Document téléchargeable sur le site
https://www.svt-tanguy-jean.com/

RÉGION ACADÉMIQUE HAUTS-DE-FRANCE
MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE
Région Hauts-de-France
Valentine Labbé

Lycée Valentine LABBÉ
41 rue Paul DOUMER – BP 20226
59563 LA MADELEINE CEDEX
CLASSE PRÉPARATOIRE TB
(Technologie & Biologie)

ENSEIGNEMENT DE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE (SVT)
°° SCIENCES DE LA VIE °°

Partie 3. Reproduction des individus et pérennité des populations
>> Cours <<

Chapitre 17

Le développement embryonnaire animal

centré sur l'exemple des Amphibiens

Objectifs : extraits du programme

Connaissances clefs à construire	Commentaires, capacités exigibles
3.3 Développement embryonnaire des animaux	L'étude du développement s'effectue sur des organismes modèles. Les étapes du développement sont étudiées sur un amphibien en se limitant au développement embryonnaire. L'étude du contrôle peut se référer à d'autres modèles.
3.3.1 Développement embryonnaire et acquisition du plan d'organisation Le développement embryonnaire animal se déroule suivant plusieurs étapes continues (segmentation, gastrulation, organogenèse) et permet la mise en place d'un plan d'organisation (larvaire ou juvénile). Dans ses grands traits, cette succession est commune, en particulier chez les vertébrés.	- décrire les étapes du développement embryonnaire d'un amphibien pour argumenter la mise en place progressive du plan d'organisation (acquisition du caractère pluricellulaire, symétrie et polarité, feuillets…) jusqu'au stade bourgeon caudal ; *Aucune mémorisation d'exemples complémentaires n'est exigée.*
Différents mécanismes cellulaires interviennent qui permettent d'expliquer la multiplication des cellules (mitoses), la mobilité des cellules et des ensembles de cellules. L'organogenèse repose sur la différenciation des tissus et des cellules.	- lier les grands types de phénomènes constatés aux mécanismes qui les permettent (divisions cellulaires, adhérence intercellulaire, intervention du cytosquelette…) ; - présenter un exemple de différenciation cellulaire, ainsi que les évènements génétiques associés (exemple préconisé : la différenciation du myocyte squelettique) ; - transposer le modèle établi à d'autres cas de différenciation cellulaire à partir de documents ; **Limite** : un exemple pour chaque grand mécanisme. **Liens** : 1.1 [chapitre 1 sur la cellule eucaryote], 1.2 [chapitre 2 sur les membranes], 1.5 [chapitre 5 sur le cycle cellulaire]
3.3.2 Contrôle du développement embryonnaire Des cellules issues par mitose du zygote, donc avec un même génome, se différencient progressivement en fonction de leur position, ce qui aboutit à la formation de territoires, d'organes, de tissus spécialisés occupant une place spécifique dans le plan d'organisation. Cette évolution est contrôlée dans l'espace et dans le temps par des échanges d'informations reposant sur des communications inter et intracellulaires. Des cascades d'induction spécifient et modulent progressivement la différenciation des cellules et des territoires, modifient les caractéristiques de leurs réponses aux signaux (compétence) et spécifient de proche en proche leur devenir. *In fine*, ces systèmes d'information interagissent avec des réseaux de gènes, conservés dans l'évolution, dont l'expression est contrôlée par des facteurs de transcription et qui orchestrent le développement embryonnaire.	- exploiter des données permettant d'établir un système de régulation, le principe des méthodes étant fourni (Knock-out de gènes, utilisation de gènes rapporteurs, hybridations in situ…) ; - présenter un exemple d'induction embryonnaire en s'appuyant sur un nombre limité de résultats expérimentaux ; - identifier et définir les cellules inductrices et compétentes ; - expliquer la relation entre induction, compétence et jeu du ou des signaux inducteurs ; - définir et présenter les gènes de développement à partir de l'exemple des gènes homéotiques ; - plus globalement, présenter un modèle de lien entre les phénomènes (induction, compétences), les signaux en jeu et l'évolution progressive des cellules au cours du développement embryonnaire ; **Lien** : 2.3 [chapitre 10 sur la circulation animale]
Dans les grandes lignes, ces modèles d'interaction se retrouvent, non seulement chez tous les animaux, mais aussi chez les plantes.	**Lien** : 3.4. [chapitre 18 sur le développement post-embryonnaire végétal]

Introduction

On appelle **développement** ou **ontogenèse** ***l'ensemble des phénomènes permettant d'assurer la transformation d'un zygote en organisme adulte capable de se reproduire*** (encadré A). Les Amphibiens sont caractérisés par un **développement post-embryonnaire indirect** mais *seul le* ***développement embryonnaire*** *est au programme* : la **métamorphose** et la **croissance** sont renvoyés à un niveau d'études ultérieur.

Les **Amphibiens** [Amphibia ou Lissamphibia] constituent une ***classe d'organismes Tétrapodes dont le développement a lieu (quasi-systématiquement) en milieu aquatique***. L'essentiel des **Amphibiens** est groupé dans l'ensemble des **Batraciens** qui comprend **deux sous-classes** : les **Anoures** [Anura] ***dépourvus de queue*** (Grenouilles, Crapauds) et les **Urodèles** ***avec une queue*** [Urodela]. Pour des **raisons historiques** mais aussi à cause de leur **facilité d'élevage**, les Amphibiens sont un **modèle d'étude** important du développement animal (encadré B).

Comment s'effectue le développement embryonnaire chez les Amphibiens ?

Sites Internet intéressants à consulter pour ce chapitre :

- **Site « Biologie et Multimédia » de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris 6 (travail de Michel DELARUE, 2004)** :
  http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/xenope1/ [Page de sommaire]
  Nombreux clichés, nombreux schémas, animations…
- **Site « Biologie et Multimédia » de l'Université Pierre et Marie Curie, Paris 6 (version plus ancienne, travail de C. AIMAR, 2000-2001)** :
  http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/PetitBuffon/amphibien/developpement/dev0.html
  [Page de sommaire : *lien vers des clichés légendés*]
- **Vidéo *Youtube* 2008 (développement embryonnaire en accéléré : de l'œuf au têtard), 1 min 27 s, © Cytographics, J. & J. PICKETT-HEAPS** :
  https://www.youtube.com/watch?v=aZkLc5RMfGg
- **Vidéo *Youtube* 2003 « De l'œuf à la Grenouille », UPMC, Paris 6, CNRS, Service du Film scientifique, 26 min 47 s (travail collectif)** :
  https://www.youtube.com/watch?v=1NAt-OOSuKY
  Vraiment très clair, images réelles, clichés, animations, schémas… film complet !

Encadré A — Le vocabulaire du développement animal (important !)

Le vocabulaire fondamental

Notions de développement embryonnaire (DE) et développement post-embryonnaire (DPE)

➢ Le **développement** (figure a) est le ***processus par lequel se construit un individu adulte (= apte à se reproduire) à partir du zygote, cellule issue de la fécondation***. Chez les **Métazoaires**, on distingue classiquement deux parties :

- Le **développement embryonnaire (= embryogenèse)** qui va ***de la cellule-œuf à l'éclosion (espèces ovipares) ou à la parturition (espèces vivipares)***. L'organisme en cours d'édification s'appelle alors un **embryon**.

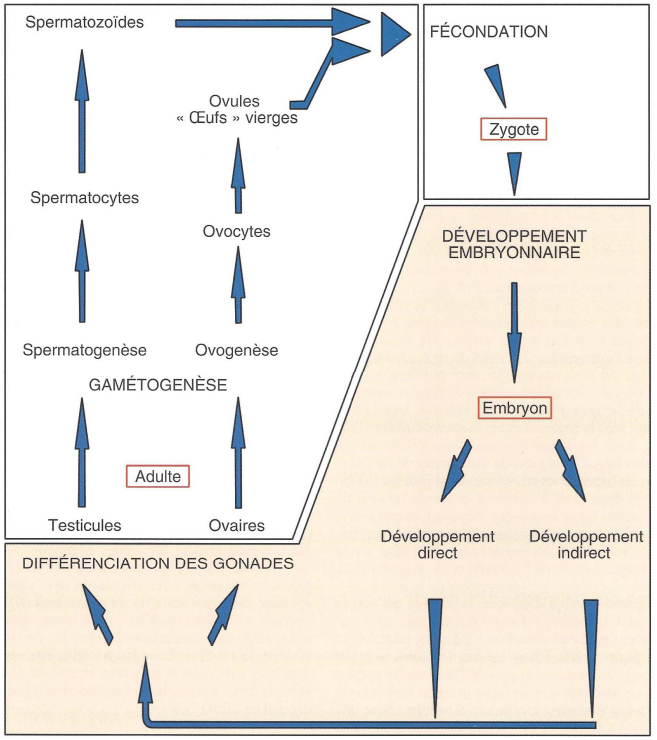
  Attention, pour le **développement humain**, les médecins adoptent une **autre définition** (ils sont pénibles… ☺) : lors de la **grossesse**, on parle d'**embryon** pour les *trois premiers mois de grossesse* et de **fœtus** ensuite. Ce type de distinction est aussi parfois **retenu par les vétérinaires** (ils sont pénibles aussi ☺).
- Le **développement post-embryonnaire** qui va ***de l'organisme après éclosion ou parturition jusqu'à l'individu adulte, apte à se reproduire***.

Notions de développement post-embryonnaire (DPE) direct et indirect

➢ On dit que le **développement post-embryonnaire** est **direct** ***lorsque l'organisme issu de l'éclosion ou de la parturition possède déjà une organisation proche de l'adulte et qu'il lui reste juste à grandir et à acquérir la maturité fonctionnelle des organes sexuels***. L'organisme s'appelle alors un **jeune** et ***ce développement post-embryonnaire*** peut être appelé **croissance**. C'est le cas chez les **Mammifères** par exemple.

➢ On dit que le **développement post-embryonnaire** est **indirect** lorsque ***l'organisme issu de l'éclosion ou de la parturition présente une organisation notoirement différente de l'adulte et que cette organisation sera modifiée par des remaniements plus ou moins abrupts*** ; cette ***période de transformations*** s'appelle **métamorphose**. L'organisme (depuis l'éclosion jusqu'à la dernière étape de la métamorphose) s'appelle une **larve** ; on peut donc aussi parler de **développement larvaire**. C'est le **cas des Amphibiens**.

*NB Chez les Amphibiens, la métamorphose aboutit à un **jeune** ou **juvénile** qui doit encore subir une **croissance** accompagnée d'un **développement des organes sexuels** avant d'être un adulte capable de se reproduire.*



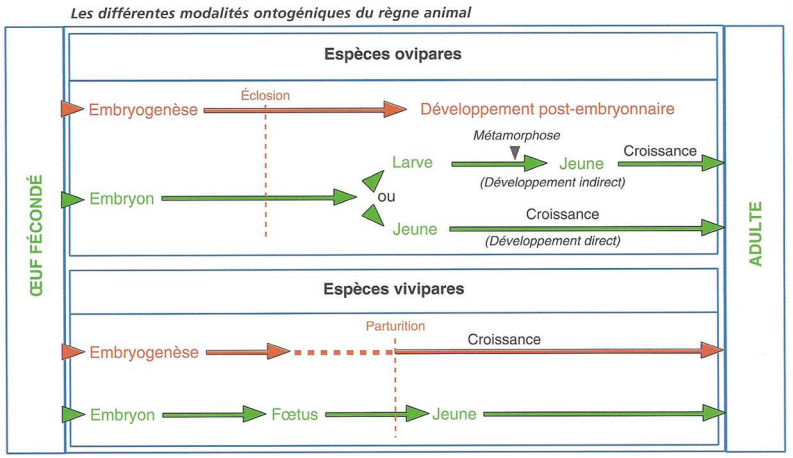


FIGURE a. Place du développement dans le cycle vital des Métazoaires.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Les principales étapes de l'embryogenèse (majeur !)

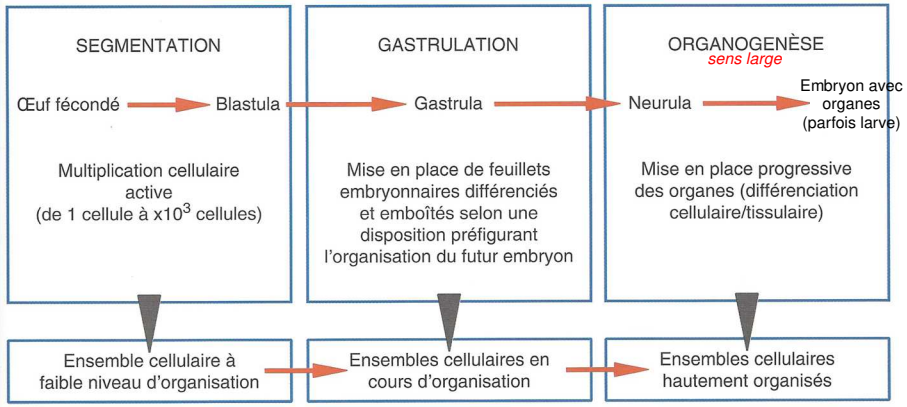


FIGURE b. Principales étapes de l'embryogenèse animale.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Les types d'œufs en fonction des réserves [*pour information*]

Types d'œufs	Quantité de vitellus	Répartition cytoplasmique	Taille	Exemple de taxons concernés
Alécithes	Pas de réserves	----------	± 100 μm	Mammifères aplacentaires et placentaires (Métathériens, Euthériens)
Oligolécithes	Réserves peu abondantes	Répartition relativement homogène	± 100 μm	Échinodermes, Procordés
Hétérolécithes	Réserves peu abondantes	Répartition inégale. Existence d'un gradient vitellin	± 1 mm	Amphibiens, Annélides
Centrolécithes	Réserves très abondantes	Masse vitelline regroupée au centre de l'œuf	± 1 mm	Insectes
Télolécithes	Réserves très abondantes	Distribution généralisée. Zone germinative réduite à l'état d'un disque en position polaire	± 1 cm	Mollusques Céphalopodes, Nombreux Poissons, Sauropsidés (Reptiles / Oiseaux), Mammifères ovipares (Protothériens)

FIGURE c. Diversité des œufs chez les Animaux.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Modalités de la segmentation et de la gastrulation selon les groupes [*pour information*]

PHYLA	TYPE DE SEGMENTATION	TYPE DE GASTRULATION
SPONGIAIRES	Totale radiaire égale ou inégale	Embolie, épibolie et immigration
CŒLENTÉRÉS (Cnidaires et Cténaires)	Totale radiaire égale ou inégale, cas rares de partielles superficielles	Immigration (polaire ou multipolaire), délamination, épibolie et embolie
NÉMATHELMINTHES	Totale rotationnelle presque égale	Embolie plus immigration ou épibolie
NÉMERTES	Totale égale spirale plus ou moins modifiée	Embolie plus immigration
PLATHELMINTHES	Totale inégale radiaire ou spirale plus ou moins modifiée	Epibolie et/ou embolie immigration, mouvements cellulaires peu clairs
ANNÉLIDES	Totale spirale, égale ou inégale, parfois perturbée par des mouvements secondaires	Epibolie et/ou embolie avec parfois immigration
MOLLUSQUES	Totale spirale inégale ou, chez les Céphalopodes, partielle et discoïdale	Embolie, épibolie et immigration
ARTHROPODES	Crustacés : totale radiaire, parfois spirale. et/ou partielle superficielle Insectes : totale ou partielle superficielle	Embolie et épibolie ou immigration Immigration et/ou embolie
ÉCHINODERMES	Totale radiaire égale ou inégale, parfois partielle superficielle	Embolie et immigration
TUNICIERS	totale bilatérale inégale	Embolie ou épibolie
VERTÉBRÉS	Totale radiaire chez les Amphibiens Partielle chez les Poissons, les Reptiles et les Oiseaux Totale rotationnelle chez les Mammifères	Embolie et épibolie Immigration

(d'après Dawydoff, 1928, modifié)

FIGURE d. Modalités de la segmentation et de la gastrulation selon les groupes chez les Animaux. D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Vocabulaire complémentaire en embryologie animale

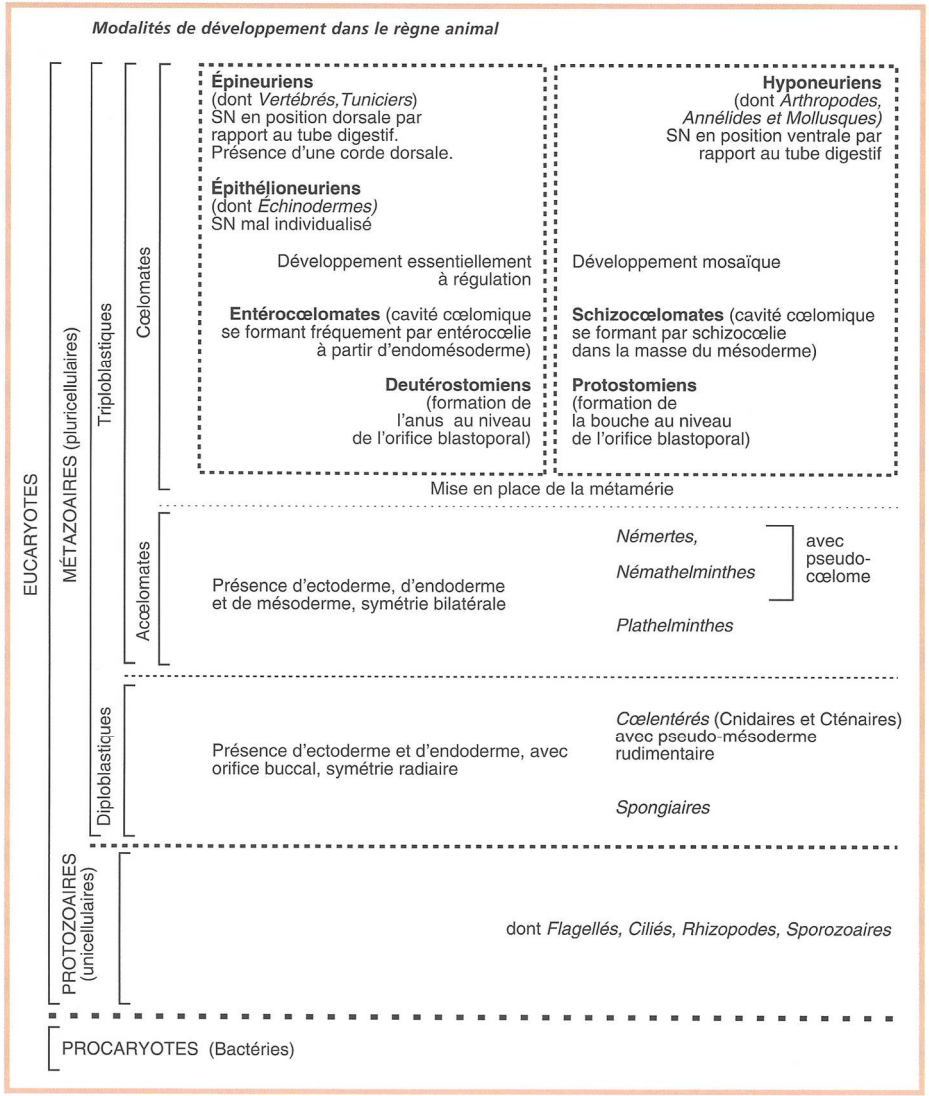
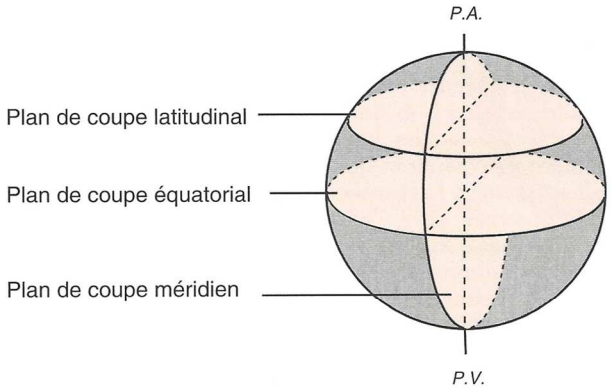


FIGURE e. Modalités de développement chez les Animaux.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Attention, ces modalités ne sont pas forcément le signe d'une parenté évolutive immédiate, malgré le poids qu'on a pu donner à ces éléments dans les classifications traditionnelles.

Types de coupes et axes de polarité en embryologie [Très important !]

1°) Par rapport à l'axe pôle animal - pôle végétatif



2°) Par rapport aux axes antéro-postérieur et dorso-ventral

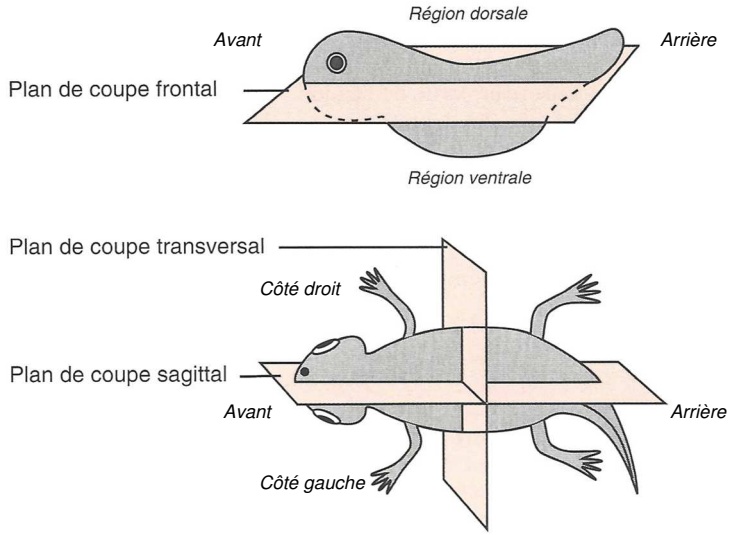


FIGURE f. Axes de polarité et coupes.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Encadré B Le modèle Amphibien en biologie du développement

Pourquoi le modèle amphibien ?

Différentes espèces d'amphibiens ont été largement étudiées dans le cadre des problématiques liées au développement embryonnaire et post-embryonnaire. Plusieurs caractéristiques du mode de vie des espèces choisies en font des bons modèles animaux :

- **un développement externe** permettant des observations et un suivi des processus morphologiques aisés
- la possibiltité pour certaines espèces de **provoquer l'ovulation** par l'injection d'hormones et de réaliser une fécondation externe *in vitro* ;
- **un grand nombre d'œufs** donc un matériel d'observation et d'expérience abondant ;
- un **temps de développement embryonnaire de quelques jours** permettant le suivi aisé de modifications expérimentales ;
- des **embryons** de **taille millimétrique** et donc **manipulables** (ablations, greffes, injections).

Plusieurs espèces sont utilisées :

- amphibiens **anoures** (absence de queue après la métamorphose) : grenouille (*Rana sp*), xénope (*Xenopus laevis*)
- amphibiens **urodèles** (persistance de la queue après la métamorphose) : pleurodèle (*Pleurodelus waltii*), triton (*Triturus sp*).

Parmi ces espèces, le xénope est actuellement un modèle très courrament utilisé pour la description des mécanismes moléculaires (communication intercellulaire, contrôle génétique, interactions cellulaires etc) des différents processus du développement.

D'après SEGARRA *et al. (2014)*

Cycle de vie des Amphibiens (ici le Xénope *Xenopus laevis*)

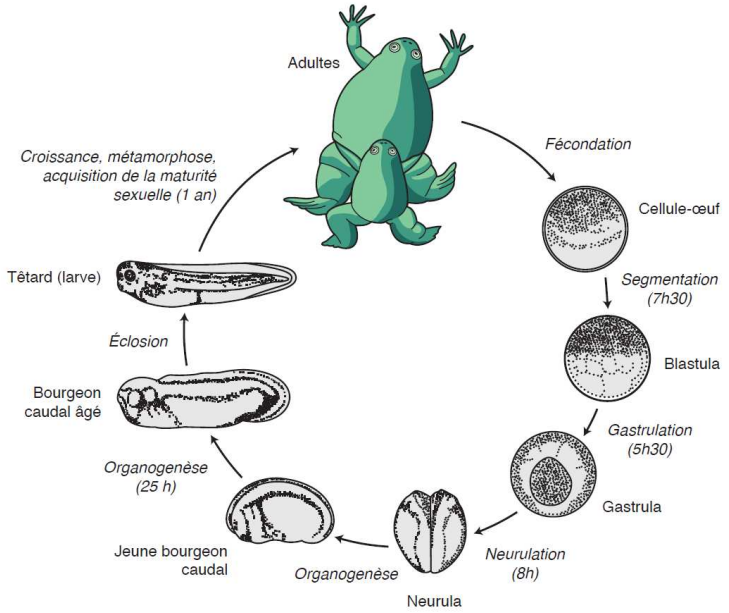


FIGURE a. Étapes du développement du Xénope.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Repères temporels dans le DE des Amphibiens

TABLEAU 1. Bornes temporelles des stades embryonnaires de trois espèces d'Amphibiens.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

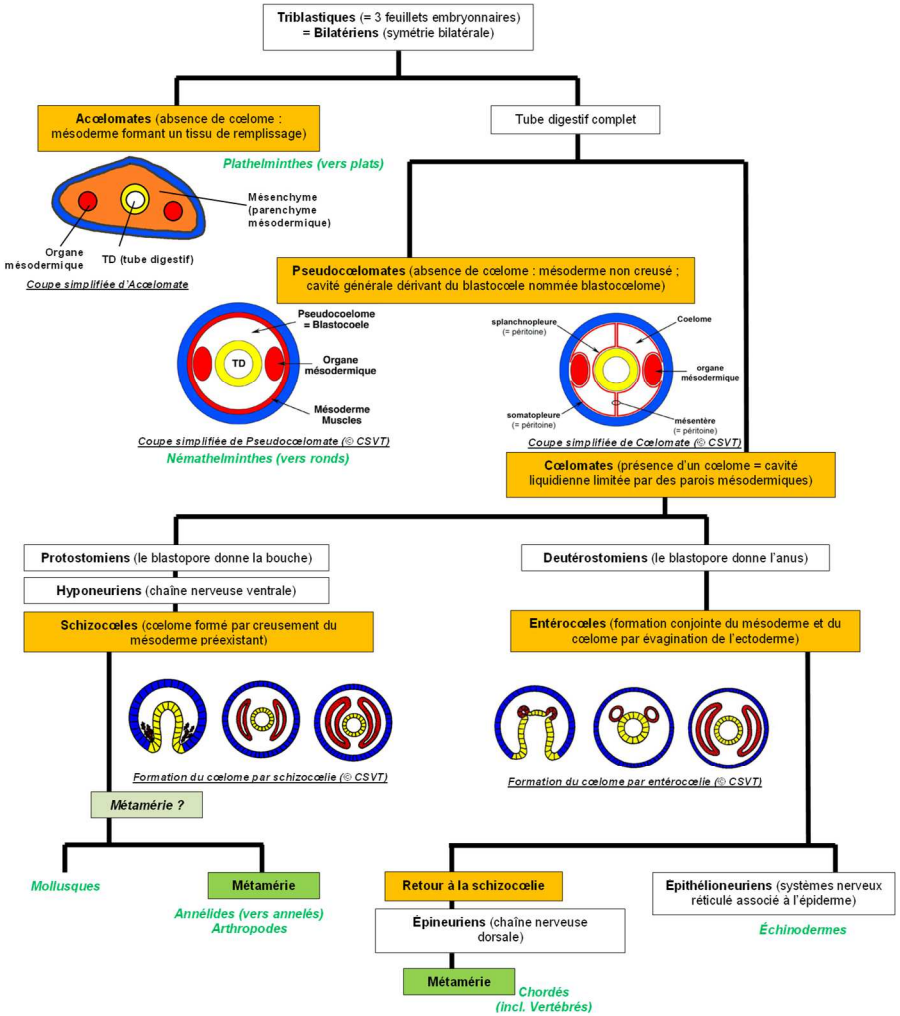
Chronologies comparatives de trois développements d'Amphibiens

Temps	*Rana pipiens* (18 °C)		*Pleurodeles waltl* (18 °C)		*Xenopus laevis* (22 °C)	
(heures)	Étapes	Stades	Étapes	Stades	Étapes	Stades
0	Fécondation	1	Fécondation	0	Fécondation	0
1	Rotation de symétrisation	2			Début de 1ère division	1
1,5					2 cellules	2
2,5					8 cellules	4
3,5	2 cellules	3				
4,5	4 cellules	4			Jeune blastula	7
5,5	8 cellules	5			Mi-blastula	8
6			2 cellules	1		
6,5	16 cellules	6				
7						
7,5	32 cellules	7	4 cellules	2		
9			8 cellules	3	Jeune gastrula	10
11			16 cellules	4b		
14			Jeune blastula	5		
15					Fin de gastrulation	13
16	Mi-blastula	8				
16,5					Début de neurulation	14
18,5					Gouttière neurale	16
21	Fin de segmentation	9			Tube neural	19
22			Mi-blastula	6		
26	Jeune gastrula	10				
27			Fin de segmentation	7	Jeune bourgeon caudal	24
31	Mi-gastrula	11	Jeune gastrula	8		
38,5			Mi-gastrula	9		
42	Fin de gastrulation	12			Battements cardiaques	33
50	Plaque neurale	13			Éclosion	36
56			Fin gastrulation	13		
62	Gouttière neurale	14				
63			Plaque neurale	14		
72	Tube neural	16				
80			Tube neural	21		
84	Jeune bourgeon caudal	17				
87			Jeune bourgeon caudal	22		
118	Battements cardiaques	19				
130			Battements cardiaques	28		
140	Éclosion	20				
264			Éclosion	34		

(d'après Shumway, 1940 ; Gallien et Durocher, 1957 ; Hausen and Riebesoll, 1991)

Encadré C — Classification traditionnelle des Métazoaires vs. classification phylogénétique

La classification traditionnelle (périmée !), une classification en partie basée sur le développement embryonnaire

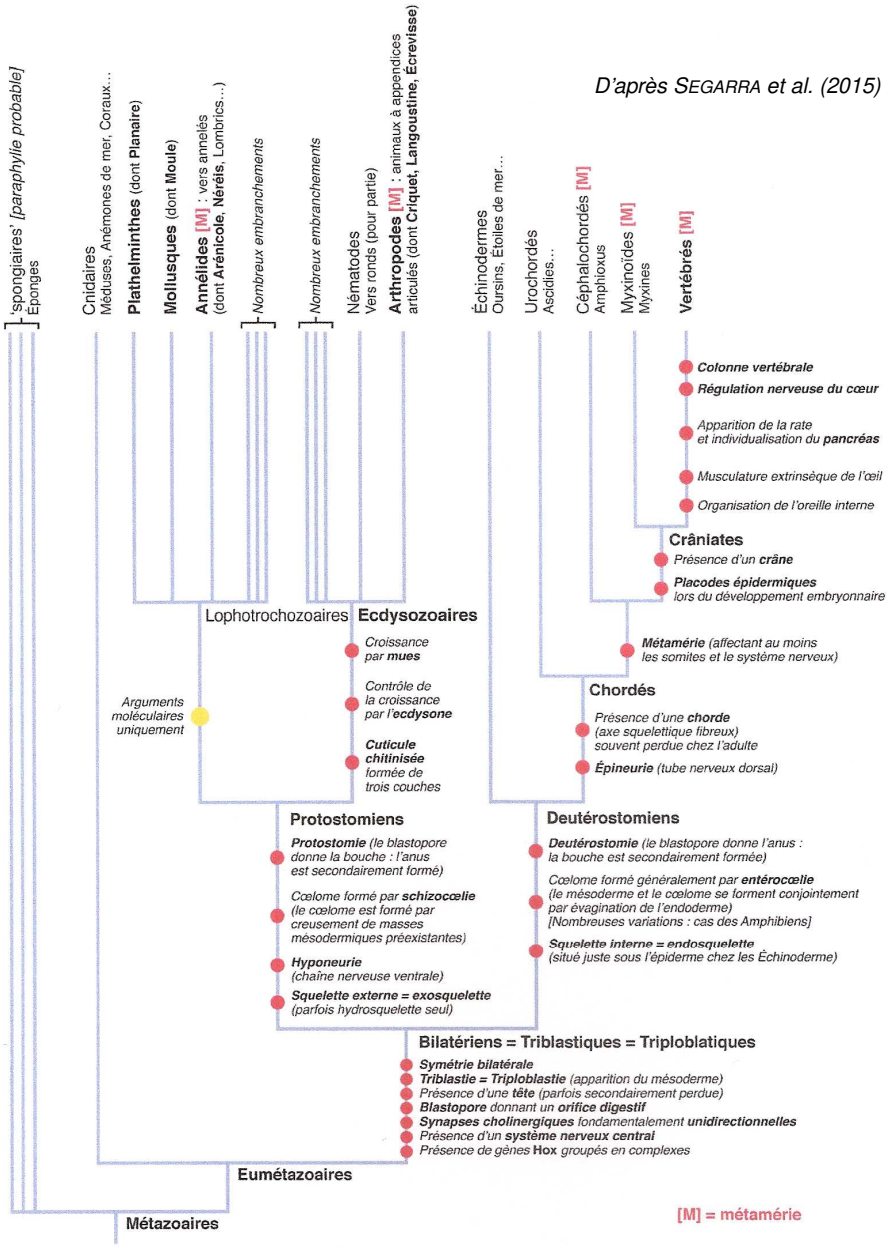


Grands plans d'organisation animaux chez les Triblastiques (notamment axés sur le cœlome) correspondant à la systématique *traditionnelle*.
***Cette terminologie peut continuer d'être employée sur le plan descriptif mais plus sur le plan systématique*.**

Cases jaunes : concerne le cœlome. Cases vertes : métamérie. En vert italiques : principaux embranchements (de la systématique traditionnelle).

Certaines illustrations d'après *CSVT*, sur Internet http://nico8386.free.fr/ (consultation 22 novembre 2011)

La classification phylogénétique



À connaître dans l'introduction et les encadrés initiaux

- Connaître la **position systématique des Amphibiens** sur le **cladogramme** des **Métazoaires** et des **Vertébrés**, et l'existence de deux groupes majeurs : **Anoures** et **Urodèles**.

  Utiliser par exemple le TPA10 sur la Souris (pour aller jusqu'aux Tétrapodes)
  + arbre phylogénétique simplifié des Métazoaires remis en page 2

- Connaître les notions de **développement embryonnaire (= embryogenèse)**, **développement post-embryonnaire direct** ou **indirect**, **métamorphose**, **croissance**, etc.
- Connaître les notions de : **embryon**, **larve**, **jeune** (= **juvénile**)…
- Savoir resituer le tout sur des **schémas simples** (encadré A, page 2 : figure a).
- Encadré A, page 3, figure b : connaître les trois grandes phases du DE : **segmentation**, **gastrulation**, **organogenèse**
- Savoir aussi que les **œufs des Amphibiens** sont **hétérolécithes** = ***répartition inégale des ressources nutritives*** (*cf.* **gradient vitellin** plus loin).

- Encadré A, page 4, figure f : **connaître** et **savoir reconnaître** impérativement :
  - **Les types de coupes en biologie animale**
  - **Les axes de polarité organisant les Bilatériens :**
    - **Axe antéropostérieur** (pôle antérieur / pôle postérieur)
    - **Axe dorso-ventral** (pôle dorsal / pôle ventral)
    - **Plan de symétrie bilatérale** (côté droit / côté gauche)

    Vous devez savoir orienter les objets
  - Connaître aussi la **polarité « pôle animal » / « pôle végétatif »** dans l'**œuf**

- Encadré B, page 5 :
  - Connaître le **cycle de vie des Amphibiens**
    - *Attention au mot « **organogenèse** » : au **sens large**, il inclut la **neurulation** (cela dépend des auteurs).*
  - Avoir une idée de quelques repères temporels dans les durées des processus embryogénétiques ?

- Travaux pratiques (TP 3.5.) :
  - ***Savoir décrire et exploiter les micrographies, les électronographies et les coupes réelles des différents stades au programme du développement embryonnaire des Amphibiens.***

IMPORTANT : vocabulaire descriptif des grands plans d'organisation animaux (notions en partie liées au développement) :

- Encadré A, page 4, figure e + encadré C : **connaître le vocabulaire des grands plans d'organisation animaux** (*car très utilisé en TP + cité comme mots-clefs dans le programme pour ce chapitre !*)
- Pour y voir plus clair : utilisez la figure « classification traditionnelle » de l'encadré C
- **Diblastiques** = **diploblastiques** : ***présence de deux feuillets embryonnaires*** (cas des Cnidaires notamment) // **Triblastiques** = **triploblastiques** : ***présence de trois feuillets embryonnaires (mis en place lors de la gastrulation)***.
- Connaître les notions suivantes :
  - Notion de **cœlome** = ***cavité liquidienne limitée par des parois mésodermiques qui se met en place aux stades précoces du développement embryonnaire et se différencie ensuite selon des modalités variées en fonction des groupes taxonomiques***.
  - '**cœlomates**' / '**pseudocœlomates**' / '**acœlomates**' : définitions page 5, groupes **périmés** (***l'ancêtre des Bilatériens possédait sans doute déjà le cœlome qui aurait été secondairement perdu de multiples fois***)
  - **Chez les 'cœlomates' : formation du cœlome possible par :**
    - **schizocœlie** (***creusement de mésoderme pré-existant***)
    - **entérocœlie** (***formation conjointe du mésoderme et du cœlome par évagination de l'ectoderme***)

*Notez que, si on suit ces grands plans d'organisation, **les Amphibiens (qui sont des Chordés) devraient être entérocœles… et pourtant ils sont schizocœles !** Cela montre bien, s'il en était besoin, les limites de ces notions et le fait que **le « principe de récapitulation » jadis formulé par HAECKEL est une blague**…*

  - **Protostomiens** (étym. « bouche en premier » : ***le blastopore donne la bouche***) vs. **Deutérostomiens** (étym. « bouche en deuxième » : ***le blastopore donne l'anus, la bouche est secondairement formée***).

*En systématique phylogénétique, **les Protostomiens ont été redéfinis de manière à inclure les ex-'acœlomates' et ex-'pseudocœlomates'**.*

  - **Hyponeuriens** (***chaîne nerveuse en position ventrale***) vs. **Épineuriens** (***chaîne nerveuse en position dorsale***)
  - Notion de **métamérie** : ***présence d'un tronçonnement de tout ou partie de l'organisme le long de l'axe antéro-postérieur caractérisé par une répétition d'unités semblables (métamères = segments = somites), qui se met en place lors du développement embryonnaire et qui se différencie ensuite de manière variable selon les groupes taxonomiques***.

- ***Attention donc à ne pas donner à tout ce vocabulaire plus de poids systématique qu'il n'en a aujourd'hui : on est à l'heure de la phylogénie !***

I. Développement embryonnaire et acquisition du plan d'organisation chez les Amphibiens

- On peut définir le **plan d'organisation** comme ***l'ensemble des organes d'un organisme et leur disposition relative typique***.
- Le **développement embryonnaire (= embryogenèse)** qui va ***de la cellule-œuf à l'éclosion (espèces ovipares – cas de la plupart des Amphibiens) ou à la parturition (espèces vivipares)***.
- L'***organisme en cours d'édification*** s'appelle alors un **embryon**.

Attention, pour le **développement humain**, les médecins adoptent une **autre définition** (ils sont pénibles… ☺) : lors de la **grossesse**, on parle d'**embryon** pour les ***trois premiers mois de grossesse*** et de **fœtus** ensuite. Ce type de distinction est aussi parfois **retenu par les vétérinaires** (ils sont pénibles aussi ☺).

Capacités exigibles	✓ **Décrire** les étapes du développement embryonnaire d'un amphibien pour **argumenter** la mise en place progressive du plan d'organisation (acquisition du caractère pluricellulaire, symétrie et polarité, feuillets…) jusqu'au stade bourgeon caudal. ✓ **Lier** les grands types de phénomènes constatés aux mécanismes qui les permettent (divisions cellulaires, adhérence intercellulaire, intervention du cytosquelette…). ✓ *Aucune mémorisation d'exemples complémentaires n'est exigée.*

A. L'acquisition d'une polarité animalo-végétative, d'une polarité dorso-ventrale et d'une symétrie bilatérale lors de la fécondation qui met en jeu deux gamètes

1. Les gamètes, cellules haploïdes actrices de la fécondation

Les aspects associés à la **reproduction animale** sont traités dans le chapitre 13.

- Un **gamète** est une ***cellule haploïde issue (directement dans le cas des Métazoaires) de la méiose et d'autres événements rassemblés derrière le terme de gamétogenèse*** et qui ***subit la fécondation***.

a. Le gamète femelle : l'ovocyte des Amphibiens, une cellule polarisée, à symétrie radiaire, gorgée de réserves et entourée d'enveloppes protectrices

- Le ***gamète femelle*** s'appelle **ovocyte II** ; il s'agit d'une ***cellule qui n'a pas totalement terminée sa méiose*** (d'où le fait qu'on évite le terme « ~~ovule~~ » parfois employé).

Ce ***gamète*** est aussi souvent appelé « **œuf** » mais attention, ce terme désigne aussi la ***structure après fécondation jusqu'à l'éclosion***, c'est donc un terme peu précis.

α. Le gamète femelle : un ovocyte secondaire entouré d'enveloppes protectrices

i. Un ovocyte bloqué en métaphase II (ovocyte II)

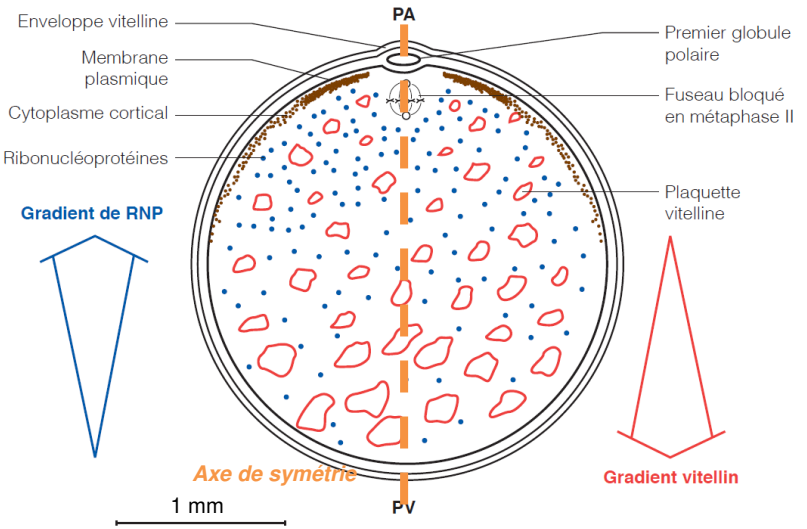
- Le **gamète libéré par la femelle** est un **ovocyte II** (= **ovocyte secondaire** = **ovocyte de deuxième ordre**) d'une taille comprise entre **1 et 2 mm** (figures 1-3) :
  - Un **ovocyte** est une ***cellule germinale femelle engagée dans la méiose***. Les ***cellules germinales femelles à l'origine des ovocytes*** s'appellent des **ovogonies**. Lorsqu'une ovogonie ***s'engage dans la première division de méiose (division réductionnelle)***, elle devient un **ovocyte I (ovocyte primaire)**. Après la première division, il y a **obtention d'un ovocyte II (ovocyte secondaire)** et d'un **premier globule polaire** (*noyau et très peu de cytoplasme, appelé à dégénérer*).

L'ovocyte II **s'engage alors dans la deuxième division de méiose (division équationnelle)**.

- Cet ovocyte II demeure **bloqué en métaphase II** (*la fin de la méiose n'interviendra que lors de la fécondation*).

ii. Un ovocyte entouré de deux enveloppes protectrices

- L'**ovocyte** est entouré de deux **enveloppes extracellulaires** (figures 1-2) :
  - Une **enveloppe vitelline** (évitez le terme « membrane vitelline », parfois appelée zone pellucide) : ***feutrage filamenteux de protéines et glycoprotéines adhérant à la membrane plasmique (4-7 nm)***.
  - Une **gangue** : ***ensemble de mucopolysaccharides (qui se gorgent d'eau suite à la ponte) sécrétés par les cellules de l'oviducte lors de la ponte et qui constituent une enveloppe épaisse et gélatineuse, associant les œufs entre eux*** (de l'ordre du mm).



Un double gradient, vitellin et ribonucléoprotéique (RNP), structure l'ovocyte II. Il définit ainsi deux pôles, pôle animal (PA) et pôle végétatif (PV) aisément reconnaissables.

FIGURE 1. L'ovocyte II d'Amphibien, gamète femelle [taille env. 2 mm].
D'après SEGARRA *et al.* (2014). *La gangue n'est pas représentée.*

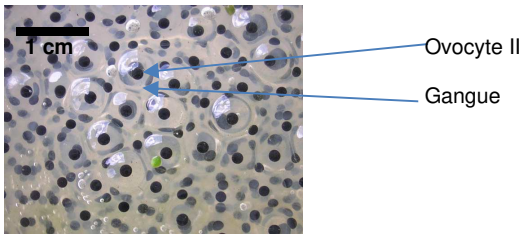
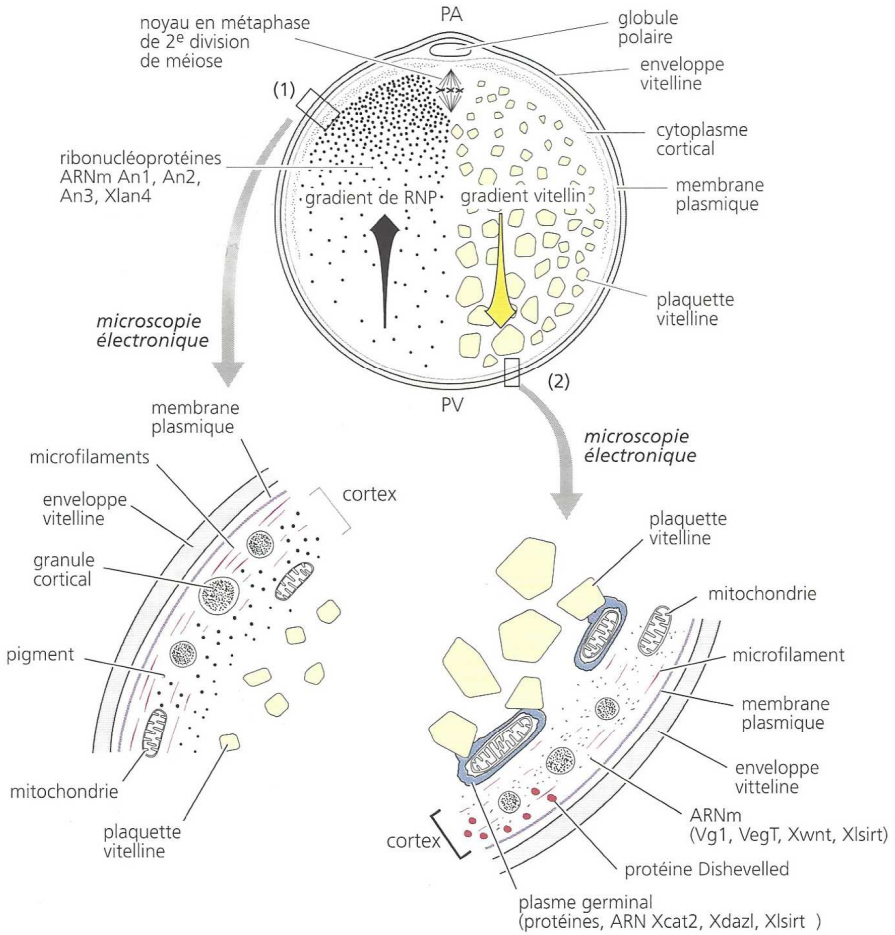


FIGURE 2. La gangue mettant en cohérence les œufs.



