

Biologie du développement (partim. Animal)

Livres de références

« Developmental Biology » (Scott Gilbert)
De Boeck Université

« Essential Developmental Biology » (Jonathan Slack)
Blackwell Science

« Principles of development » (Lewis Wolpert)
Oxford University Press

Bernard Peers

Laboratory of Zebrafish Development and Disease Models

GIGA-Research, B34, 1 Avenue de l'hôpital, CHU, ULg

Bpeers@ulg.ac.be

cours théoriques

Partie I : Notions de base de la biologie du développement.

Définitions , caractéristiques générales du développement,

Les principales étapes de l'embryogenèse

Les facteurs moléculaires contrôlant les processus de base :

différenciation et communication cellulaire ,morphogenèse

→ Les techniques : la génétique du développement, l'embryologie expérimentale et les techniques d'analyse de l'expression et de la fonction des gènes.

Partie 2 : Le développement du xénope et du zebrafish:

Les facteurs régulateurs impliqués dans les premiers stades du développement

- Chez le Xénope (*Xenopus laevis*)

- Chez le zebrafish ou « poisson-zèbre » (*Danio rerio*)

Partie 3 : L'organogenèse

.La formation du système nerveux à partir de l'ectoderme

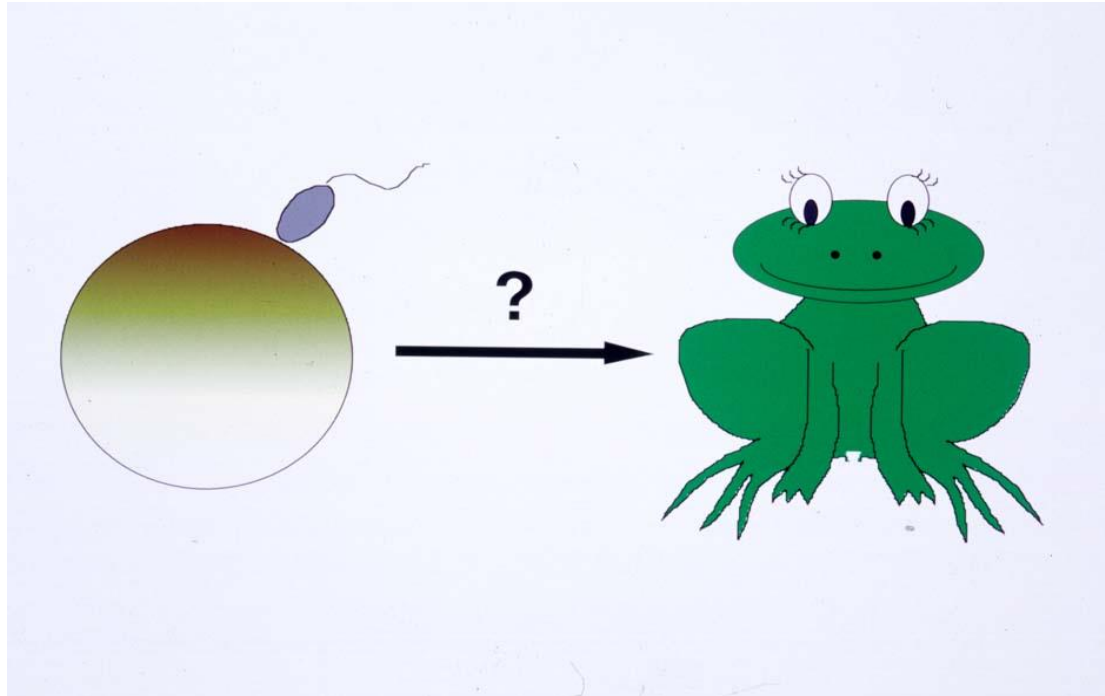
.Le « remodelage » du mésoderme (somitogenèse, formation des muscles squelettiques, formation des membres, ...)

.Le « remodelage » de l'endoderme (formation du pancréas, foie et intestin, ...)

+ **travail bibliographique en « binome »**

Partie 1 : Notions de base de la biologie du développement.

- Définition de la Biologie du développement :



But de la **Biologie du développement** est de comprendre comment se forme à partir d'une cellule unique, au cours de l'embryogenèse, un organisme multicellulaire.

+ phénomène de régénération des tissus.

→ contrôlé par des mécanismes moléculaires complexes

Science très « large » : développement de tous les êtres vivants !!!

Les organismes modèles les plus utilisés en biologie du développement :

C. Elegans

drosophile

xénope

poisson zèbre

poulet

souris

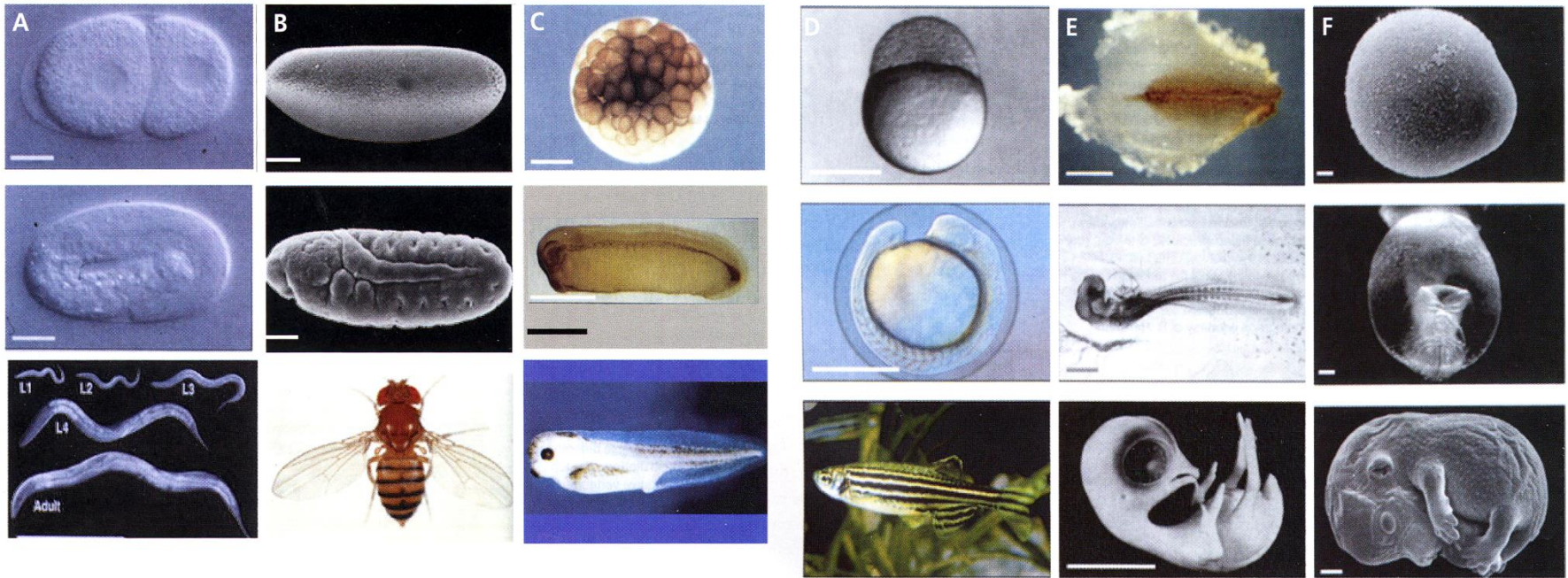
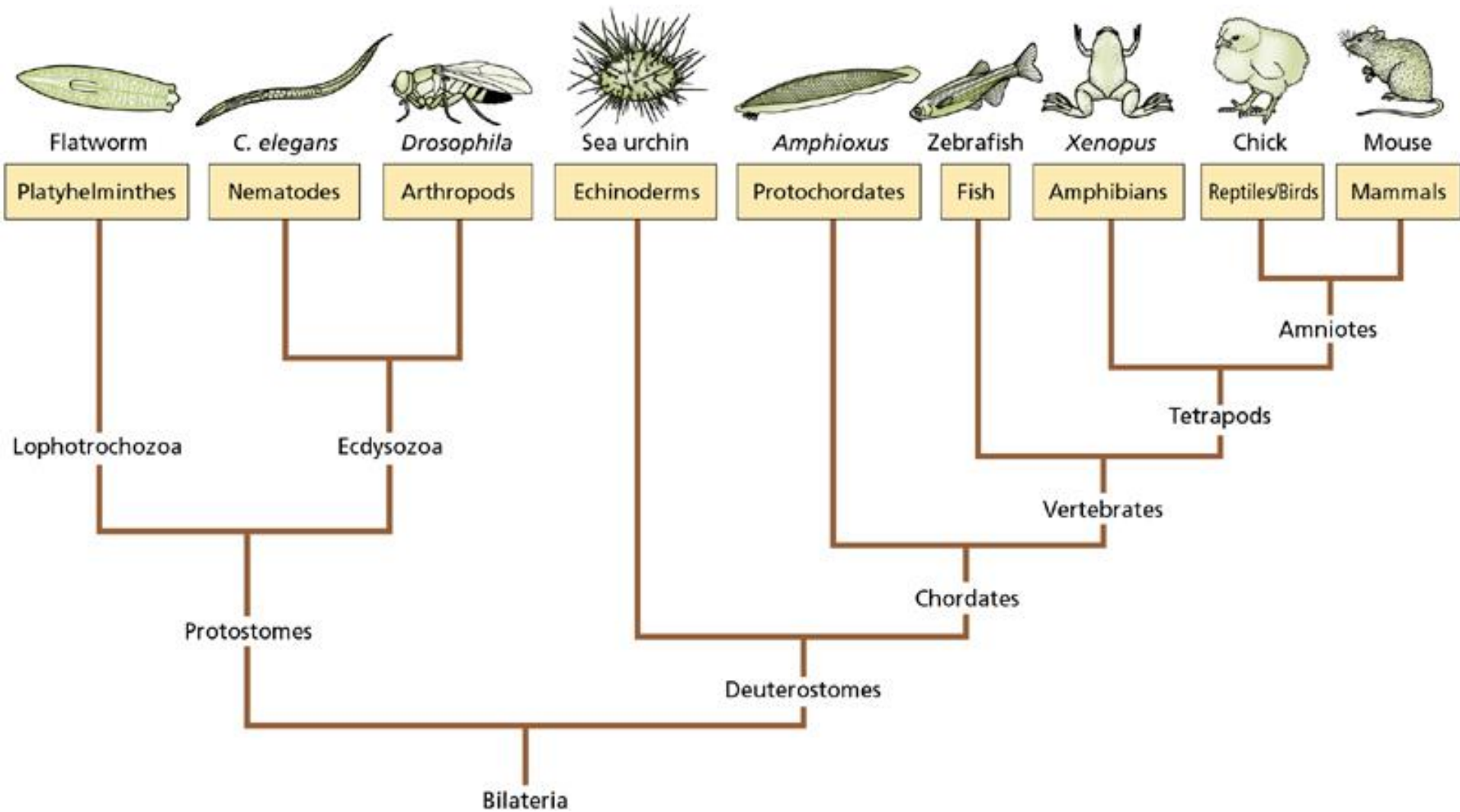


Fig. 1.1. The development of animal model systems. Three different stages of development of various animals used as developmental model systems are depicted from top to bottom in each panel. Sizes of scale bars are indicated in the legend. **(A)** Nematode *Caenorhabditis elegans*. Two-cell embryo (10 μ m); larva (10 μ m); various larval stages with the adult worm. **(B)** Fruit fly *Drosophila melanogaster*. Blastoderm stage (0.1 mm); extended germ band stage (0.1 mm); adult fly. **(C)** Frog *Xenopus laevis*. Blastula stage

(0.5 mm); tail bud stage (1 mm); tadpole. **(D)** Zebrafish stage with embryo on top (0.5 mm); 14 somite stage d basic body plan with head to the left (0.5 mm); adult fish. **(E)** Chicken. Gastrulating embryo (1 mm); 2.5 days after laying (1 days after laying). **(F)** Mouse. Zygote before the fi (10 μ m); 8 days after fertilization (0.1 mm); 14 days a tion. Images from Wolpert, L. (1998) *Principles of d Current Biology* and Oxford University Press.



Les mécanismes de développement seront d'autant plus similaires que les espèces sont proches du point de vue évolutif.

(comparaison du développement des espèces : « Evo-Devo »)

(comparaison des séquences génomiques)

Les gènes régulateurs se sont conservés durant l'évolution chez les vertébrés (et souvent chez les invertébrés)

→ Gènes **orthologues** : gène équivalent dans 2 espèces différentes.

NB: gènes paralogues,

Exemple : conservation d'expression et de fonction du gène Pax6 :



Expression de Pax6b dans un embryon de zébranie



**Expression de Pax6
Dans un embryon de souris**

Pax6 nécessaire pour le développement du système nerveux, des yeux et du pancréas chez tous les vertébrés.

Exemples de gènes ayant conservé leur fonction chez tous les métazoaires:

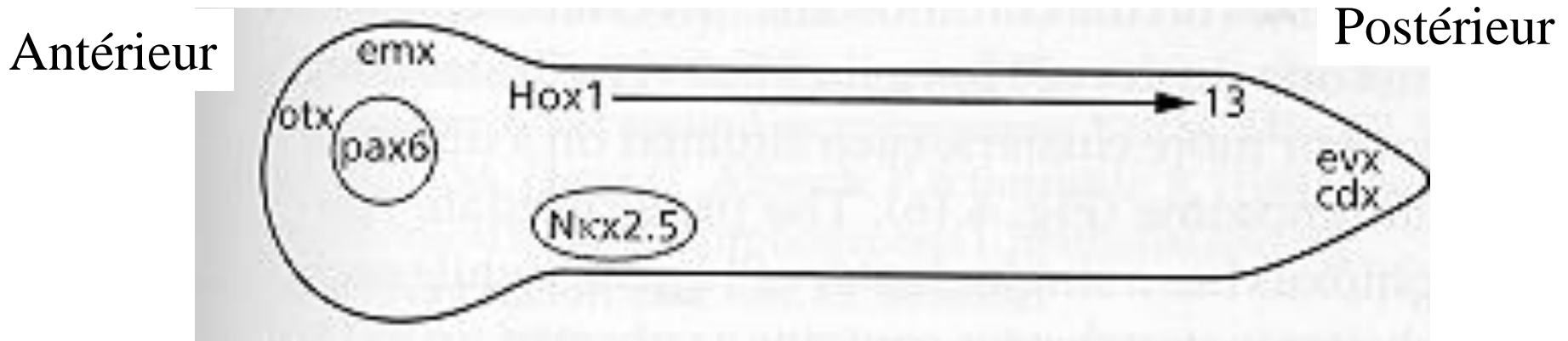
Pax6 : gène contrôlant la formation des yeux, du pancréas, du cerveau

Nkx2.5 : gène contrôlant la formation du cœur

otx : gène contrôlant la partie antérieure du cerveau

cdx : gène déterminant les régions postérieures

Hox : gènes déterminant la position dans l'axe antéro-postérieur



→ **conservation des mécanismes moléculaires.**

→ utilisation de quelques organismes comme « modèles »

Historique:

Début du XIX siècle

- Observation de la morphologie des embryons au court du temps (« anatomie »)
- **Embryologie comparée** : exemple : Ernst Von Baer (1820) et Haeckel (1900)



Comparative embryology. Composite from *The evolution of man* by Ernst Haeckel (4th edn, 1903) showing the development of (from left to right) a snake, a tortoise, a chicken, a dolphin, and a monkey. In these drawings the author emphasized the similarity of all embryos during the early stages of development, something that had been documented by Karl von Baer at the beginning of the century. However, whereas Haeckel mistakenly assumed that more complex organisms recapitulate the development of the ancestral ones, von Baer correctly interpreted the progressive similarities as departures from shared stages.

- Similarité des embryons de vertébrés
- Les différences morphologiques apparaissent aux stades « tardifs ».
- (critère de classification)

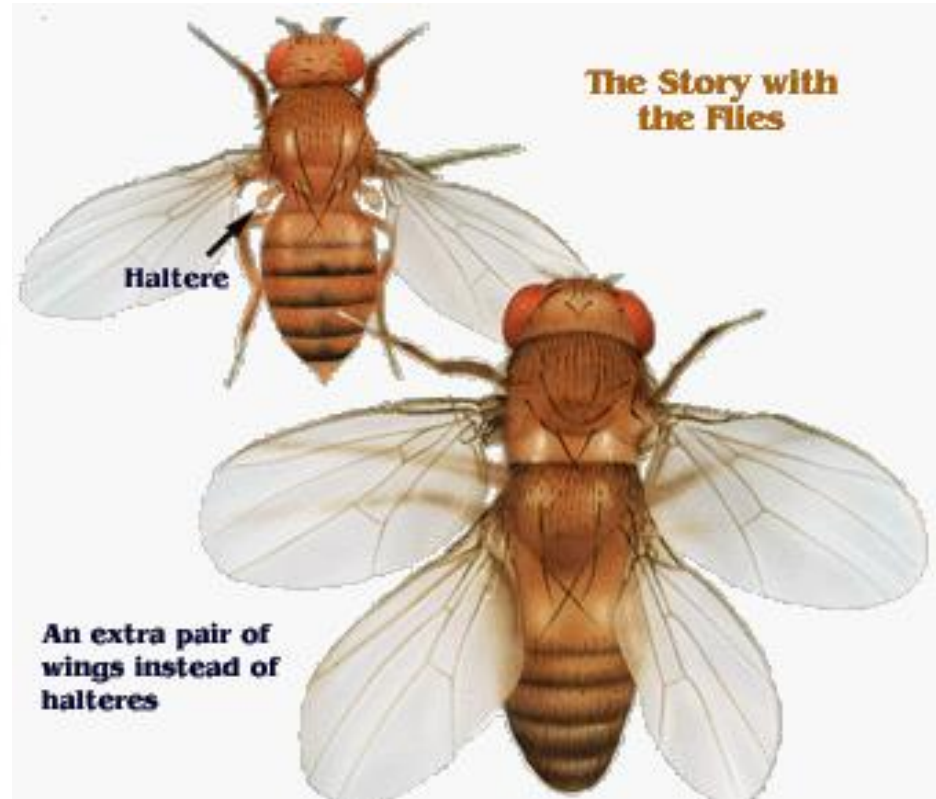
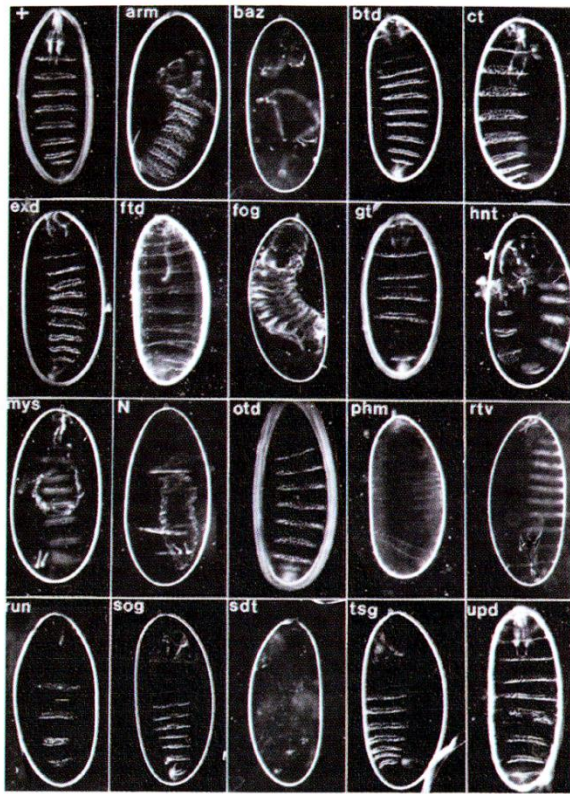
- début du XXIème siècle : embryologie expérimentale

Transplantation ou destruction de partie d'embryon (embryons de grenouille, triton , d'oursin de mer...) (expérience de Spemann en 1930)

-génétique du développement (drosophile, puis *C. elegans*)

- identification de mutants (« spontanés ») chez la drosophile (Morgan 1910)

-utilisation de mutagène pour induire des mutations provoquant des défauts dans le développement embryonnaire (1970—1990)



- 1980 : essor du **génie génétique** (clonage et séquençage des gènes)
 - identification des gènes régulateurs du développement
 - techniques de transgénèse et de mutagenèse ciblée (souris)
- 2000 : séquençage des génomes entiers (elegans, homme, drosophile, souris, zebrafish, ...)
- similarité des gènes entre les organismes !!!

But actuel : connaître la fonction de tous les gènes

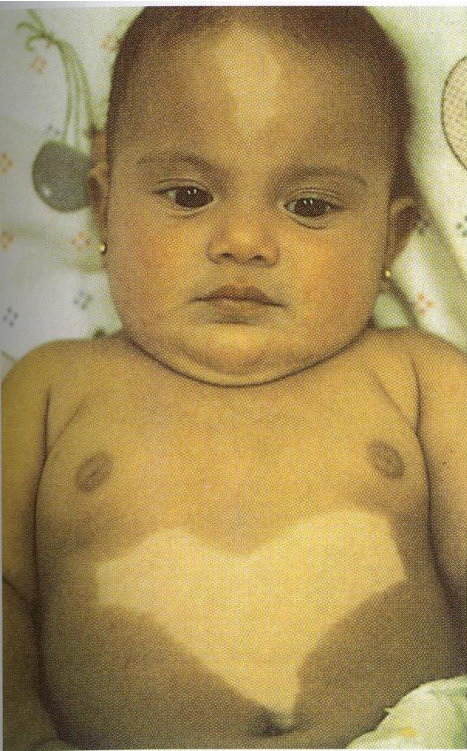
(fonction dans l'embryon et chez l'adulte) → mutation de tous les gènes

Applications et impacts de la biologie du développement :

- principalement dans le domaine médical et vétérinaire

- 1) Régénération de tissus et de cellules (« naturelle » ou à partir de cellules souches)
- 2) Maladies et malformations génétiques (ex: piebaldisme)
- 3) Identification de teratogènes parmi les molécules pharmacologiques.

