

La théorie des feuillettes : implications embryologiques et évolutives

Herman Denis, Alain Collenot

Suivant une théorie formulée au siècle dernier, tous les métazoaires passent au début de leur développement par un stade où leurs cellules se disposent en deux ou trois couches concentriques, appelées feuillettes embryonnaires. Les embryons des animaux didermiques comportent deux feuillettes : l'ectoderme et l'endoderme. Ceux des animaux tridermiques comprennent un feuillet supplémentaire : le mésoderme.

La théorie des feuillettes est très utile pour interpréter le développement. Mais elle a aussi des implications évolutives. D'après ses promoteurs, l'ectoderme des animaux les plus simples

est homologue de celui des animaux les plus complexes. Il en va de même pour l'endoderme. En termes évolutifs, cela signifie que les animaux didermiques descendraient d'un ancêtre commun dont le soma comportait deux feuillettes cellulaires. Les tridermiques seraient apparus plus tardivement. Ils proviendraient d'un animal primitif formé de trois feuillettes. La théorie des feuillettes est donc de nature récapitulative : en se développant, les animaux actuels passeraient par des stades successifs où ils ressemblent à leurs ancêtres présumés.

L'aspect embryologique de la théorie ne prête guère à contestation. Son as-

pect évolutif est beaucoup plus difficile à évaluer. Si les feuillettes embryonnaires sont homologues, cela pourrait signifier que des gènes homologues président à la formation de chaque feuillet chez tous les animaux, et s'expriment dans l'ensemble des cellules d'un feuillet au moment où il se constitue. Les gènes concernés dériveraient de ceux qui étaient actifs dans les feuillettes correspondants des métazoaires archaïques. Cette conjecture est en partie vérifiée : dans les embryons des insectes et des vertébrés, les cellules mésodermiques expriment des gènes homologues.

Une évidence frappa les premiers embryologistes qui étudiaient le développement du poulet : au début, l'embryon dispose ses cellules en couches parallèles. Il commence par édifier deux couches cellulaires (figure 1) : une couche superficielle et une couche profonde, qui tend à englober la masse vitelline [1, 2]. C'est l'assise superficielle qui forme l'embryon proprement dit. Bientôt, elle se subdivise, par un processus que l'on appelle gastrulation, en trois lames superposées. Ces lames sont dénommées feuillettes embryonnaires*. Pander découvrit la structure tridermique de l'embryon de poulet (figure 1). Dès la douzième heure d'incubation, il distinguait de l'extérieur

vers l'intérieur un feuillet « séreux », un feuillet « vasculaire » et un feuillet « muqueux » [1]. Von Baer reconnut que l'organisation en feuillettes était valable pour tous les embryons de vertébrés [2]. Mais il ajouta un quatrième feuillet aux trois qu'avait décrits Pander [1]. C'était une erreur, plus tard rectifiée par Remak [4]. Von Baer faisait correctement dériver du feuillet « séreux » la peau et le système nerveux, et du feuillet « muqueux » le

tube digestif [2]. Mais il divisait en deux le feuillet intermédiaire (figure 1). A ses yeux, la sous-couche externe donnait naissance à la musculature, tandis que la sous-couche interne donnait naissance au système vasculaire et au sang.

D'abord concentrées sur les vertébrés, les recherches embryologiques s'élargirent peu à peu jusqu'à inclure les animaux les plus simples. Huxley découvrit que les méduses possèdent une organisation didermique [5]. Allman étendit à d'autres cnidaires les constatations de Huxley et proposa de nommer ectoderme le feuillet externe de ces animaux, et endoderme le feuillet interne [6]. Logiquement, on appela mésoderme le feuillet intermédiaire des tridermiques [7].

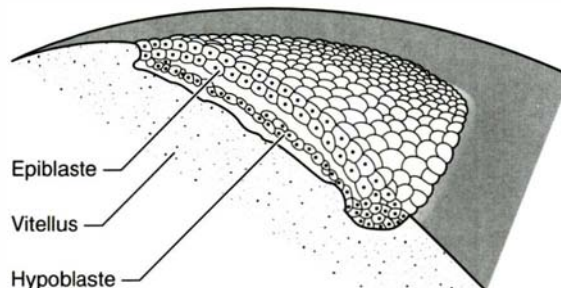
* Le sens du mot feuillet peut induire en erreur. Les feuillettes se définissent comme des ensembles distincts de cellules embryonnaires disposés de manière concentrique. Un feuillet n'a pas nécessairement la forme d'une lame mince et étalée, comme dans l'embryon de poulet. Il peut comporter une seule strate ou plusieurs strates de cellules.

D'autres travaux ne firent que confirmer ces découvertes. Une conclusion s'imposa : chez presque tous les métazoaires, l'embryon passe au début de son développement par un stade où il comporte deux ou trois feuilletts.

A l'origine, la notion de feuillet avait une valeur purement descriptive [1, 2, 4]. C'était un excellent guide pour les recherches anatomiques. Le concept acquit une portée bien plus grande quand Huxley avança une hypothèse audacieuse : les deux feuilletts des méduses correspondent à l'ectoderme et à l'endoderme des vertébrés [5]. La théorie des feuilletts donne à cette idée une valeur générale [8-10]. Elle postule deux choses. Premièrement, tous les organes de l'embryon se construisent à partir de cellules disposées en feuilletts concentriques. Deuxièmement, il existe une homologie* entre les feuilletts em-

* L'homologie est un attribut que l'on accorde à des organes ainsi qu'à des caractères morphologiques ou biochimiques. Quand on compare des organismes différents, l'homologie exprime une ressemblance due à une parenté (m/s n° 2, vol. 10, p. 210). Elle s'oppose à l'homoplasie, qui est une similarité non fondée sur l'appareillement. La convergence est un exemple d'homoplasie. Plusieurs critères permettent de reconnaître l'homologie [11]. Pour certains anatomistes pré-darwiniens (Geoffroy Saint-Hilaire, Juen), l'homologie se définit en fonction de similitudes morphologiques, formulées dans le principe structural des connexions. C'est la position relative des organes qui importe. Ainsi, la patte antérieure d'un cheval et l'aile d'une chauve-souris sont homologues parce qu'elles sont constituées des mêmes os, ayant les mêmes rapports entre eux, ainsi qu'avec les autres os du squelette. Pour les évolutionnistes, l'homologie est une similitude héritée d'un ancêtre commun [12]. Suivant ce point de vue, les tétrapodes ont des membres homologues parce qu'ils dérivent d'un vertébré primitif qui possédait déjà des nageoires paires. La communauté d'origine se traduit par des ressemblances dans l'embryogenèse et dans le mode d'action des gènes. L'embryologie comparée montre que les membres des tétrapodes se forment de la même manière. On peut penser que les mécanismes impliqués opéraient déjà chez l'ancêtre commun des tétrapodes. La biologie moléculaire révèle que des gènes homologues – tels que Sonic hedgehog – pourraient intervenir chez tous les tétrapodes pour modeler les membres (m/s n° 5, vol. 10, p. 570) [13]. Dans l'exemple évoqué, l'homologie se déduit d'un ensemble congruent de données anatomiques, embryologiques et moléculaires. En fait, la congruence est une marque distinctive des caractères homologues [11]. Toutefois, non-congruence ne signifie pas nécessairement non-homologie. Elle peut vouloir dire que l'une des comparaisons utilisées pour inférer l'homologie a conduit à une conclusion fautive.

A • Embryon 8 heures après la fécondation



B • Embryon après un jour d'incubation (partie troncale)

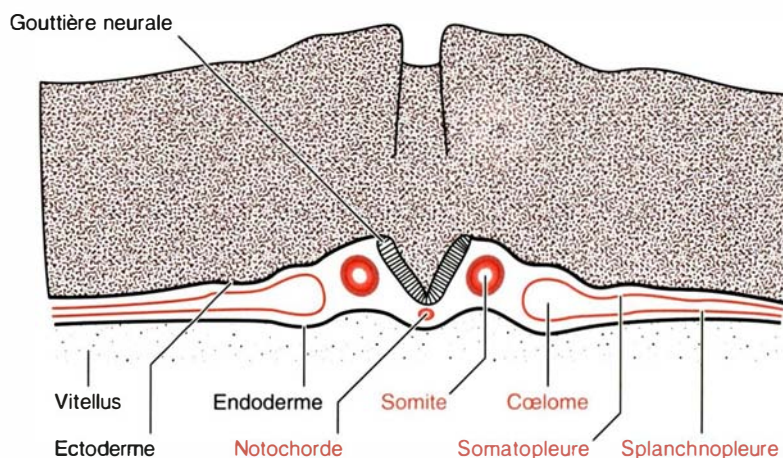


Figure 1. **Structure laminaire de l'embryon de poulet.** Pour voir comment l'embryon s'organise, il faut pratiquer des coupes transversales à différents stades du développement. Vers la 8^e heure après la fécondation (A), les cellules embryonnaires se disposent en deux couches : l'épiblaste et l'hypoblaste. Après un jour d'incubation (B), les cellules s'ordonnent en trois couches superposées : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. L'épiblaste (A) correspond au feuillet « animal » décrit par von Baer [2]. L'hypoblaste correspond au feuillet « végétatif » de ce même auteur. En réalité, l'hypoblaste n'est pas un véritable feuillet embryonnaire. Ses cellules n'édifient aucun organe de l'embryon ou de l'adulte. Les trois feuilletts embryonnaires se forment à partir de l'épiblaste. Dans l'embryon d'un jour (B), l'ectoderme et le mésoderme commencent à se différencier. Après s'être épaissi dans sa partie axiale, l'ectoderme se creuse en une gouttière, qui, en se fermant, deviendra la moelle épinière. Le mésoderme axial constitue la notochorde, qui soutient l'embryon. De part et d'autre de la notochorde, le mésoderme se subdivise en une série de masses cellulaires creuses : les somites, qui donneront naissance, entre autres, à la musculature troncale. Le mésoderme latéral se creuse de vastes cavités dont l'ensemble forme le cœlome. Il se subdivise en deux couches cellulaires, l'une (la somatopleure) accolée à l'ectoderme, l'autre (la splanchnopleure) accolée à l'endoderme. On pourrait en conclure faussement que l'embryon comporte quatre feuilletts. C'est l'erreur qu'avait commise von Baer [2]. (D'après Gilbert [3], modifié).

