

Développement des amphibiens

Embryon : Organisme pluricellulaire construit à partir de l'œuf fécondé

- **Préformation** : Tout est préformé dans l'œuf, puis accroissement
- **Épigenèse** : Apparition progressive des structures

Théorie cellulaire : Organisme composé d'une multitude de cellules en division

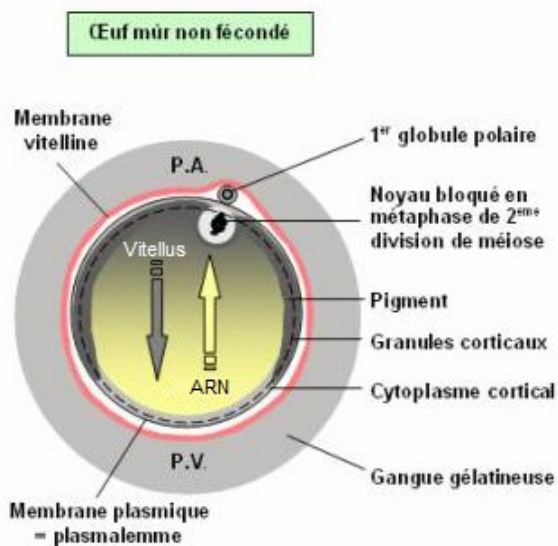
Principe d'étude : L'effet produit par des perturbations expérimentales appliquées à un système vivant fournit des informations sur son fonctionnement normal

I. Embryologie descriptive

Développement indirect : Larve (têtard) puis métamorphose en adulte

- **Anoures** : perte de la queue après la métamorphose (ex : Xénope)
- **Urodèles** : conservation de la queue (ex : Pleurodèle, axolotl)

Intérêts : Fécondation et développement externes, œufs faciles d'accès, nombreux et gros, cycle de développement court (24h bourgeon caudal, 4j têtard) et fécondation *in vitro* possible

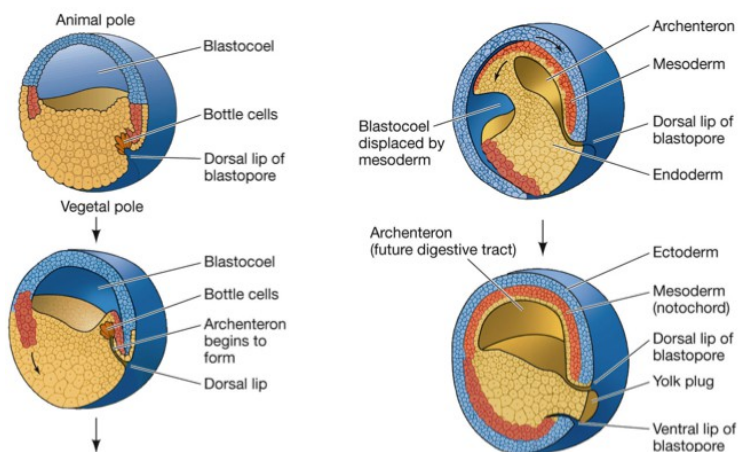


- 1^{er} clivage méridien
- 2^{ème} clivage méridien perpendiculaire
- 3^{ème} clivage sus-équatorial
- 4 micromères animaux et 4 macromères végétatifs

Transition blastulienne : Au 11^{ème} cycle de division, expression du génome zygotique

Territoires présomptifs :

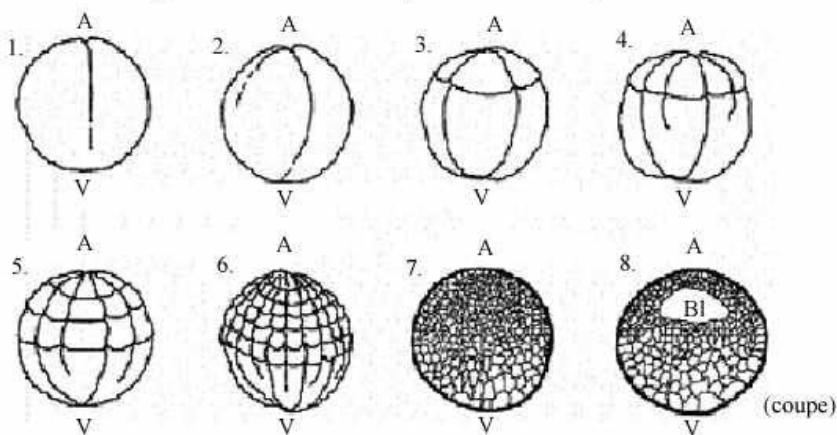
- Territoires ectodermiques animaux
- Territoires endodermiques végétatifs
- Territoires mésodermiques dans la zone marginale



La fécondation se fait toujours au PA :

- **Réaction corticale** : Expulsion des granules corticaux → Formation d'un espace périvitellin et d'une membrane de fécondation qui bloque la polyspermie
- **Réaction d'orientation** : Basculement selon la gravité suite à la formation de l'espace périvitellin : PA en haut et PV en bas
- **Rotation corticale** : Glissement de 30° du cytoplasme périphérique vers le point d'entrée du spz → **Croissant gris** (futur dos)

Segmentation holoblastique radiaire: Amphibiens



Gastrulation : Mise en place des trois feuilles

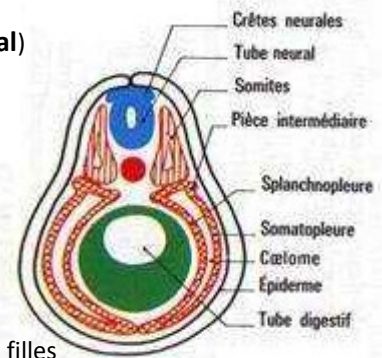
Dépression sous le croissant gris : **Encoche blastoporale** progresse latéralement pour délimiter le **bouchon vitellin**

