

Biologie du développement

Sous la direction de :
Daniel Boujard
Vincent Leclerc
Stéphane D. Vincent

Biologie du développement

DUNOD

Tout le catalogue sur
www.dunod.com



Illustration de couverture :
Embryon de souris à 10,5 jours de développement avec marquage de l'ADN (cyan),
des histones (magenta) et des neurofilaments (jaune).
© Yves Lutz (Centre d'imagerie de l'IGBMC)

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.

Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements

d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour

les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



© Dunod, 2016

11 rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com

ISBN 978-2-10-072085-9

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

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

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	IX
Remerciements	XIII
Chapitre 1. De l'embryologie à la génétique du développement	1
1.1 D'Aristote au xix ^e siècle : de la difficulté d'observer objectivement	1
1.2 Fin du xix ^e et début du xx ^e siècle (1880-1925) : l'embryologie expérimentale	4
1.3 Fin du xx ^e siècle (années 1980) : la génétique du développement et la biologie du développement	6
1.4 La biologie du développement aujourd'hui	8
Chapitre 2. Des modèles d'étude	11
2.1 Qu'est-ce qu'un modèle d'étude de biologie du développement animal ?	11
2.2 Les grandes étapes du développement embryonnaire sont conservées	16
2.3 Le xénope : un modèle vertébré à la base des fondements de la biologie du développement	20
2.4 Le poulet : un modèle amniote	24
2.5 La souris : un modèle mammifère de génétique du développement	28
2.6 La drosophile : un modèle invertébré de génétique qui s'est découvert un développement embryonnaire	32
2.7 Le nématode <i>Caenorhabditis elegans</i> : un modèle invertébré développé pour sa génétique et sa simplicité	36
2.8 Le poisson zèbre : un modèle vertébré récent développé pour sa génétique et son accessibilité	39
2.9 Des modèles pour compléter les données évolutives	42
Chapitre 3. Créer de la diversité	47
3.1 Division asymétrique et notion de déterminant	48
3.2 Mécanismes d'induction	56

Table des matières

3.3 Mécanismes d'inhibition latérale	61
3.4 Organiser l'espace à partir de signaux	62
3.5 Conclusion	70
Chapitre 4. Traduire de la diversité en différences : détermination et différenciation	71
4.1 Détermination et différenciation	72
4.2 Contrôle de l'expression des gènes	79
4.3 Pluripotence et reprogrammation cellulaire	85
Chapitre 5. Créer une cellule diploïde active et totipotente	95
5.1 Les cellules germinales primordiales sont isolées au début du développement	95
5.2 Le déterminisme du sexe : des individus capables de produire deux types de gamètes différents au sein de l'espèce	98
5.3 Produire des gamètes différenciés : la gamétogenèse	111
5.4 La fécondation : rencontre de deux gamètes et activation du développement	119
Chapitre 6. La phase de clivage : passer d'une cellule à une multitude de cellules organisées	125
6.1 Série de divisions cellulaires	126
6.2 Formation d'un ensemble organisé de cellules hétérogènes : la blastula	132
6.3 Réveil du génome zygotique	135
Chapitre 7. Les mouvements cellulaires lors de la gastrulation	141
7.1 Adhésion et mouvements cellulaires	142
7.2 Les mouvements cellulaires lors de la gastrulation du xénope	147
7.3 Les mouvements cellulaires lors de la gastrulation de la souris	152
7.4 Les mouvements cellulaires lors de la gastrulation chez la drosophile	154
Chapitre 8. Mise en place des plans d'organisation	157
8.1 Mise en place du plan d'organisation chez le xénope	157
8.2 Mise en place du plan d'organisation chez la drosophile	169
8.3 Les gènes homéotiques définissent l'identité le long de l'axe antéro-postérieur	178
8.4 Conservation évolutive de la polarisation des axes	181
8.5 Asymétrie gauche-droite	183

