

pourrait donc résulter d'un équilibre précaire entre la production de ROS à des fins utilitaires et l'effet toxique des ROS sur la survie cellulaire. Cela pourrait expliquer pourquoi les cellules myéloïdes en général ont la durée de vie la plus courte parmi les cellules hématopoïétiques [4].

Perspectives

Ces résultats mettent en perspective d'autres observations similaires rapportées récemment au cours de l'étude de modèles murins d'inactivation du facteur PTEN [5, 6], situé en amont de FoxO dans la voie PI3K/AKT, et du facteur de transcription ATM (*ataxia telangiectasia mutated*) [7]. Bien qu'aucun lien entre FoxO et ATM n'ait été décrit à ce jour, l'expression d'ATM et d'une de ses cibles, p16^{INK4a}, est modifiée dans les souris *FoxO1/3/4*^{-/-}. Cela suggère que le facteur ATM est une cible de FoxO. D'autre part, la β-Caténine, un autre facteur impliqué dans la biologie des CSH, pourrait interagir avec les facteurs FoxO [8, 9]. Dans l'ensemble, ces observations suggèrent un lien génétique entre ces différents facteurs (Figure 2) contrôlant l'autorenouvellement des CSH. Cette hypothèse reste cependant à prouver de façon formelle.

La complexité de la fonction des facteurs FoxO et l'importance du contexte cellulaire sont également mises en évidence par l'augmentation de l'apoptose des progéni-

teurs myéloïdes en l'absence de différence du taux de ROS, une observation qui reste inexplicable dans ce modèle. Les facteurs FoxO ont également été impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN suite à des anomalies génétiques. Leur absence pourrait donc interférer avec les processus de réparation de ces anomalies et induire l'apoptose. L'accumulation de mutations dans des oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs pourrait également participer à la transformation cancéreuse et expliquer la survenue de syndromes myéloprolifératifs et de lymphomes T chez les souris *FoxO1/3/4*^{-/-}.

Finalement, on peut noter que le facteur FoxO3 a été impliqué dans le maintien de la quiescence des follicules ovariens [10]. En outre, DAF-16, l'orthologue des facteurs FoxO chez le nématode *C. elegans*, joue un rôle dans l'entrée et le maintien de l'état *dauer* et contrôle la durée de vie des vers¹ [11, 12]. Ces observations suggèrent donc l'implication des facteurs FoxO dans les mécanismes de maintien de la quiescence et de la longévité des cellules souches en général. ♦

FoxO: stress or eternal life

¹ « Ainsi, les recherches sur le phénomène de résistance à l'absence de nourriture, qui conduit les jeunes larves de *C. elegans* à adopter une voie parallèle de développement appelée *dauer* larva (de l'allemand *dauer*, durer), ont permis d'élucider le mécanisme moléculaire de la signalisation par l'insuline et des mécanismes de longévité » (tiré de [11]).

RÉFÉRENCES

1. Brunet A. The multiple roles of FOXO transcription factors. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 856-9.
2. Tothova Z, Kollipara R, Huntly BJ, et al. FOXOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell* 2007 ; 128 : 325-39.
3. Paik JH, Kollipara R, Chu G, et al. FOXOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and regulate endothelial cell homeostasis. *Cell* 2007 ; 128 : 309-23.
4. Gougerot-Pocidallo MA, El Benna J, My-Chan Dang P, Elbim C. Quand les polynucléaires neutrophiles attrapent les agents pathogènes dans leurs filets. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 464-5.
5. Zhang J, Grindley JC, Yin T, et al. PTEN maintains haematopoietic stem cells and acts in lineage choice and leukaemia prevention. *Nature* 2006 ; 441 : 518-22.
6. Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, et al. Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells. *Nature* 2006 ; 441 : 475-82.
7. Ito K, Hirao A, Arai F, et al. Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2004 ; 431 : 997-1002.
8. Reya T, Duncan AW, Ailles L, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 2003 ; 423 : 409-14.
9. Essers MA, de Vries-Smits LM, Barker N, et al. Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling. *Science* 2005 ; 308 : 1181-4.
10. Castrillon DH, Miao L, Kollipara R, et al. Suppression of ovarian follicle activation in mice by the transcription factor Foxo3a. *Science* 2003 ; 301 : 215-8.
11. Libina N, Berman JR, Kenyon C. Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan. *Cell* 2003 ; 115 : 489-502.
12. Labouesse M. *Caenorhabditis elegans*. *Med Sci (Paris)* 2003, 19 : 1171-2.

