

certaines anomalies du développement embryonnaire. De surcroît, elles montrent que la même protéine qui détermine l'organisation des membres agit aussi sur d'autres mécanismes du développement, que ce soit la formation du système nerveux central ou la croissance des cellules qui, lorsqu'elle n'est plus contrôlée, déclenche des cancers.

La manipulation des œufs

Au cours de l'embryogenèse, tous les organismes sont-ils régis par des mécanismes similaires ou chacun a-t-il son propre mode de développement ? Les bras des humains se développent vraisemblablement comme ceux des chimpanzés, mais quelle est la ressemblance entre le développement d'un bras de mammifère et celui d'une aile de poulet ou encore d'une aile de drosophile ?

Pendant des années, les biologistes ont été convaincus que les facteurs qui modèlent les jambes d'une future ballerine et les pattes d'une drosophile sont très différents. Les ressemblances

paraissaient résulter d'une évolution convergente : des mécanismes différents aboutiraient à des structures analogues. Puis deux concepts ont bousculé ces *a priori*.

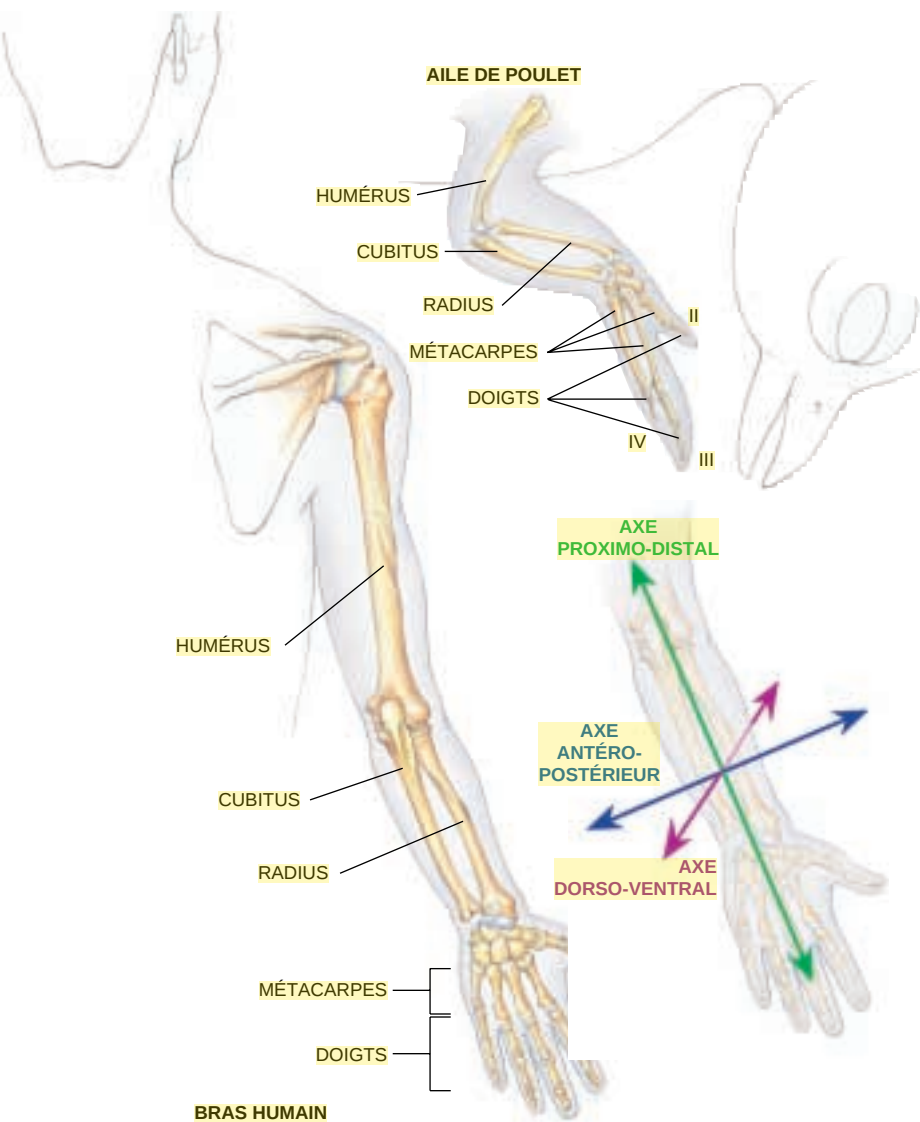
D'une part, les biologistes ont découvert que des gènes similaires (parfois les mêmes gènes) orchestrent le développement de nombreux organismes, de la mouche à l'homme en passant par la souris. Presque tous les animaux ont une tête située à une extrémité et une queue à l'autre, notamment en raison de la présence, chez ces différentes espèces, d'une famille de gènes, les gènes homéotiques (gènes *Hox*). D'autre part, des gènes qui commandent un aspect du développement – la formation des membres, par exemple – jouent aussi un rôle dans des domaines éloignés, la formation du système nerveux par exemple. La nature semble utiliser sans cesse les mêmes pièces détachées pour construire des organismes très variés.