- Involution du mésoderme au niveau du blastopore (Progresse sur la MEC du toit du blastocèle)
- Épibolie de l'ectoderme (Recouvre tout l'embryon)
- Embolie de l'endoderme

Nouvelle cavité : **Archenteron** (futur tube digestif)

Neurulation : Mise en place du tube nerveux à partir de l'ectoderme dorsal

- Allongement des \varnothing , dépression (**Gouttière neurale**), fermeture et internalisation (**Tube neural**)
- Réarrangement du mésoderme : se creuse du **cœlome**, axial s'individualise (**Corde**), segmentation des **somites**, **pièces intermédiaires** et **lames latérales** (Splanchnopleure et somatopleure)



L'**organogénèse** conduit au **stade bourgeon caudal** avec la mise en place de tissus et d'organes

II. Régulation embryonnaire

Weismann (1880) : Hypothèse de l'existence de déterminants distribués de manière inégale aux cellules filles

Roux (1880) : Détruit un blastomère de grenouille au stade $2\varnothing$ → Demie blastula et demie neurula

Confirme l'hypothèse de Weismann

Driesch (1892) : Sépare des blastomères d'oursin → Larve pluteus normale mais plus petite

Désaccord avec l'hypothèse de Weismann

Régulation : Capacité de l'embryon à compenser ses déficiences, se développer normalement si des parties sont retirées, ajoutées ou réarrangées par changement de destinée cellulaire

Embryon mosaïque : Pas de régulation

Spemann (1903) : ligature au niveau du sillon de segmentation de la première division chez le triton

→ Si dans le même plan que la division : deux embryons

→ Si dans le plan perpendiculaire à la division : un seul embryon

Pouvoir de régulation chez les amphibiens et importance du croissant gris pour le développement

Tous les vertébrés sont doués d'une régulations

Roux \neq Spemann car les cellules n'étaient pas séparées → Interaction entre les deux

Si on colle deux embryons $2\varnothing$ → Si croissant gris en continuité : embryon normal, sinon : embryon plus petit

Pendant la gastrulation et au stade blastula, si on scinde :

→ Selon un plan sagittal : deux embryons

→ Selon un autre plan : un seul embryon depuis la partie avec le blastopore

Pendant la neurulation, séparation de la partie dorsale et de la partie ventrale → matériel de la tête et matériel de membres et de la queue

→ Pouvoir de régulation diminué à partir de la gastrulation

Hörstadius : Chez l'oursin, sépare les blastomères animaux et végétatifs → Blastula hyperciliée et pluteus anormal

L'embryon est doué de régulation jusqu'à un certain stade puis se transforme en une mosaïque de territoires

III. Spécification, détermination et différenciation cellulaire

Spécification : Permet à des \varnothing ou un ensemble de \varnothing de se différencier de manière autonome en un type précis de \varnothing dans un milieu de culture neutre

Elle est réversible et influencée par l'environnement (En particulier les \varnothing présentes)

Détermination : L'engagement d'une \varnothing vers une destinée est irréversible

Nieuwkoop (1966) : Culture de trois zones de blastula en milieu neutre

- Calotte animale : Ectoderme
- Zone marginale : Mésoderme et ectoderme
- Pôle végétatif : Endoderme

Les trois zones sont déjà spécifiées au stade blastula

Expériences de dissociation/réassociation :

- Si on retire la zone marginale, apparition de dérivés mésodermiques issus des \varnothing du pôle animal → Spécification réversible
- Si on prélève le territoire présomptif de l'œil d'une gastrula et qu'on le greffe sur le flanc d'une neurula, forme des somites → Pas encore déterminé
- Si on prélève le territoire présomptif de l'œil d'une neurula et qu'on le greffe sur le flanc d'une neurula, œil ectopique → Déterminé

Ces processus peuvent se faire de manière :

- **Autonome** (Répartition asymétrique des déterminants cytoplasmiques)
- **Non-autonome** (Interactions et communication entre les \varnothing)

Spécification/détermination précoce principalement de manière autonome → **Œuf mosaïque** (ascidies, mollusques, annélides, insectes)

Spécification/détermination tardive principalement de manière non autonome → **Œuf à régulation** (oursin et vertébrés)

IV. Mise en place du plan d'organisation des vertébrés

L'axe PA-PV préfigure l'axe antéropostérieur

Plan de symétrie bilatérale passe par l'axe dorsoventral et antéropostérieur

1. Centre organisateur de Spemann, notion d'induction et de compétence

Spemann et Mangold (1924) : Prélèvement d'une lèvre dorsale de gastrula pigmentée et greffe sur une gastrula non-pigmentée en position ventrale

→ Blastopore surnuméraire pis gastrulation, neurulation, etc : Embryon double réuni par la face ventrale

Les \varnothing ventrales ont changé de destinée sous l'influence du greffon et les \varnothing de la lèvre dorsale du blastopore sont déterminées

Centre organisateur de Spemann : Cellules de la lèvre dorsale du blastopore déjà déterminée (Nœud de Hensen chez le poulet)

- Initie la gastrulation
- Induit la corde
- Induit le mésoderme latérodorsal à partir des \varnothing adjacentes
- Induit le tube neural à partir de l'ectoderme dorsal (Sans y participer)

Permet la mise en place d'un second embryon avec toutes les caractéristiques d'un embryon avec une symétrie bilatérale

Il est induit par des déterminants cytoplasmiques du croissant gris

Induction : Processus par lequel une \varnothing ou un groupe de \varnothing envoie un signal (Généralement une molécule diffusible agissant sur un récepteur TM) à une autre \varnothing adjacente, ce signal l'engage dans une voie de différenciation

La \varnothing doit être **compétente** pour répondre au signal inducteur

→ Trois niveaux de régulation : pas de récepteurs, pas de transduction du signal, pas d'activation de la transcription

2. Centre de Nieuwkoop

Nakamura (1970) : Le mésoderme est induit à partir des \varnothing du pôle animal par des signaux du pôle végétatif

