

Sommaire

PREMIERE PARTIE: la biologie du développement de l'amphibien

I. Méthodes d'études en biologie du développement

| | |
|--|----|
| A) Première méthode d'étude en embryologie: l'observation | |
| 1) Dès l'antiquité, deux théories sont proposées pour expliquer le développement embryonnaire | 10 |
| 2) Le cycle de développement des vertébrés | 12 |
| B) Le lignage cellulaire permet de suivre le devenir des descendants d'une cellule et les mouvements des cellules dans l'embryon | 14 |
| C) Les greffes : exemples chez les amphibiens | 16 |
| D) Mise en culture et recombinaison de tissus : expériences de Nieuwkoop | |
| 1) Expériences de 1969 | 18 |
| 2) Expériences de 1980 | 18 |
| E) Expériences de séparation des blastomères | |
| 1) Mise en évidence du «développement mosaïque» | 20 |
| 2) Mise en évidence du «développement à régulations» | 22 |
| 3) Résumé: développement mosaïque et à régulations | 24 |
| F) Etablir le profil d'expression spatio-temporelle d'un gène | 26 |
| G) Modification de l'expression des gènes: perte et gain de fonction d'une protéine | |
| 1) Les différentes stratégies | 28 |
| 2) La transgenèse germinale | 30 |
| 3) L'injection d'oligonucléotides antisens | 32 |

II. Plan d'organisation des vertébrés et mise en place des axes chez l'embryon

| | |
|---|----|
| A) Le plan d'organisation des embryons de vertébrés | |
| 1) Les trois feuilletts embryonnaires | 34 |
| 2) Les dérivés des feuilletts embryonnaires | 34 |
| B) L'axe Pôle Animal-Pôle Végétatif | 36 |
| C) Observation du croissant gris | 36 |
| D) Mise en place de l'axe Dorso-Ventral | |
| 1) Observation de microtubules dans le cortex végétatif | 38 |
| 2) Expériences de blocage de la formation des microtubules | 40 |
| 3) Expérience de centrifugation des embryons | 42 |
| 4) Mise en évidence du rôle du cytoplasme du croissant gris | 44 |
| 5) Expérience de sauvetage d'une irradiation aux UV | 46 |

III. Le clivage: des premières divisions au stade blastula

| | |
|--|----|
| A) Les premiers stades embryonnaires | 48 |
| B) Une matrice extracellulaire est mise en place sur le toit du blastocœle | 50 |
| C) Les jonctions cellulaires entre les micromères du pôle animal | 50 |
| D) Les blastomères expriment des molécules d'adhérence | |
| 1) Structure des cadhérines et des intégrines | 52 |
| 2) Mise en évidence expérimentale du rôle de la E-Cadhérine | 54 |

| | |
|--|----|
| E) Les trois feuillets embryonnaires sont spécifiés pendant le clivage | |
| 1) Mise en culture de tissus par Nieuwkoop (1969) | 56 |
| 2) Recombinaisons de tissus par Nieuwkoop (1980) et Dale et Slack (1985) | 56 |
| IV. Les communications intercellulaires: induction du mésoderme | |
| A) Mises en évidence de l'induction du mésoderme: recombinaisons de tissus en présence de filtres | 58 |
| B) L'induction du mésoderme est régionalisée: expériences de recombinaisons de blastomères de Dale et Slack (1987) | 60 |
| C) L'induction du mésoderme est régionalisée: expérience de sauvetage de l'absence d'axe dorso-ventral | 62 |
| D) L'induction du mésoderme est régionalisée: expérience de greffe ectopique des blastomères D1 | 64 |
| E) L'induction du mésoderme est régionalisée: bilan des premières expériences | 66 |
| F) Identification des facteurs participant à l'induction du mésoderme | |
| 1) Expérience <i>in vitro</i> | 68 |
| 2) Expérience de restauration d'un phénotype normal | 68 |
| 3) Perte de fonction de la protéine candidate: injection d'oligonucléotides antisens | 70 |
| 4) Gain de fonction de la protéine candidate: injection d'ARNm | 70 |
| 5) Perte de fonction par surexpression d'une forme mutée de la protéine candidate: stratégie du Dominant-Négatif | 72 |
| 6) Bilan des expériences permettant l'identification de facteurs participant à l'induction du mésoderme | 74 |
| G) Les facteurs inducteurs du mésoderme: les facteurs de croissance sécrétés | |
| 1) Les Fibroblast Growth Factors (FGF) ou facteurs de croissance fibroblastique | 76 |
| 2) Les Transforming Growth Factors (TGF β) ou facteurs de croissance transformants | 76 |
| 3) Les Wnt | 78 |
| H) Les facteurs participant à l'induction du mésoderme | |
| 1) Le facteur de transcription VegT | 78 |
| 2) Le co-facteur de transcription β -caténine | 80 |
| 3) Le facteur de transcription Siamois | 80 |
| I) Bilan: les mécanismes de la mise en place de l'axe Dorso-Ventral et l'induction du mésoderme | |
| 1) Les déterminants maternels de l'ovocyte d'amphibien | 82 |
| 2) Mise en place de l'axe dorso-ventral grâce à la rotation corticale | 82 |
| 3) La mise en place du centre de Nieuwkoop et l'induction du mésoderme | 84 |

