

Popular Democratic Republic of Algeria
Ministry of High Education and Scientific Research
Abbes Laghrour University- Khenchela-
Natural and life sciences Faculty
Molecular and Cellular Biology Department



N° de série :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

DE MASTER ACADEMIQUE

Domaine : **Sciences de la nature et de la vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Génétique**

Présenté par :

Nida BENLOUCIF

Rayen RAHAB

Thème

**Analyse de mécanisme génétique de
développement embryonnaire (cas de la
drosophile).**

Mémoire soutenu publiquement le 22/06/ 2025 Devant le jury composé de :

Présidente : **Katia BENDJEMANA**

Prof

Université de Khenchela,

Encadrante : **Fatima Zohra SEBIHI**

MCA

Université de Khenchela,

Examinatrice : **Faouzia DEROUICHE**

MCA

Université de Khenchela,

Année Universitaire

2024/2025

Remerciement

On tient tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude et nos louanges à Allah, Le tout-puissant, le miséricordieux, pour nous avoir accordé la santé, la patience et la force nécessaires pour mener à bien ce travail. Sans sa volonté et son soutien, rien n'aurait été possible.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères à Madame « **Sebihi Fatima Zohra** », notre encadrante, pour son accompagnement précieux, son encadrement rigoureux et bienveillant, ainsi que pour sa disponibilité constante et ses conseils avisés. Sa confiance et son soutien tout au long de ce mémoire ont été d'un grand réconfort et d'une aide inestimable. Elle a su, par sa pédagogie et sa générosité, nous guider avec patience et professionnalisme, et nous lui en sommes profondément reconnaissante.

Nous remercions également Madame « **BENDJEMANA Katia** » et Madame « **DEROUICHE Faouzia** », membres du jury, pour l'honneur qu'elles nous ont fait en acceptant d'évaluer ce mémoire. Nous leur sommes très reconnaissante pour le temps qu'elles y ont consacré, pour la pertinence de leurs observations, et pour la qualité de leurs remarques qui ne manqueront pas d'enrichir davantage ce travail. Leur regard critique et constructif représente pour nous une réelle valeur ajoutée.

Nous n'oublions pas de remercier l'ensemble du corps enseignant du département, qui a su, tout au long de notre parcours universitaire, nous transmettre savoir, rigueur et passion. Grâce à leurs efforts, leur dévouement et leur engagement, nous avons pu acquérir des connaissances solides et développer nos compétences personnelles et professionnelles.





Dédicace

Je loue Allah et Le remercie pour Sa grande grâce. C'est Lui qui m'a facilité ce chemin et Permis rêve devenu réalité.

C'est avec tout mon amour que je dédie ce diplôme à la source de ma force dans cette vie, à mes compagnons fidèles à chaque étape, à ceux qui ont veillé de longues nuits pour moi, qui ont tout sacrifié pour m'encourager à persévérer jusqu'à atteindre ce que je suis aujourd'hui à celui dont je porte le nom avec fierté, qui a ôté les obstacles de mon chemin, travaillé dur, m'a soutenue matériellement et moralement de toutes ses forces : mon cher père. À celle qui m'a nourrie d'amour, de tendresse, et dont les prières m'ont toujours accompagnée : ma chère mère.

Ma mère « Benloucif Houria », mon père « Benloucif Lekhmissi », si je suis arrivée à ce jour, c'est par la grâce d'Allah d'abord, puis grâce à vous. Aujourd'hui, je vous offre ce diplôme comme preuve d'amour, de loyauté et de reconnaissance pour un mérite inestimable et un dévouement inoubliable.

Sans oublier mon cher frère « Benloucif Sofi » , mon pilier après mes parents. Merci d'avoir été le premier à croire en moi, à partager ma première joie de réussite. Tu as été mon soutien silencieux et ma force dans les moments de faiblesse. Merci de n'avoir jamais failli et d'avoir été présent à chaque étape de ce parcours.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de mémoire, Madame Sebihi Fatima, pour son soutien, ses conseils précieux et son accompagnement tout au long de ce travail.

Mes sincères remerciements vont également à tous les enseignants qui m'ont aidée par leurs paroles, leurs conseils et leurs remarques, et qui ont grandement contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Qu'Allah vous récompense et vous accorde tout le succès.

Merci à ma chère amie et compagne de route « Rahab Rayen ». Nous avons été diplômées ensemble après des années d'efforts et de soutien. Ce succès est le nôtre, et j'espère que nous resterons aussi proches qu'avant.



Dédicace

À ma mère,

Source inépuisable de tendresse et de prières. À celle qui a tout supporté en silence, qui a enduré la vie dans toute sa dureté, uniquement pour me voir réussir. Ton sourire a été la paix de mon âme, ta patience, la lumière qui m'a guidée dans les moments de doute. Tu as été la chaleur dans mon cœur et la lumière sur mon chemin. Merci infiniment.

À mon père,

Le pilier solide de mon existence. Tu m'as appris que la véritable force se trouve dans la stabilité silencieuse, plus que dans les mots. Merci pour ta présence constante, ton soutien sincère, et la force tranquille que tu m'as transmise.

À ma sœur unique,

Ma première amie, mon soutien, mon refuge. Ton amour a été un pilier, ta présence, une source de paix. Tu es plus qu'une sœur : tu es mon équilibre et ma force douce dans cette vie.

À Nida,

Amie précieuse, complice de chaque étape, partenaire dans les défis. Ensemble, nous avons partagé les rêves, les inquiétudes, et l'espoir. Merci pour ta fidélité, ton cœur immense, et ta force constante à mes côtés.

À ma chère amie Oumaima,

Merci d'avoir cru en moi quand moi-même je doutais. Merci de ne jamais avoir lâché ma main, malgré les obstacles. Tu as été cette voix d'espoir, cette source inépuisable de soutien. Ton amitié est l'un des plus beaux cadeaux que la vie m'ait offerts. Que Dieu te protège toujours.

À moi-même, A celle dont personne ne connaît vraiment les luttes silencieuses, les peurs surmontées, la fatigue, les chutes et les redressements. À celle qui a continué malgré tout. Aujourd'hui, je te rends hommage. Tu as tenu bon. Et tu peux être fière de toi.

Et enfin...Je remercie du fond du cœur tous ceux qui ont été à mes côtés et ont laissé une belle empreinte dans mon parcours — grâce à vous, ce succès a un vrai sens.

Table des matières

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1. LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE	2
1.1 PREFORMATIONNISME ET THEORIE EPIGENETIQUE	3
1.2 INDUCTION EMBRYONNAIRE.....	4
1.2.1 <i>Expériences de SPEMANN</i>	4
1.2.2 <i>Induction, compétence, spécification, détermination</i>	4
1.2.3 <i>L'induction primaire et l'organisateur de spemann</i>	5
1.3 LA GAMETOGENESE	5
1.3.1 <i>La spermatogenèse</i>	5
1.3.2 <i>L'ovogenèse</i>	6
1.3.3 <i>Foluculogenèse</i>	7
1.4 LA FECONDATION.....	7
1.5 LA SEGMENTATION.....	8
1.6 LA GASTRULATION	12
1.6.1 <i>Gastrulation par invagination (embolie)</i>	12
1.6.2 <i>Gastrulation par épibolie (recouvrement)</i>	13
1.6.3 <i>Gastrulation par délamination</i>	13
1.6.4 <i>Gastrulation par prolifération polaire</i>	13
1.6.5 <i>Gastrulation par immigration</i>	14
1.7 NEURULATION	14
1.8 L'ORGANOGENESE.....	16
CHAPITRE 2. LES GENES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE	17
2.1 LA DECOUVERTE DES GENES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE	18
2.2 LES GENES DE DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE	22
2.3 GENES DU DEVELOPPEMENT CHEZ LA DROSOPHILE	22
2.3.1 <i>Les Gens A Effet Maternel</i>	22
2.3.1.1 Le gène bicoid	23
2.3.1.2 Nanos	23
2.3.2 <i>Les gènes de segmentation</i>	24
2.3.2.1 Gènes GAP.....	24
2.3.2.1.1 Différents types de gènes gap	24
2.3.2.1.2 Expression de hunchback.....	26
2.3.2.1.3 Expression de Krüppel.....	26
2.3.2.1.4 Expression de Knirps et Giant	27
2.3.2.1.5 Expression de tailless et huckebeinled.....	28
2.3.2.2 Gènes pair-rule	29
2.3.2.2.1 Différents types de gènes pair-rule	29
2.3.2.2.2 Expression des gènes pair-rule primaires	29

2.3.2.3	Régulation du gène even-skipped (eve).....	30
2.3.2.3.1	Expression des gènes pair-rule secondaires.....	30
2.3.2.4	Gènes de polarité segmentaire.....	31
2.3.2.4.1	Différents types de gènes de polarité segmentaire	31
2.3.3	<i>Les gènes du complexe Antennapedia (ANT-C)</i>	34
2.3.3.1	Labial (lab) :	34
2.3.3.2	Proboscipedia (pb).....	34
2.3.3.3	Deformed (Dfd)	34
2.3.3.4	Sex combs reduced (Scr)	34
2.3.3.5	Antennapedia (Antp).....	35
2.3.4	<i>Le complexe bithorax (BX-C)</i>	35
2.3.4.1	Le Gène Ubx.....	35
2.3.4.2	Le Gène Abd-A	35
2.3.4.3	Le gène Abd-B.....	35
2.3.5	<i>Les gènes de détermination (ou gènes effecteurs)</i>	36
2.3.5.1	Ey (eyeless)	36
2.3.5.2	Vg (Vestigial).....	36
2.3.5.3	Le gène Distal-less (Dll).....	36
2.4	CONCLUSION	38
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE		39

Table des figures

Chapitre 1

FIGURE 1-1: LES 5 ETAPES DU DEVELOPPEMENT D'UN EMBRYON (SEDDIKI-BOUGRASSA, D. & D. MESSALA, 2020)	8
FIGURE 1-2: IDEOGRAMME DES DEUX CHROMOSOMES HUMAIN ET DE LA SOURIS (BISWAS, SOUMYA ET AL., 2022)	9
FIGURE 1-3: LES DIFFERENTS TYPES D'ŒUFS (ZOUAGHI, Y., 2020)	10
FIGURE 1-4: EXEMPLES DE SEGMENTATIONS TOTAL (ZOUAGHI, Y., 2020)	12
FIGURE 1-5: GASTRULATION PAR EMBOLIE ET EPIBOLIE (ZOUAGHI, Y., 2019)	13
FIGURE 1-6: GASTRULATION PAR DELAMINATION (ZOUAGHI, Y., 2019)	13
FIGURE 1-7: GASTRULATION PAR IMMIGRATION ET PAR PROLIFERATION POLAIRE (ZOUAGHI, Y., 2019)	13

Chapitre 2

FIGURE 2-1 : PHENOTYPE DU MUTANT PERTE-DE-FONCTION ULTRABITHORAX AVEC 2 PAIRES D'AILES AU LIEU D'UNE SEULE (PLA, P., 2024A)	19
FIGURE 2-2 : LA MUTATION ANTENNAPEDIA LES ANTENNES SONT REMPLACEES PAR DES PATTES (PELLERIN, M. J., 2000)	20
FIGURE 2-3: LA PARTIE ANTERIEURE DU BALANCIER EST REMPLACEE PAR UNE SECONDE AILE (PELLERIN, M. J., 2000)	20
FIGURE 2-4: L'EXPRESSION ECTOPIQUE DU GENE HOMEOTIQUE EYELESS CAUSE LA FORMATION DE STRUCTURES D'OEIL SUR LA PATTE DE DROSOPHILA (CZERNY, T. ET AL., 1999)	21
FIGURE 2-5: FONCTION DES SYSTEMES ANTERIEUR ET POSTERIEUR (VOET, D. & J. G. VOET, 2011)	23
FIGURE 2-6: LES DIFFERENTS TYPES DE GENE GAP (BERTET, CLAIRE & THOMAS LECUIT, 2009)	25
FIGURE 2-7: MODELE DE L'EXPRESSION EN ALTERNANCE D'EVEN-SKIPPED ET FUSHITARAZU DANS L'ŒUF DE DROSOPHILA MELANOGASTER (LAWRENCE, PETER A. & PAUL JOHNSTON, 1989)	29
FIGURE 2-8: EXPRESSION PROGRESSIVE DU GÈNE EVEN SKIPPED(GILBERT, S. F., 2014)	30
FIGURE 2-9: EXPRESSION DES GENES PAIR-RULE : LA PROTEINE FTZ EST EXPRIMEE EN SEPT BANDES A TRAVERS L'EMBRYON (BASTIANI, M., 2022)	31
FIGURE 2-10: ORGANISATION DES GENES HOX SUR LE CHROMOSOME 3 DE DROSOPHILA MELANOGASTER ET LES SEGMENTS CORPORELS QU'ILS REGULENT (PANG, DACHLING & DOMINIC N. P. THOMPSON, 2014)	33

**FIGURE 2-11: ORGANISATION SCHEMATIQUE D'UN GENE HOMEOTIQUE AVEC LE DOMAINE
CARACTERISTIQUE DE CETTE FAMILLE GENIQUE (LEPESANT, J. A., 1990)..... 33**

List d'abréviation

Abréviation	Signification
abdA	Gène abdominal a
abdB	Gène abdominal b
Antp	Antennapedia
Bcd	Bicoid
btd	Buttonhead
bx	Bithorax
bxd	Bithoracoïde
Dfd	Deformed
Dll	Gène le distal-less
ems	Empty spiracle
eve	Even skipped
eyeless	EY
ftz	Fushi tarazu
Grk	L'action de Gurken
gt	Gène le giant
hb	Gène le hunchback
hkb	Gène le huckebein
Hox	Gènes homéotiques
kni	Gène les knirps
kr	Krüppel
lab	Gène les gènes labial
lncRNA	ARN long non codant

Nbs	Neuroblastes
Nos	Nanos
odd	Odd-skipped
otd	Gène les gènes orthodenticle
pb	Proboscipedia
pbx	Postbithorax
Scr	Sex combs reduced
Sgg	Protéine Shaggy
T2	Deuxième segment thoracique
T3	Le troisième segment thoracique
tll	Gène le tailless
ubx	La mutation ultrabithorax
Ubx	Ultrabithorax
Vg	Vestigial
Wls	Wntless

Abstract: Analysis of the genetic mechanism of embryonic development

This work studies embryonic development in metazoans and provides examples from the fruit fly (*Drosophila*), which is widely used in scientific research. It presents the various stages of embryo formation, from fertilization to body organization. Thanks to this model organism, researchers have been able to uncover the fundamental genetic mechanisms that control the formation of the future organism. Four main types of genes are involved in this process. Maternal effect genes, expressed by the mother before fertilization, establish the embryo's main axes. Then, segmentation genes take over to divide the embryo into regular segments (gap genes, pair-rule genes, and segment polarity genes). Next, homeotic genes come into play: they assign a specific identity to each segment (e.g., head, thorax, abdomen). Finally, determination genes act at the cellular level to fix the fate of cells and guide their specialization. The study of *Drosophila* has helped us better understand how a complex organism is built from a single cell. This work highlights the importance of developmental genes in this insect for developmental biology.

Keywords: Embryonic development, fruit fly, genetic mechanisms, genes, segmentation.