Dale et Slack (1987) :

- Blastomères de type A seuls : dérivés épidermiques
- Blastomères de type A avec D1 : dérivés épidermiques, corde et muscles (mésoderme dorsal) et \varnothing épithéliales endodermiques
- Blastomères de type A avec D4 : dérivés épidermiques, \varnothing sanguines, mésenchyme (mésoderme ventral) et \varnothing épithéliales endodermiques

→ D permet l'induction du mésoderme et le signal est polarisé

Centre de Nieuwkoop : Cellules végétatives les plus dorsales

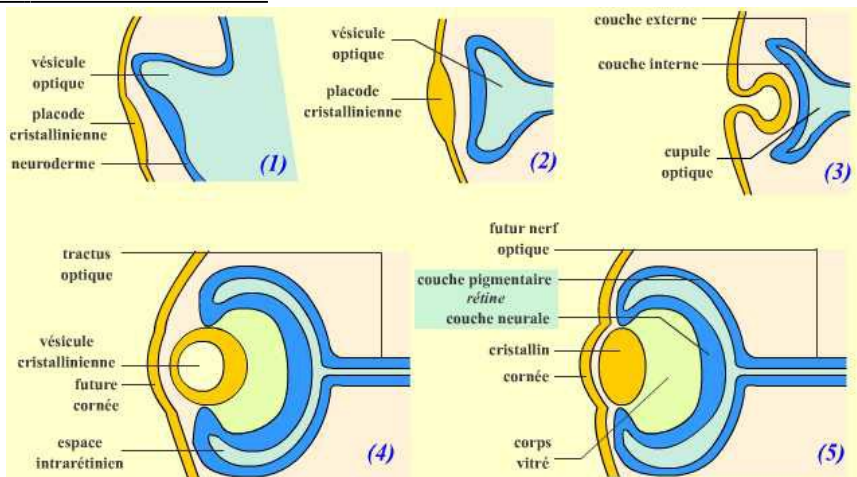
Gimlich et Gerhart (1986) :

Mise en évidence du centre de Nieuwkoop par greffe de D4 sur un autre embryon en position ventrale → Embryon surnuméraire

Le centre de Nieuwkoop ne participe pas lui-même

Inductions de plus en plus régionalisées → Tissus différenciés regroupés en organes fonctionnels

ex : Construction de l'œil



1. Évaginations du prosencéphale

Induction du plancher du SN par le mésoderme précordial

2. Signaux du mésenchyme céphalique → **Vésicules optiques**

3. Induction d'un épaissement de l'épiderme qui lui fait face : **Placode** (S'épaissit et s'internalise : **Cristallin**)

4. Repli des vésicules optiques par induction du cristallin → **Cupules optiques** (Qui se différencient en couche sensorielle et pigmentaire)

5. Le feuillet externe induit les sclérotiques et choroïdes à partir des \varnothing du mésenchyme

6. Le cristallin et la rétine sensorielle induisent la cornée à partir de l'épiderme qui leur fait face

Champ morphogénétique : Déterminé mais non différencié

- Si on détruit le CM de la rétine, pas de vésicule optique
- Si on prélève le CM de la rétine et qu'on le greffe sur la tête d'une neurula, formation d'une cristallin ectopique

3. Nature des signaux du centre organisateur de Spemann

Facteurs diffusibles sur une petite distance

Facteur de transcription :

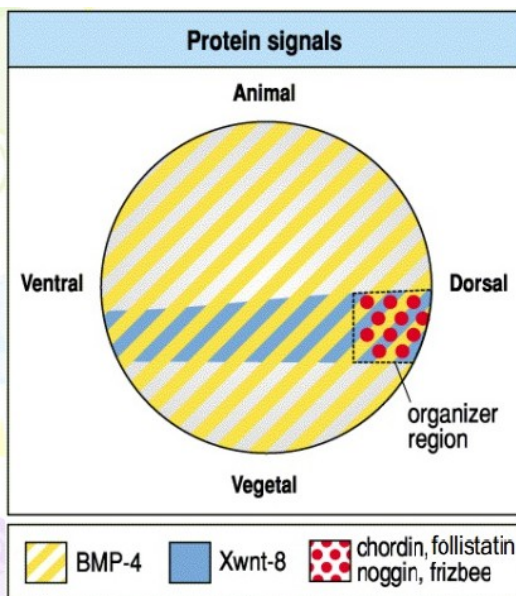
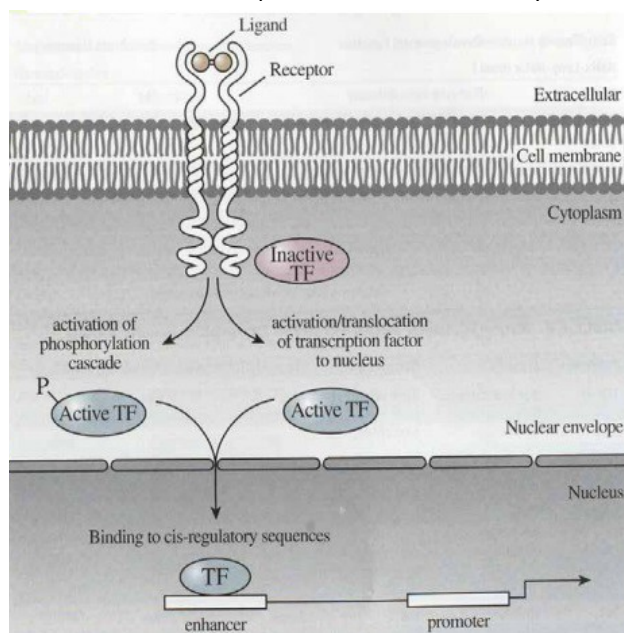
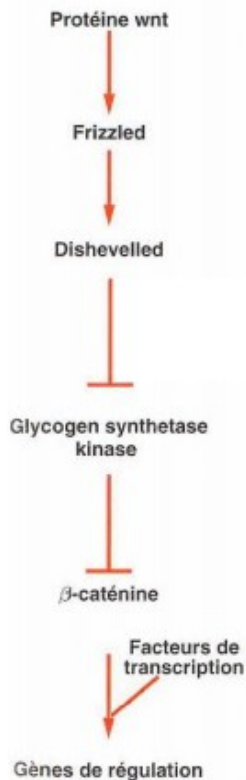
- Protéine nécessaire à l'initiation ou à la modulation de l'expression d'un gène
- Lié à des séquences d'ADN en amont des sites de fixation de la DNApol II

