

Les chimères de caille et de poulet pour étudier l'embryogenèse

NICOLE M. LE DOUARIN

Les greffes de cellules de caille sur des embryons de poulet ont apporté des informations sur les mécanismes du développement du système nerveux, du système sanguin et immunitaire, et sur la localisation cérébrale de certains comportements innés.

La transformation d'une cellule unique, l'œuf fécondé, en un embryon, puis en un adulte, constitue l'un des problèmes les plus complexes et les plus fascinants de la biologie. L'œuf d'un mammifère, l'homme par exemple, donne naissance à un individu constitué de milliards de cellules qui, au cours de l'embryogenèse, se sont diversifiées et groupées en ensembles structurés constituant tissus et organes destinés à accomplir des fonctions à la fois spécifiques et intégrées.

Il est remarquable de constater que la prolifération cellulaire intense qui caractérise le développement embryonnaire est strictement régulée dans le temps et dans l'espace. Dans la plupart des systèmes en développement, la phase de prolifération cellulaire précède la phase de différenciation. Ainsi, la mise en activité des gènes spécifiques des cellules différenciées (par exemple, les gènes codant les protéines contractiles du muscle ou les protéines spécifiques du neurone) s'accompagne de l'arrêt, ou de la diminution, de l'activité des gènes qui interviennent dans la réplication cellulaire.

En dehors de la prolifération des cellules et de leur différenciation, le développement embryonnaire implique aussi la morphogenèse, c'est-à-dire l'élaboration de la forme des organes et du corps, fidèlement transmise d'une génération à l'autre au sein de chaque espèce.

Le programme assurant, à chaque génération, le passage d'une forme d'organisation «simple», la cellule, à

l'être achevé est inscrit dans le patrimoine génétique, où il est codé dans les molécules d'ADN. Celles-ci sont les constituants essentiels des chromosomes contenus dans le noyau de l'œuf et de chacune des cellules qui en sont issues. Certes, les informations codées dans le génome assurent l'exécution du plan de développement qui caractérise chaque espèce vivante, mais l'embryogenèse pose un problème : comment cette information est-elle transmise et comment les différentes phases du programme de développement s'enchaînent-elles ?

Les lois universelles du développement

Les grands événements qui se succèdent au cours de l'embryogenèse ont commencé à être décrits correctement à partir de la moitié du XIX^e siècle. Les sources de l'embryologie moderne remontent à Karl Ernst von Baer (1796-1876), qui a montré que les cellules issues des divisions de l'œuf s'organisent rapidement en trois feuillets, par un processus morphogénétique appelé gastrulation. L'un externe, l'ectoderme, fournira la peau et le système nerveux, tandis que l'endoderme tapisera le tube digestif et fournira les glandes qui lui sont associées ; enfin, de la couche intermédiaire, ou mésoderme, dériveront les muscles, les tissus conjonctif et adipeux, ainsi que la totalité du squelette. Von Baer démontra la généralité de la formation des feuillets embryonnaires dans l'ensemble du règne animal.

Ainsi le développement passe par un stade gastrula constitué d'une future cavité digestive, recouverte d'une couche moyenne et superficielle de cellules. De celles-ci seront issus les éléments de communication avec le monde extérieur (système nerveux, organes des sens), et les éléments assurant le soutien (squelette) et les mouvements (muscles) de l'individu.

À partir de la fin du XIX^e siècle, sous l'impulsion de l'école allemande d'embryologie, dont deux des représentants les plus célèbres sont Wilhelm Roux (1850-1924) et Hans Spemann (1869-1941), l'embryologie devient expérimentale : la science de la «mécanique du développement» est créée. Les embryologistes montrent qu'une hiérarchie s'établit rapidement au sein des cellules issues de la division de l'œuf, et que certaines influent sur l'évolution de leurs voisines. Le phénomène d'interaction entre cellules et, plus précisément, d'induction est découvert. Il est confirmé par Spemann qui, avec son élève Hilde Mangold, montre qu'une région définie de l'embryon de triton est indispensable à la formation du système nerveux. Il nomme cette région l'organisateur. Ainsi, l'exécution du programme de développement fait intervenir des interactions entre les cellules de l'embryon, et ce dialogue est indispensable au développement intégré de l'ensemble.

