) comprend des dizaines de milliers de neurones qui diffèrent par la morphologie, la fonction, la connectivité... Or, pour pouvoir comprendre la fonction des gènes impliqués dans le développement de ce système, il faut pouvoir décrire l'effet de mutations dans chacun de ces gènes au niveau cellulaire, c'est-à-dire neurone par neurone. La complexité du SNC le rend très malaisé à étudier à ce niveau de résolution. Le système nerveux périphérique (SNP), en revan-

che, est beaucoup plus simple et se prête mieux à une première analyse.

Le travail de plusieurs laboratoires, essentiellement européens, a permis de comprendre dans ses grandes lignes le processus qui met en place le système sensoriel de la drosophile. Dans cet article, nous verrons que chaque étape de ce processus, depuis la décision initiale de former un organe sensoriel jusqu'à l'établissement des connexions appropriées dans le SNC, dépend d'un petit groupe de gènes, et nous montrerons comment, à chaque étape, interactions entre gènes et interactions entre cellules sont intimement combinées pour assurer le déroulement cohérent du programme.

Les organes sensoriels de la drosophile

Les organes sensoriels des arthropodes sont souvent localisés de manière reproductible, ce qui permet de les reconnaître individuellement et de détecter facilement des anomalies dues par exemple à la perte de fonction d'un gène. Cette reproductibilité est poussée à l'extrême dans le cas du système sensoriel de la larve de la drosophile (*figure 1*). On n'y compte qu'une trentaine d'organes sensoriels par demi-segment (gauche et droit), et leur arrangement est parfaitement précis et reproductible [6], ce qui rend ce système merveilleusement adapté à une étude de mutations. L'adulte possède bien plus d'organes sensoriels que la larve – une seule patte en porte des centaines – mais beaucoup d'entre eux peuvent aussi être reconnus, et donc étudiés, individuellement.

Parmi les différents types d'organes sensoriels dont est pourvue la drosophile, nous nous attacherons aux trois types d'organes représentés sur la *figure 1* et schématisés sur la *figure 2*. Les organes chordotonaux (cho) sont des organes sensoriels internes, sensibles au déplacement relatif de deux parties du corps ; ces organes peuvent avoir une fonction proprioceptive (par exemple, à la base des ailes ou des pattes) ou auditives (par exemple, dans les antennes

et au bout des pattes). Les organes externes mécanosensoriels (mec), dont les plus visibles sont les soies qui donnent à beaucoup d'arthropodes un aspect vaguement répugnant, fournissent des informations tactiles sur le monde extérieur. Les organes externes chémosensoriels (che), enfin, répondent à la présence de molécules particulières dans le milieu, et peuvent avoir une fonction gustative ou olfactive. Les organes cho ou mec sont innervés par un neurone, les organes che, en revanche, sont innervés par plusieurs neurones, dont chacun répond à une substance particulière (par exemple le sel, le sucre, l'eau).

Chaque organe sensoriel est formé d'un nombre précis de cellules : en plus du (ou des) neurones sensoriels qui innervent l'organe, trois cellules sont arrangées concentriquement autour du (ou des) dendrites [7]. La plus interne des trois est une cellule gliale ; les deux autres cellules, dites « de support », forment les structures accessoires propres à chaque type d'organe sensoriel (*figure 1*). Par exemple, dans le cas des soies, la cellule médiane formera la soie proprement dite, tandis que la cellule la plus extérieure formera la douille dans laquelle cette soie est articulée. Les différentes cellules qui constituent un organe sensoriel dérivent toutes d'une même cellule progénitrice, la cellule-mère. Celle-ci se divise selon un lignage fixe, qui diffère selon le type d'organe sensoriel (*figure 2, bas*). La cellule gliale est toujours sœur du (ou des) neurone(s) (*m/s n° 10, vol. 3, p. 623*) ; ces cellules forment ce que l'on pourrait appeler la sous-famille interne, les deux autres cellules (cellules de support) formant alors la sous-famille externe. La production et la différenciation de cellules aussi différentes doit impliquer des changements coordonnés dans l'expression de nombreux gènes, certains impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, d'autres modifiant l'organisation du cytosquelette, d'autres encore agissant au niveau des membranes et modifiant leurs propriétés de reconnaissance et d'adhérence... On voit donc que l'élucidation complète du programme de développement d'un organe sensoriel relève de tous les aspects de la biologie cellulaire.

RÉFÉRENCES

1. Lewis EB. A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 1978 ; 276 : 565-70.
2. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 1961 ; 3 : 318-56.
3. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 1980 ; 287 : 795-801.
4. Malicki J, Schughart K, McGinnis W. Mouse Hox-2.2 specifies thoracic segmental identity in *Drosophila* embryos and larvae. *Cell* 1991 ; 63 : 961-7.
5. Jacob F. L'irrésistible ascension des gènes *Hox*. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 145-8.
6. Dambly-Chaudière C, Ghysen A. The pattern of sense organs in the *Drosophila* larva and its relation to the embryonic pattern of sensory neurons. *Roux's Arch Dev Biol* 1986 ; 195 : 222-8.
7. Hartenstein V. Development of *Drosophila* larval sensory organs : spatiotemporal pattern of sensory neurons, peripheral axonal pathways and sensilla differentiation. *Development* 1988 ; 102 : 869-86.
8. García-Bellido A. Genetic analysis of the *achaete-scute* system of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 1979 ; 91 : 491-520.
9. Ghysen A, Dambly-Chaudière C. From DNA to form : the *achaete-scute* gene complex. *Genes Dev* 1988 ; 2 : 495-501.
10. Rodriguez I, Hernandez R, Modolell J, Ruiz-Gomez M. Competence to develop sensory organs is temporally and spatially regulated in *Drosophila* epidermal primordia. *EMBO J* 1990 ; 9 : 3583-92.
11. Alonso MC, Cabrera CV. The *achaete-scute* gene complex of *Drosophila melanogaster* comprises four homologous genes. *EMBO J* 1988 ; 7 : 2589-91.
12. Angrand PO. Les domaines de liaison à l'ADN des facteurs de transcription eucaryotes. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 725-36.
13. Murre C, Mc Caw PS, Baltimore D. A new DNA binding and dimerization motif in immunoglobulin enhancer binding, *daughterless*, *MyoD* and *myc* proteins. *Cell* 1989 ; 56 : 777-83.

