

# SV – H :

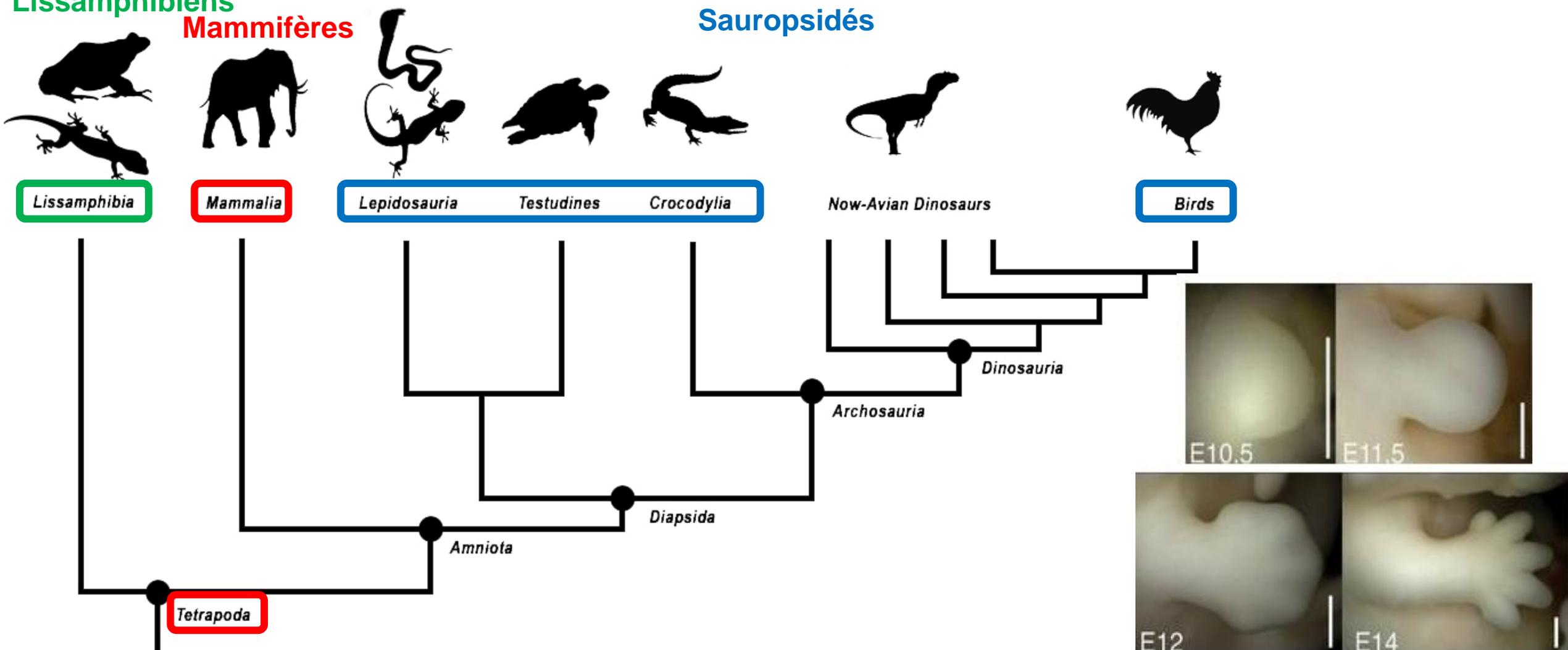
Mécanismes du développement : exemple du développement du membre des Tétrapodes

## SV – H – 2 : Développement du bourgeon de membre

Lissamphibiens

Mammifères

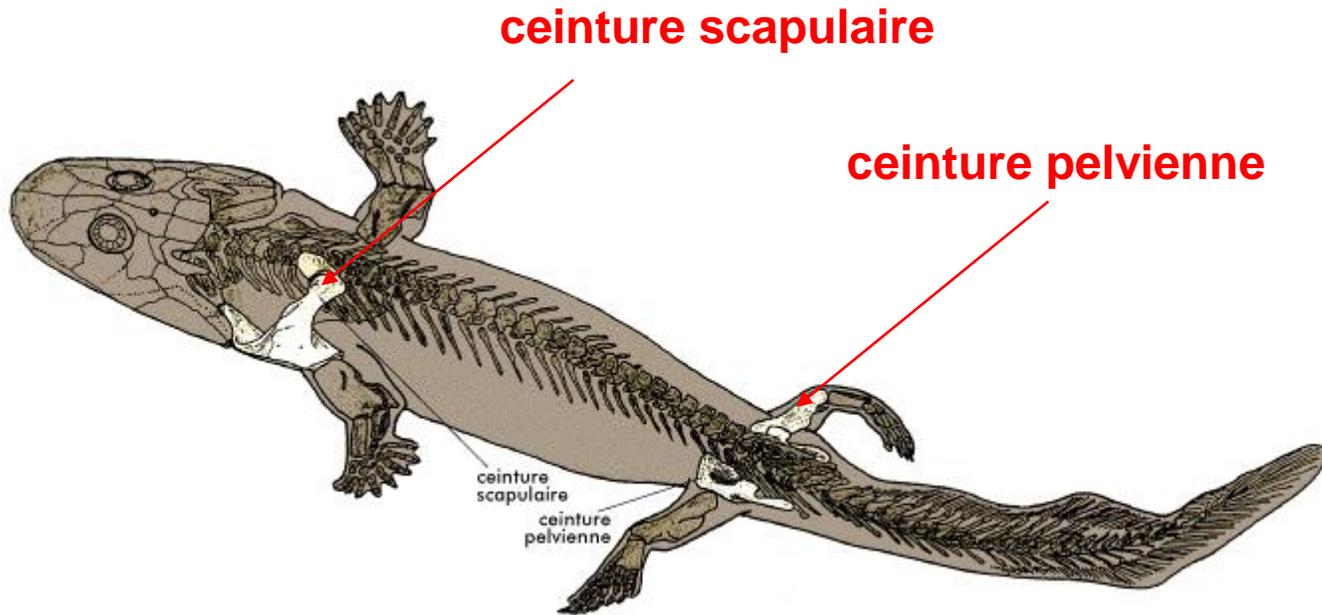
Sauropsidés



[https://fr.wikipedia.org/wiki/Lissamphibia\\_\(classification\\_phylog%C3%A9n%C3%A9tiq\\_ue\)#/media/Fichier:Tetrapod\\_Cladogram.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Lissamphibia_(classification_phylog%C3%A9n%C3%A9tiq_ue)#/media/Fichier:Tetrapod_Cladogram.png)

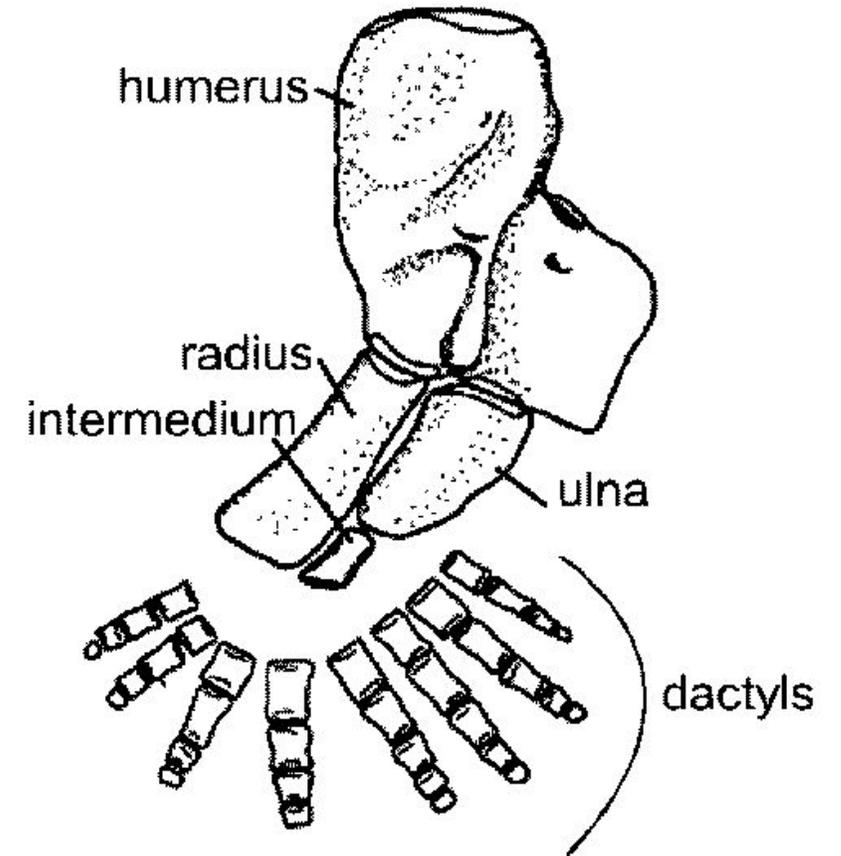
Ceballos V. G.

# Les premiers Tétrapodes : fin du Dévonien, vers – 365 Ma



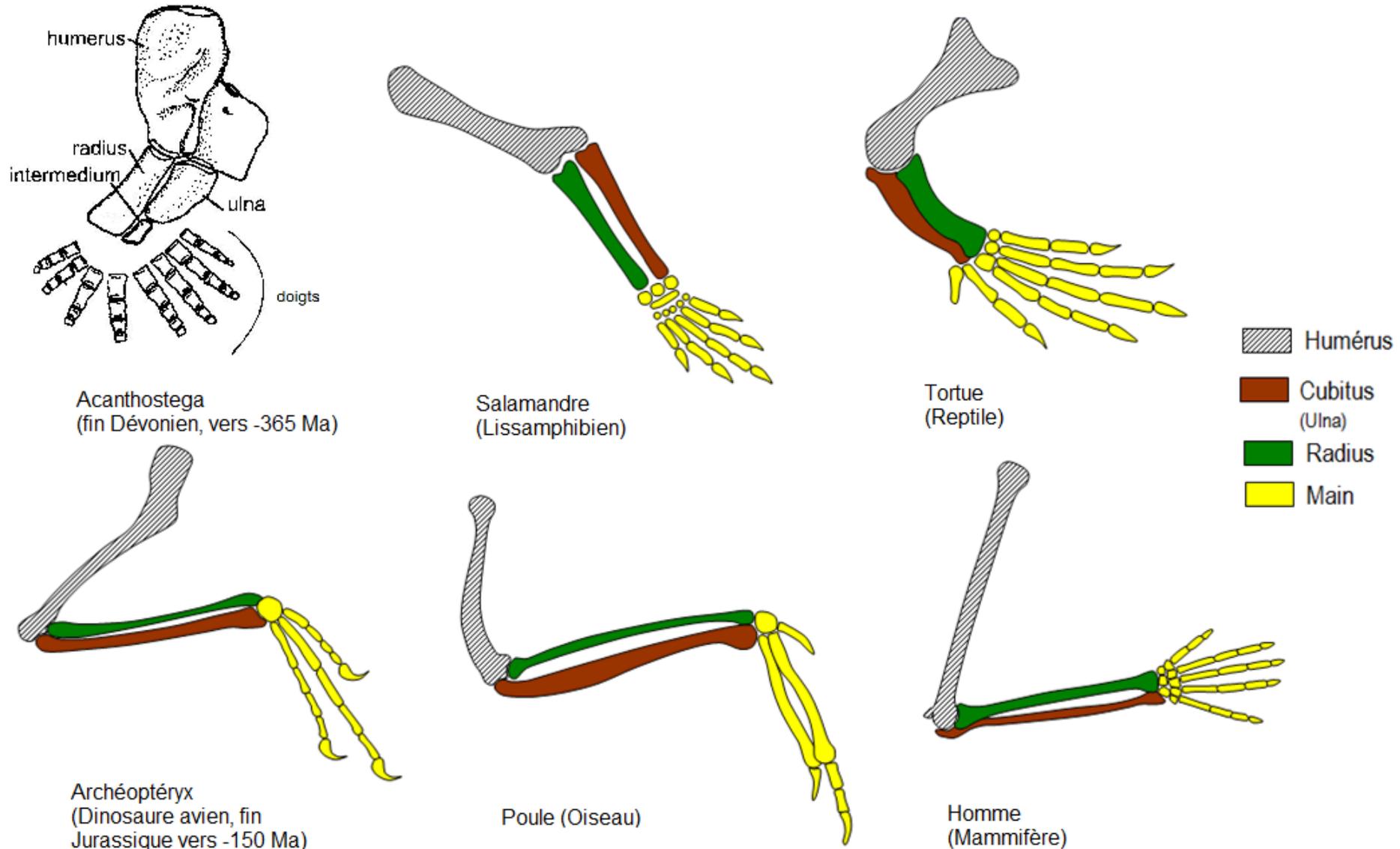
**Reconstitution d'Acanthostega :  
le membre est horizontal**

[J.A Clack, La Recherche n°296, mars 1997]

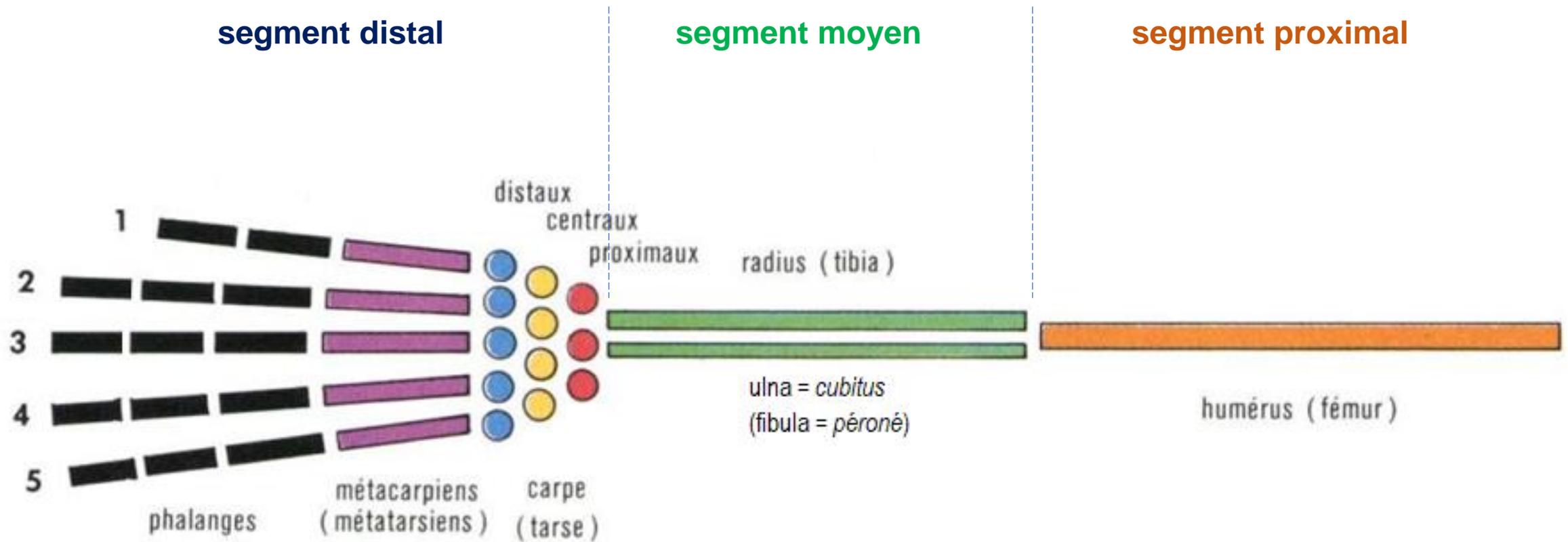


**Reconstitution de  
l'organisation du membre  
chiridien d'Acanthostega**

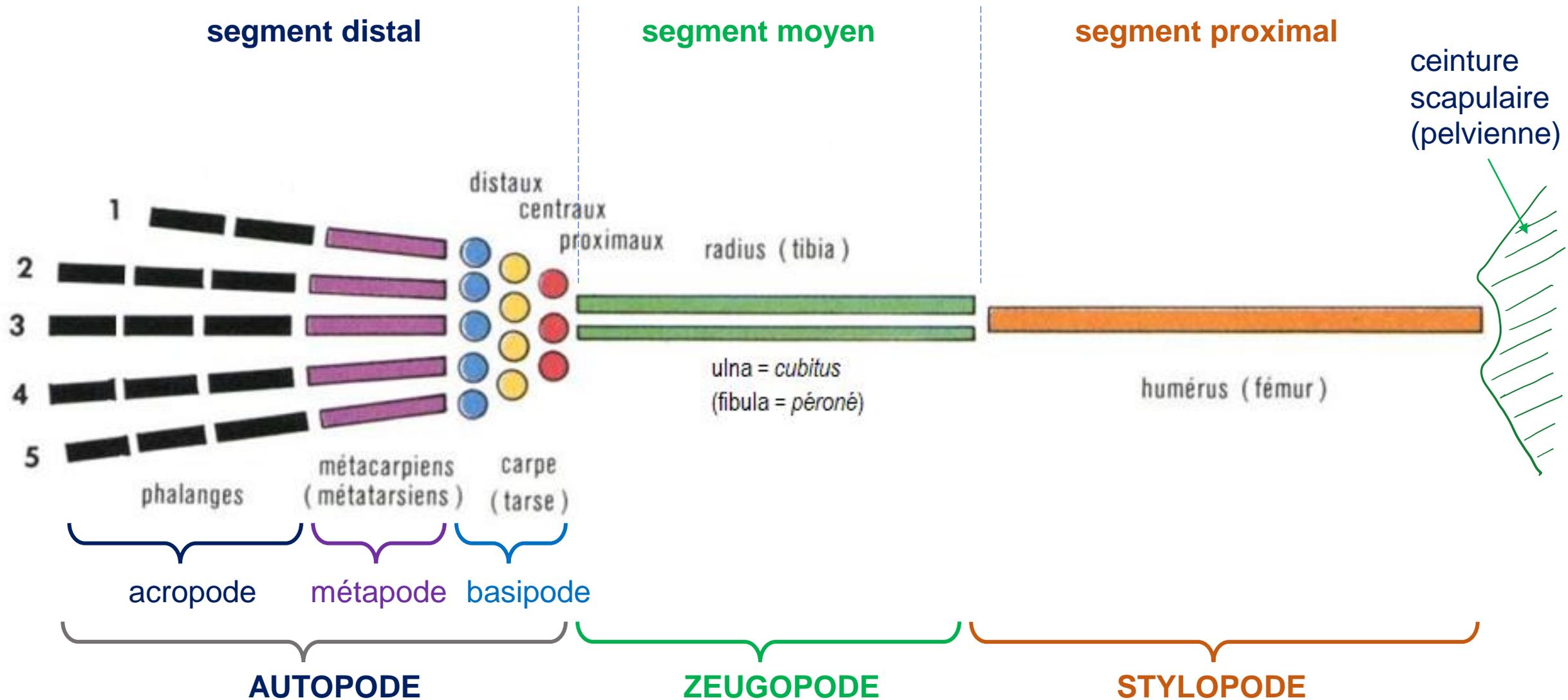
# Document 1. Organisation du membre antérieur de quelques Tétrapodes actuels et fossiles.



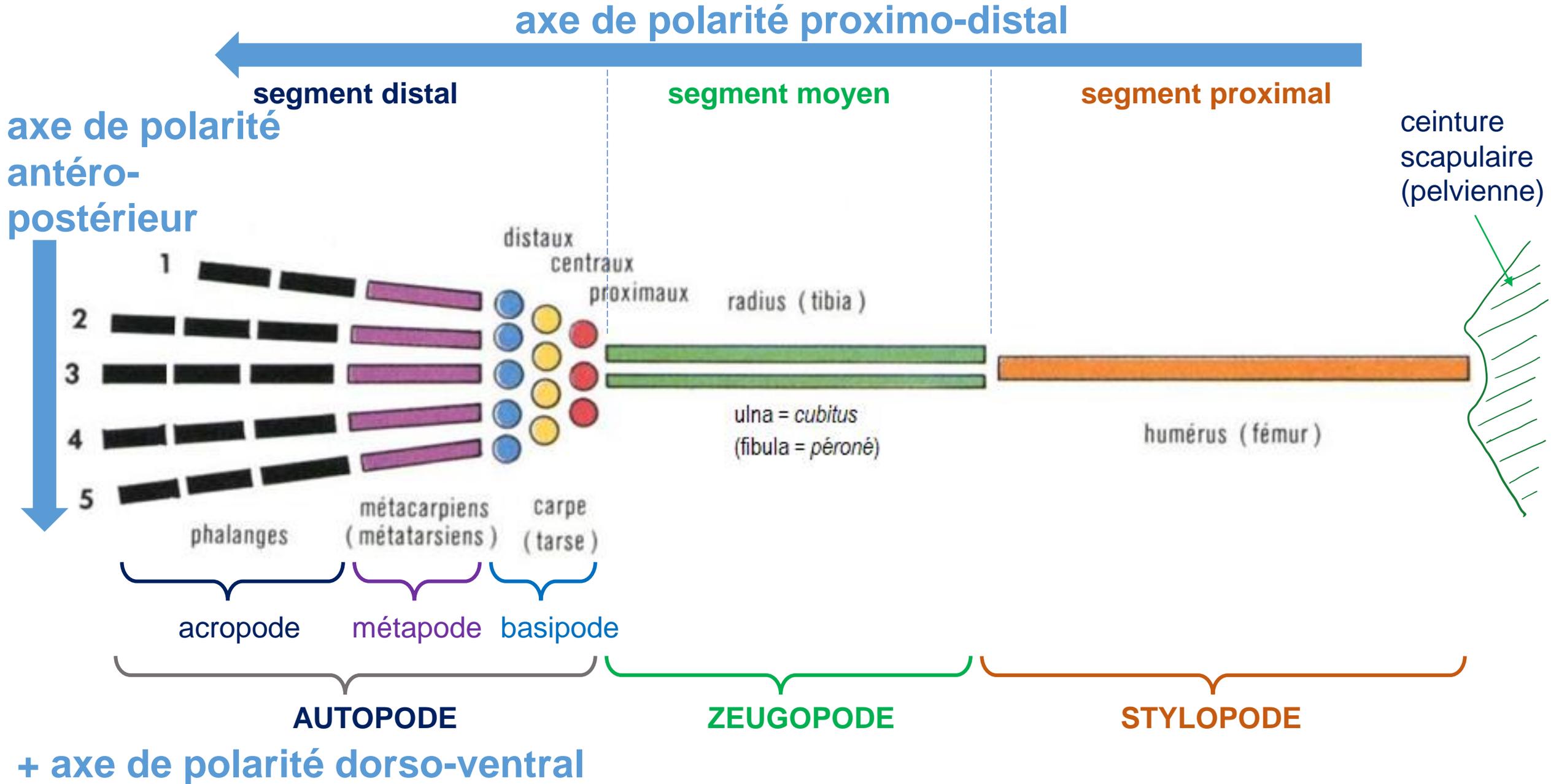
# Document 2. Le membre chiridien des Vertébrés Tétrapodes.



# Document 2. Le membre chiridien des Vertébrés Tétrapodes.



# Document 2. Le membre chiridien des Vertébrés Tétrapodes.



# Le membre chiridien des Amphibiens et des Reptiles



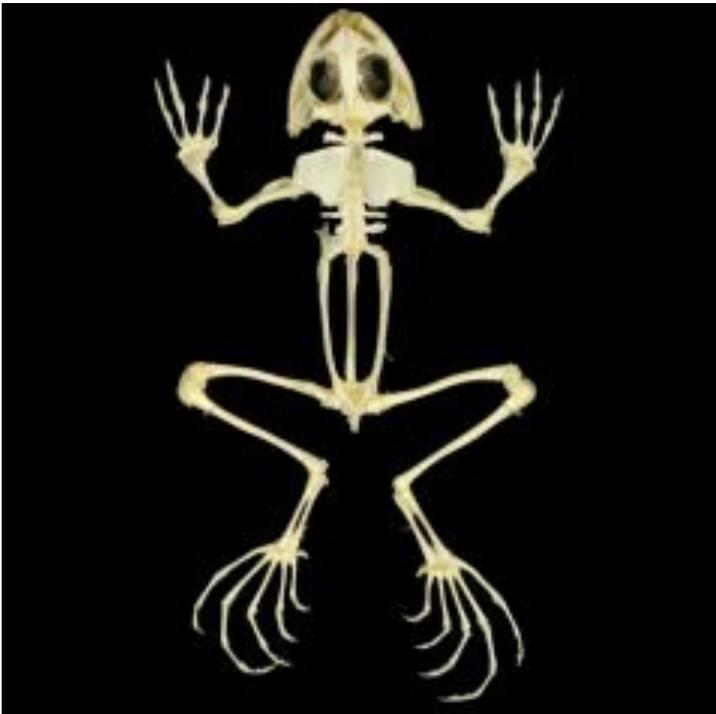
**Lézard de Bonnal**

<https://www.pyrenees-parcnational.fr/fr/des-connaissances/le-patrimoine-naturel/faune/lezard-de-bonnal>



**Grenouille taureau**

<https://inpn.mnhn.fr/espece/cd-nom/459618/tab/fiche>



**Squelette de Grenouille taureau**

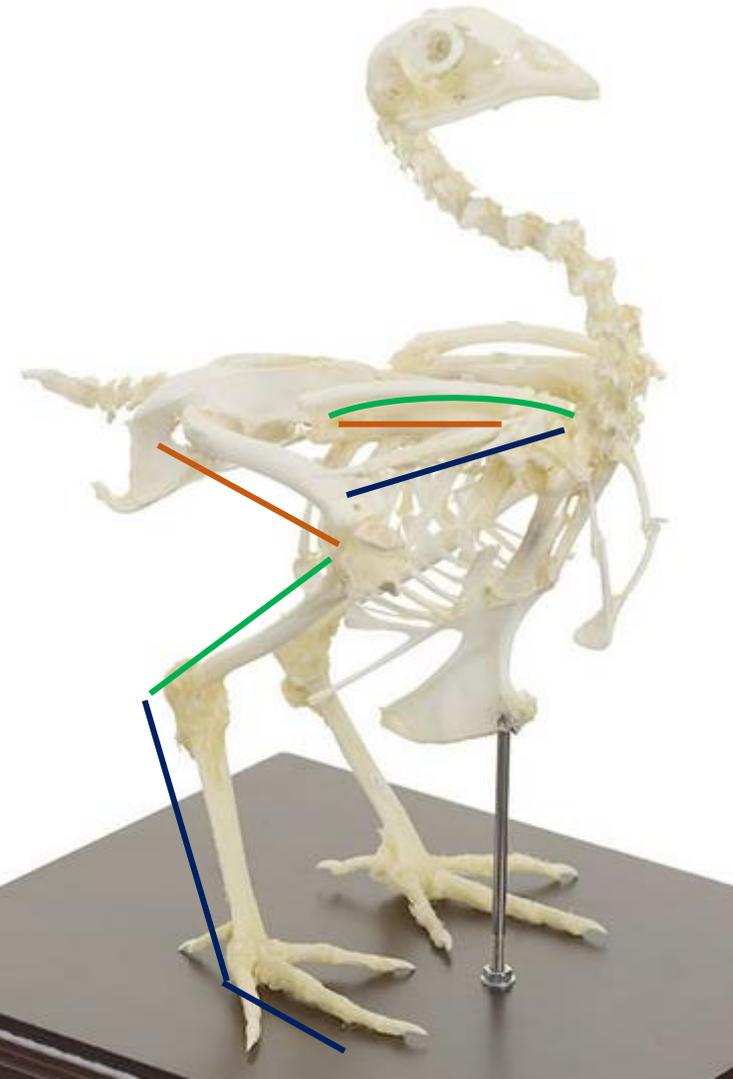
<https://photo3d.univ-lille.fr/360/picture.php?/417/category/7/30>