Représentation schématique de la structure de la cellule fécondable. Coupe passant par les pôles animal (PA) et végétatif (PV). Les gradients vitellin et de ribonucléoprotéines (RNP) sont figurés. Les détails du cortex dans les hémisphères animal et végétatif sont indiqués. Certains déterminants (protéines ou ARN) sont précisés.

FIGURE 3. L'ovocyte II : une vision plus précise [taille env. 2 mm].
D'après DARRIBÈRE (2002). *La gangue n'est pas représentée.*

β. Un gamète gorgé de réserves qui seront utilisées lors du DE

- La **maturation de l'ovocyte**, lors de l'**ovogenèse**, s'accompagne (tableau I + figures 1 et 3) :

TABLEAU I. Constituants accumulés dans l'ovocyte II lors de la vitellogenèse.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Fonctions des constituants accumulés	Compartiments impliqués dans le stockage ou l'utilisation des constituants	Constituants moléculaires et macromoléculaires
Métabolisme énergétique	• Mitochondries • Plaquettes vitellines	• Métabolites : acides aminés, oses, groupements phosphates, vitamines • Macromolécules de réserve ; glycogène, protéines vitellines (phosvitine, lipovitelline)
Expression de l'information génétique – synthèse des protéines	• Réticulum endoplasmique • Appareil de Golgi	• Protéines : Histones, ADN et ARN polymérases, facteurs de transcription • Protéines ribosomales
	Cytosol	ARN : • ARNt chargés avec des acides aminés • ARNr • ARNm codant des facteurs de transcription, des molécules de signalisation etc (Vg1, VegT, BMP-4…)
		Ribosomes
Dynamique intracellulaire et adhérence intercellulaire	Granules corticaux (contenant des mucopolysaccharides, des glycoprotéines, des enzymes inactivées)	• Cytosquelette : microfilaments d'actine microtubules filaments intermédiaires (cytokératines) • Protéines d'adhérence (intégrines), protéines matricielles (fibronectine)

Les plaquettes vitellines et les granules corticaux sont entourés d'une membrane.
Les accumulations réalisées peuvent être de quantité très importante par rapport à des cellules somatiques. Ainsi, un ovocyte mature (1 à 2 mm de diamètre) contient jusqu'à 60000 fois plus d'ARNt qu'une cellule somatique, les ADN et ARN polymérases sont dans des quantités équivalentes au contenu de plusieurs milliers de cellules somatiques.Les ARNm contenus dans l'ovocyte et transcrits dans les cellules de l'embryon sont appelés ARNm maternels. Les protéines d'adhérence et les constituants matriciels présents dans l'ovocyte seront mis en place au cours des étapes de segmentation.

- d'une ***accumulation de réserves nutritives*** : c'est la **vitellogenèse** ; ***l'ensemble de ces réserves*** peut être regroupé derrière le terme de **vitellus**. Les réserves se présentent sous forme de **plaquettes vitellines** qui sont des ***vésicules riches en macromolécules de réserve (protéines, glycogène…) mais aussi oses, lipides…***.
- d'une **synthèse** et **mise en réserve** également de **nombreux ARNm**, **ARNr** et **ribosomes**, **AA**, **ARNt**, enzymes d'expression génétique… + des **déterminants cytoplasmiques**, c'est-à-dire des ***molécules déterminant le devenir des futures cellules qui les contiendront après divisions***.

Important : l'embryon est incapable de s'alimenter ; ce sont donc ces seules réserves qui serviront de ressources nutritives jusqu'à éclosion.

- Notez qu'on trouve aussi de **nombreuses mitochondries** dans le **cortex** de l'ovocyte. Celles-ci permettront de **produire de l'ATP**, notamment après la fécondation.

Rappel, en biologie : cortex = périphérie (s'oppose à moelle ou médulla = centre)

γ. Une distribution asymétrique des constituants cellulaires caractérisée par une polarité (pôles animal et végétatif) avec la présence de gradients et une symétrie radiaire

- On définit, dans **l'ovocyte** (figure 1) :
  - Un **pôle animal (PA)** qui est le ***pôle cellulaire où se trouve le matériel génétique (bloqué en métaphase II)***. On notera que peut y perdurer le **1er globule polaire** (émis à l'issue de la **méiose I**).
  - Un **pôle végétatif (PV)** qui est le ***pôle opposé où se trouve la majorité et les plus grosses des plaquettes vitellines***.
- Notons que la **partie corticale du cytoplasme** présente :
  - dans la partie animale, une **zone pigmentée** (qui vraisemblablement aurait pour fonction une **protection contre les UV**).
  - dans l'ensemble du cortex :
    - des **mitochondries** (production d'ATP)
    - des **granules corticaux** (***dont l'exocytose permet la formation de la membrane de fécondation***).

Remarque : on notera la présence d'une ***interruption de la pigmentation sous le 1er globule polaire*** = **tache de maturation** (*cf.* TP 3.5. + figure 5 plus loin).

- On notera l'existence de **deux gradients de répartition des constituants cytosoliques** (figure 3) :
  - **Gradient vitellin** : ***plaquettes vitellines de plus en plus grosses et abondantes à mesure qu'on va vers le pôle végétatif***.

On notera que **l'œuf d'Amphibien** est dit **hétérolécithe** (= ***à réserves peu abondantes et réparties selon un gradient vitellin***).

  - **Gradient ribonucléoprotéique** : ***ARN (notamment ARNr), protéines et ribosomes d'autant plus abondants qu'on s'approche du pôle animal***.

- Comme on peut faire un **axe de symétrie (par l'axe PA / PV)** en son sein, l'ovocyte présente clairement une **symétrie radiaire**.

b. Le spermatozoïde, gamète mâle motile hautement différencié

- Le **spermatozoïde** (figure 4) est un ***gamète mâle motile composé d'une tête avec du matériel génétique, d'une pièce intermédiaire et d'un long flagelle assurant sa propulsion***.
- La **tête** comprend notamment :
  - un **noyau** porteur d'un **génome haploïde** hautement **condensé**
  - un **acrosome** (***vésicule remplie d'enzymes capables de digérer les enveloppes protectrices de l'ovocyte, notamment l'enveloppe vitelline***).
- La **pièce intermédiaire** comprend :
  - à la base, un **centrosome** sur lequel se fixe l'**axonème** (***structure cytosquelettique à l'origine de la motilité du flagelle*** : cf. encadré D)
  - de nombreuses **mitochondries** permettant la production d'**ATP** (présence de **fructose** dans le sperme).

- Le **flagelle** est une ***expansion propulsive essentiellement constituée de l'axonème*** dont le fonctionnement doit être compris et connu par les étudiants (y compris l'origine de la flexion du flagelle) (encadré D).

[Pour information] La **gaine fibreuse** est une ***gaine de filaments intermédiaires (kératines…) constituant une armature rigide limitant les mouvements de cette zone***.

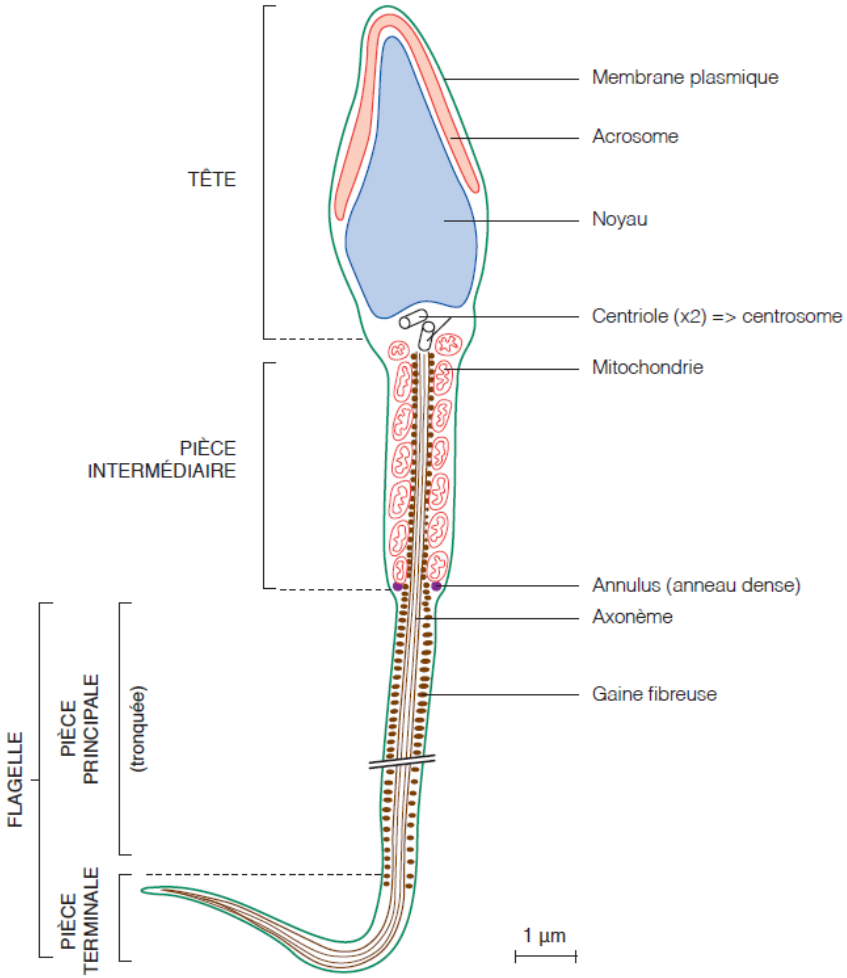


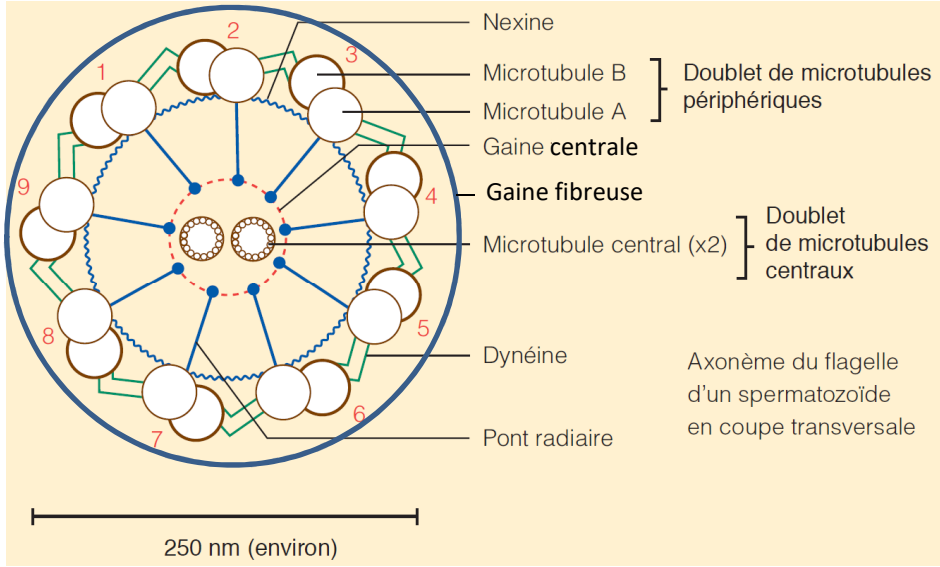
FIGURE 4. Spermatozoïde de Tétrapode (flagelle écourté).
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

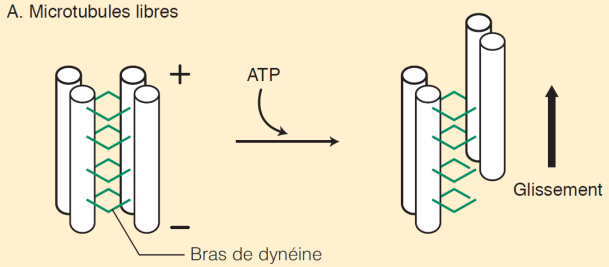
Encadré D Cytosquelette et mobilité du spermatozoïde

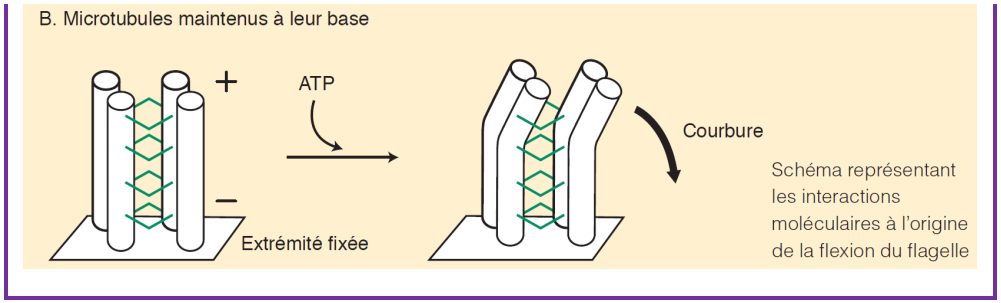
D'après SEGARRA *et al. (2014) – rappels du chapitre 13*

Les spermatozoïdes sont des cellules motiles (qui se déplacent seules) grâce au fonctionnement de leur flagelle. Celui-ci renferme un axonème constitué de 9 doublets de microtubules périphériques reliés les uns aux autres par des bras de dynéine (moteur moléculaire) et reliés à un doublet de microtubules centraux par d'autres protéines.

L'hydrolyse de l'ATP permet « la marche » des bras de dynéine sur les microtubules ; or comme ceux-ci sont fixés à leur base (ponts de nexine), ces mouvements entraînent la flexion du flagelle. Les mouvements répétés de flexion du flagelle permettent la propulsion du spermatozoïde.







2. Le zygote, cellule issue de la fécondation possédant une symétrie bilatérale (et conservant une polarité animalo-végétative)

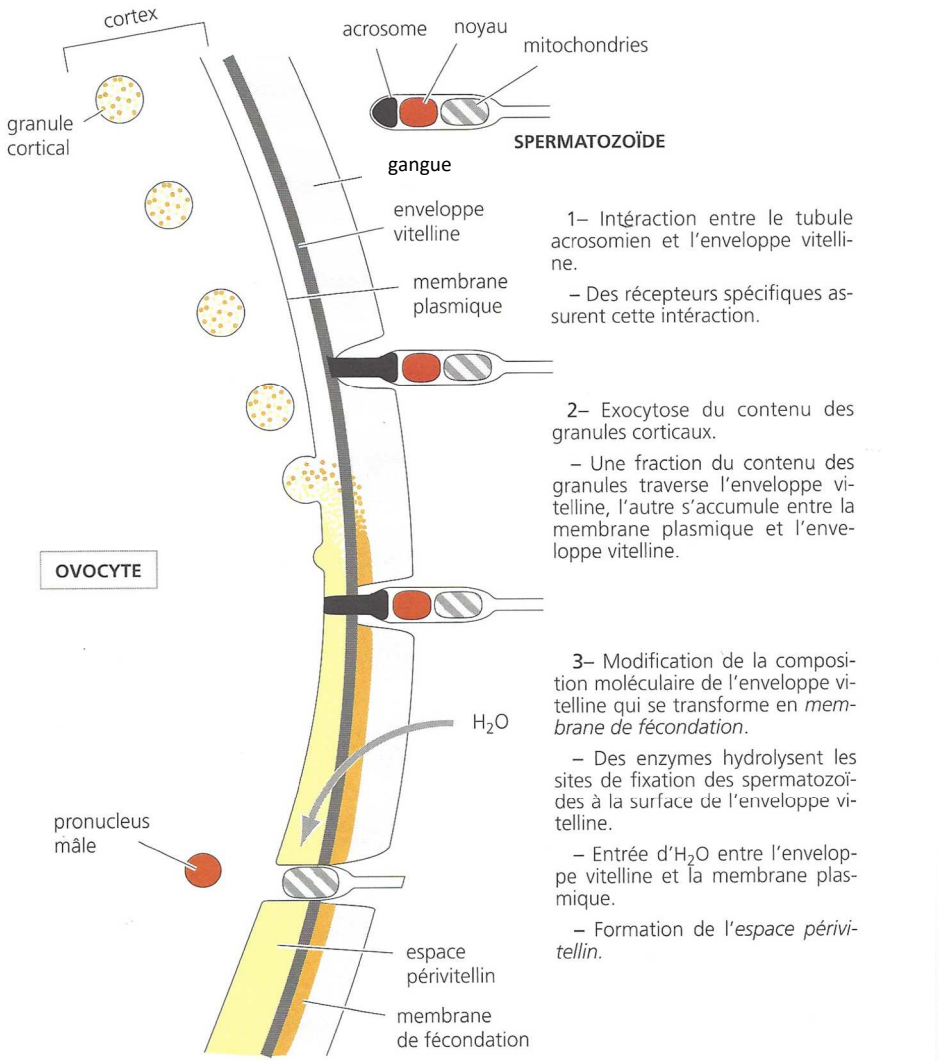
a. La fécondation, une fusion des cytoplasmes (plasmogamie) suivie d'une mise en commun du matériel génétique (amphimixie) par fusion des pronuclei (caryogamie) avec rétablissement de la diploïdie

- On appelle **fécondation** = ***réunion de deux gamètes par la mise en commun de leurs cytoplasmes (plasmogamie) et de leur matériel nucléaire (amphimixie)***. Chez les Amphibiens (contrairement aux Mammifères), l'amphimixie s'accompagne d'une **vraie caryogamie**, c'est-à-dire d'une ***fusion des noyaux***.
- Il y a obtention d'un **zygote** (= **cellule-œuf** = **œuf fécondé**) qui est la ***première cellule d'un organisme issue de la fécondation***.

Les **deux pronoyaux (pronuclei)** sont **haploïdes** (*n*) : **la fécondation permet le rétablissement de la diploïdie** (2*n*). Son **patrimoine génétique** sera celui de **l'ensemble des cellules de l'individu** dont le **zygote** est à l'origine (à quelques rares mutations près).

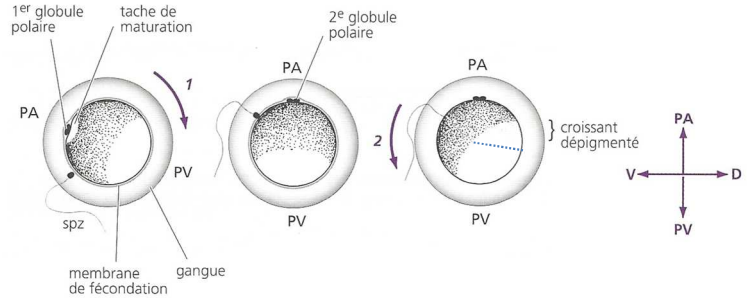
b. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte et ses conséquences immédiates : réaction corticale, émission du deuxième globule polaire, caryogamie et rotation d'équilibration (= rotation d'orientation)

- La **fécondation** est un **processus séquentiel** qu'on peut résumer par les **étapes suivantes** (figures 5-6) :
  - 1. **Reconnaissance entre spermatozoïde et constituants des enveloppes protectrices** (notamment des **glycoprotéines de l'enveloppe vitelline**)
  - 2. ***Exocytose des enzymes hydrolytiques acrosomiales*** (= **réaction acrosomiale**) permettant la **digestion** de ces **enveloppes**.
  - 3. Puis ***fusion des cytoplasmes*** (**plasmogamie**), aboutissant à la **libération** du ***noyau du spermatozoïde*** (**pronucléus mâle**) dans le **cytoplasme ovocytaire**.



Représentation schématique de l'exocytose des granules corticaux. La fusion entre le spermatozoïde et l'ovocyte se réalise dans l'hémisphère animal. Dans le cortex, seuls les granules corticaux sont figurés. La formation de la membrane de fécondation et la création de l'espace périvitellin constituent une barrière physique à la polyspermie.

FIGURE 5. Fécondation et réaction corticale.
D'après DARRIBÈRE (2002).



Représentation schématique des réactions d'activation (vues externes). Après la fusion avec le spermatozoïde (spz), la formation de la membrane de fécondation et de l'espace périvitellin rend l'œuf libre dans ses enveloppes. Il s'oriente en fonction de la pesanteur (1). La tache de maturation disparaît, le second globule polaire est émis. Enfin, la rotation corticale (2) conduit à la formation du croissant dépigmenté (croissant gris). Il marque la future région dorsale de l'embryon. Le second axe est mis en place : l'axe dorso-ventral (D-V).

FIGURE 6. Rotation d'équilibration et rotation corticale (formation du croissant gris).
(1) Rotation d'équilibration. (2) Rotation corticale.
D'après DARRIBÈRE (2002). *Notez bien les polarités*.

- 4. **Phénomènes induits** :
  - La **plasmogamie** déclenche, par le biais de mécanismes intracellulaires évoqués dans le chapitre 13, une ***exocytose des granules corticaux dont le contenu est déversé entre la membrane plasmique et l'enveloppe vitelline, mais aussi dans et au-delà de l'enveloppe vitelline*** : c'est la **réaction corticale** (figure 5). Il s'agit de **protéines**, **glycoprotéines**, **polysaccharides**… dont des **enzymes** qui modifient l'enveloppe vitelline et la **désolidarisent de la membrane plasmique**.
    - Suite à cette désolidarisation : il y a **formation** d'une **membrane de fécondation** (= ***enveloppe vitelline désolidarisée de l'ovocyte et consolidée par le contenu des granules corticaux***) et de l'**espace périvitellin** (= ***espace de quelques microns entre l'ovocyte et la membrane de fécondation***) (figure 5).
      Notez que, pour la majorité des auteurs, la **membrane de fécondation** comprend **l'enveloppe vitelline**, mais cela peut varier.
    - L'**ovocyte** qui était précédemment orienté de manière aléatoire dans la gangue subit alors une **rotation d'équilibration** (= **rotation d'orientation**) ***due à la gravité*** : ***le pôle végétatif s'oriente vers le bas (vers le sol) sous l'effet du poids des plaquettes vitellines et le pôle animal se retrouve vers le haut (vers le ciel)*** (figure 6 – phénomène (1)). *Notons que cette rotation s'accompagne d'une disparition de la tache de maturation.*
  - La **plasmogamie** entraîne également un **signal de fin de méiose** qui aboutit à la **libération du deuxième globule polaire**. *Les deux globules polaires dégénéreront rapidement ensuite.*

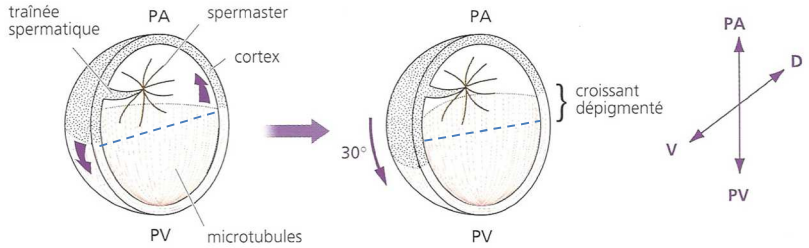
*Certains auteurs appellent « **ovotide** » le **gamète femelle qui vient d'achever sa méiose II et contient déjà le noyau du spermatozoïde**.*
*→ **On ne peut à aucun moment vraiment parler « d'ovule »** chez les Amphibiens puisque le gamète femelle ayant totalement achevé sa méiose n'existe jamais sans avoir déjà en son sein le pronucléus mâle…*

  - ***Les deux pronucléi se rapprochent*** (le pronucléus mâle « emmène avec lui » le centrosome du spermatozoïde) ***et fusionnent*** : c'est la **caryogamie**.

c. Une rotation corticale (env. 1h-2h après fécondation) qui aboutit à la définition de l'axe dorsoventral et du plan de symétrie bilatérale de l'animal

- Quelque 1 à 2 h après la fécondation, on observe que ***le cortex du cytoplasme subit une rotation d'environ 30°*** (figure 6 – phénomène (2) – et figure 7) : c'est la **rotation corticale**. Il s'ensuit la formation d'une ***zone auparavant pigmentée à présent dépigmentée*** que l'on nomme parfois le **croissant gris** (figure 6). Cette zone définit le **pôle dorsal** de l'œuf (et en face, on trouvera donc le **pôle ventral**) : il y a **mise en place de l'axe dorso-ventral**.
- En outre, on peut faire passer un **plan de symétrie** au milieu du croissant gris : le **plan de symétrie bilatérale** est également né.

(!) Ne pas confondre (!)
Les **trois expressions proches** (réaction corticale / rotation d'équilibration / rotation corticale) désignent **des phénomènes bien distincts**…

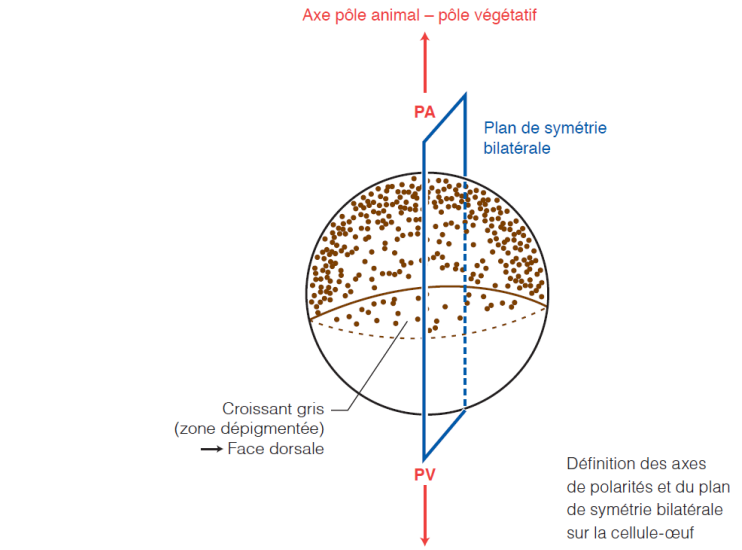


Représentation schématique de la rotation corticale. Après la fécondation, la rotation corticale conduit à la mise en place du croissant dépigmenté (croissant gris). Sa position détermine la future région dorsale de l'embryon.

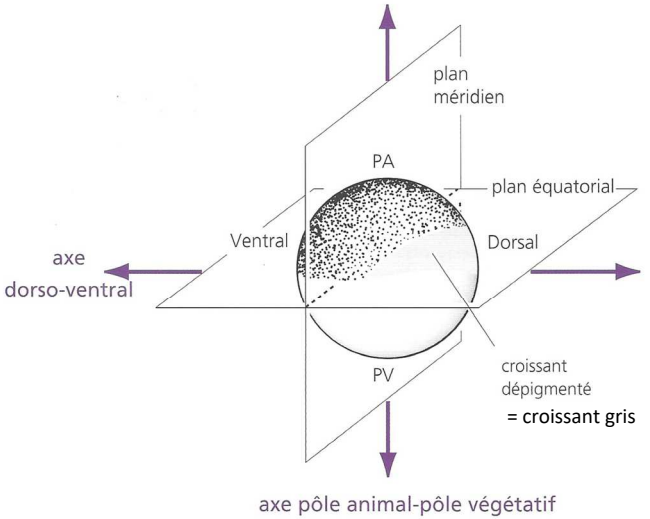
FIGURE 7. Rotation corticale (= de symétrisation). D'après DARRIBÈRE (2002).
*Le **spermaster**, dans le zygote, est un « aster » (= structure étoilée) de microtubules formé autour du centriole apporté par le spermatozoïde.*

Bilan à ce stade
Le **zygote** possède :
- un **axe de polarité pôle animal / pôle végétatif**
- un **axe de polarité dos / ventre**
- une **symétrie bilatérale**

Par rapport au plan d'organisation final :
*- Seule la **polarité antéropostérieure** n'est **pas encore présente***
*- La **polarité animalo-végétative** est **transitoire**.*
*(!) Le zygote est (évidemment) **monocellulaire**.*



La cellule-œuf est observée sur sa face dorsale repérable par la présence du croissant gris.
PA, PV : pôle animal, pôle végétatif ; D : face dorsale présomptive.



Représentation de l'œuf après la rotation corticale. La rotation corticale conduit à la mise en place ıxième axe de polarité (axe dorso-ventral). Il est marqué par le croissant gris qui détermine la future région dorsale de l'embryon. Sont figurés les futurs plans de segmentation.

FIGURE 8. Le croissant gris, zone dépigmentée résultant de la rotation corticale. Deux visions. D'après SEGARRA *et al.* (2014) et DARRIBÈRE (2002).

B. La segmentation ou clivage, étape de divisions cellulaires permettant l'acquisition de la pluricellularité

1. Une étape caractérisée par de nombreuses mitoses et le creusement d'un blastocœle

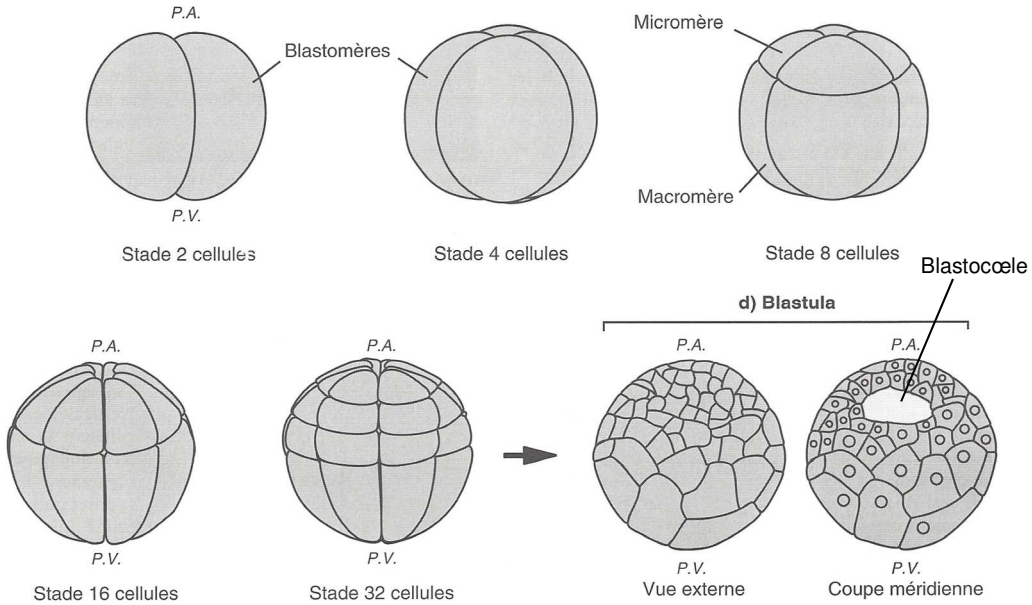


FIGURE 9. Segmentation chez les Amphibiens (membrane de fécondation et gangue non représentées). D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Stades **32** et **64 cellules** : **morula** (ce qui veut dire « petite mûre »)
Après (à partir du stade 128 cellules) : **blastula**.

- La **segmentation** ou **clivage** est ***caractérisée par de nombreuses divisions qui aboutissent à la formation d'un embryon pluricellulaire creusé d'une cavité interne liquidienne dans l'hémisphère animal (blastocœle)*** (figure 9).
- L'**embryon** porte le nom de :
  - Stade **2 cellules**,
  - Stade **8 cellules**,
  - Stade **16 cellules**,
  - Stade **32 cellules**, } ⇒ on parle de **morula**, en lien avec **l'allure de « petite mûre »**
  - Stade **64 cellules**, }
  - Stade **128 cellules**, *etc.* …. ⇒ ***à partir du stade 128 cellules, l'embryon*** porte le nom de **blastula**.

Les ***cellules d'une blastula*** s'appellent des **blastomères**.

2. Des divisions totales mais inégales (à partir de la troisième mitose) mettant en place des micromères (PA) et des macromères (PV)

- À partir de la **troisième division**, les **mitoses** deviennent **inégales** (= ***produisant des cellules de taille différente***). Il y a formation de quatre **micromères** au PA et quatre **macromères** au PV ; ***les premières sont de taille plus petite que les secondes***.
- Notez qu'on compte **plus de 10 000 cellules** dans la **blastula finale**.

3. Une étape caractérisée par une variation du rythme des divisions cellulaires suite à la transition blastuléenne

- Le **cycle cellulaire** (et l'activité génétique) lors de la **segmentation** peut (peuvent) être **caractérisé(s)** comme suit (figure 10) :
  - Lors des **10 à 12 premiers cycles** du développement des Amphibiens, il n'y a pas de phases G1 et G2 : on observe ***seulement des phases S et M (deux phases) et les cycles cellulaires sont courts*** : on dit que le **cycle** est **biphasique**.

Il y a alors **absence de transcription** ; seuls sont utilisés les **ARN** déjà **présents dans l'ovocyte** originel.

  - À partir du 12e cycle au plus tard, on assiste à la **transition blastuléenne** :
    - ***L'expression génétique reprend*** et ***le cycle cellulaire comprend les quatre phases G1 / S / G2 / M*** (= **cycle tétraphasique**).
    - Il y a ***perte du synchronisme des divisions*** : certaines cellules **se multiplient plus vite que d'autres**, notamment les **micromères du pôle animal**.

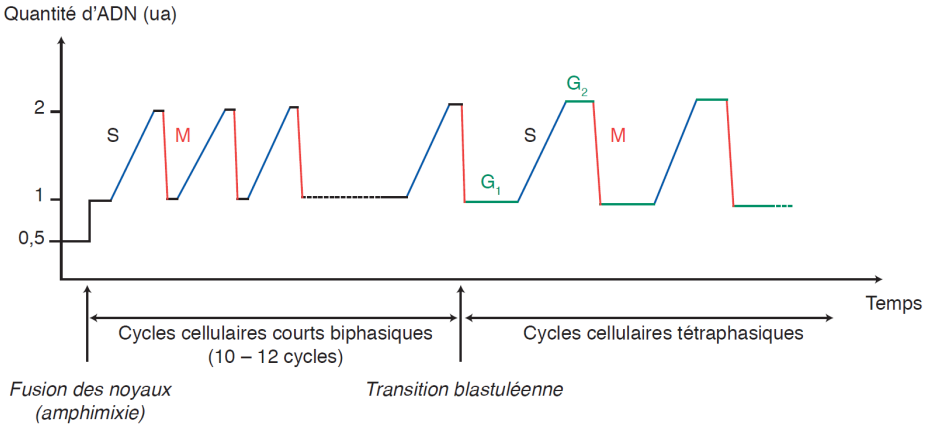


FIGURE 10. Variation du rythme des cycles cellulaires. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

4. Une étape aboutissant à la blastula

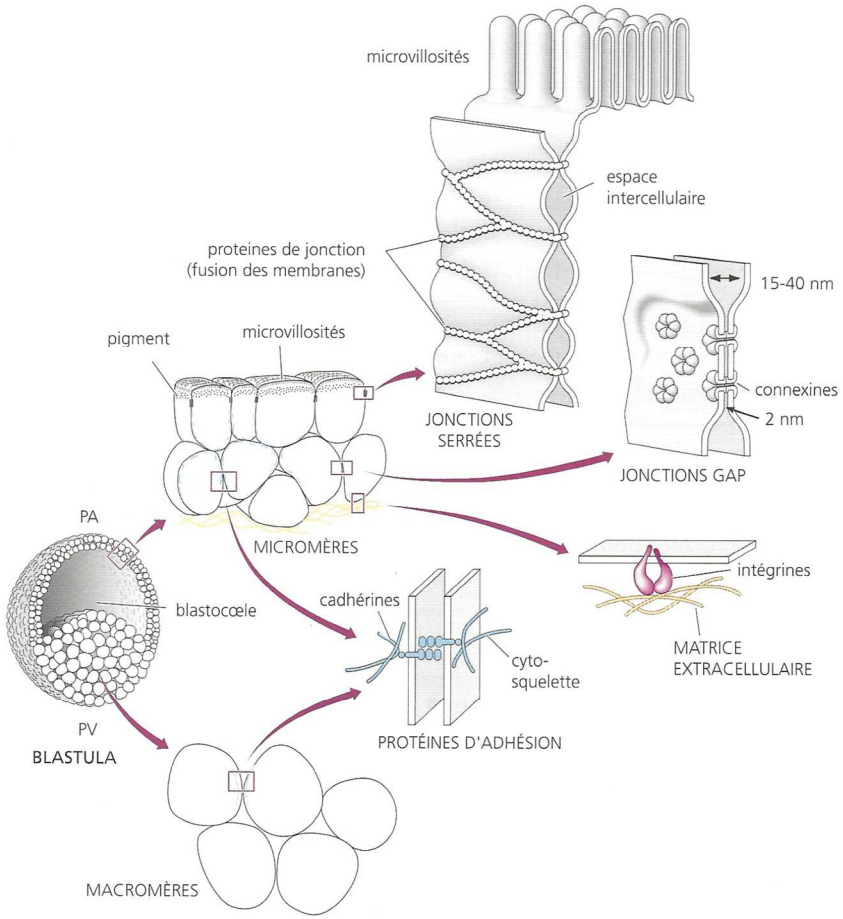
a. La blastula, structure pluricellulaire organisée et cohérente

- La **blastula** (figures 11-12) comprend des **cellules** plutôt de **type épithélial** en lien avec la présence de **jonctions intercellulaires** :
  - **jonctions d'ancrage modérées** partout entre cellules (**quelques cadhérines** les constituant, mais pas de ~~desmosomes complets~~) permettant la **cohésion** mais aussi la **communication** entre cellules [par **juxtacrinie**] ;

- **jonctions d'ancrage à la matrice** uniquement dans **l'hémisphère animal** qui correspond au **toit du blastocœle** (là encore, moins robustes que les vrais ~~hémidesmosomes~~) ;

Il y a donc une **matrice extracellulaire** sur le **toit du blastocœle** !

- **jonctions *gap*** uniquement entre les **micromères du toit du blastocœle** permettant la **cohésion** mais aussi la **communication** entre cellules [par **juxtracrinie**].



Représentation schématique d'une blastula. La blastula est sphérique et contient de l'ordre de 10 000 cellules. Elles sont réparties autour d'une cavité : le blastocœle. Anatomiquement on distingue deux types de cellules : les micromères et les macromères.

FIGURE 12. Organisation et interactions cellulaires au sein d'une blastula.
D'après DARRIBÈRE (2002).

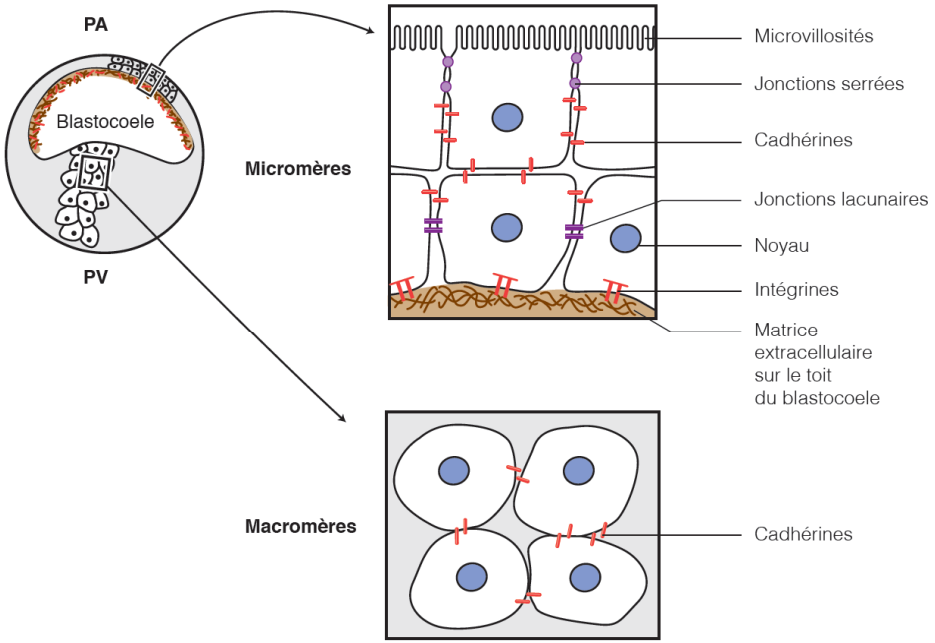


FIGURE 12. Organisation et interactions cellulaires au sein d'une blastula : simplification.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- On notera bien, même si cela semble évident, le **caractère résolument pluricellulaire** de la **blastula** ; il s'agit de l'une des **conséquences majeures de la segmentation** : **l'acquisition de la pluricellularité**.

Important :
- Les **axes de polarité** hérités du **zygote** ne sont **pas modifiés** lors de la **segmentation**.
- Les **feuillets embryonnaires** ne sont **pas mis en place** (bien que « présents » **à l'état présomptif**, c'est-à-dire que les **cellules** sont **déterminées** : cf. point suivant).

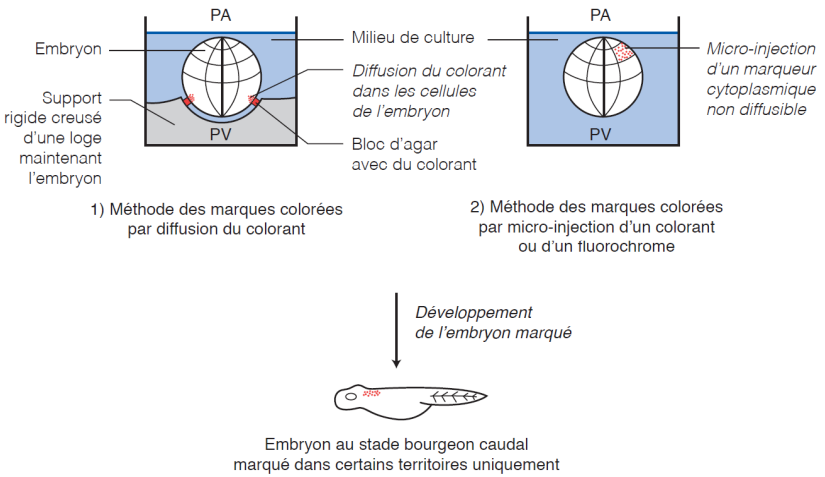
b. La blastula, structure contenant des cellules déterminées

α. Méthode d'étude de la détermination des cellules blastuléennes

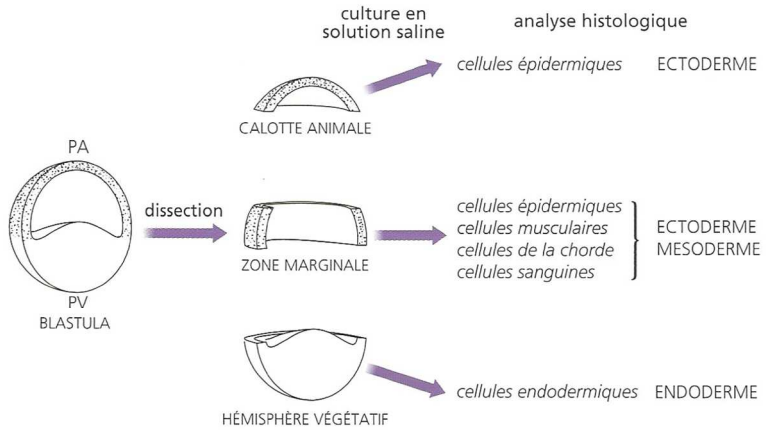
- Pour connaître le **lignage** des **blastomères**, on peut (figure 12bis) :
  - le **marquer** (**micro-injection** d'un **marqueur coloré**, **immunomarquage**…) et de suivre le **déplacement du marqueur** (figure 12bis.a).
  - **cultiver des fragments de blastula** (exemple : **expérience de NIEUWKOOP 1969**), (figure 12bis.b) ou encore les **greffer** sur d'autres embryons.

Réalisation d'une carte des territoires présomptifs

Les colorants vitaux sont constitués par des molécules qui ne sont pas toxiques pour les cellules (ex. : Bleu de Nil, rouge neutre). Ils sont transmis aux cellules filles au cours des divisions mitotiques.



(a) Principe d'étude du devenir des cellules blastuléennes



Représentation schématique de l'expérience de Nieuwkoop. Au stade blastula, l'embryon est disséqué selon l'axe pôle animal-pôle végétatif. Chaque région de l'embryon est cultivée quelques jours dans une solution saline. L'analyse histologique révèle différents types de cellules. Les blastomères de la calotte animale produisent des cellules ectodermiques. Les cellules de la zone marginale forment des tissus mésodermiques. Les blastomères de l'hémisphère végétatif évoluent en cellules de types endodermiques. [D'après Nieuwkoop, 1969.]

(b) Résultats de l'expérience NIEUWKOOP en 1969

FIGURE 12bis. Mise en évidence d'une détermination des blastomères et établissement d'une carte des territoires présomptifs. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

β. Résultats : la réalité de la détermination de ces cellules

- Le **suivi des blastomères** ou la **mise en culture de territoires blastuléens** permet de constater que les **territoires de blastula âgée** ont toujours le **même devenir** : les **cellules** sont donc **déterminées**.
- Les **mécanismes moléculaires**, faisant notamment intervenir des processus de **paracrinie** et **juxtacrinie**, seront abordées dans la partie II.

γ. Bilan : la carte des territoires présomptifs

- On appelle **carte des territoires présomptifs** la ***cartographie du devenir des différents territoires de la blastula***. Il localise les zones des **futurs feuillets embryonnaires** (encadré E) qui seront **mis en place** dans la **suite du développement**.

Encadré E — Vocabulaire des feuillets et représentation

-derme ou -blaste ?

➢ On peut dire « **endoderme** » ou « **endoblaste** », « **ectoderme** » ou « **ectoblaste** », « **mésoderme** » ou « **mésoblaste** ». Y a-t-il une différence entre ces termes ? Eh bien, cela dépend des auteurs et des traditions… ***Il existe plusieurs écoles terminologiques concernant les feuillets embryonnaires*** :
a) La première fait la **différence entre -derme et -blaste (méso-** / **endo-** / **ecto-)** : le suffixe **-blaste** fait référence au ***territoire présomptif*** (territoire non différencié qui donnera naissance au feuillet) et le suffixe **-derme** fait référence au ***feuillet en place*** (*certains auteurs ne parlent donc de mésoderme que lorsque la structure triploblastique est en place*).
b) La seconde fait également la **différence entre -derme et -blaste** : le suffixe **-blaste** renvoie au ***feuillet embryonnaire stricto sensu tel qu'il est observable dans les stades précoces du développement*** alors que le suffixe **-derme** renvoie aussi bien ***au feuillet qu'à toutes les structures qui en dérivent***. Cette acceptation est plutôt celle employée traditionnellement par le corps médical.
c) La troisième, la plus simple et la plus moderne (employée notamment par tous les auteurs anglo-saxons modernes) ne fait ***aucune différence entre -derme et -blaste***. C'est celle que nous avons retenue (pour une fois que je fais preuve de modernité !).

