

Biologie du développement

Les grands principes

Lewis Wolpert • Cheryll Tickle • Alfonso Martinez Arias

Peter Lawrence • Andrew Lumsden • Elizabeth Robertson • Elliot Meyerowitz • Jim Smith

Biologie du développement

Les grands principes

5^e édition

Traduit de l'anglais sous la direction de Jean Foucrier

DUNOD

Biologie du développement : les grands principes was originally published in English in 2015 under the title *Principles of Development*. This translation is published by arrangement with Oxford University Press. Dunod is solely responsible for this translation from the original work and Oxford University Press have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon.

L'édition originale de cet ouvrage a été publiée en anglais en 2015 sous le titre *Principles of Development*. Cette traduction est publiée en accord avec *Oxford University Press*. Dunod est seule responsable de cette traduction de l'œuvre originale et Oxford University Press n'a aucune responsabilité en cas d'erreurs, omissions ou inexactitudes.

© Oxford University Press 2015

Illustration de couverture : alevin d'esturgeon du Danube (*Acipenser ruthenus*) © Kletr – Fotolia.com

<p>Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.</p> <p>Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements</p>		<p>d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.</p> <p>Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).</p>
--	---	--

© Dunod, 2017 pour la traduction française

11 rue Paul Bert, 92240 Malakoff

www.dunod.com

ISBN 978-2-10-075773-2

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Préface de l'édition française

Si l'on mesure la valeur d'un traité scientifique tel que celui-ci au nombre de rééditions qui en ont suivi la première parution en 1999, on peut d'emblée le classer parmi les meilleurs dans sa catégorie. À la suite du premier traité, celui-ci est le second à être traduit en langue française. On peut donc en déduire qu'il est, à juste titre, apprécié par les étudiants, les chercheurs et les enseignants dans notre pays.

L'un des critères qui incite à se le procurer et à se l'approprier intellectuellement est, avant tout, qu'il traite d'un sujet central des sciences de la vie : la biologie du développement, c'est-à-dire la construction progressive et fidèle à travers les générations, d'un embryon puis d'un adulte dans toute sa complexité à partir d'une unique cellule, l'œuf fécondé.

Sur les mécanismes qui sous-tendent ce phénomène qui, quoique banal, n'en est pas moins extraordinaire, des progrès considérables de nos connaissances n'ont cessé de s'accumuler au cours de la deuxième moitié du siècle précédent et de ces dernières décennies. Ils sont le résultat de la coopération de l'embryologie avec la biochimie, la génétique et la biologie moléculaire. De cette nouvelle approche a émergé la notion qu'une étonnante unité sous-tend la « biodiversité » telle que nous la livrait la seule observation des formes vivantes qui peuplent la planète. Les recherches modernes montrent, en effet, que des principes qui ont une valeur générale pour toutes les espèces animales, émergent des études de leur développement lorsque l'on considère, non plus seulement leurs formes, mais les mécanismes par lesquels celles-ci sont établies au cours de l'ontogenèse. Ainsi s'est substituée à l'embryologie, la biologie du développement et a émergé la notion qu'une réelle unité sous-tend la biodiversité que nous livre la simple observation des organismes.

Le présent ouvrage, comme les précédents du même auteur, porte bien son titre : en anglais : *Principles of development*, traduit en français par *Biologie du développement : Les grands principes*, car ce sont les mécanismes qui contrôlent le développement qui sont mis en lumière, plutôt que les détails expérimentaux qui ont amené à les découvrir. Ceux-ci peuvent, si besoin est, être facilement trouvés par le lecteur dans les références à des articles de revues écrits par des spécialistes et fournis à la fin de chaque chapitre. Soulignons aussi que chacun des quatorze chapitres de ce traité est accompagné d'un résumé synthétique, illustrant les qualités didactiques de l'ouvrage. À ceci s'ajoute, à la fin du volume, un glossaire très complet qui permet à l'étudiant et au non-spécialiste d'appréhender pleinement le contenu du texte.

L'illustration abondante et judicieuse des différents chapitres mérite une mention particulière. Comme dans les éditions précédentes, les schémas, souvent porteurs de notions complexes, sont étonnants par leur simplicité associée à un caractère remarquablement suggestif et explicatif.

Le contenu scientifique de la présente édition est nettement enrichi et actualisé par rapport aux précédentes. Il suit le rythme rapide des recherches et des découvertes dans ce domaine central des sciences de la vie. Les notions fondamentales comme la mise en place des coordonnées du futur organisme et l'arrangement des organes et tissus qui le constitueront (en anglais, la mise en place d'un *pattern*), la différenciation cellulaire, la morphogenèse, l'organogenèse, avec une attention spéciale au

développement du système nerveux, la fécondation font l'objet de l'essentiel de l'ouvrage sous une forme qui intègre les découvertes récentes. Une attention particulière est consacrée aux données qui peuvent avoir un intérêt médical. Le développement des plantes, généralement absent dans les traités de ce genre et qui figurait déjà dans la première édition, est ici actualisé. Mais cette nouvelle version a le mérite de donner une place importante à des domaines qui ont connu une évolution récente. Il en est ainsi, par exemple, des *cellules souches* dont le rôle dans le renouvellement constant des tissus chez de nombreux organismes est longtemps resté insoupçonné. L'utilisation des cellules souches comme source d'une médecine régénérative est également soulignée et les données sur le développement de l'embryon humain sont particulièrement bienvenues. Par le passé, elles étaient exclusivement réservées aux ouvrages destinés aux étudiants en médecine... Cette évolution est sans doute en rapport avec la progression des applications médicales de la biologie du développement dans des domaines comme la génétique clinique et la médecine régénérative par exemple.

Les recherches en biologie du développement continuent à progresser à un rythme étonnamment rapide. Les cinq éditions de ce livre, conçu et écrit par Lewis Wolpert et les éminents spécialistes qui l'ont accompagné, constituent d'ores et déjà une précieuse indication de l'évolution de cette discipline sur une période de dix-huit années.

On peut en recommander la lecture à tous ceux qui s'intéressent à la biologie, car c'est au cours du développement des organismes que l'on peut trouver l'explication de leur futur fonctionnement et souvent aussi ses déficiences.

Nicole M. Le Douarin

Professeur honoraire au Collège de France

Secrétaire Perpétuelle Honoraire de l'Académie des Sciences

À propos des auteurs

Lewis Wolpert est professeur émérite de biologie appliquée à la médecine au département d'anatomie et de biologie du développement de l'UCL (University College London) de Londres (Royaume-Uni). Il est aussi l'auteur de *The Triumph of the Embryo*, *A Passion for Science*, *The Unnatural Nature of Science* et *Six Impossible Things Before Breakfast*.

Cheryll Tickle est professeur émérite au département de biologie et biochimie de l'université de Bath (Royaume-Uni).

Alfonso Martinez Arias est professeur de mécanique du développement à l'université de Cambridge (Royaume-Uni).

Peter Lawrence travaille au département de zoologie de l'université de Cambridge (Royaume-Uni). Il est membre émérite du Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology à Cambridge. Il est aussi l'auteur de *The Making of a Fly*.

Andrew Lumsden est professeur de neurobiologie du développement et directeur émérite du Medical Research Council Centre for Developmental Neurobiology au King's College de Londres (Royaume-Uni). Il est aussi le co-auteur de *The Developing Brain*.

Elizabeth Robertson est chercheuse à la fondation Wellcome Trust et professeure à la Sir William Dunn School of Pathology à l'université d'Oxford (Royaume-Uni).

Elliot Meyerowitz est professeur de biologie et dirige le département de biologie au California Institute of Technology à Pasadena (États-Unis).

Jim Smith est directeur du Medical Research Council National Institute for Medical Research de Londres (Royaume-Uni).

Eleanor Lawrence est éditrice et auteure scientifique freelance.

Matthew McClements est illustrateur. Il est spécialisé dans les dessins scientifiques, techniques et médicaux.

L'équipe de traducteurs

Jean Foucrier (chap. 5 et 10, contribution chap. 4, 6, 11 et 13). Professeur honoraire des universités. Ancien élève de l'ENS de Saint-Cloud, agrégé, docteur d'État ès-Sciences en 1986, nommé professeur de biologie du développement à l'université Paris-Nord (Paris13) en 1988, et responsable du laboratoire de biologie du développement et de la différenciation à l'UFR SMBH-Léonard de Vinci de Bobigny. À partir de 1995, exerce ses activités de recherche et d'enseignement en tant que Professeur de biologie à l'université Paris 12-Val de Marne à la Faculté des sciences et technologie, rattaché en recherche au laboratoire CRRET puis à l'unité Inserm U955 à l'UFR de médecine de Paris 12. Responsable du département de biologie et du Master biologie santé de l'université Paris-Est Créteil (UPEC) jusqu'en 2012, année de cessation d'activité. Auteur de plusieurs ouvrages pédagogiques de biologie cellulaire, du développement et de la reproduction.

Yann Bassaglia (chap. 8 et 9). Agrégé, Maître de conférences. Université Paris-Est Créteil (UPEC), UMR MNHN/CNRS 7208-BOREA.

Josette Cadusseau (chap. 1 et 12, contribution chap. 12). Professeur des universités. Université Paris-Est Créteil (UPEC), IMRB, Inserm U955, Créteil.

Juliette Rochet (chap. 3 et 7). Agrégée, docteur en écologie des communautés, PRAG, UFR Sciences et Technologie. Université Paris-Est Créteil (UPEC). Équipe Ecophys, IEES, Paris.

Olivier Stettler (chap. 2, contribution chap.4). Professeur des universités. Université Paris-Est Créteil (UPEC). CRRET, ERL 9215 CNRS, Créteil.

Michel Vervoort (chap. 14, contribution chap. 6, 11 et 13). Professeur des universités. Université Paris Diderot, Institut Jacques Monod, UMR 7592 CNRS, Paris.

La biologie du développement constitue une discipline majeure et passionnante de la biologie. Cet ouvrage, en mettant en lumière ses principes généraux acquis par de nombreuses approches conceptuelles et expérimentales, a suscité une volonté chez les membres de l'équipe de traduction, de rendre accessible au plus grand nombre les données scientifiques ayant permis leur mise en évidence. Que les membres de cette équipe soient ici chaleureusement remerciés pour leur forte implication et le souci qu'ils ont eu de rendre, dans le respect des textes originaux, la richesse du contenu de cet ouvrage.

Jean Foucrier

Table des matières

Préface de l'édition française	v		
À propos des auteurs	vii		
L'équipe de traducteurs	viii		
Liste des encarts	xviii		
Avant-propos	xx		
Remerciements	xxii		
Abréviations	xxiii		
Chapitre 1 Histoire et concepts de base	1		
Les origines de la biologie du développement	3		
1.1 Aristote définit pour la première fois la question de l'épigenèse <i>versus</i> la préformation	3		
■ Encart 1A Étapes fondamentales du développement de <i>Xenopus laevis</i>	4		
1.2 La théorie cellulaire a changé les conceptions sur le développement embryonnaire et l'hérédité	4		
1.3 Deux types principaux de développement furent initialement proposés	6		
■ Encart 1B Le cycle cellulaire de la mitose	7		
1.4 La découverte de l'induction montra qu'un groupe de cellules pouvait déterminer le développement des cellules voisines	8		
1.5 La biologie du développement émergea de l'union de la génétique et de l'embryologie	8		
1.6 Le développement est étudié avant tout au travers d'organismes modèles	9		
1.7 Les premiers gènes du développement ont été identifiés grâce à des mutations spontanées	11		
Résumé	13		
Un outil conceptuel	13		
1.8 Le développement inclut l'émergence du patron d'organisation, le changement de forme, la différenciation cellulaire et la croissance	14		
■ Encart 1C Feuilletts embryonnaires	15		
1.9 Le comportement cellulaire fait le lien entre action des gènes et processus du développement	17		
1.10 Les gènes contrôlent le comportement cellulaire en déterminant les protéines à synthétiser	17		
1.11 L'expression des gènes du développement est sous un contrôle strict	19		
■ Encart 1D Observer l'expression des gènes chez l'embryon	20		
1.12 Le développement est progressif et la destinée des cellules se détermine à des moments différents	22		
1.13 Les interactions inductrices rendent les cellules différentes les unes des autres	24		
■ Encart 1E Transduction du signal et voies de signalisation intracellulaires	26		
1.14 La réponse aux signaux inducteurs dépend de l'état de la cellule	26		
1.15 La mise en place du patron de formation peut impliquer l'interprétation d'informations de position	27		
■ Encart 1F Quand le développement est défectueux	28		
1.16 L'inhibition latérale peut générer des patrons spatiaux	30		
1.17 La localisation de déterminants cytoplasmiques et la division cellulaire asymétrique peuvent conduire à des cellules filles distinctes	30		
1.18 L'embryon contient un programme générateur plutôt que descriptif	31		
1.19 L'infaillibilité du développement est atteinte de plusieurs façons	32		
1.20 La complexité du développement embryonnaire est due à la complexité même des cellules	32		
1.21 Le développement est un élément clé de l'évolution	33		
Résumé	34		
Résumé du Chapitre 1	34		
Chapitre 2 Mise en place du plan d'organisation de la drosophile	37		
Cycle vital et développement général de la drosophile	38		
2.1 L'embryon précoce de drosophile est un syncytium	38		
2.2 La cellularisation est suivie de la gastrulation et la segmentation	40		
2.3 Après l'éclosion, la larve de drosophile se développe à travers différents stades larvaires, forme une puppe, puis se métamorphose en adulte	41		
2.4 De nombreux gènes du développement ont été identifiés chez la drosophile par criblage génétique à grande échelle	41		
■ Encart 2A Mutagenèse et stratégie de criblage génétique pour identifier des mutants de développement chez la drosophile	43		
Résumé	44		
Mise en place des axes embryonnaires	44		
2.5 Les axes corporels sont établis alors que l'embryon de la drosophile n'est encore qu'un syncytium	44		
2.6 Des facteurs maternels mettent en place les axes et contrôlent le développement initial de la drosophile	46		
2.7 Trois classes de gènes maternels spécifient l'axe antéro-postérieur	46		
2.8 La protéine morphogène Bicoïd est distribuée selon un gradient antéro-postérieur	46		

2.9 L'organisation postérieure est contrôlée par les gradients des protéines Nanos et Caudal	49	2.25 Les gènes de polarité segmentaire stabilisent les frontières parasegmentaires	79
2.10 Les extrémités antérieure et postérieure de l'embryon sont déterminées par l'activation d'un récepteur membranaire	50	2.26 Des signaux émis à la frontière parasegmentaire délimitent et organisent les futurs segments	79
2.11 La polarité dorso-ventrale de l'embryon est déterminée par la localisation de protéines maternelles dans l'espace périvitellin	51	■ Encart 2F La voie de signalisation Hedgehog	82
2.12 Dorsal génère une information de position le long de l'axe dorso-ventral	52	2.27 Les compartiments perdurent chez la mouche adulte	83
Résumé	53	■ Encart 2G Les mutants affectant l'organisation des denticules donnent des informations sur l'organisation des segments	84
■ Encart 2B La voie de signalisation Toll : une voie multifonctionnelle	54	■ Encart 2H Mosaïques génétiques et recombinaison mitotique	86
Localisation des déterminants maternels pendant l'ovogenèse	54	2.28 Les cellules épidermiques des insectes deviennent polarisées individuellement suivant une direction antéro-postérieure dans le plan de l'épithélium	87
2.13 L'axe antéro-postérieur de l'œuf de drosophile est déterminé par des signaux provenant de la chambre ovarienne et par des interactions entre l'ovocyte et les cellules folliculaires	55	■ Encart 2I Polarité planaire chez la drosophile	88
■ Encart 2C La voie de signalisation JAK-STAT	57	Résumé	89
2.14 La localisation des ARNm maternels aux extrémités de l'ovocyte dépend de la réorganisation de son cytosquelette	58	Spécification de l'identité segmentaire	90
2.15 L'axe dorso-ventral de l'œuf est spécifié par un déplacement du noyau ovocytaire suivi par des signalisations entre l'ovocyte et les cellules folliculaires	60	2.29 Les gènes Hox spécifient l'identité des segments chez la drosophile	91
Résumé	60	2.30 Les gènes sélecteurs homéotiques du complexe bithorax sont responsables de la diversification des segments postérieurs	92
Mise en place de l'organisation de l'embryon précoce	61	2.31 Le complexe Antennapedia contrôle la spécification des régions antérieures	93
2.16 L'expression des gènes zygotiques selon l'axe dorso-ventral est contrôlée par la protéine Dorsal	61	2.32 L'ordre d'expression des gènes Hox correspond à leur ordre sur le chromosome	93
2.17 La protéine Decapentaplegic agit comme un morphogène qui modèle la région dorsale de l'embryon	64	2.33 La tête chez la drosophile est spécifiée par des gènes distincts des gènes Hox	94
2.18 L'axe antéro-postérieur est subdivisé en grandes régions par l'expression des gènes gap	66	Résumé	94
2.19 La protéine Bicoid délivre un signal de position qui contrôle l'expression antérieure du gène <i>hunchback</i> zygotique	66	Résumé du chapitre 2	95
2.20 Le gradient de la protéine Hunchback active et réprime l'expression d'autres gènes gap	68	Chapitre 3 Développement des vertébrés I : cycles de vie et techniques expérimentales	103
■ Encart 2D Transgénèse s'effectuant par l'intermédiaire de l'élément P	69	Les cycles de vie des vertébrés et les grands traits de leur développement	104
■ Encart 2E Expression de gènes cibles et dépistage de défauts d'expression	70	3.1 Le crapaud <i>Xenopus laevis</i> est l'amphibien modèle pour l'étude du développement du plan d'organisation	107
Résumé	71	3.2 L'embryon de poisson-zèbre se développe autour d'une grande masse de vitellus	111
Activation des gènes pair-rule et établissement des parasegments	71	3.3 Les oiseaux et les mammifères se ressemblent et diffèrent du xénope pour certains aspects importants du développement précoce	113
2.21 Les parasegments sont délimités par les patrons d'expression périodiques des gènes pair-rule	72	3.4 Le jeune embryon de poulet se développe en un disque plat de cellules surplombant une masse de vitellus	114
2.22 L'activité des gènes gap détermine la position des bandes d'expression des gènes pair-rule	72	3.5 Le zygote de souris est dépourvu de vitellus et son développement précoce implique des cellules dédiées à la formation du placenta et des membranes extra-embryonnaires	119
2.23 Les insectes utilisent différents mécanismes pour modeler leur architecture corporelle	75	3.6 Le développement précoce de l'embryon humain est similaire à celui de la souris	123
Résumé	77	Approches expérimentales pour étudier le développement des vertébrés	125
Les gènes de polarité segmentaire et l'organisation des segments	77	■ Encart 3A Diagnostic génétique pré-implantatoire	126
2.24 L'expression du gène <i>engrailed</i> définit les frontières parasegmentaires qui sont également des limites de restriction clonale	77	■ Encart 3B Profils d'expression génique par puces à ADN et séquençage d'ARN	128

