

L'EMBRYOLOGIE DEVENUE MOLÉCULAIRE

François Jacob

RÉFÉRENCES

1. Berleth T, Burri M, Thoma G, *et al.* The role of localization of bicoid RNA in organizing the anterior pattern of the *Drosophila* embryo. *EMBO J* 1988 ; 7 : 1749-956.
2. Driever W, Nüsslein-Volhard C. A gradient of bicoid protein in *Drosophila* embryos. *Cell* 1988 ; 54 : 83-93.
3. Driever W, Nüsslein-Volhard C. The bicoid protein determines position in the *Drosophila* embryo in a concentration-dependent manner. *Cell* 1988 ; 54 : 95-104.
4. McGinnis W, Garber RL, Wirz J, Kuroiwa A, Gehring WJ. A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell* 1984 ; 37 : 403-8.
5. Klug A, Rhodes D. «Zinc fingers»: a novel protein motif for nucleic acid recognition. *Trends Biochem Sci* 1987 ; 12 : 464-9.
6. Mansour SL, Thomas KR, Capecchi MR. Disruption of the proto-oncogene *int-2* in mouse embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes. *Nature* 1988 ; 336 : 348-52.
7. Le Douarin NM, McLaren A. Chimaeras in developmental biology. Academic Press, 1984.

ADRESSE

F. Jacob : Professeur au Collège de France et à l'Institut Pasteur, Institut Pasteur, 25, rue du Dr-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

Les embryologistes sont des gens ambitieux. Ils espèrent pouvoir un jour rendre compte de manière satisfaisante des forces qui guident le développement des organismes multicellulaires au long du cycle menant de l'œuf fécondé à l'embryon, puis à l'adulte et aux gamètes ; ils veulent comprendre comment une structure aussi simple qu'un œuf, contenant si peu d'organisation apparente, peut, sans la moindre instruction venue du dehors, donner naissance à un édifice aussi complexe qu'un vertébré. Les événements les plus importants de ce développement surviennent très tôt. C'est au tout début de la gestation d'un mammifère, très peu après la fécondation, que s'établit le plan de base du corps. A ce moment, un petit groupe de cellules en apparence homogènes, la masse cellulaire interne du blastocyste, se transforme en un animal miniature avec système nerveux central, notochorde, mésoderme latéral, somites, arcs branchiaux, téguments et intestin. Chacun de ces organes contient des types cellulaires spécifiques et se trouve placé de façon correcte par rapport aux autres. Après quoi, prédominent croissance cellulaire et différenciation, mais en fonction du plan de base déjà établi. D'où la boutade de Lewis Wolpert : «L'événement le plus important de notre vie, ce n'est ni la naissance, ni le mariage, ni la mort : c'est la gastrulation.»

Depuis près d'un siècle, on s'accorde à penser que les milliers de réactions en jeu dans le développement sont dirigées et conditionnées par les chromosomes de l'organisme. Mais comment ? Par quels mécanismes ? Selon quelles règles ? Les processus qui régissent le développement sont à la limite de ce que sait et peut faire l'analyse génétique. Le généticien, en effet, se trouve placé là devant des problèmes formidables à cause des petites quantités de matériel disponible, de son hétérogénéité, de la rapidité avec laquelle il se transforme. Il ne faut donc pas s'étonner que l'étude du développement embryonnaire soit longtemps restée une branche de l'anatomie, une affaire de description au microscope optique. Mais si précises et si détaillées qu'aient pu être ces descriptions, elles posaient plus de questions qu'elles n'en résolvaient. Même après avoir trouvé le moyen de transformer l'embryologie en une science expérimentale par des interventions sur le développement — cultures d'embryon, séparation des blastomères, ligatures de l'œuf, transplantation de cellules ou de tissus, centrifugation des œufs —, le biologiste restait quelque peu désarmé devant la complexité des phénomènes en jeu et la difficulté à y accéder.

Depuis quelques années, pourtant, les choses ont changé profondément. De descriptive, la biologie du développement est devenue analytique. Cela avant tout grâce à deux innovations techniques. D'une part, la possibilité d'utiliser le clonage moléculaire pour isoler et caractériser les versions sauvages et mutantes des gènes qui sont exprimés à certains stades spécifiques du développement embryonnaire, ou qui en règlent le déroulement. D'autre part, la possibilité de préparer des animaux transgéniques, dans lesquels on peut suivre avec précision, dans le temps et dans l'espace, l'expression d'un

gène choisi. Le biologiste ne se contente plus alors de suivre et de décrire les événements qui guident l'œuf fécondé au long de son développement : il est devenu capable d'analyser ces événements et même de les influencer. Bien entendu, c'est d'abord chez les organismes les plus accessibles à l'étude génétique que s'est déployée cette analyse moléculaire. Et en premier lieu chez la drosophile, où l'isolement systématique de mutants a permis de disséquer les premiers stades du développement ; de repérer comment, dès l'œuf, s'installent les axes du futur embryon ; comment celui-ci se segmente, puis se sous-segmente ; comment se spécialisent les segments ; comment se déploient progressivement les organes de l'adulte lors de la métamorphose. Et pour la première fois depuis près de cent ans qu'on en postule l'existence, un gradient de substance morphogénétique qui dirige l'organisation du futur embryon vient d'être défini et ses composants isolés [1-3].

