

# MÉCANISMES DU DÉVELOPPEMENT

Pedro L. HERRERA

Département de médecine génétique et développement

Faculté de médecine

[pedro.herrera@unige.ch](mailto:pedro.herrera@unige.ch)

# EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE HUMAINE

L'ouvrage principal, de base :

<http://www.embryology.ch/> («Larsen», «Langman», «Moore»...)

vidéos du développement sur YouTube : « Embryology » channel

et autres, p. e. : <https://youtu.be/VoaxRbve42o>

Logiciel d'animation du développement humain (SIMBRYO) :

<http://thepoint.lww.com/book/show/402802#>

*vous est proposée online sous licence  
par la Bibliothèque Uni CMU Médecine  
(accessible depuis un PC UniGe ou via le VPN)*

*Simbryo se compose de sept modules d'animation illustrant les étapes du développement embryonnaire : développement des premiers jours, de l'appareil cardiovasculaire, urogénital, gastro-intestinal, pulmonaire, de la tête/cou et des membres.*

# CONTENU DU COURS

## « Mécanismes du développement »

1. Biologie du développement : principes généraux

### EMBRYOLOGIE GÉNÉRALE HUMAINE

2. *Fécondation* ; empreinte génomique parentale

3. *Première semaine : clivages*

. *Deuxième semaine : implantation*

4. *Troisième semaine : gastrulation et neurulation*

5. *Quatrième semaine : plicatures et somitogenèse*

. *Deuxième mois*

6. 2<sup>ème</sup> mois : développement des membres ; cellules souches

7. *Malformations congénitales*

# EMBRYOLOGIE HUMAINE

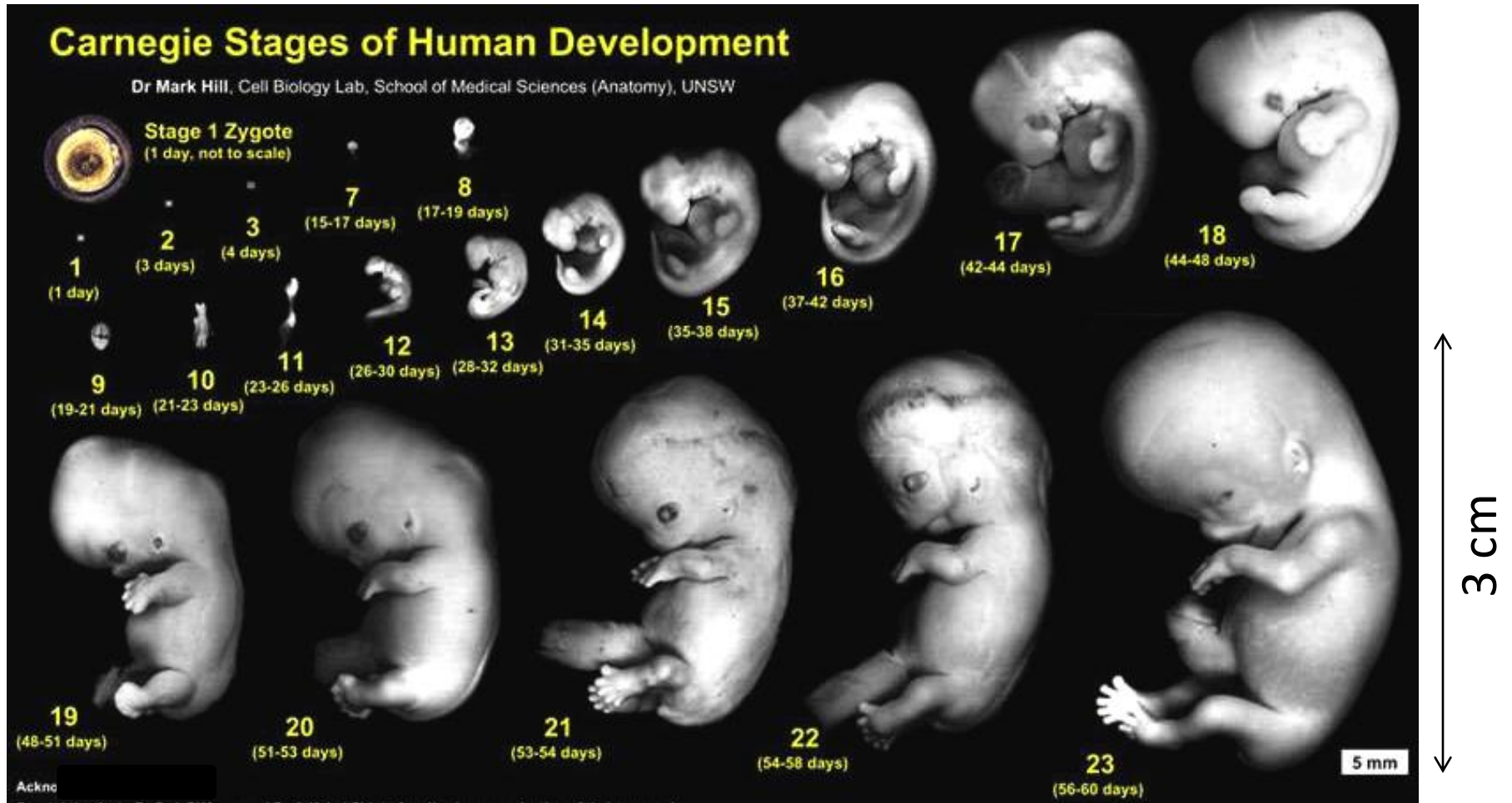
## 1) Embryologie générale :

- formation des gamètes
- fécondation
- segmentation de l'œuf
- développement des 3 feuillets "primitifs"  
(endoderme, ectoderme et mésoderme)
- mise en place des ébauches ou bourgeons (= primordia) des organes

**Période embryonnaire** = les 8 premières semaines de la gestation (sur un total de 38).

Pendant les deux premiers mois du développement, l'humain en développement est appelé "embryon"

**Période embryonnaire :**  
les 8 premières semaines de la gestation  
(23 "stades Carnegie")



Plutôt que l'âge / taille chronologique, les stades carnegie sont un système normalisé de 23 étapes utilisé pour fournir une chronologie unifiée pour le *développement morphologique interne et externe* de l'embryon humain pendant les 8 premières semaines après la fécondation.

# EMBRYOLOGIE HUMAINE

## 1) Embryologie générale :

- formation des gamètes
- fécondation
- segmentation de l'œuf
- développement des 3 feuillets "primitifs"  
(endoderme, ectoderme et mésoderme)
- mise en place des ébauches ou bourgeons (= primordia) des organes  
**Période embryonnaire** = les 8 premières semaines de la gestation  
(sur un total de 38)

## 2) Embryologie spéciale :

différenciation des différentes parties du corps et leur croissance

**Période foetale** = de la fin de la période embryonnaire jusqu'à la naissance

Depuis le 3<sup>e</sup> mois du développement, jusqu'à la naissance, l'humain en développement est appelé "foetus"

# BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT : un survol des principes généraux du développement embryonnaire

## un peu d'histoire

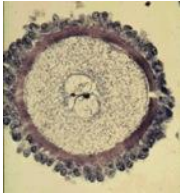
### **1. « préformation » vs. « épigenèse » :**

- l'invention du *microscope*
- concepts de base de l'embryologie :
  - les découvertes de la *cellule* et de l'*évolution* des espèces
- l'approche anatomique et l'approche expérimentale :
  - chimères* et *traçage cellulaire*

### **2. la « révolution du développement » (génétique moléculaire) :**

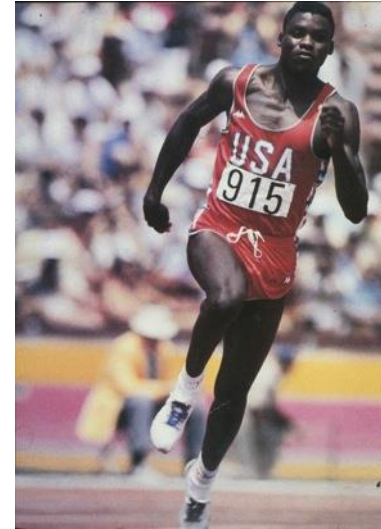
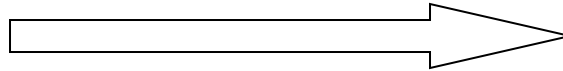
- principe de « *l'universalité des gènes* »
- spécification et différenciation cellulaires :
  - induction* et *compétence* ; *gradients* morphogénétiques
- les *gènes du développement*
- les méthodes expérimentales : *transgénèse*, *clonage d'embryons* et *reprogrammation cellulaire*

# “La Question”



**1 cellule (zygote)  
1 seul type cellulaire**

**???**



**Environ  $10^{13}$  -  $10^{14}$  cellules,  
(~37 billions)  
de ~210 types différents !**

**Comment passer du « peu, général » au « beaucoup, spécialisé » ?**

- **Division cellulaire asymétrique (“cellules souches”)**
- **Expression différentielle des gènes**

## “La Question”

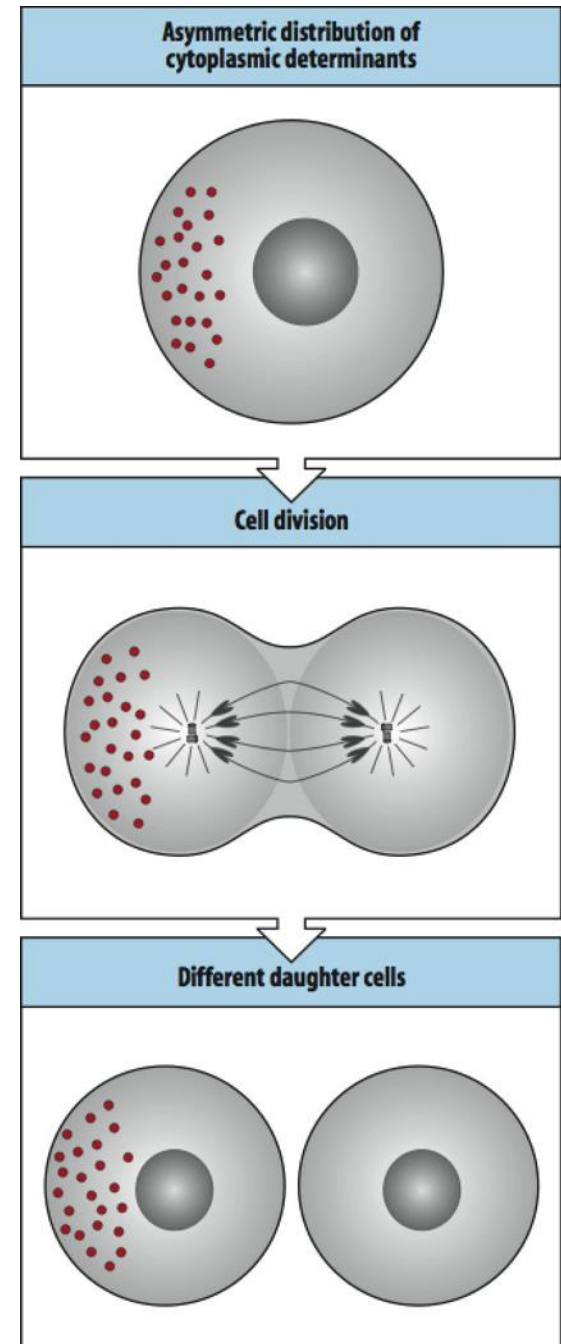
La question fondamentale de la biologie du développement est celle de l'origine de la *multiplicité* et de la *diversité* des cellules, ainsi que de leur organisation dans un système cohérent : l'organisme.

- Génération du nombre de cellules (*croissance*)
- Génération de la diversité cellulaire (*différenciation*)
- Organisation des cellules différenciées en tissus et organes (*morphogenèse*)

## divisions cellulaires asymétriques:

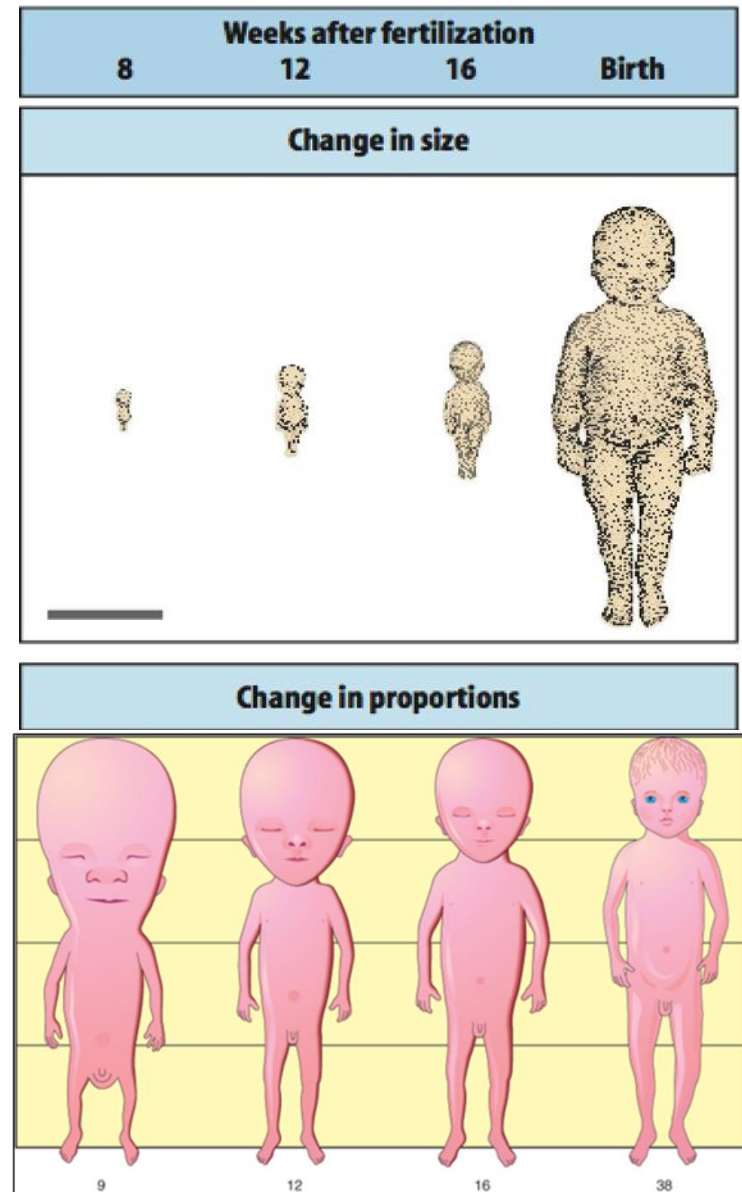
*l'information cytoplasmique* acquise par chacune des cellules filles (protéines, mRNAs, mitochondries, etc) est différente, à cause de la distribution asymétrique de ces molécules dans la cellule mère.

(l'information génétique est toujours identique)



Pendant le développement il y a une augmentation du nombre de cellules et de la taille des cellules.

Aussi, il y a des changements dans les proportions des différentes régions du corps. (= *croissance allométrique*, c.-à-d., croissance différentielle d'organes, de tissus).



## ***Embryologie expérimentale***

Avons-nous besoin de comprendre le développement?

Par *curiosité* (c'est le propre de la nature humaine),  
et par **intérêt**, car la compréhension « de la construction » du  
corps amène à la compréhension :

- des **principes biologiques** et des modifications du vivant  
(*évolution*)

- du **fonctionnement** (*bio-médical*)

- des causes de certaines **maladies** des enfants (*congénitales*,  
*pédiatrie...*)

## *Embryologie expérimentale*

Avons-nous besoin d'embryons humains pour comprendre  
l'embryologie humaine?

## **Avons-nous besoin d'embryons humains pour comprendre l'embryologie humaine ?**

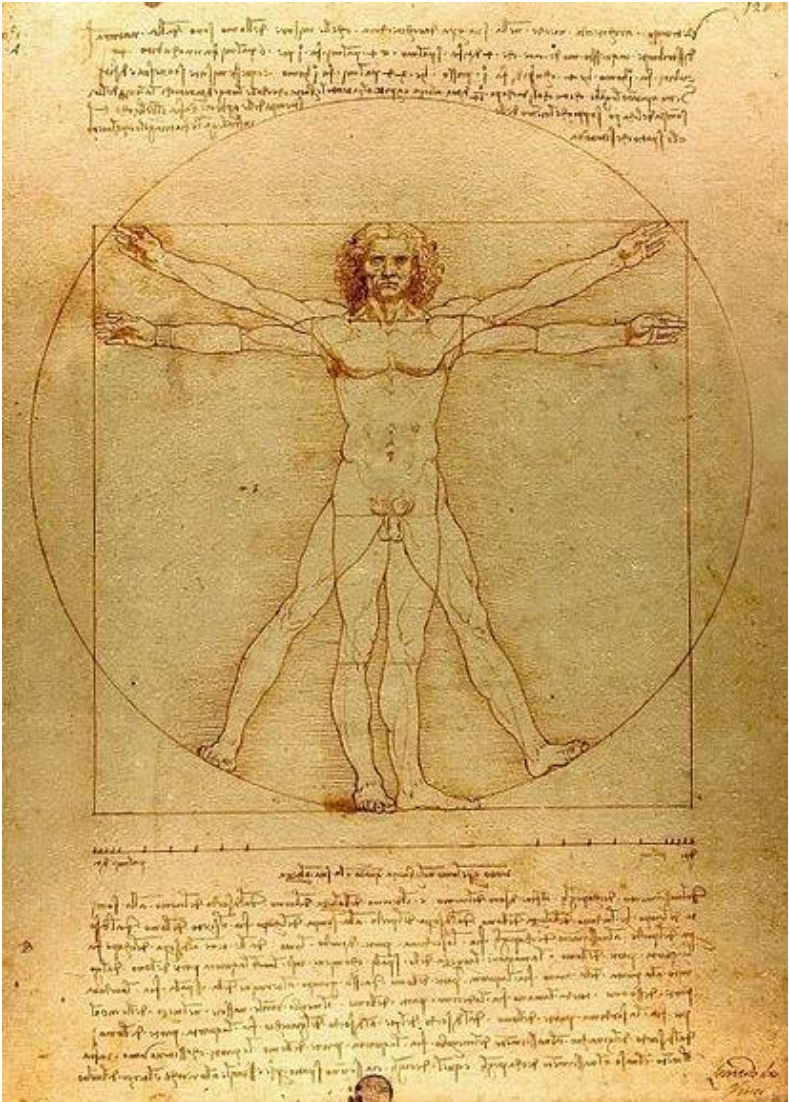
- Pour de la recherche fondamentale ?

Probablement pas (*génération de « gastruloïdes » à partir de cellules souches embryonnaires humaines...*)

- Pour établir des cellules souches pour la « médecine régénérative » ?

Probablement pas (*cellules « iPS », moelle osseuse...*)

Les animaux sont des modèles expérimentaux valides,  
parfois approximatifs, et limités...



(Leonardo da Vinci, 1487)



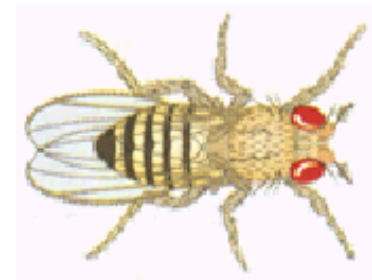
1

*Hydra sp.*



2

*Caenorhabditis elegans*



3

*Drosophila melanogaster*



4

*Arbacia punctulata*  
*Strongylocentrotus lividus*



8

*Mus musculus*

**8 MODELES ANIMAUX  
pour l'analyse expérimentale  
du développement...  
et de la régénération**



7

*Gallus domesticus*



6

*Xenopus laevis*; *X. tropicalis*  
+ axolotl et salamandre



5

*Danio rerio*

## « La révolution du développement »

( = révolution de l'étude expérimentale du développement)

1983: 'Gènes du développement'

1990: Modifications à volonté des gènes  
du développement (*souris transgéniques*)

## “La révolution de la biologie”

1985: Universalité des gènes

1995: Universalité des génomes



**changement de paradigme**  
( = “révolution intellectuelle”)

\* paradigme : *conception théorique dominante*

## “La révolution de la biologie”

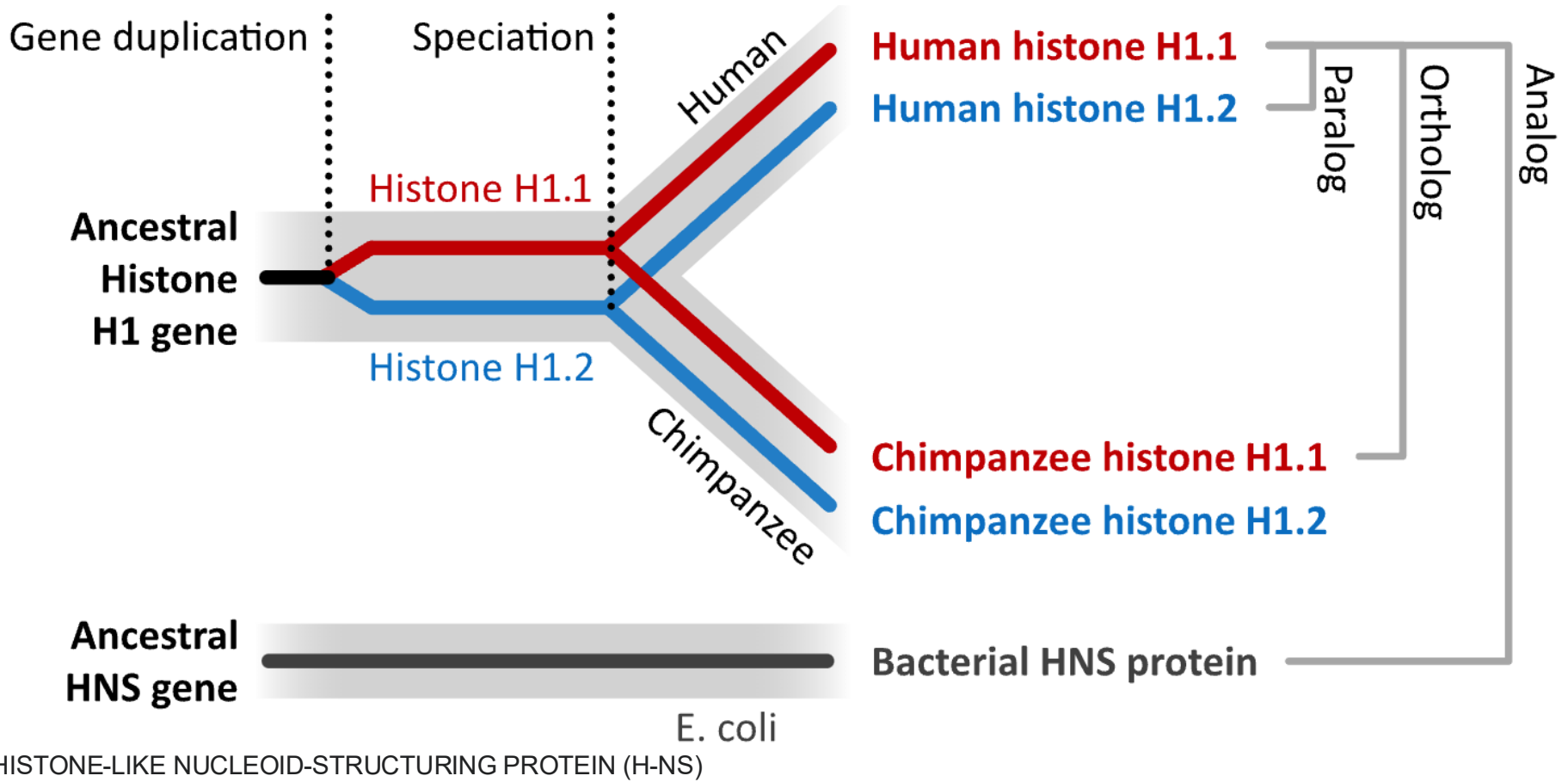
Homme :	~ 20'000 gènes	}	codant pour ~ 200'000 <i>transcrits</i> : 200'000 - 10 <sup>6</sup> <i>protéines</i>
Souris :	~ 20'000 gènes		

Et ce sont les mêmes !

Globalement, les gènes «humains» n'existent pas ;

l'immense majorité de nos gènes sont partagés avec tous les mammifères

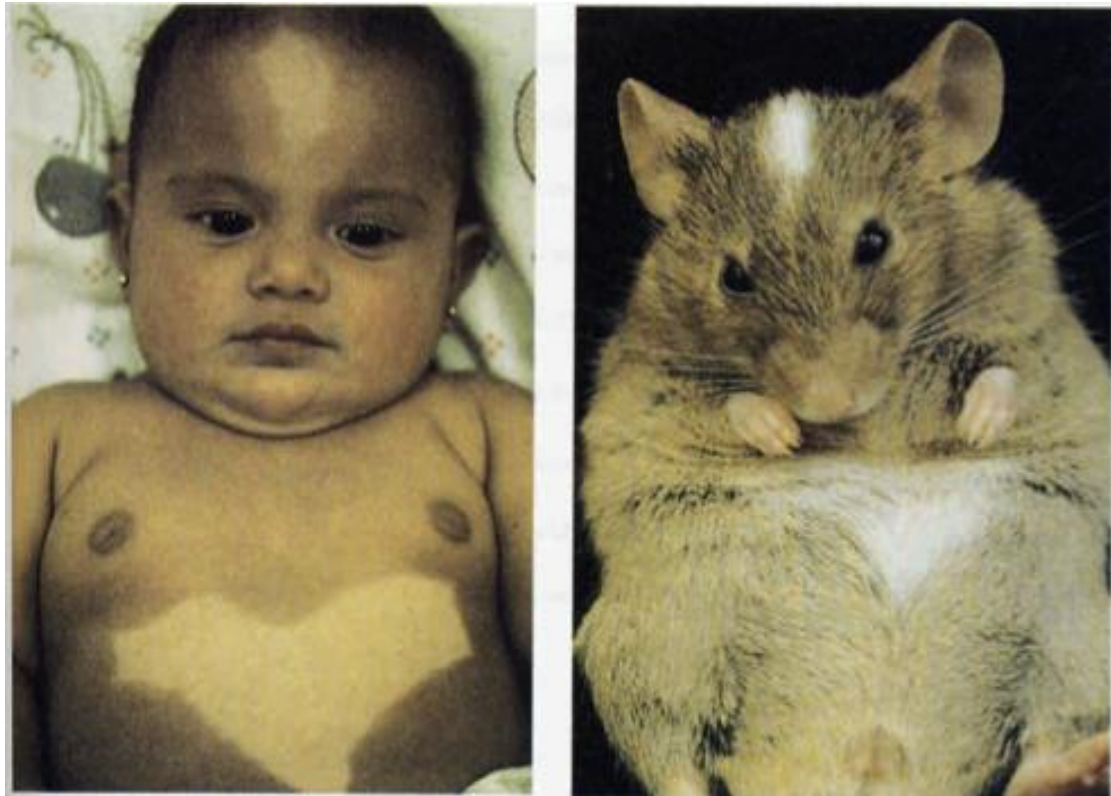
<u>duplication</u>	<u>spéciation</u>	<u>gène ancestral</u>
<i>gènes</i> <i>paralogues</i>	<i>gènes</i> <i>orthologues</i>	<i>gènes</i> <i>analogues</i>



(Thomas Shafee, Wikipedia)

- *Piébaldisme*: défaut de pigmentation...
- *Syndrome de Waardenburg*: défaut de pigmentation, anémie, surdité, stérilité...

