

cours du

**PCEM**

# Bases cellulaires et moléculaires du développement

Christophe CHANOINE



Cet ouvrage s'adresse aux étudiants du premier cycle des études médicales (PCEM1), aux étudiants en 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> cycle de sciences de la vie et aux candidats préparant les concours de l'enseignement supérieur (CAPES et agrégation). Il intéressera également tous ceux qui souhaitent acquérir des bases fondamentales en biologie du développement, ou encore, mettre à jour leurs connaissances concernant les derniers développements d'une discipline en évolution constante.

Il décrit et analyse les mécanismes cellulaires et moléculaires conduisant à la construction d'un organisme pluricellulaire, à partir d'une cellule unique, le zygote.

Après avoir posé les concepts généraux de la biologie du développement, ce livre aborde l'étude de l'embryologie descriptive de quelques organismes modèles et s'intéresse en particulier au modèle amphibien.

La mise en place des plans d'organisation au cours de la segmentation ainsi que les phénomènes d'induction conduisant à la construction d'un embryon tridermique sont analysés à la lumière des expériences les plus récentes.

*Christophe Chanoine est professeur à l'université Paris Descartes (Paris 5). Responsable des enseignements de biologie en PCEM1, il enseigne aussi la biologie du développement en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année de la licence des Sciences du Vivant ainsi qu'en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> cycle du LMD.*

*Il anime l'équipe de recherches « Biologie du développement et de la différenciation neuromusculaire » dans l'unité CNRS 7060.*

OBMED/2/97827298-3636-8  
16.50 EURO



# TABLE DES MATIERES

|                     |   |
|---------------------|---|
| Remerciements ..... | 3 |
| Avertissement ..... | 4 |
| Avant-propos .....  | 5 |

---

## **Chapitre 1 Etapes et mécanismes fondamentaux du développement et de la différenciation**

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Les étapes du développement .....                                                                          | 7  |
| 1.2. Les étapes de la différenciation cellulaire.....                                                           | 8  |
| 1.3. Déterminants cytoplasmiques et divisions asymétriques .....                                                | 13 |
| 1.4. Induction et compétence .....                                                                              | 15 |
| 1.5. La notion de morphogène : un concept essentiel pour<br>comprendre le développement et la morphogénèse..... | 18 |
| 1.6. Effet de communauté .....                                                                                  | 20 |
| 1.7. Facteurs de transcription et remodelage de la chromatine .....                                             | 21 |

---

## **Chapitre 2 Caractères généraux du développement embryonnaire : différents types d'œufs conduisent à des modalités différentes de segmentation et de gastrulation**

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Différents types de coupes histologiques .....                                                  | 29 |
| 2.2. L'œuf : caractères généraux.....                                                                | 31 |
| 2.3. Les caractéristiques de l'œuf définissent le type de<br>segmentation.....                       | 31 |
| 2.3.1. La segmentation totale .....                                                                  | 33 |
| 2.3.2. La segmentation partielle .....                                                               | 39 |
| 2.3.3. La segmentation entraîne la formation d'un embryon<br>pluricellulaire mono ou didermique..... | 41 |
| 2.3.4. Activités biochimiques au cours de la segmentation .....                                      | 42 |
| 2.4. Les différents modes de gastrulation.....                                                       | 42 |
| 2.4.1. Gastrulation chez le poulet.....                                                              | 44 |
| 2.4.2. Gastrulation chez les mammifères .....                                                        | 48 |

## Chapitre 3 Développement de l'œuf d'oursin

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 3.1. L'œuf insegmenté.....              | 51 |
| 3.2. La segmentation.....               | 51 |
| 3.3. La gastrulation.....               | 53 |
| 3.4. Formation de la larve Pluteus..... | 54 |

## Chapitre 4 Développement de l'œuf d'amphibien

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1. L'œuf d'amphibien.....                                                                                  | 57 |
| 4.1.1. L'œuf vierge.....                                                                                     | 57 |
| 4.1.2. La fécondation entraîne la mise en place de la polarité<br>dorso-ventrale.....                        | 60 |
| 4.2. Segmentation de l'œuf d'amphibien.....                                                                  | 64 |
| 4.2.1. La transition blastuléenne.....                                                                       | 65 |
| 4.2.2. Le contrôle des divisions cellulaires.....                                                            | 66 |
| 4.2.3. Remodelage de la chromatine et régulation de<br>l'expression des gènes durant la segmentation.....    | 67 |
| 4.3. La gastrulation.....                                                                                    | 68 |
| 4.3.1. Observations in vivo de la gastrulation.....                                                          | 69 |
| 4.3.2. Carte des territoires présomptifs et étude des<br>mouvements morphogénétiques de la gastrulation..... | 70 |
| 4.3.3. Mécanismes cellulaires et moléculaires des<br>mouvements de la gastrulation.....                      | 78 |
| 4.4. La neurulation.....                                                                                     | 85 |
| 4.5. Le stade bourgeon caudal.....                                                                           | 89 |

## Chapitre 5 Etude expérimentale de la totipotence

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| 5.1. L'œuf d'oursin et les œufs régulateurs..... | 91  |
| 5.2. Régulation chez les amphibiens.....         | 93  |
| 5.3. Régulation chez les mammifères.....         | 97  |
| 5.4. Les œufs mosaïques.....                     | 101 |
| 5.5. Conditions de la totipotence.....           | 102 |