V. Des mécanismes cellulaires et moléculaires coordonnés dirigent les mouvements de la gastrulation

| | |
|--|------------|
| A) L'initiation de la gastrulation: formation des cellules en bouteille | 86 |
| B) Le blastopore | 88 |
| C) Mise en évidence des mouvements de la gastrulation : expérience des marques colorées de Vogt (1929) | 90 |
| D) Le mouvement d'invagination des cellules du mésoderme | 92 |
| E) Le mouvement d'épibolie des cellules de l'ectoderme | 94 |
| F) Rôle de la matrice extracellulaire lors des mouvements d'épibolie des cellules ectodermiques et de migration des cellules mésodermiques | |
| 1) Analyse de la migration des cellules ectodermiques et mésodermiques de gastrula sur différents substrats <i>in vitro</i> | 96 |
| 2) Migration des cellules du mésoderme en absence de matrice | 96 |
| 3) Rôle de la fibronectine dans les mouvements cellulaires | 98 |
| G) Le mouvement d'extension convergente, ou intercalation médio-latérale des cellules mésodermiques | |
| 1) Morphologie et mouvements des cellules mésodermiques | 100 |
| 2) Le rôle de la protéine Wnt11 dans les mouvements d'extension convergente des cellules mésodermiques | 102 |
| H) Les mouvements de la gastrulation réorganisent l'embryon | 104 |

VI. L'induction neurale

| | |
|---|------------|
| A) Le tissu neural est déterminé au cours de la gastrulation | 106 |
| B) La découverte d'un centre organisateur | |
| 1) L'expérience de Spemann et Mangold (1924) | 108 |
| 2) Analyse histologique des résultats de l'expérience de Spemann et Mangold | 110 |
| C) Les propriétés inductrices de la lèvre dorsale du blastopore changent au cours du temps : expérience d'Holfreter (1936) | 112 |
| D) Le modèle d'induction neurale à deux étapes: l'hypothèse d'« Activation-Transformation » de Nieuwkoop | 114 |
| E) Les cellules mésodermiques du centre organisateur de Spemann émettent des signaux verticaux impliqués dans l'induction neurale | |
| 1) Découverte de Noggin et Chordin | 116 |
| 2) Analyses des capacités inductrices de Noggin ou Chordin <i>in vitro</i> | 116 |
| 3) Analyses des capacités inductrices de Noggin ou Chordin <i>in vivo</i> | 118 |
| 4) La découverte de la protéine Follistatin et le modèle de l'induction neurale par défaut | 118 |
| 5) La signalisation BMP inhibe la différenciation neurale des cellules de l'ectoderme | |
| a) Mise en évidence <i>in vitro</i> du rôle inhibiteur de la voie BMP sur la différenciation neurale des cellules de la calotte animale | 120 |

| | |
|--|-----|
| b) Mise en évidence <i>in vivo</i> du rôle inhibiteur de la voie BMP sur la formation de structures neurales | 122 |
| 6) La protéine Frizbee permet l'induction de structures neurales antérieures | 122 |
| 7) Cerberus, sécrété par les cellules de l'endoderme pharyngien, permet l'induction de structures neurales antérieures | 124 |
| F) Les cellules du centre organisateur de Spemann localisées au niveau de la lèvre dorsale du blastopore émettent des signaux planaires impliqués dans l'induction neurale | |
| 1) Les signaux planaires permettent une induction régionalisée du tissu neural | 126 |
| 2) La sécrétion de FGF, Wnt et de l'acide rétinoïque par les cellules du mésoderme de la lèvre dorsale du blastopore permet l'induction régionalisée de l'ectoderme neural | |
| a) Expériences de gain de fonction de l'acide rétinoïque | 128 |
| b) Expériences de perte de fonction de FGF | 130 |
| G) Schéma bilan des mécanismes de l'induction neurale | 132 |