Couleurs conventionnelles de représentation

➢ Les feuillets sont traditionnellement représentés par les **couleurs suivantes** (*à respecter dans les copies et au tableau*) qui se déclinent en **teintes variées** :
- **Ectoderme** en **bleu** (parfois : **partie épidermique en blanc ou noir**).
- **Endoderme** en **vert**
- **Mésoderme** en **rouge** (voire orangé, rose)

➢ *Des variantes existent : par exemple, de nombreux ouvrages modernes utilisent le **vert** pour le neuroderme (partie de l'ectoderme) et le **jaune** pour l'**endoderme**. À éviter en prépa (les profs de prépa – et les examinateurs de concours – sont un peu traditionnalistes.*

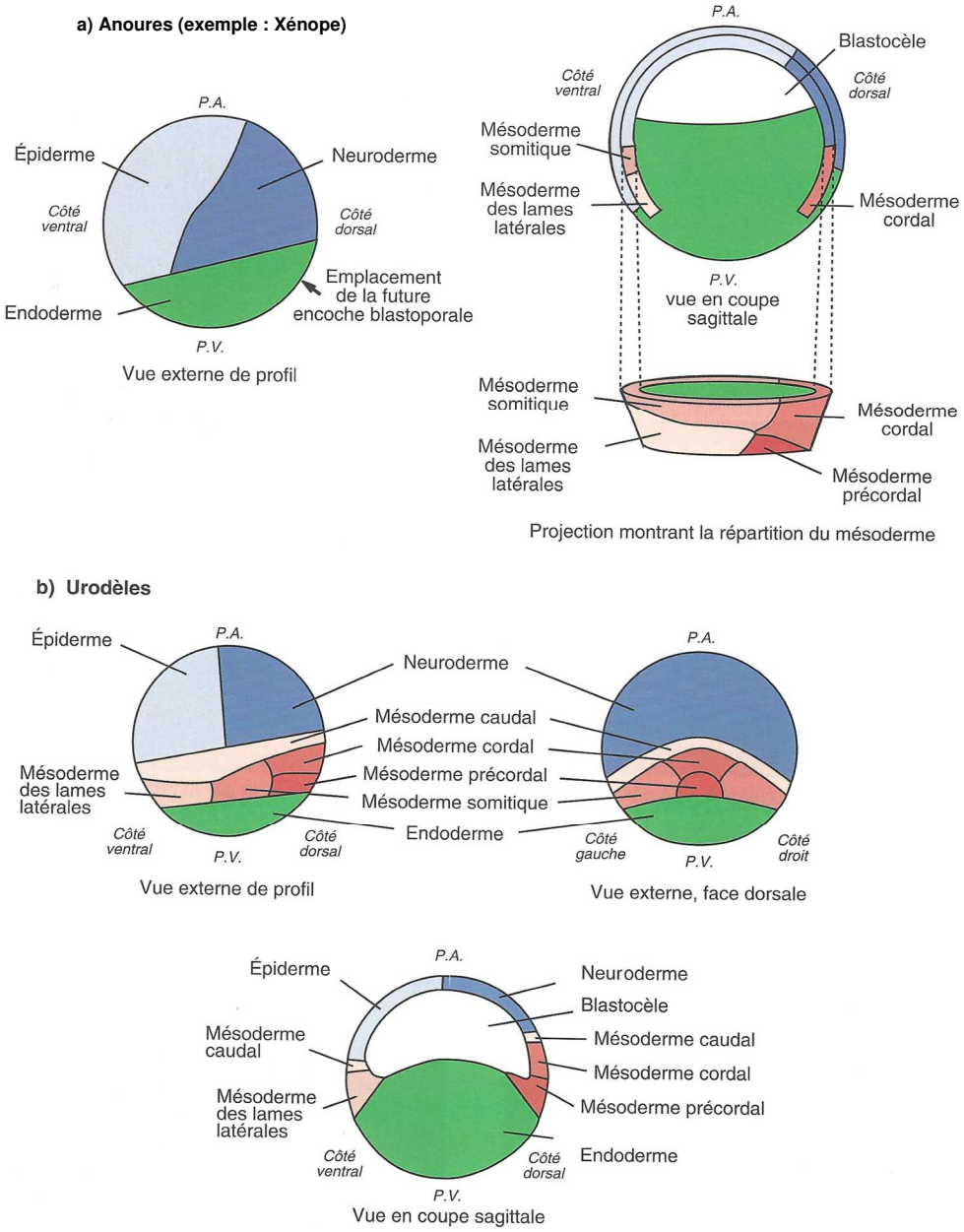
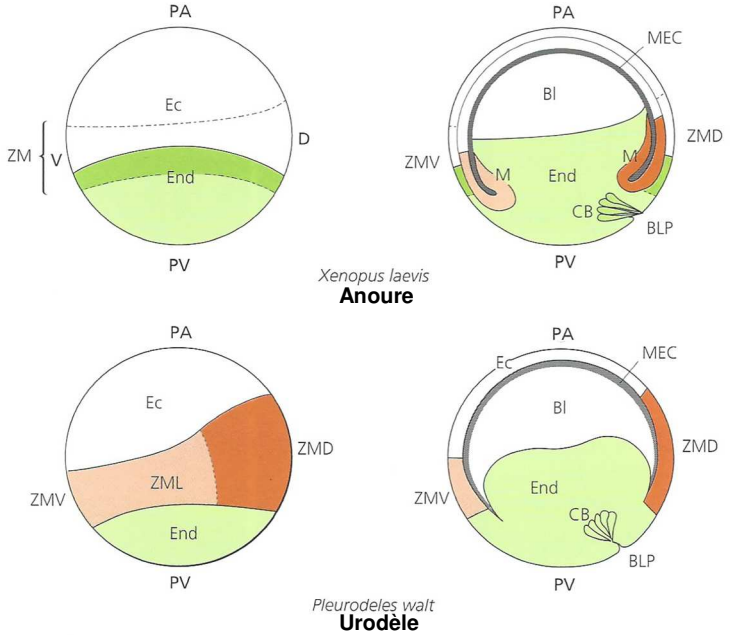


FIGURE 13. Carte des territoires présomptifs chez les Amphibiens.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

Quelques remarques sur la carte des territoires présomptifs

- Il est **clairement attendu** de vous que vous la connaissiez !
- Et pourtant… j'ai toujours trouvé **un peu excessif** l'acharnement que certains collègues placent dans **cette carte** qui… est **encore discutée dans des publications récentes**, même pour le célèbre **Xénope** ! Ce n'est donc pas quelque chose d'ultra-rigoureux ou d'aussi établi qu'on peut le penser… Le devenir des **différents territoires mésodermiques**, notamment, fait encore débat, aussi surprenant que cela puisse sembler.
- Enfin, **attention**, il y a souvent une **confusion entre Urodèles et Anoures** : on voit bien souvent présentée comme **carte présomptive du Xénope** (Anoure) **celle des Urodèles**, notamment dans les livres de prépa… Pourtant, les ouvrages de références (ex. DARRIBÈRE 2002, GILBERT 2004, FRANQUINET & FOUCRIER 2003…) montrent bien que la **couche épithéliale supérieure de la blastula** ne comprend **pas de mésoderme présomptif** chez les Anoures et que ce **mésoderme présomptif** est **situé en profondeur** (figures 13-14).
- Comme il est **plus simple de faire des schémas sans cette couche supérieure**, elle est souvent **omise** mais c'est abusif… On préférera donc la **carte des Urodèles**.



Carte des territoires présomptifs de la jeune gastrula chez un urodèle et un anoure (vues latérales externes et coupes selon le plan de symétrie). Chez le xénope, la couche superficielle de la zone marginale (ZM) est constituée de cellules endodermiques et ectodermiques, et le mésoderme (M) est localisé en profondeur. À la surface de la jeune gastrula n'apparaissent donc que les cellules fondatrices de l'ectoderme (Ec) et de l'endoderme (End). L'ensemble de la zone marginale subira les mouvements d'extension convergente, et les cellules endodermiques le mouvement d'involution. Chez l'urodèle *Pleurodeles*, la zone marginale est, en superficie comme en profondeur, entièrement constituée de cellules mésodermiques. Les cellules de la zone marginale dorsale (ZMD) migrent activement sur le toit du blastocœle (Bl) au cours de la gastrulation. (Blp : blastopore ; CB : cellules en bouteilles ; MEC : matrice extracellulaire ; PA : pôle animal ; PV : pôle végétatif ; ZML : zone marginale latérale ; ZMV : zone marginale ventrale.) [D'après Nieuwkoop, 1985 ; Delarue, 1997.]

FIGURE 14. Carte des territoires présomptifs chez les Amphibiens.
D'après DARRIBÈRE (2002).

- Pour simplifier, je propose cette **carte des territoires présomptifs** (figure 15), empruntée à Darribère (2003). Elle correspond à celle des **Urodèles** OU des **Anoures sans la couche épithéliale supérieure**.

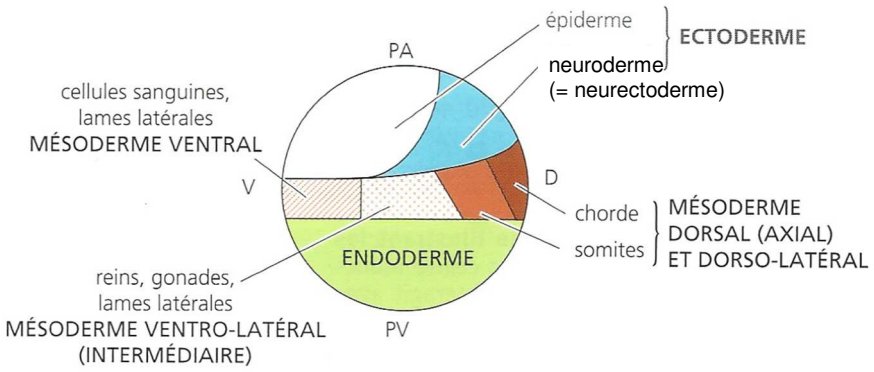


FIGURE 15. Carte des territoires présomptifs chez les Amphibiens (stade blastula).
D'après DARRIBÈRE (2002).

- Valable pour les Urodèles (ex. Pleurodèle)
- Valable pour les Anoures (ex. Xénope) si on omet la couche superficielle de cellules

(!) Ne pas oublier de bien orienter le schéma (PA/PV et V/D) (!)

C. La gastrulation, étape de mise en place des feuillets embryonnaires avec acquisition de l'état triploblastique et de la polarité antéro-postérieure

- On appelle **gastrulation** ***l'étape du développement embryonnaire située entre la segmentation et la neurulation, notamment caractérisée par la mise en place du mésoderme (et plus globalement de la structure triblastique)***.

Important : tout le temps de la gastrulation, l'embryon s'appelle une gastrula.

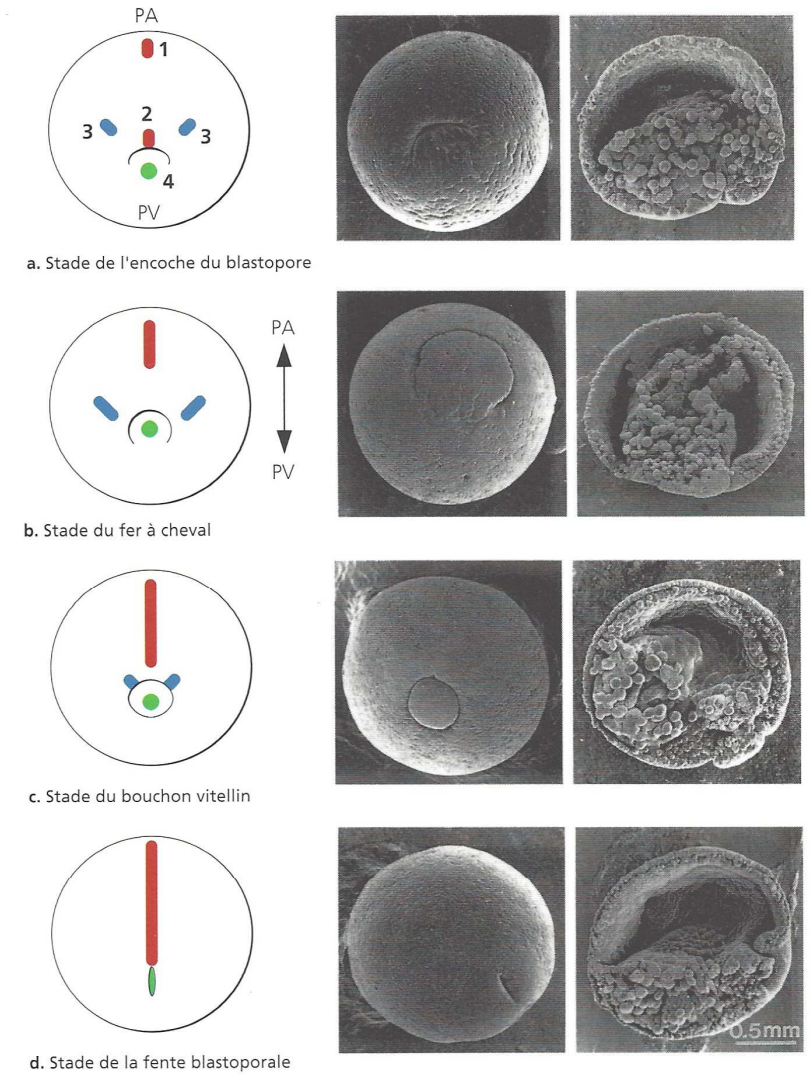
« Le moment le plus important de votre vie n'est pas votre naissance, votre mariage ou votre mort, c'est la gastrulation. »
(Lewis WOLPERT, embryologiste sud-africain)

1. Une étape caractérisée par d'importants mouvements morphogénétiques

- On appelle **mouvement morphogénétique** un ***mouvement d'ensemble de tout ou partie d'un feuillet embryonnaire (présomptif ou en place) aboutissant à sa relocalisation et/ou sa réorganisation***.

a. Mise en évidence de la gastrulation : techniques des marques colorées (VOGT, 1929) et observations externes ou de coupes

- Les **mouvements morphogénétiques** de la gastrulation ont pu être connus ainsi :



Représentation de la méthode des marques colorées d'après Vogt et vues au microscope électronique à balayage de l'embryon au cours de la gastrulation.

FIGURE 16. Gastrulation : marques colorées et électronographies. D'après DARRIBÈRE (2002).

- **Techniques des marques colorées (VOGT, 1929)** : en 1929, l'embryologiste allemand Walter VOGT (1888-1941) réalisé des **dépôts de colorants non toxiques** sur des **embryons d'Amphibiens** ; leur suivi a permis de comprendre les **mouvements gastruléens externes** (figure 16).

- **Observations externes ou de coupes (en 3D ou 2D)** par différentes **techniques de microscopie** de façon à observer **le déplacement des masses cellulaires** (figure 16).

b. La formation et l'évolution d'un orifice dorsal lors de la gastrulation : le blastopore

α. Les différents stades de la gastrulation basés sur la forme du blastopore

- Les **principales étapes de la gastrulation** sont largement dictées par ce qui **s'observe extérieurement**, et notamment la forme d'un ***orifice dorsal formé lors de la gastrulation*** : le **blastopore**.
- On observe les **stades** suivants (figure 16) :
  - Stade « **encoche bastoporale** »
  - Stade « **fer à cheval** »
  - Stade « **bouchon vitellin** »
  - Stade « **fente blastoporale** ».
- Notez que, chez les **Amphibiens**, le **blastopore** se **ferme** en fin de gastrulation et se **ré-ouvre** en fin de **neurulation**.

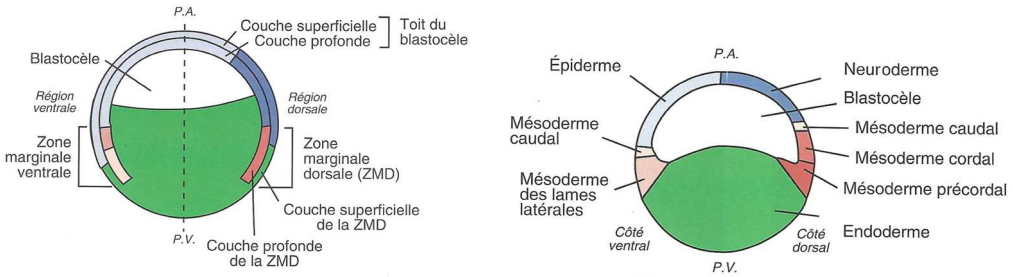
β. Un blastopore qui détermine la position de l'anus : la deutérostomie (qui sera confirmée lors de la neurulation)

- Les **Vertébrés** sont des **Deutérostomiens**, c'est-à-dire des ***organismes animaux triploblastiques dont le blastopore donne l'anus*** (étym. « bouche en deuxième »).

Les **Arthropodes** vue en TP (Écrevisse / Criquet) sont, quant à eux, des **Protostomiens** (étym. « bouche en premier ») : ***l'orifice blastoporal est à l'origine de la bouche***.

c. Les principales étapes de la gastrulation et les mouvements associés

- Le **point de départ de la gastrulation** est la **blastula** dont **l'organisation en coupe sagittale** est rappelée sur la figure 17, accompagnée de la délimitation des **territoires présomptifs**.

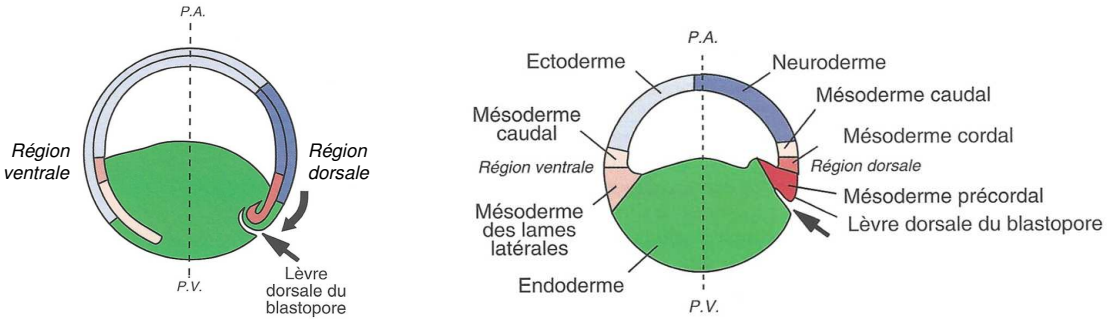


Xénope (Anoures) **Pleurodèle** (Urodèles)

FIGURE 17. La blastula (en coupes sagittales), point de départ de la gastrulation.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003), adapté.

α. Le stade « encoche blastoporale » : formation d'une encoche et début d'invagination du mésoderme

- On constate (figure 17bis) :
  - La formation d'une **encoche** correspondant au **blastopore** (revoir figure 16)
  - Le début de **l'invagination du mésoderme** (et de **l'ectoderme situé au-dessus**, dans le cas des Anoures) **à l'intérieur de l'embryon**



Xénope (Anoures) **Pleurodèle** (Urodèles)

FIGURE 17bis. Le stade « encoche blastoporale » (coupes sagittales).
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003), adapté.

β. Le stade « fer à cheval »

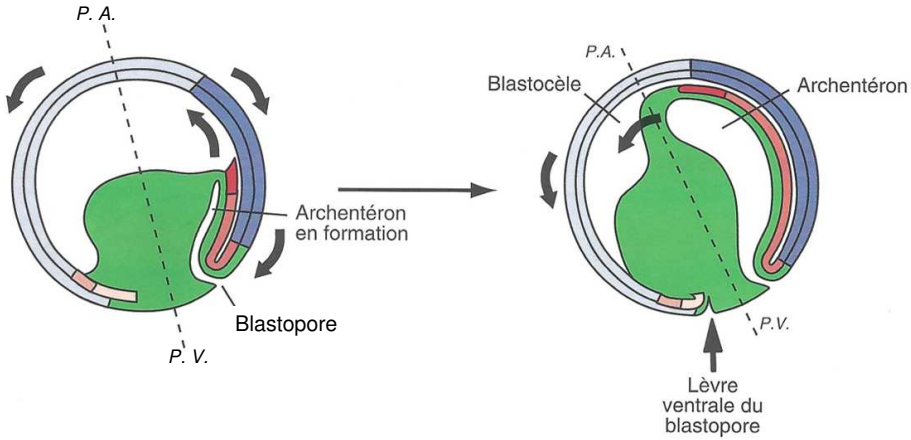


FIGURE 18. Début et fin du stade « fer à cheval » chez le Xénope (Anoures) (coupes sagittales). D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003), adapté.

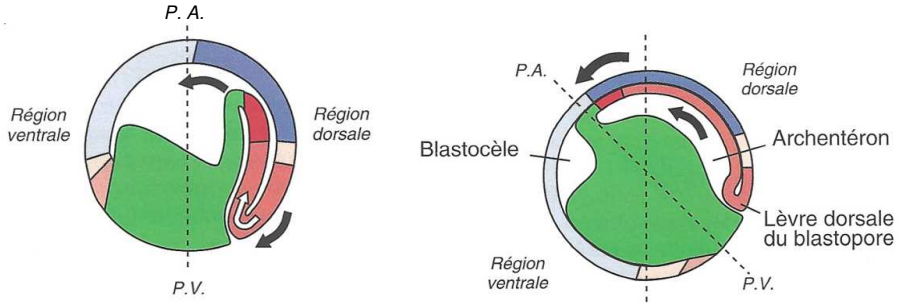


FIGURE 19. Début et fin du stade « fer à cheval » chez le Pleurodèle (Urodèles) (coupes sagittales). D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003), adapté.

- On constate (figures 18-19) :

i. Des mouvements variés et conjoints : poursuite de l'invagination du mésoderme [avec embolie de l'endoderme entraîné] + glissement du mésoderme sur le toit du blastocœle + début d'épibolie de l'endoderme / extension convergence

- Un **agrandissement du blastopore** qui acquière une **forme de fer à cheval** (revoir figure 16)
- La **poursuite de l'invagination du mésoderme** et qui induit son **embolie** (suivie par l'**embolie** de **l'endoderme** qui est « **entraîné** »)

On peut parler d'**embolie** (même si certains auteurs n'aiment pas ce terme) pour désigner une ***entrée en masse de cellules vers les parties internes de l'embryon***.

- L'**avancée du mésoderme intérieurement** qui **glisse sur le toit du blastocœle**
- Un **début d'épibolie** (= ***recouvrement externe de l'embryon par un tissu, en l'occurrence l'ectoderme***) ectodermique…
- … en lien avec **extension convergence** (= ***augmentation de l'aire des tissus + convergence vers le blastopore***) des **tissus externes** qui **convergent** progressivement vers le **blastopore**

ii. La formation de l'archentéron et la résorption progressive du blastocœle

- La formation progressive d'une ***nouvelle cavité délimitée par l'endoderme (qui sera le futur tube digestif)*** nommée **archentéron**.

Notons que, chez les **Urodèles** (figure 19), **l'embolie du mésoderme** aboutit à un **archentéron largement mais provisoirement limité par du mésoderme** (encadré F).

- La **résorption progressive du blastocœle**.

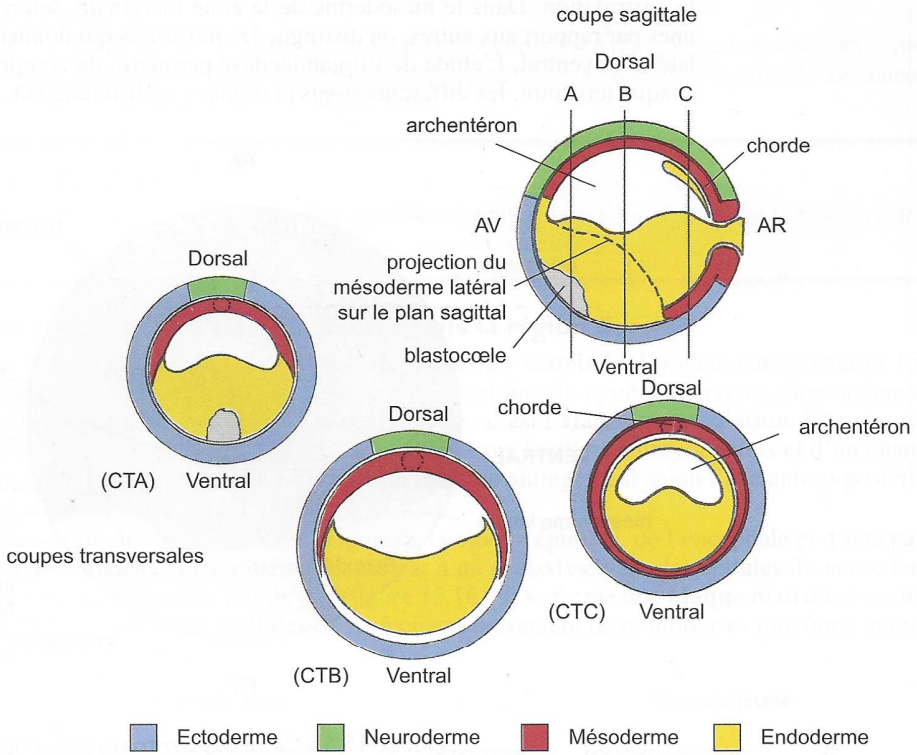
iii. Une rotation associée de l'axe animalo-végétatif

- la **rotation progressive des pôles animal et végétatif** qui, progressivement, deviendront respectivement (en fin de gastrulation) le **pôle antérieur** et le **pôle postérieur** : il y initiation de la **mise en place de l'axe antéro-postérieur**.

γ. Le stade « bouchon vitellin » : achèvement des mouvements morphogénétiques (avec fin de rotation de l'axe animalo-végétatif chez les Urodèles)

- On constate (figure 20) :
  - Un ***blastopore circulaire, délimitant un bouchon d'endoderme*** (**bouchon vitellin**) (revoir figure 16)
  - Un **quasi-achèvement des mouvements** sus-décrits

Encadré F — La limitation mésodermique de l'archentéron chez les Urodèles



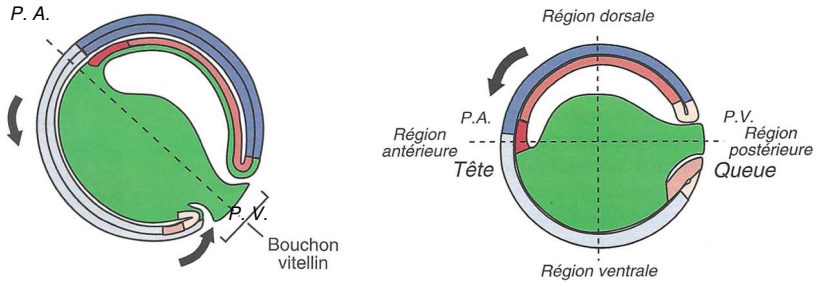
Représentation schématique montrant la position des feuillets embryonnaires à l'aide d'une coupe sagittale et de coupes transversales en fin de gastrulation (stade du petit bouchon vitellin).

(CTA) Coupe transversale région antérieure (au niveau de A) ; (CTB) Coupe transversale région moyenne (au niveau de B) ; (CTC) Coupe transversale région postérieure (au niveau de C). Les régions A, B et C sont indiquées sur la coupe sagittale.

FIGURE a. Coupes transversales dans un bouchon vitellin d'Urodèle repérées sur une coupe sagittale montrant la limitation partielle de l'archentéron par le mésoderme. D'après PEYCRU *et al.* (2018). [Attention au changement de couleurs !]

➢ Chez les **Urodèles**, rappelons que **l'archentéron** est largement **limité supérieurement par du mésoderme** (figure a) sauf dans la **partie postérieure** (figure a). En réalité, il y aura une **remontée progressive de lames d'endoderme** en **fin de gastrulation** (voir figure 22) et **début de neurulation** ce qui permet *in fine* que **l'archentéron final soit limité par de l'endoderme uniquement** dans l'embryon terminal.

- Un **achèvement de la rotation de l'axe animalo-végétatif** (qui n'est toutefois pas terminé chez les Anoures !) devant **l'axe antéro-postérieur**.
- Un **blastocœle résorbé**
- Un **archentéron en place** (voir encadré G).



Xénope (Anoures) **Pleurodèle (Urodèles)**

FIGURE 20. Le stade « bouchon vitellin » (en coupes sagittales).
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003), adapté.

δ. Le stade « fente blastoporale » : oblitération transitoire du blastopore (et fin de rotation animalo-végétatif chez les Anoures)

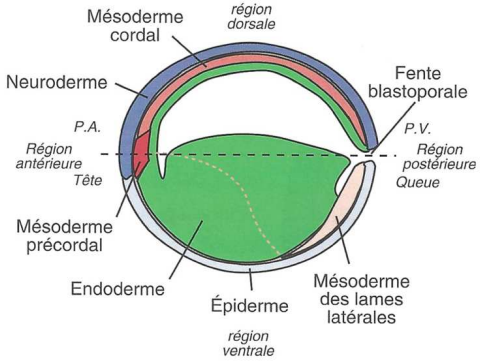


FIGURE 21. Le stade « fente blastoporale » (en coupe sagittale) chez le Xénope (Anoures).
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003), adapté.

- On constate :
  - Une **résorption et fermeture progressive** du **blastopore** (sera **ré-ouvert secondairement**)
  - Chez les Anoures : une **fin de la rotation de l'axe animalo-végétatif** (figure 21) qui devient **l'axe antéro-postérieur**.

2. Une étape aboutissant à un embryon triblastique comportant les axes de polarité définitifs de l'embryon (et de l'adulte)

a. Un organisme triblastique (= triploblastique) : trois feuillets embryonnaires

- En zoologie, on distingue classiquement **deux grands types de développement** :
  - La **diblastie** = **diploblastie** : ***se dit d'un animal dont les tissus adultes dérivent de deux feuillets embryonnaires, l'ectoderme (feuillet externe) et l'endoderme (feuillet interne)***. Cas des Cnidaires par exemple.
  - La **triblastie** = **triploblastie** : ***se dit d'un animal dont les tissus adultes dérivent de trois feuillets embryonnaires, l'ectoderme (feuillet externe), l'endoderme (feuillet interne) et le mésoderme (feuillet médian)*** (revoir l'encadré F). Cas des Bilatériens.
- Chez les **Bilatériens** tels que les **Amphibiens**, on voit bien que la **gastrulation** a permis la **mise en place de trois feuillets embryonnaires** : l'un est **externe** (c'est donc l'ectoderme), l'un est **interne** (c'est donc l'endoderme) et le dernier est **médian** (c'est donc le mésoderme).

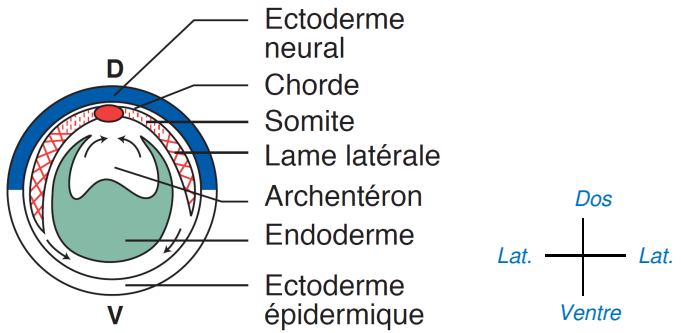


FIGURE 22. Gastrula âgée en coupe transversale chez un Urodèle montrant clairement la superposition des feuillets (triblastie).
D'après SEGARRA *et al.* (2014).
(*Lat.* = latéral, côté indéterminé = droite ou gauche)

Rappelons que, chez les **Urodèles**, **l'archentéron** n'est **pas encore complètement limité** par **l'endoderme** en **fin de gastrulation** (encadré F).
En revanche, chez les **Anoures**, il a toujours été seulement **limité par l'endoderme** (figure 21).

b. Des axes de polarité définitifs en place

- À l'issue de la **gastrulation**, on note la **mise en place des trois axes de polarité** définitifs :
  - **L'axe de polarité dos / ventre** (hérité du zygote !)
  - **Le plan de symétrie bilatérale** (hérité du zygote !)
  - **L'axe de polarité avant / arrière** (**mis en place lors de la gastrulation**… mais dérivant par **rotation** de **l'axe pôle animal / pôle végétatif** qui, lui, provenait du zygote).

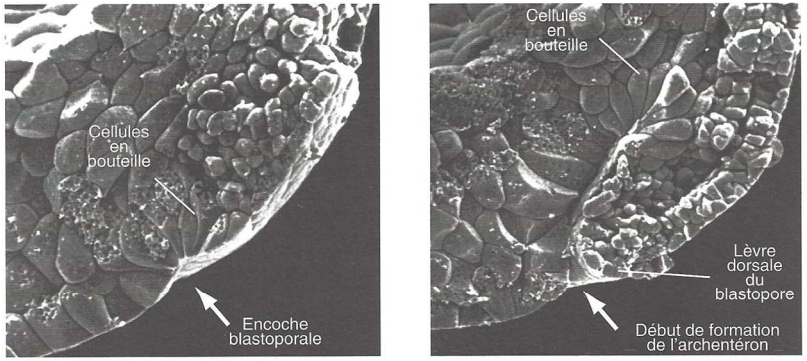
3. Une étape impliquant des processus cellulaires cytosquelette-dépendants : déformation des cellules, mobilité des cellules et leur interaction avec la matrice

- Les **mouvements gastruléens** sont permis par des **mouvements cellulaires** (qui impliquent la **déformation** et la **migration** de **cellules**) qui sollicitent le **cytosquelette**, les **jonctions intercellulaires** et les **jonctions cellule-matrice**.

a. L'initiation de la gastrulation : le rôle des cellules en bouteille dans la formation du blastopore

- Les **cellules en bouteille** (figure 23) sont des ***cellules de la zone marginale dorsale qui assurent l'initiation de la gastrulation*** par :
  - Une ***constriction apicale due à la polymérisation transverse de filaments fins d'actine***,
  - Une ***élongation apicale due à la polymérisation longitudinale de microtubules***.

a) Microphotographies de l'encoche blastoporale du xénope (x 150)



(d'après De Vos et Van Gansen, 1980)

b) Formation des cellules en bouteille

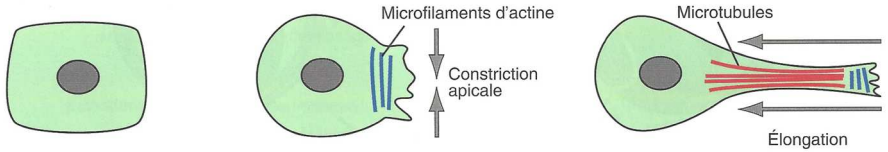


FIGURE 23. Les cellules en bouteille et le rôle du cytosquelette dans leur formation.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

- La **forme « en bouteille »** permet la **formation de l'encoche blastoporale** et le début de la **formation de l'archentéron** (figure 24).

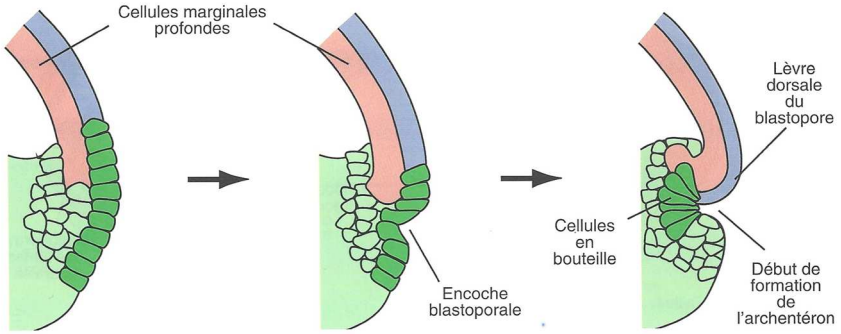


FIGURE 24. Encoche blastoporale et cellules en bouteille.
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

b. La migration des cellules mésodermiques sur le toit du blastocœle : une déformation des cellules assurant leur avancée couplée à un ancrage matriciel transitoire

α. Mise en évidence expérimentale du rôle de la matrice extracellulaire dans la migration du mésoderme

- Lorsque que l'on **greffe une portion de calotte animale** de **jeune gastrula à l'envers** de sorte que la **matrice extracellulaire initialement présente sur le toit du blastocœle** ne le soit **plus en ce lieu**, on constate que la **migration du mésoderme** est **stoppée** au niveau de **l'interruption de la matrice** artificiellement créée par l'expérience (figure 24).

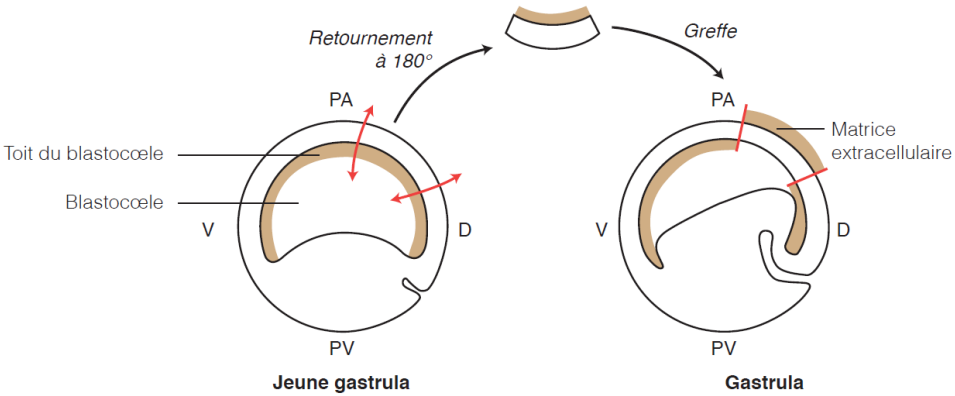
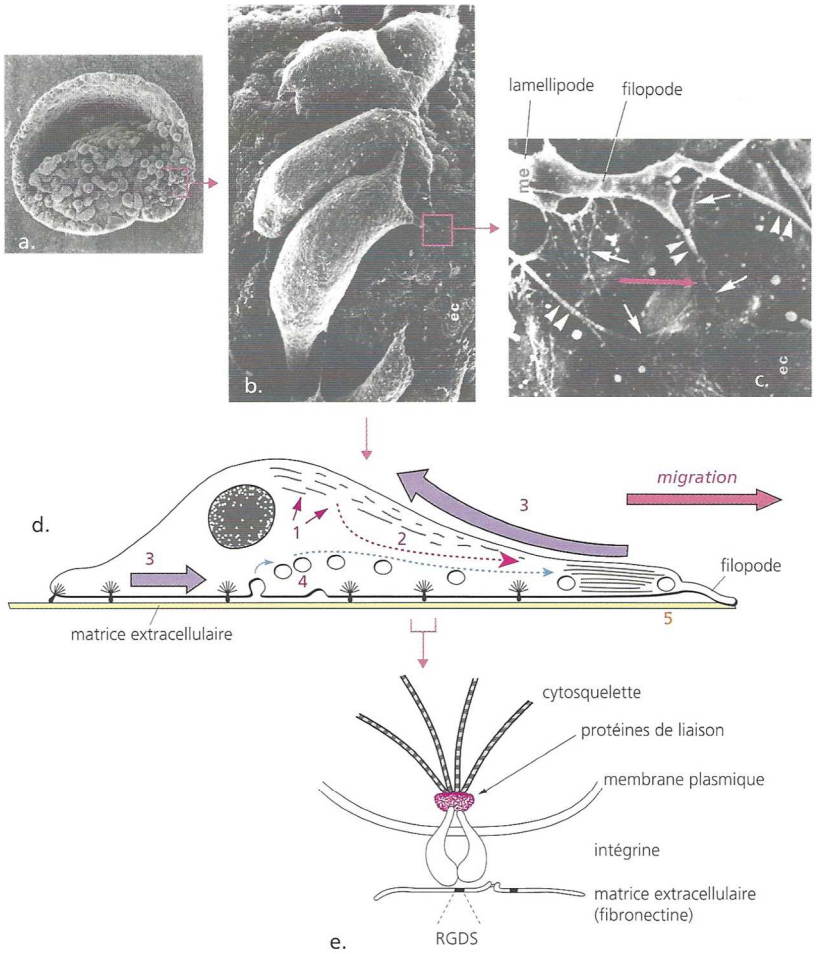


FIGURE 24. Une migration du mésoderme empêchée par le retournement d'une portion de calotte animale. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

β. Modalités de migration des cellules mésodermiques : un modèle explicatif



Migration des cellules du mésoderme. a. Fracture réalisée dans le plan de symétrie sur une jeune gastrula d'un amphibien urodèle. Observation en microscopie électronique à balayage. **b.** Détail des cellules en migration sur le toit du blastocœle. **c.** Détail de l'extrémité d'un lamellipode montrant les filopodes qui entrent en contact avec les fibrilles de la matrice extracellulaire. **d.** La migration des cellules fait probablement intervenir différents mécanismes : **1.** autour du noyau, les microfilaments d'actine se dépolymérisent ; **2.** l'actine diffuse vers le lamellipode et le filopode où elle est intégrée aux microfilaments qui s'allongent et favorisent l'extension vers l'avant ; **3.** la fluidité de la double couche phospholipidique de la membrane plasmique produit un flux membranaire dont la résultante va dans le sens de la migration de la cellule ; **4-5.** enfin un cycle d'endocytose-exocytose intervient.

FIGURE 25. Rôle de la matrice extracellulaire lors de la migration des cellules mésodermiques sur le toit du blastocœle.
D'après DARRIBÈRE (2002).

- Les **cellules mésodermiques en migration** (figure 25, et surtout 25.d) :
  - Réalisent des **interactions transitoires** avec les **fibronectines de la matrice** du **toit du blastocœle** au moyen d'**intégrines** associées au **cytosquelette** par des **protéines de liaison** (figure 25.e) ;
  - Se **déforment** et **avancent** (figure 25.d) :
    - en **avançant à un pôle**, par le biais de **filopodes** [5] formés par **polymérisation d'actine** [1] [2]
    - en **se rétractant à l'autre pôle** [3], ce qui conduit à un détachement d'avec la matrice
    - le tout étant compensé par un **flux d'endocytose-exocytose** [4].
- Par voie de conséquence, les **cellules associées** (par des **jonctions cellule-cellule**) aux **cellules mésodermiques** sont « **entraînées** » d'où le **phénomène globalisé d'embolie** observé lors des **mouvements gastruléens**.

c. L'épibolie et l'extension-convergence : des mouvements notamment dus à des phénomènes d'intercalations cellulaires

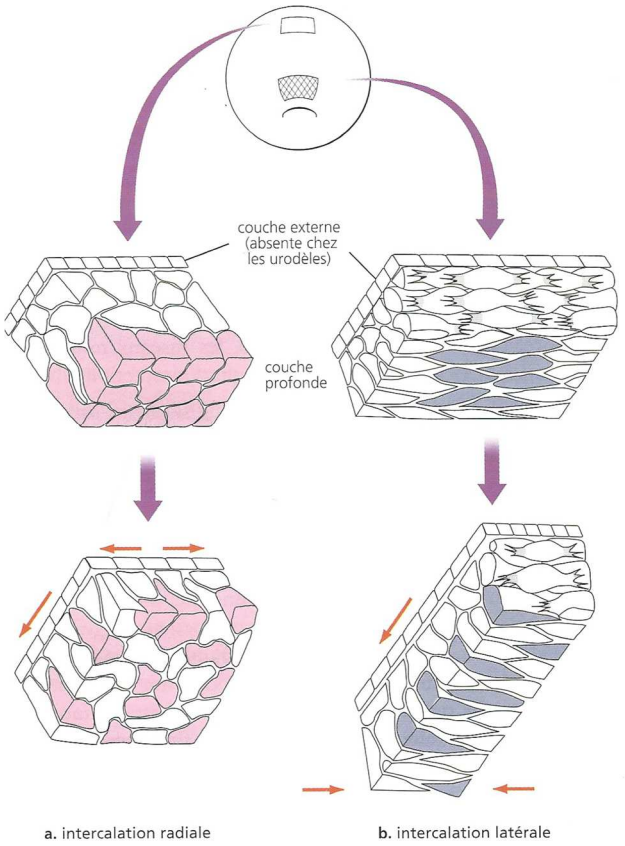


FIGURE 26. Intercalations cellulaires.
D'après DARRIBÈRE (2002).

- Les phénomènes d'**intercalations de cellules** consistent en des ***migrations de cellules s'intercalant entre d'autres cellules, ce qui augmente la surface du tissu subissant l'intercalation*** (figure 26).

α. L'épibolie : un processus dû à une intercalation radiale de cellules

- L'**épibolie** est permise par une **intercalation radiale** (= ***dans le sens du rayon***) de cellules, ce qui aboutit à une **extension dans toutes les directions** et donc un **recouvrement (notamment ectodermique)** de l'embryon.
- Notez qu'ici, ***les cellules changent de niveau cellulaire lors de l'intercalation***.

> Notez que, chez les Anoures, la **couche superficielle** de cellules subit en outre des **divisions cellulaires plus importantes** que les **couches sous-jacentes**, ce qui permet son **extension sans intercalations**.

β. L'extension-convergence : un processus dû à une intercalation médio-latérale de cellules

- L'**extension-convergence**, c'est-à-dire ***l'extension associée à un mouvement de convergence en direction du blastopore***, suppose des **intercalations orientées** ; celles-ci ont lieu dans la **zone marginale** se ressemblent selon un **axe PA/PV « poussant » les couches cellulaires** vers le **blastopore**.
- Notez qu'ici, ***les cellules ne changent pas de niveau cellulaire lors de l'intercalation***.

γ. Des phénomènes impliquant là encore des interactions cellule-cellule et cellule-matrice, ainsi que la déformation et la migration cellulaires

- Des expériences de **suppression d'expression de constituants matriciels** ou **jonctionnels** engendrent une **altération** voire une **suppression** des **phénomènes d'intercalations**, ce qui tend à montrer **l'importance de la matrice** et des **jonctions** dans ces processus.
- Du reste, la **migration des cellules** fait évidemment appel à leur **mobilité** et leur **déformabilité** sous dépendance du **cytosquelette**.

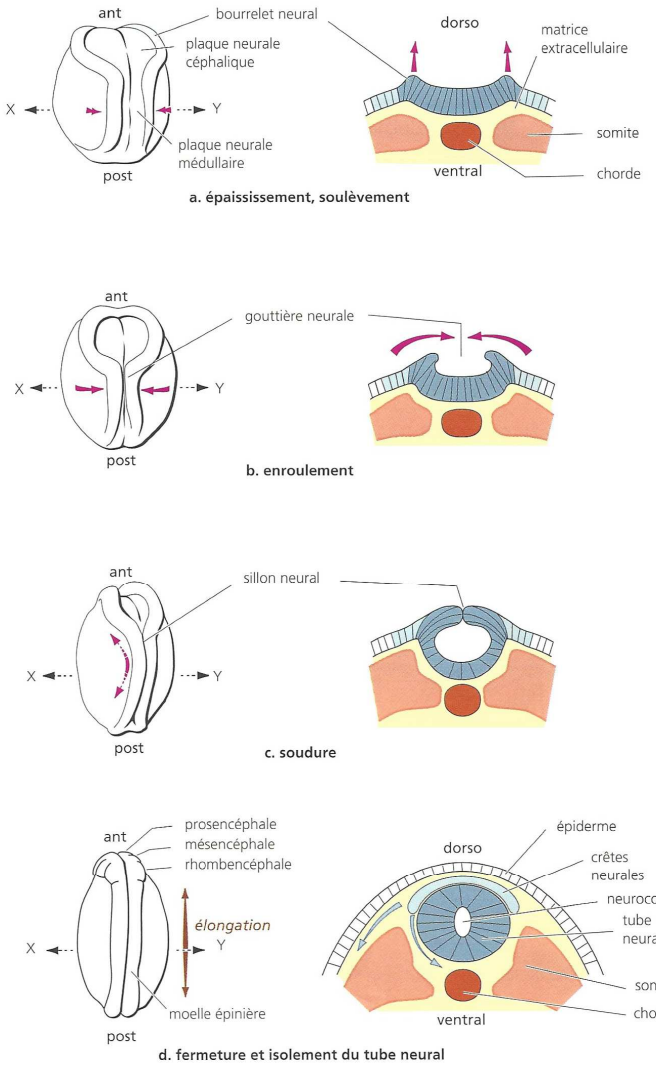
D. L'organogenèse au sens large, dernière étape du développement embryonnaire aboutissant au têtard (larve d'Amphibiens)

- On appelle **organogenèse (s. l.)** la ***dernière étape du développement embryonnaire, intervenant en aval de la gastrulation, assurant la mise en place progressive des ébauches d'organes puis organes***.
- Ce processus, dans son **sens large**, comprend :
  - La **neurulation** : ***l'embryon y acquière notamment le système nerveux central (dorsal)*** et est appelé une **neurula**.
  - L'**organogenèse au sens strict** : ***l'embryon y acquière les organes différenciés de la larve*** ; c'est initialement un **bourgeon caudal** puis il devient finalement une **larve** prête à éclore.

