

L'origine de la gastrulation

Herman Denis

Tous les métazoaires passent au cours de leur développement par une étape cruciale qui est la gastrulation. On observe une forme simple de gastrulation chez certains animaux didermiques. L'embryon commence par édifier une blastula, comportant une seule couche de cellules épithéliales délimitant une cavité. La blastula évolue en gastrula par invagination. Sans perdre leur cohésion, certaines cellules de l'épithélium blastuléen se déforment. En s'incurvant, elles creusent dans la paroi de la blastula une dépression, puis une cavité secondaire, qui reste en communication avec l'extérieur par un orifice, dénommé blastopore. Ainsi se construit un embryon didermique, comportant deux couches cellulaires disposées autour d'une cavité à vocation digestive. Les cellules restées en surface forment l'ectoderme, tandis que celles qui s'invaginent constituent l'endoderme. L'invagination représente probablement le mode ancestral

de gastrulation, par lequel se seraient édifiés les premiers organismes pourvus d'une cavité digestive. Elle serait apparue chez un métazoaire archaïque structuré comme une blastula. Des mouvements internes engendrés par le cytosquelette auraient contraint les cellules qui construiront l'endoderme à se déformer et à s'invaginer. Ce scénario évolutif attribue à l'endoderme un rôle bien plus important qu'à l'ectoderme dans l'embryogenèse des métazoaires primitifs. Une telle tendance se retrouve chez de nombreux animaux actuels : le territoire appelé à s'invaginer exerce sur la morphogenèse précoce une action bien plus forte que celui qui demeure en surface. Cette prépondérance s'explique par une distribution inégale des produits de certains gènes dans l'œuf et le jeune embryon : ces produits sont localisés dans le territoire qui va s'invaginer.

C'est en étudiant le développement du poulet que les premiers embryologistes découvrirent l'organisation en feuillet de l'embryon [1, 2]. Dès le premier jour d'incubation, ils y distinguaient trois lames superposées, formant de l'extérieur vers l'intérieur l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Mais, faute de moyens d'investigation adéquats, ils ne pouvaient pas comprendre comment se faisait la mise en place des feuillet embryonnaires. Appelé beaucoup plus tard gastrulation, ce processus ne commença à s'éclaircir que lorsqu'on se mit à étudier le développement d'embryons comportant peu de cellules, comme ceux des éponges [3]. Peu à peu, on se rendit compte qu'il s'agissait d'un phénomène général, qui structure l'embryon de tous les métazoaires et constitue la manifestation la plus précoce de la morphogenèse.

Les caractères généraux pouvant être considérés comme primitifs [4], il paraît légitime de penser que la gastrulation a été inventée par un métazoaire archaïque, puis mise en œuvre par ses descendants successifs. Ce serait donc le signe le plus ancien d'une morphogenèse somatique. Voilà qui conduit tout naturellement à s'interroger sur l'origine de la gastrulation. Ce problème préoccupe les biologistes depuis la fin du XIX^e siècle [5-8]. Il a suscité plusieurs théories, qui sont difficilement conciliables [9]. Le présent article fait une analyse critique de ces diverses théories, et formule quelques conjectures concernant le mécanisme primitif de la gastrulation.

Modes de gastrulation simples

La gastrulation se déroule suivant des modalités très diverses. Elle fait sou-

vent intervenir plusieurs processus concomitants [10, 11]. Cependant, il arrive qu'elle ne mette en œuvre qu'un seul processus (figures 1-3). C'est en général ce qui se produit chez les animaux didermiques (éponges, cnidaires et cténaires). La gastrulation peut s'accomplir par le seul jeu de déformations cellulaires, qui revêtent deux modalités principales : l'invagination et l'épibolie. Quand l'œuf est pauvre en vitellus, l'invagination prédomine (figure 1). En se divisant, il devient une cœloblastula, sphère ou sphéroïde creux comportant une seule couche de blastomères le plus souvent ciliés, entourant une cavité, dénommée blastocœle. La partie végétative de l'épithélium blastuléen s'aplatit, puis pénètre dans le blastocœle en inversant sa courbure. Ce mouvement crée un archentéron, ébauche de cavité digestive, dont la paroi comprend deux couches cellu-

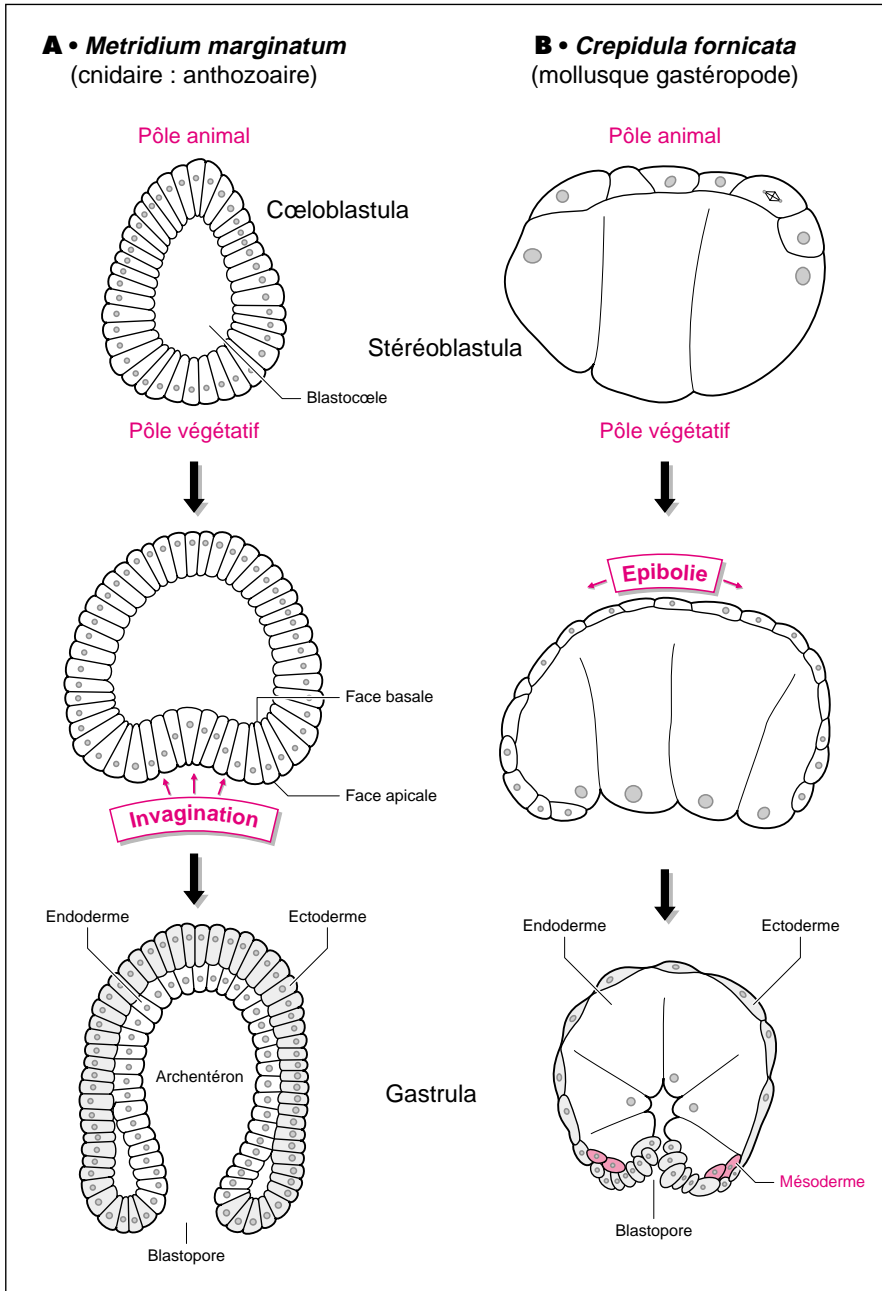


Figure 1. **Gastrulation par déformation cellulaire.** Deux types de déformation concourent à convertir une blastula creuse (A) ou pleine (B) en gastrula : l'invagination et l'épibolie. L'invagination concerne les cellules qui pénètrent à l'intérieur de l'embryon. L'épibolie concerne surtout les cellules qui demeurent en surface. Dans les deux cas, l'invagination commence au pôle végétatif de la blastula, qui se situe à l'opposé du pôle animal, où l'ovule a émis les globules polaires. Une dépression apparaît au pôle végétatif. En se creusant davantage, elle crée une seconde cavité (l'archentéron), qui reste en communication avec l'extérieur par un orifice (le blastopore). Les cellules qui ne s'invaginent pas s'étalent à la surface de la gastrula, par un processus que l'on appelle épibolie. Chez l'anémone de mer *Metridium* (A), l'épibolie joue un rôle assez modeste dans la gastrulation. Chez *Crepidula* (B), elle prend une plus grande importance. Les cellules ectodermiques s'étirent fortement à la surface des blastomères végétatifs. (Schéma A : d'après [12]. Schéma B : d'après [13].)