Dès lors, on comprend que l'étude du développement embryonnaire occupe une place centrale en biologie, car elle concerne tous les aspects

de la vie, des cellules aux êtres pluricellulaires.

Les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire permettent aujourd'hui d'aborder la question fondamentale posée par l'embryologie : comment les gènes dirigent-ils la transformation de l'œuf en un embryon, puis en un adulte ? Au cours des dix dernières années, il est apparu que, dans de nombreux cas, les systèmes génétiques qui jouent un rôle clé dans le développement de l'embryon ont été conservés au cours de l'évolution dans l'ensemble du règne animal, des invertébrés aux vertébrés.

Cela s'est toutefois accompagné d'une complexification considérable des réseaux moléculaires mis en œuvre. Ainsi les gènes dits «homéotiques», responsables de l'identité des différents segments du corps chez la *Drosophile*, sont au nombre de 8 chez les insectes et les homologues de ces gènes sont au nombre de 39 chez les vertébrés supérieurs.

Ces gènes remplissent un rôle fondamental, qui est de régler l'activité d'autres gènes, grâce à la conservation

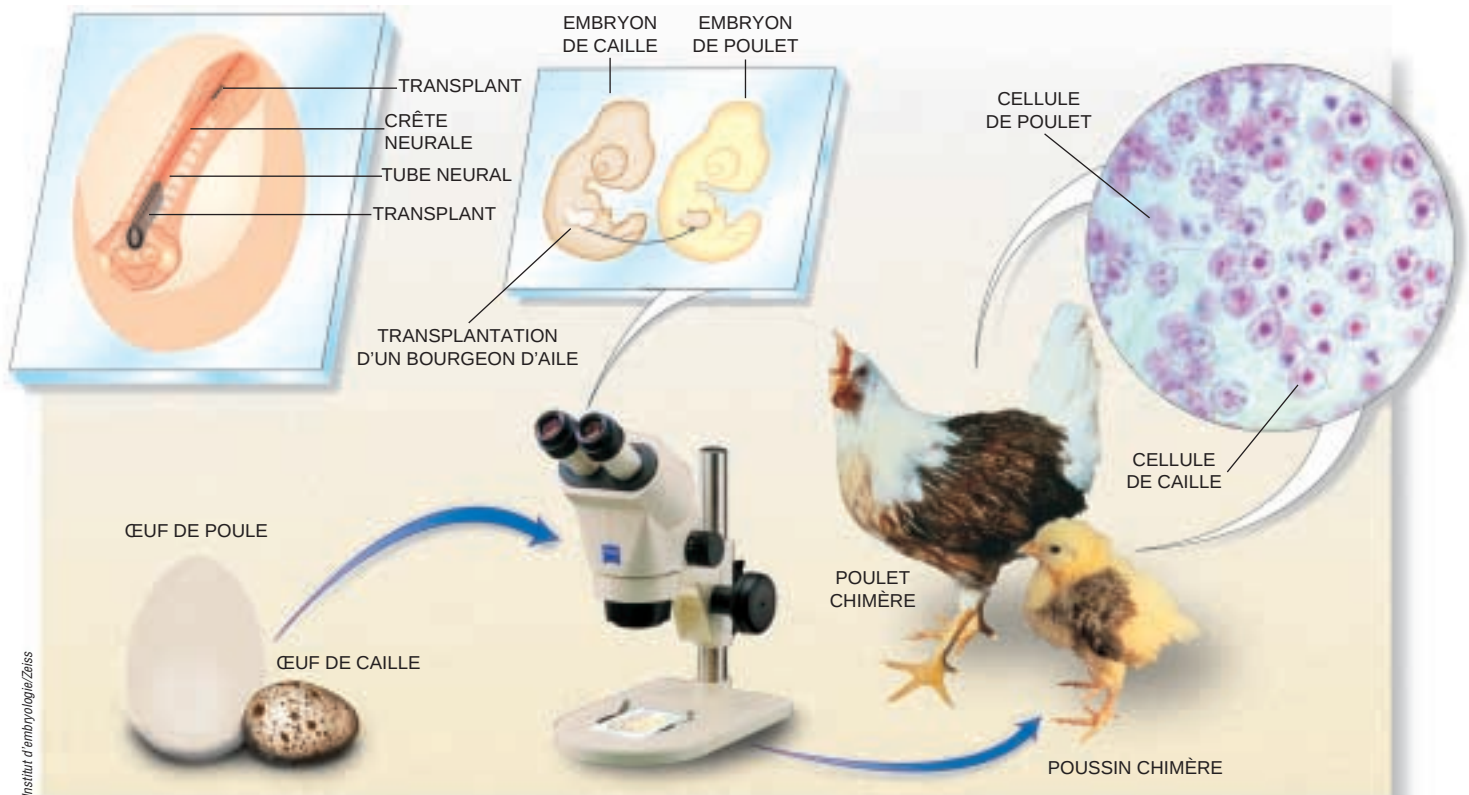
remarquable d'un domaine de la molécule, nommé homéobox ; certains motifs génétiques qui jouent un rôle clé dans les interactions moléculaires ont peu varié au cours de l'évolution. Ils ont été associés et utilisés différemment selon les groupes d'êtres vivants sans qu'un principe directeur apparent puisse en rendre compte, mais plutôt par ce que François Jacob a qualifié de «bricolage de l'évolution». Ainsi se sont créés de nouveaux gènes permettant à de nouvelles formes et à de nouvelles fonctions d'apparaître.

