



**HAL**  
open science

## L'embryologie : d'un vertige l'autre

Jean Francois Daniel Nicolas

► **To cite this version:**

| Jean Francois Daniel Nicolas. L'embryologie : d'un vertige l'autre. 2021. hal-03501390

**HAL Id: hal-03501390**

**<https://hal.science/hal-03501390>**

Preprint submitted on 23 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# L'embryologie : d'un vertige l'autre<sup>1</sup>

Jean-François Nicolas<sup>2</sup>

*L'élucidation des bases cellulaires, génétiques et moléculaires de l'organisation et de la différenciation des segments de la cuticule de la larve d'une mouche, un sujet marginal, a révélé les mécanismes fondamentaux et universels des développements et a contribué à changer notre façon de penser les gènes, les génomes et l'évolution<sup>3</sup>.*

**Résumé** Dans les années 70 du siècle dernier, le problème du développement d'un embryon était senti comme possiblement impénétrable. Quarante ans plus tard, la génétique moléculaire en avait élucidé, sans doute, tous les principes explicatifs et la nouvelle embryologie réclamait, entre autres, une refondation de la théorie de l'Évolution. C'est un bref historique de ce qui s'est passé entre ces deux moments que je présente ici. Les questions qui m'ont retenues sont : 1) quels furent les moteurs de cette réussite ; 2) une nouvelle théorie du développement s'en est-elle suivie et où se place-t-elle par rapport à celles, issues de l'embryologie expérimentale, d'avant cette révolution.

---

<sup>1</sup> Du vertige à contempler le déroulement d'un développement au vertige devant les stupéfiants résultats de l'embryologie expérimentale, à celui devant le défi à l'expliquer, perçu, dans les années 70, comme peut-être impossible à relever, et enfin à celui devant les trois réponses, obtenues quarante ans après, dont deux, sûrement impossibles à comprendre autrement que par les machines.

<sup>2</sup> Chercheur invité à l'Institut Pasteur de Paris, ancien Professeur à l'IP et Directeur de Recherche, classe exceptionnelle, à l'INSERM, spécialiste de l'analyse clonale et des comportements cellulaires dans la construction des structures des organismes. Il a dirigé l'Unité de Biologie moléculaire du Développement (URA 2578 du CNRS) à l'IP de 1988 à 2013. (jfnicola@pasteur.fr ; jfdnicolas@yahoo.fr)

<sup>3</sup> Version -1 d'un article à paraître, en 2022, dans « Histoire de la recherche contemporaine », sous la direction de Jean-Michel Rossignol.

Au siècle dernier la biologie a été révolutionnée par l'émergence de la biologie moléculaire, alliance de la biochimie, la science des molécules, et de la génétique, la science de la transmission et de la variabilité des « caractères mendéliens ». L'origine de cette science remonte aux premières tentatives de relier le génotype au phénotype avec George Wells Beadle, Boris Ephrussi<sup>4</sup> et Edward L. Tatum et l'hypothèse « un gène, une enzyme » (Beadle and Ephrussi, 1936; Beadle and Tatum, 1941). Leur méthode consistait à déduire le rôle des gènes des phénotypes de mutants. Les performances de la biologie moléculaire furent exceptionnelles (Hayes, 1970; Morange, 2020)<sup>5</sup>. Avec ces méthodes dans les années 70, François Jacob et Jacques Monod<sup>6</sup> montraient que le produit de certains gènes, *les gènes régulateurs*, (Jacob and Monod, 1961; Monod and Jacob, 1961) et *certaines protéines, dites allostériques* (Monod et al., 1965)<sup>7</sup>, exécutent des opérations logiques, propres à expliquer les phénomènes biologiques complexes. Deux découvertes fondamentales (Morange, 1987).

Les biologistes moléculaires se sont alors attaqués aux problèmes du développement. Sydney Brenner a créé son modèle génétique, C. Elegans, un ver, F. Jacob a choisi un mammifère, la souris (Morange, 2000; Morange and Peyrieras, 2002), George Streisinger le poisson zèbre, d'autres, favorisant l'approche biochimique, ont rejoint les modèles amphibiens (J. Gerhart, D. Melton, R. De Robertis) ou Poursin (E. Davidson) avec lesquels cependant l'approche génétique est impossible.

Avant ce tournant, des généticiens « drosophilistes » s'intéressaient au développement en étudiant de curieux mutants (Morgan, 1926) dont certains dits homéotiques. Si la drosophile ne fut pas le choix des nouveaux venus c'est parce qu'ils pensaient que son étude n'aiderait pas à la compréhension du développement des vertébrés.

Enfin, les embryologistes en place, après les extraordinaires succès de l'embryologie expérimentale, limités par l'échec de la caractérisation de « l'inducteur » (voir 2), cherchaient d'autres voies.

---

<sup>4</sup> Boris Ephrussi (1901-1979) a occupé en 1946 la première chaire d'Université en Génétique en France. Ses contributions pionnières en biologie sont nombreuses.

<sup>5</sup> Michel Morange, Directeur du Centre Cavailles d'histoire et de philosophie des sciences de l'ENS, est l'un des plus brillants philosophes de l'histoire de la biologie en général et de la biologie moléculaire en particulier.

<sup>6</sup> Jacques Monod (1910-1976) et François Jacob (1920-2013), chercheurs à l'Institut Pasteur, pères fondateurs de la biologie moléculaire.

<sup>7</sup> Jean Pierre Changeux, biochimiste et neurobiologiste, co-inventeur de la notion d'allostérie et inventeur de la notion de stabilisation sélective des synapses par l'activité neuronale, ses travaux ont concerné aussi les bases neuronales des fonctions cognitives ; directeur de l'Unité de Neurobiologie moléculaire à l'Institut Pasteur de 1972 à 2006.

Elles furent un échec, à l'exception de celle de Nicole Le Douarin qui à partir de 1969 allait écrire une des plus brillantes pages de cette discipline (Le Douarin and Kalcheim, 2009; Le Douarin, 1969)<sup>8</sup>. Conrad H. Waddington, de son côté, concevait, après James M. Baldwin et Ivan I. Schmalhausen, les concepts de canalisation et d'assimilation génétique (Waddington, 1962) voir aussi (Gilbert, 1991b; Morange, 2009c), encore en discussions dans les théories et controverses sur les liens entre écologie, développement et évolution (Gerhart and Kirschner, 1997; Gilbert, 2021; Wagner, 2005; West-Eberhard, 2003).

A quelles questions exactement ces gens voulaient-ils répondre ?

Au seuil de la révolution moléculaire, parurent trois articles qui marquèrent les esprits. Un article de R. Britten et E. Davidson (Britten and Davidson, 1969) sur une théorie de la régulation génique, après celle de Jacob et Monod, dont le but était clair : « Perhaps in this we are offered an insight into the elegance and the complexity of the regulation system, the understanding of which is now a major objective in the experimental study of gene action in development » (Davidson, 1968), voir aussi (Morange, 2009b). Un article de Lewis Wolpert dans lequel il proposait que les cellules d'un système en développement aient leur position spécifiée, cette information non génétique, déterminant leur différenciation moléculaire (Wolpert, 1969). Le but était clair : proposer une solution au problème suivant : comment une cellule est instruite à faire ce qu'elle doit faire en fonction de là où elle se trouve ? Enfin, des articles de Stuart. A. Kauffman (Kauffman, 1969a; Kauffman, 1969b) dont le but était de construire des modèles formels de réseaux génétiques de régulations. En 1975, on retrouve Wolpert et Kauffman à une réunion avec Brenner à laquelle participe aussi Antonio Garcia-Bellido. Il y présente une théorie basée sur les notions de compartiment clonal et de gènes sélecteurs. Notons sa conclusion : « Discussion has been focused on the problem of how morphogenetic genes can operate to control developmental pathways... A hierarchy of genes may be involved in this process, and the operational characteristics of 'activator', 'selector' and 'realisator' genes have been described... It is hoped that analysis of cell interaction mechanisms, such as diffusion or cell contact mediated induction, will help to close the gap between the developmental and genetic approaches and lead to an understanding of morphogenesis » (Garcia-Bellido, 1975). Cela suffit à illustrer les buts des uns et des autres à l'époque, voir aussi (Love, 2015).

---

<sup>8</sup> Nicole Le Douarin, directrice de l'Institut d'Embryologie après Étienne Wolff. Ses travaux sur la crête neurale font autorité.

Dans les années 90, la biologie du développement a prétendu avoir élucidé les principes explicatifs du développement et a revendiqué une place majeure dans la théorie de l'Évolution (Carroll et al., 2001; Gerhart and Kirschner, 1997; Kirschner and Gerhart, 2005; Newman and Müller, 2003; Raff, 1996; West-Eberhard, 2003) etc., dans la suite de (Jacob, 1977; Raff and Kaufman, 1983), avec, il est vrai, des interprétations contrastées (Morange, 2011).

C'est un historique personnel de ce qui s'est passé entre ces deux moments, tel que je l'ai vécu (non comme historien ou philosophe des sciences ; pour cela je vous renvoie à Michel Morange) que je présente. Les questions sont : 1) Quels furent les moteurs de cette histoire, comment les différents systèmes s'articulèrent-ils ? C'est la section : « Qu'a trouvé la biologie du développement ? » 2) Quelle nouvelle théorie du développement en découle, où se place-t-elle par rapport à celles d'avant cette révolution moléculaire. Ce sont les sections : « Cette nouvelle embryologie a-t-elle répondu à l'embryologie expérimentale ? » et « Les éléments d'une théorie du développement ? ». Je conclus avec une métaphore, « Les trois langages de l'embryon ».

## 1. QU'À TROUVE LA BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ?

Des acteurs des années 70, ce sont les généticiens drosophilistes, rejoints dans les années 80 par les biologistes moléculaires et dans les années 2000 par les mathématiciens modélisateurs, qui ont triomphé. La mouche qui fut essentielle pour établir la génétique moderne au début du 20<sup>ème</sup> siècle, a encore triomphé à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle. Le développement de la drosophile est, de loin, celui qui est le mieux compris, et en en découvrant l'universalité, elle a fourni aux autres modèles les moyens d'y transposer ses résultats.

Présentons donc l'essentiel du développement de la drosophile tel que compris à la fin de la décennie 90.

### 1a. Le développement de la drosophile vu par la génétique moléculaire

Trois choses à savoir. Premièrement, le début du développement des insectes débute dans une structure syncytiale : les noyaux se divisent dans l'œuf en l'absence de membranes cellulaires. Cela simplifie considérablement les échanges de molécules entre noyaux. Deuxièmement, les facteurs de transcription (les FTs, les produits des gènes régulateurs de Jacob et Monod), se fixent sur des séquences spécifiques de l'ADN (appelées cis-regulatory elements, CRE) au voisinage des gènes dont ils activent ou répriment l'expression. Troisièmement les insectes ont un corps segmenté ; on distingue, d'avant en arrière, la tête, 3 segments cervicaux, 3 thoraciques, qui portent les pattes et les ailes et 8 abdominaux.

#### 1aa Le découpage de l'embryon en compartiments

Après la fécondation, deux FTs, qui ont été déposés (sous forme d'ARN) durant l'ovogenèse au pôle antérieur (Bicoid) et postérieur (Oskar) de l'œuf oblongue de la drosophile, diffusent et activent ou répriment d'autres FTs qui activent ou répriment d'autres FTs. Il en résulte des secteurs transverses dans l'œuf, dans lesquels des FTs différents s'expriment. Ces secteurs sont constitués de noyaux puis de cellules. Après seulement 4 ou 5 étapes ces FTs activent des gènes dits sélecteurs, des FTs, qui donnent une identité à leur secteur : ils y contrôlent les activités des cellules, jusque chez la mouche adulte. Ces secteurs sont appelés compartiments. On est trois heures après la fécondation, la gastrulation n'a pas eu lieu, l'embryon comporte environ une trentaine de compartiments transverses (antéro-postérieurs, AP) et 10000 cellules. Dans le même temps, à partir de molécules, là encore présentes dans l'œuf, des compartiments longitudinaux dorso-ventraux (DV) sont définis par d'autres cascades d'activations/répressions.