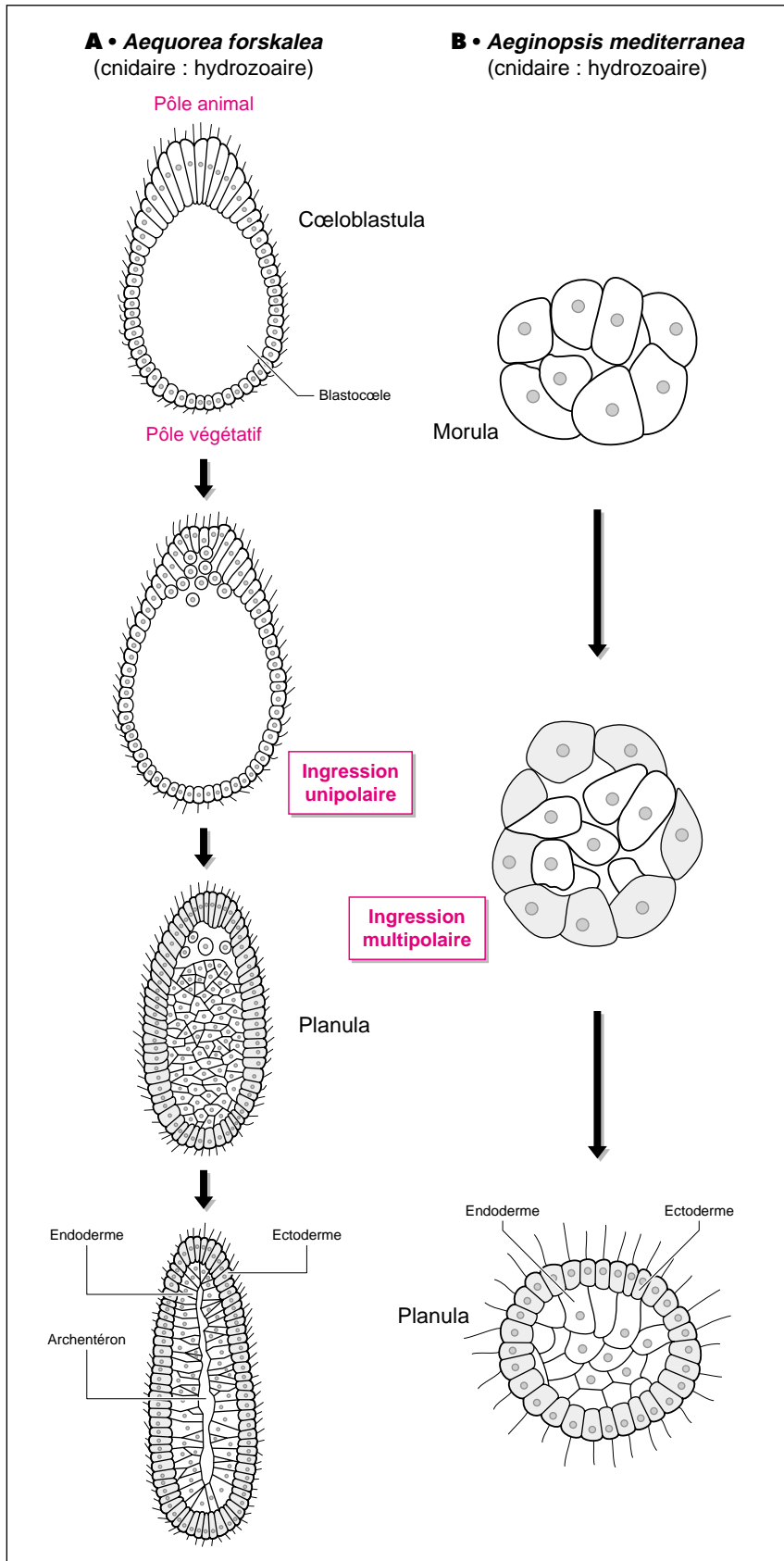
lares (l'ectoderme et l'endoderme), et comporte un orifice (le blastopore). Apparemment, l'invagination procède d'une cause simple : certaines cellules de la blastula se déforment. Un rétrécissement se produit du côté qui est en contact avec le milieu extérieur (apical), tandis qu'un élargissement se produit du côté interne (basal). Ce phénomène est connu sous le nom de constriction apicale. Les cellules ectodermiques se déforment également. Elles subissent une épibolie*, s'étirant et recouvrant peu à peu les cellules invaginées.

Si l'œuf est riche en vitellus, l'épibolie s'accroît (figure 1). Le blastocœle est obstrué par quelques gros blastomères chargés de réserves. La blastula prend l'aspect d'un amas cellulaire compact, appelé stéréoblastula. Lorsque les gros blastomères s'invaginent, les cellules superficielles exécutent une épibolie de grande ampleur, s'aplatissant de manière à envelopper complètement les cellules de l'endoderme.

La gastrulation n'implique pas toujours des déformations cellulaires. Elle peut aussi se réaliser grâce à des déplacements de cellules, consistant en une migration centripète (ingression) des éléments destinés à construire l'endoderme (figure 2). L'ingression est soit unipolaire, soit multipolaire. L'ingression unipolaire se fait à partir d'une zone privilégiée de l'épithélium blastuléen, tandis que l'ingression multipolaire concerne toute la surface de la blastula. Un troisième mode de gastrulation fait intervenir une série coordonnée de divisions tangentielles, appelée délamination (figure 3).

Chez les éponges, l'invagination et l'ingression unipolaire sont les deux modalités de gastrulation les plus importantes [15]. Les cnidaires mettent en œuvre tous les modes de gastrulation qui viennent d'être décrits (figures 1-3). Quant aux cténaires, ils recourent exclusivement à l'invagination et à l'épibolie [14, 15].

* Dans les formes de gastrulation les plus simples, l'épibolie consiste en une déformation passive des cellules. Quand l'œuf est fortement chargé de vitellus, l'épibolie fait aussi intervenir des migrations cellulaires : les cellules superficielles rampent sur les cellules de l'endoderme et les englobent [10].



◀ **Figure 2. Gastrulation par migration cellulaire.** Certains cnidaires gastrulent par *ingression unipolaire* (A). D'autres gastrulent par *ingression multipolaire* (B). Des cellules se détachent de la paroi de l'embryon, puis pénètrent à l'intérieur. Dans le premier cas (A), l'ingression commence à proximité du pôle animal. Dans le second (B), elle se produit de façon isotrope. Les deux processus créent une gastrula pleine, ou planula, qui acquiert ultérieurement une cavité et un orifice buccal. (D'après [14].)

Modes de gastrulation complexes

Chez les animaux tridermiques, la gastrulation se fait soit par invagination, soit le plus souvent par le concours de ces deux processus. L'un et l'autre se déroulent suivant une chronologie variable et contribuent de manière très inégale à structurer l'embryon.

Chez l'oursin, la gastrulation commence par une ingression et se poursuit par une invagination (figure 4), le second phénomène contribuant plus que le premier à la morphogenèse initiale. Chez le xénope, l'ordre des processus est inversé. La gastrulation débute par une déformation cellulaire (figure 5). Elle s'amorce dans la région dorsale de la blastula, à proximité de l'équateur. Quelques cellules prennent une forme caractéristique, dite en bouteille, ce qui fait apparaître une encoche blastoporale [16]. Le blastopore s'incurve, puis dessine un cercle complet, qui se rétrécit peu à peu. La suite de la gastrulation met surtout en jeu des migrations cellulaires [11]. Chez la drosophile, la gastrulation débute par une invagination et s'achève par une migration des cellules invaginées (figure 6). En général, la gastrulation s'accompagne d'un allongement de l'embryon suivant l'axe d'invagination ou d'ingression. Trois mécanismes peuvent intervenir : extension, intercalation et convergence. Le premier mécanisme consiste en un étirement des cellules suivant l'axe

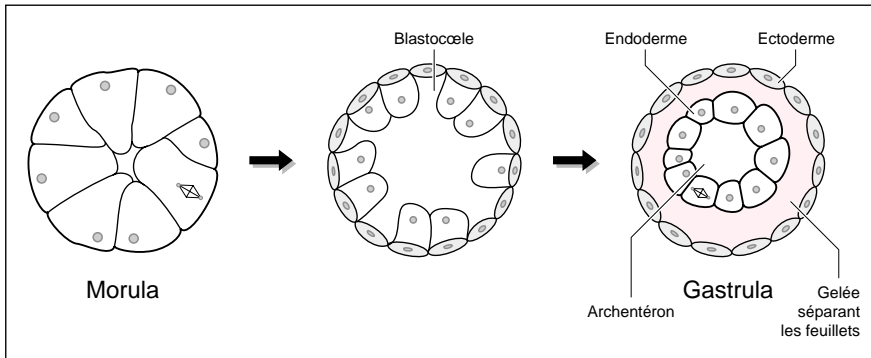


Figure 3. **Gastrulation par délamination.** La morula de l'hydrozoaire *Geryonia fungiformis* évolue en gastrula par une série coordonnée de divisions tangentielles, c'est-à-dire parallèles à la surface de l'embryon. La double paroi de l'embryon se perce secondairement d'une ouverture, qui deviendra la bouche. (D'après [14].)

d'élongation. Les deux autres sont des mouvements cellulaires différentiels. Des cellules latérales s'insinuent entre leurs voisines et se disposent en files parallèles à l'axe d'élongation, ou se rassemblent en migrant vers ce même axe [11].

Gastrulation dans un cytoplasme non compartimenté

Normalement, de nombreuses cellules participent à la gastrulation (figures 1-6). Mais il arrive qu'une

invagination se produise dans un embryon à caractère syncytial. Certains anthozoaires gastrulent de cette façon [14, 20]. L'ectoderme et l'endoderme se disposent de manière concentrique avant même que des cloisons cellulaires n'apparaissent.

Il arrive aussi qu'une gastrulation s'ébauche dans un ovule non segmenté. Un tel phénomène est appelé pseudo-gastrulation. Il se déclenche quand on place des ovules de grenouille dans un milieu isotonique ou légèrement hypertonique [21]. Après

plusieurs jours, une sorte de blastopore apparaît sous l'équateur, à l'endroit où devrait débiter la gastrulation dans la blastula (figure 5). Il s'agit d'un sillon formé par un repli de la membrane plasmique. A ce niveau, le cytoplasme superficiel se déplace vers l'intérieur [21]. Le sillon progresse de telle sorte que le cortex de l'hémisphère animal (pigmenté) exécute un mouvement d'épibolie et recouvre peu à peu l'hémisphère végétatif.