(ex.: Thalidomide)



Developmental anomalies caused by genetic mutation. (A) Piebaldism in a human infant. This genetically produced condition results in sterility, anemia and underpigmented regions of the skin and hair, along with defective development of gut neurons and the ear. Piebaldism is caused by a mutation in the *KIT* gene. The Kit protein is essential for the proliferation and migration of neural crest cells, germ cell precursors, and blood cell precursors. (B) A piebald mouse with a mutation of the *Kit* gene. Mice provide important models for studying human developmental diseases. (Photographs courtesy of R. A. Fleischman.)



Piébaldisme :
syndrome dû à la mutation du gène Kit

Effet du Thalidomide sur la
formation des membres



Figure 1.16

Developmental anomalies caused by an environmental agent. (A) Phocomelia, the lack of proper limb development, was the most visible of the birth defects that occurred in many children whose mothers took the drug thalidomide during pregnancy. (B) Thalidomide disrupts different structures at different times of human development. (Photograph © Deutsche Presse/Archive Photos; B after Nowack 1965.)

Les principales phases du développement des métazoaires

-Fécondation

→ zygote

-Clivage (mitoses)

→ Blastula

-Gastrulation

→ 3 feuillet

-Neurulation

→ tube neural

-Somitogénèse &

Organogénèse

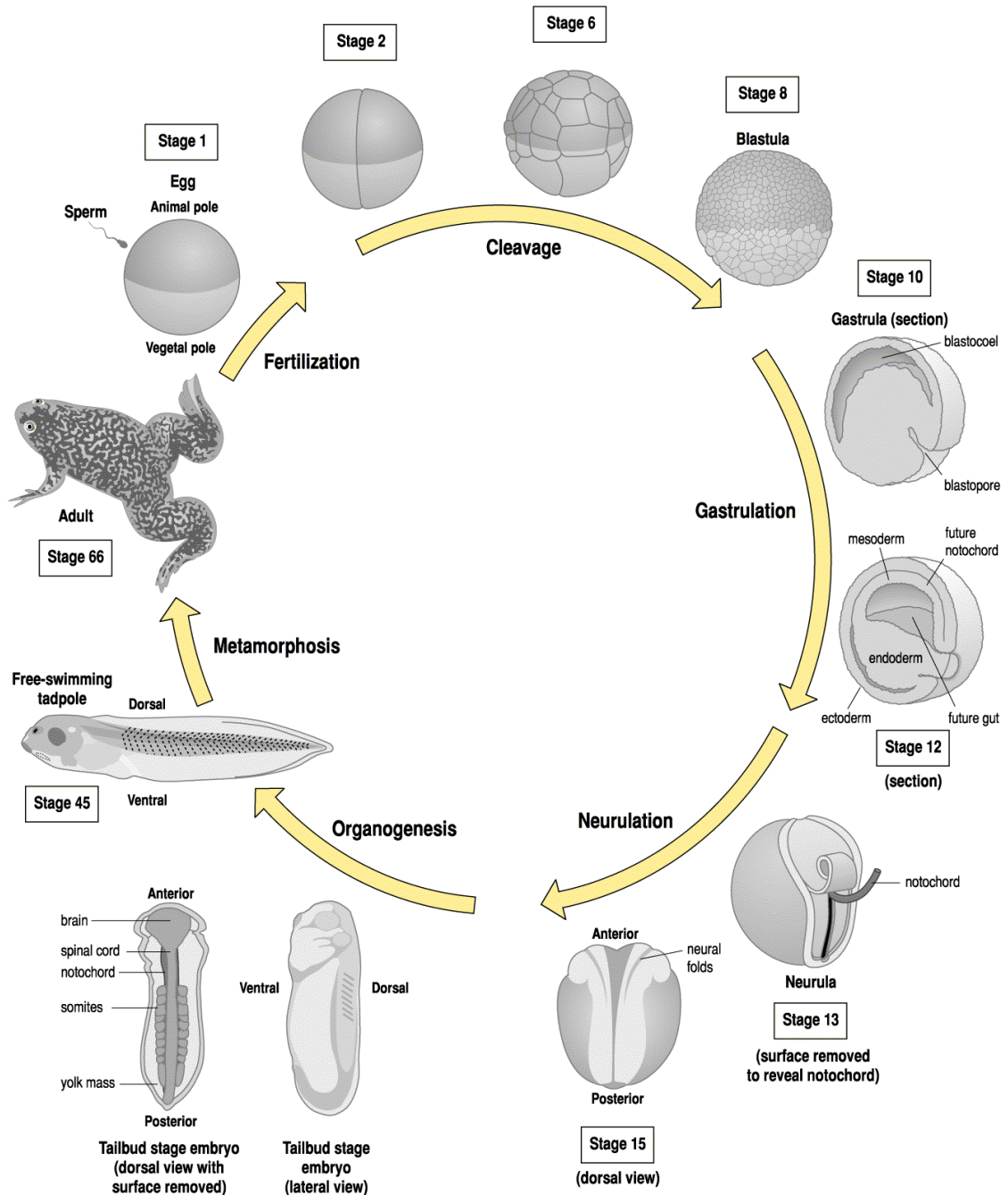
→ organes

(-métamorphose)

-Animal Adulte

(régénération)

-gamétogénèse (meiose)

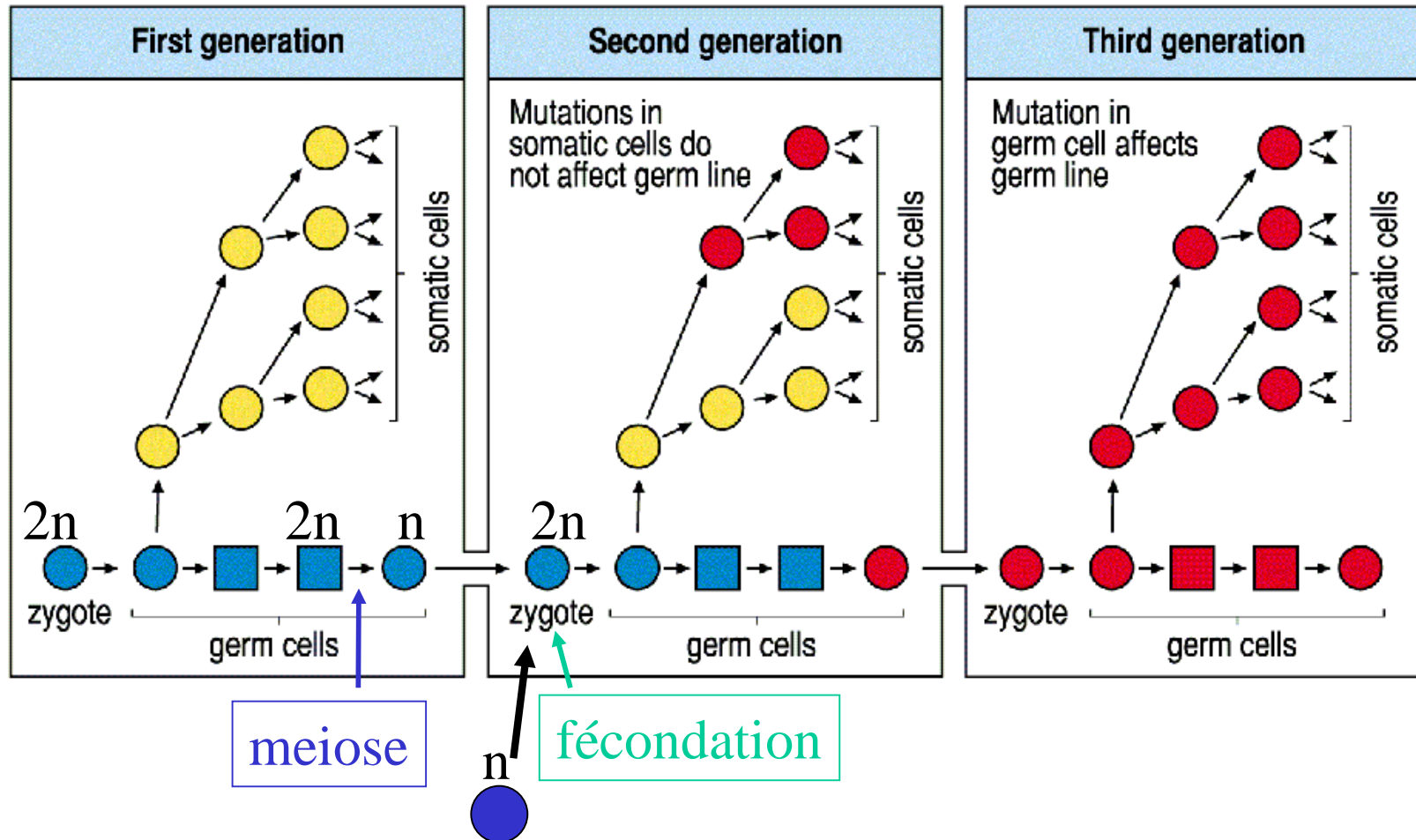


Lignée germinale et somatique

Lignée germinale : cellules générant les gamètes (haploïde, n)

La meiose : 1 cellule germinale $2n \rightarrow 4$ cellules haploïdes (gamètes)

La fécondation : fusion des gamètes $n \rightarrow$ zygote $2n$



Une mutation est transmise à la descendance si elle apparaît dans la lignée germinale

Les quatre processus de base contrôlant l'embryogenèse

1) Processus de différenciation cellulaire

Comment le zygote génère-t'il tous les types cellulaires ?

2) Processus d'induction ou de communication intercellulaire

Comment les cellules communiquent entre elles ?

(certaines cellules peuvent changer le destin des cellules avoisinantes)

3) Processus de la morphogenèse :

Comment les cellules s'agencent entre elles pour former la forme adéquate de chaque tissu ou organe ?

4) Processus de la croissance (par les divisions cellulaires : mitoses)

Comment les divisions cellulaires sont contrôlées durant l'embryogenèse ?

(exemple : la formation des membres)

1) Mécanisme de la différenciation cellulaire

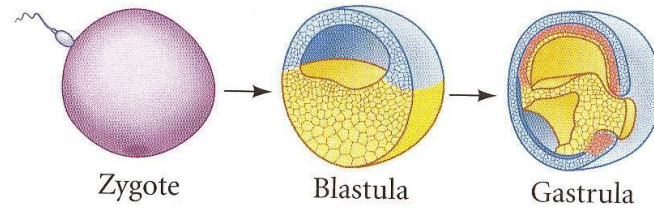
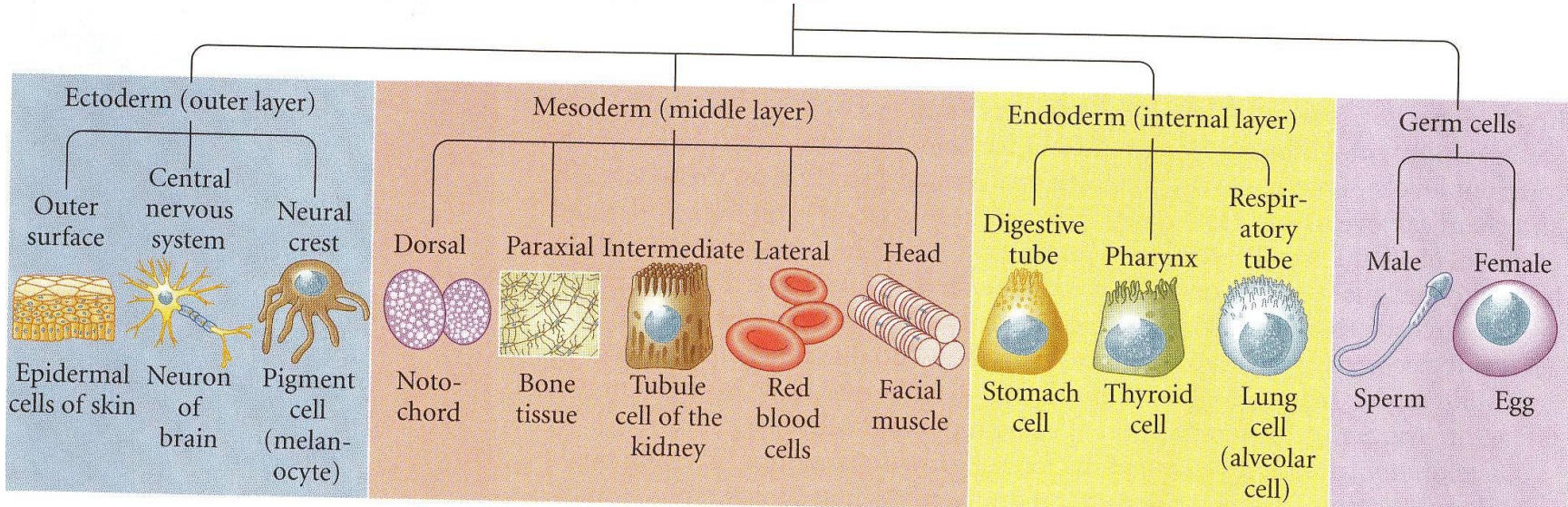


FIGURE 1.1 Some representative differentiated cell types of the vertebrate body. The progeny of the fertilized egg must diversify into hundreds of cell types. The cell types are organized according to the germ layers from which they arise. The germ cells (precursors of the sperm and egg) are set aside early in development and do not arise from the three germ layers.



-Plus de 200 types cellulaires différents présentant des fonctions différentes

→ due à l'expression différente des gènes

Parmi tous les gènes (17.000 ? pour la drosophile et 60.000 ? pour l'homme) :

1) gènes exprimés dans toutes les cellules : **expression ubiquiste**

« housekeeping genes » ou gènes nécessaires à la vie cellulaire

(exemple : enzymes du métabolisme de base, synthèse de protéines, ...)

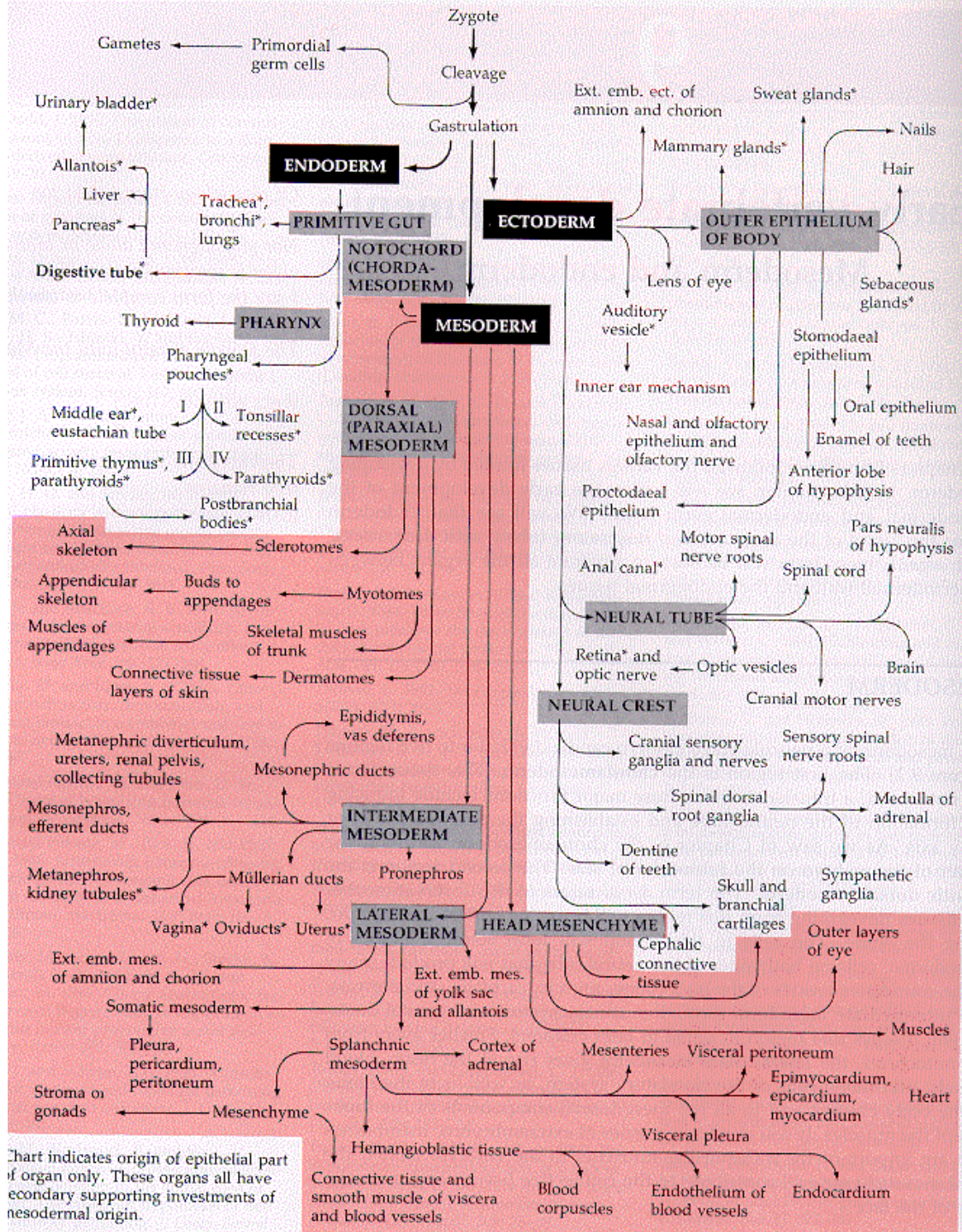
2) gènes exprimés de façon **restreinte dans certains tissus** (insuline, prolactine,

→ La régulation de l'expression des gènes détermine la différenciation cellulaire

La différenciation cellulaire est progressive :

→ Implication des facteurs transcriptionnels à chaque « embranchement ».

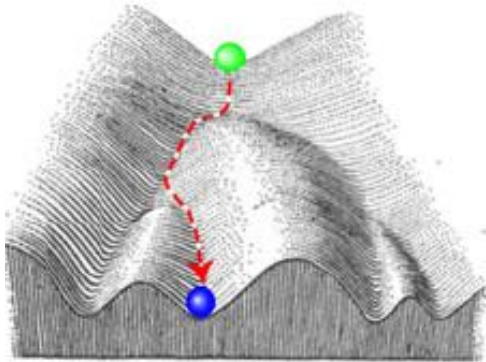
→ notion de lignage cellulaire (« cell lineage » ou « cell tracing ») étudié par le marquage des cellules de l'embryon



“Représentation schématique” de la différenciation cellulaire

A

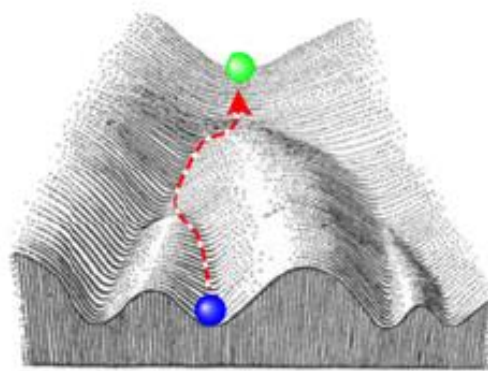
Development



Processus normal
(stable)

B

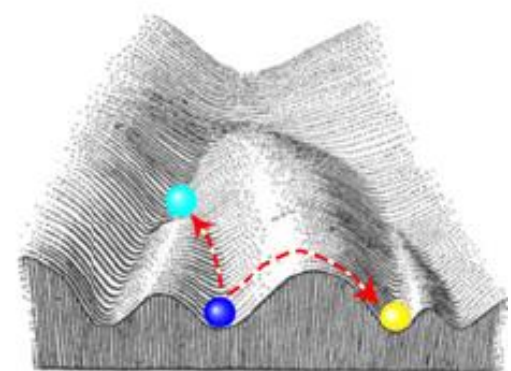
Pluripotent reprogramming
(SCNT, iPS)



Processus ne se produisant pas
naturellement chez les vertébrés

C

Lineage reprogramming
(trans-, de-differentiation)



Processus rare
-régénération
-pathologie (métaplasie)



→ Notion de plasticité cellulaire :

- faible in vivo (chez les vertébrés)
- observée in vitro pour plusieurs types cellulaires

La régénération des tissus chez les vertébrés:

-Par division cellulaires (mitoses) (sauf neurones, erythrocytes, ...)

-À partir de « cellules souches adultes multipotentes »

(système hématopoïétique, intestin, cerveau, peau, ...)

NB: il n'existerait pas de cellules souches pour tous les organes

→ concepts de « niches » des cellules souches.