#### 1ab Que sont ces compartiments ?

Les compartiments sont délimités par des frontières cellulaires qui interdisent à toutes cellules de rentrer ou de sortir : les cellules des compartiments sont les cellules fondatrices des structures qu'ils donneront. Elles ont toutes la même identité conférée par l'expression des gènes sélecteurs. Les compartiments sont des unités cellulaires (les cellules fondatrices) et génétiques (les gènes sélecteurs) de développement.

Ces compartiments ne se superposent pas aux 14 segments du corps de la drosophile. Ils définissent ce qui a été appelé les parasegments de la larve de la drosophile. Leur limite tombe au milieu des segments, au milieu des ailes, au milieu des haltères, des pattes et d'autres organes encore de la drosophile. Les gènes sélecteurs donnent donc leur identité à des moitié d'ailes, d'haltères ou d'autres organes. La mutation du gène sélecteur *Bithorax*, change l'identité du parasegment T3a, pour celle de T2a et la mouche se retrouve avec une structure à moitié aile à moitié haltère (Fig. 1). Les gènes sélecteurs ne contrôlent pas un organe ou un segment de la drosophile mais un territoire.

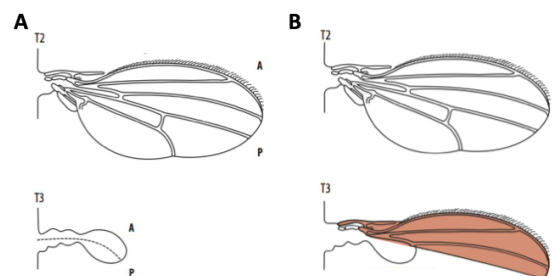
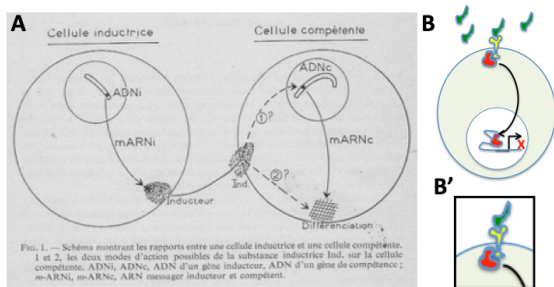


Figure 1 : Les compartiments découpent bizarrement la mouche, les gènes sélecteurs leur confèrent une identité. A) Le gène *Bithorax*, donne son identité au compartiment antérieur T3 qui construit la partie antérieure de l'altère. Sa mutation change cette identité pour celle du compartiment antérieur T2 qui

construit la partie antérieure de l'aile. B) La mouche mutante présente une structure baroque composite mi-aile mi-haltère.

### 1ac La subdivision des compartiments par les voies de signalisation

Les cellules d'un compartiment ont toutes l'identité de leur gène sélecteur. Leur allocation à l'une ou l'autre des structures que formera le compartiment se fait en le subdivisant en nouveaux territoires caractérisés par de nouveaux FTs. Le mécanisme qui rend différentes les cellules des compartiments est le suivant. Les cellules des frontières des compartiments sécrètent des substances qui sont reçues par des protéines de surface des cellules voisines qui y activent un FT spécifique, qui lui-même active de nouveaux gènes. Dans cette phrase, les substances sécrétées, sont des ligands de récepteurs transmembranaires qui modifient des protéines internes des cellules qui les portent et au final un FT spécifique, qui active alors de nouveaux gènes. Ces éléments constituent une voie de signalisation (VDS, Fig. 2) qui transduit, transforme, un message reçu en réponse génétique (c'est la transduction du message). La spécificité de la réponse vient de combinaison du FT de la VDS et de FTs des cellules réceptrices. Les VDS sont le moyen de créer de l'hétérogénéité dans un groupe de cellules identiques. Ainsi est résolu le plus gros problème (à mon sens) des développements.



**Figure 2 : Les voies de signalisation transforment un message reçu en réponse génétique.** Les substances sécrétées, par la cellule inductrice, sont des ligands (en vert en B et B') de récepteurs transmembranaires (en jaune) qui modifient des protéines internes (en rouge) des cellules compétentes qui les portent et au final un FT spécifique (aussi en rouge) active de nouveaux gènes X. A) Dès 1967, Etienne Wolff<sup>9</sup> avait imaginé que l'induction était un mécanisme de ce genre (Wolff, 1967).

#### 1ad. Un exemple

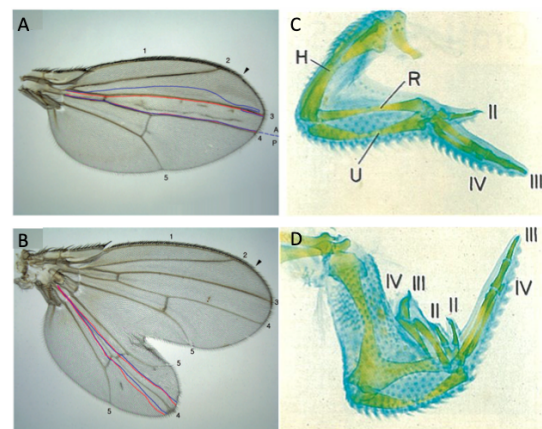
Les cellules du territoire qui formera l'aile appartiennent à deux compartiments, antérieur (A) et postérieur (P), délimités par une frontière clonale. Les cellules de la frontière clonale du compartiment postérieur expriment un FT, *Engrailed*, qui y active

l'expression d'un signal, *Hh*. *Hh* est sécrété et active dans les cellules du compartiment antérieur la VDS *Hh*, qui active l'expression du signal *Dpp*. *Dpp* est sécrété et diffuse dans les deux compartiments A et P. A forte concentration, autour de la frontière, *Dpp* active l'expression du FT *Spalt* et à basse concentration *Dpp* active l'expression du FT *Omb*. Il crée ainsi trois régions, une centrale (à cheval sur les deux compartiments) et deux périphériques. Mais, le territoire de l'aile est aussi divisé en compartiments, dorsal et ventral. Le gène sélecteur *Apterous* (un FT) donne l'identité dorsale. Il contrôle la VDS Notch/Delta qui contrôle l'expression de la VDS *Wingless* à la frontière dorso-ventrale. *Wingless* agit, comme *Dpp*, en subdivisant les compartiments D et V. 5 interventions de VDS rien que dans cette première phase !

Ce schéma d'activation de nouveaux FTs dans de nouveaux territoires créés par des cascades de VDS est général. Il se reproduit dans tous les autres compartiments de la drosophile.

#### 1ae. Formation d'une aile supplémentaire par l'action des VDS

Pour apprécier l'importance de ces signaux, activons (grâce aux techniques génétiques) *Hh* dans des cellules du compartiment antérieur. Une aile supplémentaire se forme (Fig. 3 D) : *Hh* a activé *Dpp* qui a joué son rôle de morphogène (Zecca et al., 1995).



**Figure 3 : Formation d'une aile supplémentaire par l'action de voies de signalisation.** L'expression forcée du ligand de la VDS *Hh* dans le compartiment postérieur de l'aile active dans celui-ci le développement d'une aile supplémentaire (A, B). *Hh* active l'expression de *Dpp* qui agit comme il le fait au niveau de la frontière clonale AP. L'activation respecte l'identité génétique « postérieure » des cellules, l'aile présente une symétrie en miroir « PP ». L'activation normale qui se fait à la frontière des compartiments A et P et se propage dans les deux compartiments, fait une aile AP. (C, D) la même histoire avec les gènes activateurs homologues pour l'aile du poulet.

#### 1af La fin de l'histoire ?

Y-a-t-il là tous les principes du développement de la drosophile ? Si, comme il est admis, les compartiments sont des unités indépendantes les

<sup>9</sup> Etienne Wolff (1904-1996), embryologiste, professeur au Collège de France jusqu'en 1974, spécialiste en tératologie, "patron" de N. le Douarin (Le Douarin, N., 2017. Dictionnaire amoureux de la vie. Plon, Paris.)

unes des autres, effectivement, il n'y a rien à rajouter. De plus, l'un des mécanismes majeurs découvert par l'embryologie expérimentale, l'induction, (voir 2a et b) a trouvé sa traduction moléculaire chez la drosophile.

*Le développement de la drosophile se résume donc ainsi : l'œuf contient des déterminants (FTs ou éléments de VDS) qui activent de courtes cascades de FTs qui finissent par activer des FTs dit sélecteurs dans des territoires appelés compartiments qui découpent l'embryon en unités indépendantes cellulaires et génétiques de développement. Ces unités sont ensuite subdivisées, autant de fois que nécessaire, jusqu'à l'apparition des structures de l'organisme, par des interactions entre cellules (VDS et autres) qui donnent à ces subdivisions leur propre identité (des combinaisons uniques de FTs).*

### 1ag Un bref historique de cette histoire.

**De 1915 à 1980 : Les compartiments associés aux gènes sélecteurs.** Cette épisode est terminée dans les années 70 (Garcia-Bellido, 1975; Garcia-Bellido et al., 1973; Lawrence and Morata, 1976) mais l'interprétation des parasegments date de 1984 (Martinez-Arias and Lawrence, 1985; Struhl, 1984). Les bases furent fondées par TH Morgan, Bridges, E. Lewis avec le complexe *Bitborax*, C. Stern et C. Tokunaga, P. Bryant. Leurs méthodes, analyse clonale, recombinaison mitotique, gynandromorphes, montrent la force de la génétique, qui fonda une nouvelle embryologie expérimentale parfaitement décrite dans (Lawrence, 1992).

### La décennie 80-90 : Les bases génétique et moléculaire du développement de la drosophile.

*La base génétique* : les héros furent Nüsslein-Volhard et Wieschaus pour les mutagenèses à saturation des gènes de la formation des segments de la larve. Ces gènes sont : 1) ceux (dits maternels, de type gap et pair rule) qui activent les gènes sélecteurs dans les compartiments et 2) ceux (dits de polarité de segment) qui structurent ces compartiments (Nüsslein-Volhard and Wieschaus, 1980). Les premiers sont des FTs, les seconds sont des gènes de natures diverses organisés en VDS. Avec quatre mutagenèses à saturation, les gènes majeurs du développement furent identifiés. La très grande surprise fut *leur tout petit nombre*. Il faudra deux décennies pour comprendre leur rôle et en tirer les conséquences pour la théorie de l'Evolution.

*La base moléculaire* fut résolue par la biologie moléculaire : clonage et séquençage des gènes, bibliothèques génomiques et de cDNA, l'hybridation etc. Fin 1982, grâce au « chromosome walk » de David Hogness, plusieurs laboratoires avaient obtenu des cDNA de *Antp* (Garber et al., 1983) et de *Bitborax* (Bender et al., 1983). Le clonage des gènes sélecteurs a révélé une séquence conservée l'homéoboite (McGinnis et al., 1984b; Scott et al., 1983) qui suggérait que les gènes Hox se fixent sur l'ADN et contrôlent l'expression d'autres gènes. Elle fut aussi un outil pour cloner d'autres gènes chez la drosophile : *Engrailed* et les gènes qui contrôlent l'activation des gènes sélecteurs dès 1985 puis *Bicoid*

en 1989 etc. Ces gènes constituent des réseaux génétiques non linéaires de FTs. Les premières synthèses apparaissent à partir de 1988 (Ingham, 1988).

*Sur la nature des FTs et sur les CRE* : Dans les années 80 les biologistes moléculaires découvrent des CRE chez les virus et chez les cellules eucaryotes et montrent que ces éléments fonctionnent à distance (Banerji et al., 1983; Banerji et al., 1981; Gillies et al., 1983; Moreau et al., 1981)<sup>10</sup>.

**La décennie 90-2000 : les VDS.** Restait à comprendre, selon moi, l'essentiel, les gènes de polarité de segment (*Hh*, *Wingless*, *Gooseberry*, *Armadillo*, *Dishevelled*, *Porcupine*, *Fused*, *Patched*, *Naked*, *Dpp* etc.). Ce fut une tâche embrouillée qui a mobilisé de nombreux laboratoires de divers horizons. Mais elle a permis d'élucider le processus de division des compartiments en sous compartiments. Ces gènes ont fini par être agencés en VDS comme Hh, Wingless, Notch. Ce problème n'aurait pas pu être résolu sans les cribles génétiques suivi du clonage des gènes. Pour Wnt voir (Bejsovec, 2018), pour Hh et Dpp voir (Tabata and Kornberg, 1994; Zecca et al., 1995). La comparaison de ces deux articles montre ce qui différencie l'approche génétique et biochimique. Pour apprécier les difficultés qu'il y eut à agencer ces gènes noter que, par exemple, la place de *Patched* dans la VDS Hh ne fut reconnue qu'en 1996 (Marigo et al., 1996) !

