

Les membres des tétrapodes

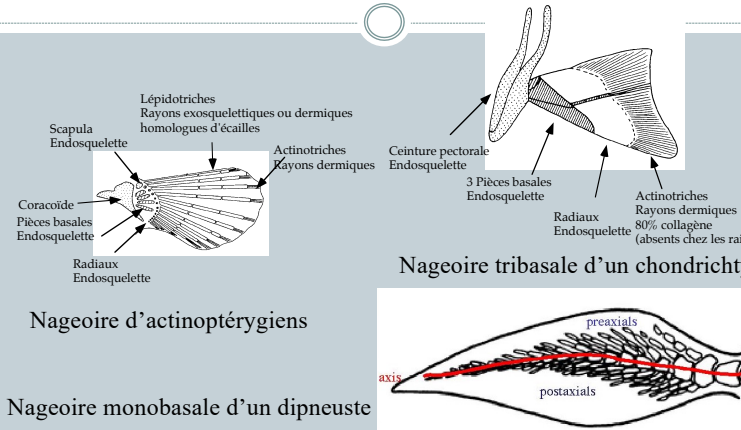
Origine, Développement, Evolution

Marc Girondot, Université Paris Saclay



1

Structure des appendices chez les vertébrés



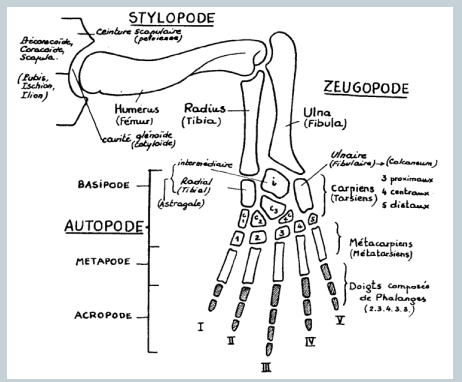
Nageoire tribasale d'un chondrichthyen

Nageoire d'actinoptérygiens

Nageoire monobasale d'un dipneuste

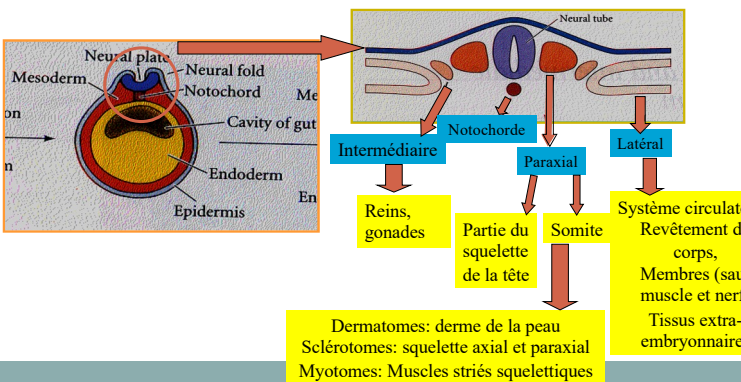
2

Le membre chirodien



3

Origine des membres



Reins, gonades

Partie du squelette de la tête

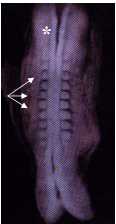
Somite

Système circulatoire, Revêtement du corps, Membres (sauf muscle et nerf), Tissus extra-embryonnaires

Dermatomes: derme de la peau
Sclérotomes: squelette axial et paraxial
Myotomes: Muscles striés squelettiques

4

Origine des membres

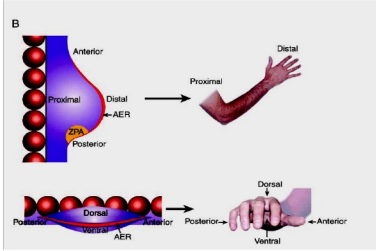


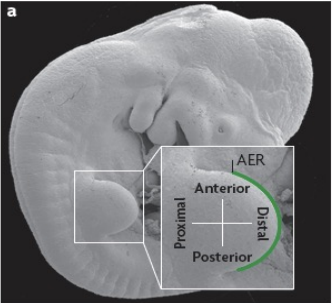
Vue dorsale d'un embryon précoce montrant les somites (flèches) et les plis neuraux*.
Les somites se forment à partir de la région de la tête et progressent vers la queue. Le comptage des somites indique le stade de développement de l'embryon.

5

Le développement du bourgeon du membre est structuré selon trois axes :

Proximal-Distal
Antérieur-Postérieur
Dorsal-Ventral



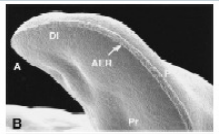


6

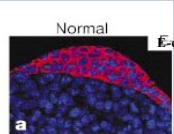
Axe proximo-distal

La crête ectodermique apicale (AER) est un épithélium spécialisé (dérivé de l'ectoderme) qui contrôle la croissance des bourgeons des membres.

L'AER est une structure transitoire qui ne contribue pas elle-même aux cellules du membre mature.



Normal

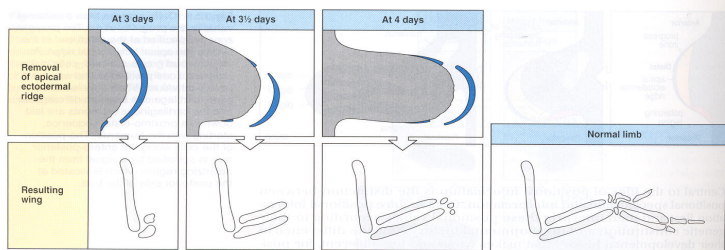


E-cadherin

7

Apical Ectodermal Ridge (AER)

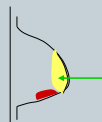
- Essentiel à la fois pour la croissance et la structuration proximo-distale ;
- des membres tronqués en résultent après le retrait.



