**Zeitschrift:** Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique
**Herausgeber:** Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique
**Band:** - (2003)
**Heft:** 59

**Artikel:** Point fort : le miracle du développement
**Autor:** Bucheli, Erika
**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-971357

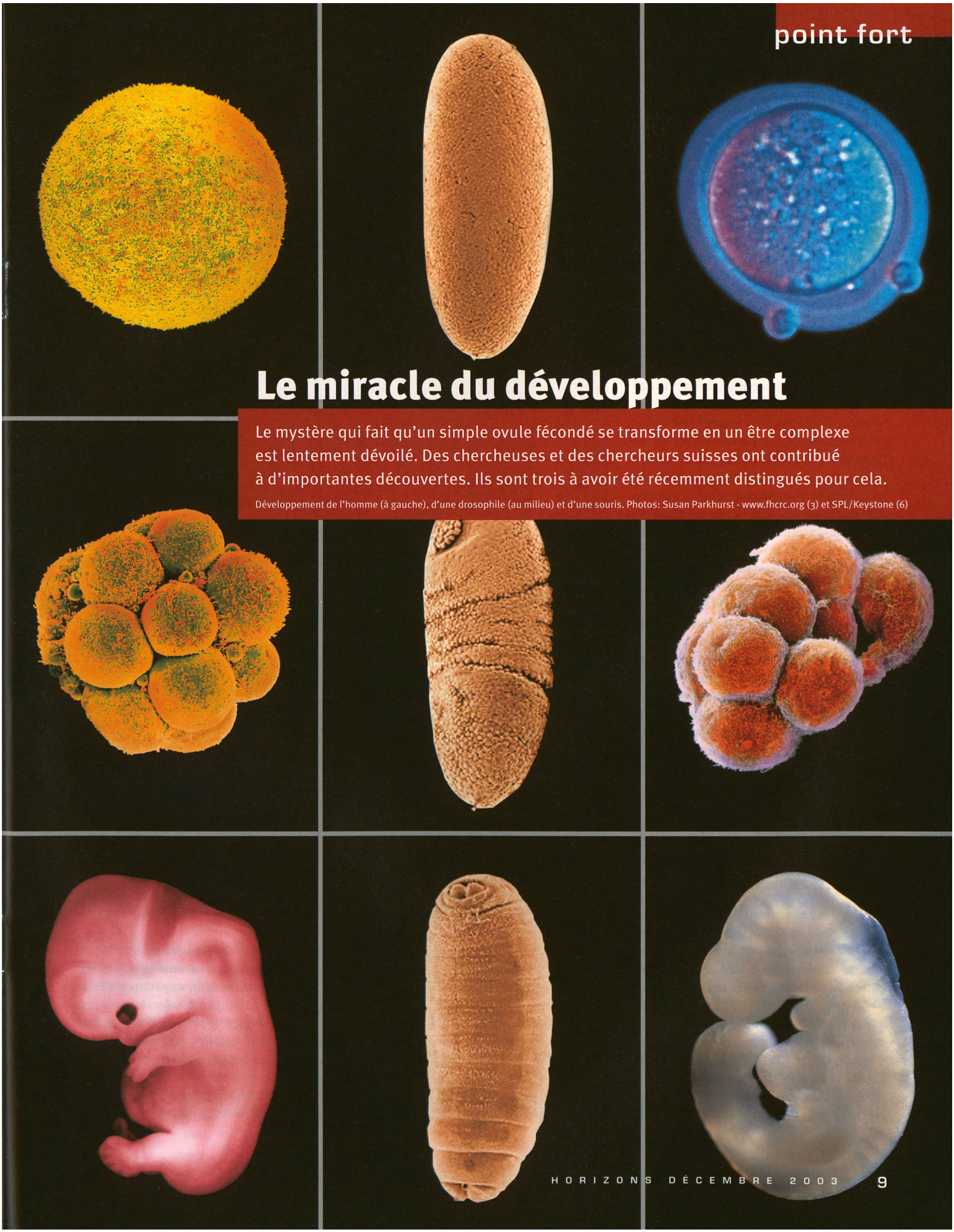
**Nutzungsbedingungen**
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 17.08.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**



# Le miracle du développement

Le mystère qui fait qu'un simple ovule fécondé se transforme en un être complexe est lentement dévoilé. Des chercheuses et des chercheurs suisses ont contribué à d'importantes découvertes. Ils sont trois à avoir été récemment distingués pour cela.