*Les mutagenèses à saturation de Nüsslein-Volhard et Wieschaus de 1980 à 1984 et la découverte de l'homéodomaine en 1983 chez la drosophile furent, à mon sens, des moments clés de toute la biologie. Ce qui s'ensuivit révéla les mécanismes moléculaires et cellulaires des développements et leur universalité et révolutionna notre façon de penser les gènes, les génomes et l'Evolution.*

### 1b. Le développement des vertébrés vu par celui de la drosophile

Dès 1984, l'homéodomaine est, à la surprise de tous, retrouvé chez les vertébrés (Carrasco et al., 1984; McGinnis et al., 1984a) ! Une course effrénée commença. Dès 1985, l'avalanche déboulait avec le clonage de beaucoup des gènes *Hox* chez la souris. En quelques années les modèles vertébrés, qui étaient dans un profond marasme depuis les années 40, furent submergés par les gènes exportés de la drosophile... et par ses interprétations.

Entre 1988 et 1992 il était établi que, comme chez la drosophile, les gènes *Hox* des vertébrés sont organisés en groupes, qu'ils s'expriment en domaines distincts le long de l'axe AP de l'embryon, dès un stade précoce et que leur inactivation cause des

<sup>10</sup> Le laboratoire de Pierre Chambon à Strasbourg a joué un rôle important dans ces découvertes et plus largement en biologie moléculaire.

respécifications<sup>11</sup>. En parallèle la découverte chez la souris de *MyoD*, le maître-gène de la différenciation du muscle (Davis et al., 1987; Sassoon et al., 1989) marquait le début de la compréhension du réseau génétique associé (Buckingham and Rigby, 2014)<sup>12</sup>. En 1993, deuxième gros choc, des homologues vertébrés de *Emx* et *Otx*, les gènes sélecteurs des compartiments antérieurs de la drosophile étaient trouvés chez les vertébrés (Boncinelli et al., 1995). En 1994, le troisième choc, le maître-gène de l'œil, *Ey*, de la drosophile est retrouvé chez les vertébrés, c'est *Pax6* (Quiring et al., 1994). La même logique de découpage de l'embryon en territoires génétiques indépendants de développement, utilisant les mêmes gènes sélecteurs, semblait être à l'œuvre chez tous les animaux bilatéraux depuis leur origine !

Mais il y eut plus. Chez la drosophile, les cellules des compartiments sont rendues différentes par les VDS activées à leurs frontières. Dans l'aile, Hh active *Dpp* qui active de nouveaux FTs dans les compartiments A et P et Notch/Delta et Wingless agissent de même dans les compartiments D (spécifié par *Apterous*) et V (voir 1ac). En 1993, les homologues vertébrés de *Hh* furent clonés, (références dans (Ingham, 1994), et il fut montré que dans le bourgeon du membre, Shh active l'homologue de *Dpp* (*BMP2*) postérieurement, que dorsalement ce sont les homologues de *Apterous* et de *Wingless* (*Lmx1* et *Wnt7a*) qui agissent. Les homologues concernent aussi l'axe proximo-distal avec Notch/Delta (*Fringe*) et le FT *Distalless*. La structuration des membres chez les vertébrés et des ailes chez les insectes utilise non seulement et des gènes conservés mais des **mécanismes** conservés et donc **homologues**. Ces mécanismes sont constitués de la même combinaison de gènes sélecteurs et de plusieurs VDS, les VSD étant eux-mêmes des combinaisons multigéniques. La notion d'homologie profonde (deep homology) en découle (Held, 2017; Shubin et al., 1997).

Enfin, toujours en 1993 il fut montré que l'activation de *Sbb* dans la partie antérieure du bourgeon le duplique en miroir (Fig. 3 C, D) (Riddle et al., 1993) !

Comme à la fin du paragraphe 1ae : est-ce la fin de l'histoire ? L'induction ayant, de nouveau, trouvé sa traduction moléculaire qu'y aurait-il à ajouter ? Et ce d'autant que l'exemple choisi n'est pas unique. Les séquences VDS-FTs impliquées dans le découpage en territoires DV de la drosophile et des vertébrés sont aussi conservées (Holley et al., 1995) (voir 1be). La spécification des organes de détection de la lumière chez les mollusques, insectes ou vertébrés par le même FT, Pax6, est tout aussi impressionnante (Halder et al., 1995; Quiring et al., 1994).

Depuis 1985, Scott F. Gilbert dans ses rééditions de « Developmental biology » rapporte la révolution qu'il avait pressentie. Dans la 3<sup>ème</sup> édition en 1991, les FTs avaient fait leur apparition et dans la 5<sup>ème</sup> en 1997 commencent à se dessiner les VDS. Il note alors : « This newly empowered science (Developmental biology) identified molecular mechanisms for the two most central processes of developmental biology : differentiation and induction ». En 1998, paraît « Principles of Development » de Wolpert. La première phrase est : « Developmental biology ... deals with the process by which the genes in the fertilized egg control cell behavior in the embryo and so determine its pattern, its form, and much of its behavior ».

## 2. LA NOUVELLE EMBRYOLOGIE A-T-ELLE REPONDU A L'EMBRYOLOGIE EXPERIMENTALE ?

L'embryologie fut d'abord surtout descriptive, l'affirmation de Ernst Haeckel, « l'ontogenèse récapitule la phylogenèse », servant d'aiguillon aux zoologistes (Morgan, 1936). Elle devint expérimentale, à partir de 1881, tentant d'en comprendre les mécanismes chez l'oursin et les amphibiens (Gilbert, 1991a; Sander, 1997). Ses spectaculaires résultats (Driesch, 1891; Harrison, 1918; Hörstadius, 1939b; Spemann, 1901; Spemann and Mangold, 1924) ont rajouté au vertige des embryologistes et ont mené à élaborer une panoplie de concepts. Mais l'embryologie chimique qui devait faire la synthèse entre les niveaux tissulaire et chimique fut un échec (Bautzmann et al., 1932; Holtfreter, 1934; Waddington et al., 1936). L'impossibilité de trancher entre des concepts opposés (comme l'organisateur de Spemann opposé aux gradients métaboliques de Child) a brouillé les interprétations. L'ensemble des résultats et des concepts de l'embryologie expérimentale (Gallien, 1958; Sander, 1997)<sup>13</sup> reste exceptionnel.

Ici je plaide pour une analyse approfondie de l'histoire de ces concepts, remarquablement présentés par Spemann en 1938 (qui incluent ceux du Driesch du Fundamentalsatz, 1892 et de l'Analytische Theorie der organischen Entwicklung, 1894). Outre ceux abandonnés, certains ont été directement assimilés par la nouvelle embryologie, d'autres restent en discussion.

**Parmi ceux assimilés :** induction (système d'action et de réaction de Spemann), préformation/développement mosaïque, épigenèse, potentialité, détermination, émancipation, régulation topographique, et régulation essentielle.

<sup>11</sup> Philippe Brûlet (1949-2013), Chef de l'unité d'embryologie moléculaire à l'Institut Pasteur, a participé à ces découvertes.

<sup>12</sup> Le laboratoire de Margaret Buckingham, à l'Institut Pasteur, a eu un rôle leader, surtout pour les difficiles aspects "embryons" chez la souris.

<sup>13</sup> Louis Gallien (1908-1976) a occupé la chaire d'embryologie de la Sorbonne à partir de 1954. Son livre sur l'embryologie expérimentale résume clairement et complètement le sujet.

**Parmi ceux en discussion :** champs morphogénétiques, champs morphogénétiques locaux, centre organisateur, organisateur, gradients, gradients physiologiques, gradients d'activité métaboliques, doubles champs gradients (végétatif et animal). Les champs morphogénétiques locaux ne coïncident pas avec les rudiments présomptifs ou déterminés des organes, ils en dépassent les limites. Chez Spemann, l'induction dans les champs morphogénétiques devient une « action de champ » qui implique tous les éléments physiques et chimiques qui peuvent jouer un rôle dans le développement. Les gradients s'opposent aux champs morphogénétiques. Ils recouvrent l'idée comme quoi les embryons ont un ou plusieurs axes, liés à des gradients de « quelque chose » et qu'ils déterminent les organes (Child, 1936; Hörstadius, 1952; Runnström, 1929). Parfois champs et gradients se combinent ! Champs et gradients sont des entités supérieures à celles liées aux concepts de la première catégorie. Des analyses plus poussées permettraient de cerner à quels problèmes elles répondent. Chez Spemann et Driesch le problème du tout (wholeness) en fait partie. C'est le système harmonique-équipotentiel (« the whole is contained in each single part ») dont la régulation fait partie (voir 2c).

L'analyse de ces concepts devrait inclure l'étrange usage qui en fut fait durant la période qui nous intéresse. Après avoir proclamé que « des mots comme induction, champs morphogénétiques, et toute la terminologie classique ne sont que bla-bla » Ed Lewis voir (Ghysen, 2009) et (Galperin, 2000), que "Spemann's organizer set developmental biology back by 50 years." (dans Eddy De Robertis - (Niehrs, 2021) ) et que 'Gradient was a dirty word in the 1960s and 1970s' (Lawrence, 1992), ces mêmes concepts, et d'autres dérivés (l'information de position, pour les champs, la formation des axes, pour les gradients) furent utilisés, même par les drosophilistes, parfois sans justification, souvent en changeant le sens et de façon inconsidérée, parfois jusqu'au délire. Plus étonnant encore le fait qu'ils restent encore présents dans les manuels et ailleurs !

Centrale à l'embryologie expérimentale, l'induction et la régulation, « the most striking phenomena of life », (Spemann, 1938). Comment la nouvelle embryologie les interprète-t-elle ?

## 2a L'induction

Comme indiqué en 1ad l'expression forcée de *Hb* active le développement d'une aile supplémentaire chez la drosophile et l'activation de *Sbb* duplique l'aile chez le poulet (Fig. 3 B, D). Les VDS sont les agents de l'induction. Les ligands sécrétés représentent le système action et les FTs des VDS, combinés à des FTs des cellules réceptrices, puis le nouvel état d'activité de la cellule qui s'ensuit, représentent le système réaction de Spemann. Une dizaine de VDS interviennent encore et encore au cours du développement. Le concept d'induction convient bien mal à ce mécanisme d'activation permissif.

## 2b. L'organisateur de Spemann-Mangold

Le résultat le plus spectaculaire de l'embryologie expérimentale est la formation d'un *embryon secondaire* par greffe de la lèvre dorsale du blastopore (Spemann and Mangold, 1924), interprété par le concept d'organisateur (Spemann, 1938). Le but, jamais atteint, de l'embryologie chimique fut ensuite d'élucider ce phénomène.

L'explication de la biologie du développement est la suivante : l'organisation d'un second embryon est due à la sécrétion, par l'organisateur, dans l'espace extracellulaire, d'antagonistes des VDS Bmp et Wnt. Les antagonistes en se fixant aux Bmp et aux Wnt, produits par toutes les cellules de l'embryon, les neutralisent. Des gradients de distribution de Bmp et Wnt sont ainsi établis (bas à côté de l'organisateur, haut plus loin). Les cellules qui ne reçoivent plus les signaux Bmp ou Wnt, répondent à cette absence selon leur circuiterie génétique, déjà programmée. Pour ce qui concerne Bmp les choix sont binaires : pour l'ectoderme -Bmp, neural/+Bmp, épiderme ; pour le mésoderme -Bmp, somites/+Bmp mésoderme latéral. Ces choix structurent l'embryon dorso-ventralement. Pour ce qui concerne Wnt, le résultat est une structuration antéro-postérieure de la plaque neurale par le mésoderme sous-jacent : -Wnt, cerveau antérieur et moyen antérieur, +Wnt, cerveau moyen et postérieur antérieur et ++Wnt cerveau postérieur et moelle épinière.