Résumé

Ce travail étudie le développement embryonnaire chez les métazoaires, et donne des exemples de la *Drosophile* qui est largement utilisé dans la recherche scientifique. Il présente les différentes étapes de la formation de l'embryon, depuis la fécondation jusqu'à l'organisation du corps. Grâce à cet organisme modèle, les chercheurs ont pu découvrir les mécanismes génétiques fondamentaux qui contrôlent la mise en place du futur organisme. Il y a quatre grands types de gènes qui interviennent dans ce processus. Les gènes à effet maternel, exprimés par la mère avant la fécondation, établissent les axes principaux de l'embryon. Ensuite, les gènes de segmentation prennent le relais pour diviser l'embryon en segments réguliers (gènes gap, pair-rule, et de polarité segmentaire). Puis, les gènes homéotiques entrent en jeu : ils attribuent à chaque segment une identité précise (par exemple : tête, thorax, abdomen). Enfin, les gènes de détermination agissent au niveau cellulaire pour fixer le destin des cellules et orienter leur spécialisation. L'étude de *Drosophila* a permis de mieux comprendre comment un organisme complexe se construit à partir d'une seule cellule. Ce travail met en lumière l'importance des gènes du développement cet insecte dans la biologie du développement.

Mots-clés : Développement embryonnaire, *Drosophile*, mécanismes génétiques, gènes, segmentation.

ملخص: تحليل الآلية الجينية للتطور الجنيني

يتناول هذا العمل التطور الجنيني لدى الكائنات عديدة الخلايا (الميتازوا)، مع تقديم أمثلة من ذبابة الفاكهة (*Drosophila*) التي تُستخدم على نطاق واسع في البحث العلمي. يعرض المراحل المختلفة لتكوين الجنين، من الإخصاب إلى تنظيم الجسم. وبفضل هذا الكائن النموذجي، تمكن الباحثون من اكتشاف الآليات الجينية الأساسية التي تتحكم في تشكيل الكائن الحي المستقبلي. هناك أربعة أنواع رئيسية من الجينات تشارك في هذه العملية. تعمل جينات التأثير الأمومي، التي تُعبّر عنها من قبل الأم قبل الإخصاب، على تحديد المحاور الرئيسية للجنين. بعد ذلك، تتولى جينات التجزئة تقسيم الجنين إلى قطع منتظمة (جينات الفجوة، جينات القاعدة الزوجية، وجينات استقطاب القطع). ثم تأتي الجينات الهوميتيكية، التي تعطي لكل قطعة هوية محددة (مثل: الرأس، الصدر، البطن). وأخيراً، تعمل جينات التحديد على المستوى الخلوي لتثبيت مصير الخلايا وتوجيه تخصصها. لقد ساعدت دراسة في فهم كيفية بناء كائن حي معقد انطلاقاً من خلية واحدة. يسلط هذا العمل الضوء على أهمية الجينات التنموية في هذا الحشرة بالنسبة لعلم الأحياء التطوري.

الكلمات المفتاحية: التطور الجنيني، ذبابة الفاكهة، الآليات الجينية، الجينات، التجزئة.

Introduction

L'analyse génétique des mécanismes du développement embryonnaire constitue un pilier fondamental de la biologie du développement moderne. Ce champ de recherche vise à comprendre comment l'information génétique contrôle la transformation d'un zygote unicellulaire en un organisme multicellulaire complexe et organisé.

Historiquement, les bases de l'embryologie ont été posées au XIXe siècle par des pionniers qui ont décrit les feuillettes embryonnaires, et ont introduit les premières idées de développement déterminé (**Gilbert, 2020**). Des modèles comme *Drosophila melanogaster* ont permis d'identifier des gènes de segmentation, des gènes homéotiques (Hox), et des facteurs de transcription régulant l'identité cellulaire. Aujourd'hui, l'étude des étapes clés du développement embryonnaire : la gamétogenèse, la fécondation, la segmentation, la gastrulation, la neurulation et l'organogenèse, repose sur l'analyse de l'expression génique spatio-temporelle, la signalisation intercellulaire, et les interactions gène-environnement.

Alors, les gènes de développement embryonnaire sont des gènes essentiels qui contrôlent la mise en place du corps de l'organisme dès les premières étapes de l'embryogenèse. Ils assurent l'organisation spatiale des cellules, la segmentation du corps et la spécialisation cellulaire. Il existe quatre grandes familles de ces gènes : les gènes à effet maternel, les gènes de segmentation, les gènes homéotiques et les gènes de détermination. Chacune de ces familles joue un rôle spécifique dans le déroulement du développement embryonnaire.

A travers ces notions, nous nous référons à la problématique de notre recherche, qui est : l'étude du développement embryonnaire qui englobe la description morphologique des transformations conduisant l'œuf fécondé à un organisme pluricellulaire, et l'étude des mécanismes impliqués dans la construction de cet organisme complexe.

Notre manuscrite présente une recherche théorique approfondie sur l'embryologie générale et les gènes qui régulent le développement du zygote jusqu'à l'adulte. Il est subdivisé en deux chapitres qui sont :

1. Les étapes du développement embryonnaire.
2. Les gènes impliqués dans le développement embryonnaire de la drosophile.



Chapitre 1 Les Etapes du

developpement embryonnaire



1.1 Préformationnisme et théorie épigénétique

Deux conceptions majeures du développement embryonnaire se sont historiquement opposées :

- 1) Le préformationnisme, apparu au XVII^e siècle, considère que l'organisme est déjà formé dans l'œuf ou le spermatozoïde sous forme d'un homoncule, et ne fait que croître.
- 2) La théorie épigénétique, remontant à Aristote, soutient que le développement résulte d'interactions progressives entre les différentes parties de l'embryon.

Au XIX^e siècle, **August Weissmann** introduit la théorie du plasma germinatif, distinguant cellules germinales (responsables de la reproduction) et cellules somatiques (formant le corps). Il propose le développement mosaïque, selon lequel la destinée des cellules est déterminée de manière irréversible par des déterminants régionaux dans l'œuf (**Conklin, E. G., 1905**).]

Des expériences viennent tester ces théories :

- ✓ **Roux**, en détruisant une cellule sur deux dans un embryon d'amphibien, obtient un demi-embryon, soutenant la théorie mosaïque.
- ✓ **Driesch**, en séparant deux cellules d'un embryon d'oursin, observe que chacune peut former un embryon complet, démontrant la capacité de régulation de l'embryon et soutenant la théorie épigénétique (**Aristote, Louis P., 1961**)

L'expérience historique menée par Wilhelm Roux est aujourd'hui largement remise en question, en raison de la présence d'artéfacts expérimentaux ayant faussé ses conclusions. Cette remise en cause a contribué à l'émergence et à la consolidation de la théorie épigénétique comme cadre dominant dans l'étude du développement embryonnaire. Contrairement à la conception mosaïque défendue par Roux, la théorie épigénétique met l'accent sur la plasticité cellulaire et l'influence des interactions entre cellules et avec leur environnement.

Cependant, la vision mosaïque n'a pas entièrement disparu du paysage scientifique. Elle demeure pertinente dans le cas d'organismes à développement fortement déterminé, tels que le nématode *Caenorhabditis elegans* ou les ascidies. Chez ces espèces, le destin des cellules est précocement fixé par la présence de déterminants maternels spécifiques, localisés dans des régions précises de l'œuf. Ces facteurs cytoplasmiques jouent un rôle essentiel dans l'orientation du devenir cellulaire. Ainsi, les cellules concernées ne peuvent être ni remplacées par d'autres ni reprogrammées si elles sont déplacées ou détruites, ce qui

témoigne d'un programme développemental rigide, caractéristique d'un développement de type mosaïque.

(**PourquiÉ, Olivier, 2003**).

1.2 Induction embryonnaire

1.2.1 Expériences de SPEMANN

Les travaux pionniers de Hans **SPEMANN** sur les embryons d'amphibiens ont joué un rôle déterminant dans la formulation du concept d'induction embryonnaire, un des principes fondamentaux de la biologie du développement. En menant des manipulations précises, notamment par l'ablation de la vésicule optique à un stade précoce, Spemann a constaté non seulement l'absence des structures nerveuses formant l'œil, mais également celle du cristallin. Ce résultat est d'autant plus significatif que l'ectoderme superficiel, destiné à former le cristallin, n'avait pas été endommagé directement par l'intervention.

Cette observation suggère que la seule présence de l'ectoderme ne suffit pas au développement du cristallin : il est nécessaire qu'un signal inducteur, émis par la vésicule optique, vienne influencer ce territoire. En d'autres termes, un territoire embryonnaire donné peut orienter ou déterminer le devenir d'un autre territoire voisin, par des signaux moléculaires ou des interactions cellulaires spécifiques. Ce phénomène, appelé **induction embryonnaire**, met en lumière le rôle essentiel des communications intercellulaires dans la mise en place des structures de l'organisme au cours du développement embryonnaire (**PourquiÉ, Olivier, 2003**).

1.2.2 Induction, compétence, spécification, détermination

L'induction est un processus clé du développement embryonnaire, étroitement lié à la notion de compétence, qui désigne la capacité temporaire d'un territoire embryonnaire à répondre aux signaux inducteurs. Après cette période, le territoire ne peut plus être influencé. Deux concepts en découlent : la spécification et la détermination. Un territoire est spécifié lorsqu'il suit une voie de différenciation en l'absence de signaux inducteurs, mais peut encore changer sous leur influence. En revanche, il est déterminé lorsque son destin devient irréversible, peu importe les signaux. Par exemple, la calotte animale de l'embryon de xénope, cultivée in vitro, se différencie en ectoderme cilié, montrant sa spécification, mais non sa détermination, puisqu'elle peut encore produire du tissu neural ou mésodermique sous induction (**Conklin, E. G., 1905; PourquiÉ, Olivier, 2003**).

1.2.3 L'induction primaire et l'organisateur de Spemann

Le concept d'induction primaire a été mis en lumière grâce aux expériences novatrices de Hans Spemann sur des embryons de triton. En réalisant des greffes précises de tissus embryonnaires, Spemann a démontré le rôle déterminant de la lèvre dorsale du blastopore dans l'organisation du développement. Lorsqu'il transplanta cette structure dans la région ventrale d'un embryon hôte au stade de la blastula, il observa un phénomène remarquable : la formation d'un second axe embryonnaire complet, comprenant notamment une corde dorsale, un tube neural, et des structures mésodermiques et ectodermiques bien organisées.

Pour vérifier l'origine des tissus impliqués, Spemann eut recours à une astuce expérimentale élégante : l'utilisation d'embryons de triton aux pigments différents (pigmentés et non pigmentés). Ces expériences révélèrent que le second embryon ainsi induit était principalement constitué de cellules issues de l'hôte, et non du greffon. Ce résultat majeur prouva que la lèvre dorsale du blastopore n'agissait pas en fournissant directement les cellules du nouvel embryon, mais en émettant des signaux inducteurs capables de reprogrammer le destin des cellules environnantes.

Cette région, désormais connue sous le nom d'organisateur de SPEMANN, possède ainsi la capacité extraordinaire de coordonner l'ensemble des processus morphogénétiques nécessaires à la mise en place d'un embryon structuré. Ces découvertes ont non seulement marqué un tournant dans la compréhension des mécanismes du développement embryonnaire, mais ont également ouvert la voie à la biologie moléculaire du développement moderne. Elles valurent à Spemann le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1935, en reconnaissance de l'importance scientifique et conceptuelle de ses travaux (**Aristote, Louis P., 1961; PourquoiÉ, Olivier, 2003**).

1.3 La gametogénèse

La gametogénèse est un processus biologique essentiel qui se déroule dans les glandes génitales : les testicules chez le mâle et les ovaires chez la femelle (**Hecini, A., 2024**). Elle permet la formation des gamètes à partir de cellules diploïdes, donnant ainsi naissance à des cellules haploïdes. Chez les mammifères, ce processus porte des noms spécifiques selon le sexe : on parle de spermatogénèse chez l'homme et d'ovogénèse chez la femme (**Semmane, O., 2020a**).

1.3.1 La spermatogénèse

La spermatogénèse, processus par lequel se forment les spermatozoïdes, se déroule dans les **tubules séminifères** situés au sein des testicules. Elle débute à la **puberté**, sous l'effet de

la mise en place de régulations hormonales complexes impliquant l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire. Ce déclenchement est initié par l'**hypothalamus**, qui libère de manière pulsatile la **GnRH** (gonadolibérine), une hormone agissant sur l'**hypophyse antérieure** (ou adénohypophyse).

En réponse à cette stimulation, l'hypophyse sécrète deux hormones clés : la **FSH** (hormone folliculo-stimulante) et la **LH** (hormone lutéinisante). La FSH agit principalement sur les cellules de Sertoli, localisées dans les tubules séminifères, en soutenant la maturation des cellules germinales en spermatozoïdes. La LH, quant à elle, stimule les cellules de Leydig, situées dans le tissu interstitiel testiculaire, qui produisent la testostérone. Cette hormone stéroïdienne est essentielle à la progression de la spermatogenèse, ainsi qu'au développement des caractères sexuels secondaires masculins.

Ainsi, la formation des spermatozoïdes résulte d'un dialogue hormonal étroit entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les testicules, assurant un contrôle précis de la fonction reproductrice masculine à partir de la puberté (**Semmame, O., 2020b; Toukam, M., 2007**).

La spermatogenèse se déroule comporte 3 étapes :

1-La phase de multiplication : Consiste en des mitoses successives des spermatogonies ($2n$) afin de former des spermatocytes primaires ($2n$),

2-La phase de maturation : Correspond à la méiose transformant un spermatocytes I ($2n$) en quatre spermatides haploïdes (n).

3- La phase de différenciation: Transforme les spermatides en spermatozoïdes matures sans division (**Semmame, O., 2020a**).

1.3.2 L'ovogenèse

Elle se déroule dans les ovaires et permet la formation des ovocytes, à partir des cellules souches de la lignée germinale ou ovogonies. L'ovogenèse déroule en trois étapes :

1. **La Phase de multiplication** : les ovogonies ($2n$) se divisent par mitose durant la vie fœtale pour former des ovocytes ($2n$).

2. **La phase d'accroissement** : Les ovocytes primaires ($2n$) augmentent de volume et s'entourent de cellules folliculaires pour former des follicules primordiaux

3. **La phase de maturation** : A partir la puberté chaque mois un ovocyte I ($2n$) achève la première division méiotique pour donner un ovocytes II (n) et globule polaire (**Hennebicq, S., 2011; Semmame, O., 2020b**).

1.3.3 Folliculogénèse

C'est un processus cyclique au cours duquel le follicule ovarien, à partir de l'état primordial, se développe progressivement. Dans la majorité des cas (99,9 %), il dégénère par apoptose, tandis qu'un très petit nombre (<0,1 %) atteint le stade de l'ovulation. Le follicule est formé de cellules somatiques qui entourent un ovocyte immature (ovocyte I) (Hennebicq, S., 2011).

1.4 La fécondation

La fécondation est le processus par lequel le spermatozoïde rencontre et fusionne avec l'ovocyte II. Cette union donne une seule cellule appelée zygote. Elle se déroule dans la partie externe de la trompe utérine, plus précisément au niveau de l'ampoule tubaire (Seddiki-Bougrassa, D. & D. Messala, 2020).

La fécondation marque le point de départ du développement embryonnaire et constitue un processus hautement orchestré, au cours duquel un spermatozoïde fusionne avec un ovocyte secondaire pour former une cellule-œuf, ou zygote. Ce processus débute par la traversée des couches protectrices entourant l'ovocyte, à commencer par la corona radiata, composée de cellules folliculaires. Les spermatozoïdes franchissent cette première barrière grâce à l'action combinée de leurs enzymes hydrolytiques contenues dans l'acrosome et des mouvements dynamiques du flagelle, qui facilitent leur progression.