Des mouvements internes affectent également les ovules de chétophore (annelide polychète) quand on les expose à de l'eau de mer enrichie en chlorure de potassium [22]. Au bout de quelque temps, le cytoplasme du pôle animal, peu chargé en vitellus, réalise une espèce d'épibolie et descend vers le pôle végétatif. Plus tard, la cellule acquiert une ciliature qui la fait ressembler à une larve trochophore, typique des annélides [22].

Comment expliquer que des mouvements morphogènes puissent avoir lieu dans un cytoplasme non compartimenté? Puisque nous sommes en présence d'une seule cellule, le processus ne peut s'apparenter, ni à une migration cellulaire, ni à des mitoses orientées. Il faut donc songer à une déformation cellulaire. Selon toute vraisemblance, il s'agit d'un travail

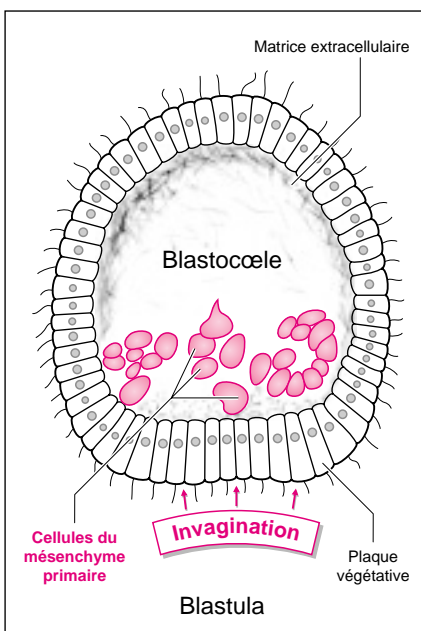


Figure 4. **Gastrulation par migration cellulaire et invagination.** Chez l'oursin, la gastrulation fait intervenir deux processus distincts que révèle l'observation au microscope électronique à balayage d'une blastula avancée. L'embryon est coupé en deux suivant son axe animal-végétatif, ce qui fait apparaître sa structure interne. À ce stade, les cellules sont revêtues sur leurs deux faces d'une matrice extracellulaire. Du côté extérieur, la matrice n'est pas visible. En raison de sa transparence, on l'appelle couche hyaline. Du côté intérieur, la matrice se compose d'une couche réticulée de fibres protéiques et glucidiques, qui est connue sous le nom de lame basale. C'est au pôle végétatif que se manifestent les signes avant-coureurs de la gastrulation. À cet endroit, l'épithélium blastuléen s'aplatit et s'épaissit en une plaque dite végétative. La gastrulation se fait en trois phases, dont les deux premières s'amorcent au stade représenté. Certaines cellules se détachent de l'épithélium végétatif et pénètrent dans le blastocœle, où elles constituent le mésenchyme primaire, qui édifiera le squelette de la larve. Ces cellules doivent donc traverser la lame basale, puis s'y attacher à nouveau. La deuxième phase consiste en une déformation de la plaque végétative. Au stade figuré, celle-ci commence à peine à s'incurver vers l'intérieur. En se creusant davantage, elle créera à l'intérieur du blastocœle un manchon, qui est l'intestin primitif ou archentéron. À un stade ultérieur, un second lot de cellules mésodermiques se détachera du fond de l'épithélium archentérique pour construire le mésenchyme secondaire. (D'après [11], modifié.)

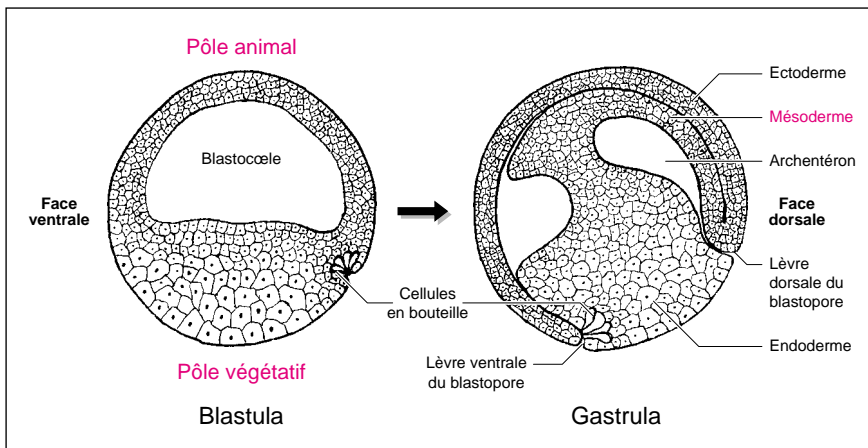


Figure 5. **Gastrulation par déformation suivie d'une migration cellulaire.** Chez le xénope, la gastrulation s'amorce dans la région dorsale de la blastula. Quelques cellules situées sous l'équateur prennent une forme caractéristique (en bouteille). Elles font ainsi apparaître en surface de l'embryon une fente délimitant le blastopore. Ce dernier s'étend peu à peu en direction latérale et ventrale. La suite de la gastrulation fait surtout intervenir une ingression cellulaire. Les cellules s'enroulent autour de la lèvre blastoporale, puis migrent sur la matrice extracellulaire qui tapisse la paroi interne du blastocœle. Le mouvement est plus ample suivant la lèvre dorsale que suivant les lèvres latérales et ventrale du blastopore, ce qui contribue à créer un axe embryonnaire ainsi qu'une polarité dorso-ventrale. Dès qu'elle apparaît, la lèvre dorsale du blastopore orchestre les mouvements gastruléens. On a coutume de l'appeler organisateur de Spemann, pour honorer le chercheur qui a découvert son importance. (D'après [11], modifié.)

accompli par le cytosquelette. Une observation soutient cette conjecture : dans l'ovule de chétopère, les mouvements cytoplasmiques sont inhibés par la colchicine, qui dissocie l'un des éléments constitutifs du cytosquelette (les microtubules) [22].

Les territoires embryonnaires

Quand la gastrulation se fait par invagination ou par ingression unipolaire (figures 1 et 2), il est possible de délimiter dans l'œuf et la blastula deux territoires correspondant aux deux feuilletts embryonnaires. Ces territoires sont disposés de façon contiguë. Lorsque la gastrulation a lieu par délamination (figure 3), ils sont disposés de manière concentrique. En revanche, l'ingression multipolaire (figure 2) ne permet de définir aucun territoire ovulaire.

En fait, on observe une disposition contiguë des territoires dans les œufs de presque tous les animaux étudiés [10, 11, 23]. L'œuf possède un pôle animal, près duquel se trouve le noyau et où sont émis les globules

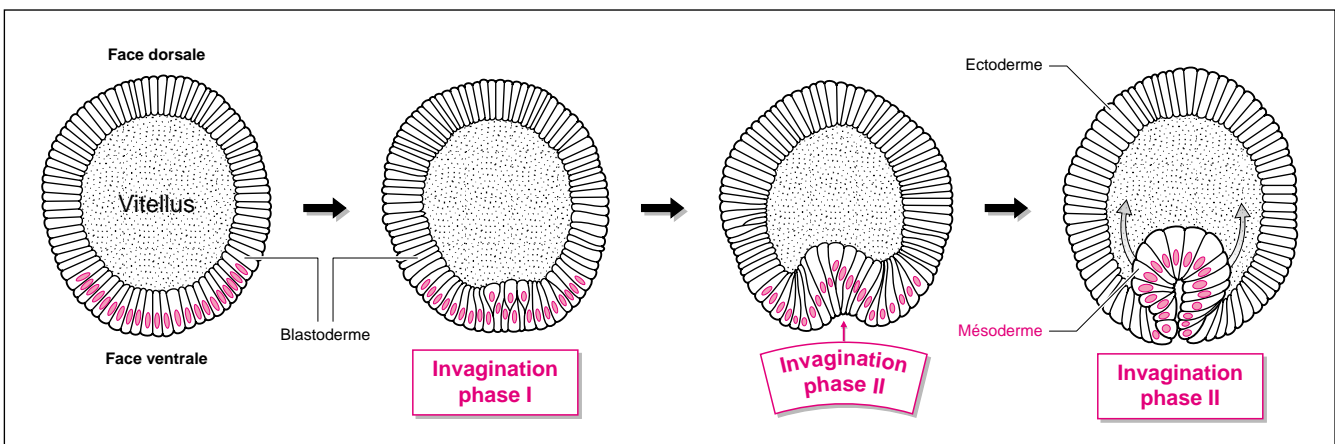


Figure 6. **Gastrulation par invagination suivie d'une migration cellulaire.** Chez la drosophile, le futur mésoderme pénètre à l'intérieur de l'embryon grâce à un mouvement d'invagination, comme le montre une série de coupes transversales pratiquées à partir du stade blastoderme. Ce dernier comporte une seule couche de cellules, entourant une masse encore indivise de vitellus. Cinq modifications successives affectent les cellules qui s'invaginent : aplatissement du pôle apical, allongement suivant l'axe basal-apical, déplacement des noyaux vers le pôle basal, constriction du pôle apical, raccourcissement [17-19]. Les coupes présentées révèlent bien le mouvement des noyaux, grâce à la méthode histologique utilisée, qui recourt à un anticorps dirigé contre la protéine Twist. Celle-ci est localisée dans les noyaux du mésoderme présumé. L'invagination comporte deux phases. Pendant la phase I (stochastique), des cellules en position aléatoire commencent à se déformer, sans que l'épithélium s'incurve de façon notable. Pendant la phase II, beaucoup de cellules se déforment en même temps. L'épithélium ventral s'invagine rapidement, puis s'enroule en un tube qui perdra tout contact avec la surface de l'embryon. Plus tard, les cellules mésodermiques migrent sous l'ectoderme en direction latérale et dorsale (flèches). (D'après [17].)

polaires. Le territoire ectodermique est situé dans l'hémisphère animal, tandis que le territoire endodermique occupe l'hémisphère végétatif (*figure 1*). On connaît peu de dérogations à cette règle. L'une d'entre elles se rencontre chez les cnidaires dont la blastula gastrule par ingression unidirectionnelle (*figure 2*). La migration des cellules s'amorce à l'endroit où les globules polaires ont été émis [24]. L'endoderme provient donc de l'hémisphère animal. Chez les cténaïres, c'est également au sein du territoire endodermique que les globules polaires apparaissent [24]. Si l'œuf comporte des territoires définissables, on peut penser que son cytoplasme contient des facteurs ou molécules non diffusibles, appelés déterminants [24]. Quand l'œuf se segmente, ces molécules se répartissent entre les blastomères, et contribuent à en spécifier la destinée. Dans une situation idéalement simple, les déterminants sont concentrés dans un seul hémisphère de l'œuf et de la blastula [24].