Wnt chez les vertébrés :

- 16 Wnt chez le Xénope
- 3 voies de signalisation différentes

Exemple de la voie β -caténine :

1. Wnt active Frizzled (Récepteur TM)
2. Frizzled active Dishevelled
3. Dishevelled inhibe la Glycogen Synthetase Kinase (GSK3) qui détruit la β -caténine
4. β -caténine peut se lier à des facteurs de transcription et entrer dans le noyau



BMP-4 (Bone Morphogenetic Protein) : Facteur de croissance de la famille des TGF β
 → Induit l'ectoderme et l'épiderme = Empêche la formation de tissu nerveux : **Facteur ventralisant**

Wnt-8 : Glycoprotéine riche en cystéines, localisée dans la zone marginale
 → Ventralisation du mésoderme et empêche la formation de la tête
Facteur ventralisant

Chordin, noggin et follistatin : Antagonistes des BMP dans la zone marginale dorsale
 - Chordin et noggin séquestrent BMP-4
 - Follistatin se lie à BMP-4, le complexe n'active plus le récepteur
 Injection dans la région ventrale : Embryon surnuméraire

Frizbee et dickhopf : Antagonistes des BMP dans la zone marginale dorsale
 Surexprimé → Embryon dorsalisé (Expansion du centre de Spemann)
 - Frizbee séquestre Wnt-8
 - Dickhopf provoque l'endocytose des récepteurs à Wnt-8

Cerberus : Antagoniste de Wnt, BMP et Nodal
 Injection dans D4 → Tête supplémentaire

Ce sont des modulateurs de la dorsalisation (Ils ne créent pas le mésoderme puisqu'il est déjà là)
 → Régionalisation dorsoventrale du mésoderme

4. Mise en place de l'organisateur de Spemann

Réaction corticale : grâce au réseau de microtubule mis en place à partir du centriole du spz.

Avec colchicine (Inhibiteur des microtubules) → Pas de réaction corticale

- Microbilles fluorescentes au PV → Déplacées à l'opposé du point d'entrée du spz (Côté dorsal) : Redistribution des déterminants cytoplasmiques
- Traitement aux UV du PV (Pas de microtubules) → Embryon ventralisé : Réaction corticale nécessaire au développement des structures dorsales
- Injection d'antagonistes du centre de Spemann en doses croissante → Restauration d'un embryon normal (Dorsalisé en excès)
- Irradiation du PV et greffe du blastomère végétatif le plus dorsal au stade 32 μ → Embryon normal (Restauration de la polarité dorsoventrale)

Le centre de Nieuwkoop émet des signaux dorsalisants et induit le centre de Spemann.

5. Nature des signaux du centre de Nieuwkoop

β -caténine : Molécule d'adhésion et facteur de transcription

- Irradiation du PV d'un zygote, injection de β -caténine → Restaure le centre de Nieuwkoop
- Injection d'un ARN anti-sens de β -caténine → Embryon ventralisé
- β -caténine exogène sur la face ventrale de l'embryon au stade 32 μ → Embryon surnuméraire

Accumulation de β -caténine dans le noyau des μ dorsales de la blastula.

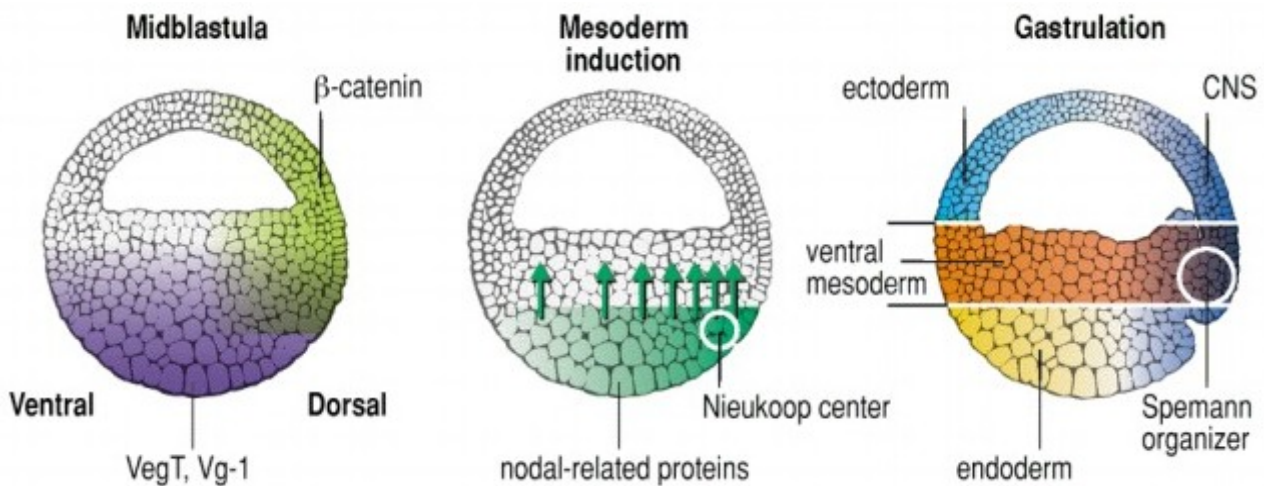
Avant le stade 16 μ , réparti de façon homogène puis transloqué dans les cellules dorsales (ARN d'origine maternelle)

