

Quand l'évolution change le temps des êtres

« La Recherche » <http://www.larecherche.fr/content/recherche/article?id=16948>

Pendant longtemps les paléontologues furent les seuls, après certains embryologistes, à s'intéresser aux hétérochronies. Ce sont les modifications intervenues, au cours de l'évolution, dans la durée du développement des êtres vivants. La découverte des gènes architectes permet désormais d'enraciner ces recherches dans le terreau de la biologie moléculaire.

Elaborée voici plus de cinquante ans, la théorie synthétique de l'évolution a résisté à la découverte du code génétique, mais porte la marque de son temps. D'après cette théorie, l'évolution des espèces serait le produit de la sélection naturelle s'exerçant sur le bruit de fond d'une myriade de micromutations survenant au hasard. Comme le résume Richard Dawkins en conclusion de son best-seller *L'H orloger aveugle*, " une sélection naturelle cumulative, lente et graduelle est l'explication ultime de notre existence(1) ". Force est d'admettre aujourd'hui que cette théorie méconnaît un certain nombre de faits. Elle ignore notamment ce que l'on appelle les hétérochronies du développement, depuis longtemps répertoriées par les zoologistes, les paléontologues et les embryologistes, désormais rejoints par les généticiens du développement.

A la frontière entre plusieurs disciplines, ce domaine de recherche progresse aujourd'hui rapidement, encore qu'en ordre dispersé. Les travaux sur l'embryologie des primates ou sur l'évolution du crâne des hominidés peuvent servir à en introduire les concepts de base. Un exercice d'école consiste à mener une comparaison entre l' *Homo sapiens* et le chimpanzé, dont on sait qu'ils sont seulement séparés, génétiquement, par une divergence de l'ordre de 1,5 %, alors même que sur le plan morphologique, la divergence est considérable(2). D'où vient un tel découplage ?

La phase embryonnaire dure deux semaines chez le chimpanzé, huit semaines chez l'homme. C'est durant cette seule phase que se multiplient les cellules nerveuses, jusqu'à 5 000 neurones par seconde, ce qui aboutit à nos quelque cent milliards de neurones(3). Chez l'homme, cette multiplication par quatre de la durée de la phase embryonnaire peut être interprétée comme une hétérochronie*. Cela signifie qu'au cours des millions d'années pendant lesquelles s'est produite l'hominisation, la régulation des étapes du développement a été modifiée. On voit en l'occurrence que le déclenchement de la phase foetale (post-embryonnaire) est déplacée dans le temps. C'est un cas de " post-déplacement " d'un caractère, qui entraîne une hypermorphie (cerveau plus développé).

La phase foetale, en revanche, est légèrement plus courte chez l'homme que chez le chimpanzé. L'accouchement se produit vers le 238^e jour pour le chimpanzé et vers le 266^e jour chez nous, normalement: un mois de différence pour la durée totale de la gestation, alors que la phase embryonnaire est plus longue de six semaines. Il s'est donc produit au cours de l'évolution un raccourcissement relatif de la durée de cette phase de croissance. Ce raccourcissement pourrait être lié au fait que dans l'espèce humaine, comme l'a fait observer Philippe Lazar, il se produit dans les semaines qui précèdent la parturition une décélération de la croissance cérébrale - ce qui facilite l'accouchement(4). Cela expliquerait que le bébé humain naisse plus immature que le bébé chimpanzé. Nous serions là en présence d'un phénomène de pré-déplacement (de la naissance).

Après la naissance vient la phase dite lactéale, qui s'achève avec l'apparition de la première molaire supérieure. Cela se produit vers 3 ou 4 ans chez le chimpanzé, et 6 ou 7 ans chez l'homme. Nouveau phénomène de post-déplacement, puisque la durée de la phase est quasi doublée. C'est durant cette période, vers l'âge de un an et demi, que se produit chez le chimpanzé le processus de remontée du trou occipital vers l'arrière, ce qui entraîne la quadrupédie. Jusque-là, le jeune chimpanzé est autant bipède que quadrupède. Chez le gorille, plus éloigné de nous génétiquement que le chimpanzé, cet épisode survient dès l'âge de un an. En revanche, chez le jeune humain, la remontée n'a pas lieu, ce qui permet la bipédie permanente.

Cette non-apparition d'un caractère (trou occipital dirigé vers l'arrière) peut aussi être vue comme une forme d'hypomorphose*. Le phénomène avait déjà été interprété comme tel au début du siècle par Louis Bolk, qui l'a baptisé " foetalisation ". Stephen Jay Gould y voit une manifestation de néoténie*, comme chez le chien, qui n'acquiert pas certains des caractères du loup adulte (1)(5).