Les théories de la gastrulation

La théorie de la gastrulation la plus ancienne et la plus connue est celle de Haeckel [5]. Suivant cet auteur, l'invagination représente le mode ancestral de la gastrulation. Elle serait apparue chez un animal hypothétique, dénommé blastaea, dont Haeckel fait dériver tous les métazoaires. La blastaea avait la forme d'une sphère creuse, composée d'un épithélium unistratifié de cellules flagellées. La blastaea se serait déformée comme un ballon de football dégonflé: une moitié de l'enveloppe rentre dans l'autre (*figure 1*). Ainsi se crée un organisme didermique, appelé gastraea. Entre la blastaea et la gastraea, il y a une différence essentielle: la blastaea ne possède pas d'orifice, tandis que la gastraea en possède un (le blastopore). Metschnikoff s'oppose radicalement à la conception de Haeckel. A ses yeux, c'est par ingression multipolaire que se seraient constitués l'ectoderme et l'endoderme des premiers animaux didermiques [8]. Buss voit dans l'ingression unipolaire un processus important, sinon ancestral

[25]. Ces deux mécanismes engendrent une gastrula pleine, appelée stéréogastrula ou planula, qui doit ensuite acquérir une cavité et un orifice permettant l'ingestion de nourriture (*figure 2*).

Ray Lankester préconise la délamination (*figure 3*) comme mode primitif de gastrulation [6]. Bütschli propose une théorie assez différente, qui marie délamination et invagination [7]. Il imagine un organisme aplati, appelé plakula, comportant deux couches cellulaires superposées, préfigurant l'ectoderme et l'endoderme. La plakula se serait transformée par cavitation en coeloblastula, qui aurait ensuite gastrulé par invagination.

Étude critique

Quel est le mécanisme le plus vraisemblable de la gastrulation primitive ? Si l'on ne tient compte que des mécanismes les plus répandus, il faut rejeter les théories de Metschnikoff et de Ray Lankester, car elles font appel à des modes de gastrulation (l'ingression multipolaire et la délamination) qui ne sont pratiqués que par quelques rares animaux didermiques [14, 15]. La théorie de Bütschli paraît encore moins plausible car elle postule pour un type de gastrulation qui n'est apparemment mis en œuvre par aucun animal. Cela réduit à deux les modalités de gastrulation qui restent envisageables: l'invagination (*figure 1*) et l'ingression unipolaire (*figure 2*).

Sous une apparence de simplicité, l'ingression unipolaire cache des problèmes redoutables. Pour convertir une coeloblastula en gastrula, il faut envisager quatre événements successifs (*figure 2*). En premier lieu, les futures cellules endodermiques doivent perdre les molécules adhésives et les jonctions qui les maintiennent dans l'épithélium blastuléen. En deuxième lieu, elles doivent envahir le blastocœle. En troisième lieu, elles doivent s'agréger de nouveau pour former un épithélium, tout en laissant subsister une cavité qui deviendra l'archentéron. Enfin, la cavité archentérique doit acquérir une ouverture. Cela n'est possible que si, dans l'ectoderme et l'endoderme, des cellules adjacentes perdent leur

adhérence sur une partie de leur surface. Elles pourront ainsi s'écarter pour ménager un orifice.

Tout cela incite à penser, comme le font beaucoup de biologistes [15, 26, 27], que l'invagination est bien le mode primitif de la gastrulation. Ce point de vue s'appuie sur trois considérations. Premièrement, l'invagination est mise en œuvre par des animaux appartenant à tous, ou presque tous les phylums d'animaux didermiques et tridermiques [15, 28]. C'est loin d'être le cas pour l'ingression unipolaire. Deuxièmement, l'invagination semble plus facile à réaliser que toute autre forme de gastrulation (*figure 1*). Un seul mouvement suffit pour convertir une blastaea en un organisme didermique, possédant un archentéron et un blastopore. Après l'invagination, les cellules de l'endoderme conservent la même polarité que dans la blastaea: leur face apicale reste exposée au milieu extérieur. Il n'est même pas nécessaire que des molécules adhésives différentes apparaissent dans les cellules de l'ectoderme et de l'endoderme, les deux feuillets faisant à l'origine partie d'un même épithélium. Un troisième argument incite à considérer l'invagination comme le mécanisme ancestral de la gastrulation. L'invagination peut facilement se convertir en ingression unipolaire [21, 27]. On suppose que les cellules endodermiques accentuent leur renflement basal et cessent d'adhérer à leurs voisins. Chez certains cnidaires, la gastrulation commence par une invagination, après quoi le fond de l'épithélium archentérique libère des cellules qui envahissent le blastocœle [14, 20]. C'est peut-être un exemple de récapitulation. L'invagination serait donc bien le mécanisme primitif qui a créé l'organisation en feuillets reconnaissable chez tous les métazoaires. Ce mécanisme intervient pendant le développement de très nombreux animaux. C'est donc un processus crucial du point de vue évolutif et embryologique.

Mécanismes de l'invagination

Comment se déroule l'invagination chez les animaux actuels ? D'abord décrite chez les éponges et les cni-

daires [3, 8, 12], c'est surtout chez l'oursin, le xénope, et la drosophile que l'invagination a été étudiée. Partout, elle est précédée par un allongement des cellules suivant leur axe basal-apical (figures 4-6).

Chez l'oursin, plusieurs mécanismes se conjuguent pour provoquer l'invagination de l'épithélium végétatif (figure 4). Il est toutefois difficile d'estimer la part qui revient à chacun d'entre eux [29]. On pense que les cellules incluses dans la plaque végétative contribuent à l'invagination en opérant une constriction apicale [30]. L'incurvation pourrait être facilitée par un anneau de cellules situé autour de la plaque végétative, qui exercerait sur celle-ci une pression centripète [11]. La pression serait due soit à une contraction, soit à une reptation des cellules périphériques, qui utiliseraient comme support la couche hyaline tapissant la face externe des cellules [29]. Il se pourrait que la couche hyaline participe activement à l'invagination; en se courbant, elle aiderait l'épithélium végétatif à se creuser [11, 29]. La lame basale intervient également dans l'invagination: quand on l'empêche de se structurer normalement, l'invagination n'a pas lieu [31].

Chez le xénope, l'invagination concerne principalement les cellules en bouteille, qui créent l'orifice blastoporal (figure 5). Ces cellules se déforment par constriction apicale [16]. Le contenu de leur cytoplasme se déplace en direction centripète, comme cela se produit dans les ovules de grenouille qui accomplissent une pseudo-gastrulation [21].

Chez la drosophile, c'est apparemment une constriction apicale qui contraint les cellules à s'invagner (figure 6) [32, 33]. Le processus ne se déroule normalement que si les cellules de l'épithélium blastodermique sont étroitement unies par une ceinture d'adhérence entourant leur face apicale [32]. L'invagination proprement dite peut se décomposer en deux phases [18, 19]. Durant la phase I, quelques cellules se déforment de façon asynchrone. Pendant la phase II, les autres cellules se déforment de manière rapide et concertée.

Il ressort de tout cela que l'invagination fait souvent intervenir une constriction apicale, qui consiste en une déformation active de cellules étroitement unies au sein d'un épithélium. On peut supposer qu'un moteur entre en action dans les cellules qui se déforment [17, 19, 33]. Le moteur exercerait son effort sous la membrane plasmique, qui se plisse dans la zone apicale, sans que sa surface ne diminue [33].

Similitudes entre la mitose et l'invagination

Les mêmes éléments du cytosquelette contribuent durant la mitose et

l'invagination à définir la polarité des cellules et à entraîner leurs déformations. La polarité d'une cellule en mitose est déterminée par l'orientation des microtubules organisés par les centrosomes (figure 7). Une cellule se préparant à l'invagination est polarisée suivant son axe basal-apical. Les microtubules sont disposés parallèlement à cet axe, et relient les deux faces de la cellule [34].