Défaut de prolifération et migration des cellules des crêtes neurales  
dû à une *mutation du gène Kit*...

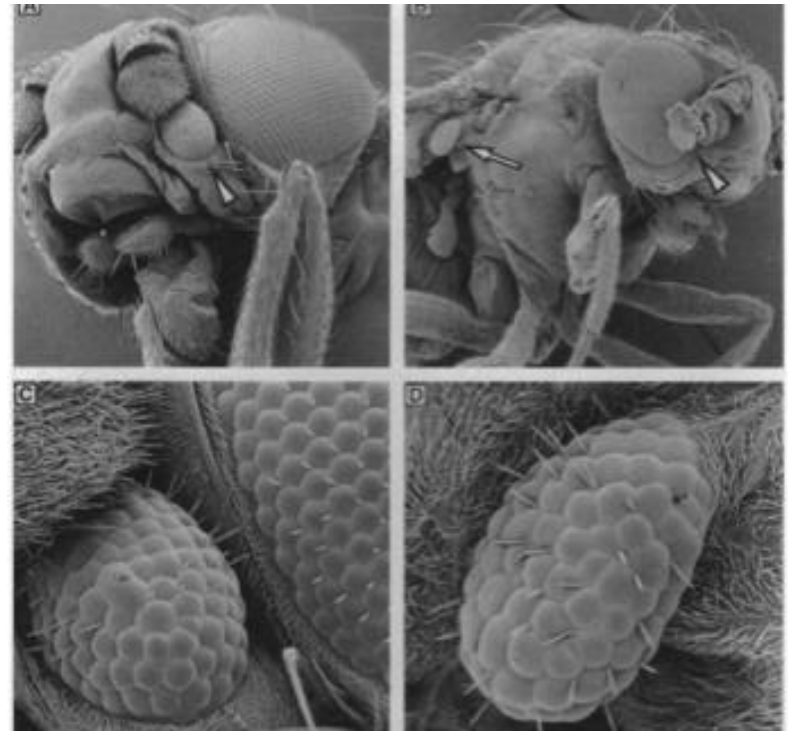
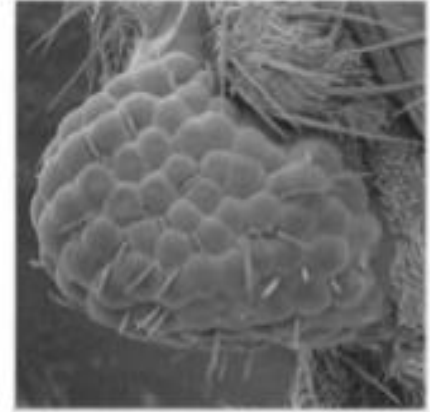


# Conservation des gènes entre les espèces

- La protéine PAX6, nécessaire pour le développement des yeux, est très conservée au cours de l'évolution: l'expression forcée (expérimentale) du gène de souris Pax6 déclenche le développement de yeux composés d'insecte chez la mouche *Drosophila*.

(Walter Gehring, U. Bâle, 1995)

des yeux composés additionnels  
se développent aux endroits  
où le gène Pax6 de souris est  
exprimé expérimentalement  
de façon ectopique (c.-à-d. sur antennes,  
pattes, mâchoire, thorax...) chez des  
mouches transgéniques



## « des souris et des hommes »

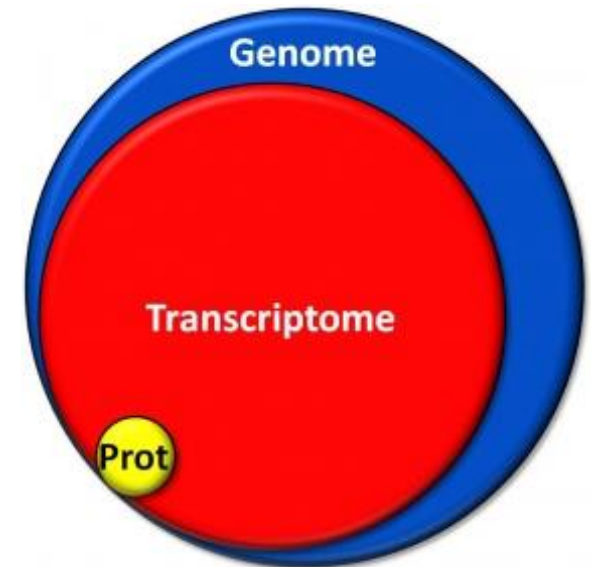
Les *différences* entre les hommes et les souris (c.-à-d. *entre les espèces*) ne sont pas dans les gènes eux-mêmes, mais dans *l'utilisation différente* des mêmes gènes, c.-à-d., comment *l'expression* (= *activité*) des gènes est *contrôlée*.

**gènes (codant des protéines) : < 2% du génome;**

**éléments de contrôle de l'activité génique (« noncoding DNA ») :**

**98% du génome !!!**

70% du génome est transcrit (= « transcriptome »),  
mais < 2% du génome code pour des protéines!



# **NONCODING DNA or intergenic DNA (98% of genome)**

(termed before : “*junk DNA*”, “*ADN poubelle*” en français)

## **non transcrit (~30%) :**

- **REGULATORY ELEMENTS** (~10% of genome) : *promoters, enhancers...*  
(control of gene expression (=transcription))
- **SATELLITE DNA = REPETITIVE DNA = *tandem repeats -DNA arrays-*** (~20%) :  
minisatellites -*centromeres* ; microsatellites -*telomeres*  
(chromosome structure ; heterochromatin) *used in forensic and genealogical DNA analyses*

## **transcrit (~70%) :**

- **REPETITIVE SEQUENCES** (~50 diseases caused by DNA-triplet repeats expansion  
-“microsatellites”-)
- **NONCODING RNAs** : *ribosomal RNAs, tRNAs, lncRNAs, snRNAs, microRNAs, piwi-interacting RNAs...* (critical in regulation of gene expression)
- **MOBILE ELEMENTS = *interspersed repeats*** (~50% of genome) :
  - ***retrotransposons*** : *LTRs, LINEs, SINEs, Alu sequences*
  - ***endogenous retroviruses*** (= ancestral viral infections)
- **PSEUDOGENES** (~15'000 inactive duplicated genes, or retrotransposed mRNAs of random genes, or accumulated mutations in normal genes)

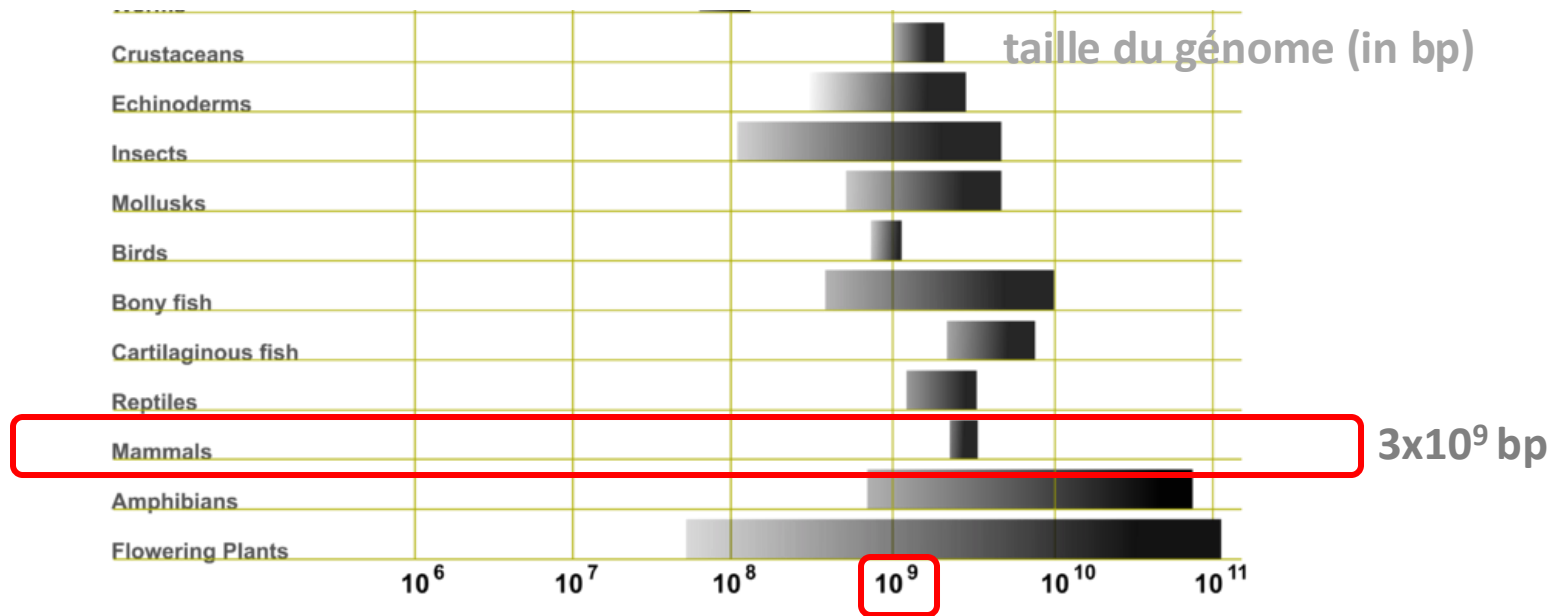
« des souris et des hommes »

*Les différences entre les espèces  
ne sont pas dans les gènes eux-mêmes,  
mais dans l'utilisation différente des mêmes gènes.*



La **structure** des protéines  
reste peu modifiée,  
mais la **régulation** de l'activité des gènes  
codant pour des protéines  
( où ?, quand ?, combien ? )  
est différente.





**fréquence de mutations:**  $10^{-8}$  / base pair / division cellulaire  
 (~ $10^{-6}$  pour l'ADN mitochondrial)

( $3 \times 10^9$  bp)  $\rightarrow$   $\approx 30$  mutations/cellule/mitose

$\rightarrow$  **origine de la diversité:**

- entre les individus d'une espèce  
 (0.1%: 1bp pour  $10^3$  est différente entre deux personnes)

-entre les espèces  
 (différence entre homme et bonobo/chimp:  $\sim 2\%$  seulement!)

# Le changement de paradigme (II)

Les gènes ont plus de fonctions

*Pax6*: développement de l'œil et du pancréas endocrine



(P. Herrera)

**PLÉIOTROPIE** : la majorité des gènes du développement participent à la construction de structures différentes

***Principes de la biologie du développement :  
une perspective historique***

1. L'approche anatomique / comparative
2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules
3. L'approche expérimentale (2) : la génétique

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **1. L'approche anatomique/comparative**

---

*Ancien Egypte* (1400 av JC) : le placenta est le “siège de l'âme externe”

*Inde* (5<sup>e</sup>-2<sup>e</sup> siècles av JC) : description de l'amnios dans Bhagavad Gita

*Empédocle, Anaxagore, Diogène, Aristote* (4<sup>e</sup> siècle av JC) :

- reproduction sexuelle ou asexuelle ;
- “génération spontanée” (*abiogenèse*, notion qui persiste, malgré les travaux de Harvey, Redi et Spallanzani, jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle :  
controverse à l'Académie des sciences, entre Pasteur et Pouchet)

*Hippocrate* (4<sup>e</sup> siècle av JC) : “premier embryologiste”, les *œufs de poule* sont un modèle pour comprendre le développement du fœtus humain

- l'utérus, matrice ou *hystera* (“suffocation de la matrice”, concept erroné précurseur de la notion des névroses “hystériques”) ;
- la menstruation (purification, évacuation de “mauvais sang”)

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **1. L'approche anatomique/comparative**

---

*Aristote* (4<sup>e</sup> siècle av JC)

Oviparité (poissons, oiseaux, invertébrés)

Viviparité (mammifères)

Ovoviviparité (requins, reptiles)

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 1. L'approche anatomique/comparative : Rome et Moyen Âge

---

Galien (*Galenus*, 2<sup>e</sup> siècle) : cordon ombilical (“respiration du fœtus”)

*Ibn Sal Al Tabari* (Bagdad), Avicenne (*Ibn Sina*) (Iran, 10-11<sup>e</sup> siècle) :  
**Canon Medicinæ**, description du développement du fœtus

*Albertus Magnus de Cologne* (13<sup>e</sup> siècle) : étudie les œufs de poule et poisson ; les “graines” de la femme qui “coagulent” (“solidifient”) au contact des “graines” de l’homme, et l’embryon se “nourrit du sang menstruel”

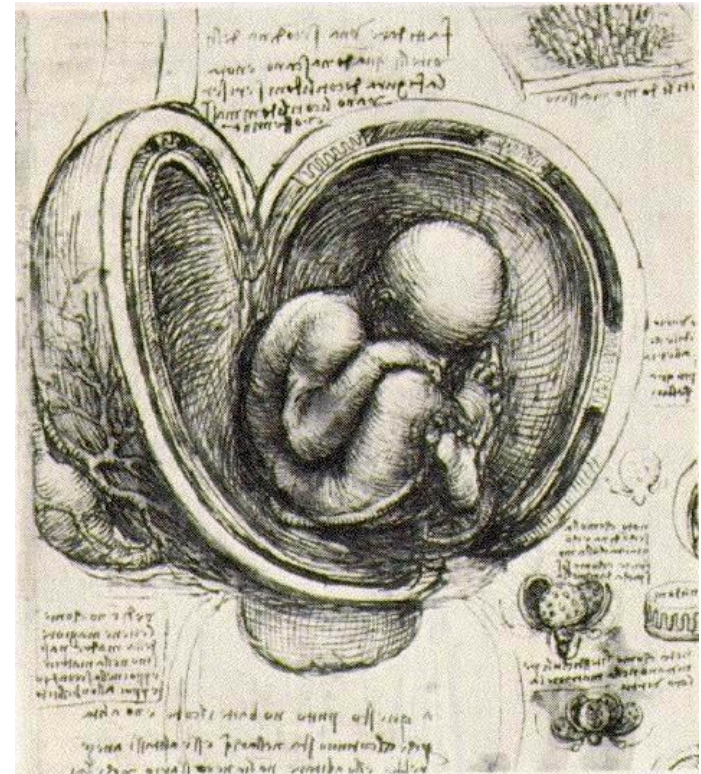
# Principes de la biologie du développement : perspective historique

## 1. L'approche anatomique/comparative : la Renaissance

---

Léonard de Vinci (1452-1519)

Étude quantitative de la croissance  
du fœtus humain



dessine l'amnios et le chorion

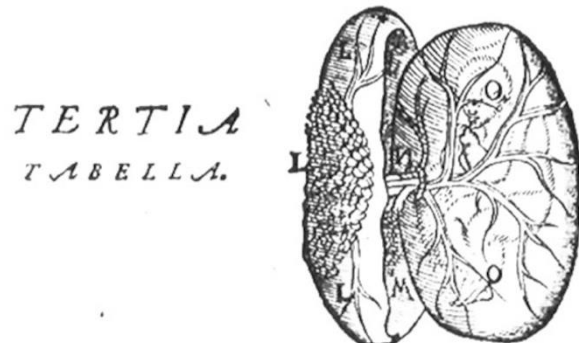
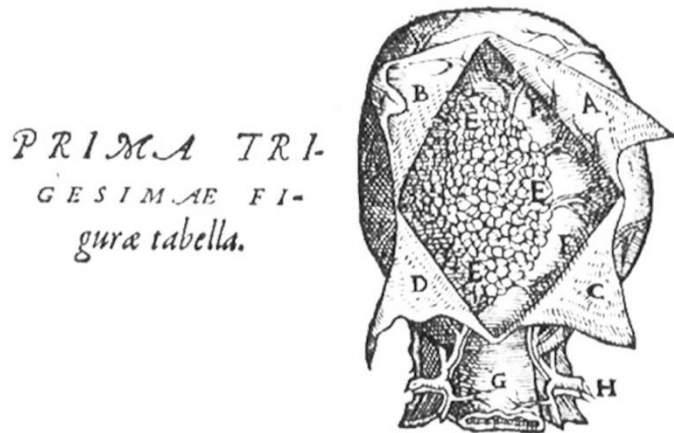
# Principes de la biologie du développement : perspective historique

## 1. L'approche anatomique/comparative : la Renaissance

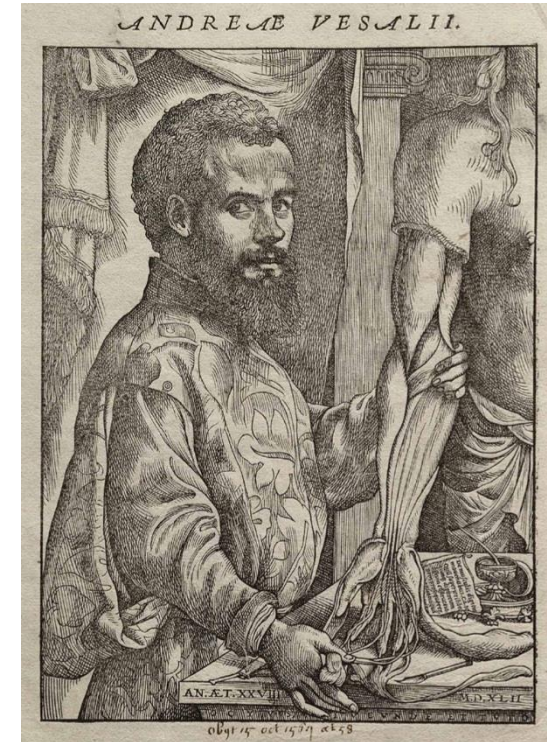
André Vésale (Andreas Vesalius, 1514-1564):

**De humani corporis fabrica (1543)**

Etude du placenta humain : un disque simple



TRIGESIMA



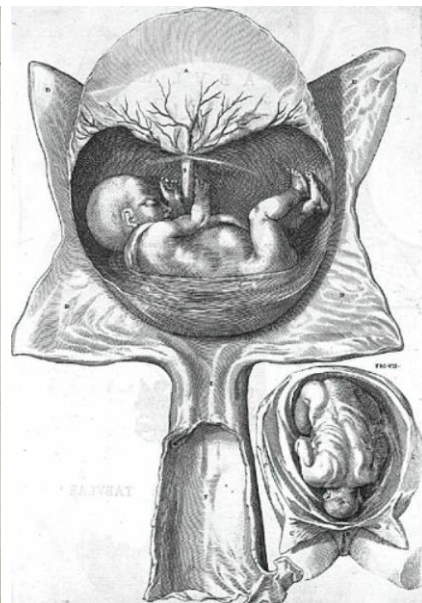
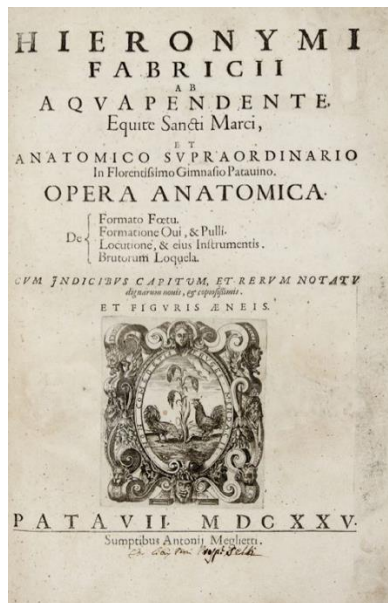
# Principes de la biologie du développement : perspective historique

## 1. L'approche anatomique/comparative : la Renaissance

Jérôme Fabrice (*Hieronymus Fabricius*, 1533–1619), étudiant de *Gabriele Falloppio* (anatomie appareil génital féminin), est le « père de l'embryologie »

dissections publiques d'embryons de multiples espèces d'animaux domestiques (anatomie comparée)

« *les organes du foetus ne sont pas fonctionnels* »



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

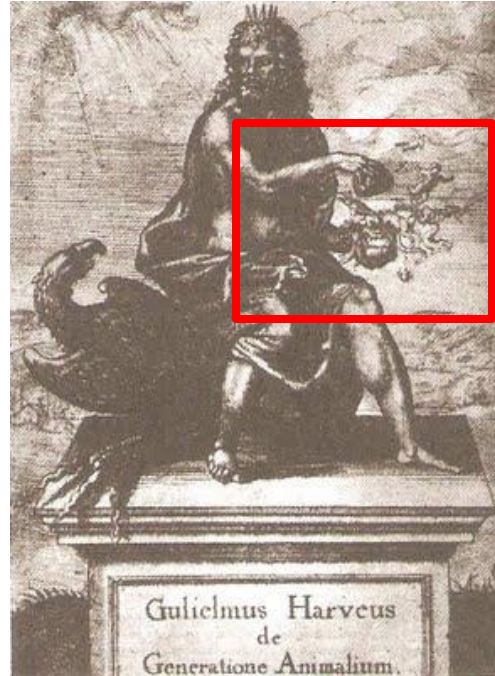
## 1. L'approche anatomique/comparative

---

*William Harvey (1651)*

*“Ex ovo omnia”*

Harvey était “épigénésiste”,  
et niait la « génération spontanée »



*Marcello Malpighi (1672)*

Etude microscopique de l'embryon de poulet

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 1. L'approche anatomique/comparative

---

Au 17<sup>ème</sup> siècle, Malpighi croyait que l'embryon préexiste, d'une façon quelconque, dans l'ovule maternel ou dans le sperme.

Avec *Malpighi* se relance un grand débat:

### **préformation vs. épigenèse**

Charles Bonnet, genevois illustre du 18<sup>è</sup>, découvreur de la *parthénogenèse*, était préformationniste.



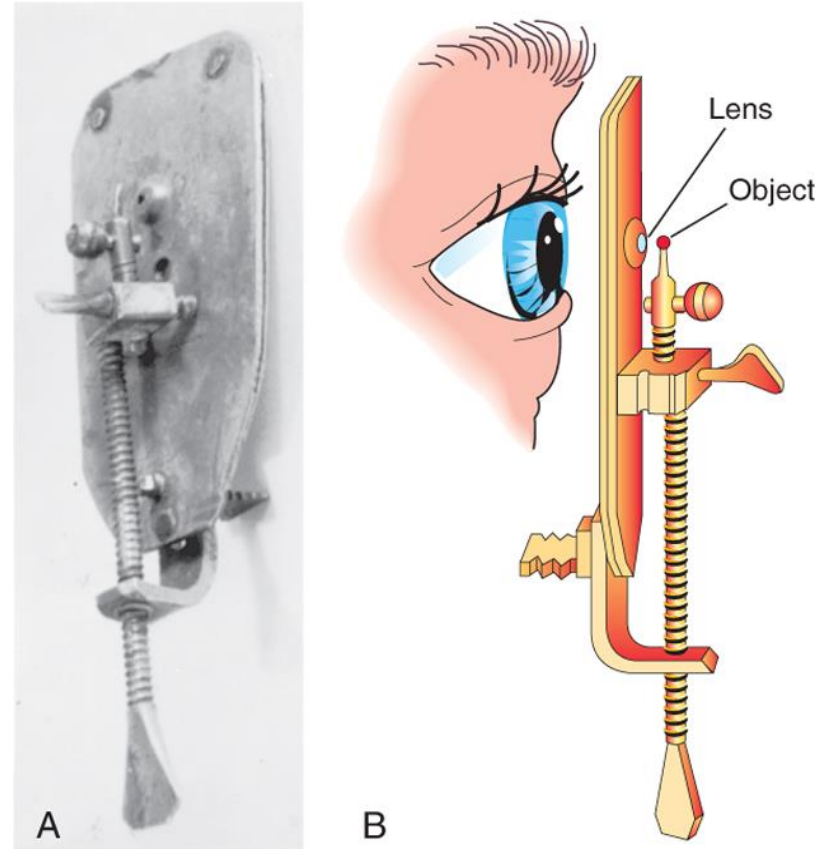
# Principes de la biologie du développement : perspective historique

## 1. L'approche anatomique/comparative

---

Grâce à l'invention du microscope:

- Hooke : découverte des cellules (1665)
- Découverte des microorganismes (« animalculi »)
- Description des follicules ovariens, puis des spermatozoïdes (1672-1677)



© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

*Microscope d'Antonie van Leeuwenhoek (1673) :*

*grossissement jusqu'à 300x !!!*

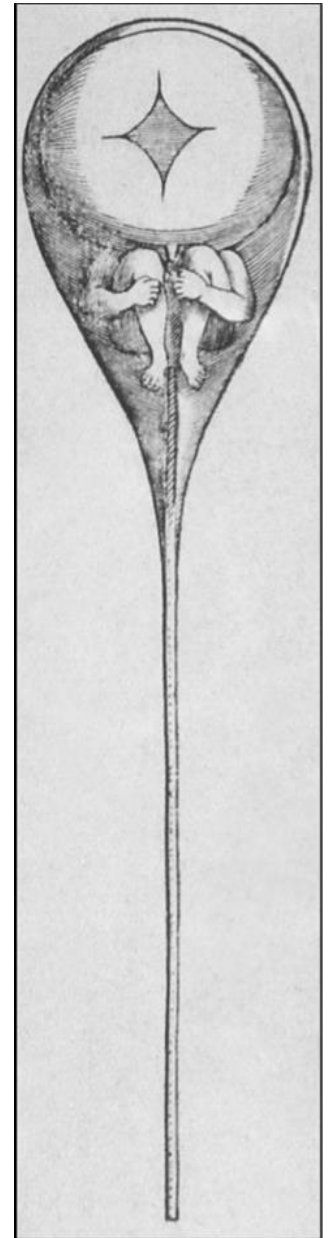
Description des follicules ovariens (par Reinier de Graaf, 1672),  
et des spermatozoïdes (par van Leeuwenhoek, 1677)

### Préformation :

le développement consiste à «déplier»  
et faire croître un organisme déjà préformé par Dieu,  
dans l'œuf

En 1694, Nicolas Hartsoeker avait “découvert”  
les “animacules” dans le sperme humain  
(*“petit l'infant”* et *“le petit animal”*)

« Ovistes »  
« Homunculistes »



*Homunculus*

« préformationnisme » :  
...la préexistence et l'emboîtement des germes...



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 1. L'approche anatomique/comparative : le débat du 18<sup>e</sup> siècle

---

**1) Préformation ou préexistence.** Soutenue par l'Église en vertu de la doctrine de la « préexistence et de l'emboîtement des germes »: Dieu, suprême créateur, a créé dès le commencement toutes les plantes, tous les animaux et tous les hommes amenés à peupler le monde jusqu'à la fin des temps.

**2) Épigenèse.** L'autorité d'Aristote et Harvey rend prépondérante dans les milieux scientifiques l'hypothèse de la différenciation progressive de l'organisme à partir d'une « masse indifférenciée ».

# préformation vs. épigénèse : le long débat entre von Haller et Wolff

La dispute entre les “préformationnistes” et les “épigénésistes” s'est poursuivie tout au long de «l'âge des Lumières» (18<sup>e</sup> siècle) et est illustrée par le débat qui a eu lieu entre **Albrecht von Haller** (1708-1777), anatomiste, physiologiste et naturaliste suisse, et **Caspar Friedrich Wolff** (1733–1794), physiologiste allemand considéré comme l'un des fondateurs de l'embryologie moderne. von Haller était un ardent partisan de la préformation, contrairement à Wolff, qui approuvait l'épigénèse. *La lutte entre les deux hommes a duré plus d'une décennie et symbolise les questions clés auxquelles étaient confrontées les sciences à cette époque : l'idée de Dieu par rapport à la biologie de la reproduction et les mécanismes du développement de l'embryon, la régénération, le dilemme des « naissances monstrueuses »..., et les questions concernant la “génération spontanée”.*

von Haller, homme profondément religieux, avait des croyances sur la nature du monde qui étaient très différentes de celles de Wolff, dont les idées scientifiques découlaient de la tradition du rationalisme allemand. Les travaux de Wolff couvraient à la fois les domaines de l'anatomie et de l'embryologie microscopique. Dans une série d'articles scientifiques révolutionnaires, il a jeté les bases de l'embryologie moderne. Il a décrit les reins embryonnaires (mésonephros ou "corps de Wolff") et ses conduits excréteurs dans sa thèse intitulée "Theoria Generationis". Dans “De formatione intestinorum” il a ensuite décrit le développement de l'intestin et préfiguré l'idée des feuilletts germinatifs dans l'embryon.