Développement de l'homme (à gauche), d'une drosophile (au milieu) et d'une souris. Photos: Susan Parkhurst - www.fhcrc.org (3) et SPL/Keystone (6)

PAR ERIKA BUCHELI

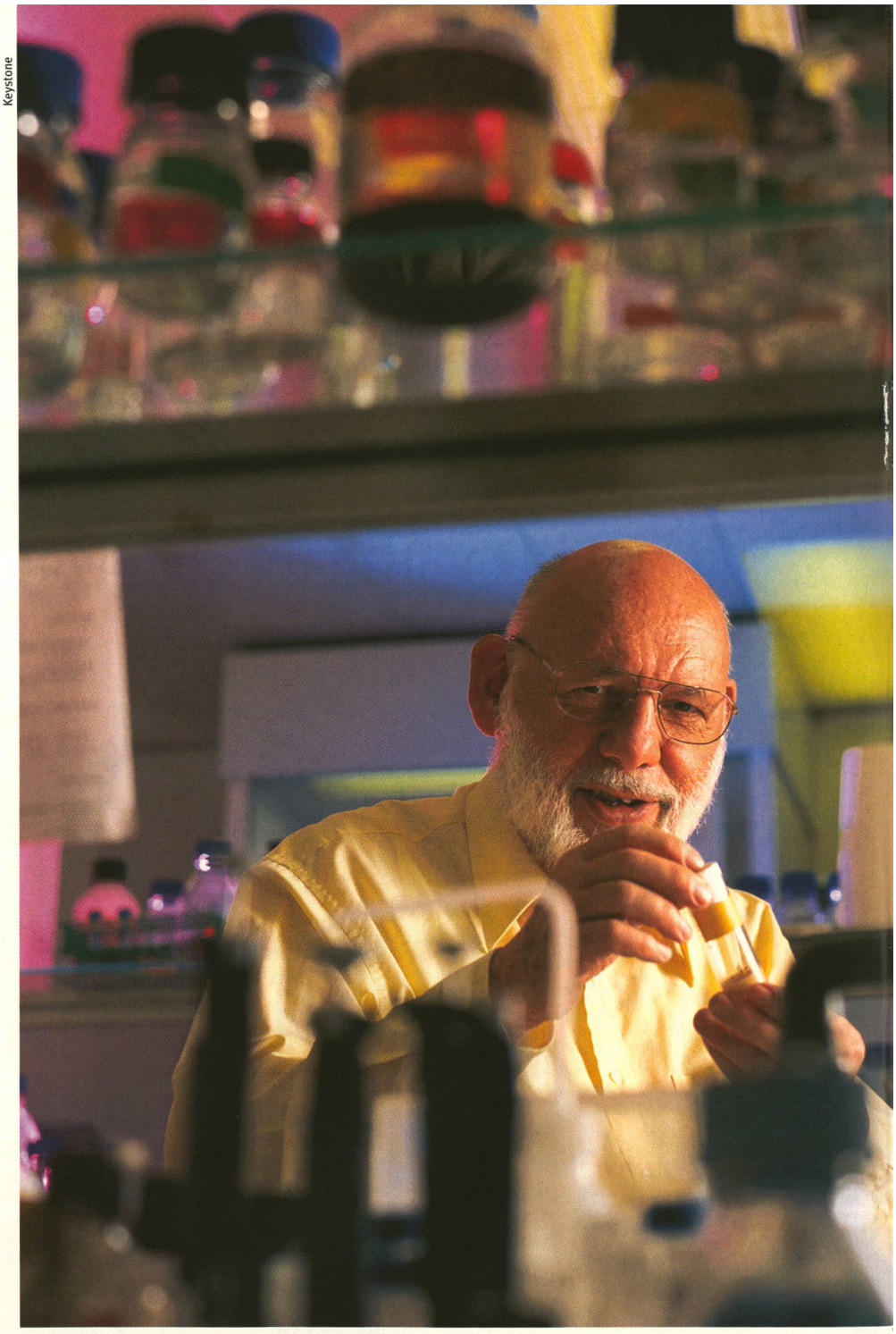
Il est toujours étonnant de penser que l'être humain ne mesure au départ qu'un dixième de millimètre, soit la taille d'un ovule lors de sa fécondation. Et en l'espace de quelques mois, il se transforme en bébé.

Les biologistes du développement se passionnent pour cette merveille de la nature. Ils n'étudient pas vraiment l'être humain, mais se concentrent bien plus sur le développement d'animaux comme les mouches, les vers, les grenouilles ou les souris qu'on peut élever et observer en laboratoire. Et même si ces êtres vivants sont différents, leur développement est très semblable : il est mu par des gènes très anciens qui se sont à peine modifiés au cours des 500 millions dernières années.