NB: Il n'existe(ra)it pas de cellules souches pluripotentes chez l'adulte

- Par transdifférenciation (rare)

(NB: différences entre cellules totipotentes, multipotentes (ES), **pluripotentes**, unipotentes)

NB: La reprogrammation cellulaire

Possibilité de **reprogrammer** artificiellement des cellules différenciées en cellules **souches pluripotentes**

- **par transfert de noyaux (clonage animal)**

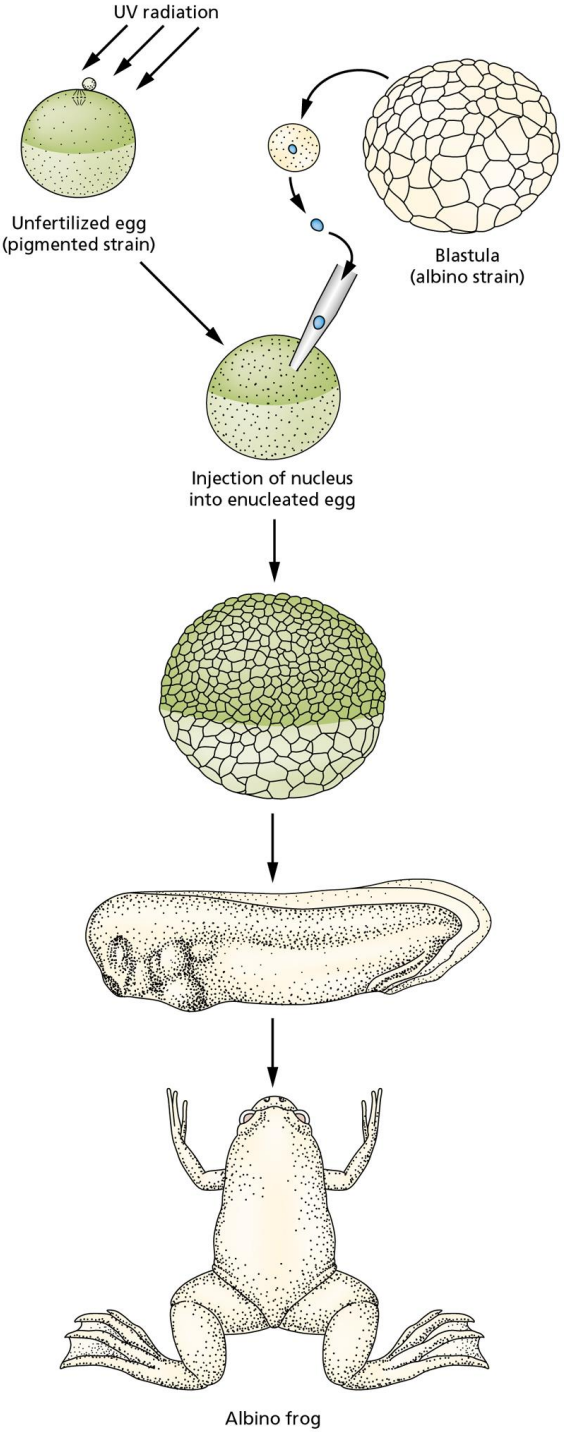
- **par expression de facteurs transcriptionnels : nanog, sox2, Oct4, c-Myc**

(Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. (2007).

Cell 131, 861–872.)

le clonage animal

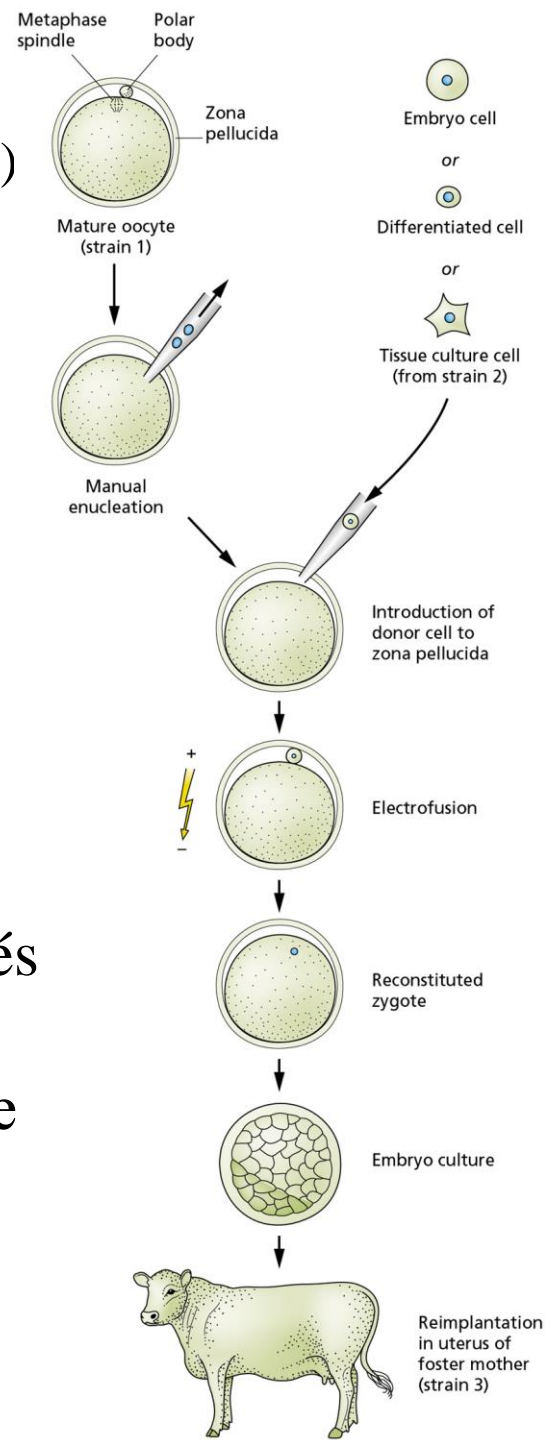
(transfert de noyaux somatiques)



→ Les noyaux cellulaires peuvent être reprogrammés

→ Preuve de l'équivalence des génomes des cellules différenciées

NB: pourcentage de réussite faible



Les acteurs de la différenciation : les **facteurs transcriptionnels**.

Il existe une dizaine de « familles » de facteurs transcriptionnels classées sur base de leur domaine de liaison à l'ADN (séquence protéique conservée).



Les plus courants sont :

- Homeodomaine : exemple Hox, Pax, cdx, nkx, En, Antp, Oct ...
- Domaine en « doigt de Zinc » (zinc finger) : GATA, GLI, RAR, ...
- Domaine « basic Helix-Loop-Helix » : neurogenin, Neuro D, MyoD, Twist ...
- Domaine « Fork head » (winged helix) : ex : HNF3beta, Foxa1, ...
- Domaine « T » : ex brachyury / notail , vegT, Tbx ...
- Domaine « HMG » : ex: SRY, Sox, ...
- Domaine « MADS » : ex : MEF, SRF..
- Domaine « Leucine zippers » : ex.: CREB, CEBP, ...

-Chacune de ces familles de protéines présente une structure 3D particulière
(et présente des similarité de séquence primaire)

-Ils existent chez tous les vertébrés et invertébrés

(Exemple : le facteur Pax6 : homéodomaine)

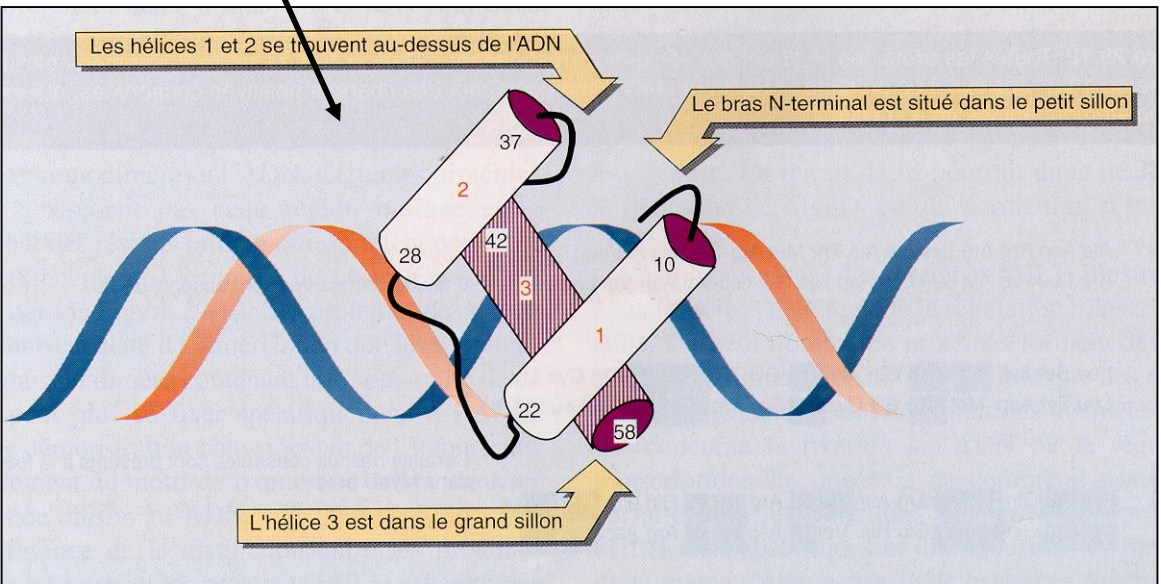
Exemple : Famille des facteurs à homéodomaine

Homéodomaine : séquence protéique de 60 a.a. (ex: Pax)
homeodomain



Comparaison de protéines Pax

Structure 3-D de l'homéodomaine



Pax6 embryon de souris

(Il existe plus de 100 facteurs homéodomaine chez les vertébrés)

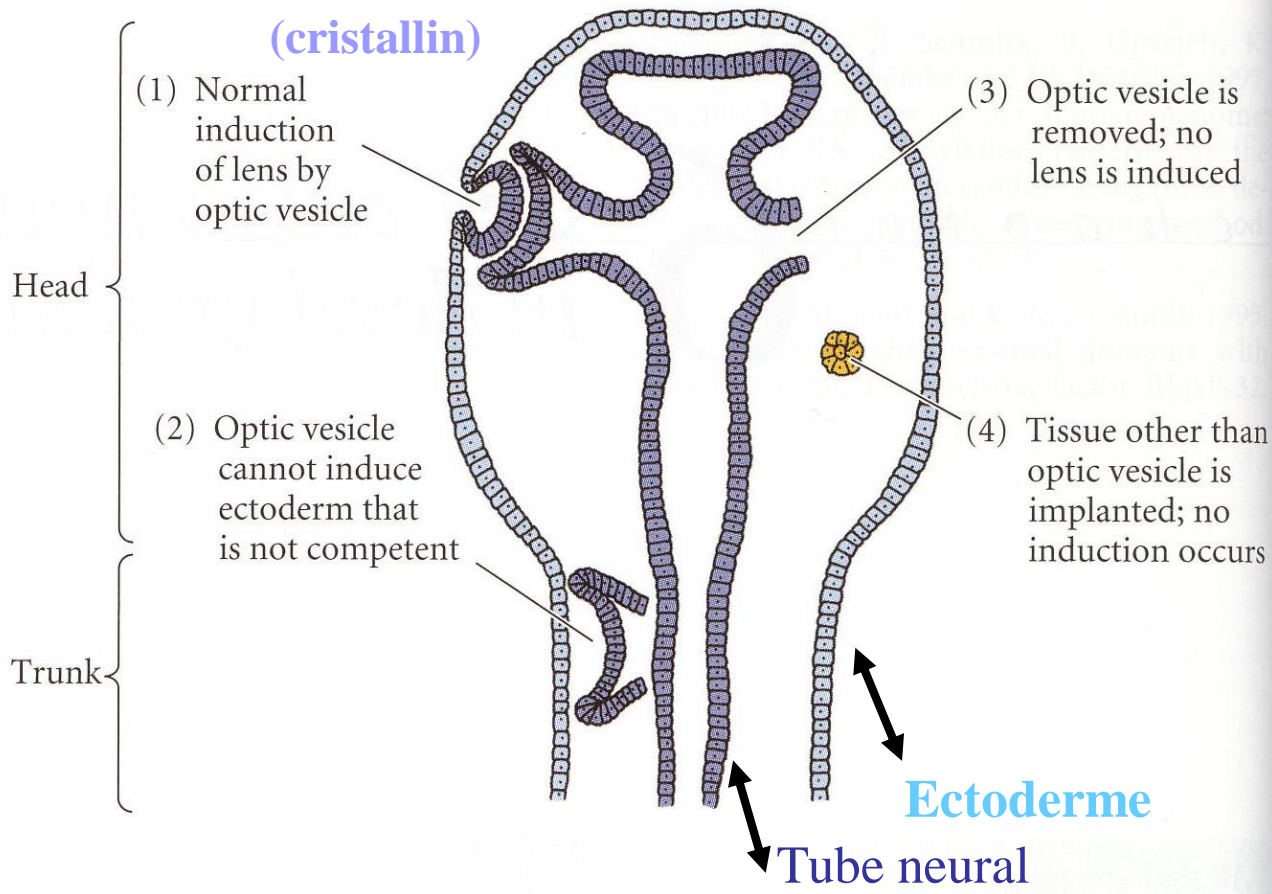
conclusions sur la différenciation cellulaire

- phénomène progressif
- Contrôlé initialement par des facteurs transcriptionnels
 - agissant ensuite sur la modification des histones (acétylation et méthylation)
sur la méthylation de l'ADN
 - contrôle de la conformation de la chromatine (hétérochromatine et euchromatine)
- reprogrammation naturelle rare (NB: cellules germinales)
- reprogrammation artificielle possible.

2) Processus de communications intercellulaires

- les cellules communiquent entre elles afin de coordonner leur différenciation :

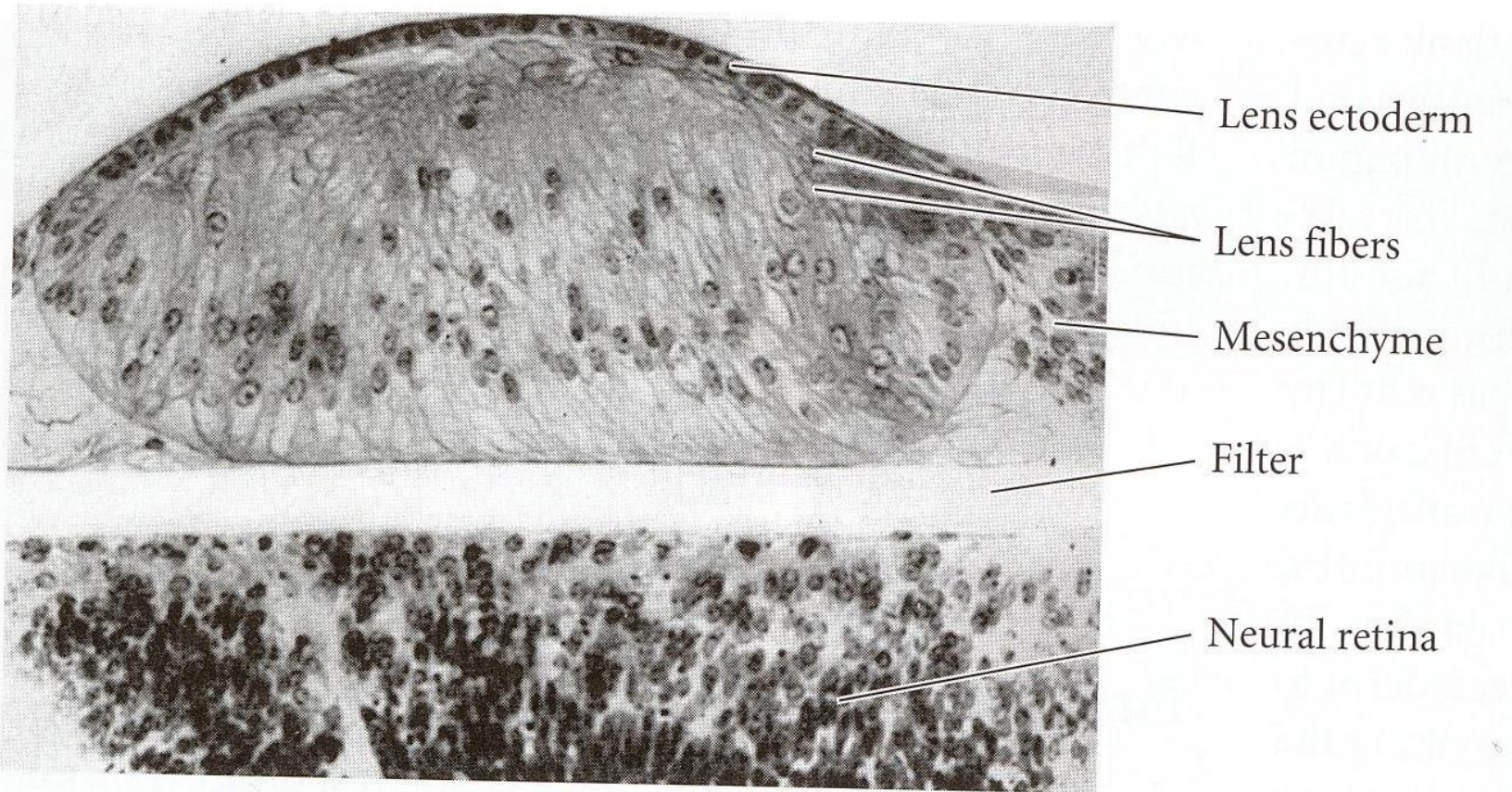
Exemple : Induction du cristallin par la vésicule optique



(Exemple d'approche d'embryologie expérimentale)

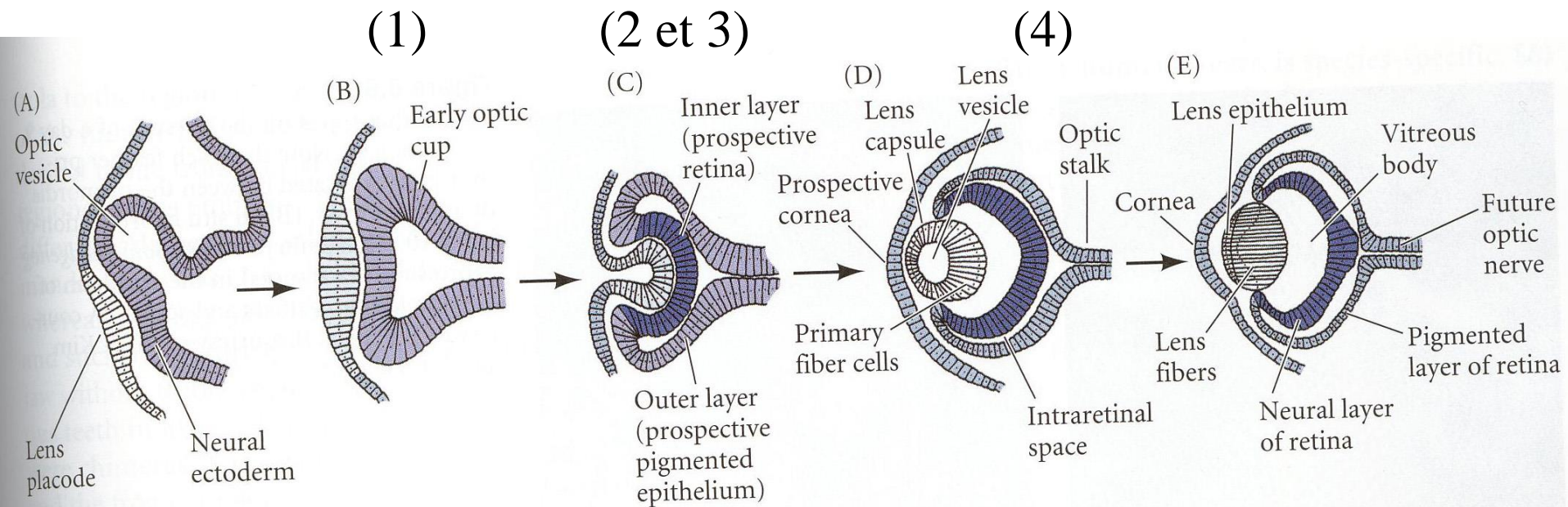
→ communication intercellulaire :
via des molécules extracellulaires (souvent protéines)

Les signaux responsables des phénomènes d'induction peuvent souvent passer à travers des filtres → facteurs solubles de signalisation



Les facteurs inducteurs provenant de la rétine passent à travers le filtre
→ facteurs extracellulaires (secrétés par les cellules de la rétine)

La formation des organes dépend de « cascades » d'induction.