NOUVELLE

Sur l'évolution du plan d'organisation des chordés...

Stéphanie Bertrand, Héctor Escrivà

Laboratoire Arago, UMR 7628, CNRS et Université Pierre et Marie Curie, BP 44, F-66651 Banyuls sur Mer, France.
hector.escriva@obs-banyuls.fr

> L'homme partage avec tous les vertébrés, et plus largement avec tous les chordés, un certain nombre de caractéristiques morphologiques qui sont propres à leur groupe au sein du règne animal. Les plus importantes de ces caractéristiques, c'est-à-dire celles qui définissent le phylum, sont la présence d'une notochorde dorsale (d'où

le nom de chordés), d'un tube neural dorsal et creux, de fentes branchiales et d'une queue post-anale. En dehors des vertébrés, le phylum des chordés est composé de deux groupes majeurs d'invertébrés, les urochordés (par exemple les ascidies) et les céphalochordés (par exemple l'amphioxus) (Figure 1) [1].

L'organisateur des vertébrés

L'une des questions majeures dans l'étude de l'évolution des vertébrés est de savoir quand et comment leur plan d'organisation est apparu. Pour répondre à cette question, il faut tout d'abord savoir comment ce plan d'organisation se met en place au cours de l'embryogenèse. L'une des étapes

clés à cet égard a été la découverte, par Spemann en 1924 [2], d'une région chez l'embryon des vertébrés, plus particulièrement la partie dorsale du blastopore de la *gastrula* précoce, responsable d'organiser les axes corporels et le développement des structures morphologiques fondamentales caractéristiques des chordés. Cette région a été appelée « l'organisateur ». Si l'on enlève chirurgicalement les cellules qui composent l'organisateur d'une *gastrula* précoce de vertébré, aucune des caractéristiques des chordés ne se forme (tube neural dorsal et creux, notocorde, fentes branchiales). De plus, si l'on greffe ces cellules en un site différent d'une *gastrula* au même stade, cela induit la formation de ces structures de manière ectopique. L'organisateur contrôle le développement de l'embryon par un phénomène d'induction des tissus voisins qui détermine leur devenir cellulaire tant au niveau de leur position (antéro-postérieure et dorso-ventrale) que de leur différenciation (tissu neural, notocorde, somites, etc.). Il semble donc clair que l'apparition des vertébrés a dû être liée à l'apparition

de cette région organisatrice au cours de la gastrulation chez l'un de leurs ancêtres.

Absence d'organisateur chez les urochordés

Mais comment les chordés non vertébrés établissent-ils leur plan d'organisation ? Historiquement, les urochordés ont toujours été placés à la base des chordés et leur développement embryonnaire a longtemps été considéré comme « déterminatif », tandis que celui des vertébrés, comme nous l'avons montré plus haut, est inductif. En effet, certaines expériences de manipulation de blastomères isolés d'ascidie ont permis aux chercheurs d'affirmer que le phénomène d'induction était beaucoup moins important chez les urochordés que chez les vertébrés. Cependant, des interactions inductives existent au cours de l'embryogenèse des ascidies (par exemple, spécification de l'endoderme par des signaux dorso-ventraux, induction de la notocorde par l'endoderme ou induction neurale par la corde neu-

rale) [3]. Néanmoins, il est très clair que les urochordés ne possèdent pas de structure ayant les caractéristiques fonctionnelles de l'organisateur des vertébrés. En effet, si l'on analyse chez les ascidies le patron d'expression des gènes qui s'expriment au niveau de l'organisateur des vertébrés (par exemple *Chordin*, *ADMP*, *Nodal*, *Lefty*, *Goosecoid* et *Lim1/5*), on n'observe pas de conservation [4]. Cette absence d'organisateur est-elle un caractère dérivé chez les ascidies ou bien est-elle le caractère ancestral des chordés ? Jusqu'à récemment, cette question restait encore sans réponse.