Chapitre 9. Coordonner les différents processus pour former des organes	187
9.1 Disques imaginaux d'insectes : des modèles simples de morphogenèse	188
9.2 Formation du membre des vertébrés tétrapodes : un système auto-organisé	191
9.3 Somitogenèse : créer des structures répétitives multipotentes	198
9.4 Neurulation et neurogenèse	207
9.5 Cellules des crêtes neurales : des cellules multipotentes qui migrent	210
9.6 Le développement cardiaque comme exemple d'une organogenèse dynamique en trois dimensions	213
Chapitre 10. Le développement post-embryonnaire	221
10.1 Croissance coordonnée de l'individu	222
10.2 La croissance contrôle des transitions développementales	226
10.3 Les organes répondent de manière différentielle aux hormones	230
10.4 Croissance et vieillissement : une relation inattendue	232
Chapitre 11. Le renouvellement tissulaire : les cellules souches	235
11.1 Les cellules souches permettent le renouvellement tissulaire	236
11.2 Les cellules souches sont maintenues dans des niches	244
11.3 L'auto-organisation d'organes à partir de cellules souches	246
11.4 Régénération	247
Glossaire	249
Bibliographie	255
Index	269

AVANT-PROPOS

Comprendre comment une cellule peut donner naissance à un organisme adulte complexe nous a toujours fasciné. Les progrès de la recherche depuis la fin du ^{xx}^e siècle ont fait de la biologie du développement une discipline centrale dans la recherche en sciences de la vie, à la fois objet d'étude et source de découvertes inattendues dans tous les domaines. Nous pouvons par exemple citer les microARN, les cellules souches, l'épigénétique...

L'ouvrage que vous avez entre les mains répond au sentiment que nous avons en tant qu'enseignants qu'un ouvrage récent, en français et donnant une vision moderne de la biologie du développement manquait. Nous avons donc travaillé sur un projet qui viendrait prendre la suite du livre de très grande qualité qu'est *Biologie du développement* de nos collègues Albert Le Moigne et Jean Foucrier. Nous souhaitons ici leur rendre hommage. Dans ce même esprit de continuité, nous nous appuyons pour les aspects morphologiques sur l'*Atlas d'embryologie descriptive* de Raphaël Franquinet, Jean Foucrier et Michel Vervoort que nous vous recommandons vivement.

Pour l'étudiant qui découvre la biologie du développement, la tâche est souvent ardue. En effet, s'il est parfois envisageable (mais pas souhaitable) de concevoir les différentes unités d'enseignements comme des connaissances isolées les unes des autres, c'est clairement impossible lorsque nous abordons la biologie du développement. Cette discipline oblige à la synthèse. Elle fait appel à des notions importantes en biologie moléculaire, biologie cellulaire, génétique, biodiversité, évolution... L'étude de la biologie du développement est donc un très bon outil pour créer du lien entre les disciplines et aborder des objets complexes, étape indispensable dans le travail universitaire. Évidemment, l'étude de la biologie du développement ne se limite pas à cela. Nous espérons qu'à travers cet ouvrage et les cours de leurs enseignants, les étudiants découvriront le plaisir de commencer à comprendre avec fascination d'où nous venons.

Nous avons essayé à travers cet ouvrage, en particulier par le découpage des chapitres, de mettre du sens derrière les observations et les descriptions. Nous constatons en effet que nos étudiants ont souvent des difficultés à dépasser l'acquisition des connaissances pour aller sur le chemin plus stimulant mais aussi plus risqué de la synthèse. Nous espérons que cet ouvrage les y aidera.

Les exemples que nous utilisons font largement appels aux deux modèles classiques de la biologie du développement, au cœur des programmes des concours

d'enseignement : la drosophile et le xénope. Ces modèles ont été et sont encore extrêmement utiles pour comprendre les mécanismes mis en jeu au cours du développement. En ce sens, ils méritent une place centrale dans cet ouvrage. Cependant, nous accordons également une part très importante à la souris et dans une moindre mesure à l'Homme. En effet, la conjugaison d'efforts de recherche importants sur les modèles mammifères et du développement de nouvelles technologies nous permet maintenant d'avoir une vision de plus en plus précise des mécanismes qui contrôlent leur développement. Ces avancées majeures permettent d'envisager des applications thérapeutiques chez l'Homme. Nous pensons que ces travaux ont également toute leur place dans les programmes des concours d'enseignement.

Les données que nous présentons sont pour la plupart validées depuis plusieurs années. Lorsque cela n'est pas le cas, mais qu'elles nous paraissent suffisamment importantes pour être mentionnées, nous avons utilisé des précautions de langage. La science est en effet en constante évolution. Elle est réfutable par de nouvelles expériences et il est probable que dans quelques années certaines des informations données ici auront évoluées voire auront été réfutées. Ces informations représentent néanmoins l'état des connaissances à ce jour.