**Des gènes très importants**

Une partie de cette découverte est due à Walter Gehring de l'Université de Bâle qui, pour ses travaux, a obtenu de nombreux prix, dont le Balzan 2002. Il a découvert avec ses collaborateurs que le développement des parties du corps était défini par des gènes qui sont presque les mêmes chez tous les animaux, humains y compris. « Si des gènes se sont si bien conservés, c'est qu'ils sont très importants », relève le chercheur, en précisant : « Et nous travaillons encore aujourd'hui selon ce principe. »

Son intérêt pour ces gènes régulateurs a débuté en 1964 quand il a reçu quelques drosophiles très rares de son directeur de thèse Ernst Hadorn. Sur la tête, à la place des antennes, ces mouches avaient des pattes. Walter Gehring se doutait déjà à l'époque que cette malformation était due à un gène de contrôle freinant le développement d'autres gènes ou l'accélérant. Pour le segment de la tête, les gènes des paires de pattes médianes avaient été activés à la place des gènes des antennes. « Avec cette théorie hasardeuse publiée dans une petite revue, je ne manquais pas d'air », reconnaît-il. « Les biologistes moléculaires me prédirent que jamais je ne trouverais les bases moléculaires de cette mutation et que c'était trop compliqué. »

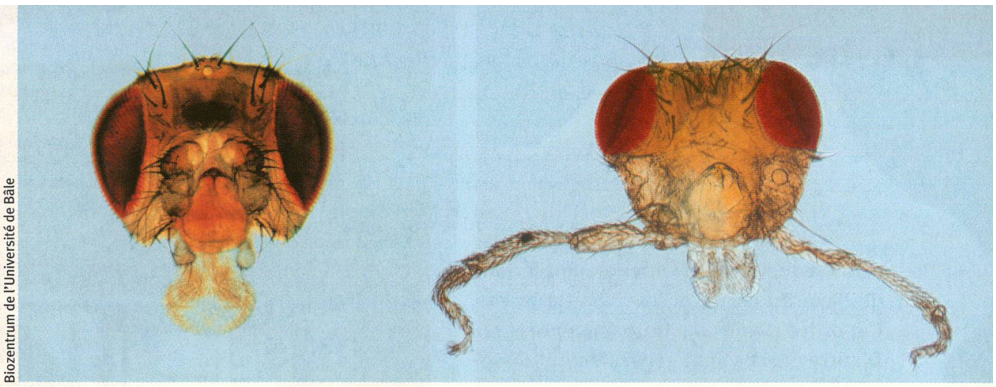


Keystone

Le scientifique ne s'est pourtant pas découragé et a poursuivi sa formation en biologie moléculaire aux Etats-Unis. Les techniques du génie génétique, développées dans les années 1970, ont permis de rechercher le gène responsable de l'implantation de pattes sur la tête de certaines mouches. Après plusieurs années de travail, le but était atteint en 1983. « J'ai entendu plus tard que le Fonds national commençait à s'impatienter car je ne publiais plus rien », raconte le chercheur de 64 ans en riant. Mais sa patience a finalement été récompensée. Son équipe a pu prouver que le gène produit effectivement une protéine, qui se fixe sur l'ADN et accélère ou freine les activités d'autres gènes.

Ce résultat n'a toutefois pas suffi à ce passionné. Le célèbre biologiste du déve-

Walter Gehring ne s'est pas laissé décourager et a eu du succès.



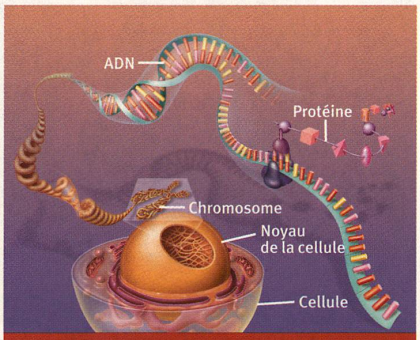
Biozentrum de l'Université de Bâle

**Un seul gène de contrôle défectueux entraîne la formation de pattes sur la tête de la drosophile. A gauche, une tête normale avec des antennes et, à droite, une tête avec une paire de pattes.**

loppement Ed Lewis avait émis l'idée que les gènes déterminant le plan du corps étaient formés par dédoublement. Walter Gehring a ainsi commencé à chercher les similitudes avec d'autres gènes de drosophiles dont les défauts concernaient justement le plan du corps. Rapidement, il a découvert que tous ces gènes partageaient la même suite de 180 nucléotides (molécules transportant l'information génétique). Baptisée «homeobox» cette séquence a rendu Walter Gehring célèbre.

«A l'époque, on ne savait rien à propos des règles universelles régissant le développement des animaux. On pensait que les insectes, les grenouilles ou les souris se développaient de manière très différente», rappelle-t-il. Par pure curiosité, il a alors testé avec ses collègues la homeobox d'autres êtres vivants. Et il a constaté qu'elle était présente chez les grenouilles, les vers de terre, les souris et bien sûr chez les humains. Avec le temps, il est aussi apparu que les gènes régulateurs avec la séquence homeobox avaient la même fonction chez tous les animaux, c'est-à-dire de déterminer l'avenir des différents organes corporels, et qu'ils mettaient en marche une cascade de gènes entraînant, par exemple, la formation de la tête, aussi bien chez la drosophile, la souris ou l'être humain. Un principe de développement universel a ainsi été découvert.