**Squelette de Lézard**

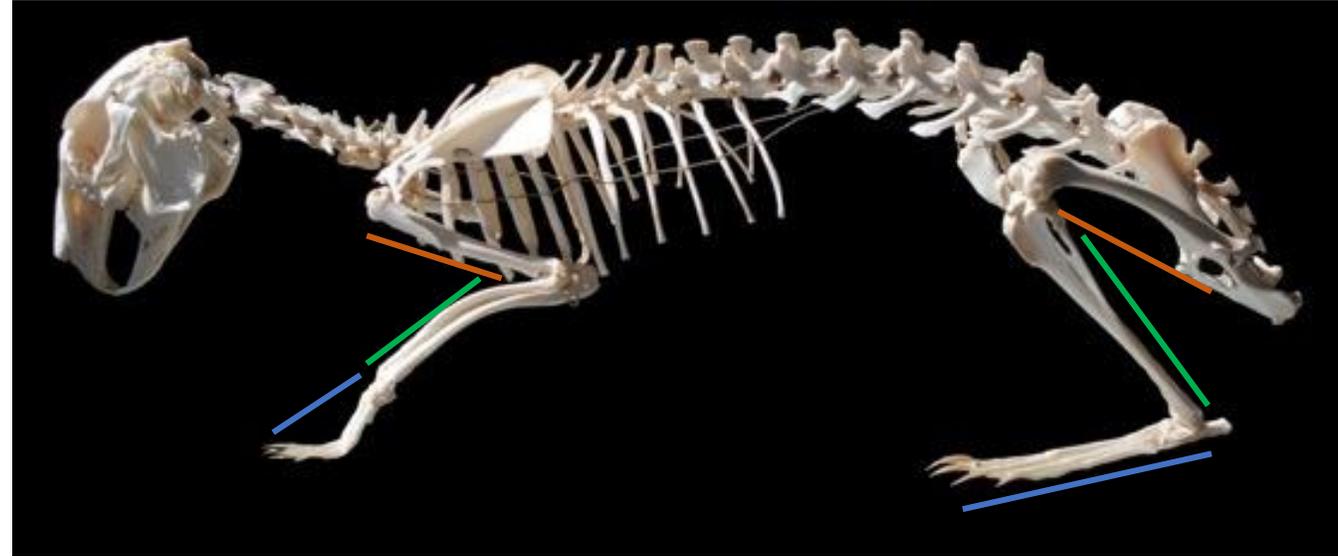
<https://www.collecsciences.universite-paris-saclay.fr/le-musee/notre-famille-les-vertebres/le-squelette-des-vertebres/>

# Le membre chiridien des Oiseaux et des Mammifères



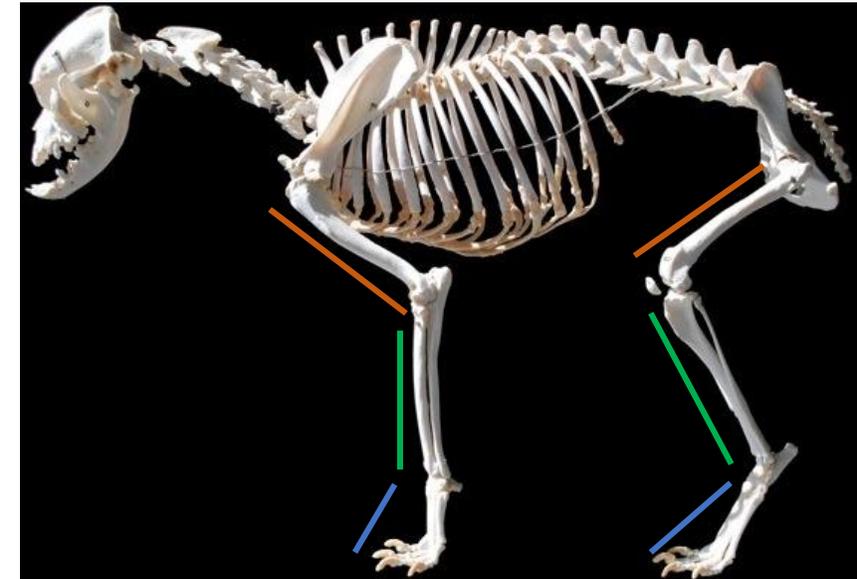
**Squelette de Poule**

<https://www.praxisdienst.fr/fr/Veterinaire/Diagnostic+et+urgence/Modeles+anatomiques+d+animaux/Modeles+de+squelettes+d+animaux/Squelette+de+poule+veritable.html#overlayimg-1>



**Squelette de Lapin**

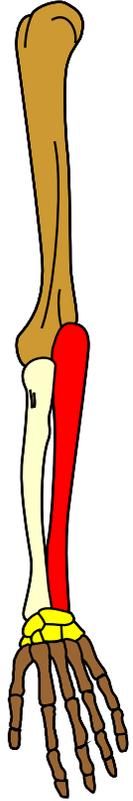
**Squelette de Chien**



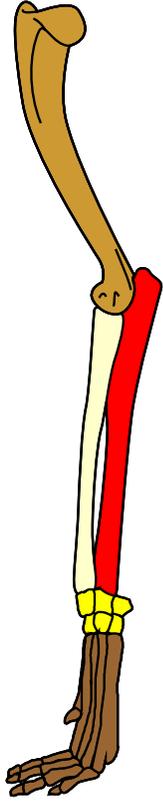
[http://www.jeanduperrex.ch/Site/Anatomie\\_compar.html](http://www.jeanduperrex.ch/Site/Anatomie_compar.html)

# Document 3. Homologie organisationnelle et diversité des adaptations fonctionnelles.

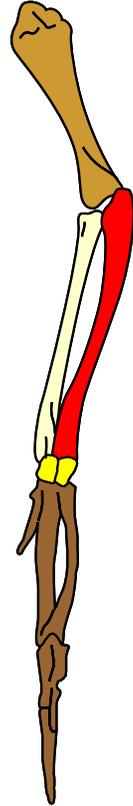
## Membre antérieur



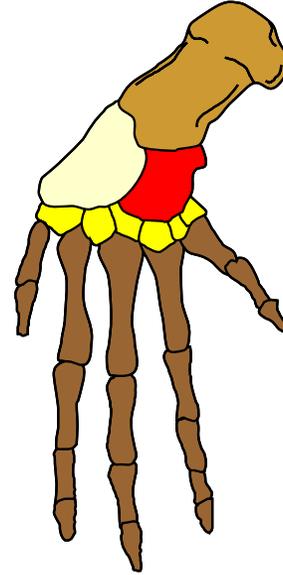
Humain  
**Pronation /supination**  
préhension



Chien  
**Digitigrade**  
course

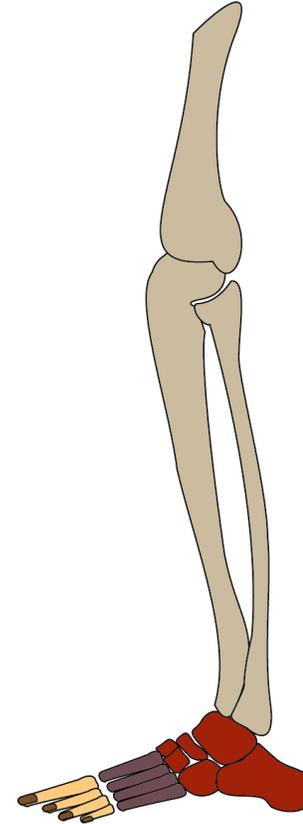


Oiseau  
**Réduction du nb d'os**  
vol

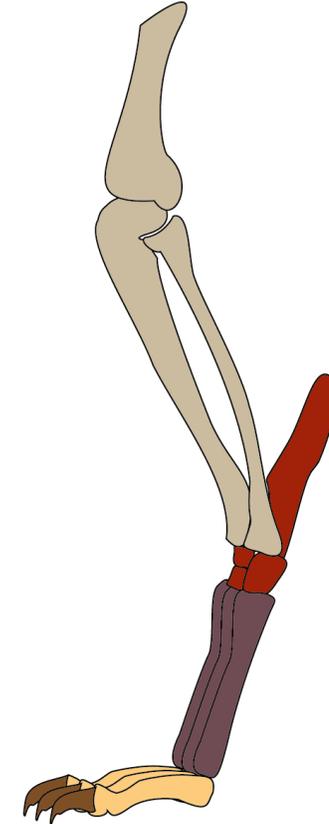


Baleine  
**Os larges et courts**  
nage

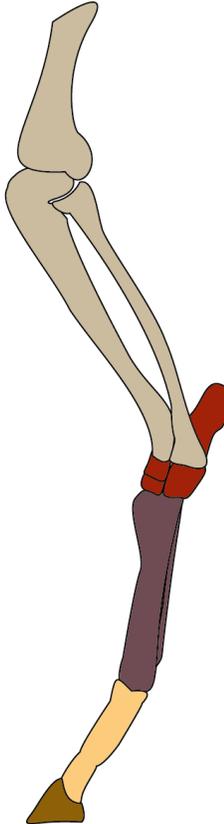
## Membre postérieur



Humain  
**Plantigrade**

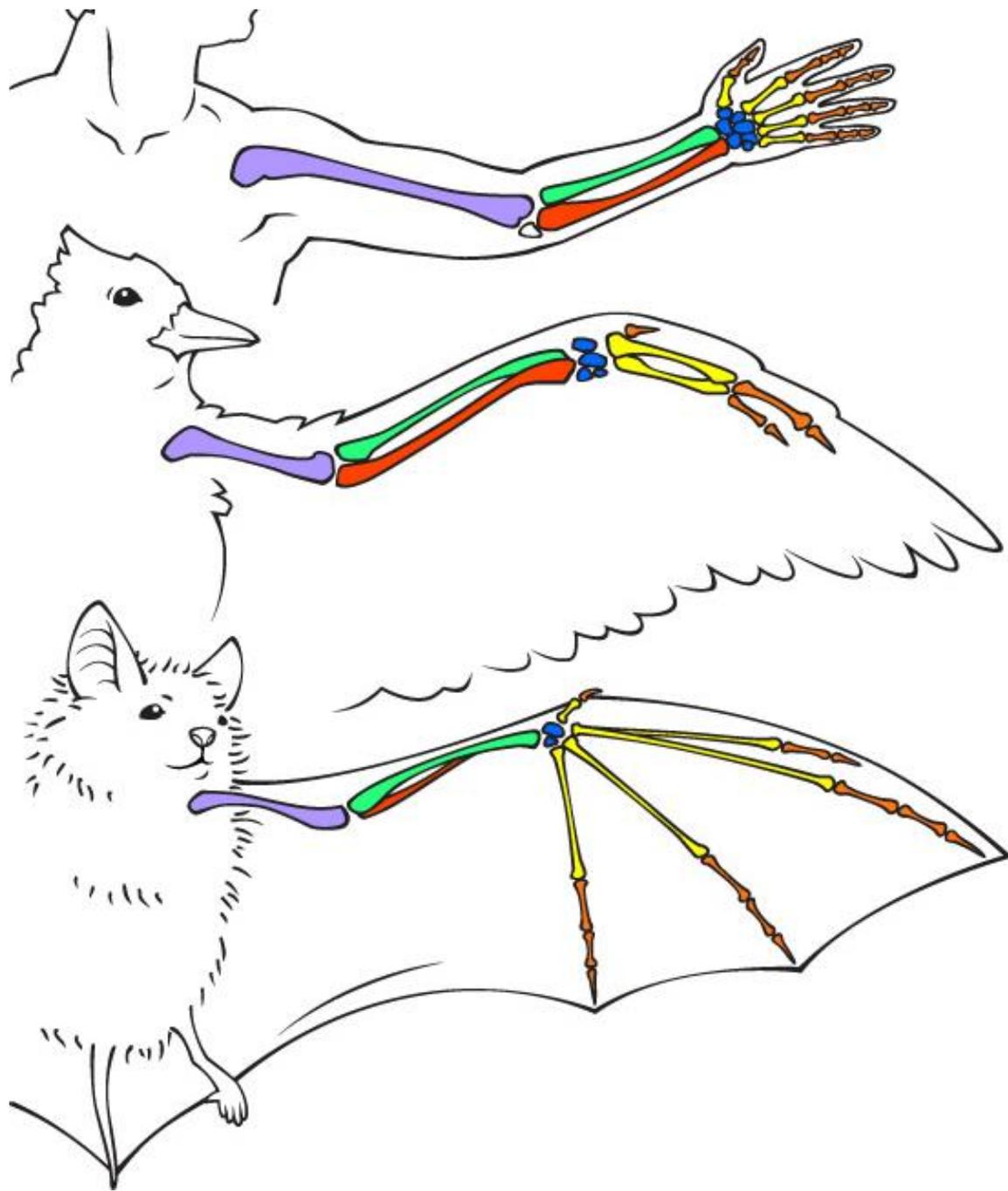


Chien  
**Digitigrade**



Cheval  
**Onguligrade**

→ Relèvement progressif de l'autopode dans l'adaptation à la course

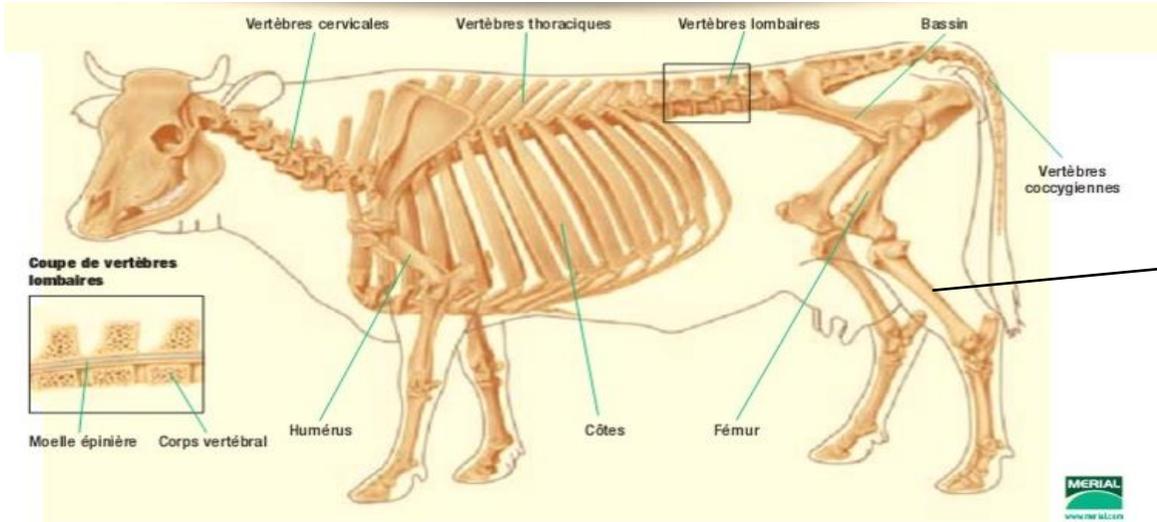


## Homologie organisationnelle et diversité des adaptations fonctionnelles :

comparaison du membre antérieur de l'humain, de l'oiseau et de la chauve-souris.

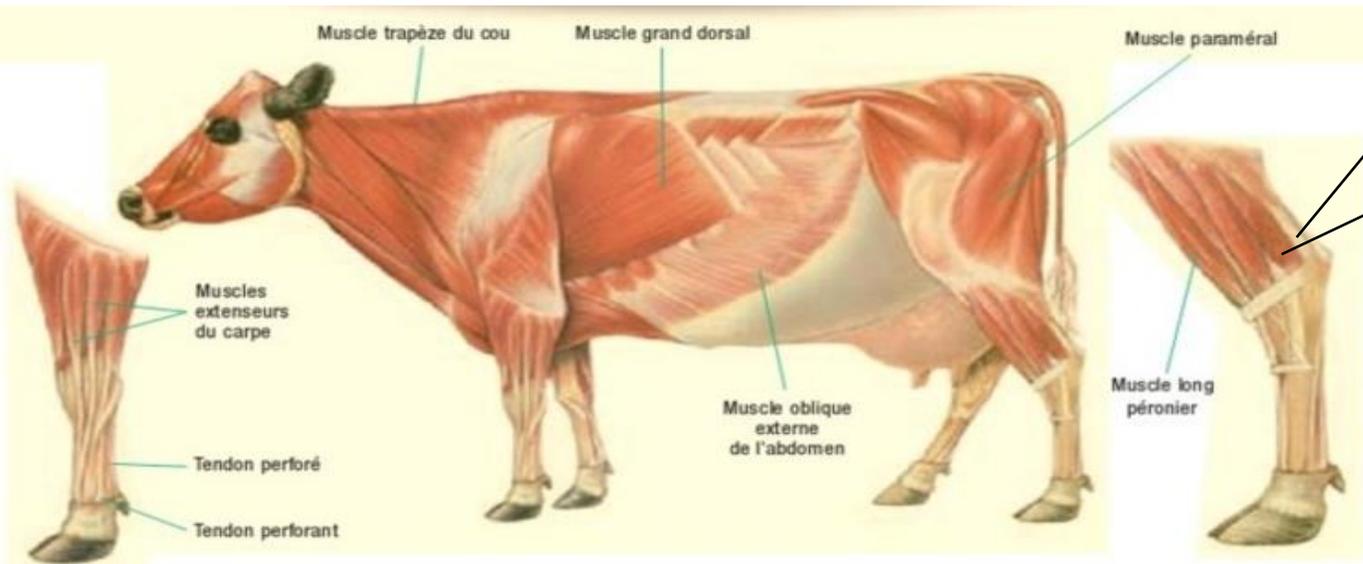
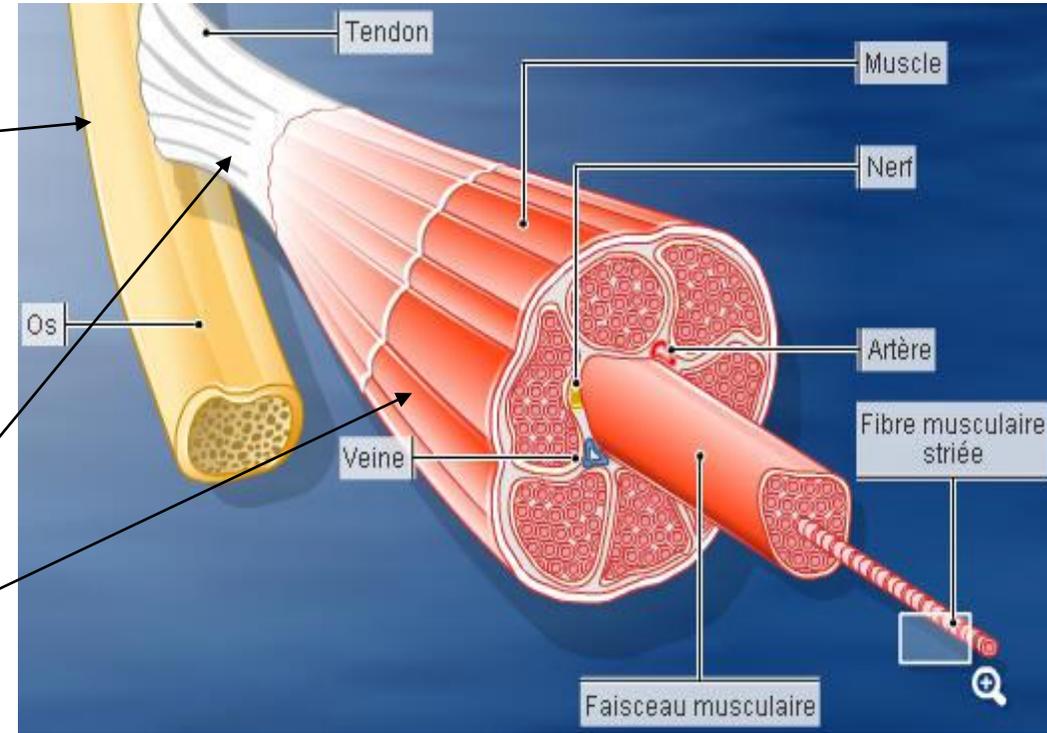
|   |         |   |              |
|---|---------|---|--------------|
|    | Humérus |    | Carpéens     |
|   | Radius  |   | Métacarpéens |
|  | Cubitus |  | Phalanges    |

# Le membre chiridien : un assemblage de tissus et de cellules d'origine hétéroclite



**Os, tendons  
somatopleure**

**muscles striés  
somites (myotomes)**



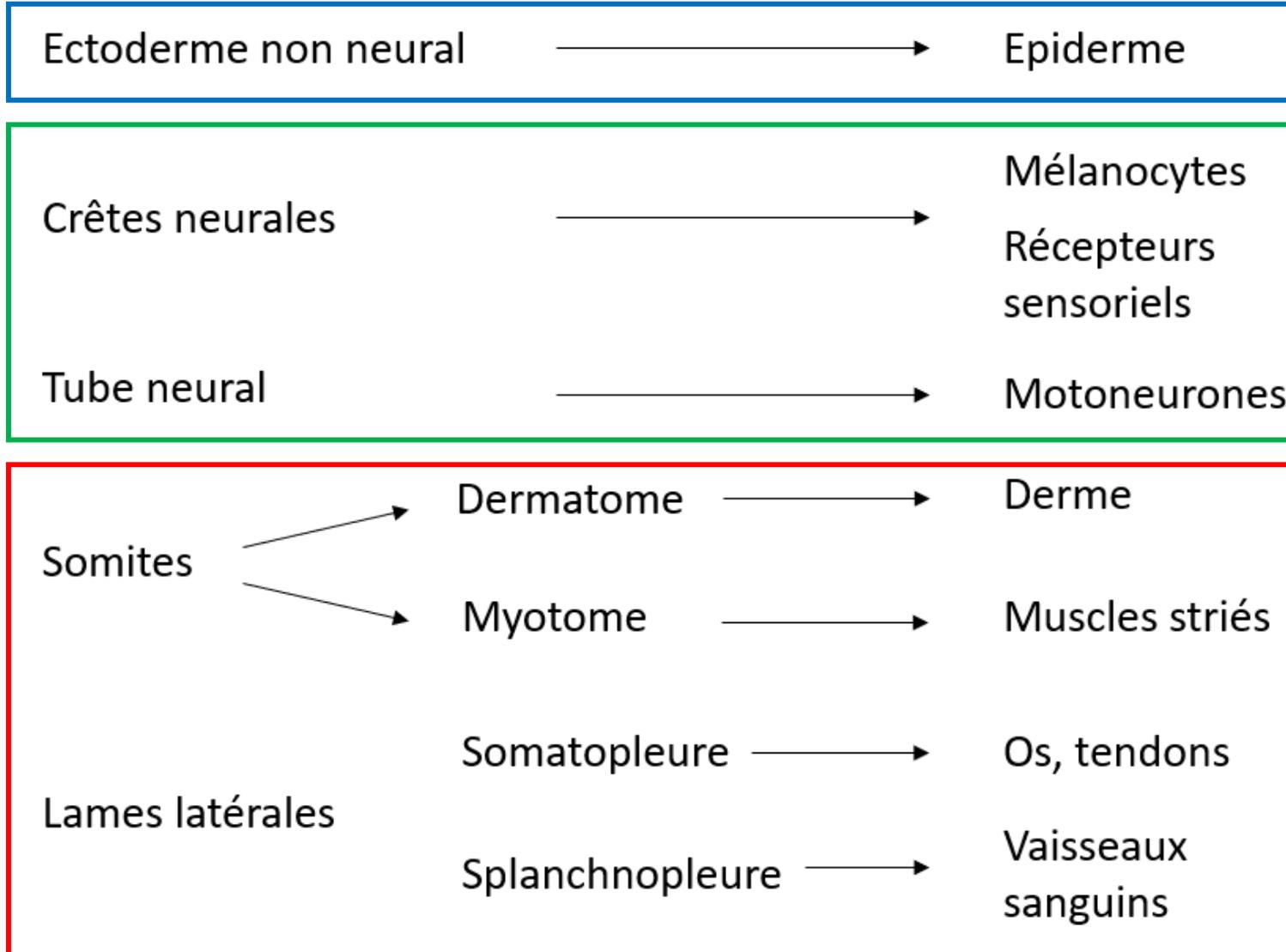
**vaisseaux sanguins  
splanchnopleure**

**neurones moteurs  
tube neural  
récepteurs sensoriels  
crêtes neurales**

**... et aussi :**

**derme : somites (dermatome),  
épiderme : ectoderme non neural**

# Document 4. Les territoires embryonnaires qui participent à la formation du membre.



# Etapes du développement du membre à partir du bourgeon

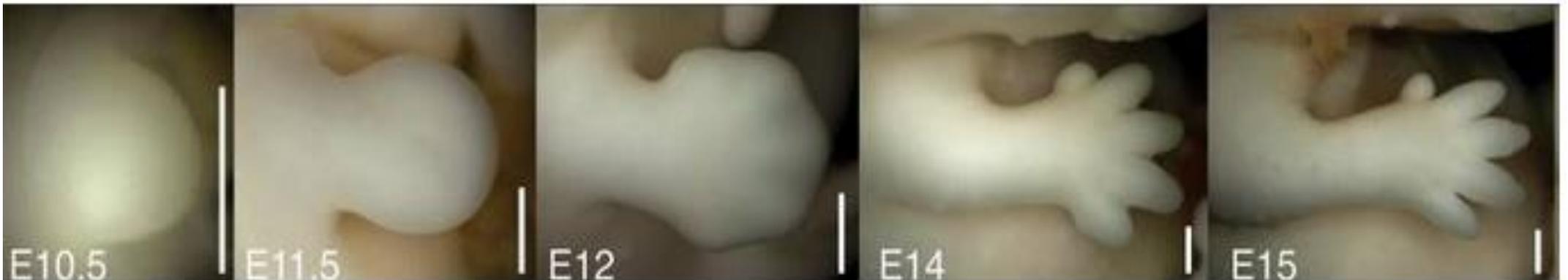
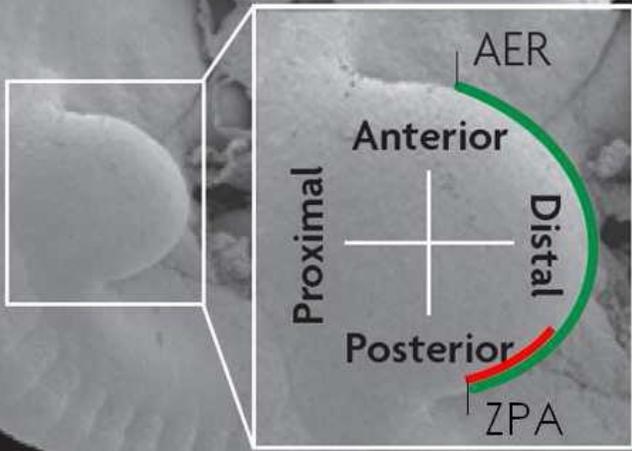
## Exemple du membre antérieur de Souris

### Image d'un embryon de souris à 10,5 j de gestation

Le zoom montre le bourgeon d'un membre avant avec ses deux axes principaux de développement.

La formation des bourgeons débute à 9,5 j de gestation pour les membres antérieurs, 0,5 j plus tard pour les membres postérieurs.