Phylogénie des chordés et caractère ancestral de l'organisateur

La position phylogénétique relative des deux groupes d'invertébrés chordés (urochordés et céphalochordés) par rapport aux vertébrés a récemment été revisitée. L'accumulation de séquences dans les bases de données obtenues grâce aux projets de séquençage complet des génomes d'ascidie et d'amphioxus a permis la réalisation d'études phylogénétiques poussées qui placent aujourd'hui les céphalochordés, auparavant considérés comme groupe frère des vertébrés, à la base de la lignée évolutive des chordés (Figure 1) [5]. Ce changement de notre vision de la phylogénie des chordés est très important dans notre compréhension du caractère ancestral ou non des différents aspects du développement embryonnaire chez les chordés. En effet, la comparaison entre l'amphioxus et les vertébrés peut nous permettre de savoir si un mécanisme développemental est commun à tous les chordés ou s'il est spécifique des vertébrés. C'est ainsi que très récemment le groupe de Linda Holland a entrepris l'étude de l'expression de différents gènes orthologues des gènes marqueurs de l'organisateur des vertébrés chez l'embryon d'amphioxus [6]. Ces études montrent que l'expression au cours du développement de la plupart de ces gènes est comparable chez l'amphioxus à ce que l'on observe chez les vertébrés. De plus, un traitement exogène des embryons

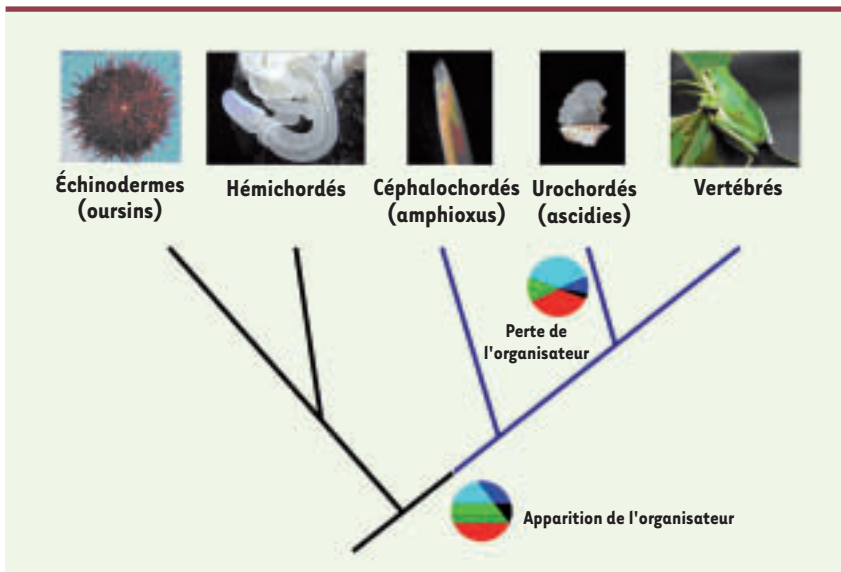


Figure 1. Phylogénie des deutérostomes. La branche des chordés est indiquée en bleu. Les moments clés au cours de l'évolution de l'organisateur sont indiqués par une carte schématique des territoires présomptifs. Ce sont l'apparition de l'organisateur chez l'ancêtre des chordés et la perte secondaire de l'organisateur chez les urochordés. Le bleu est utilisé pour l'ectoderme (bleu clair : épiderme ; bleu foncé : système nerveux), le vert pour le mésoderme (vert clair : mésoderme dorsal ; vert foncé : mésoderme ventral), le rouge pour l'endoderme et le noir pour l'organisateur (Figure modifiée d'après [5]).

avec la protéine BMP4 (normalement localisée ventralement chez la *gastrula* des vertébrés, et possédant une fonction anti-neurale) entraîne une ventralisation de l'embryon d'amphioxus, ce qui démontre que du point de vue fonctionnel, l'établissement de l'axe dorso-ventral (D/V) est aussi conservé entre l'amphioxus et les vertébrés [6]. Ces résultats confortent d'autres résultats antérieurs obtenus par Tung et ses collaborateurs dans les années 1960 [7], qui démontrèrent par des expériences de transplantation de blastomères les capacités inductives de la partie dorsale du blastopore de la *gastrula* d'amphioxus. Ainsi, il semble désormais clair que l'ancêtre de tous les chordés établissait son plan d'organisation par l'intermédiaire de la fonction inductrice d'un organisateur au cours de la gastrulation et que cette fonction organisatrice a ensuite été perdue chez les ascidies. D'autres données laissent également penser qu'au moins une partie des mécanismes d'organisation devait déjà être présente avant l'apparition des chordés. En effet, chez les hémichordés, l'un des phylums le plus proche des chordés et qui partage avec