Avant la fécondation, Dishevelled séquestré au PV

La rotation corticale les entraîne vers la région dorsale avec Wnt-11

Dishevelled est libéré et se répartie dorsalement → La voie Wnt est activée uniquement dans la partie dorsale

La β -caténine est dégradé dans la région ventrale



Vg-1 : Famille des TGF β

VegT : Facteur de transcription qui intervient dans la synthèse de l'activine (TGF β)

→ Induisent la synthèse de **Nodal (Xnr)** selon un gradient (Présence de β -caténine ou non)

Le gradient de Nodal (Maximum au centre de Nieuwkoop) induit la zone marginale

La β -caténine s'associe au facteur de transcription **TCF3** et induit les gènes importants pour l'axe dorsoventral

Siamois : Transcrit dans le centre de Nieuwkoop après la transition blastuléenne → Permet l'expression de **Gooscoïd** en synergie avec Nodal → Activation de l'organisateur de Spemann

Développement de la drosophile

I. Cycle de vie et embryologie descriptive

Arthropode de 3-4 mm de long

Corps en trois parties segmentées : Tête (5-6), thorax (5) et abdomen (8-11)

3 paires de pattes sur le thorax

Diptère : 1 paire d'aile + 1 paire de balanciers/haltères

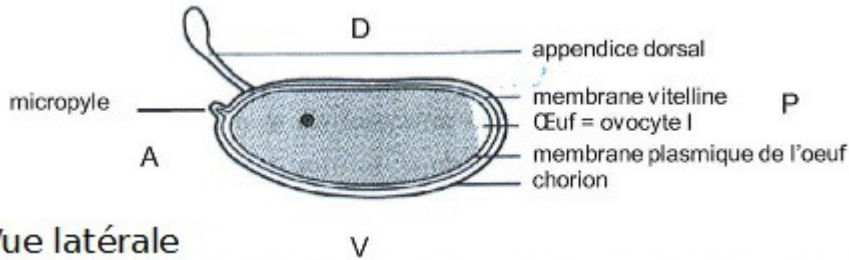
Cycle de vie court : 9j

Œuf fécondé subit le clivage : blastoderme cellularisé

Gastrulation puis éclosion, 3 stades larvaires et une puppe

métamorphose pour devenir un adulte

Génome entièrement séquencé : 13 000 gènes sur 4 paires de chromosomes



Micropyle : Point d'entrée du spz

Axes déjà définis, déjà polarisé

Œuf centrolécithe (Concentration en vitellus importante)

Pendant le clivage, la taille de l'embryon reste la même

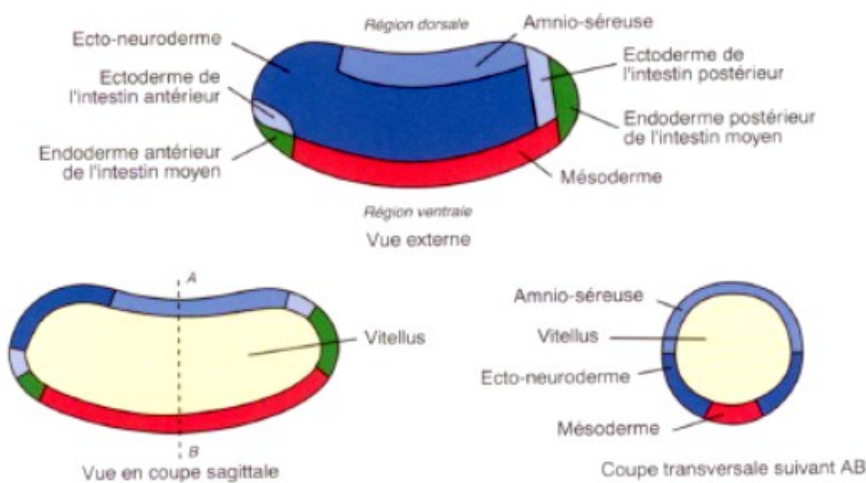
Clivage **méroblastique superficiel** : Noyaux en périphérie, clivage sans plasmodiérèse

→ Migration des noyaux vers la périphérie : **Blastoderme syncytial**

Sauf certains noyaux → **ν vitellophages**

ν déjà individualisées : **ν polaires** en position postérieure

Cellularisation du blastoderme périphérique : **blastoderme cellularisé**



Gastrulation :

- Apparition du **sillon ventral** grâce à des cellules en bouteille

- **Invaginations stomodéales et proctodéales**

- Extension de la **bandelette germinative** jusqu'au **sillon céphalique** (sépare la future tête du corps)

- Les deux parties de l'endoderme se rejoignent pour donner l'intestin moyen

- Le mésoderme et l'endoderme progressent dorsalement pour former un tube

- **Fermeture dorsale** : L'amnioséreuse disparaît, les bords se rejoignent et les cellules germinales sont internalisées

- Rétraction de la bandelette germinative : positionnement de l'aire postérieure

- Apparition des premiers segments en périphérie

Éclosion : on obtient une larve

Denticules : petits poils sur les segments, motifs particuliers selon les segments

II. Mise en place du plan d'organisation

Les axes antéro-postérieur et dorso-ventral sont mis en place lors de l'ovogenèse → Œuf mosaïque