## Chapitre 6 Analyse expérimentale de la mise en place des axes et des feuillets embryonnaires

|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1. Mise en évidence de la destinée de différentes populations cellulaires chez la blastula .....                                             | 105 |
| 6.2. Les blastomères végétatifs induisent les cellules de la zone marginale à donner le lignage mésodermique .....                             | 106 |
| 6.3. Mise en évidence du centre de Nieuwkoop .....                                                                                             | 108 |
| 6.4. Le centre organisateur de Spemann joue un rôle clé dans l'induction neurogène et dans la régionalisation du feuillet mésodermique. ....   | 109 |
| 6.5. Les méthodes d'étude de l'embryologie moléculaire .....                                                                                   | 112 |
| 6.6. Identification des premières molécules impliquées dans l'induction du mésoderme .....                                                     | 115 |
| 6.6.1. Les FGF .....                                                                                                                           | 116 |
| 6.6.2. Les TGF $\beta$ .....                                                                                                                   | 118 |
| 6.7. Des déterminants cytoplasmiques d'origine maternelle sont à l'origine de la mise en place des feuillets embryonnaires .....               | 124 |
| 6.8. Autodétermination de l'endoderme : un rôle clé pour VegT .....                                                                            | 126 |
| 6.9. La $\beta$ -caténine : une molécule essentielle du centre de Nieuwkoop pour la mise en place du mésoderme dorsal .....                    | 128 |
| 6.9.1. La voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine .....                                                                                   | 128 |
| 6.9.2. La protéine Wnt11 contrôle la concentration de $\beta$ -caténine dans la région dorsale de l'embryon .....                              | 131 |
| 6.10. Des facteurs diffusibles et des facteurs de transcription d'origine embryonnaire sont impliqués dans la mise en place du mésoderme ..... | 134 |
| 6.11. Mise en place de l'organisateur de Spemann .....                                                                                         | 137 |
| 6.11.1. Les facteurs de transcription .....                                                                                                    | 138 |
| 6.11.2. La dorsalisation de la zone marginale nécessite des protéines sécrétées par l'organisateur de Spemann .....                            | 141 |
| 6.12. Rôle de BMP4 dans l'induction du mésoderme ventral .....                                                                                 | 143 |
| 6.13. La métalloprotéase Xolloid régule la mise en place du patron mésodermique en clivant la protéine chordin .....                           | 143 |
| 6.14. La protéine Twisted gastrulation (Tsg) : un niveau supérieur de régulation de la signalisation BMP .....                                 | 147 |
| 6.15. La protéine XWnt-8 est impliquée dans la régionalisation dorso-ventrale du mésoderme .....                                               | 148 |
| 6.16. Un concept émergeant : le centre organisateur ventral du mésoderme .....                                                                 | 151 |

|                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.17. Mise en place du neurectoderme .....                                                                                                                                                                                                             | 154 |
| 6.17.1. L'induction neurale se fait par défaut .....                                                                                                                                                                                                   | 158 |
| 6.17.2. Durant la gastrulation les signaux verticaux sécrétés<br>par l'organisateur de Spemann neutralisent la protéine<br>BMP4, inductrice de l'épiderme.....                                                                                         | 161 |
| 6.17.3. Les cellules de l'endoderme pharyngien et le<br>mésoderme préchordal constituent un centre organisateur<br>des structures antérieures de l'embryon qui sécrète des<br>signaux verticaux inhibant les voies de signalisation BMP et<br>Wnt..... | 162 |
| 6.17.4. Des signaux planaires permettent la régionalisation<br>céphalo-caudale du neurectoderme.....                                                                                                                                                   | 168 |
| 6.18. Mise en place de l'axe droite-gauche.....                                                                                                                                                                                                        | 172 |

## Chapitre 7 Organogenèse

|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.1. Mise en place des champs morphogénétiques .....                                                                                                                         | 175 |
| 7.2. Morphogenèse du système nerveux central chez les<br>vertébrés .....                                                                                                     | 177 |
| 7.2.1. Régionalisation dorso-ventrale .....                                                                                                                                  | 179 |
| 7.2.2. Régionalisation antéro-postérieure .....                                                                                                                              | 183 |
| 7.3. Morphogenèse du membre .....                                                                                                                                            | 186 |
| 7.3.1. Mise en place du bourgeon de membre .....                                                                                                                             | 186 |
| 7.3.2. Rôle de la crête ectodermique apicale .....                                                                                                                           | 188 |
| 7.3.3. Implication de la zone d'activité polarisante .....                                                                                                                   | 190 |
| 7.3.4. Polarité dorso-ventrale du membre .....                                                                                                                               | 191 |
| 7.3.5. Expression des gènes Hox suivant l'axe antéro-<br>postérieur et identité des doigts .....                                                                             | 192 |
| 7.4. Somitogenèse et mise en place des muscles squelettiques .....                                                                                                           | 194 |
| 7.4.1. Marqueurs moléculaires somitiques et lignages<br>myogéniques .....                                                                                                    | 197 |
| 7.4.2. Des signaux diffusibles produits par l'environnement<br>somitique contrôlent la somitogenèse et l'établissement des<br>différents types de muscles squelettiques..... | 199 |
| 7.4.3. Ségrégation des lignages myogéniques .....                                                                                                                            | 200 |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| Bibliographie .....     | 203 |
| Table des figures ..... | 205 |
| Index .....             | 211 |