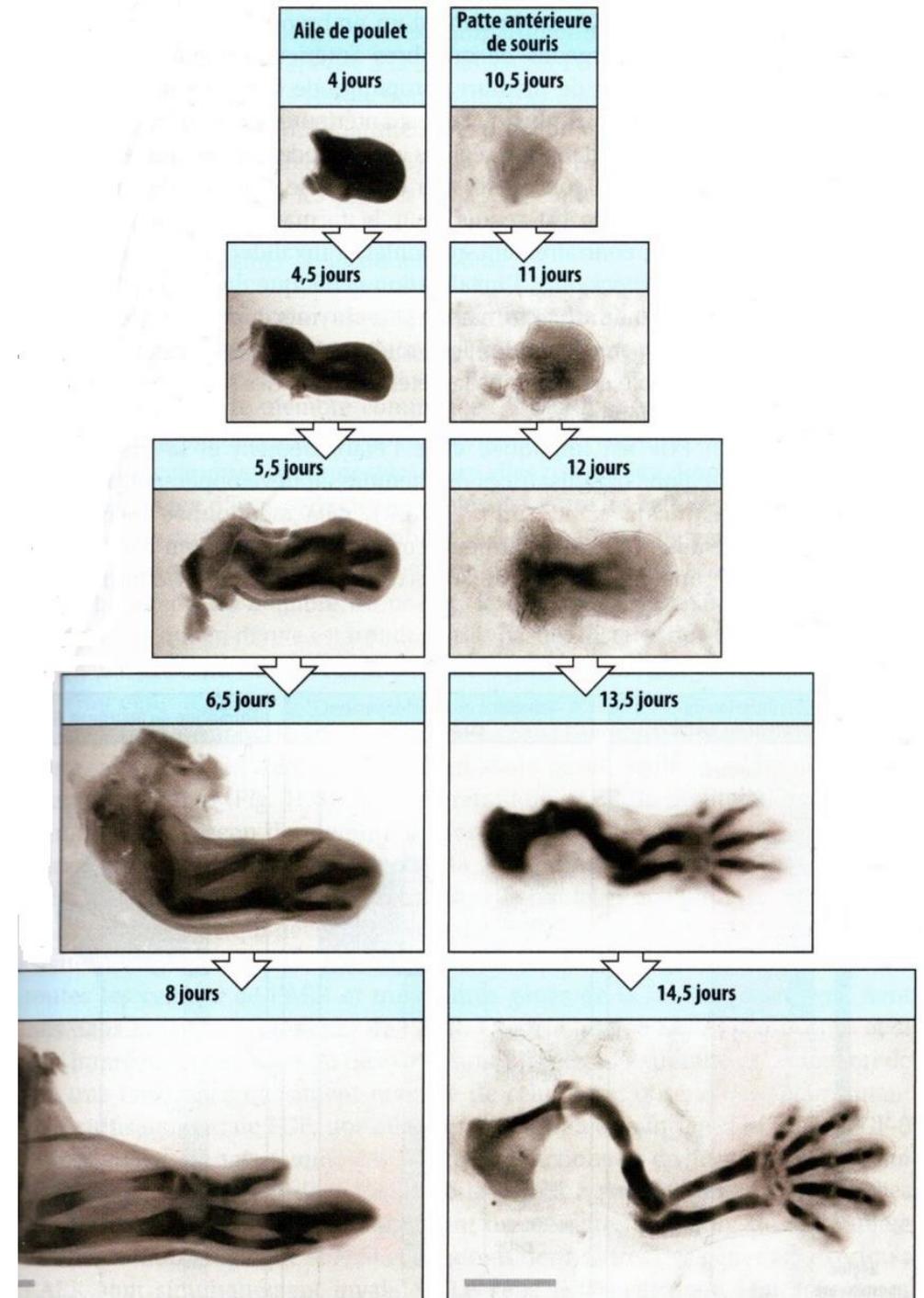
Les valeurs en bas de chaque image indiquent le nombre de jours après fécondation.



# Etapes du développement du membre à partir du bourgeon

## Développement comparé Aile de Poulet et patte antérieure de Souris

*Deux modèles animaux les plus étudiés*

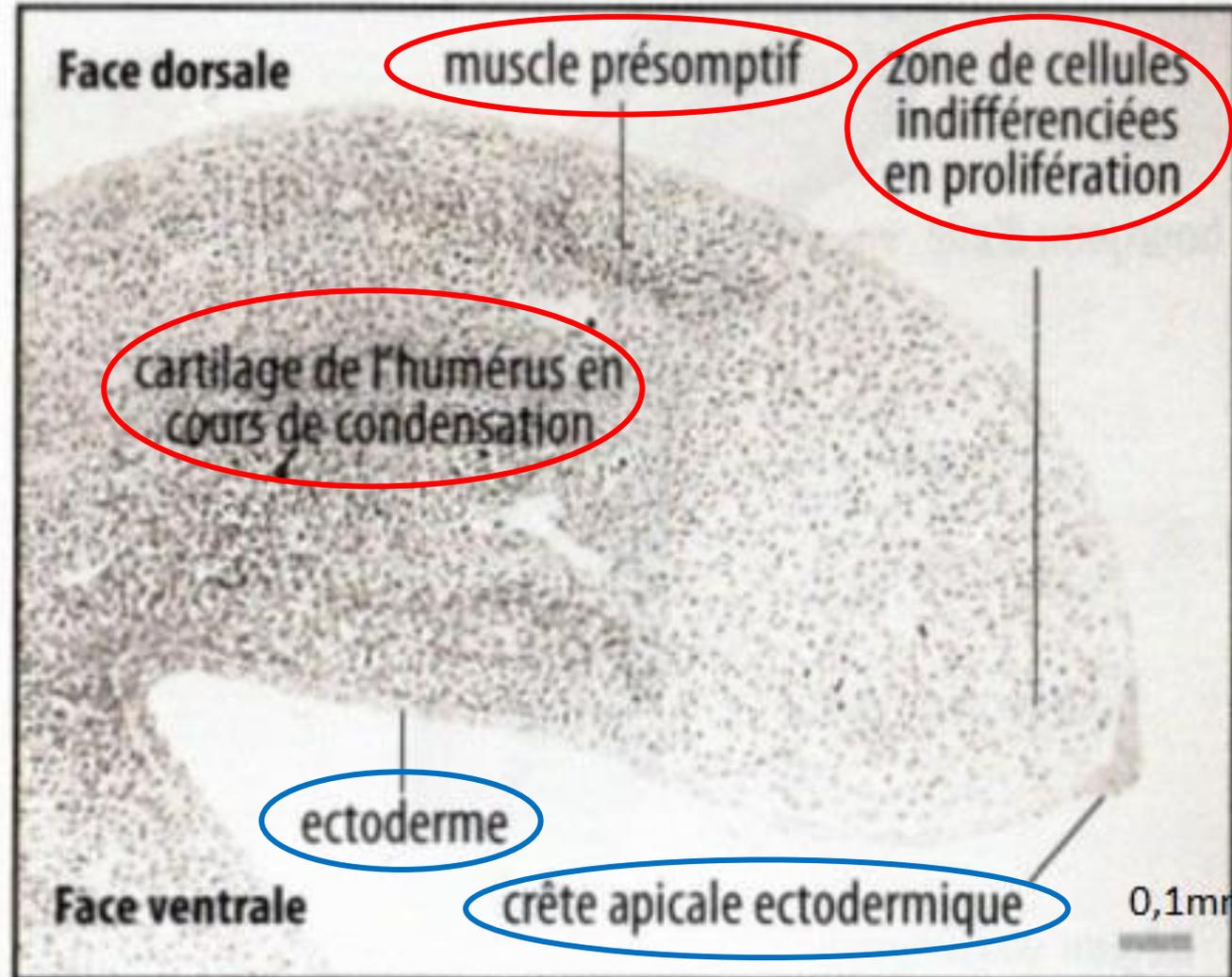


# Document 5. Coupe transversale d'un bourgeon de membre de poulet.

Somites (myotome)  
→ muscles

Mésoderme des lames latérales  
→ squelette et tissus conjonctifs

Cellules épithéliales



Cellules  
mésenchymateuses  
de prolifération

= AER (Apical  
Ectodermal Ridge)

# Mise en évidence expérimentale d'un contrôle de la mise en place du bourgeon

- Du mésoderme latéral est prélevé chez un embryon de Poulet dans la région où se développent normalement les membres.
- Ce mésoderme est transplanté dans un autre embryon de poulet.

## Résultats :

un bourgeon surnuméraire se développe là où normalement il n'y en a pas :  
*bourgeon ectopique.*

## Interprétation :

# Mise en évidence expérimentale d'un contrôle de la mise en place du bourgeon

- Du mésoderme latéral est prélevé chez un embryon de Poulet dans la région où se développent normalement les membres.
- Ce mésoderme est transplanté dans un autre embryon de poulet.

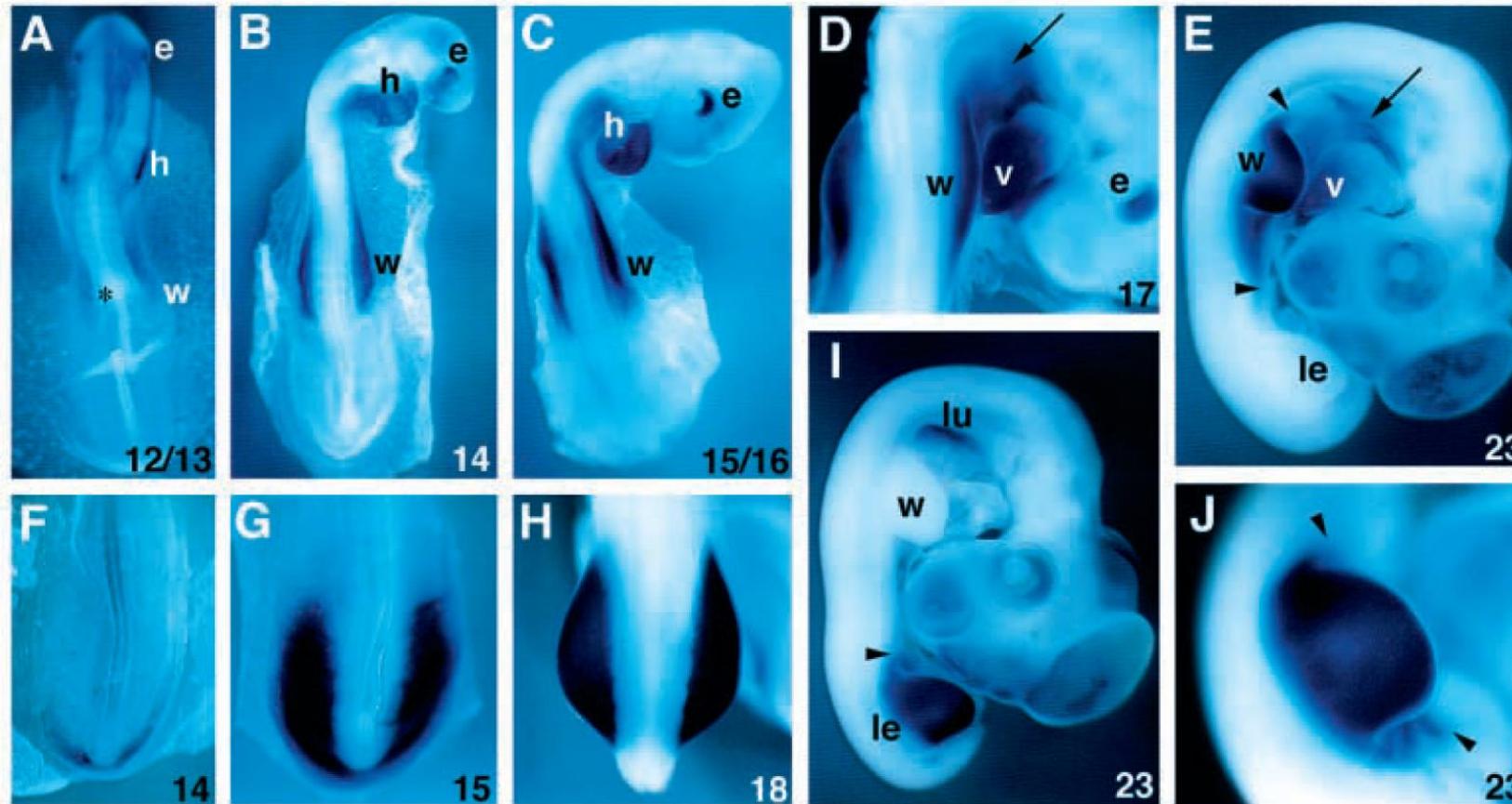
## Résultats :

un bourgeon surnuméraire se développe là où normalement il n'y a pas :  
bourgeon ectopique.

## Interprétation :

Le territoire greffé induit la formation d'un bourgeon de membre,  
**le mésoderme est donc déterminé précocement.**

# Contrôle de la formation du bourgeon de membre par des facteurs de transcription : Tbx

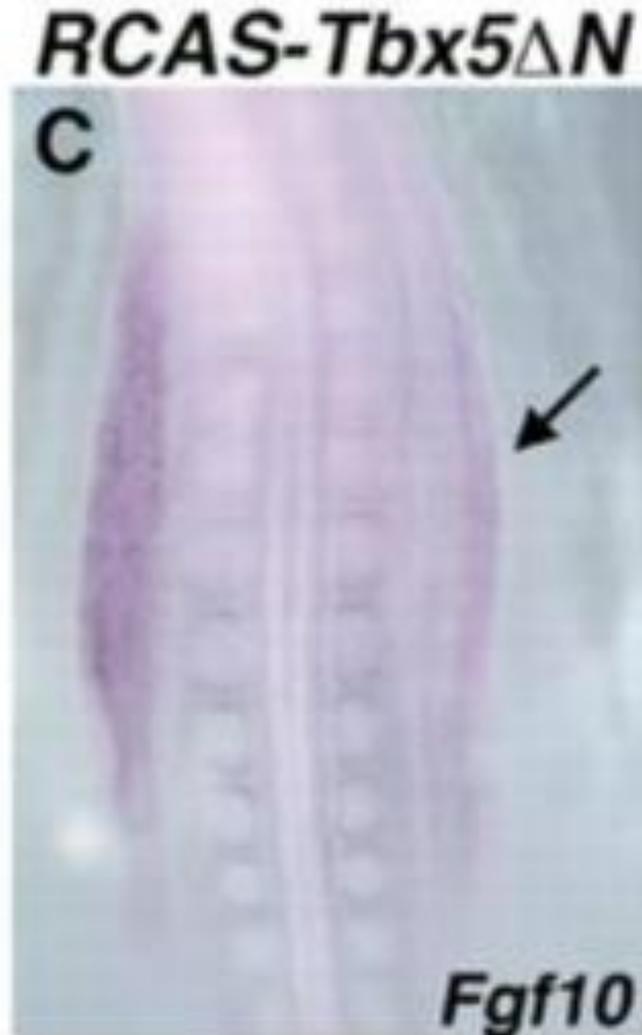


**Domaines d'expression de *Tbx5* (A-E) et *Tbx4* (F-J) chez des embryons sauvages de poulet.**

Les stades embryonnaires sont indiqués en bas de chaque image. L'avant est en haut.

wing region (w), developing heart (h), developing eye (e), ventricle (v), leg (le), lung (lu)

# Expérience d'inactivation du gène *Tbx5* chez l'embryon de Poulet



Un vecteur d'expression (RCAS) avec un mutant dominant-négatif de *Tbx5* tronqué de sa partie terminale (*Tbx5* $\Delta$ N) a été injecté dans la région de l'aile présomptive d'embryons de stade 8.

## Résultats :

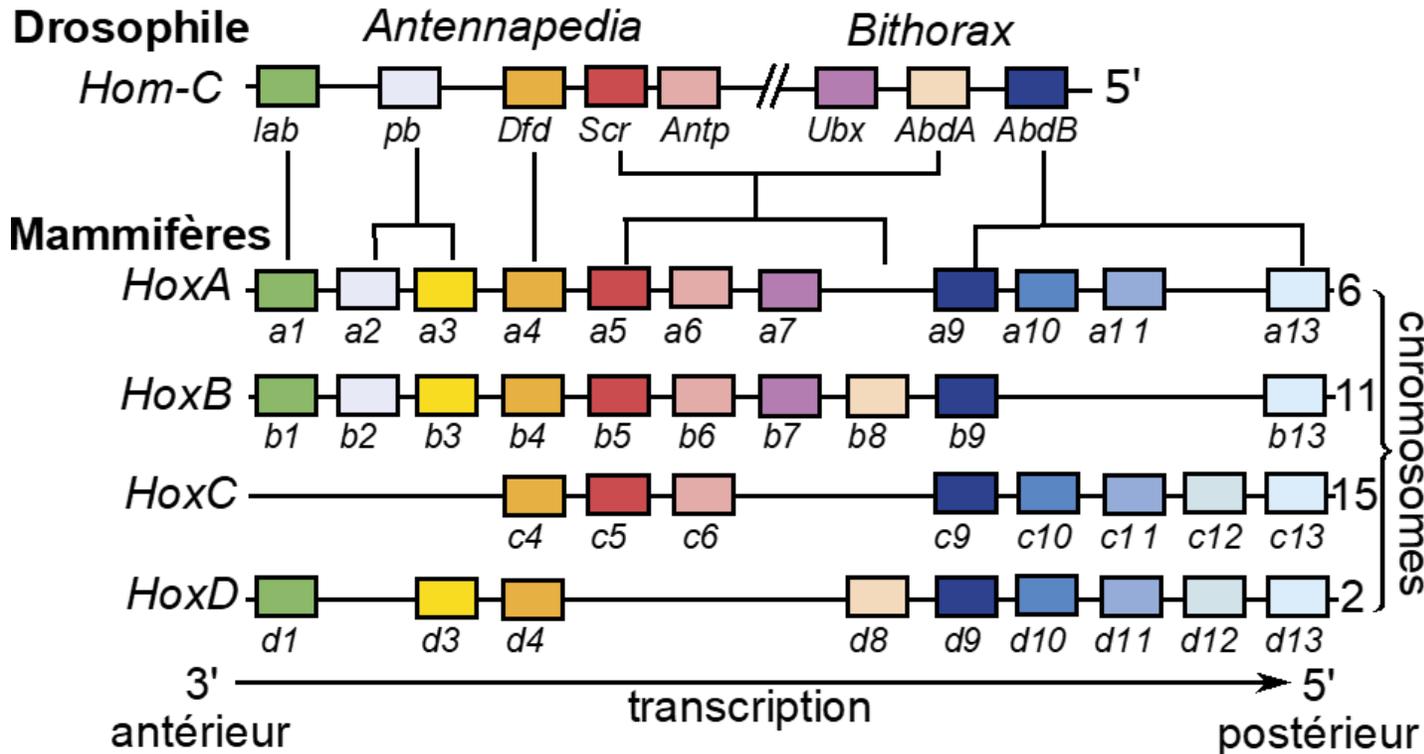
Hybridation in situ de Fgf 10 au stade 16.

Des embryons de souris ayant une **délétion** du gène *Tbx5* ne forment **pas de bourgeons de membre antérieur**.

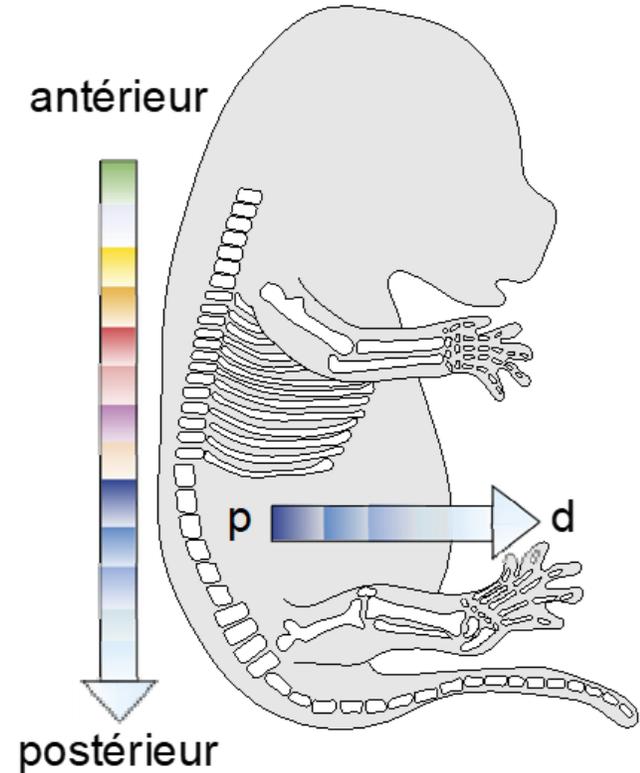
La transcription du gène *Fgf10* n'est **pas initiée**

# Document 6. Les gènes Hox des Mammifères.

(a)



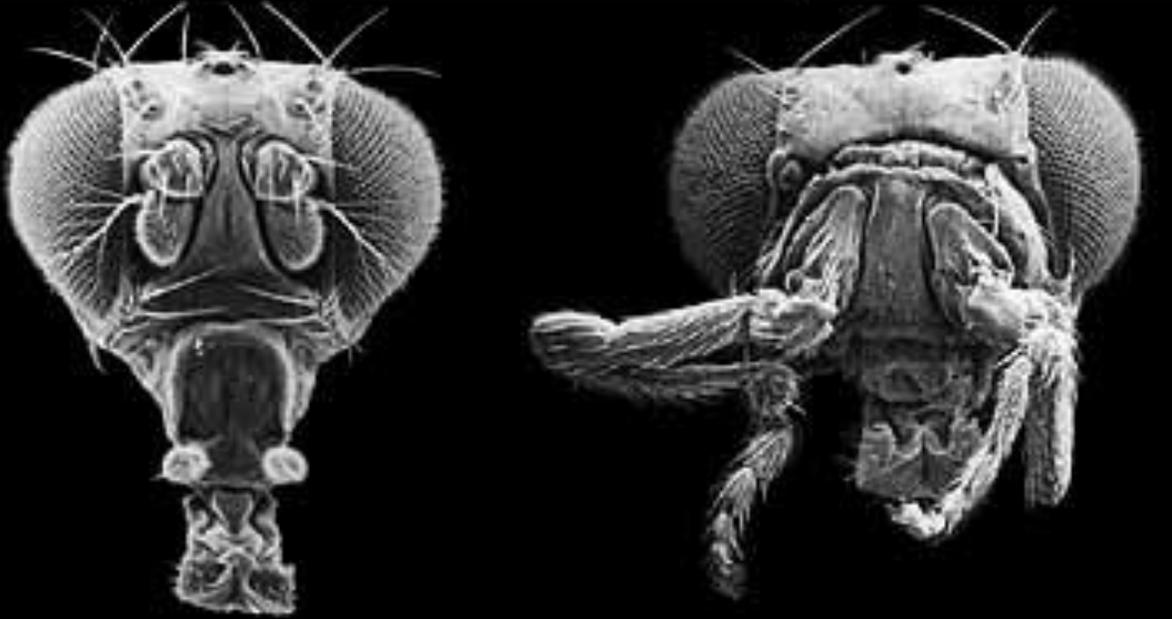
(b) squelette axial et des membres



# Des mutations mettant en évidence les gènes homéotiques chez la Drosophile

wild-type *drosophila*

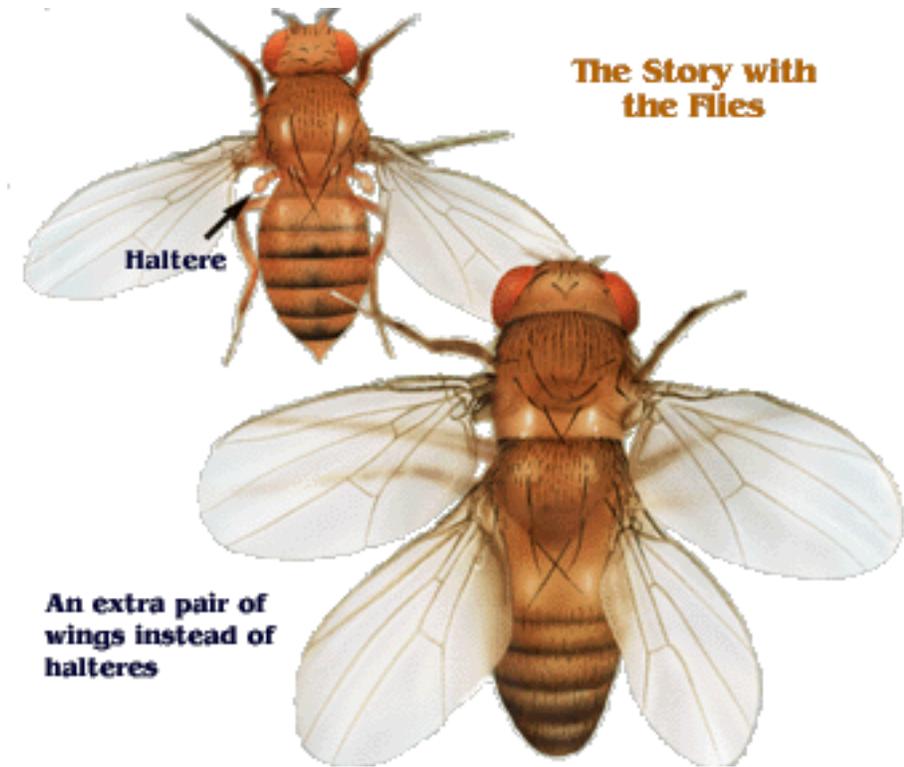
*antennapedia* mutant



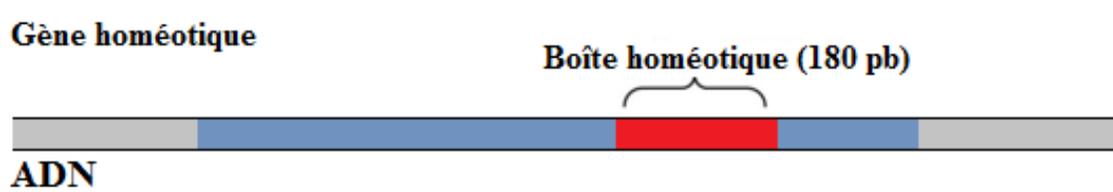
Faces antérieures de têtes de drosophile de type sauvage (A) et mutante homéotique (B).

La mutation Antennapedia a modifié les antennes en pattes. MEB.

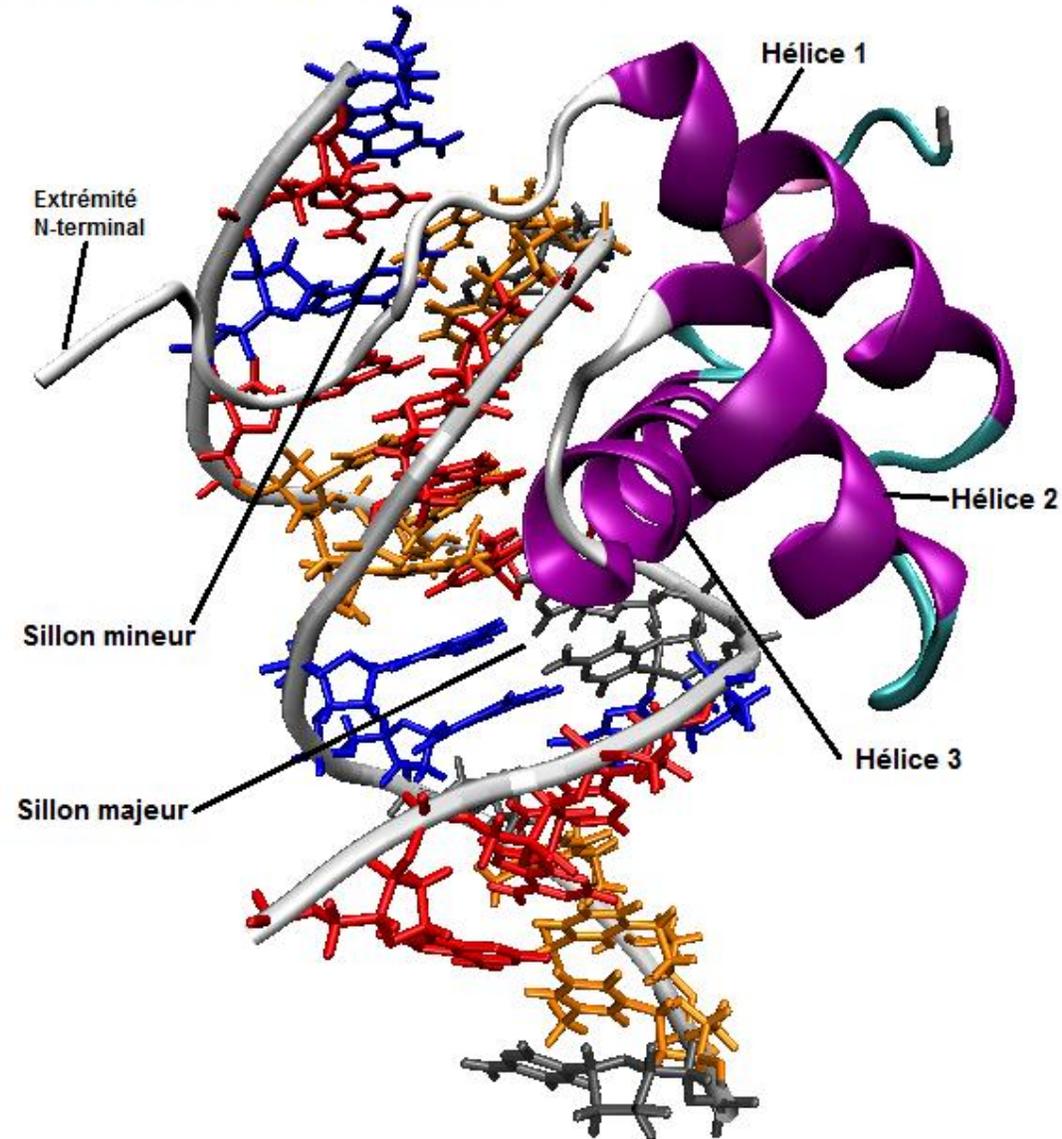
Drosophile mutante homéotique pour le gène Ultrabithorax.  
Cette mutation transforme le troisième segment thoracique en un deuxième segment thoracique.