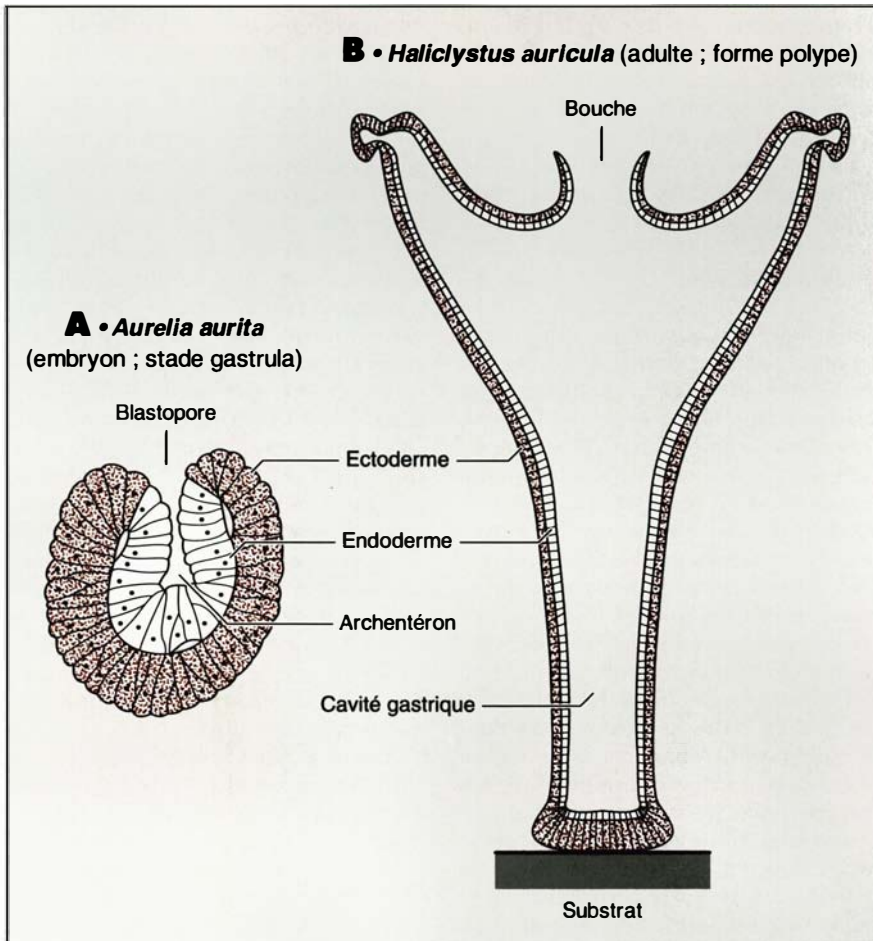


Figure 2. **Organisation didermique des cnidaires.** Des coupes longitudinales révèlent la structure de l'embryon et de l'adulte de deux scyphozoaires typiques : Aurelia (A) et Haliclystus (B). Bien que l'embryon soit libre et l'adulte fixé, ils sont organisés de la même façon. L'un et l'autre comportent deux couches cellulaires (l'ectoderme et l'endoderme), disposées de manière concentrique autour d'une cavité à vocation digestive. Au stade gastrula (A), l'intestin primitif ou archentéron communique avec l'extérieur par un orifice, appelé blastopore. Chez l'adulte (B), la cavité gastrique possède également une seule ouverture : la bouche. (Schéma A : d'après [17]. Schéma B : d'après [14], modifié).

bryonnaires de tous les animaux. Cela pourrait signifier qu'un même feuillet donne partout naissance à des organes homologues, formés d'un assortiment constant de types cellulaires [14-16]. Il s'ensuit que chez les animaux d'un même groupe zoologique, chaque type cellulaire devrait dériver d'un seul et même feuillet.

Consensus

Un accord à peu près unanime s'est fait concernant la première proposition de la théorie des feuilletts. De fait, l'embryon de presque tous les métazoaires possède une organisation en feuilletts facile à discerner. C'est surtout vrai pour la gastrula des animaux didermiques : on y distingue

aisément deux strates de cellules disposées de manière concentrique (figure 2). Chez l'adulte, les cellules des deux feuilletts restent physiquement séparées (figure 2).

Chez les animaux tridermiques, les feuilletts ne sont reconnaissables que durant les phases initiales du développement. L'ectoderme forme le revêtement cutané de l'embryon, tandis que l'endoderme borde le tube digestif. Le mésoderme occupe l'espace entre le feuillet externe et le feuillet interne (figure 1). La séparation entre les feuilletts s'estompe à mesure que l'embryon se développe. Elle disparaît chez l'adulte. Des cellules d'origine embryologique diverse se mélangent et s'agrègent pour bâtir les tissus et les organes. L'organogenèse des

mammifères illustre cette tendance : l'endoderme et le mésoderme contribuent à l'édification de certaines glandes, comme le pancréas, le thymus et les parathyroïdes [3].

Critiques

Que penser de l'homologie des feuilletts ? Puisque les zoologistes désignent par les mêmes mots les feuilletts embryonnaires de tous les animaux, c'est qu'implicitement ils en admettent l'homologie. Il n'empêche qu'à ce propos, un long débat s'est déroulé entre les embryologistes, les anatomistes et les histologistes du siècle dernier et du début de ce siècle [16]. En comparant l'embryogenèse de différents animaux, on s'aperçut très

vite que les cellules d'un type donné ne dérivent pas toujours d'un même feuillet. C'est vrai aussi bien pour les didermiques que pour les tridermiques. Prenons deux exemples parmi les cnidaires. Chez l'hydre d'eau douce, chacun des deux feuillettes renferme des cellules nerveuses [14, 18]. Chez les anthozoaires (coraux), l'ectoderme et l'endoderme contiennent l'un et l'autre des cellules musculaires [14]. On peut trouver chez les tridermiques des exemples analogues. En règle générale, la musculature de ces animaux dérive du mésoderme. Mais il y a des exceptions. Chez les mammifères, l'ectoderme contribue à produire les muscles lisses annexés aux glandes sudoripares, ainsi que ceux de l'iris [3, 16]. Dans l'embryon des amphibiens, la musculature de la queue se constitue à partir de la plaque neurale, qui dérive elle-même de l'ectoderme [15, 16].

D'autres difficultés surgirent quand on se mit à étudier en détail la reproduction par bourgeonnement, fréquente chez les urochordés [18]. Beaucoup de ces animaux se multiplient par voie sexuée (à partir d'un œuf) et par voie asexuée (à partir d'un bourgeon) [18]. Un individu provenant d'un œuf (ovozoïde) donne naissance par bourgeonnement à d'autres individus génétiquement identiques (les blastozoïdes). Chez certaines ascidies, un même organe se forme à partir de feuillettes différents, suivant que l'animal recourt à la reproduction sexuée ou asexuée [16, 18, 19]. C'est le cas pour le ganglion dorsal, qui a une fonction nerveuse et endocrine [18]. Dans l'ovozoïde, le ganglion dérive de l'ectoderme. Quand l'ovozoïde bourgeonne, ce sont des cellules endodermiques qui donnent naissance au ganglion dorsal [18, 19].

La régénération pose des problèmes tout aussi épineux. Un traumatisme peut faire perdre aux cellules le « souvenir » du feuillet dont elles dérivent. C'est ce qui se produit quand on coupe la patte d'un amphibien urodèle (triton, salamandre). Le membre se régénère à partir de cellules proches de l'extrémité du moignon, qu'elles soient d'origine ectodermique (épiderme, nerfs) ou mésodermique (os, cartilage, muscle, etc.).

Toutes ces cellules se différencient en une masse indistincte, appelée blastème. La peau, les nerfs, les os, les muscles, les vaisseaux sanguins se reconstituent à partir du blastème, sans qu'il soit possible de spécifier la destinée des cellules provenant de chaque feuillet [3].

Nuances

Faut-il donc dénier toute valeur à la seconde proposition de la théorie des feuillettes? Au niveau cellulaire, la théorie n'autorise que des généralisations assez vagues. Mais elle reprend consistance si l'on restreint son domaine d'application. A nos yeux, la théorie permet de faire des prédictions pertinentes sur l'origine des organes, mais non sur celle des divers types cellulaires qui les forment. On ne saurait s'en étonner: des cellules d'un type donné peuvent participer à l'élaboration de plusieurs organes. Par ailleurs, des problèmes particuliers se posent concernant la reproduction par bourgeonnement et les phénomènes traumatiques. Ces processus maintiennent ou font revenir les cellules à l'état embryonnaire, précédant la détermination des feuillettes, c'est-à-dire l'engagement irréversible dans la voie ectodermique, mésodermique ou endodermique [18].