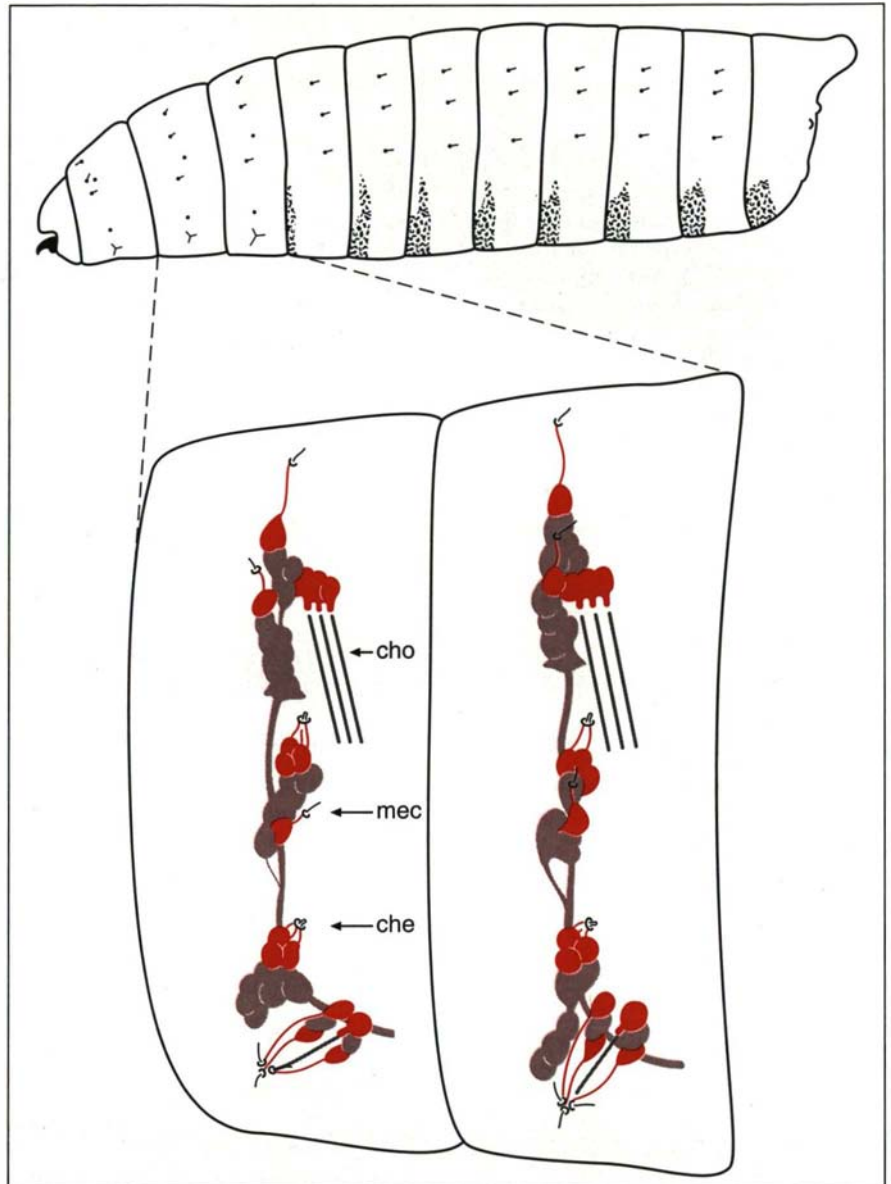


Figure 1. **Panneau supérieur** : vue latérale d'une larve (asticot) de *drosophile*. Les deuxième et troisième segments thoraciques sont agrandis dans le panneau inférieur. On a représenté en noir les structures externes des organes mécanosensoriels (*mec*) et chémosensoriels (*che*), en gris les structures accessoires des organes chordotonaux (*cho*), en rouge les neurones qui innervent ces structures, et en rose les autres neurones sensoriels présents dans ces segments. Les organes chémosensoriels en forme de massue, comme on les a représentés ici, sont typiques des segments thoraciques de la larve ; chez l'adulte, ces organes ont généralement l'aspect de soie épointée représenté sur la figure 2.

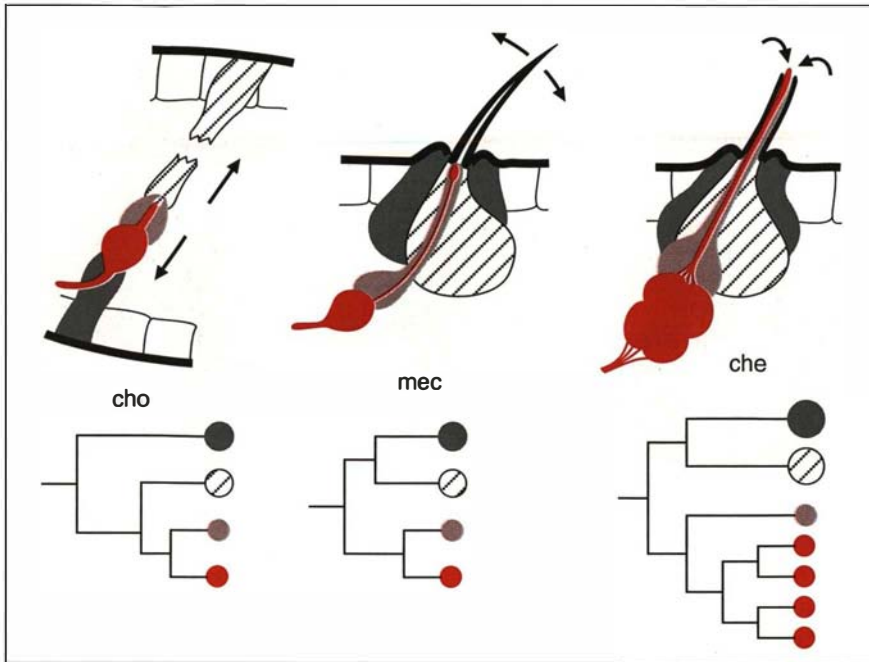


Figure 2. **A gauche, organe chordotonal, sensible à l'étirement (et donc au déplacement d'une partie de l'épiderme par rapport à une autre). Au milieu, soie mécanosensorielle, sensible à la déflexion. A droite, soie chémosensorielle, dont le pore terminal expose l'extrémité des dendrites au monde extérieur. En bas, les lignages qui engendrent les différentes cellules composant chacun de ces organes. En rouge : cellule neuronale ; en rose : cellule gliale ; en gris et en hachuré : cellules de support. Dans le cas des chémosensorielles, le détail du sous-lignage produisant les différents neurones n'est pas connu.**

Première décision : la compétence

Les organes sensoriels sont formés à partir de l'ectoderme. La première question est donc de comprendre comment certaines cellules ectodermiques acquièrent la capacité de devenir cellules-mères d'organe sensoriel. On connaît depuis longtemps un groupe de gènes indispensables à l'apparition des soies sensorielles de l'adulte, dont les deux principaux sont *achaete (ac)* et *scute (sc)*. Les travaux d'A. Garcia-Bellido et les nôtres ont démontré que ces gènes font partie d'un *locus* complexe (appelé « complexe ac-sc ») comprenant quatre gènes adjacents, et que ces gènes sont indispensables à la formation de tous les organes sensoriels externes, tant chez l'adulte [8] que chez la larve [9] et ce, dès l'étape initiale de formation de la cellule-mère.

A priori, un gène peut être indispensable à la formation d'une structure

donnée pour deux raisons : soit parce que de lui dépend la décision de former cette structure, soit parce qu'il produit un des éléments constitutifs de cette structure. Une méthode conceptuelle permettant de trancher entre ces deux possibilités a été mise au point par E. Lewis. Cette méthode est fondée sur l'étude des défauts liés, d'une part, à l'inactivation du gène (phénotype de perte de fonction) et, d'autre part, à sa surexpression (phénotype de gain de fonction). Si les deux types de mutations donnent deux effets opposés, on peut en conclure que le gène est impliqué dans le choix de former ou non cette structure.