La seconde barrière, plus résistante, est constituée par la zone pellucide, une enveloppe glycoprotéique entourant l'ovocyte. Sa traversée est rendue possible par la réaction acrosomique, un processus déclenché au contact de la zone pellucide, au cours duquel le spermatozoïde libère des enzymes digestives qui dégradent localement cette matrice, ouvrant ainsi la voie vers la membrane ovocytaire.

Lorsque le premier spermatozoïde parvient à établir un contact avec la membrane plasmique de l'ovocyte, une fusion des membranes a lieu. Cette étape déclenche une série de réactions de blocage de la polyspermie, destinées à empêcher l'entrée de spermatozoïdes supplémentaires. Ces mécanismes incluent notamment la modification de la zone pellucide et la dépolarisation transitoire de la membrane ovocytaire.

Parallèlement, la fusion des gamètes entraîne la reprise et l'achèvement de la méiose II de l'ovocyte, qui donne naissance au pronucleus femelle, tandis que le noyau du spermatozoïde forme le pronucleus mâle. Ces deux structures se rapprochent progressivement pour fusionner, donnant ainsi naissance au zygote, première cellule diploïde de l'être humain. Ce zygote amorce alors une série de divisions cellulaires successives — la clivage — au cours

desquelles il descend la trompe de Fallope en direction de l'utérus. Il atteint le stade de blastocyste, prêt à s'implanter dans la muqueuse utérine, marquant le début de la gestation (Maxicours, 2025; Navarro Martín, R. et al., 2018).

1.5 La segmentation

La segmentation ou clivage est la première étape du développement embryonnaire chez les animaux. Elle consiste en une série de divisions mitotiques rapides du zygote en cellules plus petites appelées blastomères, aboutissant souvent à la formation d'une blastula, qui est généralement creusée d'une cavité, le blastocoele, remplie de fluide. La segmentation est le résultat de deux processus coordonnés: la caryocinèse et la cytokinèse (Wolpert, L. et al., 2003).



A- Zygote au stade de deux pronuclei (16-20h après une insémination)



B- Embryon bicellulaire (après une insémination).



E- Embryon au stade de morula (96h après une insémination) (Embryologie. CH 2020)



C- Embryon à 4 blastomères

C- Embryon à 4 blastomères (45h après une insémination)



D- Embryon à 8 blastomères (72h après une insémination).

Figure 1-1: Les 5 étapes du développement d'un embryon (Seddiki-Bougrassa, D. & D. Messala, 2020)

La morula se forme environ 96 heures après la fécondation. Elle est constituée d'un amas d'environ 30 blastomères issus de la segmentation du zygote. Ces cellules ne grandissent pas car elles sont enfermées dans la zone pellucide, une enveloppe rigide. Chaque division produit des cellules plus petites. La morula tire son nom de sa ressemblance avec une mûre, en raison de son aspect sphérique et compact (embryology.ch, 2023).

Durant la segmentation il n'y a pas de gain volumétrique total qui résulte de l'absence de période de croissance interphasique. la cytokinèse s'effectue à un rythme accéléré tandis

qu'aucun cytoplasme nouveau est ajouté aux cellules-filles : la masse cytoplasmique de l'œuf leur est répartie. Ainsi les cellules-filles deviennent de plus en plus petites au fur et à mesure que progresse la segmentation.

Les asters du fuseau mitotique dictent le plan de division cellulaire (toujours perpendiculaire à l'axe du fuseau mitotique). Le premier plan de clivage est spécifié par le point d'entrée du spermatozoïde dans l'œuf, qui amène une réorganisation du cytoplasme de l'œuf, notamment du cytosquelette, incluant une protéine importante de celui-ci **la vimentine (Colucci-Guyon, E. et al., 1994)**. C'est une protéine de 52 kDa codé par le gène *VIM*, chez l'homme est localisé sur le chromosome 10, en position 10p13, qui est exprimée au début de l'embryogenèse dans différents types cellulaires puis disparaît lors de la différenciation pour être remplacé par le filament spécifique du tissu concerné, Alors que chez la souris est localisé sur le chromosome 2(2q A2). Donc, le centriole mâle agit comme centre organisateur **(Colucci-Guyon, E. et al., 1994)**.

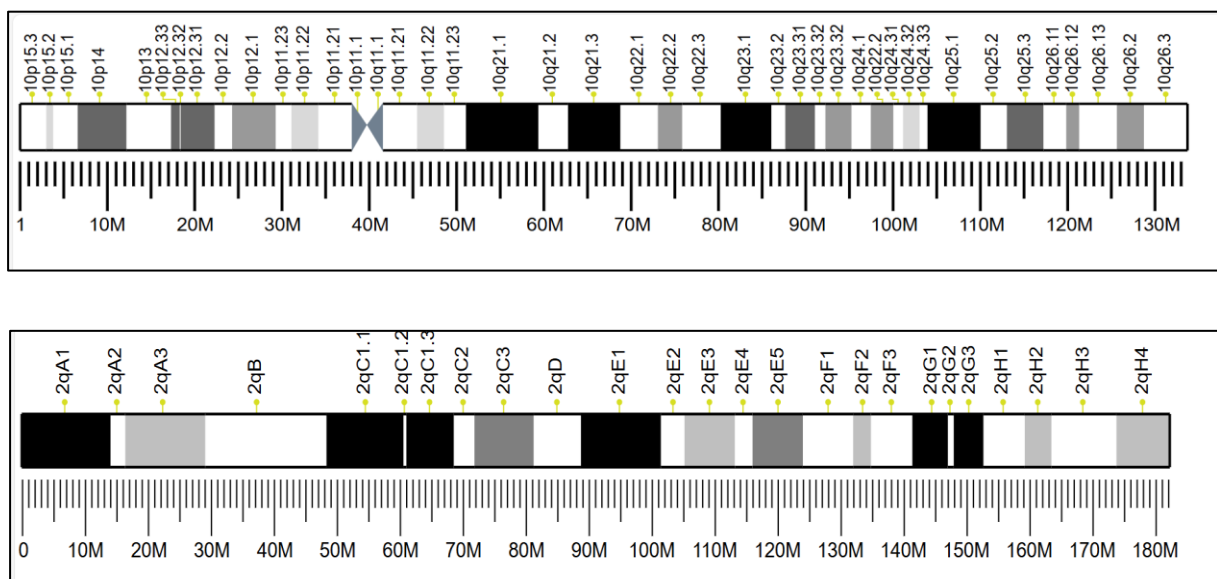


Figure 1-2: Idéogramme des deux chromosomes Humain et de la souris (Biswas, Soumya et al., 2022)

En plus de l'influence directe du centre organisateur mâle sur le premier plan mitotique du zygote, Il existe d'autres facteurs agissent sur la segmentation :

- 1) Les morphogènes cytoplasmique de l'œuf (le génome maternel a un certain stade) qui peuvent influencer sur le fuseau mitotique, au moment de sa formation ; et
- 2) La quantité et la localisation du vitellus dans le cytoplasme, les divisions se déroulent plus rapidement au pôle pauvre en vitellus, le pôle animal, qu'au pôle riche en vitellus, le pôle végétatif.

Ainsi selon les types des œufs on distingue différents type de segmentation (**Boeren, J. & J. Gribnau, 2021; Zouaghi, Y., 2019**) On trouve :

- ❖ -Les œufs alécithes : sans réserve vitellines
- ❖ -Les œufs oligolécithes : contient de très faibles réserves vitellines
- ❖ -Les œufs hétérolécithes : possèdent un vitellus moyennement abondant à distribution hétérogène
- ❖ -Les œufs télolécithes : possèdent un vitellus abondant à distribution homogène
- ❖ -Les œufs centrolécithes : possèdent un vitellus abondant en position centrale

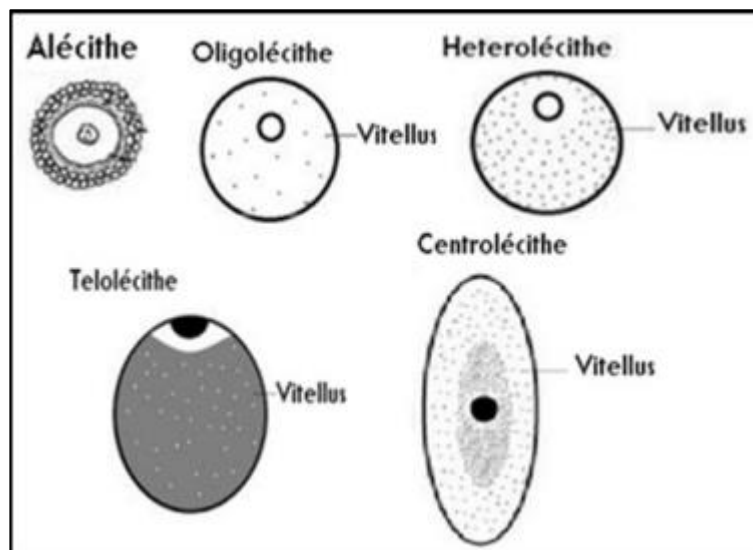


Figure 1-3: Les différents types d'œufs (**Zouaghi, Y., 2020**)

La façon dont la segmentation se produit est conditionné a la quantité et a la distribution du vitellus dans le cytoplasme du zygote :

- a) la segmentation radiaire : divisions symétriques et égales, comme chez l'oursin.
- b) La segmentation inégale : comme chez *Caenorhabditis elegans*, où la première division donne deux cellules de tailles différentes.
- c) La segmentation spirale : présente chez les mollusques et les annélides, caractérisée par des divisions obliques et inégales, donnant un arrangement hélicoïdal des cellules (**Zouaghi, Y., 2020**)

C'est au cours des premières divisions embryonnaires, durant la phase de clivage, qu'intervient un phénomène fondamental chez les femelles des Mammifères : l'inactivation d'un des deux chromosomes X. Ce mécanisme, appelé compensation de dosage, vise à équilibrer l'expression des gènes portés par le chromosome X entre les femelles (XX) et les mâles (XY). En effet, sans ce processus, les femelles exprimeraient le double de protéines codées par les gènes liés à l'X, ce qui entraînerait un déséquilibre délétère.

L'inactivation du chromosome X est un processus épigénétique, qui s'opère de manière aléatoire dans chaque cellule embryonnaire : soit le chromosome X d'origine maternelle, soit celui d'origine paternelle est réduit au silence. Une fois ce choix effectué, il est stablement hérité par toutes les cellules filles issues de cette cellule. Ainsi, les femelles deviennent des mosaïques génétiques pour les gènes liés au chromosome X, chaque cellule exprimant les allèles d'un seul des deux chromosomes.

Le chromosome X inactivé est converti en une structure d'hétérochromatine dense, appelée corps de Barr, visible au microscope dans le noyau des cellules somatiques. Cette condensation est orchestrée par un long ARN non codant (lncRNA) de 17 kilobases appelé Xist (*X-inactive specific transcript*). Fait remarquable, Xist est transcrit uniquement à partir du chromosome X destiné à être inactivé. Cet ARN s'attache à la surface du chromosome cible et sert de plateforme de recrutement pour divers facteurs épigénétiques : complexes de remodelage de la chromatine, histone méthyltransférases, protéines de condensation, etc. Ensemble, ces facteurs induisent des modifications post-traductionnelles des histones et une répression transcriptionnelle durable, menant à la mise en silence fonctionnelle du chromosome.

Ce mécanisme, propre aux Mammifères eutheriens, est un exemple emblématique de régulation génétique à l'échelle chromosomique, et illustre la complexité des stratégies cellulaires visant à maintenir un équilibre précis dans l'expression du génome (**Boeren, J. & J. Gribnau, 2021**).

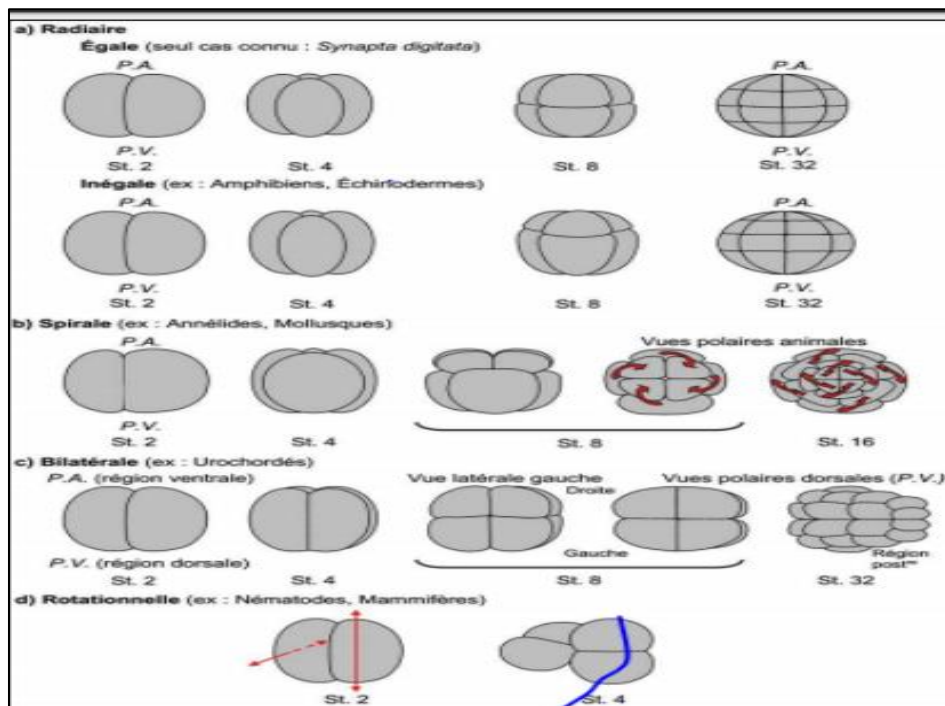


Figure 1-4: Exemples de segmentations total (Zouaghi, Y., 2020)

1.6 La gastrulation

La gastrulation est une étape cruciale dans le développement embryonnaire de tous les animaux, c'est un processus dans lequel la gastrula est formée à partir de la blastula. Elle détermine les positions finales des trois feuilletts embryonnaires qui donneront naissance à tous les tissus et organes du corps : L'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme.

La gastrulation, est un terme qui a été introduit en 1872 par Ernst Haeckel, pour dire "mise en place du gaster", c'est-à-dire mise en place de l'intestin primitif.

Durant cette étape, les cellules se déforment et se multiplient de manière intense et migrent d'une région à l'autre au sein de l'embryon. Ces mouvements sont généralisés à l'échelle de l'embryon, tandis que dans les étapes ultérieures du développement, les migrations cellulaires deviennent localisées à des zones spécifiques.

Les mécanismes de gastrulation varient beaucoup dans le règne animal; selon une combinaison de quelques-uns des **mouvements morphogénétiques** suivants (Zouaghi, Y., 2020)

1.6.1 Gastrulation par invagination (embolie)

Le feuillet végétatif s'enfonce dans la blastocèle pour former l'archentéron, comme chez les oursins

1.6.2 Gastrulation par épibolie (recouvrement)

Les cellules de l'hémisphère animal recouvrent progressivement les cellules végétales trop volumineuses, comme chez les amphibiens.