8

Progress Zone (PZ)

- Se situe sous l'AER.
- Produit la croissance initiale du bourgeon du membre : des cellules mésenchymateuses à prolifération rapide.
- Les cellules ne commencent à se différencier qu'après avoir quitté la zone de progression.
- La différenciation se déroule de manière distale à mesure que le membre s'étend - le destin cellulaire est déterminé par le temps passé dans la zone de progression.



9

Zone of Polarizing Activity (ZPA)

- Deuxième région organisatrice.
- Le morphogène diffusible spécifie la position des cellules le long de l'axe antéro-postérieur (A/P) ; par concentration de morphogène ou signaux à courte portée.
- Composant clé de la protéine Sonic Hedgehog (SHH).



10

Signaux ZPA, PZ et AER

- Les signaux ZPA et PZ sont nécessaires à la survie et au fonctionnement de l'AER ; les FGF de l'AER maintiennent ZPA et PZ.
- Boucle de rétroaction positive : entre la protéine SHH dans le mésoderme et l'expression de FGF4 dans la crête, via les protéines morphogénétiques osseuses (BMP).

11

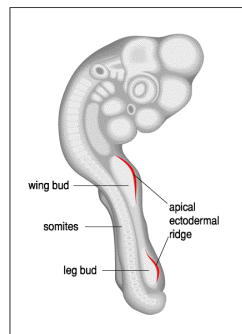
Axe dorso-ventral (D/V)

- Déterminé par l'ectoderme
- Le gène Wnt-7a a été identifié chez la souris comme étant essentiel
 - S'il est muté, les tissus dorsaux adoptent un destin ventral.

12

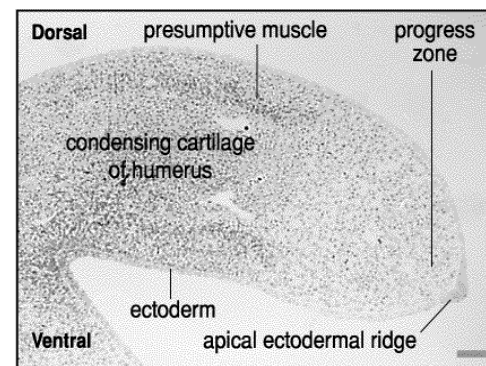
Développement du membre du poulet

- Les membres des poussins commencent à se développer le troisième jour après la ponte.
- Les membres se développent à partir de bourgeons de membres sur la paroi du corps de l'embryon.



13

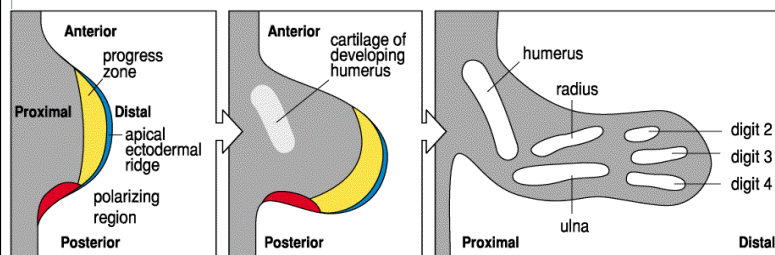
Développement du membre du poulet



14

Développement du membre du poulet

- Au fur et à mesure que le membre se développe vers l'extérieur, les cellules de la zone de progression prolifèrent et acquièrent une valeur positionnelle.
- Lorsque les cellules quittent la zone de progression, le cartilage peut commencer à se différencier et d'autres éléments acquièrent des informations sur leur position.



15

Quelles molécules dirigent le développement des membres ?

- **Hedgehog sonique (Shh)**
 - Le gène *Shh* code pour des molécules de signalisation inductives qui fonctionnent pendant l'embryogenèse.
 - Participe à l'établissement du destin des cellules
 - Signal clé dans la structuration de l'axe antéro-postérieur des membres
 - *Alx-4* réprime l'expression de *Shh*
- **Facteur de croissance des fibroblastes 4 (FGF-4)**
 - Membre de la famille FGF
 - Stimule les cellules mésodermiques et dirige la signalisation du développement
 - *FGF-4* $-/-$ meurt à E 5.0
 - Transcriptionnellement inactif dans les tissus adultes

16

Développement des membres : Gènes Hox

- Gènes Homeobox (Hox) : Gènes maîtres du développement
- Identifiés pour la première fois chez la drosophile
- Régulent le développement des segments du corps
- Des gènes homologues sont présents chez les arthropodes et les vertébrés ; ils sont très conservés.
- Crucial pour le développement.

3/24/2009

17

Gènes HOX chez l'homme

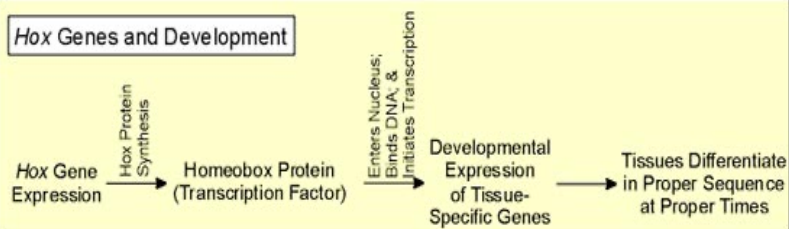
- 39 gènes Hox différents répartis en 4 groupes de liaison
- Le domaine homéobox est très conservé
- Le domaine homéobox code pour une petite protéine appelée segment de protéine homéodomaine.
- Cette protéine se lie à l'ADN et régule l'activité des gènes (c'est un facteur de transcription).
- Les gènes Hox sont exprimés dans des séquences qui correspondent au développement de régions spécifiques.