Apparemment, les microtubules dirigent les mouvements axiaux qui ont lieu dans les cellules en cours d'invagination. Ils obligeront la cellule à s'allonger, en croissant de manière unidirectionnelle à partir de centres de nucléation situés du côté apical (figure 7). Ils serviraient également de

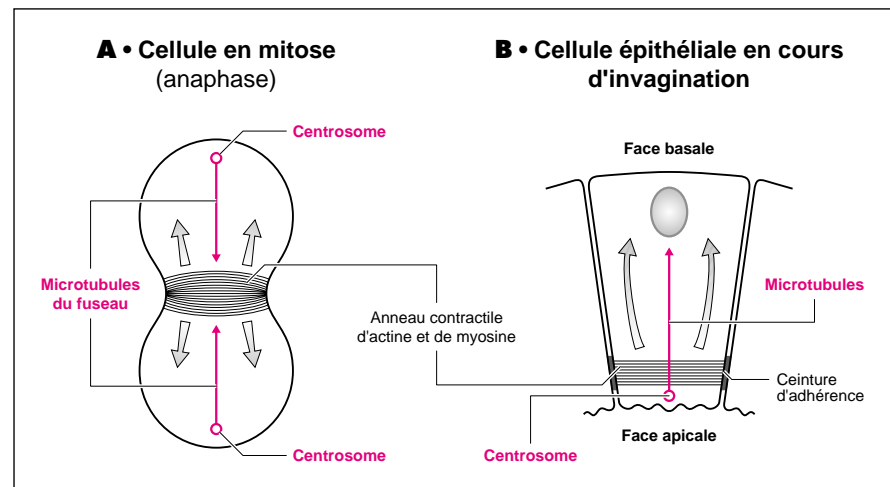


Figure 7. **Comparaison entre la mitose et l'invagination.** Une cellule en mitose (A) perd en partie son adhérence avec celles qui l'entourent. En revanche, une cellule en invagination (B) est fermement unie à ses voisines par une ceinture d'adhérence formée de jonctions intercellulaires attachées à un anneau cortical de filaments d'actine. Dans les deux circonstances, la polarité et les déformations cellulaires sont régies par des mécanismes semblables, impliquant les microtubules et les microfilaments. Une cellule en mitose (A) est polarisée par l'orientation des microtubules qui forment le fuseau. Dans chaque demi-fuseau, les microtubules sont orientés de telle façon que les extrémités (+) se trouvent en position distale par rapport aux centrosomes. Vers la fin de mitose, les demi-fuseaux s'écartent, ce qui provoque un étirement de la cellule. Un anneau d'actine et de myosine se contracte dans la région équatoriale, ce qui repousse le contenu cellulaire en direction centripète (flèches), et coupe la cellule en deux. Une cellule en invagination (B) est polarisée par un ensemble de microtubules disposés parallèlement à l'axe basal-apical. Elle s'allonge suivant cet axe parce que les microtubules croissent de façon unidirectionnelle à partir de la face apicale, où se trouve le centrosome. Elle se renfle du côté basal parce qu'un anneau contractile la comprime du côté opposé. La contraction refoule le contenu cellulaire vers la face basale (flèches), et provoque un aplatissement et un plissement de la membrane apicale. Le plissement vient du fait que la membrane ne peut pas s'étendre sur la face latérale en raison des jonctions qui relient le cortex de chaque cellule à celui de ses voisines.

guides pour les moteurs qui transportent divers organites et molécules vers la face basale de la cellule. A cet égard, il est frappant de constater qu'une cellule qui s'invagine ne se divise pas [11, 17, 18]. En effet, il semble impossible de mobiliser simultanément l'appareil microtubulaire pour accomplir l'invagination et la mitose. De même, une cellule flagellée ou ciliée est incapable de se diviser [25].

La constriction qui déforme les cellules en mitose et en invagination, engage de façon similaire le réseau de microfilaments. Lors de la mitose, un anneau d'actine étrangle la cellule en son milieu, perpendiculairement à l'axe défini par la position du fuseau [35]. Au cours de l'invagination, ce sont aussi les microfilaments qui se contractent [33]. Le cytoplasme est chassé vers la face basale, ce qui provoque un renflement à cet endroit. Par rapport à l'orientation des microtubules, la constriction se fait suivant le même plan que dans une cellule en mitose, mais à l'extrémité apicale (figure 7). Dans les deux circonstances, l'anneau contractile doit être orienté par rapport aux microtubules. Lors de l'anaphase, la position de l'anneau serait déterminée par des signaux émanant soit des centrosomes soit du fuseau lui-même, suivant un mécanisme qui reste mal compris [35, 36]. Dans une cellule qui s'invagine, les signaux proviendraient de la région apicale (figure 7).

Origine de l'invagination

Essayons d'imaginer comment l'invagination a pu instaurer, chez un animal monodermique de type blastaea, une organisation en feuillets superposés. Pour cela, il convient de raisonner en termes embryologiques. L'innovation majeure aurait consisté à modifier la structure de l'œuf en y faisant apparaître un plasmé polaire, contenant un ou plusieurs facteurs aptes à promouvoir dans les cellules de la blastaea des déformations les contraignant à s'invaginer [24]. Suivant cette conception, l'emplacement du plasmé polaire définit celui du blastopore, donc la face orale de la gastraea.

Si l'on attribue au plasmé polaire un rôle décisif pour l'instauration d'une morphogénèse somatique, on peut formuler plusieurs conjectures concernant la détermination des territoires et l'exécution des mouvements gastruléens dans l'embryon des premiers métazoaires.

1. Les cellules du territoire ectodermique (animal) contribuaient peu à la morphogénèse, puisqu'elles se contentaient de construire un épithélium flagellé, comme le faisaient auparavant toutes les cellules somatiques de la blastaea. Le territoire animal ne contenait aucun déterminant de nature à contrarier la tendance innée des cellules embryonnaires à édifier un épithélium superficiel.

2. Les cellules du territoire endodermique étaient chargées d'accomplir le processus morphogène majeur, qui est l'émergence d'une organisation en feuillets. Pour déclencher une invagination et construire un endoderme, il fallut conférer des propriétés nouvelles aux cellules embryonnaires. En somme, c'est du pôle végétatif que vint le changement, sous la forme d'une région ovulaire riche en déterminants. Les produits de nombreux gènes participent à la mise en place de ces déterminants dans l'ovocyte ou dans l'œuf.

3. La région destinée à s'invaginer était déjà délimitée dans l'œuf, mais la morphogénèse ne s'amorçait qu'au stade blastula.

4. L'invagination se faisait dans la blastula à l'endroit défini dans l'œuf par la position des déterminants végétatifs. La région végétative exerçait donc un contrôle local sur l'accomplissement de la gastrulation. Comme le montre l'analyse qui va suivre, ces quatre propriétés se retrouvent dans l'embryogenèse de certains animaux actuels.

Rôle du territoire animal dans la morphogénèse primaire

Chez de nombreux animaux, le territoire animal de l'œuf, de la morula et de la blastula ne joue qu'un rôle mineur dans les phases initiales du développement. C'est une région pauvre en déterminants, incapable de

elle seule de promouvoir la moindre morphogénèse.

Cette impuissance est manifeste chez les échinodermes et les amphibiens. Si l'on coupe une morula d'oursin suivant un plan équatorial, les blastomères animaux reconstituent une espèce de blastaea couverte de longs cils [24]. Des expériences réalisées chez les amphibiens donnent des résultats similaires. Si la calotte animale d'une blastula est séparée du reste de l'embryon, elle évolue en une masse de cellules ciliées, sans aucune organisation reconnaissable [10, 11]. Dans les deux groupes zoologiques évoqués, les cellules du territoire ectodermique se déterminent tardivement. Durant la segmentation, ces cellules demeurent totipotentes. Mises au contact des blastomères végétatifs, elle peuvent évoluer en endoderme (chez l'oursin) ou en mésoderme (chez les amphibiens) [37].

L'embryon d'ascidie diffère de ceux des échinodermes et des vertébrés par le caractère « mosaïque » de son développement [24]. Mais l'œuf possède malgré tout certaines capacités de régulation [38]. Quand on le coupe en deux sous l'équateur, la partie animale, qui contient le pronucléus femelle, forme une blastula qui ne se développe pas davantage [38].

Chez de nombreux protostomiens, le territoire ectodermique est déterminé plus tôt que chez les échinodermes et les vertébrés. Dans un embryon de mollusque ou d'annélide, ce territoire se détermine au cours de la segmentation, mais il ne joue souvent qu'un rôle mineur dans la morphogénèse initiale. C'est ce que montre une expérience réalisée chez le gastéropode *Bithynia*. Si l'embryon est amputé au stade huit cellules de ses quatre blastomères animaux, le développement se poursuit. L'animal a simplement une tête atrophiée [39].

Dans le même ordre d'idées, il convient de noter que chez la drosophile, on n'a pas trouvé de déterminant localisé dans le territoire ectodermique, ni de gène commutateur de l'ectoderme. En revanche, il existe des commutateurs généraux de l'endoderme (les gènes *huckebein* et *serpent*) et du mésoderme (les gènes *twist* et *snail*), dont l'activité est

modulée par un facteur d'origine maternelle, la protéine Dorsal [11, 40-42].

Rôle du territoire végétatif dans la morphogenèse primaire

Plusieurs observations révèlent que la morphogenèse initiale dépend, pour l'essentiel, du territoire destiné à s'invaginer. En général, ce territoire occupe l'hémisphère végétatif de l'œuf et de la blastula. Il s'agit d'une région à détermination précoce, qui constitue un foyer de morphogenèse important, indispensable pour l'accomplissement de la gastrulation.

Chez l'oursin, diverses expériences de bissection ont montré que, depuis le stade huit cellules jusqu'au stade blastula, le territoire végétatif est à même de gastruler de manière autonome [11, 24]. Quand on greffe des blastomères végétatifs (micromères) au pôle animal d'une morula, on y fait naître un foyer d'invagination secondaire [11, 24]. D'autres expériences réalisées chez l'étoile de mer confirment l'importance pour la gastrulation du territoire végétatif de l'œuf: il suffit d'enlever environ 10 % du cytoplasme polaire pour empêcher l'invagination de se déclencher au stade blastula [43].

Chez le xénope, le cortex végétatif de l'ovocyte et de l'œuf est sensible aux rayons ultraviolets. L'irradiation perturbe la gastrulation [24]. Elle réduit l'amplitude des mouvements gastruléens suivant l'axe antéro-postérieur. Elle tend aussi à rendre ces mouvements symétriques, si bien que la gastrula conserve l'organisation radiaire définie par l'axe animal-végétatif de l'ovocyte [44]. Cela se traduit par une atrophie des structures antérieures et dorsales. On sait comment agit le territoire végétatif de l'embryon sur la morphogenèse initiale. Au stade blastula, il exerce une induction sur les blastomères situés sous l'équateur. Au lieu d'évoluer en ectoderme, comme ils le feraient en l'absence d'interaction, ces blastomères évoluent en mésoderme [37]. L'induction a également pour effet de polariser le futur mésoderme, si bien que la gastrulation s'amorce d'un seul côté et se

poursuit de manière dissymétrique (*figure 5*).