Ces réserves faites, on peut certifier presque à coup sûr que des organes homologues proviennent d'un même feuillet. C'est le cas notamment pour l'intestin moyen, qui, chez tous les métazoaires, dérive de l'endoderme. Il en va de même chez les vertébrés pour le pancréas et le foie, que l'endoderme contribue à édifier. Citons comme autre exemple d'organes homologues les yeux des vertébrés, dont tous les éléments majeurs (rétine, cristallin, cornée) sont d'origine ectodermique.

Mais on atteint rapidement une autre limite à la portée de la théorie des feuillettes: comment définir des organes homologues? Cela devient très difficile quand on compare des animaux appartenant à des phylums différents. Reprenons l'exemple de l'œil. Il existe des organes photosensibles bien constitués, dérivant de l'ectoderme, chez des animaux aussi

divers que les plathelminthes, les rotifères, les némétériens, les arthropodes, les mollusques, les annélides et les vertébrés [20, 21]. On est tenté d'affirmer que ces organes ne sont pas homologues: du point de vue morphologique et embryologique, ils n'ont rien ou pas grand-chose en commun. Toutefois, on sait maintenant que des gènes homologues gouvernent la morphogénèse et le fonctionnement de l'œil chez des animaux aussi différents que les insectes et les vertébrés. C'est le cas pour les gènes *eyeless* de la drosophile et *small eye* de la souris (*m/s* n° 5, vol. 11, p. 776) [22, 23]. C'est aussi le cas pour les gènes de la rhodopsine, qui spécifient les photorécepteurs oculaires [24]. En ce qui concerne l'homologie des yeux, il y a donc un problème de congruence (voir note, p. 1582): à ce sujet, la morphologie comparée et la biologie moléculaire donnent des indications apparemment contradictoires.

La même incertitude règne en ce qui concerne le cœur et les gonades. Rien dans la structure ni dans le mode de formation ne semble rapprocher le cœur des insectes de celui des vertébrés. Pourtant, deux paires de gènes homologues interviennent dans la morphogénèse du cœur chez la drosophile et la souris: *tinman* et *D-mef2*; *Csx* et *MEF2C* [25]. Quant aux glandes génitales, on sait que chez tous les tridermiques, elles dérivent du mésoderme. Cette communauté d'origine pourrait signifier que les gonades des animaux tridermiques sont homologues, bien qu'elles aient une morphologie très différente d'un groupe à l'autre [26].

Implications évolutives

En termes évolutifs, la théorie des feuillettes a une implication évidente, formulée clairement par son principal promoteur: tous les animaux didermiques dérivent d'un même ancêtre, dont le soma comprenait deux assises de cellules [27]. De même, tous les tridermiques proviendraient d'un métazoaire primitif comprenant trois feuillettes cellulaires. La théorie des feuillettes est donc de nature évolutionniste. C'est en fait une théorie récapitulative, illustrant la loi biogé-

nétique promulguée par Haeckel, qui stipule que l'ontogenèse récapitule la phylogenèse [28]. Plus précisément, l'embryon de chaque animal passerait par des stades successifs où il ressemble à ses ancêtres présumés [28]. La loi biogénétique a été fortement critiquée, souvent à juste titre. Elle n'en conserve pas moins quelque valeur [29].

Comment s'est construit le premier animal didermique? Sur ce point, les opinions divergent. Haeckel fait dériver les animaux didermiques d'un organisme creux, de forme sphérique ou sphéroïdale, dont la paroi comportait une seule couche de cellules [10]. Cet organisme hypothétique est appelé *blastaea*. Sa structure évoque celle de la *blastula*, forme embryonnaire qu'édifient au début de leur développement beaucoup d'animaux didermiques et tridermiques [29]. Dans une étape évolutive ultérieure, la *blastaea* se serait convertie en un autre organisme hypothétique, dénommé *gastraea* [10]. La paroi de la *gastraea* comprend deux assises cellulaires (l'ectoderme et l'endoderme), disposées autour d'une cavité. Celle-ci communique avec l'extérieur par un orifice, dénommé *blastopore*, où se rejoignent l'ectoderme et l'endoderme. La cavité a la fonction d'un intestin primitif ou archentéron. La *gastraea* ressemble à la *gastrula* de certains animaux didermiques (figure 2).

Fonctions de l'ectoderme et de l'endoderme

Il est assez facile d'imaginer comment la *gastraea* répartissait les tâches entre l'ectoderme et l'endoderme. L'ectoderme servait à protéger et à mouvoir la communauté cellulaire au moyen de flagelles ou de cils [10, 14]. Le feuillet externe a conservé ces fonctions chez tous les didermiques actuels. Les cellules ectodermiques restent impliquées dans la protection de l'organisme, en édifiant un revêtement cutané. Elles assurent aussi la locomotion des formes larvaires et adultes. Les larves se propulsent au moyen de cils. Les adultes se déplacent par contraction de fibres musculaires (chez les cnidaires) ou par ondulation de palettes ciliées

(chez les cténaïres) [14]. A un stade évolutif plus avancé, une nouvelle fonction échut à l'ectoderme: la coordination de l'activité motrice en réponse à des signaux émanant du monde extérieur. Un système nerveux apparut. On peut comprendre pourquoi c'est à l'ectoderme qu'incombent la protection, la locomotion et la coordination de l'ensemble: ce feuillet se trouve en périphérie, en contact direct avec l'environnement. L'endoderme avait comme rôle principal d'assurer la nutrition de l'organisme [10, 14]. Les proies étaient captées au moyen des flagelles et digérées à l'intérieur même des cellules. Tous les animaux ont conservé à l'endoderme sa fonction ancestrale présumée. Deux tendances évolutives se dessinent à propos de la fonction digestive. La première consiste à convertir la digestion intracellulaire en digestion extracellulaire. Chez les éponges, la digestion s'opère dans les choanocytes, cellules flagellées formant l'épithélium endodermique [14]. Chez les cnidaires et les cténaïres, la digestion se fait, au moins en partie, dans la cavité gastrique, grâce à des enzymes sécrétées par les cellules bordant la cavité [14]. La seconde tendance évolutive concerne la structure du système digestif. L'ectoderme pénètre dans l'archentéron en s'invaginant par l'orifice buccal. Il tapisse la partie de la cavité digestive la plus proche de la bouche: le pharynx ou stomodeum [14, 20]. Les cellules endodermiques sont repoussées dans la partie distale de la cavité digestive. Chez certains cnidaires (anthozoaires), le pharynx participe activement à la digestion des proies en sécrétant des enzymes [14].

Origine du mésoderme

Il paraît logique de supposer que tous les animaux tridermiques dérivent d'un ancêtre didermique [14]. Ce schéma évolutif a deux implications majeures. Tout d'abord, les animaux didermiques sont apparus avant les animaux tridermiques. Les données paléontologiques semblent confirmer ce point de vue [30]. Ensuite, le mésoderme s'est formé à partir de l'un ou des deux feuillets préexistants. Quelle est l'origine du mésoderme?

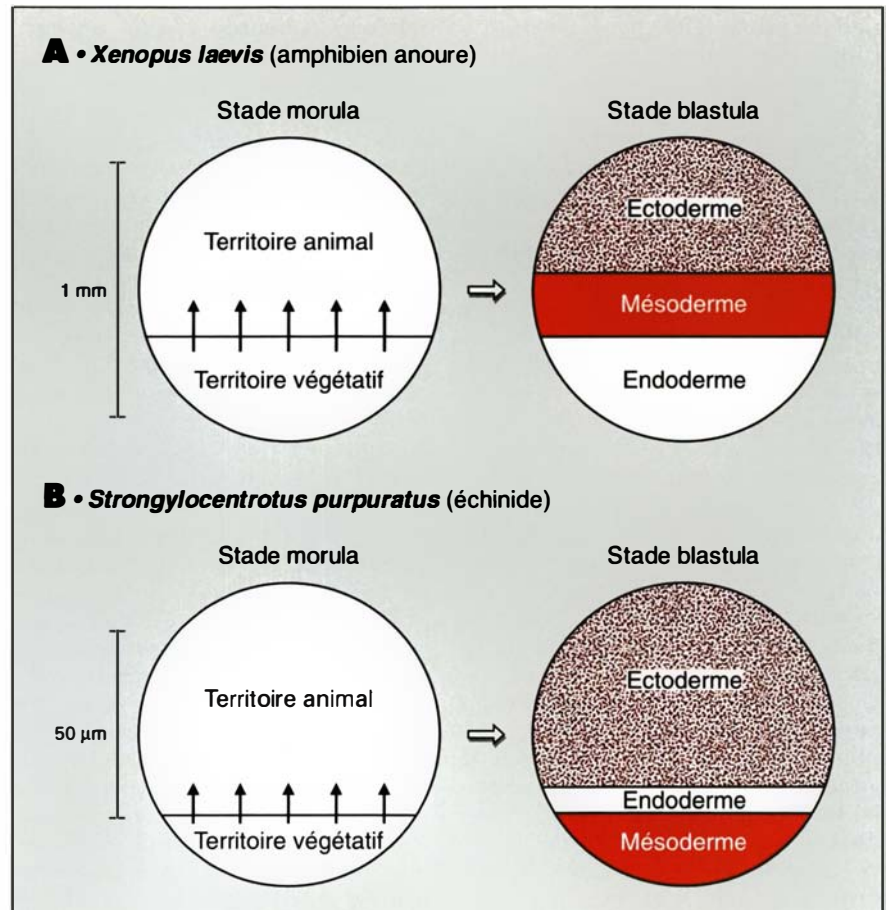
Trois possibilités doivent être envisagées. Soit le mésoderme dérive de l'ectoderme: des cellules ectodermiques se seraient détachées de leur feuillet d'origine en perdant leur solidarité avec celui-ci, ou en se divisant de façon tangentielle [31]. Soit le mésoderme dérive par un mécanisme similaire de l'endoderme [31]. Soit le mésoderme provient des deux feuillets à la fois: des cellules auraient quitté l'ectoderme et l'endoderme pour remplir l'espace libre entre les deux feuillets primaires. Le mésoderme se serait ensuite organisé en épithélium.