Ces éléments rentrent dans le cadre proposé en 1ae. L'organisateur crée de nouveaux territoires dans des territoires homogènes. La réponse des cellules passe par la modification de FTs, Smad1 pour Bmp, beta-catenin/TCF pour Wnt, produisant des changements du phénotypique des cellules. L'action de l'organisateur est simple, mais les réponses, *déjà programmées*, des cellules sont très élaborées. Ces programmations sont : la spécification de l'endoderme et de l'ectoderme par des facteurs maternels (VegT et le FT Foxl1e), l'induction du mésoderme à partir de l'ectoderme par l'endoderme et le positionnement de « l'organisateur » de Spemann par la superposition de VegT, Xnr (nodal), et beta-catenin.

L'organisateur, et le centre organisateur, sont des molécules sécrétées antagonistes de VDS. Ils ne sont ni organisateurs, ni même inducteurs ! Dans la nouvelle embryologie ils sont un exemple de double régulation négative : Bmp *inhibe*, via le FT Smad1p, les voies de développement neurale et somitique et les antagonistes sécrétés par l'organisateur *inhibent l'inhibiteur*, Bmp, libérant ces voies (Gerhart, 2015).

On est loin des suppositions de Spemann (Spemann, 1938) : « It (son utilisation de métaphores venant de la psychologie) was meant to express my conviction that the suitable reaction of a germ fragment, ... in an embryonic « field, » ... is not a common chemical reaction, but that these processes of development, ... are comparable, to those vital process of which we have the most intimate



knowledge, viz., the psychical ones.» p 372. On est proche de ce qu'il écrivait p 369 : « If the most diverse kinds of tissues may be inductive, if formations of complicated morphological structure may be called forth by simple chemical substances, then almost the whole complication must lie on the part of the system of reaction ; but in consequence the conception of the organizer no longer applies to these cases. A dead organizer is a contradiction in itself ». On doit en déduire qu'il était près d'abandonner ce concept (son livre « Embryonic development and Induction » fait référence non au centre organisateur mais à l'induction dont il dit : « their analysis affords a deep insight into the nature of animal development »). Ni les manuels d'embryologie, ni même certains des acteurs actuels, par exemple (Anderson and Stern, 2016), n'ont encore vraiment intégré les conséquences de ces résultats.

Pourtant cette relative simplicité de « l'organisateur » est, je crois, remarquable. Elle rend l'embryon, à ce stade, plus flexible. La modification du lieu ou du temps d'action du signal peut survenir assez simplement et changer l'organisation de l'embryon sans toucher à sa réactivité qui est indépendante du signal. Plaque neurale et somites trouvent naturellement leur nouvelle place dans la nouvelle structure. Et de fait, le « shield » du poisson zèbre, l'AVE et le « nœud » de la souris, le nœud de Hensen chez le poulet, qui partagent les propriétés, plusieurs des antagonistes et sans doute le mode d'action de « l'organisateur de Spemann », s'accommodent de conditions très différentes, voir par exemple (Bachiller et al., 2000). C'est peut-être pour cette raison, que l'exploitation de la double régulation négative est fréquente dans les développements. C'est un bel exemple du « weak regulatory linkage » qui facilite la variation, de John Gerhart et Marc Kirschner.

### 2c. La régulation, « the most striking phenomena of life » (Spemann, 1938)

La régulation, c'est le processus par lequel un système soumis à une perturbation réagit pour tendre à réaliser l'ensemble des prestations morphogénétiques normales (Gallien, 1958). C'est la régulation topographique chez les œufs : chacune des moitiés méridiennes donnent un embryon normal (Driesch, 1891; Morgan, 1895; Wilson, 1893), ou deux embryons, quand fusionnés, donnent un seul embryon géant (Driesch, 1910, voir (Sander, 1997), (Mangold and Seidel, 1927). Driesch interprète ces faits en postulant un système-harmonique équipotentiel (Driesch, 1891). C'est aussi la régulation essentielle chez l'oursin, une moitié méridienne plus une moitié animale de l'œuf donne par régulation avec transfert de potentialité pour les cellules, un pluteus normal (Hörstadius, 1939a). Hörstadius l'interprète en postulant deux champs gradients animal et végétatif, qui s'influencent mutuellement. Les exemples de régulation sont multiples, des cœlentérés aux mammifères. Ce processus, n'a pas

retenu l'attention des nouveaux embryologistes à l'exception de De Robertis chez le xénope, dans la suite de ses travaux sur « l'organisateur » de Spemann (De Robertis and Moriyama, 2016; Reversade and De Robertis, 2005).

Mais, la drosophile a de nouveau été pionnière, cette fois-ci, rejoint par des modélisateurs et les simulations informatiques. Ces approches ont été appliquées au réseau, établi par la génétique, des protéines extracellulaires, Dpp, Sog et Tld, qui structure la région dorsale de l'embryon de la drosophile. Elles ont permis de comprendre que la logique de ce réseau lui confère une robustesse (maintient sa fonction) aux fluctuations. Cette robustesse requiert la diffusion de complexes Dpp-Sog, l'action d'une protéase qui clive Sog, (Tld), et l'absence de diffusion des ligands non complexés. Ce mécanisme dit de « transport (de Dpp)-navette (par Sog) », le shuttling, concentre un excès de Dpp dans une petite région de l'embryon où Sog est absent. Prédit par les modélisations, il est vérifié expérimentalement (Eldar et al., 2002).

Les gènes *Dpp*, *Sog*, et *Tld* sont conservés chez le xénope, ce sont *Bmp*, *Chordin* et *Xlr*, où ils structurent la région dorsale de l'embryon (c'est « l'organisateur » de Spemann, voir 1b et 2b) avec le même mécanisme de « transport-navette ». Mais de plus en introduisant dans le modèle le ligand Bmp-like Admp, présent chez le xénope comme chez la plupart des bilatériens, on rend compte d'une nouvelle propriété du réseau, la remise à l'échelle (scaling) du gradient Bmp. Ce rétablissement automatique du gradient rend compte de la régulation topographique (Ben-Zvi et al., 2008).

Plusieurs remarques : 1) les régulations topographiques chez le xénope, peut-être chez tous les chordés, s'expliquent par la robustesse du réseau d'interactions de protéines qui sert à structurer la région dorsale de l'embryon. Les éléments de cette propriété, *molécules*, -mises en évidence par la génétique-, et *interactions*, transport-navette et remise à l'échelle, -mises en évidences par les modélisations et simulations-, sont connus. Il est intéressant de constater que la « remise à l'échelle » est dû à une molécule particulière (Adpm). 2) les autres expériences d'embryologie qui montrent une régulation testent donc la robustesse d'un mécanisme dont souvent les éléments sont inconnus. 3) mais si ces réseaux mettent en jeu des éléments d'actions contradictoires, seul le pouvoir explicatif et prédictif des modèles mathématiques permettra de le comprendre, l'intuition sera inopérante. 4) la robustesse, concept fondamental pour les systèmes biologiques qui se maintiennent en dépit des variations naturelles, génétiques ou environnementales, s'applique aux processus du développement.

L'analyse des cas de régulation chez l'oursin (Davidson, 1989; Davidson et al., 1998), et des « champs morphogénétiques secondaires » est, à ma

connaissance, peu avancée. Comme on s'attend à autant de mécanismes que de VDS ou combinaisons de VDS impliquées nul doute que les modélisateurs vont s'y intéresser.

*A partir des années 2000 le recours des embryologistes aux modélisateurs devint la règle. Biologie des systèmes (Alon, 2006-2020) et biologie synthétique (Barkai and Shilo, 2020) lui sont indispensables (Morange, 2009a). Les embryologistes sont pris d'un nouveau vertige : ce sont des machines qui résolvent les problèmes en testant un nombre incalculable de possibilités ! Dernier point que je veux noter. La régulation de Driesch et Spemann en trouvant sa solution a disparu au profit d'un mécanisme, la remise à l'échelle. Le concept associé, la robustesse, recouvre des ensembles de données bien plus larges qui n'appartiennent pas à la seule embryologie. Ainsi meurent les concepts.*

#### **2d. Quelques dates relatives à l'élucidation de la nature de l'organisateur et de la régulation**

Cela a nécessité plus de 10 ans et c'est fait en l'absence des approches génétiques et surtout loin de la rigueur de ses raisonnements, dans les conditions défavorables qui caractérisent le xénope. L'histoire a impliqué plusieurs laboratoires travaillant avec le xénope, mêlant des techniques moléculaires, des essais sur cellules, des injections dans les embryons etc. (Bouwmeester et al., 1996; Cho et al., 1991; Hemmati-Brivanlou et al., 1994; Leyns et al., 1997; Piccolo et al., 1996; Reversade and De Robertis, 2005; Sasai et al., 1994; Wilson and Hemmati-Brivanlou, 1995; Zimmerman et al., 1996). L'apport de la drosophile (Eldar et al., 2002; Ferguson and Anderson, 1992) puis des modélisations et simulations informatiques (Ben-Zvi et al., 2008) furent cruciales.

#### **2e. Les concepts de la nouvelle embryologie ?**

La génétique moléculaire propose des mécanismes pour beaucoup des concepts de l'embryologie expérimentale. La nouvelle embryologie n'en voit plus l'utilité. En décomposant l'embryon en éléments plus simples (voir 3 et 4), elle a déplacé les problèmes vers d'autres cadres, comme ceux des réseaux qui ont leurs propres concepts. D'autre part, la réunion de la nouvelle embryologie avec la science de l'évolution a provoqué plus de remous conceptuels chez cette dernière que chez elle (Morange, 2011). Cela explique-t-il en partie la quasi-absence de concepts affichés de la nouvelle embryologie ? Ceux qui restent : pattern en tant que distinct de forme, auto-organisation, gradient ; pour le niveau réseau : robustesse, bruit, flexibilité, évolutivité ; pour des concepts qui se sont vidés de leur sens : information de position, information, programme génétique, gènes du développement, voir aussi (Keller, 2004; Morange, 2020). L'embryologie nouvelle utilise beaucoup les métaphores comme, formation des axes, plan de formation, programme, l'affreuse « caisse à outils » dans la suite du bricolage, pour évoquer, si mal, la modularité et le « weak linkage », deux caractéristiques des réseaux. A mon sens, elle aurait tout bénéfice à abandonner ces métaphores et à

redéfinir ses concepts, qui inévitablement, existent, peut-être revenir sur celui, crucial, de compartiment, unité cellulaire et génétique des développements.

### **3. LES ELEMENTS D'UNE THEORIE DU DEVELOPPEMENT ?**

Les trois manuels « bibles » de la biologie du développement, *Developmental Biology* (S.F. Gilbert), *Principles of Development* (L. Wolpert), *Essential Developmental Biology* (J. M. W. Slack) donnent une idée de l'immense somme des connaissances accumulées. Mais curieusement, dans aucune n'y est présentée une théorie du développement, même partielle. Que la biologie du développement n'ait pas produit de théorie est suggéré dans (Minelli and Pradeu, 2014; Pradeu et al., 2016), voir cependant (Morange, 2014). Quelle étrange situation que celle d'une science sans concepts et qui se revendique sans théorie ! Mais est-il même pensable que l'expérimentation en biologie du développement ne teste pas des théories, ne soit pas la conséquence des théories ? Alors, qu'en est-il vraiment ?

Quand Spemann publie ses conférences Silliman de 1933, le titre en est : *Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung*. En 1936 il deviendra dans la traduction anglaise « Embryonic development and induction ». L'induction est donc ce qu'il reconnaît apporter à une théorie du développement. Quand Morgan en 1934 écrit, dans « Embryologie et génétique » : « Le terrain commun de l'embryologie et de la génétique se trouve dans la relation entre... les gènes et le protoplasme de la cellule, où s'exprime visiblement l'influence de ces gènes... On sait que le protoplasme de l'œuf est quelque peu différent en ses différentes parties... Rien n'interdit d'imaginer que les différences initiales des régions protoplasmiques affectent l'activité des gènes, et que ceux-ci, à leur tour affectent le protoplasme, d'où une nouvelle suite de réactions réciproques. Ainsi pourrait-on se représenter la formation et la différenciation graduelles des diverses régions embryonnaires<sup>14</sup> » tout le monde y verra une des premières théories du développement. Quand en 1975 Garcia-Bellido discute ses résultats (voir l'introduction) n'est-ce pas là encore avancer une théorie du développement ?