1: la vésicule optique induit le cristallin

2: le cristallin induit la rétine « neurale » (\leftrightarrow rétine pigmentée)

3: la rétine stimule la différenciation du cristallin (induction réciproque)

4: le cristallin induit la cornée

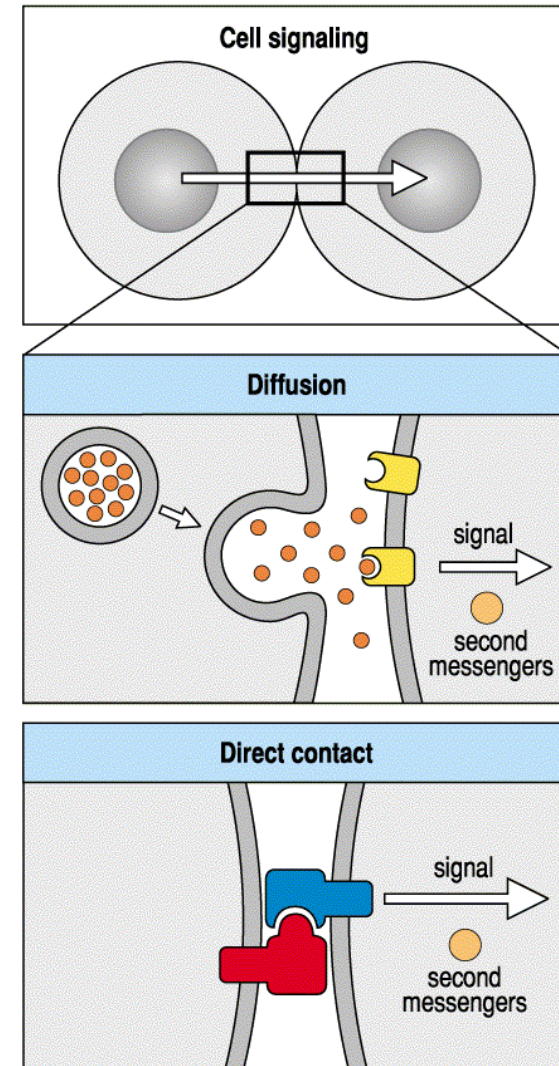
Les événements d'induction peuvent être identifiés par des Transplantations (embryologie expérimentale)

Classification des molécules de signalisation suivant la distance de leur action :

A) Signaux agissant « à longues distances » :
facteurs endocrines
(ex: hormones peptidiques, lipophyles et petites molécules)

B) Signaux agissant « à petites distances » (2 à 30
cellules) : **facteurs paracrines**
(exemple : EGF, FGF, Wnt, Hedgehog, TGF β)

C) Signaux agissant seulement sur les cellules
adjacentes (signal bloqué par un filtre):
facteurs juxtacrines
→ via des protéines membranaires
(exemple : Delta-Notch, Ephrines)



Role important dans le développement

Les voies de signalisation dans le développement

- 1) famille **TGFbeta** (récepteurs à activité Sérine/thréonine kinase)
- 2) Famille **Wnt** (wingless)
- 3) Famille **Hedgehog** (Hh)
- 4) Famille **FGF** (récepteurs à activité Tyrosine kinase)

NB: effet morphogène de ces 4 familles de protéines extracellulaires

- 5) Famille **Delta-Notch** (signalisation juxtacrine)
- 6) Famille Eph-ephrine (signalisation juxtacrine)
- X) ...

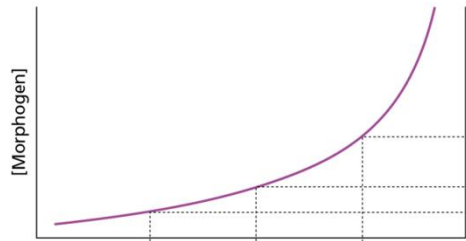
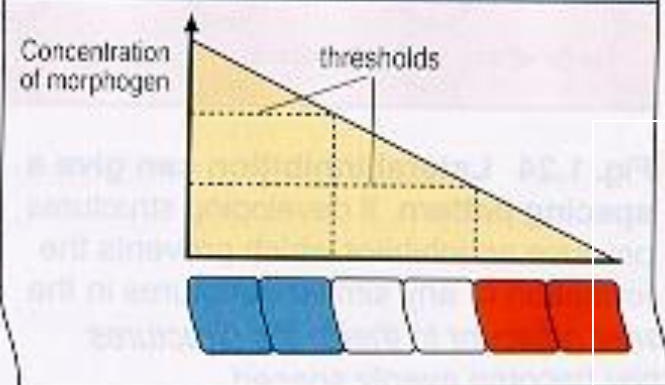
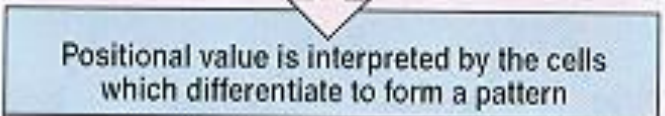
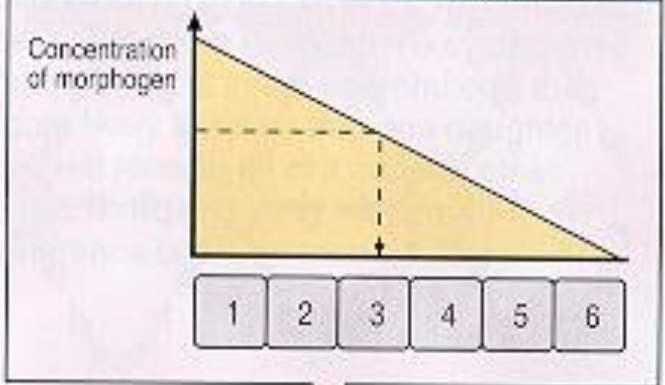
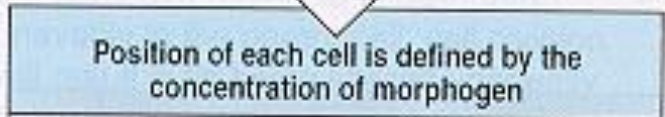
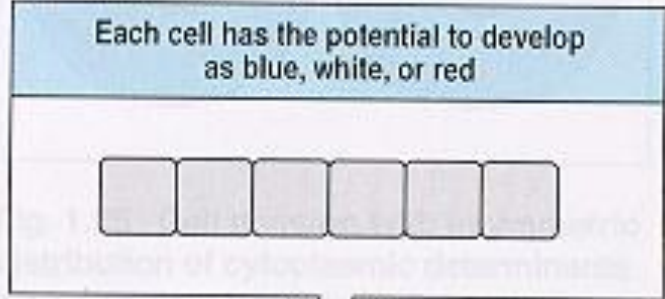
-Ces voies de signalisation contrôlent la formation de plusieurs tissus et interviennent à plusieurs stades du développement

Ex.: Hh contrôle la formation du tube neural, des somites, des membres, du tube digestif,...

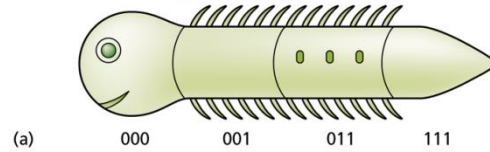
-Ces 5 voies de signalisation sont impliquées dans le développement de tous les organismes **vertébrés et invertébrés**

(Chaque famille est constituée de plusieurs facteurs homologues, surtout chez les vertébrés).

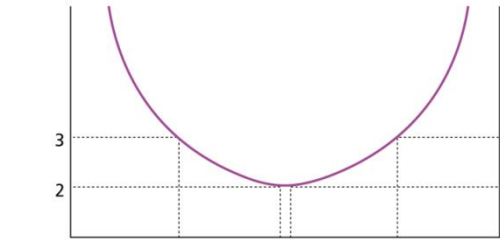
Les morphogènes : TGFbeta, Wnt, HH, FGF, acide rétinoïque, ...



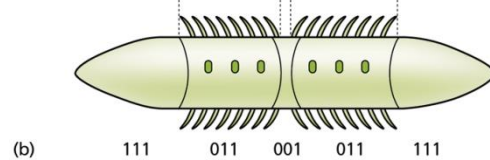
Embryon normal



définition de morphogène



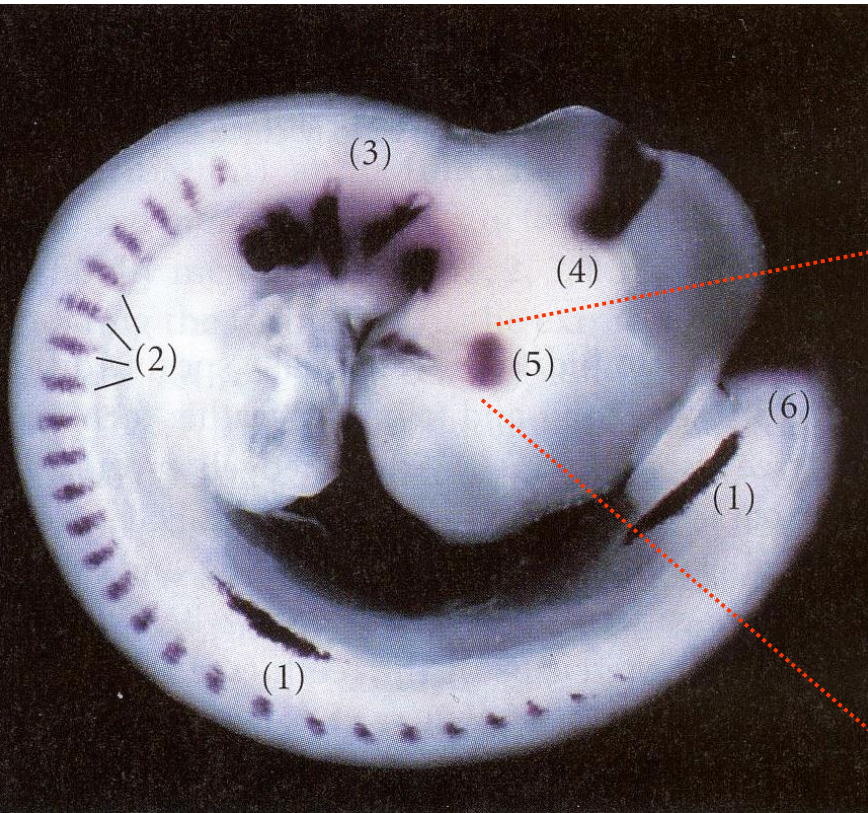
Embryon transplanté



La famille des facteurs FGF

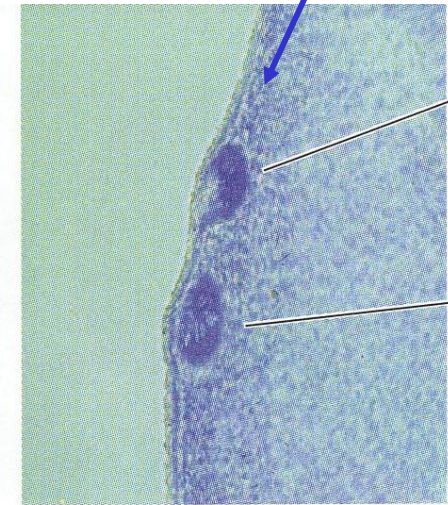
Il existe 22 gènes FGF chez l'homme

→ expression dans différents tissus, exemple FGF8 :



- 1 : bourgeon des membres (ailes et pattes)
- 2: somites (formation des cartilages et muscles)
- 3: arcs pharyngiens (formation de la mâchoire)
- 4: frontière cerveau postérieur -cerveau moyen
- 5: rétine

Effet de FGF8
sur le cristallin



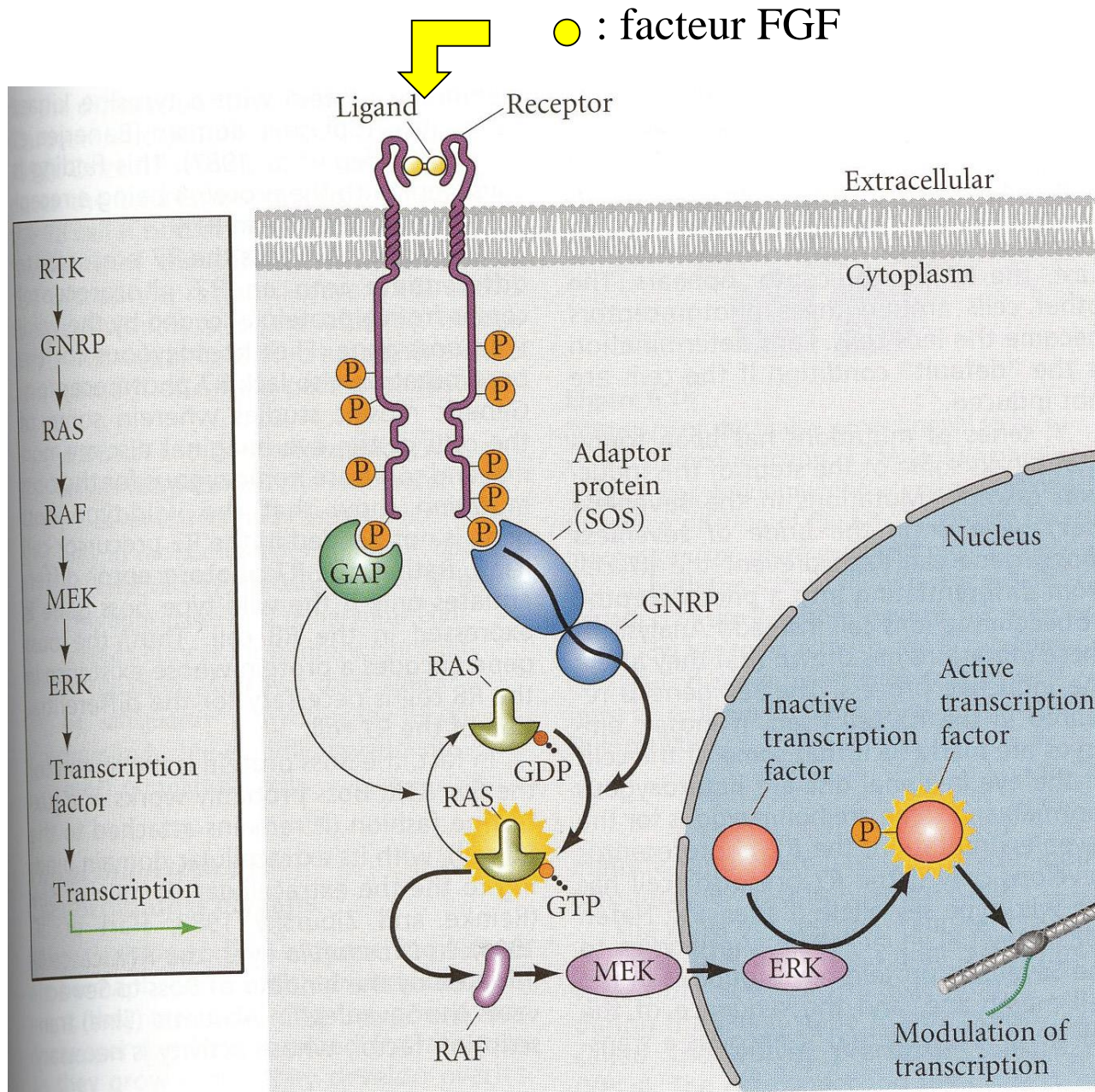
Contact
with
optical
vesicle

Contact
with
FGF8
bead

Figure 6.11

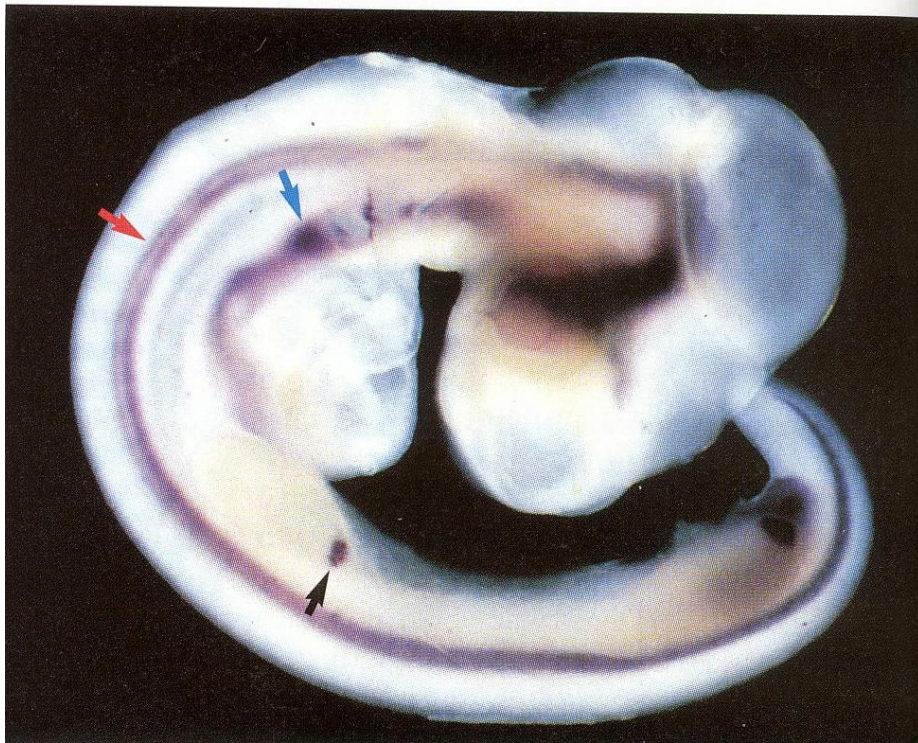
FGF8 function in the developing chick eye. (A) In situ hybridization of *fgf8* in the optic vesicle. The *fgf8* mRNA (purple) is localized to the presumptive neural retina of the optic cup and is in direct contact with the outer ectoderm cells that will become the lens. (B) Ectopic expression of L-Maf in competent ectoderm can be induced by the optic vesicle (above) and by an FGF8-containing bead (below). (Photographs courtesy of A. Vogel-Höpker.)

Les FGF se lient et activent les récepteurs membranaires possédant des activité tyrosine kinase



La voie de signalisation Hedgehog

Il existe 3 gènes Hedgehog chez les mammifères (sonic, indian, desert)



Expression de sonic Hedgehog (shh)

- Role important de signalisation - de la notochorde (flèche rouge)
- dans la formation des membres (flèche noire) et du tube digestif (flèche bleue)
- dans la régionalisation du cerveau



Effet du teratogène «cyclopamine »
(phénotype similaire au mutant shh)