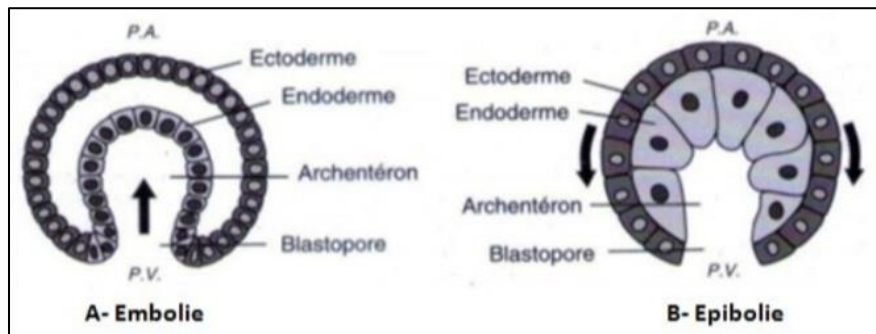


Figure 1-5: Gastrulation par embolie et épibolie (Zouaghi, Y., 2019)

1.6.3 Gastrulation par délamination

Des divisions perpendiculaires libèrent des cellules qui forment un nouveau feuillet à l'intérieur de la blastocèle, comme chez les cœlentérés.

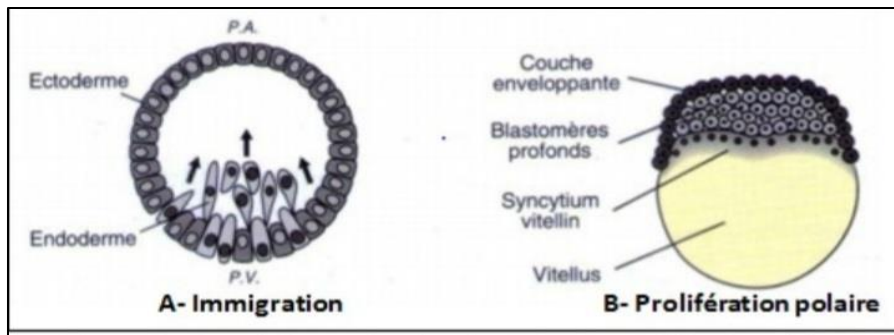


Figure 1-6: Gastrulation par délamination (Zouaghi, Y., 2019)

1.6.4 Gastrulation par prolifération polaire

Des cellules se multiplient à un pôle de la blastula pour former les structures internes, comme chez les oiseaux.

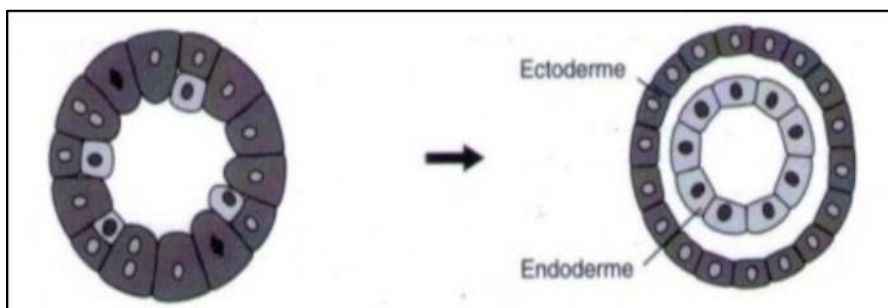


Figure 1-7: Gastrulation par immigration et par prolifération polaire (Zouaghi, Y., 2019)

1.6.5 Gastrulation par immigration

Des cellules migrent activement du blastodisque dans le blastocèle pour constituer l'hypoblaste, puis l'endoderme, chez les oiseaux (**Franquinet, Raphaël & Jean Foucrier, 2003; Zouaghi, Y., 2020**)

De façon similaire à la segmentation, la gastrulation se solde par une croissance totale minime. Toutefois, durant la gastrulation, les interactions nucléo-plasmiques sont plus importantes et plusieurs protéines sont synthétisées à partir du génome embryonnaire. De plus, le métabolisme devient oxydatif (**Zouaghi, Y., 2019**)

La gastrulation entraîne trois résultats importants :

- La formation des tissus embryonnaires, appelés couches germinales. Les couches germinales comprennent l'endoderme, l'ectoderme et le mésoderme. Chaque couche germinale se différenciera plus tard en différents tissus et systèmes d'organes (**Pla, P., 2024b**)

- La formation de l'intestin embryonnaire, l'archentéron : L'apparition des principaux axes du corps. Rappelons que chez certaines espèces, les informations spécifiant les axes corporels étaient déjà présentes lors du clivage en raison de déterminants cytoplasmiques et / ou de la polarité du jaune, mais les axes deviennent effectivement visibles à la suite de la gastrulation (**Sullivan, Adrienne E. & Silvia D. M. Santos, 2023**).

1.7 Neurulation

La neurulation constitue une étape clé du développement embryonnaire, marquant la mise en place des structures primordiales du système nerveux central. Ce processus débute avec la formation de la plaque neurale, une région épaissie de l'ectoderme située le long de l'axe dorsal de l'embryon, sous l'induction de la notochorde une structure mésodermique centrale qui émet des signaux morphogénétiques essentiels.

Sous l'influence de ces signaux, la plaque neurale subit un processus de modifications morphologiques : ses bords se soulèvent pour former les plis neuraux, tandis que la région centrale s'invagine progressivement. Cette dynamique aboutit à la fermeture du tube neural, un canal creux qui s'individualise progressivement de l'ectoderme environnant.

Le tube neural ainsi formé deviendra ultérieurement le cerveau à son extrémité antérieure, et la moelle épinière dans sa portion postérieure. Il s'organise le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon et constitue la base du futur système nerveux central.

La neurulation illustre ainsi l'interaction étroite entre les feuilletts embryonnaires et la mise en œuvre de mécanismes cellulaires complexes qui coordonnent la morphogénèse. Toute

anomalie dans ce processus peut conduire à des malformations congénitales graves, comme le spina bifida ou l'anencéphalie (**Gilbert, S. F., 2010; Sullivan, Adrienne E. & Silvia D. M. Santos, 2023**).

La neurulation se déroule selon une succession d'étapes morphogénétiques précises, qui permettent la formation du tube neural, structure à l'origine du système nerveux central. Ce processus débute par un épaissement localisé de l'ectoderme, sur la face dorsale de l'embryon, en réponse aux signaux inducteurs émis par la notochorde et le mésoderme axial sous-jacent. Cet épaissement donne naissance à une structure allongée appelée plaque neurale, constituée de cellules neuroépithéliales en prolifération active.

La plaque neurale est bordée latéralement par deux bourrelets neuraux, qui s'élèvent progressivement en formant des plis neuraux. Ces derniers se rapprochent l'un de l'autre vers la ligne médiane, où ils finissent par fusionner, entraînant l'invagination de la plaque neurale et la formation d'un canal fermé : le tube neural. La fusion des bourrelets n'est pas simultanée sur toute la longueur de l'embryon ; elle commence généralement dans la région médullaire, au niveau du tronc, puis s'étend de manière bidirectionnelle vers les extrémités crâniale et caudale.

Les extrémités ouvertes du tube neural sont appelées neuropores crânial et caudal, et leur fermeture complète marque la fin de la neurulation primaire. Le tube neural ainsi formé s'individualise de l'ectoderme de surface, qui se referme au-dessus pour redonner un épithélium continu.

Ce processus est fondamental pour l'organisation du système nerveux : la portion antérieure du tube formera le cerveau, tandis que la portion postérieure donnera naissance à la moelle épinière. Une défaillance dans la fermeture du tube neural peut entraîner des anomalies sévères du développement, comme le spina bifida ou l'anencéphalie, d'où l'importance critique de ce mécanisme au cours du développement embryonnaire (**Djefal, S., 2021**).

Une fois le tube neural entièrement formé et refermé, celui-ci s'enfonce progressivement dans les tissus sous-jacents, s'éloignant de la surface de l'embryon. En parallèle, l'ectoderme de surface — qui avait donné naissance à la plaque neurale — se referme au-dessus du tube neural pour reconstituer un épiderme continu, isolant ainsi le système nerveux naissant du milieu extérieur. Ce cloisonnement marque la fin de la neurulation primaire.

Simultanément, les autres feuilletts embryonnaires poursuivent leur différenciation selon une organisation spatiale précise. Le mésoderme, situé de part et d'autre de la notochorde, se segmente progressivement en plusieurs territoires spécialisés :

- Le mésoderme axial, au contact direct du tube neural, donne naissance à la notochorde, une structure cylindrique centrale qui joue un rôle organisateur fondamental en émettant des signaux inducteurs influençant la différenciation des tissus sus- et sous-jacents.
- Le mésoderme paraxial, situé de part et d'autre du mésoderme axial, se segmentera en somites, à l'origine des muscles, des vertèbres et du derme dorsal.

Le mésoderme intermédiaire contribuera à la formation des structures urogénitales.

Enfin, le mésoderme latéral, plus périphérique, s'étale en direction des bords de l'embryon et participera à la formation du système cardiovasculaire, des séreuses et des structures des membres.

De son côté, l'endoderme, feuillet interne de l'embryon, subit un processus de repliement et de fermeture qui mène à la formation progressive d'un tube creux : le futur tube digestif primitif. Ce tube s'allongera et se différenciera ultérieurement en différents segments spécialisés (œsophage, estomac, intestin, etc.), tout en restant en continuité avec la vésicule vitelline au début du développement (**Djeffal, S., 2021**).

Ainsi, cette période est marquée par une coordination étroite entre les différents feuillets embryonnaires, chacun contribuant à la mise en place des grands systèmes organiques de l'organisme en développement (Djeffal, S., 2021; Mansour, S., 2025).

Enfin, au cours de la neurulation, la différenciation des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme et endoderme) se poursuit activement, marquant ainsi le début de l'organogénèse, phase où les ébauches des futurs organes apparaissent progressivement (**Djeffal, S., 2021; Mansour, S., 2025**)

1.8 L'organogénèse

L'organogénèse est une étape du développement embryonnaire au cours de laquelle les organes se forment à partir des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme et endoderme). Elle suit la gastrulation et la neurulation, et marque le début de la différenciation cellulaire en structures spécifiques comme le cœur, les poumons, le foie, le cerveau, etc. Chaque feuillet embryonnaire donne naissance à des organes spécifiques :

-Ectoderme : peau, système nerveux.

-Mésoderme : muscles, os, système circulatoire.

-Endoderme : système digestif, organes internes comme le foie et les poumons (**Gilbert, S. F., 2010**).





Chapitre 2

Les gènes du développement embryonnaire



2.1 La découverte des gènes du développement embryonnaire

Le programme de développement d'un organisme est inscrit dans son patrimoine génétique. Les cellules issues d'une même cellule-œuf possèdent la même information génétique, mais évoluent vers des destins différents. Pendant longtemps, les scientifiques se sont interrogés sur l'origine de cette différenciation positionnelle des structures au cours du développement. Les premiers éléments de réponse sont venus de l'étude de certaines mutations génétiques modifiant le cours du développement chez la drosophile (**Florimond , A., 1995**) .

En 1927, le chercheur Calvin Bridges découvre une mutation appelée bithoracoïde (bx^d) chez la drosophile. Cette mutation a pour effet de conférer au premier segment abdominal l'apparence du troisième segment thoracique, donnant parfois naissance à une paire de pattes supplémentaires. Cette observation indique que des mutations peuvent profondément altérer l'identité segmentaire des structures corporelles. En 1941, Calvin Bridges isole un autre mutant, qu'il nomme bithorax (bx). Chez ce mutant, la partie antérieure des balanciers, organes situés sur le thorax, est remplacée par du tissu d'aile. Cette transformation montre que la moitié antérieure du troisième segment thoracique adopte les caractéristiques de la moitié antérieure du second segment thoracique. Cela suggère que des gènes spécifiques contrôlent l'identité segmentaire au cours du développement (**Lewis, E. B., 1998**) .

En 1954, le généticien américain Edward Lewis identifie un mutant supplémentaire, baptisé postbithorax (pbx). Chez ces mouches, la partie postérieure des balanciers et l'ensemble du troisième segment thoracique acquièrent les caractéristiques du second segment thoracique. Cette découverte renforce l'idée qu'une transformation de l'identité segmentaire peut se produire sous l'influence de mutations génétiques précises.

Dans les travaux de Calvin Bridges, la mutation ultrabithorax (ubx) est décrite. Dans ce cas, le troisième segment thoracique et le premier segment abdominal présentent des caractéristiques du second segment thoracique. Les mouches porteuses de cette mutation conservent ces transformations indépendamment de leur âge adulte.

Ces découvertes conduisent à la notion que certains gènes sont responsables de l'identité spécifique des segments corporels. Les mutations provoquant le remplacement d'un organe par un autre a été qualifiées de mutations homéotiques. Ce concept est introduit pour la première fois par le naturaliste William Bateson au début du XX^e siècle, (**Pla, P., 2024a**).



Figure 2-1 : *Phénotype du mutant perte-de-fonction ultrabithorax avec 2 paires d'ailes au lieu d'une seule (Pla, P., 2024a)*

En 1894, lorsqu'il observe que des mutations pouvaient remplacer une partie du corps par une autre structure. Ces mutations révèlent ainsi l'existence de gènes spécifiques déterminant l'identité des segments.

En 1983, des avancées majeures sont réalisées avec l'isolement et l'analyse de plusieurs gènes homéotiques chez la drosophile. Ces travaux permettent d'identifier au niveau moléculaire une séquence d'environ 180 paires de bases, appelée homeobox, commune à de nombreux gènes homéotiques. Cette séquence code pour une région protéique qui régule l'activité d'autres gènes, et joue un rôle central dans la détermination du destin cellulaire au cours du développement embryonnaire (Gehring, W. J., 2011).

En 1978, à la suite de ses travaux sur la transmission héréditaire de certaines mutations observées chez la drosophile, le généticien Edward Lewis parvient à localiser avec précision les gènes homéotiques responsables de la détermination de l'identité des segments corporels sur le chromosome 3 de cet insecte modèle ; ses recherches lui permettent de distinguer deux grands groupes de gènes homéotiques, à savoir le complexe Antennapedia et le complexe Bithorax, qui sont tous deux impliqués dans la mise en place correcte du plan d'organisation du corps au cours du développement embryonnaire ; le complexe Antennapedia regroupe plusieurs gènes homéotiques majeurs, parmi lesquels on retrouve notamment labial (lab), Antennapedia (Antp), Sex comb reduced (Scr), Deformed (Dfd) et proboscipedia (pb), chacun jouant un rôle spécifique dans l'orchestration du développement morphologique des régions céphaliques et thoraciques de la drosophile ; plus précisément, certains de ces gènes comme Scr, Antp et pb sont particulièrement impliqués dans la définition de l'identité propre aux segments thoraciques, en activant ou réprimant des cascades de gènes cibles qui permettent à

chaque segment de se différencier correctement et d'adopter une morphologie adaptée à sa fonction dans l'organisme adulte, illustrant ainsi l'importance fondamentale de ces gènes homéotiques dans le contrôle génétique du développement.

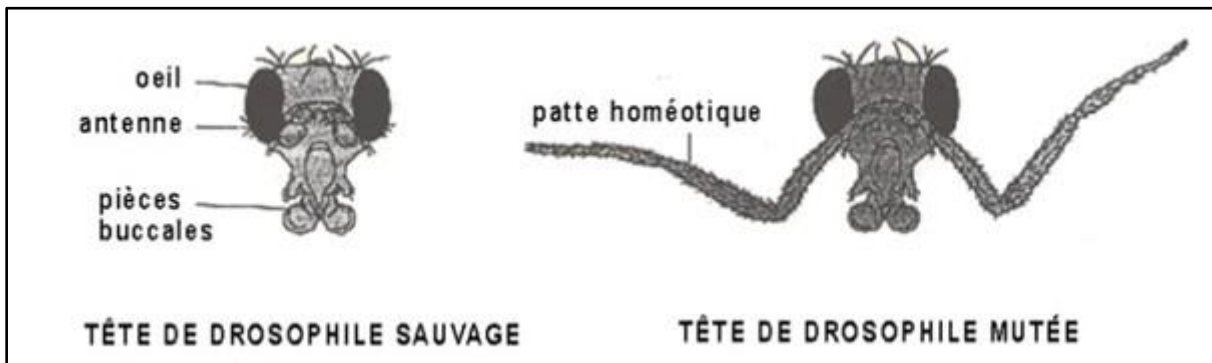


Figure 2-2 : La mutation *Antennapedia* les antennes sont remplacées par des pattes (Pellerin, M. J., 2000)

Le complexe Bithorax, quant à lui, est essentiel pour l'identité du troisième segment thoracique et des segments abdominaux. Il comprend les gènes abdominal A (*abdA*) et abdominal B (*abdB*), qui définissent l'identité segmentaire postérieure. Lewis démontre également que l'ordre des gènes homéotiques sur le chromosome 3 correspond à l'ordre de leur activation le long de l'axe antéro-postérieur du corps de l'organisme (Gehring, W. J., 2011).