Nous présentons nos excuses pour le peu de place laissé aux données expérimentales qui sont pourtant la base de la démarche scientifique. Nous invitons donc le lecteur, d'une part, à ne pas oublier que les connaissances présentées sont issues d'un travail expérimental, et d'autre part, à satisfaire sa curiosité en allant consulter les travaux originaux. À la fin de l'ouvrage, nous avons listé les références bibliographiques de travaux originaux particulièrement significatifs cités dans chaque chapitre. Une liste de livres plus spécialisés est également proposée. Le lecteur qui souhaite des informations plus récentes et plus détaillées est invité à rechercher des articles de synthèse (review) publiés dans les grands journaux scientifiques. Ils contiennent des références aux travaux originaux, que nous n'avons pas la place de tous citer ici. Ils sont facilement accessibles par une recherche par mots-clés sur le site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Des articles de synthèse sont également disponibles régulièrement dans les journaux de vulgarisation scientifique en français. Nous avons fait le choix de ne pas faire référence à ces articles de synthèse car ils sont rapidement périmés et remplacés par de nouveaux.

Nous avons souhaité avec cet ouvrage, donner au lecteur un aperçu relativement synthétique de la biologie du développement. Pour une vision plus complète et détaillée, nous renvoyons le lecteur vers les ouvrages en anglais de nos illustres collègues et en particulier le *Developmental Biology* de Scott Gilbert (Editions Sinauer) et le *Principles of Development* de Lewis Wolpert et Cherryl Tickle (Editions Oxford University Press). Ces ouvrages sont pour nous une indéniable source d'inspiration.

Nous remercions chaleureusement les éditions Dunod et en particulier Lætitia Hérin qui nous a fait confiance et a dû s'armer de patience devant la lenteur de notre progression. Nous remercions particulièrement Alain Gerfaud sans qui il nous aurait été impossible de présenter une iconographie aussi riche. Nous remercions nos collègues grâce à qui cet ouvrage a pu voir le jour. Nous présentons nos excuses pour toutes les petites erreurs qui pourraient avoir échappé à notre vigilance.

Nous vous souhaitons de faire bon usage de cet ouvrage, qu'il aiguisse votre curiosité et stimule votre réflexion.

Nous dédions cet ouvrage à Simon, de tout cœur.

Vincent Leclerc, Stéphane D. Vincent

« Ne te contente pas du « qu'est-ce que c'est », mais essaye de savoir le « pourquoi » et le « comment » ».

« Les connaissances qu'on a cherchées restent, celles que l'on n'a pas cherchées se perdent ».

Baden Powell, pédagogue

REMERCIEMENTS

Je souhaite, avec les deux auteurs de cet ouvrage, remercier chaleureusement mon ami Alain Gerfaud, qui, une fois de plus, n'a pas compté son temps pour nous aider dans la réalisation de l'iconographie de cet ouvrage et Yves Lutz pour la photographie de couverture.

Un grand merci aussi aux membres du comité de lecture qui ont aidé au démarrage de cet ouvrage : Bénédicte Durand, Lucie Jeannotte, Laurent Kodjabadchian, Thomas Lamonerie, Nadine Thézé et Muriel Umbhauer, toutes et tous très impliqués dans les recherches du domaine.

Si nous n'avons pas pu les solliciter autant que nous l'aurions souhaité, nous comptons sur eux pour continuer à faire évoluer cet ouvrage dans les années futures.

Un grand merci également aux éditions Dunod pour nous avoir fait confiance et tout particulièrement à Laetitia Hérin pour sa patience et sa disponibilité, et Vanessa Beunèche.

Daniel Boujard

DE L'EMBRYOLOGIE À LA GÉNÉTIQUE DU DÉVELOPPEMENT

1

PLAN

- 1.1 D'Aristote au XIX^e siècle : de la difficulté d'observer objectivement
- 1.2 Fin du XIX^e et début du XX^e siècle (1880-1925) : l'embryologie expérimentale
- 1.3 Fin du XX^e siècle (années 1980) : la génétique du développement et la biologie du développement
- 1.4 La biologie du développement aujourd'hui

OBJECTIFS

- Donner des notions historiques pour comprendre les enjeux de la biologie du développement actuelle.
- Comprendre l'évolution des idées et des approches en biologie du développement.
- Connaître les travaux les plus remarquables.