L'induction, ces « déterminants » dans l'œuf, ces hiérarchies génétiques et les mécanismes des interactions cellulaires ont été décryptés. J'en ai rapporté ici « mon » historique.

Je soutiens que les développements ne nécessitent que trois conditions : une condition première, des

---

<sup>14</sup> Dans la belle traduction de 1936 de Jean Rostand (1894-1977), membre de l'Académie française, vulgarisateur hors pair au style pur, des années 30 à 60, de la génétique, de la biologie et de leurs conséquences sociétales.

processus pour créer de la diversité dans un agglomérat de cellules, et deux conditions annexes (parce que déjà réalisées chez l'ancêtre unicellulaire), des gènes régulateurs et la prolifération des cellules et qu'ensemble, ils sont la base d'une théorie explicative de tous les développements qu'ils aient pour point de départ un œuf fécondé ou un groupe de cellules asexuées, comme dans la blastogenèse ou les développements régénératifs ou même les cellules de la crête neurale. Cette théorie identifie les interactions cellulaires comme l'innovation à l'origine de l'émergence des développements puis leur moteur. Elles sont condition première car à la base de la structuration de l'embryon (du « patterning ») et de la morphogenèse, les processus de contrôle génomique et les gènes étant les exécutants.

Les processus pour créer de la diversité entre les cellules, ce sont les signaux entre cellules, transduits en signaux génétiques (chez les animaux les VSD en font partie). Les signaux génétiques régulent d'autres régulateurs (les FTs et leurs CRE en font partie). Les interactions de ce type entre groupes de cellules différentes génèrent progressivement un nombre croissant de territoires (chez les insectes les compartiments) qui structurent (pattern) l'embryon. A chaque type de signal correspond un type de structuration et les signaux peuvent se combiner. La VDS Notch ne produit pas les mêmes types de structuration que les VDS Bmp, Wnt ou FGF qui eux-mêmes ne font pas ce que l'association Notch-FGF réalise. Ainsi est réglé le seul problème réel des développements, créer de la diversité entre les cellules d'un groupe.

Dans chaque territoire ainsi créé les régulateurs fixent l'état d'activité des cellules, qui correspond à un état d'activité particulier du réseau génétique. L'organisation globale de ce réseau génétique est produite par l'ensemble des régulateurs (les FTs et les CRE en font partie). Elle détermine tous les états d'activité possibles.

A la fin du processus, les cellules spécialisées de différents types (muscles, neurones, kératinocytes etc.) expriment différentes combinaisons de régulateurs qui contrôlent les gènes qui caractérisent leur fonction (myosines, neurotransmetteurs, kératines). Leur positionnement dans l'organisme et leur morphogenèse résulte à la fois de tous les signaux qu'elles ont reçus (de l'histoire de leurs interactions cellulaires) et de leurs comportements successifs (de l'histoire de leurs états d'activité génétique). La morphogenèse « émerge » progressivement de ces deux histoires.

Enfin, un organisme étant un agglomérat de cellules, la prolifération des cellules accompagne son développement.

*Cette théorie du développement, production de différences entre des cellules d'un agglomérat, par des messages qu'elles échangent et transduisent en signaux génétiques, qui spécifient des états d'activité*

*distincts de leur réseau de régulation, rejoint celles, toutes aussi simples de la vie : reproduction inexacte de structures moléculaires effectuant des réactions chimiques en empruntant au milieu extérieur énergie et molécules (Morange, 2010) et de l'évolution : variation phénotypique, adaptation différentielle et adaptation héréditaire (Lewontin, 1970), si l'on se restreint « aux piliers qui pris ensemble sont responsables de l'apparition de toutes les autres caractéristiques » (Morange, 2010).*

Avoir une théorie explicite du développement a de multiples avantages. Elle permet d'ordonner et même de classer (voir 4.2), d'une manière logique la multitude d'informations sur les innombrables sujets qui ont été traités ces quarante dernières années. Elle donne un point d'appui solide pour aborder le problème de l'émergence des développements, il y a 600 millions d'années, et leur évolution. Enfin, elle est pour le néophyte le fil d'Ariane pour s'orienter dans les invraisemblables labyrinthes que sont devenus les manuels sur le développement.

Cette théorie a des conséquences spécifiques, non discutées ici, pour la biologie de l'évolution.

#### 4. CONCLUSION, LA METAPHORE DES TROIS LANGAGES

##### 4.1 Au 20<sup>ème</sup> siècle la drosophile fut le paradis des développementalistes généticiens, les vertébrés leur enfer

La drosophile fut un miracle. Outre qu'elle se prête idéalement à la réalisation des cribles par mutagenèse, elle présente d'autres caractéristiques, qu'aucun des autres modèles n'a, qui se révélèrent incroyablement avantageuses : 1) un génome simple sans les deux duplications massives qui ont eu lieu chez les vertébrés. La redondance génétique est faible, les mutants ont un phénotype franc. 2) son blastoderme syncytial : en l'absence de membrane les molécules ont un accès plus direct aux noyaux. Enorme simplification qui a permis de déchiffrer d'un coup les cascades non linéaires des FTs qui mènent aux gènes sélecteurs. Les autres développements utilisent des interactions cellulaires ou des lignages invariants. 3) sa bande germinale longue, le processus d'activation des gènes sélecteurs en est fort simplifié car il se fait sans temporalité. De nouveau extraordinaire simplification. Songez qu'à l'heure où j'écris, on ne sait toujours pas comment, ni précisément dans quelles cellules les gènes *Hox* sont mis en place chez la souris (Deschamps and Duboule, 2017; Wymeersch et al., 2021). 4) des chromosomes géants ce qui a permis avec les méthodes d'Hogness le clonage des gènes, *Bitborax*, *Antenapedia*, *Engrailed*. 5) les disques imaginaux, des unités de développement naturelles parfaitement isolées. 6) la mutation minute (Bridges, 1919) sans laquelle les compartiments auraient été très difficiles à délimiter (Morata and Ripoll, 1975). 7) les ailes, les yeux : deux organes facilement observables. Les premiers mutants découverts (Morgan, 1926) concernent pour 22 sur

85 l'aile dont *Notch* (VDS), *Apterous* (gène sélecteur), *Fringed* (VDS Notch), *Vestigial* (gène sélecteur) et pour 15 l'œil dont *Eyeless* (gène sélecteur), *Furrowed*, *Deformed* et *White*. Dès 1915 plusieurs des gènes impliqués dans le développement étaient déjà isolés, les drosophilistes avaient une sacrée avance !

#### 4.2 Les trois langages de l'embryon

**Des cellules entre elles.** Ce voyage rétrospectif montre qu'avant la grande révolution moléculaire les problèmes avaient été posés. Garcia-Bellido en 1975 proposait les interactions cellulaires comme la solution de la morphogenèse. On sait maintenant que les interactions cellules-cellules locales et à distance structurent l'embryon en y définissant un nombre toujours croissant de territoires. La douzaine de VDS utilisés et réutilisés dans les développements animaux constitue les mots d'une première langue, celle des cellules entre elles. Dans les métaphores habituelles on dit qu'avec ce langage l'embryon génère un plan de formation, se géométrise, etc., c'est à dire, il définit des territoires.

**Des régulateurs entre eux.** Que les gènes puissent interagir entre eux était reconnue par quelques-uns. Par exemple, en 1961, avant Monod et Jacob, Waddington écrit, après avoir discuté le rétrocontrôle : « I am mentioning these excessively simple models only to show that the interaction of gene activities to form organized systems does not involve any very surprising or unknown properties, but is something which we have a perfect right to expect » (Waddington, 1961), de même Garcia-Bellido avait vu que les gènes sélecteurs étaient des éléments d'une hiérarchie et plus encore Kauffman et

ses premiers réseaux de régulation génique globaux (Kauffman, 1971). On reconnaît maintenant le rôle des hiérarchies génétiques et des motifs de réseau, dans l'immense réseau que forment les FTs (au moins 1700 chez l'homme) et autres régulateurs (ARN). De ces arrangements émergent des fonctions (mémoire, horloge, oscillateurs (Alon, 2006-2020; Peter, 2020) qui dotent les territoires de propriétés particulières. Deuxième langage, dont l'alphabet est les régulateurs (FTs et CRE), les mots les motifs de réseau, le texte le réseau de régulation génétique qui détermine les innombrables états d'activité des cellules des territoires.

**Des molécules entre elles.** Dans les cellules à chaque moment des dizaines de gènes sont activés, d'autres réprimés. Leurs produits qui, individuellement ou en interactions, constituent leurs comportements (migration, adhésion, forme, division, apoptose etc.) font qu'elles changent de forme, que les tissus se meuvent, se réarrangent (Jamic, 2013). La gastrulation, la neurulation etc. en dépendent (Solnica-Krezel, 2020). Ces molécules, dont beaucoup de protéines de structures, tubulines, cadhérines, actines, myosines, etc. sont et constituent des modules qui sont autant de mots de cette troisième langue.

*L'embryon mêle simultanément ces trois langues, imbriquées les unes dans les autres, qui déterminent les dynamiques tissulaires, cellulaires et moléculaires qui fabriquent les organismes dans une apparente cacophonie dont tellement reste à déchiffrer !*

D'un vertige l'autre<sup>15</sup>.

---

<sup>15</sup> Pour ceux qui souhaiteraient avoir une description abordable et globale des principes des développements vus par la nouvelle embryologie je renvoie à mon ouvrage, « La Fabrique des Organismes », PDF téléchargeable à l'adresse suivante : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02890738v2/document> (version 3 sous peu) ; pour une vue approfondie voir *Principles of Development* de L. Wolpert, 2019, pour une vue très approfondie voir *Developmental Biology* de S.F. Gilbert, 2020. Enfin, le *Molecular Biology of The Cell* par Bruce Alberts et al, 6<sup>ème</sup> édition, 2014 ou 7<sup>ème</sup> édition 2022, est l'insurpassable monument qui répondra à toutes les questions sur les composants moléculaires, les niveaux d'organisation, la structure, le fonctionnement et les propriétés des cellules isolées et dans le contexte des organismes. Le chapitre sur le développement est tout comme les autres, remarquable de clarté.