3/24/2009

18

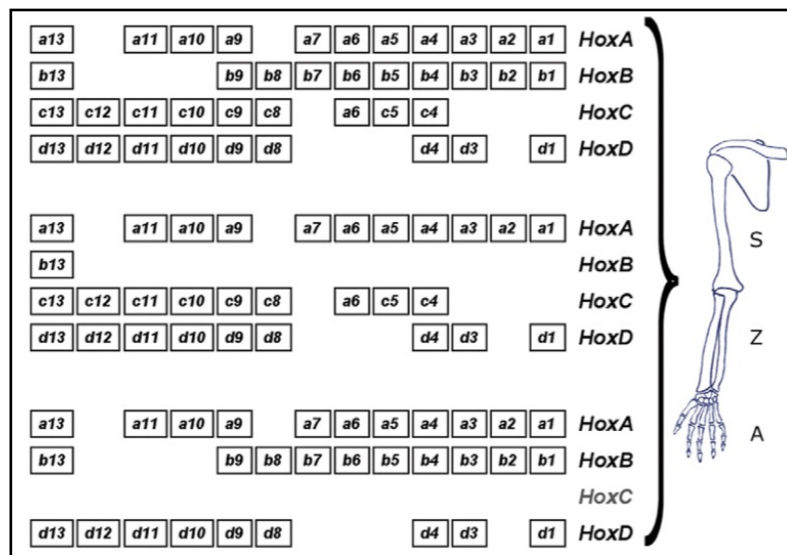
Régulation de l'expression des gènes à homéoboîte