«Denis Duboule a été l'un des premiers à reconnaître l'importance de l'homeobox», relève Walter Gehring. Aujourd'hui professeur de zoologie à l'Université de Genève, Denis Duboule effectuait sa thèse lorsqu'il se présenta en 1984 dans le bureau de Walter Gehring pour lui demander un échantillon de l'homeobox. Depuis lors, il a reçu de nombreuses distinctions dont le prix Marcel-Benoist 2003 pour ses découvertes sur les gènes à homeobox chez les vertébrés.




Sophie Jacopin

## Code universel

Toutes les cellules d'un individu possèdent la même information génétique, quel que soit son degré de spécialisation. Cela tient au fait que différents gènes sont activés dans les diverses cellules. Les gènes sont fixés sur les longs filaments de l'acide désoxyribonucléique (ADN), qui forme les chromosomes (46 chez l'homme et 8 chez la mouche du vinaigre). Le gène est un plan de construction pour une protéine, décrite par une combinatoire de quatre lettres. Son langage est identique chez tous les organismes. C'est pourquoi un gène de bactérie peut être implanté dans le patrimoine génétique d'une souris, ses cellules étant capables de lire l'information et de la transcrire en protéine. Les défauts génétiques et les erreurs d'écriture dans un gène peuvent produire une protéine défectueuse, à l'origine parfois de maladies. Pour plus d'informations: **www.gene-abc.ch**

### Ordre rigide

Ses recherches sur ces gènes chez les souris ont permis de démontrer d'autres ressemblances entre vertébrés et insectes. On sait aujourd'hui que les gènes à homeobox se sont dédoublés deux fois au cours de l'évolution des insectes aux vertébrés. C'est pourquoi la souris, tout comme l'être humain, porte quatre copies des gènes à homeobox des insectes sur quatre chromosomes différents, alors que chez les insectes ces gènes ne se trouvent que sur un seul chromosome. Denis Duboule a de plus découvert que les gènes à homeobox sont organisés de manière semblable dans les chromosomes de souris, d'humains et de drosophiles et – autre similitude – qu'ils sont placés dans le même ordre que celui

selon lequel ils entrent en action le long de l'axe du corps, de la tête à la queue. Cet ordre rigide constitue une exception. D'autres gènes sont généralement disséminés dans le patrimoine génétique.

Chez les quadrupèdes, un groupe de gènes à homeobox est également spécialisé dans le développement des membres. Là aussi on retrouve le principe de l'ordre dans le temps et l'espace : au début il y a les gènes régulateurs pour le bras, puis ceux pour l'avant-bras et finalement ceux des doigts. « Comme si de petites images de bras et de jambes étaient enregistrées sur l'ADN », compare Denis Duboule.

Depuis le début des années 1990, le chercheur s'intéresse au développement des doigts : « Premièrement parce que les mains sont très importantes pour l'être humain et ensuite parce que les troubles du développement sont tout de suite visibles sur les doigts. »

### Technique raffinée

L'équipe de Denis Duboule a mis au point une technique raffinée pour étudier le rôle de ces gènes régulateurs en croisant des souches de souris génétiquement modifiées permettant d'enlever, de dédoubler ou de déplacer certains gènes. Elle a ainsi découvert que ce n'est pas tant l'identité d'un gène à homeobox mais sa position

Cédric Widmer/Strates

**Le généticien Denis Duboule au milieu de sa collection d'animaux.**

## La mouche aux quatorze yeux

Le développement des yeux est la nouvelle passion de **Walter Gehring.** Son équipe a pu montrer en 1995 qu'un seul gène régulateur déclenche chez la drosophile une cascade de près de 2000 gènes nécessaires à la formation d'un œil à facettes.

C'est en 1994 que tout a commencé. Une doctorante est tombée par hasard sur le gène dont un défaut provoque chez les mouches du vinaigre des anomalies dans le développement des yeux. Une comparaison de la séquence génétique avec l'ADN d'autres organismes a créé une grosse surprise : le gène était pratiquement identique à celui d'une souris ou d'un humain, les deux ayant un rapport avec un trouble héréditaire. Tous ces gènes possédaient une homeobox semblable à celle des gènes commutateurs. S'agissait-il donc d'un gène de contrôle pour le développement des yeux ?