Voie de signalisation Hedgehog

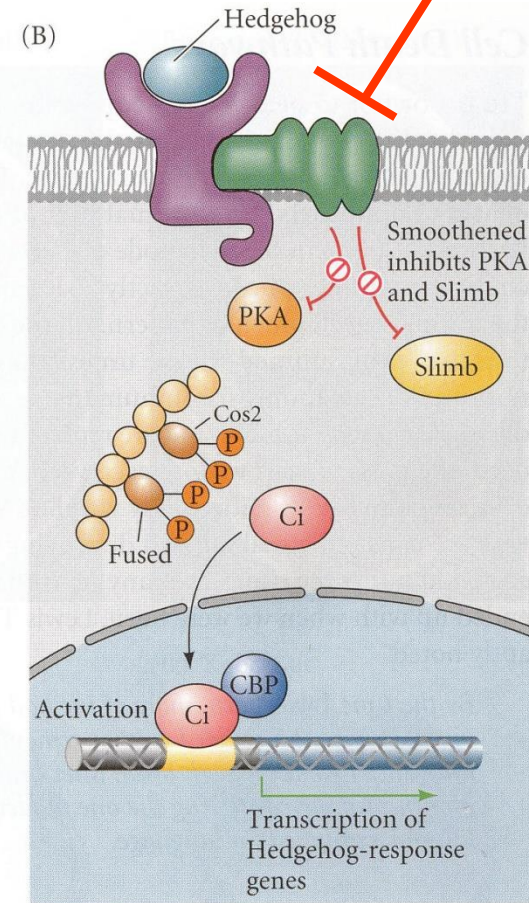
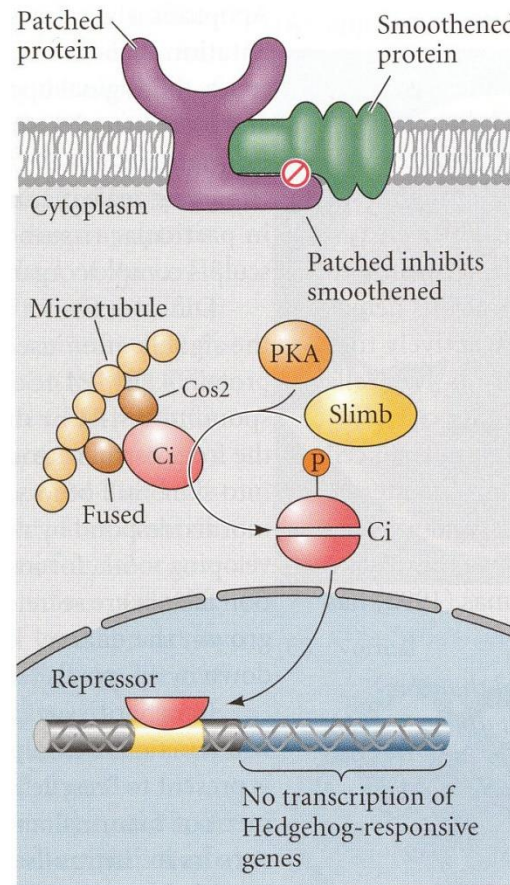
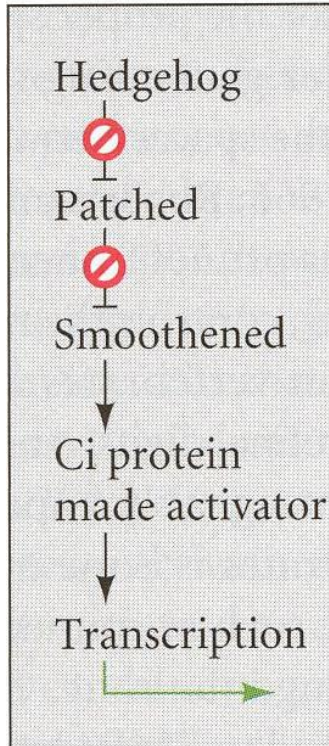
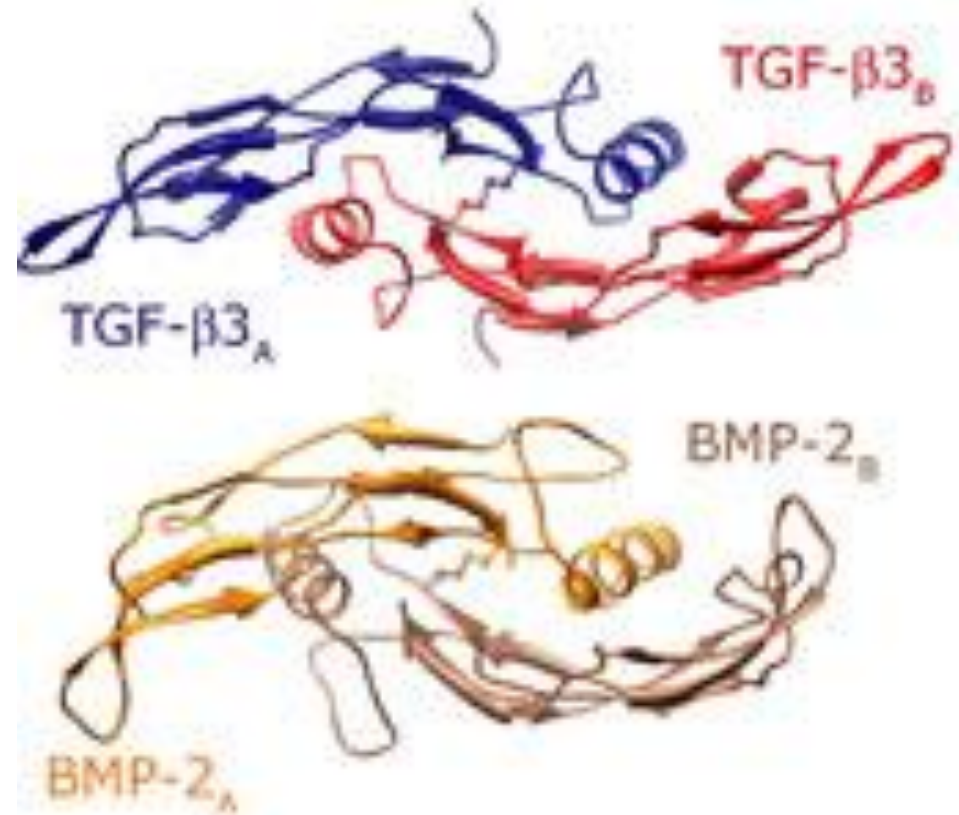
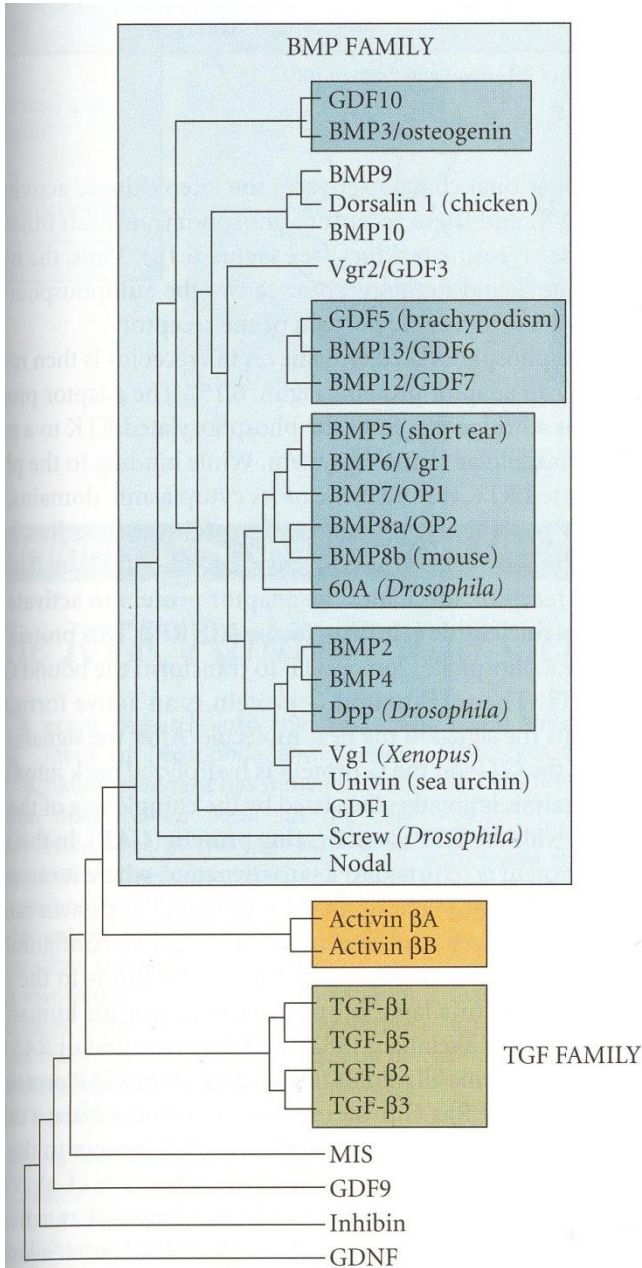


Figure 6.25

The Hedgehog signal transduction pathway. The Patched protein in the cell membrane is an inhibitor of the Smoothened protein. (A) In the absence of Hedgehog protein binding to Patched, the Ci protein is tethered to the microtubules (by the Cos2 and Fused proteins). This binding allows the PKA and Slimb proteins to cleave Ci into a transcriptional repressor that blocks the transcription of particular genes. (B) When Hedgehog binds to Patched, its conformation changes, releasing the inhibition of the Smoothened protein. Smoothened releases Ci from the microtubules (probably by adding more phosphates to the Cos2 and Fused proteins) and inactivates the cleavage proteins PKA and Slimb. The Ci protein enters the nucleus, binds a CBP protein and acts as a transcriptional activator of particular genes. (After Johnson and Scott 1998.)

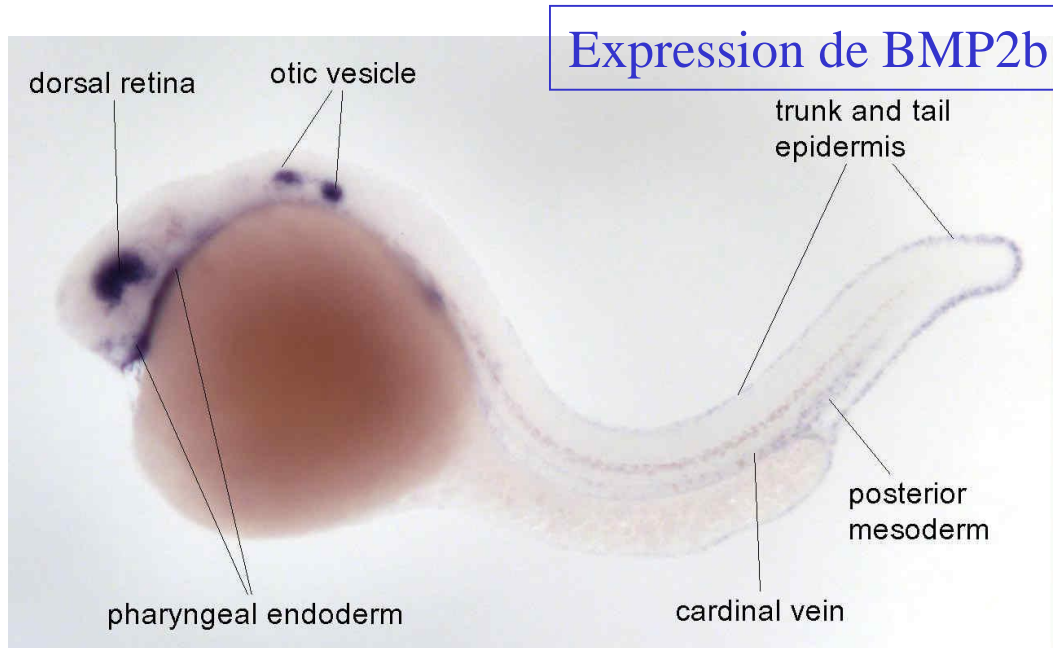
Le facteur de transcription Ci
(chez la drosophile)
=
Facteurs Gli
(chez les vertébrés)

La superfamille des facteurs TGFbeta

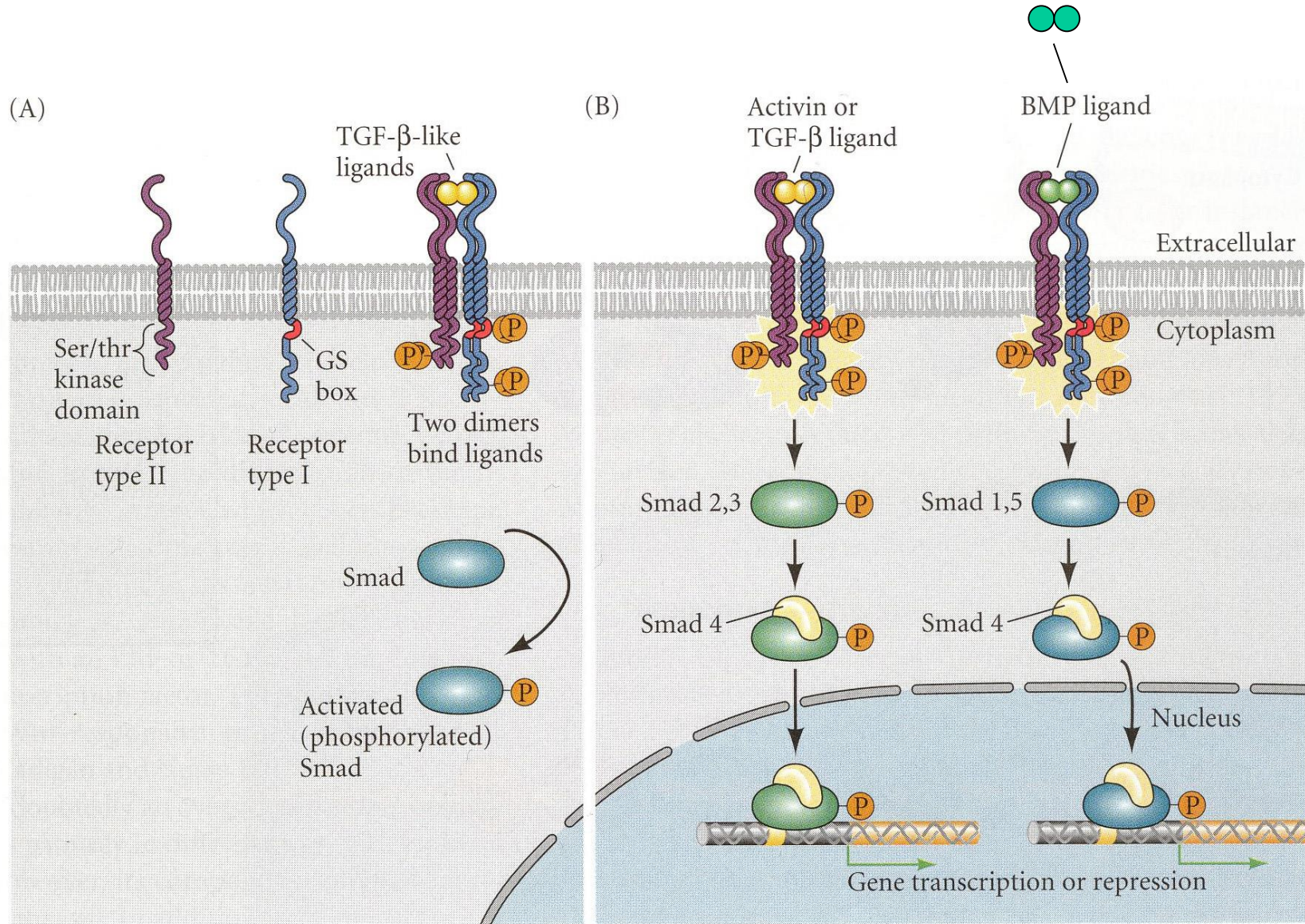
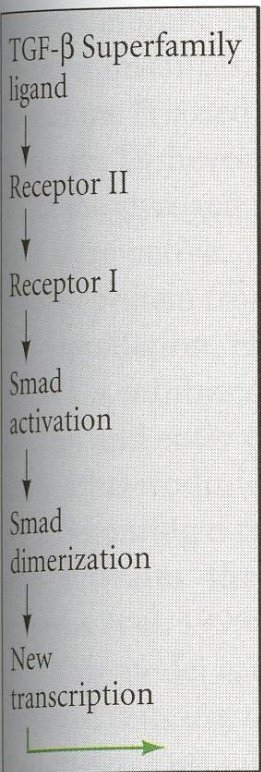


Rôle dans :

- formation des os (BMP)(Bone Morphogenetic Proteins)
- formation de l'axe dorso-ventral
- induction de l'endoderme et mésoderme (facteur nodal)
- asymétrie dans l'axe gauche-droit
- formation de plusieurs organes (poumons, foie, rein, tube neural, rétine ...ect



La voie de transduction des TGFbeta

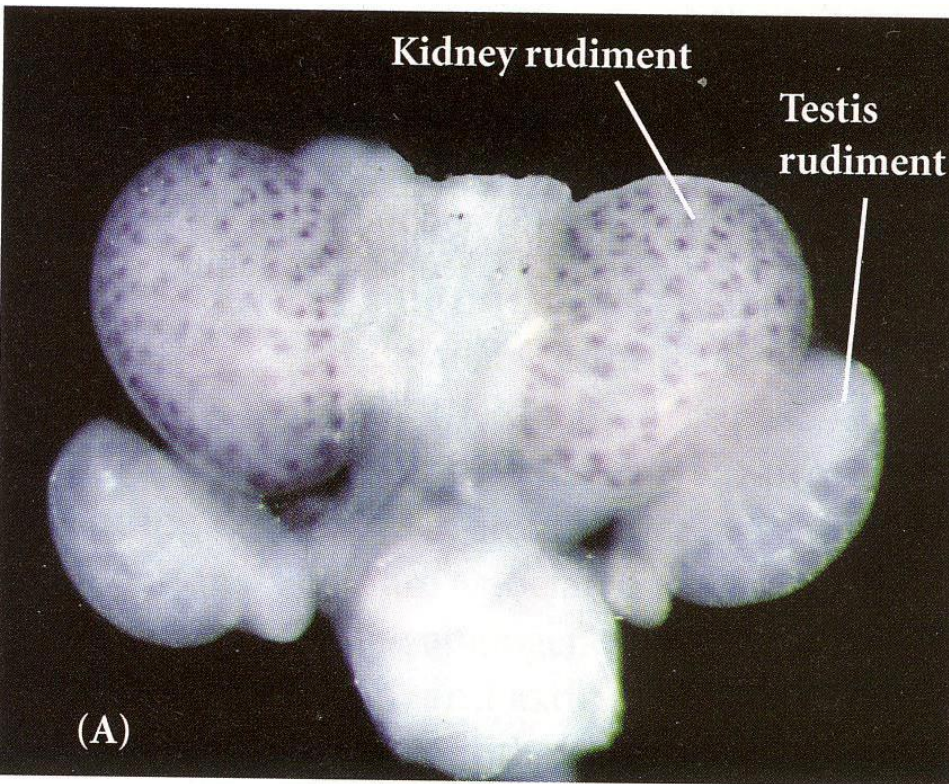


Les facteurs Wnt

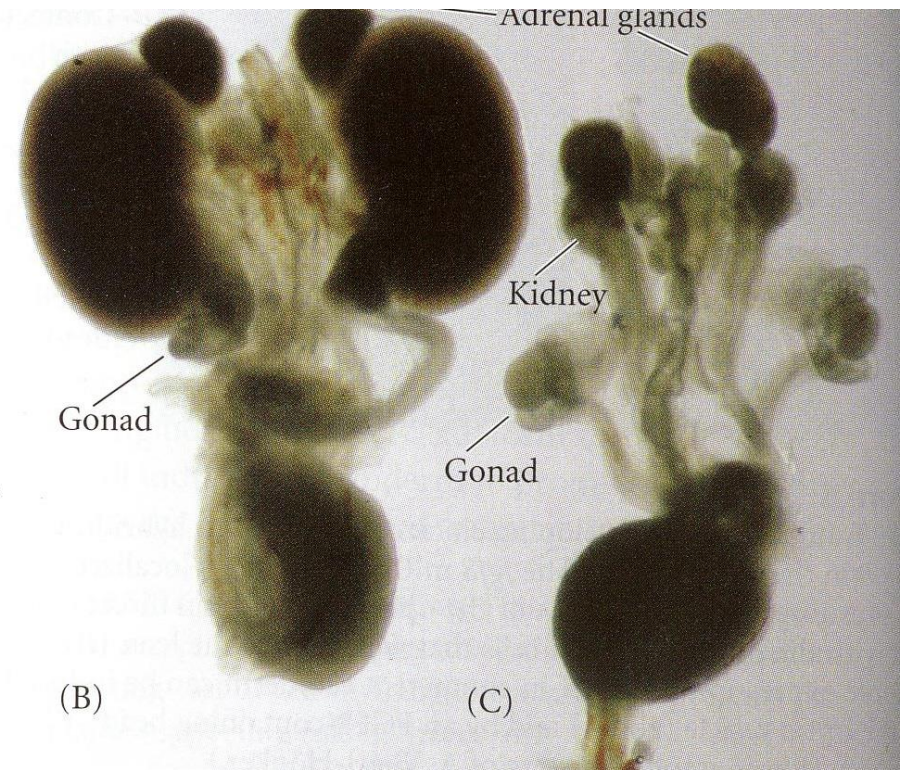
Il existe environ 15 gènes Wnt chez l'homme

-1 gène chez la drosophile : Wingless (Wg)

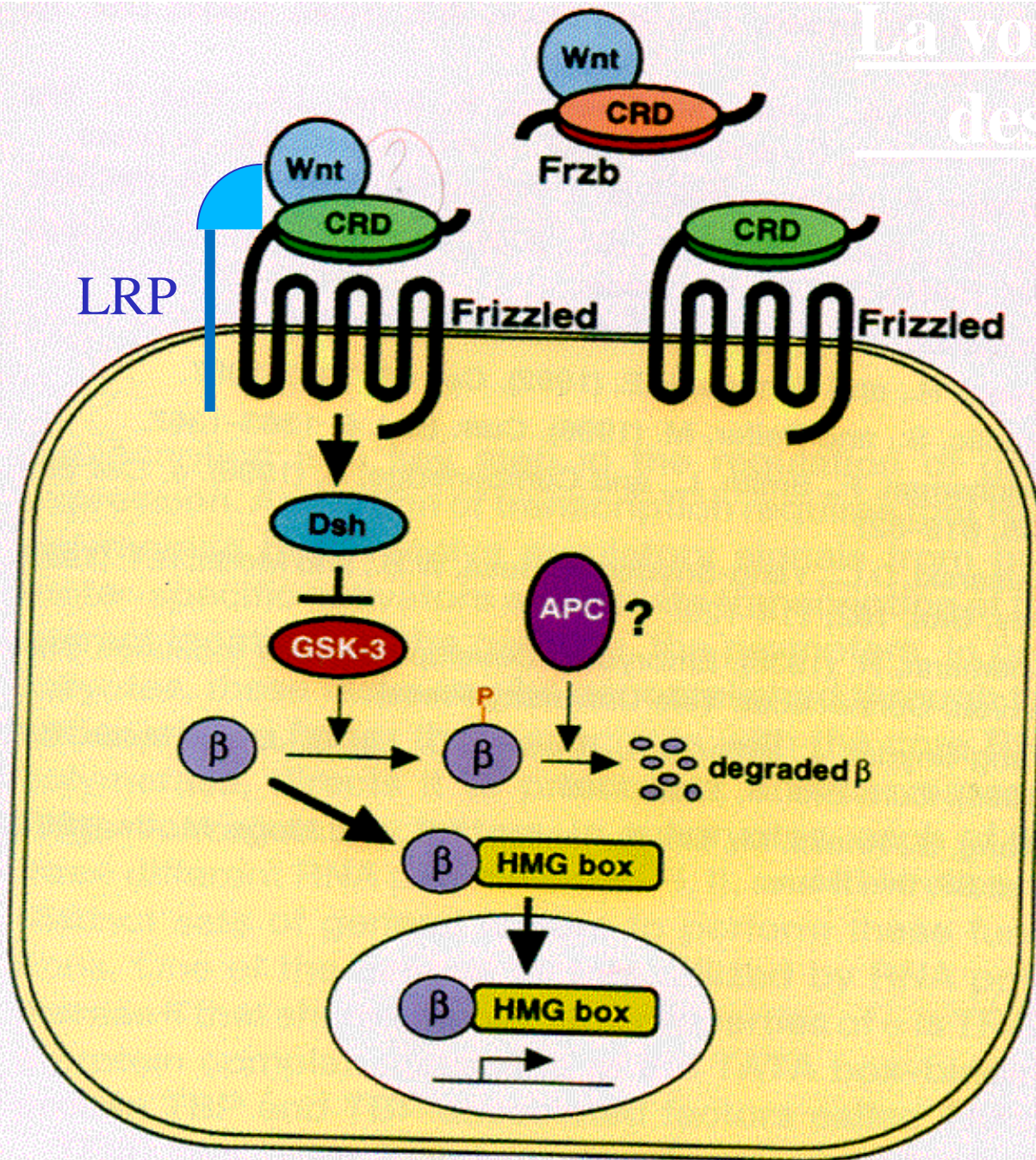
- le premier gène homologue identifié chez les vertébré : integrated (int)