1. La neurulation, mise en place du tube nerveux dorsal et de nombreuses structures mésodermiques (chorde, métamérie, cœlome…)

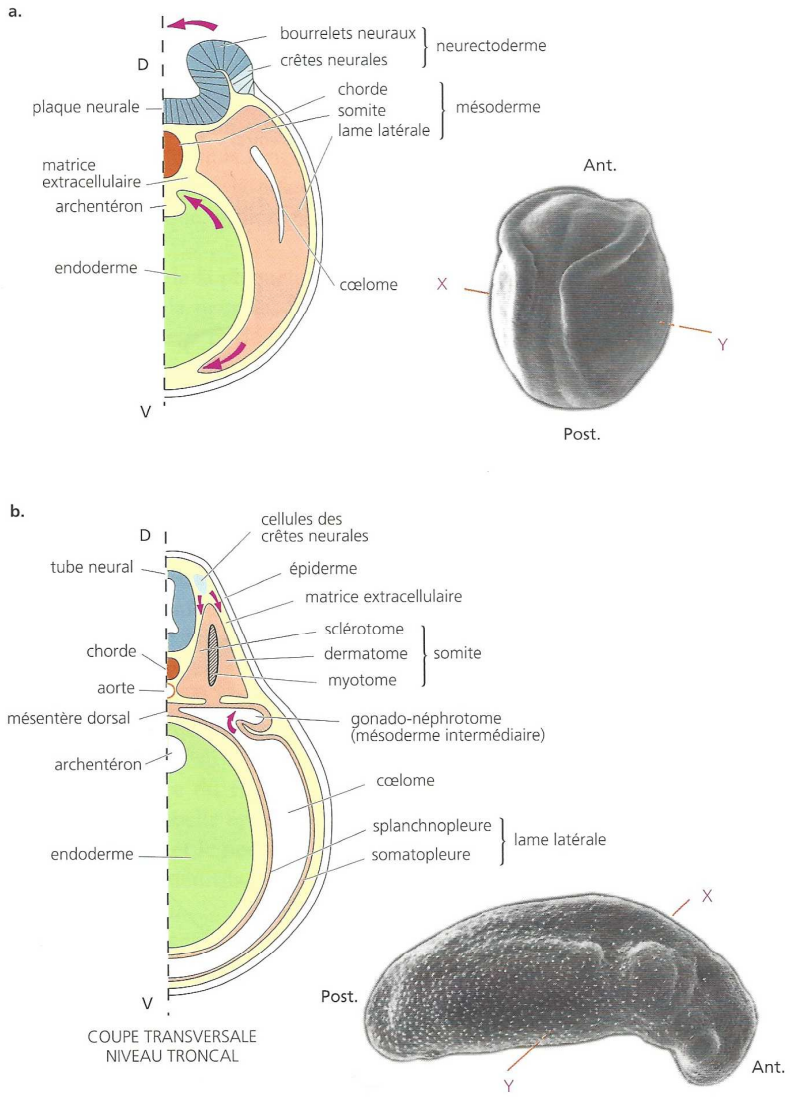
- On appelle **neurulation** (figures 27-30) ***l'étape du développement embryonnaire allant de la gastrulation à l'organogenèse au sens strict, notamment caractérisée par la mise en place du système nerveux central sous forme de tube neural***.

a. Au niveau ectodermique : une mise en place de l'épineurie (système nerveux dorsal) en région dorsale



Représentation schématique des différentes étapes de la neurulation. À gauche, vues externes dorsales. À droite, coupes transversales au niveau de l'axe *XY* (l'endoderme n'est pas figuré).

FIGURE 27. Neurulation (centrée sur le système nerveux) en vue externe et coupes transversale. D'après DARRIBÈRE (2002).



Vues externes au microscope électronique à balayage et coupes transversales au niveau troncal, au moment de la neurulation (a) et au début de l'organogenèse (b). Les flèches indiquent les mouvements cellulaires. [Microphotographies Shi et Boucaut, 1995.]

FIGURE 28. De la neurula au bourgeon caudal (CT). D'après DARRIBÈRE (2002).

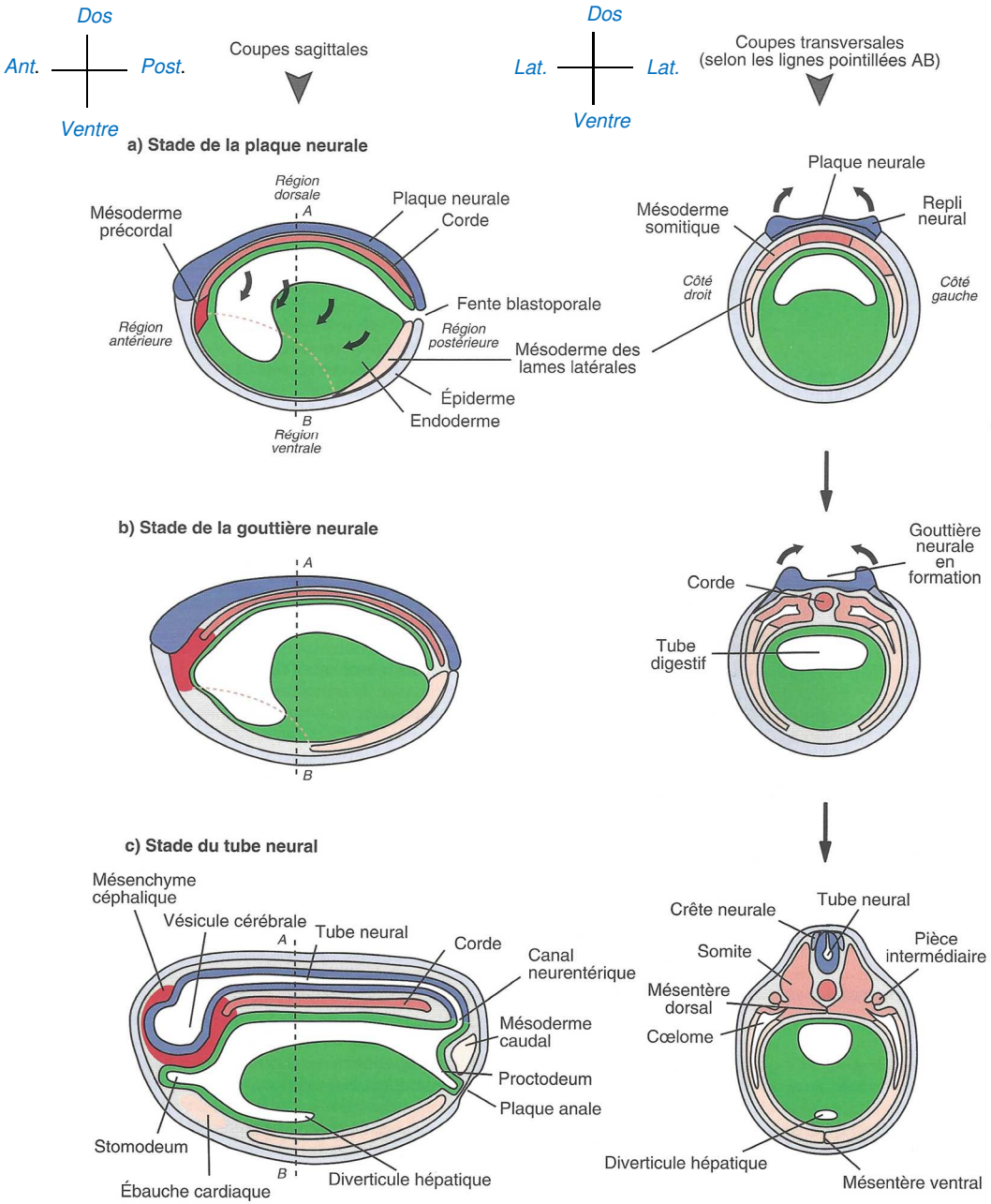


FIGURE 29. Neurulation : vue d'ensemble (coupes sagittales et transversales).
D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

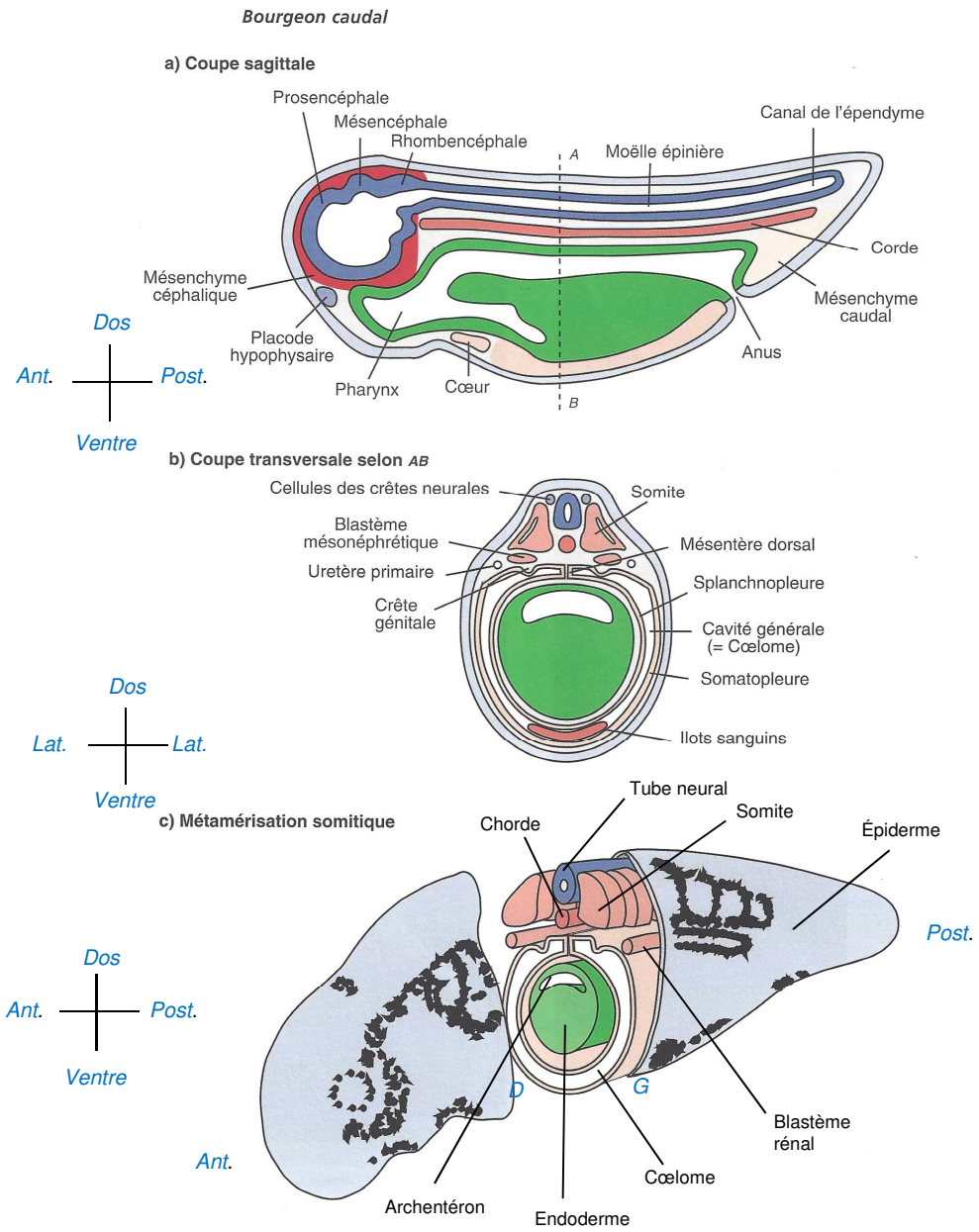


FIGURE 30. Le stade bourgeon caudal, stade final de la neurulation / stade initial de l'organogenèse au sens strict. D'après FRANQUINET & FOUCRIER (2003).

- Rappelons que l'**épineurie** désigne la ***présence d'un système nerveux central situé en position dorsale (caractéristique des Chordés)***.

α. Des processus morphogénétiques dans la partie dorsale de l'embryon…

Figures 27-29 : il faut savoir **représenter la neurulation** en coupes transversales.

- On assiste à l'initiation **progressive de la mise en place du futur tube nerveux** en **position dorsale** (*permettant l'acquisition de l'épineurie*) dont voici les **grandes étapes** :

i. Le stade « plaque neurale » : plaque neurale et bourrelets neuraux

- Formation d'une **plaque neurale** (***zone dorsale centrale de la neurula jeune aplatie dorsalement***) puis rapidement de **bourrelets neuraux** (***expansions dorso-latérales formées en bordure de la plaque neurale***).

ii. Le stade « gouttière neurale »

- Formation d'une **gouttière neurale** par **arrondissement** de ce qui était auparavant la **plaque neurale**.
- **Convergence des extrémités de la gouttière neurale**

iii. Le stade « tube neural » : formation et enfouissement du tube neural puis formation des crêtes neurales

- **Fusion/soudure** de extrémités de la gouttière neurale, ce qui aboutit à la formation du **tube neural** dont l'intérieur contient le futur **liquide céphalorachidien**.
- **Poursuite du mouvement de rotation** qui aboutit à l'isolement du **tube neural** et son **enfouissement** à l'intérieur de l'embryon.
- Formation des **crêtes neurales** (***massifs de cellules migratrices issues des bords de la plaque neurale et qui se regroupent de chaque côté du tube neural***)

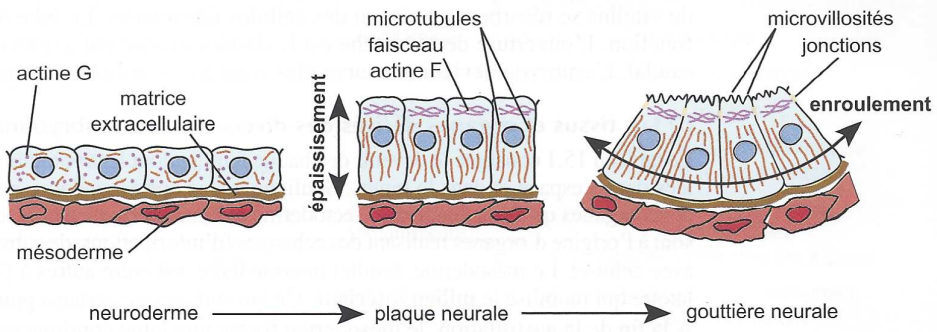
iv. Le stade « bourgeon caudal » (*tail bud*) : début de céphalisation et de mise en place des placodes hypophysaires

Le **bourgeon caudal** (figure 30) désigne ***l'embryon en fin de neurulation / début d'organogenèse au sens strict, notamment caractérisé par un début de céphalisation et un début de queue rudimentaire***.

- Formation des **premières structures encéphaliques** (**prosencéphale**, **mésencéphaltube e**, **rhobencéphale**) dans la **partie antérieure** du **tube neural**.
- Formation de **placodes hypophysaires**

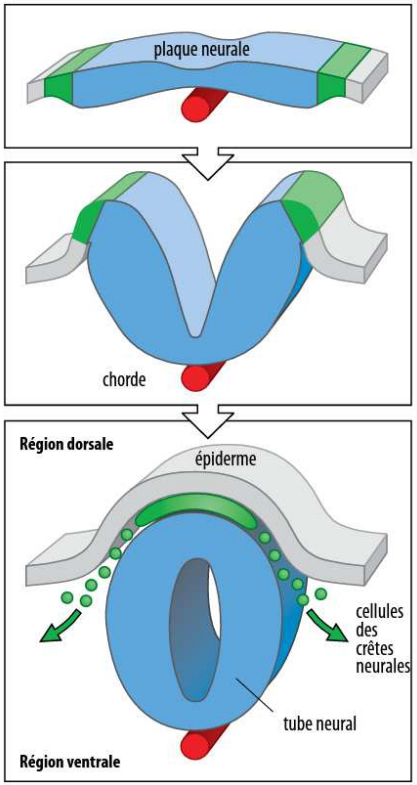
β. … impliquant là encore la déformabilité des cellules (cytosquelette-dépendante)

- La **formation des crêtes neurales**, **bourrelets neuraux**, **gouttière neurale** puis **tube neural** implique (figure 31) :
  - Un **allongement de cellules ectodermiques** permise par une **polymérisation de microtubules**.
  - Une **constriction apicale** de ces cellules (et la formation de **microvillosités**) permise(s) par la **polymérisation d'actine**.
- La formation des **crêtes neurales** (figure 32) implique la **délamination de cellules** initialement situées en **bordure de plaque neurale** et « coincées » **entre épiderme et tube neural** en **fin de neurulation**.



Épaississement et enroulement des cellules en bordure de la plaque neurale.
Les microtubules s'étirent dans l'axe dorso-ventral. Les faisceaux d'actine se contractent.

FIGURE 31. Déformation du neuroderme et mise en place du tube nerveux : principaux mécanismes. D'après PEYCRU *et al.* (2017).



Les cellules des crêtes neurales sont spécifiées au niveau des bords latéraux de la plaque neurale. En haut : les cellules des crêtes neurales (en vert) sont spécifiées sur les bords de la plaque neurale (en bleu) où les niveaux de BMP sont juste assez élevés pour empêcher une spécification en plaque neurale. Au centre : formation des bourrelets ou replis neuraux qui transportent ces cellules au niveau des crêtes dorsales du tube neural à partir desquelles elles vont bientôt émigrer (en bas).

FIGURE 32. Origine des crêtes neurales. D'après WOLPERT *et al.* (2017).

b. Au niveau mésodermique : l'individualisation progressive de territoires variées

α. La formation d'un axe squelettique sous-neural provisoire : la chorde

- On appelle **chorde (= corde)** ou **notochorde (= notochorde)** un ***axe fibreux (formé de cellules mésodermiques turgescentes entourées d'une gaine conjonctive) situé dorsalement dans le sens antéro-postérieur (sous le tube neural) qui présente un rôle squelettique***.

Son **importance systématique** ne doit pas être mésestimée : c'est un **caractère dérivé** qui définit le **phylum des Chordés**.

Chez la **plupart des Vertébrés**, elle **disparaît chez l'adulte** ; en l'occurrence, chez les **Amphibiens**, elle **disparaît** lors de la **métamorphose**.

Notons que c'est aussi un **centre inducteur important** pour les **somites** alentour et le **tube neural** sus-jacent.

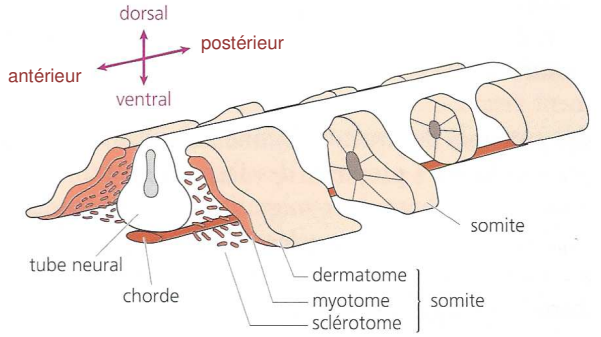
- La **chorde** se forme par **individualisation du mésoderme chordal (= axial)** situé au **centre** des **masses mésodermiques** héritées de la gastrulation.

β. La formation de masses métamérisées dans le mésoderme para-axial dorsal : les somites (qui progressivement se régionalisent)

- On appelle **somites** des ***massifs mésodermiques triangulaires métamérisés* situés de chaque côté de la chorde***.

* On rappelle que la **métamérie** (parfois appelée « segmentation » – *mais là, on réservera ce terme à la première étape du développement*) est une ***répétition, le long de l'axe antéropostérieur, de tronçons semblables (nommés métamères) mis en place au cours du développement embryonnaire et persistant de manière variable chez l'adulte***.

- Leur formation implique **l'individualisation du mésoderme para-axial** et sa **segmentation antéropostérieure en tronçons**.



Représentation schématique de la différenciation des somites. Les somites se différencient selon l'axe rostro-caudal (antéro-postérieur). Chaque somite engendrera les cellules du sclérotome, du myotome, du dermatome.

FIGURE 33. Différenciation des somites (neurulation et organogenèse s. str.). D'après DARRIBÈRE (2002).

- En **fin de neurulation** (**bourgeon caudal**), **trois régions** tendant à s'individualiser (figure 28 + figure 33) au sein des **somites** (*de la plus proche de la chorde à la plus éloignée*) :
  - Le **sclérotome** (***région qui sera à l'origine du squelette axial, c'est-à-dire la future colonne vertébrale***)
  - Le **myotome** (***région qui sera à l'origine de l'essentiel des muscles squelettiques axiaux***)
  - Le **dermatome** (***région qui sera à l'origine du derme***)

γ. L'initiation de l'individualisation du mésoderme des pièces intermédiaires

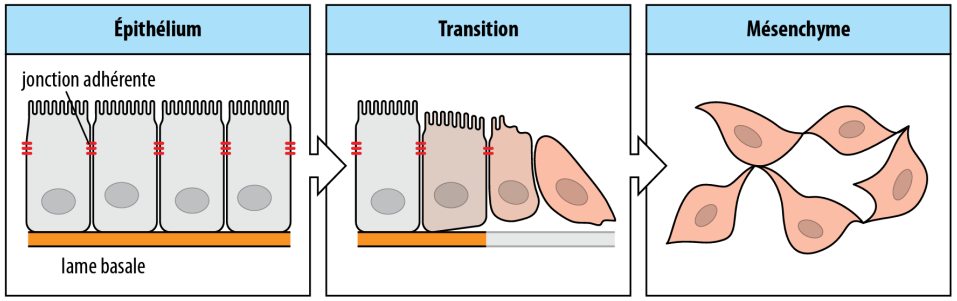
- On appelle **pièces intermédiaires** des ***pièces mésodermiques métamérisées provisoires, situées entre les somites et la cavité cœlomique, qui seront ensuite à l'origine des reins, des gonades et des conduits uro-génitaux*** (figure 29).
- Ces pièces **s'individualisent lors de la neurulation** et commencent à former des **conduits**, des ***ébauches du futur rein larvaire (pronéphros)*** (**blastèmes rénaux**) et des ***ébauches de gonades dues à une accumulation de cellules mésodermiques formées dans un repli du péritoine*** (**crêtes génitales**) (figure 30).

δ. La formation d'une cavité liquidienne, le cœlome, limitée par un péritoine (somatopleure + splanchnopleure) au niveau du mésoderme des lames latérales

- On appelle **cœlome** une ***cavité liquidienne formée lors du développement embryonnaire et limitée par des parois mésodermiques*** (figure 30). La ***paroi mésodermique limitante*** peut être appelée **péritoine**.
- Cette cavité préfigure la **cavité générale** dans laquelle se trouve l'essentiel des **viscères chez l'adulte**.
- La ***paroi interne du cœlome côté viscéral*** s'appelle **splanchnopleure** (du gr. *splanchnos*, viscère) et la ***paroi externe du cœlome*** s'appelle **somatopleure** (du gr. *soma*, corps) (figure 30).

ε. La formation de nombreux mésenchymes et d'une ébauche cardiaque

- On appelle **mésenchyme** un ***ensemble de cellules mésodermiques mobiles et déformables, de type vaguement conjonctif, et formant assez peu de liaisons avec les cellules alentour ou la matrice***.
- Ces cellules ***se forment typiquement par délamination de cellules épithéliales pré-existantes*** (**transition épithélio-mésenchymateuse**) (figure 34).



Transition épithélio-mésenchymateuse. La conversion d'un épithélium en un mésenchyme à l'organisation plus lâche est courante au cours de l'embryogenèse. Elle implique la disparition des jonctions adhérentes entre cellules épithéliales voisines, le détachement des cellules de la lame basale et leur conversion par étapes en cellules mésenchymateuses individuelles ou peu adhérentes entre elles.

FIGURE 34. Les mésenchymes et leur origine épithéliale. D'après WOLPERT *et al.* (2017).

- Des **mésenchymes** se forment en des **lieux variés** : dans le bourgeon de queue (**mésenchyme caudal**), au niveau de la tête (**mésenchyme céphalique**)… (figure 30).
- Ils seront essentiellement à la base de **structures squelettiques** (os et tissus associés).
- Le **cœur** est également mis en place à partir du **tissu mésodermique** lors de la **neurulation**.

c. Au niveau endodermique

α. Chez les Urodèles uniquement : la fermeture endodermique de l'archentéron

- On rappelle que le **toit de l'archentéron** des **Urodèles** est initialement (en fin de gastrulation) **largement mésodermique**.
- Lors de la **neurulation**, il y a ***rémontée de lames endodermiques, ce qui permettent la fermeture endodermique de l'archentéron*** (revoir figure 22 page 21 + encadré F page 20).
- *Cette fermeture était déjà effective dès la formation de l'archentéron chez les Anoures.*

β. Chez tous les Amphibiens : en fin de neurulation, la réouverture de l'anus qui confirme la deutérostomie (bouche pas encore ouverte)

- En fin de **neurulation**, on notera la **réouverture de l'anus** et sa **mise en continuité** avec **l'archentéron** (figure 30).
- La **bouche** n'étant **pas encore ouverte**, la **deutérostomie** est ici **confirmée**.

d. Bilan : le bourgeon caudal, un embryon triploblastique, cœlomate, deutérostomien, épineurien, métamérisé et organisé autour des axes définitifs de polarité (dos/ventre ; droite/gauche ; avant-arrière)

- À l'arrivée, en **fin de neurulation**, on constate que le **bourgeon caudal** (figure 30) :
  - Est **triblastique** (***3 feuillets embryonnaires en place***)
  - Est **cœlomate** (***présence d'un cœlome***)
  - Est **deutérostomien** (***anus formé en premier, à partir du blastopore***)
  - Est **épineurien** (***système nerveux central en position dorsale***)
  - Est **métamérisé** (***répétition d'unités semblables mises en place lors du DE le long de l'axe antéropostérieur*** – ici les **somites**, entre autres)
  - Est organisé autour des **axes définitifs de polarité** :
    - **Axe antéropostérieur**
    - **Axe dorso-ventral**
    - **Plan de symétrie bilatérale**.

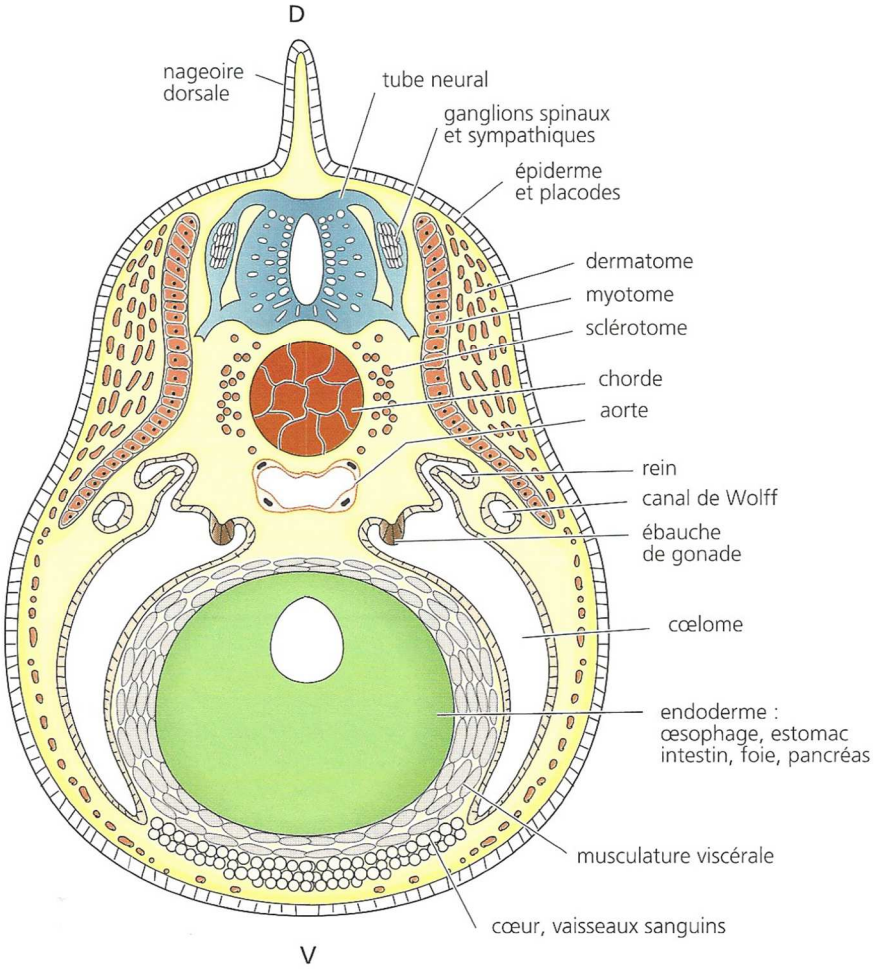
2. Devenir des tissus et territoires primordiaux lors de l'organogenèse au sens strict… et après !

a. Une mise en place d'organes fonctionnels lors de l'organogenèse (s. str.) aboutissant au têtard…

- L'**organogenèse au sens strict** désigne la ***dernière phase du développement embryonnaire débutant après la neurulation*** (figure 35).
- Comme son nom le laisse supposer, elle se caractérise par la **mise en place de nombreux organes fonctionnels** dont il est bon de connaître **l'origine embryonnaire** (tableau III).

Plutôt que de faire une longue litanie des structures, je vous invite à bien mémoriser le tableau proposé.

- Le **développement embryonnaire** aboutit à une larve nommée **têtard** chez les **Amphibiens** qui subit l'**éclosion** et vit en **milieu aquatique**.



Coupe transversale d'un embryon au moment de l'organogenèse. [D'après Müller, 1997.]

FIGURE 35. Coupe transversale d'un embryon lors de l'organogenèse au sens strict.
D'après DARRIBÈRE (2002).

[Pour information = pas à retenir : le programme stipule qu'on ne peut exiger de schéma au-delà du bourgeon caudal]

TABLEAU III. Dérivés des feuillets primordiaux. D'après SEGARRA *et al.* (2014).
À CONNAÎTRE

Il s'agit d'un document très simplifié. Beaucoup de tissus embryonnaires ont des destinées variées et complexes.

Feuillet		Structures pendant l'organogenèse	Structures dans le plan d'organisation adulte
Ectoderme	Ectoderme neural = Neuroderme	Vésicules céphaliques (tube neural antérieur)	Encéphale
		Tube neural postérieur	Moelle épinière
		Crêtes neurales	Ganglions et nerfs du système nerveux autonome, ganglions et nerfs rachidiens, mélanocytes etc
	Ectoderme épidermique = Épiderme		Épiderme structures sensorielles (ex. : Cristallin)
Mésoderme	Chorde	Chorde	*(La chorde disparaît lors de la métamorphose de la larve)*
	Somites	Sclérotome	Squelette axial
		Myotome	Muscles striés axiaux
		Dermatome	Derme
	Pièces intermédiaires	Blastème rénal (formant le pronéphros) Ébauche des gonades	Reins (mésonéphros) gonades
	Lames latérales	Splanchnopleure	Muscles lisses
			Myocarde, endocarde
			Endothélium des vaisseaux sanguins
			Cellules sanguines
		Somatopleure	Péricarde
			Squelette des membres
			Muscles des membres
Endoderme			Épithélium du tube digestif
			Foie, pancréas
			Épithélium pulmonaire
			Thyroïde

b. … qui s'achève et est remaniée après éclosion, lors de la métamorphose, [*limite programme*]

- Le **développement post-embryonnaire** chez les Amphibiens (figure 36) est de type **indirect**, c'est-à-dire que ***l'organisme issu de l'éclosion présente une organisation notoirement différente de l'adulte et que cette organisation sera modifiée par des remaniements plus ou moins abrupts*** ; cette ***période de transformations*** s'appelle **métamorphose** (encadré G) même si, dans le détail, ce mot correspond seulement à **l'une des trois périodes de la vie larvaire** des **Amphibiens** (figure 36).
- ***L'organisme depuis l'éclosion jusqu'à la dernière étape de la métamorphose*** s'appelle une **larve** ici nommée **têtard** ; on peut donc aussi parler de **développement larvaire**.
- Chez les **Amphibiens**, la **métamorphose** aboutit à un **jeune** ou **juvénile** qui doit encore subir une **croissance accompagnée d'un développement des organes sexuels** avant d'être un **adulte** capable de se reproduire.

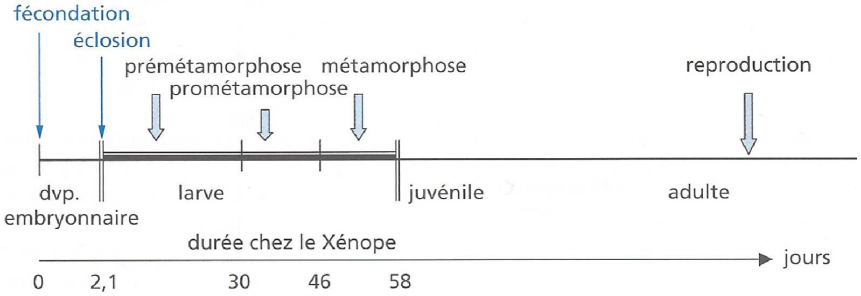


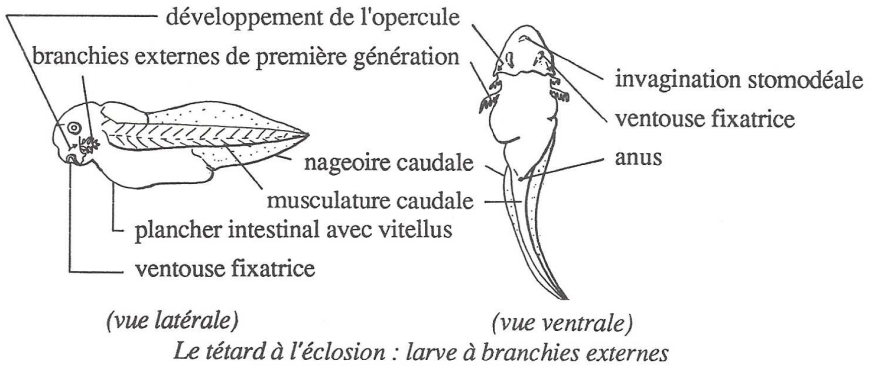
FIGURE 36. Le développement post-embryonnaire des Amphibiens.
D'après PEYCRU *et al.* (2002).

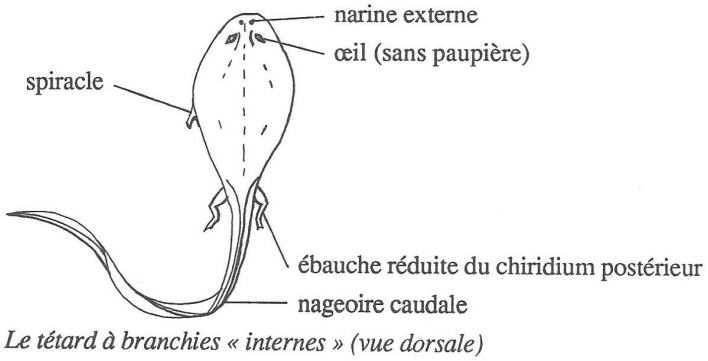
Encadré G — La métamorphose, un changement de morpho-anatomie et de milieu de vie

Hors programme

➢ La **période larvaire des Amphibiens**, au cours de laquelle ils subissent **« la » métamorphose**, c'est-à-dire un ***ensemble de changements développementaux histologiques, morpho-anatomiques et biologiques importants***, est classiquement divisée en trois temps (figure 36 + figure a) :

- La **prémétamorphose** : ***étape de croissance larvaire*** (environ 30 j chez le Xénope).
- La **prométamorphose** : ***mise en place de certains organes adultes, comme les pattes postérieures*** (30e au 44e j chez le Xénope)
- La **métamorphose** (au sens strict) = le **climax** : ***période de réorganisation intense au cours de laquelle est acquis le plan d'organisation du juvénile*** (44e au 58e j chez le Xénope).





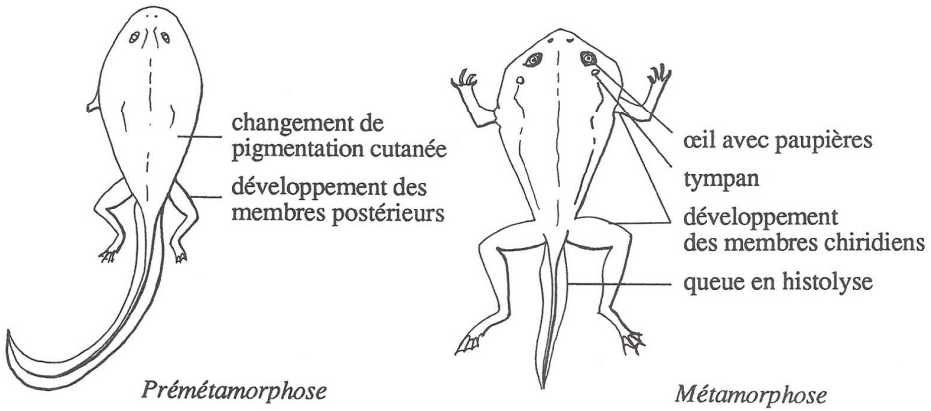


FIGURE a. Développement larvaire : exemple du Xénope. D'après PATTIER (1991).

➢ Au cours de cette **vie larvaire**, et notamment du **climax de la métamorphose**, d'importants **réarrangements anatomiques**, **morphologiques** et **histologiques** – et donc **fonctionnelles** – sont observables d'où une intense **modification du plan d'organisation** (tableau 1).

FIGURE 1. Modifications anatomiques et fonctionnelles lors de la métamorphose.
D'après PATTIER (1991).

Fonctions		*Têtard*	*Grenouille*
Relations	locomotion	• nage : musculature pariétale et nageoire caudale • squelette cartilagineux	• membres chiridiens-ceintures • squelette cartilagineux, puis osseux
	fonctions relationnelles	• kératinisations locales du tégument • absence de glandes acineuses tégumentaires • yeux sans paupières • 1 ligne latérale • pas de tympan	• kératinisation généralisée du tégument • développement des acini cutanés • 3 paupières par œil • pas de ligne latérale • présence du tympan
Fonctions de nutrition	respiration	• branchiale et cutanée • pas de glande acineuse cutanée • pas de choanes (narines internes) • hémoglobine larvaire (forte affinité pour O_2) • ébauches pulmonaires non fonctionnelles	• buccopharyngée et pulmocutanée • glandes acineuses muqueuses cutanées • présence de choanes • hémoglobine adulte (baisse de l'affinité pour O_2) • poumons fonctionnels
	circulation sanguine	• cœur non cloisonné • une seule boucle circulatoire	• cœur partiellement cloisonné • deux boucles circulatoires
	excrétion et osmo-régulation	• essentiellement branchiale • rein : pronephros • ammoniotèle • pas de vessie • milieu intérieur à pression osmotique faible	• essentiellement rénale et cutanée • rein : mésonéphros • uréotèle • une vessie cloacale • élévation de la pression oncotique par synthèse de sérum albumine
	régime alimentaire	• essentiellement herbivore • bec corné, intestin long	• carnivore • dents – langue protractile, intestin court

➢ La **métamorphose** constitue aussi une étape au cours de laquelle l'organisme **change de milieu de vie**, constituant une **transition écologique** : le **têtard**, **aquatique**, devient un **jeune**, vivant en milieu **aérien**.

➢ Rappelons, à nouveau, que la **métamorphose** n'est pas le terme du **développement post-embryonnaire** des Amphibiens : une étape de **croissance** suit et permet l'arrivée à **l'état adulte** (figure 36).

3. Une organogenèse (s. l.) où s'opère la différenciation des cellules : l'exemple de la CMSS

- On appelle **différenciation** ***l'ensemble des processus permettant à une cellule souche de se transformer en cellule structuralement et fonctionnellement spécialisée et différenciée***.

Capacités exigibles	✓ **Présenter** un exemple de différenciation cellulaire, ainsi que les évènements génétiques associés (exemple préconisé : la différenciation du myocyte squelettique). ✓ **Transposer** le modèle établi à d'autres cas de différenciation cellulaire à partir de documents.

a. Un exemple de cellule différenciée : la cellule musculaire striée squelettique

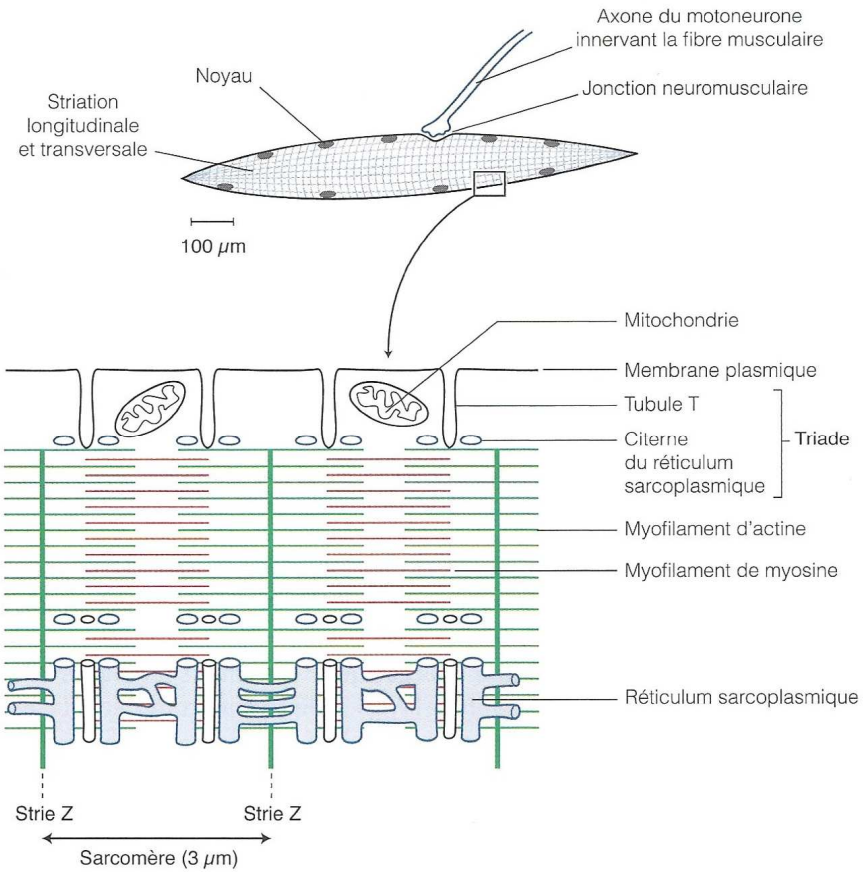


FIGURE 37. **La cellule musculaire striée squelettique : quelques rappels.**
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- Avec sa **longueur importante**, son caractère **multinucléé**, son **cytosquelette** organisé en **myofibrilles** (dont l'unité contractile est le **sarcomère**), ses nombreuses **mitochondries**, son **métabolisme énergétique** particulier… la **cellule musculaire striée squelettique** (figure 37) est une cellule **hautement différenciée**.

Bien entendu, vous devez **revoir** et **maîtriser** l'ensemble des **informations vues au sujet de la cellule musculaire striée squelettique** dans le cours de **première année** (chapitre 1 sur la cellule eucaryote) et le cours de **seconde année** (chapitre 5 sur le métabolisme). Vous devez aussi en maîtriser la microscopique optique ou électronique (*cf.* TP 1.1. + figure 38).

N'oubliez pas de ***parler du développement*** *dans le cas d'un* ***sujet général sur le muscle*** *!*

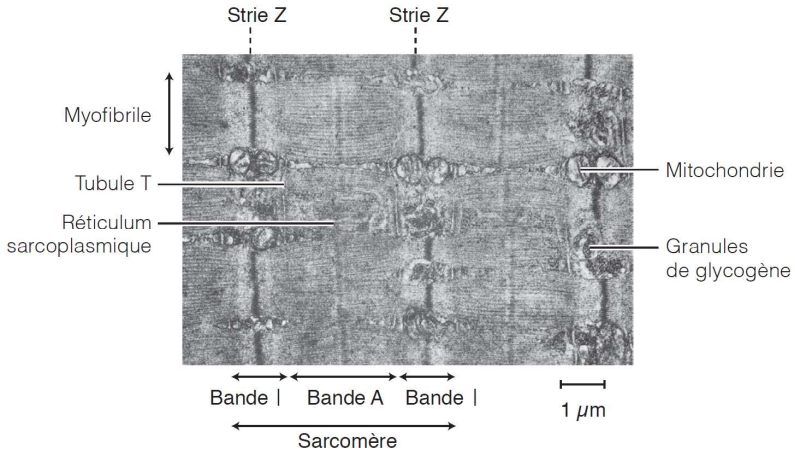


FIGURE 38. **La cellule musculaire striée squelettique : rappel de l'ultrastructure (MET).**
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

b. Les modalités de la mise en place des muscles (myogenèse) et notamment des CMSS

α. La myogenèse, un processus qui s'opère à partir de cellules-souches lors du développement embryonnaire… mais aussi lors du développement post-embryonnaire et même à l'âge adulte

- On appelle **myogenèse** ***l'ensemble des processus qui permettent, à partir de cellules souches, la mise en place ou la régénération de muscles striées squelettiques***.
- Ce processus a lieu :
  - Lors du **développement embryonnaire**, à partir des **somites** (*c'est ce point qui nous intéresse ici*),
  - Lors du **développement post-embryonnaire** :
    - Lors de la **vie larvaire** et notamment lors de la **métamorphose** où de nouvelles **structures** sont mises en place, avec les **muscles** qui les accompagnent ;
    - Lors de la **croissance**, où les muscles croissent en masse, **taille** et **nombre** de **cellules** ;
  - À **l'âge adulte**, dans le cas d'une **régénération** d'un **muscle endommagé** ou en réponse à une **activité physique régulière**.

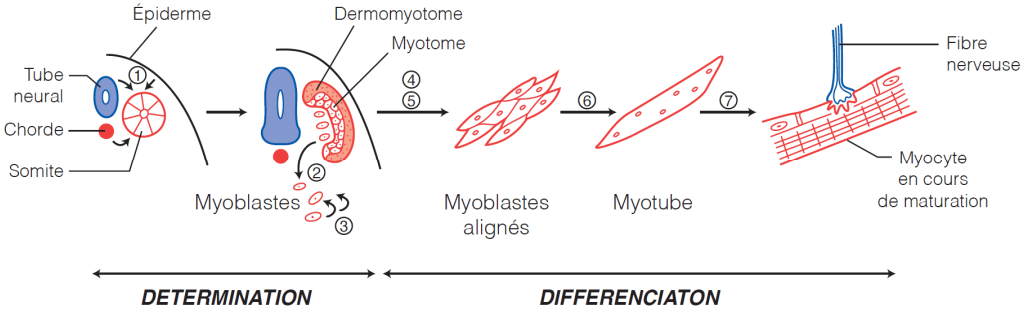
- Les cellules différenciées se mettent en place à partir de ***cellules indifférenciées*** ou **cellules-souches**. Celles-ci existent bien sûr dans **l'embryon**… mais aussi chez la **larve**, le **jeune** ou l'**adulte** !

La **notion de cellule-souche** est explicitée dans la partie II.

β. Les muscles embryonnaires, des structures ayant une origine somitique : le myotome

- La **myogenèse embryonnaire** (figures 39-40) se déroule à partir du **myotome somitique** (revoir la figure 33 page 27) qui **s'individualise** au cours de la **neurulation** et du début de **l'organogenèse au sens strict**.

γ. La myogenèse embryonnaire, un processus séquentiel



Détermination

1. **Induction** de la **territorialisation** des **somites** : des **précurseurs mésodermiques*** deviennent des **myoblastes**.