Fin de la “théorie” de la préformation : 1820

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **1. L'approche anatomique/comparative**

---

William Hunter (1718-83) et John Hunter (1728-93)

Les circulations fœtale et maternelle sont séparées

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 1. L'approche anatomique/comparative

---

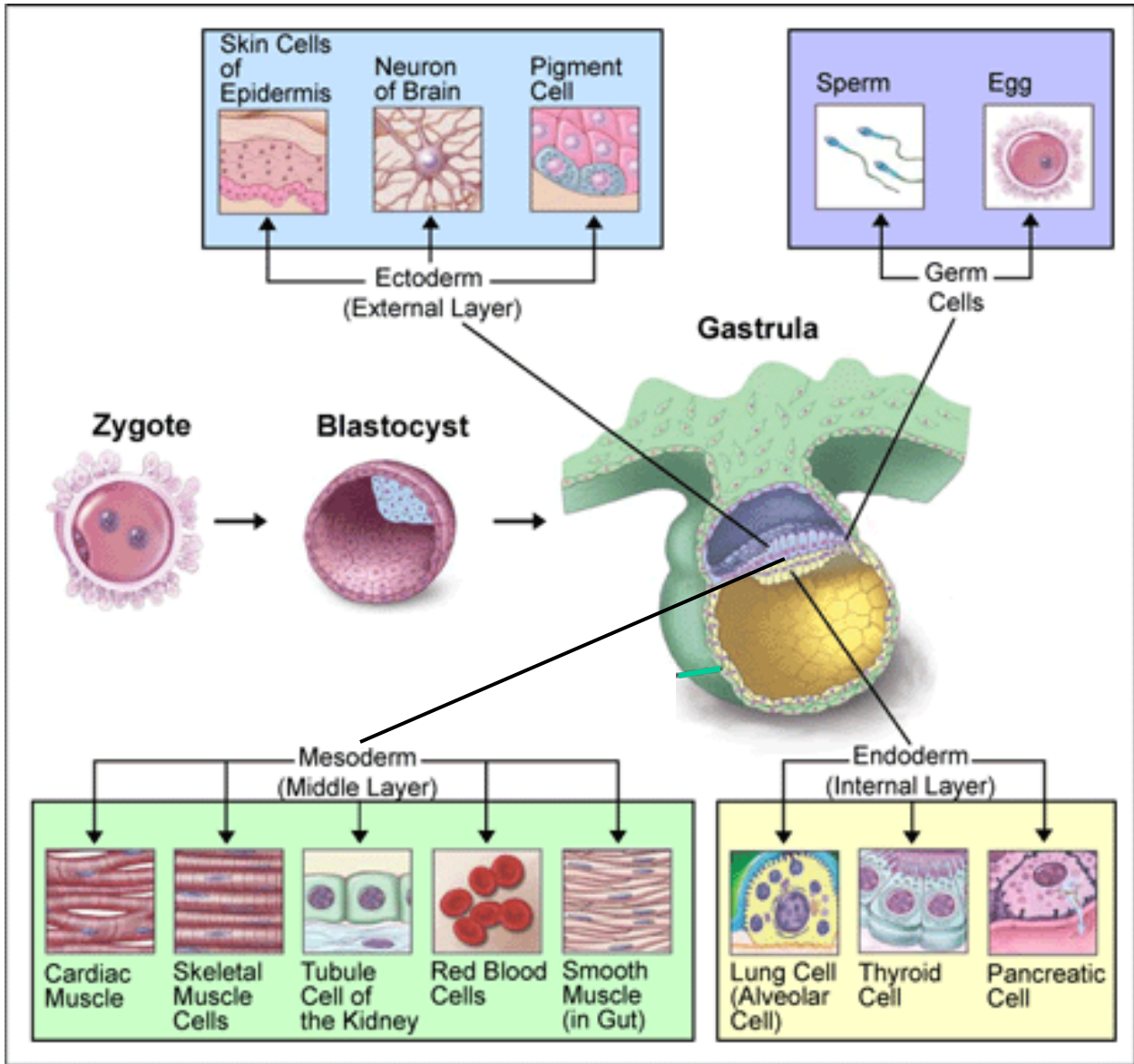
Heinz Christian Pander (1817 ; œuf de poule)

*les feuilletts germinatifs*

L'embryogenèse est la croissance de 3 feuilletts (chez les *triploblastiques*) :

*Ectoderme; Mésoderme; Endoderme*

Pander, von Baer et Rathke, sont considérés les fondateurs de  
l'embryologie moderne



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 1. L'approche anatomique/comparative

---

H. C. Pander (1817)

*Les feuilletts germinatifs :*

*Ectoderme; Mésoderme; Endoderme*

Pander propose aussi que les feuilletts « interagissent »  
(*induction*)

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **1. L'approche anatomique/comparative**

---

### **Concepts de base de l'embryologie**

#### **1. Théorie cellulaire (1839)**

Hooke (1665) : invente le terme « cellule »

Schwann (c. animale) et Schleiden (c. végétale)

Virchow (« pathologie cellulaire » ; « *plasticité cellulaire* », 1858)

#### **2. Théorie de l'évolution (1859)**

Darwin (« *On the Origin of Species* ») et Wallace

#### **3. Découverte de l'ADN (1869)**

Miescher (« nuclein »); Kossel (« nucleic acid », 1878)

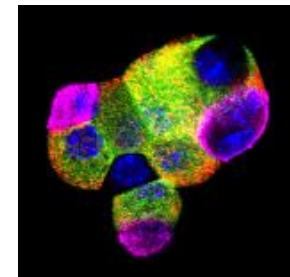
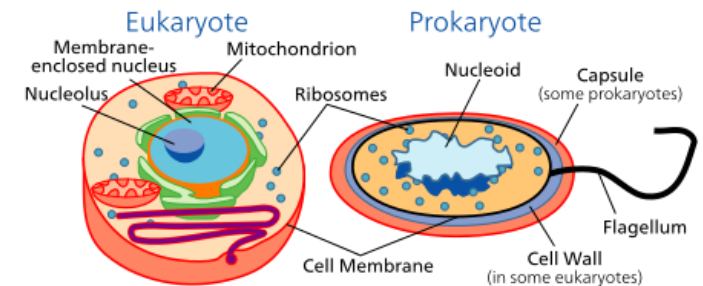
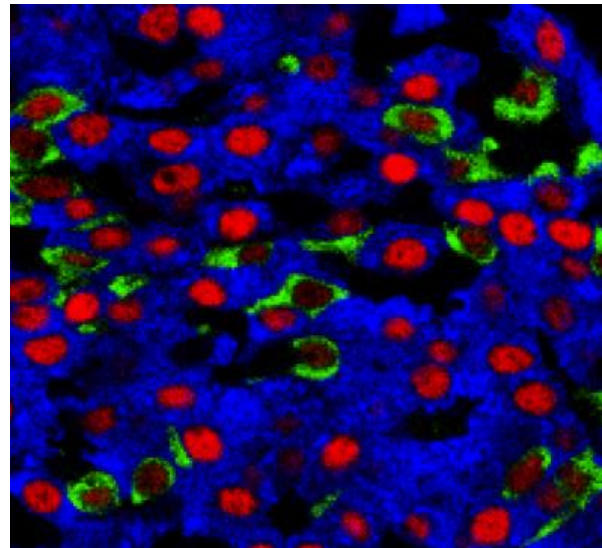
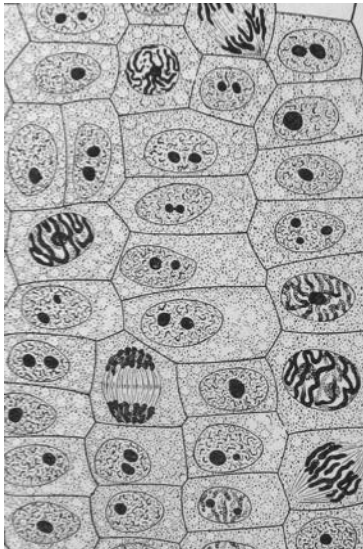
# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 1. L'approche anatomique/comparative

---

### Théorie cellulaire (1839)

La cellule est *l'unité structurelle et fonctionnelle* fondamentale du monde vivant.



L'organisme se forme à *partir d'une cellule*, le zygote, par multiplication, migration et différenciation.

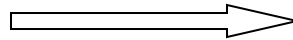


## \*Biologie du développement (question fondamentale)

La question fondamentale de la biologie du développement est celle de l'origine de la *multiplicité* et de la *diversité* des cellules, ainsi que de leur organisation dans un système cohérent, avec une taille et une forme bien définies : l'organisme.



???



**Comment passer du « peu, général » au « beaucoup, spécialisé » ?**

Cette question est celle de notre origine en tant qu'individus (*l'ontogenèse*), de notre passé personnel, *contrairement* à notre origine en tant que groupe d'individus, d'espèce, qui est la *question fondamentale de l'évolution (phylogenèse)*.

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **1. L'approche anatomique/comparative**

---

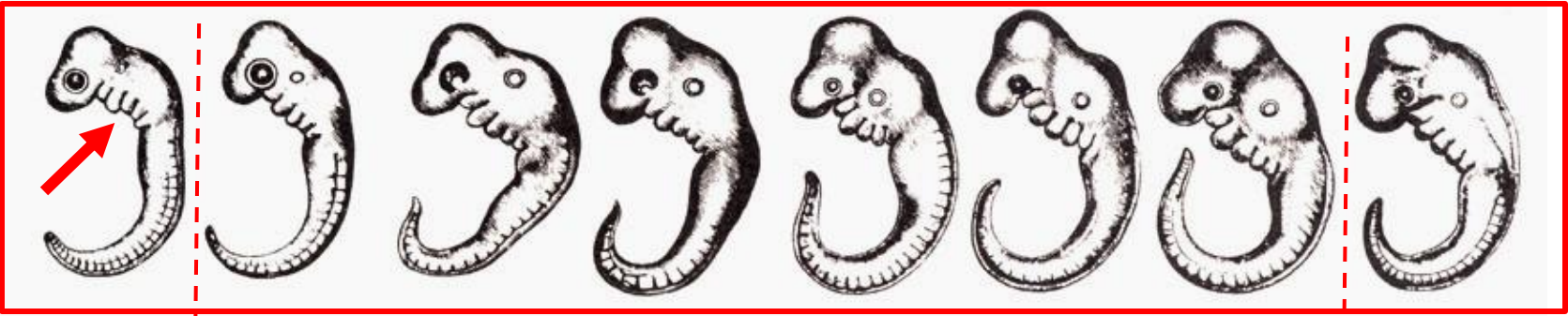
Ernst Haeckel (1834-1919) :

*“l'ontogenèse récapitule la phylogenèse”*

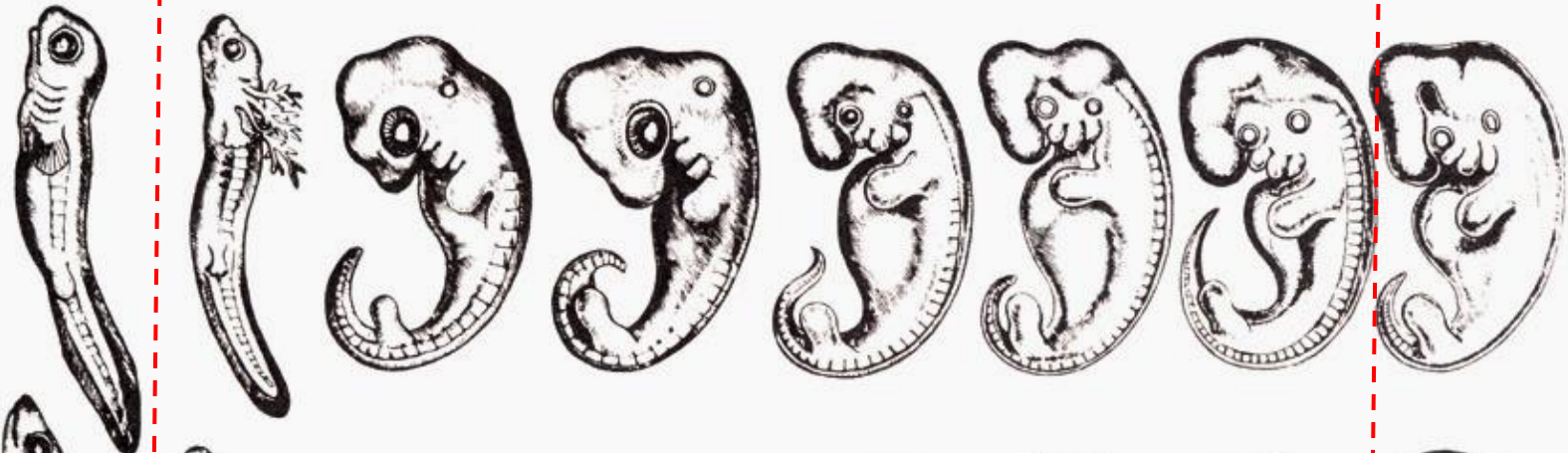
(loi biogénétique ou théorie de la récapitulation)

Il s'agit d'une sur-simplification inexacte :  
ce n'est qu'une récapitulation très partielle et en version hyper-accélérée.  
*Mais l'analogie est intéressante et très enrichissante conceptuellement.*

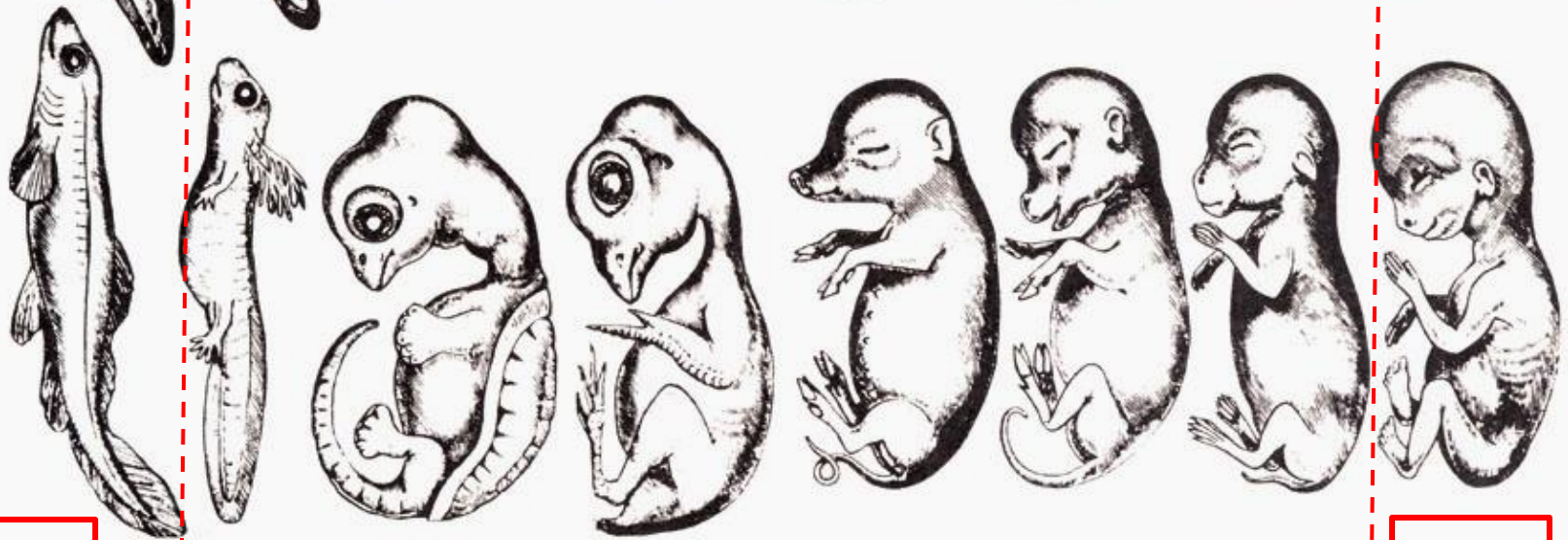
I



II



III



Fish Salamander Tortoise Chick Hog Calf Rabbit Human

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **1. L'approche anatomique/comparative**

---

Karl Ernst von Baer (1792-1876)

- découverte de l'œuf des mammifères (*ovule*)
- description du stade blastula (*blastocyste*) du développement
- description de la *notochorde*
- travaux sur le développement des *trois feuillet*s embryonnaires

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

---

Fin de la préformation:

**quel est donc “l'origine” des cellules ?**

Wilhelm Roux (1850-1924) (élève d'Ernst Haeckel) :

fondateur de l'embryologie expérimentale ;

définit les premiers protocoles de cultures tissulaires ;

théorie mosaïque de l'épigenèse (“l'embryon est un mosaïque”)

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules

---

Fin de la préformation:

**quel est donc “l'origine” des cellules ?**

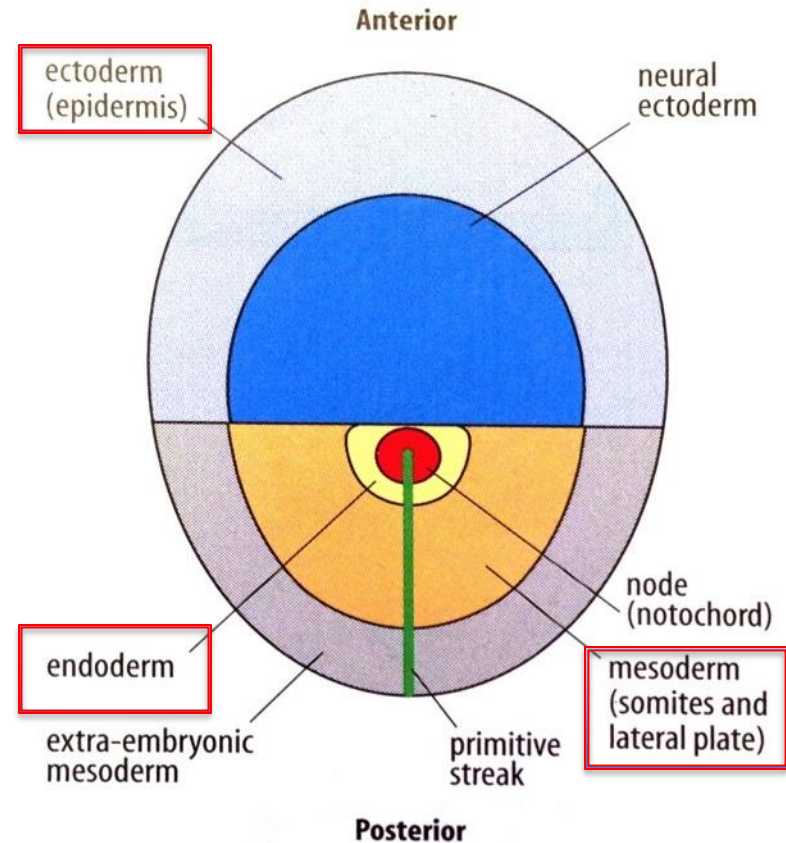
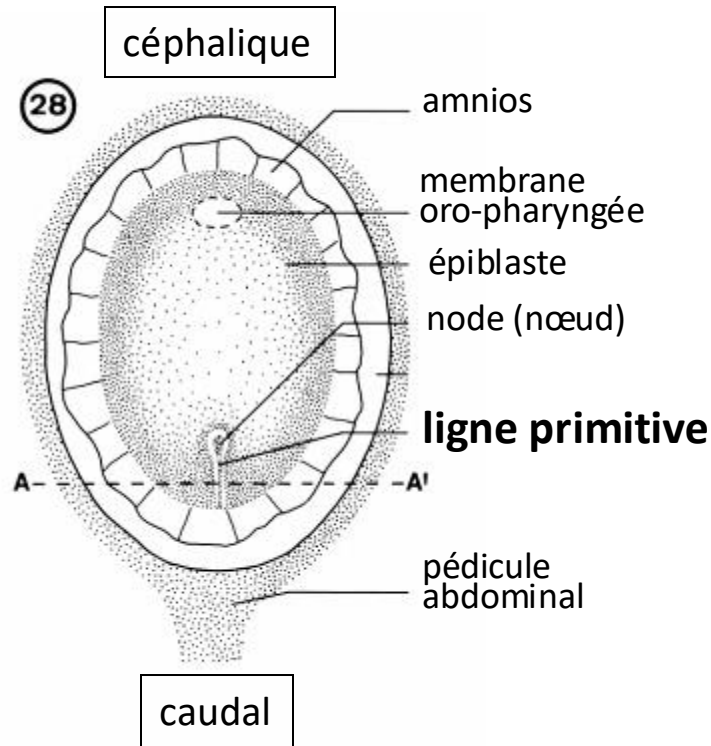
*‘Carte présumptive’* (fate map)

*‘Lignage cellulaire’* (cell lineages)

Edwin Conklin (1905): première carte exhaustive sur l'embryon de *Stylea partita* (ascidie, chordé primitif)

Walter Vogt (1929) utilise un *vital dye* (encre, colorant vital) pour marquer des cellules d'embryons de grenouille

# territoires présomptifs (« fate map ») de l'épiblaste : origine des trois feuilletts



embryon pendant la gastrulation  
(env. 3<sup>e</sup> sem. du dév. chez l'homme) (vue dorsale)

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

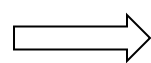
---

Trois méthodes pour suivre le devenir des cellules :

1- transplantation cellulaire (génération de "chimères")

2- ablation cellulaire (mécanique ou génétique)

3- marquage cellulaire (injection de colorants, etc.  
ou mieux : marquage génétique)



« souris transgéniques »

# Suivre la destinée d'une cellule...

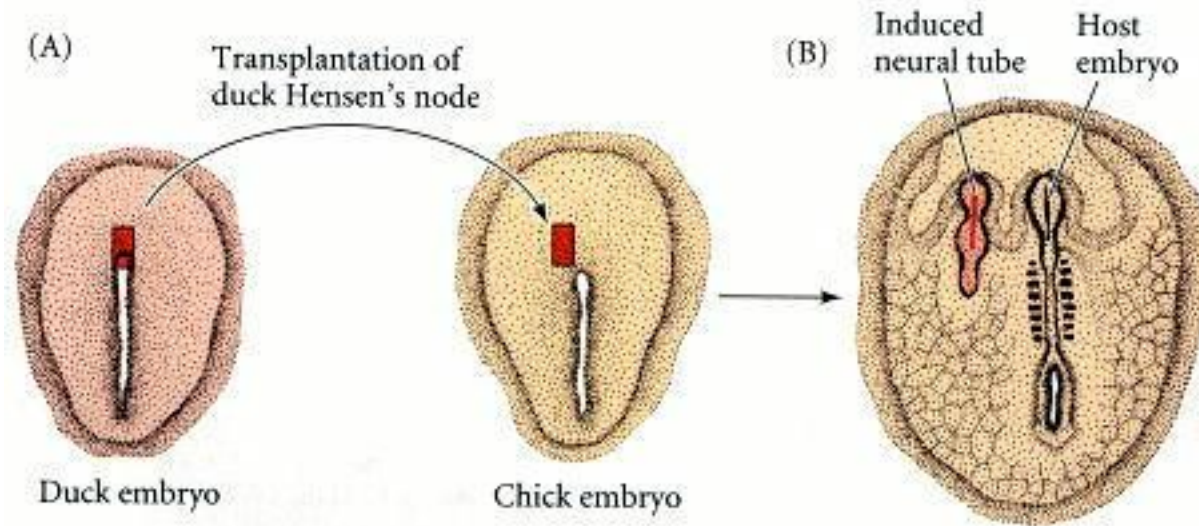
-Les cellules différenciées ne sont pas à la position d'origine des cellules dont elles dérivent (la morphogenèse implique le mouvement – migration- des cellules)

-Les gènes sont actifs transitoirement pendant le développement

**Les différents types cellulaires peuvent avoir des relations de type i) vertical (*ontogénétique*), c.-à-d. de cellule mère à cellules filles, ou ii) horizontal (*paracrine*) sur les cellules voisines, adjacentes ou un peu éloignées, par la présence de facteurs de membrane ou solubles**

# 1. *Transplantation cellulaire* (génération de « chimères »)

chimère : organisme (animal) constitué par des cellules ayant deux génotypes différents, dérivées de deux individus (embryons) différents



Victor Hensen, Hans Spemann, Hilde Mangold : découverte du nœud ou «nœud primitif» (= “nœud d’Hensen”, “organisateur de Spemann-Mangold”), qui apparaît pendant la gastrulation (3<sup>e</sup> semaine du dév.)  
(voir plus loin le concept d'*induction* cellulaire)

*chimère*, le monstre mythologique avec deux têtes, de lion et de chèvre, et un serpent au lieu de la queue

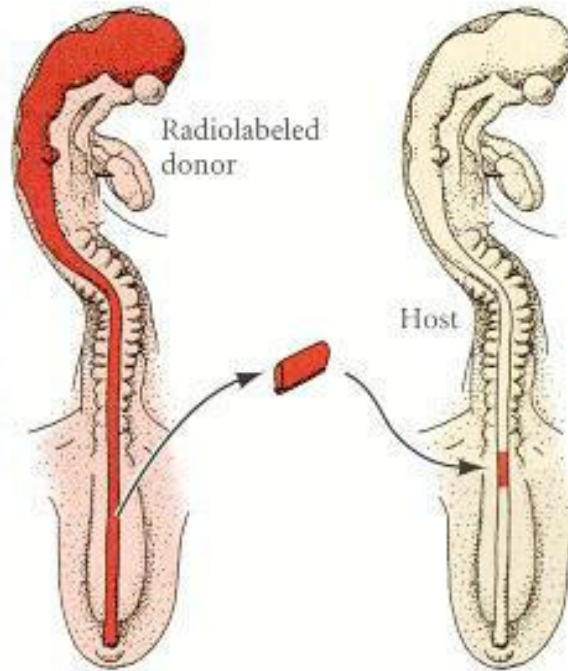


# Transplantation cellulaire (génération de « chimères »)

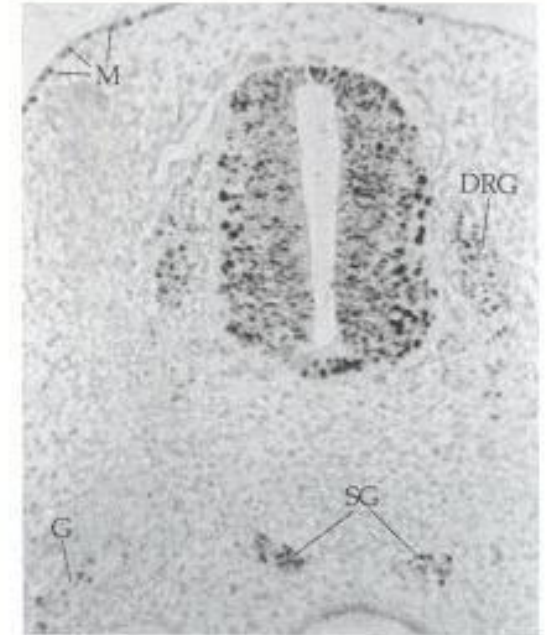
(A)