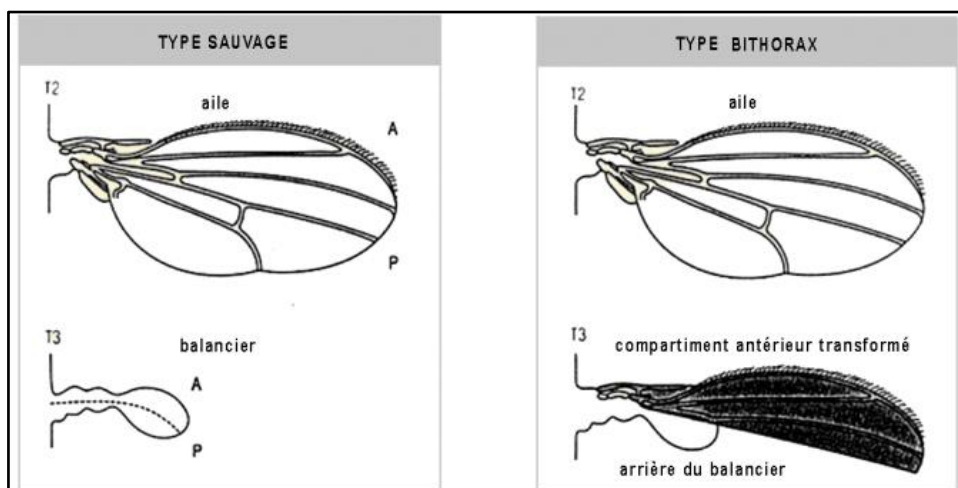


Figure 2-3: La partie antérieure du balancier est remplacée par une seconde aile (Pellerin, M. J., 2000)

En 1984, La découverte des homeobox chez la drosophile est rapidement étendue aux Vertébrés des recherches révèlent l'existence de gènes homologues chez *Xenopus* et chez la souris. Cette conservation entre Insectes et Vertébrés suggère que les gènes homéotiques remplissent des fonctions fondamentales et similaires dans des espèces très éloignées.

À la fin des années 1980, on découvre chez les Mammifères quatre groupes de gènes homéotiques organisés en complexes HOX, chacun situé sur un chromosome différent. Cette organisation chromosomique conserve la même correspondance spatiale entre la position du gène et la région du corps contrôlée, comme cela avait été observé chez la drosophile (Florimond , A., 1995).

Au début des années 1990, des expériences de transgénèse confirment que les gènes homéotiques de la souris et de la drosophile ont une fonction similaire : la mise en place des organes du corps le long de l'axe antéro-postérieur (Florimond , A., 1995).

Parallèlement, en 1991, l'analyse de gènes impliqués dans le développement oculaire permet d'isoler chez la souris le gène Small eye et chez l'homme le gène responsable de l'aniridie. Ces deux gènes partagent une structure caractéristique : une homeobox combinée à une paired box, région protéique capable de se fixer à l'ADN de gènes cibles.

En 1994, le gène Eyeless (homologue de Pax6 chez les mammifères) est identifié chez la drosophile. Ces travaux révèlent des mécanismes génétiques conservés entre insectes et mammifères dans le développement de l'œil. Des expériences de transgénèse confirment son rôle de gène maître, contrôlant la cascade génétique oculaire. (Czerny, T. et al., 1999) .



Figure 2-4: *L'expression ectopique du gène homéotique eyeless cause la formation de structures d'œil sur la patte de Drosophila (Czerny, T. et al., 1999)*

La découverte des gènes responsables du développement embryonnaire a marqué un tournant important dans la biologie du développement. Grâce à des recherches approfondies, notamment sur des modèles comme *Drosophila melanogaster*, les scientifiques ont pu établir un lien direct entre certaines mutations génétiques et des défauts dans l'organisation du corps. Ces résultats ont permis de mettre en évidence l'existence de gènes spécifiques jouant un rôle essentiel dans la mise en place des structures embryonnaires. Après cette avancée, l'attention

des chercheurs s'est naturellement portée sur l'étude détaillée de ces gènes ; leur identité, leur fonctionnement et leur contribution au déroulement précis du développement embryonnaire (**Gilbert, S. F., 2014**).

2.2 Les gènes de développement embryonnaire

La découverte des gènes responsables du développement embryonnaire a marqué un tournant important dans la biologie du développement. Grâce à des recherches approfondies, notamment sur des modèles comme *Drosophila melanogaster*, les scientifiques ont pu établir un lien direct entre certaines mutations génétiques et des défauts dans l'organisation du corps. Ces résultats ont permis de mettre en évidence l'existence de gènes spécifiques jouant un rôle essentiel dans la mise en place des structures embryonnaires (**Morange, M. et al., 1998**).

Après cette avancée, l'attention des chercheurs s'est naturellement portée sur l'étude détaillée de ces gènes ; leur identité, leur fonctionnement et leur contribution au déroulement précis du développement embryonnaire (**Morange, M. et al., 1998**).

2.3 Gènes du développement chez la drosophile

Le développement embryonnaire suit une hiérarchie de gènes régulateurs :

1. Gènes à effet maternel : établissent la polarité antéro-postérieure et dorso-ventrale (ex. bicoid, nanos).
2. Gènes de segmentation : divisent l'embryon en segments et parasegments (gap, pair-rule, polarité segmentaire).
3. Gènes homéotiques (Hox) : donnent l'identité positionnelle à chaque parasegment (ex. Antennapedia) (**Gilbert, S. F., 2017**).
4. Gènes de détermination : contrôlent la formation spécifique des organes et tissus.

2.3.1 Les Gènes A Effet Maternel

Chez *Drosophila*, l'orientation des axes embryonnaires (antéro-postérieur et dorso-ventral) est déjà établie durant l'oogenèse, soulignant l'importance des gènes maternels dans le développement embryonnaire. La mise en place de l'axe antéro-postérieur repose sur la polarisation de l'ovocyte à travers l'action de Gurken (Grk), un homologue du TGF- α . Cette polarisation entraîne la formation de gradients de morphogènes essentiels : Bicoid (Bcd) dans la région antérieure et Nanos (Nos) dans la région postérieure. Ces gradients initient les mécanismes de régionalisation qui seront déterminants pour les étapes suivantes, notamment la gastrulation (**Gheisari, E. et al., 2020**).

2.3.1.1 Le gène bicoid

localisé dans chromosome 3R (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**) joue un rôle essentiel dans la mise en place de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. L'ARN messager de bicoid, localisé à l'extrémité antérieure de l'œuf, est traduit en une protéine qui forme un gradient de concentration décroissant vers l'arrière. Ce gradient fournit aux cellules une information spatiale déterminante, leur indiquant leur position dans l'embryon en développement (**Voet, D. & J. G. Voet, 2011**). Les concentrations élevées de Bicoid induisent l'expression de gènes spécifiques responsables de la formation de la tête et des structures antérieures. En l'absence de bicoid, ces structures ne se développent pas correctement, ce qui illustre son rôle fondamental en tant que facteur de position et régulateur de l'expression des gènes zygotiques précoces (**Le Douarin, N., 2000**).

2.3.1.2 Nanos

principal acteur du système maternel postérieur localisé dans chromosome 3R (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**) joue un rôle crucial dans le développement de l'embryon de *Drosophila*, mais différemment du gène bicoid. Contrairement à ce dernier, nanos ne code pas une molécule morphogénétique qui induit directement la formation de l'abdomen. Sa fonction essentielle est d'inhiber la traduction de l'ARNm maternel du gène hunchback dans la moitié postérieure de l'embryon. Ce mécanisme est crucial, car hunchback, lorsqu'il est exprimé de façon homogène, empêche la formation de l'abdomen (**De Vincenzo, E. A. et al., 1992**).

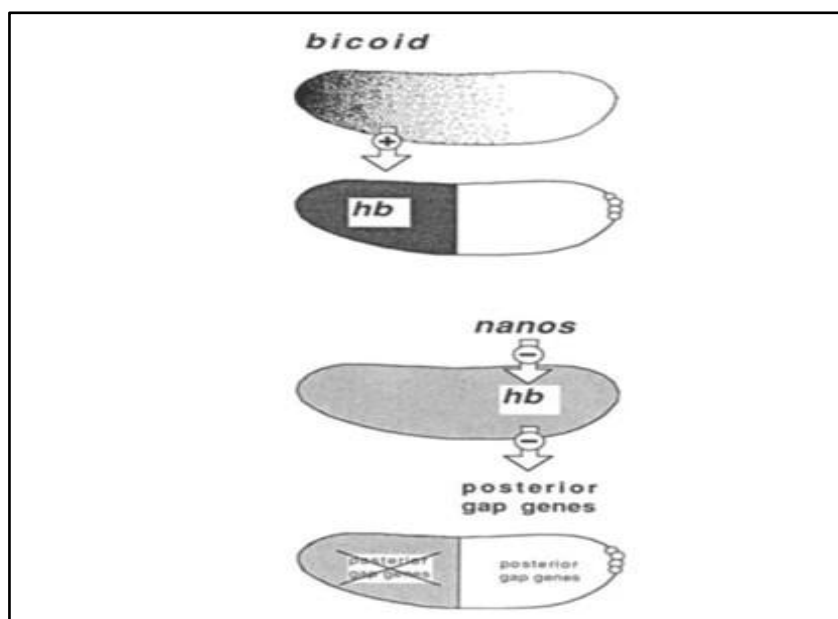


Figure 2-5: Fonction des systèmes antérieur et postérieur (**Voet, D. & J. G. Voet, 2011**)

2.3.2 Les gènes de segmentation

Les gènes de segmentation jouent un rôle fondamental dans l'établissement du plan corporel de *Drosophila melanogaster* en divisant l'embryon en segments répétitifs qui donneront naissance aux structures anatomiques adultes. Ils sont exprimés de manière zygotique, en réponse aux gradients des gènes maternels, et sont organisés selon une hiérarchie fonctionnelle en trois grandes classes : les gènes gap, les gènes pair-rule et les gènes de polarité segmentaire. Les gènes gap (comme *hunchback*, *giant*, *knirps* et *kruppel*) sont les premiers à être exprimés et définissent de larges régions le long de l'axe antéro-postérieur. Leur expression délimite les futurs territoires segmentaires et régule les gènes pair-rule. Ces derniers, dont *even-skipped* et *fushi tarazu*, s'expriment en bandes périodiques correspondant à un segment sur deux, contribuant ainsi à l'apparition du motif de segmentation répétée. Enfin, les gènes de polarité segmentaire (par exemple *engrailed* et *wingless*) précisent la structure interne de chaque segment en définissant ses pôles antérieur et postérieur. Ensemble, ces gènes traduisent l'information positionnelle initialement fournie par les gènes maternels en un patron segmentaire stable, précis et hautement conservé, qui est la base du développement morphologique chez les insectes (**Ouhaibi, H., 2023**).

2.3.2.1 Gènes GAP

Les gènes gap sont les premiers gènes zygotiques exprimés durant la division nucléaire, avant la cellularisation. Ils s'expriment en larges bandes transversales. Après la fécondation, ils utilisent les gradients des gènes maternels pour définir leur expression. Ils codent des facteurs de transcription qui régulent à leur tour d'autres gènes. Une mutation dans ces gènes crée un « vide » ou une lacune (« gap ») dans la structure de la larve, d'où leur nom. Chaque gène gap s'exprime dans un ensemble précis de parasegments (**Jaeger, J., 2009**).

2.3.2.1.1 Différents types de gènes gap

Actuellement, on connaît neuf gènes gap qui jouent un rôle essentiel dans la segmentation précoce de l'embryon de *Drosophila*. Chacun de ces gènes est exprimé dans des régions spécifiques de l'embryon et contribue à définir les grandes subdivisions du corps au cours du développement embryonnaire. Parmi ces gènes, certains sont exprimés dans les régions antérieures, c'est-à-dire au niveau de la tête. C'est le cas des gènes *orthodenticle* (*otd*), *empty spiracle* (*ems*) et *buttonhead* (*btd*), qui participent à la formation des structures céphaliques.

Le gène *hunchback* (*hb*), quant à lui, présente une expression marquée dans les segments gnathaux et thoraciques, jouant un rôle déterminant dans l'établissement de ces régions intermédiaires du corps. Un autre gène important, *Krüppel* (*kr*), est actif dans la région centrale de l'embryon, englobant le thorax et les tout premiers segments abdominaux.

Plus postérieurement, l'expression du gène *knirps* (*kni*) est observée dans l'abdomen, où il participe à la délimitation de cette portion du corps. De même, le gène *giant* (*gt*) possède une expression bipolaire : il est actif à la fois dans certaines régions de la tête et dans la partie postérieure de l'abdomen, soulignant ainsi son rôle dans la formation de segments distants (Jaeger, J., 2009).

L'expression des gènes *gap* est généralement activée par les facteurs maternels, selon la concentration locale des protéines maternelles. *Knirps* et *Giant* sont toutefois activés par une protéine inconnue, exprimée partout dans l'embryon. Ces gènes s'influencent mutuellement, se réprimant pour définir précisément leurs domaines d'expression. Cette régulation mutuelle crée des frontières nettes et stables entre leurs zones d'activité (Le Douarin, N., 2000).