L'espoir aujourd'hui, c'est de rapprocher d'une telle analyse les organismes, mammifères notamment, chez lesquels on est loin encore de pouvoir réaliser les exploits accomplis par les généticiens de drosophile. Cet espoir repose sur la possibilité de substituer à la finesse de l'analyse génétique certains stratagèmes imaginés par la biologie moléculaire. Tout d'abord la possibilité d'utiliser des séquences d'ADN prélevées sur le génome d'une espèce comme sondes pour repérer et isoler des gènes apparentés dans d'autres espèces. Grâce à la conservation, au cours de l'évolution, de certains motifs protéiques remplissant des fonctions bien précises, on peut espérer s'introduire dans les circuits de régulation qui, chez les vertébrés, président au développement de l'embryon. C'est ainsi, par exemple, que certains gènes à « homéoboîte » [4] ou à « doigts de zinc » [5] ont été trouvés, chez la souris et chez l'homme, par hybridation avec des séquences connues pour jouer, chez la drosophile ou le xénope, un rôle important dans l'orientation du destin cellulaire à des stades critiques du développement. Mais ces gènes ainsi

isolés chez les mammifères, on ignore encore totalement leur rôle. Et il faut se méfier du bricolage évolutif qui réutilise toujours les mêmes motifs dans des combinaisons variées, en association avec d'autres séquences, pour produire des protéines différentes, remplissant des fonctions différentes. Tant que l'on n'aura pu obtenir des souris portant des mutations inactivant de tels gènes, il sera difficile d'en connaître le rôle.

C'est précisément ici que va intervenir un autre artifice de la biologie moléculaire. Malgré les progrès accomplis depuis quelques années dans la mutagenèse chimique, la souris se prête mal encore à la sélection de mutations dans des gènes choisis. Surtout quand on ignore leur fonction. Mais on sait maintenant fabriquer chimiquement des mutations parfaitement définies dans une séquence d'ADN donnée. Le problème, c'est de pouvoir, après injection de cette séquence dans le noyau d'une cellule embryonnaire précoce ou dans un pronucléus d'œuf fécondé, obtenir non pas une insertion au hasard dans les chromosomes de l'hôte mais bien une recombinaison *in situ* avec une des deux séquences de l'hôte. Plusieurs laboratoires dans le monde s'activent à chercher une solution à un problème qui commande tout progrès dans l'analyse génétique du développement chez les vertébrés. Et la réponse semble maintenant très proche [6]. Malgré les progrès et les espoirs apportés par la technologie nouvelle, la génétique moléculaire du développement chez les mammifères en est encore à ses débuts. En outre, elle ne couvre que certains aspects de l'embryologie. Elle ne rend pas compte de la multiplication des cellules, de leurs migrations, de leur reconnaissance, de la mort sélective de certaines cellules, de la manière dont s'organisent des feuillettes de cellules, dont ils se replient pour former des organes. Chacun de ces phénomènes est la conséquence de nombreux événements moléculaires. Ceux-ci obéissent à des régulations coordonnées non seulement par des interactions de gènes ou de leurs produits, mais également par des mécanismes épigé-

nétiques qui ne sont qu'indirectement déterminés par les gènes. Pour analyser ces phénomènes, il faut recourir à d'autres techniques qui relèvent de la biologie cellulaire. L'une des plus efficaces est l'utilisation de mosaïques ou de chimères permettant de suivre, à travers tous les avatars du développement, le destin des cellules [7].

On voit la diversité des approches et des techniques qui sont aujourd'hui nécessaires en embryologie moléculaire. C'est bien ce qu'illustrent les trois articles publiés dans ce numéro. Depuis longtemps déjà on sait que les cancers sont des maladies du développement, de la différenciation cellulaire. Dominique Morello et Charles Babinet montrent comment ces processus viennent s'articuler par les oncogènes. Ils expliquent notamment comment l'utilisation de souris transgéniques permet d'étudier le rôle que jouent dans le développement certains gènes impliqués dans la régulation normale de la croissance cellulaire, les proto-oncogènes, dont les dérivés pathologiques ont été isolés de certains cancers.

Dans un second article, Charles Babinet, Jacqueline Barra et Jean-Paul Renard montrent que, contrairement à ce que l'on a longtemps cru, l'ADN apporté par le gamète mâle, et celui apporté par le gamète femelle chez les mammifères, ne jouent pas le même rôle dans les débuts du développement embryonnaire. Certains gènes ont en effet un fonctionnement différent selon qu'ils sont issus du père ou de la mère.

Dans un troisième article, enfin, Bernard Maro et Joël Aghion étudient le rôle des microtubules et des microfilaments chez l'embryon de souris avant l'implantation. Ces éléments du cytosquelette ont un rôle important dans l'organisation et la division de la cellule et, en conséquence, dans les mécanismes qui président à la formation du blastocyste.

Peu à peu, les aspects les plus divers de l'embryologie deviennent accessibles à l'analyse moléculaire. Dans les années à venir, on peut, dans ce domaine, s'attendre à une explosion de résultats nouveaux et fracassants. ■