Hox Genes and Development

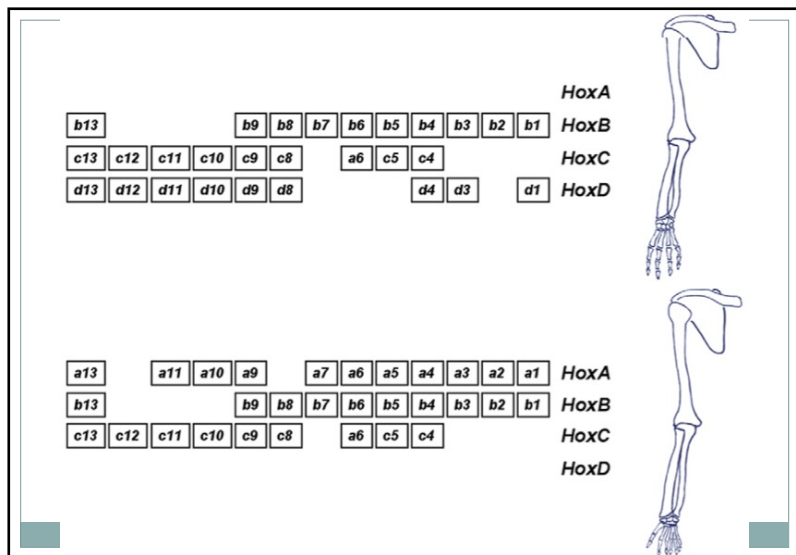


3/24/2009

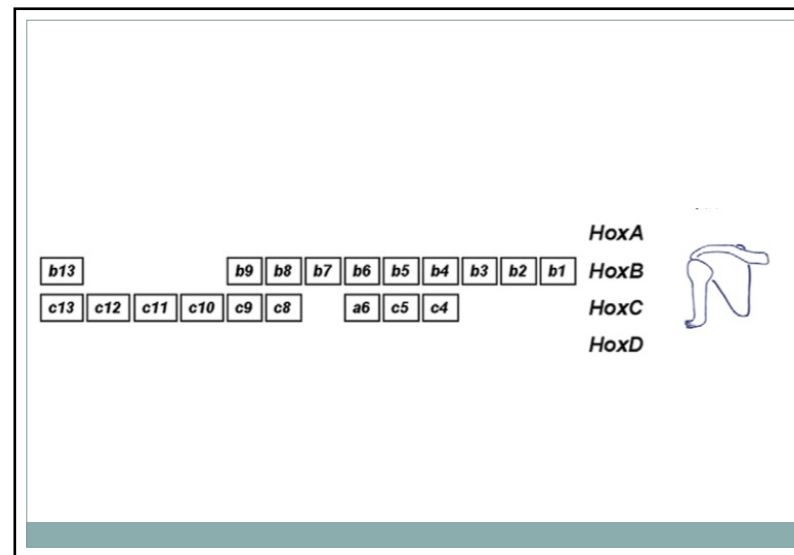
19



20



21

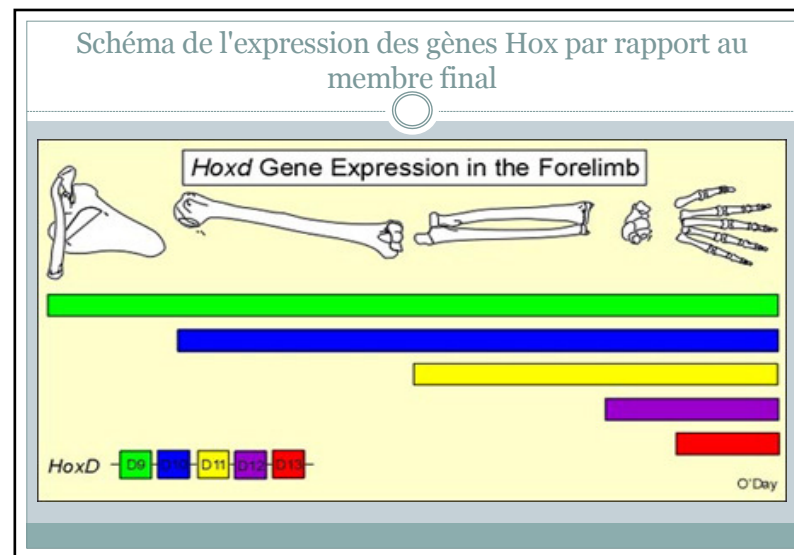


22

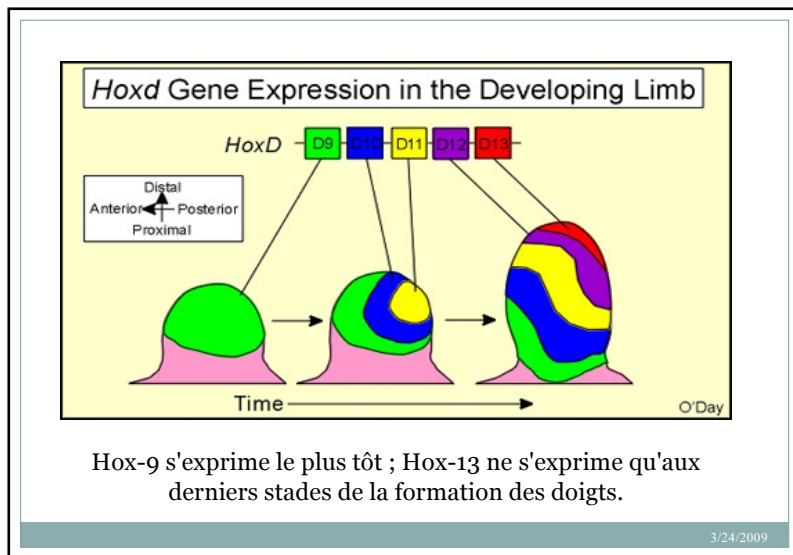
Expression des gènes Hox dans le membre des mammifères

- Le complexe de gènes HoxD est exprimé selon un schéma spécifique dans le membre antérieur de la souris en développement. Le schéma d'expression des gènes est en corrélation avec la disposition linéaire des gènes dans le génome.

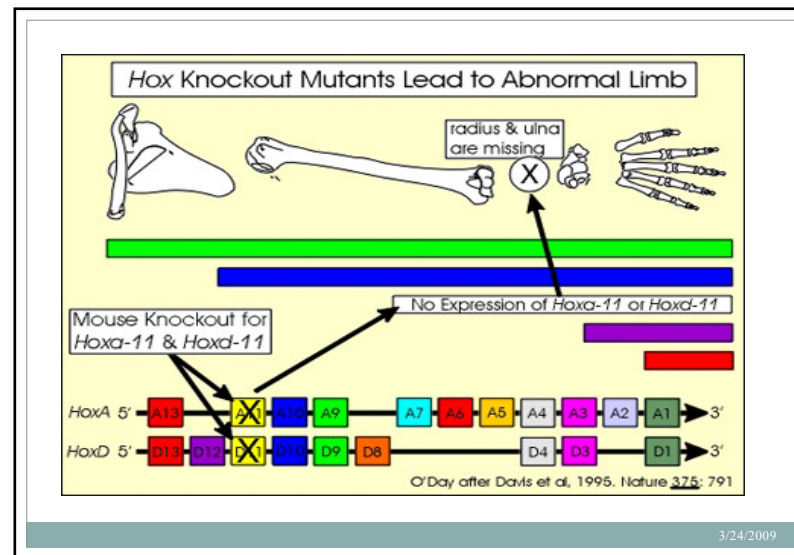
23



24



25



26

Formation des doigts

○

Al-Qattan, M.M., 2019. A Review of the Genetics and Pathogenesis of Syndactyly in Humans and Experimental Animals: A 3-Step Pathway of Pathogenesis. Biomed Research International 2019, 9652649.

27

Acide rétinoïque : Une molécule morphogène

- L'acide rétinoïque est la forme active de la vitamine A
- L'excès d'acide rétinoïque et la carence en vitamine A affectent tous deux la symétrie gauche-droite (par exemple, la formation anormale du cœur des mammifères) par le biais d'altérations de l'expression génétique.

Vitamine A

CC1=C(C)C(=C(C)C)C(C)C1/C=C/C=C/C=C/C=C/O

3/24/2009

28

Mort cellulaire et formation des doigts

Zones of Cell Death during Digit Formation in the Human Embryo

Cell Death
Viable Tissue

Sans apoptose, les doigts seraient palmés : syndactylie

29

Formation des phalanges

Leung, A.O.W., Poon, A.C.H., Wang, X., Feng, C., Chen, P., Zheng, Z., To, M.K., Chan, W.C.W., Cheung, M., Chan, D., 2024. Suppression of apoptosis impairs phalangeal joint formation in the pathogenesis of brachydactyly type A1. Nature Communications 15, 2229.

30

Les jointures entre les phalanges

- Relation complexe entre Indian Hedgehog (IHH) et ses partenaires d'interaction, CDON et GAS1, qui régule l'apoptose dans l'interzone entre les phalanges.
- Normalement, le niveau d'IHH est faible au centre de l'interzone, ce qui permet à CDON/GAS1, « sans ligand », d'activer la mort cellulaire.