*Les ***futurs myoblastes pas encore déterminés à le devenir*** peuvent être appelés **précurseurs mésodermiques des myoblastes** (ou encore **progéniteurs mésodermiques des myoblastes**).
Les **myoblastes** sont des ***cellules-souches qui sont engagées (« déterminées ») dans la voie musculaire mais ne montrent aucun signe visible de différenciation***.

2. **Délamination** des **myoblastes** à partir du **myotome**
3. **Prolifération** des **myoblastes**
4. **Migration** (par **déformation**) et poursuite des **divisions cellulaires** à l'emplacement du futur muscle

Différenciation au sens strict

5. **Cessation de la prolifération** et **alignement** (grâce à des **jonctions** provisoires) des **myoblastes**
6. **Fusion** des **myoblastes** en **myotube** avec production de **protéines muscle-spécifiques**
7. **Maturation** des **myotubes** en **myocytes striées** (apparition de **contractions spontanées**)

Parallèlement, on observe la **mise en place** de **cellules associées** (tissu conjonctif, neurones, vascularisation…) aux CMSS.

FIGURE 39. Étapes de la différenciation musculaire. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

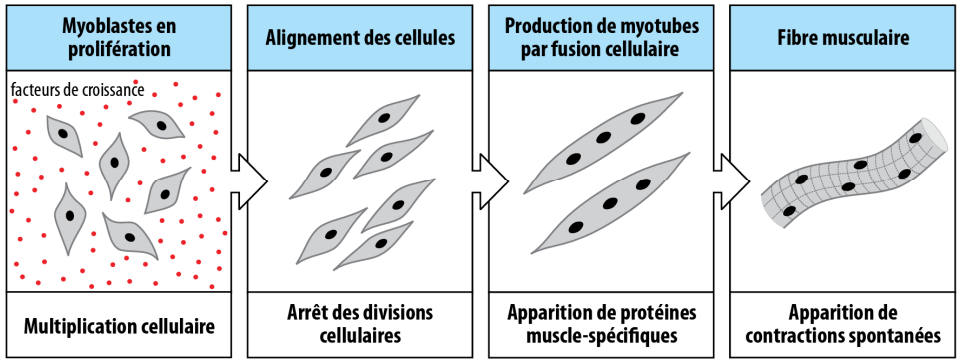


FIGURE 40. La différenciation musculaire : une autre vision. D'après WOLPERT *et al.* (2017).

i. Une détermination des myoblastes qui migrent vers le lieu de différenciation

- Des **signaux paracrines variés** (voir partie II) induisent **l'engagement de cellules somitiques** (du myotome) qu'on peut nommer **précurseurs/progéniteurs de myoblastes** dans un processus de **délamination** et de **divisions cellulaires**.
- Les cellules (**myoblastes**) se déplacent ensuite (**migration** par **déformation cytosquelettique**) jusqu'à leur **lieu de différenciation** où elles **s'agglomèrent** et **se multiplient** encore.

Les ***cellules-souches engagées dans la différenciation mais qui n'en manifestent encore aucune caractéristique visible*** peuvent être appelées **cellules déterminées**. Ici, ce sont des **myoblastes**.

ii. Une différenciation (au sens strict) qui, à partir de myoblastes regroupés, aboutit à la formation d'un myotube puis d'une CMSS

- Sous l'effet d'un inducteur, les **myoblastes cessent de proliférer** et **s'alignent**.
- La **fusion des myoblastes** produit des **myotubes plurinucléés** au sein desquels on observe la synthèse de **protéines typiques de la CMSS**.
- Peu à peu, la **maturation du myotube** aboutit à son **organisation** en **CMSS**.

c. La différenciation, un processus qui aboutit à un blocage du cycle cellulaire (phase G_0)

- Rappelons que, lorsqu'une cellule est **complètement différenciée** (ou même, souvent, **engagée** fermement dans une **spécialisation structurale visible**), elle **perd sa capacité proliférative** (même s'il existe des exceptions) : la cellule rentre alors dans une ***phase G1 définitive*** qu'on appelle **phase G0**.

Revoir le **cycle cellulaire** (chapitre 5)

E. Des similitudes entre organismes animaux et notamment entre Vertébrés dans les phases initiales du développement embryonnaire

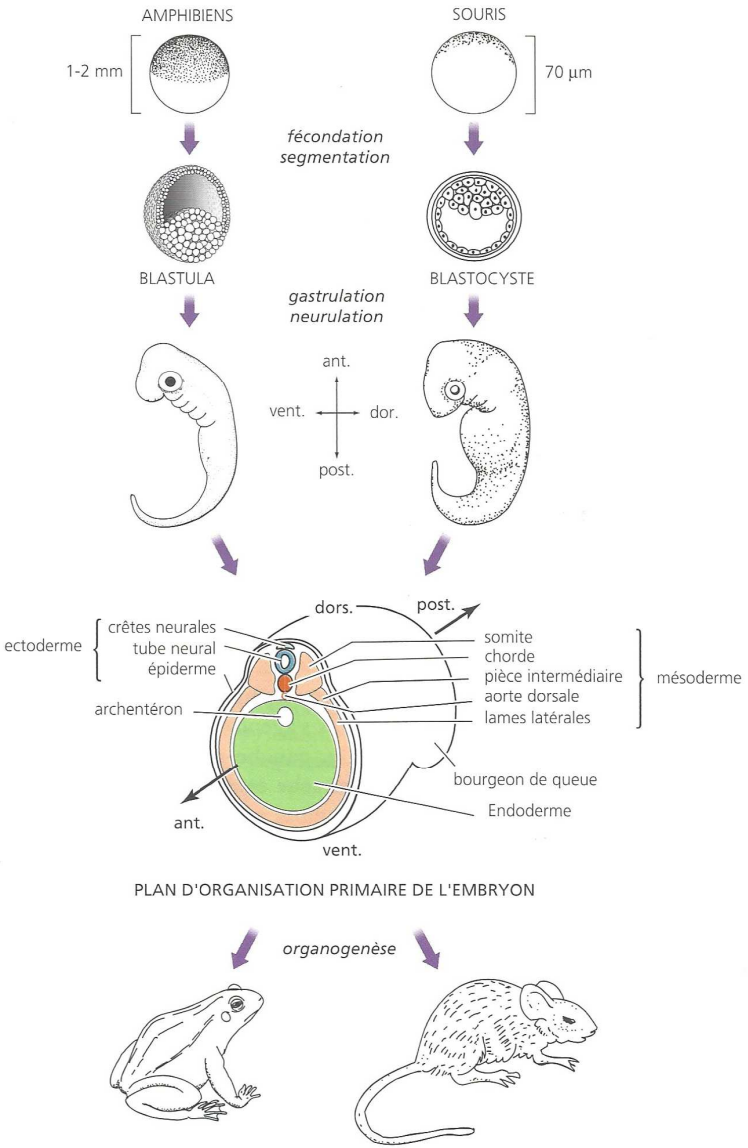


FIGURE 41. Des similitudes développementales au seins des Vertébrés : l'exemple de deux Tétrapodes. D'après DARRIBÈRE (2002).

- Le **principe de récapitulation**, formulé par Ernst HAECKEL (1834-1919) à la fin du XIXe siècle, peu se résumer comme suit : ***l'ontogenèse résume la phylogenèse*** (c'est-à-dire : ***le développement résume l'évolution***).
- Il s'agit d'admettre que ***l'ordre chronologique d'apparition des états dans le développement correspond à l'ordre d'apparition des états dans l'histoire évolutive des organismes***… ce qui peut sembler juste en **première approximation**, tant les **similitudes aux phases précoces de développement embryonnaire** sont importantes entre **organismes apparentés** (figure 41).
- Attention toutefois : le **principe de récapitulation** présente de **très nombreuses contre-preuves** et ne doit aujourd'hui **pas être considéré comme un absolu**, mais simplement une **vague approximation**.

F. Bilan

Voir pages 35-37.

Bilan (adapté du programme)	✓ Le **développement embryonnaire** animal se déroule suivant plusieurs **étapes** continues (**segmentation**, **gastrulation**, **organogenèse**) et permet la **mise en place** d'un **plan d'organisation** (**larvaire** ou **juvénile**). ✓ Dans ses **grands traits**, cette **succession** est évolutivement assez **conservée** chez les **Métazoaires** et notamment les **Vertébrés**. ✓ Différents **mécanismes cellulaires** interviennent qui permettent d'expliquer la **multiplication des cellules** (**mitoses**), la **mobilité des cellules** et des **ensembles de cellules**. ✓ L'**organogenèse** repose sur la **différenciation** des **tissus** et des **cellules**. ✓ Des **cellules** issues par **mitose** du zygote, donc avec un **même génome**, se **différencient progressivement** en fonction de leur **position**, ce qui aboutit à la **formation de territoires**, d'**organes**, de **tissus spécialisés** occupant une **place spécifique** dans le **plan d'organisation**.

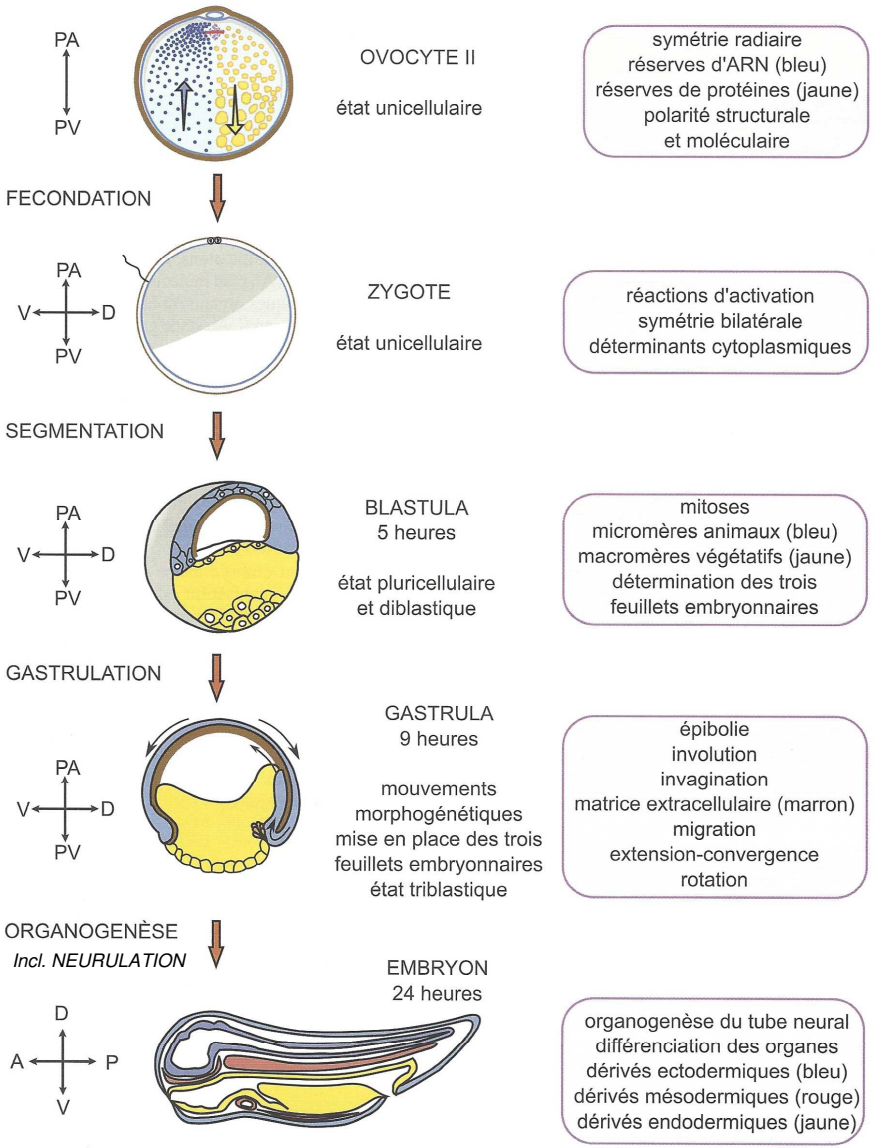


FIGURE DE SYNTHÈSE Représentation schématique des différentes étapes du développement embryonnaire.

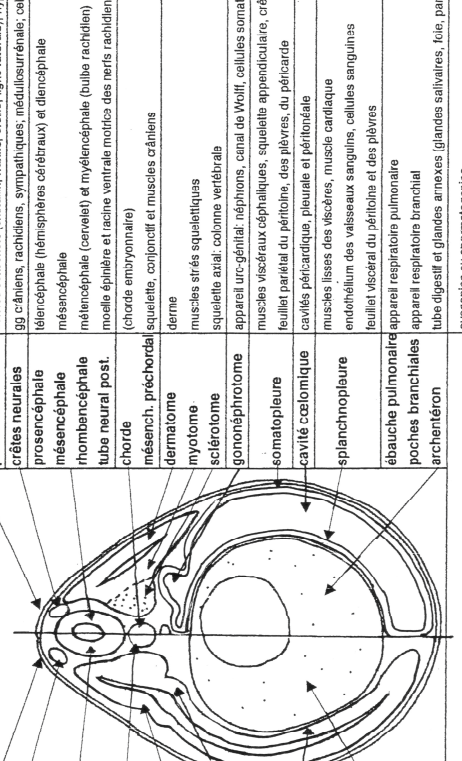
Du zygote au bourgeon caudal, le développement embryonnaire se déroule suivant plusieurs étapes continues contrôlées dans l'espace et dans le temps pour mettre en place le plan d'organisation dorso-ventral et antéro-postérieur caractéristique des vertébrés. A : antérieur ; D : dorsal ; P : postérieur ; PA : pôle animal ; PV : pôle végétatif ; V : ventral.

FIGURE 42. Schéma bilan. D'après PEYCRU *et al.* (2013).

TABLEAU IV. Devenir des feuillets embryonnaires chez les Amphibiens.
Document de Frédéric SAURETY (LEGTA Clermont Marmilhat).
[Pour information : explicite le tableau III]

BILAN : DEVENIR DES FEUILLETS EMBRYONNAIRES CHEZ LES VERTÉBRÉS

BLASTULA	GASTRULA	NEURULA		BOURGEON CAUDAL	ORGANES DÉFINITIFS
SOMA	Ectoblaste	Épiderme		épiderme	épiderme, dérivés cutanés (glandes, phanères), stomodeum, proctodeum
				placodes	dérivés sensoriels (cristallin, narine, oreille, ligne latérale), hypophyse antérieure
		Crêtes neurales		crêtes neurales	gg crâniens, rachidiens, sympathiques; médullosurrénale; cellules pigmentaires
		Tube neural		prosencéphale	télencéphale (hémisphères cérébraux) et diencéphale
				mésencéphale	mésencéphale
				rhombencéphale	métencéphale (cervelet) et myélencéphale (bulbe rachidien)
				tube neural post.	moelle épinière et racine ventrale motrice des nerfs rachidiens
	Chordo-mésoblaste	Mésoderme axial		chorde	(chorde embryonnaire)
				mésench. préchordal	squelette, conjonctif et muscles crâniens
		Mésoderme somitique		dermatome	derme
				myotome	muscles striés squelettiques
				sclérotome	squelette axial: colonne vertébrale
		Pièce intermédiaire		gononéphrotome	appareil uro-génital: néphrons, canal de Wolff, cellules somatiques des gonades
		Mésoderme des lames latérales		somatopleure	muscles viscéraux céphaliques, squelette appendiculaire, crêtes génitales
					feuillet pariétal du péritoine, des plèvres, du péricarde
				cavité coelomique	cavités péricardique, pleurale et péritonéale
				splanchnopleure	muscles lisses des viscères, muscle cardiaque
					endothélium des vaisseaux sanguins, cellules sanguines
					feuillet viscéral du péritoine et des plèvres
	Endoblaste	Endoderme		ébauche pulmonaire	appareil respiratoire pulmonaire
				poches branchiales	appareil respiratoire branchial
				archentéron	tube digestif et glandes annexes (glandes salivaires, foie, pancréas)
GERMEN	Cellules germinales primordiales				ovogonies ou spermatogonies



ÉVOLUTION DU NEUROBLASTE
• **Le tube neural**
La vésicule céphalique creuse se subdivise par étranglement en vésicules caractéristiques chez tous les Vertébrés: stade à 3 vésicules (prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale) puis stade à 5 vésicules (télencéphale, diencéphale, mésencéphale, métencéphale et myélencéphale).
Le tube neural postcéphalique donne la moelle épinière creusée du canal de l'épendyme.
La paroi du tube nerveux donne des neurones et des cellules gliales; les cavités (ventricules & canal de l'épendyme) sont remplies de liquide céphalorachidien.
• **Les crêtes neurales**
- Dans la région antérieure, elles donnent du mésenchyme qui formera le squelette cartilagineux de la tête, et des ganglions céphaliques.
- Dans la région du tronc, elle se métamérisent au contact du mésotiaste dorsal et donnent les ganglions rachidiens et sympathiques, ainsi que la médullosurrénale; certaines cellules se détachent et migrent dans le derme pour constituer des cellules pigmentaires.

ÉVOLUTION DE L'ÉPIBLASTE
• Constitue l'**épiderme**, d'abord unistratifié et cilié.
• Certains zones forment des **placodes** sensorielles qui s'invaginent et contribuent à la formation d'organes sensoriels (placodes olfactives, placodes cristalliniennes, placodes otiques = statoacoustiques).

ÉVOLUTION DE L'ENDOBLASTE
• L'extrémité antérieure appliquée contre une invagination épiblastique (stomodeum) forme la plaque stomodéale dont l'ouverture donnera la **bouche** (les Vertébrés sont des Deutérostomiens).
• L'extrémité postérieure appliquée contre une invagination épiblastique (proctodeum) forme la plaque proctodéale dont l'ouverture donnera l'**anus**, à l'emplacement du blastopore.
• **L'archentéron** forme des diverticules:
- au niveau pharyngien, formation de **poches branchiales** qui s'appliquent contre des invaginations épiblastiques; chez les Anamniotes, elles se perceront pour former les fentes branchiales;
- un peu en arrière, 2 évaginations ventrales donneront les **poumons**;
- d'autres diverticules donneront les **glandes digestives** (glandes salivaires, foie, pancréas) mais aussi la thyroïde et le thymus.

ÉVOLUTION DU MÉSOBLASTE
• **Partie métamérisée** (somites et pièces intermédiaires): la métamérisation progresse vers l'arrière, pendant qu'à l'avant les différents éléments métamérisés se différencient.
Les **somites** se séparent des pièces intermédiaires et se développent latéralement entre ectoderme et lames latérales; leur cavité coelomique devient vitruelle, et leur paroi se différencie en 3 régions:
- la paroi externe = **dermatome** donne le derme, en couche continue sous l'épiderme (disparition de la métamérisation originelle);
- la paroi interne = **myotome** donne les muscles striés squelettiques métamérisés;
- la paroi médiane = **sclérotome** donne des cellules qui se détachent pour former un manchon squelettogène autour de la chorde et de la moelle épinière; elles formeront les **vertèbres** (avec une disposition métamérique secondaire par rapport à la métamérie primitive: chaque vertèbre est formée par les sclérotomes de 2 somites successifs).
Les **pièces intermédiaires (gononéphrotomes)** donnent des néphroms métamérisés, ouverts dans le coelome par un pavillon cilié, dont l'ensemble forme le rein primitif (**pronéphros**); les néphroms sont reliés par le **canal de Wolff** (urétère primaire), qui progresse d'avant en arrière pour aboutir au cloaque.
• **Partie non métamérisée = lames latérales**
Ventralement, elles s'affrontent dans le plan sagittal au niveau d'un **mésentère ventral**, qui finit par disparaître (sauf au niveau du foie): il y a alors une cavité coelomique unique: la **cavité générale**.
Dorsalement, après séparation des somites, elles s'affrontent en un **mésentère dorsal** qui suspend l'intestin dans la cavité générale.
Leurs parois s'épaississent et forment des tissus conjonctifs et musculaires:
- la **somatopleure** donne des muscles viscéraux céphaliques, et le squelette des membres; elle se creuse dorsalement de 2 gouttières les **crêtes génitales**, qui seront colonisées par les gonocytes primordiaux pour former les gonades;
- la **splanchnopleure** donne les muscles lisses du tube digestif, et les parois du système circulatoire (endothélium et muscles du cœur et des valsseaux), ainsi que les premières cellules sanguines.
Conséquence du développement des parois la cavité coelomique se réduit à un espace virtuel entre 2 feuillets entourant les organes: **péricarde** autour du cœur, **péritoine** autour des viscères abdominaux, **plèvres** autour du poumon des Oiseaux, des Mammifères et de certains Reptiles (mais pas autour de ceux des Amphibiens).
• **Le mésoderme chordal** donne la corde (ne persiste que chez certains Chordés primitifs).

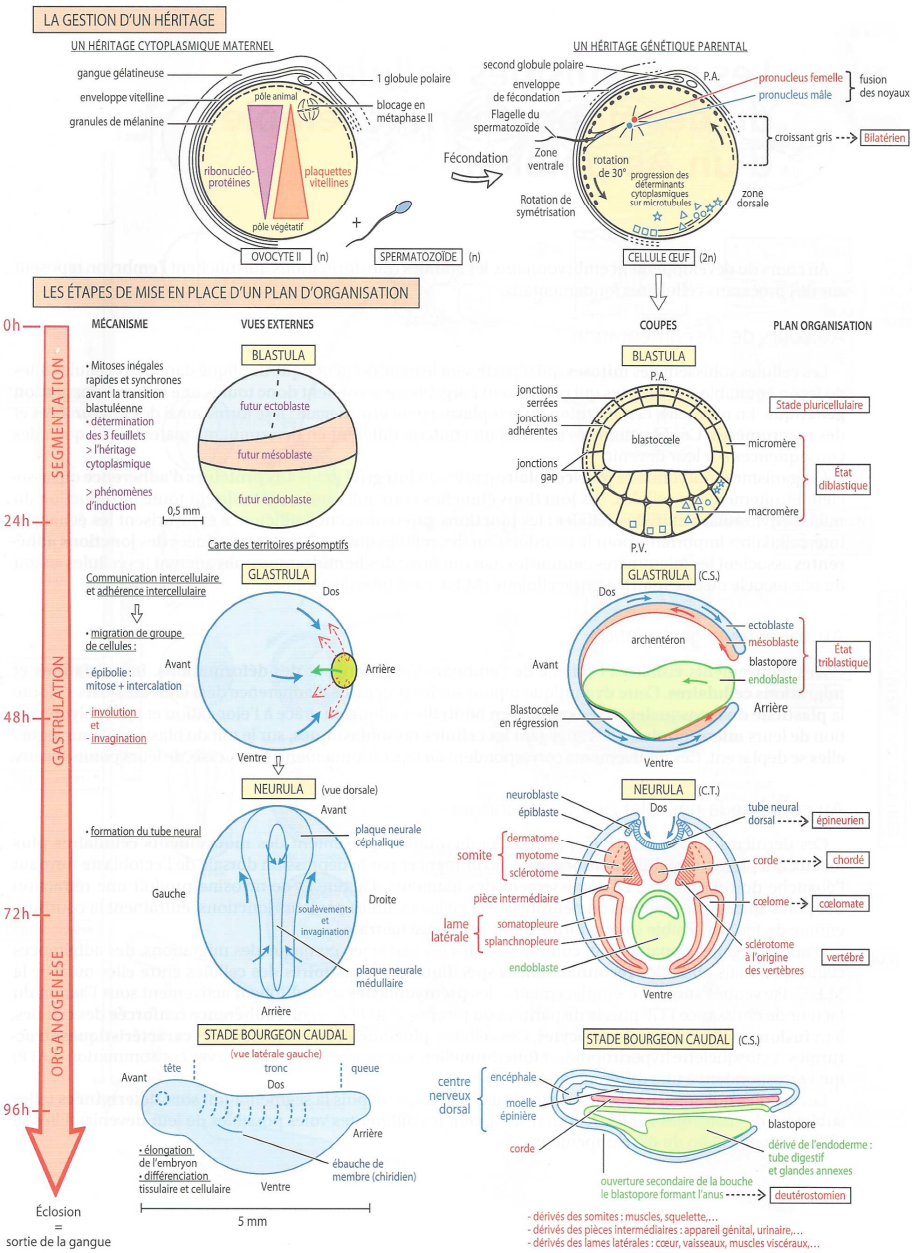


FIGURE 43. Schéma bilan : mise en place du plan d'organisation.
D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017).

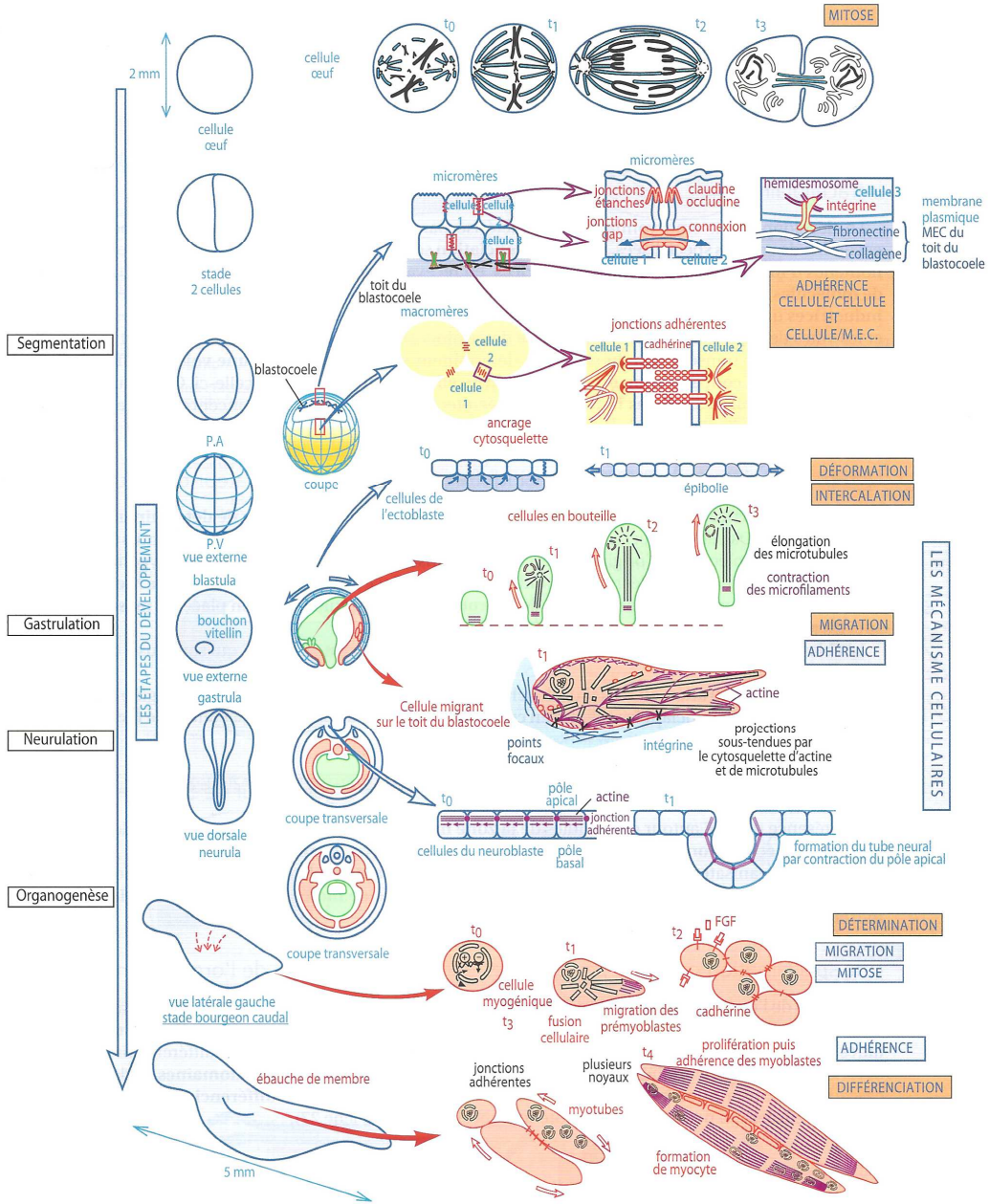


FIGURE 44. Schéma bilan : phénomènes cellulaires lors du DE des Amphibiens.
D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017).

TABLEAU V. L'essentiel du développement embryonnaire chez les Amphibiens.
Document de Joseph SEGARRA (Lycée Pierre-Gilles de Gennes, ENCPB, Paris 13), adapté
Bleu : plan d'organisation transitoire ; Rouge : plan d'organisation adulte.

Stade	Caractéristiques	Durée (Xénope, 23°C)
Ovocyte	- Cellule **polarisée** (pôle animal/végétatif) - Coloration visualise **polarité** - **Grosse cellule** (1 – 2 mm) enserrée dans une **gangue** *Symétrie radiaire* *Axe animalo-végétatif*	plusieurs mois
Fécondation	- Fécondation **externe** - Pénétration du noyau du spermatozoïde → **amphimixie** - **Rotation de symétrisation** → orientation selon **gravité** - **Rotation corticale** → **croissant gris** *Symétrie bilatérale* *Axe dorso-ventral*	1 h 30 à 2 h
Segmentation	- **Divisions cellulaires** dans les différents plans - Divisions **asymétriques** → **micromères** et **macromères** → **morula** - Creusement d'une cavité (**blastocœle**) → **blastula** *Pluricellularité*	7 h 30
Gastrulation	- Formation du **blastopore** en position **dorsale** - **Mouvements** de groupes cellulaires : **invagination**, **extension convergente**, **épibolie** → emboîtement des **3 feuillets** - **Rotation de l'embryon** sur la **face ventrale** (symétrie quasi-sphérique) et début d'allongement *Axe antéro-postérieur* *Triploblastie* *[Deutérostomie]*	5 h 30
Neurulation	- **Individualisation** de la **plaque neurale** puis des **bourrelets neuraux** - puis **invagination** et formation du **tube neural** - **Régionalisation** des **3 feuillets** (somites métamérisés, cœlome, fermeture endodermique de l'archentéron chez les Urodèles, individualisation des pièces intermédiaires…) *Épineurie* *Cœlome* *Métamérie* *Deutérostomie confirmée*	8 h
Stade bourgeon caudal (début d'organogenèse s. str.)	- **Allongement** de l'embryon - Structuration et formation des **organes** (masses musculaires de la queue, vésicules céphaliques, ébauche de l'œil, branchies externes…) → **Éclosion**	25 h

II. Contrôle du développement embryonnaire

- Cette partie vise à étudier le **contrôle moléculaire (protéique et génétique) du développement embryonnaire**. Si **l'exemple Amphibien** reste central, des références à **d'autres organismes** proches sont autorisées par le programme.

Capacités exigibles

- ✓ **Exploiter** des données permettant d'établir un système de régulation, le principe des méthodes étant fourni (*Knock-out* de gènes, utilisation de gènes rapporteurs, hybridations *in situ*…).
- ✓ **Présenter** un exemple d'induction embryonnaire en s'appuyant sur un nombre limité de résultats expérimentaux.
- ✓ **Identifier** et **définir** les cellules inductrices et compétentes.
- ✓ **Expliquer** la relation entre induction, compétence et jeu du ou des signaux inducteurs.
- ✓ **Définir** et **présenter** les gènes de développement à partir de l'exemple des gènes homéotiques.
- ✓ Plus globalement, **présenter** un modèle de lien entre les phénomènes (induction, compétences), les signaux en jeu et l'évolution progressive des cellules au cours du développement embryonnaire.

A. Les principes généraux du déterminisme du développement

1. Des cellules à un état de différenciation variable au cours du développement embryonnaire

a. Des cellules qui possèdent toutes un même génome hérité de la fécondation

- Toutes les **cellules de l'organisme**, quel que soit leur **état de développement**, possèdent **la même information génétique*** puisqu'elles dérivent toutes par **mitoses** (divisions génétiquement conformes) du **zygote** dont **l'information génétique** a été **fixée** lors de la **fécondation**.

** à quelques erreurs de réplication près…*
Taux admis de mutation :
*10^{-6} après réplication mais **10^{-9} par cycle cellulaire** intégrant les **corrections**.*

Revoir le chapitre 5 (Cycle cellulaire)

Si **toutes les cellules possèdent la même information génétique**, il est évident que tous les **gènes** ne sont **pas exprimés partout** / **tout le temps** et que c'est donc une **expression différentielle des gènes**, c'est-à-dire une ***expression variable dans le temps et dans l'espace en fonction des cellules***, qui explique la **diversité des types cellulaires**.

b. Les cellules indifférenciées : les cellules-souches

α. Notion de cellule indifférenciée = cellule-souche

- On appelle **cellule indifférenciée** ou **cellule-souche** une ***cellule non spécialisée structuralement et fonctionnellement capable de générer des types cellulaires spécialisés (par différenciation) et de se multiplier par mitoses***.

β. Des cellules-souches embryonnaires… mais aussi somatiques (chez la larve, le jeune ou l'adulte)

- On trouve des ***cellules-souches*** :
  - ***Lors du développement embryonnaire*** : ce sont des **cellules-souches embryonnaires**.
  - ***Lors du développement post-embryonnaire et à l'âge adulte*** : ce sont des **cellules-souches somatiques**.
- Ces cellules possèdent toujours les deux caractéristiques citées précédemment :
  - Capacité à **donner des types cellulaires plus ou moins variés** (parfois un seul) par **différenciation**
  - Capacité à se **multiplier par mitoses** [*même si certaines cellules peuvent être « en dormance », elles ne sont pas en phase G0 définitive*].

Ces **deux capacités** sont néanmoins **d'autant plus poussées** qu'on considère les cellules **précocement** au cours du **développement** (et particulièrement du **développement embryonnaire**).

Les **cellules-souches somatiques** assurent le **développement post-embryonnaire**…
- Formation de **nouveaux organes** lors de la **métamorphose**
- **Accroissement des organes** par adjonction de **nouvelles cellules**

… mais aussi des fonctions à **l'âge adulte** :
- **Accroissement des organes** par adjonction de **nouvelles cellules**
- **Régénération de certains tissus voire organes**

*Notez que, chez les **Amphibiens**, les **capacités de régénération** – même à **l'âge adulte** – sont **étonnantes** : des **membres entiers** peuvent ainsi « **repousser** » !*

- Certains types **cellulaires adultes « différenciés »** (mais **faiblement** différenciés) (exemple typique : certains **fibroblastes**) peuvent parfois, sous l'effet de facteurs donnés, **retrouver un caractère de cellule-souche (somatique) (dédifférenciation)** et intervenir dans les **processus de régénération**.

Chez les **Vertébrés**, c'est le cas dans le cas de la **cicatrisation**.

Chez les **Amphibiens** plus particulièrement, les processus de régénération à l'âge adulte, y compris de membres entiers, font en partie appel à des **fibroblastes** !

γ. Une palette de devenirs variables : totipotence, pluripotence, multipotence, unipotence

- En fonction de leur **spectre de devenirs** (= destinées) **possibles**, on peut distinguer :
  - Les **cellules totipotentes** : ***cellules-souches capables de se différencier en tous les types cellulaires***.
    → *On les trouve dans le très jeune embryon (avant la gastrulation)*
  - Les **cellules pluripotentes** : ***cellules-souches capables de se différencier en de nombreux types cellulaires***.
    → *On les trouve dans le jeune embryon (avant l'organogenèse)*
  - Les **cellules multipotentes** : ***cellules-souches capables de se différencier en un nombre restreint de types cellulaires (souvent plus ou moins proches)***.
    → *On les trouve dans l'embryon (à partir de l'organogenèse) mais aussi chez la larve, le jeune ou l'adulte (cellules-souches somatiques).*
  - Les **cellules unipotentes** : ***cellules-souches capables de se différencier en un seul type cellulaire***.
    → *On les trouve dans l'embryon (à partir de l'organogenèse) mais aussi chez la larve, le jeune ou l'adulte (cellules-souches somatiques).*

Connaissez-vous les **cellules-souches pluripotentes induites** (**iPS**, *Induced Pluripotent Stem cells*) ?
Ce sont des ***cellules différenciées adultes que l'on parvient à dédifférencier artificiellement en laboratoire (par des molécules inductrices variées) et qui retrouvent des caractères de cellules-souches embryonnaires***. Leur **potentiel** en matière **médical** est **énorme**, sans poser les **problèmes éthiques** liés aux **cellules-souches embryonnaires**.

c. Des cellules indifférenciées (cellules-souches) qui subissent une spécification et une détermination

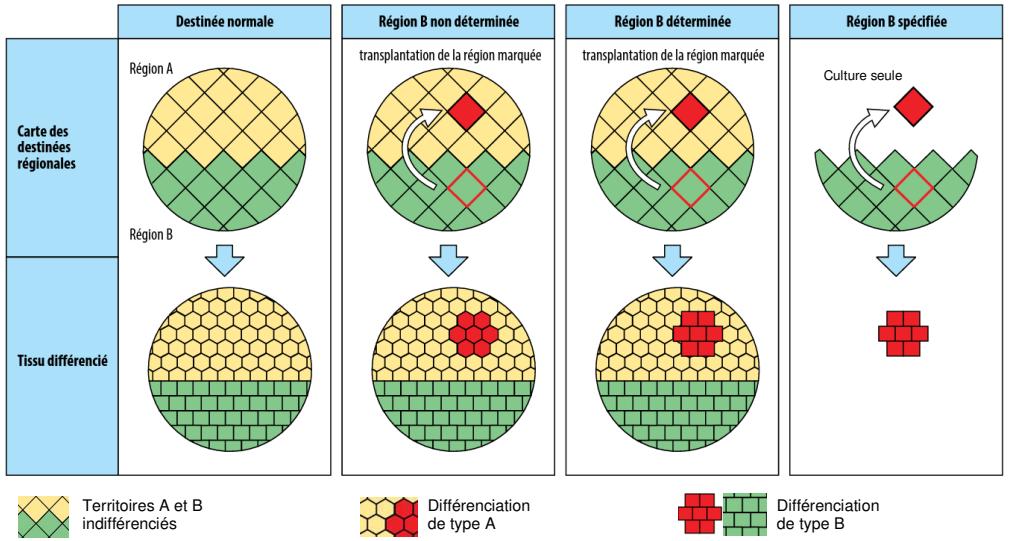


FIGURE 45. Schéma bilan : phénomènes cellulaires lors du DE des Amphibiens.
D'après WOLPERT *et al.* (2017).

- Ces termes peuvent **varier selon les auteurs**… J'ai choisi de suivre les définitions de WOLPERT *et al.* (2017) (figure 45) :
  - Une **cellule non déterminée** est ***typiquement totipotente et n'est pas encore engagée dans une voie de différenciation***. Ex. cellules en début de segmentation, ou le zygote.
  - Une **cellule spécifiée** est une ***cellule engagée dans une voie de différenciation (même si les manifestations structurales et fonctionnelles de la différenciation ne sont pas encore visibles) quoique cet engagement demeure réversible en cas de modification des signaux alentour***. Ex. certains myoblastes

Une **cellule spécifiée** mais **non déterminée** (*stricto sensu*) donnera **un type cellulaire attendu cultivée seule** mais pourra **changer de destinée en cas de transplantation ailleurs dans un embryon**, à cause des **interactions** avec les **cellules** et **molécules** présentes dans le nouvel emplacement (figure 45).

  - Une **cellule déterminée** est une ***cellule engagée dans une voie de différenciation (même si les manifestations structurales et fonctionnelles ne sont pas encore visibles) de manière irréversible***. Ex. certains myoblastes

Une **cellule déterminée** (*stricto sensu*) donnera **un type cellulaire attendu** même en cas de **transplantation** (figure 45).

- On appelle **spécification** ***l'acquisition par une cellule de l'état spécifié***.
- On appelle **détermination** ***l'acquisition par une cellule de l'état déterminé***.

Dans les faits, les termes « **spécification** » et « **détermination** » sont plus ou moins **employés l'un pour l'autre**, c'est pourquoi la **rigueur** est une bonne chose… mais la **souplesse** aussi !
*De même, la **transition spécification / détermination** est parfois **difficile à distinguer** et peut varier selon la quantité d'inducteurs auxquels on soumet une cellule-souche.*
Aussi, très souvent, le **terme « détermination »** est souvent employé de manière générique (c'est parfois le cas dans ce cours).

d. Des cellules souches spécifiées / déterminées qui subissent la différenciation

- Chez les **Vertébrés**, la **spécification / détermination** répond à des **signaux inducteurs** (point 2 ci-dessous).
- On appelle **différenciation** ***l'ensemble des processus permettant à une cellule-souche de devenir une cellule différenciée*** ; dans son sens large ou strict, ce terme peut inclure ou non la **spécification-détermination**.
- Une **cellule en cours de différenciation (sens strict)** est une ***cellule déterminée qui est en train de subir la mise en place des caractéristiques biochimiques, ultrastructurales et fonctionnelles d'une cellule différenciée***. Ex. myotube.
- Une **cellule différenciée** est une ***cellule spécialisée possédant des caractéristiques biochimiques et organisationnelles lui permettant de remplir une fonction donnée dans l'organisme***. Ex. myocyte strié squelettique.

Normalement, les **cellules en cours de différenciation (au sens strict)** et les **cellules différenciées** perdent leur ~~**capacité proliférative**~~.

2. Des cellules dont la spécification-détermination et la différenciation supposent une induction moléculaire

a. La notion d'induction : des mécanismes moléculaires qui déterminent et contrôlent la spécification, la détermination et, par voie de conséquence, la différenciation des cellules

- On appelle **induction** ***l'ensemble des processus moléculaires, impliquant notamment l'activation-inactivation de gènes, aboutissant à la spécification puis la détermination contrôlée d'un territoire embryonnaire*** (figure 46).
- L'induction implique donc, *in fine*, la **différenciation** (s. str.).

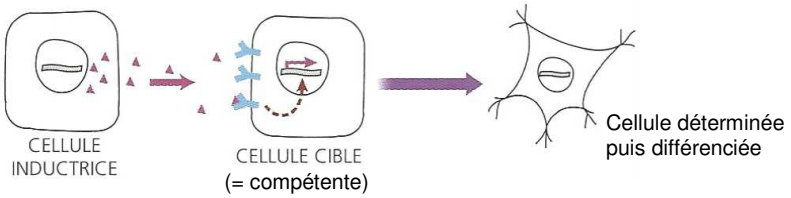


FIGURE 46. Principe de l'induction. D'après DARRIBÈRE (2002).

b. Un processus qui suppose des cellules inductrices et des cellules compétentes

α. Les cellules inductrices, cellules initiatrices d'une induction

- Une **cellule inductrice** est une ***cellule qui exprime une ou des protéine(s) (ou une/d'autre[s] substance[s]) capable(s) d'agir à faible distance sur d'autres cellules en induisant leur spécification-détermination***.

β. Les cellules compétentes, cellules capables de répondre à des signaux inducteurs donnés

- Une **cellule compétente** (pour une molécule inductrice donnée) est une ***cellule qui, en réponse à la présence d'un inducteur donné, modifie sa destinée et s'engage dans un processus de spécification puis détermination***.
- Concrètement, l'**expression génétique** est **modulée** par l'**inducteur** : des **gènes** sont **activés** et d'autres **inactivés**.
- La **compétence** d'une **cellule embryonnaire** désigne ***sa capacité à répondre à un signal inducteur donné et même à y répondre de manière plus ou moins importante en fonction de son abondance locale***.

γ. Une compétence contrôlée par…

- Toutes les **cellules** ne sont **pas compétentes** à un **signal donné** (figure 47).

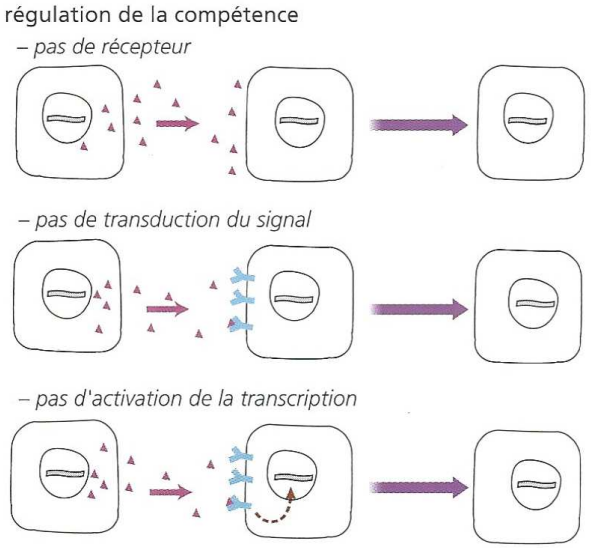


FIGURE 47. Exemple d'états induisant la non-compétence de cellules.
D'après DARRIBÈRE (2002).

i. La présence ou l'absence (ou inactivation) des récepteurs à l'inducteur

- Pour qu'un **inducteur** puisse **agir sur une cellule potentiellement cible**, il faut que celle-ci **exprime le récepteur à l'inducteur**.
- En cas d'**absence** ou d'**inactivation** du **récepteur**, **l'induction** est **impossible**.

ii. Le bon fonctionnement de la chaîne de transduction du signal

- Pour qu'un **inducteur** puisse **agir sur une cellule potentiellement cible**, outre la présence de récepteurs, il faut que la **transduction du signal** soit **opérationnelle**.
- En cas d'**altération** ou d'**inactivation** de la **transduction**, **l'induction** est **impossible** ou **réduite**.

iii. L'accessibilité des gènes à activer

- Pour qu'un **inducteur** puisse **agir sur une cellule potentiellement cible**, il faut que la chaîne de transduction aboutisse à **l'activation de certains gènes** ou **l'inactivation** d'autres.
- En cas de **non accessibilité des gènes**, **l'induction** est **altérée** ou **impossible**.

c. Le principe : les modalités générales de l'induction

- On se propose ici d'expliciter les **modalités de l'induction**.

α. Des communications intercellulaires à courte distance…

- L'induction est fondamentalement constituée par des **communications intercellulaires** qui s'opèrent à **courte distance**.

i. La communication par émission d'un facteur diffusif agissant sur les cellules-cibles proches selon un gradient de concentration : la paracrinie

- On appelle **paracrinie** (figure 48) une ***communication entre cellules par un facteur diffusif (facteur paracrine) produit par une cellule émettrice et agissant sur des cellules-cibles pourvues d'un récepteur au facteur diffusif***.
- Il y a **codage** du message **en concentration**, selon un **gradient** : plus une **cellule-cible** est **proche de la cellule inductrice** (**émettrice** du signal), plus elle **répondra** à la présence du **facteur diffusif** (*puisqu'il sera d'autant plus **concentré** que la **cellule-cible** est **proche du point d'émission***) interprété comme une **information de position**.

On peut appeler **morphogène** ***toute molécule soluble pouvant diffuser sur une certaine distance et qui spécifie le devenir, à partir d'une concentration seuil donnée, d'une ou plusieurs cellules*** (encadré H).

[le mot ne désigne pas un ~~gène~~ !]

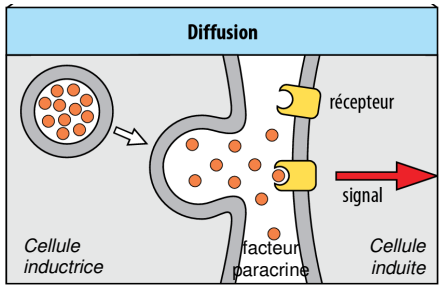


FIGURE 48. Communication paracrine. D'après WOLPERT *et al.* (2017).