eux la présence de structures typiquement induites par l'organisateur telles que les fentes branchiales, le mésoderme du pharynx ou l'endostyle, on observe déjà une expression dorso-ventrale de BMP et de ses antagonistes (par exemple, la chordine) mais de manière inversée par rapport aux chordés [8]. Chez les protostomiens, tels que la drosophile, les orthologues de BMP/Chordine sont aussi exprimés dans l'axe D/V des embryons avec une orientation similaire à celle qui prévaut chez les hémichordés [9]. Ces résultats suggèrent que le plan d'organisation typique des vertébrés soit apparu spécifiquement chez l'ancêtre de tous les chordés, après l'inversion de l'axe D/V, inversion qui doit être étroitement liée à l'évolution fonctionnelle de l'organisateur.

Aujourd'hui, deux questions restent donc sans réponse. La première concerne les mécanismes moléculaires qui ont dû être modifiés pour permettre l'apparition fonctionnelle de l'organisateur à partir d'un ancêtre ayant un plan d'organisation possédant l'axe D/V inversé par rapport à celui des vertébrés. La deuxième est de savoir quelles sont les adaptations chez

les ascidies qui leur ont permis de garder un plan d'organisation de type chordé en l'absence d'un véritable organisateur. ♦

On the evolution of the chordates bodyplan...

RÉFÉRENCES

- Schubert M, Escriva H, Xavier-Neto J, Laudet V. Amphioxus and tunicates as evolutionary model systems. *Trends Ecol Evol* 2006 ; 21 : 269-77.
- Spemann H, Mangold H. Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Dev Genes Evol* 1924 ; 100 : 599-638.
- Kourakis MJ, Smith WC. Did the first chordates organize without the organizer? *Trends Genet* 2005 ; 21 : 506-10.
- Imai KS, Hino K, Yagi K, et al. Gene expression profiles of transcription factors and signaling molecules in the ascidian embryo: towards a comprehensive understanding of gene networks. *Development* 2004 ; 131 : 4047-58.
- Delsuc F, Brinkmann H, Chourrout D, Philippe H. Tunicates and not cephalochordates are the closest living relatives of vertebrates. *Nature* 2006 ; 439 : 965-8.
- Yu JK, Satou Y, Holland ND, et al. Axial patterning in cephalochordates and the evolution of the organizer. *Nature* 2007 ; 445 : 613-7.
- Tung TC, Wu SC, Tung YF. Experimental studies on the neural induction in Amphioxus. *Scientia Sinica* 1962 ; XI : 805-20.
- Lowe CJ, Terasaki M, Wu M, et al. Dorsoventral patterning in hemichordates: insights into early chordate evolution. *PLoS Biol* 2006 ; 4 : e291.
- Dorfman R, Shilo BZ. Biphasic activation of the BMP pathway patterns the Drosophila embryonic dorsal region. *Development* 2001 ; 128 : 965-72.

NOUVELLE

Hypermutation des gènes des immunoglobulines et polymérasés mutagènes Quand l'erreur devient une qualité

Claude-Agnès Reynaud, Frédéric Delbos, Said Aoufouchi, Ahmad Faili, Jean-Claude Weill

► La maturation de l'affinité des anticorps au cours de la réponse immunitaire correspond à la sélection, dans la population des lymphocytes B à mémoire, des cellules présentant la meilleure affinité contre l'agent infectieux, ce qui permettra une réponse plus rapide et plus efficace lors d'une nouvelle rencontre avec ce pathogène. Ce processus bien connu fonde la démarche vaccinale.

La modification du répertoire des gènes des immunoglobulines au cours de l'activation des lymphocytes B représente cependant, en termes moléculaires, un mécanisme biologique unique chez les eucaryotes supérieurs. Elle consiste en effet en une mutagenèse localisée, induite par l'agent infectieux, aboutissant à l'évolution accélérée des acteurs précieusement mobilisés pour son élimination.

Inserm U783, Développement du système immunitaire, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, Université Paris Descartes, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15, France. reynaud@necker.fr weill@necker.fr

Cette capacité de modification des gènes des immunoglobulines est restée pendant près de trente ans sans explication moléculaire, jusqu'à la découverte, par le groupe de Tasuku Honjo, de la protéine AID (*activation-induced cytidine deaminase*). L'inactivation du gène codant pour cette enzyme abolit tous les processus de modification des gènes des immunoglo-