Migrations cellulaires et morphogenèse

Les spectaculaires progrès que connaît la biologie du développement tiennent aussi aux avancées des moyens d'investigation à l'échelle cellulaire et subcellulaire. Ceux-ci ont permis notamment de mettre en évidence que la morphogenèse relève de deux mécanismes fondamentaux, la croissance différentielle des territoires embryonnaires et les mouvements des cellules. Ensembles de cellules ou cellules isolées migrent

dans l'embryon. Ainsi, au cours des premiers stades du développement des vertébrés, un repli de l'ectoderme donne naissance à la gouttière neurale. Par apposition de ses bords latéraux naît le primordium de la moelle épinière et du cerveau. De plus, les bourrelets qui limitent la dépression primitive (bourrelets médullaires) fusionnent sur la ligne médiodorsale pour fournir une structure transitoire, la crête neurale (voir la figure 2). Celle-ci est à l'origine d'un grand nombre de types cellulaires et constitue l'exemple le plus frappant de territoire embryonnaire produisant des cellules migratrices qui essaient dans tout l'embryon.

Chez l'embryon des vertébrés, les migrations cellulaires jouent un rôle essentiel dans la construction des tissus. Virtuellement tous les tissus et organes sont formés de cellules d'origines embryologiques diverses. De longues migrations sont nécessaires pour certaines d'entre elles avant qu'elles n'atteignent leur destination, c'est-à-dire les tissus où elles se fixent et à l'histogenèse desquels elles participent. Ces migrations ont généralement lieu alors que les



1. POUR CONSTRUIRE DES CHIMÈRES D'OISEAUX, on enlève une petite zone de la coquille d'un œuf de poule ; on prélève, sous le microscope, une zone bien définie de l'embryon précoce (les zones noires sur l'ébauche neurale, en haut et à gauche) ou de l'embryon plus âgé (l'aile sur les embryons ci-dessus) ; on remplace les zones prélevées sur l'embryon de poulet par les zones identiques d'un embryon de caille, au même stade de développement. Les cellules de caille présentent, quand elles

sont colorées, des granules rouge foncé dont les cellules de poulet sont dépourvues (en haut à droite). Cette différence permet aux biologistes de suivre la migration des cellules greffées. On déduit de telles expériences l'origine embryonnaire des tissus adultes : par exemple, l'origine des cellules qui donnent les ailes (sur le poussin chimère, l'aile issue de cellules de caille est marron) ou celle des cellules qui forment le tronc (la zone marron sur le poulet chimère).