Dans le cas qui nous intéresse, on a montré que l'inactivation des gènes *ac* ou *sc* entraîne la disparition de soies, alors que leur surexpression mène à la formation de soies surnuméraires [10], ce qui montre clairement leur rôle clé dans la décision initiale de former un organe senso-

riel. L'étude moléculaire de ces gènes a montré qu'ils codent pour des facteurs de régulation transcriptionnelle caractérisés par la présence d'un domaine bHLH [11, 12]. Ce domaine, formé d'une région basique, d'une hélice α , d'une boucle et d'une deuxième hélice α , est impliqué à la fois dans la fixation à l'ADN (*via* la région basique) et dans la formation d' homo- ou d'hétérodimères [13].

Les gènes du complexe *ac-sc* sont nécessaires à la formation des organes sensoriels externes, mais pas à celle des organes sensoriels internes. Le groupe de Y.N. Jan a identifié récemment un autre gène à motif bHLH, *atonal (ato)*, qui semble jouer dans la formation des organes cho un rôle équivalent à celui des gènes du complexe *ac-sc* dans la formation des organes sensoriels externes : l'inactivation d'*ato* entraîne la disparition des organes cho mais n'a pas d'effet sur les organes sensoriels externes, tandis que la surexpression de ce gène entraîne la formation d'organes internes en surnombre [14].

Un dernier gène bHLH nécessaire à la formation de cellules-mères d'organes sensoriels, *daughterless (da)*, fut initialement identifié pour son effet dans le système génétique de détermination du sexe. Outre ce rôle, *da* est indispensable à la formation de tous les organes sensoriels, tant internes qu'externes [15]. Nous avons montré génétiquement que *da* interagit avec les produits du complexe *ac-sc*. L'absence de tout organe sensoriel externe dans des individus où seul le gène *da* est muté suggère que les produits des gènes du complexe *ac-sc* ne sont actifs que sous forme d'hétérodimères avec le produit du gène *da* (hétérodimères *ac-da* et *sc-da*). Comme l'inactivation de *da* empêche également la formation des organes internes, il paraît probable qu'*ato* lui aussi ne peut agir que sous forme d'hétérodimères *da-ato*.

Les gènes du complexe *ac-sc*, *da* et *ato* sont donc « proneuronaux » en ce sens qu'ils rendent les cellules dans lesquelles ils sont exprimés compétentes pour devenir cellules-mères [16]. Il est intéressant de constater que, pour aucun de ces gènes, l'homodimère ne semble avoir d'activité biologique : l'aspect combinatoire est donc intrinsèque au système. Le mot

RÉFÉRENCES

14. Jarman A, Grau Y, Jan LY, Jan YN. *Atonal* is a proneural gene that directs chordotonal organ formation in the *Drosophila* peripheral nervous system. *Cell* 1993 ; 73 : 1307-21.
15. Caudy M, Grell EH, Dambly-Chaudière C, et al. The maternal sex determination gene *daughterless* has zygotic activity necessary for the formation of peripheral neurons in *Drosophila*. *Genes Dev* 1988 ; 2 : 843-52.
16. Ghysen A, Dambly-Chaudière C. The genesis of *Drosophila* peripheral nervous system. *Trends Genet* 1989 ; 5 : 251-5.
17. Richelle J, Ghysen A. Bristle determination and pattern formation in *Drosophila*. I. A model. *Dev Biol* 1979 ; 70 : 418-37.
18. Cubas P, de Celis JF, Campuzano S, Modolell J. Proneural clusters of *achaete-scute* expression and the generation of sensory organs in the *Drosophila* imaginal wing disc. *Genes Dev* 1991 ; 5 : 996-1008.
19. Skeath JB, Panganiban G, Selegue J, Carroll SB. Gene regulation in two dimensions : the proneural *achaete* and *scute* genes are controlled by combinations of axis-patterning genes through a common intergenic control region. *Genes Dev* 1992 ; 6 : 2606-19.
20. Campuzano S, Modolell J. Patterning of the *Drosophila* nervous system : the *achaete-scute* gene complex. *Trends Genet* 1992 ; 8 : 202-8.
21. Martínez C, Modolell J. Cross-regulatory interactions between the proneural *achaete* and *scute* genes of *Drosophila*. *Science* 1991 ; 251 : 1485-7.
22. Garcia-Bellido A. The bithorax syntagma. In : Lakovaara S, ed. *Advances in genetics, development and evolution of Drosophila*. New York : Plenum Press, 1981 : 135-48.
23. Ghysen A. The developmental biology of neural connectivity. *Int J Dev Biol* 1992 ; 36 : 47-58.
24. Jan YN, Jan LY. HLH proteins, fly neurogenesis, and vertebrate myogenesis. *Cell* 1993 ; 75 : 827-30.
25. Sander K. Shaking a concept : Hans Driesch and the varied fates of sea urchin blastomeres. *Wilhelm Roux's Arch* 1992 ; 201 : 265-7.

« combinatoire », souvent utilisé pour décrire un contrôle multiple, prend ici toute sa signification : chacun des éléments n'a de sens biologique qu'en fonction des autres, de la combinaison présente, tout comme un chiffre dans un numéro de téléphone n'a de sens qu'en fonction de ceux qui l'entourent.

Localisation de la compétence

Comment les gènes bHLH déterminent-ils la formation localisée d'une cellule-mère ? Il paraît bien difficile d'imaginer un mécanisme d'activation qui soit d'une précision telle que les gènes bHLH seraient exprimés dans une cellule et une seule, en une position bien définie, parmi des milliers de cellules ectodermiques [17]. Et, en effet, l'étude de la distribution des ARNm correspondant aux gènes *ac* [18] et *ato* [14] a montré que ces gènes sont exprimés dans des groupes de 20 à 30 cellules aux endroits où une cellule-mère apparaîtra ultérieurement (figure 3A). Le gène *da*, quant à lui, est exprimé de manière ubiquiste, et ne joue donc pas de rôle dans la localisation de la compétence.

L'expression localisée des gènes proneuraux doit être due à l'existence, à proximité de ces gènes, de sites de contrôle dont chacun entraîne l'expression du gène dans une petite région de l'ectoderme. Chaque site répondrait à une combinaison particulière de facteurs activateurs, et activerait ainsi l'expression dans la région de l'ectoderme où cette combinaison est réunie [19]. Faut-il alors imaginer qu'il y a pratiquement autant de sites de contrôle que d'emplacements où un organe sensoriel doit être formé ? Les résultats du groupe de J. Modolell (Madrid, Espagne) et les nôtres, suggèrent que c'est bien le cas [20]. Les régions codantes des gènes *achaete* et *scute*, par exemple, s'étendent sur moins de 1 200 paires de bases, alors que leurs régions de contrôle s'étendent sur des dizaines de milliers de paires de bases en amont et en aval de ces régions codantes. Ces vastes régions semblent contenir un très grand nombre de sites de contrôle fonctionnant pratiquement indépendamment l'un de l'autre, chacun étant