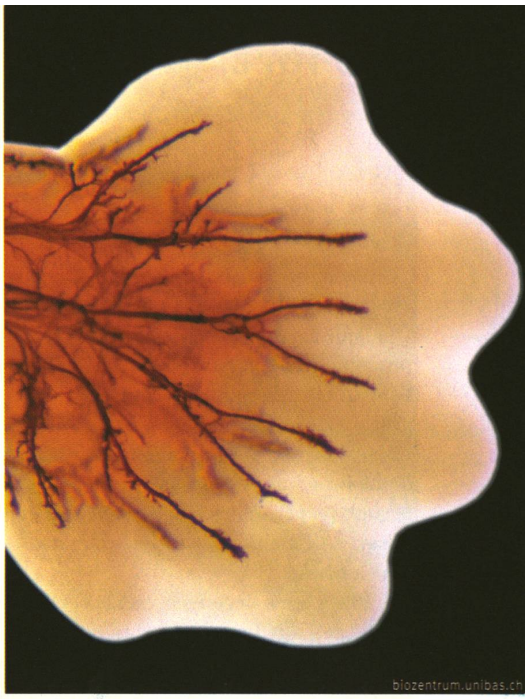
Une expérience allait en apporter la preuve : en activant le gène dans d'autres parties du corps, des yeux devaient donc apparaître sur celles-ci. Personne ne croyait en la thèse de Walter Gehring. Mais il a malgré tout chargé ses deux collaborateurs Patrick Callaerts et Georg Halder de faire l'essai. Et cela a été un succès : ils ont obtenu une mouche avec 14 yeux, de petits yeux rouges sur les antennes, les ailes et les pattes. Ces yeux possédaient même un nerf optique sensible à la lumière.

Depuis lors, le professeur Gehring s'est fixé un nouvel objectif : trouver un médicament contre la dégénérescence maculaire qui a gâché la joie de vivre de sa grand-mère et perturbe le quotidien de sa mère. Avec des équipes de Lausanne et de Zurich, il cherche à développer un traitement préventif pour cette affection oculaire. Et la drosophile lui sert de modèle.

biozentrum.unibas.ch

Silvia Arber cherche à comprendre la fonction de certaines protéines dans le développement du système nerveux.

Derek Li Wan Po




Les cellules nerveuses ont besoin de signaux de leur tissu cible pour se développer normalement. Cellules nerveuses dans une patte d'embryon de souris.

sur le chromosome qui jouera un rôle sur son activité.

Les gènes à homeobox des doigts sont en outre eux-mêmes régulés par un segment d'ADN situé en amont de la chaîne. Celui-ci a sans doute joué un rôle important dans l'évolution depuis les poissons jusqu'aux quadrupèdes. Les chercheurs ont d'ailleurs pu montrer que ce gène de régulation limite à cinq le nombre de doigts chez les souris. S'il disparaît, les souris en ont beaucoup plus.

### Pas de gènes isolés

Ces chercheurs produisent actuellement des souris avec toutes les combinaisons de gènes possibles afin d'en voir l'effet sur le développement des membres, un programme qui devrait se terminer en 2006. Le professeur Duboule tire dès à présent une importante conclusion: «Nos résultats montrent clairement que les gènes n'agissent pas indépendamment les uns des autres. L'évolution n'est pas à envisager sous l'angle des gènes isolés.» Et il conteste ainsi la thèse du «gène égoïste» définie, il y a quelques années, par le biologiste de l'évolution Richard Dawkins. ■

# Un système nerveux fascinant

**Pour la chercheuse bâloise Silvia Arber, la biologie du développement est avant tout un moyen pour atteindre une fin: déchiffrer les secrets du système nerveux.**

Silvia Arber se passionne pour les interactions complexes entre les cellules nerveuses. «Les unités du système nerveux ne sont pas à vrai dire les neurones isolés. Ce sont plutôt les réseaux des cellules nerveuses qui déterminent le comportement», explique la professeure assistante du «Biozentrum» de l'Université de Bâle, qui fait aussi partie de l'équipe de recherche de l'Institut Friedrich-Miescher.

Elle est particulièrement fascinée par le cerveau, cet organe que l'on comprend le moins, rempli de cellules nerveuses étroitement liées entre elles. Elle a cherché un exemple plus simple pour découvrir la trace des liaisons neuronales: le câblage des muscles et de la moelle épinière.

Nos mouvements corporels sont en effet régis par des boucles de régulation neuronales fonctionnant indépendamment du cerveau. Ce n'est que la commande qui est donnée consciemment. La coordination des différents mouvements se produit ensuite localement, grâce aux boucles de régulation neuronales. Celles-ci se composent d'une cellule nerveuse motrice et d'une cellule nerveuse sensorielle qui forment une boucle entre la moelle épinière et la fibre musculaire.

Lors d'un mouvement, les cellules nerveuses motrices envoient l'ordre à la fibre musculaire de se contracter. Cela étant fait, la cellule nerveuse sensorielle se rétracte vers la moelle épinière et désactive la cellule nerveuse motrice pour arrêter le mouvement.