Une variante de la deuxième possibilité a reçu les faveurs de nombreux zoologistes [32]. Le mésoderme se serait constitué à partir de l'endoderme par un processus appelé entérocoelie. Chez un animal didermique, l'archentéron aurait développé des poches latérales dont la paroi serait en continuité avec l'épithélium endodermique. Dans une étape évolutive ultérieure, les poches seraient devenues indépendantes. Par ce moyen, l'animal acquerrait un mésoderme creux, délimitant un nouvel espace intérieur, distinct de l'archentéron: le cœlome. Cette théorie est très controversée parce qu'elle s'accorde mal avec les deux observations suivantes [31, 33]. Premièrement, l'entérocoelie est un mode de formation du mésoderme assez peu répandu parmi les métazoaires actuels. Deuxièmement, certains animaux tridermiques ont un mésoderme massif.

Formation du mésoderme

Voyons si l'embryologie comparée peut nous aider à définir l'origine du mésoderme. Dans l'œuf d'amphibien, le territoire mésodermique n'est pas déterminé de manière définitive [34-38]. Sa formation se décide entre le stade morula et le stade blastula. Elle nécessite un contact entre les blastomères à destinée ectodermique et les blastomères à destinée endodermique (figure 3). Ces derniers émettent un *stimulus* inducteur qui engage dans la voie mésodermique des blastomères qui, sans cette interaction, donneraient naissance à de l'ectoderme. L'embryon d'amphibien est donc potentiellement dider-

Figure 3. Détermination des feuillets embryonnaires. Au début de leur développement, les embryons d'amphibien (A) et d'échinide (B) comportent deux territoires superposés : un territoire animal et un territoire végétatif. Ces territoires sont ici représentés sans qu'apparaissent les limites entre les blastomères. Au stade morula (16-64 cellules), les blastomères végétatifs sont déterminés : isolés par microdissection, ils se différencient comme ils le feraient dans l'embryon intact. Chez le xénope (A), ces blastomères forment des dérivés endodermiques. Chez l'oursin (B), ils forment des dérivés mésodermiques. Au stade blastula (1024 cellules), l'embryon possède un territoire intermédiaire (marginal), intercalé entre la zone animale et la zone végétative. Dans la blastula d'amphibien (A), la région marginale correspond au mésoderme. Dans celle d'échinide (B), elle correspond à l'endoderme. La zone marginale résulte d'une induction (symbolisée par des flèches verticales) exercée par les blastomères végétatifs sur les blastomères animaux. Avant que l'induction ait lieu, on n'obtient pas de dérivés mésodermiques (A) ou endodermiques (B) lorsqu'on isole par microdissection les blastomères de la zone marginale et qu'on les laisse se différencier seuls. Pour obtenir de tels dérivés, il faut que les blastomères animaux soient mis en présence de blastomères végétatifs. On pense que ces derniers émettent des signaux qui sont captés par les blastomères animaux placés à leur contact. Dans l'embryon d'amphibien, les signaux inducteurs seraient de nature protéique. Ils feraient intervenir plusieurs types de molécules appartenant à deux familles différentes de facteurs de croissance : FGF (fibroblast growth factor) et TGF β (transforming growth factor β) (*m/s* n°4, vol. 4, p. 257). (Schéma A : d'après [36]. Schéma B : d'après [39, 40], modifié).



mique avant de devenir tridermique. Si, comme c'est souvent le cas [28], l'enchaînement des événements embryonnaires reflète celui des événements évolutifs, il faut considérer comme plausible une dérivation du mésoderme à partir de l'ectoderme.

Cependant, une telle conclusion serait prématurée, et ce pour deux raisons. En premier lieu, l'induction du mésoderme n'est pas une propriété générale. Dans de nombreux groupes zoologiques, le mésoderme est déterminé aussi précocement que l'ectoderme et l'endoderme. C'est apparemment ce qui se produit chez les embryons à développement « mo-

saïque », tels que ceux des nématodes et des insectes [41]. En second lieu, les phénomènes d'induction précoce, quand ils existent, ne se déroulent pas nécessairement comme chez les vertébrés. A cet égard, l'exemple des échinodermes est instructif. En matière de détermination des feuillets, ces animaux ont avec les vertébrés une propriété commune : la destinée des trois feuillets n'est pas fixée dès le début du développement. Pourtant, ce n'est pas le mésoderme, mais l'endoderme qui est inductible dans l'embryon d'oursin [39]. Le mésoderme est donc déterminé plus précocement que l'endoderme (figure 3). L'embryologie comparée ne permet

donc pas de préciser comment est apparu le mésoderme chez les métazoaires archaïques. Malgré tout, il est raisonnable de supposer, comme le font beaucoup de zoologistes, que le mésoderme dérive de l'endoderme. Il existe entre ces deux feuillettes un point commun très important : au cours de la gastrulation, leurs cellules se disposent à l'intérieur de l'embryon. Toutefois, les cellules mésodermiques n'ont pas avec le milieu extérieur les mêmes rapports que les cellules endodermiques. Celles-ci restent en contact avec la cavité digestive, qui est une extension du milieu extérieur. Les cellules du mésoderme n'ont avec le milieu extérieur aucune relation directe. Elles fuient même son contact, comme on peut l'observer en dissociant, puis réassociant des cellules mésodermiques et endodermiques prélevées sur un embryon d'amphibien : le mésoderme se place à l'intérieur de l'amas cellulaire, tandis que l'endoderme reste en périphérie et s'organise en épithélium [42].

Fonctions du mésoderme

Quelle pouvait être la fonction du mésoderme chez les premiers animaux tridermiques ? Faute de fossiles qui révéleraient la structure de ces lointains précurseurs, on est réduit à des conjectures. Il est probable que le mésoderme apparut progressivement et n'acquies que peu à peu les fonctions qu'on lui reconnaît chez les animaux tridermiques actuels. L'apparition du mésoderme a entraîné une redistribution des tâches entre les cellules des différents feuillettes. Dans beaucoup de formes larvaires, c'est toujours l'ectoderme qui assure la locomotion, grâce à une garniture ciliaire. Chez l'adulte, cette fonction est prise en charge par le mésoderme. De fait, c'est du mésoderme que dérive l'essentiel des fibres musculaires. Celles-ci servent à mouvoir l'animal. Elles facilitent aussi la digestion en permettant le broyage et le transit des aliments [31]. Les cellules du mésoderme ont beaucoup d'autres fonctions : ce sont elles qui élaborent la plus grande partie ou la totalité des tissus conjonctifs, qui construisent l'appareil excréteur (les néphridies), circulatoire (les vais-

seaux sanguins, l'hémolymphe ou le sang) et reproducteur (les gonades et les conduits génitaux) [31].

L'acquisition du mésoderme permet bien d'autres innovations. S'intercalant entre les deux feuillettes primaires, le mésoderme contribue à créer un espace intérieur différent de la cavité digestive [14]. Cet espace porte le nom de cœlome (*figure 1*). En se remplissant de liquide, le cœlome maintient en place les organes digestifs, accumule les déchets métaboliques et rend le corps plus rigide et plus résistant [31, 43]. Le cœlome fait aussi transiter les cellules sexuelles libérées par les gonades [26].

Le passage à l'état tridermique a eu des conséquences non seulement fonctionnelles, mais aussi structurales. Les animaux didermiques sont radialement symétriques, ou n'ont pas de symétrie perceptible. Ils n'ont ni dos ni ventre reconnaissables, bien que certains d'entre eux soient aplatis [20]. Les animaux tridermiques ont une face ventrale et une face dorsale différentes. C'est probablement l'acquisition du mésoderme qui a rendu possible l'apparition d'une seconde dissymétrie corporelle, s'ajoutant à la polarité primaire (orale-aborale) qui préexistait chez les didermiques.

Pour résumer, on peut dire que le mésoderme est un feuillet « de luxe », puisque certains métazoaires peuvent s'en passer. L'état didermique ne permet pas d'atteindre une grande complexité structurale et fonctionnelle. De fait, les animaux dépourvus de mésoderme n'ont jamais réussi à construire de véritables organes, formés par la réunion de plusieurs tissus [14]. Ils sont restés relativement simples, bien que certains d'entre eux – les éponges et les cnidaires – témoignent d'une grande réussite biologique : par la masse, ils représentent une partie importante de la faune marine. Beaucoup de cnidaires vivent en colonies libres (les siphonophores) ou fixées (les coraux) [14, 20]. La vie en communauté favorise la survie d'individus possédant une organisation assez rudimentaire. Mais les colonies de cnidaires ont une structure bien plus simple que la plupart des animaux tridermiques. Il apparaît donc clairement que c'est l'in-

vention du mésoderme qui a rendu possible l'émergence des formes de vie les plus complexes.