**gènes homéotiques = gènes dont la mutation entraîne une homéose.  
→ Contrôlent l'identité de position des structures corporelles.**



Double hélice d'ADN liée à une homéoprotéine



## Représentation d'une boîte homéotique sur une séquence d'ADN

NB : tous les gènes homéotiques ne possèdent pas d'homéobox, et il existe des homéobox chez d'autres gènes

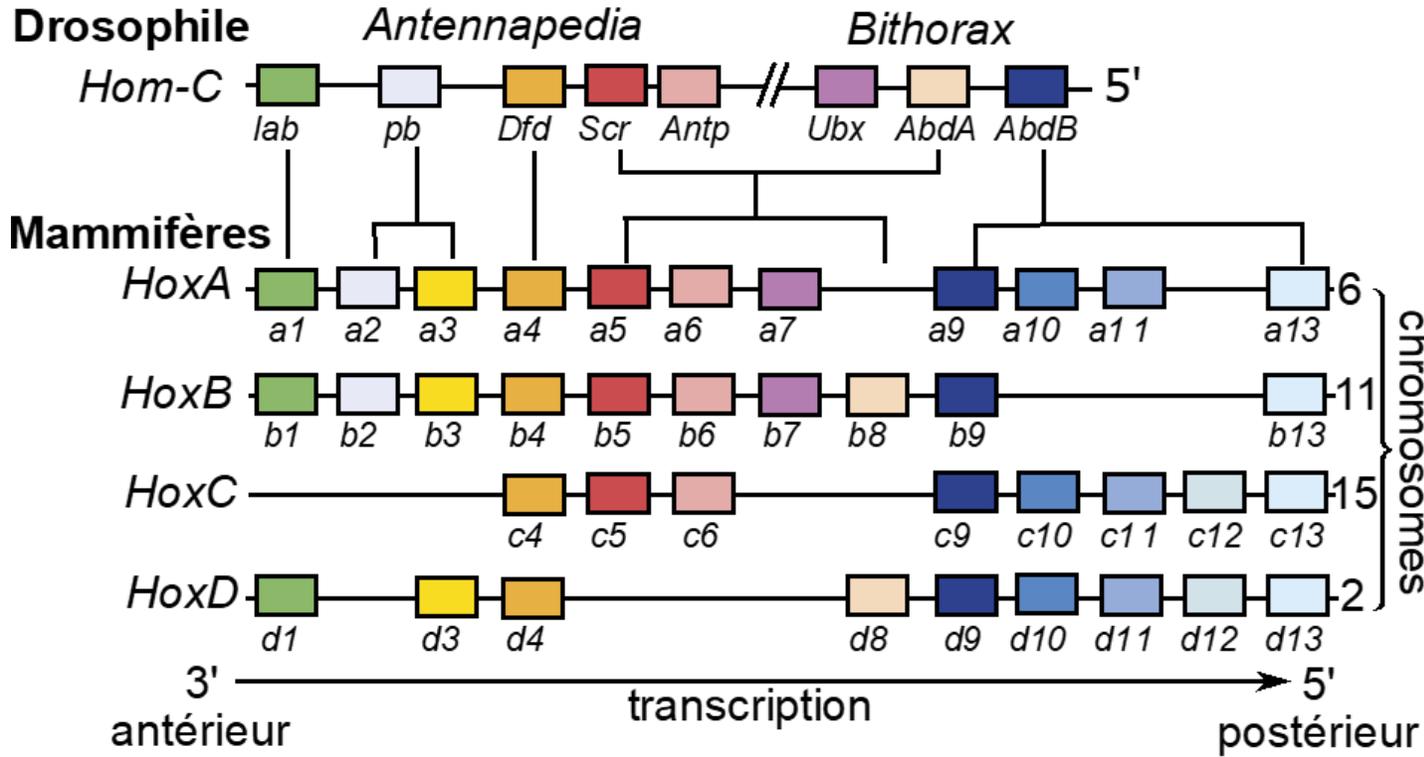
## Homéodomaine du gène *Antennapedia* de *Drosophila melanogaster* lié à un fragment d'ADN

L'hélice de reconnaissance (hélice 3) interagit avec le sillon majeur de la double hélice d'ADN.

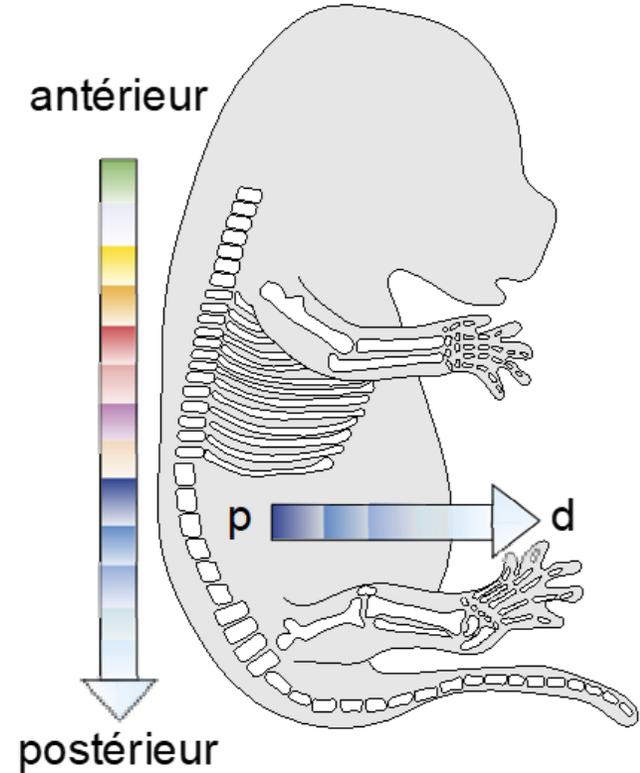
## Gène homéotique, homéoboîte et homéodomaine

# Document 6. Les gènes Hox des Mammifères.

(a)



(b) squelette axial et des membres



**4 complexes – 39 gènes**

**Issus d'une double duplication : gènes paralogues**

**Colinéarité entre :  
 organisation structurale et  
 expression temporelle et  
 antéro-postérieure**

# Expérience d'invalidation de gènes *Hox* chez l'embryon de Poulet

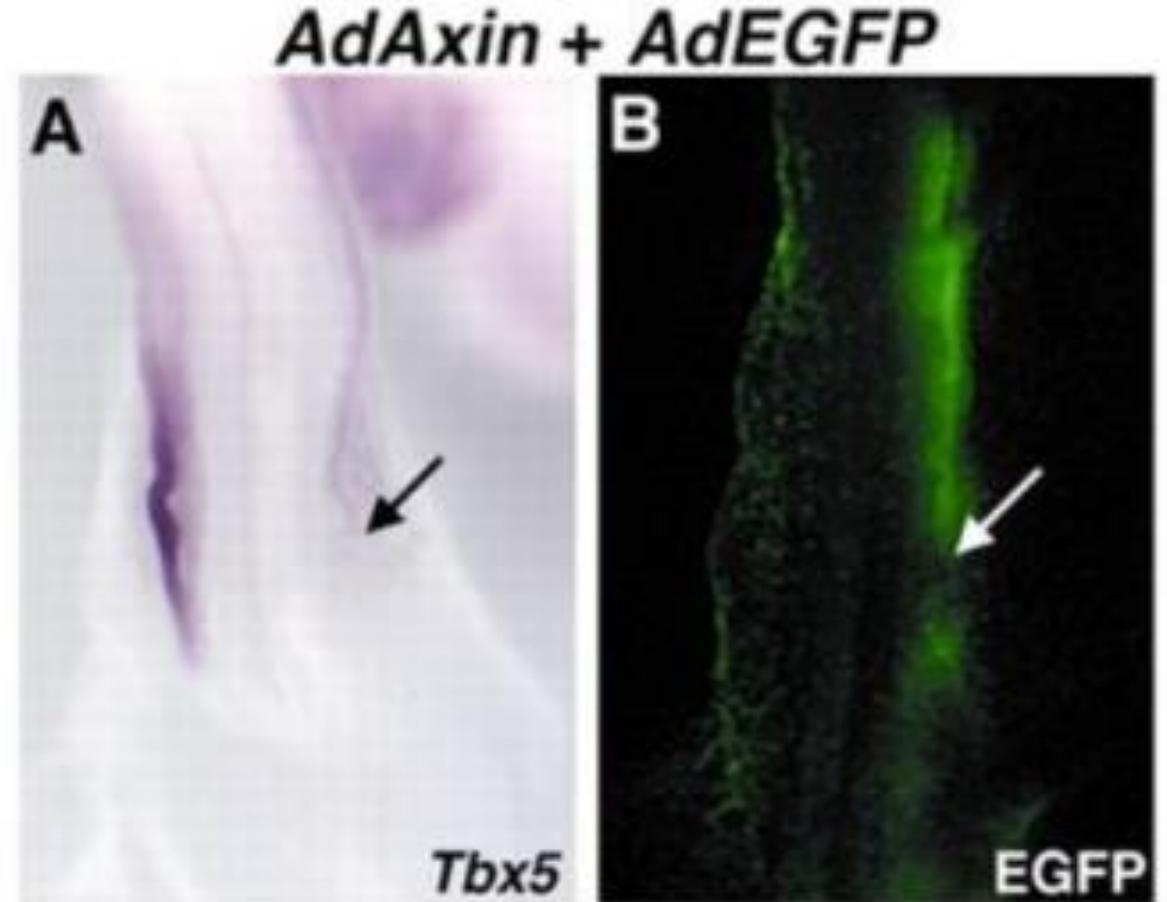
Des adénovirus exprimant Axin et EGFP ont été injectés dans les lames latérales d'embryons de poulet de stade 8.

La surexpression de Axin **inactive la voie de signalisation des gènes *Hox***.

**Gène rapporteur**

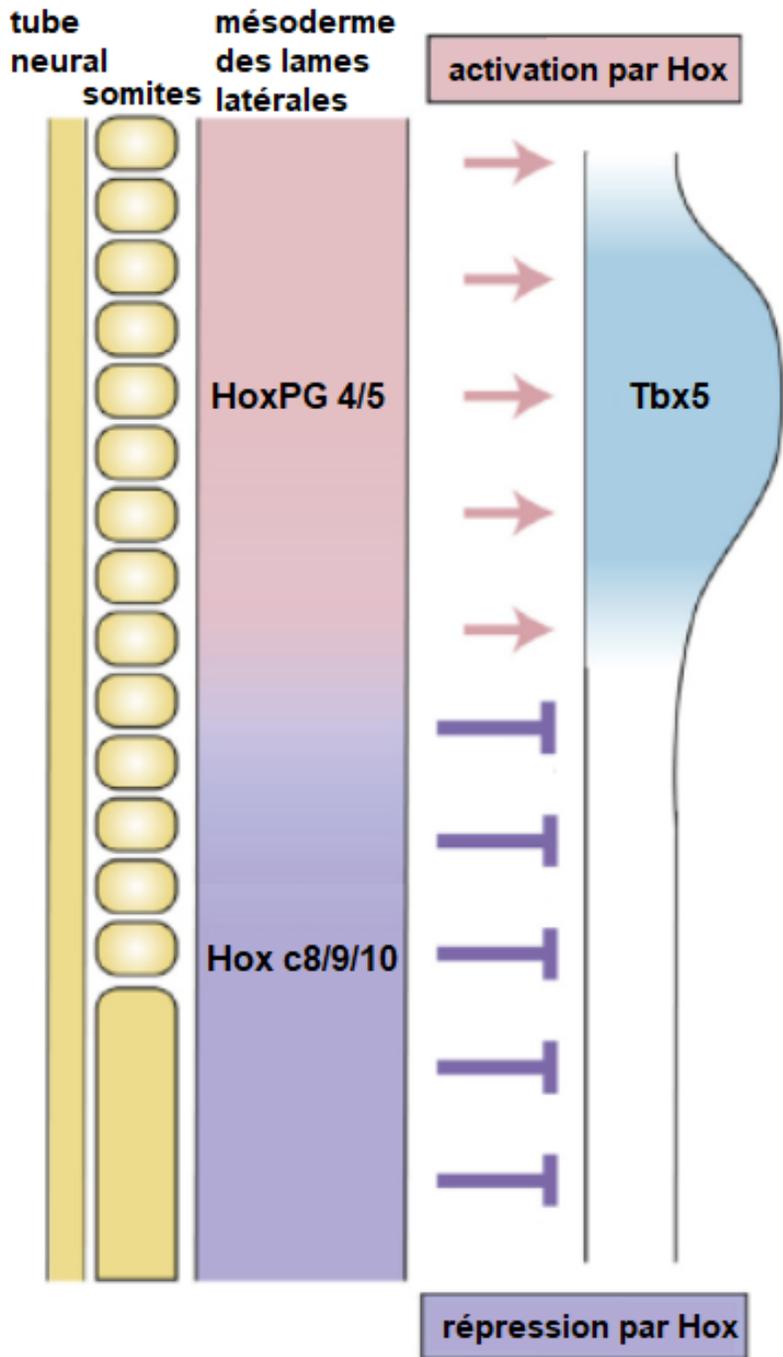
**EGFP (document B) permet de localiser les tissus dans lesquels cette voie est inhibée** et de vérifier leur intégrité.

La flèche indique le côté où la voie de signalisation *Hox* est inhibée.



A. Hybridation in situ de *Tbx5* au stade 15.

→ **l'inactivation de la voie des gènes *Hox* empêche l'expression de *Tbx5***



## Document 7. Contrôle du positionnement du bourgeon de membre antérieur le long de l'axe A/P par les gènes *Hox*.

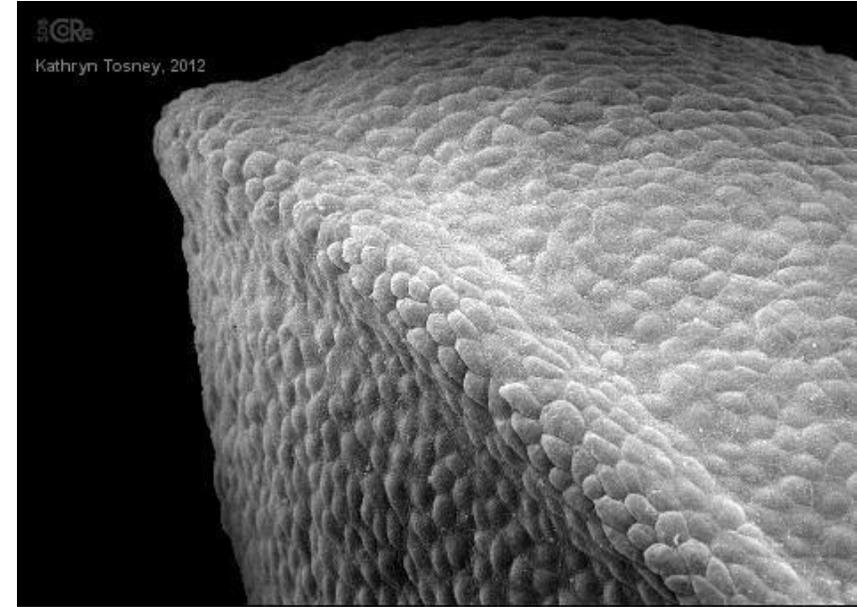
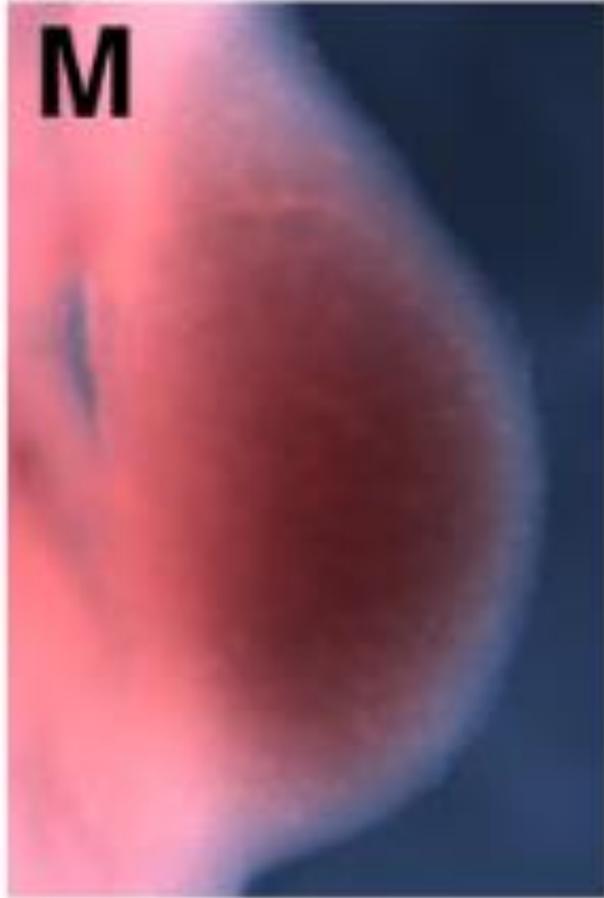
Les gènes *Hox* comme *Hox 4* et *5*, exprimés dans le mésoderme latéral du territoire à l'origine du membre supérieur, induisent l'expression de *Tbx5* (flèches roses).

Dans le territoire postérieur, l'expression de *Tbx 5* est réprimée par les gènes *Hox* comme *Hoxc8*, *c9* et *c10* (flèches violettes).

Pour le membre postérieur, *Tbx5* est remplacé par *Tbx4*.

**Une combinaison de produits de gènes *Hox* à effet enhancer et silencer contrôle l'expression de *Tbx5* (bourgeon du mb ant) et de *Tbx4* (bourgeon du mb post) et déterminent leur position spécifique le long de l'axe antéropostérieur**

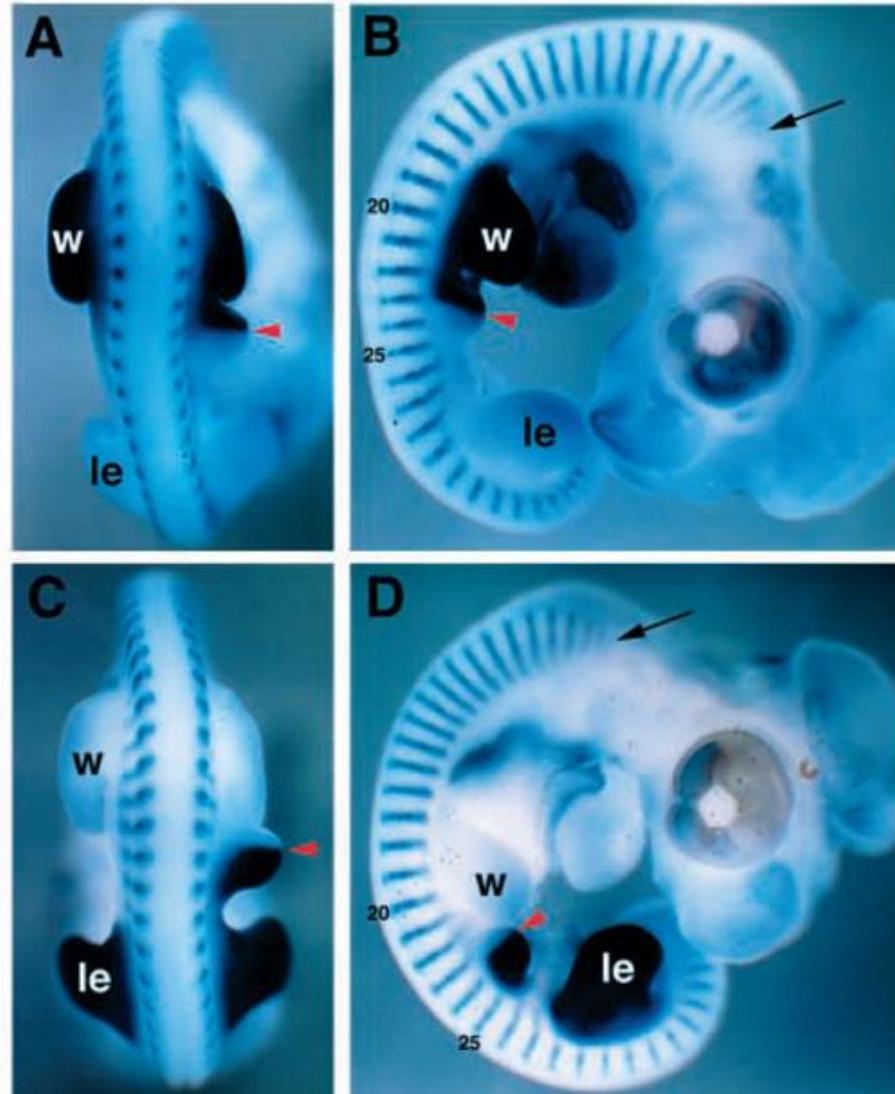
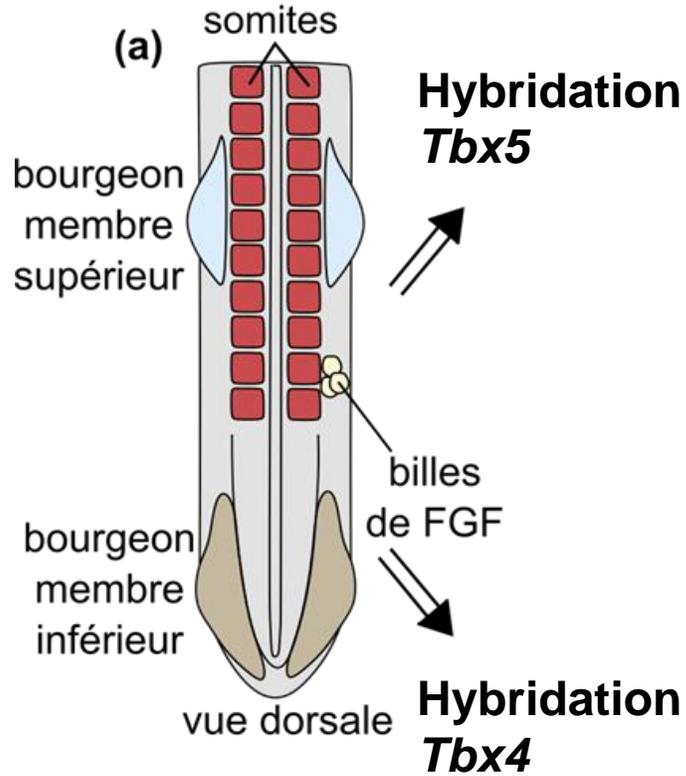
# Expression de *FGF10* (M) et de *FGF8* (G) mise en évidence par hybridation in situ dans un bourgeon de membre postérieur de souris à E10.5



**AER (crête apicale ectodermique)  
vue en MEB.**

On remarque que *FGF10* est exprimé dans le mésenchyme alors que *FGF8* est exprimé à l'extrémité distale du bourgeon de membre dans ce qui va devenir l'AER (Apical Ectodermal Ridge ou crête apicale ectodermique).

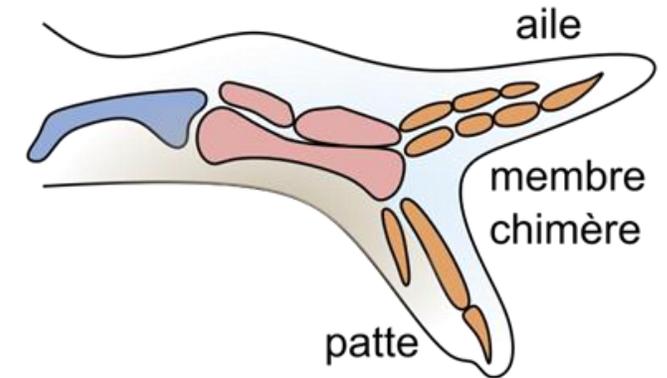
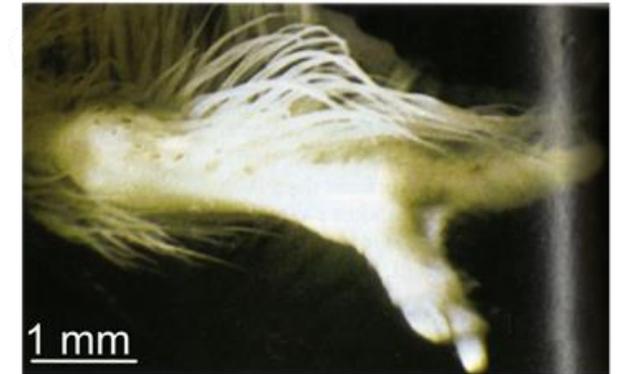
# Greffe de billes imprégnées de FGF8 chez l'embryon de Poulet



(b) Résultats d'hybridation.

Les flèches rouges indiquent les limites d'expression de *Tbx5* et *Tbx4* sur les bourgeons ectopiques.

(c) Développement du bourgeon ectopique en un membre chimère



# Expériences d'invalidation du gène *FGF10*

Morphologie d'embryons de souris :

*Fgf10* +/+

*Fgf10* +/-

*Fgf10* -/-

(A) Stade embryonnaire E9.5, vue dorsale

FB : bourgeon de membre antérieur

(B) Stade embryonnaire E17.5, vue latérale

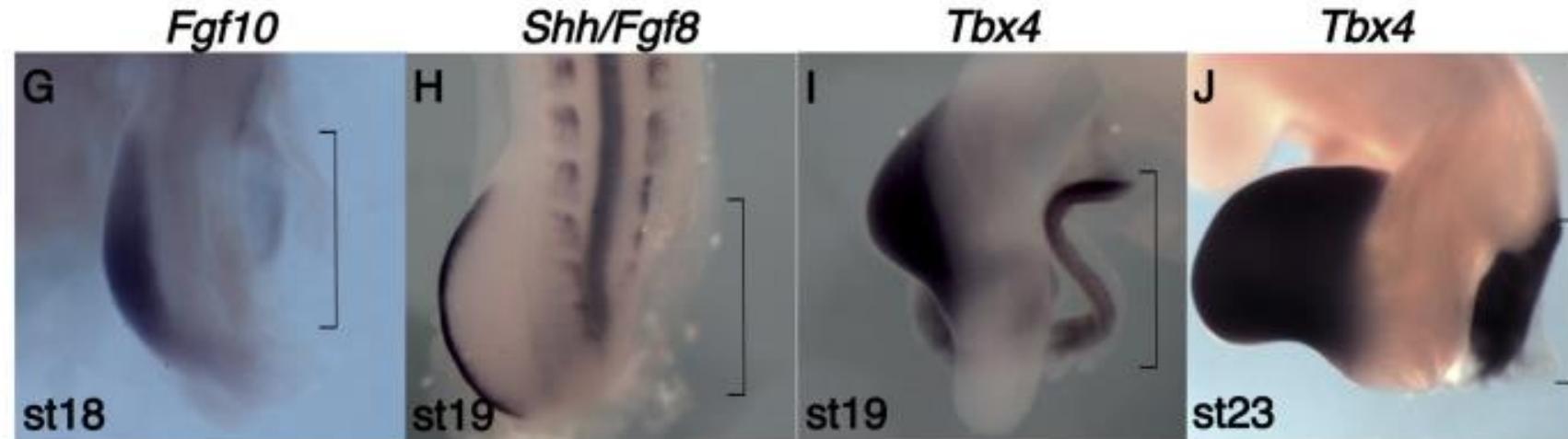


# Contrôle de la formation du bourgeon de membre par des facteurs paracrines : acide rétinoïque

(F) Schéma d'un embryon de poulet avec le positionnement de la barrière d'aluminium (en vert).