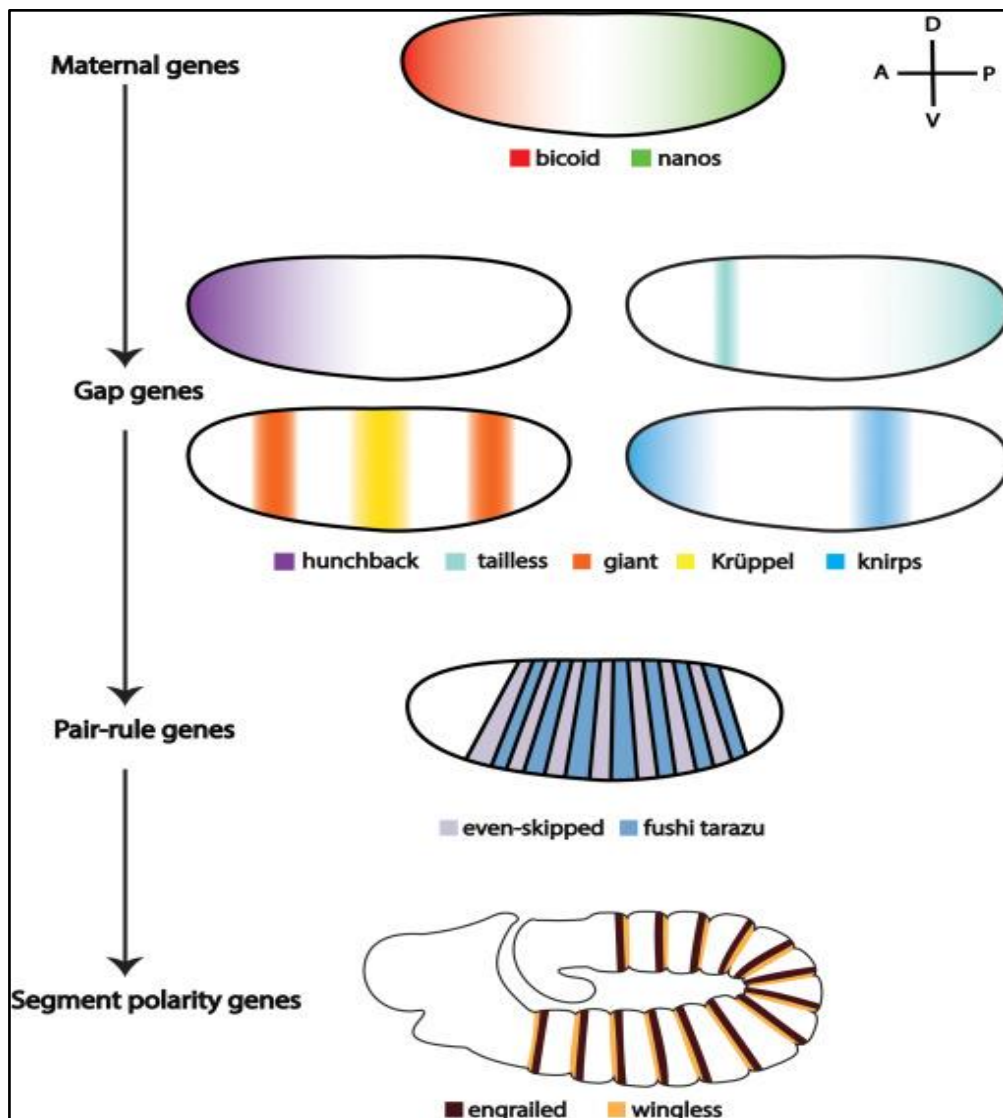


Figure 2-6: Les différents types de gène *gap* (Bertet, Claire & Thomas Lecuit, 2009)

2.3.2.1.2 Expression de hunchback

Le gène hunchback est un gène clé du développement embryonnaire chez la mouche *Drosophila melanogaster* localisé sur le bras droit du chromosome (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**), plus précisément dans la région cytologique 85D-85E. Il appartient à la catégorie des gènes gap, qui sont responsables de la mise en place des grandes régions le long de l'axe antéro-postérieur de l'embryon aux premiers stades du développement. Ce gène joue un rôle central dans la détermination du destin cellulaire en régulant l'expression de nombreux autres gènes impliqués dans la segmentation embryonnaire (**Treisman, J. & C. Desplan, 1989**).

L'expression du gène hunchback est contrôlée par des facteurs d'origine maternelle, notamment bicoid, un facteur de transcription qui s'accumule dans la partie antérieure de l'œuf et active la transcription de hunchback dans cette région (**Struhl, G. et al., 1989**). À l'opposé, nanos, un autre facteur maternel situé à l'arrière de l'embryon, inhibe la traduction de l'ARNm de hunchback, empêchant ainsi sa production dans la région postérieure. Cette régulation fine aboutit à un gradient de concentration de la protéine Hunchback, essentiel pour organiser l'architecture du futur embryon.

En tant que facteur de transcription, Hunchback peut jouer un double rôle : il peut activer ou réprimer l'expression d'autres gènes selon le contexte. Il intervient ainsi dans la régulation d'autres gènes gap comme Krüppel et knirps, mais aussi dans l'expression des gènes pair-rule tels que even-skipped, qui participent à la formation des segments répétés du corps de l'embryon (**Treisman, J. & C. Desplan, 1989**).

2.3.2.1.3 Expression de Krüppel

Le gène Krüppel est un gène de segmentation zygotique de type gap, crucial pour l'organisation du plan corporel antéro-postérieur chez *Drosophila melanogaster*. Localisé sur le chromosome 2 (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**), Krüppel est activé précocement dans le développement embryonnaire, plus précisément au stade du blastoderme. Chez les embryons mutants pour ce gène, la partie centrale du corps ne se développe pas correctement : on observe une absence de formation des segments thoraciques ainsi que des premiers segments abdominaux, soulignant le rôle fondamental de Krüppel dans la structuration de cette région corporelle (**Gaul, U. & H. Jäckle, 1987**). L'expression de Krüppel est spatialement restreinte à une bande centrale du blastoderme. Elle résulte d'une régulation fine impliquant des interactions avec plusieurs facteurs de transcription. L'activation de Krüppel est induite par deux protéines majeures : Bicoïd, un facteur maternel exprimé sous forme de gradient décroissant de l'anterior vers le postérieur, et Hunchback,

dont la concentration est modulée à la fois par sa propre expression zygotique et par une activation précoce par Bicoïd. Ces deux activateurs induisent l'expression de Krüppel dans une région où leurs concentrations atteignent des niveaux intermédiaires optimaux. En parallèle, l'expression de Krüppel est réprimée à ses extrémités antérieure et postérieure par les protéines codées par les gènes gap Knirps et Giant (**Rivera-Pomar, R. et al., 1995**). Ces facteurs agissent en tant que répresseurs transcriptionnels, empêchant Krüppel d'être exprimé en dehors de sa bande centrale normale. Par ailleurs, Krüppel ne se contente pas d'être un simple récepteur d'information : il agit activement dans la régulation de l'expression d'autres gènes gap. En inhibant ces derniers dans des régions adjacentes à son domaine d'expression, Krüppel contribue à l'affinement des frontières d'expression des différents gènes impliqués dans la segmentation, ce qui est essentiel pour garantir une organisation corporelle précise. Ce rôle dual d'intégrateur de signaux régulateurs et de modulateur des gènes voisins place Krüppel au centre du réseau complexe de régulation génétique gouvernant le développement embryonnaire de la drosophile (**Scholes, C. et al., 2019**).

2.3.2.1.4 Expression de Knirps et Giant

Le gène knirps est situé sur le chromosome 3, plus précisément dans la région cytologique 93D3–93D4, tandis que giant se trouve sur le chromosome 2, dans la région 35B8–35B10 (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**), l'expression des gènes Knirps et Giant est régulée de manière spatio-temporelle au cours du développement embryonnaire de *Drosophila melanogaster*. Tous deux sont activés dans la partie postérieure de l'embryon sous l'effet de la protéine maternelle Caudal (**FlyBase, 2024**), qui agit comme un facteur de transcription essentiel dans cette région. Cette activation est équilibrée par l'effet opposé de Hunchback, dont la concentration élevée dans les régions antérieures réprime l'expression de Knirps et de Giant, assurant ainsi une distribution complémentaire. Knirps est particulièrement impliqué dans la formation des segments abdominaux postérieurs ; son absence entraîne la perte ou la malformation de ces segments. De son côté, Giant intervient à la fois dans la région céphalique et dans l'extrémité postérieure de l'abdomen. Les mutations touchant ces gènes entraînent des défauts de segmentation caractéristiques : les mutants knirps montrent une absence des segments abdominaux postérieurs, tandis que les mutants giant présentent des altérations dans la tête et les derniers segments abdominaux. Ces phénotypes illustrent l'importance cruciale de la régulation précise de ces gènes gap dans la mise en place correcte du plan corporel embryonnaire (**Argiropoulos, B, 2003**).

2.3.2.1.5 Expression de *tailless* et *huckebein*

Le gène *tailless* localisé dans Chromosome 3R, région cytologique 100C03–100C03, Le gène *huckebein* localisé dans Chromosome 3R, région cytologique 98B02–98B02 (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**). Le gène *huckebein* (*hkb*) est un gène gap terminal essentiel au bon déroulement du développement embryonnaire de *Drosophila melanogaster*. Avec *tailless*, il appartient à une classe particulière de gènes gap dont l'expression est restreinte aux régions les plus antérieures et postérieures de l'embryon, appelées pôles terminaux. *Huckebein* code un facteur de transcription à doigt de zinc (zinc finger), localisé dans le noyau, qui joue un rôle fondamental dans la régulation spatio-temporelle de la transcription durant les premières étapes du développement. Ce gène possède la capacité unique d'agir à la fois comme activateur et comme répresseur transcriptionnel. En tant que répresseur, *huckebein* intervient dans l'inhibition de la formation prématurée du mésoderme, en empêchant l'invagination ventrale de l'embryon. Par cette action, il garantit la mise en place ordonnée des feuilletts embryonnaires. Les recherches ont montré que la régulation temporelle de la transcription par *huckebein*, associée à d'autres facteurs tels que *hairy*, *sloppy paired 1* et *buttonhead*, est cruciale pour assurer la synchronisation des cycles cellulaires et la précision des transitions développementales. Ainsi, *huckebein* illustre parfaitement le rôle central des gènes de segmentation dans l'orchestration fine de la morphogenèse précoce chez la mouche du vinaigre (**Momen-Roknabadi, A. et al., 2016**).

Le gène *tailless* (*tll*) est un récepteur nucléaire conservé, classé parmi les gènes gap terminaux, jouant un rôle déterminant dans le développement du cerveau chez *Drosophila melanogaster*. Ce gène code un facteur de transcription appartenant à la famille des récepteurs stéroïdiens et agit principalement au niveau nucléaire. Il est indispensable à la prolifération efficace ainsi qu'au maintien prolongé des progéniteurs des corps pédonculés (*mushroom bodies*), qui sont des centres impliqués dans l'apprentissage olfactif chez la drosophile. Ces neurones spécifiques, produits par un ensemble précis de neuroblastes (Nbs) dès les stades embryonnaires, présentent une dynamique de prolifération rigoureusement régulée. Les recherches ont mis en évidence que *tailless* est essentiel à la survie et à la transition des cellules neuroépithéliales vers les neuroblastes médullaires, en particulier dans le lobe optique. Il assure notamment la spécification des cellules précurseurs de la lame neurale. Ce rôle régulateur strict dans le développement cérébral souligne l'importance de *tailless* dans la formation des structures optiques, ainsi que sa fonction évolutivement conservée dans la régulation des états des cellules souches neurales, aussi bien chez la drosophile que dans la rétine des mammifères (**Guillermin, O. et al., 2015**).

2.3.2.2 Gènes pair-rule

Les gènes pair-rule interviennent après les gènes gap et avant les gènes de polarité segmentaire. Ils participent aussi à la régulation des gènes homéotiques sélecteurs. Ces gènes décomposent l'embryon en régions plus fines et s'expriment de manière périodique en sept bandes transversales dans le tronc. Leur mutation entraîne la disparition d'un segment sur deux.

L'expression des gènes pair-rule commence avant la cellularisation et se poursuit pendant l'allongement de la bandelette germinale. À ce stade, 14 parasegments sont visibles, mais les gènes pair-rule s'expriment dans un parasegment sur deux, alternant les bandes.

Tous ces gènes codent pour des facteurs de transcription, avec une organisation en sept bandes correspondant chacune à deux segments embryonnaires (**Le Moigne, André & Jacques Foucrier, 2009**).

2.3.2.2.1 Différents types de gènes pair-rule

Il y a huit gènes pair-rule, activés en deux temps à partir du 13^e cycle mitotique. Trois d'entre eux sont dits primaires, sous contrôle direct des protéines produites par les gènes gap. Les cinq autres, secondaires, sont régulés par les gènes pair-rule primaires et apparaissent progressivement.

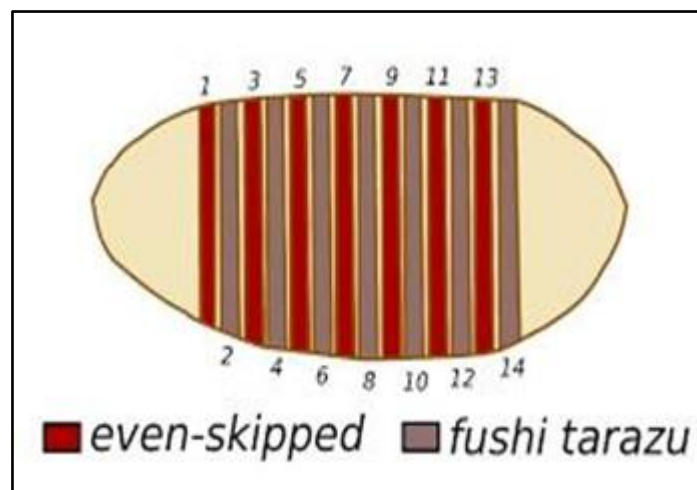


Figure 2-7: Modèle de l'expression en alternance d'Even-skipped et fushitarazu dans l'œuf de *Drosophila melanogaster* (**Lawrence, Peter A. & Paul Johnston, 1989**)

2.3.2.2.2 Expression des gènes pair-rule primaires

Ces gènes s'expriment alors que le blastoderme est encore syncytial, avec un schéma alterné le long de l'axe céphalo-caudal. Chaque bande d'expression est contrôlée par des séquences amplificatrices spécifiques, activées ou réprimées selon la combinaison des

facteurs présents. Au début, les limites des bandes sont floues, mais elles deviennent précises au stade 14 (cellularisation).

2.3.2.3 Régulation du gène even-skipped (eve)

Even-skipped est un gène très étudié localisé dans chromosome 2R (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**), code une protéine à domaine homéotique essentielle à la formation des segments pairs et impairs de l'embryon. Des expériences d'expression ectopique ont permis de révéler que l'activité de la protéine Eve dépend de sa concentration, affectant l'expression de plusieurs autres gènes de segmentation comme fushi tarazu (ftz), odd-skipped (odd), runt, paired et les gènes de polarité segmentaire tels que iaield (en). L'étude a montré que certains de ces gènes sont directement réprimés ou activés par Eve, tandis que d'autres sont affectés indirectement. Cette régulation dépendante de la dose souligne le rôle central de Eve comme facteur de transcription multifonctionnel, capable d'agir à la fois comme activateur et répresseur selon le contexte. L'expression anormale de Eve entraîne des défauts marqués de segmentation, soulignant sa fonction critique dans l'orchestration du programme développemental embryonnaire (**Manoukian, A. S. & H. M. Krause, 1992**).

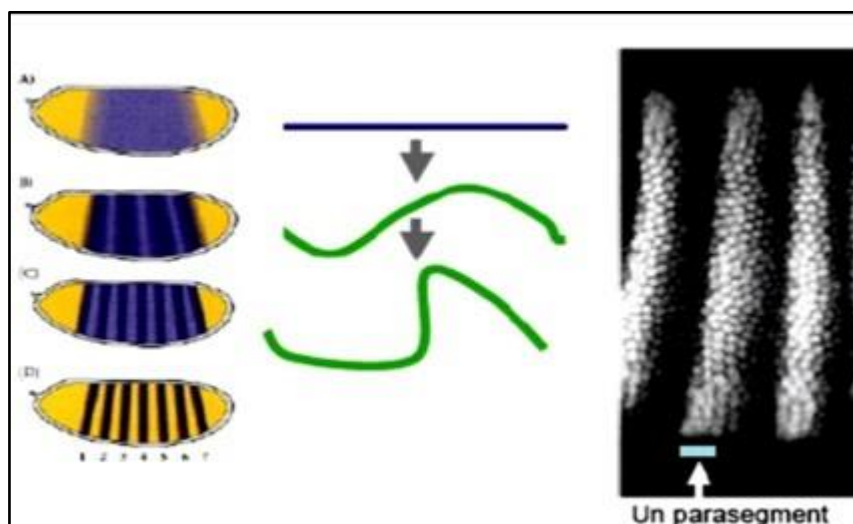


Figure 2-8: Expression progressive du gène even skipped (Gilbert, S. F., 2014)

2.3.2.3.1 Expression des gènes pair-rule secondaires

2.3.2.3.1.1 fushi tarazu (ftz)

fushi tarazu (ftz) localisé dans le chromosome 3R (**National Center for Biotechnology, Information, 2024**), Le gène fushi tarazu (ftz) est un gène de segmentation appartenant à la classe des gènes pair-rule localisé dans , intervenant précocement dans le développement embryonnaire de Drosophila melanogaster. Il s'exprime sous forme de sept bandes transversales correspondant à un segment sur deux, et joue un rôle essentiel dans

l'établissement de la périodicité segmentaire de l'embryon. Le produit de ce gène est un facteur de transcription contenant un homeodomaine, qui régule l'expression de gènes de polarité segmentaire tels que engrailed. En cas de mutation, ftz entraîne un phénotype léthal caractérisé par la perte de segments impairs, illustrant son importance dans la formation du plan corporel (Jost, W. et al., 1995).