Implications génétiques

La division du soma en feuillettes implique une division des tâches entre les cellules. La différenciation cellulaire a un support génétique : certains gènes sont actifs dans les cellules d'un feuillet, mais réprimés dans celles des autres. De la sorte, les cellules de chaque feuillet synthétisent des protéines différentes, qui leur permettent d'exercer des fonctions distinctes. Nous pensons que chez les métazoaires archaïques, toutes les cellules d'un feuillet avaient la même fonction, et exprimaient les mêmes gènes. Ces cellules étaient disposées suivant des aires d'un seul tenant.

Dans le cas le plus simple, le soma ne possède que deux modalités d'expression génétique. Cette simplicité n'est qu'apparente. Pour édifier deux feuillettes fonctionnels, il faut faire intervenir une embryogenèse complexe. L'embryon doit disposer ses cellules en deux couches concentriques. L'une se spécialise dans la protection, tandis que l'autre assure la nutrition de l'ensemble.

Pour se développer, les embryons des animaux actuels recourent à deux catégories de gènes, que nous appelons commutateurs* et réalisateurs (*figure 4*). Après une période de multiplication cellulaire rapide, les commutateurs entrent en action, sous l'influence de facteurs localisés dans le cytoplasme de l'œuf. Les premiers commutateurs activent en cascade d'autres commutateurs, suivant diverses modalités : séquentielle, diver-

* Le mot commutateur est pris dans un sens large, qui dépasse celui de sélecteur. D'après la définition originale [44], les produits des gènes sélecteurs agissent directement sur les gènes réalisateurs. Les commutateurs ont un rôle plus étendu : ils peuvent agir sur d'autres commutateurs. En fait, les commutateurs forment une vaste famille de gènes possédant des fonctions très variées. Certains spécifient des facteurs de transcription. D'autres transmettent de cellule en cellule les ordres émanant du cytoplasme ovarien. Un point commun rapproche tous les commutateurs : ils agissent pendant le développement, et non l'ovogénèse.

gente, concertée ou répétitive. Au surplus, certains commutateurs sont capables de s'autorégler (figure 4). Chaque chaîne d'interactions géniques a comme maillon terminal un ou plusieurs gènes réalisateurs. Ces derniers gouvernent la morphogenèse, en faisant apparaître les protéines qui contrôlent la prolifération, les déplacements et la différenciation terminale des cellules. L'ensemble de ces processus conditionne le phénotype.

Comment intégrer dans un scénario évolutif le circuit d'interactions géniques que nous proposons (figure 4)? La nature même de la théorie des feuillettes incite à rechercher dans l'ontogenèse des étapes qui récapituleraient la phylogenèse [28]. Appliquée aux gènes commutateurs qui gouvernent la formation des feuillettes, la loi biogénétique conduit à émettre plusieurs propositions que l'on peut soumettre à l'épreuve de l'expérience.

1. Les gènes concernés devraient agir sur la détermination de toutes les cellules d'un feuillet.
2. L'activité de ces gènes devrait être circonscrite au territoire embryonnaire qui correspond à un feuillet.
3. Des gènes homologues devraient présider chez tous les animaux actuels à la détermination de chaque feuillet embryonnaire.

Accord

Qu'advient-il de ces propositions quand on les confronte à la réalité? Jusqu'à présent, c'est l'étude de la drosophile qui a fourni l'essentiel des connaissances concernant l'activité des gènes durant l'embryogenèse précoce. Pour le sujet qui nous préoccupe, cet animal n'est sans doute pas le mieux adapté. La drosophile fait tout pour accélérer son développement. C'est une contrainte liée à l'alimentation de sa larve, qui n'est disponible en abondance que pendant des périodes très brèves, correspondant à la maturation des fruits. Cela expliquerait pourquoi l'embryon de drosophile, par un phénomène d'hétérochronie, réalise simultanément des opérations que d'autres embryons exécutent l'une après

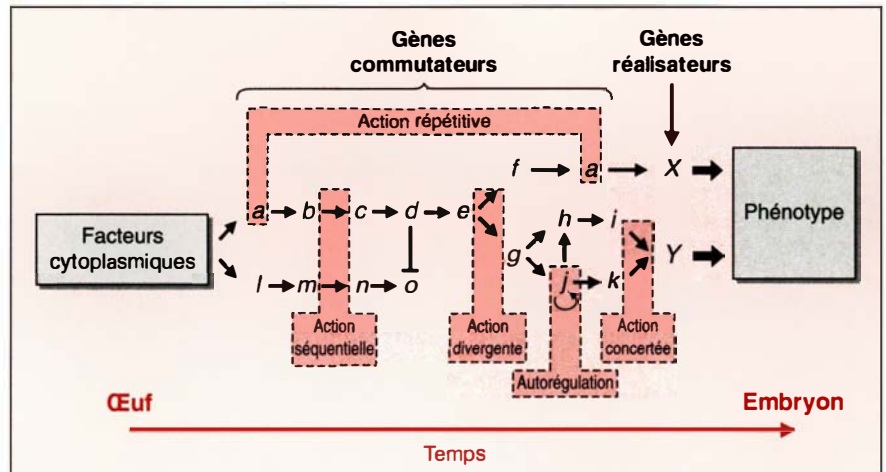


Figure 4. **Séquence des événements embryonnaires.** Le développement met en jeu des gènes commutateurs et des gènes réalisateurs. Les commutateurs stimulent (→) ou répriment (←) l'activité d'autres gènes. On suppose qu'ils sont activés par des facteurs présents dans le cytoplasme de l'œuf. Le processus s'amorce au stade blastula. Par une série de relais, les commutateurs activent à leur tour les gènes réalisateurs. Ceux-ci exécutent les ordres donnés par les commutateurs. Ils spécifient les protéines qui sont responsables de la manifestation du phénotype, et notamment celles qui conditionnent la différenciation terminale des cellules. Les interactions entre commutateurs ont lieu, soit dans la même cellule, soit dans des cellules distinctes, qui communiquent par contact ou par messages. Dans une même cellule, les commutateurs interagissent grâce à des facteurs de transcription. Entre cellules distinctes, ils communiquent par des signaux membranaires ou extracellulaires. Les interactions se font de différentes manières: séquentielle (le produit d'un commutateur influence un seul gène), divergente (le produit d'un commutateur amorce plusieurs chaînes d'interactions géniques), concertée (les produits de plusieurs commutateurs modulent l'activité d'un même gène), ou répétitive (un commutateur intervient à plusieurs reprises dans une même chaîne ou dans des chaînes d'interactions différentes). Certains commutateurs s'autorégulent: leur produit polypeptidique stimule ou inhibe leur propre expression. Suivant le cas, leur activité sera permanente ou transitoire.

l'autre. La métamérisation et la gastrulation se déroulent en même temps. Dès le stade blastoderme, des bandes apparaissent suivant l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Ces bandes se révèlent quand on détecte l'activité de certains gènes: ceux-ci s'expriment dans des anneaux non contigus de cellules [3]. Chez d'autres animaux métamérisés, comme les vertébrés et les annélides, les choses se passent différemment. Les feuillettes se mettent d'abord en place. C'est pendant ou même après la gastrulation que s'amorce le découpage de l'embryon en segments. Le télescopage qui vient d'être évoqué tend à masquer les mécanismes

ancestraux censés régir l'embryogenèse précoce de la drosophile. Néanmoins, on peut relever un assez bon accord entre les résultats expérimentaux et la première proposition inspirée par la théorie des feuillettes. Les cellules de chaque feuillet se déterminent en bloc, par la mise en activité d'un nombre restreint de gènes. C'est particulièrement clair pour la formation du mésoderme et de l'endoderme. Une série de gènes intervient, agissant de façon séquentielle ou concertée (figure 4). Certains de ces gènes ont été identifiés. Pour que le mésoderme se constitue, deux gènes sont requis: *twist* et *snail* [45]. En l'absence du produit de *twist* ou

de *snail*, l'embryon n'acquiert aucun dérivé mésodermique (muscles, cœur, gonades, corps gras). La formation de l'endoderme dépend de l'activité de *huckebein* et de *serpent* [46, 47]. Si l'un de ces gènes est muté, l'embryon ne construit pas d'intestin moyen, seul dérivé endodermique chez les insectes [46, 47].

Tous les gènes évoqués seraient des commutateurs. *twist* et *snail* agiraient de façon concertée [48, 49]. Le produit de *twist* se comporte comme un activateur de transcription [49]. En revanche, celui de *snail* est plutôt un répresseur. Il empêche, notamment, l'activation des gènes à expression ectodermique dans la partie ventrale de l'embryon, où apparaît le mésoderme [48]. Les produits de *twist* et *snail* sont indispensables pour l'activation des gènes à expression mésodermique *DRF1*, *tinman* et *zfh-1* [49-51]. C'est un exemple d'action séquentielle (figure 4).