Encadré H — La rôle des morphogènes dans la définition de patterns (« patrons) d'organisation : le modèle du drapeau français

Pour aller plus loin

➢ Lors du développement, on peut noter que certains **patrons d'organisation** (= ***modalités d'organisation de structures embryonnaires proches induites par l'action d'un ou plusieurs morphogènes***) dépendant de **valeurs-seuils de concentration d'un même morphogène**.
➢ Pour expliquer **l'effet de seuil** des **morphogènes**, le **modèle simple du drapeau français** est parfois avancé. Le **drapeau français** présente un **patron d'organisation très simple** : une **bande bleue**, une **bande rouge**, une **bande blanche**. On peut transposer cela à une **suite de cellules différenciées adjacentes de 3 types différents**.
➢ Comme un **morphogène** est en **plus faible concentration** à mesure qu'**on s'éloigne** de la **cellule émettrice**, les **cellules se différencieront** en de **manière différente** en fonction de leur **distance au point d'émission**, sous l'effet de **seuils de concentrations** (figure a).

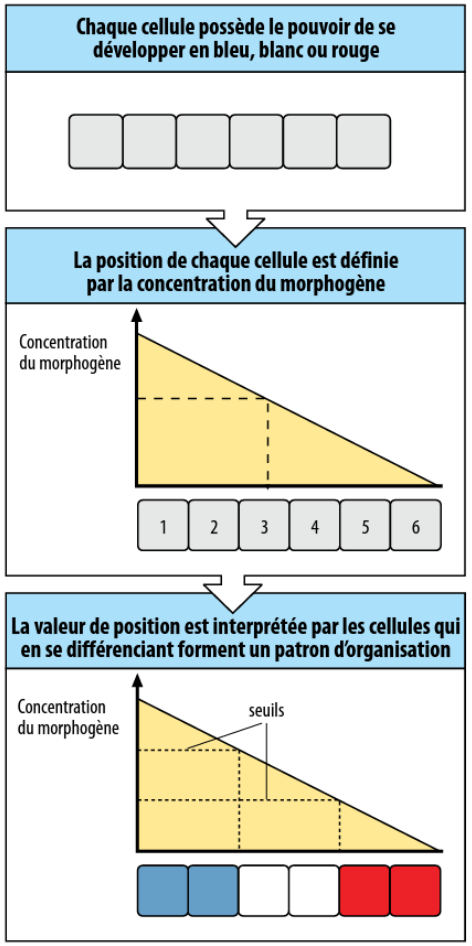
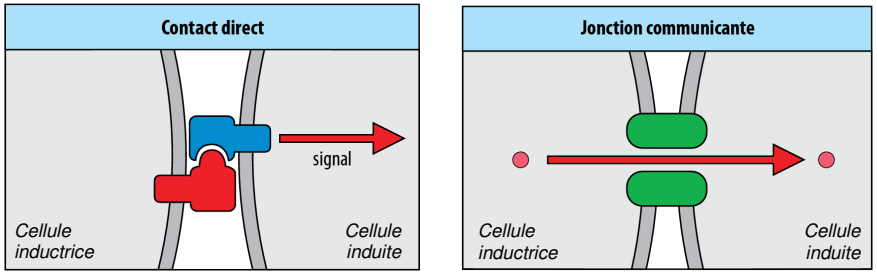


FIGURE a. L'information de position donnée par un gradient morphogène : le modèle du drapeau français.
D'après WOLPERT *et al.* (2017)

Le drapeau français comme modèle d'élaboration d'un patron. Chaque cellule d'une rangée de cellules a le potentiel pour devenir bleue, blanche ou rouge. La rangée de cellules est exposée au gradient de concentration d'une certaine substance, chaque cellule acquérant ainsi une valeur de position définie par la concentration à son site. Chaque cellule interprète alors la valeur de position acquise et se différencie en bleu, blanc ou rouge selon un programme génétique prédéterminé, formant ainsi le patron du drapeau français. Les substances pouvant diriger ainsi le devenir des cellules sont nommées morphogènes. La condition fondamentale d'un tel système est que les concentrations de la substance à chacune des extrémités du gradient demeurent différentes l'une de l'autre mais constantes, fixant ainsi les limites du système. Chaque cellule doit aussi posséder l'information requise pour interpréter sa valeur de position en une réponse pour le développement. L'interprétation de la valeur de position est basée sur des seuils avec des réponses distinctes pour les différentes concentrations de morphogènes.

ii. La communication par un contact jonctionnel transitoire entre cellules proches (ou avec la matrice) : la juxtacrinie

- On appelle **juxtacrinie** une ***communication entre cellules adjacentes (en contact) ayant lieu soit par adhérence intercellulaire (par exemple par des cadhérines), soit par communication entre jonctions*** **gap** (figure 49).
- Notez qu'un **contact cellule-matrice** (par des **intégrines**) peut aussi donner lieu à une **communication juxtacrine**.



Reconnaissance cellulaire — **Diffusion d'une substance inductrice entre cytosols adjacents**

FIGURE 49. Communication juxtacrine. D'après WOLPERT *et al.* (2017).

β. … qui activent des voies de transduction (« communications intracellulaires »)…

- On appelle **transduction** les ***mécanismes moléculaires de conversion d'un signal (ici extracellulaire) en action cellulaire***.
- Les **voies de transduction fréquentes** peuvent impliquer (figure 50) :
  - Des **cascades de phosphorylations** (où ***des protéines à activité kinase-phosphorylase s'activent en cascade en se phosphorylant les unes à la suite des autres***) ; la **dernière protéine active produite** pénètre dans le **noyau** et active un **facteur spécifique de transcription** ;
  - La **production** ou la **libération** d'un **facteur spécifique de transcription** qui migre dans le **noyau** ;
  - La **production** ou l'**activation** d'un **co-activateur** (ou d'un **co-répresseur**) dans le **cytosol** qui migre ensuite dans le **noyau** où il se **fixe** sur un **facteur spécifique de transcription** qu'il **active**.

γ. … à l'origine de l'activation ou de l'inactivation de gènes *via* des facteurs spécifiques de transcription…

Revoir le chapitre 4 sur l'expression génétique

- Dans le **noyau**, **l'activation** ou **l'inactivation** de **gènes** (figure 50) aboutit à une **modulation de l'expression génétique**. Les **gènes activés** seront à l'origine de la **spécification-détermination** de la **cellule induite**.

- Notons qu'un **même facteur spécifique de transcription** peut être un **activateur** (***fixation sur séquence*** **enhancer**) de **certains gènes** et un **répresseur** (***fixation sur séquence*** **silencer**) pour d'autres (figure 51).

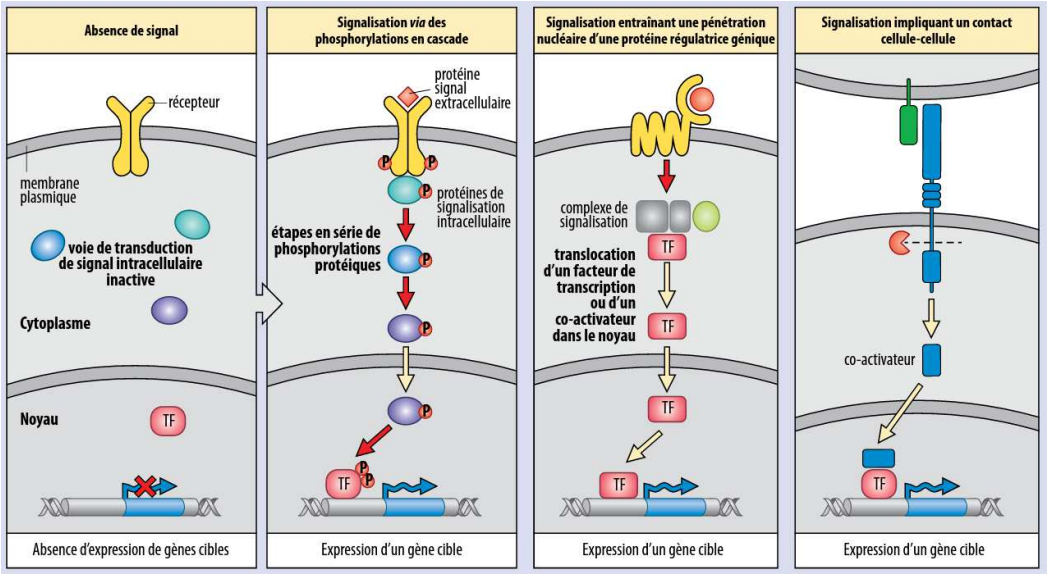


FIGURE 50. Transduction du signal inducteur et contrôle de l'expression génétique.
D'après WOLPERT *et al.* (2017). [pour information ?]

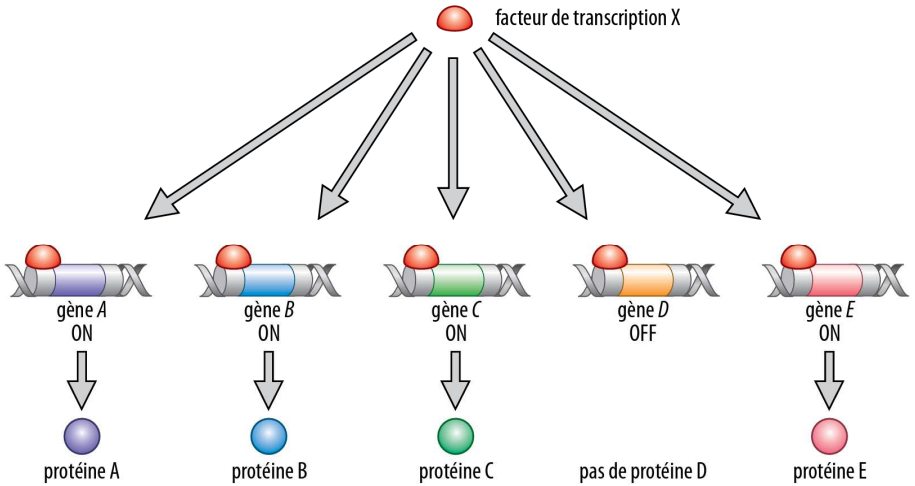


FIGURE 51. L'activité *enhancing* ou *silencing* d'un même facteur spécifique de transcription.
D'après WOLPERT *et al.* (2017).

δ. … souvent en cascade : des inductions qui se suivent et se succèdent séquentiellement dans le temps et dans l'espace

- L'**induction d'un territoire embryonnaire** se fait généralement de manière **séquentielle**, par **étapes successives** : une **cellule** émet une **substance inductrice** qui agit sur une **autre cellule** qui émet à son tour une **substance inductrice** qui agit sur **une autre**, etc.
- On peut appeler **induction en cascade** ou **cascade d'inductions** ***l'ensemble des événements inducteurs qui permettent la détermination complète d'un territoire embryonnaire et incluant une suite successive d'inductions cellulaires où les cellules s'induisent les unes à la suite des autres***.

3. La diversité des gènes du développement

- Vous l'avez compris, c'est **l'activation** ou **l'inactivation** de **gènes** qui explique le **développement**. La **terminologie en génétique du développement** mérité d'être un peu développée.

a. Gènes du développement *vs*. gènes de structure

- On appelle **gène du développement** ***tout gène impliqué dans la construction du plan d'organisation d'un organisme adulte (particulièrement lors du développement embryonnaire) mais dont l'expression cesse une fois les structures mises en place***.
- On peut appeler **gène de structure** (en opposition) ***tout gène dont l'expression permet le fonctionnement ou le renouvellement des constituants cellulaires au sein d'un organe différencié***.
- En réalité, la **frontière** entre les deux notions est un peu **théorique** et certains gènes interviennent **à la fois** dans la **différenciation** et le **fonctionnement établi** de **certaines** cellules.

b. Quelques exemples de gènes du développement

α. Les gènes à effet maternel, des gènes de polarité hérités de l'ovocyte

- Les **gènes à effet maternel** sont des ***gènes exprimés lors de l'ovogenèse au sein de l'ovocyte (le plus souvent au stade diplotène de l'ovocyte I) et qui conditionnent souvent les axes de polarité*** (tableau VI).
  Ex. (Xénope). gène *Vg1* ; gène *Dsh* (*Dishelleved*) [rôle explicité plus loin]
- Ils s'accumulent sous forme de **protéines** (ex. *Dishelleved*) ou d'**ARNm** (ex. *Vg1*).

β. D'autres gènes de polarité exprimés lors de la fécondation ou la segmentation

- D'autres **gènes de polarité** (***gènes contrôlant la mise en place des axes de polarité chez le jeune embryon***) sont exprimés après la **fécondation** ou lors la **segmentation** (tableau VI).
  Ex. (Xénope). gène *FGF* (*Fibroblast Growth Factor*) [rôle explicité plus loin]

TABLEAU VI. Quelques gènes inducteurs de polarité.
D'après PEYCRU *et al.* (2017)

Les gènes	Maternel (M)/ zygotique (Z)	Type de protéine	Localisation	Fonction
VegT	M	Facteur de transcription	Hémisphère végétatif	Détermination de l'endoderme, activation de l'expression des inducteurs du mésoderme
Vg-1	M	Protéine sécrétée, membre de la famille des TGF-β	Hémisphère végétatif. Après la fécondation, enrichissement dorsal de l'ARNm	Induction du mésoderme
Wnt-11	M	Protéine sécrétée	Hémisphère végétatif. ARNm transloqué dans la région dorsale après la fécondation	Détermination des structures dorsales
β-caténine	M	Protéine cytoplasmique et facteur de transcription de la voie de signalisation Wnt	Protéine enrichie dans les noyaux des blastomères dorsaux en réponse à la signalisation Wnt	Détermination des structures dorsales
nodal	Z	Protéine sécrétée, membre de la famille des TGF-β	Hémisphère végétatif. Forte expression en région dorsale	Induction du mésoderme
FGF	Z	Protéine sécrétée	Hémisphère végétatif	Développement du mésoderme ventral
Wnt-8	Z	Protéine sécrétée, membre de la famille Wnt	Mésoderme ventral et latéral	Ventralisation du mésoderme
BMP4	Z	Protéine sécrétée, membre de la famille des TGF-β	Exclue de la région dorsale	Ventralisation du mésoderme
siamois	Z	Facteur de transcription	Centre de Nieuwkoop	Activation de gènes dorsaux
noggin	Z	Protéine sécrétée	Centre de Spemann	Induction du mésoderme dorsal, antagoniste de BMP4
chordin	Z	Protéine sécrétée	Centre de Spemann	Induction du mésoderme dorsal, antagoniste de BMP4
frizbee	Z	Protéine sécrétée	Centre de Spemann	Induction du mésoderme dorsal, antagoniste de Wnt-8
goosecoid	Z	Facteur de transcription	Centre de Spemann	Activation de gènes dorsaux

Les **TGF-bêta** (*Transforming Growth Factor*, facteur de croissance transformant) sont des ***peptides signalisateurs sécrétés appartenant à la famille des cytokines (activines, protéines Vg1, protéines BMP, protéines Nodal…)*** (qui interviennent aussi dans les processus immunitaires).

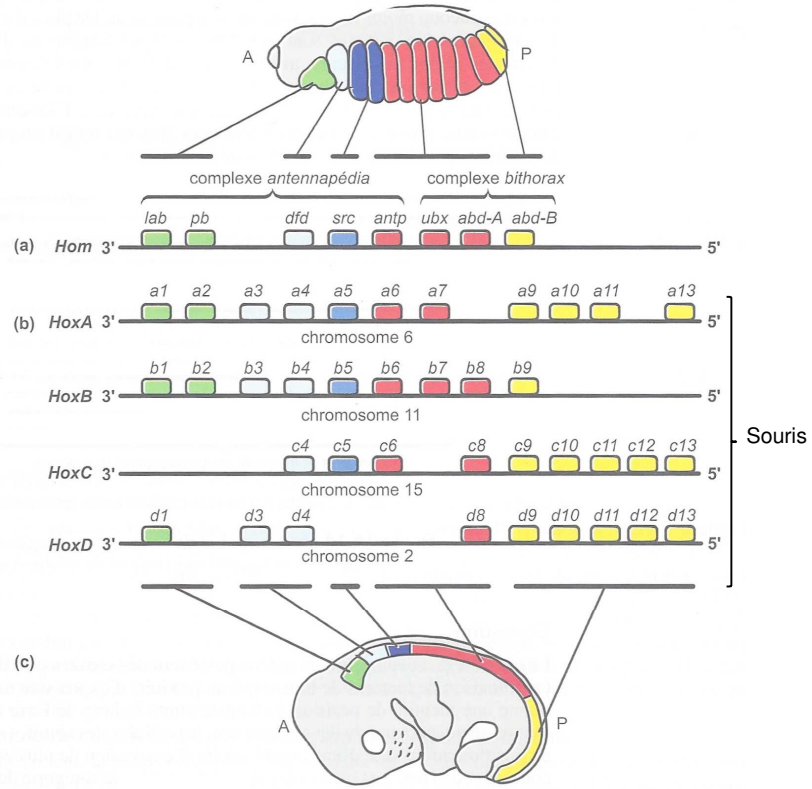
γ. Les gènes homéotiques, des gènes codant des facteurs de transcription responsables du positionnement des structures

i. Des gènes délivrant une information de position

- On appelle **gène homéotique** ou **gène architecte** un ***gène dont l'expression détermine le positionnement, dans l'organisme en cours d'édification, d'un organe ou d'un ensemble d'organes***.

Le terme « **homéotique** » vient du fait que, si un tel gène est **muté**, il induit une **homéosis (= homéose)**, c'est-à-dire la ***mise en place d'un organe ou d'une structure à un endroit inadéquat de l'organisme***.

ii. L'exemple des gènes *Hox*, responsables de la régionalisation antéro-postérieure de l'embryon lors de l'organogenèse



Les mêmes gènes homéotiques contrôlent le développement embryonnaire chez la souris et chez la drosophile.

Les gènes qui dérivent probablement d'un même gène ancestral sont représentés de la même couleur. **(a)** gènes *Hom* chez la drosophile ; **(b)** gènes *Hox* chez la souris ; **(c)** domaine d'expression des gènes *HoxB* chez l'embryon de souris de 12 jours de développement. A : région antérieure ; P : région postérieure

FIGURE 52. Les gènes *Hox* (ou *Hom*) chez la Drosophile et la Souris.
D'après PEYCRU *et al.* (2017).

- Les **plus connus** des **gènes homéotiques animaux** sont les **gènes *Hox*** qui sont des ***gènes à homéoboîte* dont l'expression conditionne le positionnement de nombreuses structures le long de l'axe antéro-postérieur au cours de l'organogenèse de nombreux Métazoaires***.

* Qu'est-ce qu'une **homéoboîte** et un **homéodomaine** ?
- On appelle **homéoboîte** ou **boîte homéotique** une ***séquence d'ADN génique d'environ 180 pb codant un domaine de fixation donné à l'ADN***.
- Ce ***motif de fixation à l'ADN, composé d'environ 60 AA, et typiquement de type hélice-boucle-hélice*** s'appelle **homéodomaine**.
- Les ***gènes pourvues d'une homéoboîte*** s'appellent des **homéogènes = gènes à homéoboîte**.
- Leur expression génère des **facteurs spécifiques de transcription**.

- Hautement **conservés dans l'évolution**, les **gènes *Hox*** constituent une **famille multigénique** (= ce sont des **gènes paralogues**), c'est-à-dire un ***ensemble de gènes apparentés entre eux présents dans une ou plusieurs (en l'occurrence beaucoup !) espèce donnée***.
- Ils sont rassemblés en **un ou plusieurs *complexes géniques sur un même chromosome*** (***clusters* géniques** = **complexes chromosomiques**), sur **quatre chromosomes** chez les **Tétrapodes** (figure 52).

On notera plus loin que ***leur positionnement sur le chromosome correspond souvent à leur ordre d'action le long de l'axe antéro-postérieur*** : il y a **colinéarité** entre la **position chromosomique de ces gènes gènes** et leur **lieu d'expression**.

Attention :
*- Tous les **gènes homéotiques** ne sont pas forcément des homéogènes et ne possèdent donc pas toujours une homéoboîte… même si c'est le cas de **l'immense majorité**.*
*- Tous les **homéogènes** ne sont pas des gènes homéotiques.*

iii. Un autre exemple de gènes homéotiques animaux hautement conservés : les gènes *Pax*

- Les **gènes *Pax*** (*Paired Homebox*) sont des ***gènes homéotiques à homéoboîte hautement conservés chez les Métazoaires et dont l'expression contrôle la mise en place d'organes variés***.

4. Des processus d'interactions qui se retrouvent chez tous les Métazoaires voire les 'plantes'

a. Des similitudes dans le déterminisme du développement…

- Le programme invite à noter que :
  - Les **processus d'interactions cellulaires et moléculaires** conditionnant le **développement** sont **assez conservés** chez les **Animaux** – *même si, en réalité, des nuances mériteraient d'être apportées*.
  - Un **parallèle** peut aussi être opéré avec les **mécanismes du développement végétal** où des **phytohormones** contrôlent la **mise en place des tissus et organes** (voir chapitre 18 sur le DPE des Angiospermes) et où on trouve même des **gènes homéotiques** (**modèle ABCDE** contrôlant la mise en place des pièces florales, vu dans le chapitre 12 sur les rythmes saisonniers).

b. … qui ont amené les biologistes à étudier le développement sous l'angle évolutif : l'évo-dévo

- Depuis les années 1980, avec les **progrès fulgurants de la biologie moléculaire**, le **déterminisme du développement** tend à être peu à peu élucidé et la **génétique du développement** est aujourd'hui une discipline en plein essor.
- La ***comparaison du déterminisme génétique du développement entre organismes apparentés*** (**génétique comparée du développement = génétique évolutive du développement**) a permis d'envisager **l'évolution du développement** non plus sous le seul aspect descriptif mais comme un **puissant outil de compréhension des mécanismes à l'œuvre dans l'évolution**.
- La **biologie évolutive du développement** ou **évo-dévo** (***evolutionnary developmental biology***) (figure 53) est la ***synthèse des données de la biologie évolutive, de l'embryologie descriptive et de la génétique du développement envisagées sous un angle comparé et global***. Elle permet d'examiner de **nombreuses problématiques évolutives** en apportant des **éclairages nouveaux**, notamment sur les **processus macroévolutifs** car on s'aperçoit que ***de petites modifications du déterminisme génétique du développement (même sur un seul gène) peuvent modifier drastiquement un plan d'organisation.***

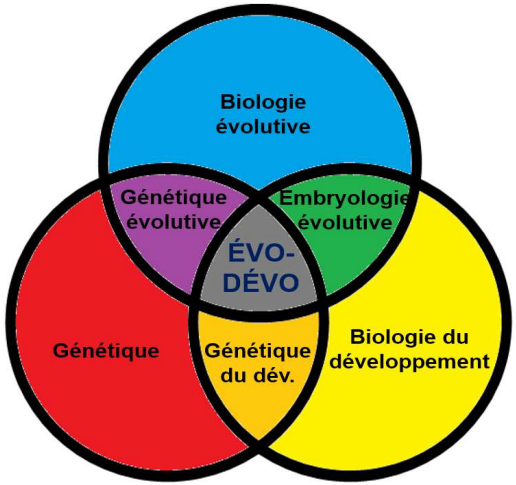


FIGURE 53. La biologie évolutive du développement, une confluence entre évolution, développement et génétique.
D'après M. MANUEL (UPMC Paris 6).

5. Quelques méthodes d'étude expérimentale du déterminisme du développement

- L'élucidation des **mécanismes moléculaires du développement** a pu être possible grâce à des **techniques variées** que le programme invite à présenter (sans être exhaustif !) pour garantir la possibilité d'étudier des **documents**.

a. La mise en culture *in vitro* de portions embryonnaires avec recherches des inducteurs exprimés

- On peut prélever des **portions embryonnaires** (exemple : toit du **blastocoele**) et observe leur **devenir *in vitro***.
  Exemple historique : expériences de **NIEUWKOOP en 1969** (revoir figure 12 page 16).
- Aujourd'hui, on peut aussi **récupérer l'ensemble des ARN présents** dans la cellule et faire de la **transcriptomique** pour identifier les **ARN présents**.
- On peut aussi faire la même chose avec les **protéines** (protéomique).

b. La mise en culture *in vitro* de portions embryonnaires en présence d'inducteurs dont on cherche à identifier le rôle

- Dans le cas où des **molécules (ARNm, protéines…)** ont été récupérées sans qu'on en connaisse **l'effet inducteur sur tel ou tel territoire**, on peut réaliser une **mise en culture** en **présence de ces inducteurs** (supposés ou connus comme tels) pour constater le **devenir des cellules** (figure 54).

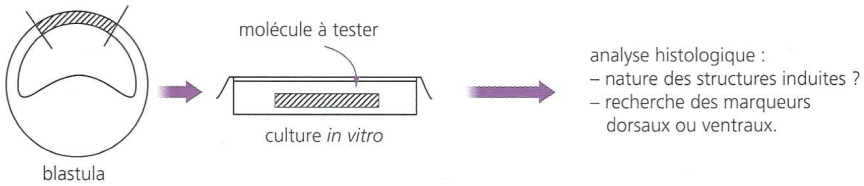


FIGURE 54. Culture *in vitro* avec molécule à tester.
D'après DARRIBÈRE (2002).

c. La micro-injection d'ARNm d'un gène inducteur (ou de protéines) dans une cellule pour en déterminer le rôle (surexpression)

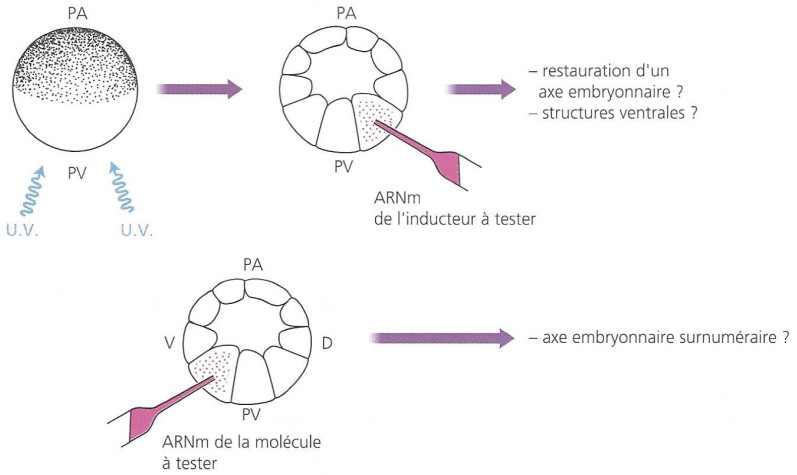


FIGURE 55. Injections d'ARNm dans des blastomères.
D'après DARRIBÈRE (2002).

Le **traitement aux UV** sert à ***perturber la rotation corticale et donc la mise en place de l'axe dorso-ventral***, sans qu'on en comprenne parfaitement le mode d'action.

- On peut, à l'aide d'une **micropipette**, injecter l'**ARNm codant une protéine inductrice** dans une **cellule donnée** (un blastomère, typiquement) et observer son **devenir** (figure 55).
- On peut aussi réaliser une **injection** de **protéines inductrices**.

d. Des greffes de territoires ou de blastomères déterminés

- On peut prélever des **portions embryonnaires**, voire de simples **blastomères**, et les greffer dans une **position embryonnaire atypique** pour voir **l'effet sur le devenir** de l'embryon en ce lieu.
  Exemple historique : expériences de **SPEMANN & MANGOLD en 1934** (voir plus loin).

e. Des hybridations *in situ* empêchant des ARNm ou protéines d'agir, ou seulement pour les localiser

- Une **hybridation moléculaire** consiste à ***associer expérimentalement deux molécules complémentaires qui s'associent ainsi spontanément***. Elle est dit ***in situ*** quand on la réalise ***dans les structures biologiques***.

α. Des sondes anticorps pour bloquer ou localiser des protéines

- Des **sondes anticorps** peuvent :
  - Permettre la **localisation d'une protéine** (sondes couplées à une enzyme, un fluorochrome…)
  - À haute dose, rendre **inopérationnelle une protéine** (1) pour en déterminer le **rôle**.

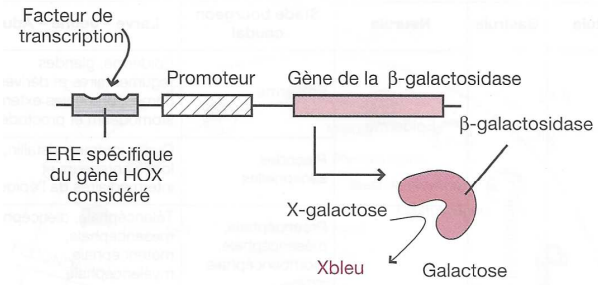
(1) Exemple historique : l'expérience de HOLTFRETER (1933). **L'injection massive d'anticorps anti-fibronectine** empêche la **~~gastrulation~~** (nuisant à la **migration des cellules mésodermiques**).

β. Des sondes antisens (ARN interférents) permettant le blocage de la traduction d'un ARNm (sous-expression du gène) [ou pour les localiser : sondes radioactives]

- L'**injection d'ARN** (ou d'**ADN monobrins**) **antisens** (= avec une ***séquence complémentaire de l'ARNm visé***) permet, par **interférence**, de **déclencher la lyse de l'ARNm d'intérêt** et donc **d'empêcher son expression** sous forme de **protéine**.
- On détermine ainsi le **rôle de cet ARNm**.
- Notez que l'emploi **de sondes radioactives** permet de **localiser par autoradiographie** les ARNm.

f. Des OGM exprimant un gène rapporteur ayant même séquence régulatrice que le gène dont on cherche à localiser et dater l'expression

- On est capable de construire, par **génie génétique**, des **organismes génétiquement modifiés** capables d'exprimer un **gène** que l'on place sous la **dépendance des mêmes séquences régulatrices (éléments de réponse)** – souvent des séquences *enhancer* – que le **gène** dont on veut **localiser l'expression**.
- Ainsi, la **séquence *enhancer*** sera activée pour les **deux gènes en même temps** :
  - le **gène rapporteur**
  - le **gène d'étude** dont on veut déterminer **quand et où il s'exprime**
- Le **gène rapporteur** est souvent un **gène** produisant un **composé coloré** (par fluorescence, activité enzymatique..).
  Exemple : le **gène *Lac Z*** de la **bêta-galactosidase** permet, en présence de **X-galactose**, la formation d'un **composé bleu** (figure 56).



Modèle de chimère génétique employé pour l'étude de l'expression des gènes HOX. (ERE : élément de réponse).

Le X-galactose, ou 5-bromo-4-chloro-3-indolyl-β-D-galactopyranoside, est un dérivé du galactose. Il peut être hydrolysé par la β-galactosidase en formant du galactose et un composé bleu dérivé de l'indigo, ce qui permet de détecter la présence de cette enzyme.

FIGURE 56. Fonctionnement d'un gène rapporteur : le gène de la bêta-gal.
D'après GODINOT *et al.* (2010).

g. Des embryons possédant un gène dont on cherche à évaluer la fonction artificiellement éteint par *knock-out* (KO)

- Un ***knock-out* de gène** est une ***extinction de gène typiquement par recombinaison homologue***.

> Une **recombinaison homologue** est un processus où ***deux portions d'ADN sont échangées entre deux molécules d'ADN similaires grâce à un enjambement (*crossing-over*) au niveau de séquences semblables***.

- Ici, il s'agit de **remplacer** un **ADN génique fonctionnel** par un **ADN génique muté ou incomplet** conduisant à **invalider l'expression du gène** dont on cherche à étudier le rôle.
- On utilise des **cellules-souches embryonnaires** dans lesquelles le **gène muté** est inséré au moyen d'un **vecteur** (entré dans le noyau par électroporation) qui réalise un ***crossing-over*** avec **l'ADN-cible qu'il remplace**.

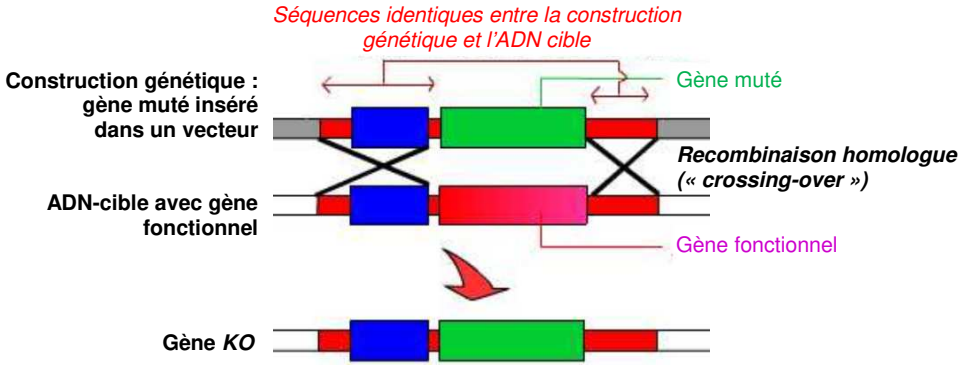


FIGURE 57. Fonctionnement d'un gène rapporteur : le gène de la bêta-gal.
Document G. FURELAUD (*Planet-vie.ens.fr*), modifié.

h. Des embryons avec des récepteurs modifiés – obtenus par la technique des dominants négatifs – qui annihilent la transduction

- On appelle **technique du dominant négatif** une ***manipulation génétique qui permet d'intégrer, souvent de multiples fois, un ADN avec une mutation qui inactive une fonction cellulaire par la production d'un ARN défectueux ou d'une protéine qui bloque la fonction du produit du gène… sans que le gène fonctionnel correspondant ne soit retiré !***
- L'**insertion de l'ADN dominant négatif** peut se faire **n'importe où** dans le **génome** (contrairement au *knock-out* où il y a remplacement du gène-cible) et en **quantité importante** : l'idée est que ***l'expression du gène muté domine sur l'expression du gène sauvage fonctionnel***.
- L'**activité du gène** est donc **invalidée** ou **très réduite**.

Variante :
On peut aussi ***fournir directement à la cellule (par micro-injection ou électroporation) une grande quantité d'ARNm de type dominant négatif, ce qui la conduit à surexprimer la protéine mutée par rapport à la protéine fonctionnelle***.

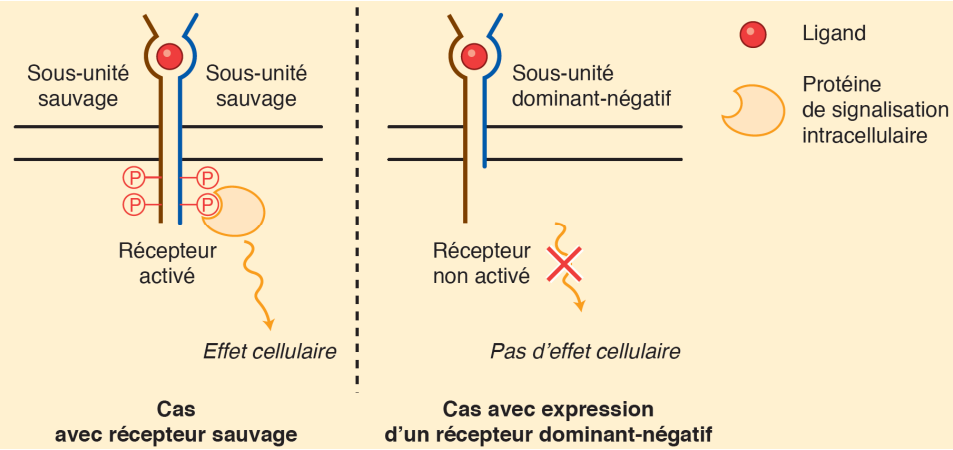


FIGURE 58. Technique du dominant-négatif appliquée au récepteur d'une molécule inductrice.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

- En **biologie du développement**, cette **technique** est **assez courante**, notamment pour travailler sur les **récepteurs aux molécules inductrices** où des **dominants négatifs sans partie cytosolique** sont **exprimés**, de sorte que la **transduction** devient **impossible** (figure 58).

Comme les **facteurs paracrines** se **fixent majoritairement** sur des **récepteurs défectueux** (puisque la technique consiste justement à surexprimer le gène muté par rapport au gène fonctionnel), la **transduction** est **réduite** ou **inexistante** et on peut alors observer les **conséquences cellulaires de l'absence de transduction** d'un **signal inducteur donné**.

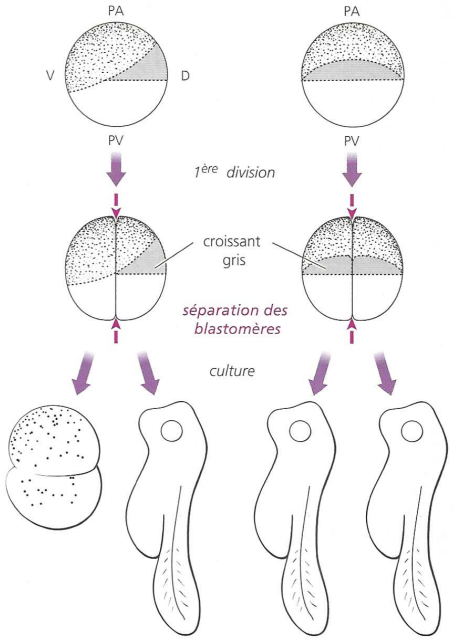
B. L'induction embryonnaire précoce : l'exemple de l'induction du mésoderme et de sa zonation chez les Amphibiens

- Maintenant que nous maîtrisons tous les **principes du déterminisme du développement** et ses principales ***techniques d'étude***, nous pouvons nous intéresser à un **exemple d'induction précoce**. Dans tous les cours de prépa, c'est généralement **l'induction du mésoderme** chez les **Amphibiens** qui est retenue.

1. Mise en évidence de certaines modalités de l'induction par des manipulations historiques

- L'**induction du mésoderme** désigne ***l'ensemble des mécanismes de spécification et détermination qui induisent la localisation et la mise en place du mésoderme***.
- On se propose ici de présenter quelques **manipulations incontournables** qui ont contribué à **l'élucidation de cette induction**.

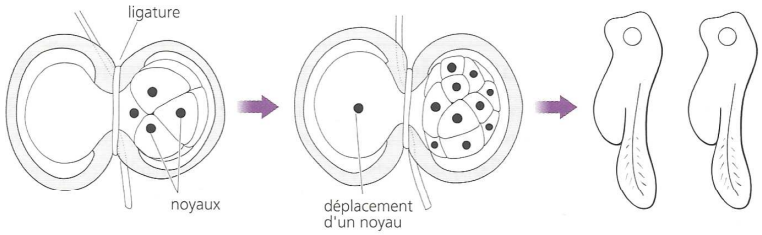
a. Mise en évidence de la totipotence (incomplète…) des jeunes blastomères : expériences de SPEMANN (1903)



Asymétrie du développement. Au stade deux blastomères, les cellules sont séparées. Si le blastomère isolé contient tout ou partie du territoire du croissant gris (croissant dépigmenté), il se développe et produit un embryon. Dans le cas contraire, le blastomère isolé donne une masse de tissus constituée de cellules épidermiques, de mésenchyme et de cellules endodermiques. [D'après Spemann, 1903, 1938.]

FIGURE 59. Première expérience de SPEMANN (1903).
D'après DARRIBÈRE (2002).

- En 1903, le professeur allemand Hans SPEMANN (1869-1941) montre que, aux **stades deux ou quatre cellule**s, les **blastomères** contenant au moins une **portion de croissant gris** (= **dorsaux**) peuvent, une fois **isolés**, produire un **embryon complet** (figure 59) : ces **cellules** sont donc **totipotentes**.
- En revanche, cela n'est **pas possible avec les blastomères ventraux**, indice que des **éléments présents en position dorsale** sont **nécessaires** au **développement correct de l'embryon**. Les **blastomères** ne sont **pas équivalents**.



Equivalence des noyaux. Chez l'embryon de triton, une constriction est réalisée après la fécondation de façon à isoler le noyau dans un des compartiments cytoplasmiques. L'œuf se divise d'un côté mais pas de l'autre. Au stade 16 cellules, Spemann libère un peu la ligature de telle sorte qu'un noyau passe du côté non divisé puis serre à nouveau la ligature. 140 jours plus tard, naissent deux têtards, viables. [D'après Spemann 1903, 1938.]

FIGURE 60. Deuxième expérience de SPEMANN (1903).
D'après DARRIBÈRE (2002).

- SPEMANN réalise une **autre expérience** (figure 60) : il produit une **constriction après fécondation** de façon à **isoler le noyau d'un côté**. Sur ce côté, **les cellules se divisent**. Puis, au **stade 16 cellules**, la constriction est légèrement relâchée de manière à **laisser passer un seul noyau** du côté qui en était dépourvu : on constate qu'*in fine* naissent **deux têtard**s (un de chaque côté de la ligature). Cela montre que les **noyaux**, eux, en revanche sont **équivalents**.

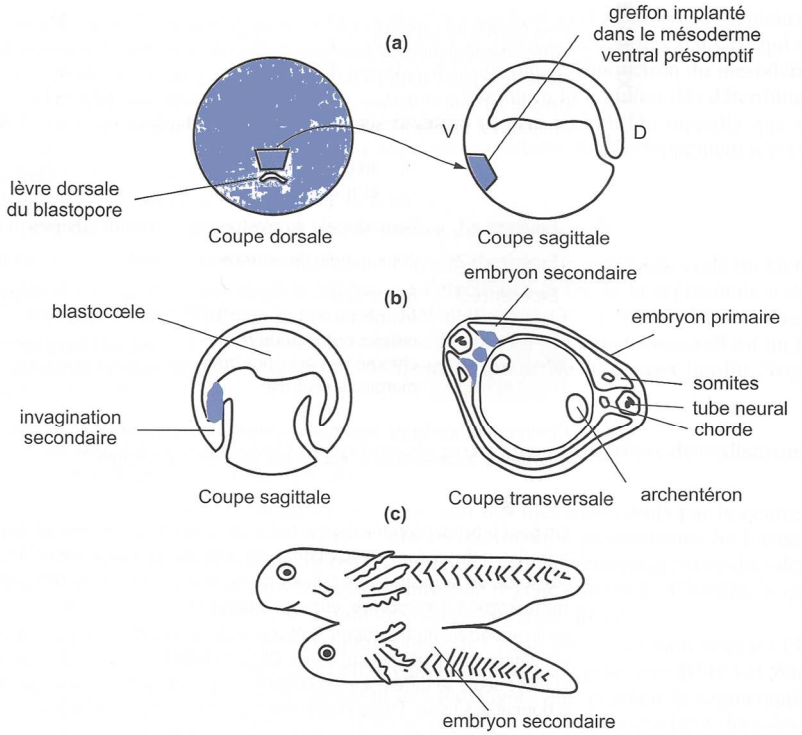
b. Mise en évidence du rôle dorsalisant de la lèvre dorsale du blastopore lors de la gastrulation : travaux de SPEMANN & MANGOLD (1924)

- En 1924, les Allemands **Hans SPEMANN** (1869-1941) et **Hilde MANGOLD** (1898-1924) greffent, sur une **jeune gastrula** de Triton (non colorée), une **lèvre dorsale de blastopore** prélevée sur une autre jeune gastrula de Triton (pigmentée) du **côté ventral** (figure 61).

Anecdote historique :
Le **travail décrit** a été réalisé par **la jeune Hilde MANGOLD** (à une époque où les femmes étaient rares en sciences !) lors de sa **thèse** sous la **direction** du **Pr Hans SPEMANN**… Hélas, **H. MANGOLD décède** à 26 ans (à cause d'une explosion de gazinière) et **seul son directeur** pourra recevoir le **prix Nobel de physiologie-médecine** en 1935.
Notons que le mari d'Hilde, le Dr Otto MANGOLD (1891-1962) était l'assistant du Pr SPEMANN.

- Ils observent alors que se développe un **second blastopore côté ventral**, là où la **greffe** a été effectuée. Il se développe alors une **double neurula** (avec deux plaques neurales) puis un enfin des **embryons siamois**.
- Ils en ont **déduit** notamment que :
  - La **lèvre dorsale** est déjà **déterminée** en **début de gastrulation** ;
  - Elle a un effet **initiateur de la gastrulation** ;
  - Elle peut même **modifier le devenir des cellules ventrales**, ce qui implique qu'elle est un **centre dorsalisant** (le « centre organisateur de SPEMANN » ou « centre organisateur de SPEMANN-MANGOLD »).

En embryologie, on appelle **centre inducteur** ou **centre organisateur** ou simplement **organisateur** un ***territoire embryonnaire qui est déterminant dans l'induction d'un autre territoire embryonnaire mis en place sous son action***.



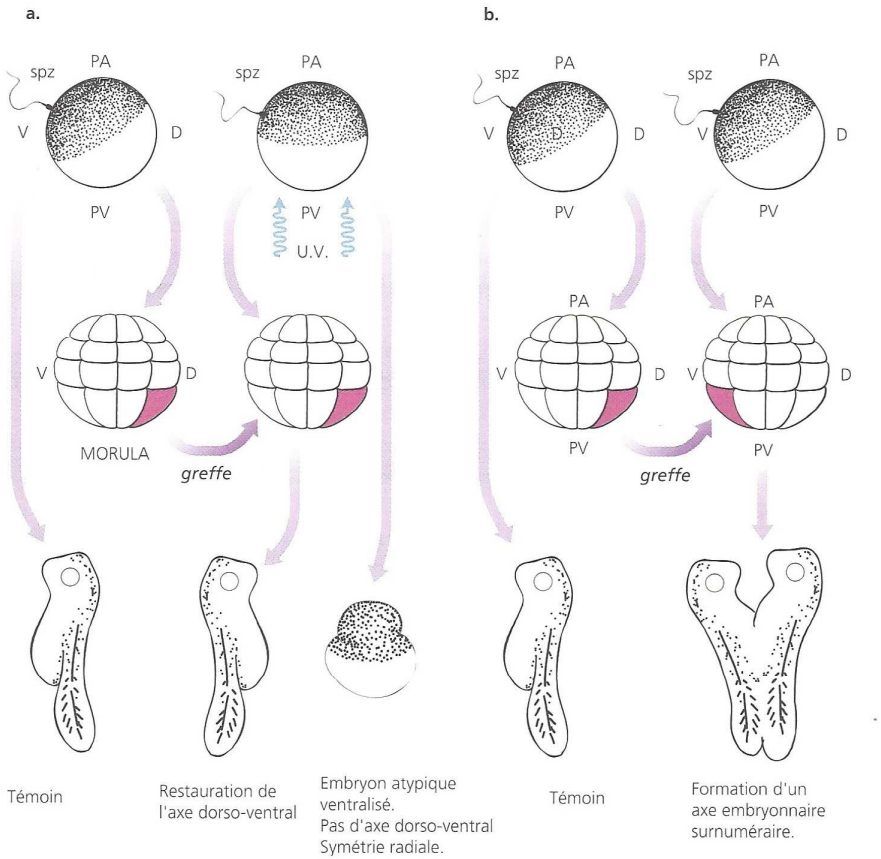
Représentation schématique de l'expérience de Spemann et Mangold.
(a) prélèvement et greffe de la lèvre dorsale du blastopore ; **(b)** coupes à deux stades du développement, les territoires provenant du greffon sont représentés en bleu. **(c)** embryon siamois ; D = région dorsale, V = région ventrale.

FIGURE 61. Expérience de SPEMANN & MANGOLD (1924).
D'après PEYCRU *et al.* (2017).

c. Mise en évidence de l'action inductrice des blastomères végétatifs sur les blastomères animaux

α. Expérience *in vivo* de GIMLICH & GERHART (1984)

- Les Américains **Robert L. GIMLICH** et **John C. GERHART**, en 1984, ont réalisé des **greffes *in vivo* de blastomères dorsaux** au **stade 32 cellules** (morula) en **position ventrale** d'autres morulas (figure 62).