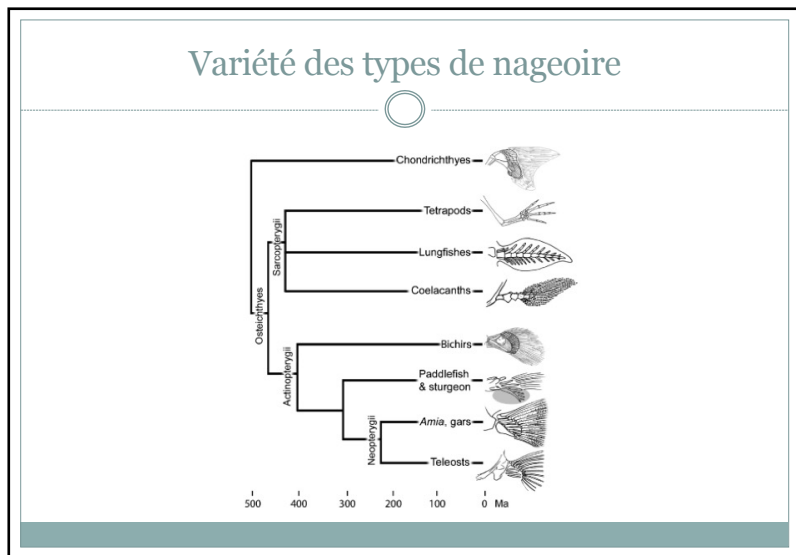
31

L'apparition de l'autopode

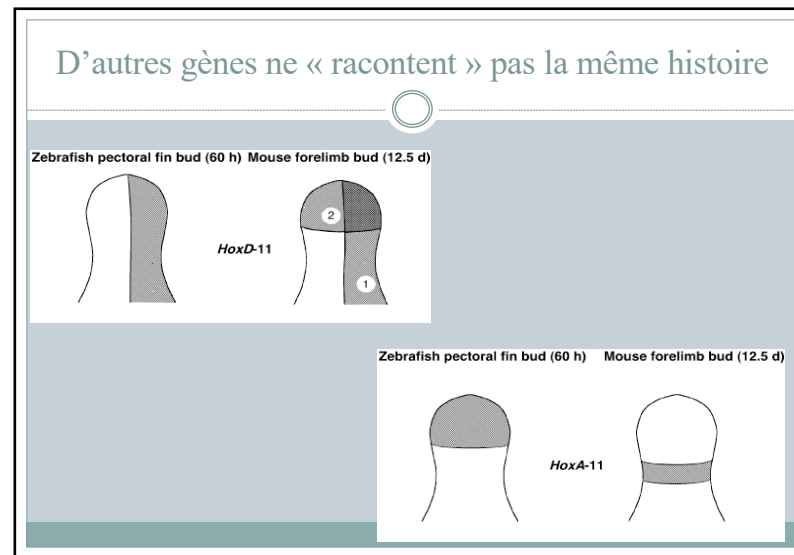
Sordino, P., van der Hoeven, F., Duboule, D., 1995. Hox gene expression in teleost fins and the origin of vertebrate digits [see comments]. Nature 375, 678-681.

Laurin, M., Girondot, M., Ricqlès, A., de, 2000. Early tetrapod evolution. Trends in Ecology & Evolution 15, 118-123.

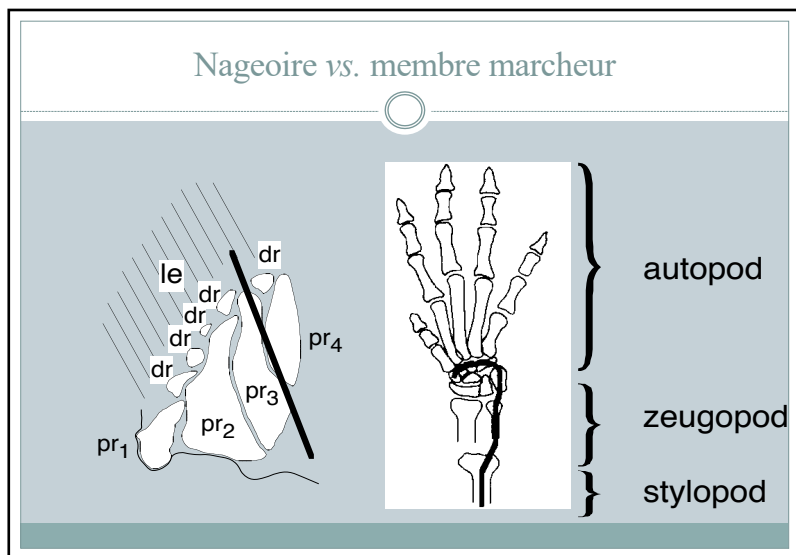
32



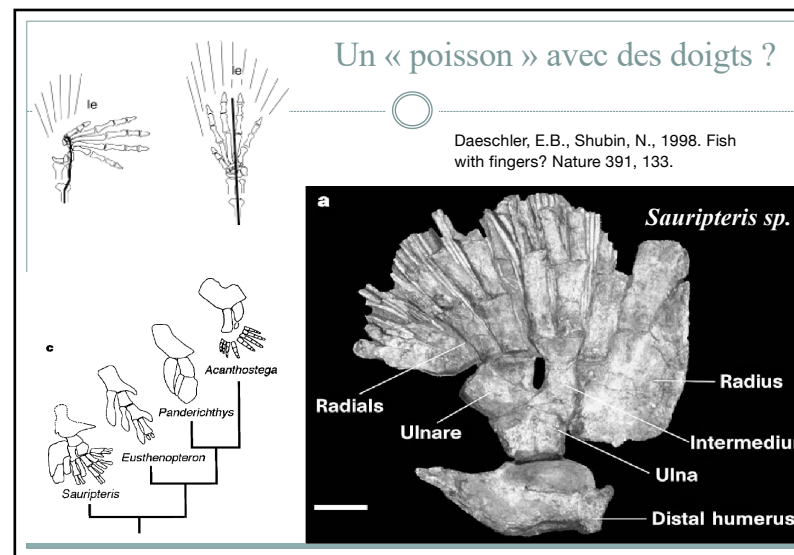
37



38



39



40

Expression des gènes HoxD dans la nageoire pectorale du Polyodon

Expression de HoxD11 (a), HoxD12 (b) et HoxD13 (c). L'expression précoce de HoxD (stade 40) présente le schéma colinéaire décrit pour d'autres vertébrés.