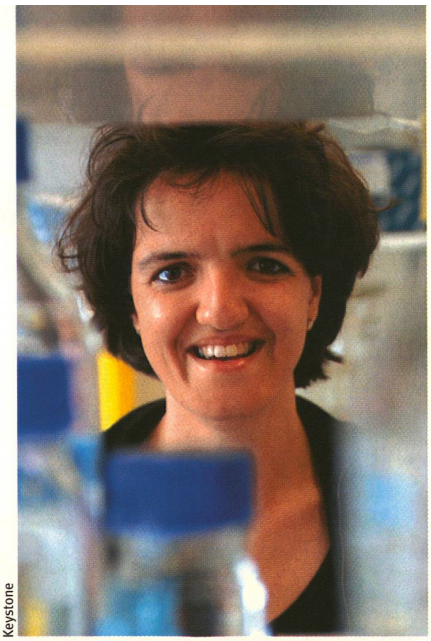
### Le rôle des protéines

Silvia Arber a cherché à comprendre comment la cellule nerveuse motrice et la cellule nerveuse sensorielle forment un réseau qui fonctionne. «Je me suis concentrée sur la phase de développement qui a été moins étudiée», note-t-elle. Elle a ainsi découvert qu'un groupe d'environ 30 protéines provoquent le développement de la

cellule nerveuse motrice et de la fibre musculaire correspondante.

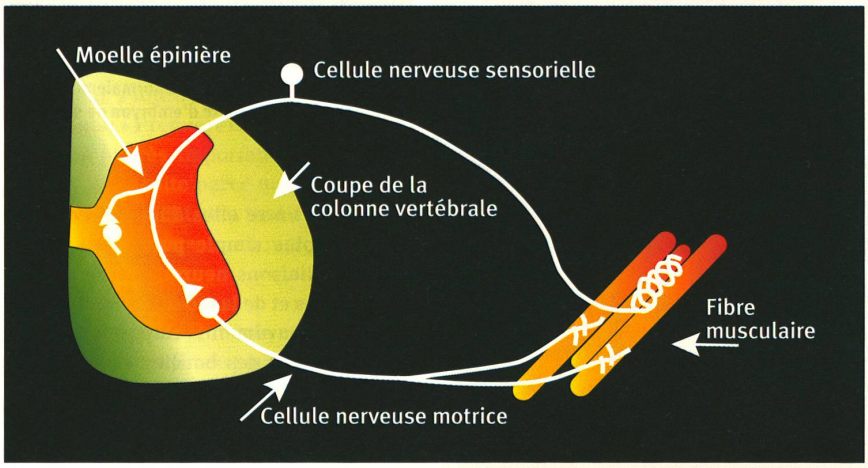
Pour connaître les effets de chaque protéine, la chercheuse passe sans cesse de l'éprouvette à la recherche animale. Quand, grâce à des observations en éprouvette, elle comprend intuitivement la fonction d'une protéine, elle la teste en supprimant le gène responsable chez les souris, et elle observe la manière dont les animaux se développent.

Elle a ainsi découvert que les cellules nerveuses ont besoin de signaux précis du muscle pour entrer correctement dans le muscle et se nouer entre elles dans la moelle épinière. Ces signaux sont des protéines qui activent certains gènes dans les cellules nerveuses, et qui sont aussi nécessaires au développement global de la cellule nerveuse. «Les cellules nerveuses ne sont donc pas complètement préprogrammées, comme on le croyait auparavant, mais elles ont besoin du contact avec le tissu cible pour se développer correctement», explique Silvia Arber.

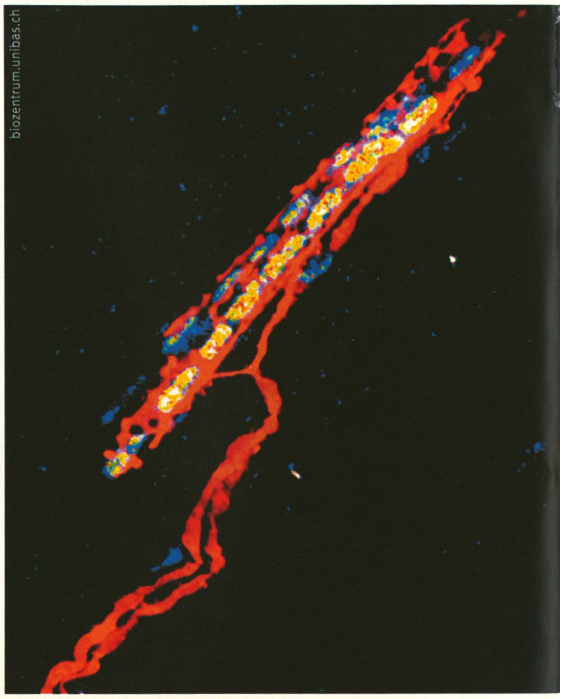


Keystone

Silvia Arber étudie les boucles de régulation neuronales entre la moelle épinière et les muscles.