VII. La neurulation

| | |
|---|-----|
| A) Analyse morphologique de la neurulation chez l'amphibien | 134 |
| B) Les différentes étapes de la neurulation | 136 |

DEUXIEME PARTIE: la biologie du développement humain

Introduction

| | |
|---|-----|
| A) Les premiers stades du développement embryonnaire | 138 |
| B) Description de l'embryon et des annexes extra-embryonnaires à l'issue de la deuxième semaine | |
| 1) La sphère extra-embryonnaire | 140 |
| 2) La sphère embryonnaire | 140 |

I. Troisième semaine de développement dans l'espèce humaine: la gastrulation et l'induction neurale

| | |
|--|-----|
| A) Aspects morphologiques | |
| 1) L'épiblaste et l'hypoblaste | 142 |
| 2) Orientation | 142 |
| 3) La ligne primitive | 144 |
| B) La transition épithélium-mésenchyme: mécanismes moléculaires | |
| 1) Avant la transition épithélio-mésenchymateuse | 146 |
| 2) Perte de la polarité | 146 |
| 3) Dégradation et constriction | 146 |
| 4) Délamination et ingression | 146 |
| C) La transition épithélium-mésenchyme permet l'ingression des cellules de l'épiblaste pour former l'endoderme et le mésoderme | |
| 1) Les cellules de l'endoderme définitif | 148 |

| | |
|---|------------|
| 2) Les cellules du mésoderme | 148 |
| D) Aspects moléculaires et fonctionnels de la mise en place de la ligne primitive et de l'endoderme chez le poulet | |
| 1) L'aire opaque et la zone marginale | 150 |
| 2) Le croissant de Koller | 150 |
| 3) Mise en place de la ligne primitive, du nœud et de l'endoderme définitif | 150 |
| E) Résumé de la formation de l'endoderme définitif chez le poulet | 152 |
| F) Evolution de l'ectoderme et rôle inducteur des cellules issues du nœud | |
| 1) Les mouvements de l'ectoderme | 152 |
| 2) La greffe ectopique du nœud de Hensen d'une caille dans un embryon de poulet induit la formation d'un deuxième axe | 152 |
| G) La mise en place du troisième feuillet embryonnaire: le mésoderme | |
| 1) Les molécules de polarisation médio-latérale du mésoderme le long de la ligne primitive | 154 |
| 2) L'évolution du mésoderme chez le poulet | 154 |
| 3) Les différents domaines mésodermiques | 156 |
| 4) Un mésoderme particulier: le mésoderme cardiaque | 156 |
| H) La mise en place de la corde a lieu entre le 17 ^{ème} et le 19 ^{ème} jour | 158 |
| I) Les membranes bucco-pharyngienne et cloacale | 158 |
| J) Régression du nœud et de la ligne primitive au cours du développement chez l'embryon d'oiseau | 158 |
| | |
| II. Quatrième semaine de développement dans l'espèce humaine: la neurulation | 160 |
| A) La neurulation primaire | |
| 1) Le Façonnage (<i>shaping</i>) | 162 |
| 2) La courbure de la plaque neurale: formation de la charnière médiane | 164 |
| 3) Au niveau de la plaque neurale spinale | 164 |
| 4) La fusion des bourrelets neuraux se fait grâce aux cadhérines | 166 |
| 5) La lame basale | 166 |
| 6) Evolution de la neurulation primaire selon l'axe rostro-caudal | 168 |
| B) La neurulation secondaire | 168 |
| C) Les anomalies de fermeture du tube neural | 170 |
| | |
| III. Le tube neural | |
| A) Description du tube neural au niveau de la future moelle épinière | 172 |
| | |
| B) Genèse de la diversité selon l'axe Dorso-Ventral | |
| 1) Rôle de la notochorde et du plancher du tube neural | |
| a) Greffe d'une notochorde ou d'un plancher de tube neural supplémentaire | 174 |
| b) Ablation de la notochorde | 174 |
| c) Le rôle de la protéine diffusible Sonic Hedgehog | 176 |
| 2) Le rôle de l'ectoderme de surface et du toit du tube neural | 176 |