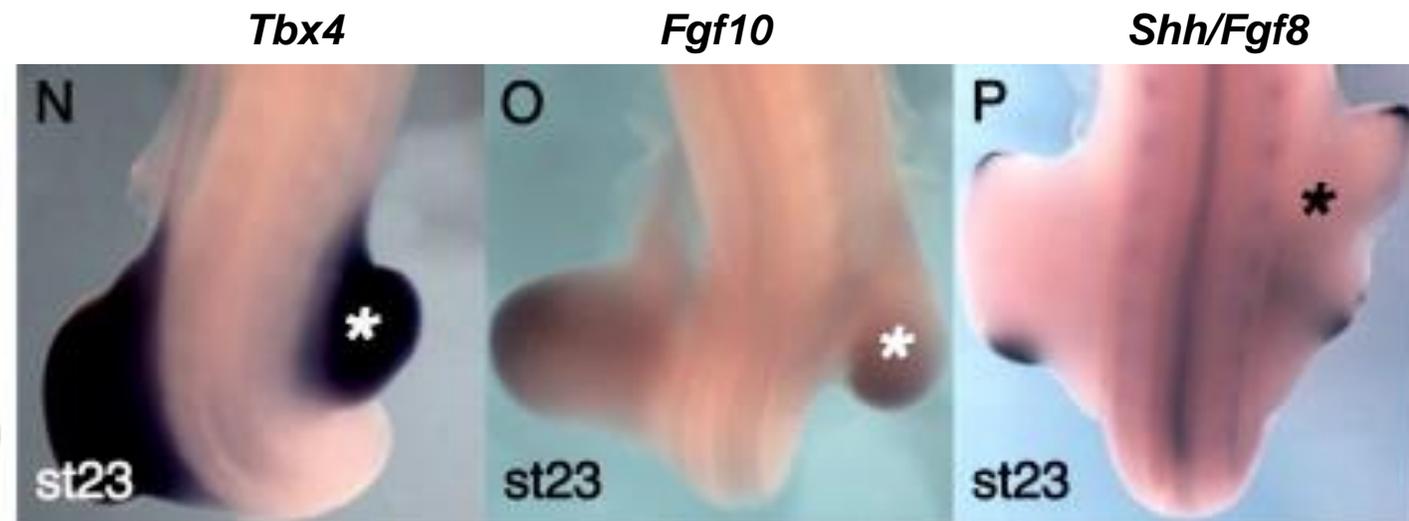
(G à J) Vues dorsales d'embryons de poulet après hybridations *in situ*.



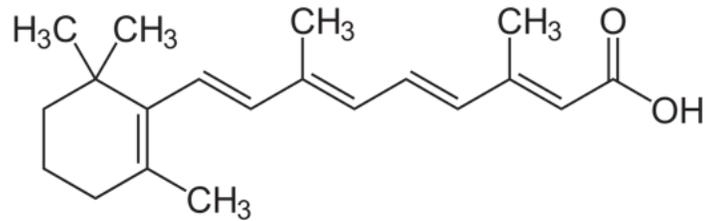
(M) Même que (F) avec billes d'acide rétinoïque (AR, en rouge).



(N à P) Vues dorsales d'embryons de poulet après hybridations *in situ*.

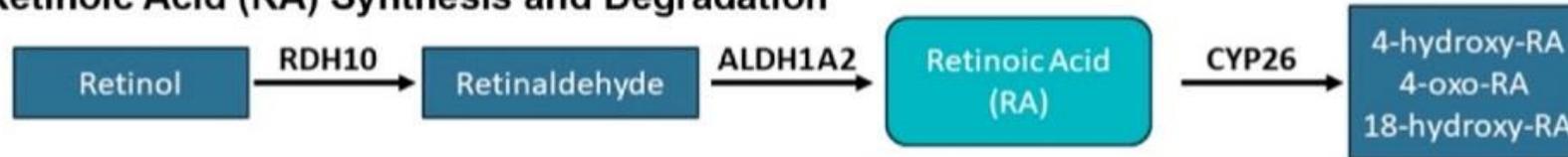


# L'acide rétinoïque, un messenger lipophile qui agit en se fixant à un récepteur nucléaire

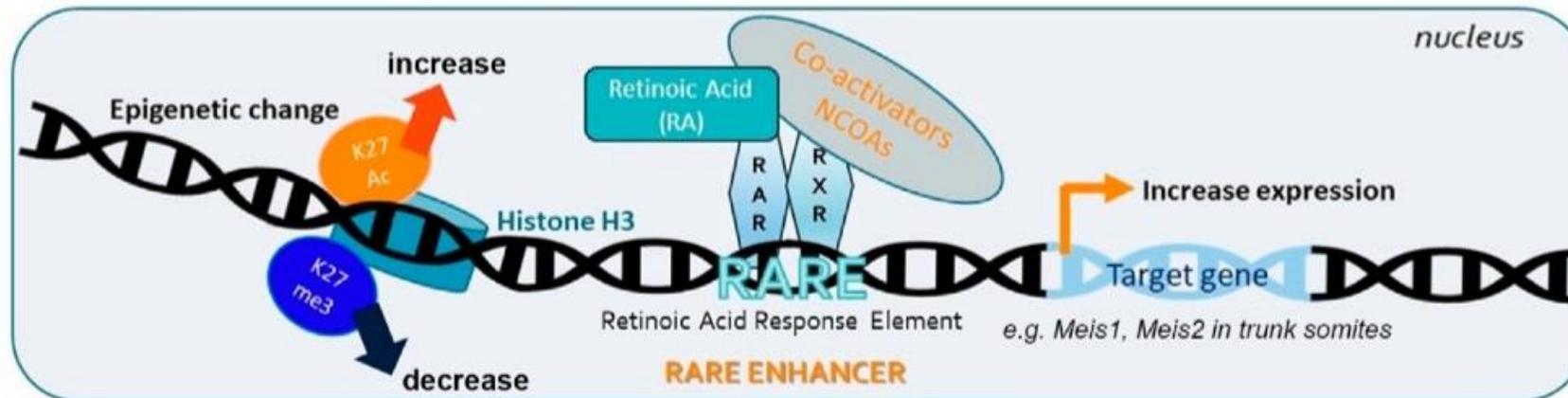


Acide rétinoïque

## A. Retinoic Acid (RA) Synthesis and Degradation



## B. Activation of Transcription by RA



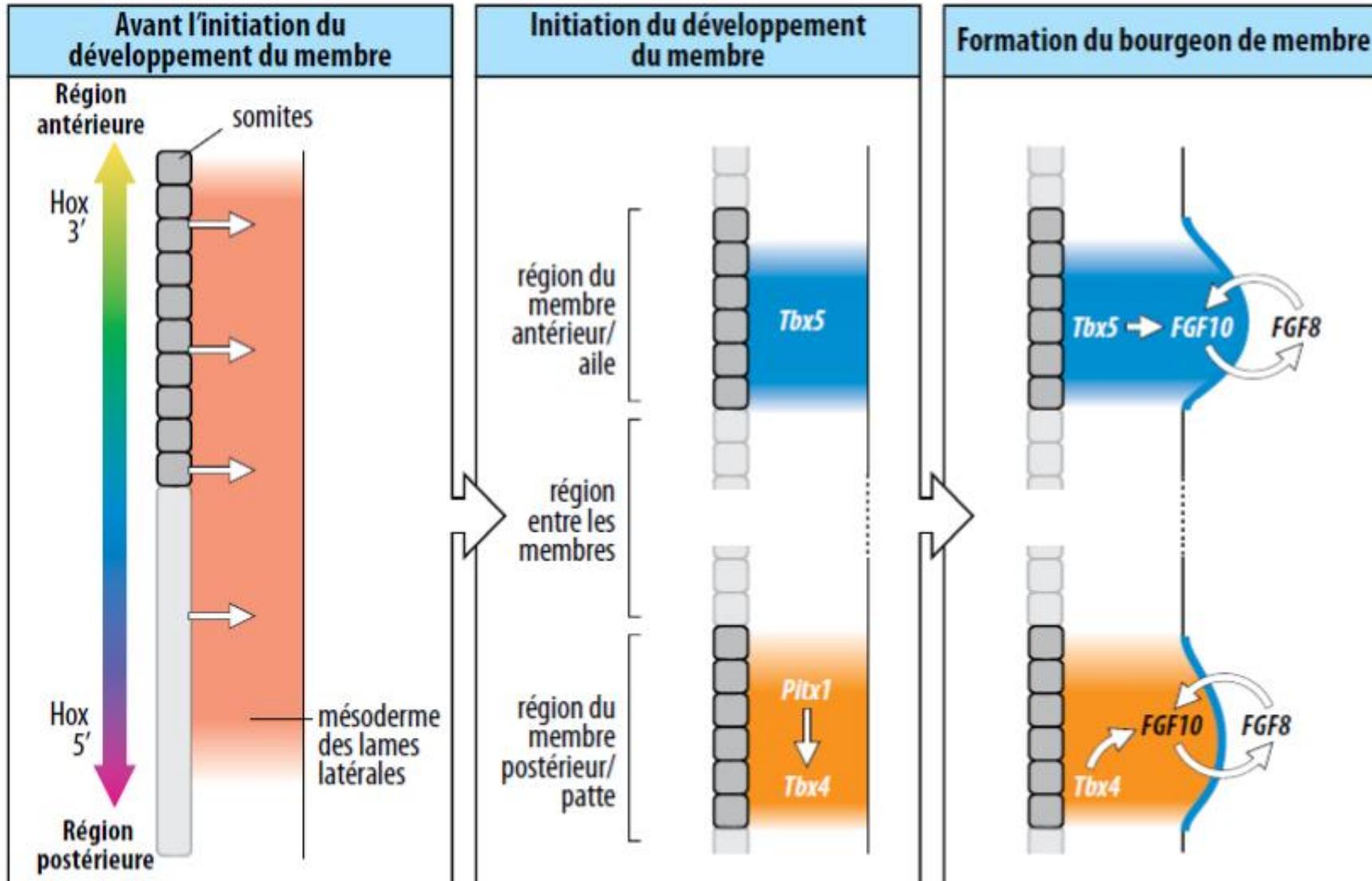
Synthèse d'acide rétinoïque et mécanisme moléculaire utilisé par l'AR pour contrôler l'activation transcriptionnelle des gènes cibles.

# Déterminisme moléculaire qui initie la formation des bourgeons de membre : deux étapes

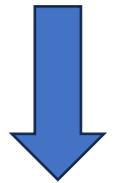
**Induction :**  
Expression  
des gènes *Hox*  
+ AR



Expression  
des gènes  
*Tbx*

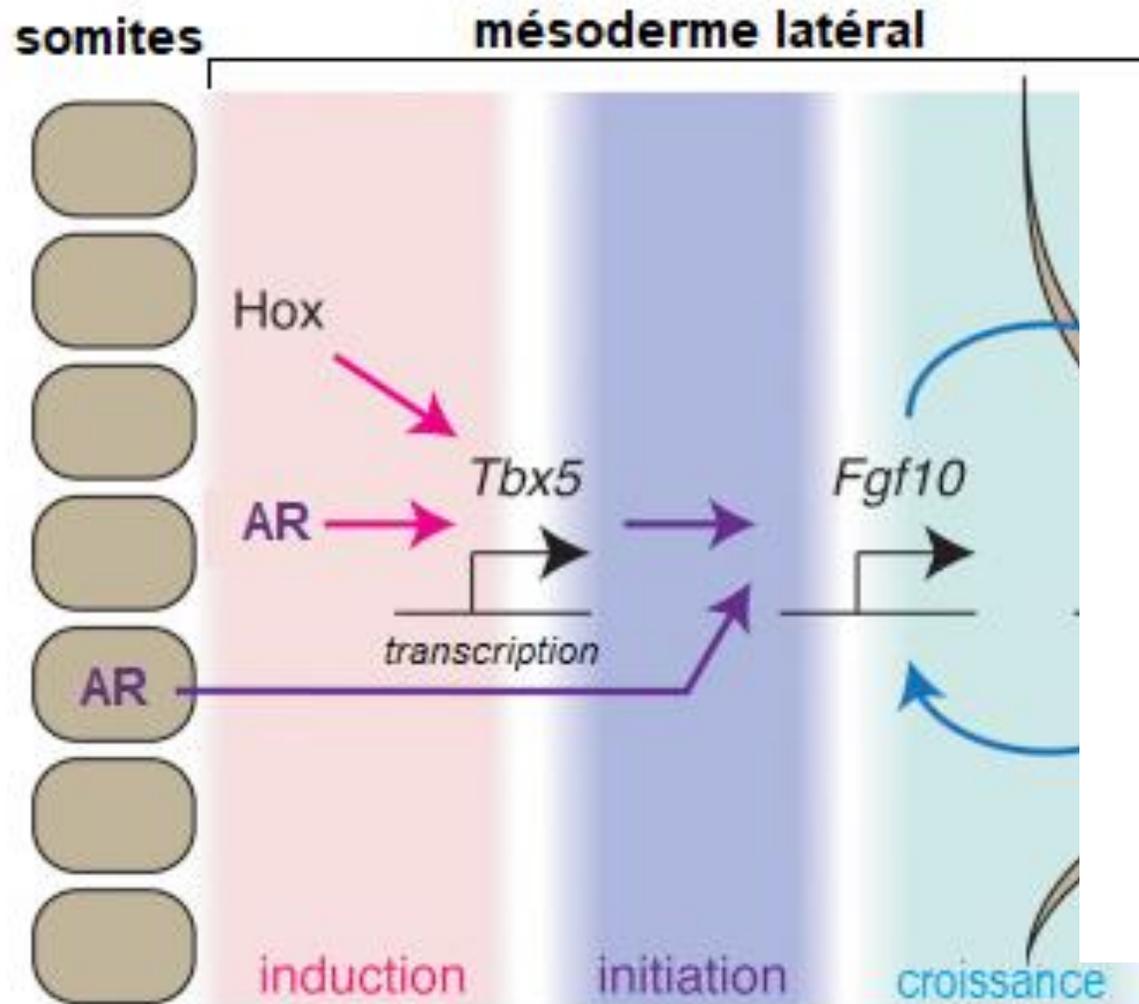


**Initiation :**  
Expression  
des gènes  
*Tbx*

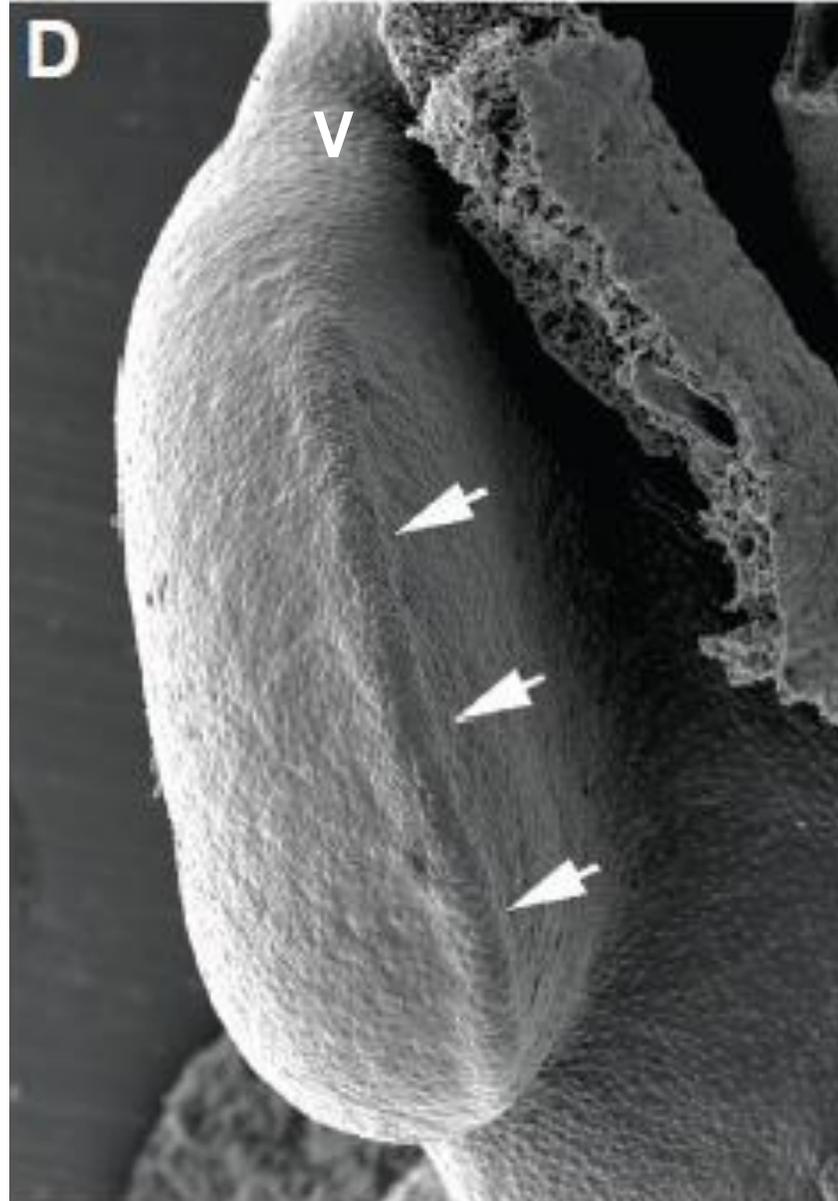


Expression  
du gène  
*FGF10*

# Document 8. Déterminisme moléculaire qui initie la formation du bourgeon de membre antérieur.

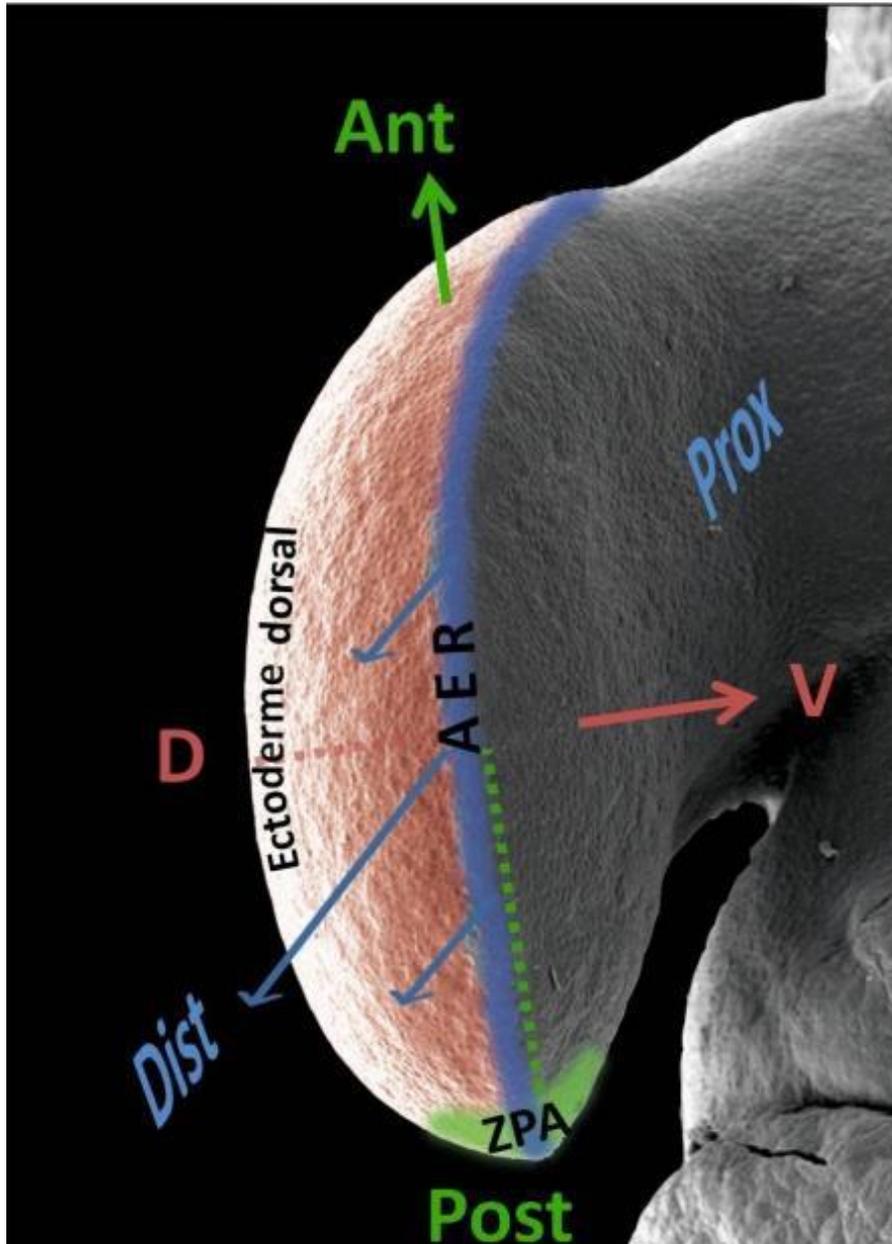


# Formation de la crête apicale ectodermique

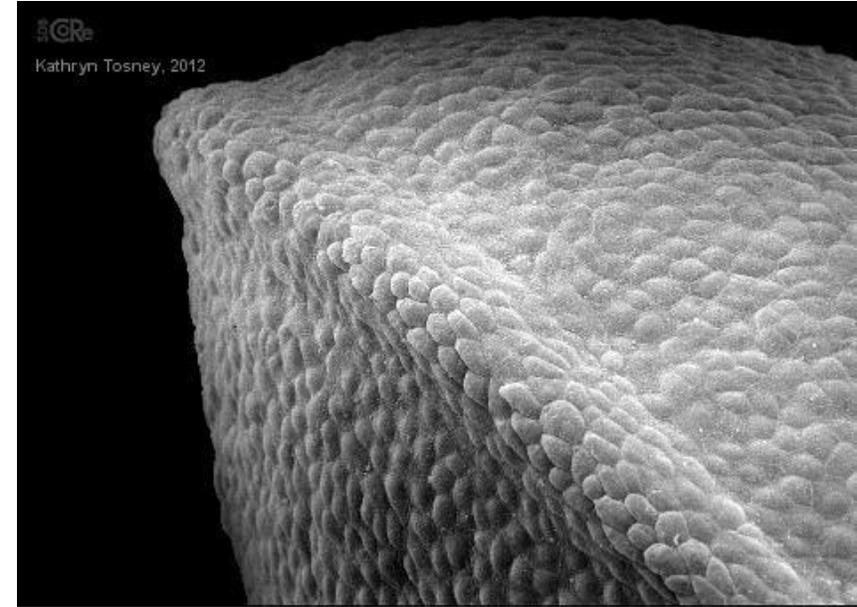
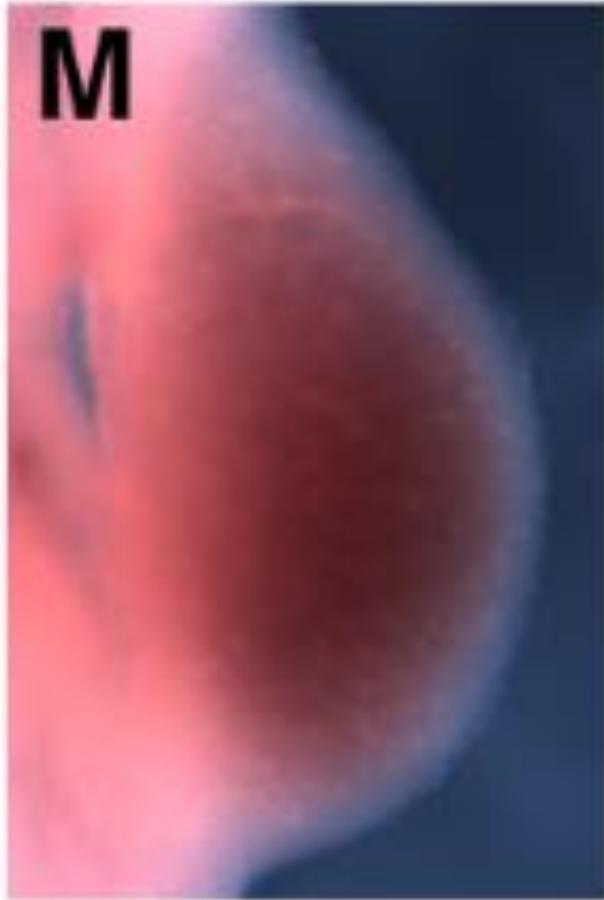


**Crête apicale ectodermique du bourgeon de membre antérieur du poulet (stade 23) observé au MEB.**  
D : face dorsale, V : face ventrale

# La mise en place des axes de polarité du membre



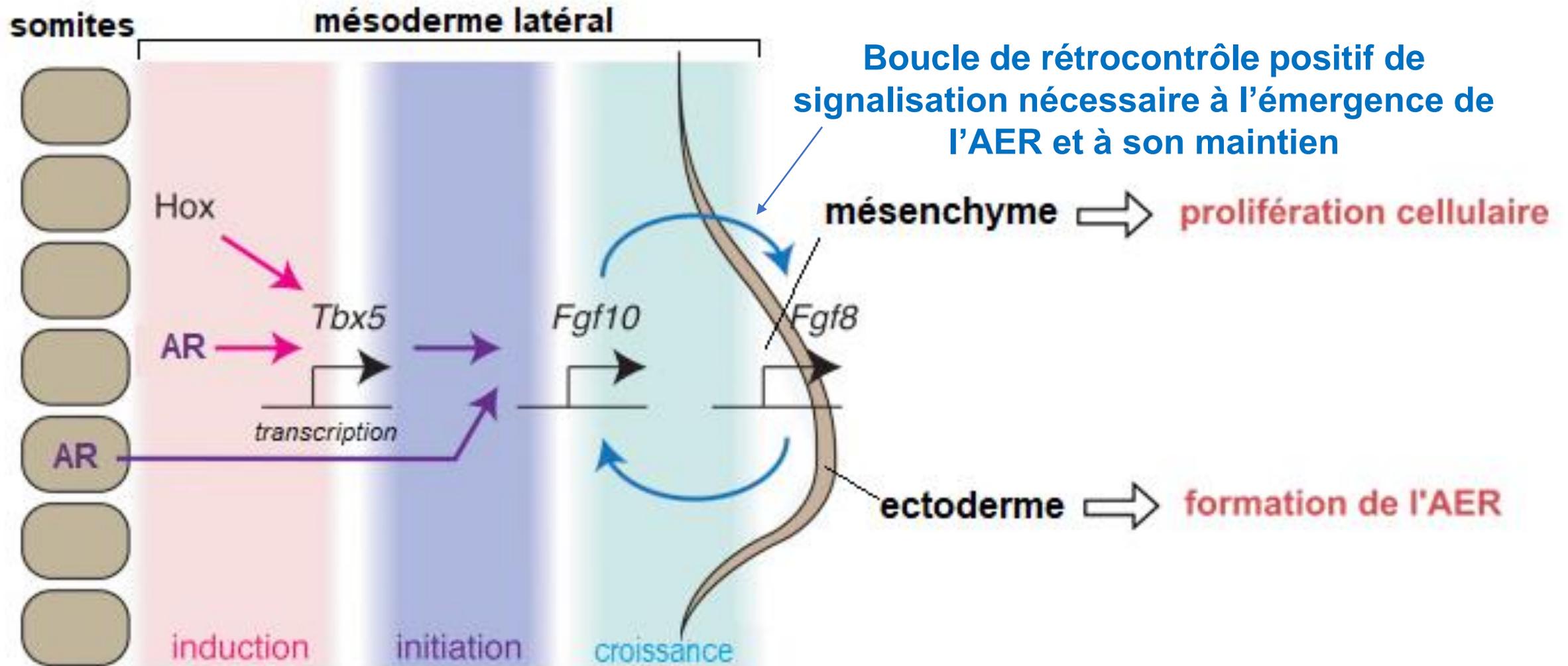
# Expression de *FGF10* (M) et de *FGF8* (G) mise en évidence par hybridation in situ dans un bourgeon de membre postérieur de souris à E10.5



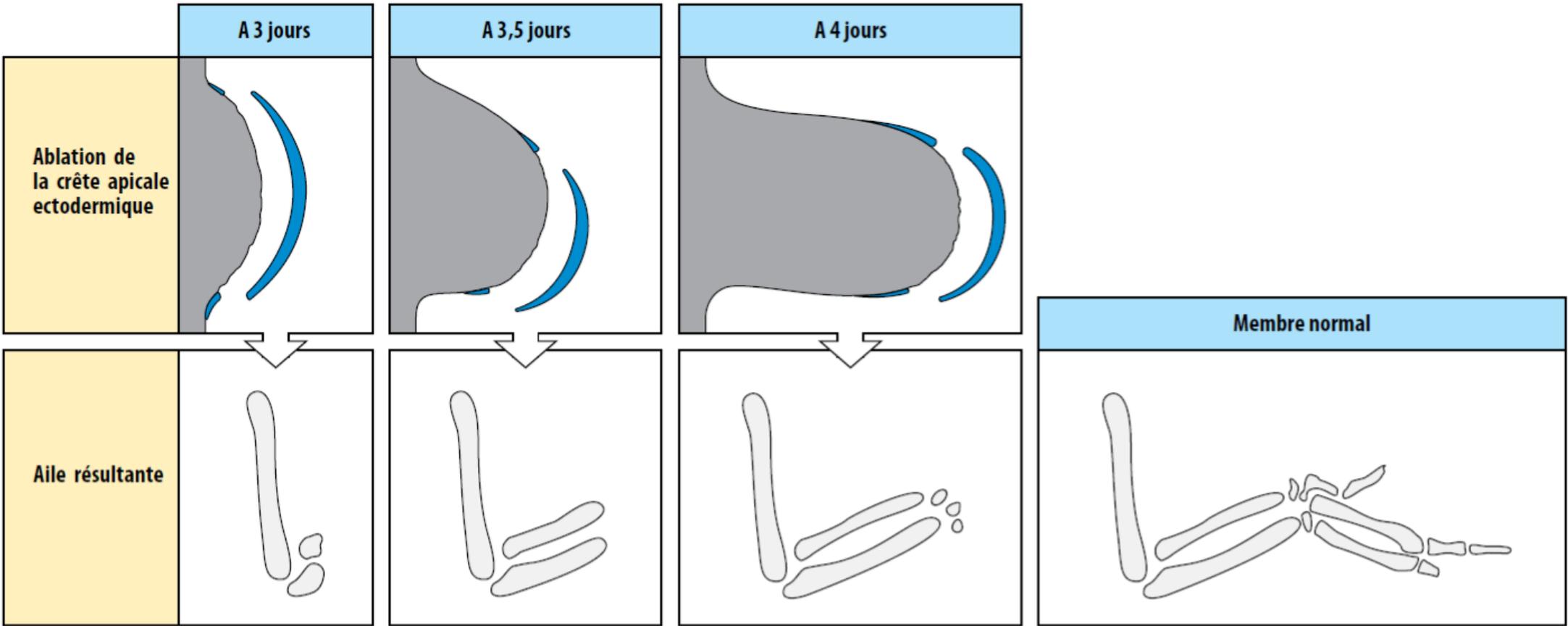
**AER (crête apicale ectodermique)  
vue en MEB.**

On remarque que *FGF10* est exprimé dans le mésenchyme alors que *FGF8* est exprimé à l'extrémité distale du bourgeon de membre dans ce qui va devenir l'AER (Apical Ectodermal Ridge ou crête apicale ectodermique).