## Bibliographie

- Alon, U., 2006-2020. An introduction to systems biology : design principles of biological circuits. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton (USA).
- Anderson, C., Stern, C.D., 2016. Organizers in Development. Current topics in developmental biology 117, 435-454.
- Bachiller, D., Klingensmith, J., Kemp, C., Belo, J.A., Anderson, R.M., May, S.R., McMahon, J.A., McMahon, A.P., Harland, R.M., Rossant, J., De Robertis, E.M., 2000. The organizer factors Chordin and Noggin are required for mouse forebrain development. Nature 403, 658-661.
- Banerji, J., Olson, L., Schaffner, W., 1983. A lymphocyte-specific cellular enhancer is located downstream of the joining region in immunoglobulin heavy chain genes. Cell 33, 729-740.
- Banerji, J., Rusconi, S., Schaffner, W., 1981. Expression of a beta-globin gene is enhanced by remote SV40 DNA sequences. Cell 27, 299-308.
- Barkai, N., Shilo, B.Z., 2020. Reconstituting tissue patterning. Science (New York, N.Y.) 370, 292-293.
- Bautzmann, H., Holtfreter, J., Spemann, H., Mangold, O., 1932. Versuche zur Analyse der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung. Naturwissenschaften 20, 971-974.
- Beadle, G.W., Ephrussi, B., 1936. The Differentiation of Eye Pigments in *Drosophila* as Studied by Transplantation. Genetics 21, 225-247.
- Beadle, G.W., Tatum, E.L., 1941. Genetic Control of Biochemical Reactions in *Neurospora*. Proceedings of the National Academy of Sciences 27, 499-506.
- Bejsovec, A., 2018. Wingless Signaling: A Genetic Journey from Morphogenesis to Metastasis. Genetics 208, 1311-1336.
- Ben-Zvi, D., Shilo, B.Z., Fainsod, A., Barkai, N., 2008. Scaling of the BMP activation gradient in *Xenopus* embryos. Nature 453, 1205-1211.
- Bender, W., Spierer, P., Hogness, D.S., 1983. Chromosomal walking and jumping to isolate DNA from the *Ace* and *rosy* loci and the *bithorax* complex in *Drosophila melanogaster*. Journal of molecular biology 168, 17-33.
- Boncinelli, E., Gulisano, M., Spada, F., Broccoli, V., 1995. *Ems* and *Otx* gene expression in the developing mouse brain, in: Foundation, C. (Ed.), Development of the cerebral cortex, Wiley, Chichester, pp. 100-111.
- Bouwmeester, T., Kim, S., Sasai, Y., Lu, B., De Robertis, E.M., 1996. Cerberus is a head-inducing secreted factor expressed in the anterior endoderm of Spemann's organizer. Nature 382, 595-601.
- Britten, R.J., Davidson, E.H., 1969. Gene Regulation for Higher Cells: A Theory. Science (New York, N.Y.) 165, 349-357.
- Buckingham, M., Rigby, P.W., 2014. Gene regulatory networks and transcriptional mechanisms that control myogenesis. Developmental cell 28, 225-238.
- Carrasco, A.E., McGinnis, W., Gehring, W.J., De Robertis, E.M., 1984. Cloning of an *X. laevis* gene expressed during early embryogenesis coding for a peptide region homologous to *Drosophila* homeotic genes. Cell 37, 409-414.
- Carroll, S.B., Grenier, J.K., Weatherbee, S.D., 2001. From DNA to diversity. Blackwell Science.
- Child, C.M., 1936. Differential reduction of vital dyes in the early development of echinoderms. Wilhelm Roux Arch Entwickl Mech Org 135, 426-456.
- Cho, K.W., Blumberg, B., Steinbeisser, H., De Robertis, E.M., 1991. Molecular nature of Spemann's organizer: the role of the *Xenopus* homeobox gene goosecoid. Cell 67, 1111-1120.
- Davidson, E.H., 1968. Gene activity in early development. Academic Press, New York.
- Davidson, E.H., 1989. Lineage-specific gene expression and the regulative capacities of the sea urchin embryo: a proposed mechanism. Development (Cambridge, England) 105, 421-445.
- Davidson, E.H., Cameron, R.A., Ransick, A., 1998. Specification of cell fate in the sea urchin embryo: summary and some proposed mechanisms. Development (Cambridge, England) 125, 3269-3290.
- Davis, R.L., Weintraub, H., Lassar, A.B., 1987. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. Cell 51, 987-1000.
- De Robertis, E.M., Moriyama, Y., 2016. The Chordin Morphogenetic Pathway. Current topics in developmental biology 116, 231-245.
- Deschamps, J., Duboule, D., 2017. Embryonic timing, axial stem cells, chromatin dynamics, and the Hox clock. Genes & development 31, 1406-1416.
- Driesch, H., 1891. Entwicklungsmechanische Studien. W. Engelmann, Leipzig.
- Eldar, A., Dorfman, R., Weiss, D., Ashe, H., Shilo, B.Z., Barkai, N., 2002. Robustness of the BMP morphogen gradient in *Drosophila* embryonic patterning. Nature 419, 304-308.
- Ferguson, E.L., Anderson, K.V., 1992. Localized enhancement and repression of the activity of the TGF-beta family member, decapentaplegic, is necessary for dorsal-ventral pattern formation in the *Drosophila* embryo. Development (Cambridge, England) 114, 583-597.
- Gallien, L., 1958. Problèmes et concepts de l'embryologie expérimentale. Gallimard, Paris.
- Galperin, C., 2000. De l'embryologie expérimentale à la génétique du développement : De Hans Spemann à Antonio García-Bellido. Revue d'histoire des sciences 53, 581-616.

- Garber, R.L., Kuroiwa, A., Gehring, W.J., 1983. Genomic and cDNA clones of the homeotic locus *Antennapedia* in *Drosophila*. The EMBO journal 2, 2027-2036.
- Garcia-Bellido, A., 1975. Genetic control of wing disc development in *Drosophila*, in: Porter, R., Elliott, K. (Eds.), Symposium on cell patterning held at the Ciba Foundation, London, 21-23 May, 1974. Elsevier North-Holland, Amsterdam, pp. 161-178.
- Garcia-Bellido, A., Ripoll, P., Morata, G., 1973. Developmental compartmentalization of the wing disc of *Drosophila*. Nature New Biol 245, 251-253.
- Gerhart, J., 2015. Cellular Basis of Morphogenetic Change: Looking Back after 30 Years of Progress on Developmental Signaling Pathways. Boston studies in the philosophy of science. 307, 175-198.
- Gerhart, J., Kirschner, M., 1997. Cell, embryos and evolution. Blackwell Science, Malden, MA.
- Ghysen, A., 2009. Ontogeny of an adventurous mind: The origin of Antonio García-Bellido's contributions to developmental genetics. The international journal of developmental biology. 53, 1277.
- Gilbert, S.F., 1991a. A Conceptual History of Modern Embryology.
- Gilbert, S.F., 1991b. Induction and the origins of developmental genetics. Developmental biology (New York, N.Y. : 1985) 7, 181-206.
- Gilbert, S.F., 2021. Evolutionary developmental biology.
- Gillies, S.D., Morrison, S.L., Oi, V.T., Tonegawa, S., 1983. A tissue-specific transcription enhancer element is located in the major intron of a rearranged immunoglobulin heavy chain gene. Cell 33, 717-728.
- Halder, G., Callaerts, P., Gehring, W.J., 1995. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila*. Science (New York, N.Y.) 267, 1788-1792.
- Harrison, R.G., 1918. Experiments on the development of the fore limb of *Amblystoma*, a self-differentiating equipotential system. J. Exp. Zool. Journal of Experimental Zoology 25, 413-461.
- Hayes, W., 1970. The genetics of bacteria and their viruses : studies in basic genetics and molecules biology. Blackwell Scientific, Oxford.
- Held, L.I., 2017. Deep homology? : uncanny similarities of humans and flies uncovered by evo-devo. Cambridge university press, Cambridge.
- Hemmati-Brivanlou, A., Kelly, O.G., Melton, D.A., 1994. Follistatin, an antagonist of activin, is expressed in the Spemann organizer and displays direct neuralizing activity. Cell 77, 283-295.
- Holley, S.A., Jackson, P.D., Sasai, Y., Lu, B., De Robertis, E.M., Hoffmann, F.M., Ferguson, E.L., 1995. A conserved system for dorsal-ventral patterning in insects and vertebrates involving *sog* and *chordin*. Nature 376, 249-253.
- Holtfreter, J., 1934. Der einfluss thermischer, mechanischer und chemischer eingriffe auf die induzierfähigkeit von triton-keimteilen. Wilhelm Roux' Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen 132, 225-306.
- Hörstadius, S., 1939a. The mechanics of sea urchin development, studied by operative methods. University Press, Cambridge [England].
- Hörstadius, S., 1939b. The mechanisms of sea urchin development studied by operative methods. Biol Rev Cambridge Phil Soc 14, 132-179.
- Hörstadius, S., 1952. Induction and inhibition of reduction gradients by the micromeres in the sea urchin egg. JEZ Journal of Experimental Zoology 120, 421-436.
- Ingham, P.W., 1988. The molecular genetics of embryonic pattern formation in *Drosophila*. Nature 335, 25-34.
- Ingham, P.W., 1994. Pattern formation. Hedgehog points the way. Current biology : CB 4, 347-350.
- Jacob, F., 1977. Evolution and tinkering. Science (New York, N.Y.) 196, 1161-1166.
- Jacob, F., Monod, J., 1961. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. Journal of molecular biology 3, 318-356.
- Jamie, D., 2013. Mechanisms of Morphogenesis (2nd ed.). Academic Press.
- Kauffman, S., 1969a. Homeostasis and Differentiation in Random Genetic Control Networks. Nature 224, 177-178.
- Kauffman, S., 1971. Gene regulation networks: a theory for their global structure and behaviors. Current topics in developmental biology 6, 145-182.
- Kauffman, S.A., 1969b. Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. Journal of theoretical biology 22, 437-467.
- Keller, E.F., 2004. Expliquer la vie : modèles, métaphores et machines en biologie du développement. Gallimard, Paris.
- Kirschner, M., Gerhart, J., 2005. The plausibility of life : resolving Darwin's dilemma. Yale University Press, New Haven.
- Lawrence, P.A., 1992. The making of a fly. The genetics of animal design. Blackwell Scientific Publications, Oxford (U.K.).
- Lawrence, P.A., Morata, G., 1976. Compartments in the wing of *Drosophila*: a study of the engrailed gene. Developmental biology 50, 321-337.
- Le Douarin, N., 2017. Dictionnaire amoureux de la vie. Plon, Paris.
- Le Douarin, N., Kalcheim, C., 2009. The neural crest. Cambridge University Press, Cambridge.

- Le Douarin, N.M., 1969. Particularités du noyau interphasique chez la caille japonaise (*Coturnix coturnix japonica*). Utilisation de ces particularités comme marqueur biologique dans les recherches sur les interactions tissulaires et les migrations cellulaires au cours de l'ontogenèse. *Bull Biol Fr Belg* 103, 435-452.
- Lewontin, R.C., 1970. The Units of Selection. *Annual Review of Ecology and Systematics* 1, 1-18.
- Leyns, L., Bouwmeester, T., Kim, S.H., Piccolo, S., De Robertis, E.M., 1997. Frzb-1 is a secreted antagonist of Wnt signaling expressed in the Spemann organizer. *Cell* 88, 747-756.
- Love, A.C., 2015. Conceptual change in biology : scientific and philosophical perspectives on evolution and development.
- Mangold, O., Seidel, F., 1927. Homoplastische und Heteroplastische Verschmelzung Ganzer Tritonkeime. *W. Roux' Archiv f. Entwicklungsmechanik Wilhelm Roux' Archiv f. r Entwicklungsmechanik der Organismen* 111, 593-665.
- Marigo, V., Davey, R.A., Zuo, Y., Cunningham, J.M., Tabin, C.J., 1996. Biochemical evidence that patched is the Hedgehog receptor. *Nature* 384, 176-179.
- Martinez-Arias, A., Lawrence, P.A., 1985. Parasegments and compartments in the *Drosophila* embryo. *Nature* 313, 639-642.
- McGinnis, W., Garber, R.L., Wirz, J., Kuroiwa, A., Gehring, W.J., 1984a. A homologous protein-coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell* 37, 403-408.
- McGinnis, W., Hart, C.P., Gehring, W.J., Ruddle, F.H., 1984b. Molecular cloning and chromosome mapping of a mouse DNA sequence homologous to homeotic genes of *Drosophila*. *Cell* 38, 675-680.
- Minelli, A., Pradeu, T., 2014. Towards a theory of development. Oxford University Press.
- Monod, J., Jacob, F., 1961. Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* 26, 389-401.
- Monod, J., Wyman, J., Changeux, J.P., 1965. On the nature of allosteric transitions : a plausible model *Journal of molecular biology* 12, 88-118.
- Morange, M., 1987. Une lecture du vivant : histoire et épistémologie de la biologie moléculaire. CIACO, Louvain-la-Neuve.
- Morange, M., 2000. The T complex of the mouse: a failure rich with instruction. *Rev Hist Sci Paris* 53, 521-554.
- Morange, M., 2009a. A new revolution? The place of systems biology and synthetic biology in the history of biology. *EMBO reports* 10 Suppl 1, S50-53.
- Morange, M., 2009b. What history tells us XVI. A third pillar for molecular biology: molecular embryology. *Journal of biosciences* 34, 17-20.
- Morange, M., 2009c. What history tells us XVII. Conrad Waddington and the nature of life. *Journal of biosciences* 34, 195-198.
- Morange, M., 2010. La vie expliquée? : 50 ans après la double hélice. O. Jacob, Paris.
- Morange, M., 2011. Evolutionary developmental biology its roots and characteristics. *Developmental biology* 357, 13-16.
- Morange, M., 2014. From genes to gene regulatory networks: the progressive historical construction of a genetic theory of development and evolution, Towards a theory of development. Oxford University Press., Oxford, United Kingdom pp. 174-182.
- Morange, M., 2020. The black box of biology : a history of the molecular revolution. Harvard University Press., Cambridge, Massachusetts .
- Morange, M., Peyrieras, N., 2002. Travaux scientifiques de François Jacob. O. Jacob, Paris.
- Morata, G., Ripoll, P., 1975. Minutes: mutants of *drosophila* autonomously affecting cell division rate. *Developmental biology* 42, 211-221.
- Moreau, P., Hen, R., Wasyluk, B., Everett, R., Gaub, M.P., Chambon, P., 1981. The SV40 72 base repair repeat has a striking effect on gene expression both in SV40 and other chimeric recombinants. *Nucleic acids research* 9, 6047-6068.
- Morgan, T.H., 1895. Half-embryos and whole-embryos from one of the first two blastomeres of the frog's egg. *Anat. Anz.* 10 623-628.
- Morgan, T.H., 1926. The theory of the gene. Yale Univ. Press, New Haven
- Morgan, T.H., 1936. Embryologie et génétique. Gallimard, Paris.
- Newman, S.A., Müller, G.B., 2003. Origination of organismal form - beyond the gene in developmental and evolutionary theory. The MIT Press.
- Niehrs, C., 2021. Lessons from the Organizer - an interview with Edward (Eddy) M. De Robertis. *The International journal of developmental biology* 65, 111-122.
- Nüsslein-Volhard, C., Wieschaus, E., 1980. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287, 795-801.
- Peter, I.S., 2020. Gene regulatory networks. Academic Press., Cambridge, MA, United States.
- Piccolo, S., Sasai, Y., Lu, B., De Robertis, E.M., 1996. Dorsventral patterning in *Xenopus*: inhibition of ventral signals by direct binding of chordin to BMP-4. *Cell* 86, 589-598.
- Pradeu, T., Laplane, L., Prévot, K., Hoquet, T., Reynaud, V., Fusco, G., Minelli, A., Orgogozo, V.,