3.7 La cartographie de la destinée des cellules et le traçage du lignage révèlent quelles cellules de l'embryon précoce donnent naissance aux structures adultes	129	■ Encart 4D Étude de la fonction d'un récepteur par l'utilisation de mutations dominantes négatives	161
3.8 Toutes les techniques ne s'appliquent pas à l'ensemble des vertébrés	131	4.11 L'expression zygotique des signaux d'induction du mésoderme et du plan d'organisation est activée par l'action combinée des facteurs maternels VegT et Wnt	161
3.9 Des gènes du développement peuvent être identifiés grâce à des mutations spontanées et des criblages de mutagenèse à large échelle	132	4.12 Des seuils de réponse aux gradients de protéines de signalisation modèlent le mésoderme	162
■ Encart 3C Criblages de mutagenèse à large échelle pour des mutations récessives chez le poisson-zèbre	134	Résumé	164
3.10 Les techniques transgéniques permettent la production d'animaux porteurs de mutations dans des gènes spécifiques	135	Le centre organisateur de Spemann et l'induction neurale	164
■ Encart 3D Le système Cre/loxP : une stratégie pour invalider des gènes chez la souris	138	■ Encart 4E La voie de signalisation FGF	165
3.11 La fonction d'un gène peut aussi être testée par transgenèse transitoire et par extinction génique	139	4.13 Des signaux issus du centre organisateur structurent le mésoderme dorso-ventral en bloquant les effets des signaux ventraux	166
3.12 Les réseaux de régulation de gènes dans le développement embryonnaire peuvent être révélés par des techniques d'immunoprécipitation de chromatine	139	4.14 Émergence de l'axe antéro-postérieur de l'embryon au cours de la gastrulation	167
Résumé du Chapitre 3	140	4.15 La plaque neurale est induite à partir de l'ectoderme	169
Chapitre 4 Développement des vertébrés II : xénope et poisson-zèbre	144	4.16 Le système nerveux est structuré par des signaux mésodermiques le long de l'axe antéro-postérieur	172
Mise en place des axes embryonnaires	145	4.17 Le plan d'organisation final de l'embryon se manifeste à la fin de la gastrulation et à la neurulation	173
4.1 L'axe pôle animal-pôle végétatif est déterminé maternellement chez le xénope	145	Résumé	174
■ Encart 4A Signaux protéiques intercellulaires dans le développement des vertébrés	147	Mise en place du plan d'organisation du poisson-zèbre	174
■ Encart 4B La voie de signalisation Wnt/ β -caténine	148	4.18 Les axes corporels du poisson-zèbre sont établis par des déterminants maternels	175
4.2 L'activation locale de la signalisation Wnt/ β -caténine spécifie le futur côté dorsal de l'embryon	149	4.19 Les feuillettes embryonnaires sont spécifiés dans le blastoderme du poisson-zèbre par des signaux similaires de ceux du xénope	175
4.3 Des centres de signalisation se développent du côté dorsal de la blastula	151	4.20 L'écusson du poisson-zèbre est l'organisateur embryonnaire comme celui de Spemann chez le xénope	177
Résumé	152	Résumé du Chapitre 4	178
Origine et spécification des feuillettes embryonnaires	152	Chapitre 5 Développement des vertébrés III : achèvement du plan d'organisation corporel du poulet et de la souris	185
4.4 La carte des territoires présomptifs de la blastula de xénope rend compte du rôle de la gastrulation	153	Mise en place du plan corporel chez le poulet et la souris	186
4.5 L'absence de détermination des cellules de l'embryon précoce de xénope rend possible une régulation	154	5.1 La polarité antéro-postérieure du blastoderme de poulet est associée à la ligne primitive	186
4.6 L'endoderme et l'ectoderme sont spécifiés par des facteurs maternels, tandis que le mésoderme est induit à partir de l'ectoderme par des signaux provenant de la région végétative	154	5.2 La séparation des lignées cellulaires de l'embryon et des structures extra-embryonnaires s'effectue lors des stades précoces du développement chez la souris	188
■ Encart 4C Voie de signalisation de membres de la famille des facteurs de croissance TGF- β	157	5.3 Le mouvement de l'endoderme viscéral antérieur indique l'axe antéro-postérieur définitif de l'embryon de souris	192
4.7 L'induction du mésoderme survient au cours d'une période restreinte du stade blastula	157	5.4 Les cartes des territoires présomptifs des embryons de vertébrés se présentent comme des variations d'un même plan de base	193
4.8 L'expression des gènes zygotiques débute à la transition blatuléenne	158	■ Encart 5A Régulation fine du signal Nodal	194
4.9 Les signaux d'induction du mésoderme et du plan primaire d'organisation sont produits par la région végétative, le centre organisateur, et le mésoderme ventral	159	5.5 L'induction mésodermique et la mise en place du plan d'organisation chez le poulet et la souris s'effectuent pendant la formation de la ligne primitive	196
4.10 Les protéines de la famille TGF- β sont des inducteurs du mésoderme	160		

5.6 Le nœud qui se développe à l'extrémité antérieure de la ligne primitive chez le poulet et la souris est équivalent à l'organisateur de Spemann chez le xénope	198	■ Encart 6B Extinction génique par des ARN anti-sens et interférence à ARN	241
5.7 L'induction neurale chez le poulet et la souris est initiée par un signal FGF suivi d'une inhibition du signal BMP dans un second temps	200	6.3 L'axe dorso-ventral est déterminé chez <i>Caenorhabditis elegans</i> par des interactions intercellulaires	242
■ Encart 5B Complexes de remodelage chromatinien	202	6.4 Des divisions asymétriques et des interactions entre les cellules spécifient les destinées cellulaires dans les embryons précoces de nématode	244
5.8 Les structures axiales de poulet et de souris sont générées à partir d'un auto-renouvellement de populations cellulaires	203	6.5 La différenciation cellulaire chez le nématode est étroitement liée au patron des divisions cellulaires	246
Résumé	205	6.6 Les gènes Hox spécifient les identités de position le long de l'axe antéro-postérieur chez <i>Caenorhabditis elegans</i>	247
■ Encart 5C L'acide rétinoïque : une petite molécule signal intercellulaire	206	6.7 La chronologie des événements marquant le développement du nématode est sous un contrôle génétique qui implique des microARN	248
Formation des somites et organisation antéro-postérieure	207	■ Encart 6C Extinction génique par des microARN	250
5.9 Les somites sont formés selon un ordre bien défini le long de l'axe antéro-postérieur	208	6.8 Le développement de la vulve est initié par l'induction d'un petit nombre de cellules due à des signaux à courte portée émis par une cellule inductrice unique	250
■ Encart 5D La voie de signalisation Notch	212	Résumé	253
5.10 L'identité des somites le long de l'axe antéro-postérieur est spécifiée par l'expression des gènes Hox	213	Échinodermes	254
■ Encart 5E Les gènes Hox	215	6.9 Le développement embryonnaire de l'oursin donne naissance à une larve nageuse	254
5.11 La délétion ou la surexpression de gènes Hox entraîne des modifications dans la mise en place du patron axial	218	6.10 L'œuf de l'oursin est polarisé suivant l'axe animal-végétatif	255
5.12 L'expression des gènes Hox est activée selon une orientation antéro-postérieure	219	6.11 La carte des territoires présomptifs de l'oursin est finement spécifiée, mais l'embryon possède néanmoins un fort pouvoir de régulation embryonnaire	257
5.13 Le devenir des cellules des somites est déterminé par des signaux provenant de tissus voisins	220	6.12 La région végétative de l'embryon d'oursin agit comme un centre organisateur	258
Résumé	222	6.13 La région végétative de l'embryon d'oursin est caractérisée par une accumulation nucléaire de β -caténine	259
Origine des crêtes neurales et leurs devenirs respectifs	223	6.14 Les axes animal-végétatif et oral-aboral de l'oursin correspondent aux axes antéro-postérieur et dorso-ventral des autres deutérostomiens	260
5.14 Les cellules des crêtes neurales sont issues des bords de la plaque neurale et après avoir migré sont à l'origine d'une grande variété de types cellulaires	223	6.15 Le squelette de la larve pluteus se forme à partir du mésenchyme primaire	261
5.15 Les cellules des crêtes neurales migrent à partir du cerveau postérieur pour coloniser les arcs branchiaux.	224	6.16 L'axe oral-aboral de l'embryon d'oursin est relié au plan de la première division de segmentation	263
Résumé	225	6.17 L'ectoderme oral agit comme un centre organisateur	264
Détermination de l'asymétrie gauche-droite	226	■ Encart 6D Le réseau de régulation génétique contrôlant la spécification de l'endomesoderme chez l'oursin	265
5.16 La symétrie bilatérale des jeunes embryons disparaît avec la mise en place de l'asymétrie gauche-droite des organes internes.	226	Résumé	266
5.17 La rupture de la symétrie droite-gauche peut être initiée dans les cellules du jeune embryon	228	Résumé du Chapitre 6	266
Résumé	229	Chapitre 7 Développement des plantes	272
Résumé du Chapitre 5	229	7.1 La plante modèle <i>Arabidopsis thaliana</i> a un cycle de vie court et un petit génome diploïde	274
Chapitre 6 Développement des nématodes et des oursins	235	Développement embryonnaire	275
Nématodes	236	7.2 Le développement embryonnaire des plantes passe par différents stades	275
■ Encart 6A Les voies apoptotiques chez les nématodes, la drosophile et les mammifères	238	■ Encart 7A L'embryogenèse chez les angiospermes	276
6.1 Le lignage cellulaire de <i>Caenorhabditis elegans</i> est en grande partie invariant.	239	7.3 Des gradients d'auxine établissent l'axe apico-basal de l'embryon	278
6.2 L'axe antéro-postérieur de <i>Caenorhabditis elegans</i> est déterminé par des divisions asymétriques	239		

7.4 Les cellules somatiques de la plante peuvent donner naissance à des embryons et des plantules	280	8.2 L'expression des gènes est aussi contrôlée par des modifications chimiques et structurales de l'ADN et des protéines histones, qui modifient la structure de la chromatine	316
■ Encart 7B Plantes transgéniques	281	■ Encart 8A Contrôle épigénétique de l'expression génique par des modifications de la chromatine	317
7.5 L'expansion cellulaire est un processus majeur dans la croissance des plantes et leur morphogenèse	281	8.3 Les profils d'activité génique peuvent être transmis grâce à la persistance de protéines régulatrices ou par le maintien des modifications de la chromatine	318
Résumé	282	8.4 Des signaux extracellulaires peuvent déclencher les changements de profils d'activité génique lors de la différenciation	319
Méristèmes	283	Résumé	321
7.6 Un méristème contient une petite zone centrale de cellules souches capable de s'auto-renouveler	284	Modèles de différenciation cellulaire et cellules souches	322
7.7 La taille de l'aire occupée par les cellules souches dans le méristème est maintenue constante par une boucle de rétroaction en direction du centre organisateur	284	8.5 La différenciation musculaire est déterminée par la famille de facteurs de transcription MyoD	322
7.8 Le devenir des cellules des différentes couches du méristème peut être modifié en changeant leur position	285	8.6 La différenciation musculaire implique une sortie du cycle cellulaire mais est réversible	324
7.9 La carte des territoires présomptifs du méristème apical caulinaire embryonnaire peut être construite par analyse clonale	287	8.7 Toutes les cellules sanguines dérivent de cellules souches multipotentes	325
7.10 Le développement du méristème est dépendant de signaux issus d'autres parties de la plante	288	8.8 Des facteurs intrinsèques et extrinsèques contrôlent la différenciation des lignées hématopoïétiques	328
7.11 L'activité de gènes configure les axes proximo-distal et adaxial-abaxial des feuilles issues du méristème apical	289	8.9 L'expression du gène de la globine au cours du développement est contrôlée par des séquences régulatrices très éloignées des régions codantes	330
7.12 La disposition régulière des feuilles sur une tige est générée par un transport régulé d'auxine	290	8.10 L'épiderme de la peau des mammifères adultes est continuellement remplacé par des cellules issues de cellules souches	332
7.13 Les tissus racinaires sont produits par les méristèmes apicaux racinaires d' <i>Arabidopsis</i> grâce à un ensemble de divisions cellulaires très stéréotypées	292	8.11 Les cellules souches utilisent différentes modalités de division pour entretenir les tissus	334
7.14 Les poils absorbants sont spécifiés par une combinaison d'informations de position et d'inhibition latérale	294	8.12 Le revêtement intestinal : un autre exemple d'épithélium à renouvellement continu	336
Résumé	294	8.13 Les cellules musculaires squelettiques et les cellules nerveuses peuvent être renouvelées à partir de cellules souches chez l'adulte.	338
Le développement floral et le contrôle de la floraison	295	8.14 Les cellules souches embryonnaires prolifèrent, peuvent se différencier en de nombreux types cellulaires en culture et contribuent au développement normal <i>in vivo</i>	339
7.15 Des gènes homéotiques contrôlent l'identité des organes dans la fleur	296	■ Encart 8B L'isolement et la culture de cellules souches embryonnaires de souris (cellules ES)	341
■ Encart 7C Le modèle de base de la mise en place de l'organisation de la fleur d' <i>Arabidopsis</i>	298	Résumé	342
7.16 La fleur d' <i>Antirrhinum</i> présente une organisation dorso-ventrale et radiaire	299	La plasticité de l'état différencié	343
7.17 La couche interne du méristème peut spécifier la mise en place du méristème floral	300	8.15 Les noyaux de cellules différenciées peuvent orchestrer un développement	344
7.18 La transition du méristème caulinaire de l'état végétatif à l'état floral est sous contrôle génétique et environnemental	300	8.16 Le profil d'activité génique des cellules différenciées peut être modifié par fusion cellulaire	346
7.19 La plupart des plantes à fleurs sont hermaphrodites mais certaines produisent des fleurs unisexuées	302	8.17 L'état différencié d'une cellule peut changer par transdifférenciation	346
Résumé	303	8.18 Les cellules souches pourraient être une clé de la médecine régénérative	348
Résumé du chapitre 7	304	■ Encart 8C Ingénierie tissulaire et cellules souches	349
Chapitre 8 Différenciation cellulaire et cellules souches	309	■ Encart 8D Les cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS)	350
Le contrôle de l'expression des gènes	312	8.19 Des approches variées permettent d'obtenir des cellules différenciées utilisables en thérapie cellulaire	352
8.1 Le contrôle de la transcription implique des régulateurs transcriptionnels généraux et tissu-spécifiques	313	Résumé	355
		Résumé du Chapitre 8	355