L'expression de HoxD en phase tardive est initialement limitée aux cellules entourant les radiales en condensation (stade 46) et aux radiales distales naissantes, mais s'étend ensuite aux cellules inter-radiales (10 d.p.s.).

Antérieure à gauche ; distale vers le haut en a-f.
Proximale à gauche

45

Expression des gènes Hox chez le Polyodon

Conservation de l'expression de la phase tardive de HoxD chez les poissons osseux (ostéichthyes). Antérieur à gauche ; distal en haut.
L'expression HoxD chez *Polyodon* soutient la notion que l'expression HoxD en phase tardive est primitive chez les tétrapodes et les ostéichthyens en général.

Les barres rouges indiquent : a, l'acquisition de l'expression HoxD en phase tardive ; b, la perte des radiales non métaptérygiennes ; c, la perte du pli dermique de la nageoire ; d, la perte du métaptérygium ; e, la perte de l'expression HoxD en phase tardive

Davis, M. C., Dahn, R. D. & Shubin, N. H. (2007) An autopodial-like pattern of Hox expression in the fins of a basal actinopterygian fish. *Nature*, 447, 473-476.

Notez le « basal » qui n'a aucune signification rationnelle.

46

Expression des gènes Hox chez le Polyodon

Le Polyodon présente une phase tardive d'expression colinéaire inversée des gènes HoxD, un modèle d'expression longtemps considéré comme une caractéristique du développement de l'autopode et dont il a été démontré chez les tétrapodes qu'il était contrôlé par une région « enhancer digitale ».

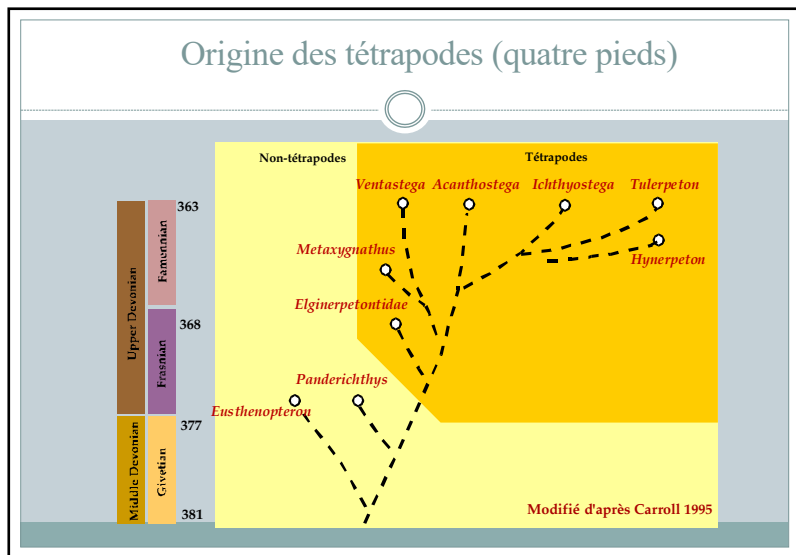
Ces données montrent que certains aspects du développement de l'autopode sont primitifs chez les tétrapodes et que l'origine des doigts a entraîné le redéploiement d'anciens schémas d'activité génique.

47

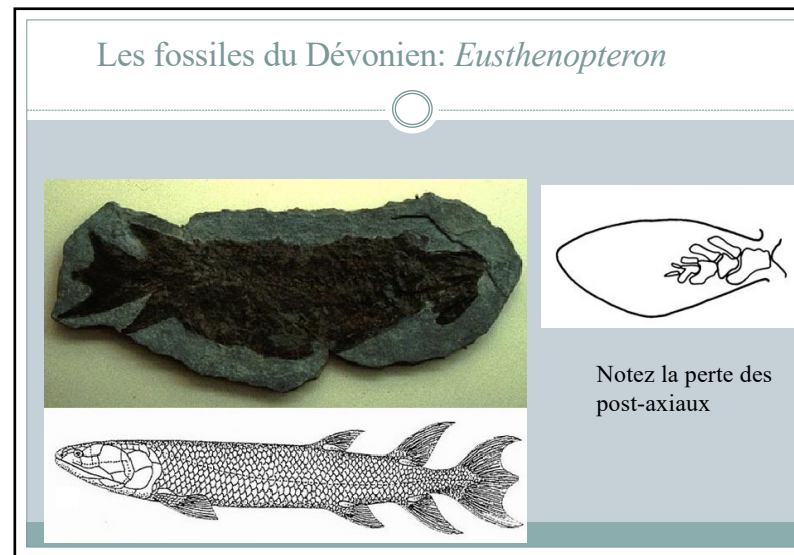
La solution peut-elle provenir des fossiles ?

- Il existe une très grande diversité de forme de nageoire et l'étude de l'expression des gènes chez 2 ou 3 espèces peut cacher en réalité une grande diversité.
- La connaissance des formes fossiles peut permettre d'affiner l'établissement de la polarité d'un caractère.
- Attention, cela ne permet jamais de connaître directement l'état ancestral ou plésiomorphe: les fossiles ne représentent jamais les ancêtres communs !