- Vervoort, M., 2016. Defining "Development". *Current topics in developmental biology* 117, 171-183.
- Quiring, R., Walldorf, U., Kloter, U., Gehring, W.J., 1994. Homology of the eyeless gene of *Drosophila* to the Small eye gene in mice and Aniridia in humans. *Science (New York, N.Y.)* 265, 785-789.
- Raff, R.A., 1996. *The shape of life : genes, development and the evolution of animal form.* University of Chicago Press, Chicago, USA.
- Raff, R.A., Kaufman, T.C., 1983. *Embryos, genes and evolution.* Indiana University Press, Bloomington.
- Reversade, B., De Robertis, E.M., 2005. Regulation of ADMP and BMP2/4/7 at opposite embryonic poles generates a self-regulating morphogenetic field. *Cell* 123, 1147-1160.
- Riddle, R.D., Johnson, R.L., Laufer, E., Tabin, C., 1993. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell* 75, 1401-1416.
- Runnström, J., 1929. Über Selbstdifferenzierung und Induktion bei dem Seeigelkeim. *Wilhelm Roux Arch Entwickl Mech Org* 117, 123-145.
- Sander, K., 1997. *Landmarks in developmental biology : 1883-1924 : historical essays from Roux's archives.* Springer, Berlin; Heidelberg; New York.
- Sasai, Y., Lu, B., Steinbeisser, H., Geissert, D., Gont, L.K., De Robertis, E.M., 1994. *Xenopus chordin: a novel dorsalizing factor activated by organizer-specific homeobox genes.* *Cell* 79, 779-790.
- Sassoon, D., Lyons, G., Wright, W.E., Lin, V., Lassar, A., Weintraub, H., Buckingham, M., 1989. Expression of two myogenic regulatory factors myogenin and MyoD1 during mouse embryogenesis. *Nature* 341, 303-307.
- Scott, M.P., Weiner, A.J., Hazelrigg, T.I., Polisky, B.A., Pirrotta, V., Scalenghe, F., Kaufman, T.C., 1983. The molecular organization of the Antennapedia locus of *Drosophila*. *Cell* 35, 763-776.
- Shubin, N., Tabin, C., Carroll, S., 1997. Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature* 388, 639-648.
- Solnica-Krezel, L., 2020. *Gastrulation from embryonic pattern to form.* Academic Press.
- Spemann, H., 1901. *Entwicklungsphysiologische Studien am Triton-Ei.* *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen* 12, 224-264.
- Spemann, H., 1938. *Embryonic development and induction.* Yale University Press, New Haven.
- Spemann, H., Mangold, H., 1924. Über induktion von embryonalanlagen durch implantation artfremder organisatoren, in: Roux, W. (Ed.), *Archiv für mikroskopische anatomie und entwicklungsmechanik.* Julius Springer, Berlin, pp. 599-638.
- Struhl, G., 1984. Splitting the bithorax complex of *Drosophila*. *Nature* 308, 454-457.
- Sturtevant, A.H., 1965. *A history of genetics.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.
- Tabata, T., Kornberg, T.B., 1994. Hedgehog is a signaling protein with a key role in patterning *Drosophila* imaginal discs. *Cell* 76, 89-102.
- Waddington, C.H., 1961. *The nature of life.* George Allen & Unwin Ltd, London.
- Waddington, C.H., 1962. *New patterns in genetics and development.* Columbia University Press, New York,.
- Waddington, C.H., Needham, J., Nowinski, W.W., Lemberg, R., Cohen, A., 1936. *Studies on the Nature of the Amphibian Organization Centre. IV.--Further Experiments on the Chemistry of the Evocator.* *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 120, 198-207.
- Wagner, A., 2005. *Robustness and evolvability in living systems.* Princeton University Press, Princeton, N.J.
- West-Eberhard, M.J., 2003. *Developmental plasticity and evolution.* Oxford University Press, New York.
- Wilson, E.B., 1893. *Amphioxus, and the mosaic theory of development.* *Journal of Morphology* 8, 579-638.
- Wilson, P.A., Hemmati-Brivanlou, A., 1995. Induction of epidermis and inhibition of neural fate by Bmp-4. *Nature* 376, 331-333.
- Wolff, E., 1967. *De l'embryologie expérimentale à la biologie moléculaire.* Dunod, Paris.
- Wolpert, L., 1969. Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *Journal of theoretical biology* 25, 1-47.
- Wymeersch, F.J., Wilson, V., Tsakiridis, A., 2021. *Understanding axial progenitor biology in vivo and in vitro.* *Development (Cambridge, England)* 148.
- Zecca, M., Basler, K., Struhl, G., 1995. Sequential organizing activities of engrailed, hedgehog and decapentaplegic in the *Drosophila* wing. *Development (Cambridge, England)* 121, 2265-2278.
- Zimmerman, L.B., De Jesus-Escobar, J.M., Harland, R.M., 1996. The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4. *Cell* 86, 599-606.



## Glossaire

**Activation**, *biologie moléculaire* Induction de la transcription d'un gène. Voir **Répression**

**Activation, permissive, instructive** Une activation (induction, signalisation, interaction) est dite **permissive** quand la réponse du receveur est déjà construite mais réprimée, l'activation ne faisant que lever la répression. Elle est dite **instructive** quand la réponse du receveur n'est pas préconstruite et que l'activation fournit des informations pour construire la réponse. Les inductions embryonnaires sont des interactions permissives. L'induction de la bêta-galactosidase par le lactose est aussi un processus permissif.

**Allèle** Une des formes d'un gène ; chez les organismes diploïdes chaque gène a deux allèles, un sur chacun des deux chromosomes homologues.

**Allostérie, protéines allostériques** Les protéines allostériques ont, sur leur surface, en plus de leur site actif, qui fixe leur substrat, un site (le site allostérique) qui fixe des activateurs ou des répresseurs du site actif ; c'est un site de régulation de la fonction de la protéine. Ces protéines ont donc deux conformations possibles (causées par la fixation ou non du ligand régulateur) qui diffèrent dans le degré d'activité du site actif.

**ARN** Acide ribonucléique ; polymère de ribonucléotides. Les ARN messagers sont responsables de la translation du message génétique en protéines spécifiques ; les ARN ribosomiaux, les ARN de transfert, les miARN, piARN, siARN, etc. sont d'autres classes d'ARN.

**Assimilation génétique** Processus par lequel une réponse somatique à un stimulus de l'environnement devient héréditaire. Le nouveau phénotype peut alors être produit en l'absence du stimulus de l'environnement. Le succès de l'assimilation dépend de la variation génétique disponible dans la population.

**Biologie moléculaire** L'alliance de la génétique, l'étude de de la transmission et de la variabilité des caractères mendéliens, et de la biochimie, l'étude des molécules.

**Biologie systémique**, *Biologie des systèmes, System biology* Une émanation de la biologie moléculaire qui s'intéresse aux propriétés des réseaux d'interactions.

Regroupe des biologistes moléculaires, des bio-informaticiens, des physiciens et des modélisateurs.

**Canalisation** Diminution de la flexibilité du développement qui rend un phénotype adaptatif résistant aux perturbations environnementales et génétiques qui produiraient des écarts par rapport à la forme optimale (Waddington, 1942). La canalisation est la conséquence de **l'assimilation génétique**.

**Centre organisateur** La lèvre dorsale du blastopore chez les amphibiens (l'organisateur de Spemann-Mangold), le noeud de Hensen chez les oiseaux, le bouclier (shield) chez les poissons, l'AVE chez la souris ; ils ont la capacité d'organiser un embryon secondaire. Pour l'embryologie expérimentale le centre organisateur dirige le développement de tout l'embryon. Pour la nouvelle embryologie, le centre organisateur n'est ni organisateur, ni même inducteur, c'est un simple élément d'une double régulation négative dans laquelle toute la complexité réside dans les tissus réactifs, c'est une **activation permissive**.

**Champs morphogénétiques** Concept de l'embryologie expérimentale emprunté (tout comme celui d'induction) à la physique, sensé expliquer la régulation, l'équipotence de ses cellules (le champ est un *système harmonique-équipotentiel* : le tout est contenu dans chacune des parties, Driesch), l'induction (chez Spemann l'induction est une « *action de champ* ») et la détermination. Le champ est vu comme *indépendant* (A. Gurwitsch) ou *associé* (P. Weiss) à l'embryon matériel. Pour Spemann le champ inclut non seulement des facteurs physiques mais aussi des facteurs chimiques. Jusque dans les années 50-60 du siècle dernier la notion de champ reste importante chez les embryologistes. Gallien parle de « la région du germe ou des *facteurs d'organisation* dont l'activité aboutit à la mise en place de territoires définis et spécifiques, constitue un champ morphogénétique ». Ces *facteurs d'organisation* sont en relation avec l'intensité de certaines activités métaboliques et états structuraux cytoplasmiques. Organisation en gradients (« champs gradients ») force relative des champs, limite du pouvoir organisateur dépassant celles qui sont définies par les organes, régulation sont des caractéristiques des champs morphogénétiques.

**Cis-regulatory éléments** (-région, -séquence, -module), (CRE) Une séquence d'ADN adjacente à un gène, sur laquelle des régulateurs transcriptionnels (répresseurs ou activateurs) peuvent se fixer pour contrôler son niveau de transcription. Les « régions de contrôle » d'un gène contiennent de nombreux CRE organisés en **modules**. On parle de régulation en *cis* des gènes.

**Clonage**, *biologie moléculaire* L'isolement du reste du génome d'un morceau de l'ADN (un gène, une séquence de régulation etc.); s'accompagne de l'amplification, à des milliards de copies, de ce morceau d'ADN.

**Compartiment** Unité indépendante de développement. Elle contient tous les descendants d'un petit groupe de cellules fondatrices, les cellules fondatrices de ce compartiment de l'embryon et seulement elles. Dans le compartiment un (ou une combinaison) **gène sélecteur** spécifique dicte son identité (comportement, destin, propriétés) en régulant l'activité d'autres gènes. A ses frontières, le compartiment exprime une ou plusieurs protéines signal (**VDS**) qui servent à le subdiviser.

**Crête neurale (chez les vertébrés)** Elle apparaît à la frontière entre la plaque neurale et l'épiderme. Au moment de la **neurulation** les cellules qui la constituent migrent, puis génèrent toutes sortes de types cellulaires : os et cartilage de la face et des mâchoires, neurones et cellules gliales de quasiment tout le système nerveux périphérique, mélanocytes de la peau et des poils, etc. La crête neurale est une des innovations à la base du développement des **vertébrés**.