Chapitre 9 La morphogenèse : modification de formes dans l'embryon	361	Migration cellulaire	397
Adhérence cellulaire	363	9.15 Les cellules des crêtes neurales se différencient en une large gamme de types cellulaires différents	397
9.1 La réagrégation de cellules dissociées démontre l'existence d'une adhésivité différentielle entre tissus distincts	363	9.16 La migration des cellules des crêtes neurales est contrôlée par des signaux environnementaux	397
■ Encart 9A Molécules d'adhérence cellulaire et jonctions cellulaires	365	9.17 La mise en place de l'ébauche de la ligne latérale des poissons est un exemple de migration cellulaire collective	399
9.2 Les cadhérines permettent une adhésivité sélective	366	9.18 Les fermetures dorsale chez l'embryon de drosophile et ventrale chez celui de <i>Caenorhabditis elegans</i> se réalisent par l'entremise de filopodes	400
9.3 La conversion d'un tissu épithélial en tissu mésenchymateux (et <i>vice versa</i>) implique des modifications de l'adhérence cellulaire	367	Résumé	401
■ Encart 9B Cytosquelette, modification de forme et mouvement cellulaire	368	Dilatation dirigée	402
Résumé	369	9.19 L'extension tardive et la rigidification de la corde sont obtenues par dilatation dirigée	402
Clivage et formation de la blastula	369	9.20 La contraction circouférentielle des cellules hypodermiques allonge l'embryon de nématode	402
9.4 L'orientation du fuseau mitotique détermine l'orientation du plan de division	370	Résumé	403
9.5 La position du fuseau dans la cellule détermine les tailles relatives des cellules filles	372	Résumé du Chapitre 9	403
9.6 La polarité cellulaire apparaît dans la blastula d'amphibien et dans la morula de souris	373	Chapitre 10 Cellules germinales, fécondation, et déterminisme du sexe	409
9.7 Les jonctions serrées et un transport d'ions permettent une accumulation de liquide à l'origine de la formation du blastocoele dans le blastocyste de mammifère	375	La différenciation des cellules germinales	410
Résumé	376	10.1 Les cellules germinales sont spécifiées chez certains embryons par la présence d'un plasme germinal dans l'ovule	411
Les mouvements de la gastrulation	377	10.2 Chez les mammifères, les cellules germinales sont induites par des interactions intercellulaires au cours du développement	413
9.8 La gastrulation chez l'oursin implique une transition épithélio-mésenchymateuse, des migrations cellulaires et une invagination de la paroi de la blastula	377	10.3 Les cellules germinales migrent depuis leur site d'origine jusqu'aux gonades	414
9.9 L'invagination du mésoderme de la drosophile est provoquée par des modifications de morphologie cellulaire contrôlées par des gènes de polarité dorso-ventrale	380	10.4 Les cellules germinales sont guidées vers leur destination finale par des signaux chimiques	415
9.10 L'extension de la bandelette germinative de drosophile implique un remodelage myosine-dépendant des jonctions cellulaires et une intercalation cellulaire	382	10.5 La différenciation des cellules germinales implique une réduction de moitié du nombre de chromosomes par la méiose	416
9.11 La gastrulation des amphibiens et des poissons implique involution, épibolie et extension convergente	383	■ Encart 10A Globules polaires	417
■ Encart 9C L'extension convergente	385	10.6 Le développement d'un ovocyte peut impliquer une amplification génique et des apports de la part d'autres cellules	419
9.12 Le développement de la corde chez le xénope illustre la nécessité d'une polarité antéro-postérieure pré-établie pour la mise en place d'une polarité cellulaire médio-latérale	387	10.7 Des facteurs cytoplasmiques sont responsables du maintien des potentialités ovocytaires	420
9.13 La gastrulation de l'embryon de poulet et de souris implique la délamination de cellules de l'épiblaste et leur immigration au niveau de la ligne primitive	389	10.8 Chez les mammifères certains gènes contrôlant la croissance embryonnaire sont sous « empreinte »	420
Résumé	391	Résumé	423
La formation du tube neural	392	Fécondation	424
9.14 La formation du tube neural est due à des changements de forme cellulaire et à une extension convergente	393	10.9 La fécondation fait intervenir des interactions de surface entre les gamètes	424
■ Encart 9D Les récepteurs Eph et leurs ligands éphrine	395	10.10 Des modifications de la membrane plasmique et des enveloppes de l'ovule bloquent la polyspermie lors de la fécondation	426
■ Encart 9E Les malformations du tube neural	396	10.11 La fusion ovule-spermatozoïde provoque une onde calcique à l'origine de l'activation de l'œuf	427
Résumé	396	Résumé	429
		Détermination du phénotype sexuel	430

10.12	Le principal gène de détermination du sexe est sur le chromosome Y chez les mammifères	430	11.15	L'organisation de la musculature du membre est contrôlée par le tissu conjonctif	473
10.13	Le phénotype sexuel des mammifères est régulé par des hormones gonadiques	431	11.16	Le développement initial des cartilages, des muscles et des tendons est autonome	473
10.14	La détermination du sexe a pour premier signal le nombre de chromosomes X chez la drosophile et est autonome au niveau cellulaire	433	11.17	La formation des articulations nécessite des signaux sécrétés et des stimuli mécaniques	474
10.15	Le développement sexuel somatique chez <i>Caenorhabditis</i> est déterminé par le nombre de chromosomes X	435	11.18	La séparation des doigts résulte de morts cellulaires programmées	475
10.16	La détermination sexuelle des cellules germinales dépend de la constitution génétique et de signaux intercellulaires	436	Résumé		476
10.17	Des stratégies variées sont utilisées pour la compensation de dose des gènes liés au chromosome X	438	Les pattes et les ailes des insectes		476
Résumé		440	11.19	L'aile adulte émerge pendant la métamorphose après l'enroulement et l'évagination du disque imaginal d'aile	477
Résumé du Chapitre 10		441	11.20	Un centre de signalisation situé à la frontière entre les compartiments antérieurs et postérieurs organise le développement de l'aile de la drosophile selon l'axe antéro-postérieur	478
Chapitre 11 Organogénèse		446	11.21	Un centre de signalisation situé à la frontière entre les compartiments dorsaux et ventraux organise le développement de l'aile de la drosophile selon l'axe dorso-ventral	481
Le membre des vertébrés		447	11.22	Le gène <i>vestigial</i> spécifie l'identité des ailes et contrôle leur croissance	481
11.1	Le membre des vertébrés se forme à partir d'un bourgeon de membre	447	11.23	Comment l'organisation de l'aile le long de l'axe proximo-distal est-elle établie reste une question ouverte	483
11.2	La position et l'identité axiale des membres sont définies par l'activité de gènes exprimés dans le mésoderme des lames latérales	449	11.24	Le développement du disque de patte se fait de manière similaire à celui du disque d'aile, sauf en ce qui concerne l'axe proximo-distal	483
11.3	La crête apicale ectodermique est requise pour la croissance du membre et la formation des différentes structures le long de son axe proximal-distal	451	11.25	Les motifs colorés des papillons se forment grâce à des informations positionnelles supplémentaires	485
11.4	La croissance du bourgeon de membre fait appel à des comportements cellulaires orientés	452	11.26	Différents disques imaginaires peuvent avoir les mêmes valeurs de position	486
11.5	La mise en place de l'organisation du bourgeon de membre fait appel à de l'information de position	454	Résumé		488
11.6	Comment la position le long de l'axe proximo-distal du bourgeon de membre est spécifiée reste une question ouverte	454	Les yeux des vertébrés et des insectes		489
11.7	La zone à activité polarisante spécifie les positions le long de l'axe antéro-postérieur du membre	456	11.27	L'œil des vertébrés se développe essentiellement à partir du tube neural et de l'ectoderme de la tête	490
■ Encart 11A	Les effets des tératogènes sur le développement embryonnaire	458	11.28	La mise en place de l'organisation de l'œil chez la drosophile repose sur des interactions cellule-cellule	494
■ Encart 11B	Information de position et gradients de morphogènes	460	Résumé		497
11.8	Sonic hedgehog est le morphogène produit par la zone à activité polarisante	461	Les poumons des vertébrés et le système trachéen des insectes		498
11.9	La manière dont l'identité des doigts est codée n'est pas connue	462	11.29	Les poumons de vertébrés se développent par ramification de tubes épithéliaux	499
■ Encart 11C	Des mutations qui affectent la formation de l'axe antéro-postérieur du membre peuvent causer des polydactylies	463	11.30	Le système trachéen de la drosophile est un exemple type de morphogénèse ramifiée	500
11.10	La mise en place de l'axe dorso-ventral du membre est contrôlée par l'ectoderme	464	Résumé		502
11.11	Le développement du membre nécessite des interactions entre les centres de signalisation	465	Les vaisseaux sanguins et le cœur des vertébrés		502
■ Encart 11D	La signalisation Sonic hedgehog et le cil primaire	466	11.31	Le système sanguin se développe par vasculogénèse à laquelle succède une angiogénèse	502
11.12	Des interprétations différentes de signaux de position identiques donnent naissance à des membres différents	467	11.32	Le développement du cœur des vertébrés implique la morphogénèse et la régionalisation d'un tube mésodermique	504
11.13	Les gènes Hox interviennent à de multiples reprises dans le développement des membres	468	Les dents		507
11.14	L'auto-organisation pourrait être impliquée dans le développement du bourgeon de membre	471	11.33	Le développement dentaire implique des interactions épithélio-mésenchymateuses et un code de gènes à homéoboîte spécifie l'identité dentaire	507
■ Encart 11E	Les mécanismes de réaction-diffusion	472	Résumé		510
			Résumé du Chapitre 11		510

Chapitre 12 Développement du système nerveux	520	12.19 La formation des synapses repose sur des interactions réciproques	556
Spécification de l'identité cellulaire dans le système nerveux	522	■ Encart 12D L'autisme : un trouble du développement qui implique un dysfonctionnement synaptique	558
12.1 La régionalisation initiale du cerveau des vertébrés implique des signaux d'organismes locaux	522	12.20 Beaucoup de motoneurons meurent au cours d'un développement normal	559
12.2 Les centres de signalisation locaux façonnent le cerveau le long de l'axe antéro-postérieur	523	12.21 La mort et la survie des neurones impliquent à la fois des facteurs intrinsèques et extrinsèques	559
12.3 Le cortex cérébral est façonné par des signaux de la crête neurale antérieure	524	12.22 Les projections rétinotopiques du cerveau sont affînées par l'activité neuronale	560
12.4 Le rhombencéphale est segmenté en rhombomères par des limites de restriction de lignage cellulaire	525	Résumé	561
12.5 Les gènes Hox fournissent une information de position dans le rhombencéphale en développement	527	Résumé du Chapitre 12	562
12.6 Le patron de différenciation cellulaire le long de l'axe dorso-ventral de la moelle épinière dépend de signaux ventraux et dorsaux	528	Chapitre 13 Croissance, développement post-embryonnaire et régénération	569
12.7 Les sous-types neuronaux de la moelle épinière ventrale sont spécifiés par le gradient ventro-dorsal de Shh	530	Croissance	570
12.8 Des motoneurons spinaux avec des positions dorso-ventrales distinctes innervent des muscles différents du tronc et des membres	531	13.1 Les tissus croissent par prolifération cellulaire, agrandissement des cellules, ou accréition	571
12.9 Des signaux sécrétés à partir du nœud de Hensen et du mésoderme adjacent déterminent le patron antéro-postérieur de la moelle épinière	532	13.2 La prolifération cellulaire est contrôlée par la régulation de l'entrée dans le cycle cellulaire	572
Résumé	533	13.3 Les divisions cellulaires au cours du développement précoce peuvent être contrôlées par un programme de développement intrinsèque	573
Formation et migration des neurones	533	13.4 Des signaux extrinsèques coordonnent les divisions cellulaires, la croissance cellulaire et la mort cellulaire au cours du développement de l'aile de la drosophile	574
12.10 Chez la drosophile les neurones sont formés à partir des amas proneuraux	533	■ Encart 13A Les éléments essentiels de la voie de signalisation Hippo chez la drosophile et les mammifères	575
12.11 Le développement des neurones chez la drosophile implique des divisions cellulaires asymétriques et des changements dans le temps de l'expression des gènes	536	13.5 Les cancers peuvent être provoqués par des mutations de gènes contrôlant la prolifération cellulaire	576
■ Encart 12A Spécification des organes sensoriels de la Drosophile adulte	537	13.6 Les mécanismes de contrôle de la taille peuvent être différents d'un organe à l'autre	578
12.12 La production des neurones chez les vertébrés implique, comme pour la drosophile, une inhibition latérale	538	13.7 La taille globale du corps dépend de l'intensité et de la durée de la croissance	580
12.13 Les neurones sont formés dans la zone proliférative du tube neural des vertébrés et migrent vers l'extérieur	539	13.8 Des hormones et des facteurs de croissance coordonnent la croissance des tissus et des organes, contribuant ainsi à déterminer la taille globale du corps	581
■ Encart 12B Chronologie de la naissance des neurones corticaux	541	■ Encart 13B Le déterminant principal de la taille du corps des chiens est l'axe Hormone de croissance-IGF-1	582
12.14 De nombreux interneurons corticaux migrent tangentiellement	543	13.9 L'élongation des os longs est contrôlée par la combinaison d'un programme intrinsèque de croissance et de facteurs extracellulaires	583
Résumé	543	■ Encart 13C Le rapport entre la longueur des doigts est déterminé lors du développement embryonnaire	586
Navigation axonale	544	13.10 La quantité de nourriture reçue par un embryon peut avoir des effets importants à très long terme	587
12.15 Le cône de croissance contrôle le trajet suivi par l'axone en cours de croissance	545	Résumé	588
■ Encart 12C Développement du circuit neuronal dans le réflexe rotulien	547	Mue et métamorphose	588
12.16 Les axones des motoneurons du membre de poulet sont guidés par des interactions éphrines- Eph	548	13.11 Les arthropodes doivent muer pour pouvoir croître	589
12.17 Les axones franchissant la ligne médiane sont à la fois attirés et repoussés	549	13.12 La taille du corps des insectes est déterminée par la vitesse et la durée de la croissance larvaire	589
12.18 Les neurones de la rétine établissent des connexions ordonnées avec les centres visuels du cerveau	550	13.13 La métamorphose des amphibiens est sous contrôle hormonal	592
Résumé	553	Résumé	593
Formation et raffinement des synapses	554		

Régénération	593	14.3 Les complexes de gènes Hox ont évolué par duplications géniques	630
13.14 Il existe deux types de régénération, la morphallaxie et l'épimorphose	595	14.4 Des modifications des gènes Hox et de leurs gènes cibles contribuent à la diversification des plans d'organisation des bilatériens	632
13.15 La régénération des pattes chez les amphibiens et les insectes implique l'épimorphose	595	14.5 Des différences d'expression des gènes Hox déterminent des variations du positionnement et du type d'appendices chez les arthropodes	634
■ Encart 13D Régénération de l'hydre	596	14.6 Le plan d'organisation de base des arthropodes et des vertébrés est similaire, mais l'axe dorso-ventral est inversé	638
13.16 La régénération de la patte d'amphibien implique une dédifférenciation cellulaire et une nouvelle croissance	597	14.7 Les membres des tétrapodes ont évolué à partir des nageoires	639
■ Encart 13E Régénération des planaires	598	14.8 Les membres ont évolué pour exercer différentes fonctions spécialisées	641
13.17 La régénération des pattes chez les amphibiens dépend de la présence de nerfs	602	■ Encart 14B L'évolution des ailes des oiseaux	642
13.18 Le blastème donne naissance à des structures ayant des valeurs de position distales par rapport au site d'amputation	603	■ Encart 14C La réduction des structures pelviennes chez les épinoches est due à des mutations dans la région régulatrice d'un gène	644
13.19 L'acide rétinoïque peut modifier les valeurs de position proximo-distales dans des membres en cours de régénération	605	14.9 L'évolution adaptative au sein d'une même espèce permet d'étudier les modifications du développement à la base des changements évolutifs	645
13.20 Les mammifères peuvent régénérer leurs extrémités digitales	607	14.10 L'évolution de différents types d'yeux dans différents groupes d'animaux est un exemple d'évolution parallèle utilisant un circuit génétique ancien	646
13.21 Les pattes des insectes intercalent des valeurs de position à la fois par des croissances proximo-distale et circonférentielle	607	14.11 Des structures embryonnaires ont acquis de nouvelles fonctions au cours de l'évolution	647
13.22 La régénération du cœur du poisson-zèbre implique la reprise des divisions des cardiomyocytes	609	Résumé	649
■ Encart 13F Pourquoi ne peut-on pas régénérer nos membres ?	611	Changements dans la durée, la vitesse et la chronologie des processus de développement	649
Résumé	612	14.12 Des modifications de la croissance peuvent modifier le plan d'organisation du corps	649
Vieillesse et sénescence	613	14.13 L'évolution peut être due à des changements de vitesse, de durée et de chronologie des processus de développement	651
13.23 Les gènes peuvent modifier le déroulement de la sénescence	613	14.14 L'évolution des cycles vitaux a des implications pour le développement	653
13.24 La sénescence cellulaire bloque la prolifération cellulaire	615	Résumé	653
Résumé	616	Résumé du Chapitre 14	654
Résumé du Chapitre 13	617	Glossaire	659
Chapitre 14 Évolution et développement	623	Index	681
■ Encart 14A Les pinsons de Darwin	625		
L'évolution du développement	626		
14.1 Des études génomiques nous éclairent sur l'origine des métazoaires	626		
14.2 Les animaux ont évolué à partir d'ancêtres unicellulaires	628		
Résumé	629		
Les modifications évolutives du développement embryonnaire	629		