Régions à l'avant et à l'arrière non segmentées : **Acron** et **telson**

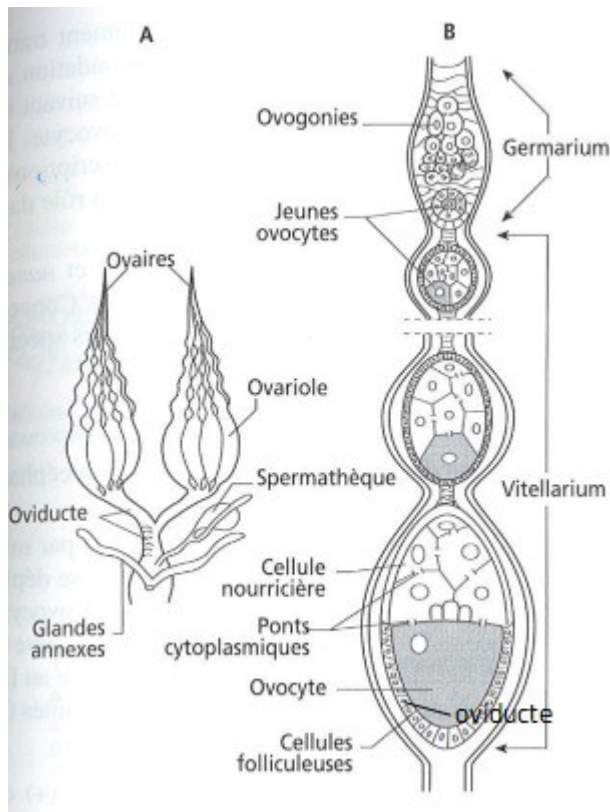
1. Notion de gènes à effet maternel/gènes zygotiques

Gènes à effet maternel : Gènes dont les ARNm vont être synthétisés et accumulés dans l'ovocyte. Ils s'expriment dans les tissus de l'ovaire pendant l'ovogenèse.

Gènes zygotiques : Gènes nécessaires au développement qui s'expriment dans les noyaux de l'embryon

Dimorphisme sexuel :

Peigne sexuel chez le mâle, abdomen pointu et plus long chez la femelle, alternance de lignes chez la femelle et zone foncée chez le mâle



Germarium : Stock d'ovogonies

Cellules nourricières : Produisent des ARNm pour l'ovocyte

→ Plus de 50 gènes à effet maternel qui contrôlent l'expression des gènes zygotiques

Axe antéro-postérieur déjà défini :

- Partie antérieure vers les cellules nourricières
- Partie postérieure vers l'oviducte

Une **cystocyste forming cell** subit 4 mitoses → 16 **cystocystes** reliés par des ponts cytoplasmiques

Une des deux cellules liées à 4 cellules se différencie en ovocyte qui sera libéré au moment du passage dans l'oviducte

2. Mise en place de l'axe antéro-postérieur

Trois classes de gènes maternels : Affectant la partie antérieure, postérieure ou les deux

Centre organisateur antérieur :

Déterminant antérieur (→ Anteriorisant) = Produit de bicoid

Exprimé à l'avant (Par hybridation *in situ*) : sécrété par les cellules nourricières et transféré à l'ovocyte

Mutant bicoid (Mimé par l'élimination du cytoplasme antérieur) : Perte de la tête et des segments thoraciques et apparition d'un telson à l'avant

→ Si on injecte du cytoplasme antérieur dans un œuf sans bicoid :

- A l'avant : Structure antérieures
- A milieu : Tête au milieu et segments thoraciques en miroir

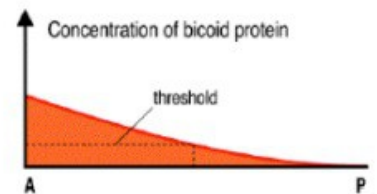
Protéine bicoid : Facteur de transcription à homéodomaine

Traduction à partir de la fécondation

Peu stable (Demi-vie 30 min)

Gradient sur les 2/3 du zygote

- Induit **hunchback zygotique** dans la partie antérieure au-dessus d'un certain seuil
- Réprime la traduction de **caudal maternel** (Posteriorisant) ARNm dans tout l'embryon mais protéine uniquement dans la partie postérieure



Centre organisateur postérieur :

Déterminant postérieur (→ Posteriorisant) = Produit de nanos

Mutant nanos : Perte des régions abdominales, embryon réduit

Protéine nanos : Facteur de transcription

ARNm concentré dans la partie postérieure (Gradient opposé à celui de bicoid)

- Réprime la traduction de **hunchback maternel** ARNm dans tout l'embryon

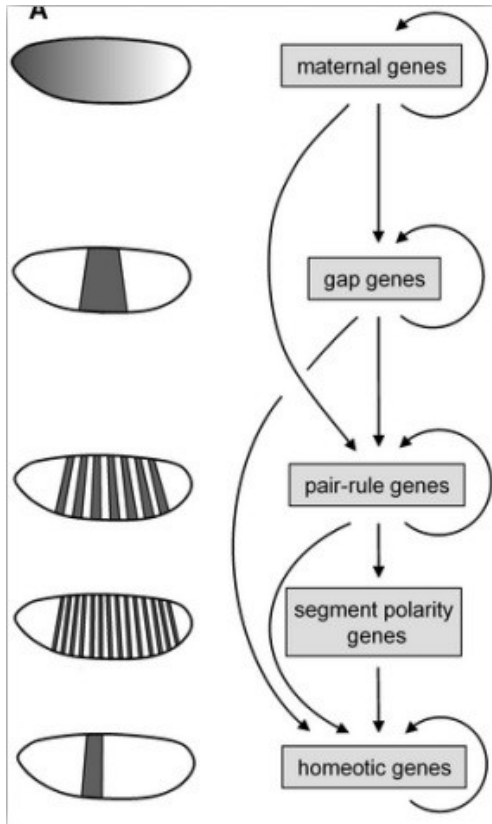
→ Accumulation de hunchback maternel et zygotique à l'avant et de caudal à l'arrière

Centre organisateur terminal :

Mutant torso : Perte de l'acron et du telson ainsi que de leurs segments adjacents

Protéine torso : Récepteur trans-membranaire sur toute la mp de l'ovocyte activé uniquement sur les extrémités (Par un ligand exprimé par les cellules folliculaires terminales : **torso-like**)

- Lève la répression active de certains gènes zygotiques qui permettent la mise en place des extrémités