(B)



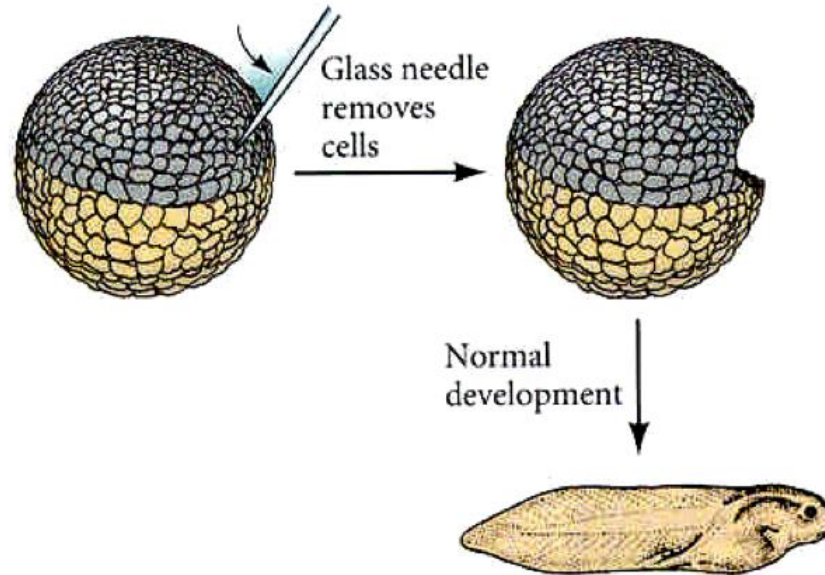
(C)



chimère "caille-poulet" (Nicole Le Douarin)

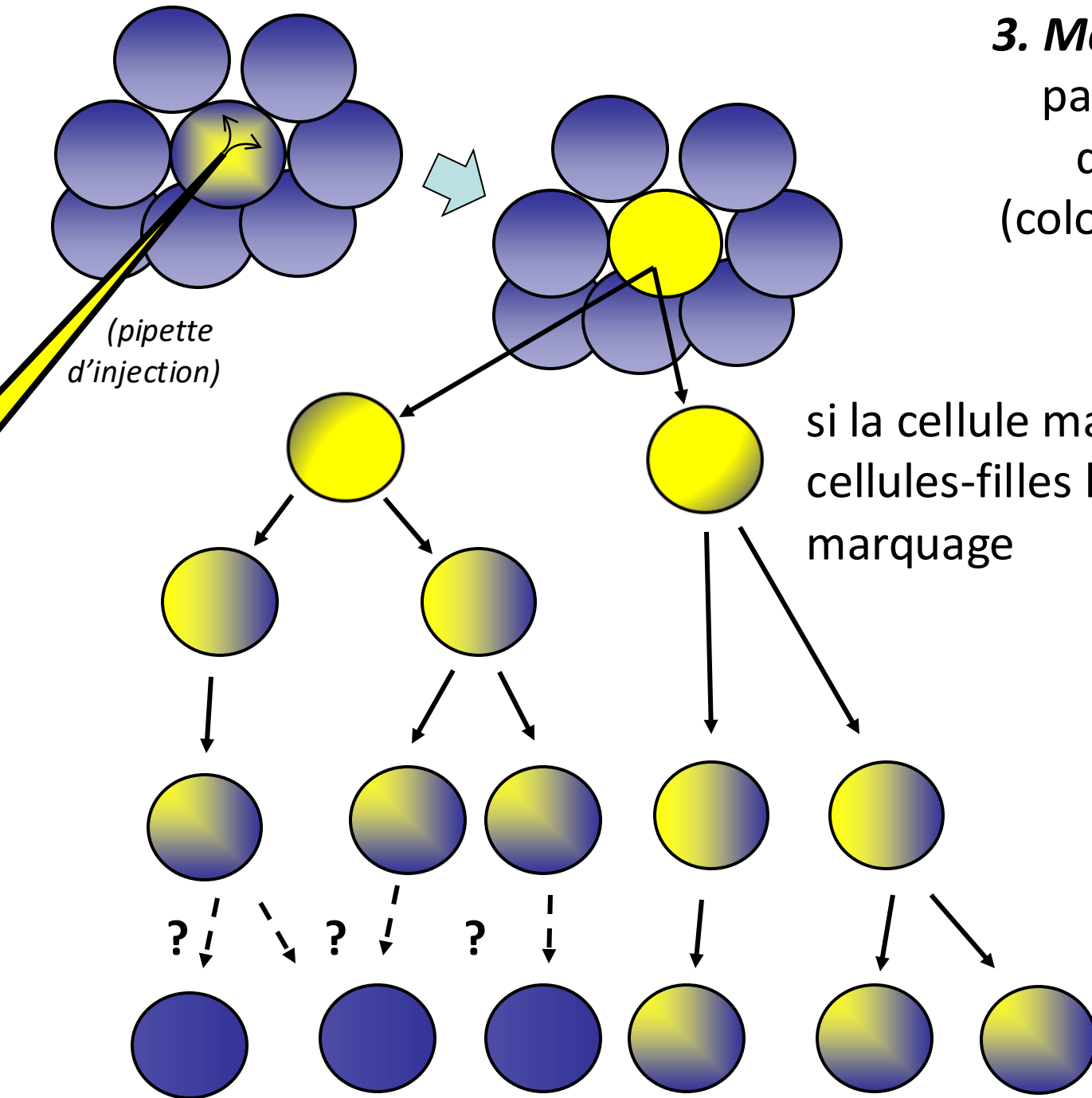
## 2. Ablation cellulaire

(avec une méthode mécanique ou génétique –souris transgéniques–)



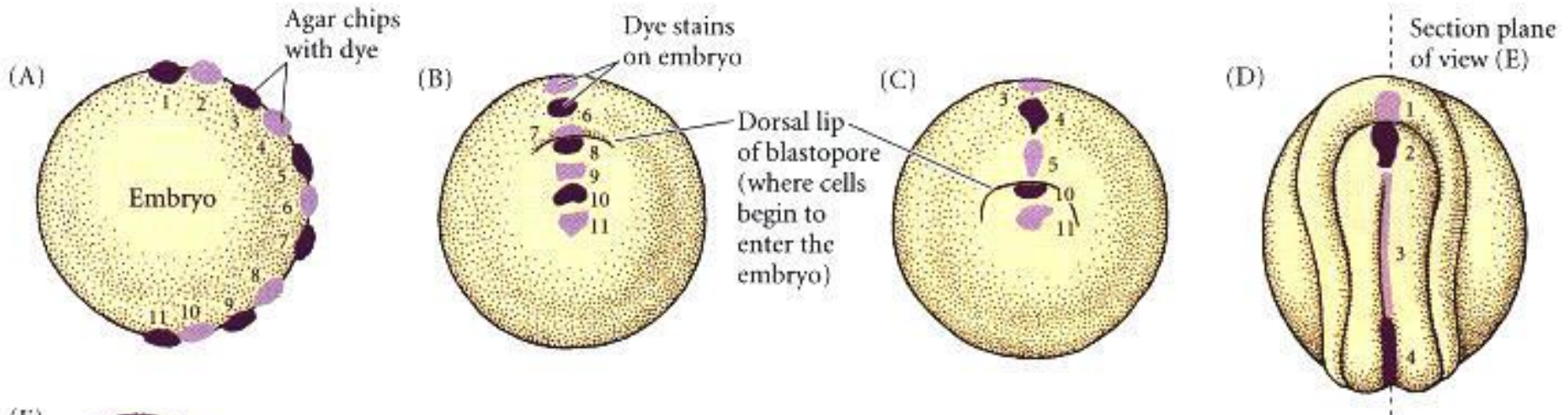
destruction d'un groupe de cellules dans un embryon  
d'amphibien au stade pré-gastrula :  
l'embryon remplace les cellules perdues !

### 3. Marquage cellulaire par microinjection d'un marqueur (colorants, enzymes...)

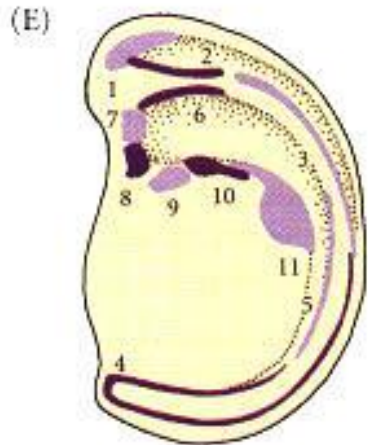


# Marquage cellulaire : établissement des *cartes présumptives*.

exemple 1) l'amphibien gastralant :

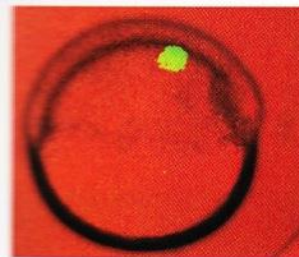


2) embryon de poisson zèbre :



5 cellules marquées...

...forment 2 régions de l'encéphale



(vue latérale)



(vue dorsale)

# Marquage cellulaire irréversible (génétique) : *souris transgéniques*

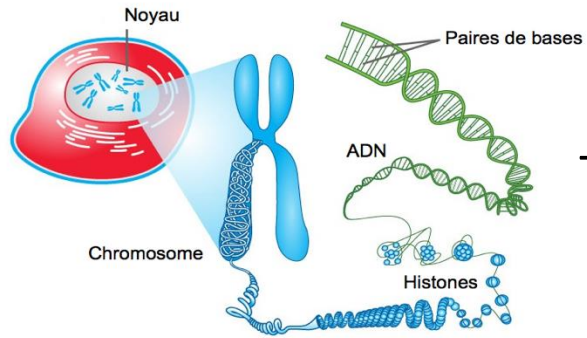
Un animal (ou une plante) *transgénique* est un être vivant génétiquement modifié, c.-à-d., dont le patrimoine génétique (génome) a été altéré expérimentalement par l'homme.

Un animal transgénique est un animal dont le génome est altéré par l'insertion, la délétion ou la mutation, d'un ou de plusieurs gènes (dits "transgènes").

Un transgène contient deux informations :

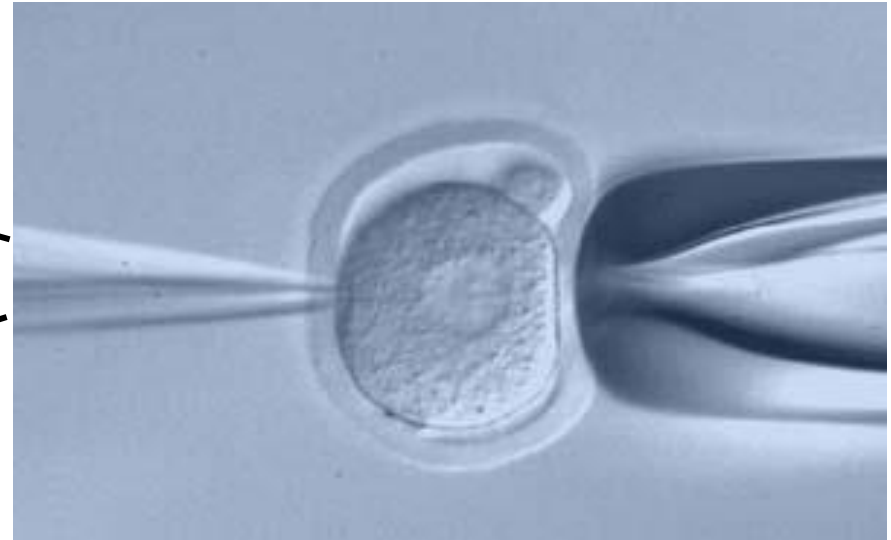
1. une séquence *codante* : **Que** faut-il exprimer ?
2. une séquence *régulatrice*, ou « promoteur » : **Où** faut-il l'exprimer ?

# Comment fait-on une *souris transgénique* ?

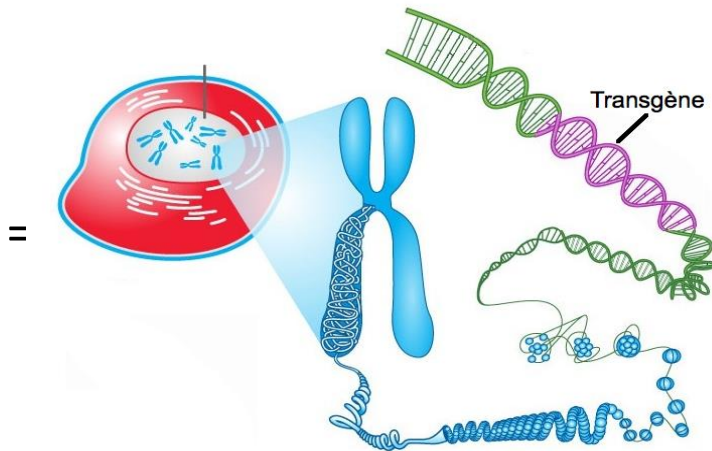


génom

+  
le transgène :  
séquence d'ADN  
supplémentaire



*injection dans l'ovule fécondé*



le transgène s'insère dans  
le génome de l'embryon

→ *implantation dans  
une mère porteuse*



*souris transgénique*

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

---

*Etude de l'origine et de la spécification des cellules, et leurs interactions, pour produire un embryon*

2 états différents pour une cellule :

indifférenciée (juvénile) ou différenciée (mature)

3 étapes (stades) *séquentielles* intermédiaires entre ces 2 états (« potentiel de différenciation cellulaire ») :

**1. Spécification**

**2. Détermination**

**3. Différenciation**

# le potentiel de différenciation cellulaire

cellule "juvénile",  
indifférenciée



cellule  
« souche »  
(*pluripotente*)

*spécification*



cellule  
« progénitrice »  
(souvent appelée aussi  
« cellule souche », par extension)  
(*multipotente*)

*détermination*



cellule  
« précurseur »  
(*unipotente*)

*différenciation*



cellule "mature",  
spécialisée

cellule  
« différenciée »

## cellule pluripotente

(*masse cellulaire interne, ES, iPS*),  
peut donner tous les tissus  
de l'organisme (ecto-, méso- et endoderme)

## cellule multipotente

(*cellules souches « adultes »*),  
peut donner tous les types cellulaires  
d'un tissu (p. ex. : cellules souches du sang)

## cellule unipotente

le potentiel de différenciation  
est restreint : elle ne peut donner qu'un  
seul type cellulaire mature

## **Spécification :**

La cellule non différenciée, c.-à-d. pluripotente, est *instruite*, mais de façon *réversible*

(peut se différencier de manière autonome dans un milieu approprié)

## **Détermination (“commitment”) :**

La cellule est instruite de façon *irréversible*

(peut se différencier de manière autonome, même dans un milieu inapproprié).

Le destin cellulaire est maintenant fixé, même en absence de signes extérieurs (la cellule est « engagée »)

# selon la nature des signaux contrôlant la spécification / différenciation cellulaire : deux modes de *développement des embryons*

## Développement de type '*mosaïque*'

### 1) Spécification cellulaire *autonome*

(*invertébrés* ; information maternelle, c.-à-d. *intrinsèque* : destins cellulaires invariants) la spécification et la détermination des premières cellules a lieu très tôt, c'est pourquoi ces cellules ont un comportement « autonome »

## Développement de type '*régulatif*'

### 2) Spécification cellulaire *conditionnelle*

(*vertébrés* ; selon interactions cellulaires, c.-à-d. *extrinsèque* : destins cellulaires variables)

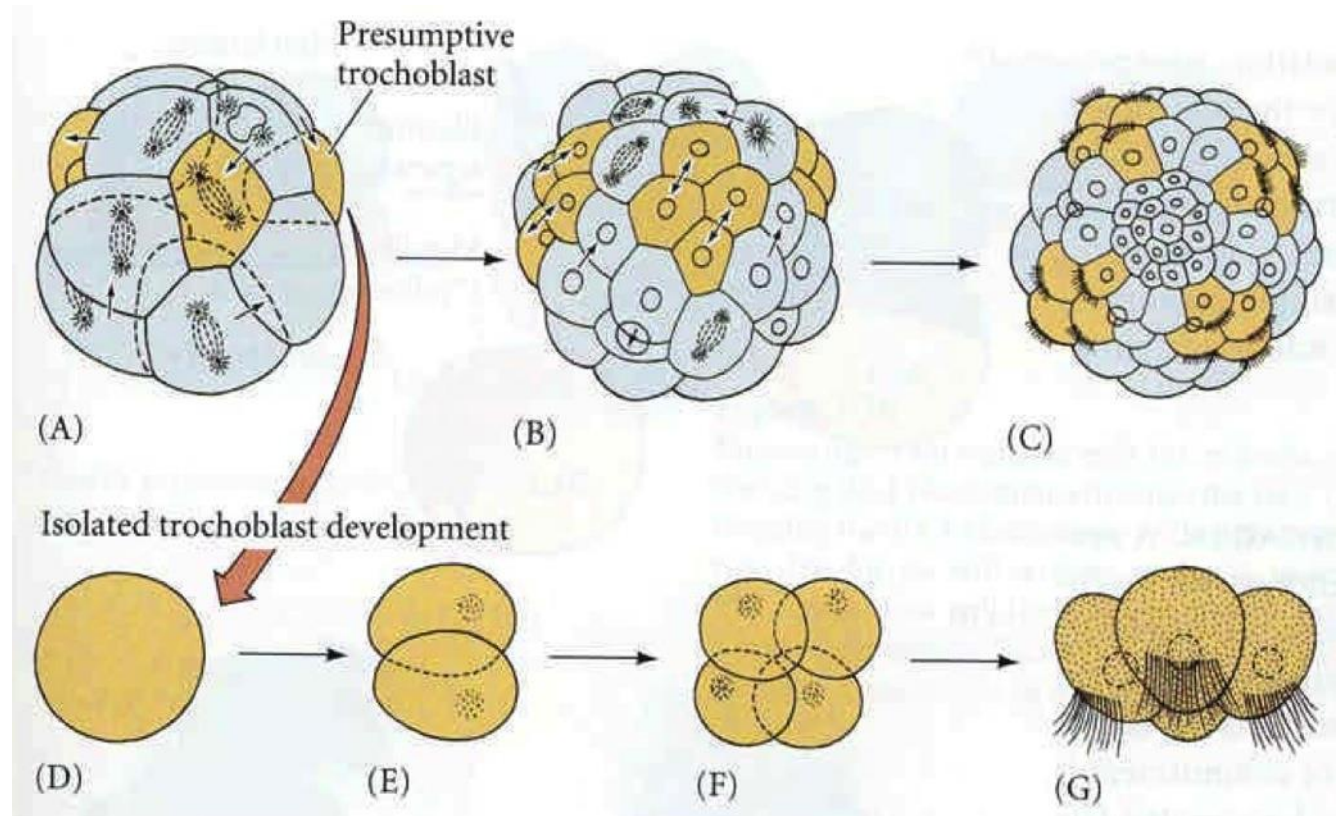
### 3) Spécification *syncytiale* (*insectes*)

Un sous-type de spécification conditionnelle

# Développement *mosaïque* (à spécification *autonome*) : l'exemple des cellules ciliées chez l'embryon de patelle (mollusque)

Expérience de  
*séparation* :

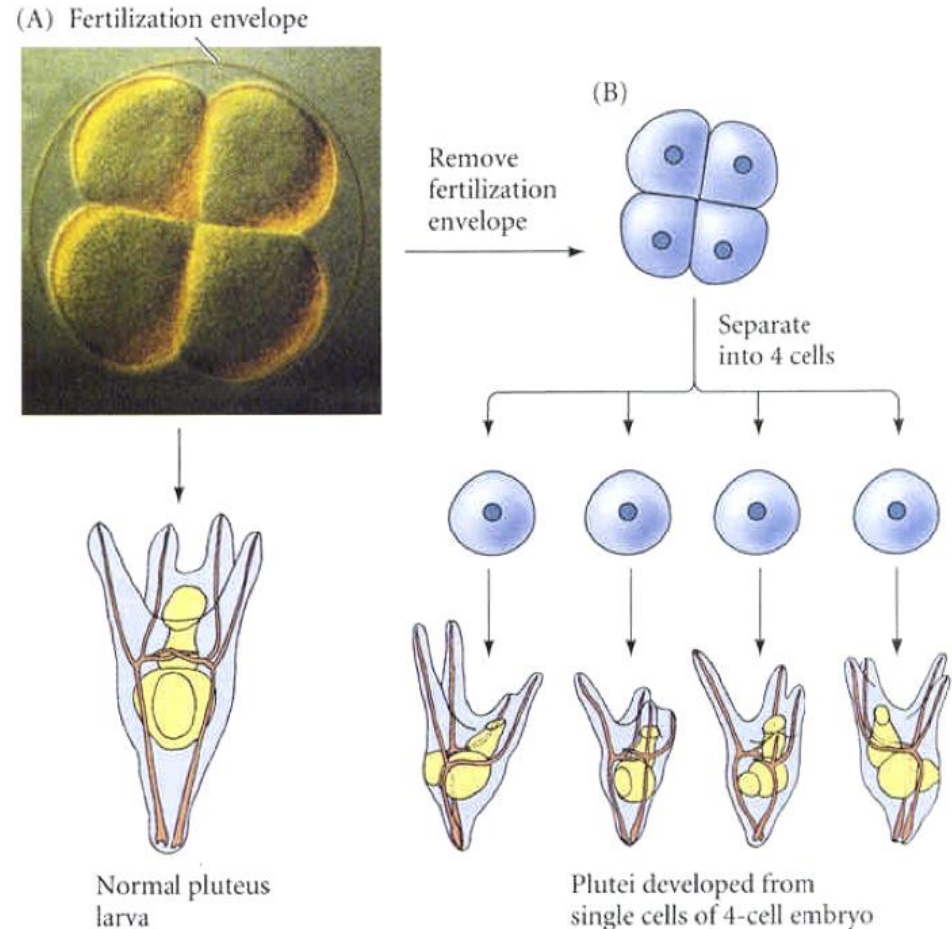
les blastomères isolés  
poursuivent un  
développement normal



# Développement *régulatif* chez l'oursin (échinoderme) (à spécification *conditionnelle*)

Expérience de  
*séparation* :

les blastomères *isolés* refont  
des larves entières  
reconnaissables  
(sont "totipotents")



Spécification *conditionnelle* chez l'amphibien :

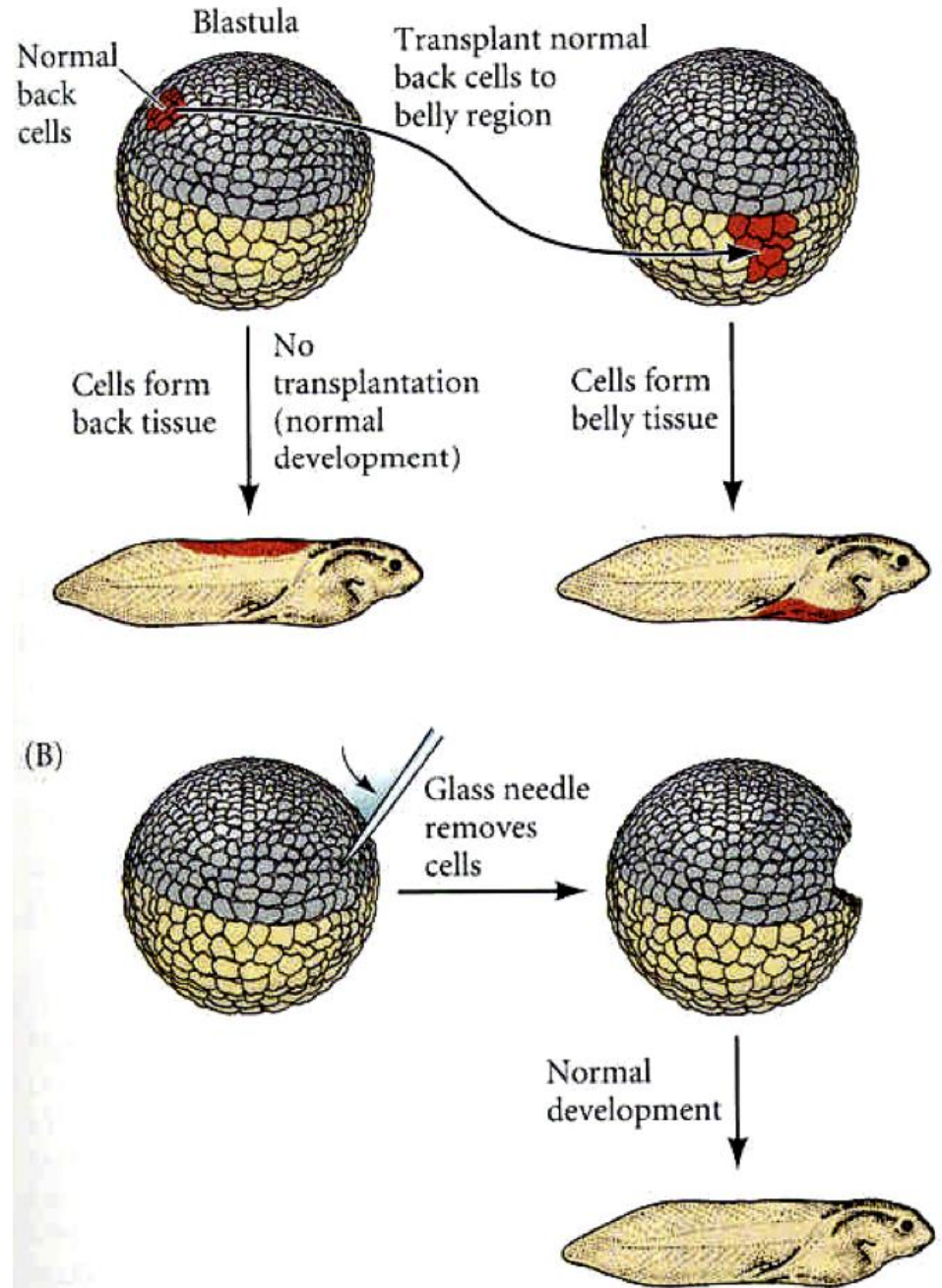
la destinée des cellules est *déterminée* par « l'environnement ».

•Expérience de *transplantation* :

les cellules transférées acquièrent une *nouvelle identité*.

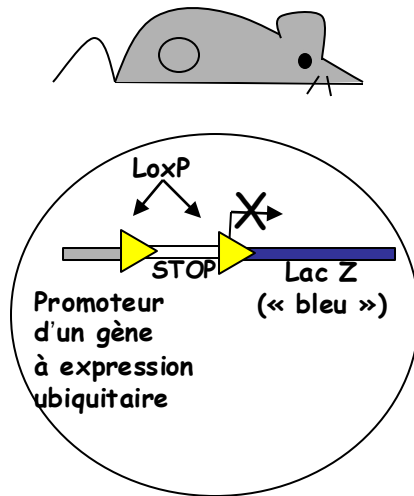
•Expérience d'*ablation* :

l'embryon *remplace* les cellules perdues.