Incertitudes

Voyons maintenant si l'expérience vérifie la deuxième proposition suggérée par la théorie des feuillettes et la loi biogénétique. Y a-t-il coïncidence topographique entre le territoire correspondant à un feuillet et le domaine où agissent les gènes commutateurs qui gouvernent sa formation ? Ce n'est apparemment le cas pour aucun des gènes impliqués dans la détermination des feuillettes. Certes, *twist* et *snail* s'expriment dans toutes les cellules du futur mésoderme [48]. Mais les protéines Twist et Snail sont présentes dans une région qui déborde les confins de l'ébauche mésodermique [48]. Par ailleurs, *snail* reste en activité après la gastrulation. Il s'exprime alors dans des cellules dérivant des trois feuillettes, et non pas seulement dans celles du mésoderme [52]. *snail* agit donc de façon répétitive (figure 4).

De son côté, *huckebein* est actif dans deux zones situées aux extrémités de l'embryon [46, 53], qui englobent le territoire de l'endoderme et une partie du territoire ectodermique [54]. Dans ces territoires, *huckebein* empêche la formation de mésoderme [48]. Mais l'activité de *huckebein* persiste après la mise en place des

feuillettes. Elle se restreint à certaines cellules ectodermiques, comme celles du système nerveux central [46]. C'est un nouvel exemple d'action répétitive (figure 4).

On peut conclure qu'en fonction du deuxième critère évoqué plus haut, *twist*, *snail* et *huckebein* ne représentent pas l'archétype des gènes impliqués dans la détermination des feuillettes embryonnaires: dès le stade blastoderme, leur domaine d'action dépasse les limites du territoire mésodermique ou endodermique. Pourtant, il existe des gènes dont l'activité est restreinte aux cellules destinées à former un même feuillet (le mésoderme): *DRF1* (figure 5), *tinman* et *D-mef2* [50, 55, 56]. Tous ces gènes agissent en tant que commutateurs: *DRF1* intervient dans la réception des signaux extracellulaires, tandis que *tinman* et *D-mef2* codent pour des facteurs de transcription [50, 55, 56]. Toutefois, *DRF1*, *tinman* et *D-mef2* ne sont pas des commutateurs primaires, comme *twist*, *snail*, *huckebein* et *serpent*.

Questions

Il reste à s'interroger sur l'implication la plus importante de la théorie des feuillettes: des gènes homologues devraient gouverner la détermination des feuillettes, donc l'embryogenèse précoce de tous les animaux. En est-il bien ainsi ? Il est difficile d'apporter une réponse pertinente à cette question parce que les recherches se sont jusqu'à maintenant concentrées sur quelques espèces (*Caenorhabditis*, drosophile, xénope, souris), appartenant à un nombre restreint de phylums. Il faudrait systématiquement rechercher dans d'autres groupes zoologiques les homologues des gènes impliqués chez la drosophile dans la détermination précoce des cellules: *twist*, *snail*, *huckebein*, *serpent*, etc. [45-49, 53], et s'assurer que ces gènes remplissent la même fonction que dans l'espèce où ils ont été isolés. La même recherche devrait être entreprise pour les gènes découverts chez les vertébrés, tels que *Brachyury* (*T*) et *nodal*, qui jouent un rôle clé dans la formation du mésoderme [57-59].

On sait déjà que les vertébrés possèdent des homologues de *twist* et de

snail [60]. De même, la drosophile possède probablement un homologue de *Brachyury* [61]. Chez les vertébrés, *twist* et *snail* sont exprimés principalement dans le mésoderme, comme chez la drosophile [62, 63]. Toutefois, *twist* et *snail* agiraient plus tardivement. La transcription de *twist* commence après que le mésoderme s'est constitué [63]. Quant à *snail*, il serait activé par le produit de *Brachyury* [62].

Une autre observation souligne la similitude des mécanismes présidant à la formation du mésoderme dans des groupes zoologiques aussi différents que les vertébrés et les insectes. Ce processus ferait intervenir des facteurs diffusibles appartenant à la famille du FGF. Chez le xénope, une protéine apparentée à FGF participerait à l'induction exercée par les futures cellules endodermiques sur les cellules ectodermiques (*m/s* n° 4, vol. 4, p. 257) (figure 3). Les cellules induites devraient porter à leur surface un récepteur du FGF. Chez la drosophile, le mésoderme se détermine sans qu'une influence inductrice, émanant des autres feuillettes, soit nécessaire [3, 41]. Mais l'ectoderme influence de manière décisive la différenciation initiale du mésoderme [64]. Dès le stade blastoderme, le récepteur du FGF serait en place dans l'ensemble des cellules mésodermiques, les rendant aptes à répondre aux signaux inducteurs émis par les cellules de l'ectoderme (figure 5).

Par la force des choses, la théorie des feuillettes concerne les étapes initiales du développement. Peut-elle faire des prédictions valables à propos de l'activité des gènes dans les cellules différenciées ? Plus précisément, existe-t-il chez tous les métazoaires des gènes homologues dont l'expression est restreinte aux cellules provenant d'un feuillet déterminé ? Pour trouver des gènes répondant au critère évoqué, il faut étudier ceux dont l'activité s'exerce dans un même type de cellules, dérivant d'un même feuillet. Les cellules photosensibles de la rétine pourraient remplir les conditions requises. Chez tous les animaux possédant des yeux, ces cellules dérivent de l'ectoderme. Elles mettent en activité des gènes homologues, leur per-

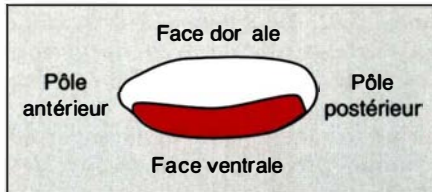


Figure 5. **Expression d'un gène dans toutes les cellules d'un même feuillet.** L'expérience consiste à étudier la distribution dans l'embryon de *Drosophila* de l'ARN messager produit par le gène DRF1, qui spécifie un récepteur du FGF. L'embryon se trouve au stade blastoderme, qui précède la gastrulation. Il comporte une couche unique de cellules, disposée autour d'une masse indivise de vitellus. L'embryon est fixé in toto, puis incubé avec une sonde qui est une copie « antisens » de l'ARN messager, marquée au moyen de la digoxigénine. La sonde s'associe par appariement de bases avec l'ARN messager présent dans les cellules. Après lavage, la digoxigénine est révélée par une réaction antigène-anticorps. Sa distribution reflète celle de l'ARN messager dans l'embryon. Sur une vue latérale de celui-ci, on voit que l'ARN messager DRF1 est présent dans une zone continue, qui inclut l'ensemble des cellules du futur mésoderme. Il est absent dans les embryons *twist* et *snail*. Le schéma n'indique pas les contours cellulaires. (D'après [50], modifié).