L'œuf d'ascidie se prête à toutes sortes de manipulations. Isolé par microdissection, sa partie végétative, qui contient le pronucleus mâle, évolue en une blastula qui gastrule, puis donne naissance à une larve [38]. Tout mouvement gastruléen est aboli quand on irradie le pôle végétatif de l'œuf, ou quand on élimine une partie du cytoplasme situé à proximité de ce pôle [45]. Injecté au voisinage du pôle animal, ce même cytoplasme y fait apparaître un foyer de gastrulation [45].

Des observations semblables ont été faites chez divers protostomiens (brachiopodes, phoronidens, mollusques): quand on la sépare du reste de l'embryon, la partie végétative de l'œuf, de la morula ou de la blastula conserve l'aptitude à gastruler [39, 46, 47].

L'embryon de drosophile possède trois zones morphogènes, toutes situées dans des régions appelées à s'invaginer: les régions polaires et la face ventrale [40]. Le pôle postérieur correspond au pôle végétatif dans les œufs de forme sphérique [24]. L'endoderme s'invagine aux deux pôles, tandis que le mésoderme s'invagine dans la région ventrale (*figure 6*). C'est dans les régions polaires que sont concentrés les déterminants essentiels pour la morphogenèse somatique: les ARN messagers *nanos* et *bicoid* [40].

Contrôle temporel de la gastrulation

Dans tous les développements étudiés, un certain temps s'écoule entre la fécondation et le début de la gastrulation. Si l'on fait abstraction des rares cas où la gastrulation se produit dans un embryon à caractère syncytial [14, 20], ce délai correspond à l'intervalle nécessaire pour que des cloisons apparaissent dans le cytoplasme de l'œuf. Mais l'œuf de nombreux animaux contient déjà des facteurs qui définissent où et comment la gastrulation aura lieu. Ces facteurs sont censés mettre en route une cascade d'interactions moléculaires et cellulaires conduisant à activer, dans les cellules qui vont réaliser la gastrulation, les

gènes commutateurs dont les produits agissent sur le cytosquelette.

Chez le xénope et l'ascidie, l'irradiation du pôle végétatif de l'œuf ne manifeste ses effets que plusieurs heures plus tard, quand la gastrulation débute [44, 45]. Le moment où l'embryon de xénope commence à gastruler est fixé par une horloge interne qui se met en marche lors de la fécondation [48]. L'horloge ne réclame pour fonctionner ni synthèse d'ARN, ni synthèse de protéines. Elle pourrait agir en provoquant la dégradation de certains ARN messagers déposés dans l'œuf, et notamment de ceux qui spécifient les cyclines A1 et A2 [48].

Dans l'embryon de drosophile, l'invagination se produit dans des régions spécifiées par des facteurs déjà localisés lors de la fécondation [11, 40]. Cela est démontré pour l'involution du mésoderme. Toutefois, ce n'est pas un déterminant, mais un facteur extracellulaire (la protéine Spätzle) qui définit l'endroit où aura lieu l'invagination. Ce facteur se trouve dans le liquide périvitellin remplissant l'espace compris entre l'œuf et la membrane vitelline qui l'entoure [40, 41]. Pendant la période de divisions nucléaires rapides précédant la formation du blastoderme, la protéine Spätzle agit sur la face ventrale de l'embryon [11]. A cet endroit, un changement se produit dans la localisation intracellulaire de la protéine Dorsal. Celle-ci pénètre dans les noyaux, où elle active plusieurs gènes commutateurs dont les produits déclencheront à leur tour l'invagination (*figure 8*).

Contrôle spatial de la gastrulation

Chez les animaux dont l'œuf est peu ou modérément chargé de vitellus, il semble que la gastrulation s'amorce à l'endroit même où sont localisés les facteurs ovulaires qui mettent en branle la cascade d'interactions aboutissant à déclencher les mouvements gastruléens. C'est ce qui se produit chez certains cnidaires (*figure 1*), mollusques (*figure 1*) et annélides, ainsi que chez les échinodermes (*figure 4*), les céphalochordés (*Amphioxus*), les brachiopodes, les phoronidiens, les

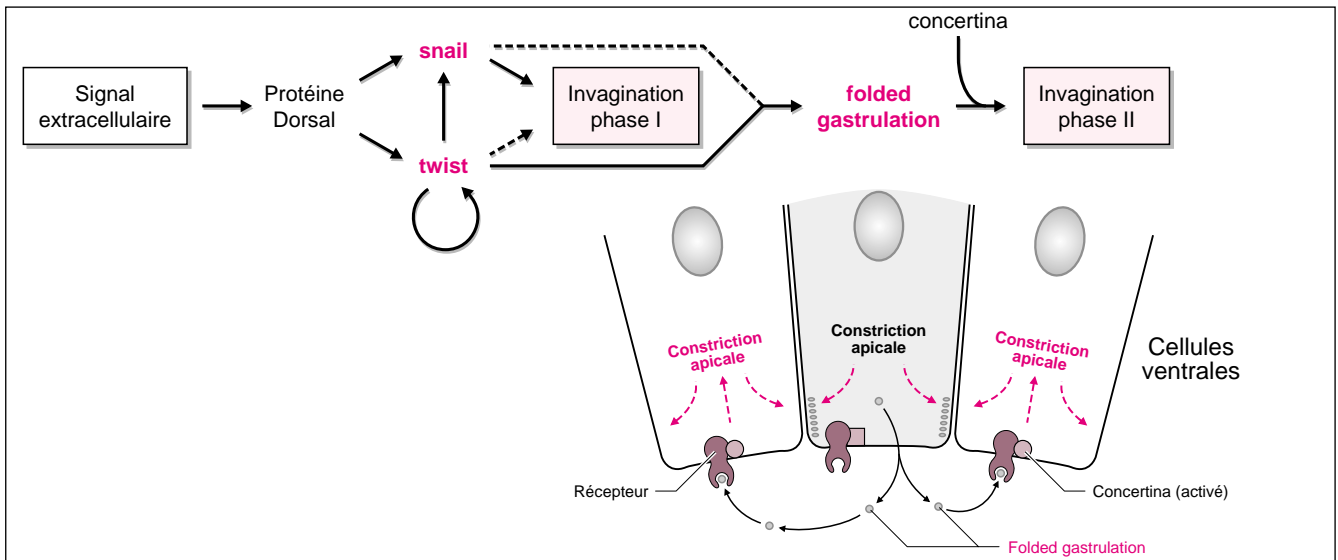


Figure 8. **Contrôle de l'invagination mésodermique chez la drosophile.** L'invagination du mésoderme dépend d'un signal extracellulaire (la protéine Spätzle) agissant sur la face ventrale de l'embryon, avant même que les cloisons cellulaires n'apparaissent. Le signal provient de l'espace périvitellin qui entoure l'œuf et l'embryon de toutes parts. La cible est la protéine Dorsal. D'abord distribuée de manière uniforme dans le cytoplasme ovulaire, cette protéine se concentre dans les noyaux de la partie ventrale du syncytium, où elle déclenche l'expression des gènes commutateurs twist et snail. La protéine Twist stimule la transcription de son propre gène, ainsi que celle de snail. Twist et Snail agissent de concert pour commander la phase I de l'invagination. La phase II fait intervenir des gènes supplémentaires, qui coordonnent le processus dans l'espace et le temps: folded gastrulation et concertina. Le premier de ces gènes est apparemment un commutateur dont le produit est sécrété par les premières cellules à exécuter une constriction apicale, et entraîne les cellules voisines à faire de même, en se fixant sur un récepteur spécifié par un gène inconnu. Le gène concertina n'est pas un commutateur, puisque son ARN messager est déjà présent dans l'œuf. Son produit polypeptidique est une protéine G, dont la fonction serait de transmettre le signal perçu par les cellules réceptrices, et d'y déclencher une constriction apicale. Dans la partie supérieure du schéma, les flèches en traits pleins symbolisent des interactions géniques « fortes ». Les flèches en traits pointillés représentent des interactions plus faibles. (D'après [33], [41], [49] et [50].)

chéto-gnathes, etc. [23, 28, 46, 47]. La gastrulation débute à proximité du pôle végétatif et se poursuit en direction du pôle animal.

Les œufs riches en vitellus ont une région végétative hypertrophiée contenant une masse inerte de matériaux de réserve, que l'embryon intègre avec retard [10, 11]. A mesure que l'œuf se charge de vitellus, la morphogenèse se déroule de plus en plus loin du pôle végétatif. Cette tendance est bien illustrée par la série céphalochordés-amphibiens-téléostéens-oiseaux, dont les œufs sont de plus en plus riches en vitellus. Chez les céphalochordés, la gastrulation s'amorce à proximité du pôle végétatif, comme chez l'oursin (figure 4). Chez les amphibiens, elle débute presque à mi-distance entre les deux pôles (figure 5). C'est aussi dans cette zone qu'apparaît le pseudo-blastopore dans les ovules de grenouille maintenus en milieu isoto-

nique [21]. Il y aurait donc dans la région sous-équatoriale de l'ovule des facteurs capables de déclencher les mouvements gastruléens [51]. Cependant, c'est du cortex végétatif qu'émanent, au cours du développement normal, les signaux nécessaires pour que ces mouvements aient lieu de façon dissymétrique [51]. Le contrôle exercé par le pôle végétatif constitue peut-être un caractère ancestral.

Chez les téléostéens et les oiseaux, la partie végétative de l'œuf ne se segmente pas. L'embryon proprement dit forme un disque surmontant une masse indivise de vitellus. La gastrulation commence en bordure ou dans une zone excentrée du blastodisque [10, 11]. Dans l'embryon des téléostéens, comme dans celui des amphibiens, l'hémisphère végétatif fournit encore les instructions nécessaires pour que la gastrulation se déroule de manière dissymétrique [52]. Mais

dans l'œuf d'oiseau, l'hémisphère végétatif n'émet apparemment aucun signal de nature à orienter les mouvements gastruléens.