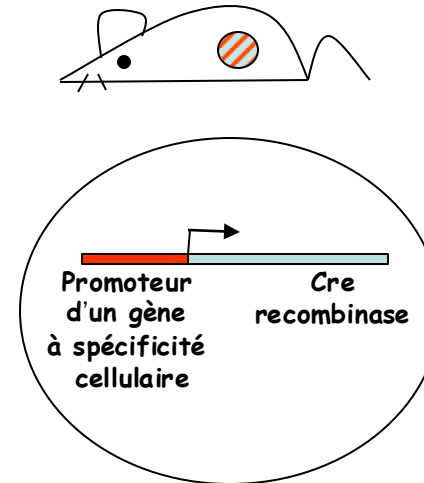


# Marquage irréversible (génétique) : souris “doublement” transgéniques

Souris avec transgène “*rapporteur*”  
(inactif)



Souris avec transgène “*marqueur*”  
(activateur du rapporteur)



X



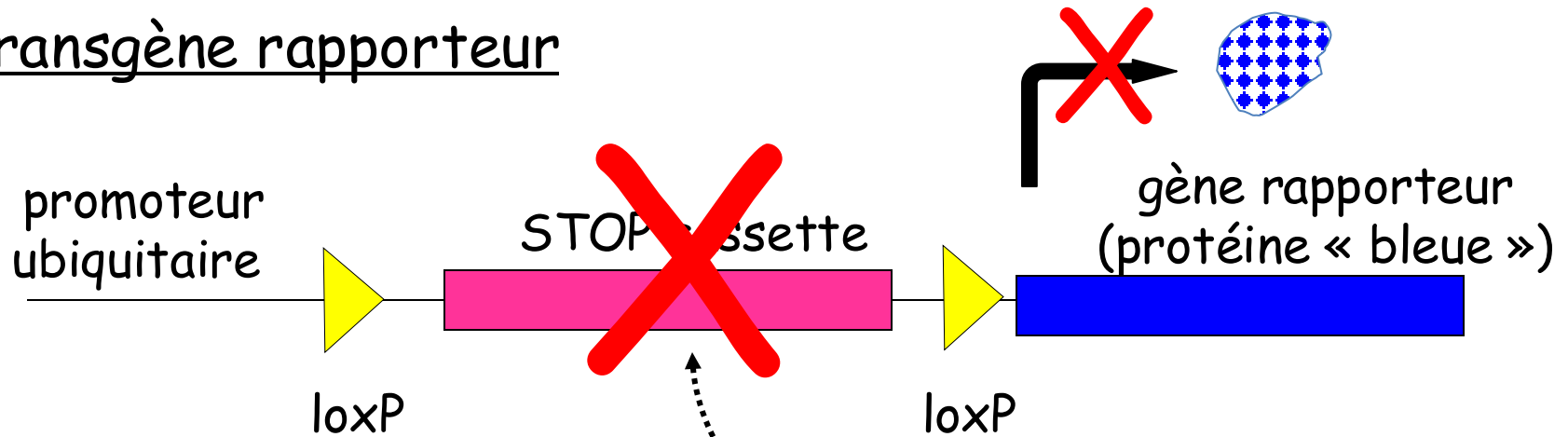
Souris doublement transgénique

Un transgène contient deux informations :

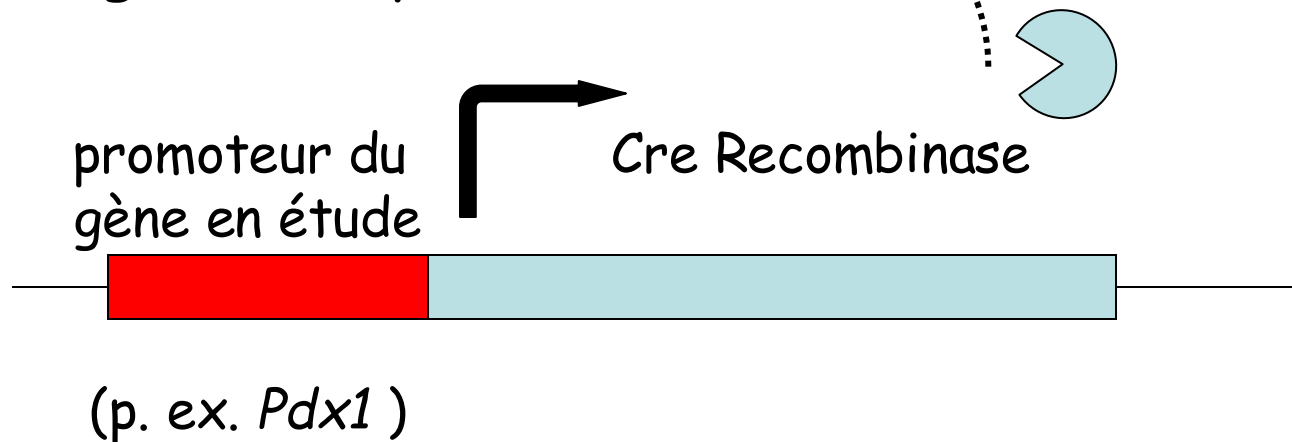
1. une séquence *codante* : **Que** faut-il exprimer ?
2. une séquence *régulatrice*, ou « promoteur » : **Où** faut-il l'exprimer ?

# Analyse des lignages cellulaires

## transgène rapporteur

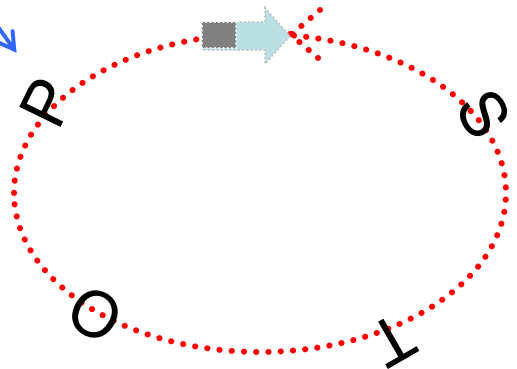
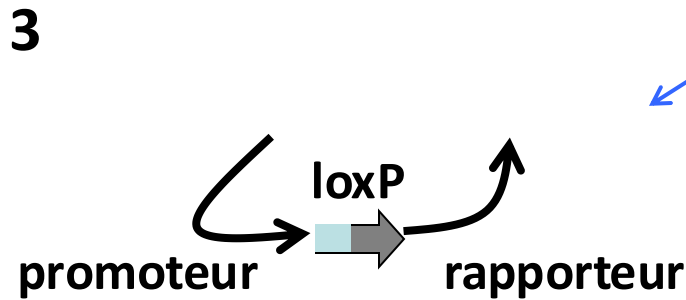
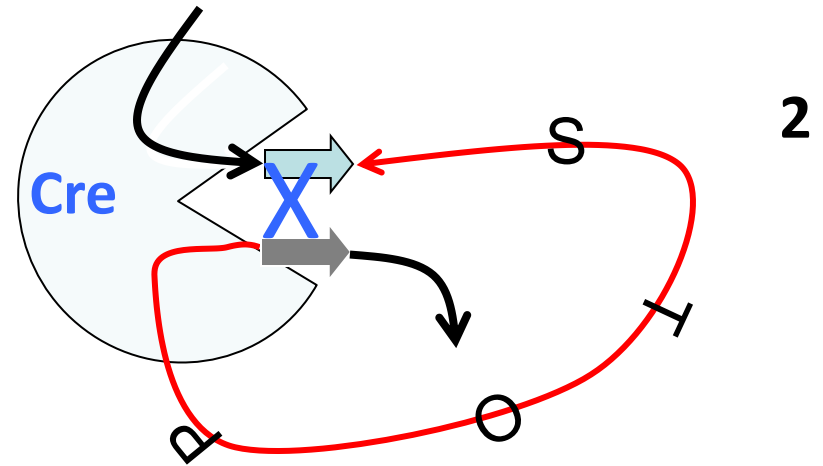
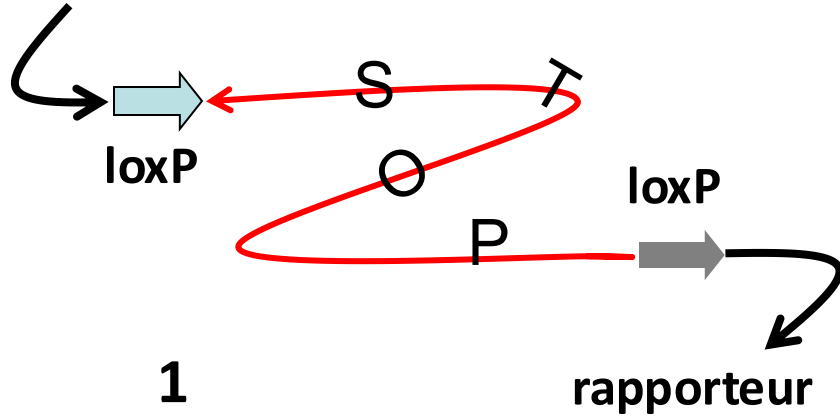


## transgène marqueur



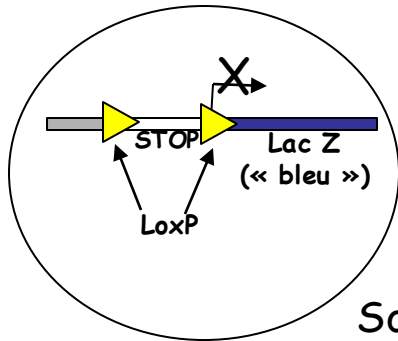
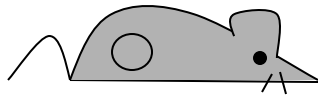
# recombinaison aux séquences "loxP", médiée par la récombinase Cre

promoteur ubiq.

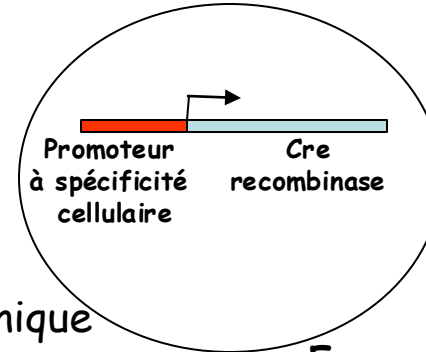
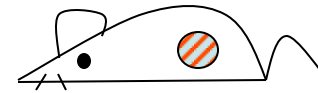


# Marquage irréversible (génétique): souris transgéniques

Souris avec transgène rapporteur (inactif)



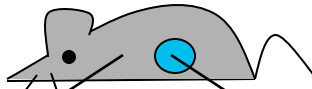
Souris avec transgène marqueur (activateur du rapporteur)



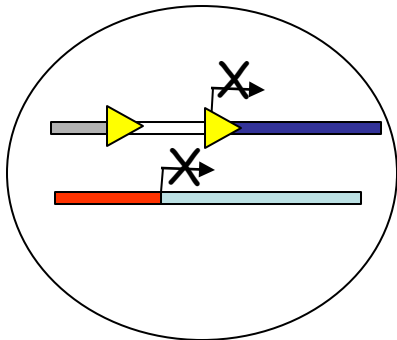
X



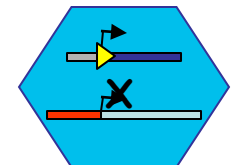
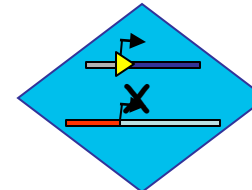
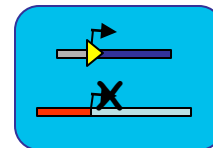
Souris doublement transgénique



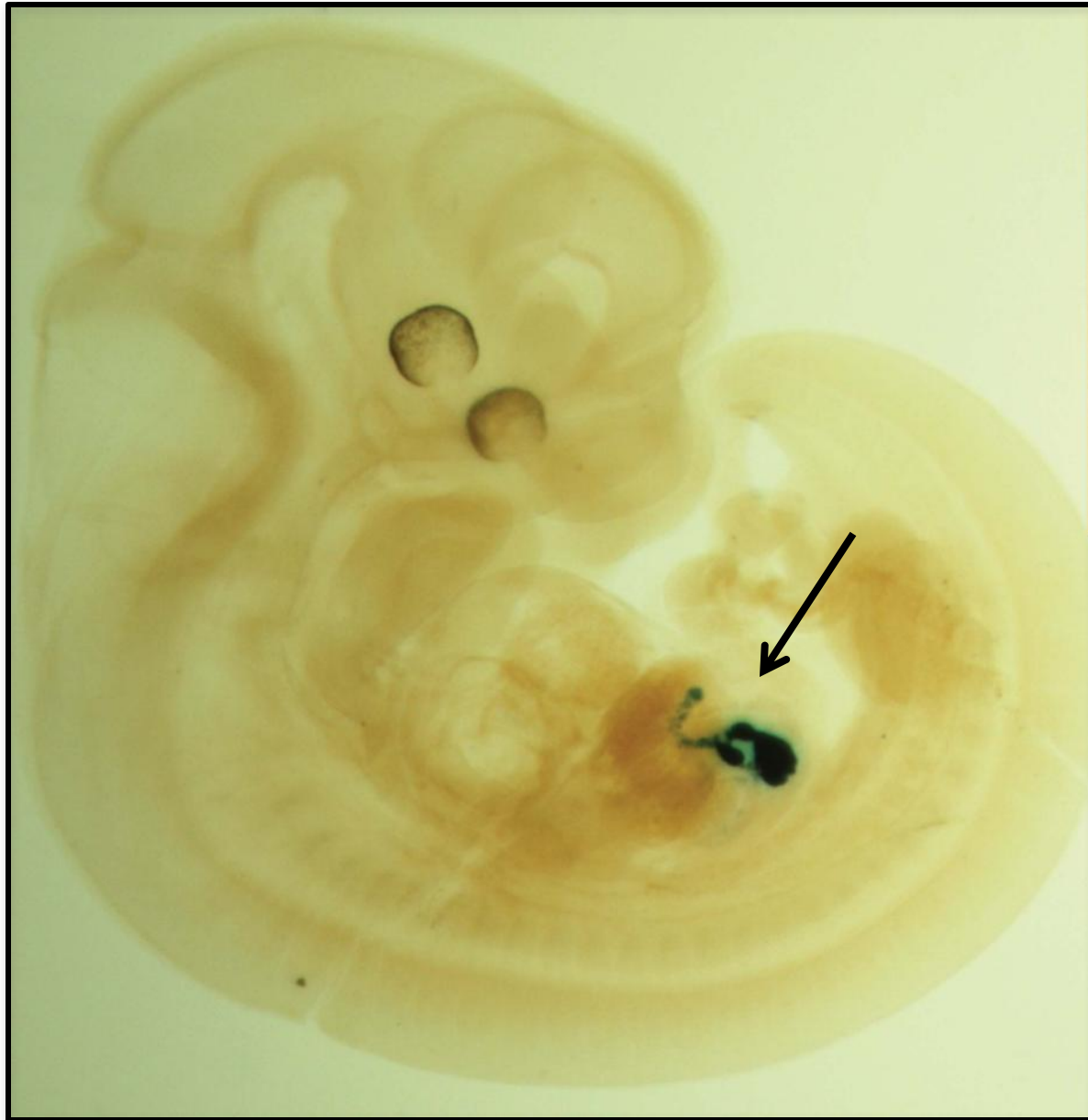
Expression de Cre (transitoire ou non) dans cellule progénitrice: activation du rapporteur



les cellules filles différenciées sont marquées



Souris doublement transgénique: *R26R*; *Pdx1-Cre*



Le gène *Pdx1* est actif  
dans les cellules  
précurseurs  
du pancréas

(P. Herrera)

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules

---

### 1) Spécification *conditionnelle* (= *dév. de type régulateur*)

Contacts entre cellules, passage d'information:

- ENDOCRINE -signaux (hormones) produits par des cellules endocrines sont versés dans le sang, et atteignent tout le corps.
- PARACRINE –signaux affectent les cellules voisines. Notion de GRADIENT de concentration (ex. neurotransmetteurs).
- JUXTACRINE -signaux transmis par contact direct entre cellules adjacentes, via des protéines ou autres molécules des membranes. Ceci affecte les cellules émettrices aussi bien que les receveuses du signal.
- AUTOCRINE -signaux affectent les cellules émettrices ou des cellules du même type.

# Voies de signalisation cellulaire...

- FGF signaling pathway
- Hedgehog signaling pathway
- TGF beta signaling pathway
- Wnt /  $\beta$ -catenin signaling pathway
- EGF signaling pathway
- insulin signaling pathway
- MAPK signaling pathway
- JAK-STAT signaling pathway
- Notch signaling pathway
- TNF signaling pathway

...

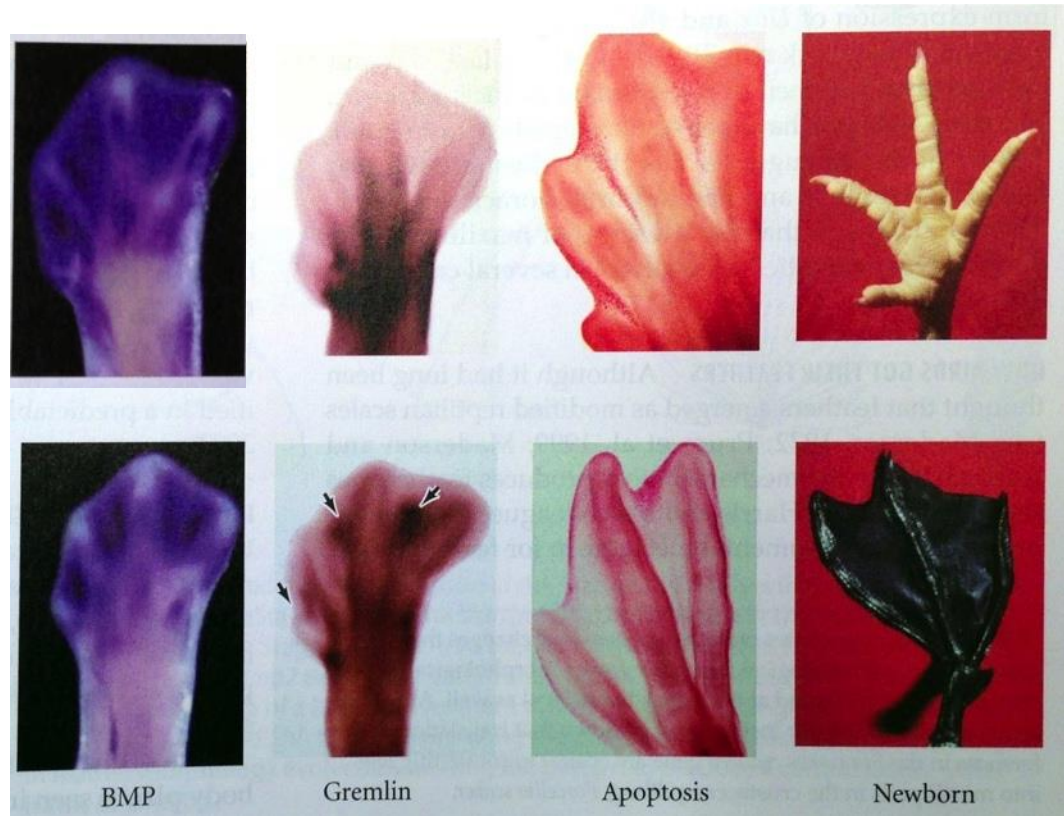
## ...qui affectent la survie / destinée d'une cellule à un moment donné

- Régulation de l'expression génique (différenciation cellulaire)
- Changement du cytosquelette; des interactions avec la matrice extracellulaire  
(forme cellulaire, capacité de migration : "EMT")
- Division cellulaire (prolifération) vs. mort cellulaire programmée (apoptose)

# La mort cellulaire programmée est requise pour le développement des doigts

la protéine BMP4 induit l'apoptose des cellules placées entre les rayons digitaux

la protéine "Gremlin" est un inhibiteur de BMP4: inhibe l'apoptose des cellules placées entre les rayons digitaux



poulet

canard

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules

---

### 2) Spécification *conditionnelle* (= *dév. de type régulateur*)

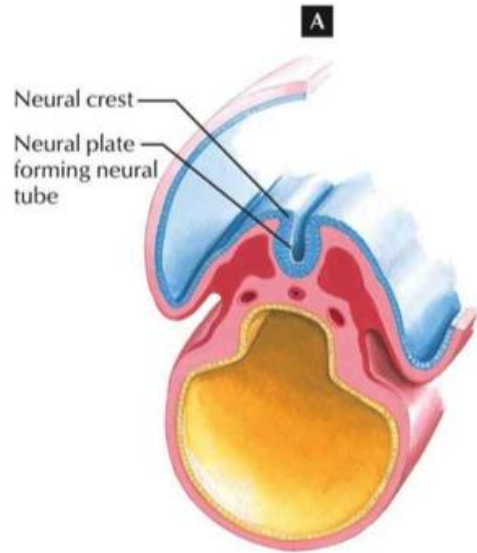
Contacts entre cellules, passage d'informations :

- Induction (*permissive* ou *instructive*)

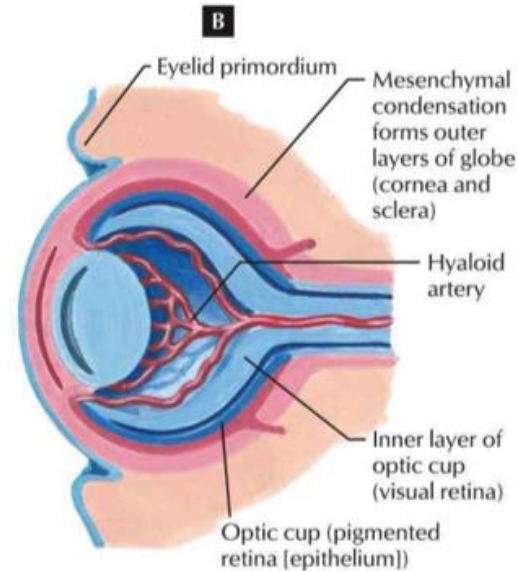
- Inhibition

Interactions entre cellules adjacentes pour se stimuler, ou au contraire se restreindre, mutuellement le potentiel de différenciation

**A. Neurulation.** The classic and perhaps most-studied example of induction is the formation of the neural tube, where the surface ectoderm (neural plate) is induced by the notochord and paraxial columns.

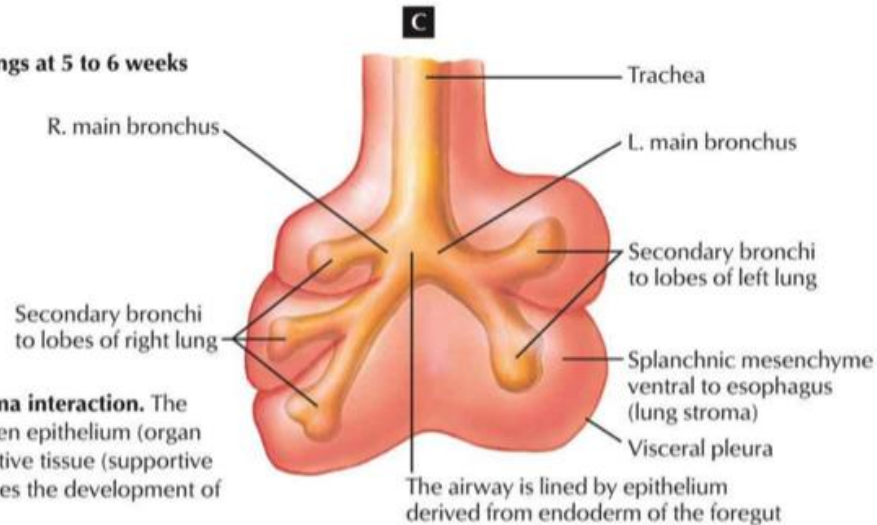


**B. Complex induction: eye development.** The eye requires at least eight inductive interactions, most of which are specific and require the participation of both tissues in a particular role.



## Induction

**Bronchi and lungs at 5 to 6 weeks**



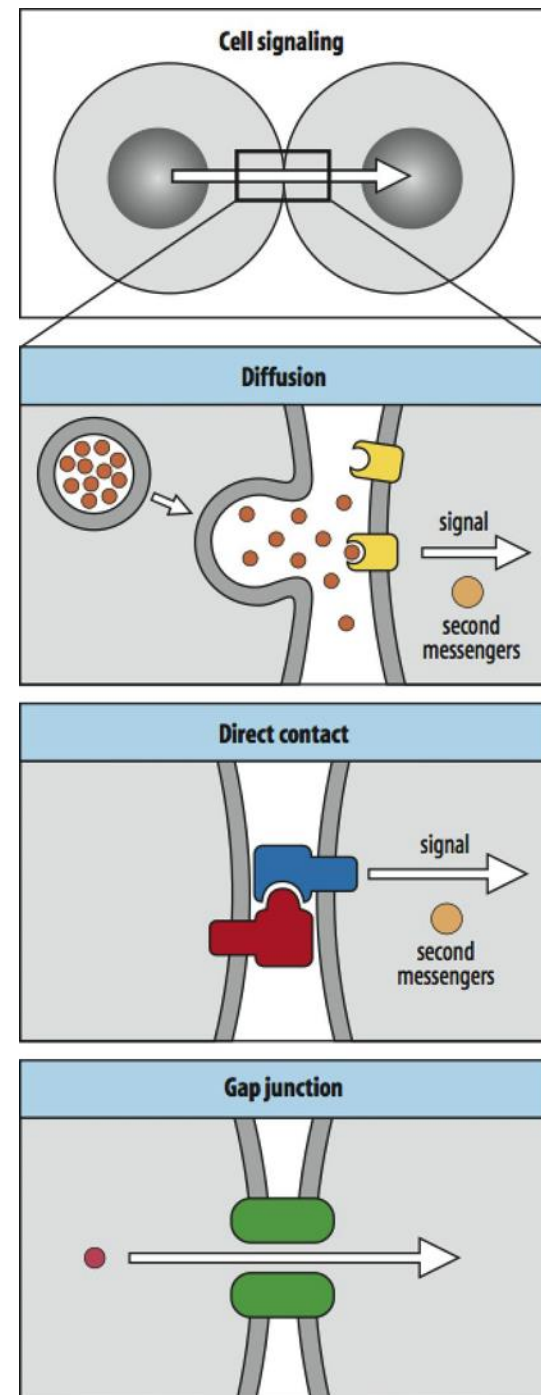
**C. Parenchyma and stroma interaction.** The inductive interplay between epithelium (organ parenchyma) and connective tissue (supportive organ stroma) characterizes the development of most organs.

*F. Netter M.D.*  
**JOHN A. CRAIG**  
*C. Machado*

## Induction (ou *inhibition*) :

une cellule ou un groupe de cellules influence le développement d'autre cellule ou groupe de cellules.

- Diffusion
- Contact direct
- Jonctions de type "gap"



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

---

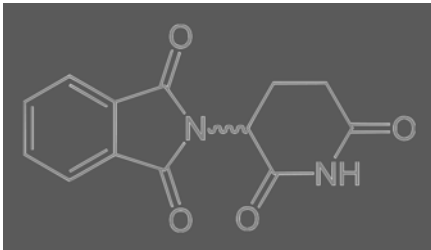
### **INDUCTION ET COMPETENCE**

***INDUCTION (ou inhibition)***: Processus par lequel un groupe de cellules peut influencer le comportement d'un autre groupe de cellules adjacent.

***Deux composantes***: d'une part le tissu qui induit (*inducteur* ou *inhibiteur*) et d'autre part le tissu qui répond (*receveur*).