Liste des encarts

Encarts généraux

Encart 1A Étapes fondamentales du développement de <i>Xenopus laevis</i>	4
Encart 2I Polarité planaire chez la drosophile	88
Encart 5E Les gènes Hox	215
Encart 6C Extinction génique par des microARN	250
Encart 7A L'embryogenèse chez les angiospermes	276
Encart 7C Le modèle de base de la mise en place de l'organisation de la fleur d' <i>Arabidopsis</i>	298
Encart 9C L'extension convergente	385
Encart 10A Globules polaires	417
Encart 11B Information de position et gradients de morphogènes	460
Encart 11E Les mécanismes de réaction-diffusion	472
Encart 12A Spécification des organes sensoriels de la Drosophile adulte	537
Encart 12C Développement du circuit neuronal dans le réflexe rotulien	547
Encart 13B Le déterminant principal de la taille du corps des chiens est l'axe Hormone de croissance-IGF-1	582
Encart 13C Le rapport entre la longueur des doigts est déterminé lors du développement embryonnaire	586
Encart 13D Régénération de l'hydre	596
Encart 13E Régénération des planaires	598
Encart 13F Pourquoi ne peut-on pas régénérer nos membres ?	611
Encart 14A Les pinsons de Darwin	625
Encart 14B L'évolution des ailes des oiseaux	642

Encarts de biologie cellulaire

Encart 1B Le cycle cellulaire de la mitose	7
Encart 1C Feuilletts embryonnaires	15
Encart 1E Transduction du signal et voies de signalisation intracellulaires	26
Encart 2B La voie de signalisation Toll : une voie multifonctionnelle	54
Encart 2C La voie de signalisation JAK-STAT	57
Encart 2F La voie de signalisation Hedgehog	82
Encart 4A Signaux protéiques intercellulaires dans le développement des vertébrés	147
Encart 4B La voie de signalisation Wnt/ β -caténine	148
Encart 4C Voie de signalisation de membres de la famille des facteurs de croissance TGF- β	157
Encart 4E La voie de signalisation FGF	165
Encart 5A Régulation fine du signal Nodal	194
Encart 5B Complexes de remodelage chromatinien	202
Encart 5C L'acide rétinolique : une petite molécule signal intercellulaire	206
Encart 5D La voie de signalisation Notch	212

Encart 6A Les voies apoptotiques chez les nématodes, la drosophile et les mammifères	238
Encart 8A Contrôle épigénétique de l'expression génique par des modifications de la chromatine	317
Encart 9A Molécules d'adhérence cellulaire et jonctions cellulaires	365
Encart 9B Cytosquelette, modification de forme et mouvement cellulaire	368
Encart 9D Les récepteurs Eph et leurs ligands éphrine	395
Encart 11D La signalisation Sonic hedgehog et le cil primaire	466
Encart 13A Les éléments essentiels de la voie de signalisation Hippo chez la drosophile et les mammifères	575

Encarts expérimentaux

Encart 1D Observer l'expression des gènes chez l'embryon	20
Encart 2A Mutagenèse et stratégie de criblage génétique pour identifier des mutants de développement chez la drosophile	43
Encart 2D Transgénèse s'effectuant par l'intermédiaire de l'élément P	69
Encart 2E Expression de gènes cibles et dépistage de défauts d'expression	70
Encart 2G Les mutants affectant l'organisation des denticules donnent des informations sur l'organisation des segments	84
Encart 2H Mosaïques génétiques et recombinaison mitotique	86
Encart 3B Profils d'expression génique par puces à ADN et séquençage d'ARN	128
Encart 3C Criblages de mutagenèse à large échelle pour des mutations récessives chez le poisson-zèbre	134
Encart 3D Le système Cre/ <i>loxP</i> : une stratégie pour invalider des gènes chez la souris	138
Encart 4D Étude de la fonction d'un récepteur par l'utilisation de mutations dominantes négatives	161
Encart 6B Extinction génique par des ARN anti-sens et interférence à ARN	241
Encart 6D Le réseau de régulation génétique contrôlant la spécification de l'endomesoderme chez l'oursin	265
Encart 7B Plantes transgéniques	281
Encart 8B L'isolement et la culture de cellules souches embryonnaires de souris (cellules ES)	341
Encart 8D Les cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS)	350
Encart 12B Chronologie de la naissance des neurones corticaux	541
Encart 14C La réduction des structures pelviennes chez les épinoches est due à des mutations dans la région régulatrice d'un gène	644

Encarts médicaux

Encart 1F Quand le développement est défectueux	28
--	----

Encart 3A Diagnostic génétique pré-implantatoire	126	Encart 11C Des mutations qui affectent la formation de l'axe antéro-postérieur du membre peuvent causer des polydactylies	463
Encart 8C Ingénierie tissulaire et cellules souches	349	Encart 12D L'autisme : un trouble du développement qui implique un dysfonctionnement synaptique	558
Encart 9E Les malformations du tube neural	396		
Encart 11A Les effets des tératogènes sur le développement embryonnaire	458		

Avant-propos

Comme nous l'avons souligné dans l'avant-propos de notre quatrième édition de *Principles of Development*, la biologie du développement est au centre de toute la biologie des organismes pluricellulaires. Elle traite des processus par lesquels les gènes d'un œuf fécondé, en contrôlant le comportement cellulaire de l'embryon, déterminent les caractéristiques de l'animal ou de la plante. Un lien majeur unit également la biologie du développement à l'évolution, puisque les organismes qui s'adaptent le mieux à leur environnement sont issus de changements ayant affecté le développement. Les quatre années écoulées depuis la dernière édition ont vu une progression constante dans la compréhension des bases cellulaires et moléculaires du développement embryonnaire, avec l'essor en parallèle de la génomique. Dans cette cinquième édition, nous avons inclus beaucoup de ces avancées récentes. Il est à noter tout particulièrement les progrès qui se sont manifestés concernant notre compréhension de la différenciation cellulaire (Chapitre 8) et le décryptage des modifications affectant l'évolution (Chapitre 14). À travers cette nouvelle édition, nous avons aussi essayé de rendre compte de l'importance croissante de la biologie du développement dans le domaine médical, notamment en génétique clinique et en médecine régénérative (Chapitre 8).

Principles of Development, destiné à des étudiants, a pour but de leur permettre de comprendre les principes qui président au développement. Nous avons essayé de rendre ces principes aussi clairs que possible et de fournir de nombreux résumés à la fois sous des formes rédigées et illustrées. Nous avons concentré notre attention plus spécialement sur les systèmes qui illustrent le mieux les principes du développement, plutôt que de tenter de présenter une vue exhaustive sur le sujet. Nous avons aussi essayé d'éviter de trop entrer dans les détails qui, donnés en grand nombre, auraient pu occulter les principes généraux. Les détails peuvent être retrouvés dans beaucoup de revues de la littérature scientifique qui sont régulièrement mises à jour. Nous croyons que les détails sont soumis à changements alors que les principes demeurent, et plus nous comprendrons ces derniers, plus il nous sera possible de faire un livre court !

Nous avons estimé que les étudiants possédaient les notions de bases en biologie cellulaire et moléculaire ainsi qu'en génétique, cependant tous les concepts clés, tels que ceux relatifs au contrôle de l'activité génique sont expliqués dans le texte. Le glossaire détaillé permet à cet ouvrage de se suffire à lui-même. Les illustrations constituent des données particulières et ont été soigneusement définies et sélectionnées afin d'illustrer autant des expériences que des mécanismes. Beaucoup de nouveaux schémas et photographies ont été introduits dans l'ensemble de l'ouvrage, avec l'indication de leur provenance. En fournissant davantage de références bibliographiques, notre souci a été de guider l'étudiant vers des articles et revues pouvant les aider, plutôt que de citer tous les scientifiques qui ont apporté des contributions majeures : que ceux que nous n'avons pas cités nous pardonnent. Comme dans les éditions précédentes, nous avons concentré notre attention sur les vertébrés et la drosophile, mais nous avons inclus d'autres organismes tels que le nématode et l'oursin quand ils s'avèrent les plus pertinents pour illustrer un concept. Comme dans l'édition précédente, l'ouvrage considère tout d'abord les processus qui président à la mise en place du plan d'organisation générale chez la drosophile (Chapitre 2), et ceci en raison du rôle central que la drosophile a joué, et joue encore, dans la compréhension des mécanismes du développement.

Le Chapitre 3 décrit l'embryologie et la génétique d'organismes modèles de vertébrés en même temps que les principales méthodes utilisées pour les étudier. Une approche du développement embryonnaire humain a été incluse dans cette édition, car la comparaison de ce dernier, quand cela est possible, avec le développement d'autres vertébrés, peut avoir un intérêt dans la perspective d'applications médicales. Les mécanismes impliqués dans la mise en place du patron de nos organismes modèles de vertébrés lors de leur développement précoce font ensuite l'objet des deux chapitres suivants (Chapitres 4 et 5). Ceux-ci ont été réorganisés de manière à ce que le processus qui fixe le plan corporel précoce soit tout d'abord décrit dans sa totalité chez le xénope (Chapitre 4), le vertébré chez lequel les principes généraux ont été découverts, avant d'être comparé à celui du poisson-zèbre (Chapitre 4) et à ceux du poulet et de la souris (Chapitre 5). Le Chapitre 5 considère aussi comment s'achève l'organisation corporelle, avec principalement des compléments concernant le poulet et la souris. Le chapitre 6 est maintenant focalisé sur la mise en place du patron chez deux organismes modèles d'invertébrés, le nématode et l'oursin. Le Chapitre 7 concerne le développement des plantes, qui est souvent négligé dans les ouvrages généraux de biologie du développement, et qui possède une importance à part entière. Les chapitres 8 et 9 sont centrés sur les processus fondamentaux de la différenciation et de la morphogenèse et ont été largement révisés, en particulier en ce qui concerne les cellules souches dans le Chapitre 8. Le Chapitre 10 traite des cellules germinales et de la fécondation. L'organogenèse (Chapitre 11) et le développement du système nerveux (Chapitre 12) sont de vastes sujets, qui ont nécessité de notre part des choix très sélectifs, mais nous avons inclus de nouveaux encarts mettant en avant des exemples démonstratifs d'intérêt médical. Dans cette édition, la croissance et la régénération sont considérées ensemble dans un même chapitre (Chapitre 13) qui a été réorganisé, et le dernier chapitre (Chapitre 14) traite du développement en lien avec l'évolution.

Pour cette nouvelle édition, Alfonso Martinez Arias a rejoint Cheryll Tickle et Lewis Wolpert en tant que co-auteur principal, et Andrew Lumsden est devenu auteur. Chaque chapitre a aussi été revu par de nombreux experts (voir page xxii) auxquels nous formulons nos remerciements. Les auteurs ont fait les révisions initiales, qui ont été ensuite déchiffrées, puis mises au point et incorporées par notre éditrice, Eleanor Lawrence. Son implication a été essentielle dans la préparation de cette édition et son expertise a imprégné l'ouvrage. L'intervention d'Eleanor a aussi été précieuse pour s'assurer que les informations contenues dans ce livre étaient facilement accessibles aux étudiants. Les nouvelles illustrations ont été brillamment réalisées ou adaptées par Matthew McClements, qui avait créé les illustrations de la première édition.

Nous sommes reconnaissants envers Alice Roberts et Jonathan Crowe de Oxford University Press pour leur aide et leur patience tout au long de la préparation de cette nouvelle édition.

*L. W.
Londres
Septembre 2014*

*C. T.
Bath
Septembre 2014*

*A. M. A.
Cambridge
Septembre 2014*

Remerciements

Nous remercions vivement les personnes suivantes qui ont relu les différents chapitres de l'ouvrage :

Michael Akam, Université de Cambridge

Heather J. Anderson, Université de Winthrop

Michael Bate, Université de Cambridge

Jeremy Brockes, University College London

Marianne Bronner, California Institute of Technology

Deborah L. Chapman, Université de Pittsburgh

Susan Ernst, Université de Tufts

Makoto Furutani-Seiki, Université de Bath

Peter Holland, Université d'Oxford

Robert Kelsh, Université de Bath

Jane P. Kenney-Hunt, Westminster College

Tetsu Kudoh, Université de Exeter

Fang Ju Lin, Université de Coastal Carolina

Philip Maini, Université d'Oxford

Bonny Millimaki, Université de Lipscomb

Tony Perry, Université de Bath

Lisa M. Nagy, Université d'Arizona

Fred Sablitzky, Université de Nottingham

James Sharpe, CRG Barcelone (Espagne)

Rebecca Spokony, Baruch College,
the City University de New York

Ajay Srivastava, Université de Western Kentucky

Kate Storey, Université de Dundee

Vasanta Subramanian, Université de Bath

Andrew Ward, Université de Bath

Neil Vargesson, Université d'Aberdeen

Heather Verkade, Université de Monash

Grant Wheeler, Université d'East Anglia

Abréviations

- ADH** : alcool déshydrogénase (*Alcohol Dehydrogenase*)
ADnc : ADN complémentaire (*cDNA*)
AER : crête apicale ectodermique (pour *Apical Ectodermal Ridge*)
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
APC : protéine de la polyposse adénomateuse du côlon (pour *Adenomatous Polyposis Coli*)
ARF : facteur de réponse à l'auxine (pour *Auxin-Responsive Factor*)
ARNi : interférence à ARN ou ARN interférant (*RNAi* ou *RNA interference*)
ARNnc : ARN non codant (*non-coding RNA* ou *ncRNA*)
AUX/IAA : auxine (voir IAA)
bHLH : hélice-boucle-hélice basique (pour *basic Helix-Loop-Helix*)
BMP : protéine morphogénétique osseuse (pour *Bone Morphogenetic Protein*)
CAM : molécule d'adhérence cellulaire (pour *Cell Adhesion Molecule*)
Cdk : protéine kinase dépendante d'une cycline (pour *Cyclin-dependent kinase*)
CGL : Corps Genouillé Latéral (ou **LGN** pour *Lateral Geniculate Nucleus*)
CGP : Cellule Germinale Primordiale (ou **PGC** pour *Primordial Germinal Cell*)
ChIP-seq : séquençage de fragments immunoprécipités par immunoprécipitation de la chromatine (pour *Chromatin Immunoprecipitation followed by DNA sequencing*)
Ci : protéine Cubitus interruptus
CiPS cell : cellule CiPS (pour *Chemically induced iPS cell*)
CK1 : caséine kinase 1 (pour *Casein Kinase 1*)
CML : Colonne Motrice Latérale (ou **LMC** pour *Lateral Motor Column*)
CNA : Crête Neurale Antérieure (ou **ANR** pour *Anterior Neural Ridge*)
CRBP : protéine liant le rétinol cellulaire (pour *Cellular Retinol-Binding Protein*)
CRH : corticolibérine (pour *Corticotropin-Releasing Hormone*)
CRISPR : courtes répétitions palindromiques regroupées et régulièrement espacées (pour *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*)
CSF : facteur stimulateur de colonies (pour *Colony-Stimulating Factor*)
DCC : protéine « supprimée dans le cancer colorectal » (pour *Deleted in Colorectal Cancer (protein)*)
Dhh : protéine Desert hedgehog
Dkk : protéine Dickkopf
Dpp : protéine Decapentaplegic
Dsh : protéine Dishevelled
Dsx : protéine Doublesex
EGF : facteur de croissance épidermique (pour *Epidermal Growth Factor*)
EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique (pour *Epidermal Growth Factor Receptor*)
ENU : N-nitroso-N-éthylurée (pour *EthylNitrosourea*)
epiSC : cellule souche épiblastique (pour *epiblast Stem Cell*)
EPO : érythropoïétine
ES cell : cellule souche embryonnaire (pour *Embryonic Stem cell*)
EVA : Endoderme Viscéral Antérieur
EVD : Endoderme Viscéral Distal
FGF : facteur de croissance fibroblastique (pour *Fibroblast Growth Factor*)
FGFR : récepteur du facteur de croissance fibroblastique (pour *Fibroblast Growth Factor Receptor*)
FISH : hybridation *in situ* fluorescente (pour *Fluorescence In Situ Hybridization*)
FIV : Fécondation *In Vitro*
Fmi : protéine Flamingo
FSH : hormone folliculo-stimulante (pour *Follicle-Stimulating Hormone*)
Fz : protéine Frizzled
GABA : acide γ -aminobutyrique (pour *Gamma-Aminobutyric Acid*)
G-CSF : facteur de croissance de colonies de granulocytes (pour *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*)
GDF : facteur de croissance et de différenciation (pour *Growth Differentiation Factor*)
GDNF : facteur neurotrophe dérivé de la glie (pour *Glial cell Derived Neurotrophic Factor*)
GFP : protéine fluorescente verte (pour *Green Fluorescent Protein*)
GH : hormone de croissance (pour *Growth Hormone*)
GH-RH : hormone de libération de l'hormone de croissance ou somatolibérine (pour *Growth Hormone-Releasing Hormone*)
GM-CSF : facteur de croissance de colonies de granulocytes-macrophages (pour *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*)
GnRH : gonadolibérine (pour *Gonadotropin-Releasing Hormone*)
GPCR : récepteur couplé aux protéines G (pour *G-Protein-Coupled Receptor*)
GRD : Ganglion de la Racine Dorsale (ou **DRG** pour *Dorsal Root Ganglion*)
GSK-3 : glycogène synthétase kinase (pour *Glycogen Synthase Kinase-3*)
IAA : AIA ou acide indole-acétique ou auxine (pour *Indole-3-Acetic Acid*)
IAP : protéine inhibitrice de l'apoptose (pour *Inhibitor of Apoptosis Protein*)
ICSI : micro-injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte (pour *IntraCytoplasmic Sperm Injection*)
IGF-1/2 : facteurs de croissance de type insuline 1/2 (pour *Insulin-like Growth Factors 1/2*).
Ihh : protéine Indian hedgehog
iPS Cell : cellule souche pluripotente induite (pour *induced Pluripotent Stem cell*)
JAK : protéine kinase Janus (pour *Janus Kinase*)