« La compréhension de notre double origine, à la fois en tant qu'être humain solitaire, notre ontogenèse, et d'êtres humains solidaires, notre phylogenèse, a toujours été et restera bien sûr au centre de nos préoccupations scientifiques et métaphysiques, de façon consciente ou inconsciente, d'ailleurs. D'où venons-nous ? »

Denis Duboule

1.1 D'ARISTOTE AU XIX^e SIÈCLE : DE LA DIFFICULTÉ D'OBSERVER OBJECTIVEMENT

1.1.1 Question de l'origine et de la transmission

La citation de Denis Duboule, mise en exergue au début de ce chapitre, nous rappelle qu'une des questions fondamentales que se pose l'homme est celle de son origine et de son devenir, question indissociable de celle de la transmission de la vie.

La question de l'origine recouvre celle de l'origine de l'individu et donc de son développement mais aussi du lien avec les parents. Quel est le point de départ du développement d'un être vivant, quelles sont les transformations successives ? Quels sont le rôle et l'apport des parents de chaque sexe ?

La question de la transmission concerne à la fois la reproduction d'un même processus à chaque génération, mais aussi l'évolution de ce processus et le lien avec la diversité du vivant. Quels sont les processus qui permettent de reproduire le développement des individus d'une même espèce ? Comment expliquer des malformations ? Y a-t-il une ressemblance entre le développement des différentes espèces ? Y a-t-il une correspondance entre les ressemblances de développement et l'évolution des espèces ?

L'embryologie est la science qui permet d'aborder ces questions par l'observation du développement des êtres vivants.

1.1.2 Les observations et les deux théories de la préformation et de l'épigenèse

Ces deux questions fondamentales ont orienté deux visions du développement qui se sont opposées depuis l'Antiquité jusqu'au XIX^e siècle.

La première insiste sur la perpétuité des espèces et la constance de ce qui est transmis. Elle propose que chaque individu contient en lui (dans l'œuf voire dans les spermatozoïdes) la génération suivante qui n'a qu'à croître, selon le modèle des poupées russes. C'est la théorie de la préformation.

La deuxième insiste sur l'origine de chaque individu et les événements morphologiques lors de son développement. Elle propose que de nouvelles structures apparaissent progressivement. C'est la théorie de l'épigenèse.

Les progrès dans les techniques d'observation ne sont pas suffisants pour éclaircir un débat profondément orienté par des conceptions religieuses ou philosophiques. En effet, alors qu'Aristote au V^e siècle avant notre ère avait observé le développement de structures comme le cœur, les premiers microscopes ont permis d'apporter un niveau de détail augmenté mais insuffisant qui laissait place à de multiples interprétations. Ainsi Nicolas Hartsoeker voyait des humains miniatures (homunculus) dans les spermatozoïdes observés par Antoni van Leeuwenhoek au XVII^e siècle.

William Harvey contribua grandement à la validation de la théorie de l'épigenèse par l'observation d'un processus continu de développement et la proposition que tous les animaux proviennent d'un œuf.

1.1.3 L'embryon se développe par épigenèse à partir d'une cellule unique

La poursuite des améliorations techniques permet d'apporter un point final à ce débat grâce à la reconnaissance de la théorie cellulaire, proposée par Theodor Schwann et Matthias Schleiden en 1839 : tout être vivant est constitué de cellules et la cellule est l'unité fondamentale de la vie. Cette théorie est complétée par Rudolf Virchow

en 1858 : *omnis cellula e cellula*, c'est-à-dire, toute cellule provient d'une cellule, la première étant la cellule œuf. Le développement est donc un processus par lequel une cellule se multiplie et les diverses cellules qui en résultent s'organisent et se différencient.

1.1.4 Embryologie comparée et évolution

Puisque tous les animaux sont produits à partir d'une cellule unique par transformation progressive, il devient alors possible de comparer leur développement. Dans son ouvrage *Histoire du développement des animaux* (1828-1837), l'Allemand Karl Ernst von Baer décrit le développement de multiples embryons et les compare pour en tirer quelques lois fondamentales. Il remarque en particulier que pour des espèces qui se ressemblent, le début du développement est très similaire et met en place des caractères généraux, les caractères spécialisés se développant en un deuxième temps.