# développement des membres

## thalidomide



*(agent tératogène):*

inhibition de l'induction des  
membres.

*“phocomélie”*



## 2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules

---

### INDUCTION et COMPETENCE

*Interactions instructive et permissive.*

Les inductions entre tissus peuvent être de deux natures:

- *instructive* (passage d'une information qui va déclencher un mécanisme) ou
- *permissive* (passage d'une information qui va permettre à un état intrinsèque de se réaliser, c.-à-d., l'acquisition d'une *compétence*).

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules

---

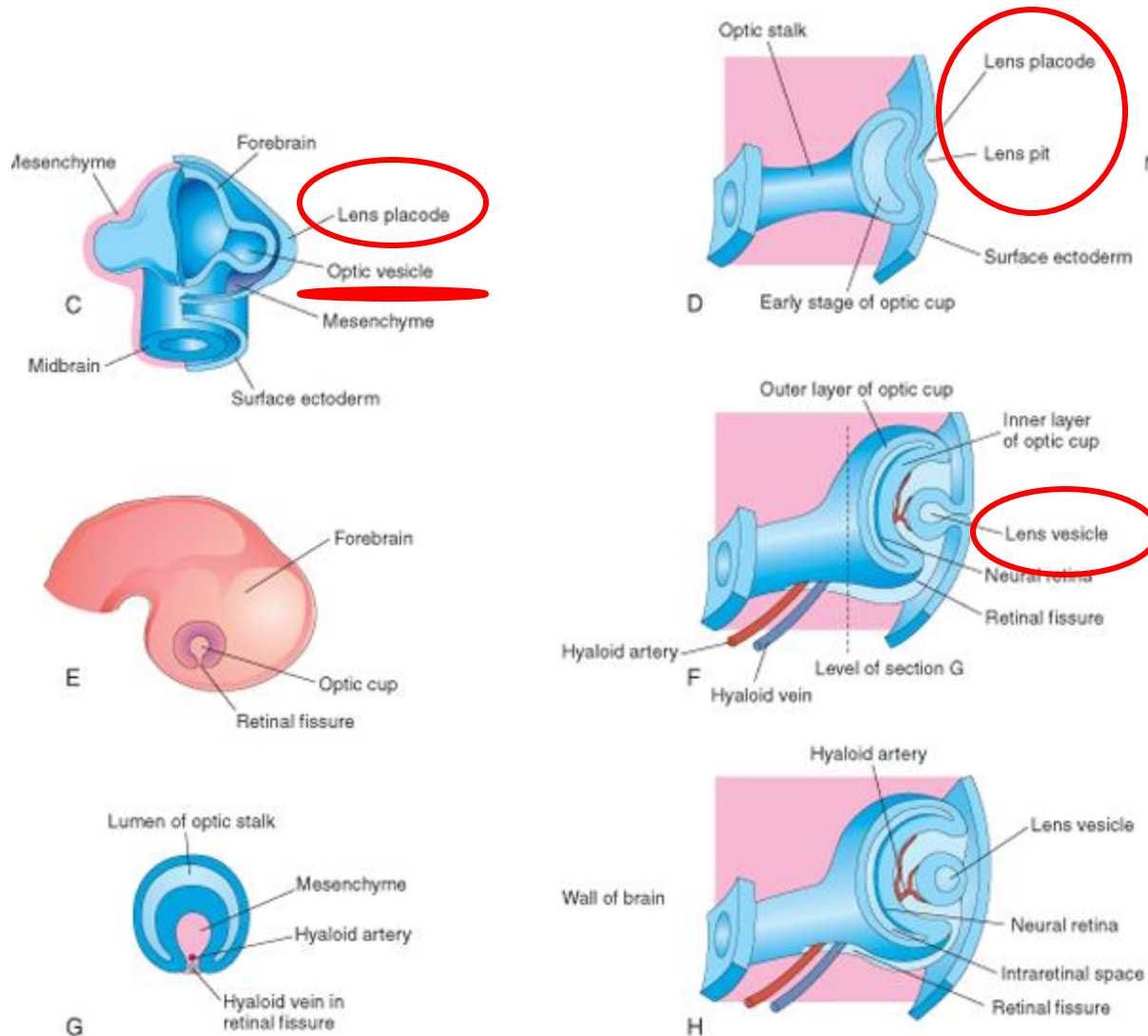
### INDUCTION ET COMPETENCE

**Deux composantes:** d'une part le tissu qui induit (*inducteur*) d'autre part le tissu qui répond (*receveur*).

**COMPÉTENCE:** propriété d'un tissu particulier à recevoir un signal inductif. Il s'agit d'un phénomène actif de la part du tissu receveur.

*Exemple: Induction de la lentille (cristallin) par la vésicule optique pendant le développement de l'œil.*

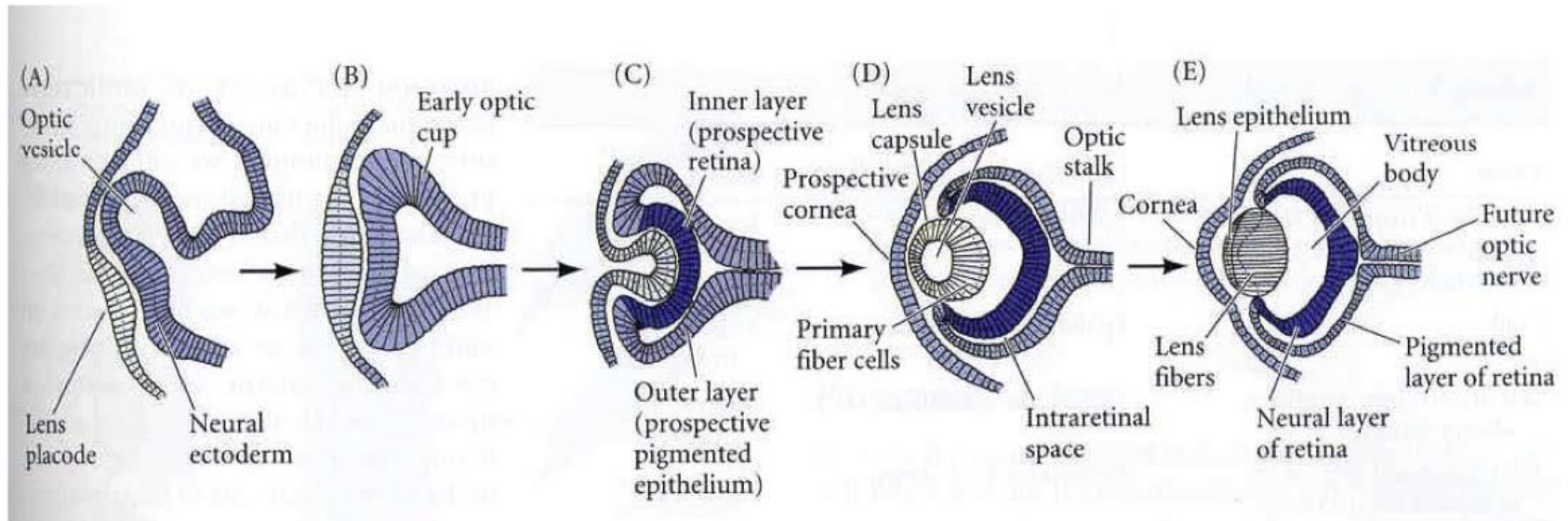
# Induction du cristallin et de la rétine



= *cristallin*

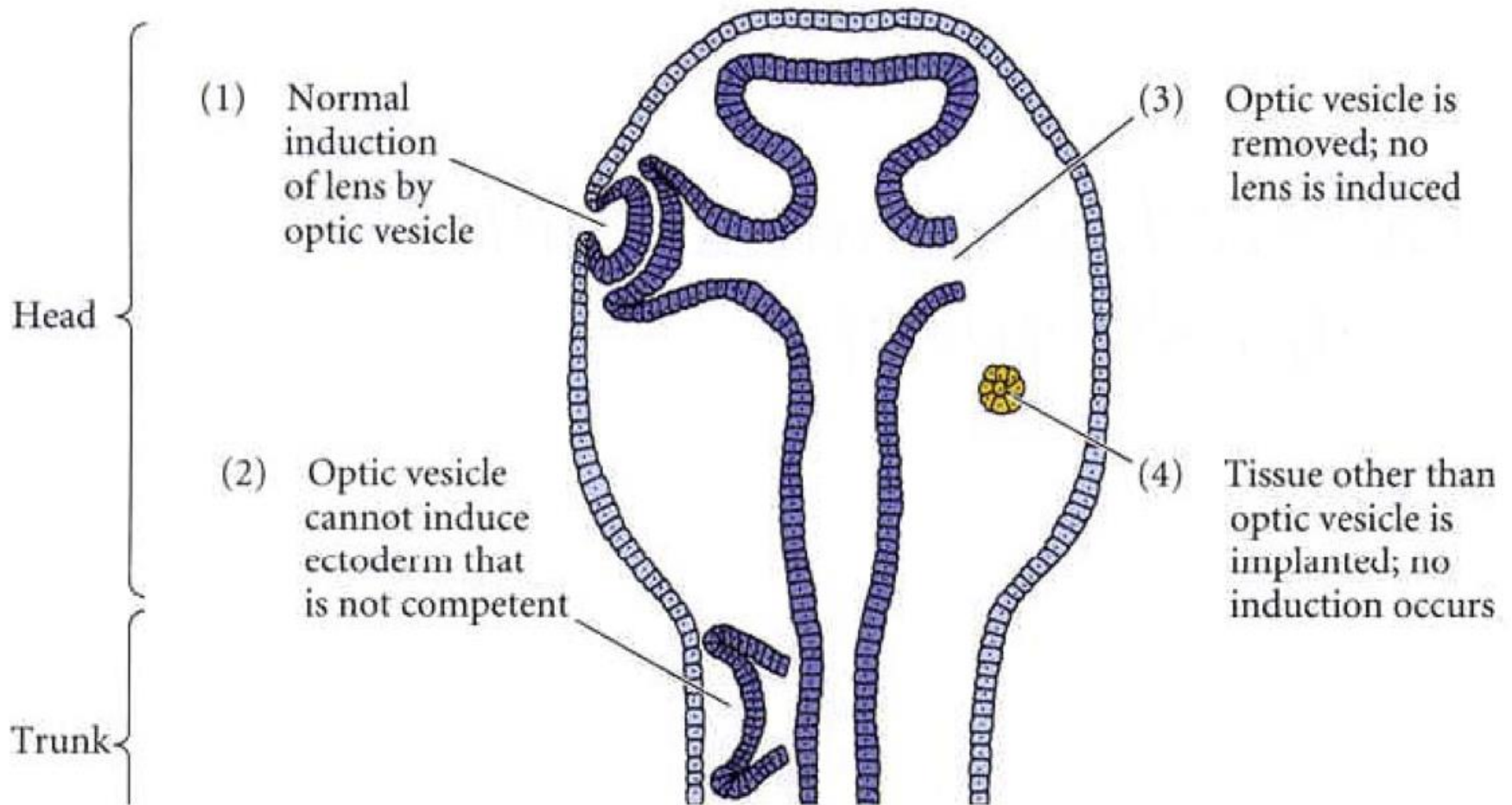
*Inductions réciproques* : Le mécanisme d'induction est souvent réciproque, le tissu induit devenant lui-même inducteur

Inductions réciproques: lentille-rétine / lentille-cornée



Une fois induite, la lentille devient inductrice à son tour : de la rétine, et de la cornée

# Induction du neuroectoderme; compétence de l'ectoderme



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

---

En cas de problème de morphogenèse, il est souvent difficile de savoir de quel côté se trouve le défaut (inducteur ou receveur?), car le résultat sera identique.

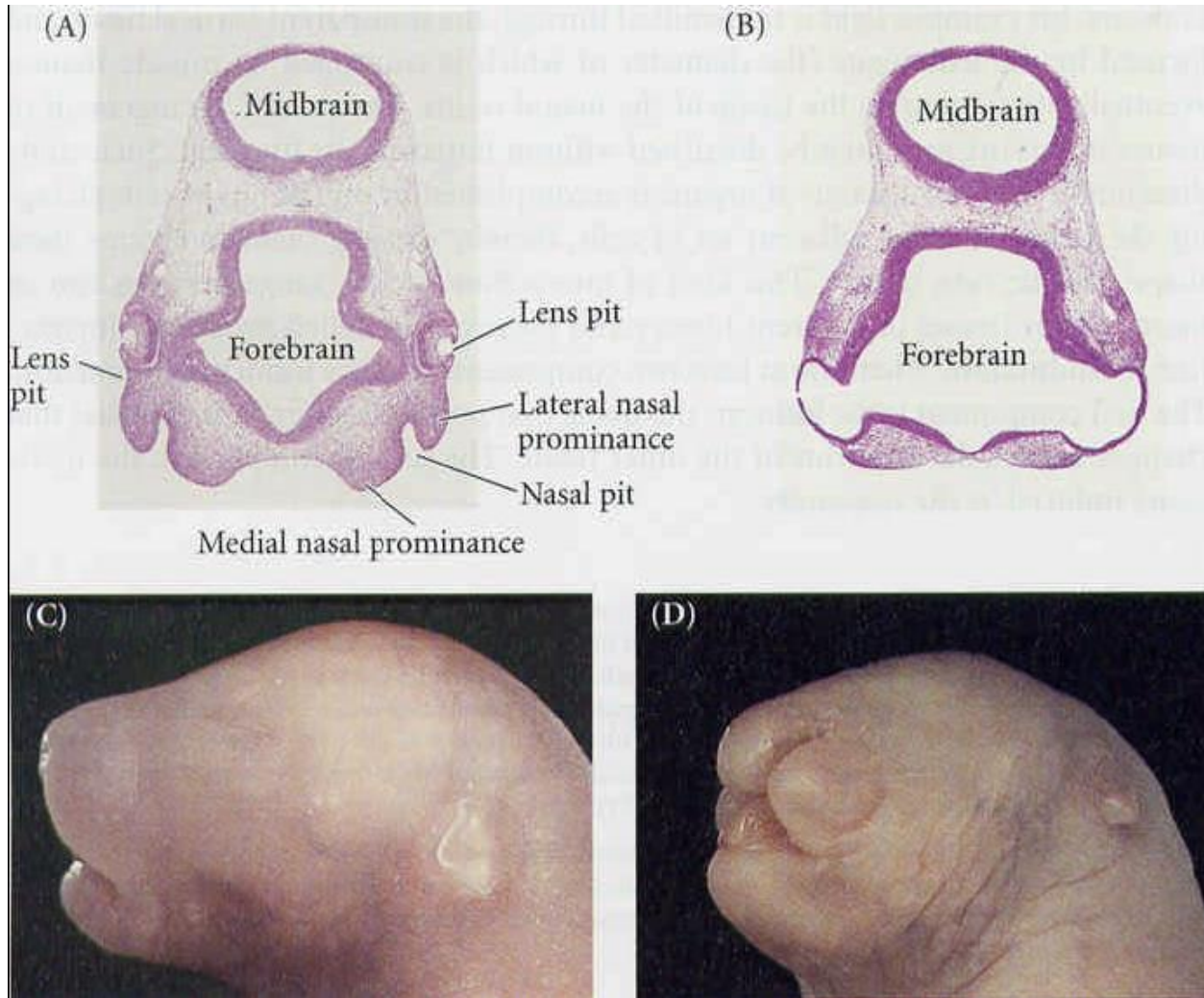
### **INDUCTION ET COMPETENCE**

*Exemple:* le gène *Pax6* et l'induction de l'œil. En absence de *Pax6*, l'œil ne se forme pas:

Facteur d'induction ou de compétence?

# Le gène *Pax6*; inducteur ou facteur de compétence?

Les souris mutées dans le gène *Pax6* n'induisent pas d'œil



Le gène *Pax6*: inducteur ou facteur de compétence?

*Expérience*: Reconstruction de l'induction *in vitro*, en combinant de l'ectoderme compétent avec une vésicule optique (inductrice)

---

<i>Vésicule optique</i>	<i>Ectoderme</i>	Induction de la placode (lentille)
Type sauvage	Type sauvage	OUI
<i>Pax6</i> <sup>-/-</sup>	<i>Pax6</i> <sup>-/-</sup>	NON
Type sauvage	<i>Pax6</i> <sup>-/-</sup>	NON
<i>Pax6</i> <sup>-/-</sup>	Type sauvage	OUI

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules

---

### INDUCTION ET COMPETENCE

*Conclusion:*

le gène *Pax6* code pour une protéine nécessaire à la ***compétence de l'ectoderme*** de surface pour répondre à l'induction de la vésicule optique.

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules

---

### 3) Spécification *conditionnelle*

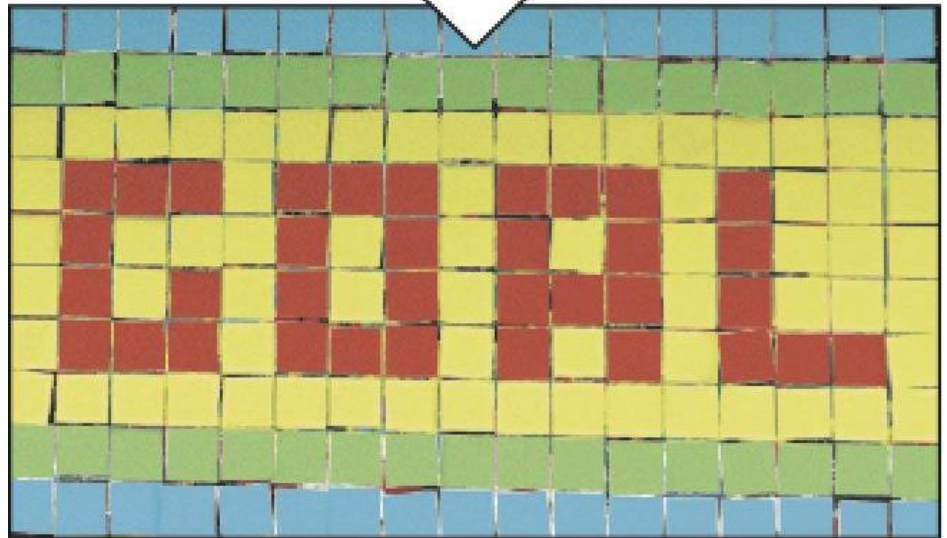
Existence de *GRADIENTS morphogénétiques*  
(par DIFFUSION d'une molécule soluble)

- Information de position
- Coordonnées spatiales

## Le concept d'information « de position »

Cette information produit des modes très complexes de comportement cellulaire, et génère des patterns de morphogenèse.

Il y a des *champs embryonnaires*, et l'information positionnelle spécifie quels gènes sont exprimés par les cellules que s'y trouvent.



# ***Principes de la biologie du développement : perspective historique***

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

---

### **Concept de *champ morphogénétique***

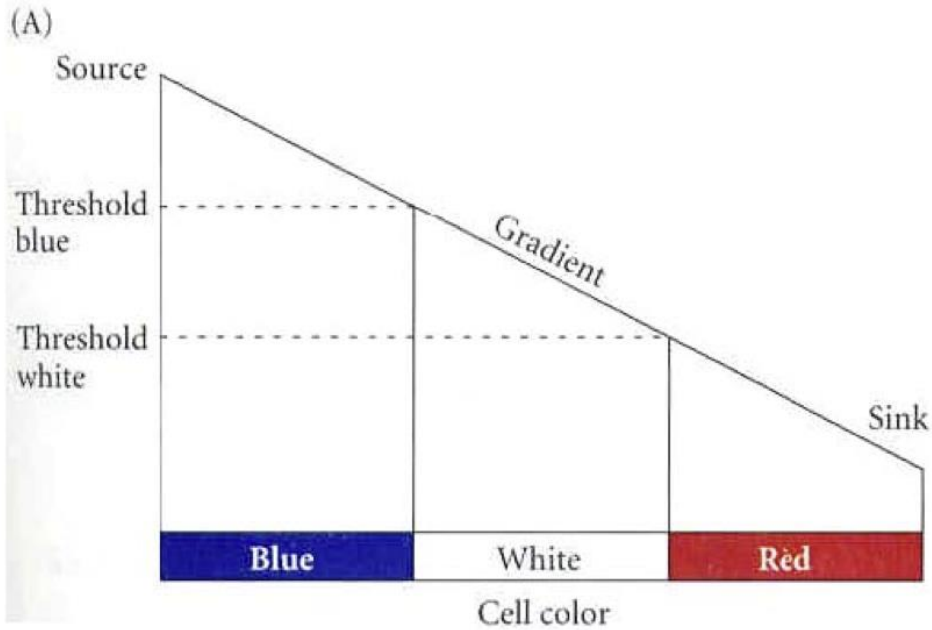
Groupe de cellules dont la position et le destin sont fixés par le même jeu d'informations, de signaux.

Donc, le champ lui-même a un destin  
(rappel: « *carte présomptive* »).

Cependant, les cellules à l'intérieur de ce champ ne sont pas nécessairement fixées.

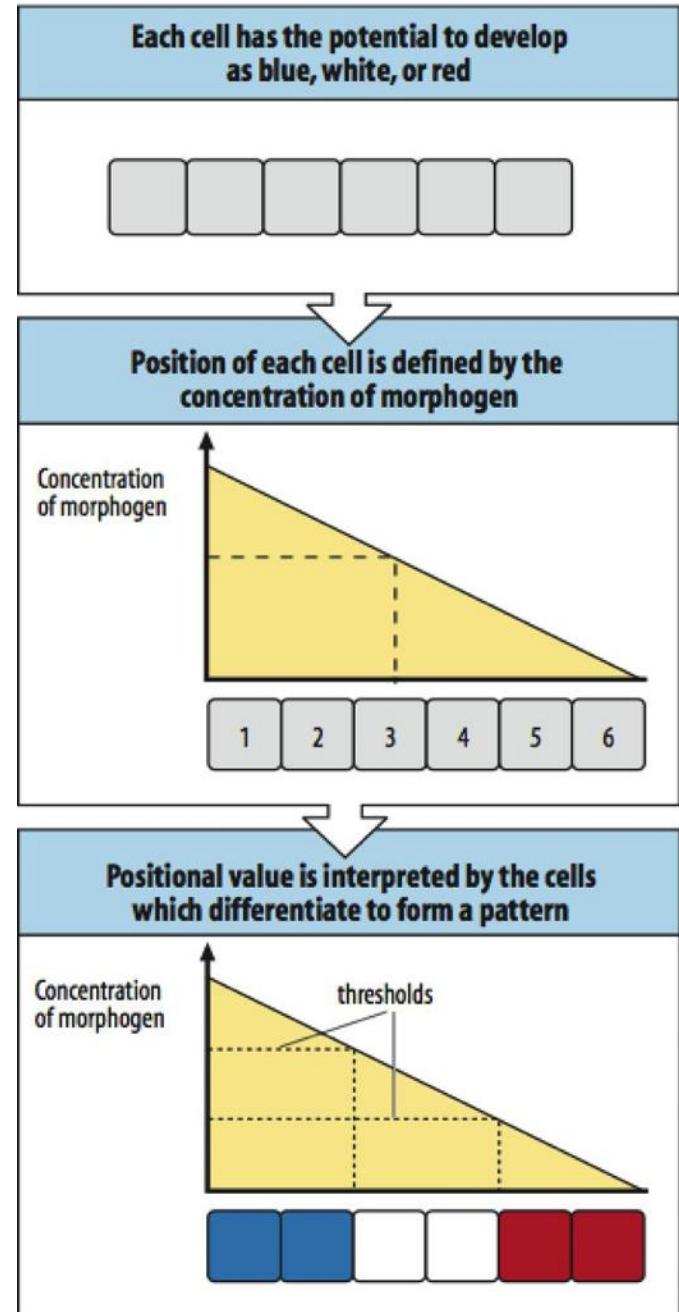
(*'écosystème cellulaire'* exemple: formation des *membres*)

# La notion de *gradient* (concentration décroissante d'un morphogène) et le modèle 'du drapeau français'



Système de coordonnées spatiales:

les cellules ont une place dans un espace cartésien



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

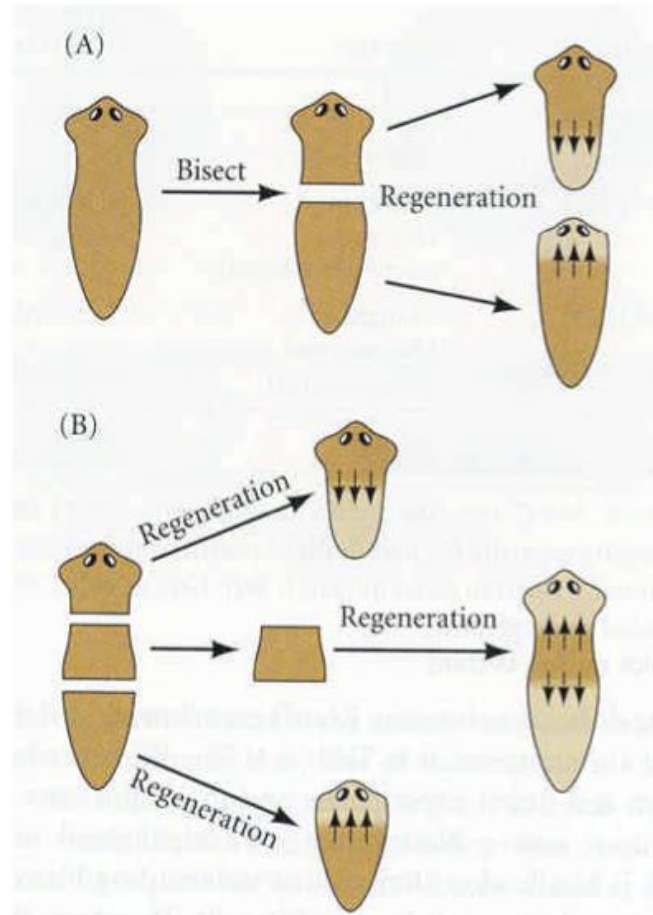
---

### **3) Spécification *conditionnelle***

*Gradients morphogénétiques :*

régénération chez les planaires

# Gradients chez la planaire (ver plat; plathelminthes) en régénération



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

---

### **3) Spécification *conditionnelle***

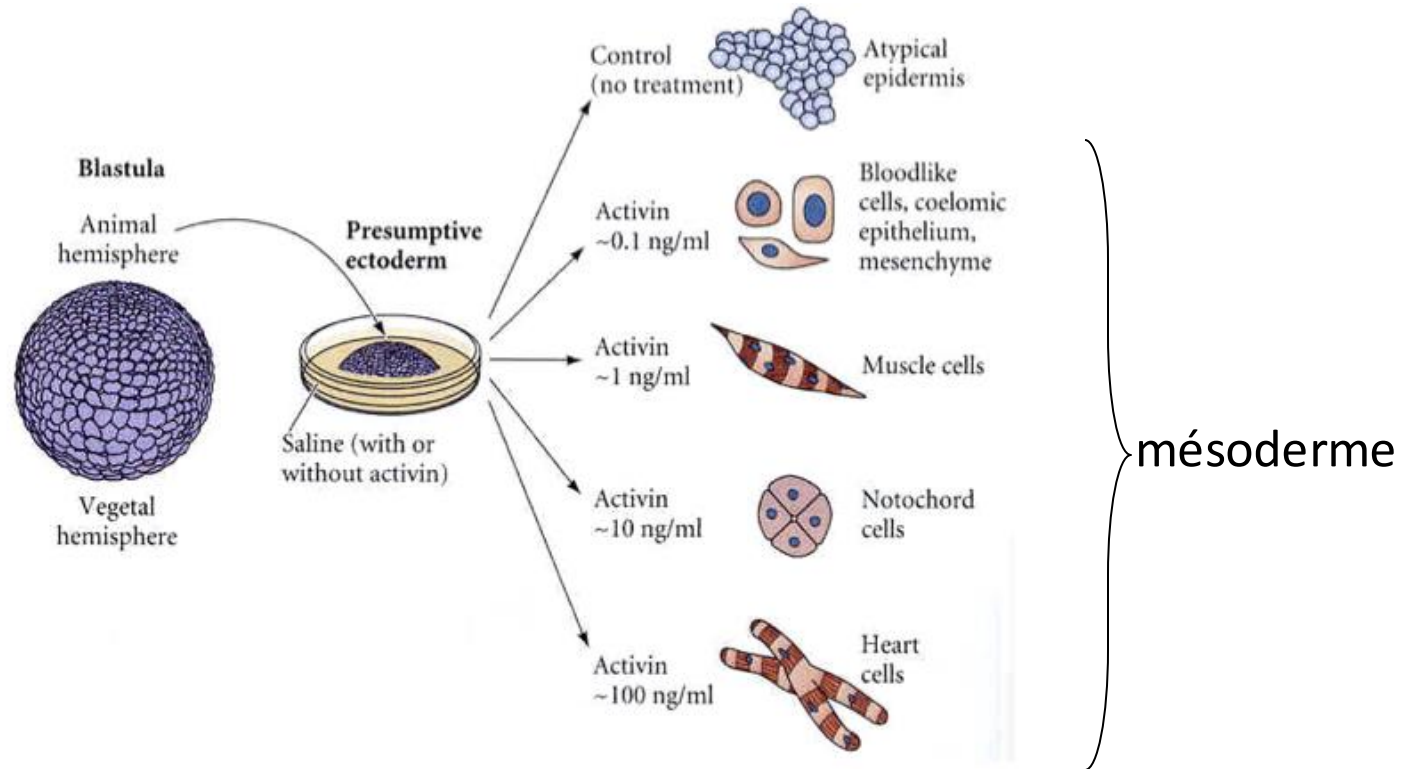
John Gurdon (1994) (*prix Nobel, 2012, avec Yamanaka*)

