

# PACES

# UE2

## en SCHÉMAS



## Biologie du développement



- L'intégralité du programme en schémas commentés
- Tableaux, graphiques pour mieux comprendre
- Ouvrage en couleurs

Emmanuelle Havis  
Thierry Darrivière  
Martin Catala  
Illustrations de Sophie Gournet

ellipses



## Sommaire

### PREMIERE PARTIE: la biologie du développement de l'amphibien

#### I. Méthodes d'études en biologie du développement

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

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

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

#### III. Le clivage: des premières divisions au stade blastula

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



E) Les trois feuilletts embryonnaires sont spécifiés pendant le clivage	
1) Mise en culture de tissus par Nieuwkoop (1969)	56
2) Recombinaisons de tissus par Nieuwkoop (1980) et Dale et Slack (1985)	56

#### IV. Les communications intercellulaires: induction du mésoderme

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



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

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

## VI. L'induction neurale

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



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

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

## VI. L'induction neurale

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



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

## VII. La neurulation

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

## DEUXIEME PARTIE: la biologie du développement humain

### Introduction

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

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

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



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



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