- JH** : hormone juvénile (pour *Juvenile Hormone*)
- JMR** : Jonction Mésencéphale/Rhombencéphale (ou **MHB** pour *Midbrain-Hindbrain Boundary*)
- JNK** : protéine kinase N-terminale c-Jun (pour *c-Jun N-terminal Kinase*)
- LCR** : région de contrôle du locus (pour *Locus Control Region*)
- LEF** : facteur de transcription LEF (pour *Lymphoid Enhancer-binding Factor*)
- LH** : hormone lutéino-stimulante (pour *Luteinizing Hormone*)
- LIF** : facteur inhibiteur de leucémie (pour *Leukemia Inhibitory Factor*)
- LRP** : protéine liée aux récepteurs de lipoprotéines (pour *Lipoprotein Receptor related Protein*)
- MAC** : Méristème Apical Caulinaire
- MAPK** : protéine kinase activée par les mitogènes (pour *Mitogen-Activated Protein Kinase*)
- MAPKK** : protéine kinase activatrice de la MAPK (pour *MAP Kinase Kinase*)
- M-CSF** : facteur de croissance de colonies de macrophages (pour *Macrophage Colony-Stimulating Factor*)
- METRO** : (région) organisatrice de transport de messages (pour *Message Transport Organizer (region)*)
- MF** : Méristème Floral
- miARN** : microARN (*miRNA*)
- MPF** : facteur promoteur de la maturation (ou de la mitose) (pour *Maturation (Mitosis)-Promoting Factor*)
- MRI** : imagerie par résonance magnétique (ou **IRM** pour *Magnetic Resonance Imaging*)
- MuSK** : kinase musculaire spécifique (pour *Muscle-Specific Kinase*)
- nAG** : protéine de gradient antérieur de triton (pour *newt Anterior Gradient (protein)*)
- NGF** : facteur de croissance nerveuse (pour *Nerve Growth Factor*)
- NTD** : défaut ou anomalie du tube neural (pour *Neural Tube Defect*)
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- OPT** : tomographie par projection optique (pour *Optical Projection Tomography*)
- PAR** : protéine de partage (pour *Partitioning protein*)
- PCP** : polarité cellulaire planaire (pour *Planar Cell Polarity*)
- PCR** : réaction en chaîne par polymérase ou réaction de polymérisation en chaîne (pour *Polymerase Chain Reaction*)
- PCT** : Période de Croissance Terminale
- PHRP** : protéine liée à l'hormone parathyroïdienne (pour *Parathyroid-Hormone-Related protein*)
- piRNA** : petit ARN interagissant avec la protéine Piwi (pour *Piwi-interacting small RNA*)
- PKA** : protéine kinase dépendante de l'AMPc (pour *Protein Kinase A*)
- POS** : Précurseur d'Organe Sensoriel (ou **SOP** pour *Sensory Organ Precursor*)
- PTTH** : hormone prothoracotrope (pour *Prothoracicotropic Hormone*)
- RALDH** : rétinaldhéhyde déshydrogénase (pour *Retinaldehyde Dehydrogenase*)
- RAR** : récepteur de l'acide rétinoïque (pour *Retinoic Acid Receptor*)
- RB** : rétinoblastome (pour *Retinoblastoma*)
- RCL** : Région de Contrôle du Locus (ou **LCR** pour *Locus Control Region*)
- RDH** : rétinol déshydrogénase (*Retinol dehydrogenase*)
- RiPS cell** : cellule RiPS (pour *RNA-induced iPS cell*)
- RISC** : complexe silencieux induit par l'ARN (pour *RNA-Induced Silencing Complex*)
- RXR** : protéine réceptrice d'un rétinoïde X (pour *Retinoid X Receptor*)
- SAM** : méristème apical de la tige (pour *Shoot Apical Meristem*)
- SBB** : Syndrome de Bardet-Beidl
- SCF** : facteur de croissance des cellules souches (pour *Stem Cell Factor*)
- SDF-1** : facteur dérivé des cellules stromales-1 (pour *Stromal-cell Derived Factor-1* (ou CXCL12))
- Shh** : protéine Sonic Hedgehog
- Shox** : homéoboîte de petite taille (pour *Short stature homeobox*)
- SiRNA** : petit ARN interférant ou pARNi (pour *Short interfering RNA*)
- SNC** : Système Nerveux Central (ou **CNS** pour *Central Nervous System*)
- SRY** : région du chromosome Y déterminant le sexe (pour *Sex-determining Region of the Y chromosome*)
- STAT** : transducteurs de signal et activateurs de transcription (pour *Signal Transducers and Activators of Transcription*)
- Su(fu)** : répresseur de la kinase sérine-thréonine fused (fu) (pour *Suppressor of fused*)
- Sxl** : protéine *Sex-lethal*
- T3** : triiodothyronine
- T4** : tétraiodothyronine (thyroxine)
- TALENS** : nucléases effectrices de type activateur de transcription (pour *Transcription Activator-Like Effector Nucleases*)
- TCF** : facteur de transcription spécifique aux lymphocytes T (pour *T-Cell specific Factor*)
- TEM** : Transition Épithélio-Mésenchymateuse
- TGF- β et α** : facteur de croissance transformant α et β (pour *Transforming Growth Factor- β et α*)
- TGP** : période terminale de croissance (pour *Terminal Growth Period*)
- TILLING** : ciblage des lésions locales induites dans les génomes (pour *Targeting-Induced Local Lesions in Genomes*)
- TME** : Transition Mésenchymato-Epithéliale
- TNF** : facteur de nécrose tumorale (pour *Tumor Necrosis Factor*)
- TOR** : cible de la rapamycine (pour *Target Of Rapamycin*)
- TSH** : thyroostimuline (pour *Thyroid-Stimulating Hormone* ou *thyrotropin*)
- TSS** : site d'initiation de la transcription (pour *Transcription Start Site*)
- Vang** : protéine Van Gogh
- VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (pour *Vascular Endothelial Growth Factor*)
- Yap** : protéine Yap (pour *Yes-associated protein*)
- Yki** : protéine Yorkie
- ZLI** : *Zona Limitans Intrathalamica*
- ZFN** : nucléase à doigt de zinc (pour *Zinc-finger nuclease*)
- ZPA** : zone d'activité polarisante ou région de polarisation (pour *Zone of Polarizing Activity*)
- ZRS** : séquence régulatrice de la zone d'activité polarisante (pour *Zone of polarizing activity Regulatory Sequence*)
- ZSV** : Zone Sous-Ventriculaire

Histoire et concepts de base

• Les origines de la biologie
du développement

• Un outil conceptuel

Le but de ce chapitre est d'offrir un cadre conceptuel à l'étude du développement. Un aperçu historique de l'étude du développement embryonnaire illustrant comment les questions clés du développement ont été formulées à l'origine, sera suivi de l'exposé des principes essentiels du développement. Comment une cellule unique, le zygote, donne-t-elle naissance à un organisme pluricellulaire dans lequel un grand nombre de types cellulaires s'organisent en tissus et organes pour former un corps tridimensionnel ? Cette question essentielle peut être abordée selon différents angles, tous devant se combiner pour fournir une vision complète du développement : quels sont les gènes exprimés, quand et où le sont-ils ; comment les cellules communiquent entre elles ; comment leur destinée est déterminée ; comment elles prolifèrent et se différencient en types cellulaires spécialisés et comment apparaissent les changements morphologiques majeurs du corps. Le zygote contient toute l'information nécessaire au développement de l'embryon. Le développement d'un organisme est finalement conduit par l'expression régulée de ses gènes, déterminant quand et dans quelles cellules certaines protéines apparaissent. Ces dernières déterminent à leur tour le comportement des cellules. Plus qu'un plan, les gènes fournissent un programme générant le développement puisque leurs actions sont traduites en séquences impliquant la signalisation intercellulaire, la prolifération, la différenciation et la motilité cellulaire.

Le développement d'un organisme multicellulaire à partir d'une cellule unique, le zygote, est un triomphe de l'évolution. Celui-ci se divise pour donner des millions de cellules qui forment des structures aussi complexes et variées que les yeux, les bras, le cœur ou le cerveau. Cet exploit extraordinaire soulève une multitude de questions. Comment les cellules issues des divisions du zygote diffèrent-elles les unes des autres ? Comment s'organisent-elles selon des structures telles que des membres ou des cerveaux ? Qu'est-ce qui contrôle le comportement des cellules individuelles pour qu'émergent des niveaux d'organisation aussi complexes ? Comment les principes d'organisation du développement sont-ils contenus dans le zygote, et en particulier dans le matériel génétique, l'ADN ? Le plus passionnant de la biologie du développement actuelle réside dans la compréhension croissante de la manière dont les gènes dirigent ces étapes du développement, et le contrôle génétique est l'un des thèmes principaux de cet ouvrage. Le contrôle du développement implique des milliers de gènes, mais seuls ceux qui jouent des rôles clés et illustrent les principes généraux seront considérés.

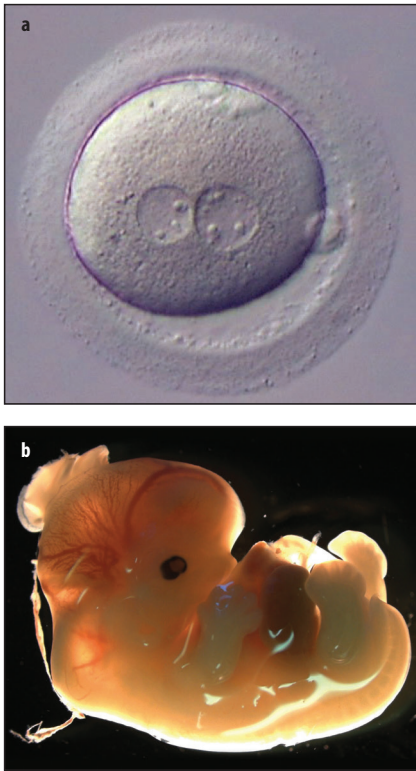


Fig. 1.1 Œuf fécondé et embryon humains
(a) Zygote humain. Les noyaux (pronuclei) du spermatozoïde et de l'ovule n'ont pas fusionné.
(b) Embryon humain à environ 51 jours de gestation (stade 20 de Carnegie), qui est équivalent à un embryon de souris à 13,5 jours après la fécondation. Un embryon humain à ce stade fait environ 21-23 mm de longueur.

(a) Aimablement fourni par A. Doshi, CRGH, London. (b) Reproduit avec l'aimable autorisation de MRC/Wellcome-funded Human Developmental Biology Resource.



Fig. 1.2 Crapaud sud-africain, *Xenopus laevis*. Barre d'échelle = 1 cm.

Photographie aimablement communiquée par J. Smith.

Comprendre comment des embryons se développent est un défi intellectuel, et l'un des objectifs de la **biologie du développement** est de comprendre, pour plusieurs raisons, comment les humains se développent (Fig. 1.1). Il est nécessaire de comprendre pourquoi parfois cela se passe mal, pourquoi un **foetus** n'arrive pas jusqu'à la naissance, ou pourquoi un nouveau-né présente des anomalies congénitales. Le lien avec le contrôle génétique du développement est ici très étroit puisque des mutations sur des gènes peuvent conduire à un développement anormal ; mais des facteurs de l'environnement, tels des médicaments ou infections, peuvent aussi intervenir. Un autre domaine de la recherche médicale en rapport avec la biologie du développement concerne la médecine régénérative, qui établit comment utiliser des cellules pour réparer des tissus ou des organes endommagés, en se focalisant actuellement sur les **cellules souches**. Celles-ci, pouvant proliférer et donner tous les tissus d'un organisme, sont présentes dans l'embryon. Ces cellules souches, et celles des tissus adultes au potentiel pour se développer plus limité, sont étudiées dans le Chapitre 8. Avec leur faculté de se diviser indéfiniment, les cellules cancéreuses présentent certaines des propriétés des cellules embryonnaires. L'étude de ces cellules et de leur comportement pourrait ainsi conduire vers de nouveaux traitements contre le cancer puisque nombre de gènes impliqués sont communs.

Le développement de l'embryon à partir du zygote constitue l'**embryogenèse**. L'une des premières tâches est d'établir le plan général d'organisation de l'organisme, et cette question fondamentale, résolue différemment selon les organismes, sera abordée dans cet ouvrage. L'accent sera mis sur le développement animal, en particulier celui des vertébrés, grenouilles, oiseaux, poissons et mammifères, dont le développement précoce est abordé dans les Chapitres 3 à 5. Sera également vue une sélection d'invertébrés tels que la drosophile et le nématode, ainsi que l'oursin. Le contrôle génétique du développement est mieux connu chez la drosophile et les nématodes et les traits essentiels de leur développement précoce seront considérés respectivement dans les Chapitres 2 et 6, la drosophile permettant tout au long de cet ouvrage d'illustrer des aspects particuliers du développement. Dans le Chapitre 7 seront brièvement abordés certains aspects du développement des plantes qui diffère, à de nombreux égards, de celui des animaux, mais partage cependant de grands principes de base.

La **morphogenèse**, ou l'apparition d'une forme et d'une structure, sera examinée Chapitre 9. Dans le Chapitre 10 seront abordés la détermination du sexe et le développement des cellules germinales. La différenciation de cellules non spécialisées en cellules responsables de fonctions précises telles les cellules musculaires et sanguines sera traitée au Chapitre 8. Des structures comme le membre des vertébrés et des organes tels que les yeux de l'insecte ou des vertébrés, le cœur et le système nerveux qui illustrent les questions de l'organisation multicellulaire et de la différenciation des tissus lors de l'embryogenèse, seront détaillés Chapitres 11 et 12. L'étude de la biologie du développement ne se limitant pas au développement de l'embryon, le Chapitre 13 abordera la croissance post-embryonnaire, le vieillissement, la métamorphose et comment certains animaux peuvent régénérer un organe perdu. Chapitre 14, l'examen de l'évolution des mécanismes du développement et des limites que ceux-ci imposent à l'évolution même, permettra d'élargir le débat.

Il paraît nécessaire de traiter le développement d'autant d'organismes différents pour comprendre les traits de base du développement. Les biologistes du développement pensent en fait qu'il existe des principes généraux de développement qui s'appliquent à tous les animaux, mais le vivant est trop diversifié pour trouver toutes les réponses dans un organisme unique. Les biologistes du développement ont ainsi concentré leurs efforts sur un nombre relativement restreint d'animaux, choisis pour la facilité de leur étude, la souplesse des manipulations expérimentales ou de l'analyse génétique. C'est ce qui fait que le crapaud *Xenopus laevis* (Fig. 1.2) et la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*, ont une place primordiale dans la biologie du développement. Il en est de même avec l'arabette des dames, *Arabidopsis thaliana*, dont l'étude a permis de découvrir de nombreux aspects du développement végétal.

L'un des aspects les plus fascinants et gratifiants de la biologie du développement est que la compréhension d'un processus de développement chez un organisme peut faciliter la compréhension de processus similaires pour d'autres, et notamment éclairer le développement humain. Ceci est particulièrement bien illustré par l'influence qu'a eue, dans toute la biologie du développement, la connaissance du développement de

la drosophile, en particulier ses bases génétiques. L'identification des gènes contrôlant l'embryogenèse précoce chez la drosophile a conduit à la découverte de gènes de la même famille, utilisés dans des voies semblables chez les mammifères et d'autres vertébrés. De telles découvertes portent à croire en l'existence de principes généraux de développement.

Les amphibiens ont longtemps été les organismes préférés pour l'étude du développement précoce en raison de la grande taille de leurs œufs, de la facilité de l'élevage des embryons dans un simple milieu de culture et de leur manipulation. L'embryogenèse chez le crapaud sud-africain *Xenopus laevis* (Encart 1A) illustre certains des stades de base du développement de tous les animaux.