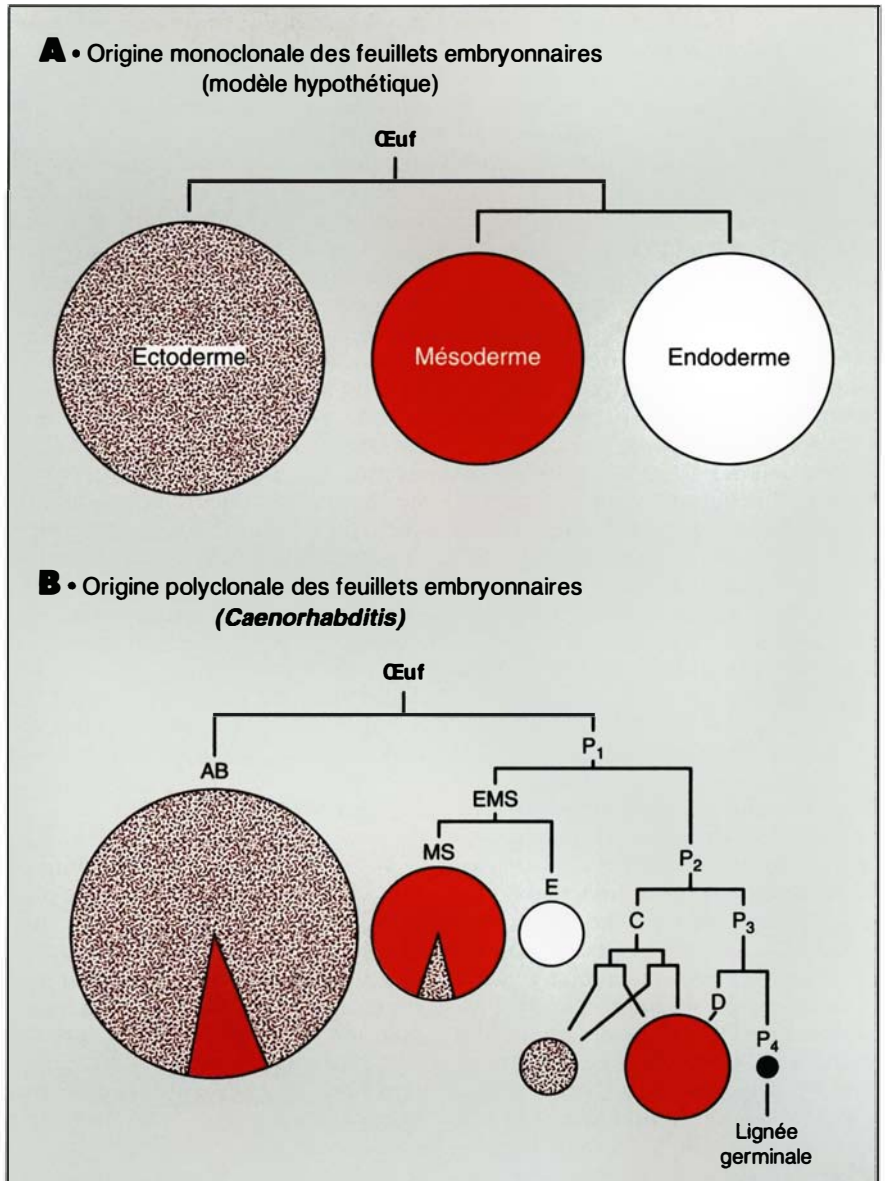


Figure 6. **Origine clonale des feuillets embryonnaires.** On pourrait supposer que les cellules de chaque feuillet ont une origine monoclonale (A). Dans ce cas, leur destinée serait établie dès la première division de segmentation (s'il s'agit d'un animal didermique), ou dès la deuxième division (s'il s'agit d'un animal tridermique). En fait, les choses se passent différemment. L'exemple du nématode *Caenorhabditis elegans* est révélateur (B). Chez cet animal, on a pu suivre la destinée de chaque blastomère. Chacun est désigné par une lettre: AB, P1; EMS, P2, etc. L'ectoderme dérive de plusieurs blastomères. Il en va de même pour le mésoderme. Seul l'endoderme a une origine monoclonale. Il provient d'un seul blastomère de 3^e génération (E). Dans le schéma B, la descendance des blastomères initiaux est représentée par des cercles dont la surface est proportionnelle au nombre de cellules engendrées par chacun. (Schéma B: d'après [68], modifié).

mettant de percevoir les photons grâce à une protéine transmembranaire: la rhodopsine.

Clones et feuillettes

Du point de vue génétique, le développement peut s'interpréter comme une suite de décisions clonales: toute cellule embryonnaire fait un choix entre deux états, inactif ou actif, de chaque gène commutateur [44]. Dès qu'une cellule a mis en activité certains commutateurs, elle est déterminée. Un clone se crée parce que la commutation se maintient à travers la mitose. Le caractère clonal de la détermination peut s'expliquer en supposant que certains commutateurs entretiennent leur propre expression (figure 4), ou que la chromatine conserve une structure «ouverte» dans la région initialement activée [65].

Si la commutation avait lieu dès le début de l'embryogenèse, chaque feuillet devrait avoir une origine monoclonale (figure 6). Les choses se passent différemment: le plus souvent, un feuillet embryonnaire dérive, non pas d'une seule cellule fondatrice, mais de plusieurs. C'est ce que l'on a pu observer en déterminant les lignages cellulaires dans les embryons de différents animaux: vertébrés (xénope, poisson-zèbre), urochordés (ascidie), échinodermes (oursin), mollusques (dentale), nématodes (figure 6) [3, 66-68].

L'origine polyclonale des feuillettes embryonnaires découle du fait que la commutation génétique ne s'instaure pas au début du développement. En général, l'embryogenèse commence par une période de multiplication cellulaire rapide, qui se termine au stade blastula. L'embryon se compose alors d'une collection de clones juxtaposés, dérivant des premiers blastomères [67]. C'est seulement vers le stade blastula que les gènes commutateurs entrent en action (figure 4). En ce qui concerne l'engagement dans la voie ectodermique, mésodermique ou endodermique, la commutation dépend, non pas de l'origine clonale des cellules, mais de la position qu'elles occupent dans l'embryon.

Une fois les feuillettes déterminés, la commutation clonale se poursuit par

la mise en action d'un nombre croissant de gènes. Un motif récurrent caractérise cette suite d'interactions géniques: un commutateur donné peut intervenir à plusieurs niveaux pour spécifier la destinée des cellules dans un même feuillet ou dans des feuillettes différents [46, 52, 69]. L'utilisation répétitive d'un même gène enrichit les chaînes d'interactions qui gouvernent le développement (figure 4). Elle explique le caractère pléiotrope de nombreuses mutations qui affectent les gènes commutateurs.

Conclusion

La théorie des feuillettes a vieilli remarquablement bien. L'aspect descriptif de la théorie ne prête guère à controverse. Quant à la seconde proposition de la théorie, qui a trait à l'homologie des feuillettes, elle s'accorde dans ses grandes lignes avec les faits expérimentaux. C'est particulièrement vrai pour le mésoderme. On peut donner une interprétation évolutive à cet état de choses, en supposant que la formation des feuillettes appartient à une catégorie de processus intangibles, mis au point par un métazoaire archaïque et conservés par ses descendants. Ce serait une manière incontournable de structurer l'embryon, en lui faisant disposer ses cellules en nappes concentriques autour d'une cavité à vocation digestive.

Si tous les métazoaires passent au cours de leur développement par un stade didermique ou tridermique, il n'en reste pas moins qu'ils recourent à des moyens très divers pour y parvenir: la gastrulation se déroule suivant des modalités variables d'un groupe zoologique à l'autre, suivant que l'œuf est plus ou moins chargé de vitellus. C'est au stade gastrula qu'apparaît le plan d'organisation des métazoaires. Ce plan est une caractéristique universelle de ces animaux. Vu sous cet angle, le stade gastrula peut être qualifié de zootypique.

Chez les représentants d'un phylum déterminé, la gastrulation ouvre une période où les formes embryonnaires se ressemblent de plus en plus [3, 70]. Le stade de plus grande similitude est appelé phylotypique parce que

c'est celui où se dessine le plan d'organisation caractéristique du phylum [71]. Après le stade phylotypique, les formes embryonnaires divergent de nouveau [3, 70]. On notera que, chez tous les métazoaires, le stade zootypique précède le stade phylotypique [71]. C'est en bon accord avec la loi biogénétique, puisqu'un animal structuré comme une gastrula serait à l'origine de tous les métazoaires actuels [10] ■

Remerciements

Les auteurs remercient Jean Deutsch, Jean-Claude Lacroix, Maryvonne Mével-Ninio, Linda Sperling et Maurice Wegnez pour leurs conseils pendant la rédaction de cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pander C. *Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Hünchens im Eye*. Würzburg: Brönners, 1817.
2. von Baer KE. *Ueber Entwicklungsgeschichte der Thiere: Beobachtung und Reflexion*. Königsherg: Bornträger, 1828 et 1837.
3. Gilbert SF. *Developmental biology*. Sunderland: Sinauer, 1994.
4. Remak R. *Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbelthiere*. Berlin: Reimer, 1855.
5. Huxley TH. On the anatomy and affinities of the family of Medusae. *Philos Trans R Soc Lond* 1849; 139: 413-34.
6. Allman GJ. On the anatomy and physiology of *Cordylophora*, a contribution to our knowledge of the Tubularian Zoophytes. *Philos Trans R Soc Lond* 1853; 143: 367-84.
7. Huxley TH. *Éléments d'anatomie comparée des animaux vertébrés*. (Traduit par Mme Brunet). Paris: Baillière, 1875.
8. Ray Lankester E. On the primitive cell-layers of the embryo as the basis of genealogical classification of animals, and on the origin of vascular and lymph systems. *Ann Mag Nat Hist* 1873; 11: 321-38.
9. Ray Lankester E. Notes on the embryology and classification of the animal kingdom: comprising a revision of speculations relative to the origin and significance of the germ-layers. *Q J Micr Sci* 1877; 17: 399-454.
10. Haeckel E. Die Gastrea-Theorie, die phylogenetische Classification des Thierreichs und die Homologie der Keimblätter. *Je-naische Z Naturwiss* 1874; 8: 1-55.
11. Darlu P, Tassy P. *Reconstitution phylogénétique. Concepts et méthodes*. Paris: Masson, 1993.