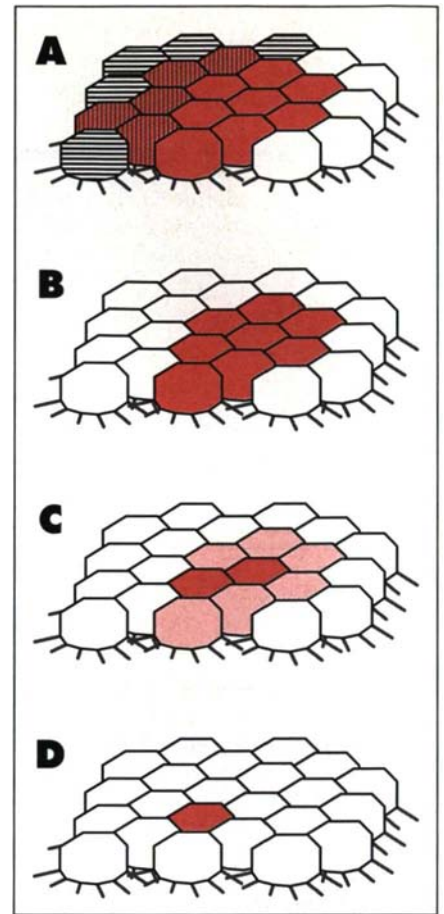


Figure 3. **Formation d'une cellule-mère.** En A est représentée une région de l'ectoderme où s'expriment les gènes *sc* (en rose) et *emc* (hachuré). En B est représentée l'activité proneurale (en rose), compte tenu de l'effet antagoniste de *emc*. C. L'inhibition mutuelle entre les cellules proneurales renforce de petites différences d'activité de *sc* jusqu'à ce qu'il ne reste plus que deux ou trois cellules en compétition, les pré-précurseurs. D. Émergence de la cellule-mère, qui ne subit plus aucune inhibition. Les extensions basales des cellules (feet) ont été schématisées pour rappeler qu'une cellule est probablement en contact direct avec plus que ses cinq à sept voisines immédiates.

actif dans une région et pendant une période déterminée du développement. L'étude de ces sites de contrôle en est encore à ses tout débuts, et on ne sait encore rien des facteurs activateurs qui s'y fixent.

Un élément supplémentaire dans la localisation de la compétence est lié à l'existence de gènes dont le produit contient un motif HLH dépourvu de la région basique de fixation à l'ADN, comme *extramacrochaetae* (*emc*). Les produits de ces gènes peuvent former des hétérodimères avec d'autres protéines à motif bHLH, mais ces hétérodimères sont incapables de se fixer à l'ADN. Le gène *emc* joue donc le rôle d'un antagoniste des gènes proneuronaux [20]. Comme ses domaines d'expression sont grossièrement complémentaires des domaines d'expression des gènes *achaete-scute*, *emc* contribue à aiguïser les pics d'activité proneuronale (figure 3, B).

Remarquons que, dès ce stade, et donc avant même que la cellule-mère n'existe en tant que telle, son devenir est déjà défini : si elle est issue d'un groupe de cellules qui exprime *ato*, elle formera un organe interne ; si elle est issue d'un groupe de cellules qui expriment un des gènes du complexe *ac-sc*, elle sera précurseur d'un organe externe. On retrouve ici un problème qui rend l'étude du développement bien compliquée : les processus observés, que ce soit la formation de segments ou de cellules-mères, sont le reflet tardif de décisions prises bien plus tôt, et l'on perd souvent son temps à essayer de comprendre la règle du jeu à un moment où les jeux sont faits depuis longtemps.

Interactions entre gènes bHLH : le syntagme

La première étape du processus fait intervenir un groupe complexe de gènes tous caractérisés par la présence d'un motif HLH, et qui donc peuvent tous interagir les uns avec les autres par formation d'hétérodimères. Parmi ces gènes, on peut distinguer quatre catégories : les gènes du complexe *achaete-scute*, responsables de la formation d'organes sensoriels externes, *ato*, responsable de la formation d'organes internes, *da*, qui semble servir de cofacteur aux protéines des deux groupes précités, et *emc*, qui agit comme inhibiteur (ou

modulateur) de la fonction proneuronale.

Outre les interactions directes entre ces protéines, on a mis en évidence un autre type d'interactions, au niveau transcriptionnel cette fois : le produit du gène *achaete* est capable d'activer le gène *scute*, et *vice versa* [21]. Dès lors, l'inactivation des produits de ces deux gènes par le produit de *emc* entraîne une réduction de cette activation croisée, et donc un effet indirect d'inhibition de la transcription. On voit donc que les interactions sont multiples au sein de ce réseau génétique, qui correspond exactement à ce que Garcia-Bellido appelle un syntagme [22] : un groupe de gènes en interaction, responsables du déroulement d'une étape de développement.

Le cas du syntagme proneuronale souligne l'importance des familles de gènes à motif conservé dans certaines étapes du développement. Ces familles pourraient refléter l'évolution d'une fonction de développement, du plus simple au plus complexe, par diversification progressive à partir d'un gène de contrôle initial. Dans le cas des gènes à homéoboîte, par exemple, on peut imaginer le développement progressif d'une famille de gènes spécifiant les différents niveaux antéro-postérieurs à partir d'un gène initial spécifiant les deux extrémités du corps. Alternativement, il se pourrait qu'un groupe de gènes formant un réseau d'interactions soit plus facile à engendrer par diversification progressive à partir d'un gène capable d'autocatalyse, que par assemblage à partir de gènes non apparentés. Ces deux possibilités ne sont, bien sûr, pas mutuellement exclusives.

Dans le cas de gènes bHLH, l'utilisation de syntagmes très similaires pour des opérations apparemment aussi distinctes que la neurogenèse (chez la drosophile et les vertébrés), la détermination du sexe (chez la drosophile), ou la myogenèse (chez les vertébrés), peut s'interpréter des deux manières. D'une part, il est possible que l'implication de gènes bHLH, à la fois dans la neurogenèse et dans la myogenèse, traduise une homologie profonde entre ces deux processus, et que cette implication remonte à un ancêtre très lointain, antérieur non seulement à la diver-

gence entre arthropodes et vertébrés mais peut-être même à la divergence entre cellules musculaires et cellules neurales, à un stade où n'existait encore qu'un type primitif de cellule « excitable » [23]. D'autre part, il est possible que les gènes bHLH forment un groupe efficace, une sorte de « cassette » de contrôle qui, une fois mise au point, peut être utilisée dans des situations et pour des choix très différents [24].