Visualisation d'un *gradient* d'activine (TGF- $\beta$ ) chez l'embryon de grenouille (*Xenopus*)

# Spécification du mésoderme par un gradient d'activine

L'activine et la formation du mésoderme:

Différentes concentrations; différents types cellulaires



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **2. L'approche expérimentale (1) : l'origine des cellules**

---

### *Morphogenèse (acquisition de la forme corporelle)*

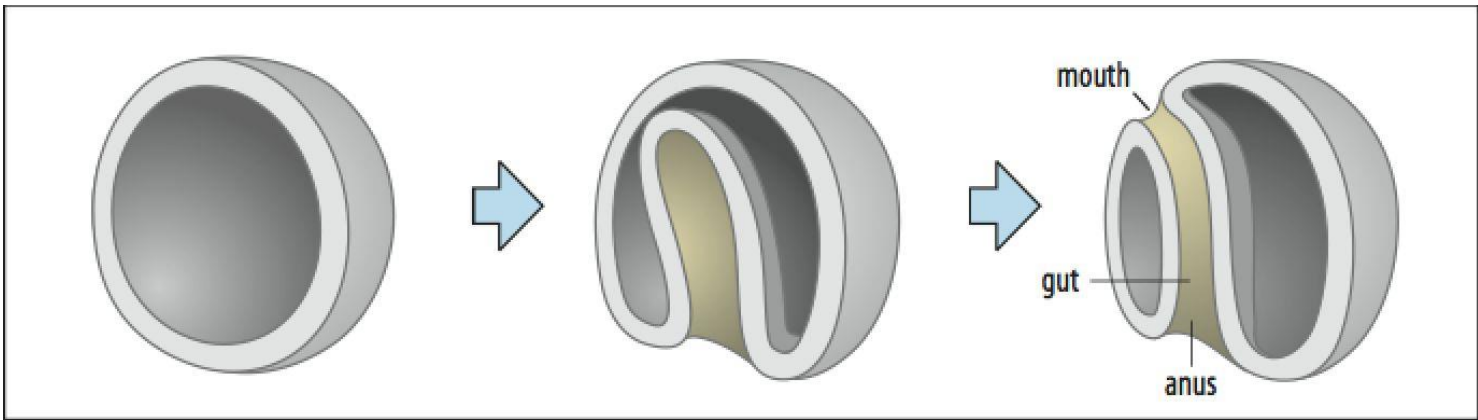
Processus par lequel les cellules différenciées vont *s'organiser dans l'espace* et le temps de sorte à former un organisme cohérent

- **Adhésion cellulaire**
- **Signalisation intercellulaire**

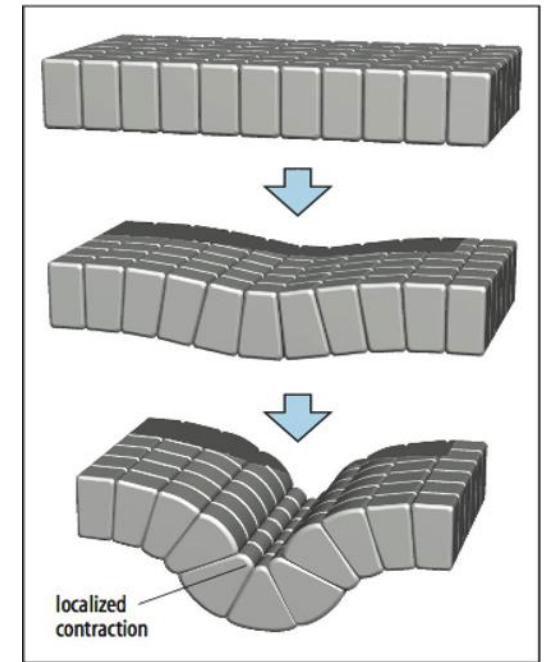
## ***Morphogenèse (acquisition de la forme corporelle)***

Il faut comprendre que "morphogenèse" est un terme générique, qui définit le concept du *processus biologique d'acquisition de la forme corporelle*, au cours de l'embryogenèse (et au sens encore plus large, au cours de la phylogenèse !).

Alors, au sens large, tout ce qui arrive après la fécondation, est un processus "morphogénétique". La *compaction de la morula* étant le premier. Mais au sens plus strict, on considère que la morphogenèse commence avec la formation du disque embryonnaire, surtout pendant la *gastrulation*, et ensuite avec les *plicatures (courbures de la 4<sup>e</sup> semaine)*, qui forment un corps "cylindrique". Et ainsi de suite, en réalité jusqu'à la fin de la croissance, après la puberté.



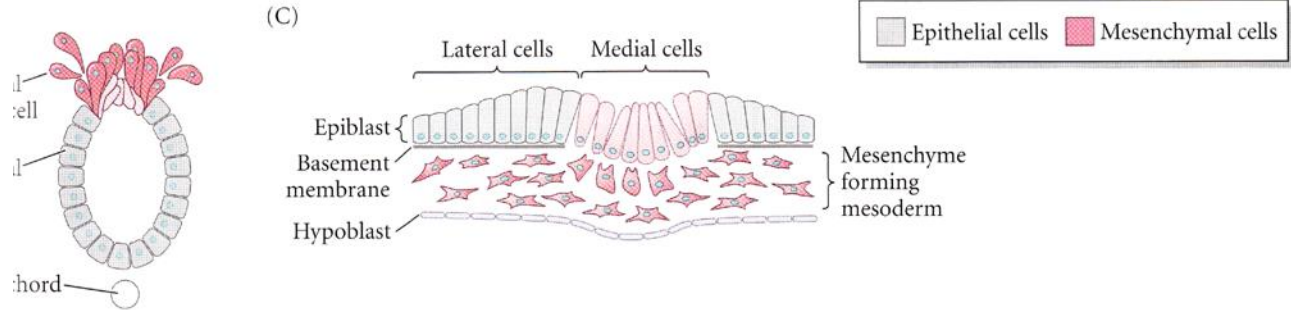
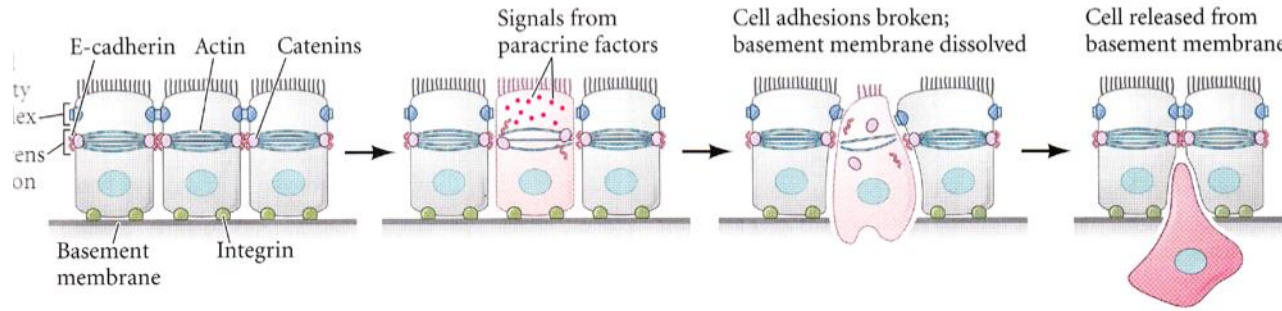
La **morphogénèse** commence avec la *gastrulation*, qui donne lieu à l'**ectoderme**, le **mésoderme** et l'**endoderme**.



Les migrations cellulaires sont possibles grâce aux **transformations** “**épithélium-mésenchyme**” (**EMT**) (p.ex., la formation des feuilletts germinaux, celle du cœur...).

# transformations “épithélium-mésenchyme” (EMT)

« délamination »



migration de cellules  
de la crête neurale

formation des  
feuilletts embryonnaires  
(gastrulation)

...par modification des protéines de surface (molécules d'adhésion), et du cytosquelette

**EMP** (= epithelial-mesenchymal plasticity)



Epithelial    Partial EMT    Mesenchymal

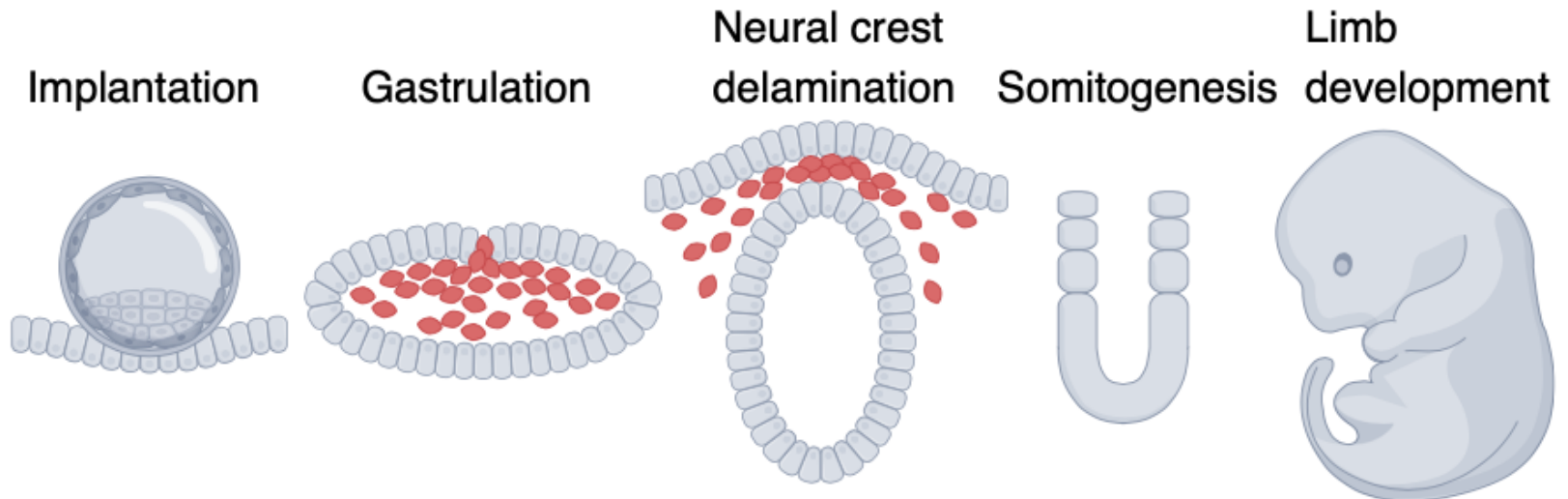


Activation of EMT TFs



SNAI1	ZEB1	TWIST1	PRRX1
SNAI2	ZEB2	TWIST2	

### EMP during embryonic development



# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## **3. L'approche expérimentale (2) : la génétique**

---

La *théorie génétique* du développement :

*Les gènes contrôlent le développement*

Vers 1920, opposition entre embryologie et génétique :

- Génétique : « *tout s'explique par l'expression des gènes* »
- Embryologie : « *la génétique ne concerne pas le développement* »

« *la génétique ne concerne pas le développement...* »

Trois raisons majeures:

- 1) Les mêmes chromosomes produisent des cellules différentes
- 2) Les gènes sont actifs tardivement
- 3) Certains paramètres dépendent du milieu  
(détermination du sexe chez quelques espèces)

***...mais c'est FAUX !***

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 3. L'approche expérimentale (2) : la génétique

---

### Les “gènes du développement”

- Gènes d'architecture :  
Complexe des gènes *Hox*
  
- Gènes contrôleurs (“Master control” genes) :  
*Pax6*



#### **Facteurs de transcription :**

contrôlent l'expression (c.-à-d. l'activité)

d'autres gènes, donc la différenciation cellulaire !

# Gènes d'architecture : 4 complexes de gènes *Hox*

---

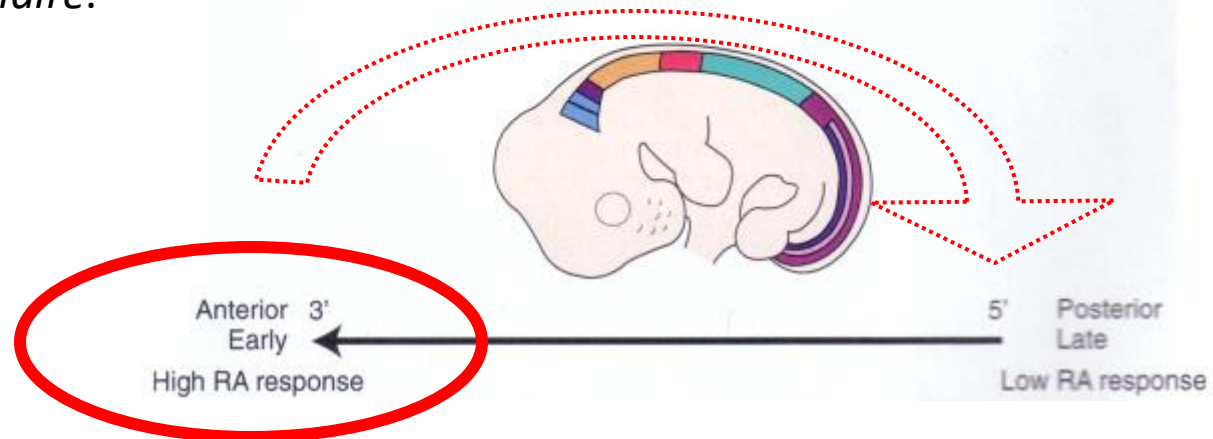
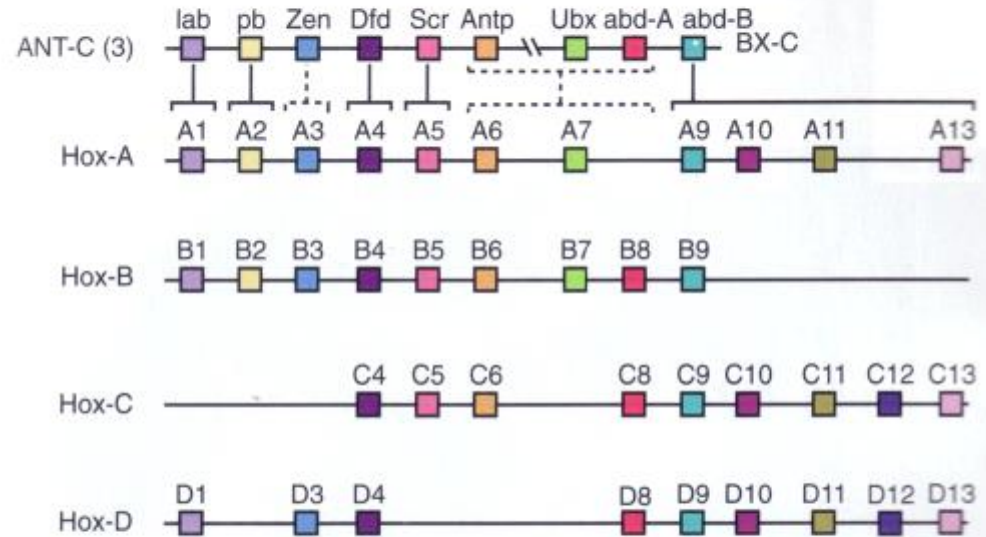
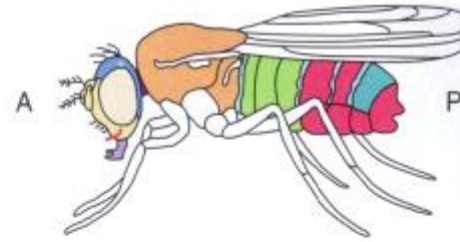
- Les gènes HOX sont communs aux tous les animaux bilatériens (4 complexes – familles- de gènes dupliqués, sur 4 chromosomes différents, issus d'une *double duplication* d'un chromosome *ancestral* au cours de l'évolution. Une première duplication a créé 2 complexes, puis ce couple s'est à nouveau dupliqué)
  - L'expression des gènes HOX est contrôlée par les gènes « gap » et « pair-rule », eux-mêmes contrôlés par des mRNAs maternels... (c/o insectes), ou par la présence d'acide rétinoïque (dérivé de vit. A) (mammifères).
  - L'activité des protéines HOX est impliquée dans **l'établissement de l'identité cellulaire le long de l'axe corporel longitudinal antéro-postérieur** («information positionnelle» au sein des populations cellulaires) : contrôlent la régionalisation corporelle («champs embryonnaires»).
- Formation et différenciation des **somites**, qui constituent des *segments corporels répétés (métamères)* et s'ajoutent les uns après les autres, permettant la *croissance longitudinale du corps*.

# Complexes des gènes *Hox*

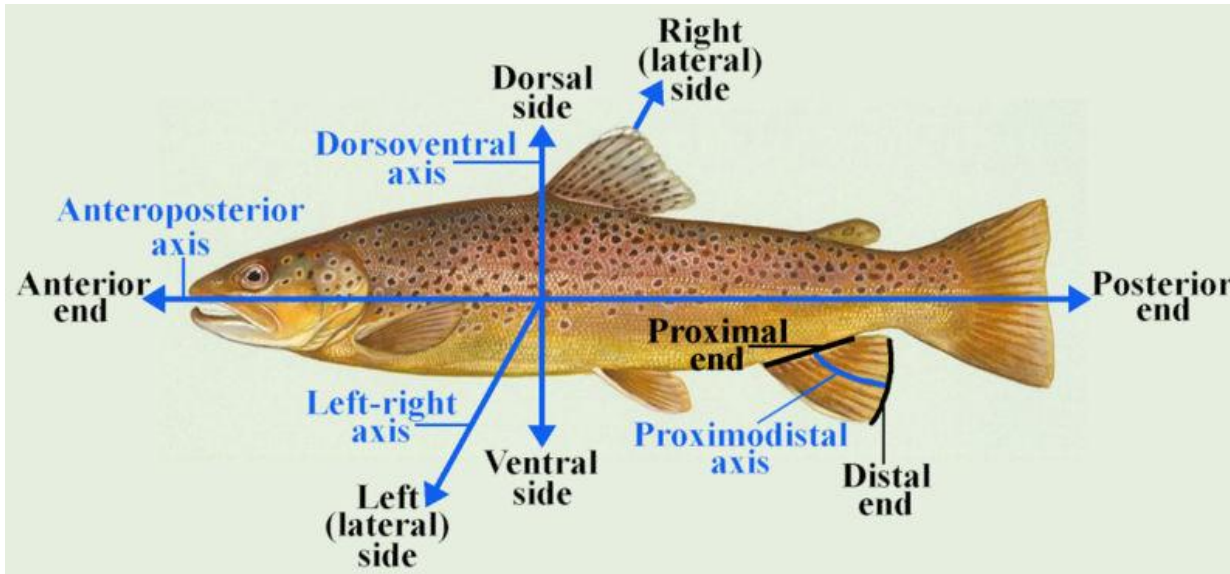
## Principe de colinéarité:

- Les gènes sont *placés* sur les chromosomes dans *l'ordre temporel* dans lequel ils sont exprimés, et *l'ordre des régions* du corps définies par chacun d'eux: le gène en 3' du complexe est exprimé en premier, et participe donc du développement des structures antérieures (et réciproquement).

- Les HOX donnent *l'identité cellulaire*. Selon l'expression des différents gènes, on peut attribuer à chaque cellule embryonnaire une valeur dite *positionnelle* **au sein de sa population.**



# Axes directionnels des tétrapodes (et des poissons)

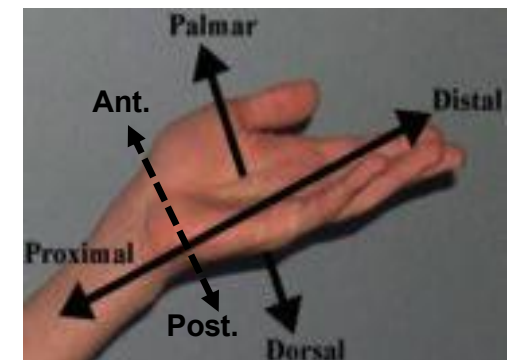
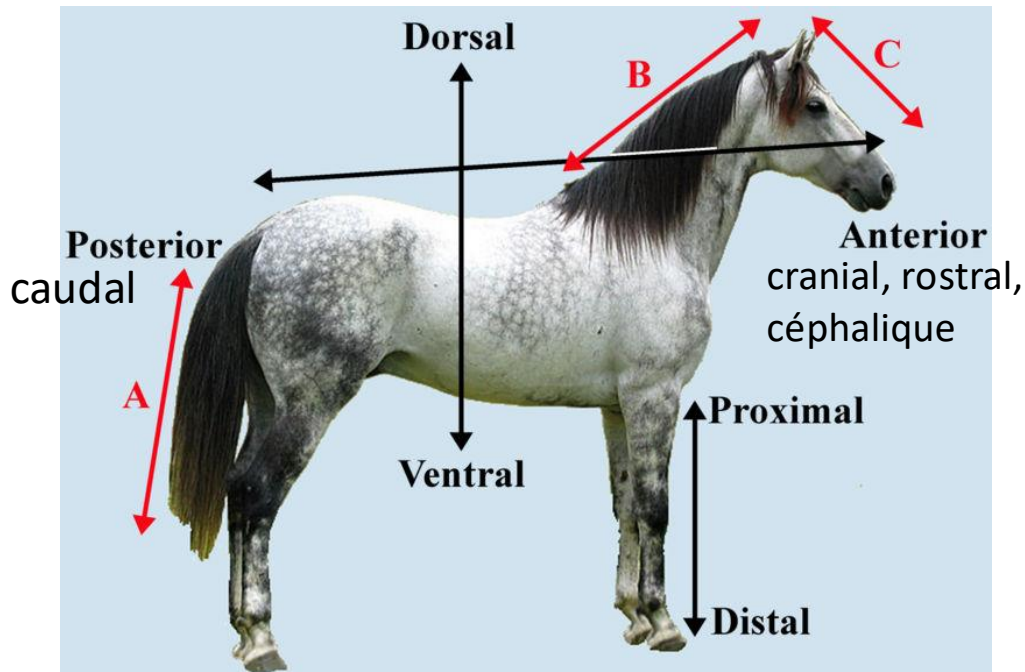


## Corps :

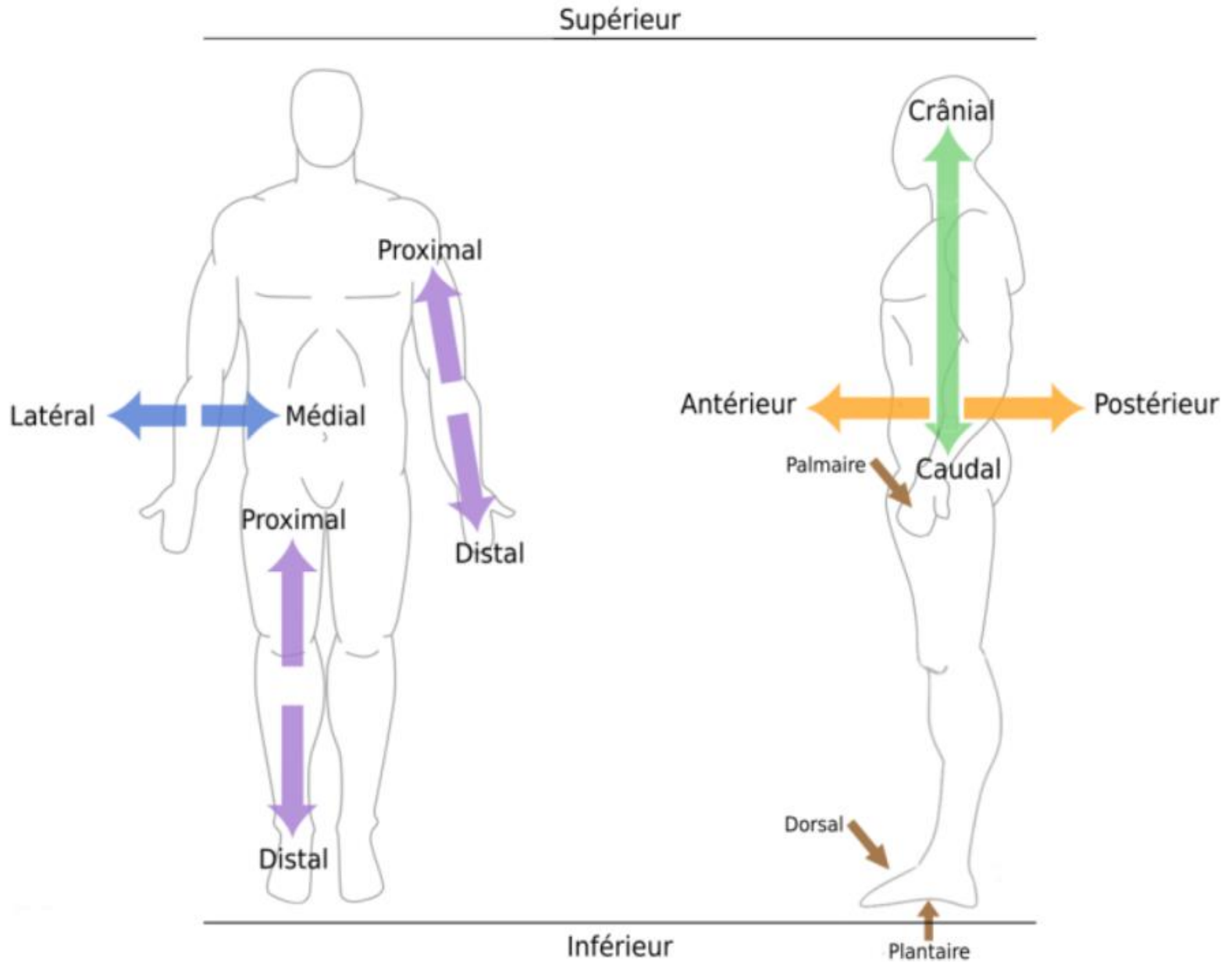
1. *axe longitudinal (antéro-postérieur)*
2. *axe dorso-ventral*
3. *axe bilatéral (gauche-droite)*