| | |
|--|-----|
| 3) Le tube neural est sous la dépendance d'un double gradient | 176 |
| IV. Un exemple de développement d'une placode ectodermique: la placode otique | |
| A) La placode otique dérive de l'ectoderme de surface | 178 |
| B) Développement de la placode otique en vésicule otique | 178 |
| V. Les cellules de la crête neurale | |
| A) Découverte des cellules de la crête neurale | 180 |
| B) Origine des cellules de la crête neurale | |
| 1) Induction des cellules de la crête neurale | 180 |
| 2) Spécification et délamination des cellules de la crête neurale | 180 |
| C) Les expériences de greffes caille-poule permettent de suivre la migration des cellules de la crête neurale | 182 |
| D) les mécanismes de migration des cellules de la crête neurale | 182 |
| E) Migration et devenir des cellules de la crête neurale céphalique | |
| 1) Migration des cellules de la crête neurale céphalique | 184 |
| 2) Les dérivés des cellules de la crête neurale céphalique | 186 |
| F) Migration et devenir des cellules de la crête neurale vagale | |
| 1) Migration des cellules de la crête neurale vagale | 188 |
| 2) Devenir des cellules de la crête neurale vagale | 190 |
| G) Les cellules de la crête neurale troncale | |
| 1) Migration des cellules de la crête neurale troncale | 192 |
| 2) Dérivés des cellules de la crête neurale troncale | 194 |
| H) Migration et devenir des cellules de la crête neurale lombo-sacrée | 194 |
| I) La plasticité des cellules de la crête neurale | 194 |
| J) Schémas bilan des trajets de migration des cellules de la crête neurale | 196 |
| K) Le développement défectueux des crêtes neurales provoque des malformations du développement: les neurocristopathies | |
| 1) Les pathologies affectant les cellules de la crête neurale céphalique | 198 |
| 2) Les pathologies affectant les cellules des crêtes neurales céphalique, cardiaque et vagale | 200 |
| VI. La délimitation | |
| A) Délimitations céphalique et caudale | |
| 1) La délimitation céphalique | 202 |
| 2) La délimitation caudale | 204 |
| B) Délimitation corporelle | |
| 1) La dissociation des somites | |
| a) Constitution des somites | 206 |
| b) Formation du sclérotome | 206 |
| c) Formation du dermatome et du myotome | 206 |
| d) Régulation de la dissociation des somites: polarisation dorso-ventrale du somite | 208 |

| | |
|---|------------|
| e) Régulation de la dissociation des somites: la ventralisation des somites dépend des structures axiales..... | 210 |
| f) Régulation de la dissociation des somites: la dorsalisation des somites dépend de la région dorsale du tube neural dorsal..... | 210 |
| 2) Conséquences de la dissociation des somites sur les tissus environnants..... | 212 |
| 3) Deuxième temps de la délimitation corporelle..... | 214 |
| C) La formation des arcs branchiaux..... | 216 |
| VII. Le devenir des feuilletts primordiaux | |
| A) L'endoderme se met en place lors de la délimitation..... | 218 |
| B) Les dérivés de l'endoderme | |
| 1) L'intestin primitif antérieur..... | 220 |
| 2) L'intestin primitif moyen..... | 220 |
| 3) L'intestin primitif postérieur..... | 220 |
| 4) Les dérivés épithéliaux..... | 220 |
| C) Les dérivés du mésoderme | |
| 1) Le mésoderme axial | |
| a) La plaque préchordale..... | 222 |
| b) La notochorde..... | 222 |
| 2) Le mésoderme paraxial | |
| a) Le sclérotome et le syndétome..... | 224 |
| b) Le myotome..... | 226 |
| c) Le dermatome..... | 226 |
| 3) Le mésoderme intermédiaire | |
| a) Le pronéphros..... | 228 |
| b) Le mésonéphros..... | 230 |
| c) Le métanéphros..... | 232 |
| d) Les gonades..... | 232 |
| 4) Les lames latérales..... | 234 |
| D) Les dérivés de l'ectoderme | |
| 1) L'ectoderme de surface..... | 236 |
| 2) Le neurectoderme | |
| a) Le tube neural..... | 238 |
| b) La crête neurale..... | 238 |
| c) Morphogenèse du système nerveux périphérique..... | 240 |
| Conclusion générale..... | 242 |
| Bibliographie..... | 245 |
| Index..... | 247 |