Deuxième décision : choix au sein d'un groupe d'équivalence

L'étape que nous venons d'identifier mène à la formation de groupes de cellules ectodermiques proneurales, c'est-à-dire compétentes pour devenir cellules-mères. Chacun de ces groupes forme donc un « système équipotentiel » ou « matériel équivalent » (Driesch, 1892, cité dans [25]) ou « groupe d'équivalence » comme on les appelle maintenant. On sait, cependant, qu'une seule de ces cellules formera un organe sensoriel. Il faut donc qu'un deuxième mécanisme opère un choix parmi les cellules compétentes et définisse laquelle d'entre elles deviendra cellule-mère. L'analyse de cette étape fait intervenir un deuxième groupe de gènes, appelés « neurogéniques » parce que leur inactivation entraîne une hypertrophie du système nerveux, tant sensoriel que central [26]. L'inactivation de n'importe lequel de ces gènes entraîne la formation d'un nombre anormalement élevé de cellules-mères, ce qui suggère que la fonction de ces gènes est précisément d'éviter que plusieurs cellules-mères ne se forment à partir de chaque groupe proneuronale. Contrairement aux gènes proneuronaux, qui forment une famille structuralement homogène de régulateurs transcriptionnels à motif bHLH, les gènes neurogéniques sont de structures très variées : certains, comme *Notch* (*N*) et *Delta* (*DI*), codent pour des protéines de membrane ; d'autres codent pour des molécules de transduction de signal ou des kinases, et d'autres enfin sont des régulateurs transcriptionnels. L'ensemble suggère donc l'existence d'une chaîne transmettant au noyau une information recueillie à la surface de la cellu-

RÉFÉRENCES

26. Lehmann R, Jiménez F, Dietrich U, Campos-Ortega JA. On the phenotype and development of mutants of early neurogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Roux's Arch Dev Biol* 1983 ; 192 : 62-74.
27. Heitzler P, Simpson P. The choice of cell fate in the epidermis of *Drosophila*. *Cell* 1991 ; 64 : 1083-92.
28. Wharton KA, Johansen KM, Xu T, Artavanis-Tsakonas S. Nucleotide sequence from the neurogenic locus *Notch* implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats. *Cell* 1985 ; 43 : 567-81
29. Hinz U, Giebel B, Campos-Ortega J. The basic-Helix-Loop-Helix domain of *Drosophila* lethal of scute protein is sufficient for proneural function and activates neurogenic genes. *Cell* 1994 ; 76 : 77-87.
30. Huang F, Dambly-Chaudière C, Ghysen A. The emergence of sense organs in the wing disc of *Drosophila*. *Development* 1991 ; 111 : 1087-95.
31. Ghysen A, Dambly-Chaudière C, Jan LY, Jan YN. Cell interactions and gene interactions in peripheral neurogenesis. *Genes Dev* 1993 ; 7 : 723-33.
32. Bodmer R, Barbel S, Sheperd S, et al. Transformation of sensory organs by mutations of the *cut* locus of *D. melanogaster*. *Cell* 1987 ; 51 : 293-307.
33. Blochlinger K, Bodmer R, Jan LY, Jan YN. Patterns of *Cut* expression in wild type and cut mutant *Drosophila* embryos. *Genes Dev* 1990 ; 4 : 1322-31.
34. Dambly-Chaudière C, Jamet E, Burri M, et al. The paired box gene *pox neuro*: a determinant of poly-innervated sense organs in *Drosophila*. *Cell* 1991 ; 69 : 159-72.
35. Bang AG, Posakony JW. The *Drosophila* gene *Hairless* encodes a novel basic protein that controls alternative cell fates in adult sensory organ development. *Genes Dev* 1992 ; 6 : 1752-69.
36. Schweisguth F, Posakony J. *Suppressor of Hairless*, the *Drosophila* homolog of the mouse recombination signal-binding protein gene, controls sensory organ cell fates. *Cell* 1992 ; 69 : 1199-212.

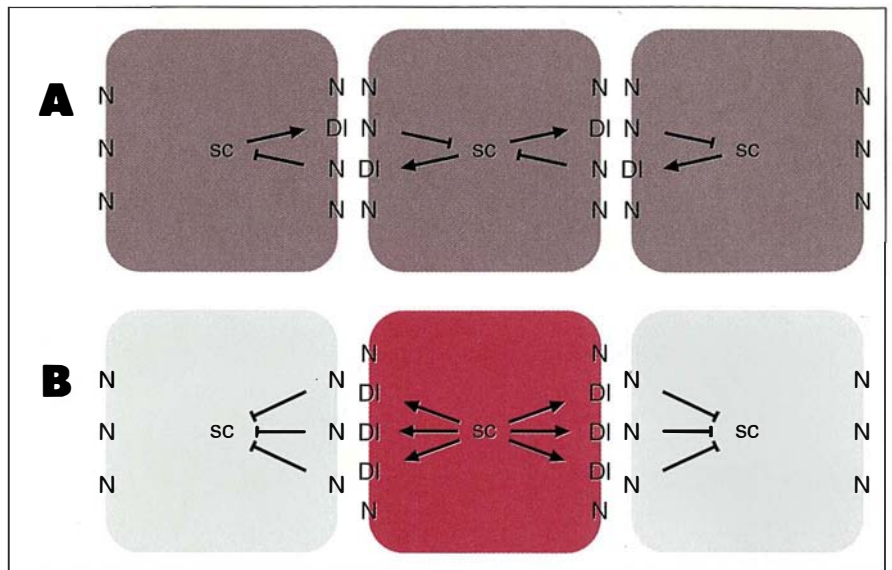


Figure 4. Le même réseau génétique sous-tend à la fois un système réversible d'inhibition mutuelle (A) et un système irréversible d'inhibition latérale (B). Dans le premier cas, le système amplifie de petites différences de compétence entre cellules; dans le deuxième cas, il permet de maintenir indéfiniment le choix de la cellule-mère. *DI* : protéine Delta, envoyant un signal inhibiteur, *n* : protéine Notch, fonctionnant comme un récepteur de Delta. (Adapté de [30].)

le. Parmi les produits des gènes neurogéniques, les deux protéines membranaires produites par les gènes *N* et *DI* sont particulièrement intéressantes, dans la mesure où elles semblent responsables des interactions cellulaires impliquées dans le choix de la cellule-mère. La protéine Delta fait office de signal inhibiteur envoyé par une cellule à ses voisines, tandis que la protéine Notch fonctionne comme récepteur de ce signal [27]. L'interaction entre signal et récepteur a lieu au niveau des régions extracytoplasmiques de ces deux protéines, régions composées en bonne partie d'un grand nombre (trente-six dans le cas de la protéine *N*!) de motifs répétés en tandem [28]. Chaque motif, d'une longueur de quarante acides aminés, a une séquence voisine de celle de l'*epidermal growth factor*. A la suite de cette interaction directe, la partie intracytoplasmique de la protéine *N* induirait une cascade intracellulaire aboutissant à la suppression de l'activité proneuronale dans cette cellule.

Toutes les cellules du groupe proneuronale exprimant à la fois *N* et *DI*, il y a donc inhibition mutuelle au sein du groupe (figure 4, haut). Tel

quel, ce système devrait mener à un blocage de la situation, chaque cellule réduisant la compétence proneuronale de ses voisines. Ce blocage est évité grâce au fait que l'expression du gène *DI* est contrôlée par les gènes proneuronaux, et reflète donc le niveau de compétence de la cellule [29]. De cette manière, plus une cellule *X* est compétente, plus elle inhibera ses voisines, moins celles-ci seront compétentes et moins elles inhiberont en retour la cellule *X*. Ce système d'inhibition mutuelle tendra à amplifier de petites différences initiales dans le niveau de compétence, puisqu'une plus grande compétence se traduira automatiquement (via l'activation de *DI*) par une plus grande inhibition des cellules voisines. Le choix de la cellule-mère serait donc le résultat d'une interaction constante entre les différentes cellules du groupe, par un système d'inhibition mutuelle entre toutes les cellules compétentes.