Expression de Wnt4 dans les reins



Reins de souris mutées dans le gène Wnt4



NB:

Récepteur :
LRP + Frizzled

-voie canonique
-Frzb : frizzbee
antagonistes)

Facteurs Delta-Notch : un exemple de signalisation juxtacrine

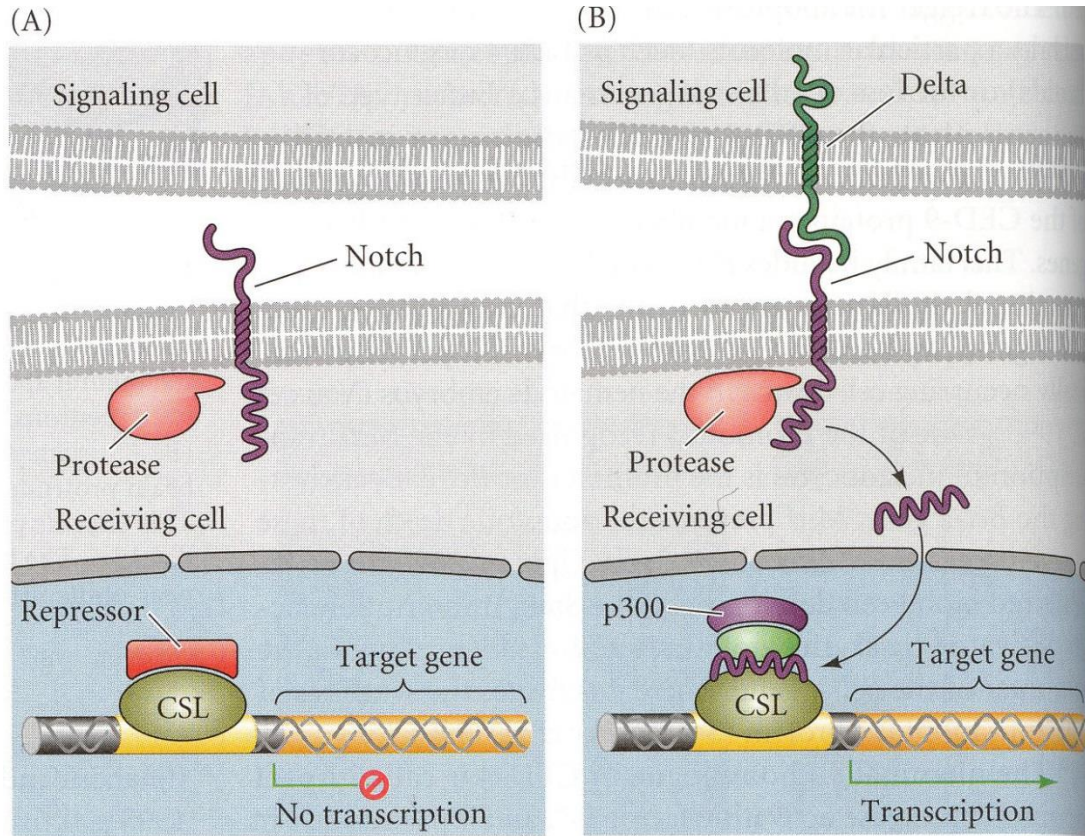


Figure 6.29

Mechanism of Notch activity. (A) Prior to Notch signaling, a CSL transcription factor (such as Suppressor of hairless or CBF1) is on the enhancer of Notch-regulated genes. The CSL binds repressors of transcription. (B) Model for the activation of Notch. A ligand (Delta, Jagged, or Serrate protein) on one cell binds to the extracellular domain of the Notch protein on an adjacent cell. This binding causes a shape change in the intracellular domain of Notch, which activates a protease. The protease cleaves Notch and allows the intracellular region of the Notch protein to enter the nucleus and bind the CSL transcription factor. This intercellular region of Notch displaces the repressor proteins and binds activators of transcription, including the histone acetyltransferase p300. The activated CSL can then transcribe its target genes (After Koziol-Dube, personal communication.)

Récepteur : Notch

Ligands : Delta

Jagged

Serrate

CSL = Suppressor of hairless
=RBPJ

Role dans la formation:

-des somites

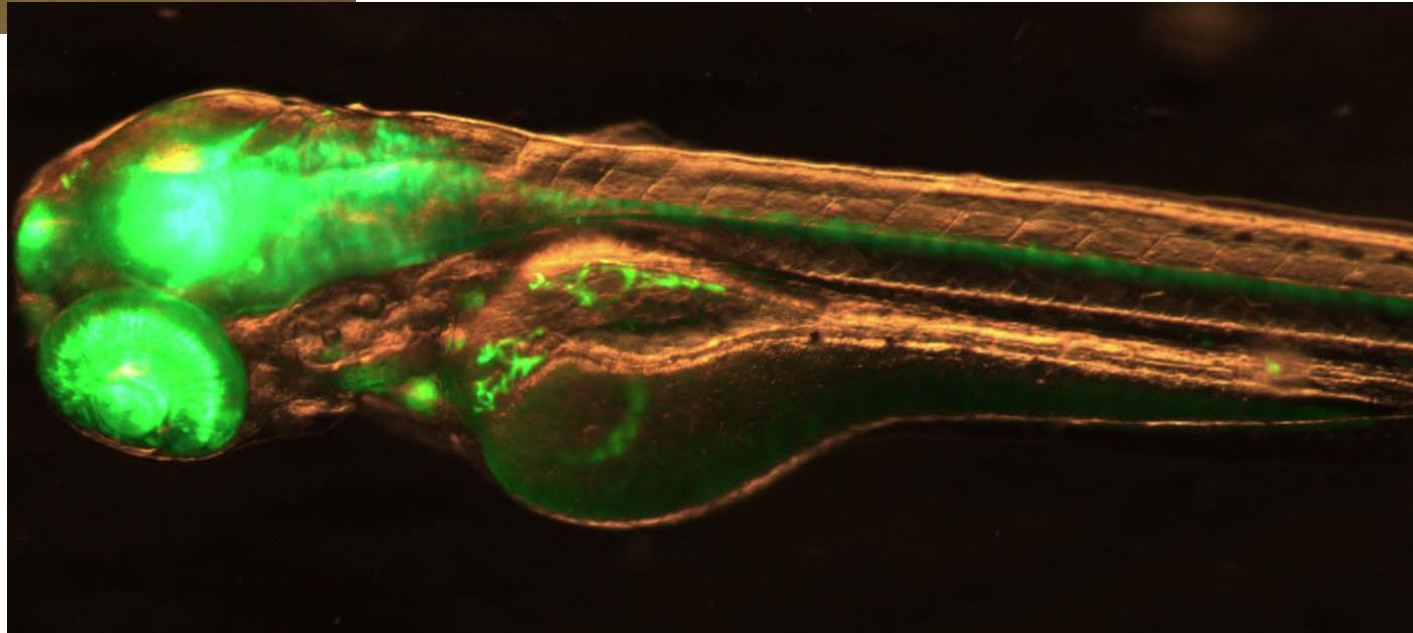
-Des yeux

-Des neurones

-Des cellules endocrines
pancréatiques

- ...

Lignée transgénique rapportrice
Notch-Response-Element: VenusPEST
(permet d'identifier les cellules ayant
une activité Notch élevée dans
l'embryon)



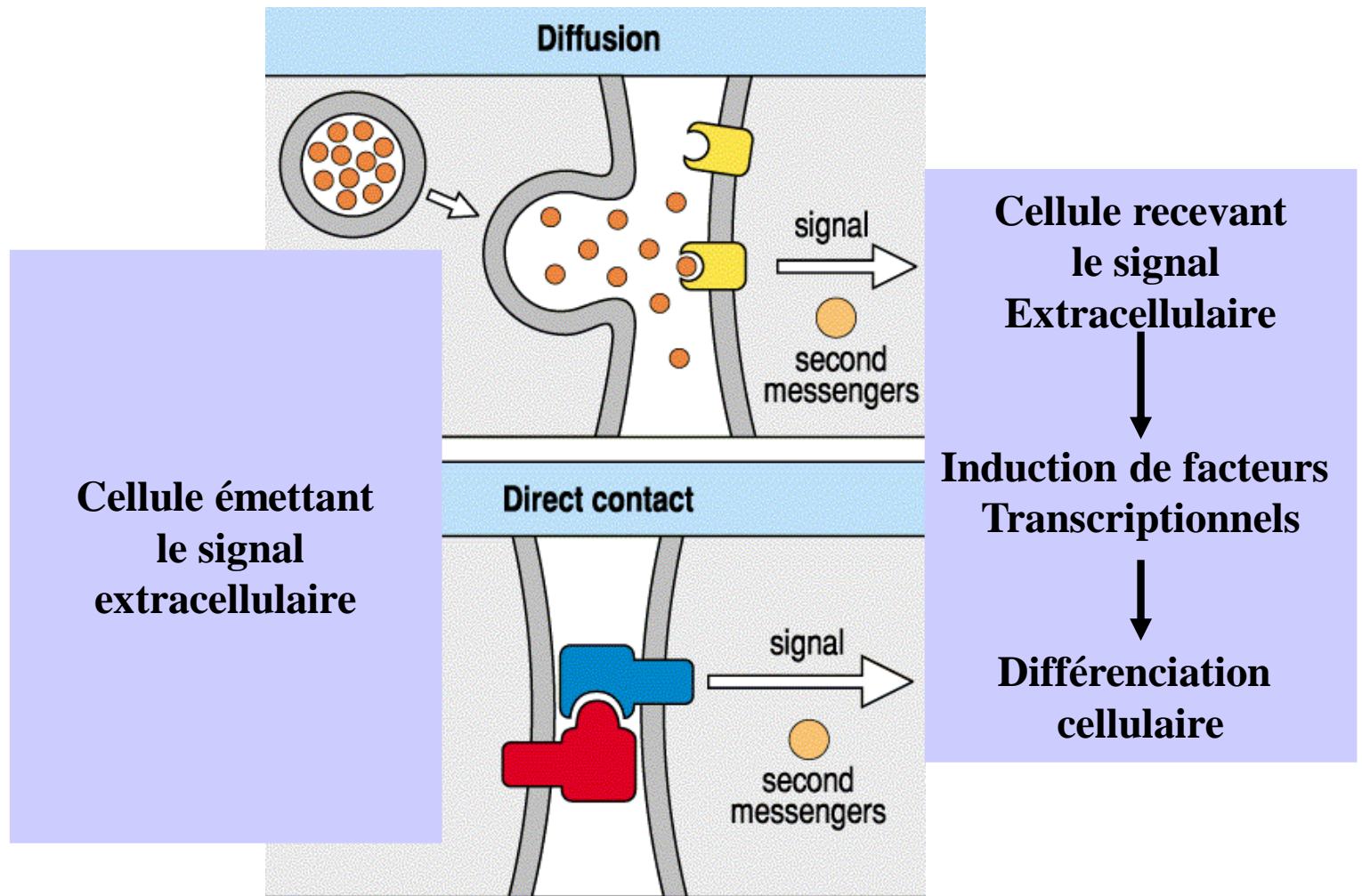
Sites de liaison CSL



Principe des voies de signalisation

signal extracel. → récepteur membranaire → second messenger → facteur transcriptionnel

FGF,
TGFbeta
Wnt
Hh



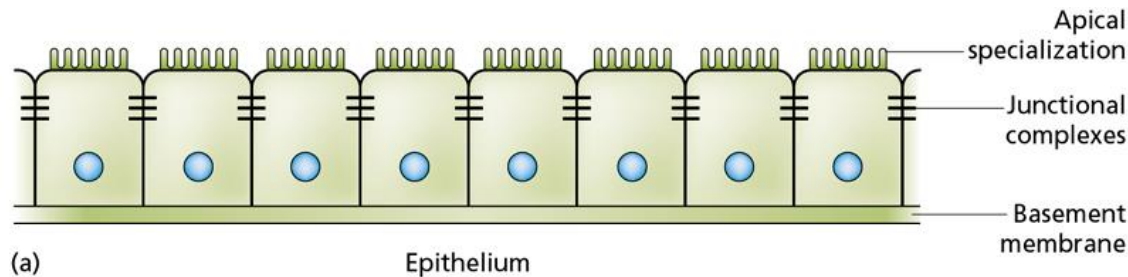
(NB: les facteurs de signalisation changent l'activité des facteurs transcriptionnels ... et peuvent donc influencer la différenciation des cellules voisines)

3) La morphogenèse

Comment les cellules s'agencent entre elles pour former la forme adéquate de chaque tissu ou organe ? → implication de :

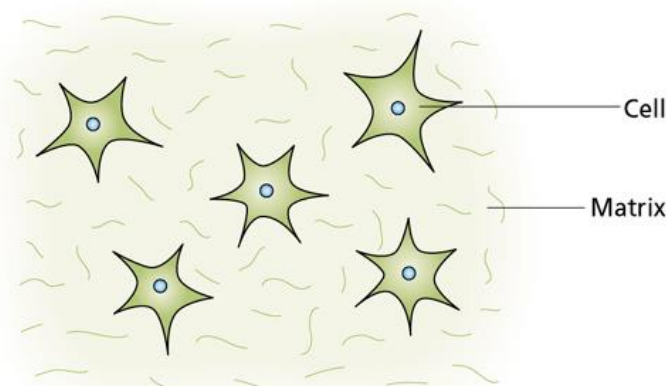
- **molécules d'adhésion cellulaire** (cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire)
- **molécules du cytosquelette**

Il existe 2 grandes catégories de cellules : - cellules épithéliales (polarisées)
- cellules mésenchymateuses (non polarisées)



(a)

Epithelium

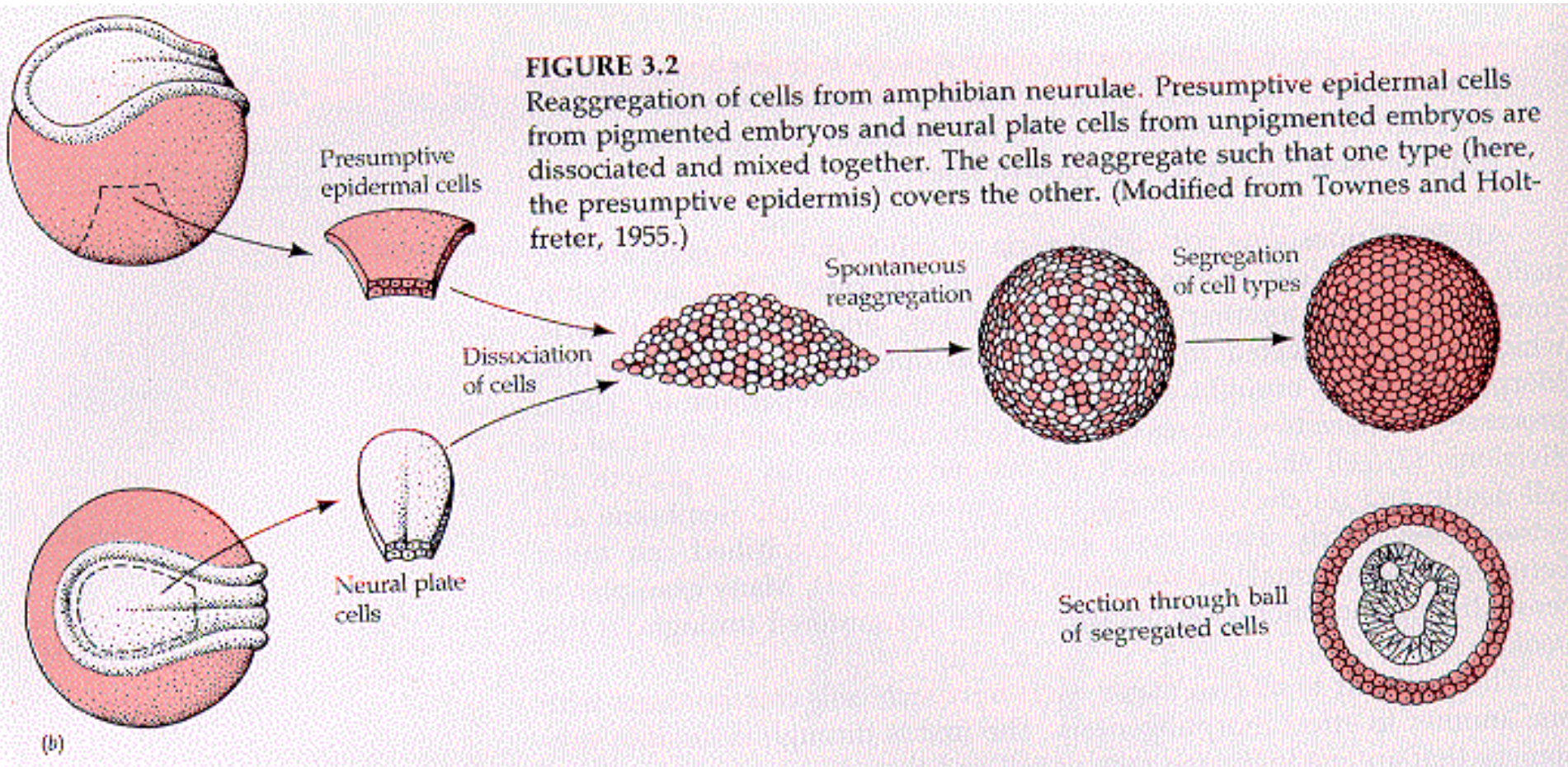


(b)

Mesenchyme

Premières expériences sur la morphogénèse en 1955 par Townes et Holtfreter :

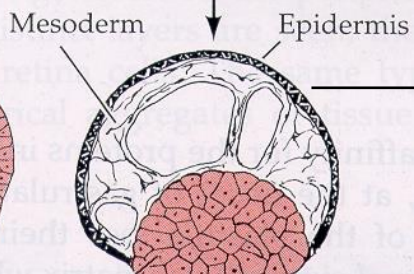
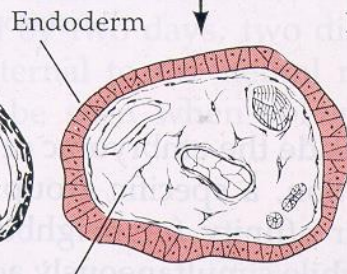
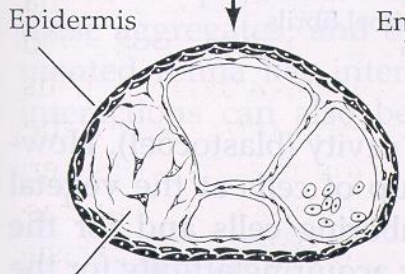
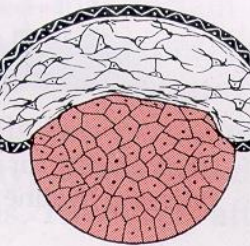
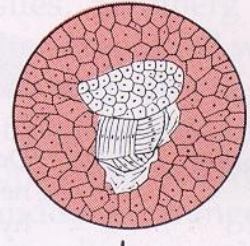
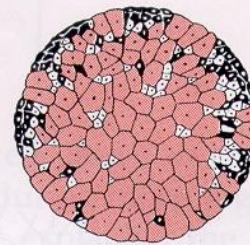
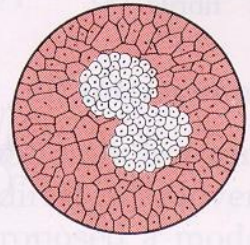
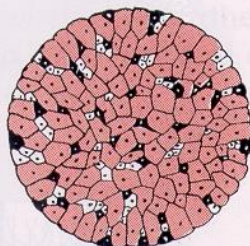
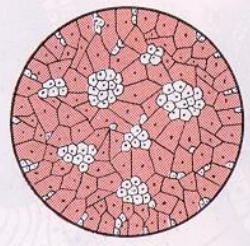
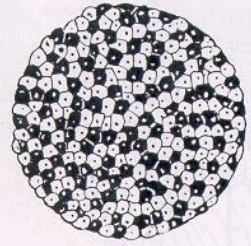
Les cellules épithéliales se réagrègent spontanément.