Contrôle moléculaire et génétique de la gastrulation

Quelles molécules confèrent à une région déterminée de l'embryon l'aptitude à déclencher les mouvements gastruléens ?

Chez le xénope, on pense que les instructions requises pour le déclenchement unilatéral des mouvements gastruléens résident dans le cortex végétatif de l'œuf, sous la forme d'ARN messagers [53]. La destruction de ces ARN empêcherait l'embryon de gastruler normalement quand l'ovocyte a été irradié [44]. Parmi les ARN identifiés, trois spécifient des protéines susceptibles d'être sécrétées: *Vg-1*, *TGF-β5* et *Xwnt11*

[53, 54]. Il s'agirait d'inducteurs aptes à propager les instructions corticales vers l'équateur de l'embryon [54]. Dans une zone limitée de l'hémisphère végétatif, des inducteurs de type TGF β (tels que Vg-1) agiraient en synergie avec des inducteurs de la famille Wnt (*wingless*) pour conférer des propriétés particulières à la région dorsale du territoire mésodermique [55]. Cette région constitue l'organisateur de Spemann (*figure 5*), dont les cellules amorcent les mouvements gastruléens [54]. Mais le cortex végétatif contient aussi des ARN spécifiant des facteurs de transcription de la famille Brachyury (T), dont le rôle est à l'heure actuelle difficile à cerner: *Antipodean*, *VegT* et *Xombi* [56-58].

De nombreux gènes sont activés dans le mésoderme présomptif avant ou pendant le déroulement de la gastrulation [59-61]. Certains spécifient des facteurs de transcription, contenant un domaine de type T (*Xbra*, *VegT*, *Xombi*, *Eomesodermin*), *forkhead* (*Pintallavis*, *XFD-1*, *XFKH1*) ou homéoboîte (*goosecoid*, *Xcad*, *Xlab*, *Xlim-1*, *Xnot*, *Xvent-1*, *Mix.1*, etc.) [57, 58, 62-64]. Ces facteurs modulent à leur tour l'expression d'autres gènes, dont plusieurs produiraient des protéines diffusibles, aptes à propager de cellule en cellule les instructions moléculaires provenant initialement du pôle végétatif [61]. Parmi les gènes à produits diffusibles exprimés dans le mésoderme, citons *Xwnt-8*, *chordin*, *noggin* et *follistatine*, ainsi que divers membres de la famille TGF β : *nodal* (*Xnr1-3*), *BMP-4* et *ADMP* [59-61].

Pour déterminer quels gènes gouvernent chez le xénope le déclenchement et l'exécution des mouvements gastruléens, on utilise deux tests fonctionnels. Le premier test consiste à injecter dans un blastomère végétatif ventral d'une morula une dose d'ARN messenger synthétique correspondant à l'un des gènes étudiés. L'opération peut susciter au stade blastula un foyer de gastrulation secondaire. On obtient un embryon pourvu de deux axes dorsaux, comme cela se produit quand on greffe ventralement un deuxième organisateur de Spemann [54]. Dans le second test, l'injection se fait dans une morula ventralisée par irradiation

de l'œuf. L'intervention peut restaurer le caractère dissymétrique de la gastrulation. Une lèvres dorsale du blastopore apparaît du côté où l'injection a eu lieu, ce qui crée un axe embryonnaire pourvu de structures dorsales (notochorde, somites). Certains ARN messagers tels que *Xwnt-11*, *goosecoid*, *Xlim-1*, *Xwnt-8*, *chordin*, *noggin* et *follistatine* donnent des résultats positifs avec un seul test ou avec les deux, mais cela fournit peu d'indications sur le rôle exact que jouent dans la gastrulation les protéines spécifiées par ces ARN [54, 61]. Toutefois, on sait que la protéine Goosecoid favorise l'ingression des cellules qui la produisent [59]. Chez la drosophile, on a en partie élucidé la cascade d'interactions qui relie les signaux présents en surface de l'œuf à l'accomplissement de l'invagination. Des mécanismes similaires provoqueraient l'invagination du mésoderme et celle de l'endoderme [42]. Jusqu'à présent, on a identifié trois gènes commutateurs dont les produits sont impliqués dans le contrôle de l'invagination mésodermique: *twist*, *snail* et *folded gastrulation* [19, 33, 42, 50]. Le dernier de ces gènes gouverne spécifiquement la phase II de l'invagination (*figure 8*). L'étalement du mésoderme (*figure 6*) ne se produit pas spontanément. Il est déclenché par un signal émis par l'ectoderme [65]. Le signal inducteur appartient à la famille du FGF (*fibroblast growth factor*). Les cellules mésodermiques le perçoivent grâce à un récepteur membranaire spécifié par le gène *Heartless* (aussi appelé *DFRI*) [37, 65].

Conclusion

La complexité de la gastrulation semble défier l'analyse. En cette matière comme en beaucoup d'autres, l'embryologie comparée apporte des informations précieuses. Elle aide à faire la distinction entre l'essentiel et l'accessoire, entre les caractères généraux, donc supposés primitifs, et les caractères particuliers, donc probablement dérivés [4]. Selon toute vraisemblance, ces deux types de caractères coexistent dans toutes les espèces où la gastrulation a fait l'objet d'études

approfondies: oursin, xénope, drosophile.

Pour dénouer le jeu compliqué d'interactions moléculaires et cellulaires qui conduisent l'embryon à s'organiser en feuillets, l'approche génétique est la plus efficace. Elle fait cruellement défaut chez la plupart des animaux étudiés, et en particulier, le xénope. Elle serait pourtant très utile pour préciser la fonction des nombreux gènes dont les produits influencent le déroulement de la gastrulation, et surtout pour élucider comment ces produits interagissent. L'emploi de l'outil génétique paraît prometteur chez le poisson-zèbre. Il a commencé à porter ses fruits chez la drosophile (*figure 8*). Cependant, il faut garder à l'esprit que les mécanismes révélés par l'étude de ces animaux ne sont peut-être pas généralisables à l'ensemble des métazoaires. Chez le poisson-zèbre, l'épibolie joue un rôle très important dans la gastrulation [10]. Cette particularité est liée à l'hypertrophie de l'endoderme, qui se laisse passivement englober par les cellules du blastodisque [10]. Chez la drosophile, l'invagination de l'endoderme est disjointe de celle du mésoderme [19]. Par ailleurs, l'invagination est mise en route, non par des facteurs cytoplasmiques, mais par un signal extérieur à l'embryon [11]. Selon toute vraisemblance, ces deux caractères sont dérivés.

Chez tous les animaux étudiés, le cytosquelette semble jouer un rôle important dans le déclenchement et l'exécution de la gastrulation. En cette matière, nos connaissances laissent apparaître de sérieuses lacunes. Malgré certains progrès récents réalisés chez la drosophile, on ne sait pas bien comment les facteurs localisés à la surface de l'œuf agissent avec retard sur le cytosquelette de certaines cellules embryonnaires, les forçant à pénétrer de manière ordonnée à l'intérieur de l'embryon ■