L'inhibition latérale

Le système d'inhibition mutuelle décrit ci-dessus est essentiellement ré-

versible, puisqu'une cellule compétente reste à tout moment susceptible d'être inhibée par une de ses voisines. Arrive cependant un stade où le renforcement des différences entre les cellules du groupe proneuronal aboutit à ce que quelques cellules expriment le signal inhibiteur à un niveau élevé, les autres cellules du groupe étant largement inhibées. A ce stade, juste avant l'apparition de la cellule-mère, on peut souvent distinguer deux ou trois cellules que nous avons appelées « pré-précurseurs » [30], qui ne sont plus simplement proneuronales sans être encore cellules-mères (figure 3C).

Le jeu d'inhibition mutuelle se concentre alors entre ces quelques cellules, jusqu'à ce que l'une d'entre elles soit en même temps compétente et inhibitrice de façon maximale, les autres étant complètement inhibées (figure 3D). A ce stade, la situation est devenue irréversible, puisque plus rien ne peut mettre en cause la compétence de la cellule dominante. Cette cellule, n'étant plus soumise à aucune inhibition, peut exprimer ses gènes proneuronaux au niveau maximal, et devient par là même cellule-mère (figure 3D). Un aspect intéressant de ce mécanisme est qu'il rend impossible la formation simultanée de deux cellules-mères au sein d'un groupe proneuronal puisque, tant qu'il reste deux candidats en lice, chacun continuera à inhiber l'autre, et aucun des deux ne pourra donc atteindre la levée complète d'inhibition qui conditionne l'accès à la qualité de cellule-mère.

Cette étape de choix d'une cellule-mère illustre bien l'imbrication entre interactions cellulaires et interactions génétiques [31]. Dans le système que nous venons de décrire, le niveau d'expression des gènes proneuronaux dans une cellule donnée, X, dépend effectivement du niveau d'activité de ces mêmes gènes dans toutes les cellules voisines. En effet, plus l'activité proneuronale dans les voisines de X sera élevée, plus ces voisines produiront de signal inhibiteur, plus la cellule X sera inhibée, et moins elle-même présentera d'activité proneuronale. Il s'ensuit que le contrôle de l'activité proneuronale dans chaque cellule est un processus collectif, dépendant autant de l'état des cellules voisines que de l'histoire

de la cellule envisagée. L'obtention d'une réponse multicellulaire cohérente (dans notre cas, le choix d'une seule cellule parmi l'ensemble des cellules compétentes) résulte donc de l'insertion d'un système de conversation intercellulaire dans le contrôle du gène clé. Une fois que le choix de la cellule-mère a été effectué, la situation est devenue irréversible et le système de communication intercellulaire, devenu unidirectionnel, n'a plus pour effet que de maintenir l'inhibition autour de la cellule-mère.

Troisième décision : spécification

Nous voici maintenant en présence de cellules-mères dont certaines expriment des gènes proneuronaux du complexe *achaete-scute*, alors que d'autres expriment *ato*. Ces gènes cessent d'être exprimés quand la cellule-mère se divise, et il faut bien que cette différence initiale, dont nous avons vu qu'elle conditionne le type d'organe sensoriel qui sera formé, soit transmise d'une manière ou d'une autre aux cellules-filles. Ce rôle est joué par le gène *cut*. L'inactivation de *cut* entraîne la conversion des organes externes en organes chordotonaux [32], comme si les cellules-filles avaient oublié que leur mère était devenue compétente grâce à l'activité des gènes *achaete-scute*. Inversement, l'expression ubiquiste de *cut* entraîne la transformation réciproque (organes chordotonaux en organes externes), confirmant que l'expression de *cut* amène les cellules-filles à différencier les différents éléments d'un organe sensoriel externe. Le gène *cut* est activé juste avant la division de la cellule-mère, probablement comme cible directe des gènes *achaete-scute*. Il reste alors exprimé tout au long des divisions cellulaires jusqu'au moment où les cellules-filles se différencient. Cette expression continue est due à l'activation autocatalytique de *cut* par lui-même [33].

Un second gène impliqué dans la spécification du type d'organe sensoriel est le gène *pox-neuro* (*poxn*). Ce gène est exprimé spécifiquement dans les cellules-mères des organes che ; en son absence les organes che ne se forment pas ou sont transfor-

més en organes mec. Quand *poxn* est exprimé dans toutes les cellules-mères, en revanche, on peut observer la transformation réciproque des organes mécanosensoriels en chémosensoriels [34]. Ce gène est exprimé dès que la cellule-mère est formée, et reste exprimé jusqu'au moment où les cellules-filles entament leur différenciation. Le maintien de l'expression de *poxn* au long des divisions cellulaires est probablement, comme dans le cas de *cut*, dû à un mécanisme d'autocatalyse.

En comparant les résultats des transformations entraînées respectivement par l'expression inappropriée de *cut* et *poxn*, nous en arrivons donc à l'idée qu'en absence de *cut* la cellule-mère formera un organe cho, en présence de *cut*, elle formera un organe mec, et, en présence simultanée de *cut* et de *poxn*, elle formera un organe che.

Nous retrouvons ici le principe général des choix de développement : il s'agit, pour la cellule, d'opter ou non pour un changement par rapport à son état antérieur en exprimant, ou non, un nouveau gène de contrôle. Ce principe fut mis pour la première fois en évidence dans le cas de la formation des compartiments lors de la segmentation : là, la cellule peut, soit exprimer le gène *engrailed*, auquel cas elle se définit comme postérieure, soit continuer à ne pas l'exprimer, auquel cas rien ne change et elle se définit par défaut comme antérieure. Il est intéressant de constater que toute la complexité du développement, et la diversité des types cellulaires et de leur agencement, repose sur la coexistence harmonieuse de cellules qui optent pour le changement, et d'autres qui préfèrent le *statu quo*.

Quatrième décision : le lignage

La séquence de divisions qui engendrent le complément de cellules-filles nécessaires à la formation de l'organe sensoriel diffère entre organes cho, mec et che. Comme ces différences apparaissent dès la première division, il semble probable qu'elles sont sous le contrôle relativement direct des gènes de spécification *cut* et *poxn*. Il faut encore, cependant, expliquer comment les différentes cel-