Gènes gap : Si mutés, perte d'une partie entière d'embryon

ex : hunchback

Gènes pair-rule : Définissent les 14 parasegments et préfigurent la segmentation

Les futurs segments sont décalés d'un demi segment

Si mutés, perte d'un segment sur deux

Profil d'expression en 7 bandes

ex : even-skipped et fushi-tarazu

Gènes de polarité segmentaire : Définissent la partie antérieure et postérieure de chaque segment

Si mutés, perte de la polarité de tous les segments et la moitié des segments

Profil d'expression en 14 bandes

ex : engrailed

Gènes homéotiques : Déterminent l'identité du segment

Si mutés, on transforme un segment en une structure voisine (**Homéose**)

ex : bithorax, antennapedia

3. Mise en place de l'axe dorsoventral

Mutant dorsal : Embryon dorsalisé

ARN de **dorsal** sécrété par les cellules nourricières et réparti de façon non localisé

Protéine non localisée mais nucléaire uniquement au niveau ventral

Protéine transloquée au 14^{ème} cycle cellulaire :

Spätzle se lie au récepteur **Toll** qui dissocie **pelle** et **tube**

Ce qui provoque la séparation de dorsal de **cactus** (Et la dégradation de cactus)

dorsal peut entrer dans le noyau

dorsal active **snail** et **twist** :

- snail réprime les gènes de mise en place des structures non-mésodermiques
- twist active les gènes de mise en place des structures mésodermiques

dorsal réprime l'expression de gènes dorsalisants : **zerknüllt** (zen), **decapentaplegic** (dpp) et **tolloid**

dorsal active **rhomboid** mais il est réprimé par snail

→ Expression dans les cellules adjacentes à celles qui donneront le mésoderme : Neurectoderme

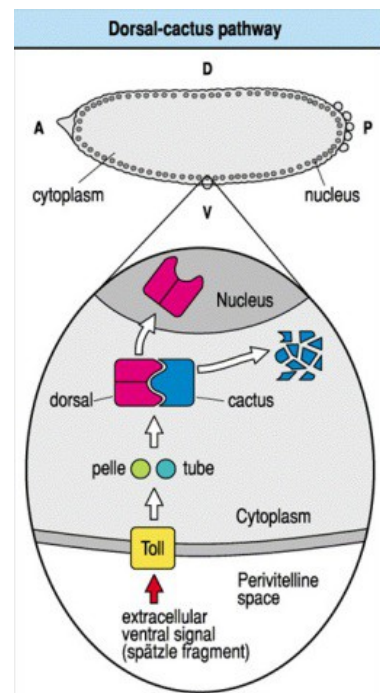
4. Mise en place des gradients d'ARNm dans l'ovocyte

Le pronucléus migre et se place en position postérieure

La protéine **Gurken** diffuse depuis le noyau → Agit sur les cellules folliculaires postérieures via le **récepteur Torpedo** (Active la différenciation)

La réponse réorganise le cytosquelette :

- Transport des ARNm bicoïd à l'avant
- Transport des ARNm oskar à l'arrière → Le produit de oskar protège les ARNm nanos uniquement à l'arrière



Le noyau bascule vers le dos et progresse vers l'avant, Gurken permet la différenciation des cellules folliculaires dorsales et réprime l'expression de **pipe**.

Pipe exprimé par les cellules folliculaires ventrales permet la production de spätzle et donc l'accumulation de dorsal dans la région ventrale.

Développement du membre des tétrapodes

Membre chridien : Innovation évolutive partagée par tous les vertébrés tétrapodes (4 membres : une paire antérieure et une paire postérieure)

Squelette interne (de proximal à distal) : **stylopode** (1 os), **zeugopode** (2 os), **autopode** (Main : métacarpiens et os des doigts)

Polarité antéropostérieure (Polarité des doigts de I à V)

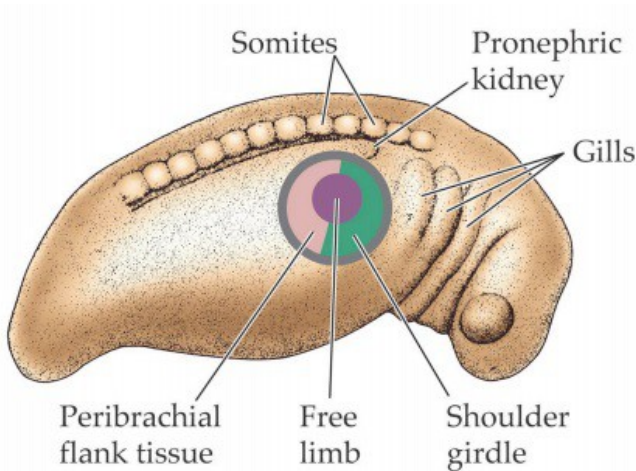
Polarité dorsoventral

I. Le bourgeon de membre chridien comme modèle d'étude

Commence au XIX^{ème} siècle sur des amphibiens

Au XX^{ème} siècle on utilise des souris (placentaire, étude difficile) et le poulet (facile)

Champ morphogénétique : Territoire de cellule capables de générer une forme, ont la capacité de façon autonome de former une structure



Si on l'enlève : pas de membre

Si on le déplace : formation d'un bourgeon de membre déplacé (Antérieur même dans une région postérieure)

Toujours situé aux mêmes endroits par rapport aux vertébrés

Chez le poulet au stade 14-15 (3ème jour), pas de bourgeon de membre mais champs morphogénétiques
Ales à 3 doigts et pattes à 4 doigts

II. Développement du bourgeon de membre

Le membre est formé par la peau (Épiderme) et le mésoderme

Le bourgeon de membre reçoit des informations : du système nerveux, de la corde, du mésoderme somitique et des lames latérales

1. Prolifération

On peut reproduire cette prolifération expérimentalement avec un facteur de croissance de la famille des FGF

Transplant d'une bille de FGF dans une région où des membres ne devraient pas apparaître → Membre chimère (caractéristiques du membre supérieur et inférieur)