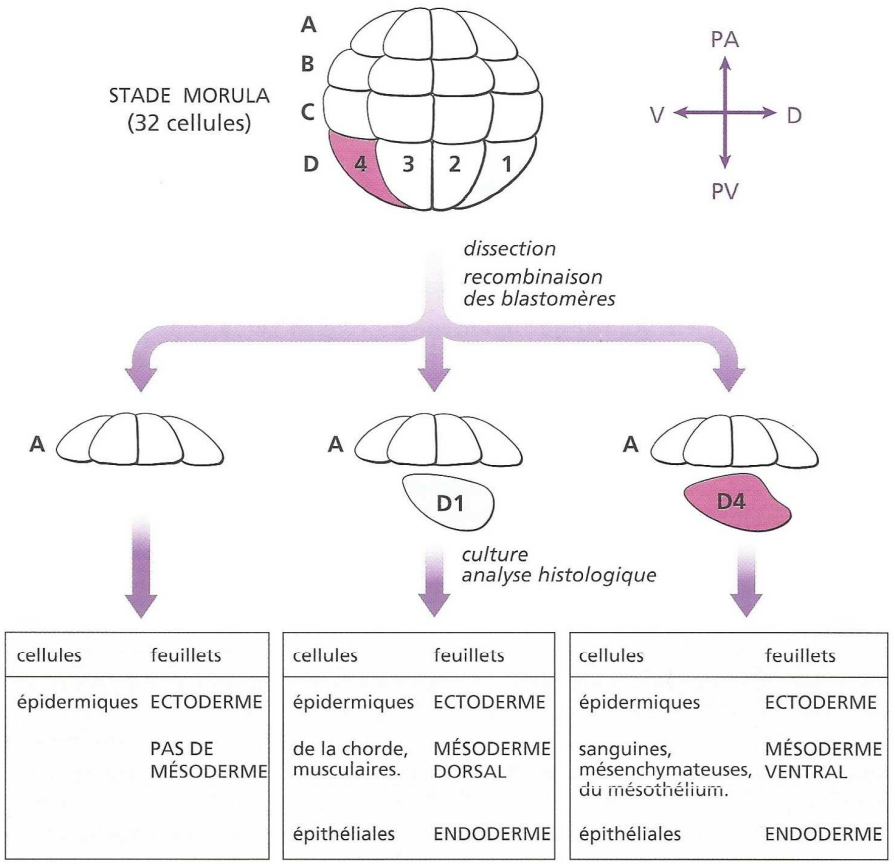
Représentation schématique des expériences de Gimlich et Gerhart (1984, 1986). **a.** Chez le xénope, le blastomère dorso-végétatif prélevé au stade morula (64 cellules) restaure la polarité dorso-ventrale d'un embryon irradié par les UV. **b.** Chez le xénope, le blastomère dorso-végétatif transplanté en position ventrale sur une morula receveuse (64 cellules) conduit à la formation d'un axe embryonnaire secondaire. Si le blastomère greffé est marqué par un traceur fluorescent, l'analyse histologique montre que les structures mésodermiques induites sont exclusivement issues des cellules de l'hôte.

FIGURE 62. Expérience de GIMLICH & GERHART (1984).
D'après DARRIBÈRE (2002).

- Ils ont noté que :
  - (a) Sur un **embryon traité aux UV** – qui, en l'absence de greffe, ***ne se développe pas en têtard*** (= **embryon** dit « **ventralisé** ») –, la greffe produisait un **développement correct** avec toutefois une **inversion de la polarité dorso-ventrale** (= *le dos se trouve du côté qui aurait dû être le ventre*).
  - (b) Sur un **embryon non traité aux UV**, la greffe produit des **embryons siamois**, indice de la **formation d'un pôle dorsal surnuméraire** (comme chez SPEMANN & MANGOLD, 1924).

- Ces travaux montrent le **rôle dorsalisant** des **blastomères végétatifs dorsaux** (cellules inductrices) sur les **blastomères animaux** (cellules compétentes).

β. Expérience *in vitro* de DALE & SLACK (1987)



cellules	feuillets
épidermiques	ECTODERME
	PAS DE MÉSODERME

cellules	feuillets
épidermiques	ECTODERME
de la chorde, musculaires.	MÉSODERME DORSAL
épithéliales	ENDODERME

cellules	feuillets
épidermiques	ECTODERME
sanguines, mésenchymateuses, du mésothélium.	MÉSODERME VENTRAL
épithéliales	ENDODERME

Représentation schématique des expériences de recombinaison de blastomères réalisées par Dale et Slack (1987). Chez le xénope, les blastomères du pôle animal sont associés avec un blastomère végétatif. Chaque recombinaison est cultivée puis l'analyse des tissus obtenus est réalisée sur coupe histologique.

FIGURE 63. Expérience de DALE & SLACK (1987).
D'après DARRIBÈRE (2002).

- Les Britanniques **Leslie DALE** et **Jonathan SLACK** ont montré *in vitro*, en 1987, que :
  - Des **blastomères animaux** cultivés seuls ne donnaient **que de l'ectoderme** (pas de ~~mésoderme~~ ni d'~~endoderme~~) ;
  - Des **blastomères animaux cultivés avec un blastomère végétatif** donnaient des cellules des **trois feuillets embryonnaires** ;

- Le **mésoderme** formé par les **blastomères animaux** est **dorsal** dans le cas d'une culture avec un **blastomère végétatif dorsal**, et il est **ventral** dans le cas d'une culture avec un **blastomère végétatif ventral**.

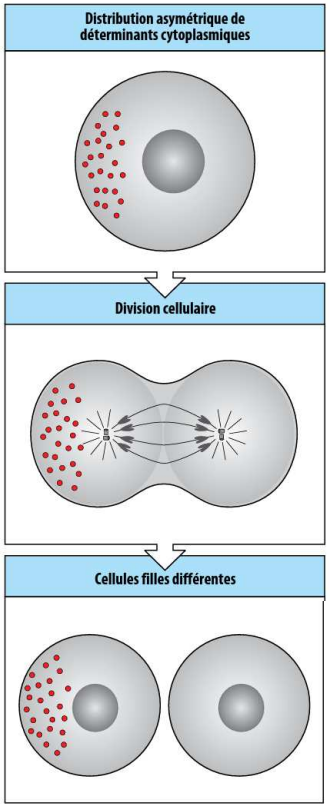
- Ces travaux montrent le **rôle inducteur** (aussi bien **dorsalisant** que **ventralisant**) des **blastomères végétatifs** (cellules inductrices) sur les **blastomères animaux** (cellules compétentes).
  *NB On notera aussi que ces **blastomères végétatifs** induisent la **différenciation** en **endoderme**.*

2. Les mécanismes (simplifiés) de l'induction mésodermique : une cascade séquentielle d'inductions

- Maintenant que nous avons découvert expérimentalement quelques traits de **l'induction mésodermique**, examinons ses **mécanismes** plus précisément.

Ces **mécanismes** peuvent être **complexifiés** à l'envie et des **travaux** sont **publiés régulièrement** à ce sujet, tendant à **affiner encore le modèle d'induction**. J'ai fait le **choix** de **ne pas multiplier les molécules** pour proposer aux étudiants un cours qu'il sera possible **d'apprendre**.

a. Un héritage maternel : les déterminants cytoplasmiques de l'ovocyte



Division cellulaire avec distribution asymétrique de déterminants cytoplasmiques. Si une molécule donnée n'est pas distribuée de façon homogène dans le cytoplasme d'une cellule mère, la division cellulaire la répartira de façon inégale entre les deux cellules filles. Plus le déterminant cytoplasmique est localisé en un endroit précis dans la cellule mère, plus il y a de chance qu'il soit affecté à une seule des cellules filles, l'autre ne recevant rien, ce qui conduit à distinguer les deux cellules filles.

FIGURE 64. Répartition des déterminants cytoplasmiques lors d'une division.
D'après WOLPERT *et al.* (2017).

TABLEAU VII. ARNm accumulés dans l'ovocyte.
D'après DARRIBÈRE (2002).

Exemples de quelques ARNm accumulés par l'ovocyte	
ARNm codant	**fonctions**
cyclines	contrôle des divisions cellulaires
Vg1	induction du mésoderme
facteurs de transcription	induction du mésoderme
facteurs de croissance	induction du mésoderme
Wnt	induction du mésoderme
facteur d'élongation 1a	synthèse des protéines
cadhérines	adhérence intercellulaire
fibronectine	adhérence et migration cellulaire
laminine	?
intégrines α5, αv, β1, β3	adhérence et migration cellulaire
protéines ribosomiques	synthèse des protéines
ornithine transcarbamylase	cycle de l'urée
Xcat-2, Xdaz1	plasme germinal
actine	mouvements cellulaires, contraction
tubuline	fuseaux mitotiques
histones	formation de la chromatine
ADN et ARN polymérases	réplication et transcription
cytokératines	filaments intermédiaires
VegT	détermination de l'endoderme
Xlsirt	ancrage des ARN
glycogène synthétase kinase 3 (GSK3)	induction du mésoderme
β-caténine	induction du mésoderme
protéine Dishevelled (Dsh)	induction du mésoderme

- L'ovocyte hérite de l'expression de **nombreux gènes maternels**. De nombreux **ARN** (tableau VII) sont présents **avant fécondation** dans la cellule ainsi que des **protéines** variées. Rappelons qu'un **gradient RNP** est du reste observable.

- Parmi ces **molécules**, on trouve des ***molécules (ARNm ou protéines) réparties de manière hétérogène dans le cytoplasme et qui auront une action inductrice sur les cellules qui les contiendront après division(s)*** : (figure 64) : ce sont des **déterminants cytoplasmiques**. L'**hétérogénéité de répartition** implique que ces molécules se retrouvent **en quantité variable dans les cellules-filles** après une **division cellulaire**.
- Citons dans l'ovocyte avant fécondation :
  - La **protéine Dishelleved (Dsh)**
  - Les **ARNm *Vg1*, *VegT*, *bêta-caténine***…

b. Des événements post-fécondation qui aboutissent à la mise en place du centre organisateur de Nieuwkoop

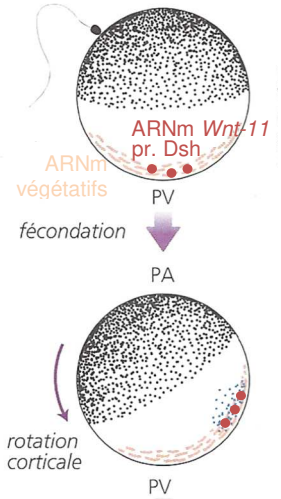
α. Une accumulation végétative (héritée de l'ovocyte) d'ARNm codant des facteurs spécifiques de transcription : *Vg1*, *VegT*

- Au **pôle végétatif de l'ovocyte** puis du **zygote**, de nombreux **ARNm** sont **accumulés** dont ***Vg1*** et ***VegT*** qui codent des **facteurs de transcription** (figure 65).

Rappelons qu'**avant la transition blastuléenne, la transcription n'a pas lieu** ! L'**expression génétique** n'est donc **possible** qu'à partir d'**ARNm déjà en place**.

β. Une rotation des déterminants corticaux (notamment la protéine Dsh) après la fécondation

- Lors de la **rotation corticale** (figure 65) qui intervient **en aval de la fécondation**, des **déterminants cytoplasmiques corticaux** suivent la **rotation**, notamment la **protéine Dsh** qui, initialement située au **pôle végétatif**, se retrouve en **position dorso-végétative**.



*Des ARNm sont concentrés dans l'hémisphère végétatif (*Vg1, VegT*…)*

La protéine Dsh et l'ARNm Wnt-11 sont situés au niveau cortical, au plus près du pôle végétatif

La protéine Dsh et l'ARNm Wnt-11 *migrent en position dorso-végétative lors de la rotation corticale → accumulation de β-caténine*

FIGURE 65. Conséquences de la rotation corticale sur la répartition de certains déterminants cytoplasmiques hérités de l'ovocyte.
D'après DARRIBÈRE (2002), adapté.

γ. Une accumulation de β-caténine au niveau dorso-végétatif au cours de la segmentation, notamment induite par la protéine Dsh

- On constate que, suite à la fécondation puis au cours de la **segmentation**, l'embryon **accumule** de la **bêta-caténine** au niveau **dorso-végétatif**. On constate ainsi que **cette molécule se déplace dans l'embryon** (elle serait donc **transloquée** entre blastomères), ce qui permet cette **accumulation**.

La **bêta-caténine** est une ***protéine qui a deux grandes fonctions*** :
- ***Protéine de liaison entre cytosquelette et protéines de jonctions intercellulaires*** (typiquement les **cadhérines**),
- ***Facteur spécifique de transcription***.

- Cette **accumulation** serait **initiée** par la **protéine Dsh**.
- Au **stade 32 cellules**, il semble que **l'ARNm *Wnt-11*** (prononcer « Wint 11 ») soit **exprimé** et prenne le relai du contrôle de cette accumulation ; c'est un **facteur de transcription**.

δ. Une expression des facteurs de transcription Vg1 et VegT qui induisent l'endodermisation et, là il y a aussi de la β-caténine, le centre de Nieuwkoop

- L'expression, en **début de segmentation**, des **ARNm *Vg1 (Vegetal-1)*** et ***VegT*** en **position végétative** produit des **facteurs de transcription Vg1 et VegT** qui ont un **rôle endodermisants**.
- ***Les blastomères où l'on trouve des facteurs de transcription Vg1 et VegT et une accumulation de bêta-caténine constituent un centre inducteur du mésoderme dorsal*** qu'on nomme le **centre organisateur de Nieuwkoop** (figure 66).

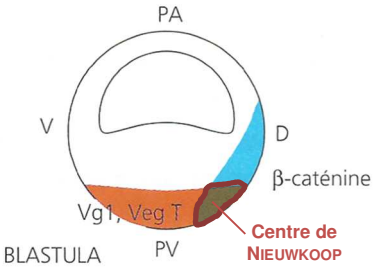


FIGURE 66. Mise en place du centre de Nieuwkoop.
D'après DARRIBÈRE (2002), adapté.

c. La mise en place de deux gradients morphogènes le long de l'axe dorso-ventral : Nodal *vs.* FGF

α. Une production graduée de facteur paracrine Nodal du dos vers le ventre (contrôlée par la β-caténine et Vg1 / VegT)

- Les **facteurs de transcription bêta-caténine** et **Vg1** / **VegT accumulés** dans le **centre de Nieuwkoop** y **induisent** la **production** et la **libération** d'un **facteur paracrine** : la **protéine Nodal**.
- Dans le reste du **pôle végétatif (en position centrale et ventrale)**, la **production de Nodal** sous l'effet des seuls **facteurs Vg1 et VegT** est **faible**.
  → On assiste donc à la mise en place d'un **gradient morphogène de Nodal** du **dos vers le ventre** (figure 67).

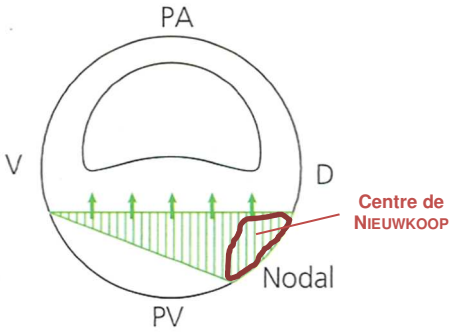


FIGURE 67. Gradient de Nodal.
D'après DARRIBÈRE (2002), adapté.

β. Une production graduée de facteur paracrine FGF du ventre vers le dos

- Les **facteurs Vg1 / VegT accumulés induisent**, au niveau ventral, la **production** et la **libération** d'un **facteur paracrine** : les **FGF** (*Fibroblast Growth Factors*).
- Au niveau du **centre de NIEUWKOOP**, la **production de FGF** est **inhibée** par la **bêta-caténine**.
  → On assiste donc à la mise en place d'un **gradient morphogène de FGF** du **ventre vers le dos** (figure 68).

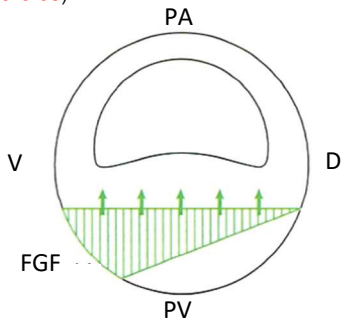


FIGURE 68. Gradient de FGF.
D'après DARRIBÈRE (2002), adapté.

d. Deux gradients qui induisent une induction dorso-ventralisée du territoire sus-jacent (zone marginale de l'embryon) en mésoderme

α. Une induction de mésoderme par Nodal et les FGF

- Les **deux molécules** sont des **facteurs paracrines** qui agissent sur les **territoires sus-jacents** (partie centrale = **zone marginale de l'embryon**) en induisant la formation de mésoderme.

β. Une induction dorsalisante par la protéine Nodal (en forte concentration) et la mise en place du centre de SPEMANN

- La **protéine Nodal** en **forte concentration** induit la mise en place d'un nouveau **centre inducteur**, le **centre de SPEMANN** : il s'agit d'un ***centre inducteur de l'initiation de la gastrulation et de la détermination du mésoderme dorsal***.
- Il s'agit d'un **centre dorsalisant du mésoderme** (figures 69-70).

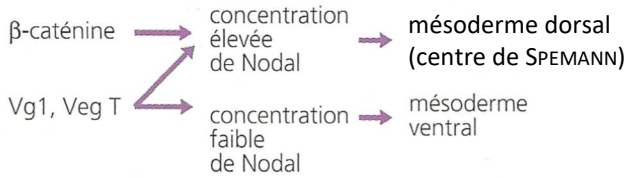


FIGURE 69. Rôle de la protéine (facteur paracrine) Nodal.
D'après DARRIBÈRE (2002), adapté.

γ. Une induction ventralisante par les FGF et une faible concentration de la protéine Nodal

- Les **FGF** (figure 70), tout comme une **faible concentration de Nodal** (figures 69-70) induisent une **ventralisation du mésoderme**.

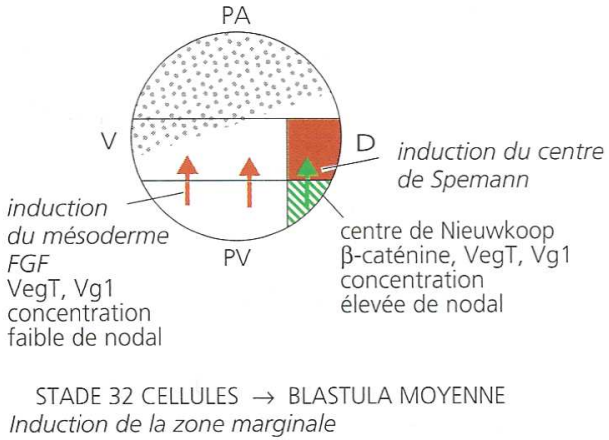
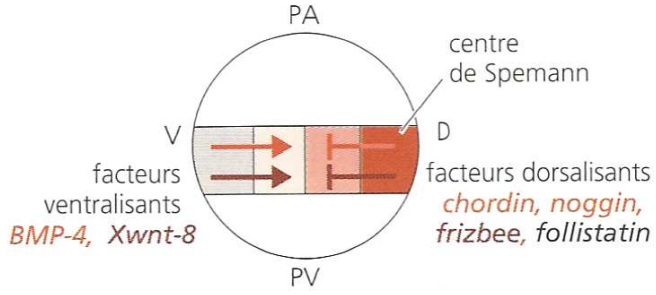


FIGURE 70. Rôle de la protéine (facteur paracrine) Nodal.
D'après DARRIBÈRE (2002), adapté.

e. Une production de facteurs ventralisants et dorsalisants qui induit l'induction du patron d'organisation mésodermique

- On appelle **patron (ou pattern) d'organisation** ***l'organisation spatiale de la détermination de d'un territoire embryonnaire en lien avec des molécules inductrices (typiquement sous forme de gradient morphogènes)***.
- Le **patron d'organisation du mésoderme**, c'est-à-dire la ***détermination des territoires à donner les différentes portions de mésoderme ultérieurement mises en place***, est induit en **fin de segmentation / début de gastrulation** (figure 71).



STADE BLASTULA → JEUNE GASTRULA
Réalisation du patron mésodermique

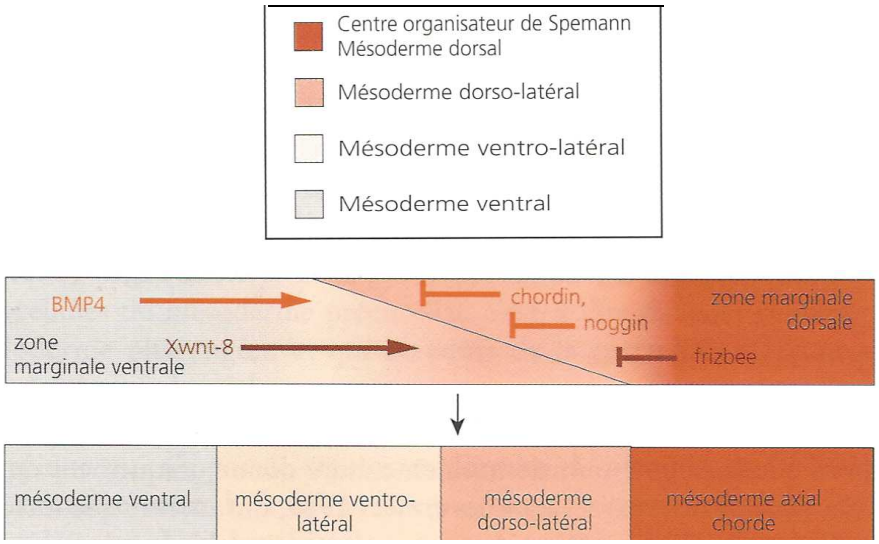
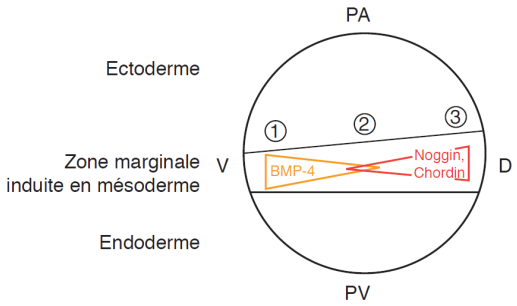
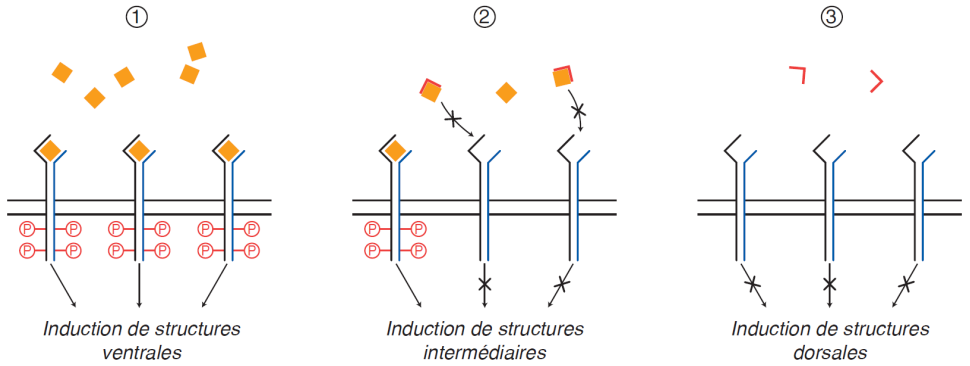


FIGURE 71. L'induction du patron d'organisation mésodermique.
D'après DARRIBÈRE (2002), adapté.



Gradients morphogènes de BMP4 *vs.* Noggin et Chordin



Mode d'action

Le **récepteur au BMP4** est un **récepteur membranaire hétérodimérique**. La **fixation de son ligand** induit une **voie de transduction**. La présence de **Noggin** et **Chordin**, **inhibiteurs** de **BMP4**, **empêche** la **fixation du BMP4** sur son **récepteur**. Plus la présence de **Noggin** / **Chordin** est **élevée**, plus le **signal BMP4** sera **faiblement transduit**, ce qui induit la **ventralisation** ou la **dorsalisation**.

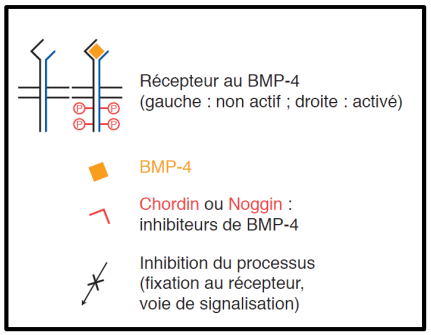


FIGURE 72. Modèle de fonctionnement des gradients morphogènes induisant le patron mésodermique. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

α. La production de facteurs ventralisants au niveau de la zone marginale ventrale : les facteurs paracrines BMP4 et Wnt-8

- La **zone marginale ventrale (ZMV)**, sous l'effet de la **transduction du signal FGF** (ou d'une **faible concentration en Nodal**), produit et libère des **facteurs paracrines**, notamment **BMP4** (*Bone Morphogenetic Protein*, « protéine morphogénétique osseuse ») et **Wnt-8** (figures 71-72).
- Ces **facteurs paracrines** induisent (figures 71-72) :
  - Du **mésoderme ventral** en **forte concentration**
  - Du **mésoderme intermédiaire** en **faible concentration**.
  - Du **mésoderme dorso-latéral** en très **faible concentration**.
  - Du **mésoderme dorsal (= axial)** en **quantité négligeable ou nulle**.

Rappelons que **Wnt-8** a aussi un **rôle de stimulation de la translocation de β-caténine** vers le **centre de NIEUWKOOP** (revoir point b-γ page 50).

β. La production de facteurs dorsalisants au niveau de la zone marginale dorsale (centre de SPEMANN) : les inhibiteurs de facteurs ventralisants Noggin / Chordin et Frizbee

- Le **centre de SPEMANN**, situé dans la **ZMD (zone marginale dorsale)**, produit des **facteurs inhibiteurs** du **BMP4** (protéines **Chordin** et **Noggin**) et de **Wnt-8** (**Frizbee**) (figures 71-72). Ceux-ci agissent en **se fixant sur le BMP4** ou **Wnt-8**, ce qui **empêche** que les **facteurs ventralisants** se fixent sur leurs **récepteurs** (figure 72).

Les **facteurs « dorsalisants »** sont donc en réalité des **inhibiteurs de facteurs ventralisants** !

f. Bilan : une vue d'ensemble de la cascade d'inductions

- Il apparaît nécessaire, à ce stade, de faire un **bilan de la cascade d'inductions** responsable de **l'induction du mésoderme** et de sa **régionalisation** (figures 73-74).

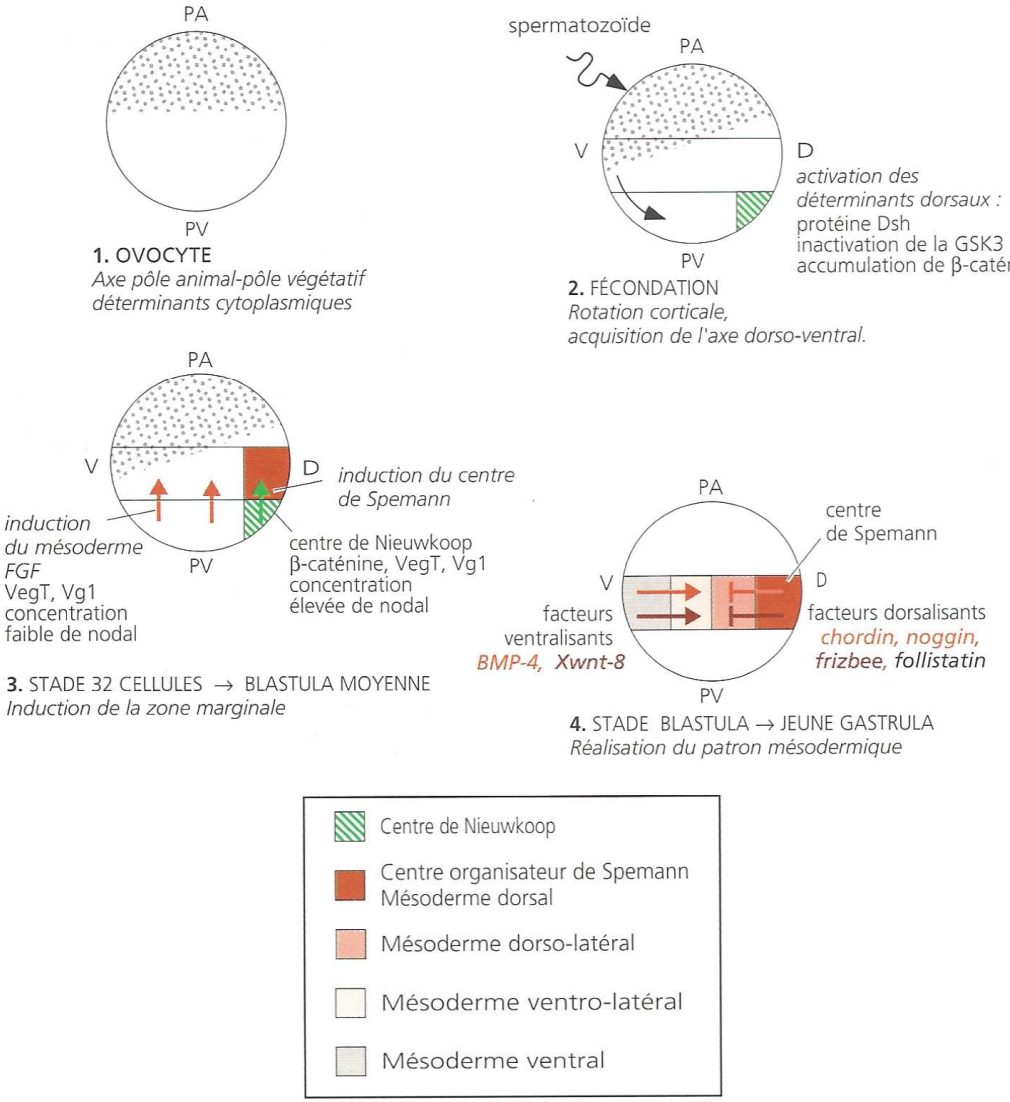
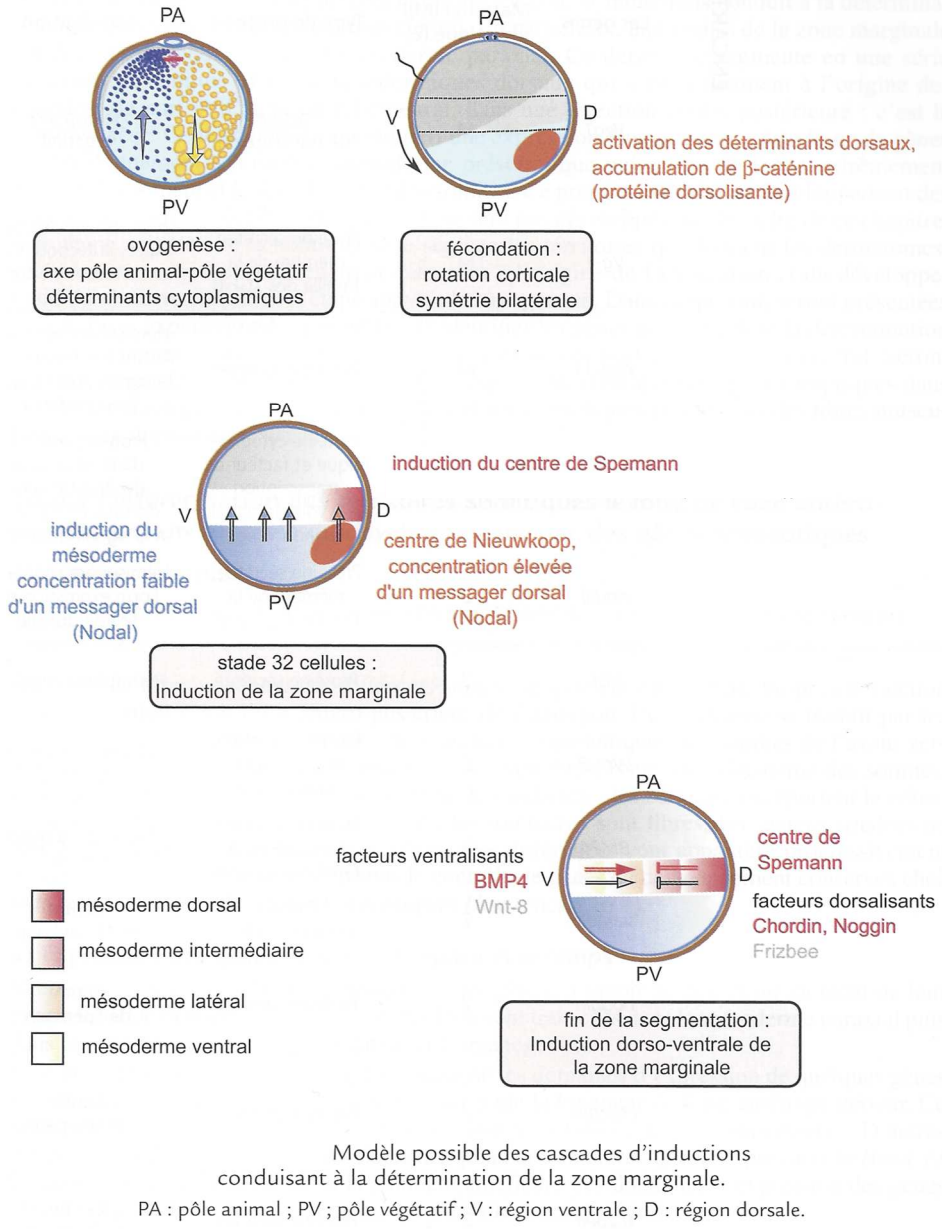


FIGURE 73. L'induction (spécification, détermination) du mésoderme et de sa régionalisation : première vision. D'après DARRIBÈRE (2002).

Pour information : la **protéine GSK3** (*Glycogen synthase Kinase 3*) (que je n'ai pas présentée car j'ai volontairement omis les voies de transduction) est une **protéine kinase** dont l'action est, dans le zygote ou le jeune embryon, de phosphoryler la **bêta-caténine**, la rendant **incapable de migrer** dans le **noyau** (où elle agit comme **facteur de transcription**). La **protéine Dsh** est elle-même un **inhibiteur de cette protéine**.



Modèle possible des cascades d'inductions conduisant à la détermination de la zone marginale.

PA : pôle animal ; PV ; pôle végétatif ; V : région ventrale ; D : région dorsale.

FIGURE 74. L'induction (spécification, détermination) du mésoderme et de sa régionalisation : seconde vision. D'après PEYCRU *et al.* (2017).

C. Le contrôle de l'acquisition de l'identité des territoires lors de l'organogenèse (au sens large) : l'exemple des somites

1. La mise en place des somites, un processus antéropostérieur progressif lors de la neurulation et du début de l'organogenèse (s. str.)…

- Les **somites** se mettent en place et **s'individualisent progressivement** au cours de la **neurulation** et de **l'organogenèse au sens strict**.

a. Le mésoderme somitique, une zone embryonnaire qui se structure métamériquement de l'avant vers l'arrière de l'animal

Revoir la figure 33 page 27

- Chez les **Vertébrés**, il y a **mise en place progressive des somites** le long de **l'axe antéro-postérieure** avec **individualisation métamérique** des **somites** de **l'avant** vers **l'arrière** au cours du temps (figure 75).
- On pourra noter que la **somitisation** accompagne **l'allongement de l'embryon**.

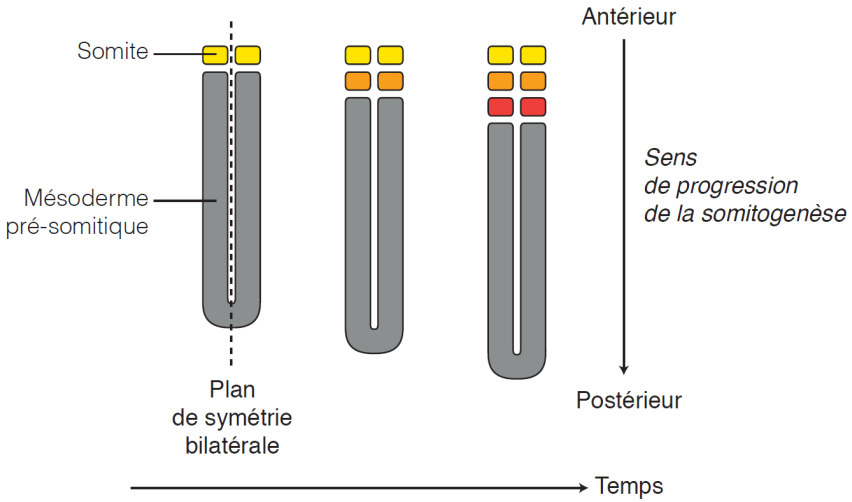


FIGURE 75. La somitisation, un processus progressif qui se déroule de l'avant vert l'arrière. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

b. Les somites, des territoires initialement semblables mais déjà spécifiés

- Initialement, les **somites** sont **tous semblables** au moment de leur **mise en place**. Toutefois, des **expériences de greffe** de **somites** à **d'autres emplacements** que le leur montre qu'ils donnent **toujours les mêmes dérivés** qui sont **spécifiques** à chaque **somite** : la **détermination** intervient donc **très tôt** et **en amont de leur formation**.

c. Des traces de métamérie qui perdurent dans le plan d'organisation final (vertèbres, nerfs rachidiens)

- Chez les **Vertébrés Tétrapodes**, la **métamérie** est **peu visible** chez **l'adulte**. Pourtant, elle perdure dans **l'organisation des vertèbres** et des **nerfs rachidiens**.

2. … contrôlé par l'expression séquentielle des gènes *Hox*

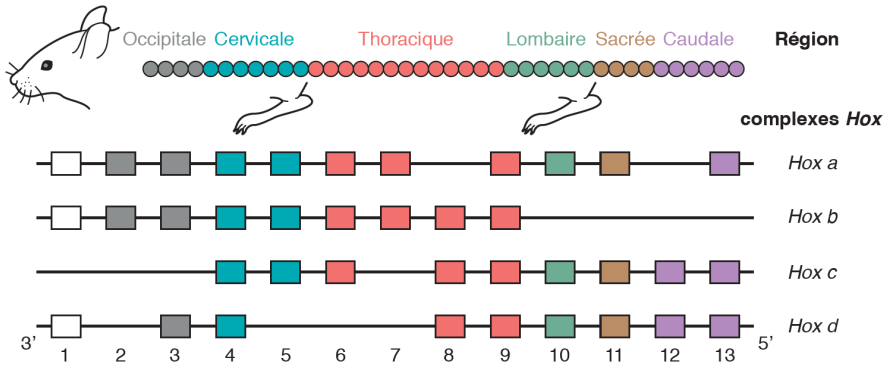
a. Des gènes paralogues (famille multigénique) organisés en complexes présents sur quatre chromosomes chez les Vertébrés

Revoir la page 43

- **Revoir ce qui a été dit à la page 43**.
- Les **gènes *Hox*** s'organisent en **quatre *clusters*** situés sur **quatre chromosomes** différents ; chacun peut comprendre **jusqu'à 13 gènes** (figure 76).

b. Des chromosomes qui s'expriment selon un patron spatial et temporel qui suit leur position chromosomique (colinéarité position / expression)

- Les **gènes *Hox*** s'expriment :
  - **De l'avant vers l'arrière**
  - Ceux situés en **position 3' en premier**, puis **progressivement** en allant dans la **direction 5'**.
- Or, dans le cas des **somites** (et des **structures qui en dérivent**), on constate que ***la différenciation et le positionnement antéro-postérieur des structures correspond au patron spatio-temporel d'expression des gènes Hox*** : il y a **colinéarité** entre **position des gènes** sur le chromosome et **moment/lieu d'expression** (figure 75).

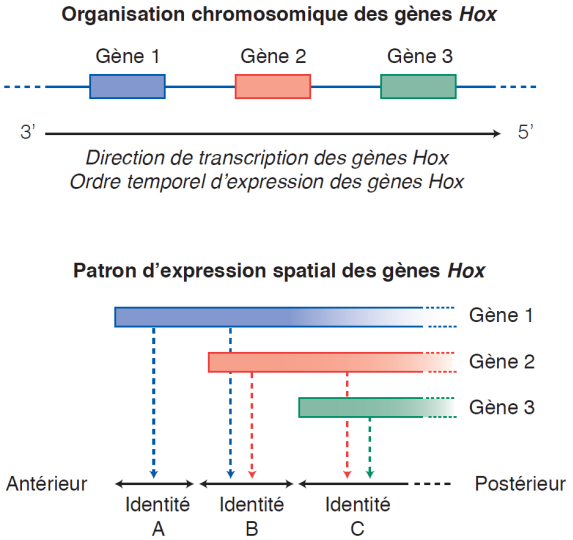


Chaque complexe est représenté sur une ligne. Les gènes sont numérotés de 1 à 13. Certains gènes sont absents dans chacun des complexes. Les différentes régions de l'axe antéro-postérieur sont repérées par des couleurs différentes. Les mêmes couleurs sont utilisées pour signifier les limites antérieures d'expression des différents gènes *Hox* selon l'axe antéro-postérieur. Par exemple, les gènes paralogues n°4 et n°5 présentent une limite antérieure d'expression au niveau de la région cervicale.

FIGURE 75bis. Les gènes *Hox* chez la Souris et la colinéarité entre leur position chromosomique et les structures dont ils contrôlent la mise en place le long de l'axe antéro-postérieur. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

c. Des gènes dont l'information de position est délivrée sur un mode combinatoire

- En réalité, les **organes mis en place** sous l'effet des **gènes *Hox*** – dont les **somites** – le sont sous l'effet de **l'expression combinée de plusieurs gènes *Hox*** en un **lieu donné** à un **moment donné**.
- **Chaque gène *Hox*** présente en effet une **limite antérieure d'expression** et les **territoires** se trouvent ainsi **spécifiés par une combinaison** de **plusieurs gènes *Hox*** (figure 76) qui délivrent ainsi une **information de position**.

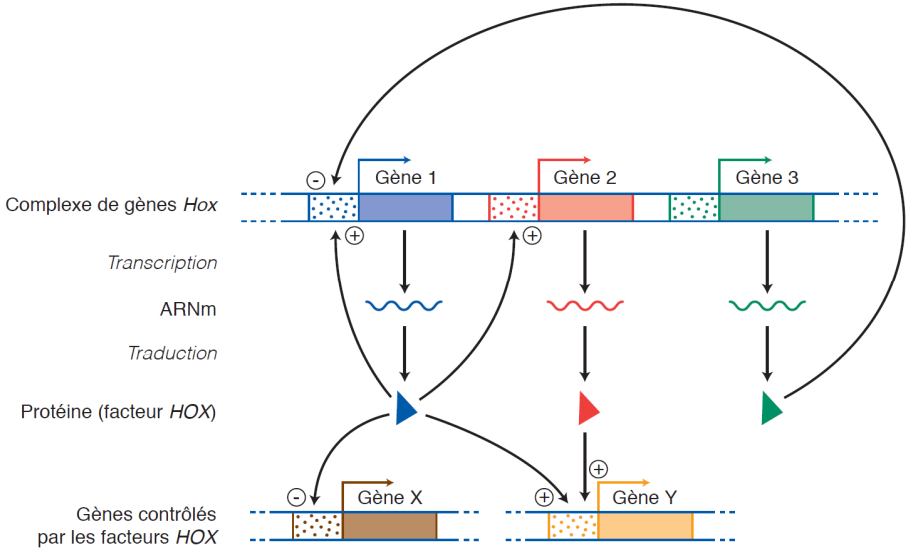


Chaque gène *Hox* est défini par une limite antérieure d'expression. Chaque région de l'embryon est caractérisée par l'expression d'un ou de plusieurs gènes homéotiques. La combinaison d'expression de ces gènes spécifie ainsi l'identité de la région et la distingue des régions plus antérieure et postérieure.

FIGURE 76. Les gènes *Hox* : des gènes qui agissent en synergie dans la délivrance d'une information de position aux territoires embryonnaires. D'après SEGARRA *et al.* (2014).

d. Des gènes qui codent des facteurs de transcription agissant sur d'autres gènes en aval

- Nous l'avons déjà dit, les **protéines Hox** sont des ***facteurs spécifiques de transcription présentant un domaine de fixation de l'ADN (60 AA, de type hélice-boucle-hélice)***, ce qui leur permet d'**agir** sur des **éléments de réponse (séquences régulatrices) d'autres gènes** (**gènes de structure** … ou, plus souvent, d'autres **gènes du développement**) (figure 77).



Chaque gène *Hox* code un facteur de transcription HOX. La combinatoire de ces facteurs active ou réprime des gènes spécifiant l'identité des territoires de l'embryon dans lesquels ils sont régulés. En outre, les facteurs HOX contribuent eux-mêmes au contrôle spatio-temporel de leur expression : auto-activation, activation des gènes plus en 5' du complexe, répression des gènes plus en 3' du complexe.
flèches -, + : action respectivement répressive ou activatrice du facteur HOX.

FIGURE 77. Les gènes *Hox* : des gènes générant des facteurs de transcription.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

e. Des gènes activés / réprimés par d'autres signaux inducteurs… et pouvant parfois faire l'objet d'un rétrocontrôle

- Les **produits d'expression** d'autres **gènes du développement** (exemples : gènes de polarité) sont à l'origine de **l'activation** et **l'inactivation** des **gènes *Hox***.
- Notons que les **gènes *Hox*** contribuent à leur **auto-régulation** : le **facteur Hox d'un gène** peut **réprimer** un **autre gène *Hox***. Il s'agit là d'une **forme de rétrocontrôle négatif** (même si celui-ci s'exerce sur un autre gène) (figure 77).

D. Le contrôle de la différenciation au sens strict : l'exemple de la cellule musculaire striée squelettique

- Nous avons présenté, sur la figure 39 de la page 33, les **modalités de détermination** et de **différenciation** des **cellules musculaires striées squelettiques (CMSS)**.
- On s'intéresse ici au **contrôle** de cette **mise en place** (figure 78).

Capacités exigibles	✓ **Présenter** un exemple de différenciation cellulaire, ainsi que les évènements génétiques associés (exemple préconisé : la différenciation du myocyte squelettique). ✓ **Transposer** le modèle établi à d'autres cas de différenciation cellulaire à partir de documents.