RÉFÉRENCES

37. Posakony J. Nature versus nurture : asymmetric cell divisions in *Drosophila* bristle development. *Cell* 1994 ; 76 : 415-8.
38. Hartenstein V, Posakony JW. A dual function of the *Notch* gene in *Drosophila melanogaster* development. *Dev Biol* 1990 ; 142 : 13-30.
39. Rhyu M, Jan LY, Jan YN. Asymmetric division of Numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells. *Cell* 1994 ; 76 : 477-91.
40. Ghysen A. Sensory axons recognize defined pathways in *Drosophila* central nervous system. *Nature* 1978 ; 274 : 869-72.
41. Bastiani MJ, Doe CQ, Helfand SL, Goodman CS. Neuronal specificity and growth cone guidance in grasshopper and *Drosophila* embryos. *Trends Neurosci* 1978 ; 8 : 257-66.
42. Nottebohm E, Dambly-Chaudière C, Ghysen A. The connectivity of chemosensory neurons is controlled by the gene *poxn* in *Drosophila*. *Nature* 1992 ; 359 : 829-31.
43. Nottebohm E, Usui K, Therianos S, et al. The gene *poxn* controls different steps of the formation of chemosensory organs in *Drosophila*. *Neuron* 1994 ; 12 : 25-34.
44. Rostand J. De la Mouche à l'Homme. Paris : Fasquelle.
45. García-Bellido A, Ripoll P, Morata G. Developmental compartmentalisation of the wing disk of *Drosophila*. *Nature New Biol* 1973 ; 245 : 251-3.
46. Lumsden A, Keynes R. Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. *Nature* 1989 ; 337 : 424-8.
47. Bate CM. Pioneer neurons in an insect embryo. *Nature* 1976 ; 260 : 54-6.
48. Ho RK, Goodman CS. Peripheral pathways are pioneered by an array of central and peripheral neurons in grasshopper embryos. *Nature* 1982 ; 297 : 404-6.
49. Easter SSJ, Ross LS, Frankfurter A. Initial tract formation in the mouse brain. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 285-99.

lules-filles choisissent la partie de l'organe sensoriel qu'elles vont former. Des résultats récents obtenus dans les groupes de Y.N. Jan, de J. Posakony et dans le nôtre ont considérablement éclairé cette question, et mis en évidence le rôle d'un troisième groupe de gènes que l'on pourrait appeler « gènes de lignage ». Ces gènes sont tous exprimés dans certaines cellules du lignage et pas dans d'autres, et leur expression différentielle semble liée de façon causale à l'établissement des différentes destinées des cellules-filles.

L'un de ces gènes, *Hairless* (*H*), est caractéristique de la composante neurale du lignage (en rouge sur la figure 5) : dès le départ, il est actif dans la cellule-mère mais pas dans les cellules proneuronales inhibées (qui deviendront épidermiques) ; après la première division, il est actif dans la cellule-fille qui produira la sous-famille interne (cellule gliale et neurone) mais pas dans l'autre, et après la deuxième division, il est actif au sein de chacune des deux sous-familles, respectivement dans la cellule neuronale et dans la cellule médiane [35]. Comme ce gène est exprimé dès la formation de la cellule-mère, on peut en conclure que, sans autres mesures, les descendants de cette cellule seraient tous des neurones sensoriels, comme on peut en effet l'observer lorsque l'expression de *H* est induite artificiellement dans toutes les cellules du lignage [35]. Un deuxième gène du groupe, *tramtrack* (*ttk*), semble impliqué dans l'établissement de destinées alternatives au sein du lignage (résultats non publiés). Ce gène, qui code pour un probable régulateur transcriptionnel possédant deux doigts de zinc, est exprimé dans les cellules épidermiques mais pas dans la cellule-mère, puis dans la cellule-fille qui formera la sous-famille externe mais pas dans l'autre, et enfin dans toutes les cellules du lignage sauf le neurone. En absence de *ttk*, il y a disparition des structures accessoires et excès de neurones, tandis que l'expression ubiquiste du gène produit la transformation inverse : duplication des parties accessoires aux dépens des neurones. Les différences entre cellules accessoires pourraient dépendre, au moins en partie, de différences dans les niveaux d'expression de *ttk*. Un troi-

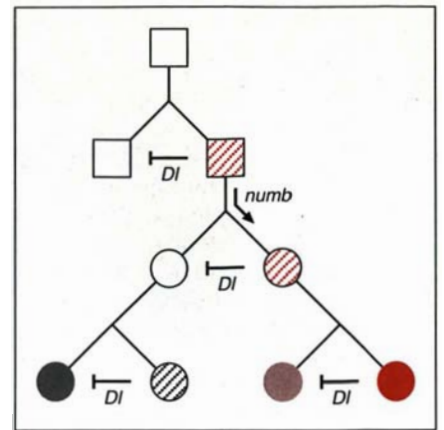


Figure 5. Le lignage impliqué dans la formation des organes mécanosensoriels. A chaque étape, un choix entre destinée neuro-nale (en rouge) et variante non neuronale est imposé par le même système génétique. Une composante du système est la paire de gènes Notch et Delta qui permet la concertation entre cellules, depuis le choix de la cellule-mère (deuxième niveau de la figure) jusqu'à l'étape finale ; une autre composante est le gène *numb* dont le produit se répartit de manière asymétrique entre cellules-filles. Les différentes cellules résultant du lignage sont représentées selon le même code que dans la figure 2. (Adapté de [35].)

sième gène, *Suppressor of Hairless* (*Su(H)*), semble jouer un rôle similaire à *ttk*, mais on dispose de moins d'informations à son sujet [36]. L'analyse de ces trois gènes montre que les différents choix qui s'effectuent au long du lignage ont une même base génétique : *H*, *ttk* et *Su(H)* semblent tous trois nécessaires après chaque division pour assurer que les deux cellules-filles adopteront deux destins différents, ou plus précisément qu'une des deux cellules-filles adoptera un destin différent de l'autre. Les relations exactes entre ces trois gènes ne sont pas encore bien comprises [37]. Des études préliminaires suggèrent cependant que la destinée primaire de la cellule-mère et de sa descendance est de former des cellules nerveuses ; que *ttk* et

Su(H) modifient cette destinée pour produire les différents types de cellules accessoires, et enfin que la fonction de *H* est d'empêcher *tkk* et *Su(H)* d'agir dans les cellules qui doivent garder un caractère neuronal.

Comme c'est souvent le cas, l'élucidation du programme génétique éclaire à la fois le développement et l'évolution du système. A l'origine, le système sensoriel était un ensemble de neurones spécialisés dans la perception de différents *stimuli*. On imagine bien comment l'introduction de variantes dans ce programme de différenciation neuronale a permis la diversification progressive de cellules accessoires à partir du neurone sensoriel primitif, et comment la différenciation de ces autres types cellulaires a permis le développement de structures sensorielles plus complexes et plus performantes. Il est intéressant de constater que la séquence génétique de diversification représentée dans la *figure* (diversification progressive de cellule neurale à cellule gliale, puis à cellule médiane productrice de soie, et enfin à cellule externe productrice de douille), qui reflète vraisemblablement la séquence évolutive d'apparition de ces différents types cellulaires, correspond exactement à l'ordre topologique de l'arrangement de ces cellules autour du neurone.

Mécanisme du choix

Quel est le mécanisme assurant à chaque division l'établissement de deux destinées alternatives? Ce qu'on devine actuellement de ce mécanisme est particulièrement excitant, puisqu'on y voit à l'œuvre, à la fois un mécanisme de ségrégation de déterminants cytoplasmiques et un mécanisme de concertation intercellulaire.