Le champ morphogénétique est induit par le **Fibroblast Growth Factor (FGF)**

Tôt dans le développement une **Crête Ectodermique Apicale (CEA)** apparaît entre les faces dorsales et ventrales du bourgeon

→ Source de FGF qui permet l'allongement proximodistal

Le FGF n'agit qu'à quelques épaisseurs de cellules, celles qui n'y sont plus soumises se différencient

- Ablation de la CEA : Uniquement un stylopode
→ Régions du membre induites séquentiellement
- Greffe d'une CEA surnuméraire sur une autre CEA : Duplication de l'autopode
- Greffe d'une CEA antérieure sur un bourgeon postérieur : On obtient une patte
→ L'identité antérieur/postérieur est déterminée par le mésoderme, la CEA agit sur tous les bourgeons de membre
- Greffe d'une CEA sur un mésoderme non destiné à un membre : Involution de la CEA
→ La CEA agit uniquement sur du mésoderme déjà induit

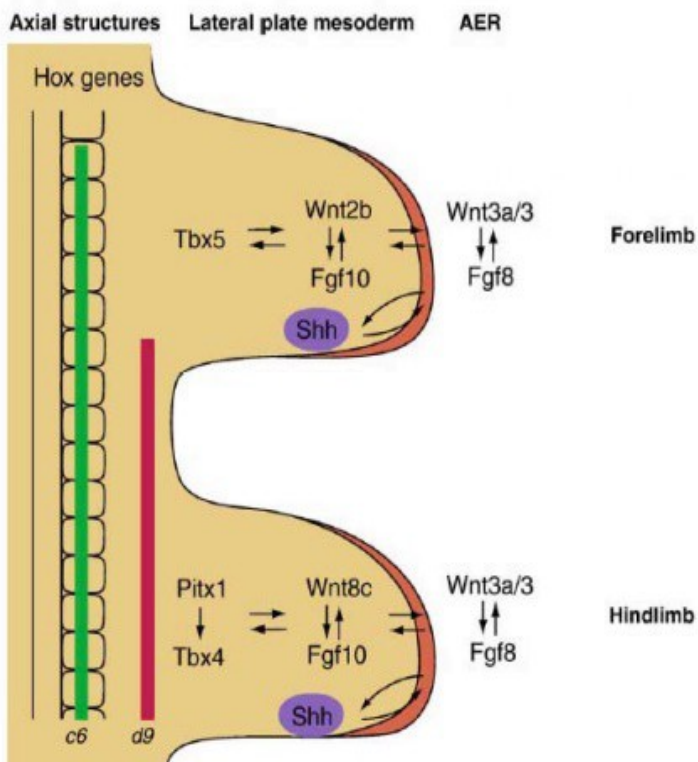
2. Spécification du positionnement des bourgeons antérieurs et postérieurs

Mutants gène Hox : Provoque la transformation de l'identité segmentaire

Protéine Hox : Facteur de transcription

Domaines d'interaction avec l'ADN très semblables

Chez les vertébrés, duplication des clusters de gènes Hox (Les gènes en 3' s'expriment en premier et forment les régions antérieures)



Hoxc6 exprimé à partir d'une région entre les vertèbres cervicales et thoraciques

- Permet l'expression spécifique de **Tbx5**
- Formation d'un bourgeon de membre antérieur

Hoxd9 exprimé à partir d'une région entre les vertèbres lombaires et sacrées

- Permet l'expression spécifique de **Pitx1** et **Tbx4**
- Empêche l'expression de Tbx5
- Formation d'un bourgeon de membre postérieur

Bille de FGF entre les deux bourgeons : Membre chimère

FGF10 est stabilisé par les facteurs de croissance **Wnt2b** et **Wnt8c**

→ Induit FGF8 dans la CEA

FGF8 induit FGF10 dans le mésoderme sous-jacent (Rétrocontrôle positif)

Les deux FGF sont déjà présent sous forme d'ARNm dans la pré-CEA et le mésenchyme mais non traduits

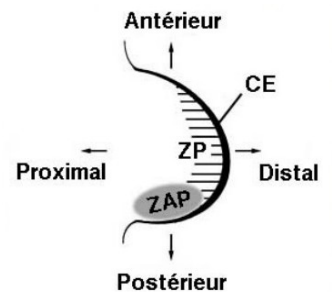
Zone de prolifération (ZP) : 3 ou 4 couches de cellules soumises au facteurs de croissance sous la CEA

Zone d'activité polarisante (ZAP) : Permet la polarisation antéro-postérieure

3. Établissement de la polarité antéro-postérieure

Greffe d'une ZAP surnuméraire dans la région antérieure : Autopode dupliqué en miroir

Même résultat si on injecte un virus exprimant Shh dans des cellules puis qu'on les transfecte dans la région antérieure



Sonic Hedgehog (Shh) : Exprimé dans la ZAP sous l'effet de FGF8

→ Induit FGF4 dans la région postérieure (Coordination des axes AP et PD)

→ Maintenu par FGF8 et FGF4

Il ne diffuse pas hors de la ZAP mais crée des gradients de BMP (Bone Morphogenetic Protein) responsables de la spécification des doigts grâce aux **zones interdigitales**

Excision des zones interdigitales : Transformation d'un doigt en son voisin

Même résultat si on place une bille de noggin (Inhibiteur des BMP)

4. Polarité proximodistale

Deux modèles :

- Mise en place précoce des zones puis allongement
- Mise en place séquentielle des zones

Ce sont les gènes Hox qui influencent le développement des régions du membre

5. Polarité dorsoventrale

Définie par l'ectoderme autour du bourgeon de membre : **Wnt7a** uniquement dans l'ectoderme dorsal

KO-Wnt7a : Double ventral et défaut de doigts postérieurs (Coordination des axes DV et AP)

L'autopode est sculpté par l'apoptose du mésoderme interdigital

Bille de **Gremlin** (Inhibiteur des BMP) : Le palmure persiste