Epidermis
+
mesoderm

Mesoderm
+
endoderm

Epidermis
+
mesoderm
+
endoderm



Mesoderm

Mesoderm

Endoderm

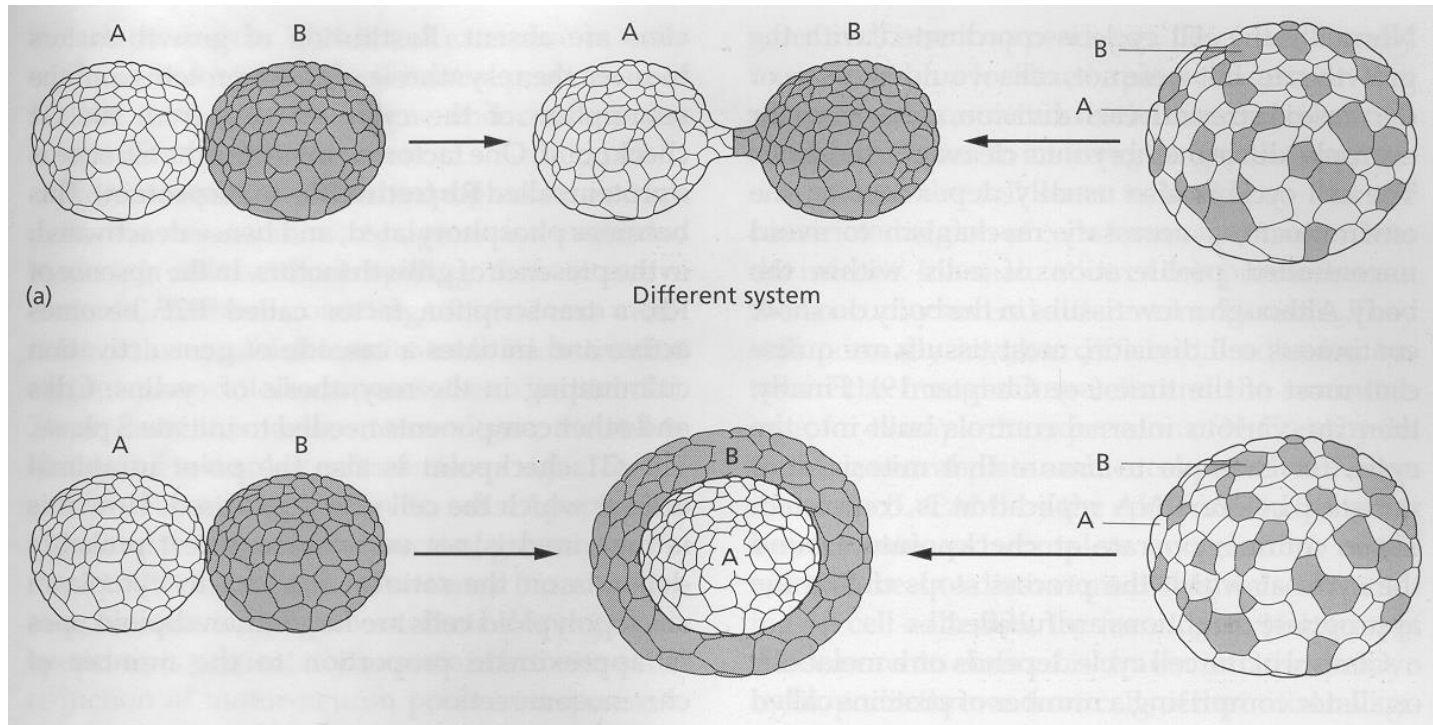
Ne

→ Les cellules sont capables de « se reconnaître » et de se réorganiser

Organisation « similaire » à l'embryon

Explication par les forces d'adhésion entre les types cellulaires :

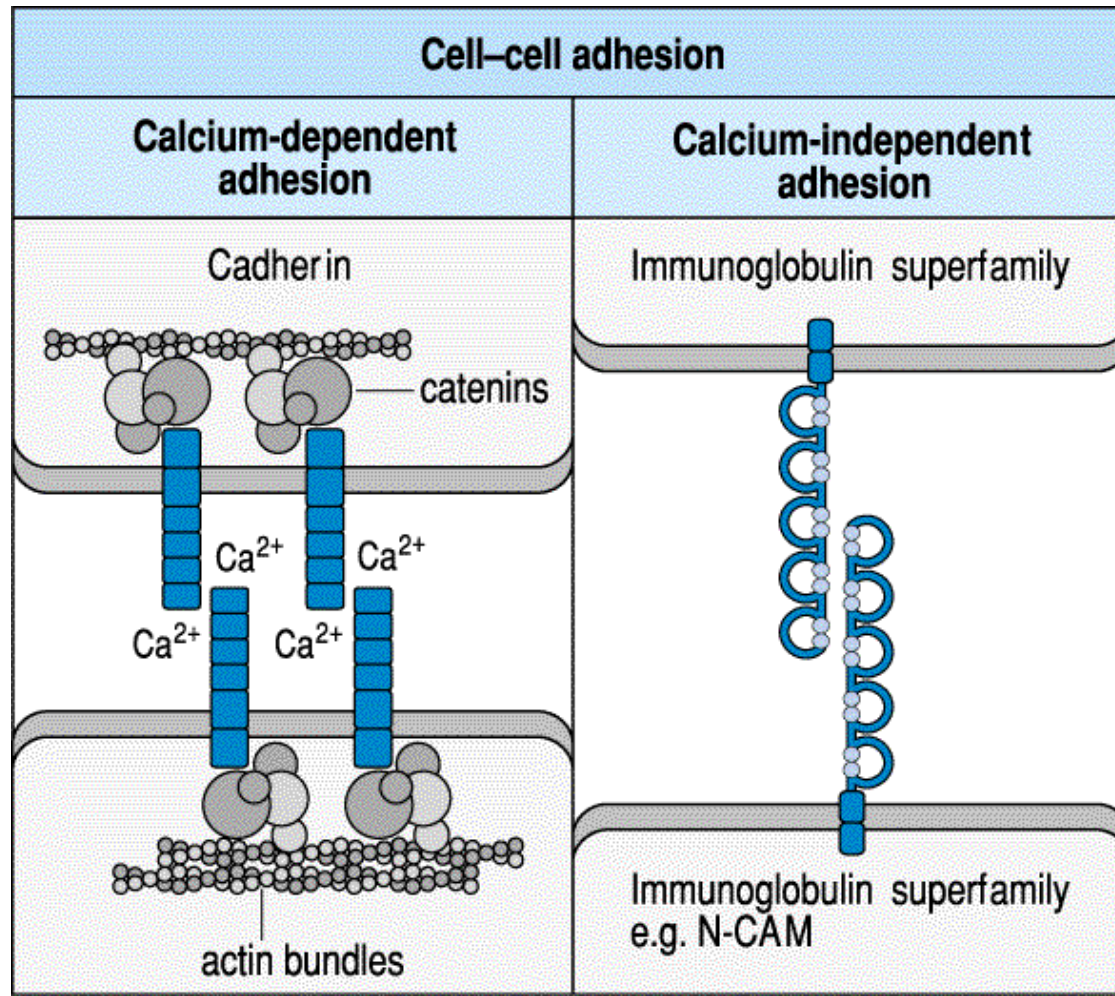
- 1) Si les cellules A utilisent un « système » d'adhésion différent de B
- 2) Si les cellules A et B utilisent le même « système », et que les interactions entre A-A sont plus grandes que B-B



Les bases moléculaires de l'adhérence entre les cellules : les protéines membranaires d'adhésion

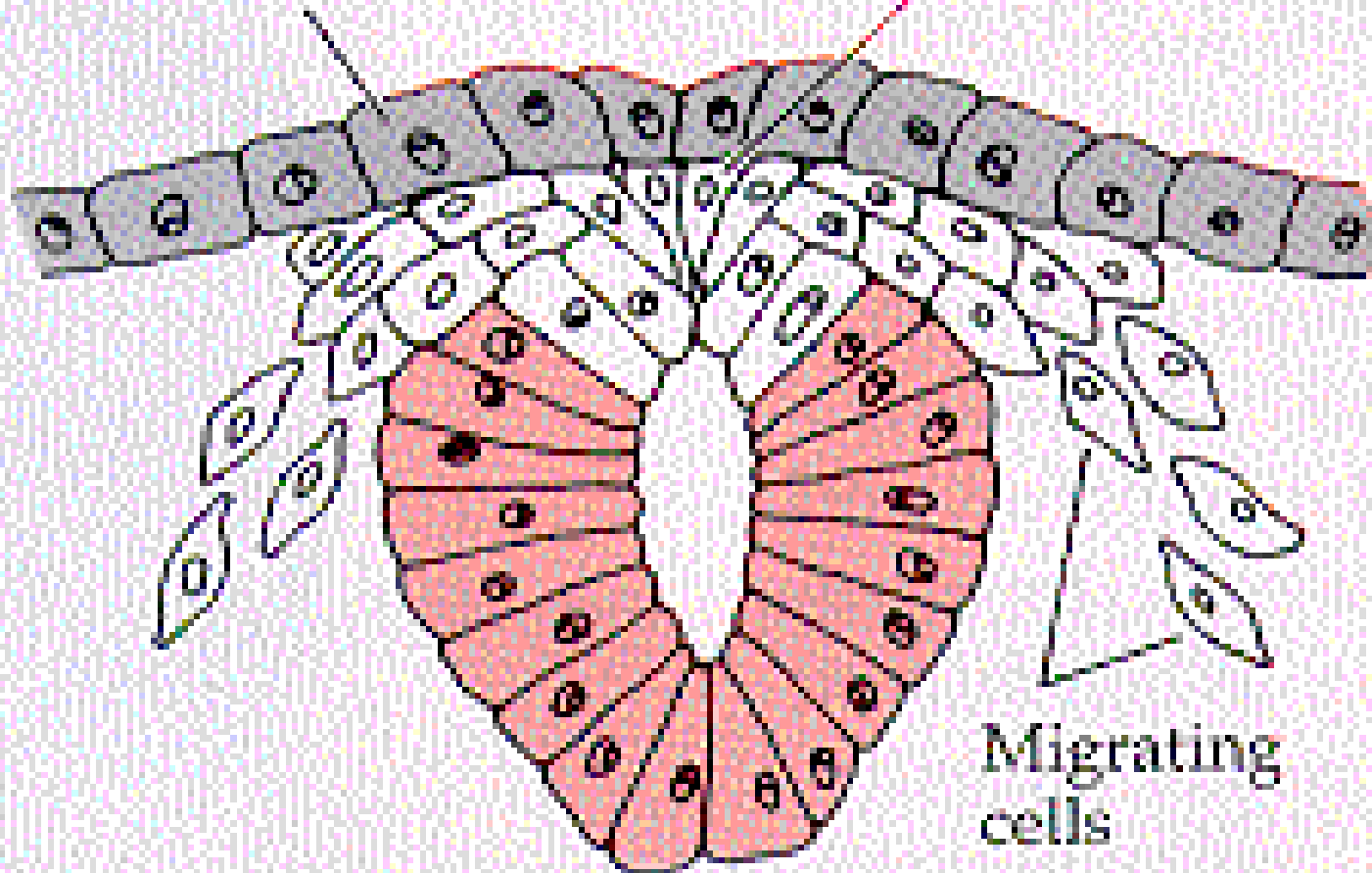
- 1) Les cadhérines (dépendantes du Ca^{++})(type E, P, N, R, B...)
- 2) Les protéines CAM (N, Ng, neurofascin,...)(structure // Ig)

NB : Interactions homophiliques (homodimère)



Ectoderm

Neural crest



Neural tube

Migrating cells



E-Cadherin

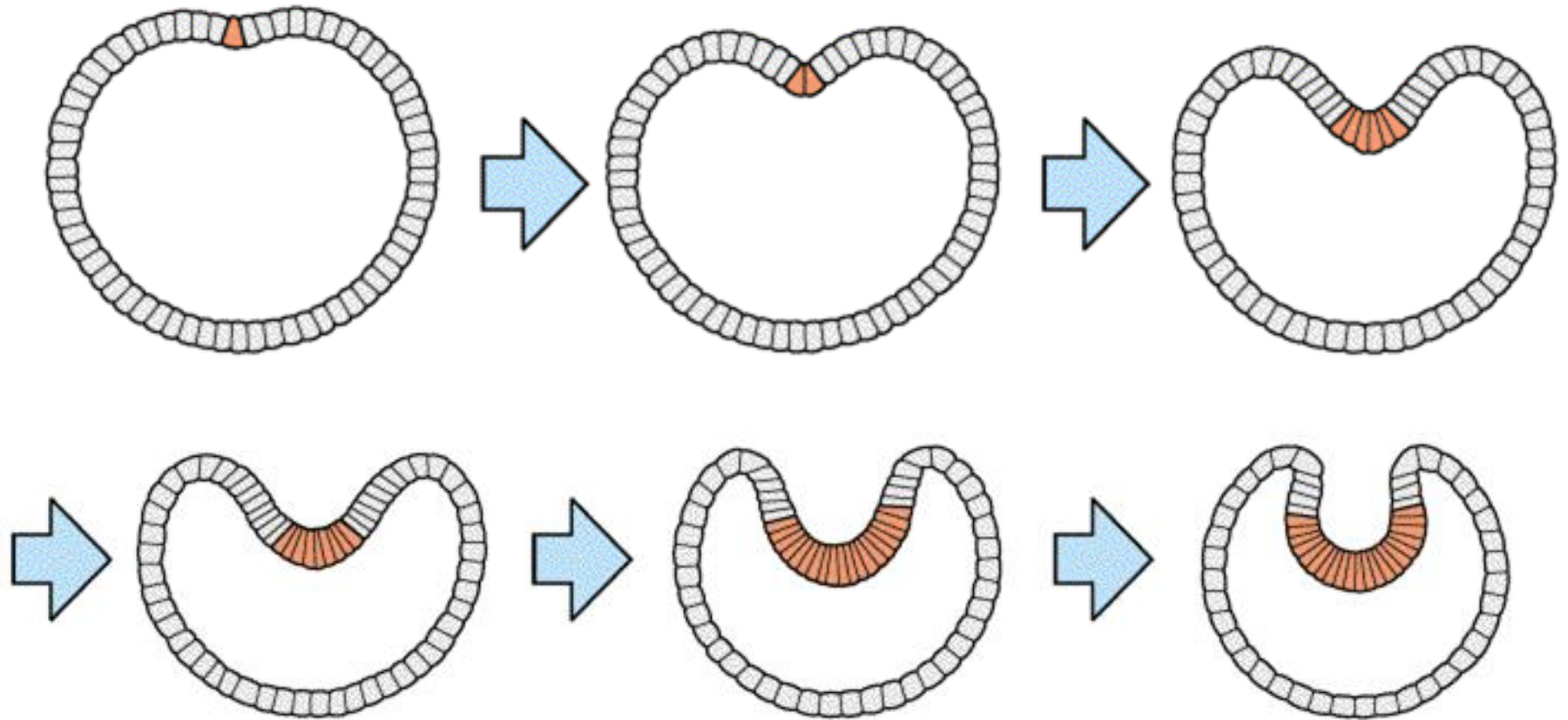


N-Cadherin

(C)

Mouvement d'invagination

(exemple : internalisation du tube neural)



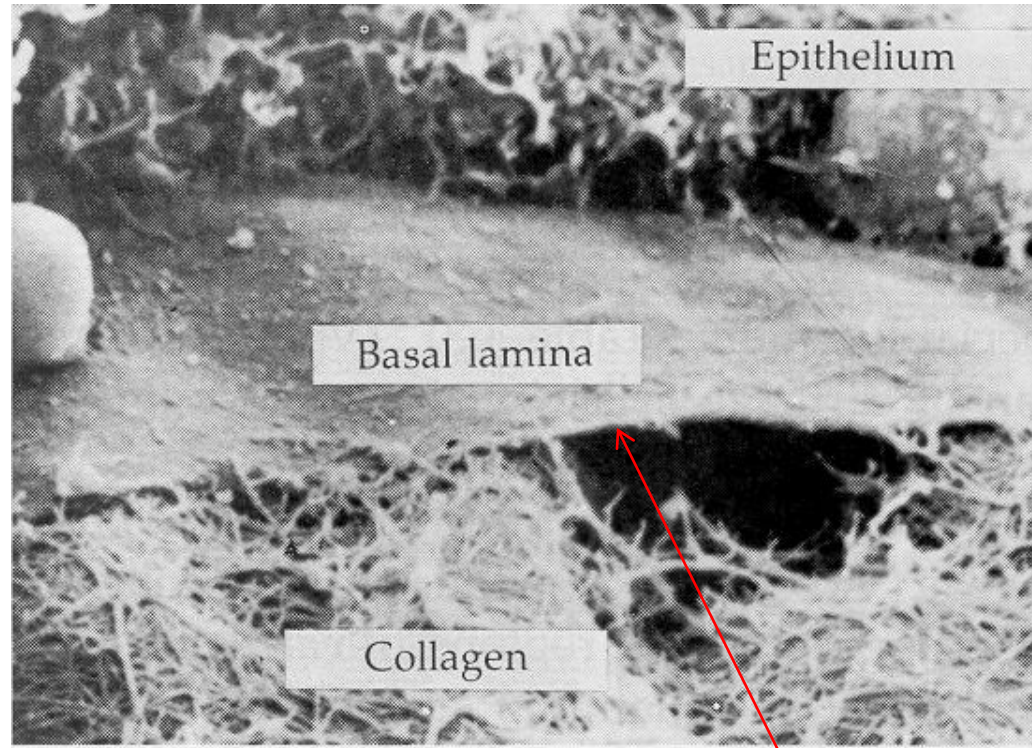
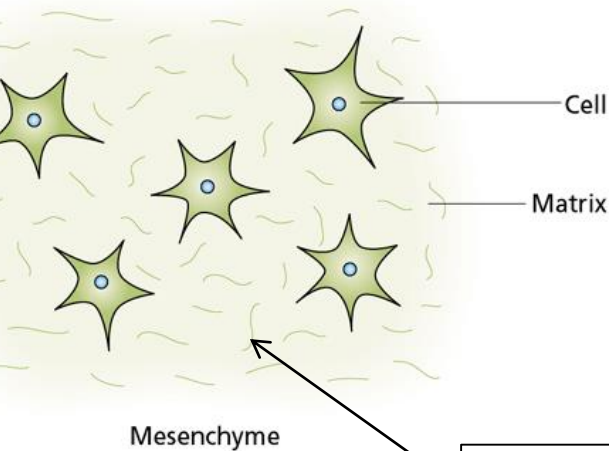
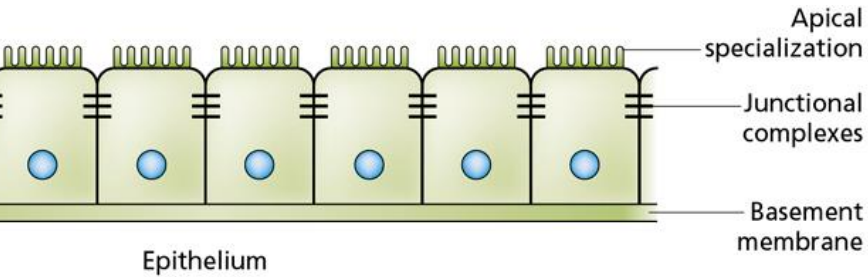
2) Molécules d'adhésion Cellules- matrice extracellulaire

rôle dans le **maintien des épithélium** ou la **migration des cellules mésenchymateuses**

Matrice extracellulaires : - fibronectine , laminine (voir cours M. Thiry)

- collagènes, elastine, ... (fibres)

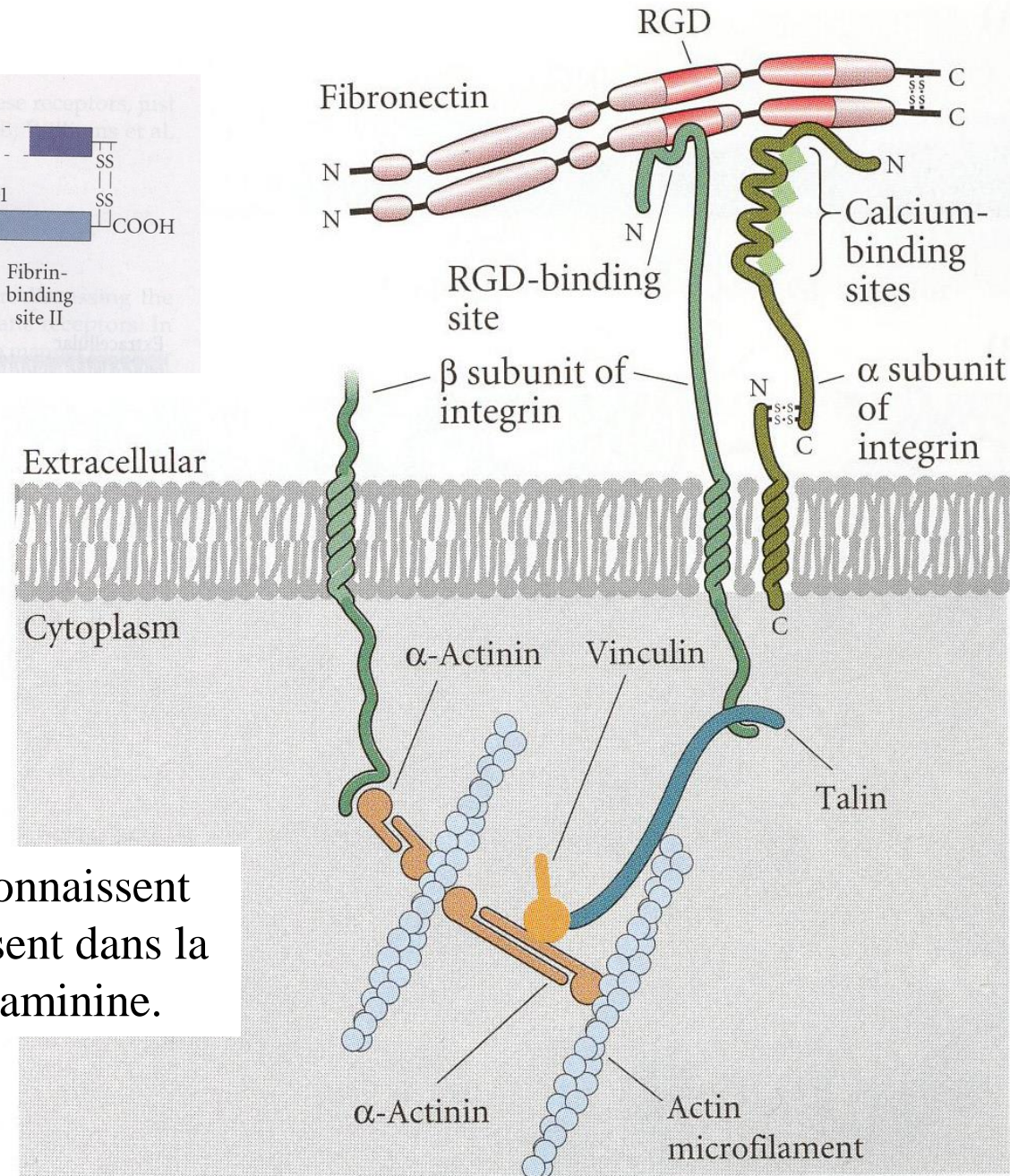
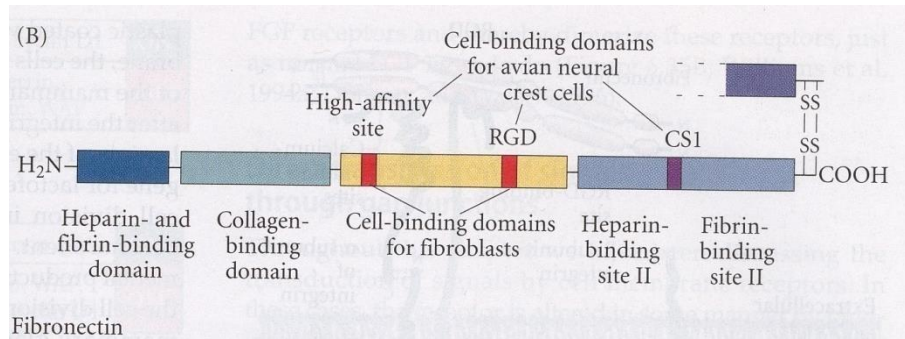
- Glycosaminoglycans (héparan sulfate), ...