RÉFÉRENCES

12. Simpson GG. *Principles of animal taxonomy*. New York: Columbia University Press, 1961.
13. Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, McMahon AP. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 1993; 75: 1417-30.
14. Hyman LH. *The Invertebrates: Protozoa through Ctenophora*. New York: McGraw-Hill, 1940.
15. De Beer G. *Embryos and ancestors*. Londres : Oxford University Press, 1958.
16. Oppenheimer JM. The non-specificity of the germ-layers. *Q Rev Biol* 1940; 15: 98-123.
17. Mergner H. Cnidaria. In: Reverberi G, ed. *Experimental embryology of marine and freshwater invertebrates*. Amsterdam: Elsevier North-Holland, 1971: 52-84.
18. Brien P. *Biologie de la reproduction animale*. Paris: Masson, 1966.
19. Hjort J. Beitrag zur Keimblätterlehre und Entwicklungsmechanik der Ascidiennospung. *Anat Anz* 1895; 10: 215-29.
20. Grassé PP, Poisson RA, Tuzet O. *Zoologie*. Tome 1. *Invertébrés*. Paris: Masson, 1961.
21. Grassé PP, Devillers C. *Zoologie*. Tome 2. *Vertébrés*. Paris: Masson, 1965.
22. Quiring R, Walldorf U, Kloter U, Gehring WJ. Homology of the *eyeless* gene of *Drosophila* to the *small eye* gene in mice and *Aniridia* in humans. *Science* 1994; 265: 785-9.
23. Halder G, Callaerts P, Gehring WJ. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila*. *Science* 1995; 267: 1788-92.
24. O'Tousa JE, Baehr W, Martin RL, Hirsh J, Pak WL, Applebury ML. The *Drosophila ninaE* gene encodes an opsin. *Cell* 1985; 40: 839-50.
25. Scott MP. Intimations of a creature. *Cell* 1994; 79: 1121-4.
26. Denis H, Lacroix JC. Une interprétation évolutive de la gamétogenèse animale. *médecine/sciences* 1993; 9: 752-61.
27. Haeckel E. *Die Kalkschwämme. Eine Monographie*. Berlin: Reimer, 1872.
28. Haeckel E. *Generelle Morphologie der Organismen*. Berlin: Reimer, 1866.
29. Denis H, Mignot JP. L'origine des métazoaires. *médecine/sciences* 1994; 10: 551-63.
30. Conway Morris S. The fossil record and the early evolution of the Metazoa. *Nature* 1993; 361: 219-25.
31. Hyman LH. *The Invertebrates: Platyhelminthes and Rhynchocœla*. New York: McGraw-Hill, 1951.
32. Remane A. The enterocelic origin of the celom. In: Dougherty EC, ed. *The lower Metazoa. Comparative biology and phylogeny*. Berkeley: University of California Press, 1963: 78-90.
33. Hyman LH. *The Invertebrates: smaller Coelomate groups*. New York: McGraw-Hill, 1959.
34. Nakamura O, Takasaki H. Further studies on the differentiation capacity of the dorsal marginal zone in the morula of *Triturus pyrrhogaster*. *Proc Jpn Acad* 1970; 46: 546-51.
35. Nieuwkoop PD. Origin and establishment of embryonic polar axes in amphibian development. *Curr Top Dev Biol* 1973; 11: 115-32.
36. Slack JMW. *From egg to embryo*. Londres: Cambridge University Press, 1983.
37. Kessler DS, Melton DA. Vertebrate embryonic induction: mesodermal and neural patterning. *Science* 1994; 266: 596-604.
38. Boucaut JC, Umbhauer M, Riou JF. L'induction du mésoderme. *médecine/sciences* 1994; 10: 854-67.
39. Hörstadius S. *Experimental embryology of Echinoderms*. Oxford: Clarendon Press, 1973.
40. Reynolds SD, Angerer LM, Palis J, Nasir A, Angerer RC. Early mRNAs, spatially restricted along the animal-vegetal axis of sea urchin embryos, include a protein related to tolloid and BMP-1. *Development* 1992; 114: 769-86.
41. Davidson EH. *Gene activity in early development*. Orlando: Academic Press, 1986.
42. Townes PL, Holfreter J. Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells. *J Exp Zool* 1955; 128: 53-120.
43. Valentine JW. Bilateralism of the Precambrian-Cambrian transition and the annelid-arthropod relationship. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2272-5.
44. Garcia-Bellido A. Genetic control of wing disc development in *Drosophila*. *Ciba Found Symp* 1975; 29: 161-82.
45. Simpson P. Maternal-zygotic gene interactions during formation of the dorsoventral pattern in *Drosophila* embryos. *Genetics* 1983; 105: 615-32.
46. Brönnner G, Chu-LaGriff Q, Doe CQ, Cohen B, Weigel D, Taubert H, Jäckle H. Sp1/cgr-like zinc-finger protein required for endoderm specification and germ-layer formation in *Drosophila*. *Nature* 1994; 369: 664-8.
47. Reuter R. The gene *serpent* has homeotic properties and specifies endoderm versus ectoderm within the *Drosophila* gut. *Development* 1994; 120: 1123-35.
48. Reuter R, Leptin M. Interacting functions of *snail*, *twist* and *huckebein* during the early development of germ layers in *Drosophila*. *Development* 1994; 120: 1137-50.
49. Ip YT, Maggert K, Levine M. Uncoupling gastrulation and mesoderm differentiation in the *Drosophila* embryo. *EMBO J* 1994; 13: 5826-34.
50. Shishido E, Higashijima S, Emori Y, Saigo K. Two FGF-receptors homologues of *Drosophila*: one is expressed in mesodermal primordium in early embryos. *Development* 1993; 117: 751-61.
51. Lai Z, Fortini ME, Rubin GM. The embryonic expression patterns of *zfh-1* and *zfh-2*, two *Drosophila* genes encoding novel zinc-finger homeodomain proteins. *Mech Dev* 1991; 34: 123-34.
52. Alberga A, Boulay JL, Kempe E, Dennefeld C, Haenlin M. The *snail* gene required for mesoderm formation in *Drosophila* is expressed dynamically in derivatives of all three germ layers. *Development* 1991; 111: 983-92.
53. Brönnner G, Jäckle H. Control and function of terminal gap gene activity in the posterior pole region of the *Drosophila* embryo. *Mech Dev* 1991; 35: 205-11.
54. Denis H, Lacroix JC. Une interprétation évolutive de la gamétogenèse animale. *médecine/sciences* 1993; 9: 752-61.
55. Bodmer R, Jan LY, Jan YN. A new homeobox-containing gene, *msh-2*, is transiently expressed early during mesoderm formation of *Drosophila*. *Development* 1990; 110: 661-9.
56. Nguyen HT, Bodmer R, Abmayr SM, McDermott JC, Spoerel NA. *D-mef2*: A *Drosophila* mesoderm-specific MADS box-containing gene with a biphasic expression profile during embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7520-4.
57. Herrmann BG, Labeit S, Poustka A, King TR, Lehrach H. Cloning of the *T* gene required in mesoderm formation in the mouse. *Nature* 1990; 343: 617-22.
58. Zhou X, Sasaki H, Lowe L, Hogan BLM, Kuehn MR. *Nodal* is a novel TGF- β -like gene expressed in the mouse node during gastrulation. *Nature* 1993; 361: 543-7.
59. Camus A, Babinet C. *Brachyury*, un gène essentiel pour la gastrulation et la formation du mésoderme. *médecine/sciences* 1993; 9: 1118-21.
60. Thisse C, Thisse B, Schilling TF, Postlethwait JH. Structure of the zebrafish *snail* gene and its expression in wild-type, *spade-tail* and *no tail* mutant embryos. *Development* 1993; 119: 1203-15.
61. Bollag RJ, Siegfried Z, Cebra-Thomas JA, Garvey N, Davison EM, Silver LM. An ancient family of embryonically expressed mouse genes sharing a conserved protein motif with the *T* locus. *Nature Genet* 1994; 7: 383-9.

62. Hammerschmidt M, Nüsslein-Volhard C. The expression of a zebrafish gene homologous to *Drosophila snail* suggests a conserved function in invertebrate and vertebrate gastrulation. *Development* 1993; 119: 1107-18.

63. Chen ZF, Behringer RR. *twist* is required in head mesenchyme for cranial neural tube morphogenesis. *Genes Dev* 1995; 9: 686-99.

64. Baker R, Schubiger G. Ectoderm induces muscle-specific gene expression in *Drosophila* embryos. *Development* 1995; 121: 1387-98.

65. Orlando V, Paro R. Chromatin multi-protein complexes involved in the maintenance of transcription patterns. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 174-9.

66. Helde KA, Wilson ET, Cretokos CJ, Grunwald DJ. Contribution of early cells to the fate map of the zebrafish gastrula. *Science* 1994; 265: 517-20.

67. Signoret J, Collenot A. *L'organisme en développement. Des gamètes à l'embryon*. Paris: Hermann, 1991.

68. Sulston JE, Schierenberg E, White JG, Thomson JN. The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 1983; 100: 64-119.

69. Tepass U, Hartenstein V. Neurogenic and proneural genes control cell fate specification in the *Drosophila* endoderm. *Development* 1995; 121: 393-405.

70. Duboule D. Temporal colinearity and the phylotypic progression: a basis for the stability of a vertebrate Bauplan and the evolution of morphologies through heterochrony. *Development* 1994 (suppl): 135-42.

71. Slack JMW, Holland PWH, Graham CF. The zootype and the phylotypic stage. *Nature* 1993; 361: 490-2.

H. Denis

Professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie. Centre de génétique moléculaire, Cnrs, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

A. Collenot

Professeur retraité de l'université Pierre-et-Marie-Curie.

TIRÉS À PART

H. Denis.

Summary

The germ-layer theory: developmental and evolutionary implications

The germ-layer theory states that all Metazoa develop from embryos composed of two or three concentric cell layers. The embryos of the diploblastic animals comprise two germ layers (ectoderm and endoderm). Those of the triploblastic animals have an additional germ layer (mesoderm). The germ-layer theory is useful for interpreting embryonic development. But it also has evolutionary implications. According to the promoters of the theory, the corresponding germ layers of all Metazoa must be considered homologous. In evolutionary terms, this means that the diploblastic animals have a common ancestor whose soma comprised two cell layers. Similarly, all triploblastic animals are supposed to derive from a three-layer organism. Thus, the germ-layer theory is recapitulative in nature. It implies that early embryos of living animals are similar to their two- or three-layer ancestors. The embryological aspect of the germ-layer theory incites little controversy. Its evolutionary aspect is much more difficult to evaluate. If the germ layers are homologous, this could mean that homologous genes direct the formation of each germ layer in all animals, and are active in all cells of a given layer. These genes presumably derive from those that were active in the corresponding germ layers of archaic Metazoa. This conjecture proves to be at least partially true, since homologous genes are expressed in mesodermal cells of early insect and vertebrate embryos.