Or, ce maintien en position avancée du trou occipital s'accompagne d'un autre phénomène, que notre équipe de Dijon et de l'Institut de paléontologie humaine de Paris a récemment réanalysé: la forme arrondie du crâne du jeune chimpanzé se retrouve chez l'homme adulte, comme si elle avait été conservée au cours de l'évolution: exemple frappant de néoténie(6) (fig. 1).

Enfin la phase dite de substitution (remplacement des dents de lait par les dents définitives), qui s'achève avec l'apparition de la maturité sexuelle, est deux fois plus longue chez l'homme que chez le chimpanzé. Nouveau processus de post-déplacement, accompagné de manifestations d'hypomorphie: l'homme n'a pas les canines en croc ni le bourrelet sus-orbitaire de ses cousins. En revanche notre fémur s'allonge beaucoup plus, tandis que la capacité crânienne augmente.

Les grandes étapes du passage des singes supérieurs à l'homme méritent d'être reconsidérées en intégrant une réflexion sur ces manifestations hétérochroniques. Notre équipe de Dijon a abordé le problème en développant une méthode qui permet de quantifier les différences morphologiques entre les crânes fossiles indépendamment des différences de taille. Cela nous a conduit à déterminer l'existence de seulement trois plans d'organisation crâniens distincts: le plan Singe supérieur, le plan Australopithèque et le plan *Homo*, qui inclut les hommes archaïques et les hommes modernes(7)(II). Nous nous contenterons d'évoquer ce travail, point de départ pour des études ultérieures.

Les hétérochronies sont largement répandues dans le monde vivant. L'exemple classique est l'axolotl, grosse larve de salamandre qui, au Mexique, au lieu de se métamorphoser en salamandre terrestre, comme le font habituellement les larves de salamandre, reste parfois toute sa vie dans l'eau à l'état larvaire (avec branchies et nageoire dorsale) - et pourtant se reproduit(III). C'est un exemple classique de néoténie. Chez certains oursins abyssaux on observe au contraire une accélération du développement, qui donne des descendants à la morphologie hyperadulte, en forme de bouteille(8). Chez une espèce arboricole de salamandre, *Bolitoglossa occidentalis*, la maturité sexuelle est avancée: l'adulte est de plus petite taille que deux autres espèces terrestres voisines, et garde des pieds palmés comme les jeunes des deux autres espèces: cas d'hypomorphose(9). Les principaux processus hétérochroniques, exemples à l'appui, sont présentés dans les figures de l'encadré: " Quand le développement ralentit, s'accélère... ".

Certains processus hétérochroniques peuvent faire l'objet d'expériences, si bien que l'on commence à en comprendre les fondements génétiques. Ainsi la non-métamorphose de l'axolotl est sous la dépendance de deux gènes, qui contrôlent la production d'hormone thyroïdienne(13). Il suffit d'injecter de cette hormone à l'axolotl pour le faire se métamorphoser. Mais surtout les progrès spectaculaires de la génétique du développement permettent aujourd'hui d'envisager un renouvellement complet de l'analyse de ces phénomènes.

Les recherches entreprises sur le rôle des " gènes architectes " ou " homéo-gènes " découverts au cours des années 1980 sont en train de révolutionner de fond en comble nos idées non seulement sur le développement des individus mais encore sur l'ancienneté des mécanismes génétiques et donc évolutifs mis en jeu. Ces gènes, appelés *Hox*, correspondent à des séquences d'ADN, ou homéodomaines, très semblables chez tous les organismes. On sait par exemple qu'un même gène architecte intervient dans la formation de l'oeil chez la mouche et chez l'homme - alors même que la structure de l'oeil est complètement différente(IV). Ces gènes architectes imposent une chronologie précise des événements qui se suivent au cours du développement. Un changement dans l'expression d'un de ces gènes peut suffire à modifier la chronologie et donc la morphologie adulte.

Depuis la découverte des premiers tétrapodes (animaux à quatre pattes) dans des niveaux du Dévonien supérieur (vers 370 millions d'années), les paléontologues ont essayé, à partir des restes fossiles, de comprendre comment les doigts étaient apparus et... les hypothèses furent nombreuses.

On sait maintenant que les gènes *Hox* sont impliqués. Ils sont indispensables à la formation des membres chez tous les tétrapodes(V,VI). Ces membres se construisent toujours en trois phases successives: l'humérus et le fémur (stylopode) apparaissent en premier, le radius et le cubitus (zeugopode) en deuxième, de même que le tibia et le péroné, puis, en dernier, la main et le pied (autopode). Qu'en est-il chez les poissons? Des expériences sur le poisson-zèbre actuel montrent que ces mêmes gènes *Hox* existent, mais s'expriment seulement au stade précoce du développement, dans la partie proximale de la future nageoire. La phase III, celle qui chez les tétrapodes donne

la main et le pied, n'apparaît pas. Denis Duboule, auteur de ces expériences, y voit à juste titre " une illustration très réussie d'un mécanisme d'hétérochronie, par lequel le temps détermine la structure finalement produite(V) ".