Les œufs de poule sont très utiles pour l'étude de la formation des membres. Depuis Aristote, qui observa

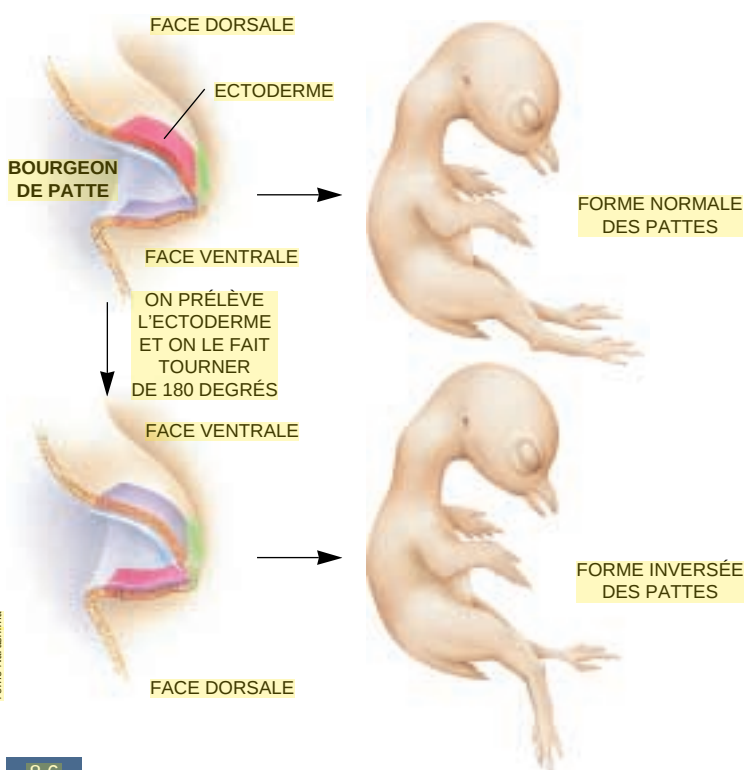
des œufs à des stades d'évolution différents, on sait que, pour observer comment un embryon de poulet se développe, il suffit de pratiquer un petit trou dans la coquille d'un œuf fécondé. Les embryologistes modifient chirurgicalement des embryons de poulets en opérant par ces petites ouvertures, puis en les rebouchant avec de la paraffine (ou avec du ruban adhésif) et en attendant l'éclosion des œufs.

Ainsi, ils ont observé que les membres commencent à se former à partir de bourgeons qui apparaissent sur les côtés de l'embryon. Ces bourgeons consistent en un «manchon» de cellules externes, ou ectoderme, entourant un «cœur» de cellules du mésoderme. Bien que les ébauches de membres ne soient pas des structures organisées, elles contiennent toutes les informations requises pour la formation d'un membre : quand on prélève une telle ébauche et qu'on la transplante en un autre endroit de l'embryon, un membre normal se développe dans une position anormale.