Vue microscopique des ramifications d'une cellule nerveuse sensorielle (en orange) poussant à travers la fibre musculaire.



biozentrum.unibas.ch

### Prix Latsis

Sa contribution décisive à la compréhension de la formation des liaisons neuronales a été récompensée par le prix Latsis national 2003. Cette neurobiologiste de 35 ans ne va pourtant pas se reposer sur ses lauriers. D'innombrables protéines jouent en effet un rôle dans la formation des liaisons neuronales et seules quatre d'entre elles ont été déchiffrées. ■

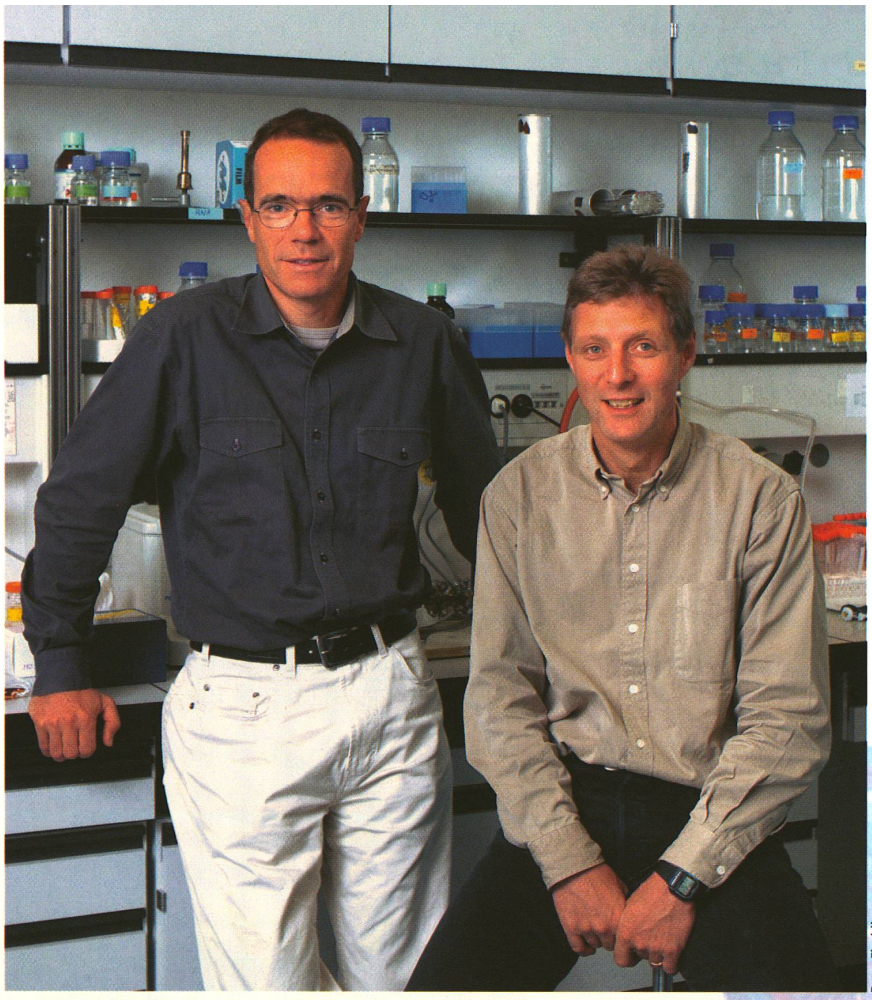
## L'histoire de la biologie du développement en Suisse

La biologie du développement a une longue tradition en Suisse. Au XVIIIe siècle déjà, Abraham Trembley (1710–1784) a étudié à l'Université de Genève les polypes d'eau douce et a découvert leur immense capacité de régénération. Charles Bonnet (1720–1793) a également marqué la biologie du développement de cette même université en découvrant la parthénogénèse chez le puceron. Au XIXe siècle, toujours à Genève, on trouve des scientifiques comme Carl Vogt (1817–1895), Edouard Claparède (1832–1871) et Hermann Fol (1845–1892), qui est considéré comme l'un des fondateurs de la biologie du développement expérimentale. La tradition s'est poursuivie au XXe siècle avec entre autres Emile Guyénot (1885–1963) et Kitty Ponse (1897–1982). La biologie du développement est encore aujourd'hui l'une des disciplines phares de l'Université de Genève. Denis Duboule y dirige depuis 2001 le Pôle de recherche national «Aux frontières de la génétique–gènes, chromosomes et développement» du Fonds national suisse.