Dans *L'origine des espèces*, publié en 1859, Charles Darwin utilise ces descriptions comme un argument fort en faveur de sa théorie de l'évolution. En Allemagne, la théorie de l'évolution de Darwin est en particulier défendue par Ernst Haeckel. Cependant, celui-ci propose une interprétation erronée des observations de von Baer résumée dans sa théorie de la recapitulation : l'ontologie (le développement) recapitule la phylogénie (l'évolution). Cette théorie qui suggère qu'un animal revit au cours de son développement toute son évolution, passant par exemple pour un homme par un stade poisson, amphibien... s'avérera fausse et causera grand tort à l'embryologie et à la science de l'évolution. Pourtant, la phrase elle-même, mais interprétée dans un sens différent, à savoir l'existence d'ancêtres communs et de stades développementaux communs, reste pertinente.

1.1.5 Remarques sur les conclusions erronées et la démarche scientifique

Il serait aisé de se gausser des erreurs de nos prédécesseurs. Essayons plutôt d'en tirer des leçons. Une difficulté de la recherche tient aux outils disponibles à un moment donné qui ne permettent pas toujours d'apporter une réponse correcte à une question scientifique. Si vous regardez une des peintures des quatre saisons d'Arcimboldo de loin, sans possibilité de vous en approcher, vous verrez un portrait. Si au contraire, vous êtes poussé contre la toile, vous ne verrez que quelques fruits ou fleurs. Ce n'est qu'en arrivant à une distance correcte que vous pourrez voir que le portrait est composé d'objets tels que des fleurs. Cette problématique n'a pas disparu avec l'apparition de techniques modernes et il est toujours aussi difficile de la reconnaître et de la combattre.

À cette difficulté, s'ajoute une interprétation biaisée des expériences et des résultats par des conceptions intellectuelles (Haeckel) ou religieuses (préformation). La science vise à répondre à la question du « comment ? ». Lorsque l'on essaye de transformer cette question en une question métaphysique, « pourquoi ? », les conclusions

sont faussées. Mais même lorsque le chercheur établit un protocole expérimental pour répondre à une question scientifique, il a bien souvent une idée des résultats possibles. Il est donc toujours difficile d'interpréter totalement objectivement un résultat ou d'imaginer toutes les explications alternatives.

La démarche scientifique, pour essayer de s'affranchir au maximum de ces biais, repose sur l'expérimentation et la multiplication des expériences et des contrôles. Ainsi, à la fin du XIX^e siècle, l'embryologie passera d'une science d'observation à une science d'expérimentation et sera alors centrale dans le développement de la biologie permettant entre autres des progrès essentiels en biologie cellulaire.

1.2 FIN DU XIX^e ET DÉBUT DU XX^e SIÈCLE (1880-1925) : L'EMBRYOLOGIE EXPÉRIMENTALE

1.2.1 Développement mosaïque ou régulatif

Hans Spemann, prix Nobel en 1935 pour sa découverte de « l'effet organisateur » dans le développement embryonnaire, résume dans son discours de remise du prix les résultats principaux de 40 ans de travaux et les deux visions du développement qui en ont découlé : *« Les expériences qui ont finalement mené à la découverte du phénomène qui est maintenant appelé “effet organisateur” ont été stimulées par la question qui remonte en réalité aux débuts de la mécanique développementale, et même au début de l'histoire de l'évolution en général. Comment l'imbrication harmonieuse de processus distincts peut se faire pour permettre le processus complet du développement ? Est-ce qu'ils vont côte à côte indépendamment l'un de l'autre (par auto-différenciation, Roux) mais dès le début et en un équilibre tel qu'ils forment le produit final très compliqué d'un organisme complet, ou y a-t-il une influence de l'un sur l'autre de stimulation mutuelle, progression ou limitation ? Ces questions, dont des réponses diverses constituent les théories de la préformation ou de l'épigenèse, ont été élevées hors du royaume de la spéculation en une science exacte où en premier Wilhelm Roux puis Hans Driesch ont utilisé des méthodes expérimentales dans leur recherche sur le développement. »*