Remerciements

L'auteur remercie L. Aggerbeck, A. Collenot, P. Guerrier, J.C. Lacroix, M. Mével-Ninio et M. 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*. Königberg: Bornträger, 1828 et 1837.
3. Schultze FE. Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Spongien. Die Metamorphose von *Sycandra raphanus*. *Z wiss Zool* 1878; 31: 262-95.
4. Nelson G. Ontogeny, phylogeny, paleontology, and the biogenetic law. *Syst Zool* 1978; 27: 324-45.
5. Haeckel E. Die Gastraea-Theorie, die phylogenetische Classification des Thierreichs und die Homologie der Keimblätter. *Jenaische Z Naturwiss* 1874; 8: 1-55.
6. Ray Lankester E. Notes on the anatomy and classification of the animal kingdom: comprising a revision of speculations relative to the origin and significance of the germ-layers. *Quat J Micr Sci* 1877; 17: 399-441.
7. Bütschli O. Bemerkungen zur Gastraea-theorie. *Morph Jahrb* 1884; 9: 415-27.
8. Metschnikoff E. *Embryologische Studien an Medusen. Ein Beitrag zur Genealogie der Primitive-Organen*. Vienne: Hölder, 1886.
9. Grell KG. Die Gastraea-Theorie. *Mediz hist J* 1979; 14: 275-91.
10. Gallien L. *Problèmes et concepts de l'embryologie expérimentale*. Paris: Gallimard, 1958.
11. Gilbert SF. *Developmental biology*. Sunderland: Sinauer, 1991 et 1994.
12. McMurrich JP. Contributions on the morphology of the Actinozoa. II. On the development of the Hexactiniae. *J Morphol* 1891; 4: 303-30.
13. Conklin EG. The embryology of Crepidula, a contribution to the cell lineage and early development of some marine gastropods. *J Morphol* 1897; 13: 1-226.
14. Mergner H. Cnidaria. In: Reverberi G, ed. *Experimental embryology of marine and freshwater invertebrates*. Amsterdam: North-Holland, 1971: 52-84.
15. Hyman LH. *The Invertebrates: Protozoa through Ctenophora*. New York: McGraw-Hill, 1940.
16. Hardin J, Keller R. The behaviour and function of bottle cells during gastrulation of *Xenopus laevis*. *Development* 1988; 103: 211-30.
17. Leptin M, Grunewald B. Cell shape changes during gastrulation in *Drosophila*. *Development* 1990; 110: 73-84.
18. Kam Z, Minden JS, Agard DA, Sedat JW, Leptin M. *Drosophila* gastrulation: analysis of cell shape changes in living embryos by three-dimensional fluorescence microscopy. *Development* 1991; 112: 365-70.
19. Sweeton D, Parks S, Costa M, Wieschaus E. Gastrulation in *Drosophila*: the formation of the ventral furrow and posterior midgut invaginations. *Development* 1991; 112: 775-89.
20. Tardent P. Coelenterata, Cnidaria. In: Seidel F, ed. *Morphogenese der Tiere*. Lieferung 1: A-I. Stuttgart: Fischer, 1978: 69-415.
21. Smith LD, Ecker RE. Uterine suppression of biochemical and morphogenetic events in *Rana pipiens*. *Dev Biol* 1970; 22: 622-37.
22. Eckberg WR, Kang YH. A cytological analysis of differentiation without cleavage in cytochalasin B- and colchicine-treated embryos of *Chaetopterus pergamentaceus*. *Differentiation* 1981; 19: 154-60.
23. Anderson DT. *Embryology and phylogeny in annelids and arthropods*. Oxford: Pergamon Press, 1973.
24. Denis H. Déterminants et polarité embryonnaire. *Med Sci* 1996; 12: 1281-92.
25. Buss LW. *The evolution of individuality*. Princeton: Princeton University Press, 1987.
26. Jägersten G. On the early phylogeny of the Metazoa. The bilaterogastraea theory. *Zool Bidr Uppsala* 1956; 30: 321-54.
27. Wolpert L. Gastrulation and the evolution of development. *Development* 1992; suppl: 7-13.
28. Grassé PP, ed. *Traité de Zoologie*. Paris: Masson, publié à partir de 1948.
29. Davidson LA, Koehl MAR, Keller R, Oster GF. How do sea urchins invaginate? Using biomechanics to distinguish between mechanisms of primary invagination. *Development* 1995; 121: 205-18.
30. Nakajima Y, Burke RD. The initial phase of gastrulation in sea urchins is accompanied by the formation of bottle cells. *Dev Biol* 1996; 179: 436-46.
31. Wessel GM, McClay DR. Gastrulation in the sea urchin embryo requires the deposition of crosslinked collagen within the extracellular matrix. *Dev Biol* 1987; 121: 149-65.
32. Cox RT, Kirkpatrick C, Peifer M. Armadillo is required for adherens junction assembly, cell polarity, and morphogenesis during *Drosophila* embryogenesis. *J Cell Biol* 1996; 134: 133-48.
33. Costa M, Wilson ET, Wieschaus E. A putative cell signal encoded by the *folded gastrulation* gene coordinates cell shape changes during *Drosophila* gastrulation. *Cell* 1994; 76: 1075-89.
34. Burnside B. Microtubules and microfilaments in newt neurulation. *Dev Biol* 1971; 26: 416-41.
35. Satterwhite LL, Polard TD. Cytokinesis. *Curr Op Cell Biol* 1992; 4: 43-52.
36. Margolis RL, Andreassen PR. The telophase disc: its possible role in mammalian cell cleavage. *BioEssays* 1993; 15: 201-7.
37. Denis H, Collenot A. La théorie des feuilletés: implications embryologiques et évolutives. *Med Sci* 1995; 11: 1581-93.
38. Ortolani G. Cleavage and development of egg fragments in ascidians. *Acta Embryol Morphol Exp* 1958; 1: 247-72.
39. van Dam WI, Verdonk NH. The morphogenetic significance of the first quartet micromeres for the development of the snail *Bithynia tentaculata*. *Wilhelm Roux's Arch Dev Biol* 1982; 191: 112-8.
40. St Johnston D, Nüsslein-Volhard C. The origin of pattern and polarity in the *Drosophila* embryo. *Cell* 1992; 68: 201-19.
41. Steward R, Govind S. Dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo. *Curr Op Genet Dev* 1993; 3: 556-61.
42. 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.
43. Kuraishi R, Osanai K. Contribution of maternal factors and cellular interaction to determination of archenteron in the starfish embryo. *Development* 1994; 120: 2619-28.
44. Holowacz T, Elinson RP. Cortical cytoplasm, which induces dorsal axis formation in *Xenopus*, is inactivated by UV irradiation in the oocyte. *Development* 1995; 119: 277-85.
45. Nishida H. Vegetal egg cytoplasm promotes gastrulation and is responsible for specification of vegetal blastomeres in embryos of the ascidian *Halocynthia roretzi*. *Development* 1996; 122: 1271-9.
46. Freeman G. Regional specification during embryogenesis in the inarticulate brachiopod *Glottidia*. *Dev Biol* 1995; 172: 15-36.
47. Freeman G. The basis for and timing of regional specification during larval development in *Phoronis*. *Dev Biol* 1991; 147: 157-73.
48. Howe JA, Howell M, Hunt T, Newport JW. Identification of a developmental timer regulating the stability of embryonic cyclin A and a new somatic A-type cyclin at gastrulation. *Genes Dev* 1995; 9: 1164-76.
49. Leptin M. *twist* and *snail* as positive and negative regulators during *Drosophila* mesoderm development. *Genes Dev* 1991; 5: 1568-76.
50. Ip YT, Maggert K, Levine M. Uncoupling gastrulation and mesoderm differentiation in the *Drosophila* embryo. *EMBO J* 1994; 13: 5826-34.
51. Sakai M. The vegetal determinants required for the Spemann organizer move equatorially during the first cell cycle. *Development* 1996; 122: 2207-14.
52. Mizuno T, Yamaha E, Yamazaki F. Localized axis determinant in the early cleavage

embryo of the goldfish, *Carassius auratus*. *Dev Genes Evol* 1997; 206: 389-96.

53. Denis H. Cytosquelette et polarité ovulaire. *Med Sci* 1996; 12: 1145-58.

54. Boucaut JC, Umbhauer M, Riou JF. L'induction du mésoderme. *Med Sci* 1994; 10: 854-67.

55. Watabe T, Kim S, Candia A, Rothbacher U, Hashimoto C, Inoue K, Cho KKY. Molecular mechanisms of Spemann's organizer formation: conserved growth factor synergy between *Xenopus* and mouse. *Genes Dev* 1995; 9: 3038-50.

56. Stennard F, Carnac G, Gurdon JB. The *Xenopus* T-box gene, *Antipodean*, encodes a vegetally localised maternal mRNA and can trigger mesoderm formation. *Development* 1996; 122: 4179-88.

57. Zhang J, King ML. *Xenopus VegT* RNA is localized to the vegetal cortex during oogenesis and encodes a novel T-box transcription factor involved in mesodermal patterning. *Development* 1996; 122: 4119-29.

58. Lustig KD, Kroll KL, Sun EE, Kirschner MW. Expression cloning of a *Xenopus* T-related gene (*Xombi*) involved in mesodermal patterning and blastopore lip formation. *Development* 1996; 122: 4001-12.

59. Beddington RSP, Smith J. Control of vertebrate gastrulation: inducing signals and responding genes. *Curr Op Genet Dev* 1993; 3: 655-61.

60. Joly JS, Cohen-Tannoudji M. L'unité de la gastrulation chez les vertébrés. *Med Sci* 1994; 10: 84-91.

61. Lemaire P, Kodjabachian L. The vertebrate organizer: structure and molecules. *Trends Biochem Sci* 1996; 12: 525-31.

62. Ryan K, Garrett N, Mitchell A, Gurdon JB. *Eomesodermin*, a key early gene in *Xenopus* mesoderm differentiation. *Cell* 1996; 87: 989-1000.

63. Gawantka V, Delius H, Hirschfeld K, Blumenstock C, Niehrs C. Antagonizing the Spemann organizer: role of the homeobox gene *Xvent-1*. *EMBO J* 1995; 14: 6268-79.

64. Mead PE, Brinvanlou IH, Kelley CM, Zon LI. BMP-4 responsive regulation of dorsal-ventral patterning by the homeobox protein Mix.1. *Nature* 1996; 382: 357-60.

65. Beiman M, Shilo BZ, Volk T. Heartless, a *Drosophila* FGF receptor homolog, is essential for cell migration and establishment of several mesodermal lineages. *Genes Dev* 1996; 10: 2993-3002.

Herman Denis

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

Summary

The origin of gastrulation

Gastrulation is a crucial developmental event occurring in all Metazoa. A simple form of gastrulation can be observed in some diploblastic Metazoa. The egg of these animals gives rise to a blastula, which is a hollow, single-layer sphere of epithelial cells. The blastula transforms into gastrula by a progressive change in cell shape known as invagination. A particular region of the epithelium forms a depression in the blastula. The depression later deepens into a secondary cavity which communicates with the exterior by a single opening, called the blastopore. This results in a concentric arrangement of the embryonic cells into two layers surrounding a digestive cavity. The non-invaginating cells form the ectodermal layer, whereas the invaginating cells form the endodermal layer. Invagination is thought to be the basic process by which a blastula-like ancestral organism evolved into a two-layer, gastrula-like animal. Conceivably, this transformation can be ascribed to a cytoskeleton-driven mechanism causing the presumptive endodermal cells to modify their shape so as to invaginate. This evolutionary scheme implies that endoderm played a more important role than ectoderm in embryogenesis of primitive Metazoa. A similar trend can be discerned in early development of present-day animals: the invaginating region functions as a major morphogenetic territory in the embryo because it contains several gene products that directly or indirectly trigger gastrulation.

TIRÉS À PART

H. Denis.



**Symposium International
d'Immunité Néonatale
Annecy-France
17-19 novembre 1997**

**SOINS ET SANTÉ
DEMAIN: VERS UNE
SANTÉ HORS MURS,
LYON, FRANCE**

8-10 décembre 1997

**Cette réunion
s'inscrit
dans le cadre
des 10^{es} Entretiens
Jacques Cartier**

Contact: Betty Dodet,
Fondation Marcel-Mérieux,
17, rue Bourgelat,
BP 2021,
69227 Lyon Cedex 02, France.
Fax: (33) 72 73 79 93
E-mail: 100765.140
@CompuServe.Com