Dans la suite de ce chapitre, sera brièvement abordée l'histoire de l'**embryologie**, habituellement appelée biologie du développement. Le terme de biologie du développement lui-même a une origine beaucoup plus récente et considère que le développement n'est pas seulement limité à l'embryon. Par tradition, l'embryologie décrit les résultats expérimentaux en termes de morphologie et destinée cellulaire, mais maintenant le développement est également compris en termes de génétique moléculaire et de biologie cellulaire. Dans la deuxième partie de ce chapitre seront introduits certains concepts clés maintes fois utilisés dans l'étude et la compréhension du développement.

Les origines de la biologie du développement

De nombreuses questions concernant l'embryologie ont été posées il y a des centaines voire des milliers d'années. Considérer l'histoire de ces idées facilite la compréhension de la manière actuelle d'aborder les questions du développement.

1.1 Aristote définit pour la première fois la question de l'épigenèse versus la préformation

L'approche scientifique de l'explication du développement émergea en Grèce avec Hippocrate au V^e siècle avant J.-C. S'appuyant sur des idées de l'époque, il tenta d'expliquer le développement en termes de principes de chaleur, humidité et solidification. Aristote fit progresser l'embryologie en posant un siècle plus tard une question qui a dominé jusqu'au XIX^e siècle, toutes les conceptions sur le développement : comment sont formées les différentes parties de l'embryon ? Deux possibilités furent envisagées : l'une considérant que dans l'embryon tout est préformé dès le début et ne fait que grandir au cours du développement, l'autre que de nouvelles structures apparaissent progressivement, processus qu'il nomma épigenèse (signifiant « au-dessus de la création ») et compara dans une métaphore au « tissage d'un filet ». Aristote penchait pour l'épigenèse et sa conjecture se révéla correcte.

L'influence d'Aristote sur la pensée européenne a été majeure et ses idées sur l'épigenèse sont restées dominantes jusqu'au milieu du XVII^e siècle. La conception opposée, le fait que l'embryon soit préformé dès le départ a, à nouveau été défendue à la fin du XVII^e siècle. Nombreux ont été ceux qui ne pouvaient croire que des forces physiques ou chimiques pouvaient façonner un être vivant tel qu'un embryon. Les croyances de l'époque sur la création divine du monde et de tous les êtres vivants étaient associées à celle selon laquelle tous les embryons existaient depuis le début du monde et que le premier d'une espèce avait dû contenir tous les embryons à venir.

Même le brillant embryologiste du XVII^e siècle Marcello Malpighi, n'a pu se libérer des idées préformistes. Bien que donnant une description remarquablement détaillée du développement de l'embryon de poulet, il resta convaincu, malgré les preuves apportées par ses propres observations, que dès le début l'embryon était complètement formé (Fig. 1.3). Selon lui, aux tout premiers stades, les éléments étaient si petits qu'on ne pouvait les voir, même avec le meilleur des microscopes. D'autres préformistes ont pensé que l'embryon était contenu dans le spermatozoïde et certains soutenaient même voir un humain miniature, un homoncule, dans la tête de chaque spermatozoïde humain (Fig. 1.4).

Le débat acharné sur la préformation/épigenèse perdura tout au long du XVIII^e siècle, mais la question ne put être résolue qu'avec l'une des grandes avancées de la biologie, à savoir la reconnaissance du fait que les êtres vivants, dont l'embryon, sont constitués de cellules.

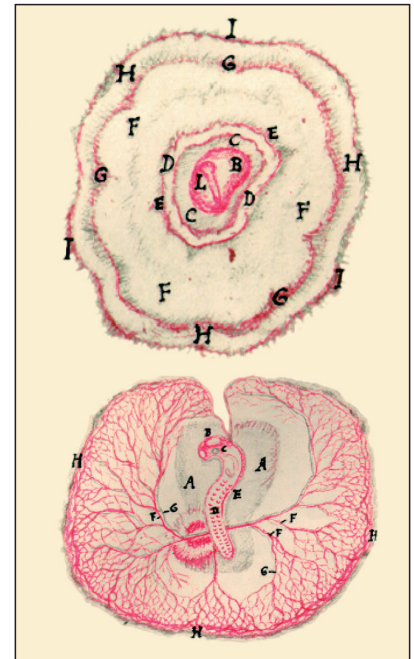


Fig. 1.3 Description de l'embryon de poulet par Malpighi. La figure montre les dessins de Malpighi réalisés en 1673, représentant l'embryon précoce (haut), et à 12 jours d'incubation (bas). Ces dessins illustrent de façon très exacte la forme de l'embryon et la circulation sanguine.

Copyright The Royal Society

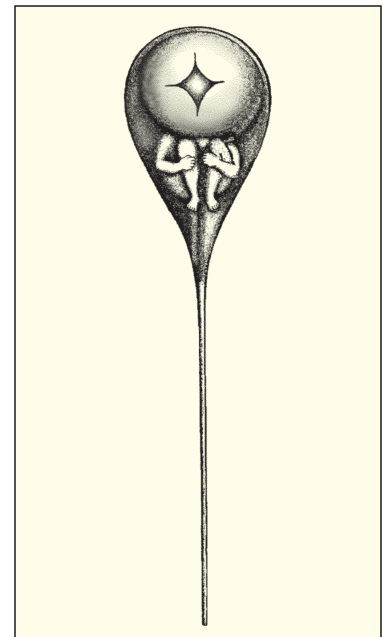
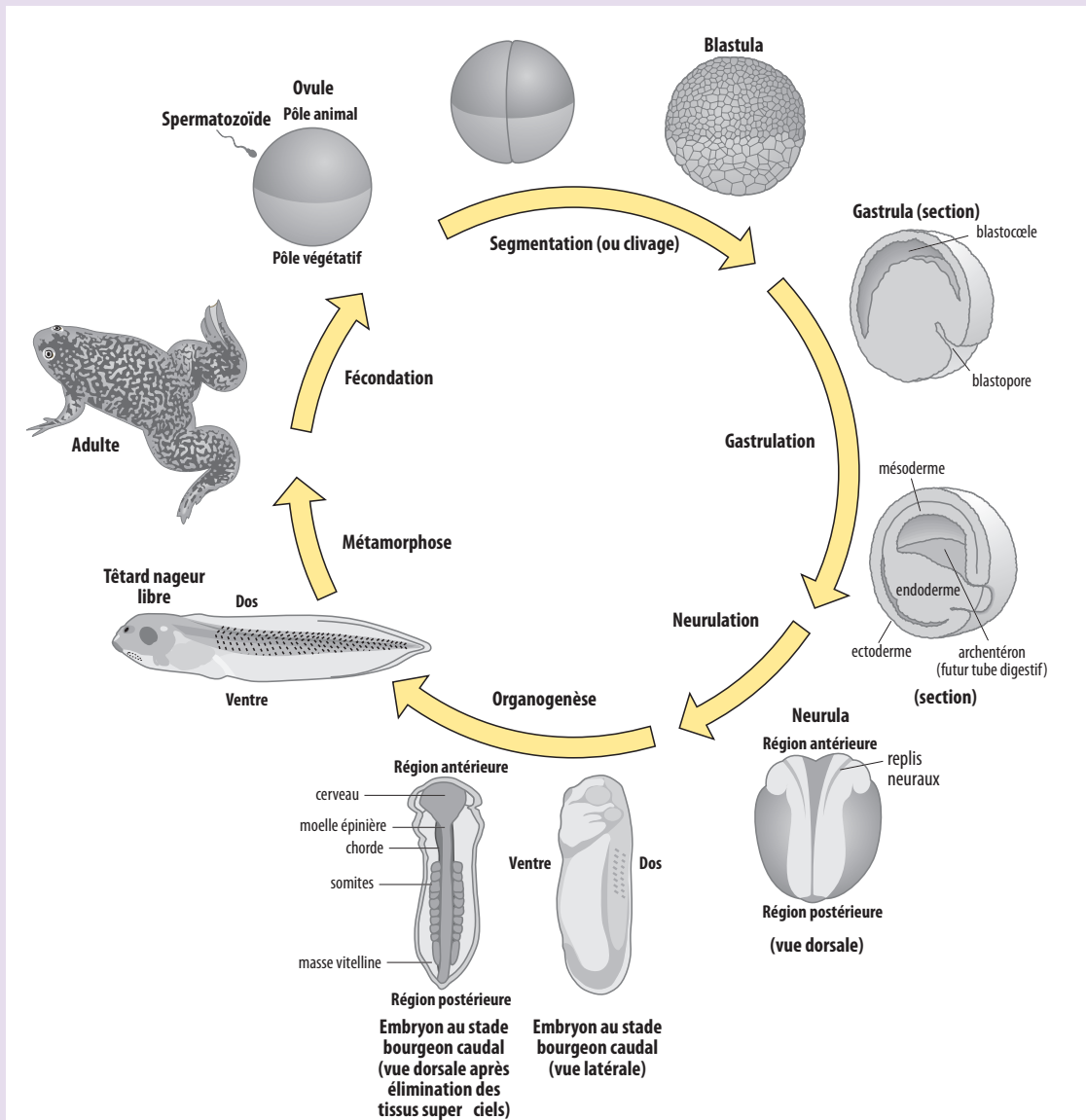


Fig. 1.4 Certains préformistes croyaient qu'un homoncule était recroquevillé dans la tête de chaque spermatozoïde.

Dessin d'imagination, d'après N. Harspeler (1694).

ENCART 1A Étapes fondamentales du développement de *Xenopus laevis*



1.2 La théorie cellulaire a changé les conceptions sur le développement embryonnaire et l'hérédité

Les cellules furent découvertes grâce à l'invention du microscope autour des années 1600, mais la théorie cellulaire de la vie ne se développa qu'entre 1820 et 1880 avec, entre autres, le botaniste allemand Matthias Schleiden et le physiologiste Theodor Schwann. On reconnut alors que tous les organismes vivants étaient constitués de cellules, unités fondamentales de la vie qui ne pouvaient apparaître qu'à partir de la division de cellules pré-existantes. La théorie cellulaire a été une avancée des plus éclairantes en biologie, et a eu un impact immense. Les organismes pluricellulaires, tels que les animaux et les plantes, pouvaient dès lors être considérés comme des communautés de cellules. Ne pouvant plus être basé sur la préformation, le développement devait être épigénétique puisque de nombreuses cellules étaient générées à partir de la division du zygote et que des types cellulaires nouveaux étaient formés. Un pas essentiel dans la compréhension du développement a été fait avec la

Malgré la variété du développement des vertébrés, de nombreuses étapes de base peuvent être illustrées en suivant le développement du crapaud *Xenopus laevis* (Fig. 1). L'ovule est une grande cellule dont la surface de sa partie supérieure (le **pôle animal**) est pigmentée et la partie inférieure (le **pôle végétatif**) se caractérise par l'accumulation de plaquettes vitellines.

La **segmentation** ou **clivage** commence après la **fécondation** de l'ovule par le **spermatozoïde** et la fusion des deux pronuclei. Entre chaque division mitotique, les cellules ne croissant pas, celles-ci deviennent plus petites au fur et à mesure des divisions. Après environ 12 divisions, l'embryon, nommé alors **blastula**, comprend de nombreuses cellules entourant une cavité liquidienne, le **blastocoele**, situé au-dessus de grandes cellules riches en vitellus. Les cellules ont déjà subi des changements et leurs interactions conduisent à la spécification des trois **feuilles embryonnaires** : **mésoderme**, **endoderme** et **ectoderme** (Encart 1C). La région animale donne naissance à l'ectoderme formant l'épiderme et le système nerveux. La région végétative est à l'origine des futurs endoderme et mésoderme qui formeront les organes internes. À ce stade les cellules demeurent à

la surface de l'embryon. Au stade suivant, la **gastrulation**, un réarrangement cellulaire spectaculaire conduit l'endoderme et le mésoderme en position interne et établit le plan d'organisation de base du têtard. À l'intérieur, le mésoderme donne naissance à une structure en forme de baguette, la **chorde**, qui s'étend de la tête à la queue en position médiane sous le système nerveux. De chaque côté de la chorde le mésoderme est segmenté en blocs nommés **somites** qui donneront les muscles, la colonne vertébrale, ainsi que le derme (on peut voir les somites sur la vue en coupe de l'embryon au stade tardif du bourgeon caudal).

Peu après la gastrulation, au-dessus de la chorde, l'ectoderme se creuse pour former le **tube neural** à l'origine de l'encéphale et de la moelle épinière. Pendant ce processus nommé la **neurulation**, la position future d'autres organes tels que les membres, les yeux et les branchies est déterminée, mais leur développement ne se fera que plus tard lors de l'**organogenèse**, avec la différenciation de cellules spécialisées telles que les cellules du muscle et du cartilage ainsi que les neurones. Quatre jours après la fécondation, l'embryon est devenu un têtard pouvant nager, et ayant les traits typiques des vertébrés.

reconnaissance dans les années 1840 du zygote comme une cellule unique bien que spécialisée.

En proposant au XIX^e siècle qu'un descendant n'hérite pas du parent ses caractéristiques corporelles (le soma) mais seulement de ses **gamètes** (ovule et spermatozoïde), le biologiste allemand August Weismann fit faire un progrès important à la biologie. En énonçant que les caractéristiques acquises au cours de la vie d'un individu ne pouvaient pas être transmises à la lignée germinale, il établit une distinction fondamentale entre les gamètes et les autres cellules du corps ou **cellules somatiques**. (Fig. 1.5). En ce qui concerne l'hérédité, le corps est seulement un transporteur de gènes. Comme ce fut énoncé par le novelliste et essayiste anglais Samuel Butler, « une poule n'est que le moyen de faire un autre œuf à partir d'un œuf ».

Chez l'oursin il fut montré qu'après la fécondation l'œuf contient deux noyaux qui fusionneront, l'un issu de l'ovotide constituant l'ovule, l'autre du spermatozoïde. La fécondation conduit donc à une cellule unique, le **zygote**, avec un noyau contenant du matériel des deux parents, amenant à la conclusion que le noyau de la cellule contient le support physique de l'hérédité. Cette ligne de recherche connut son apogée vers la fin du XIX^e siècle avec la démonstration qu'à l'intérieur du noyau de l'œuf, les chromosomes proviennent en nombre égal des noyaux des deux parents, et l'acceptation que cela constituait le fondement physique de la transmission des caractères génétiques

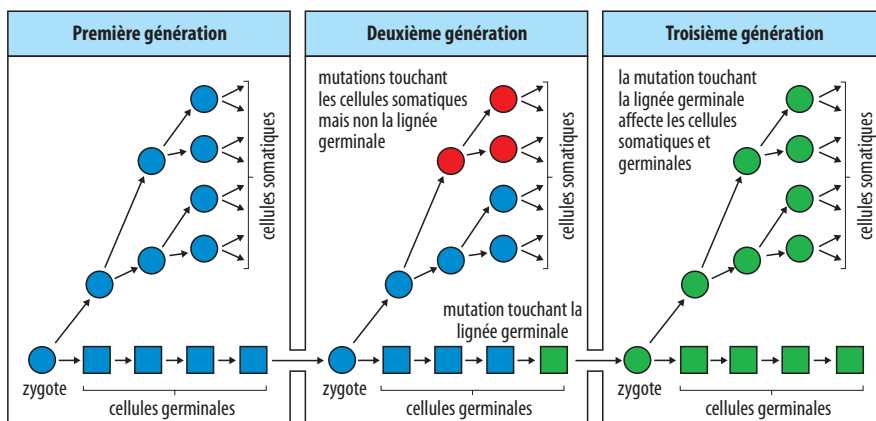
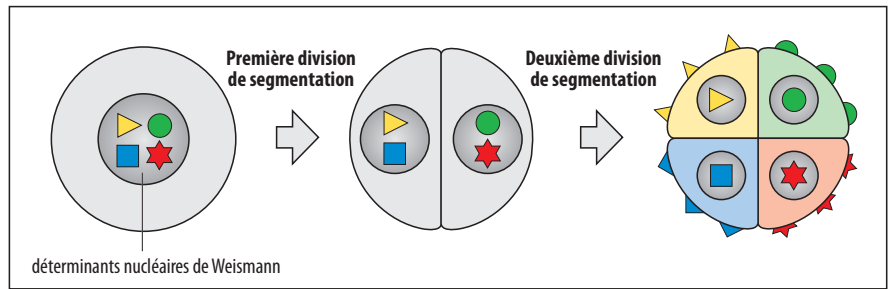


Fig. 1.5 Distinction entre cellule germinale et cellule somatique. À chaque génération une cellule germinale participe à la formation du zygote, qui donne naissance à la fois aux cellules somatiques et aux cellules germinales, mais l'héritage se fait uniquement par les cellules germinales (à gauche). Des changements se produisant à la suite d'une mutation (en rouge) dans une cellule somatique peuvent être transmis aux cellules filles mais ne pas affecter les cellules germinales, ce qui est montré au centre). Par contre, une mutation dans une cellule germinale (en vert) à la seconde génération sera présente dans chaque cellule du corps du nouvel organisme auquel cette cellule participe, et sera également transmise à la troisième génération et aux suivantes à travers les cellules de la lignée germinale, ce qui est représenté à droite.