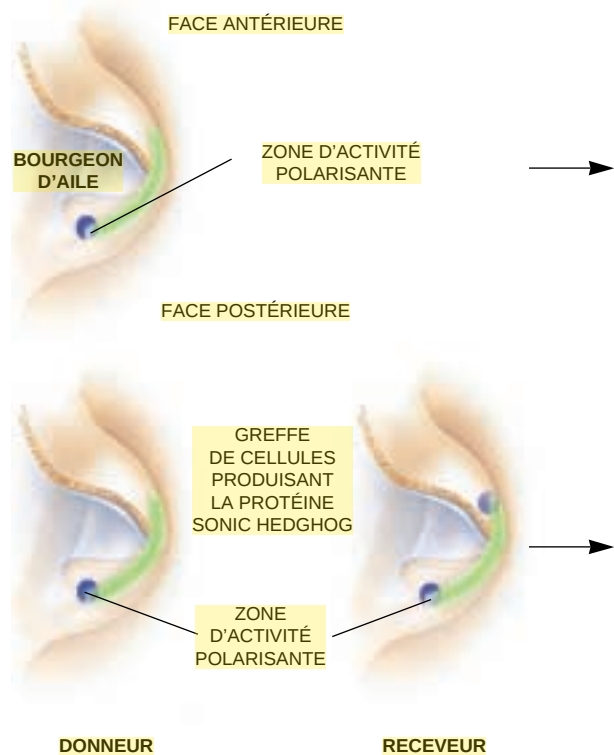




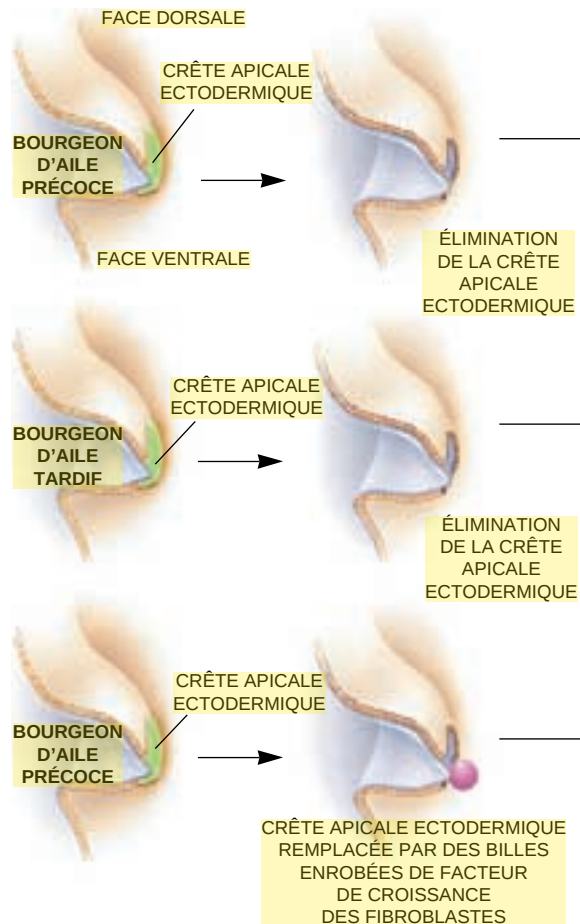
AXE DORSO-VENTRAL

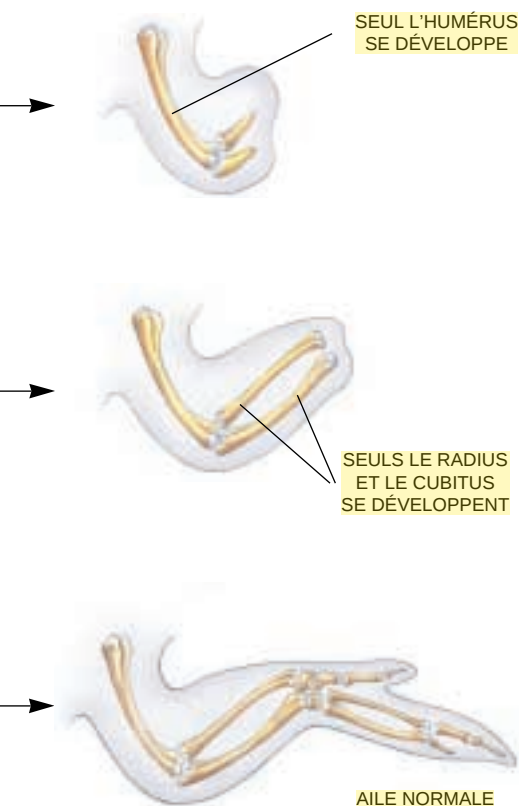
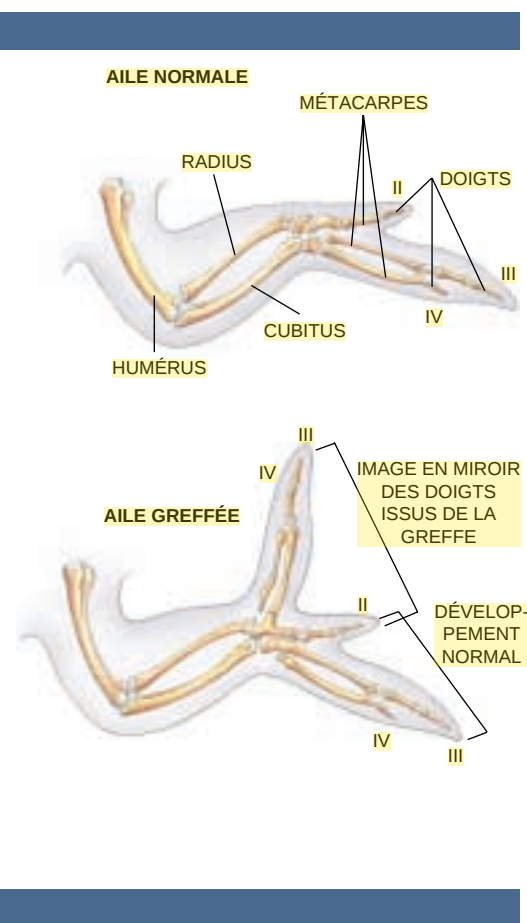


AXE ANTÉRO-POSTÉRIEUR



AXE PROXIMO-DISTAL





Aux tout premiers stades du développement, les cellules d'un bourgeon de membre ne sont pas «programmées» pour devenir telle partie du pouce ou de l'auriculaire (c'est-à-dire qu'un groupe de cellules, transplantées, n'engendre pas spécifiquement tel ou tel doigt), mais elles portent la clé des mécanismes qui aboutiront à l'un ou à l'autre. Les expérimentateurs les utilisent pour comprendre les règles qui régissent le développement des membres.