# Document 8. Déterminisme moléculaire qui initie la formation du bourgeon de membre antérieur.



# Résultats d'expériences d'ablation de l'AER à différents stades de développement du membre chez l'embryon de poulet



→ L'AER est nécessaire pour un développement proximo-distal complet du membre

# Expériences complémentaires

- Une AER supplémentaire est greffée sur un bourgeon de membre :

## Résultats :

Formation de structures surnuméraires, en général vers l'extrémité distale du membre.  
La destinée de cellules du mésenchyme est changée.

## Interprétation :

- Le mésenchyme du bourgeon de membre est remplacé par du mésenchyme d'un autre territoire :

## Résultats :

L'AER régresse, le développement du bourgeon cesse → absence de membre.

# Expériences complémentaires

- Une AER supplémentaire est greffée sur un bourgeon de membre :

## Résultats :

Formation de structures surnuméraires, en général vers l'extrémité distale du membre.  
La destinée de cellules du mésenchyme est changée.

## Interprétation :

- **L'AER est nécessaire et suffisante pour induire la croissance proximo-distale du bourgeon de membre.**
- **L'AER est un centre inducteur.**

- Le mésenchyme du bourgeon de membre est remplacé par du mésenchyme d'un autre territoire :

## Résultats :

L'AER régresse, le développement du bourgeon cesse → absence de membre.

# Expériences complémentaires

- Une AER supplémentaire est greffée sur un bourgeon de membre :

## Résultats :

Formation de structures surnuméraires, en général vers l'extrémité distale du membre.  
La destinée de cellules du mésenchyme est changée.

## Interprétation :

- L'AER est nécessaire et suffisante pour induire la croissance proximo-distale du bourgeon de membre.
- L'AER est un centre inducteur.

- Le mésenchyme du bourgeon de membre est remplacé par du mésenchyme d'un autre territoire :

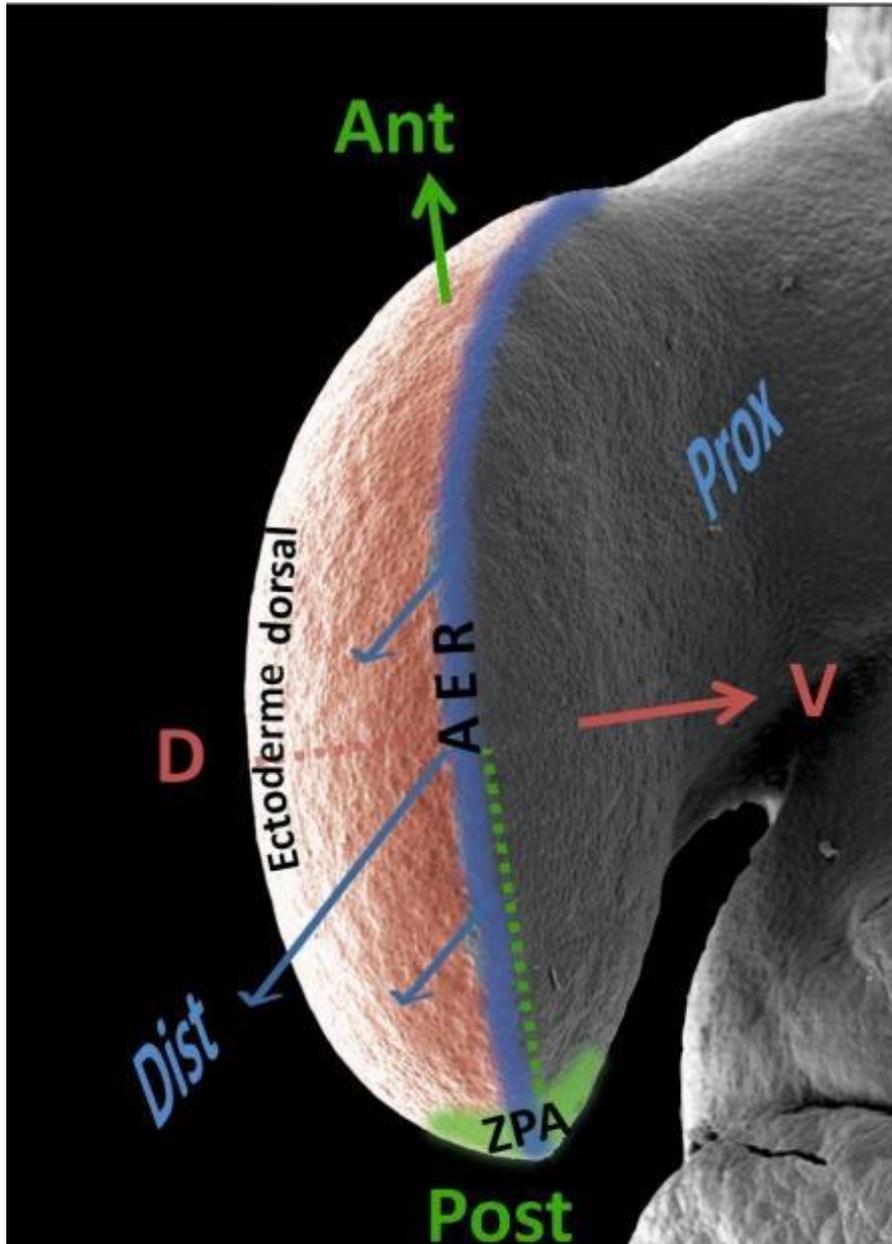
## Résultats :

L'AER régresse, le développement du bourgeon cesse → absence de membre.

## Interprétation :

**Le mésenchyme du bourgeon entretient l'AER.**

# La mise en place des axes de polarité du membre



Des centres inducteurs à l'origine des axes de polarité du bourgeon de membre :

- L'**AER** : centre de signalisation de la croissance proximo-distale (**Prox/Dist**)

# Spécification des valeurs de position proximo-distale : approche expérimentale

- Irradiation aux RX des cellules du mésenchyme proches de l'AER au début de développement du bourgeon → destruction des cellules qui se multipliaient par mitose

## Résultats :

Les structures proximales (stylo-pode) sont absentes.

- Irradiation réalisée plus tard, à différents moments

## Résultats :

Absence du zeugopode, puis absence de l'autopode.

## Interprétation :

# Spécification des valeurs de position proximo-distale : approche expérimentale

- Irradiation aux RX des cellules du mésenchyme proches de l'AER au début de développement du bourgeon → destruction des cellules qui se multipliaient par mitose

## Résultats :

Les structures proximales (stylopode) sont absentes.

- Irradiation réalisée plus tard, à différents moments

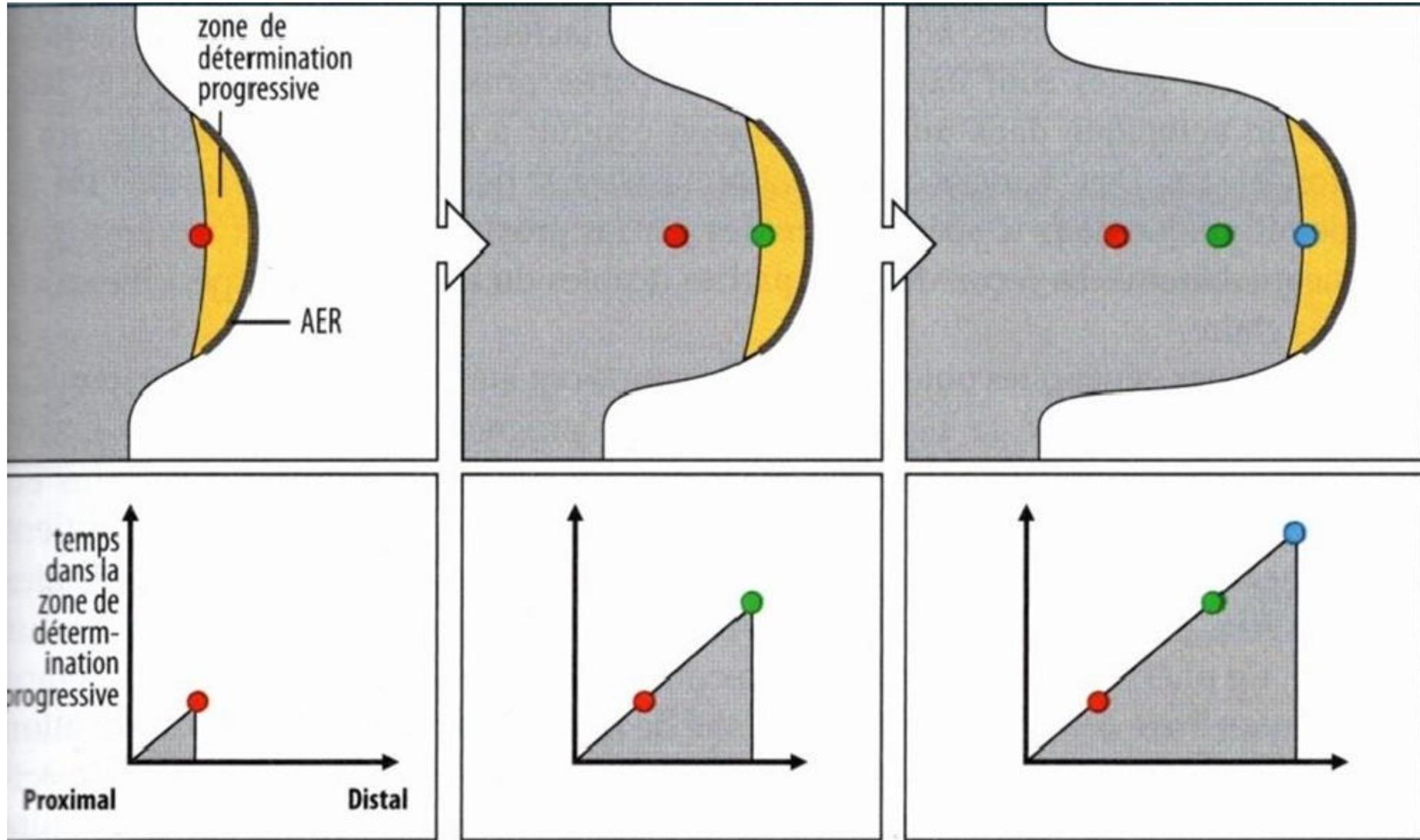
## Résultats :

Absence du zeugopode, puis absence de l'autopode.

## Interprétation :

→ **Le temps passé dans la zone de multiplication des cellules avant de s'engager dans la formation d'un segment du membre détermine une valeur de position proximo-distale.**

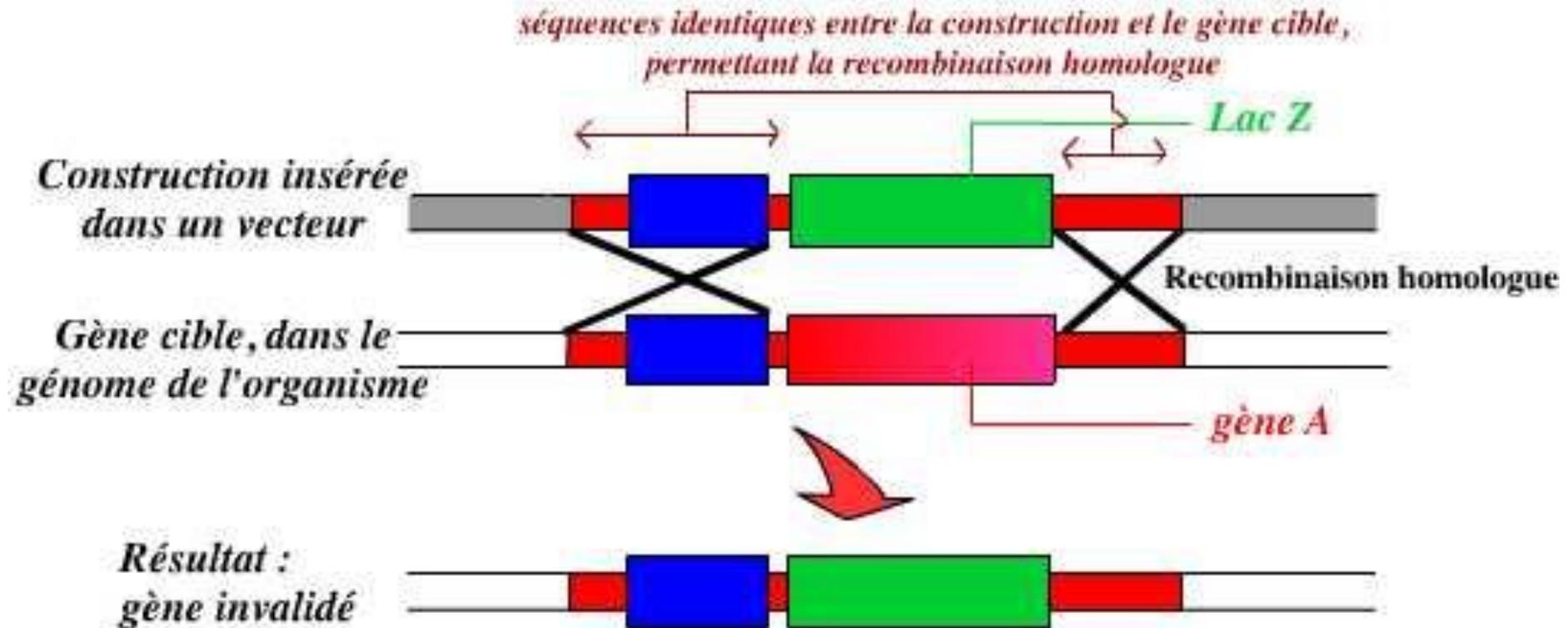
# Document 9. Modèle de spécification des valeurs de position proximo-distale basé sur le temps.



Voir la **technique d'invalidation de gène par Knock-out** sur le site :

<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/l-invalidation-d-un-gene-le-knock-out>

## Principe : remplacer un gène fonctionnel par une version non fonctionnelle

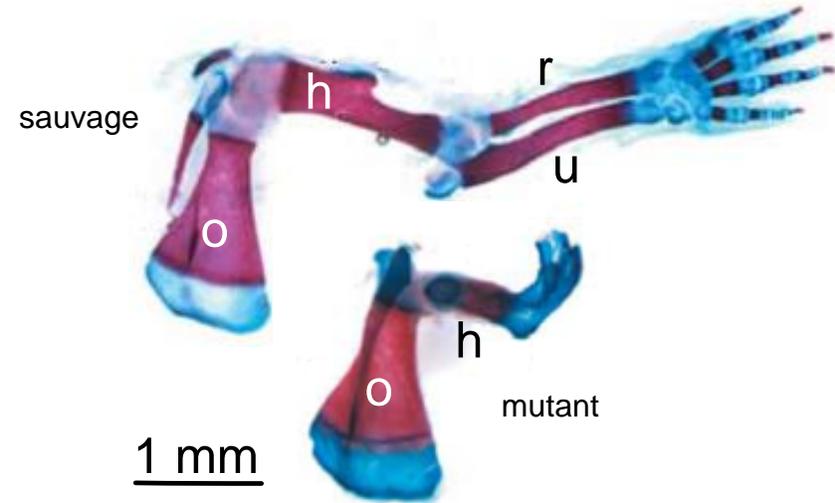


## Etapes :

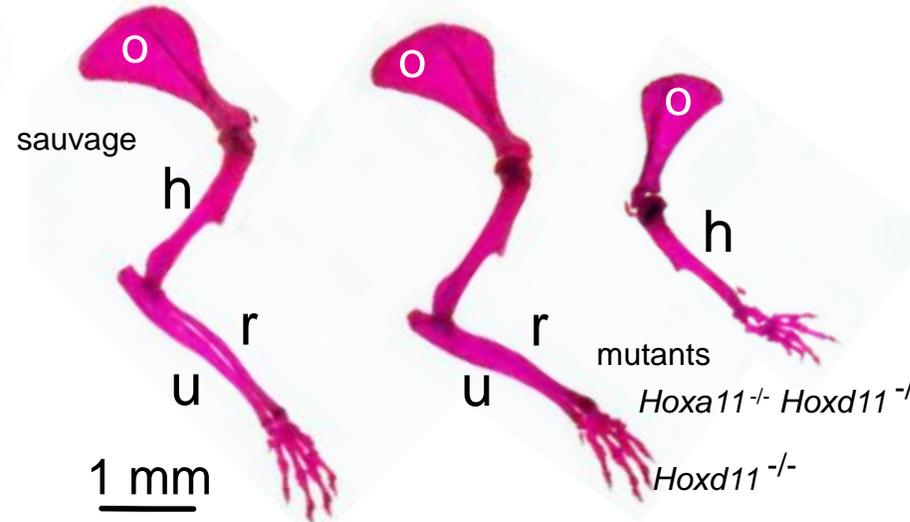
- injecter un plasmide avec une version non fonctionnelle du gène (préalablement séquencé et cloné) dans des blastomères, sélectionner les cellules qui auront effectué une recombinaison,
- injecter ces cellules recombinées dans le blastocœle de blastula pour obtenir des embryon chimère
- sélectionner les organismes chimères dont les gonades sont modifiées,
- croiser avec des homozygotes « sains » pour obtenir des hétérozygotes,
- croiser les hétérozygotes pour obtenir 25 % d'homozygotes « knock-out » pour le gène.

# Phénotype consécutifs à l'inactivation des *HoxA* et *HoxD* chez la souris

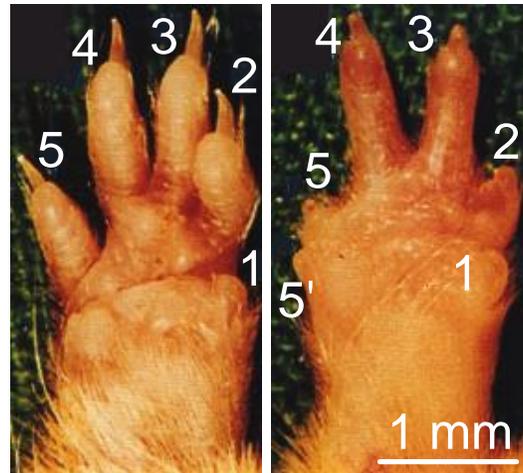
(a) inactivation des *HoxA* et *HoxD*



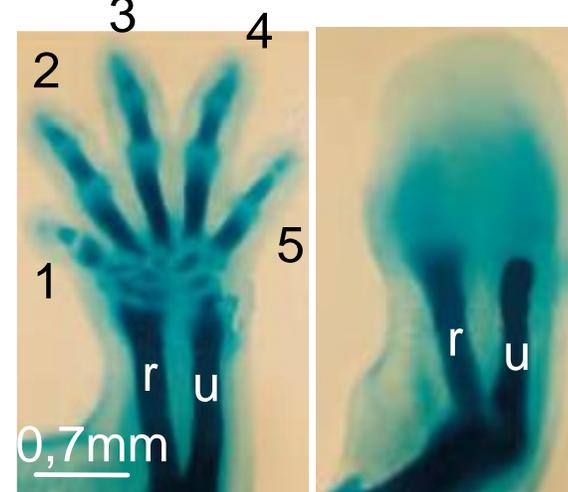
(b) inactivation des paralogues *Hox11*



(c) inactivation d'*Hoxd13*



(d) inactivation d'*Hoxa13* et d'*Hoxd13*



## Chez l'humain :

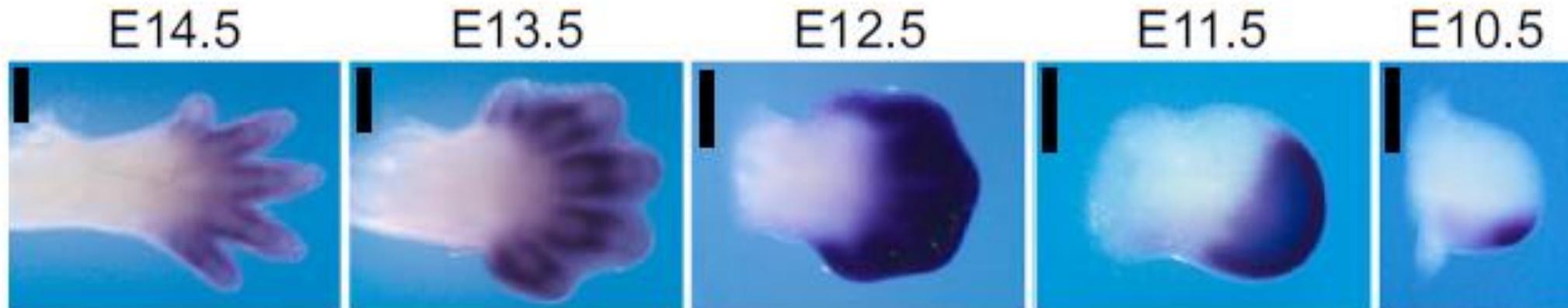
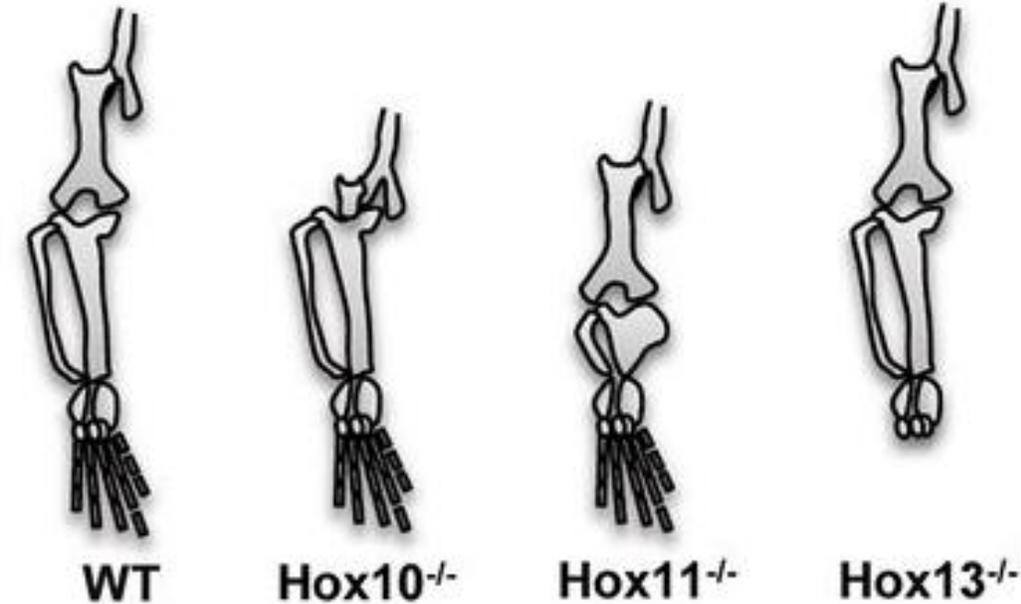
- Les individus homozygotes *Hoxd13<sup>-/-</sup>* présentent des anomalies des mains et des pieds où les doigts fusionnent.
- Des mutations des gènes *Hoxd12* et *Hoxd13* provoquent la transformation des métacarpes en carpes et des métatarses en tarse.

Voir la **technique d'inactivation de gène par Knock-out** sur le site :

<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/l-inactivation-d-un-gene-le-knock-out>

# Une partie des gènes *Hox* régionalise l'axe proximo-distal du membre

Effet des mutations des groupes paralogues de gènes *Hox* sur le membre chiridien

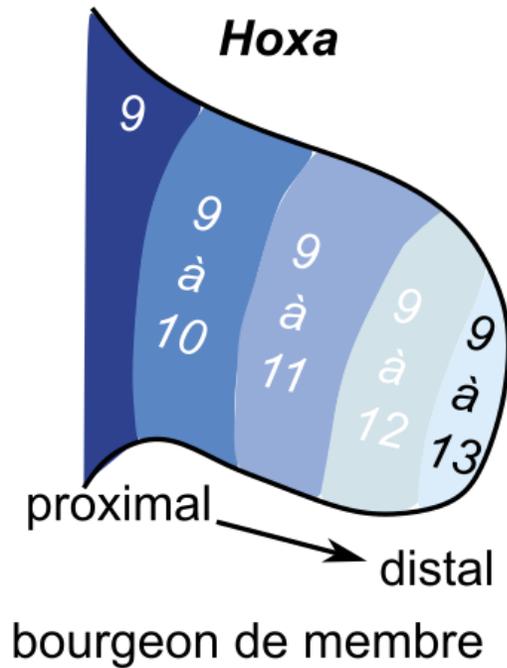


Patron d'expression de *Hoxd13* au cours du développement du bourgeon de membre antérieur de la souris.