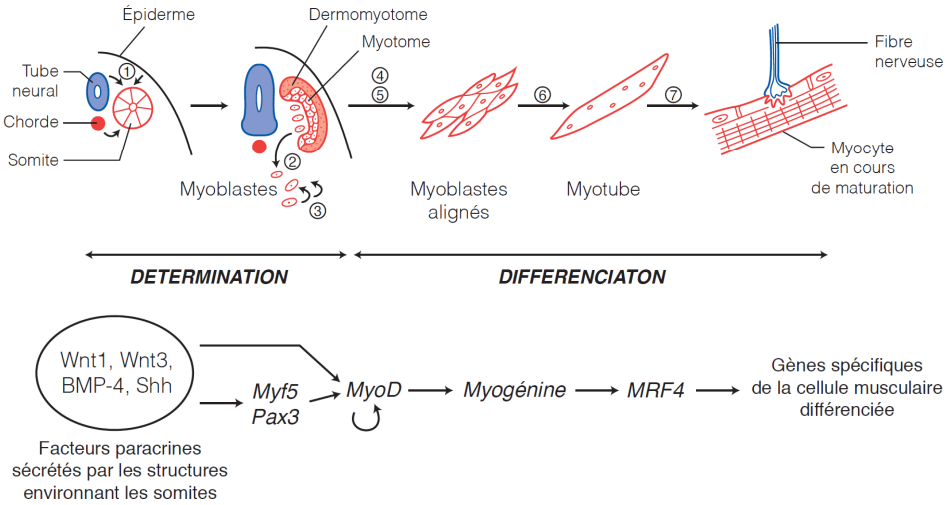
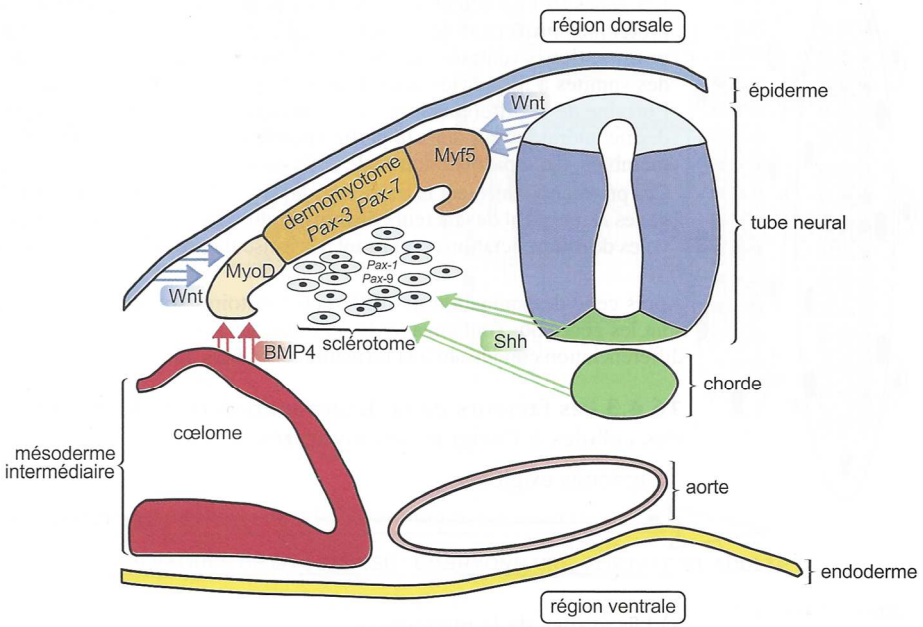


FIGURE 78. Modèle simplifié de contrôle génétique de la détermination et de la différenciation des CMSS.
D'après SEGARRA *et al.* (2014).

Ce modèle est très simplifié et, en réalité, les interactions sont plus nombreuses, plus complexes et encore discutées en fonction des auteurs.

1. Une détermination initiée par des facteurs paracrines produits par les structures environnantes des somites



Les inductions qui contrôlent le développement des somites.
Les tissus environnant les somites sécrètent des molécules inductrices (BMP, Shh, Wnt) qui activent ou répriment des facteurs de transcription de la famille des protéines Pax. Les protéines Pax, à leur tour, contrôlent la transcription de gènes codant des facteurs myogéniques (Myf5, dans les muscles axiaux, MyoD, dans les muscles non axiaux). »

FIGURE 79. Inductions contrôlant le développement des somites.
D'après PEYCRU *et al.* (2017).

a. Des facteurs paracrines Wnt, Shh et BMP4 produits par le tube neural, l'épiderme, la chorde et le mésoderme intermédiaire

- Les **structures embryonnaires** environnant les **somites** produisent certains **facteurs paracrines** (figure 79) :
  - les **facteurs paracrines Wnt-1** et **Wnt-3** sont produits par le **tube neural (région dorsale)** et **l'épiderme**.
  - Le **facteur paracrine Shh** (Sonic-Hegdehog) est produit par la **chorde** et la **partie ventrale du tube neural**.
  - Le **facteur paracrine BMP4** par le **mésoderme intermédiaire**.

b. 1e action : une induction des progéniteurs mésodermiques par une activation des facteurs myogéniques à l'origine de la détermination des cellules en myoblastes

Ces **facteurs paracrines** induisent l'activation des **facteurs myogéniques**, ***facteurs spécifiques de transcription agissant dans un ordre donné – et s'activant les uns à la suite des autres séquentiellement – et contrôlant la détermination et la différenciation progressive des CMSS***.

c. 2e action : une stimulation de la prolifération cellulaire

- Ces **facteurs paracrines** stimulent aussi la **prolifération des cellules** par mitoses.

d. 3e action : une activation de gènes homéotiques *Pax* qui semblent délivrer une information de positionnement dorso-ventral des futurs muscles

- Ces **facteurs paracrines** induisent enfin l'activation de **gènes homéotiques *Pax*** (particulièrement **Pax-3** et **Pax-7**) qui semblent être à l'origine de la **distance de future migration des myoblastes** et donc du **positionnement dorso-ventral des muscles** qui en dérivent.

2. Une détermination qui se manifeste ensuite par une migration et une prolifération notamment contrôlées par les facteurs Myf5 et MyoD

- Les **premiers facteurs myogéniques exprimés** sont **Myf5** et **MyoD**. Ils induisent une **prolifération** et une **migration** des **myoblastes**.

3. Un « basculement » dans la différenciation manifesté par un arrêt de la multiplication et un agglutinement des cellules : l'effet de commutation en partie contrôlé par MyoD

- On peut appeler **(effet de) commutation** la ***transition entre état déterminé d'une cellule et début de différenciation***.
- **L'accumulation du facteur MyoD** dans les cellules semble **initier la différenciation**. Les cellules **cessent alors de proliférer** et s'associent par des **jonctions transitoires**.

4. Une différenciation qui aboutit à la formation de CMSS

a. Une action des facteurs myogénine et Mrf4 qui induisent la fusion des myoblastes en myotubes et la production de protéines musculaires…

- Les **facteurs myogénine** et **Mrf4** activent alors la **fusion des cellules** en **myotubes**, ainsi que des **gènes de structure** à l'origine de la **production de protéines musculaires**.

b. … aboutissant à une maturation en CMSS fonctionnelles

- Le processus se poursuit et, **progressivement**, les cellules acquièrent toutes les **caractéristiques structurales** – et donc **fonctionnelles** – des **CMSS**.

E. Bilan

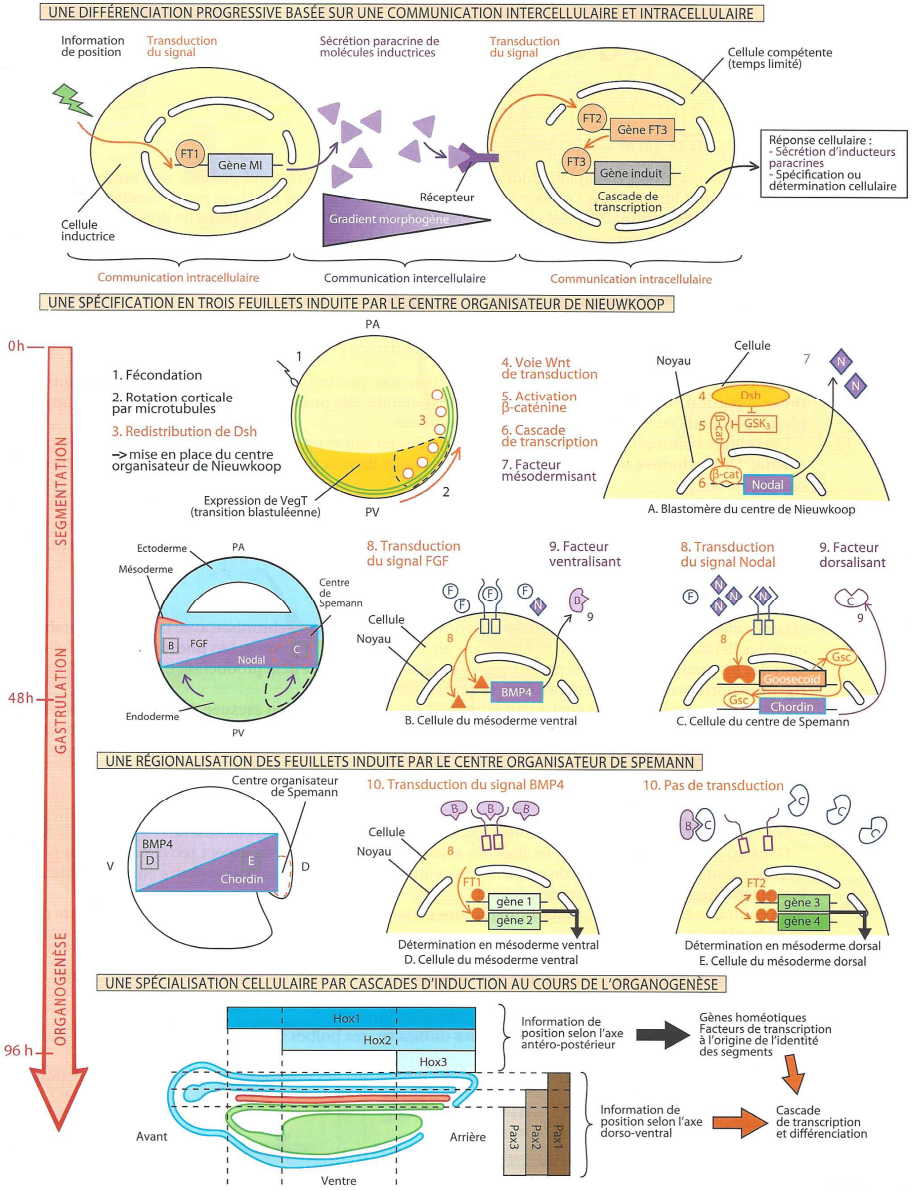


FIGURE 80. Le contrôle du développement embryonnaire : un panorama synthétique.
D'après SAINTPIERRE *et al.* (2017).

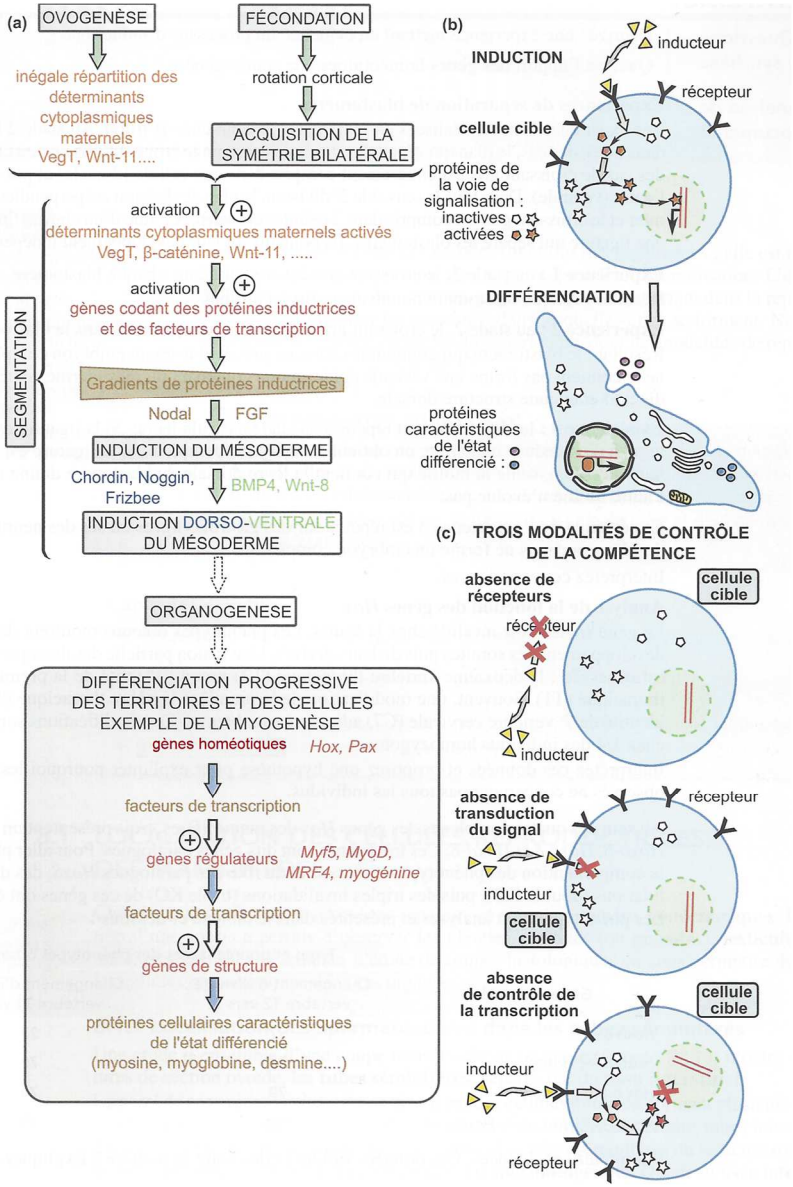


FIGURE 81. Une autre vision synthétique du contrôle du développement embryonnaire.
D'après PEYCRU *et al.* (2017).

(a) L'induction et la différenciation chez le Xénope (exemple du mésoderme)
(b) Le principe de l'induction
(c) Le contrôle de la compétence

Bilan (adapté du programme)	✓ [La **spécialisation cellulaire** et la **régionalisation** de l'organisme sont] **contrôlée[s]** dans **l'espace** et dans **le temps** par des **échanges d'informations** reposant sur des **communications inter-** et **intracellulaires**. ✓ Des **cascades d'induction spécifient** et **modulent progressivement** la **différenciation** des **cellules** et des **territoires**, modifient les caractéristiques de leurs **réponses** aux **signaux** (**compétence**) et **spécifient** de proche en proche leur **devenir**. *In fine*, ces **systèmes d'information** interagissent avec des **réseaux de gènes**, **conservés** dans **l'évolution**, dont l'expression est **contrôlée** par des **facteurs de transcription** et qui orchestrent le **développement embryonnaire**. ✓ Dans les **grandes lignes**, ces **modèles d'interaction** se retrouvent, non seulement chez tous les **Animaux**, mais aussi chez les '**plantes**'.

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes

Il est conseillé de maîtriser les **grandes lignes du plan**

*Le **plan** ne doit pas être perçu comme un carcan figé, ou comme un modèle de plan de dissertation à ré-utiliser en devoir, mais bien comme un **outil d'apprentissage et de structuration** des **concepts importants**. Vous pouvez en **recopier les grandes lignes** ou **annexer le plan du polycopié** directement.*

N'oubliez pas les **éléments à retenir dans l'introduction et les encadrés initiaux** + les **plans d'organisation** !

Il est conseillé de réaliser un **lexique des principales définitions**.

Il est conseillé de reproduire les **schémas (et tableaux) majeurs** :

Liste indicative

Sachez bien orienter toutes les représentations et les coupes !

- *Embryologie descriptive*

° **Ovocyte** et ses réserves (tableau à ajouter si besoin)
° **Spermatozoïde**
° **Axonème** et son fonctionnement
° **Fécondation** et **réaction corticale**
° **Rotation corticale**
° **Rotation d'équilibration**
° **Segmentation**
° **Blastula**
° Variation du **rythme des divisions** lors de la **segmentation** (graphe)
[Revoir la mitose !]
° **Gastrulation** : vues externes + vues en coupes sagittales (choisir par exemple les Urodèles)
° **Neurulation** (coupes transversales)
° **Neurula jeune** (CT)
° **Bourgeon caudal** (neurula âgée) : coupe sagittale + coupe transversale
° **Devenir des feuillets** lors de **l'organogenèse** et chez **l'adulte** (tableau)

- *Mécanismes cellulaires*

° **Cellules en bouteilles**, **cellules mésodermiques** / **MEC**, **intercalations**
° Formation du **tube neural**
° **Myogenèse (différenciation musculaire)**

- *Contrôle du développement*

° **Paracrinie**
° **Juxtacrinie**
[° Techniques d'**étude du déterminisme** du développement]
[° Quelques **manips historiques** ?]
° **Modèle d'induction** du **mésoderme**
° Lien entre **gènes *Hox*** et **position des structures** déterminées
° Modèle de **contrôle** de la **myogenèse**

Vous devez en outre **savoir** / **pouvoir** (en lien avec le TP 3.5) :
° Reconnaître des **coupes** et des **clichés** (MO, MEB) de **tous les stades** au programme
° Reconnaître, en réel ou en cliché, des **échantillons entiers** de **tous les stades** au programme
° Reconnaître les **gamètes** ainsi que des électronographies les concernant (y compris **l'axonème**)
° Exploiter des **données expérimentales** sur le développement

Références

ALBERTS, B., A. JOHNSON, J. LEWIS, M. RAFF, K. ROBERTS & P. WALTER (2004). *Biologie moléculaire de la cellule. Quatrième édition.* Traduction de la quatrième édition américaine (2002) par F. LE SUEUR-ALMOSNI. Flammarion, Paris. Première édition américaine 1983 (1986 1e édition française).

BERTHET, J. (2006). *Dictionnaire de Biologie.* De Boeck Université, Bruxelles (Belgique).

BOUJARD, D. (dir). B. ANSELME, C. CULLIN & CÉLINE RAGUÉNÈS-NICOL (2015). *Biologie cellulaire et moléculaire. Tout le cours en fiches. Licence. PACES. CAPES.* 2e édition (1e édition 2012), Dunod, Paris.

BREUIL, M. (2007). *Biologie 1re année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

BREUIL, M. (2009). *Biologie 2e année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

CAMPBELL, N. A. & J. B. REECE (2004). *Biologie.* De Boeck Université, Bruxelles, 2e édition (1e édition 1995).

[CAMPBELL, N. A.], J. B. REECE, L. A. URY, M. L. CAIN, S. A. WASSERAMN, P. V. MINORSKY, R. B. JACKSON (2012). *Campbell Biologie.* Adaptation française J. FAUCHER & R. LACHAÎNE. Pearson, Paris (4e edition).

DARRIBÈRE, T. (2002). *Introduction à la biologie du développement.* Belin, Paris.

DENŒUD, J., T. FERROIR, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2011). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

DENŒUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2013). *Biologie-Géologie BCPST-véto 1e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

DENŒUD, J., C. GODINOT, O. GUIPPONI, H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON, M.-L. PONS & F. TEJEDOR (2014). *Biologie-Géologie BCPST-véto 2e année.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

FRANQUINET, R. & J. FOUCRIER (2003). *Atlas. Embryologie descriptive.* Dunod, Paris, 2e édition (1e édition 1998).

GILBERT, S. F. (coll. S. R. SINGER) (2004). *Biologie du développement.* Traduction de la 7e édition américaine par S. ROLIN & É. BRACHET (2003). De Boeck, Bruxelles, 2e édition (1e édition 1996).

GODINOT, C., H. MOREAU, M. PAULHIAC-PISON & F. TEJEDOR (2010). *Biologie-Géologie 1re année BCPST-véto.* Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

HOURDRY, J. (dir.) (1998). *Biologie du développement. Morphogenèse animale. Unité et diversité des métazoaires.* Ellipses, Paris, 320 pages.

HOURDRY, J., P. CASSIER, J.-L. D'HONDT & M. PORCHET (1995). *Métamorphoses animales. Transitions écologiques.* Hermann, Paris.

LAFON, C. (2003). *La biologie autrement. 100 questions de synthèse.* Ellipses, Paris.

LATRUFFE, N. (dir.), F. BLEICHER-BARDETTI & J. VAMECQ (2014). *Biochimie. Tout le cours en fiches. Licence. PACES-UE1. CAPES.* Dunod, Paris.

LE MOIGNE, A. & J. FOUCRIER (2009). *Biologie du développement.* Dunod, Paris, 7e édition (1e édition 1979).

MORÈRE, J.-L., R. PUJOL (coord.), J.-C. CALLEN, L. CHESNOY, J.-P. DUPONT, A.-M. GIBERT-TANGAPREGASSOM, G. RICOU, N. TOUZET (dir.) et colloborateurs (2003). *Dictionnaire raisonné de Biologie.* Frison-Roche, Paris.

PATTIER, J.-Y. (1991). *Croissance et développement des Animaux.* Ellipses, Paris.

PEYCRU, P. (dir.), J.-F. FOGELGESANG, D. GRANDPERRIN, B. AUGÈRE, J.-C. BAEHR, C. PERRIER, J.-M. DUPIN & C. VAN DER REST (2010*a*). *Biologie tout-en-un BCPST 1re année.* Dunod, Paris, 2e édition (2009), réimpression corrigée (2010) (1e édition 2006).

PEYCRU, P. (dir.), J.-C. BAEHR, F. CARIOU, D. GRANDPERRIN, C. PERRIER, J.-F. FOGELGESANG & J.-M. DUPIN (2010*b*). *Biologie tout-en-un BCPST 2e année.* Dunod, Paris, 2e édition (1e édition 2007).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2013). *Biologie tout-en-un BCPST 1re année.* Dunod, Paris, 3e édition (1e édition 2006).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIOU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, S. MAURY, É. QUÉINNEC, E. SALGUEIRO & C. VAN DER REST (2014). *Biologie tout-en-un BCPST 2e année.* Dunod, Paris, 3e édition (1e édition 2007).

PEYCRU, P., D. GRANDPERRIN, C. PERRIER (dir.), B. AUGÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN, C. ESCUYER, J.-F. FOGELGESANG, & C. VAN DER REST (2017). *Biologie tout-en-un BCPST 1re année.* Dunod, Paris, 4e édition (1e édition 2006).

PEYCRU, P., C. PERRIER, J.-F. FOGELGESANG (dir.), B. AUGÈRE, J.-F. BEAUX, F. CARIOU, P. CARRÈRE, T. DARRIBÈRE, J.-M. DUPIN & C. VAN DER REST (2019). *Biologie et géologie. BCPST 1 et 2. Tout-en-fiches.* Dunod, Paris.

RAVEN, P. H., G. B. JOHNSON, J. B. LOSOS, S. S. SINGER (2007). *Biologie.* De Boeck, Bruxelles.

RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2012). *Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas.* Dunod, Paris, 2e édition (1e édition 2010).

RICHARD, D. (dir.), P. CHEVALET, S. FOURNEL, N. GIRAUD, F. GROS, P. LAURENTI, F. PRADÈRE & T. SOUBAYA (2015). *Biologie. Tout le cours en fiches. Licence. CAPES. Prépas.* Dunod, Paris, 3e édition (1e édition 2010).

SAINTPIERRE, F., C. BORDI (dir.), M. ALGRAIN, Y. KRAUSS, I. MOLLIÈRE & H. CLAUCE (2017). *Mémento Biologie BCPST 1re et 2e années.* Vuibert, Paris.

SEGARRA, J. (dir.), É. CHAUVET, C. COLSON-PROCH, M. HUILLE, M. LABROUSSE, F. LOUET, F. METZ & E. PIÈTRE (2014). *Biologie BCPST 1re année.* Ellipses, Paris.

SEGARRA, J., E. PIÈTRE (dir.), G. BAILLY, O. CHASSAING, D. FAVRE, T. JEAN, F. METZ, C. MEUNIER (2015). *Biologie BCPST 2e année.* Ellipses, Paris.

WOLPERT, L., C. TICKLE, A. MARTINEZ ARIAS, P. LAWRENCE, A. LUMSDEN, E. ROBSERTON & J. SMITH (2017). *Biologie du développement. Les grands principes.* Trad. J. FOUCRIER (5e édition anglaise). Dunod, Paris.

Plan du chapitre

Objectifs : extraits du programme 1
Introduction 1

À connaître dans l'introduction et les encadrés initiaux 7

I. Développement embryonnaire et acquisition du plan d'organisation chez les Amphibiens 8
A. L'acquisition d'une polarité animalo-végétative, d'une polarité dorso-ventrale et d'une symétrie bilatérale lors de la fécondation qui met en jeu deux gamètes 8
1. Les gamètes, cellules haploïdes actrices de la fécondation 8
a. Le gamète femelle : l'ovocyte des Amphibiens, une cellule polarisée, à symétrie radiaire, gorgée de réserves et entourée d'enveloppes protectrices 8
α. Le gamète femelle : un ovocyte secondaire entouré d'enveloppes protectrices 8
i. Un ovocyte bloqué en métaphase II (ovocyte II) 8
ii. Un ovocyte entouré de deux enveloppes protectrices 8
β. Un gamète gorgé de réserves qui seront utilisées lors du DE 9
γ. Une distribution asymétrique des constituants cellulaires caractérisée par une polarité (pôles animal et végétatif) avec la présence de gradients et une symétrie radiaire 10
b. Le spermatozoïde, gamète mâle motile hautement différencié 10
2. Le zygote, cellule issue de la fécondation possédant une symétrie bilatérale (et conservant une polarité animalo-végétative) 11
a. La fécondation, une fusion des cytoplasmes (plasmogamie) suivie d'une mise en commun du matériel génétique (amphimixie) par fusion des pronuclei (caryogamie) avec rétablissement de la diploïdie 11
b. La pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte et ses conséquences immédiates : réaction corticale, émission du deuxième globule polaire, caryogamie et rotation d'équilibration (= rotation d'orientation) 11
c. Une rotation corticale (env. 1h-2h après fécondation) qui aboutit à la définition de l'axe dorsoventral et du plan de symétrie bilatérale de l'animal 13
B. La segmentation ou clivage, étape de divisions cellulaires permettant l'acquisition de la pluricellularité 14
1. Une étape caractérisée par de nombreuses mitoses et le creusement d'un blastocœle 14
2. Des divisions totales mais inégales (à partir de la troisième mitose) mettant en place des micromères (PA) et des macromères (PV) 14
3. Une étape caractérisée par une variation du rythme des divisions cellulaires suite à la transition blastuléenne 14
4. Une étape aboutissant à la blastula 14
a. La blastula, structure pluricellulaire organisée et cohérente 14
b. La blastula, structure contenant des cellules déterminées 15
α. Méthode d'étude de la détermination des cellules blastuléennes 15
β. Résultats : la réalité de la détermination de ces cellules 16
γ. Bilan : la carte des territoires présomptifs 16
C. La gastrulation, étape de mise en place des feuillets embryonnaires avec acquisition de l'état triploblastique et de la polarité antéro-postérieure 18
1. Une étape caractérisée par d'importants mouvements morphogénétiques 18
a. Mise en évidence de la gastrulation : techniques des marques colorées (VOGT, 1929) et observations externes ou de coupes 18
b. La formation et l'évolution d'un orifice dorsal lors de la gastrulation : le blastopore 19
α. Les différents stades de la gastrulation basés sur la forme du blastopore 19
β. Un blastopore qui détermine la position de l'anus : la deutérostomie (qui sera confirmée lors de la neurulation) 19
c. Les principales étapes de la gastrulation et les mouvements associés 19
α. Le stade « encoche blastoporale » : formation d'une encoche et début d'invagination du mésoderme 19
β. Le stade « fer à cheval » 19
i. Des mouvements variés et conjoints : poursuite de l'invagination du mésoderme [avec embolie de l'endoderme entraîné] + glissement du mésoderme sur le toit du blastocœle + début d'épibolie de l'endoderme / extension convergence 20
ii. La formation de l'archentéron et la résorption progressive du blastocœle 20
iii. Une rotation associée de l'axe animalo-végétatif 20
γ. Le stade « bouchon vitellin » : achèvement des mouvements morphogénétiques (avec fin de rotation de l'axe animalo-végétatif chez les Urodèles) 20
δ. Le stade « fente blastoporale » : oblitération transitoire du blastopore (et fin de rotation animalo-végétatif chez les Anoures) 21
2. Une étape aboutissant à un embryon triblastique comportant les axes de polarité définitifs de l'embryon (et de l'adulte) 21
a. Un organisme triblastique (= triploblastique) : trois feuillets embryonnaires 21
b. Des axes de polarité définitifs en place 21
3. Une étape impliquant des processus cellulaires cytosquelette-dépendants : déformation des cellules, mobilité des cellules et leur interaction avec la matrice 22
a. L'initiation de la gastrulation : le rôle des cellules en bouteille dans la formation du blastopore 22
b. La migration des cellules mésodermiques sur le toit du blastocœle : une déformation des cellules assurant leur avancée couplée à un ancrage matriciel transitoire 22
α. Mise en évidence expérimentale du rôle de la matrice extracellulaire dans la migration du mésoderme 22
β. Modalités de migration des cellules mésodermiques : un modèle explicatif 23
c. L'épibolie et l'extension-convergence : des mouvements notamment dus à des phénomènes d'intercalations cellulaires 23
α. L'épibolie : un processus dû à une intercalation radiale de cellules 24
β. L'extension-convergence : un processus dû à une intercalation médio-latérale de cellules 24
γ. Des phénomènes impliquant là encore des interactions cellule-cellule et cellule-matrice, ainsi que la déformation et la migration cellulaires 24
D. L'organogenèse au sens large, dernière étape du développement embryonnaire aboutissant au têtard (larve d'Amphibiens) 24
1. La neurulation, mise en place du tube nerveux dorsal et de nombreuses structures mésodermiques (chorde, métamérie, cœlome…) 24
a. Au niveau ectodermique : une mise en place de l'épineurie (système nerveux dorsal) en région dorsale 24
α. Des processus morphogénétiques dans la partie dorsale de l'embryon… 26
i. Le stade « plaque neurale » : plaque neurale et bourrelets neuraux 26
ii. Le stade « gouttière neurale » 26
iii. Le stade « tube neural » : formation et enfouissement du tube neural puis formation des crêtes neurales 26
iv. Le stade « bourgeon caudal » (*tail bud*) : début de céphalisation et de mise en place des placodes hypophysaires 26
β. … impliquant là encore la déformabilité des cellules (cytosquelette-dépendante) 26
b. Au niveau mésodermique : l'individualisation progressive de territoires variées 27
α. La formation d'un axe squelettique sous-neural provisoire : la chorde 27
β. La formation de masses métamérisées dans le mésoderme para-axial dorsal : les somites (qui progressivement se régionalisent) 27
γ. L'initiation de l'individualisation du mésoderme des pièces intermédiaires 28
δ. La formation d'une cavité liquidienne, le cœlome, limitée par un péritoine (somatopleure + splanchnopleure) au niveau du mésoderme des lames latérales 28
ε. La formation de nombreux mésenchymes et d'une ébauche cardiaque 28

c. Au niveau endodermique 29
α. Chez les Urodèles uniquement : la fermeture endodermique de l'archentéron 29
β. Chez tous les Amphibiens : en fin de neurulation, la réouverture de l'anus qui confirme la deutérostomie (bouche pas encore ouverte) 29
d. Bilan : le bourgeon caudal, un embryon triploblastique, cœlomate, deutérostomien, épineurien, métamérisé et organisé autour des axes définitifs de polarité (dos/ventre ; droite/gauche ; avant-arrière) 29
2. Devenir des tissus et territoires primordiaux lors de l'organogenèse au sens strict… et après ! 29
a. Une mise en place d'organes fonctionnels lors de l'organogenèse (s. str.) aboutissant au têtard… 29
b. … qui s'achève et est remaniée après éclosion, lors de la métamorphose, [*limite programme*] 30
3. Une organogenèse (s. l.) où s'opère la différenciation des cellules : l'exemple de la CMSS 32
a. Un exemple de cellule différenciée : la cellule musculaire striée squelettique 32
b. Les modalités de la mise en place des muscles (myogenèse) et notamment des CMSS 32
α. La myogenèse, un processus s'opère à partir de cellules-souches lors du développement embryonnaire… mais aussi lors du développement post-embryonnaire et même à l'âge adulte 32
β. Les muscles embryonnaires, des structures ayant une origine somitique : le myotome 33
γ. La myogenèse embryonnaire, un processus séquentiel 33
i. Une détermination des myoblastes qui migrent vers le lieu de différenciation 33
ii. Une différenciation (au sens strict) qui, à partir de myoblastes regroupés, aboutit à la formation d'un myotube puis d'une CMSS 33
c. La différenciation, un processus qui aboutit à un blocage du cycle cellulaire (phase G_0) 33
E. Des similitudes entre organismes animaux et notamment entre Vertébrés dans les phases initiales du développement embryonnaire 34
F. Bilan 34

II. Contrôle du développement embryonnaire 37
A. Les principes généraux du déterminisme du développement 37
1. Des cellules à un état de différenciation variable au cours du développement embryonnaire 37
a. Des cellules qui possèdent toutes un même génome hérité de la fécondation 37
b. Les cellules indifférenciées : les cellules-souches 37
α. Notion de cellule indifférenciée = cellule-souche 37
β. Des cellules-souches embryonnaires… mais aussi somatiques (chez la larve, le jeune ou l'adulte) 38
γ. Une palette de devenirs variables : totipotence, pluripotence, multipotence, unipotence 38
c. Des cellules indifférenciées (cellules-souches) qui subissent une spécification et une détermination 38
d. Des cellules souches spécifiées / déterminées qui subissent la différenciation 39
2. Des cellules dont la spécification-détermination et la différenciation supposent une induction moléculaire 39
a. La notion d'induction : des mécanismes moléculaires qui déterminent et contrôlent la spécification, la détermination et, par voie de conséquence, la différenciation des cellules 39
b. Un processus qui suppose des cellules inductrices et des cellules compétentes 39
α. Les cellules inductrices, cellules initiatrices d'une induction 39
β. Les cellules compétentes, cellules capables de répondre à des signaux inducteurs donnés 39
γ. Une compétence contrôlée par… 39
i. La présence ou l'absence (ou inactivation) des récepteurs à l'inducteur 40
ii. Le bon fonctionnement de la chaîne de transduction du signal 40
iii. L'accessibilité des gènes à activer 40
c. Le principe : les modalités générales de l'induction 40
α. Des communications intercellulaires à courte distance… 40
i. La communication par émission d'un facteur diffusif agissant sur les cellules-cibles proches selon un gradient de concentration : la paracrinie 40
ii. La communication par un contact jonctionnel transitoire entre cellules proches (ou avec la matrice) : la juxtacrinie 41
β. … qui activent des voies de transduction (« communications intracellulaires »)… 41
γ. … à l'origine de l'activation ou de l'inactivation de gènes *via* des facteurs spécifiques de transcription… 41
δ. … souvent en cascade : des inductions qui se suivent et se succèdent séquentiellement dans le temps et dans l'espace 42
3. La diversité des gènes du développement 42
a. Gènes du développement *vs.* gènes de structure 42
b. Quelques exemples de gènes du développement 42
α. Les gènes à effet maternel, des gènes de polarité hérités de l'ovocyte 42
β. D'autres gènes de polarité exprimés lors de la fécondation ou la segmentation 42
γ. Les gènes homéotiques, des gènes codant des facteurs de transcription responsables du positionnement des structures 43
i. Des gènes délivrant une information de position 43
ii. L'exemple des gènes *Hox*, responsables de la régionalisation antéro-postérieure de l'embryon lors de l'organogenèse 43
iii. Un autre exemple de gènes homéotiques animaux hautement conservés : les gènes *Pax* 43
4. Des processus d'interactions qui se retrouvent chez tous les Métazoaires voire les 'plantes' 43
a. Des similitudes dans le déterminisme du développement… 43
b. … qui ont amené les biologistes à étudier le développement sous l'angle évolutif : l'évo-dévo 44
5. Quelques méthodes d'étude expérimentale du déterminisme du développement 44
a. La mise en culture *in vitro* de portions embryonnaires avec recherches des inducteurs exprimés 44
b. La mise en culture *in vitro* de portions embryonnaires en présence d'inducteurs dont on cherche à identifier le rôle 44
c. La micro-injection d'ARNm d'un gène inducteur (ou de protéines) dans une cellule pour en déterminer le rôle (surexpression) 44
d. Des greffes de territoires ou de blastomères déterminés 45
e. Des hybridations *in situ* empêchant des ARNm ou protéines d'agir, ou seulement pour les localiser 45
α. Des sondes anticorps pour bloquer ou localiser des protéines 45
β. Des sondes antisens (ARN interférents) permettant le blocage de la traduction d'un ARNm (sous-expression du gène) [ou pour les localiser : sondes radioactives] 45
f. Des OGM exprimant un gène rapporteur ayant même séquence régulatrice que le gène dont on cherche à localiser et dater l'expression 45
g. Des embryons possédant un gène dont on cherche à évaluer la fonction artificiellement éteint par *knock-out* (KO) 45
h. Des embryons avec des récepteurs modifiés – obtenus par la technique des dominants négatifs – qui annihilent la transduction 46
B. L'induction embryonnaire précoce : l'exemple de l'induction du mésoderme et de sa zonation chez les Amphibiens 46
1. Mise en évidence de certaines modalités de l'induction par des manipulations historiques 46
a. Mise en évidence de la totipotence (incomplète…) des jeunes blastomères : expériences de SPEMANN (1903) 46
b. Mise en évidence du rôle dorsalisant de la lèvre dorsale du blastopore lors de la gastrulation : travaux de SPEMANN & MANGOLD (1924) 47

c. Mise en évidence de l'action inductrice des blastomères végétatifs sur les blastomères animaux 47
α. Expérience *in vivo* de GIMLICH & GERHART (1984) 47
β. Expérience *in vitro* de DALE & SLACK (1987) 48
2. Les mécanismes (simplifiés) de l'induction mésodermique : une cascade séquentielle d'inductions 49
a. Un héritage maternel : les déterminants cytoplasmiques de l'ovocyte 49
b. Des événements post-fécondation qui aboutissent à la mise en place du centre organisateur de NIEUWKOOP 50
α. Une accumulation végétative (héritée de l'ovocyte) d'ARNm codant des facteurs spécifiques de transcription : *Vg1*, *VegT* 50
β. Une rotation des déterminants corticaux (notamment la protéine Dsh) après la fécondation 50
γ. Une accumulation de β-caténine au niveau dorso-végétatif au cours de la segmentation, notamment induite par la protéine Dsh 50
δ. Une expression des facteurs de transcription Vg1 et VegT qui induisent l'endodermisation et, là il y a aussi de la β-caténine, le centre de NIEUWKOOP 50
c. La mise en place de deux gradients morphogènes le long de l'axe dorso-ventral : Nodal *vs.* FGF 50
α. Une production graduée de facteur paracrine Nodal du dos vers le ventre (contrôlée par la β-caténine et Vg1 / VegT) 50
β. Une production graduée de facteur paracrine FGF du ventre vers le dos 51
d. Deux gradients qui induisent une induction dorso-ventralisée du territoire sus-jacent (zone marginale de l'embryon) en mésoderme 51
α. Une induction de mésoderme par Nodal et les FGF 51
β. Une induction dorsalisante par la protéine Nodal (en forte concentration) et la mise en place du centre de SPEMANN 51
γ. Une induction ventralisante par les FGF et une faible concentration de la protéine Nodal 51
e. Une production de facteurs ventralisants et dorsalisants qui induit l'induction du patron d'organisation mésodermique 52
α. La production de facteurs ventralisants au niveau de la zone marginale ventrale : les facteurs paracrines BMP4 et Wnt-8 53
β. La production de facteurs dorsalisants au niveau de la zone marginale dorsale (centre de SPEMANN) : les inhibiteurs de facteurs ventralisants Noggin / Chordin et Frizbee 53
f. Bilan : une vue d'ensemble de la cascade d'inductions 53
C. Le contrôle de l'acquisition de l'identité des territoires lors de l'organogenèse (au sens large) : l'exemple des somites 54
1. La mise en place des somites, un processus antéropostérieur progressif lors de la neurulation et du début de l'organogenèse (s. str.)… 54
a. Le mésoderme somitique, une zone embryonnaire qui se structure métamériquement de l'avant vers l'arrière de l'animal 54
b. Les somites, des territoires initialement semblables mais déjà spécifiés 54
c. Des traces de métamérie qui perdurent dans le plan d'organisation final (vertèbres, nerfs rachidiens) 55
2. … contrôlé par l'expression séquentielle des gènes *Hox* 55
a. Des gènes paralogues (famille multigénique) organisés en complexes présents sur quatre chromosomes chez les Vertébrés 55
b. Des chromosomes qui s'expriment selon un patron spatial et temporel qui suit leur position chromosomique (colinéarité position / expression) 55
c. Des gènes dont l'information de position est délivrée sur un mode combinatoire 55
d. Des gènes qui codent des facteurs de transcription agissant sur d'autres gènes en aval 55
e. Des gènes activés / réprimés par d'autres signaux inducteurs… et pouvant parfois faire l'objet d'un rétrocontrôle 56
D. Le contrôle de la différenciation au sens strict : l'exemple de la cellule musculaire striée squelettique 56
1. Une détermination initiée par des facteurs paracrines produits par les structures environnantes des somites 57
a. Des facteurs paracrines Wnt, Shh et BMP4 produits par le tube neural, l'épiderme, la chorde et le mésoderme intermédiaire 57
b. 1e action : une induction des progéniteurs mésodermiques par une activation des facteurs myogéniques à l'origine de la détermination des cellules en myoblastes 57
c. 2e action : une stimulation de la prolifération cellulaire 57
d. 3e action : une activation de gènes homéotiques *Pax* qui semblent délivrer une information de positionnement dorso-ventral des futurs muscles 57
2. Une détermination qui se manifeste ensuite par une migration et une prolifération notamment contrôlées par les facteurs Myf5 et MyoD 57
3. Un « basculement » dans la différenciation manifesté par un arrêt de la multiplication et un agglutinement des cellules : l'effet de commutation en partie contrôlé par MyoD 57
4. Une différenciation qui aboutit à la formation de CMSS 57
a. Une action des facteurs myogénine et Mrf4 qui induisent la fusion des myoblastes en myotubes et la production de protéines musculaires… 57
b. … aboutissant à une maturation en CMSS fonctionnelles 57
E. Bilan 58

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes 59
Références 60
Plan du chapitre 61
Plan simplifié 64
Plan très simplifié 65

Plan simplifié

Objectifs : extraits du programme 1
Introduction 1

À connaître dans l'introduction et les encadrés initiaux 7

I. Développement embryonnaire et acquisition du plan d'organisation chez les Amphibiens 8
A. L'acquisition d'une polarité animalo-végétative, d'une polarité dorso-ventrale et d'une symétrie bilatérale lors de la fécondation qui met en jeu deux gamètes 8
1. Les gamètes, cellules haploïdes actrices de la fécondation 8
2. Le zygote, cellule issue de la fécondation possédant une symétrie bilatérale (et conservant une polarité animalo-végétative) 11
B. La segmentation ou clivage, étape de divisions cellulaires permettant l'acquisition de la pluricellularité 14
1. Une étape caractérisée par de nombreuses mitoses et le creusement d'un blastocœle 14
2. Des divisions totales mais inégales (à partir de la troisième mitose) mettant en place des micromères (PA) et des macromères (PV) 14
3. Une étape caractérisée par une variation du rythme des divisions cellulaires suite à la transition blastuléenne 14
4. Une étape aboutissant à la blastula 14
C. La gastrulation, étape de mise en place des feuillets embryonnaires avec acquisition de l'état triploblastique et de la polarité antéro-postérieure 18
1. Une étape caractérisée par d'importants mouvements morphogénétiques 18
2. Une étape aboutissant à un embryon triblastique comportant les axes de polarité définitifs de l'embryon (et de l'adulte) 21
3. Une étape impliquant des processus cellulaires cytosquelette-dépendants : déformation des cellules, mobilité des cellules et leur interaction avec la matrice 22
D. L'organogenèse au sens large, dernière étape du développement embryonnaire aboutissant au têtard (larve d'Amphibiens) 24
1. La neurulation, mise en place du tube nerveux dorsal et de nombreuses structures mésodermiques (chorde, métamérie, cœlome…) 24
2. Devenir des tissus et territoires primordiaux lors de l'organogenèse au sens strict… et après ! 29
3. Une organogenèse (s. l.) où s'opère la différenciation des cellules : l'exemple de la CMSS 32
E. Des similitudes entre organismes animaux et notamment entre Vertébrés dans les phases initiales du développement embryonnaire 34
F. Bilan 34

II. Contrôle du développement embryonnaire 37
A. Les principes généraux du déterminisme du développement 37
1. Des cellules à un état de différenciation variable au cours du développement embryonnaire 37
2. Des cellules dont la spécification-détermination et la différenciation supposent une induction moléculaire 39
3. La diversité des gènes du développement 42
4. Des processus d'interactions qui se retrouvent chez tous les Métazoaires voire les 'plantes' 43
5. Quelques méthodes d'étude expérimentale du déterminisme du développement 44
B. L'induction embryonnaire précoce : l'exemple de l'induction du mésoderme et de sa zonation chez les Amphibiens 46
1. Mise en évidence de certaines modalités de l'induction par des manipulations historiques 46
2. Les mécanismes (simplifiés) de l'induction mésodermique : une cascade séquentielle d'inductions 49
C. Le contrôle de l'acquisition de l'identité des territoires lors de l'organogenèse (au sens large) : l'exemple des somites 54
1. La mise en place des somites, un processus antéropostérieur progressif lors de la neurulation et du début de l'organogenèse (s. str.)… 54
2. … contrôlé par l'expression séquentielle des gènes *Hox* 55
D. Le contrôle de la différenciation au sens strict : l'exemple de la cellule musculaire striée squelettique 56
1. Une détermination initiée par des facteurs paracrines produits par les structures environnantes des somites 57
2. Une détermination qui se manifeste ensuite par une migration et une prolifération notamment contrôlées par les facteurs Myf5 et MyoD 57
3. Un « basculement » dans la différenciation manifesté par un arrêt de la multiplication et un agglutinement des cellules : l'effet de commutation en partie contrôlé par MyoD 57
4. Une différenciation qui aboutit à la formation de CMSS 57
E. Bilan 58

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes 59
Références 60
Plan du chapitre 61
Plan simplifié 64
Plan très simplifié 65

Plan très simplifié

Objectifs : extraits du programme 1
Introduction 1

À connaître dans l'introduction et les encadrés initiaux 7

I. Développement embryonnaire et acquisition du plan d'organisation chez les Amphibiens 8
A. L'acquisition d'une polarité animalo-végétative, d'une polarité dorso-ventrale et d'une symétrie bilatérale lors de la fécondation qui met en jeu deux gamètes 8
B. La segmentation ou clivage, étape de divisions cellulaires permettant l'acquisition de la pluricellularité 14
C. La gastrulation, étape de mise en place des feuillets embryonnaires avec acquisition de l'état triploblastique et de la polarité antéro-postérieure 18
D. L'organogenèse au sens large, dernière étape du développement embryonnaire aboutissant au têtard (larve d'Amphibiens) 24
E. Des similitudes entre organismes animaux et notamment entre Vertébrés dans les phases initiales du développement embryonnaire 34
F. Bilan 34

II. Contrôle du développement embryonnaire 37
A. Les principes généraux du déterminisme du développement 37
B. L'induction embryonnaire précoce : l'exemple de l'induction du mésoderme et de sa zonation chez les Amphibiens 46
C. Le contrôle de l'acquisition de l'identité des territoires lors de l'organogenèse (au sens large) : l'exemple des somites 54
D. Le contrôle de la différenciation au sens strict : l'exemple de la cellule musculaire striée squelettique 56
E. Bilan 58

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes 59
Références 60
Plan du chapitre 61
Plan simplifié 64
Plan très simplifié 65

© Tanguy JEAN. Les textes et les figures originales sont la propriété de l'auteur. Les figures extraites d'autres sources restent évidemment la propriété des auteurs ou éditeurs originaux.
Document produit en février 2019 • Dernière actualisation : janvier 2020. Contact : Tanguy.Jean4@gmail.com
Inspiré **très** partiellement d'un cours d'ATS Bio (octobre 2015, août 2016)
Je remercie très vivement Frédéric SAURETY et Joseph SEGARRA pour leurs documents de synthèse.
Adresse de téléchargement : https://www.svt-tanguy-jean.com/

Ces données sont placées sous licence *Creative Commons Attribution – Pas d'Utilisation commerciale 4.0 CC BY NC* qui autorise la reproduction et la diffusion du document, à condition d'en citer explicitement la source et de ne pas en faire d'utilisation commerciale.