**Crible génétique** Procédure pour mettre en évidence les gènes (voir, dans un crible à saturation, tous les gènes) impliqués dans un certain phénotype en scrutant un grand nombre d'individus mutagénisés. Exemple : recherche de tous les mutants qui altèrent le pattern des soies de la larve de la drosophile. Voir **Mutagenèse**

**Développement** La discipline qui étudie chez les organismes multicellulaires, les processus de leur fabrication à partir de l'oeuf, les métamorphoses, les régénérations et le renouvellement des cellules des organes (à partir des cellules dites souches).

**Développement mosaïque** Caractérise les développements pour lesquels les cellules sont déterminées d'une manière autonome, sans interactions entre les cellules, par la distribution de déterminants cytoplasmiques localisés dans l'oeuf. Voir aussi **Epigenèse**

**Détermination** Pour l'embryologie expérimentale : phénomène à la fin duquel la destinée des ébauches (dans les champs morphogénétiques) est fixée, ces ébauches étant désormais capables d'autodifférenciation (c'est l'émancipation des ébauches, la parcellisation du germe de P. Weiss); mais lorsqu'un champ a acquis sa détermination, ses parties ne sont pas déterminées pour autant. La

cytodifférenciation ou différenciation suit les déterminations. Concept repris par la nouvelle embryologie : un changement, supposé irréversible, de l'état des cellules qui fait que leur destinée est fixée. Ce processus est sensé suivre celui de la spécification mais souvent la distinction entre les deux n'est pas faite. Voir aussi, **Spécification** et **Différenciation**.

**Différenciation** Concept commun à l'embryologie expérimentale et à la nouvelle embryologie : le processus par lequel une cellule devient un type cellulaire particulier mature (muscle, neurone, kératynocyte, lymphocyte...) après avoir été déterminée. Voir aussi, **Spécification** et **Détermination**.

**Drosophile**, *Drosophila melanogaster* (*au ventre noir*) : appelées "mouches des fruits" et aussi "mouches du vinaigre", ce sont des bilatériens, arthropodes, insectes, diptères ; animaux de laboratoire depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle.

**Embryologie** Etude des processus du développement. Elle fût successivement descriptive et comparative (XIX<sup>ème</sup> siècle), expérimentale (début du XX<sup>ème</sup> siècle), chimique, moléculaire (à partir de 1980, Biologie du Développement) puis moléculaire et systémique (début du XXI<sup>ème</sup> siècle)

**Épigenèse** La doctrine selon laquelle le développement forme, à chaque génération, graduellement, les structures à partir d'un matériel inorganisé. Voir **préformation** (antonyme).

**Expression des gènes** L'ensemble des opérations de production d'une protéine ou d'un ARN fonctionnel à partir des gènes : activation (par les FT), transcription (production d'une copie ARN), et traduction (production d'une chaîne polypeptidique) en sont quelques-unes des étapes avec l'épissage des ARN, leur maturation en ARN messenger, le repliement de la chaîne polypeptidique en protéine et son activation.

**Facteur de transcription, FT, régulateur transcriptionnel** Une protéine qui se lie à une séquence de l'ADN (à un cis-regulatory element, CRE) et régule la transcription (l'activité, l'expression) d'un gène. Voir **Activation, Répression**.

**Gastrulation** Le processus par lequel les cellules prospectives de l'endoderme et du mésoderme s'internalisent.

**Gène** Une région de l'ADN qui est transcrite en une unité ARN qui porte l'information pour un caractère auquel correspond une protéine ou cet ARN. Le gène

est flanqué d'une région de régulation qui contient des sites de liaison (**CRE**) aux FTs.

**Gènes Hox** Une famille de gènes codant des **facteurs de transcription** qui spécifient l'identité des territoires (compartiments) de la tête postérieure et du tronc de tous les animaux. Chacun de ces territoires (compartiments) est caractérisé par l'expression d'une combinaison particulière des gènes Hox. Ce sont des **gènes sélecteurs**, des **maitre-gènes**.

**Gène régulateur** Voir **Facteur de transcription**

**Gène sélecteur** Gène codant un **facteur de transcription** exprimé seul, ou en combinaison avec d'autres, dans un **compartiment** (territoire) d'un animal dont il détermine les comportements et propriétés (le destin, l'identité) en activant ou réprimant d'autres facteurs de transcription et en s'auto-activant. Voir **Gènes Hox** et **Maitre-gène**.

**Génome** La séquence complète (une suite des quatre bases A, T, G, C) de l'ADN d'un organisme ; il porte l'information héréditaire. Le génome humain est une suite de 3,4 milliards de bases.

**Génétique** L'étude des bases de l'hérédité et des variations.

**Génotype** La combinaison particulière d'**allèles** d'une cellule ou d'un organisme et/ou la séquence de bases (A, T, G, C) de leur matériel génétique.

**Gradients**, voir **Champs morphogénétiques**.

**Homéo-domaine** (l'homéoboite, la boîte homéotique) : une séquence de 180 paires de bases qui code un domaine de fixation à l'ADN de **facteurs de transcription** (FT) comme les gènes homéotiques et les protéines « paired box » comme Pax6.

**Homologie profonde (deep homology)** Homologie, c'est à dire continuité historique, des gènes de régulation et des circuits qu'ils forment, que les morphologies qu'ils contrôlent soient ou non elles-mêmes homologues.

**Information de position** Hypothèse selon laquelle les cellules de l'embryon acquerraient une valeur de position par rapport aux frontières d'un champ, conçu comme un champ d'information de position, spécifiant la nature de leur différenciation. Concept

développé par Lewis Wolpert, pour rendre compte de l'organisation spatiale des cellules.

**Induction** *Embryologie* Le processus par lequel un groupe de cellules influence le développement d'un autre groupe de cellules. Voir **Voie de signalisation**. *Biochimie* Initiation ou augmentation de la synthèse d'une enzyme par une substance appelée inducteur. Dans les deux cas l'induction peut être instructive ou permissive Voir : **Activation, permissive, instructive**

**Ligand** Une substance qui s'attache à une protéine par son site de fixation, comme par exemple, les ligands des récepteurs membranaires.

**Neurulation** Le processus de formation du tube neural (cerveau et moelle épinière) à partir de la plaque neurale ectodermique.

**Maitre-gène** Gène codant un **facteur de transcription** dont l'expression est nécessaire et suffisante pour le développement d'un type cellulaire, d'un tissu d'un organe ou même d'un compartiment. Généralement exprimé d'une manière continue et régulant l'activité de nombreux autres gènes. Myo-D, Neuro-D, Pax6 ou les gènes Hox sont des maitre-gènes.

**Modularité** Voir **Module**.

**Module** Une des unités semi-indépendantes d'un ensemble. Les éléments des modules sont plus fortement liés (joint, attachés, contraints) entre eux que ne le sont les modules entre eux. La **modularité** permet la cooption, la duplication/divergence et la dissociation des unités dans l'évolution. Le lien des unités entre elles est faible

**Morphogène** Une molécule signal auquel les cellules répondent différemment selon sa concentration générant ainsi un **pattern**. Les morphogènes se lient spécifiquement à des récepteurs des **voies de signalisation** (VSD) présents sur les cellules réceptrices.

**Mutagenèse** Exposition de cellules ou d'organismes à un agent qui provoque des changements de leur ADN.

**Ontogenèse** Le développement (la fabrication) d'un organisme

**Organisateur** Voir **Centre organisateur**.

**Pattern formation** (patterning) Les processus par lesquels les cellules de l'embryon forment des arrangements spatiaux ordonnés de tissus.

**Phénotype** Tous les caractères observables d'un organisme ; certains aspects du phénotype sont génétiques, d'autres dépendent de l'environnement.

**Préformation** La doctrine selon laquelle les structures sont déjà présentes dans l'oeuf (ou le spermatozoïde). Voir **Épigénèse** (antonyme).

**Phylogénèse** L'histoire évolutive d'une espèce ; représentée sous la forme d'un arbre ramifié des ancêtres de l'espèce.

**Protéine** Un polymère d'acides aminés liés de manière covalente par des liaisons peptidiques. Les protéines sont des constituants majeurs des cellules.

**Régulation, embryologie** La capacité à se développer normalement même après une ablation, une blessure ou des réarrangements. *Régulation essentielle*, par exemple, une moitié méridienne plus une moitié animale d'un œuf donne par régulation avec transfert de potentialité pour les cellules, un embryon normal. *Régulation topographique* par exemple chez les œufs : chacune des moitiés méridiennes donnent un embryon normal, ou deux embryons, quand fusionnés, donnent un seul embryon géant. Voir aussi **Robustesse**.

**Régulateurs transcriptionnels** FT mais aussi certains ARN

**Répression, biologie moléculaire** Suppression de l'activité d'un gène.

**Réseaux génétique réseaux de régulation génétique, GRN** Toutes les interactions moléculaires des gènes codant des régulateurs transcriptionnels (FT, RNAs et autres) entre eux tel que définis par le génome (via les **CRE** et autres). A un génome ne correspond qu'un réseau génétique, invariant, mais une multitude d'états d'activité, chacun défini par un profil particulier d'expression des gènes qui dépend de facteurs internes et externes.

**Robustesse** Le maintien d'une fonction ou d'un phénotype malgré des changements environnementaux ou génétiques.

**Séquençage de l'ADN, de l'ARN, des gènes, des génomes etc.** Détermination de la séquence nucléotidique (une suite A, T, G, C ou A, U, G, C) des gènes, des génomes, de l'ADN, de l'ARN. **Séquençage des protéines** Détermination de leur séquence peptidique (une suite d'acides aminés liés de manière covalente par des liaisons peptidiques).

**Spécification** Un groupe de cellule ou une cellule est spécifié si, mis dans un environnement neutre, il se développe selon le destin que normalement il aurait eu ; cependant, à ce stade, il reste reprogrammable. On parle aussi de spécification d'un pattern, d'un axe ou d'une position. La distinction entre spécification et détermination n'est pas toujours faite et n'est pas toujours nette. Voir aussi, **Détermination et Différenciation**.

**Théorie de l'Évolution** Variation phénotypique, adaptation différentielle et adaptation héritable, sont les trois piliers de la théorie de l'évolution, responsables de l'apparition de toutes les autres caractéristiques. Cette théorie sans cesse revisitée a connu trois périodes : le darwinisme ou l'accent est mis sur la sélection naturelle, le néo-darwinisme ou « synthèse moderne » qui incorpore le mendélisme, la génétique des populations et le dogme central de la biologie moléculaire puis la « synthèse post-moderne » qui incorpore l'épigénétique, l'auto-organisation des réseaux génétiques (avec pour conséquence l'incorporation de l'assimilation génétique, de l'effet Baldwin et des éléments du néo-Lamarckisme) et plus généralement la bio-complexité.

**Transformation homéotique** Remplacement d'une structure par une autre comme, par exemple, le développement d'une aile à la place d'un haltère chez le mutant du gène *Bithorax* de la drosophile.

**Voies de signalisation VDS, signalisation cellulaire, transduction du signal** Une voie de signalisation convertit un signal extracellulaire en un signal intracellulaire qui déclenche une réponse de la cellule. Les éléments des VDS sont : des signaux extracellulaires, des récepteurs membranaires, une série plus ou moins longue de réactions chimiques dans la cellule qui aboutissent à des changements dans la régulation de la transcription ou de la forme et motilité de la cellule.

**Transcription transcription de l'ADN** Copiage d'un des deux brins de l'ADN en une séquence ARN complémentaire.

**Vertébrés** Poissons, reptiles, oiseaux, mammifères sont des vertébrés. Ce sont des animaux, bilatériens (à symétrie bilatérale), deutérostomes (leur bouche est seconde), chordés (ils présentent une corde dorsale). Pour comparaison, les insectes, tout comme les crustacés et les nématodes, sont des animaux, bilatériens, protostomes (leur bouche est première), ecdysozoaire (leur développement s'effectue par des mues). Les éponges, les méduses, ou les Ctenophores sont des animaux non-bilatériens.