Deux expériences décisives posent en effet les bases de deux approches du développement. Wilhelm Roux tue, avec une aiguille chauffée, une des deux cellules d'un embryon d'amphibien et observe que l'embryon résultant ne forme que sa partie droite, indépendamment de l'absence d'une partie gauche. Cette cellule contenait donc l'information pour faire une partie droite et la cellule tuée pour faire la partie gauche. Le développement est donc mosaïque, chaque cellule contenant donc très tôt les informations pour orienter son devenir. Ces informations seront qualifiées de déterminants. August Weismann qui avait identifié des composants cellulaires qui déterminent le devenir en cellules germinales pour les cellules qui les reçoivent propose que les déterminants sont nucléaires.

Hans Driesch réalise une expérience similaire à celle de Wilhelm Roux mais au résultat inverse : il sépare les deux cellules d'un embryon d'oursin et constate

1.2 • Fin du XIX^e et début du XX^e siècle (1880-1925) : l'embryologie expérimentale

que chaque cellule est capable de compenser l'absence de l'autre et de former un embryon complet. Le développement est donc régulateur, chaque partie tenant compte de ce qui l'entoure pour réagir et contribuer au développement du tout.

Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par les différences de protocoles utilisés (dans un cas, la cellule tuée reste présente physiquement à côté de l'autre et dans l'autre cas, les cellules sont séparées) et par la différence de modèle animal.

1.2.2 Phénomène d'induction

Hans Spemann et son associée Hilde Mangold, décédée avant la remise du prix Nobel, réalisent une expérience de greffe d'un fragment dorsal d'un embryon d'amphibien sur une zone ventrale (voir chap. 3 et figure 3.7). Le greffon garde son devenir dorsal, ce qui plaide en faveur d'un développement mosaïque. Mais en même temps, le greffon induit les cellules alentour à changer de destin, ce qui plaide pour un développement régulateur.

Par cette expérience, Spemann met donc en évidence à la fois le phénomène d'induction embryonnaire et la coexistence lors du développement de phénomènes régulateurs et de phénomènes mosaïques ou de détermination. Suivant les espèces étudiées et les phénomènes développementaux, en particulier au début du développement, les deux aspects ont une part respective variable : une première phase de développement à partir de l'œuf très mosaïque chez la drosophile, très régulateur chez la souris, intermédiaire chez *C. elegans*...

1.2.3 Impasse de l'embryologie

À cette riche phase de découvertes en embryologie succède un surplace caractérisé par un insuccès des approches biochimiques pour identifier inducteurs ou déterminants et une incapacité à relier l'embryologie avec la discipline scientifique en pleine expansion à cette époque : la génétique. Celle-ci, au contraire de la fausse théorie de Haeckel, est capable de fournir des explications à la théorie de l'évolution. De plus, la mode est au réductionnisme et l'on passe de l'animal à la cellule et à la molécule.

Pour autant, Thomas Morgan dans son discours de remise du prix Nobel en 1933 pour ses travaux de génétique fait le lien avec l'embryologie. Il pose en effet la question essentielle : *« Si, comme il est généralement admis dans le travail génétique (même si pas toujours dit explicitement), tous les gènes sont actifs en même temps et si les caractères de l'individu sont déterminés par ses gènes, alors pourquoi toutes les cellules du corps ne sont pas identiques ? Et le même paradoxe apparaît lorsqu'on regarde le développement d'un œuf en un embryon. L'œuf apparaît être une cellule non spécialisée, destinée à subir une série prédéterminée de changements conduisant à la différenciation d'organes et tissus. Toutes les cellules contiennent les mêmes gènes. Pourquoi donc certaines deviennent des cellules musculaires, d'autres des cellules nerveuses et d'autres demeurent des cellules reproductives ? »*

Thomas Morgan propose que tous les gènes ne s'expriment pas en même temps, sous l'influence du contenu du cytoplasme et en étant capables en retour d'agir sur le contenu du cytoplasme. Mais faute de techniques appropriées, il ne pourra pas apporter de réponse définitive. Cette question demeure toujours d'actualité.

1.2.4 Avancées conceptuelles

La deuxième moitié du xx^e siècle permet toutefois quelques avancées expérimentales mais surtout conceptuelles.