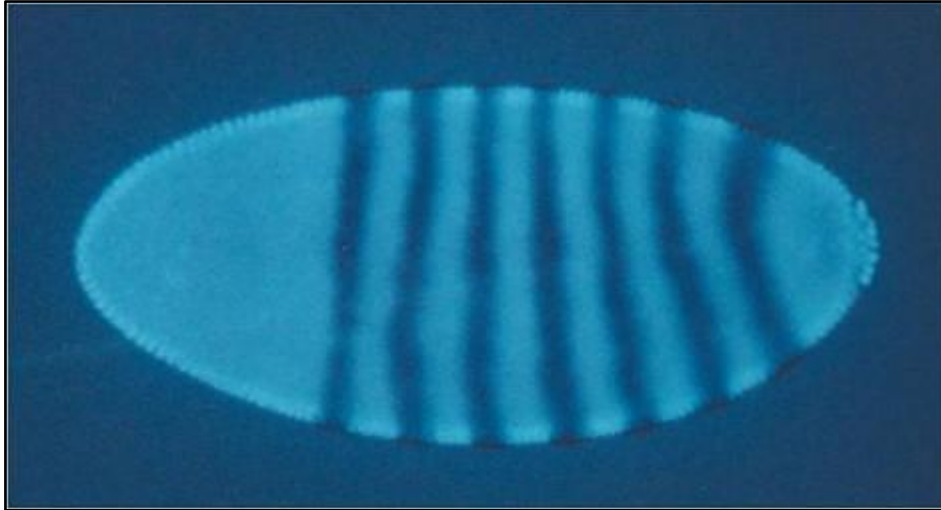


Figure 2-9: Expression des gènes pair-rule : La protéine Ftz est exprimée en sept bandes à travers l'embryon (Bastiani, M., 2022)

2.3.2.4 Gènes de polarité segmentaire

Sont des gènes impliqués dans le développement embryonnaire précoce, qui assurent la distinction entre la partie antérieure et la partie postérieure de chaque segment de l'embryon. Ils sont activés après les gènes pair-rule et permettent l'organisation interne précise de chaque segment, en établissant une orientation correcte. Chez *Drosophila melanogaster*, des exemples de ces gènes incluent engrailed et wingless. Leur mutation provoque des défauts dans la structure ou la symétrie des segments.

2.3.2.4.1 Différents types de gènes de polarité segmentaire

2.3.2.4.1.1 Le gène engrailed

Le gène engrailed est un gène de polarité segmentaire fondamental dans l'établissement de l'organisation corporelle chez *Drosophila melanogaster* localisé sur le chromosome 2R (National Center for Biotechnology, Information, 2024). Il s'exprime spécifiquement dans la partie postérieure de chaque parasegment embryonnaire, peu après la mise en place des gènes pair-rule. Le produit de ce gène est un facteur de transcription qui joue un rôle clé dans la compartimentation des segments. Il permet de diviser chaque parasegment en deux domaines cellulaires distincts, appelés compartiments : l'un antérieur et l'autre postérieur. Les

cellules exprimant engrailed restent confinées à leur compartiment d'origine et ne franchissent jamais la frontière vers le compartiment antérieur. Cette organisation assure une polarité stable et permanente de chaque segment. En interagissant avec d'autres gènes, comme wingless, engrailed participe également au maintien et à la stabilisation des limites segmentaires tout au long du développement embryonnaire **(Deutsch, J., 2006)**.

2.3.2.4.1.2 Le gène wingless

Le gène wingless localisé dans le chromosome 2L est un ligand de la famille des récepteurs Frizzled à sept domaines transmembranaires **(National Center for Biotechnology, Information, 2024)**, jouant un rôle clé dans la signalisation intercellulaire au cours du développement. En tant que protéine de polarité segmentaire, elle agit par une cascade de signalisation activant des gènes cibles au niveau nucléaire. Wg est notamment impliquée dans la régulation du gène de segmentation engrailed, dont l'autoactivation est réprimée par la protéine Shaggy (Sgg) ; le signal Wg agit en inactivant cette répression. Wg est également considérée comme un facteur de croissance, intervenant dans le développement de la trachée (avec Wnt2, essentielle à la formation du tronc dorsal), ainsi que dans l'épiderme embryonnaire. Agissant comme un morphogène, elle diffuse sur de longues distances malgré sa lipodation, un phénomène rendu possible par la lipophorine qui servirait de véhicule de transport. Sa sécrétion dépend de la protéine Wntless (Wls), qui dirige le trafic de Wg à travers un cycle impliquant l'endocytose médiée par la clathrine, le complexe rétromère (composé de Vps26 et Vps35), la surface cellulaire, un compartiment endocyttaire, et le retour rétrograde vers le Golgi. Dans les cellules neuronales, notamment au niveau de la jonction neuromusculaire larvaire, le signal Wg est transmis à travers la synapse via des vésicules de type exosomes contenant Wls **(UniProt, Consortium, 2024)**.

2.3.2.4.1.3 Les gènes homéotiques

Les progrès continus des études sur le développement embryonnaire ne cessent de converger avec ceux de la génétique et nous enseignent que les gènes homéotiques jouent un rôle fondamental et universel dans l'édification des embryons. Le rôle des gènes homéotiques est d'informer les cellules de leur position au cours de l'embryogenèse et de préciser leur positionnement définitif dans l'embryon au cours de la formation des organes par rapport aux axes antéro-postérieur et dorso-ventral **(Furcell, G., 2002)**.

Chez *Drosophila melanogaster*, un organisme modèle largement utilisé en génétique du développement, les gènes homéotiques jouent un rôle central dans la régulation du développement embryonnaire. Ces gènes sont organisés en complexes, tels que le complexe *Antennapedia* (ANT-C) et le complexe *Bithorax* (BX-C), localisés sur le chromosome 3.

Chaque complexe contrôle spécifiquement le développement de différentes régions corporelles le long de l'axe antéro-postérieur. L'organisation colinéaire de ces gènes, où leur ordre sur le chromosome reflète l'ordre des régions qu'ils régulent, est essentielle pour assurer un développement précis des segments corporels. Par exemple, le complexe *Antennapedia* influence le développement des segments antérieurs, tandis que le complexe *Bithorax* régule les segments plus postérieurs, comme ceux du thorax et de l'abdomen (Ylla, G., 2018).

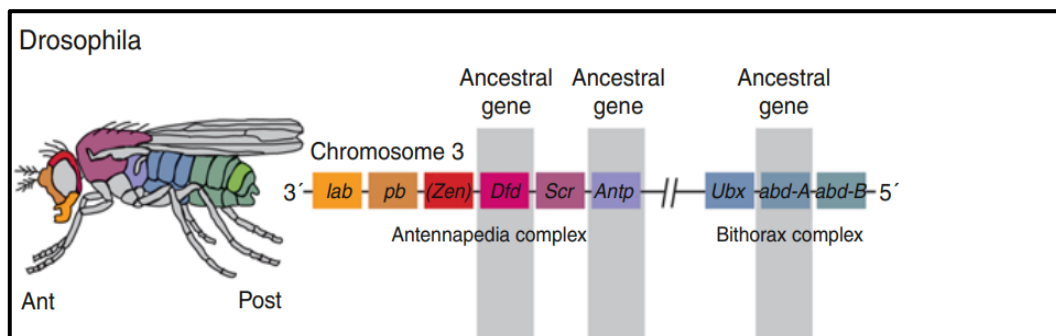


Figure 2-10: Organisation des gènes Hox sur le chromosome 3 de *Drosophila melanogaster* et les segments corporels qu'ils régulent (Pang, Dachling & Dominic N. P. Thompson, 2014)

Un des exemples les plus connus est la mutation du gène *Antennapedia*, qui entraîne une transformation homéotique où les antennes sont remplacées par des pattes. Cette mutation illustre l'importance de ces gènes dans la définition de l'identité des segments corporels et leur rôle clé dans le contrôle des structures qui se forment dans chaque segment embryonnaire. Les gènes homéotiques chez *Drosophila* sont très conservés, et leur étude a permis de mieux comprendre des mécanismes moléculaires fondamentaux partagés par d'autres organismes, y compris les vertébrés. En effet, les gènes Hox chez les vertébrés jouent un rôle similaire dans la segmentation et l'organisation du corps. Ainsi, l'étude des mutations homéotiques chez *Drosophila* a non seulement contribué à la compréhension des bases génétiques du développement, mais aussi à l'élucidation des processus évolutifs qui ont façonné la diversité des formes corporelles à travers les espèces (Furelaud, G., 2002).

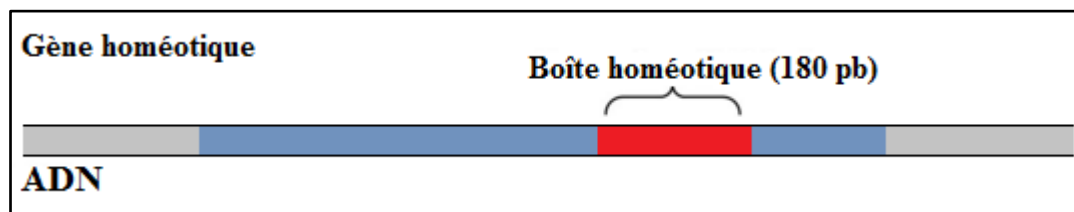


Figure 2-11: Organisation schématique d'un gène homéotique avec le domaine caractéristique de cette famille génique (Lepesant, J. A., 1990)

2.3.3 Les gènes du complexe Antennapedia (ANT-C)

Le complexe Antennapedia (ANT-C) chez *Drosophila melanogaster* regroupe plusieurs gènes homéotiques essentiels au développement des segments antérieurs du corps. Il comprend les gènes labial (lab), proboscipedia (pb), Deformed (Dfd), Sex combs reduced (Scr) et Antennapedia (Antp). Ces gènes interviennent dans la spécification des structures de la tête et du thorax antérieur. Par exemple, Antp détermine l'identité du deuxième segment thoracique (T2), et une surexpression de ce gène peut transformer les antennes en pattes, illustrant leur rôle clé dans la mise en place du plan corporel (**Lepesant, J. A., 1990**).

2.3.3.1 Labial (lab) :

Le gène Labial est impliqué dans le développement des segments de la tête, notamment des structures comme les antennes et la bouche. Il est exprimé dans les segments antérieurs de la tête et joue un rôle clé dans la formation de ces structures.

Une mutation dans ce gène peut entraîner des transformations, où des structures de la tête sont modifiées ou remplacées par d'autres segments, perturbant ainsi le développement normal de la tête (**Ontosight, 2025**).

2.3.3.2 Proboscipedia (pb)

Proboscipedia joue un rôle essentiel dans le développement des structures buccales, notamment la proboscis (l'organe de succion) des mouches. Ce gène régule le développement des parties de la bouche et des pièces buccales.

Si ce gène est muté, il peut entraîner des transformations dans la structure de la bouche ou des anomalies dans le développement des segments buccaux (**Benassayag, C., 1994**).

2.3.3.3 Deformed (Dfd)

Le gène Deformed est crucial pour la formation des segments de la tête, notamment les yeux et les mandibules. Il est responsable du développement des parties antérieures de la tête et de la région mandibulaire.

Une mutation de ce gène peut entraîner des transformations de ces structures, provoquant des anomalies dans la formation des segments de la tête (**Regulski, M. et al., 1987**).

2.3.3.4 Sex combs reduced (Scr)

Sex combs reduced est impliqué dans la formation des segments thoraciques et des structures associées. Il est important pour la régulation du développement des pattes et des structures de la région thoracique.

Une mutation dans ce gène peut entraîner des défauts dans le développement des segments thoraciques, affectant notamment les pattes, comme la formation de structures anormales ou la duplication de certaines parties (Riley, P. D. et al., 1987).

2.3.3.5 Antennapedia (Antp)

Antennapedia est le gène le plus étudié du complexe ANT-C et joue un rôle majeur dans le développement des segments thoraciques. Ce gène régule l'identité des segments thoraciques et est crucial pour la formation des structures comme les pattes.

Les mutations dans ce gène peuvent provoquer des transformations homéotiques, où les antennes sont remplacées par des pattes, ou d'autres anomalies dans la formation des segments thoraciques.

2.3.4 Le complexe bithorax (BX-C)

Chez *Drosophila melanogaster* comprend trois gènes homéotiques principaux : Ultrabithorax (Ubx), abdominal-A (abd-A) et Abdominal-B (Abd-B). Ces gènes jouent un rôle fondamental dans la détermination de l'identité des segments postérieurs du corps de l'embryon (Lewis, E. B., 1998).

2.3.4.1 Le Gène Ubx

Le gène Ubx s'exprime dans le troisième segment thoracique (T3) et les premiers segments abdominaux. Il empêche le développement d'ailes dans le T3 et favorise l'apparition de structures propres à ce segment. Lorsqu'il est inactivé par mutation, ce segment adopte l'identité du segment T2, ce qui peut entraîner l'apparition d'une paire d'ailes supplémentaires, phénomène à l'origine du nom "bithorax". **CNRS – Institut des sciences biologiques. (2023, 28 septembre).**

2.3.4.2 Le Gène Abd-A

Le gène abd-A s'exprime dans les segments abdominaux A2 à A4. Il est indispensable au développement correct de ces segments. En l'absence de son expression, ils peuvent se transformer en segments plus antérieurs, ce qui perturbe leur identité morphologique (Busturia, A. et al., 1989).

2.3.4.3 Le gène Abd-B

Le gène Abd-B intervient dans les segments abdominaux postérieurs (A5 et suivants). Il est responsable de l'acquisition de leur identité spécifique et de leur différenciation correcte (Singh, N. P. & R. K. Mishra, 2014).

2.3.5 Les gènes de détermination (ou gènes effecteurs)

Ces gènes sont les derniers à intervenir dans la cascade de développement. Ils s'expriment en réponse aux signaux positionnels transmis par les gènes homéotiques (Hox). Leur rôle est essentiel : ils contrôlent la morphogenèse et la différenciation cellulaire, c'est-à-dire la formation concrète des organes et des tissus spécifiques à chaque région du corps.

Chaque gène de détermination est activé dans une zone précise de l'embryon et détermine l'identité fonctionnelle des cellules dans cette zone. Par exemple :

2.3.5.1 Ey (eyeless)

Ey (eyeless) est un gène maître du développement des yeux chez la drosophile. Il code un facteur de transcription qui déclenche le programme génétique nécessaire à la formation des structures oculaires. Lorsqu'il est activé, il initie la différenciation des cellules en cellules oculaires.