Fig. 1.6 Théorie de la détermination nucléaire de Weismann. Weismann supposait que des facteurs nucléaires se répartissaient de façon asymétrique entre les cellules filles lors du clivage, et déterminaient leur futur développement.



selon les lois développées par le moine et botaniste autrichien Gregor Mendel. C'est un type de division particulier des cellules germinales, nommé **méiose**, qui permet en divisant le nombre de chromosomes par deux, de conserver leur nombre constant de génération en génération, le nombre complet de chromosomes étant retrouvé ensuite lors de la fécondation. Le zygote et les cellules somatiques qui en sont issues se divisent par **mitoses**, qui maintiennent le nombre de chromosomes (Encart 1B). Les cellules germinales contiennent une copie unique de chaque chromosome et sont dites **haploïdes** alors que les précurseurs des cellules germinales et les cellules somatiques du corps en contiennent deux et sont appelées **diploïdes**.

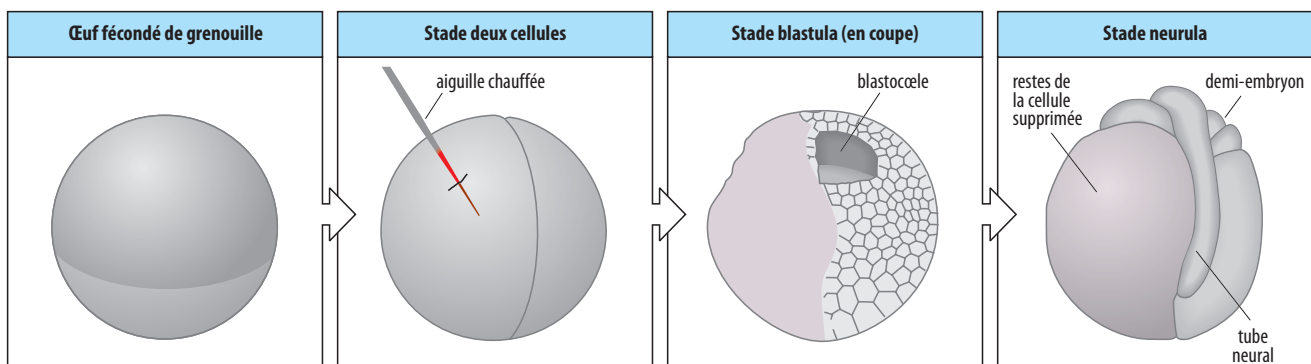
1.3 Deux types principaux de développement furent initialement proposés

Comment les cellules se différencient les unes des autres au cours du développement a été la grande question qui s'est posée ensuite. Le rôle du noyau prenant de plus en plus d'importance, Weismann proposa un modèle de développement où le noyau du zygote contenait des facteurs particuliers ou **déterminants** (Fig. 1.6). Il suggéra que lors des cycles cellulaires rapides de la **segmentation** ou **clivage** (Encart 1A), ces déterminants nucléaires se distribuaient de façon inégale entre les cellules filles issues du zygote et contrôlaient ainsi le développement futur de ces cellules. Le destin de chaque cellule était ainsi prédéterminé dans le zygote par les facteurs qu'elle recevait au moment de la segmentation. Le zygote pouvant être considéré comme une mosaïque de déterminants distincts et localisés, ce type de modèle a été nommé « mosaïque ». L'hypothèse au cœur de la théorie de Weismann était, qu'en raison d'une distribution inégale de composants nucléaires, les divisions cellulaires précoces conduisaient à des cellules tout à fait distinctes les unes des autres.

Fig. 1.7 Expérience de Roux évaluant la théorie du développement mosaïque de Weismann. Après la première division de l'embryon de grenouille, l'une des deux cellules est détruite en la piquant avec une aiguille chauffée, l'autre restant intacte. Au stade blastula, la cellule intacte s'est divisée en de nombreuses cellules constituant un demi-embryon. Le développement du blastocœle, une petite cavité remplie de liquide au centre de la blastula, se limite également à la moitié intacte. Aucune cellule ne s'est formée à partir de la moitié détruite de l'embryon. Au stade neurula, la cellule intacte génère une forme ressemblant à un demi-embryon normal.

À la fin des années 1880, les idées de Weismann furent d'abord étayées par les expériences sur l'embryon de grenouille menées de façon indépendante par l'embryologiste allemand Wilhelm Roux. Après la première division du zygote de grenouille, Roux détruisit une des deux cellules au moyen d'une aiguille chauffée et observa que la cellule restante donnait une demi-larve bien développée (Fig. 1.7). Sa conclusion fut que « le développement de la grenouille est basé sur un mécanisme mosaïque, les caractéristiques et le destin des cellules étant déterminés à chaque division ».

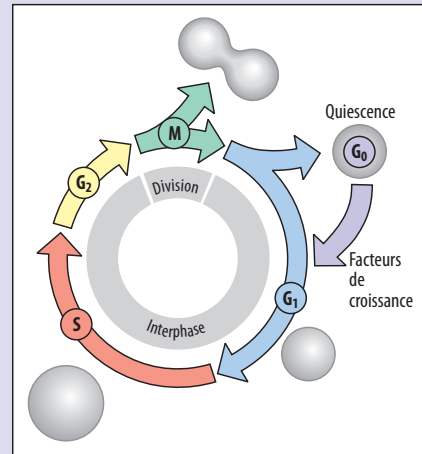
Mais quand le compatriote de Roux, Hans Driesch, répéta l'expérience sur l'œuf d'oursin, le résultat fut tout à fait différent (Fig. 1.8). Plus tard, il écrivit : « mais les choses ont produit ce qu'elles devaient donner et pas ce que j'attendais ; le matin suivant il y avait vraiment une gastrula complète dans la boîte, distincte seulement par sa



ENCART 1B Le cycle cellulaire de la mitose

La duplication de la cellule eucaryote résulte d'une séquence d'étapes nommée le **cycle cellulaire**. La taille de la cellule augmente, l'ADN est répliqué, puis les chromosomes répliqués lors de la mitose se répartissent dans les deux noyaux fils. Ce n'est qu'ensuite que la cellule se divise pour donner deux cellules filles, qui peuvent reproduire la même séquence.

Le cycle classique mitotique d'une cellule eucaryote est scindé en deux phases bien marquées (Figure 1). Lors de la mitose ou phase M, la division cellulaire donne deux nouvelles cellules. La suite du cycle cellulaire, entre une phase M et la suivante, est nommée interphase. La réplication de l'ADN survient lors d'une période définie de l'interphase, la phase S (S pour synthèse de l'ADN). La phase S est précédée d'une période nommée G_1 (G pour *gap* ou intervalle) et suivie d'un second intervalle nommé G_2 à l'issue duquel la cellule entre en mitose (voir figure). G_1 , la phase S et G_2 forment ensemble l'interphase, partie du cycle cellulaire au cours de laquelle la cellule synthétise des protéines, croît et réplique son ADN. Quand les cellules somatiques ne prolifèrent pas, elles sont en général dans un stade nommé G_0 , dans lequel elles entrent après une mitose. La décision d'entrer en G_0 ou de continuer en G_1 pourrait être contrôlée à la fois par un état intracellulaire ou par des signaux extracellulaires comme des facteurs de croissance. Ceux-ci permettent à la cellule de sortir de G_0 et d'entrer dans le cycle cellulaire. Des cellules comme les neurones ou les cellules des muscles squelettiques ne se divisent pas après la différenciation et restent en permanence en G_0 .



Des phases précises du cycle cellulaire sont absentes dans certaines cellules : lors de la segmentation du zygote de xénope, G_1 et G_2 sont virtuellement absentes, les cellules devenant plus petites à chaque division. Dans les glandes salivaires de la drosophile il n'y a pas de phase M, l'ADN se répliquant continuellement sans division cellulaire, ce qui conduit à la formation de **chromosomes polytènes** géants.

plus petite taille, et cette gastrula, petite mais complète, donna une larve complète et caractéristique ».

Driesch en séparant complètement les cellules au stade deux cellules avait obtenu une larve normale mais petite. Ce résultat, exactement opposé à celui de Roux, fut la première démonstration du processus de développement connu sous le nom de régulation. L'expérience de Roux sur la grenouille fut répétée plus tard par l'américain T.H. Morgan, qui obtint le même résultat que Roux sur l'oursin, en séparant

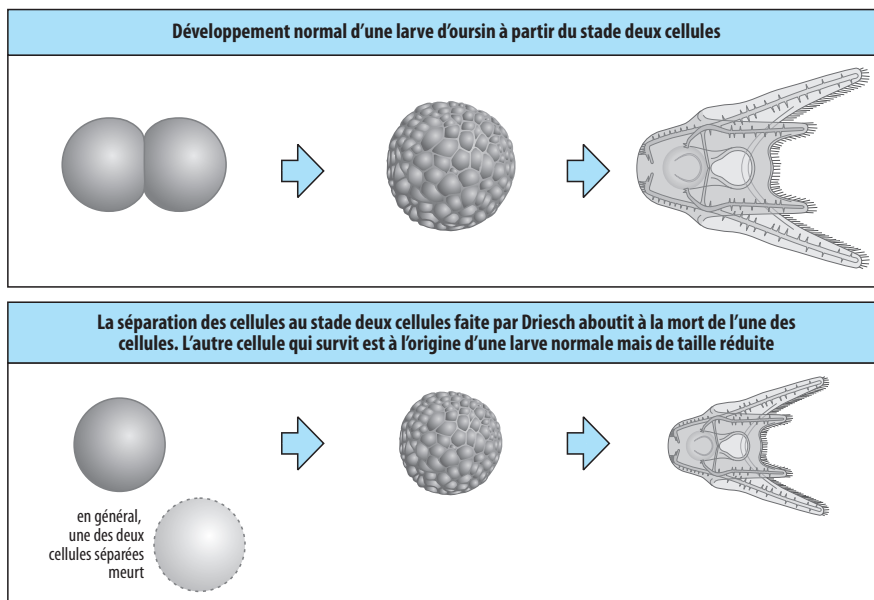


Fig. 1.8 Résultat de l'expérience de Driesch sur l'embryon d'oursin, première démonstration du phénomène de régulation. Après la séparation des cellules au stade 2 cellules, la cellule survivante génère une larve normale, petite mais complète. Ce résultat est contraire à ceux, antérieurs, de Roux montrant qu'après destruction de l'une des deux cellules d'un embryon de grenouille au stade 2, la cellule restante génère un demi-embryon seulement (voir Fig. 1.7).

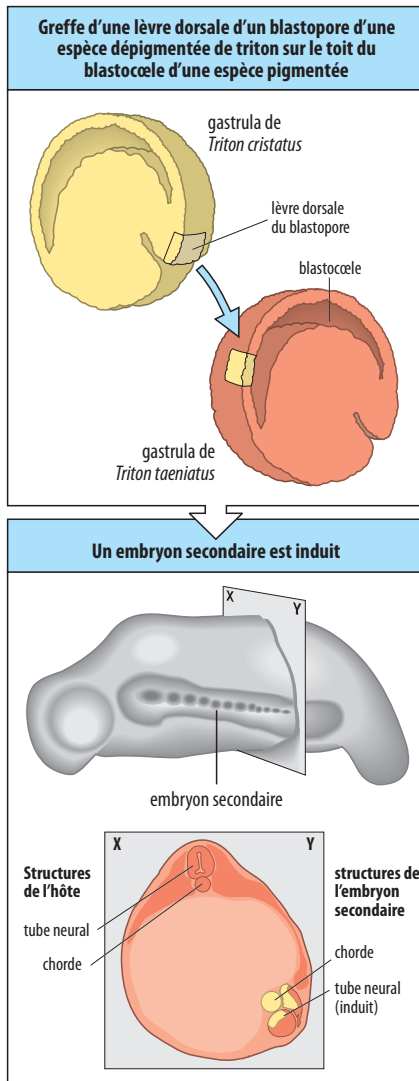


Fig. 1.9 Démonstration spectaculaire de Spemann et Mangold de l'induction d'un nouvel axe corporel par la région organisatrice chez la gastrula d'amphibien. Un fragment de tissu (en jaune) prélevé à la lèvre dorsale du blastopore d'un triton (*Triton cristatus*) au stade gastrula est greffé sur la face opposée de la gastrula d'une autre espèce, pigmentée, (*Triton taeniatus*, en rose). Le tissu greffé induit un nouvel axe corporel avec un tube neural et des somites. Le greffon de tissu non pigmenté forme, au nouveau site, une chorde (voir partie inférieure de la figure) mais la majeure partie du tube neural et les autres structures du nouvel axe ont été induites à partir du tissu pigmenté de l'hôte. La région organisatrice découverte par Spemann et Mangold est nommée l'organisateur de Spemann.

les deux blastomères plutôt qu'en en détruisant un, tout en le laissant attaché. Ceci montra la capacité générale des embryons de vertébrés à la régulation, c'est-à-dire rétablir un développement normal, même après ablation ou réarrangement de parties lors du développement précoce. Le fondement de ce phénomène est expliqué plus loin dans ce chapitre. L'ampleur des capacités de régulation des embryons diffère selon les espèces et de nombreux exemples de régulation seront présentés tout au long de cet ouvrage. L'existence de la régulation ne signifie cependant pas que la distribution inégale de déterminants conduisant à deux cellules filles différentes est négligeable lors du développement. Mais Weismann avait tort sur un point capital : ces déterminants sont cytoplasmiques et non nucléaires. De nombreux exemples de protéines et ARN dont l'importance est cruciale au cours du développement en tant que **déterminants cytoplasmiques** seront décrits.

1.4 La découverte de l'induction montra qu'un groupe de cellules pouvait déterminer le développement des cellules voisines

La régulation possible au sein de l'embryon implique une communication et interaction entre les cellules, mais l'importance centrale des **interactions cellule-cellule** dans le développement embryonnaire ne fut réellement établie qu'avec la découverte du phénomène d'**induction**. Celle-ci survient quand une cellule ou un tissu dirige le développement d'une cellule ou d'un autre tissu voisin.

La preuve spectaculaire de l'importance de l'induction et des autres interactions cellule-cellule dans le développement fut fournie en 1924 quand Hans Spemann et son assistante Hilde Mangold menèrent l'expérience désormais célèbre de greffe sur des embryons d'amphibien. Ils montrèrent qu'un second embryon complet pouvait être induit en greffant une petite région d'un jeune embryon de triton chez un autre embryon de même âge (Fig. 1.9). Le tissu greffé fut prélevé sur la lèvre dorsale du **blastopore**, invagination en forme de fente apparaissant sur la face dorsale de l'embryon d'amphibien, là où commence la gastrulation (Encart 1A). Puisque cette petite région semblait finalement responsable du contrôle de l'organisation d'un embryon complet, ils l'appelèrent organisateur ; elle est maintenant connue sous le nom d'**organisateur de Spemann-Mangold** ou simplement **organisateur de Spemann**. Spemann reçut en 1935, pour cette découverte, le Prix Nobel de Médecine ou Physiologie, le premier attribué à des recherches en embryologie. Malheureusement Hilde Mangold, décédée dans un accident, ne put être associée à ces honneurs.

1.5 La biologie du développement émergea de l'union de la génétique et de l'embryologie

La redécouverte des lois de Mendel en 1900, coïncida avec un engouement pour les mécanismes de l'hérédité davantage en lien avec les questions d'évolution que celles concernant l'embryologie. La génétique était considérée comme l'étude de la transmission des caractères héréditaires d'une génération à l'autre, alors que l'embryologie étudiait comment un organisme donné se développait et en particulier comment les cellules d'un jeune embryon devenaient différentes les unes des autres. À cet égard, la génétique semblait sans rapport avec le développement.

En ce premier quart du XX^e siècle, T.H. Morgan apportait de solides bases conceptuelles et expérimentales à la génétique naissante. Morgan choisit la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster* comme modèle expérimental. Remarquant une drosophile aux yeux blancs au lieu des yeux rouges habituels, il montra grâce à des croisements méticuleux, que l'héritage de ce caractère mutant était lié au sexe de la drosophile. Il trouva trois autres caractères liés au sexe et établit qu'ils étaient déterminés par trois *loci* distincts occupant des positions différentes sur le même chromosome, le chromosome X de la drosophile. Les « facteurs » héréditaires plutôt abstraits de Mendel devenaient réels. Bien qu'embryologiste à l'origine, Morgan influença peu la compréhension du développement en termes de génétique et il fallut attendre que la nature des gènes fût mieux comprise.