En Suisse alémanique, Wilhelm His (1831–1904) a été le précurseur de «l'embryologie descriptive» grâce à ses études au microscope sur les embryons de vertébrés. Fritz Baltzer (1884–1974) de l'Université de Berne, l'un des plus éminents biologistes du développement de son temps, a avant tout travaillé de manière expérimentale. Il a mis en évidence le rôle fondamental joué par l'hérédité dans le développement. Son disciple Ernst Hadorn a continué dans la même voie. Il a commencé à travailler sur les drosophiles et a montré que la génétique détermine le développement. Il était professeur à l'Université de Zurich et directeur de thèse de Walter Gehring. Celui-ci est devenu en 1971 professeur au «Biozentrum» de l'Université de Bâle et a formé de nombreux biologistes du développement dont Ernst Hafen et Ueli Grossniklaus, tous deux professeurs à l'Université de Zurich, et Markus Affolter, professeur à l'Université de Bâle.

The International Journal of Developmental Biology, Vol. 46, No. 1 (2002).

Konrad Basler (à gauche) et Ernst Hafen sont des chercheurs qui ont le sens des affaires.



Peter Fischli

# Créateurs d'entreprise

**Les ressemblances entre les mouches et les hommes sont utiles à la recherche de nouveaux médicaments. C'est cette idée qui est à l'origine de la société fondée, il y a quatre ans, par Ernst Hafen et Konrad Basler.**

Il y a encore cinq ans, ces deux biologistes du développement effectuaient de la recherche fondamentale à l'Université de Zurich. Ils étudiaient la façon dont les cellules communiquent entre elles durant le développement, ceci pour comprendre leur fonction dans l'organisme. Cette communication passe par ce qu'on appelle des voies de signalisation : un message, le plus souvent une protéine, active un commutateur provoquant une réaction en chaîne à l'intérieur de la cellule. Elle se propage jusqu'au noyau cellulaire où elle active des gènes, comme ceux qui sont responsables de la croissance et de la division de la cellule. « A la fin des années 80, on a constaté que nombre de ces voies de signalisation étaient perturbées lors de maladies », explique Ernst Hafen. En cas de cancer, par exemple, un commutateur reste activé sans signal externe à la suite d'une mutation génétique et la cellule continue à se diviser indéfiniment.

## Modèle clinique

Comme ces cascades de signaux sont des processus fondamentaux, elles ont été très bien préservées au cours du développement. Environ 70 pour cent des gènes pathogènes identifiés chez l'homme ont aussi été localisés chez la drosophile. Alors pourquoi ne pas utiliser cette mouche comme modèle clinique pour trouver de nouveaux médicaments ? La recherche de substances actives serait ainsi bien plus efficace et plus avantageuse. C'est sur la base de cette idée que les deux chercheurs ont fondé en 2001, avec Michel Aguet, cancérologue à l'Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer (ISREC) et Mario Jenny, biologiste et gestionnaire de produits, la société « The genetics company ». Une petite entreprise dans laquelle des firmes renommées ont investi.

## Moins de patience

Depuis le vent a un peu tourné. L'idée reste prometteuse, mais il faut dix ans pour lancer un médicament sur le marché et pour rentabiliser le travail. Et les investisseurs ont fait preuve de moins de patience ces deux, trois dernières années. « Nous avons ainsi décidé de passer de l'identification de cibles au développement de médicaments », note Ernst Hafen qui travaille aujourd'hui à temps partiel comme directeur scientifique de la société. Un changement de la loi sur les brevets a aussi influencé cette décision. Il n'est désormais plus si aisé de faire breveter des gènes et des protéines naturels. « Auparavant, on pensait que ces brevets valaient de l'or », se souvient-t-il. Maintenant, on demande davantage des brevets de médicaments. C'est pourquoi « The genetics company » a racheté l'an dernier une firme allemande, spécialisée en chimie virtuelle. Elle espère améliorer ainsi la recherche de substances susceptibles de rétablir les voies de signalisation perturbées de la drosophile et, de ce fait, de servir de médicaments potentiels.

La réorientation a été payante, car plusieurs substances attendent d'être testées sur la souris. « Si elles sont efficaces sur la souris, nombreux seront ceux qui s'y intéresseront », relève le scientifique qui pense néanmoins avec mélancolie à son idée initiale. La recherche de processus fondamentaux et l'identification de cibles se sont maintenant à nouveau davantage déplacées vers l'université, où les deux professeurs continuent à faire de la recherche fondamentale. Mais Ernst Hafen ne regrette pas d'avoir fondé une société. « C'était un défi et j'ai beaucoup appris », déclare cet homme de 46 ans, qui jongle aujourd'hui sans peine avec la terminologie boursière. Et, pour lui, l'engagement dans la firme a été très satisfaisant, puisque 25 places de travail ont finalement pu ainsi être créées. ■