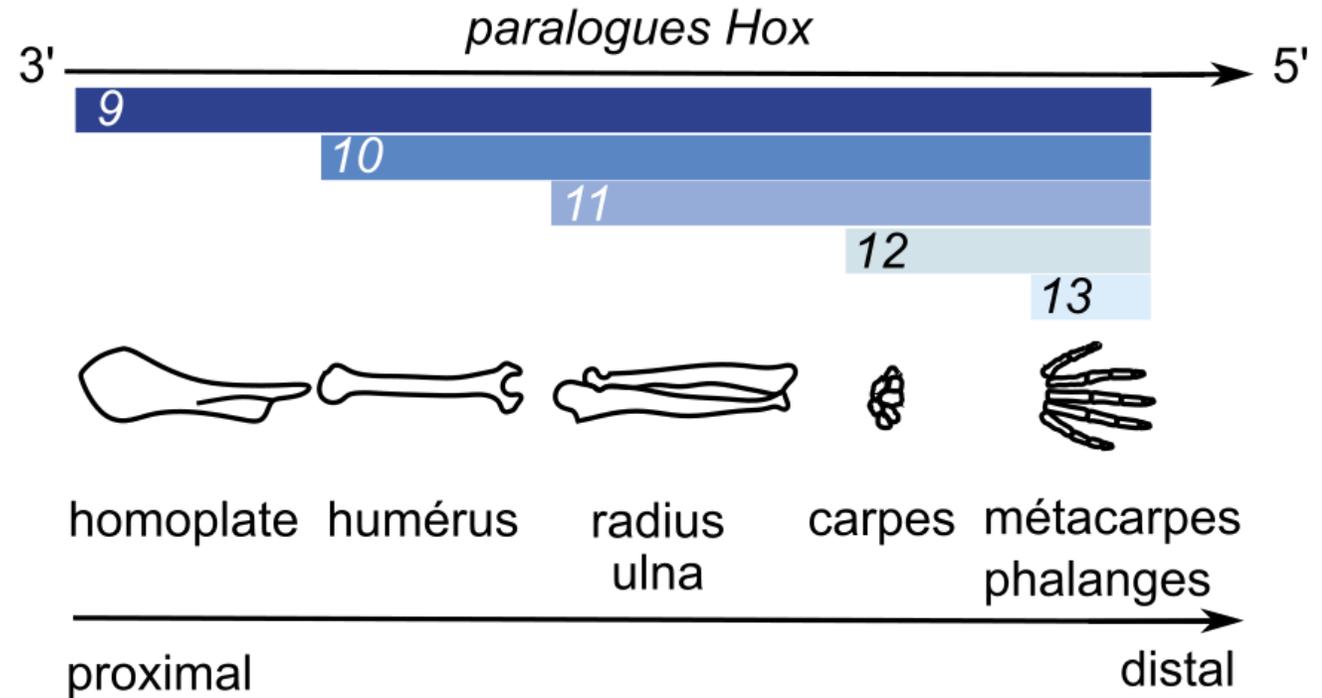
Étude en *hybridation in situ*. Barres d'échelle = 0,5 mm.

# Document 10. Expression des gènes *Hox* et identité de position proximo-distale.

(a) Domaines d'expression des gènes *Hox*

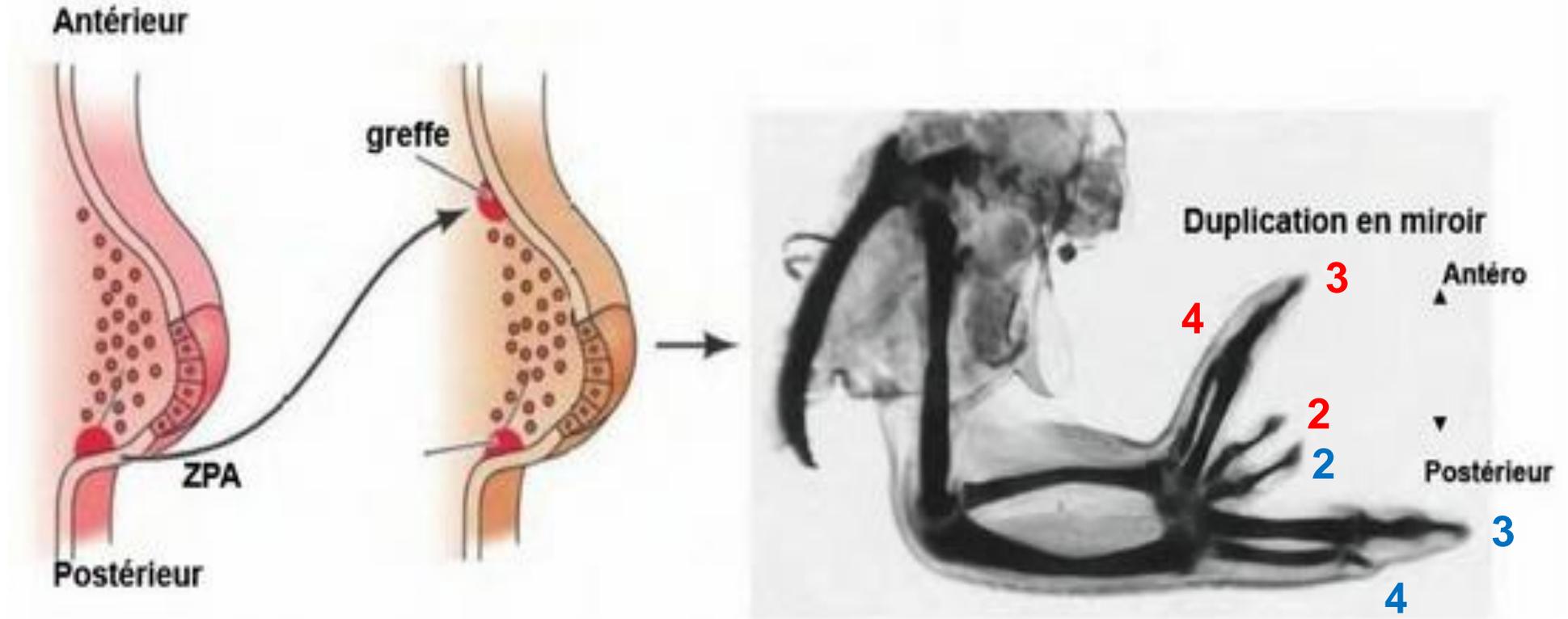


(b) "Code" Hox de l'identité de position proximo-distale



# Expérience de greffe de ZPA chez le Poulet

ZPA = Zone d'Activité Polarissante

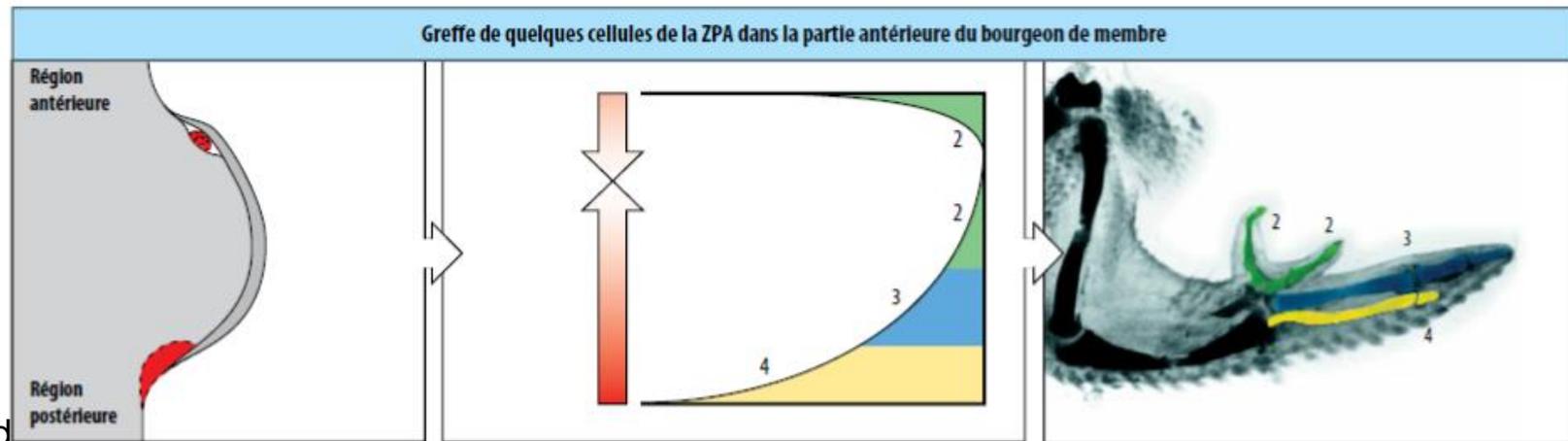
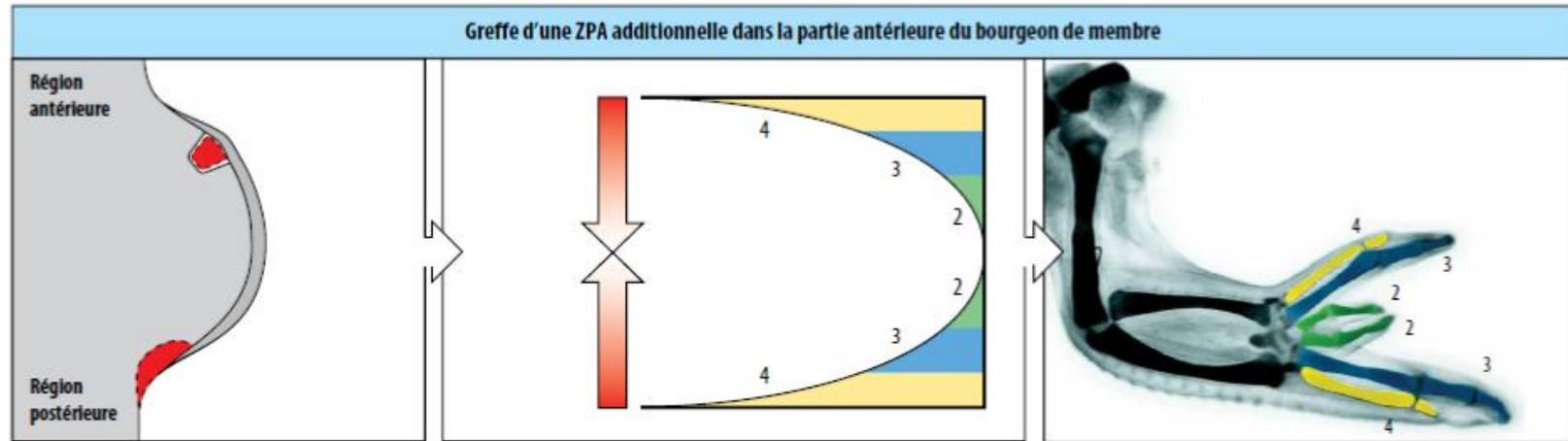
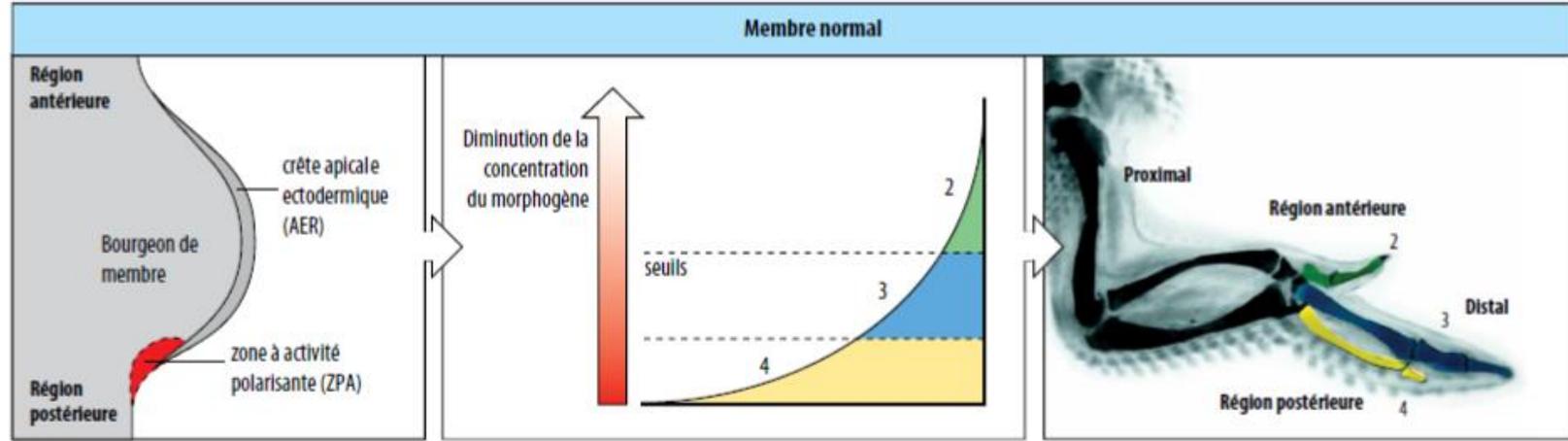


Disposition normale des doigts : 4, 3, 2 (pas de doigt 1 au niveau de l'aile de Poulet).

Disposition observée : 4, 3, 2, 2, 3, 4.

**Greffe d'une ZPA de Souris dans la partie antérieure d'un bourgeon de membre de Poulet : mêmes résultats !**

# Un morphogène produit par ZPA détermine l'axe A/P

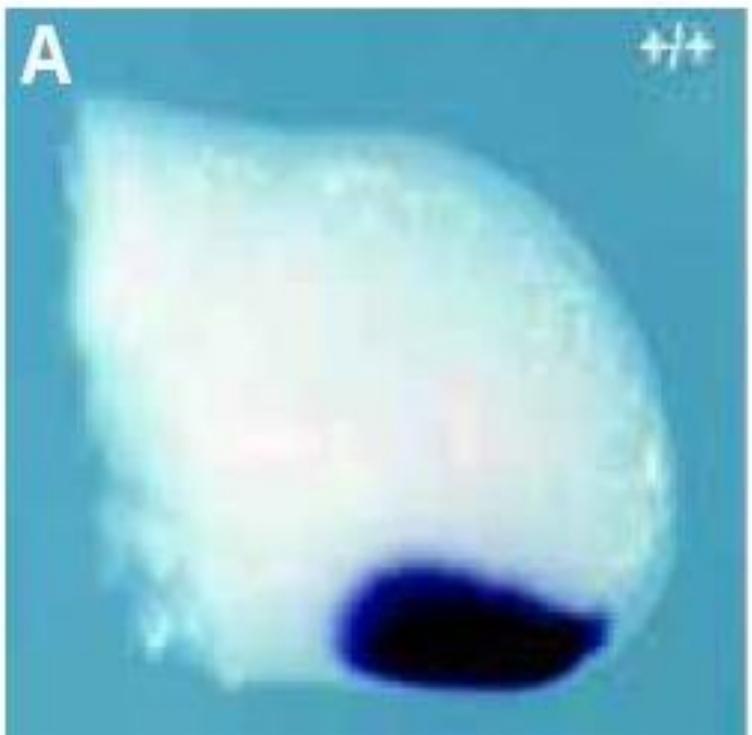


# Etude du domaine d'expression du gène *Shh* au cours du développement du membre

Avant



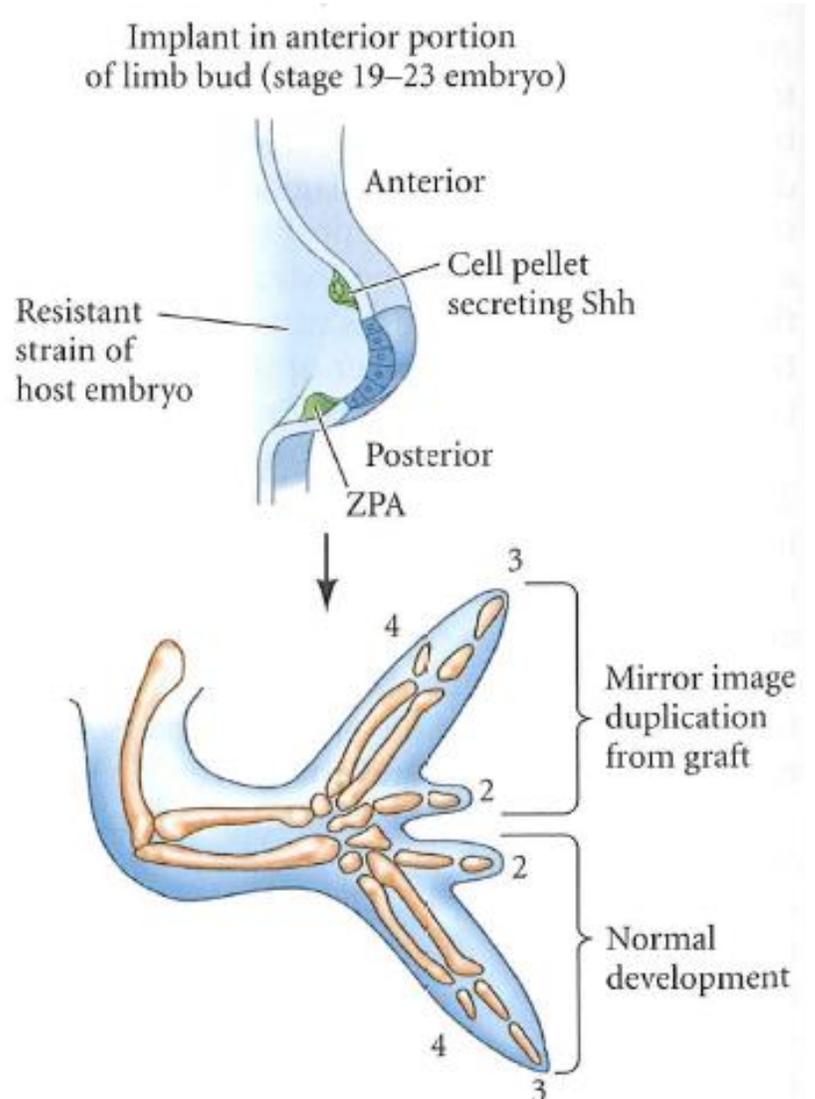
Arrière



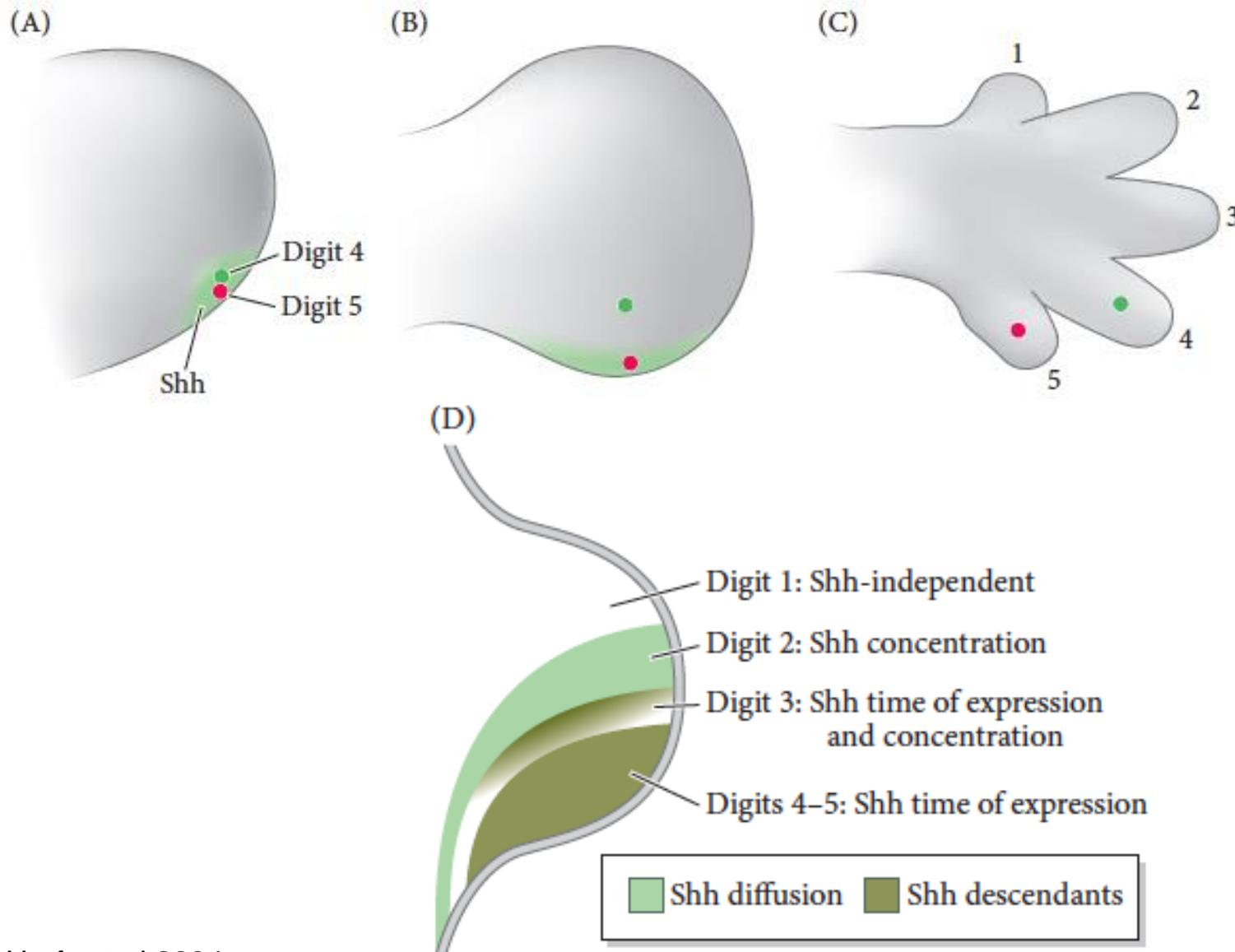
## Résultats d'hybridation in situ à 11,5 jours de gestation chez l'embryon de souris normale

Des taches violettes apparaissent à partir de 9,5 jours, et à 12 jours de gestation on n'en distingue plus.

# Expérience de greffe de cellules génétiquement modifiées exprimant *Shh* sur le bord antérieur du bourgeon de membre de poulet



# Shh et la formation des doigts chez la Souris



La concentration de Shh et le temps d'exposition déterminent les structures formées

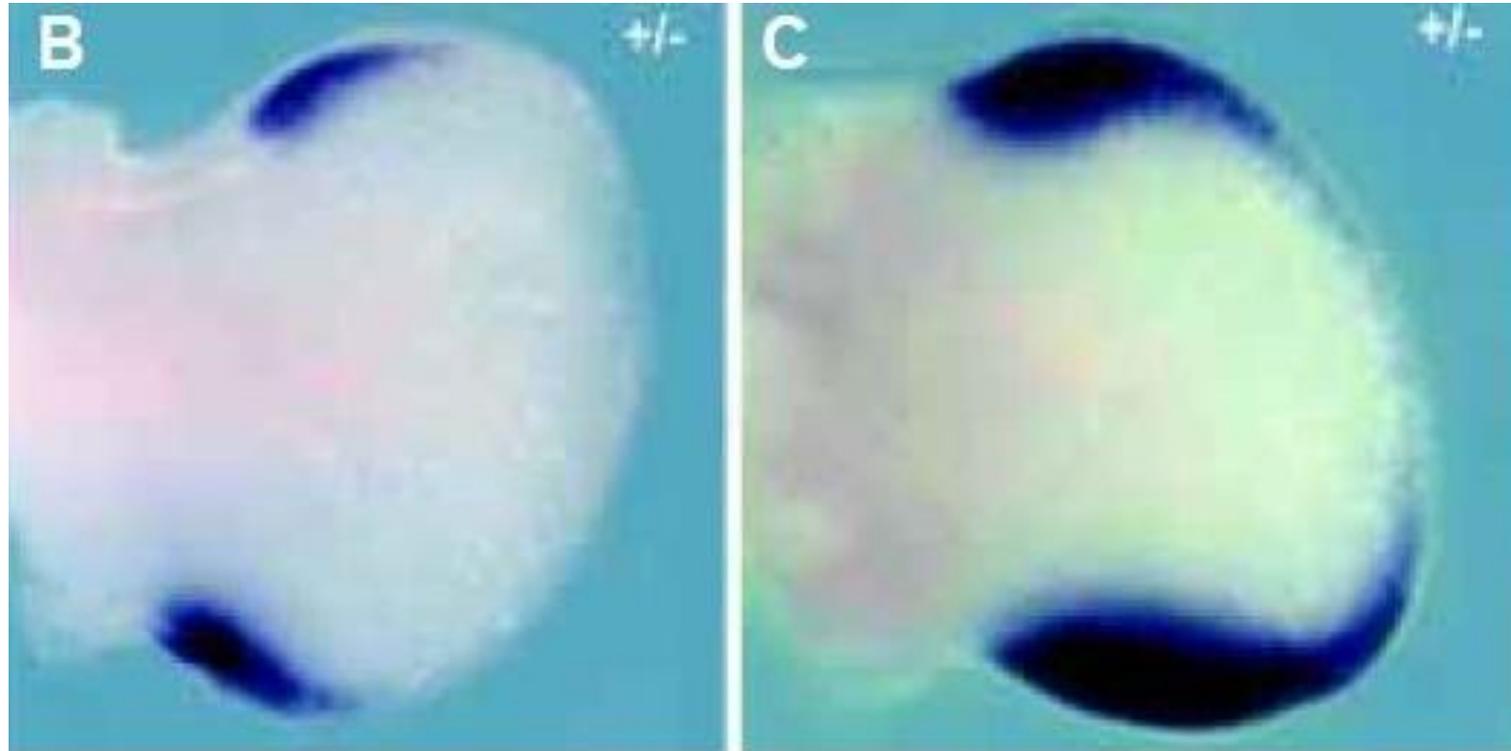
→ l'identité antéro-postérieure est fixée par un gradient spatial et temporel de la signalisation Shh

# Polydactylie préaxiale chez la souris



**Vue ventrale de membres postérieurs de souris hétérozygote Hx montrant une polydactylie préaxiale**

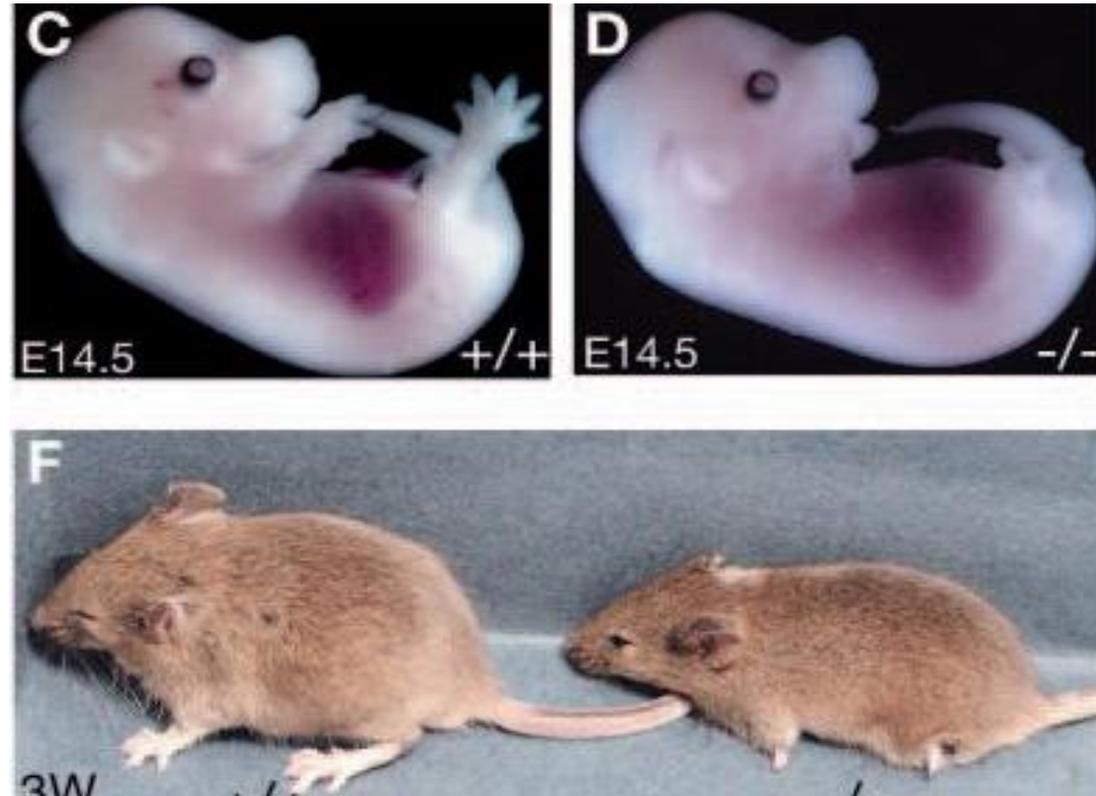
# Etude du domaine d'expression du gène *Shh* au cours du développement du membre chez l'embryon de Souris polydactyle



**Résultats à 11,5 jours de gestation.**

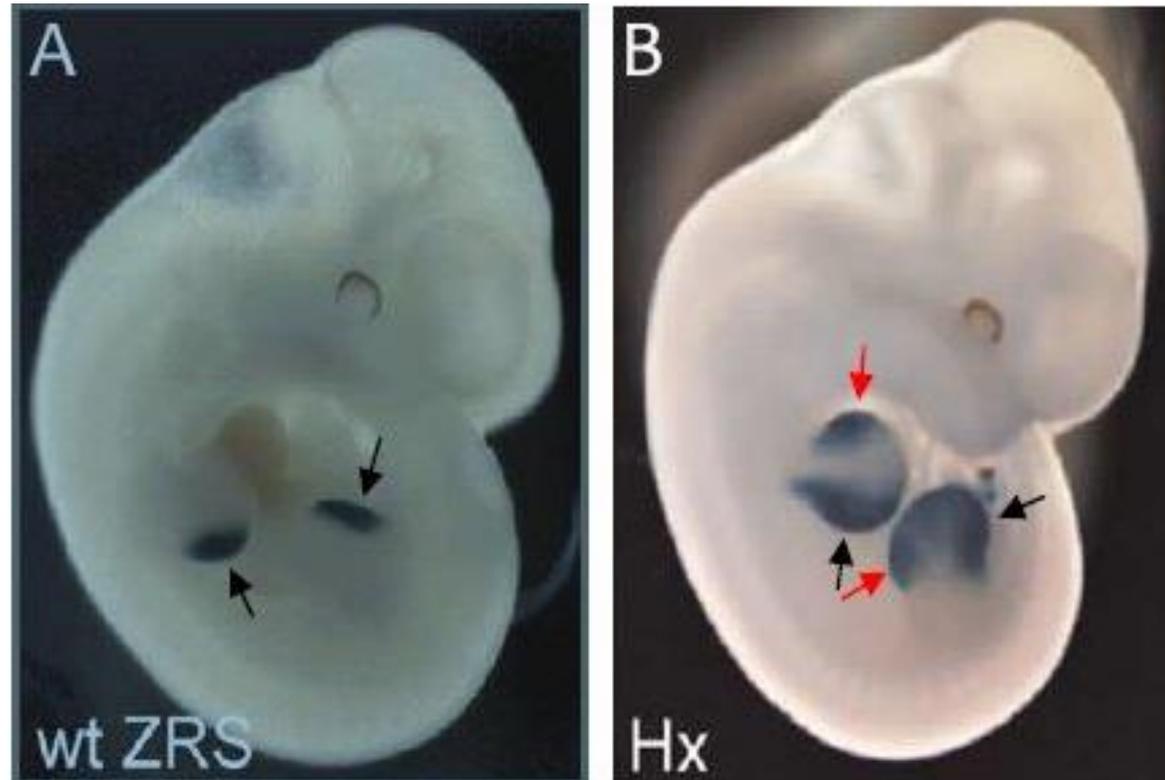
**B : membre antérieur ; C : membre postérieur**

# Expérience de délétion de la séquence ZRS



En C et D, développement des embryons normal (C) et de l'embryon chez lequel ZRS a été délété à 14,5 jours de gestation (D). En F, souriceaux correspondants âgés de 3 semaines.