Deux des gènes impliqués dans ce processus sont *Notch* et *Delta*, dont nous avons déjà parlé à propos de l'inhibition mutuelle entre cellules proneuronales. L'inactivation d'un allèle thermosensible de *Notch* après la formation de la cellule-mère entraîne la formation de neurones surnuméraires et l'absence des structures accessoires [38], suggérant qu'il y a eu transformation de la sous-famille externe en sous-famille interne. Le système de communication *N-Dl*

serait donc nécessaire pour qu'une des deux cellules-filles impose à l'autre la destinée non neuronale; en son absence toutes les cellules vont assumer leur destinée primaire. Le troisième gène impliqué dans le choix « neuronal – non neuronal » au sein du lignage est *numb*. L'absence du gène entraîne la disparition des neurones et la multiplication des structures accessoires, alors que son induction généralisée provoque la transformation inverse [39]. La protéine Numb, une protéine pourvue d'un doigt de zinc et qui pourrait donc être un facteur de contrôle transcriptionnel, est présente dans la cellule-mère et distribuée asymétriquement, lors de sa division, entre les deux cellules-filles [40]. Cette asymétrie joue probablement un rôle essentiel dans le choix fait par les deux cellules-filles. On ne connaît pas encore les détails de l'interaction entre le système de choix lié à la ségrégation asymétrique de la protéine Numb, et le système de communication intercellulaire *N-Dl*. Peut-être l'un renforce-t-il l'autre, peut-être l'un des deux est-il une addition récente à un système plus ancien et moins précis? Quoi qu'il en soit, nous retrouvons un système de choix où sont étroitement imbriqués composants intracellulaires et communications intercellulaires, comme nous l'avons vu dans le cas du choix de la cellule-mère au sein du groupe proneuronal. Cette imbrication s'avérera probablement une caractéristique générale des systèmes de choix de développement, rendue nécessaire par la nécessité d'assurer la cohérence multicellulaire d'un programme dont le déroulement se produit dans chaque cellule.

Cinquième décision : la connectivité

Toutes les transformations mentionnées jusqu'à présent concernent la morphologie externe des organes sensoriels, et le type de cellules qui sont formées. Il serait intéressant de savoir si le réseau génétique que nous venons de décrire est également impliqué dans l'établissement des connexions nerveuses propres aux différents types d'organes sensoriels. Un élément essentiel de l'établissement de connexions appro-

priées est la capacité qu'a l'axone de reconnaître et de suivre un chemin spécifique dans le système nerveux central [40], capacité que montrent également les neurones centraux [41]. On ne sait encore rien des facteurs qui contrôlent le choix et la reconnaissance d'un chemin, d'où l'intérêt de savoir si les gènes qui confèrent leur identité aux différents types d'organes sensoriels contrôlent également les propriétés de navigation et de connectivité des axones.

L'expression généralisée de *poxn* dans des cellules-mères qui auraient dû produire des organes mec s'accompagne non seulement de la transformation morphologique de ces organes en che, mais également de la transformation des neurones et de leur projection dans le système nerveux central. Qui plus est, un test physiologique simple nous a permis de montrer que la stimulation de ces organes transformés induit une réponse comportementale typique des organes che normaux, démontrant que les neurones transformés établissent les connexions appropriées à leur nouvelle nature [42]. Dans ces expériences, l'expression de *poxn* est induite au niveau de la cellule-mère, et il est donc impossible de savoir si *poxn* agit directement dans les cellules-filles, ou si son action est relayée par une cascade d'autres gènes de régulation. Pour répondre à cette question, nous avons induit l'expression de *poxn* à différents stades du lignage, ce qui nous a permis de montrer que l'induction de l'expression de ce gène a encore un effet très visible dans la cellule-fille qui va se différencier en neurone. En effet, non seulement cette cellule est amenée à subir une ou deux mitoses supplémentaires, comme il convient dans le cadre de la formation d'un organe che, mais, de plus, ces neurones sont clairement différents de neurones mec normaux [43]. Il serait intéressant de voir jusqu'à quand l'induction de *poxn* peut reprogrammer les propriétés de connexion des neurones.

Conclusion : de la mouche à l'homme [44]

L'étude du développement chez les insectes a eu sur l'étude du dévelop-

pement chez les vertébrés un impact important. L'irrésistible ascension des gènes *Hox* [5] en témoigne à suffisance. Cependant, s'il est vrai que la diversification selon l'axe antéro-postérieur est sans doute un processus très fondamental, phylogénétiquement très ancien, et donc peut-être conservé entre insectes et vertébrés, il est tout aussi vrai que le système nerveux paraît très différent entre arthropodes et chordés, et du coup, on peut se demander si l'étude du développement de ce système chez la drosophile présente un intérêt autre que la satisfaction d'avoir compris la neurogenèse chez un insecte. Il est très probable, pourtant, que les éléments essentiels de la construction du système nerveux étaient tous présents au stade où la lignée des arthropodes et celle des chordés ont divergé [23]. Cette proposition est en parfait accord avec les données récentes sur la conservation chez les vertébrés de la plupart des gènes « neuronaux » identifiés chez la drosophile. Jusqu'à présent, on a trouvé chez les vertébrés des gènes homologues aux gènes proneuronaux *achaete-scute*, aux gènes neurogéniques *Notch* et *Delta*, et au gène de spécification *cut*. Dans la plupart des cas, ces gènes sont également exprimés de manière spécifique dans certains types de neurones ou dans leurs précurseurs, et ce qu'on en sait jusqu'à présent est entièrement compatible avec l'idée que ces gènes homologues pourraient remplir des fonctions très voisines, sinon identiques. Par ailleurs, indépendamment même de toute homologie génétique, l'étude du développement chez les insectes a introduit dans ce domaine des idées et des perspectives nouvelles. Des concepts nouveaux, comme l'importance des lignes de restriction clonale dans la formation des segments [45], ou l'existence de codes de détermination [1], paraissaient initialement d'une importance limitée au cas d'organismes à développement rigidelement programmé. Ces concepts se sont cependant avérés d'application très générale, et particulièrement importants dans le cas du système nerveux des vertébrés [46]. L'étude des premières étapes de l'établissement de la connectivité chez les insectes [47] montrant que la construction d'un réseau complexe est progressive

et se fait par une succession d'étapes simples [48] a également stimulé l'étude de ce stade formatif essentiel, mais jusqu'alors largement négligé, chez les vertébrés [49]. On peut donc dire que l'apport des études menées sur les insectes a été jusqu'à présent important, surtout si l'on tient compte de la proportion réduite de neurobiologistes travaillant sur ces systèmes ■

Remerciements

Les commentaires (très) critiques de nos étudiants ont largement contribué à la version finale de cet article. Nous remercions aussi nos collègues A. Garcia-Bellido, Y.N. et L.Y. Jan, J. Modolell, J. Campos-Ortega et P. Simpson pour les nombreuses discussions qui ont nourri notre démarche ces dix dernières années.

Summary

The formation of sensory organs in *Drosophila*

The formation of sensory organs in *Drosophila* involves a series of choices, each one depending on a small set of genes. In a first step, small clusters of cells at defined positions of the ectoderm acquire the competence to form sensory organs. Within each cluster, the competence is progressively restricted to a single cell, the sensory mother cell (second decision). The type of sensory organ to be formed by the mother cell is then determined (third decision). The mother cell divides according to a fixed lineage, in which each daughter cell adopts its own fate (fourth decision). One of the daughter cells, the neuron, establishes specific connections in the central nervous system (fifth decision). The genetic analysis of this process illuminates the intertwining of genetic and cell interactions which is probably an essential property of any developmental program.

TIRÉS À PART

A. Ghysen.