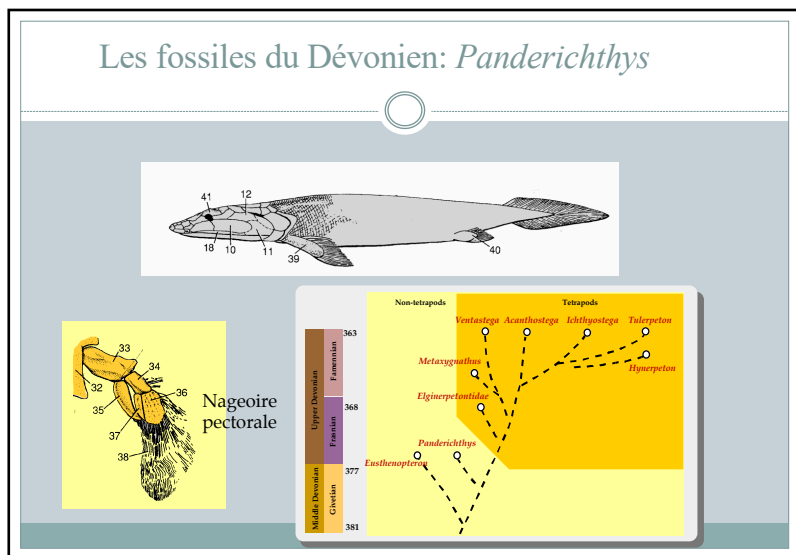
48



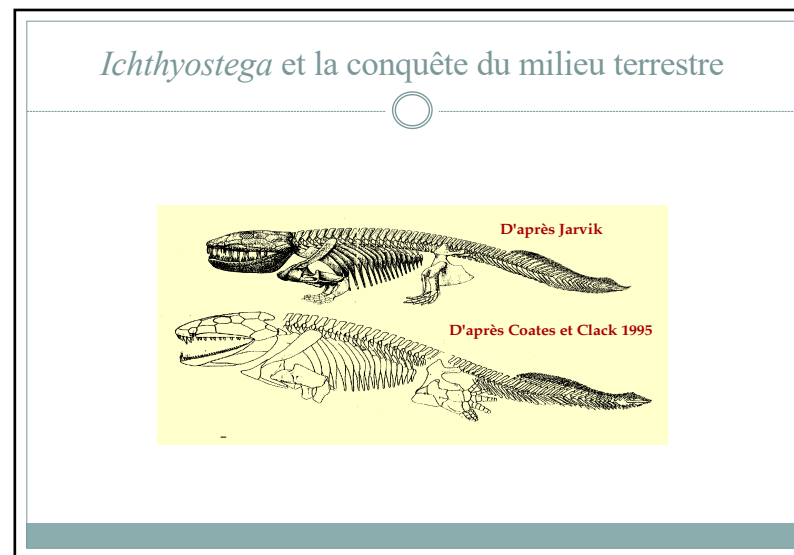
49



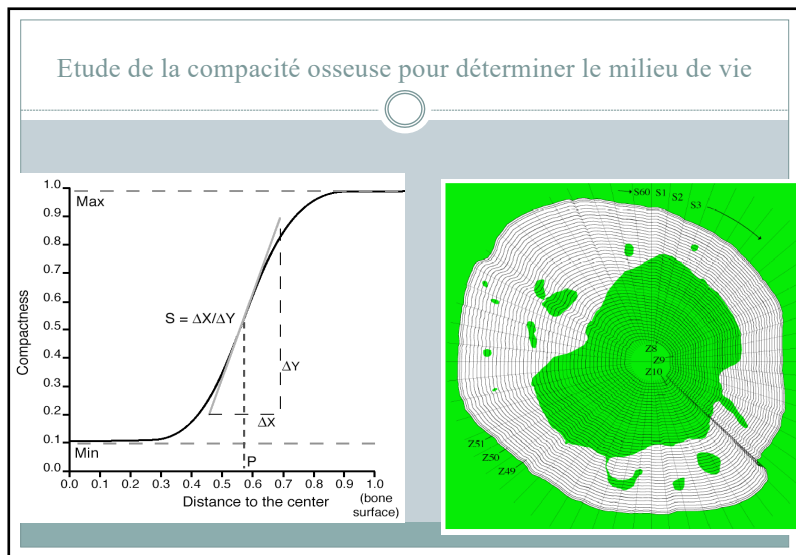
50



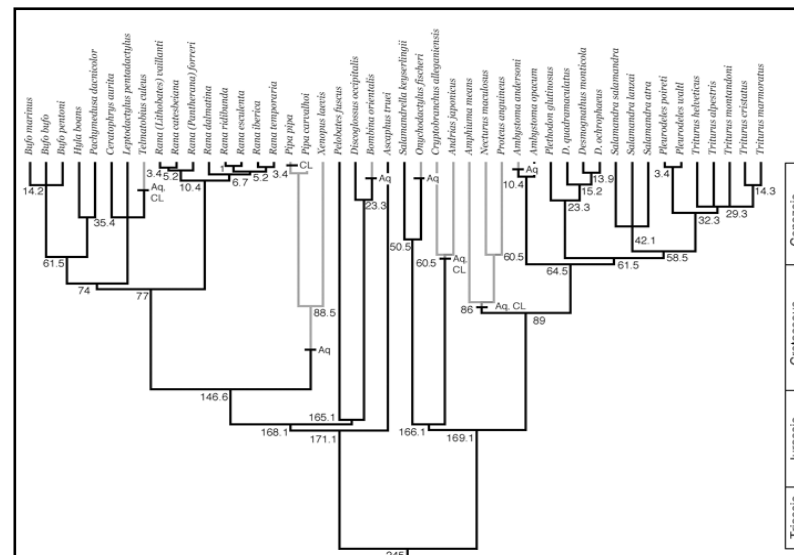
51



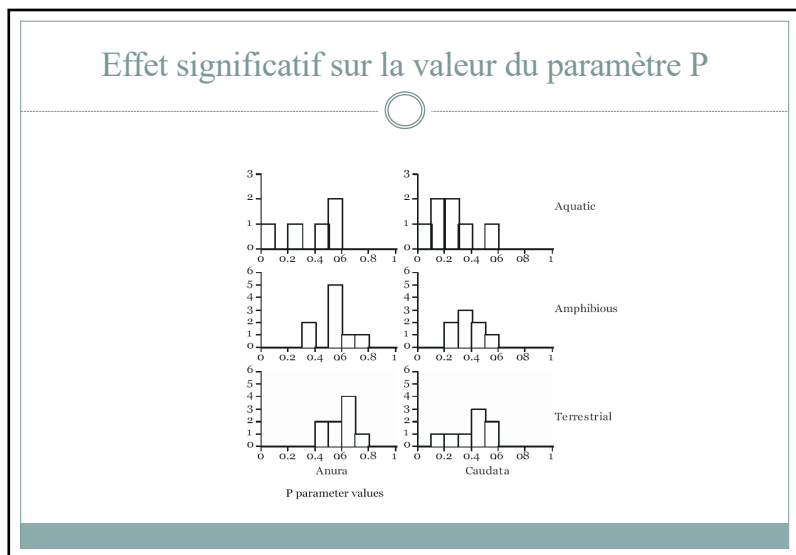
52



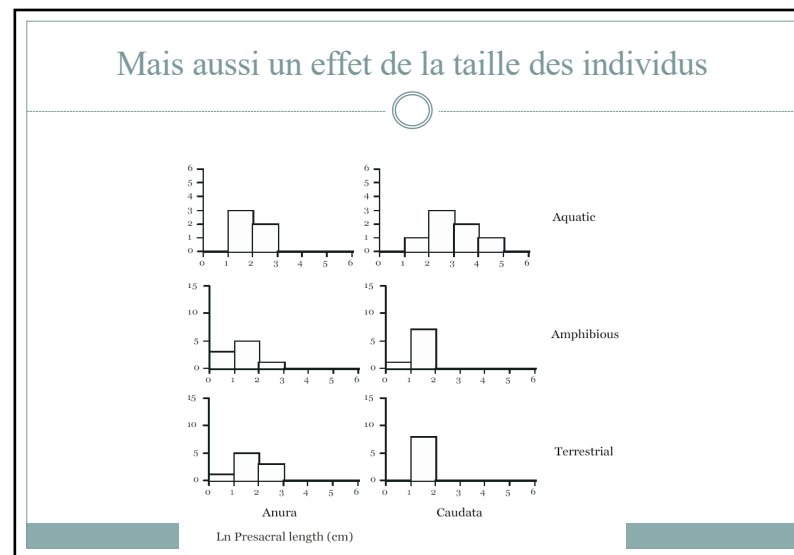
57



58

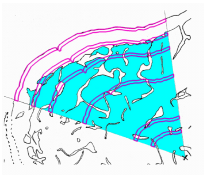


59



60

Coupe d'os d'*Ichthyostega*



**Dessin de la section
d'un fémur
d'*Ichthyostega***

**La combinaison de la taille
relativement importante
d'*Ichthyostega* avec une
valeur de P faible ne se
trouve que chez les formes
aquatiques.**


61

Adaptation vs. exaptation


Réutilisation d'une structure existante pour une nouvelle fonction (avec perte ou non de l'ancienne fonction).

Gould JS, Vrba ES, 1982. Exaptation- a missing word in the science of form. *Paleobiology* 8: 4-15.


Le membre chiridien serait donc une exaptation à la marche en milieu terrestre d'une adaptation d'une structure à la nage (qui était d'ailleurs peut-être elle-même une exaptation !).