Les expériences de John Gurdon en 1962 de transfert d'un noyau d'une cellule différenciée à la place du noyau d'un ovocyte de xénope et le développement d'un individu adulte qui en résulte montrent que le noyau de n'importe quelle cellule contient l'information génétique qui doit être lue au cours du processus développemental. Elles montrent aussi qu'il est possible de déprogrammer le noyau d'une cellule adulte différenciée pour le réinitialiser au stade ovocyte. Ceci lui vaudra le prix Nobel en 2012, partagé avec Shinya Yamanaka qui, à l'aide d'une approche moléculaire, obtint une deuxième démonstration de cette possibilité de reprogrammer des cellules.

Le domaine de l'induction et des régulations intercellulaires bénéficie des travaux de Rita Levi-Montalcini et Stanley Cohen qui découvrent les facteurs de croissance et seront récompensés par le prix Nobel en 1986. Deux explications sont formalisées pour expliquer comment des facteurs sécrétés peuvent organiser un ensemble de cellules : Alan Turing propose le modèle de réaction-diffusion qui implique un couple activateur/inhibiteur pour organiser des motifs répétés. Lewis Wolpert propose que l'information positionnelle est due à des gradients de molécules sécrétées, les morphogènes.

1.3 FIN DU XX^e SIÈCLE (ANNÉES 1980) : LA GÉNÉTIQUE DU DÉVELOPPEMENT ET LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT

C'est à la fin du xx^e siècle que des chercheurs appliquent la génétique à l'étude du développement embryonnaire et permettent un renouveau de l'embryologie qui sera requalifiée, à la manière de la biologie moléculaire ou cellulaire, de biologie du développement.

1.3.1 Gènes *Hox* et homologies moléculaires

Edward Lewis, dans les années 1950, travaille sur des mutations de la drosophile qui transforment un segment en un autre segment. Il met alors en évidence un ensemble de gènes responsables de l'identité des différents segments, les gènes homéotiques. Ce travail lui a valu le prix Nobel en 1995. Walter Gehring démontre dans les années 1980 que des gènes similaires existent chez la souris, et qu'ils sont de la même manière responsables de l'identité des segments (vertèbres en particulier). Cette découverte est une énorme surprise, compte tenu des différences entre ces espèces ou entre leurs modes de développement.

Les conservations moléculaires entre différents modèles, mises en évidence en particulier par cet exemple, renforcent alors l'intérêt d'utiliser des modèles animaux,

1.3 • Fin du xx^e siècle (années 1980) : la génétique et la biologie du développement

sur lesquels il est possible de faire de la génétique, pour comprendre le développement de l'espèce qui nous intéresse le plus, l'homme. Le séquençage des génomes au début des années 2000 de la drosophile puis de l'homme puis de nombreuses autres espèces fut une avancée décisive.

1.3.2 Génétique du développement chez la drosophile et *C. elegans*

Plusieurs modèles animaux ont été développés pour étudier la génétique du développement et comprendre la logique qui permet à l'embryon d'interpréter l'information génétique codée dans son génome pour construire un être vivant.

La souris, un mammifère facile à élever et à reproduction rapide, est un modèle de choix. De nombreux chercheurs s'intéressent à des mutations naturelles ou induites à l'image du complexe *T* dont la mutation induit une mort embryonnaire. Mais la souris est aussi un modèle compliqué pour l'analyse génétique et l'observation du développement. D'autres modèles animaux sont développés en parallèle.

La drosophile, qui est un modèle de génétique depuis les travaux de Morgan, est un organisme de choix et permet, grâce aux travaux nobélisés en 1995 (en même temps que ceux de Ed Lewis) de Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus, d'identifier des centaines de gènes impliqués dans le contrôle du développement embryonnaire de la mouche. Beaucoup sont des facteurs de transcription ou des signaux et voies de transduction de signal conservés chez les mammifères et impliqués dans le contrôle de leur développement.

Sidney Brenner, récompensé par le prix Nobel en 2002, développe en parallèle un nouveau modèle animal, caractérisé par sa grande simplicité : le nématode *Caenorhabditis elegans* qui permet, entre autres, la compréhension moléculaire du phénomène d'apoptose.