Les études embryologiques montrent la succession événementielle suivante. Dans la phase I, les gènes *Hoxd-9* et *10* s'expriment dans la totalité du bourgeon du membre jusqu'à ce que le premier élément de la patte soit formé. La phase II est déclenchée par les gènes *Hoxd-11* et *12* . La phase III intervient lorsque le gène *Hoxd-13* agit dans le bourgeon terminal(14).

Dans ce cas particulier, on retrouve, revue et corrigée par la génétique moléculaire, la vieille idée formulée au milieu du siècle dernier par l'Allemand Ernst Haeckel, selon laquelle " l'ontogenèse récapitule la phylogenèse(15) ". Idée longtemps vilipendée, mais qui acquiert ainsi une nouvelle jeunesse. Il y a en effet concordance entre la succession des événements du développement individuel (ontogenèse) et la succession des événements historiques: le passage des poissons aux tétrapodes ne correspondrait, en ce qui concerne les pattes, qu'à... l'acquisition de la phase III, phase qui apparaît comme une potentialité intrinsèque du programme ontogénétique des poissons - puisque les gènes capables de la déclencher sont présents dans leur génome - mais ne s'y expriment pas.

L'analyse des ancêtres fossiles du célèbre coelacanthé (poissons sarcoptérygiens) permet de retrouver cette succession. On voit le fémur et l'humérus apparaître en premier, probablement vers le Silurien supérieur, puis la phase II et enfin la phase III au Dévonien supérieur.

Le passage des poissons aux tétra-podes serait donc fondé, sans qu'on sache précisément comment ni pourquoi, sur le déclenchement d'une hétérochronie fondamentale, liée à la poursuite de l'activité de certains gènes architectes. Les recherches récentes ont par ailleurs permis de démontrer qu'une mutation dans un gène *Hox* est capable de déclencher une hétérochronie du développement.

Le gène *Hoxd-9*, exprimé précocement chez la souris, modifie la morphologie du bras. Exprimé au contraire tardivement, le gène *Hoxd-13* modifie la formation de la main. Chez l'homme, des maladies rares liées à une modification de *Hoxd-13* peuvent entraîner une décélération du développement inhibant la formation des deuxième phalanges, et entraînant parfois jusqu'à la disparition des doigts. Certaines de ces modifications se transmettent à la descendance comme un trait dominant(VI).

Nous sommes en train de vivre une véritable révolution conceptuelle: le monde vivant est réglé par toute une série d'horloges internes, sous contrôle génétique, allant du rythme cardiaque et des rythmes circadiens à la détermination des étapes du développement. Lorsque les horloges qui règlent ces dernières se décalent, elles sont susceptibles de faire évoluer une espèce. Les contraintes de l'organisation morphologique étant considérables, le passage d'un stade de l'évolution à un autre doit se faire rapidement. On est loin de la conception selon laquelle nous serions uniquement le produit de la sélection naturelle s'exerçant sur une myriade de micromutations. Il est clair désormais qu'une simple mutation, autorisant, réprimant ou modifiant l'expression d'un gène à une étape donnée du développement - étape de préférence précoce - peut suffire à changer, chez un individu, la morphologie d'un ou de plusieurs caractères, les fonctions d'un ou de plusieurs organes, voire un plan d'organisation, et transmettre ces modifications à sa descendance. Depuis toujours, les paléontologues ont été confrontés au problème que pose l'apparition, apparemment brutale dans le registre fossile, d'innovations morphologiques imprévisibles. Les récentes découvertes dans le domaine de la biologie du développement permettent de penser que l'apparition de ces innovations est souvent associée à la modification d'un système régulateur.

L'évolution des primates elle-même, on l'a vu, devra être réenvisagée sous cet angle, comme le suggère la mosaïque de phénomènes hétérochroniques qui séparent l'ontogenèse de l'homme de celle du chimpanzé. Ces résultats confortent l'idée avancée dès 1977 par François Jacob selon laquelle l'évolution résulte d'un vaste *bricolage* qui modifie constamment les structures préexistantes et peut parfois échapper aux très coercitives contraintes de construction(16).

Il demeure que la compréhension détaillée des liens entre ces deux niveaux majeurs de l'organisation hiérarchique du vivant que sont le programme génétique et la morphologie des individus reste à conquérir.