JAY GOULD
LE POUCE
DU PANDA



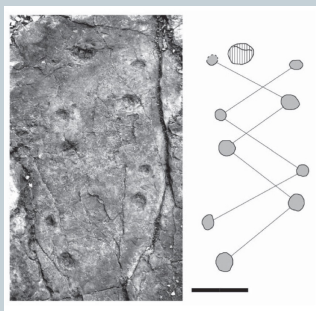
Stephen J Gould 1941-2002

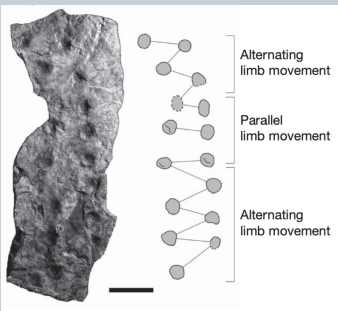


Elisabeth S. Vrba (1942-)

62

Ichnologie: Traces de marche alternée au Dévonien





Niedzwiedzki, G., Szrek, P., Narkiewicz, K., Narkiewicz, M., Ahlberg, P.E., 2010. Tetrapod trackways from the early Middle Devonian period of Poland. *Nature* 463, 43-48.

63

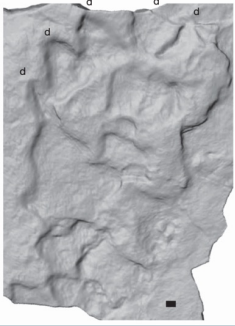
Mais on peut avoir des surprises !



Requin *Hemiscyllium halmahera* en Indonésie

64

Et même des pattes !



Les barres font 10 mm



Ichthyostega



Acanthostega

Donc il y avait des grosses
bêtes tétrapodes au dévonien
mais on ne les connaît pas !

Niedzwiedzki, G., Szrek, P., Narkiewicz, K., Narkiewicz, M., Ahlberg, P.E., 2010. Tetrapod trackways from the early Middle Devonian period of Poland. *Nature* 463, 43-48.

65