Un troisième modèle animal est développé, en particulier par Christiane Nüsslein-Volhard, à la fin du xx^e siècle pour permettre à la fois des observations et des manipulations physiques ou génétiques sur un vertébré : le poisson zèbre.

1.3.3 KO et génétique du développement chez la souris

En parallèle, les recherches sur la souris, s'élaborent. La génétique y est possible, et des outils décisifs sont développés : l'utilisation de cellules de carcinomes embryonnaires sur lesquels l'étude de la différenciation cellulaire est possible, la possibilité de faire de la transgénèse, puis d'isoler des cellules souches embryonnaires, de les cultiver *in vitro* et de les réimplanter dans un embryon après une éventuelle manipulation génétique. De telles cellules souches embryonnaires, isolées de la masse cellulaire interne du blastocyste n'ont pas été identifiées chez les autres animaux modèles et n'ont même été isolées que bien plus tard chez l'homme, faisant de la souris un modèle génétique de choix. Ces avancées seront récompensées par le prix Nobel en 2007 à Mario Capecchi, Martin Evans et Oliver Smithies.

1.4 LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT AUJOURD'HUI

La biologie du développement est maintenant une discipline majeure qui bénéficie du développement des techniques, de la possibilité de comprendre les mécanismes et des implications médicales ou fondamentales qu'elle ouvre.

1.4.1 Nouvelles approches et sortie du réductionnisme

Après une approche réductionniste, la biologie s'ouvre à nouveau à la recherche de compréhension globale des mécanismes : les approches à grande échelle (génomique, transcriptomique, protéomique...), l'intégration des données moléculaires, cellulaires, physiologiques, des forces mécaniques, la modélisation mathématique... permettent d'appréhender de manière globale des phénomènes complexes.

Les avancées en biologie moléculaire, souvent stimulées par les résultats en génétique du développement, permettent maintenant de commencer à comprendre les mécanismes de l'épigénétique et donc de la lecture du génome.

1.4.2 Réinterpréter les modèles initiaux et l'épigénétique, vers une compréhension de l'ontogenèse

Il est aujourd'hui possible de relire les anciens concepts de préformation, épigenèse, mosaïque ou régulatif...

Les mécanismes épigénétiques nous expliquent comment une cellule peut interpréter son génome pour construire progressivement un organisme par le biais d'interactions entre les cellules (épigenèse). Ce qui est transmis d'une génération à l'autre, et contenu dans l'ovocyte (préformation), est un génome et des outils (ARNm, protéines...) pour commencer à lire ce génome.

La variété des mécanismes développementaux met en évidence la part relative des déterminants cytoplasmiques ou nucléaires (développement mosaïque) et des interactions cellulaires (développement régulatif) et donc la variété et la flexibilité des choix possibles par une cellule. Qu'il s'agisse de déterminants ou de signaux, le résultat est la modification des combinaisons de facteurs de transcription présents dans le noyau, conduisant en particulier à l'expression de gènes sélecteurs qui déterminent le devenir cellulaire.

1.4.3 Évolution et développement

La génétique du développement permet maintenant d'apporter des explications moléculaires et génétiques à l'évolution et d'expliquer l'apparition de nouvelles formes par des variations de processus développementaux. Ces nouvelles approches constituent une discipline scientifique en elle-même : l'évo-dévo.

1.4.4 Biologie du développement et recherche médicale

Les modèles animaux de développement, grâce à la conservation des molécules et à leur réutilisation dans de nombreux processus développementaux, permettent d'établir des modèles pertinents de diverses pathologies humaines, anomalies congénitales, maladies génétiques, cancer... et pas uniquement chez la souris.

Les applications thérapeutiques sont également développées grâce aux progrès dans le domaine de la fécondation et donc de la reproduction ou dans l'utilisation de cellules souches ou la création de cellules souches à partir de cellules différenciées, saines ou malades, comme l'a démontré Shinya Yamanaka, récompensé par le prix Nobel en 2012.

Les connaissances accumulées grâce aux modèles animaux et le développement des techniques de culture cellulaire permettent maintenant de produire des organoïdes. Ces structures produites *in vitro* présentent d'extraordinaires capacités d'auto-organisation conduisant à une organisation tridimensionnelle de cellules différenciées ressemblant à un organe et capable d'en reconstituer une partie des fonctions.