



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Séance solennelle de l'Académie des sciences / 19 juin 2007
Discours sous la Coupole de Membres élus en 2005

Les gènes Hox : architectes de nos corps et de notre histoire
Denis Duboule

C'est un grand plaisir pour moi que de vous adresser ces quelques mots à l'occasion de cette séance solennelle, quelques mots non pas pour parler du passé, mais plutôt pour vous faire partager ces moments extraordinaires que vivent actuellement les généticiens du développement et de l'évolution, cette impression unique de participer au décryptage de ce qui nous est le plus intime. Car la compréhension de notre double origine, à la fois en tant qu'être humain solitaire, notre ontogenèse, et d'êtres humains solidaires, notre phylogénèse, a toujours été et restera bien sûr au centre de nos préoccupations scientifiques et métaphysiques, de façon consciente ou inconsciente, d'ailleurs. D'où venons-nous ?

Cette révolution génétique, comme certains la qualifie, commence véritablement au milieu des années 80, lorsque l'on s'aperçoit que les animaux dans leur ensemble, vertébrés ou invertébrés, partagent les mêmes gènes et font les mêmes protéines. Une fois la surprise initiale passée, les découvertes importantes tombent les unes après les autres, une frénésie bienvenue au sortir d'une longue stase conceptuelle dans les domaines de la génétique et de l'évolution. Moins de dix ans plus tard, la boucle est bouclée, notre plan de développement, notre algorithmique moléculaire, nos réseaux d'interactions sont globalement les mêmes que ceux qui sous-tendent au développement d'une crevette ou d'un insecte éphémère ; c'est le triomphe du transformisme de Lamarck, la démonstration irréfutable de la filiation des animaux.

Ce plan de développement commun à tous les animaux à symétrie bilatérale est fortement influencé par une famille de gènes particuliers ; les gènes *Hox* (contenant des Homéobox) appelés également 'gènes architectes'. Ces gènes, véritables organisateurs de nos structures à venir sont particuliers car leur distribution le long des chromosomes, comme des oiseaux sur une ligne électrique, reflète les polarités et l'architecture future de notre corps. En effet, ces gènes sont groupés et arrangés topologiquement en fonction de la position des organes et des structures qu'ils doivent déterminer, comme si dix oiseaux posés sur un fil chantaient l'un après l'autre les dix notes d'une mélodie harmonieuse; un retour à une théorie de la préformation, en quelque sorte, mais dans laquelle

l'homonculus, de nature schématique et moléculaire, préside au bon agencement de nos morphologies.

C'est ainsi que nous héritons de nos parents d'un niveau d'organisation déjà bien supérieur à une collection de quelques 20 000 gènes distribués au hasard de nos chromosomes ; nos spatialités sont inscrites dans notre génétique. Mais cet homonculus moléculaire, comment le traduire, comment l'interpréter pour construire un organisme dans l'espace et dans le temps ? C'est sur cette problématique fascinante que mon laboratoire a eu la chance de travailler depuis plus de 20 ans. 20 ans de récréation, de surprises, de rencontres et de bonheur quotidien que j'essaie de transmettre au mieux et que je souhaite à tous, les jeunes en particulier, de pouvoir ressentir.

Comme si la satisfaction de notre curiosité ontogénique n'était pas suffisante, la compréhension, certes partielle, de notre embryologie, nous fait rentrer sans détour dans le pays aux merveilles de notre évolution. En effet, dès lors que les animaux partagent les mêmes schémas et principes généraux de leurs constructions, la compréhension de ces thèmes nous conduit à la compréhension de leurs variations, de *La* variation et des caractères que cette variation offre comme autant de choix à la sélection naturelle ; en regardant notre intérieur, c'est notre histoire naturelle que nous contemplons, celle de tous les animaux. Cette notion de variation nous éloigne naturellement des constatations de Monsieur de Lamarck pour nous plonger dans les mécanismes au cœur de la théorie de Charles Darwin. Nous partageons un ancêtre commun avec les mouches, certes, mais comment cela a-t-il été possible ?

Pour autant, ces deux disciplines, l'embryologie et l'évolution, si intimement liées, sont fondamentalement différentes, la première étant par nature récursive, les générations se succédant les unes aux autres, sans surprise, la seconde ayant pour règle le jamais pareil, aucune répétition n'étant possible, aucune prédiction raisonnable. Cette confusion des genres, ces tentatives de rapprochement entre des milieux aux règles et aux cultures si différentes, auxquelles nous assistons aujourd'hui, est une source d'intérêt supplémentaire qui ouvre la porte à une réflexion épistémologique cruellement absente, à l'heure actuelle, d'autres disciplines de la biologie.

Il y a une trentaine d'années, lorsque j'étudiais la biologie à l'université, la question de l'origine ontogénique et phylogénétique de la trompe de l'éléphant, par exemple, ne se posait même pas ; les éléphants avaient une trompe car il existait un gène de la trompe chez les éléphants, bien entendu ! Aujourd'hui, nous savons que cela n'est pas le cas et que les éléphants développent une trompe grâce à de subtiles variations dans des quantités et des dosages de protéines, ou suite à des modifications dans des interfaces entre référentiels temporels, que tous les autres animaux, avec ou sans trompe partagent. La question est donc inversée ; pourquoi diable n'avons-nous pas de trompe ? Pourquoi sommes-nous si différent des éléphants alors que nous partageons avec eux à la fois notre bagage génétique et les instructions pour sa réalisation ? C'est là ce que certains appellent une inversion de paradigme, un problème véritablement extraordinaire qui devrait occuper encore quelques futures générations de biologistes.

Il est vraisemblable que d'ici quelques années, nous serons en mesure de fabriquer une souris avec une trompe. Mais cette souris, ressemblera-t-elle à une souris à trompe ou à un éléphant ? En d'autres termes, peut-on dissocier génétiquement la trompe de son éléphant ? La solution à ce problème biologique fondamental, celui du tout et de ses parties, se trouve probablement déjà dans ces découvertes des années quatre-vingt, qui suggèrent que le partage des composants génétiques impose une grande solidarité morphologique entre nos parties. Cette conclusion sera difficile à accepter par tous, car elle est subversive à double titre. Premièrement, si une vue holistique de notre propre évolution fait la part belle à notre capacité générale à nous adapter à un environnement particulier, elle condamne irrémédiablement la perfection de nos différentes parties, seul l'équilibre final approchant de l'entéléchie d'Aristote ; de par sa nature même, l'homme ne peut donc pas être parfait. Mais cette conclusion touche également à la théorie de Monsieur Darwin, car si les parties ne sont pas indépendantes les unes des autres, comment les faire évoluer de façon graduelle pour que chacune atteigne sa meilleure fonctionnalité ? Ne nous y trompons pas, si la révolution génétique a fait triompher le transformisme, les poids respectifs de la variation et de la sélection naturelle dans ce processus restent à redéfinir.

La renaissance et la dissémination actuelle de mouvements créationnistes anti-évolutionnistes de toutes sortes nous montre bien à quel point nous sommes proches de cette compréhension, à quel point la connaissance avance et fait peur. Plutôt que de nous en inquiéter, nous devrions probablement nous réjouir, nous scientifiques, de retrouver là une de nos missions les plus importantes, celle de convaincre et d'expliquer. C'est là, me semble-t-il, un des buts principaux de cette académie et croyez bien, chères Consoeurs et cher Confrères, que je me réjouis d'y participer.