Un concept important dans la compréhension de la manière dont les gènes influencent les traits physiques et physiologiques repose sur la distinction entre **génotype** et **phénotype**. Le botaniste danois Wilhelm Johannsen a été le premier à

le proposer en 1909. Le bagage génétique d'un organisme, l'information génétique qu'il hérite de ses parents, est le génotype. L'apparence visible d'un organisme, sa structure interne et sa biochimie forment le phénotype. Le génotype contrôle bien sûr le développement, mais les facteurs environnementaux influencent le phénotype en interagissant avec le génotype. Malgré un génotype identique, de vrais jumeaux peuvent au cours de la croissance développer des différences importantes dans leur phénotype (Fig. 1.10), et celles-ci tendent à devenir plus évidentes avec l'âge.

Après les découvertes de Morgan en génétique, le problème du développement put alors être posé en termes de relations entre le génotype et le phénotype : comment le bagage génétique se traduit ou est exprimé au cours du développement pour donner naissance à un organisme fonctionnel. Mais l'union de la génétique et de l'embryologie a été lente et complexe. Le tournant décisif est apparu dans les années 1940 avec la découverte de l'ADN constituant les gènes et codant les protéines. Comme il était déjà évident que les propriétés d'une cellule sont déterminées par les protéines qu'elle contient, on put enfin évaluer le rôle fondamental des gènes dans le développement. En contrôlant quelles étaient les protéines synthétisées dans une cellule, les gènes pouvaient contrôler les changements apparaissant au cours du développement, dans leurs propriétés et leur comportement. La découverte de certains gènes codant des protéines qui contrôlent l'activité d'autres gènes fut une autre avancée fondamentale dans les années 1960.

1.6 Le développement est étudié avant tout au travers d'organismes modèles

Bien que l'embryologie de nombreuses espèces ait été étudiée à un moment ou un autre, la connaissance des mécanismes du développement est fondée sur un nombre relativement limité d'organismes. Considérés comme des « modèles » pour la compréhension des processus impliqués, ils sont souvent appelés **organismes modèles**. Les oursins et les amphibiens ont été les principaux animaux utilisés pour les investigations expérimentales en raison de la facilité d'obtention de leurs embryons et, pour les amphibiens, de la facilité des manipulations, même à des stades plutôt tardifs. Les principaux modèles vertébrés actuellement étudiés sont le crapaud *Xenopus laevis*, la souris *Mus musculus*, le poulet *Gallus gallus* et le poisson-zèbre *Danio rerio*. Parmi les invertébrés, l'attention s'est concentrée sur la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster* et le nématode *Caenorhabditis elegans*, en raison de la quantité de connaissances sur leur génétique de développement et de la facilité de leur transformation génétique. Deux prix Nobel ont été attribués pour récompenser les découvertes faites, respectivement, sur le développement de la drosophile et du nématode. Les méthodes modernes d'analyse génétique ont aussi permis un regain d'intérêt pour l'oursin *Strongylocentrotus purpuratus*. En biologie du développement végétal, *Arabidopsis thaliana* est le principal organisme modèle. Les cycles de vie et les détails généraux sur ces organismes sont fournis plus loin dans les chapitres correspondants. La figure 1.11 présente les relations de ces organismes en termes d'évolution.

Les raisons de ces choix sont en partie liées à la facilité de l'étude et de l'intérêt biologique, et en partie historiques : quand un certain nombre de recherches a été réalisé sur une espèce, il est plus rentable de continuer son étude plutôt que de recommencer depuis le début avec une autre espèce. En tant que modèle de développement chaque espèce a ses avantages et inconvénients. L'embryon de poulet, par exemple, a longtemps été étudié comme modèle de développement de vertébré car les zygotes sont faciles à obtenir et les embryons résistent très bien aux manipulations de microchirurgie expérimentale. Un inconvénient a été que jusqu'à récemment on connaissait peu de chose sur la génétique du développement du poulet. Par contre les connaissances sont nombreuses sur la génétique de la souris, bien que celle-ci soit à certains égards plus difficile à étudier, le développement se déroulant normalement entièrement au sein de la mère. Il est toutefois possible de féconder les ovules de la souris *in vitro*, de les laisser se développer un court temps en dehors de l'utérus tout en les observant, avant de réimplanter les jeunes embryons pour qu'ils achèvent leur développement. De nombreuses mutations liées au développement ont été identifiées chez la souris qui peut aussi être transformée génétiquement par les techniques de **transgénèse** permettant d'introduire, d'inactiver ou de modifier des gènes. C'est également le meilleur modèle expérimental disponible pour l'étude du développement des mammifères. Le



Fig. 1.10 Différence entre génotype et phénotype. Ces vrais jumeaux, issus de la scission du zygote au moment du développement, ont le même génotype. Leur apparence légèrement différente résulte de facteurs non génétiques, telles que des influences environnementales.

Photographie aimablement communiquée par Josè et Jaime Pascual.



Informations supplémentaires concernant les Ascidies

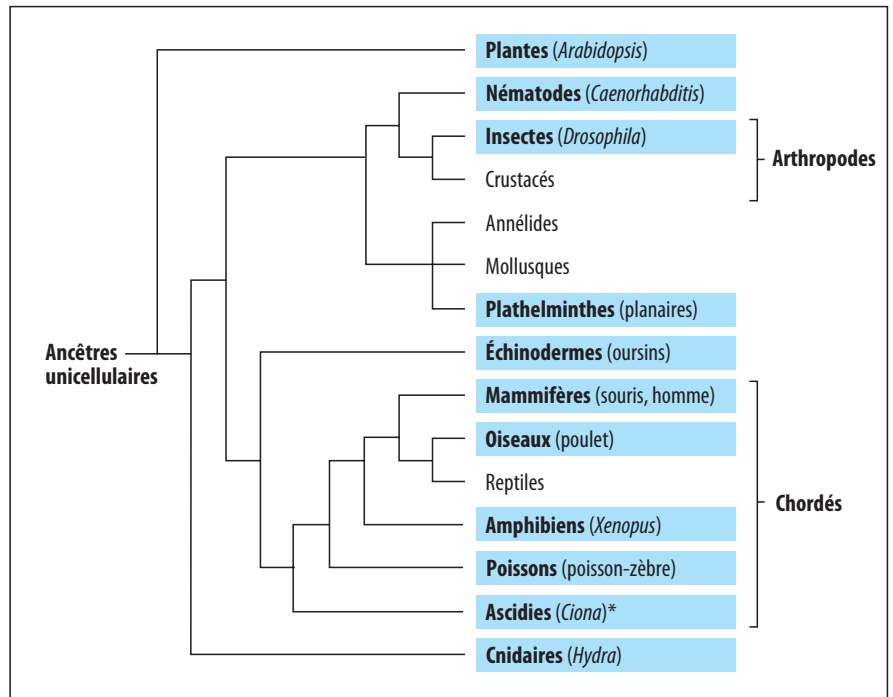


Fig. 1.11 Arbre phylogénétique situant l'emplacement des principaux organismes modèles de développement. Les organismes présentés dans cet ouvrage sont surlignés en bleu. *Le développement des ascidies est décrit en ligne.

poisson-zèbre a été rajouté plus récemment à la liste des organismes modèles pour les vertébrés ; sa reproduction à grande échelle est facile, ses embryons sont transparents si bien que les divisions cellulaires et les mouvements tissulaires peuvent être suivis *de visu*, et son potentiel d'investigations génétiques est immense.

Comprendre comment les gènes contrôlent le développement embryonnaire est un des buts essentiels de la biologie du développement, et pour ce faire il est nécessaire d'identifier tout d'abord, parmi plusieurs milliers de gènes contenus dans l'organisme, ceux qui sont impliqués de façon cruciale et spécifique dans le contrôle du développement. Cette tâche peut être abordée de multiples façons en fonction de l'organisme étudié, mais le point de départ commun est d'identifier les mutations génétiques altérant le développement de façon spécifique et informative, comme décrit dans la section suivante. Les techniques d'identification de ces gènes de développement, de détection et de manipulation de leur expression dans l'organisme sont décrites tout au long de cet ouvrage, avec les techniques de manipulation des gènes eux-mêmes.

Comme cela vient d'être dit, certains des organismes modèles sont plus aptes à l'analyse génétique conventionnelle que d'autres. Malgré son importance en biologie du développement, la génétique conventionnelle a été peu étudiée chez *X. laevis*, qui a l'inconvénient d'être **tétraploïde** (ses cellules somatiques ont quatre exemplaires de chaque chromosome, alors que les cellules des organismes diploïdes comme l'homme et la souris n'en ont que deux) et une longue période d'élevage avec un à deux ans pour atteindre la maturité sexuelle. Les techniques de la génétique moderne et de la bioinformatique ont cependant permis d'identifier de nombreux gènes de développement chez *X. laevis* par la comparaison directe de séquences d'ADN avec des gènes connus chez la drosophile et la souris. Le crapaud *Xenopus tropicalis*, très proche, est une espèce plus intéressante pour l'analyse génétique, étant diploïde et pouvant aussi être manipulé génétiquement pour donner des organismes transgéniques.

L'information héréditaire d'un organisme donné, comprenant l'ensemble de ses gènes, dont les séquences non codantes de l'ADN, est appelée **génom**. Chez les espèces diploïdes à reproduction sexuée, chaque cellule somatique contient dans ses chromosomes deux copies complètes du génome, l'une héritée du père, l'autre de la mère. Les séquences du génome sont disponibles pour chacun des organismes modèles, certaines plus complètes que d'autres. Chez le poisson-zèbre, une

duplication du génome s'étant produite lors de son histoire évolutive, fait qu'il y a des duplicatas d'au moins 2 900 gènes sur les 20 000 estimés dans son génome, codant des protéines. Le génome du poisson-zèbre contient ainsi un total de plus de 26 000 gènes codant des protéines, alors que celui de la souris n'en contient que 22 000. La possession des séquences d'ADN complètes du génome des organismes modèles aide considérablement à l'identification des gènes du développement et d'autres séquences d'ADN importantes pour le développement.

En général, quand un gène du développement important a été identifié chez une espèce, il s'avère très instructif de regarder si un gène correspondant est présent et intervient dans les capacités de développement chez une autre espèce. De tels gènes sont souvent identifiés par un degré de similarité suffisant dans la séquence oligonucléotidique, indiquant qu'ils descendent d'un gène ancestral commun et sont qualifiés de **gènes homologues**. Comme cela sera abordé Chapitre 5, cette démarche a permis d'identifier une classe de gènes de vertébrés jusque-là insoupçonnée, contrôlant le patron régulier de la segmentation depuis la tête jusqu'à la queue, qui apparaît à des positions différentes chez les différents types de vertébrés. Ces gènes ont été identifiés par leur **homologie** avec des gènes qui déterminent l'identité des différents segments du corps de la drosophile (décrit Chapitre 2).

1.7 Les premiers gènes du développement ont été identifiés grâce à des mutations spontanées

La plupart des espèces traitées dans cet ouvrage sont des espèces diploïdes à reproduction sexuée : leurs cellules somatiques contiennent deux copies de chacun des gènes, exceptés ceux portés par les chromosomes sexuels. Chez une espèce diploïde, une copie, ou **allèle**, de chaque gène est fournie par le parent mâle, l'autre par le parent femelle. Dans la population, de nombreux gènes présentent plusieurs allèles distincts, ce qui conduit aux phénotypes variés qui apparaissent chez toute espèce à reproduction sexuée. Cependant, une mutation peut parfois apparaître de façon spontanée sur un gène et se traduire par un changement évident, souvent délétère, sur le phénotype de l'organisme.

De nombreux gènes affectant le développement ont été identifiés grâce à des mutations spontanées qui perturbent leur fonction et induisent un phénotype anormal. Les mutations sont généralement classées selon qu'elles sont dominantes ou récessives (Fig. 1.12). Présentes sur un seul allèle d'une paire, les mutations **dominantes** et **semi-dominantes** produisent un phénotype distinct, c'est-à-dire qu'elles ont un effet à l'état **hétérozygote**. Au contraire, les mutations récessives modifient le phénotype uniquement quand les deux allèles sont mutés ; cet état est nommé **homozygote**. Dans le cas de mutations récessives, la fonction du gène

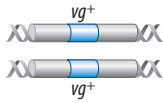

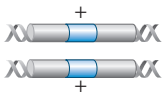

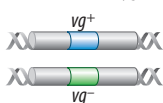
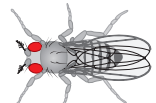
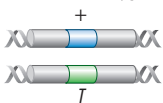

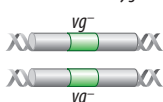

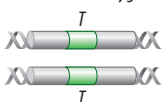

Mutation récessive (par exemple <i>vestigial</i>)		Mutation semi-dominante (par exemple <i>brachyury</i>)	
Génotype	Phénotype	Génotype	Phénotype
type sauvage  vg^+	normal 	type sauvage  $+$	normal 
mutation hétérozygote  vg^+ vg^-	normal 	mutation hétérozygote  $+$ T	queue courte 
mutation homozygote  vg^-	ailes vestigiales 	mutation homozygote  T	embryon létal 

Fig. 1.12 Types de mutations. À gauche : une mutation est récessive quand elle a un effet uniquement à l'état homozygote, c'est-à-dire quand les deux copies du gène portent la mutation. La mutation *vestigial* (*vg*) chez la drosophile conduit à une absence d'ailes à l'état homozygote. Le signe plus (+) indique un allèle « normal » (type sauvage), et le moins (-) indique l'allèle récessif. À droite : au contraire, une mutation dominante ou semi-dominante produit un effet sur le phénotype à l'état hétérozygote, c'est-à-dire quand seulement une copie des deux gènes porte la mutation. La mutation *brachyury* chez la souris a un effet évident mais non létal à l'état hétérozygote, mais létal à l'état homozygote. *T* indique l'allèle muté dominant du gène *brachyury*.

sauvage est suffisante pour produire un phénotype normal chez les hétérozygotes, alors que dans le cas de mutations dominantes ou semi-dominantes l'effet de l'allèle muté empêche complètement ou partiellement celui du gène sauvage chez l'hétérozygote.

En général, les mutations dominantes sont plus évidentes, en particulier si les modifications phénotypiques portent sur la morphologie générale ou la couleur, et à condition qu'elles ne soient pas à l'origine de la mort précoce de l'embryon à l'état hétérozygote. Les vraies mutations dominantes sont rares. Cependant, si un seul allèle fonctionnel n'est pas suffisant pour produire la fonction complète d'un gène, un mutant hétérozygote aura un phénotype anormal. Un exemple est fourni par la souris porteuse d'une copie de l'allèle mutant du gène *brachyury* désigné par *T*. Ces souris hétérozygotes ($T/+$) ont une queue courte. En raison de ce phénotype, le gène affecté chez les mutants a été appelé *brachyury* (du grec *brachy* court et *oura* queue). Quand la mutation est homozygote (T/T), l'effet est plus important et les embryons meurent à un stade précoce, avec des corps très petits, indiquant que le gène *brachyury* est nécessaire au développement normal de l'embryon (Fig. 1.13). Quand les études d'élevage ont confirmé qu'un seul gène était impliqué, les techniques de cartographie génique ont pu localiser la mutation sur un site d'un chromosome particulier. Il fut alors observé que l'allèle *T* correspondait à une délétion du gène *brachyury*.

L'identification de gènes affectés par des mutations récessives est plus laborieuse, puisque l'hétérozygote a un phénotype identique à l'organisme normal sauvage, et qu'un programme d'élevage bien élaboré est nécessaire pour obtenir des homozygotes. Chez les mammifères, l'identification des mutations récessives liées au développement, potentiellement létales, nécessite une observation et une analyse soigneuses, puisque la mort *in utero* des homozygotes peut passer inaperçue.

De nombreuses mutations chez les invertébrés ont été identifiées comme des **mutations conditionnelles**. Les effets de ces mutations ne sont visibles que si l'animal est maintenu dans des conditions particulières, le plus souvent à une température plus élevée, la mutation étant alors nommée **mutation sensible à la température**. À la température ambiante ordinaire les animaux sont normaux. La sensibilité à la température résulte habituellement du codage de protéines mutantes capables de se replier en une structure fonctionnelle à température normale, mais devenant moins stable à température plus élevée.

Des critères très rigoureux doivent être appliqués pour identifier les mutations affectant un processus concernant purement le développement et non des fonctions vitales comme les fonctions de « ménage » sans lesquelles l'organisme ne peut survivre. Un critère simple pour une mutation liée au développement est qu'elle conduit à la mort de l'embryon, mais les mutations sur des gènes impliqués dans ces fonctions

Fig. 1.13 Génétique de la mutation semi-dominante *T*, qui invalide le gène *brachyury* chez la souris. Un mâle hétérozygote porteur de la mutation *T* a seulement une queue plus courte. Croisé avec une femelle normale homozygote, de type sauvage avec un gène *brachyury* ($+/+$), certains des descendants seront aussi hétérozygotes avec une queue courte. Le croisement de deux hétérozygotes donnera certains descendants homozygotes pour la mutation (T/T), entraînant une anomalie de développement sévère et létale avec une absence de développement du mésoderme postérieur.