Une mutation de Ey entraîne l'absence totale ou partielle des yeux. Inversement, une expression artificielle de Ey dans une autre région (comme les ailes ou les pattes) peut induire la formation d'yeux ectopiques. Cela montre que Ey est à lui seul suffisant pour spécifier l'identité oculaire.

Ce gène est l'équivalent du gène Pax6 chez les vertébrés, démontrant la conservation des mécanismes du développement au cours de l'évolution (**Halder, G. et al., 1995**).

2.3.5.2 Vg (Vestigial)

Vg (Vestigial) est un gène important pour la formation des ailes chez la drosophile.

Quand ce gène ne fonctionne pas, les ailes sont très petites ou absentes.

Quand Vg est actif dans la bonne zone, il permet aux cellules de fabriquer les ailes.

Si Vg est activé ailleurs, il peut provoquer la formation de structures ressemblant à des ailes à des endroits inhabituels (**Kim, J. & S. B. Carroll, 2006**).

2.3.5.3 Le gène Distal-less (Dll)

Le gène Distal-less (Dll) est un facteur de transcription essentiel au développement des structures distales comme les pattes, les antennes et les ailes chez les insectes. Chez les papillons, il intervient aussi dans la formation des motifs alaires, notamment les yeux ocellés. Sa fonction conservée chez différentes espèces souligne son rôle fondamental dans l'évolution du développement (**Wee, J. L. Q. et al., 2022**).

Une mutation dans l'un de ces gènes peut entraîner des anomalies spectaculaires. Par exemple, une activation ectopique de Ey dans les cellules des ailes peut induire la formation

de structures oculaires à la place des ailes, ce qui montre le pouvoir instructif de ces gènes dans la spécification cellulaire .

2.4 Conclusion

L'étude de *Drosophila melanogaster* a permis des découvertes fondamentales sur les mécanismes moléculaires contrôlant le développement embryonnaire. Les gènes homéotiques, comme ceux des complexes Antennapedia et Bithorax, jouent un rôle clé dans la spécification de l'identité des segments, avec des mutations provoquant des transformations morphologiques spectaculaires. Ces travaux ont été complétés par l'analyse des gènes de segmentation et des morphogènes, révélant comment des réseaux génétiques hiérarchisés divisent l'embryon en segments précis. La conservation évolutive de ces mécanismes chez d'autres espèces a souligné leur importance universelle.

Les recherches ont également mis en lumière la régulation dynamique des gènes du développement, incluant les effets dépendants de la concentration des facteurs de transcription et le rôle des amplificateurs dans la robustesse des motifs embryonnaires. L'étude de gènes comme *Tailless* dans la formation du lobe optique et *Proboscipedia* dans la spécification des appendices a démontré leurs fonctions spécifiques selon le contexte. Le modèle du drapeau français, inspiré par l'étude des gradients de bicoid, est devenu un paradigme pour comprendre l'action des morphogènes. Ces avancées ont été rendues possibles par des techniques pionnières comme les criblages génétiques et l'imagerie en temps réel.

Aujourd'hui, la drosophile reste un modèle puissant pour explorer les questions non résolues en biologie du développement, comme le rôle des ARN non codants et la dynamique de l'expression génique au niveau unicellulaire. L'intégration d'outils modernes comme CRISPR et le séquençage unicellulaire avec la génétique classique promet d'approfondir notre compréhension de la régulation génétique et ses implications dans les maladies. En définitive, la drosophile illustre comment un organisme simple peut révéler des principes universels du développement, faisant le lien entre biologie évolutive, neurogenèse et recherche biomédicale.



Bibliographie

- Argiropoulos, B. (2003). *Lecture 16: Anterior-Posterior axis formation in Drosophila*. https://www.zoology.ubc.ca/~bio463/lecture_16.htm
- Aristote, L. P. (1961). *De la génération des animaux: texte établi et traduit*. Les Belles Lettres.
- Bastiani, M. (2022). *Zygotic Genes regulating segmentation*. <https://bastiani.biology.utah.edu/courses/3230/DB%20Lecture/Lectures/b10FlyZygotic.html>
- Benassayag, C. (1994). *Étude fonctionnelle de la protéine homéotique Proboscipedia chez Drosophila melanogaster* Université Toulouse III - Paul Sabatier.
- Bertet, C., & Lecuit, T. (2009). Planar polarity and short-range polarization in Drosophila embryos. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 20(8), 1006-1013. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.05.004>
- Biswas, S., Das, O., Panda, D., & Dash, S. R. (2022, 2022//). Rapid Detection of Fragile X Syndrome: A Gateway Towards Modern Algorithmic Approach. *Intelligent Data Engineering and Analytics*, Singapore.
- Boeren, J., & Gribnau, J. (2021). Xist-mediated chromatin changes that establish silencing of an entire X chromosome in mammals. *Current Opinion in Cell Biology*, 70, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.11.004>
- Busturia, A., Casanova, J., Sánchez-Herrero, E., González, R., & Morata, G. (1989). Genetic structure of the abd-A gene of Drosophila. *Development*, 107, 575-583.
- Colucci-Guyon, E., Portier, M. M., Dunia, I., Paulin, D., Pournin, S., & Babinet, C. (1994). Mice lacking vimentin develop and reproduce without an obvious phenotype. *Cell*, 79(3), 679-694. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90553-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90553-3)
- Conklin, E. G. (1905). Mosaic development in ascidian eggs. *Journal of Experimental Zoology*, 2, 145-223.
- Czerny, T., Halder, G., Kloter, U., Souabni, A., Gehring, W. J., & Busslinger, M. (1999). Twin of eyeless, a second Pax-6 gene of Drosophila, acts upstream of eyeless in the control of eye development. *Molecular Cell*, 3(3), 297-307. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80455-5](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80455-5)
- De Vincenzo, E. A., Russo, S., Brody, S., Cove, D., & Ottolenghi, S. (1992). *Development: The molecular genetic approach*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-77049-0>
- Deutsch, J. (2006). *Des chimères, des clones et des gènes*. Éditions Odile Jacob.
- Djeffal, S. (2021). Chapitre 6: Embryogenèse. In. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- embryology.ch. (2023). *Segmentation - Développement embryonnaire précoce de l'oiseau*. <https://embryology.ch/fr/embryogenese-veterinaire/preimplantation/developpement-embryonnaire-precoce-oiseau/segmentation.html>
- Florimond, A. (1995). La découverte des gènes du développement. "De la mouche à l'homme: un même supergène pour l'œil". *La Recherche*, 274, 170-173.
- FlyBase. (2024). *Gene Report: Dmel\kni (FBgn0001320)* (<https://flybase.org/reports/FBgn0001320.html>)
- Franquinet, R., & Foucrier, J. (2003). *Embryologie descriptive* (2e édition ed.). Dunod. <https://www.dunod.com/sciences-techniques/embryologie-descriptive-2e-edition>
- Furelaud, G. (2002). *Développement embryonnaire et gènes homéotiques*. <https://planetvie.ens.fr/thematiques/developpement/developpement-embryonnaire-et-genes-homeotiques>
- Gaul, U., & Jäckle, H. (1987). Pole region-dependent repression of the Drosophila gap gene Krüppel by hunchback and tailless. *Nature*, 326(6114), 295-298. <https://doi.org/10.1038/326295a0>

- Gehring, W. J. (2011). How do Hox transcription factors find their target genes in the nucleus of living cells? *Biologie Aujourd'hui*, 205(2), 75-85. <https://doi.org/10.1051/jbio/2011022>
- Gheisari, E., Aakhte, M., & Müller, H. J. (2020). Gastrulation in *Drosophila melanogaster*: Genetic control, cellular basis and biomechanics. (1872-6356 (Electronic)).
- Gilbert, S. F. (2010). *Developmental Biology* (9th ed.). Sinauer Associates.
- Gilbert, S. F. (2014). *Developmental biology* (10th ed.). Sinauer Associates.
- Gilbert, S. F. (2017). Developmental biology, the stem cell of biological disciplines. *PLoS Biology*, 15(12), e2003691. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003691>
- Guillermin, O., Perruchoud, B., Sprecher, S. G., & Egger, B. (2015). Characterization of Tailless functions during *Drosophila* optic lobe formation. *Developmental Biology*, 405, 202-213. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2015.11.005>
- Halder, G., Callaerts, P., & Gehring, W. J. (1995). Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in *Drosophila*. *Science*, 267(5205), 1788-1792. <https://doi.org/10.1126/science.7892602>
- Hecini, A. (2024). Polycopie pour les étudiants de première année de médecine. In. Université Salah Boubnider Constantine 3.
- Hennebicq, S. (2011). Ovogenèse, folliculogenèse, fécondation. In. Université Joseph Fourier de Grenoble.
- Jaeger, J. (2009). Modelling the *Drosophila* embryo. *Molecular BioSystems*, 5(12), 1549-1568. <https://doi.org/10.1039/b907562j>
- Jost, W., Yu, Y., Pick, L., Preiss, A., & Maier, D. (1995). Structure and regulation of the fushi tarazu gene from *Drosophila hydei*. *Development Genes and Evolution*, 205(3), 160-170. <https://doi.org/10.1007/BF00357760>
- Kim, J., & Carroll, S. B. (2006). Vestigial gene and the regulation of wing formation in *Drosophila*. *Developmental Biology*, 293(2), 550-563. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.02.046>
- Lawrence, P. A., & Johnston, P. (1989). Pattern formation in the *Drosophila* embryo: allocation of cells to parasegments by even-skipped and fushi tarazu. *Development*, 105(4), 761-767. <https://doi.org/10.1242/dev.105.4.761>
- Le Douarin, N. (2000). *Des chimères, des clones et des gènes*. Odile Jacob.
- Le Moigne, A., & Foucrier, J. (2009). *Du développement: De l'embryon à l'adulte* (7e édition revue et corrigée ed.). Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.lemoi.2009.01>
- Lepesant, J. A. (1990). Les gènes homéotiques. *Reproduction Nutrition Développement*, 30, 9s-26s.
- Lewis, E. B. (1998). The Bithorax Complex: The First Fifty Years. *The International Journal of Developmental Biology*, 42(3), 403-415. <https://doi.org/10.1387/ijdb.9654025>
- Manoukian, A. S., & Krause, H. M. (1992). Concentration-dependent activities of the even-skipped protein in *Drosophila* embryos. *Genes & Development*, 6(9), 1740-1751. <https://doi.org/10.1101/gad.6.9.1740>
- Mansour, S. (2025). Cours N°7: Stade de la neurulation. In. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed-Boudiaf.
- Maxicours. (2025). *La fécondation - Terminale - SVT*. <https://www.maxicours.com/se/cours/la-fecondation--terminale--svt/>
- Momen-Roknabadi, A., Di Talia, S., & Wieschaus, E. (2016). Transcriptional timers regulating mitosis in early *Drosophila* embryos. *Cell Reports*, 16(10), 2793-2801. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.015>
- Morange, M., Favet, N., Loones, M. T., Manuel, M., Mezger, V., Michel, E., Rallu, M., & Sage, J. (1998). Heat-Shock Genes and Development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 851(1), 117-122. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08984.x>
- National Center for Biotechnology, I. (2024). *NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Navarro Martín, R., Salvador, Z., & Gutton, I. (2018). *Qu'est-ce que la fécondation humaine? - Définition et étapes*. <https://www.invitro.fr/la-fecondation-humaine/>
- Ontosight. (2025). *Antennapedia Gene Complex (ANT-C)*. <https://ontosight.ai/glossary/term/Antennapedia-Gene-Complex---ANT-C>
- Ouhaibi, H. (2023). Polycopié de la matière: Génétique de développement et différenciation cellulaire. In. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf.
- Pang, D., & Thompson, D. N. P. (2014). Embryology, Classification, and Surgical Management of Bony Malformations of the Craniovertebral Junction. In C. Di Rocco & N. Akalan (Eds.), *Pediatric*

- Craniovertebral Junction Diseases: Surgical Management of Craniovertebral Junction Diseases in Children* (pp. 19-109). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01065-6_2
- Pellerin, M. J. (2000). *Les gènes homéotiques à l'aide de drosophiles*. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/genetique/les-genes-homeotiques-a-l-aide-de-drosophiles>
- Pla, P. (2024a). *Biologie cellulaire et génétique du développement* Université Paris-Saclay.
- Pla, P. (2024b). *La gastrulation*. <https://bcgdevelop.fr/la-gastrulation/>
- PourquiÉ, O. (2003). *Biologie du développement*. Hermann.
- Regulski, M., McGinnis, N., Chadwick, R., & McGinnis, W. (1987). Developmental and molecular analysis of Deformed; a homeotic gene controlling Drosophila head development. *The EMBO Journal*, 6(3), 767-777. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1987.tb04819.x>
- Riley, P. D., Carroll, S. B., & Scott, M. P. (1987). The expression and regulation of Sex combs reduced protein in Drosophila embryos. *Genes & Development*, 1(7), 716-730. <https://doi.org/10.1101/gad.1.7.716>
- Rivera-Pomar, R., Lu, X., Perrimon, N., Taubert, H., & Jäckle, H. (1995). Activation of posterior gap gene expression in the Drosophila blastoderm. *Nature*, 376(6540), 253-256. <https://doi.org/10.1038/376253a0>
- Scholes, C., Biette, K. M., Harden, T. T., & DePace, A. H. (2019). Signal integration by shadow enhancers and enhancer duplications varies across the Drosophila embryo. *Cell Reports*, 26(9), 2407-2418. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.006>
- Seddiki-Bougrassa, D., & Messala, D. (2020). Fécondation. In. Université d'Oran, Faculté de Médecine, Service d'Histologie-Embryologie.
- Semmame, O. (2020a). Cours de biologie animale - Chapitre 1: La gamétogenèse. In. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- Semmame, O. (2020b). La spermatogenèse. In. Université Frères Mentouri Constantine 1.
- Singh, N. P., & Mishra, R. K. (2014). Role of abd-A and Abd-B in development of abdominal epithelia breaks posterior prevalence rule. *PLOS Genetics*, 10(10), e1004717. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004717>
- Struhl, G., Struhl K Fau - Macdonald, P. M., & Macdonald, P. M. (1989). The gradient morphogen bicoid is a concentration-dependent transcriptional activator. (0092-8674 (Print)).
- Sullivan, A. E., & Santos, S. D. M. (2023). The ever-growing world of gastruloids: autogenous models of mammalian embryogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development*, 82, 102102. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gde.2023.102102>
- Toukam, M. (2007). Gamétogenèse. In. Université de Yaoundé I, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales.
- Treisman, J., & Desplan, C. (1989). The products of the Drosophila gap genes hunchback and Krüppel bind to the hunchback promoters. (0028-0836 (Print)).
- UniProt, C. (2024). *Wingless - Drosophila melanogaster (Fruit fly) [UniProtKB entry P09615]* (<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P09615/entry>)
- Voet, D., & Voet, J. G. (2011). *Biochemistry* (4th ed.). Wiley.
- Wee, J. L. Q., Das Banerjee, T., & Monteiro, A. (2022). Distal-less and spalt are distal organisers of pierid wing patterns. *EvoDevo*, 13(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13227-022-00194-5>
- Wolpert, L., Beddington, R., Brockes, J., Jessell, T., Lawrence, P., & Meyerowitz, E. (2003). *Biologie du développement: Les grands principes*. Dunod.
- Ylla, G. (2018). *Hox gene family synteny on chromosome 3 of Drosophila melanogaster* Universitat de Barcelona.
- Zouaghi, Y. (2019). Chapitre V: Gastrulation (cours). In. Université Frères Mentouri Constantine.
- Zouaghi, Y. (2020). Chapitre IV: La segmentation (support du cours). In. Université Frères Mentouri Constantine 1.