Dans chaque bourgeon, il existe des meneurs et des suiveurs. Ainsi, les embryologistes ont déterminé que chaque axe d'un membre en cours de développement – l'axe antéro-postérieur, l'axe proximal-distal et l'axe dorso-ventral – est commandé par des types cellulaires distincts, présents dans des zones distinctes des bourgeons : ces cellules sont des centres de signalisation.

L'ectoderme, par exemple, est à l'origine d'une partie de la peau de l'adulte, mais il établit aussi l'axe dorso-ventral qui détermine l'emplacement et la formation de tous les muscles et de tous les tendons : quand on enlève l'ectoderme d'un bourgeon de membre et qu'on le fait tourner de 180 degrés avant de le replacer, les muscles qui auraient dû se développer sur la face dorsale de l'aile du poussin se retrouvent sur la face ventrale, et *vice versa*. Cette transformation résulte d'une signalisation chimique : l'ectoderme envoie des molécules servant de signaux aux cellules sous-jacentes, qui forment les muscles et les tendons.

À la fin des années 1940, John Saunders et ses collègues de l'Université d'Albany observèrent qu'un amas de cellules de l'ectoderme situées à l'extrémité de chaque bourgeon de membre de poulet en cours de développement – qu'ils nommèrent crête apicale ectodermique – est responsable de l'agencement antéro-postérieur du membre. Lorsqu'ils enlevaient cet amas de cellules, seul un moignon de membre se développait ; lorsqu'ils greffaient un tel amas cellulaire sur un bourgeon normal, deux membres se développaient. Le moment où était pratiquée cette intervention microchirurgicale déterminait le degré d'achèvement du

membre et la distance entre les deux ailes. Ces expériences démontraient que la crête apicale ectodermique est à la fois nécessaire et suffisante à la croissance des membres. De surcroît, comme la croissance des structures proximales des membres précède celle des structures distales, les expériences montraient que la crête apicale ectodermique dirige le développement le long de l'axe proximo-distal.

L'équipe américaine identifia aussi un autre groupe de cellules, qui commande l'axe antéro-postérieur d'un bourgeon. Ces cellules sont juste sous l'ectoderme, le long du bord postérieur du bourgeon. Lorsque les embryologistes transplantaient les cellules de la face postérieure d'un bourgeon de membre de poussin sur la face antérieure d'un autre bourgeon, ils observaient un ensemble complet de doigts surnuméraires, orientés à l'envers (comme si l'équivalent de notre auriculaire était tourné vers l'avant) : les cellules transplantées avaient contraint les cellules antérieures à former des doigts surnuméraires et, aussi, à les retourner (on dit à les repolariser), de sorte que le groupe de J. Saunders nomma la région d'où provenaient ces cellules, la zone d'activité polarisante.

Au milieu des années 1970, à l'Université de Dundee, Cheryll Tickle constata que l'activité de la zone polarisante dépendait du nombre de cellules transplantées : le nombre de doigts surnuméraires augmente avec celui des cellules transplantées. Ch. Tickle en déduisit que la zone d'activité polarisante sécrète un signal chimique, nommé morphogène, qui s'atténue à mesure qu'il diffuse dans le bourgeon de membre. La notion de morphogène, proposée dès 1900, s'imposa vers la fin des années 1960. Selon cette hypothèse, les doigts antérieurs se forment à partir des cellules les plus éloignées de la zone d'activité polarisante, qui reçoivent très peu de morphogène, tandis que les doigts postérieurs se forment à proximité de la zone d'activité polarisante, où les concentrations en morphogène sont supérieures. Toutefois, on ignorait la nature du morphogène et son action exacte.

2. UN BRAS HUMAIN ET UNE AILE DE POULET (en haut à gauche) se développent de la même façon le long des trois axes : dorso-ventral, antéro-postérieur et proximo-distal. En manipulant, chez l'embryon de poulet, des groupes de cellules de bourgeons de membre – tant des cellules qui deviendront des ailes que des cellules qui deviendront des pattes (en bas à gauche, en haut et en bas à droite) –, des biologistes ont déterminé quelles sont les cellules indispensables à la formation correcte des trois axes chez les vertébrés. Ils ont aussi identifié certaines des protéines qui dirigent la formation des membres chez l'embryon.