# Expérience de transgénèse d'un gène rapporteur



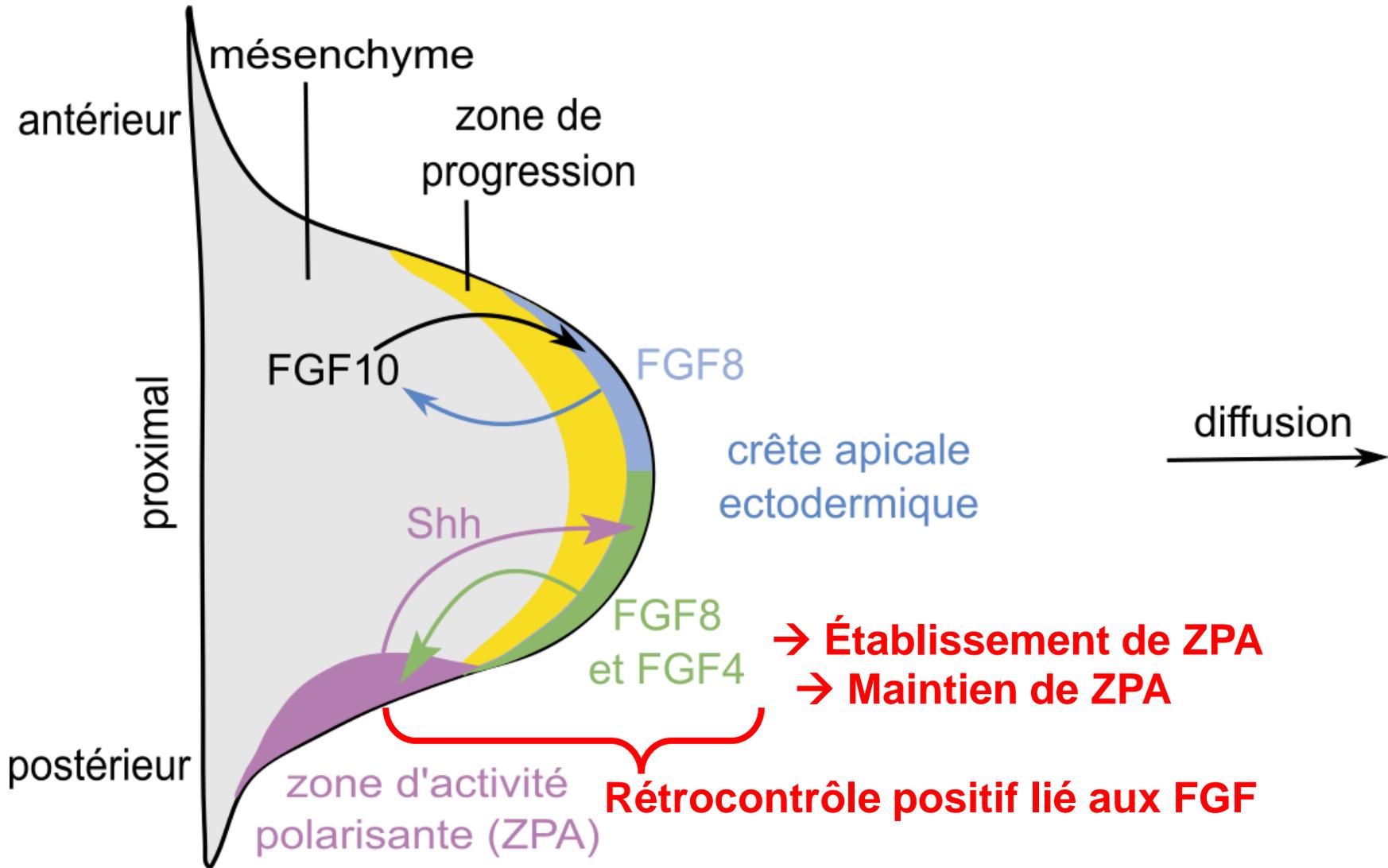
## Expression de LacZ dans un embryon transgénique de 11,5 jours.

A : sous contrôle de la séquence ZRS normale.

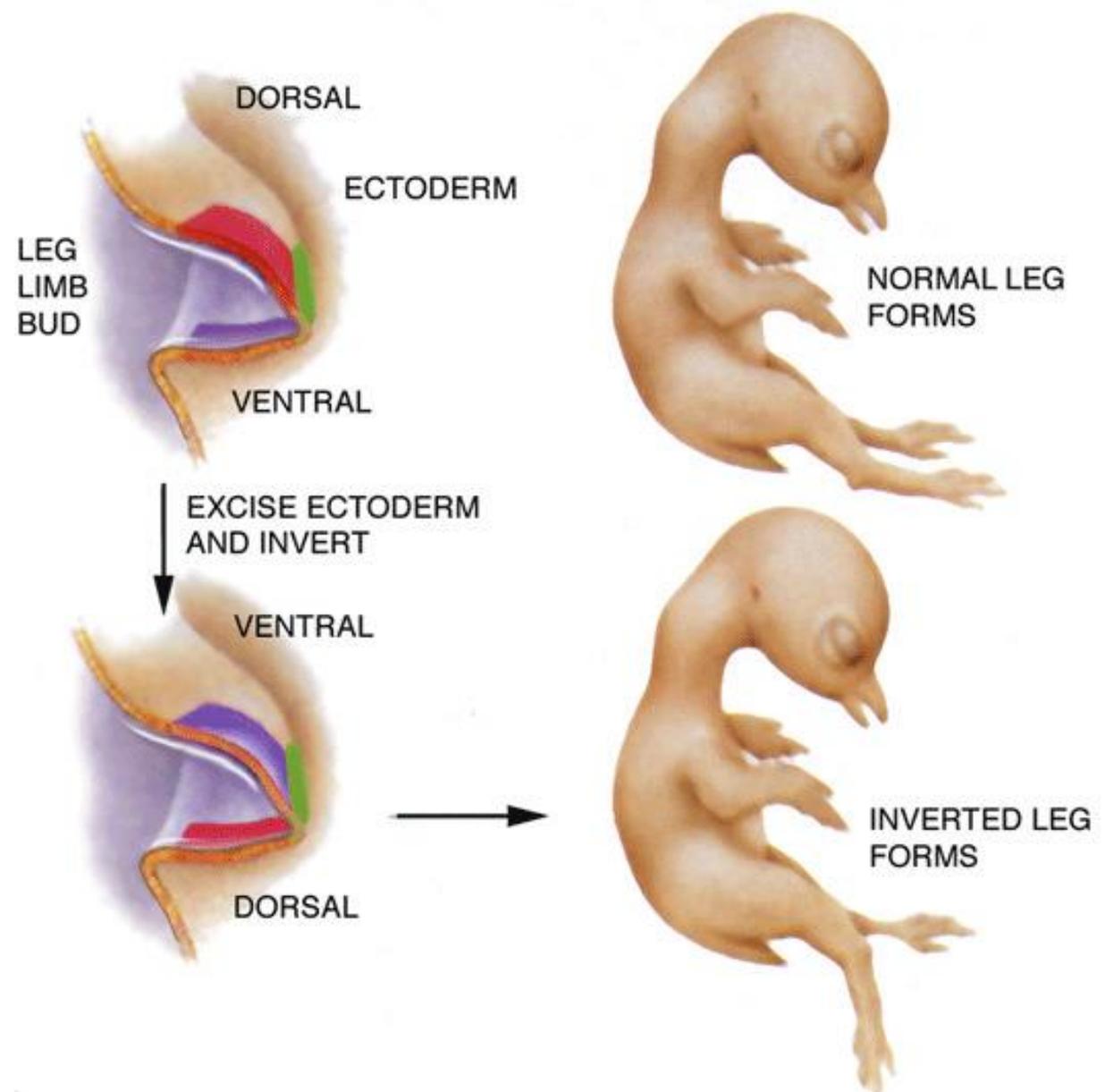
B : sous le contrôle de la séquence ZRS mutée.

Cette expression est observée sur un membre antérieur et un membre postérieur. Les flèches noires indiquent la région postérieure des bourgeons des membres. Les flèches rouges la région antérieure.

# Document 11. Rétroactions positives entre centres inducteurs ZPA et AER.



# Expérience d'excision et inversion de l'ectoderme dorsal et ventral sur un bourgeon de membre chez l'embryon de Poulet

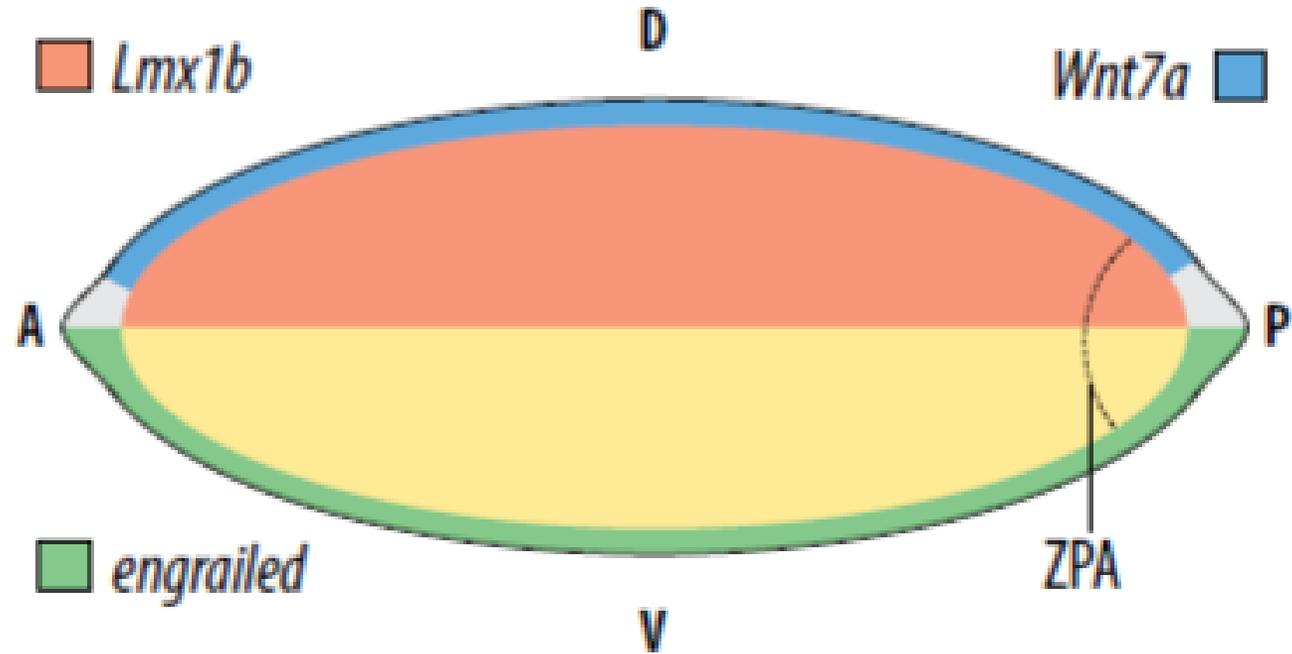


→ L'ectoderme contrôle l'organisation dorso-ventrale du bourgeon de membre

# Document 12. Ectoderme dorsal et polarité dorso-ventrale du bourgeon de membre.

Chez la souris, des mutants *Wnt*<sup>-/-</sup> produisent des membres dont l'autopode présente deux régions ventrales disposées en miroir : phénotype « double ventral ».

## Coupe transversale de l'extrémité d'un bourgeon de membre

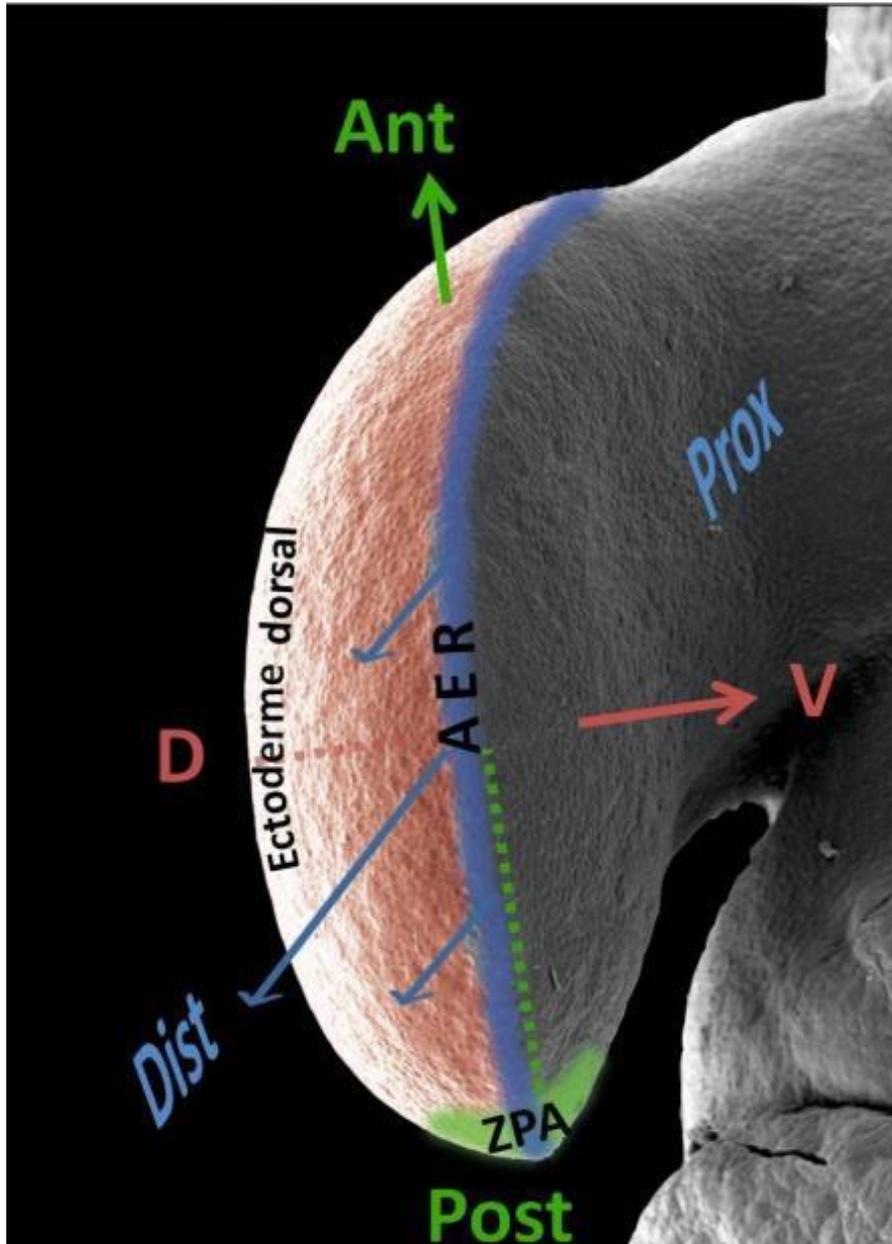


Le gène qui code la glycoprotéine sécrétée **Wnt-7a** est exprimé dans l'**ectoderme dorsal** et le gène *Engrailed 1* est exprimé dans l'ectoderme ventral.

L'**expression de *Lmx1b*** qui code un facteur de transcription, **est induite dans le compartiment dorsal du mésoderme par Wnt-7a.**

*Lmx1b* est impliquée dans la spécification des structures dorsales.

# La mise en place des axes de polarité du membre

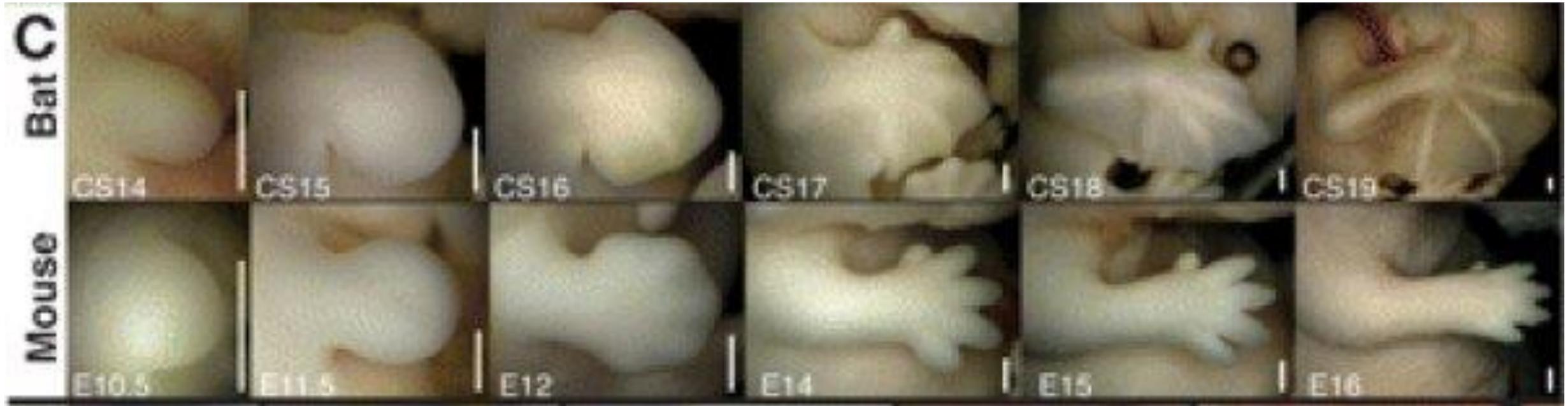


Des centres inducteurs à l'origine des axes de polarité du bourgeon de membre :

- L'**AER** : centre de signalisation de la croissance proximo-distale (**Prox/Dist**)  
**FGF 8 / FGF 10 – HoxA HoxD**
- La **ZPA** : centre de signalisation de la polarisation antéro-postérieure (**Ant/Post**)  
**Shh**
- L'**ectoderme dorsal** : centre de signalisation de la polarisation dorso-ventrale (**D/V**)

**Wnt**

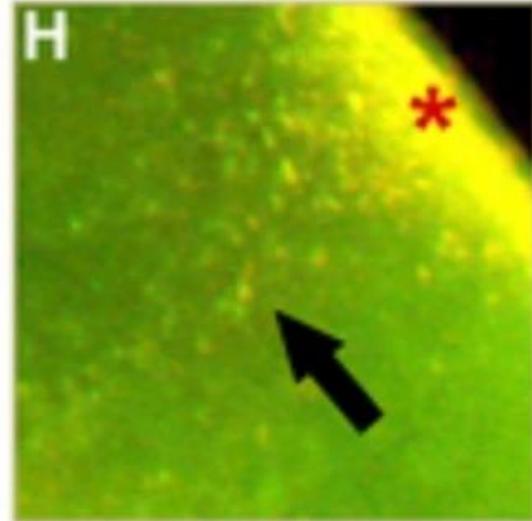
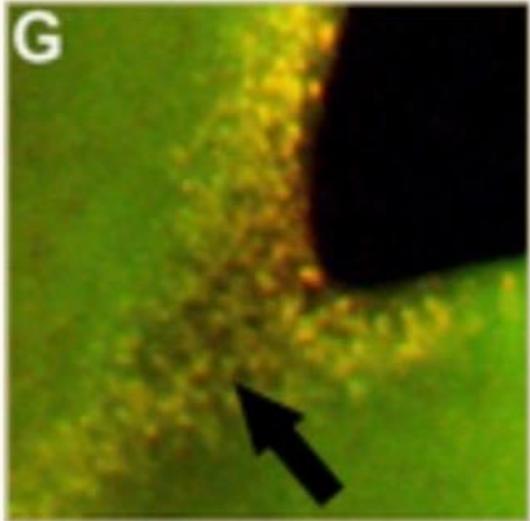
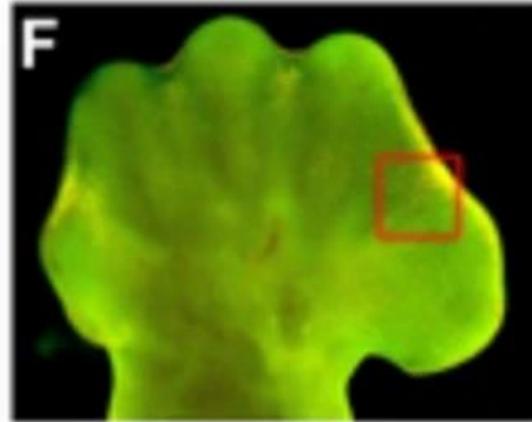
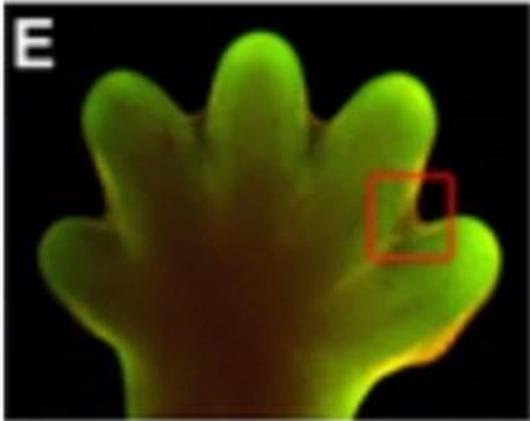
# Comparaison du développement embryonnaire des membres antérieurs de la Chauve-souris et de la souris



**Chez la Souris, le mésenchyme interdigital est éliminé au fur et à mesure que les doigts se différencient.**

**→ L'apoptose interdigitale est indispensable à la morphogénèse des doigts**

# Contrôle de l'apoptose et morphogenèse des doigts

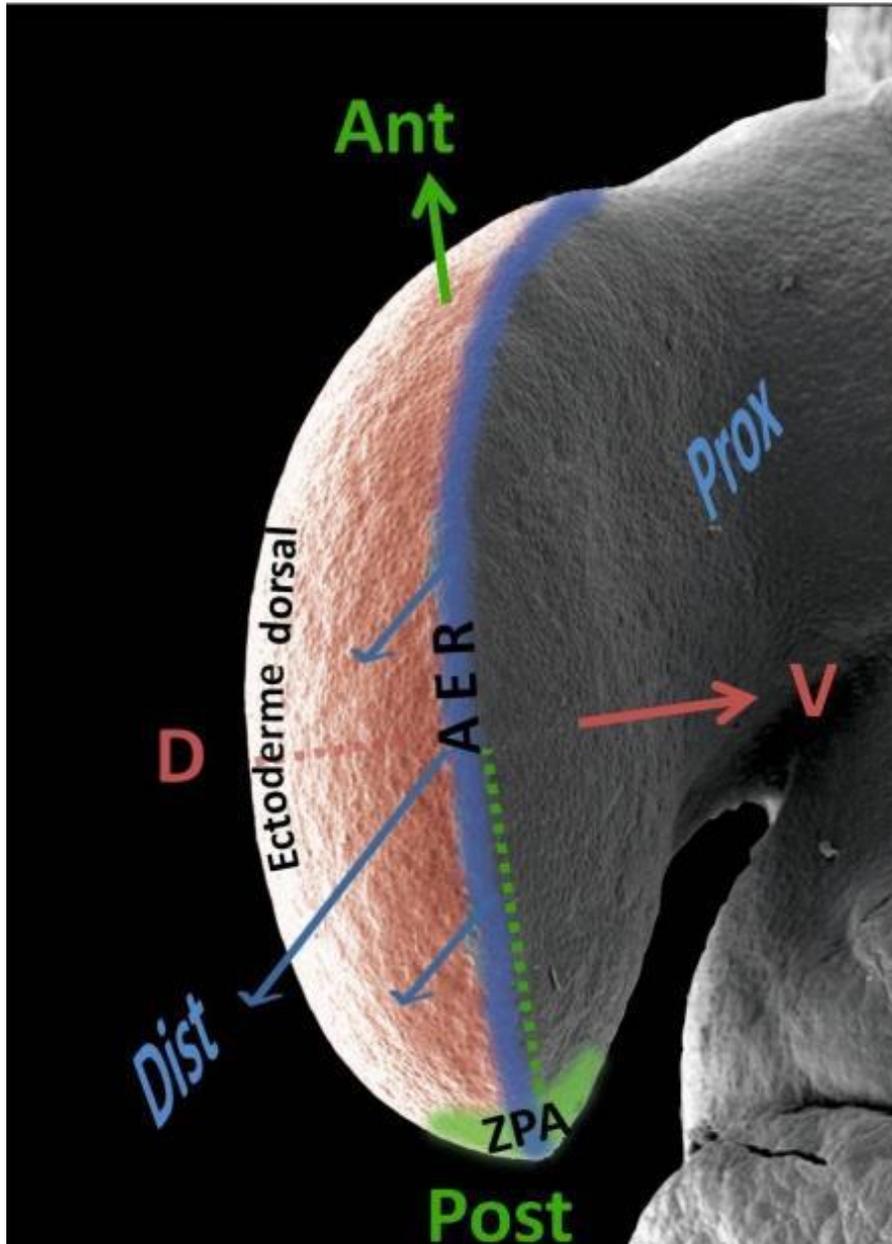


Coloration à l'acridine orange (points jaunes) d'extrémités de bourgeons de membre postérieur d'embryons de souris à E15.5 sauvages (E, G) ou avec une délétion conditionnelle des gènes codant BMP2 et BMP4 (F, H).

L'acridine orange est un colorant fluorescent qui s'intercale dans l'ADN. Ce colorant vital permet de détecter les cellules vivantes.

→ **L'apoptose est induite par les BMP**

# La mise en place des axes de polarité du membre



Des centres inducteurs à l'origine des axes de polarité du bourgeon de membre :

- L'**AER** : centre de signalisation de la croissance proximo-distale (**Prox/Dist**)  
**FGF 8 / FGF 10 – HoxA HoxD**
- La **ZPA** : centre de signalisation de la polarisation antéro-postérieure (**Ant/Post**)  
**Shh**
- L'**ectoderme dorsal** : centre de signalisation de la polarisation dorso-ventrale (**D/V**)  
**Wnt**