## Membres :

1. *axe longitudinal (proximo-distal)*
2. *axe dorso-palmaire (ou dorso-plantaire)*
3. *axe antéro-postérieur (bilatéral)*



# position anatomique de référence



# plans et axes du corps

(nomenclatures en anatomie et en embryologie)

Humain :

## 1. bipédie

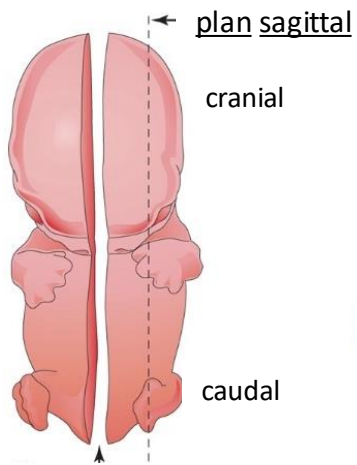
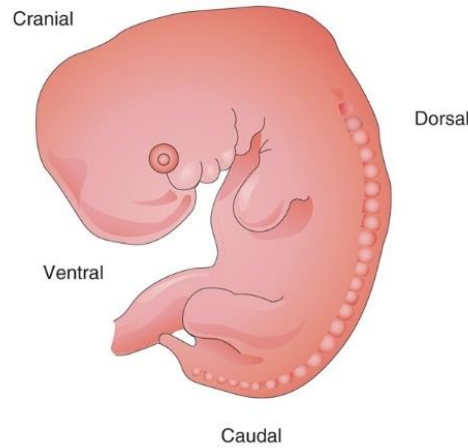
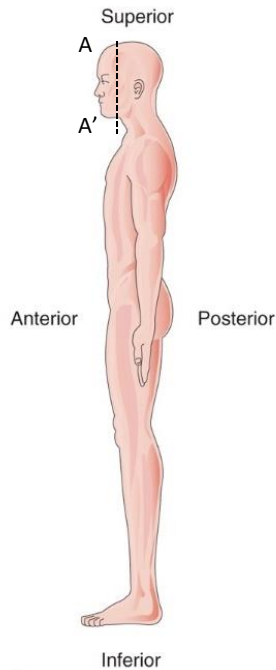
adulte                      embryon (animal quadrupède)  
 supérieur = crânial, rostral, céphalique (antérieur)  
 inférieur = caudal (postérieur)  
 postérieur = dorsal (supérieur)  
 antérieur = ventral (inférieur)

## 2. rotation ventrale de l'axe de la tête (90°)

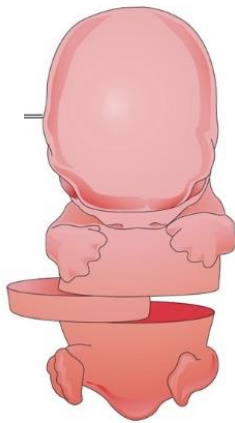
neuroanatomie (tête) :

animal                      humain

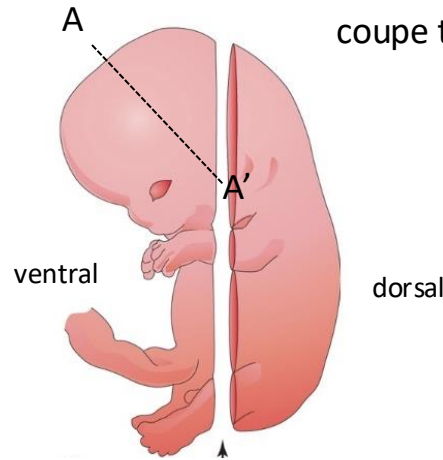
coupe transversale = coupe coronale (frontale) (A-A')



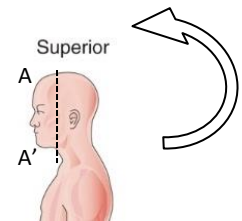
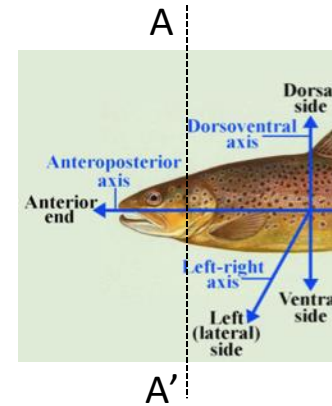
plan (section) médian  
 (gauche-droite,  
 plan médian =  
 symétrie bilatérale)



plan (section) transversal  
 (antérieur-postérieur)  
 chez l'adulte :  
 supérieur-inférieur

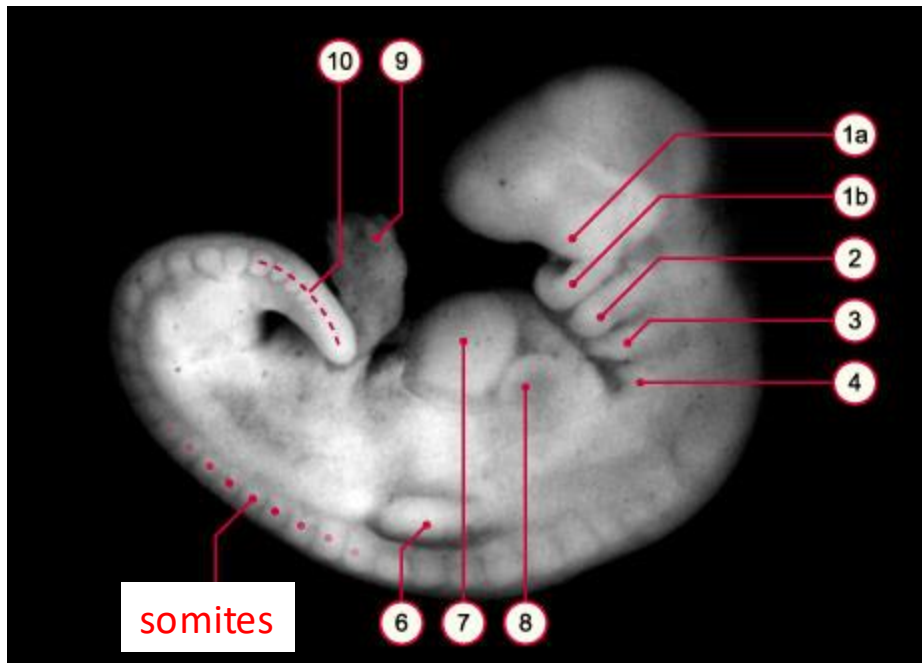


plan (section) coronal (frontal)  
 (dorsal-ventral)  
 chez l'adulte :  
 postérieur-antérieur

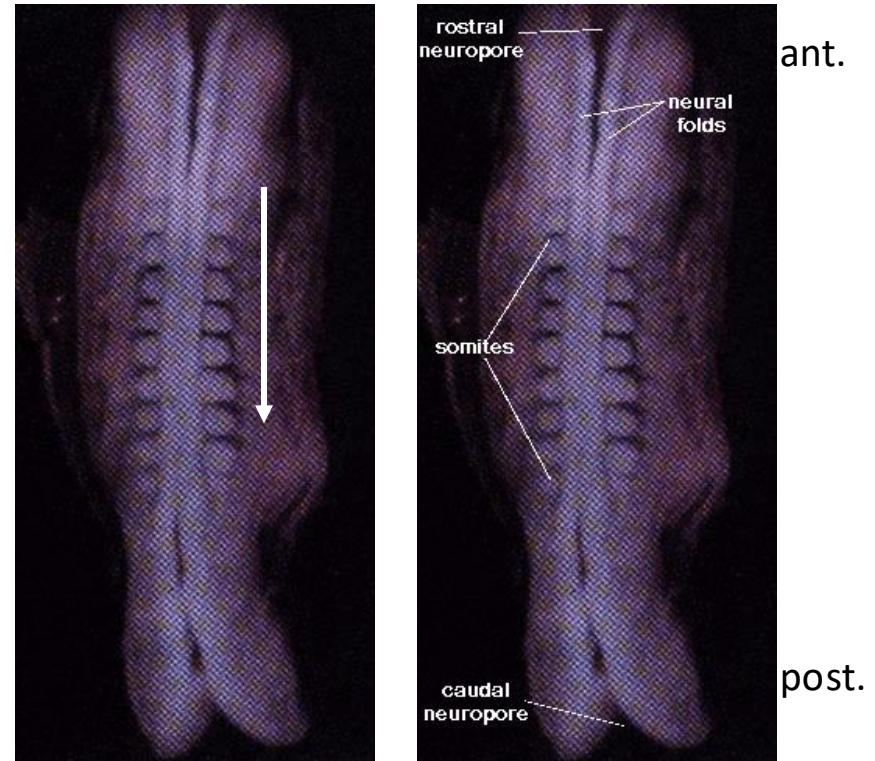


# SOMITES

Blocs de tissu épithélial mésodermique («mésoderme paraxial»), qui se forment de part et d'autre du tube neural dans une séquence antérieur→postérieur (selon un gradient morphogénétique de FGF), et qui développent le squelette axial, la musculature et le derme.



vue latérale



vue dorsale

## Gènes contrôleurs (master control genes) : *Pax6* (“*eyeless*”)

---

- Des mutations du gène *Pax6* chez l’homme produisent toute une série de défauts du développement (congénitaux) de yeux (*aniridia*).
- L’expression de *Pax6* est nécessaire et *suffisante* pour la formation d’un œil (= “master gene”).
- La protéine PAX6 est très conservée au cours de l’évolution :  
l’expression forcée et ectopique du gène de souris *Pax6* déclenche le développement de yeux composés *surnuméraires* chez la mouche *Drosophila*.

# *Principes de la biologie du développement : perspective historique*

## 3. L'approche expérimentale (2) : la génétique

---

*“L'équivalence génomique”*  
(et la spécification conditionnelle)

Chaque cellule du corps a le *même génome*

(avec quelques rares exceptions:

-*gamètes*

-*lymphocytes* -*gènes des immunoglobulines*-

-*érythrocytes*)

et donc, en principe, les mêmes potentialités

(ce qui change entre les types cellulaires est *“l'épigénome”*

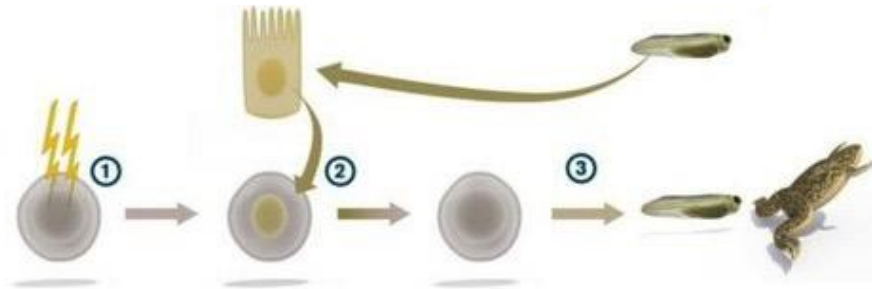
...et les mutations qui s'accumulent avec le temps)

# L'équivalence génomique est démontrée (1) par la capacité de "reprogrammation" des cellule matures différenciées.

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012



John B. Gurdon



John B. Gurdon eliminated the nucleus of a frog egg cell (1) and replaced it with the nucleus from a specialised cell taken from a tadpole (2). The modified egg developed into a normal tadpole (3). Subsequent nuclear transfer experiments have generated cloned mammals (4).

un peu d'histoire...

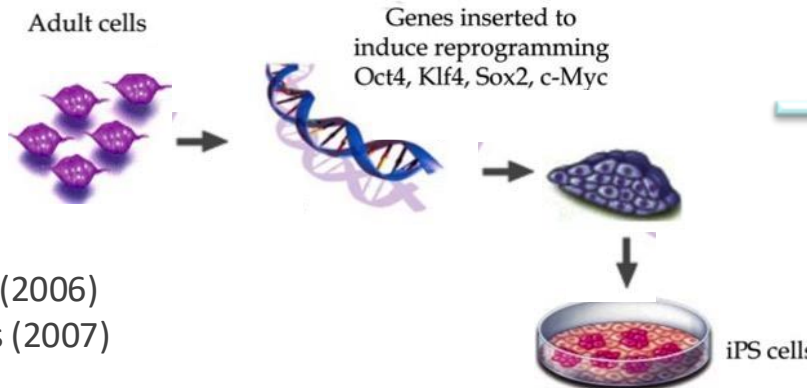
(1958) (chez les amphibiens)

Les cellules différenciées de l'embryon peuvent être "reprogrammées" pour devenir pluripotentes (=dé-différenciées)

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012



Shinya Yamanaka



cellules iPS de souris (2006)  
cellules iPS humaines (2007)

(2006) (chez les mammifères)

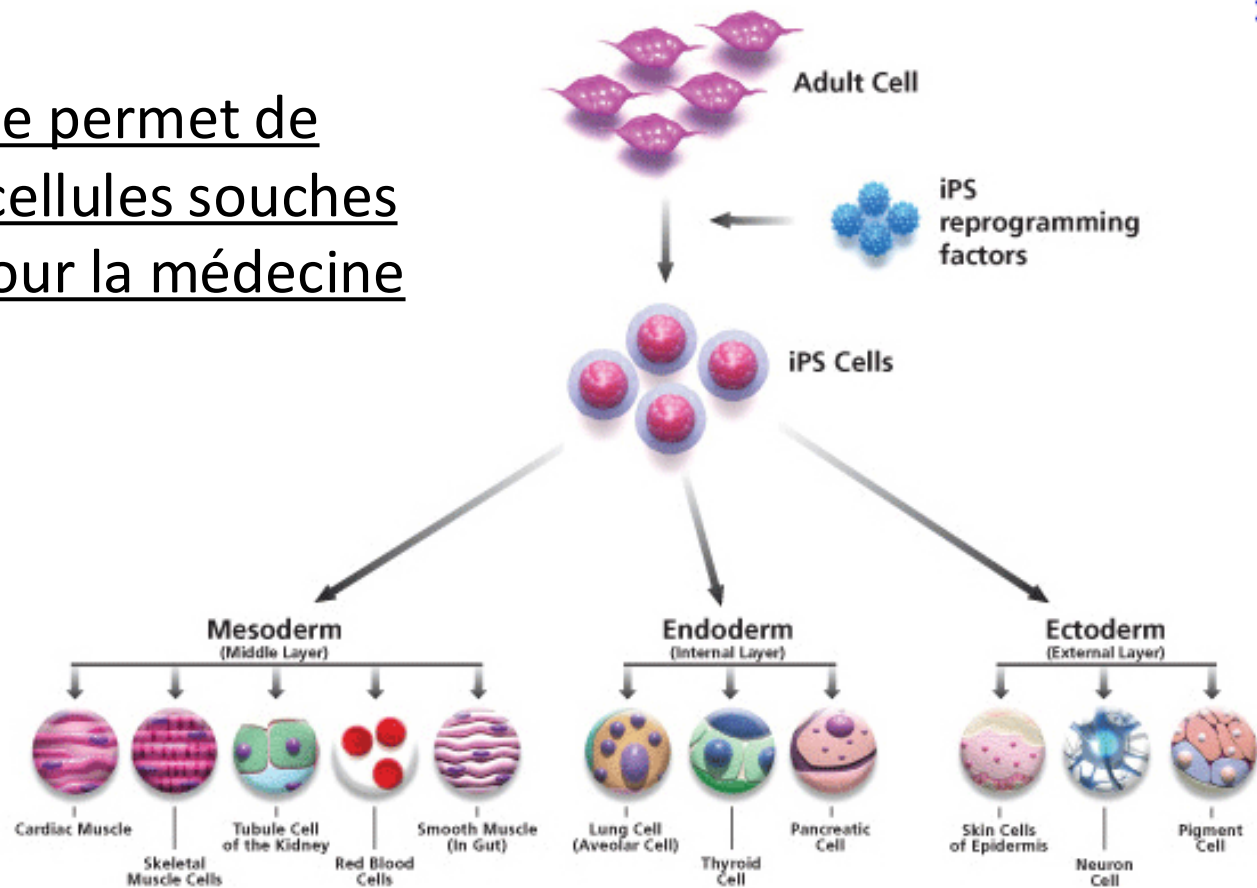
Les cellules différenciées adultes (p. ex. des fibroblastes de la peau) peuvent être reprogrammées aussi!

**induced Pluripotent Stem (iPS) cells**

Les **cellules souches pluripotentes induites** (*iPS cells*) sont des cellules pluripotentes obtenues à partir de cellules somatiques adultes.

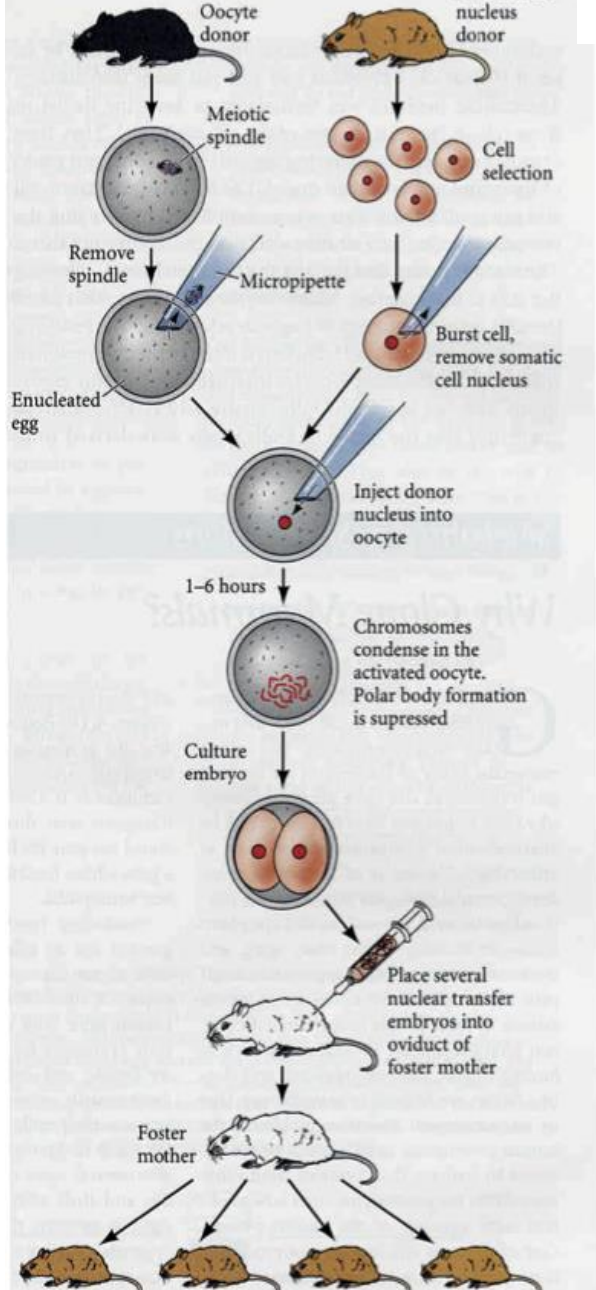
Elles permettent de contourner les problèmes éthiques liés aux cellules souches embryonnaires (clonage d'embryons humains).

Cette technique permet de fabriquer des cellules souches «à la carte», pour la médecine régénératrice.



donneuse d'ovules

donneur/euse de noyaux de cellules somatiques



# SCNT (somatic cell nuclear transfer)

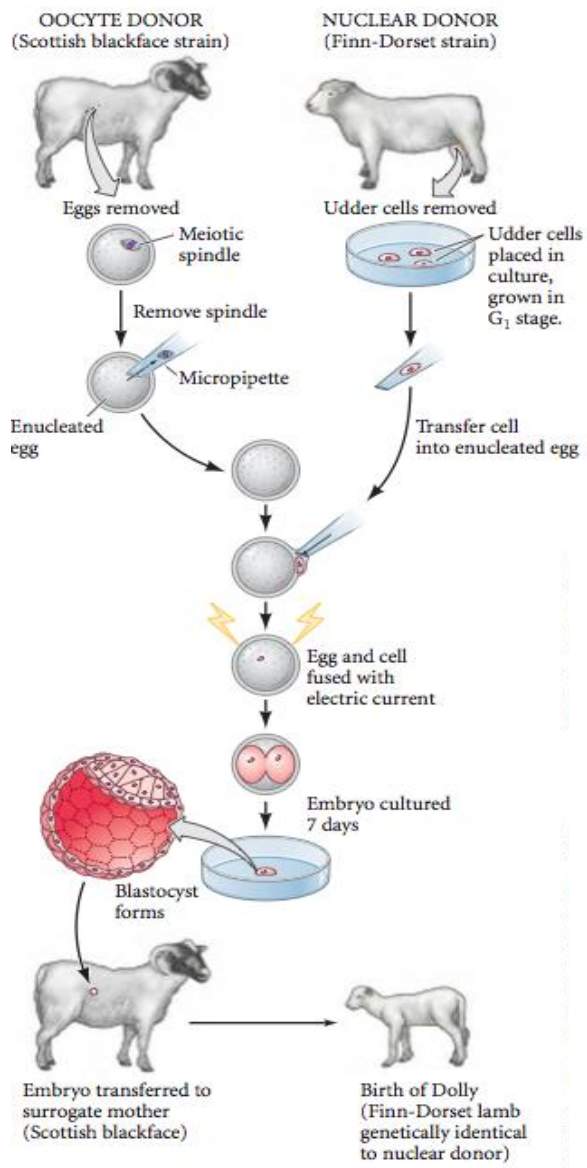
...Un animal vivant peut être produit à partir du noyau d'une cellule *autre que l'œuf*

(c.-à-d., une cellule somatique, différenciée) :

## CLONAGE EMBRYONNAIRE

souris clonées (clones du donneur de noyaux)

L'équivalence génomique est démontrée (2) par le clonage, qui révèle, à nouveau, les capacités de “reprogrammation” des cellules différenciées



SCNT



La brebis **Dolly** (1996 – 2003) fut le 1er mammifère cloné (à partir du noyau d'une cellule somatique adulte, par transfert nucléaire)

## Est-ce que les clones sont «*identiques*» ?

NON !

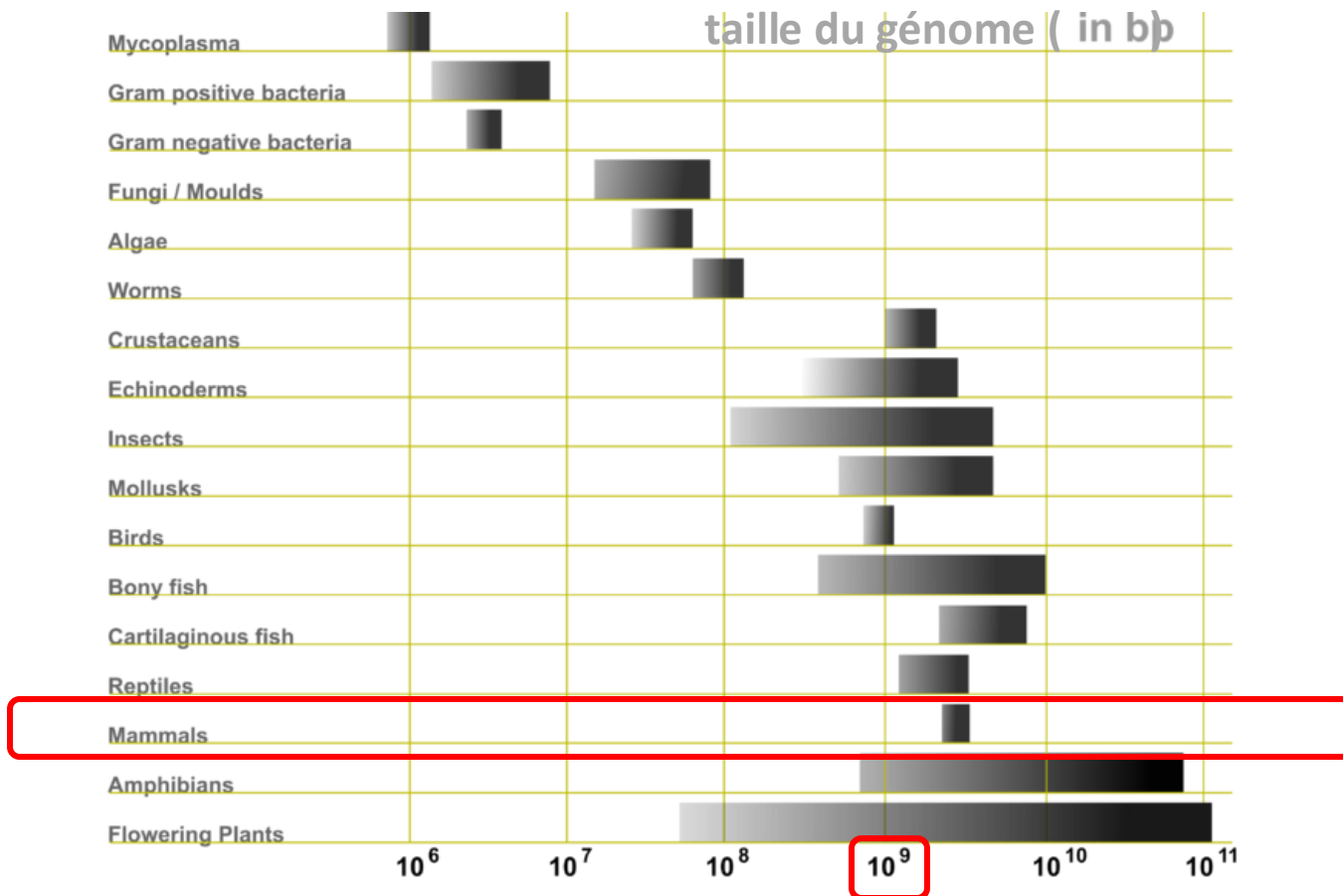
Le clonage *ne démontre pas* de façon formelle une égalité génétique *absolue* entre toutes les cellules, car des inégalités ne seraient pas forcément visibles :

- 1. Seul un petit pourcentage du génome contient des gènes codant des protéines (2%), et un pourcentage variable de gènes est exprimé par cellule.*

## ...et 2. *Nous sommes des « mosaïques » génétiques*

(...les génomes de nos cellules ne sont pas parfaitement identiques...)

- 2a) fréquence de mutations:  $10^{-8}$  / base pair / division cellulaire  
( $\sim 10^{-6}$  pour l'ADN mitochondrial)



( $3 \times 10^9$  bp)  $\rightarrow \approx 30$  mutations/cellule/mitose

*...Nous sommes des « mosaïques » génétiques*

- 2b) inactivation aléatoire d'un des 2 chromosomes X dans chaque cellule, chez les femelles des mammifères...



...le clone (chaton) a l'air différent, car la pigmentation du pelage est affectée par l'inactivation au hasard de l'un des 2 chr. X dans chaque cellule

- 2c) et il y a l'ADN mitochondrial...