Matrice extracellulaire
« lâche »

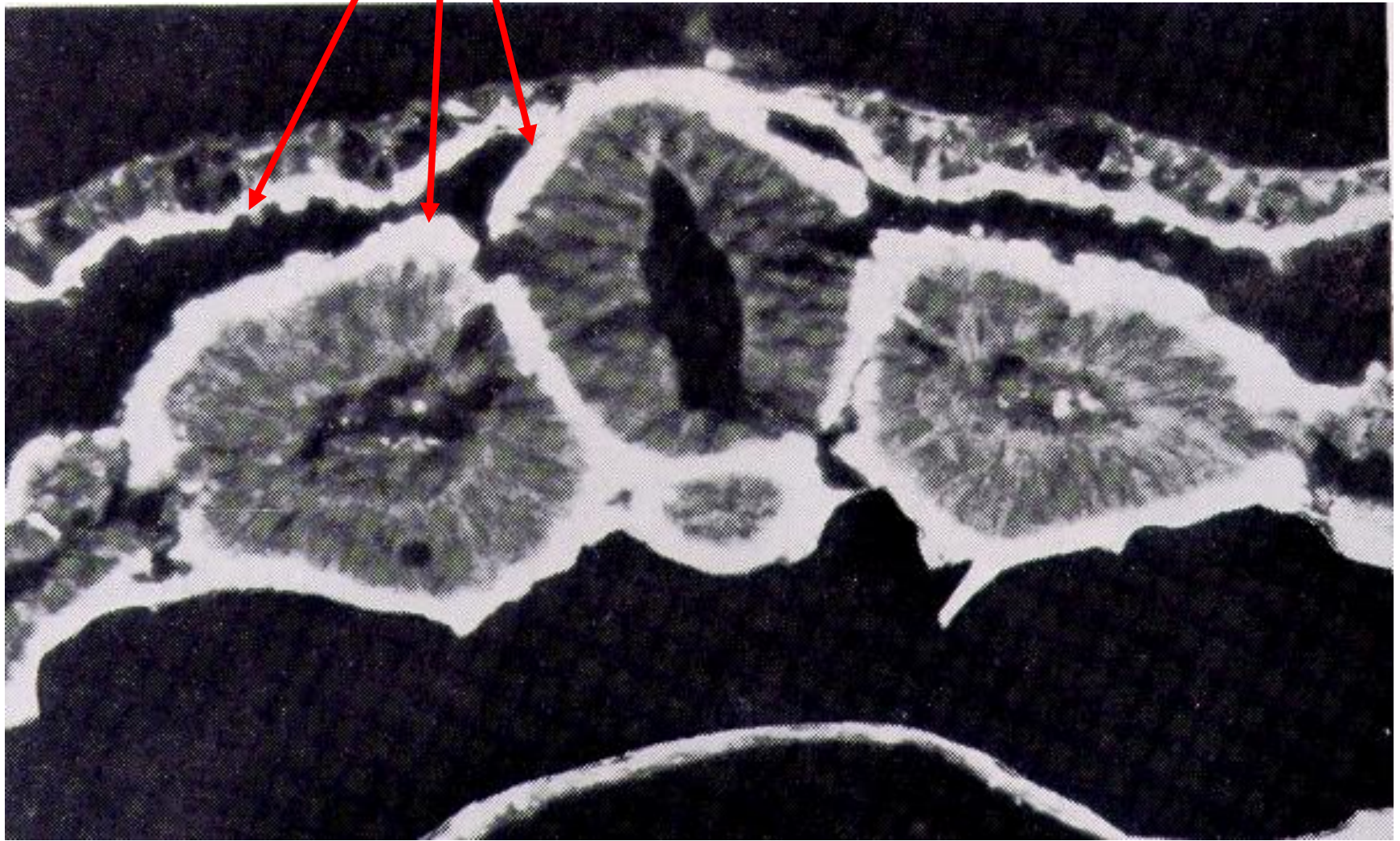
Matrice extracellulaire
« dense »

Molécules d'adhésion : **Intégrines** : « jonction » entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire



Les intégrines reconnaissent le motif RGD présent dans la fibronectine et la laminine.

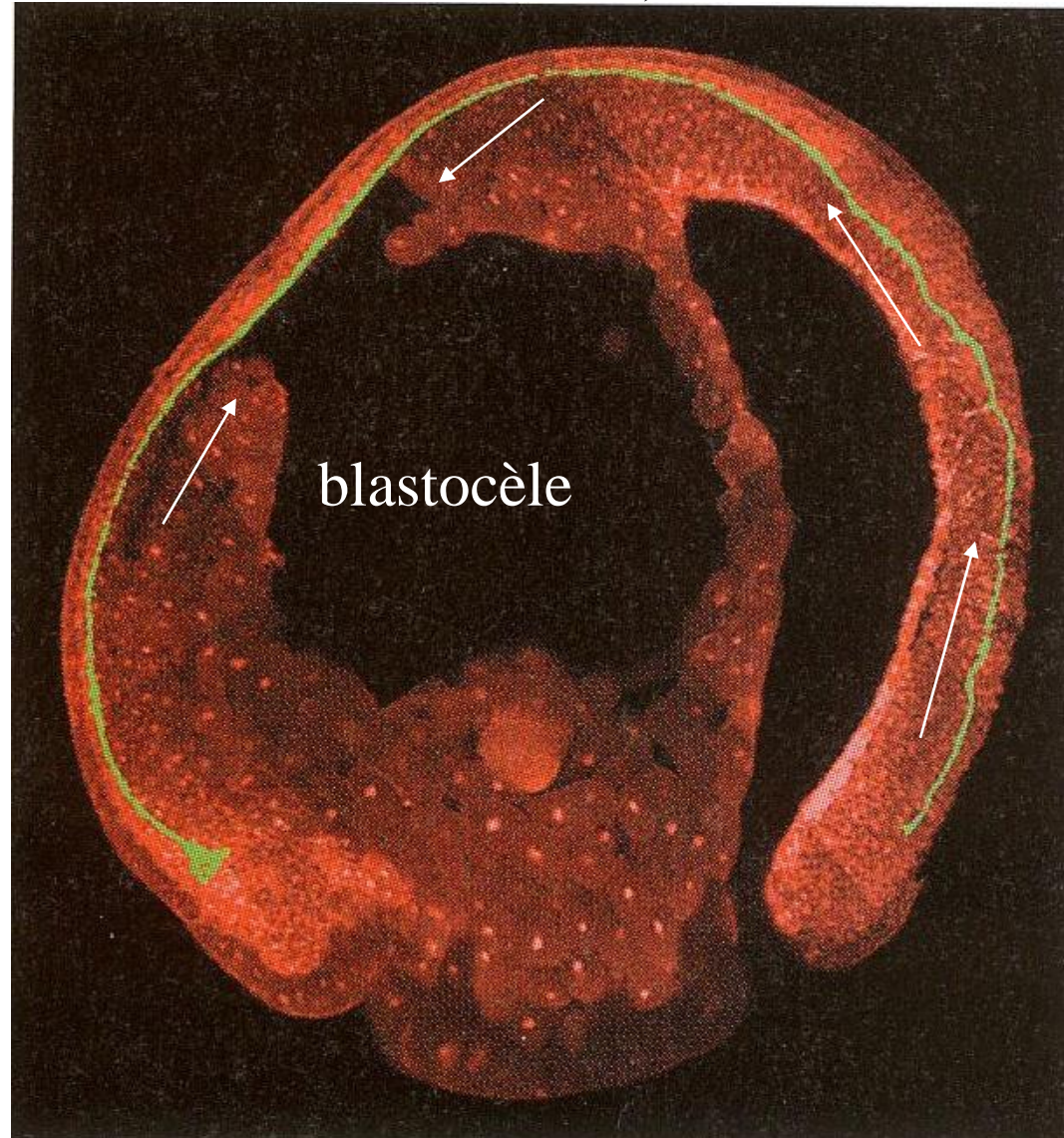
Localisation de la fibronectine dans l'embryon de poulet



→ **maintien de la structure** des épithélia et des cellules

Localisation de la fibronectine dans une gastrula de xénope

la matrice de fibronectine (**vert**) permet la **migration des cellules** du mésoderme à l'intérieur de l'embryon (**lame basale** située sous l'ectoderme)



Injection

-d'Anticorps fibronectine

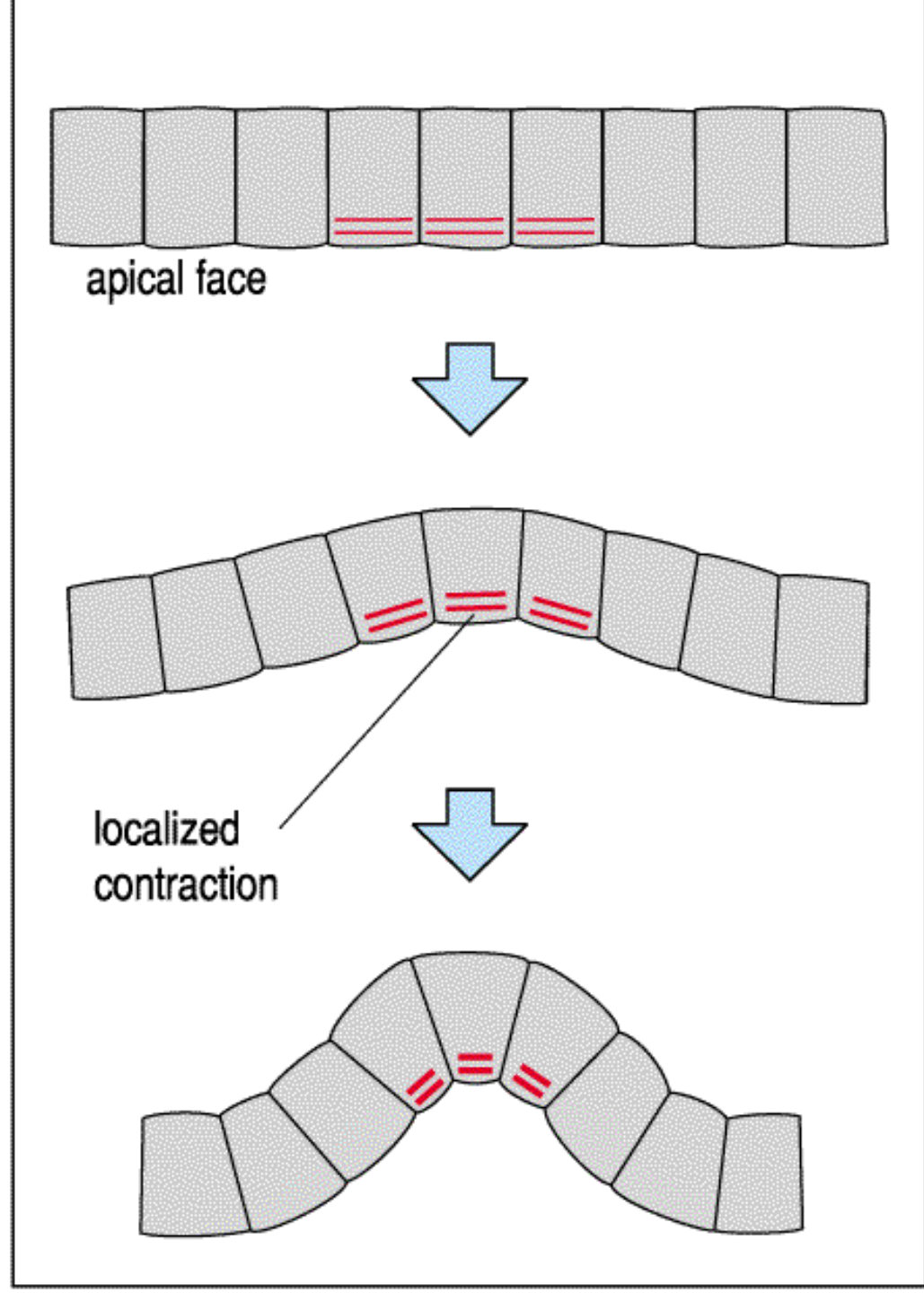
-Tripeptide RGD

→ Blocage de la migration

3) Rôle de la forme cellulaire dans la morphogénèse

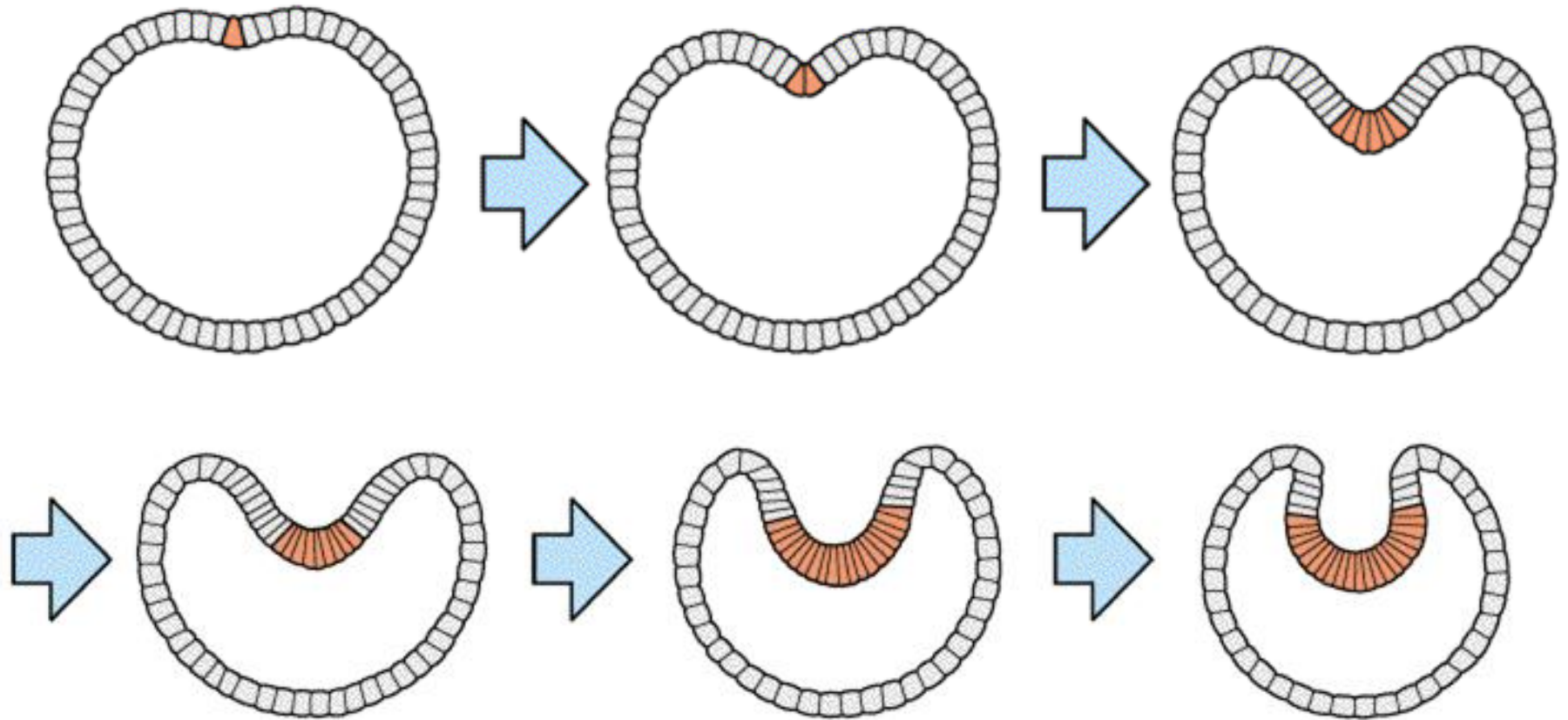
→ importance du cytosquelette.

(exemple : mvt d'invagination)



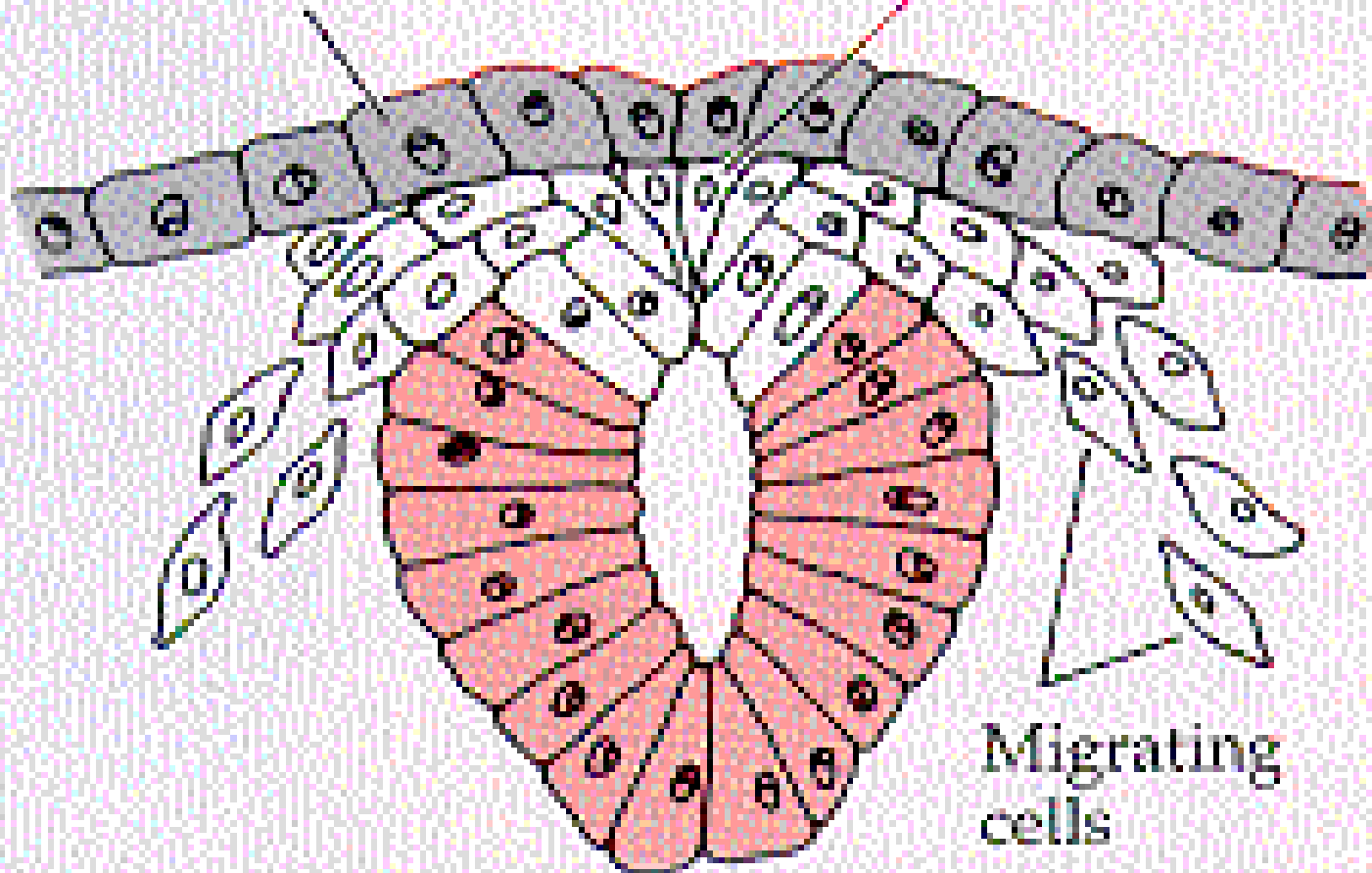
Mouvement d'invagination

(exemple : internalisation du tube neural)



Ectoderm

Neural crest



Migrating cells

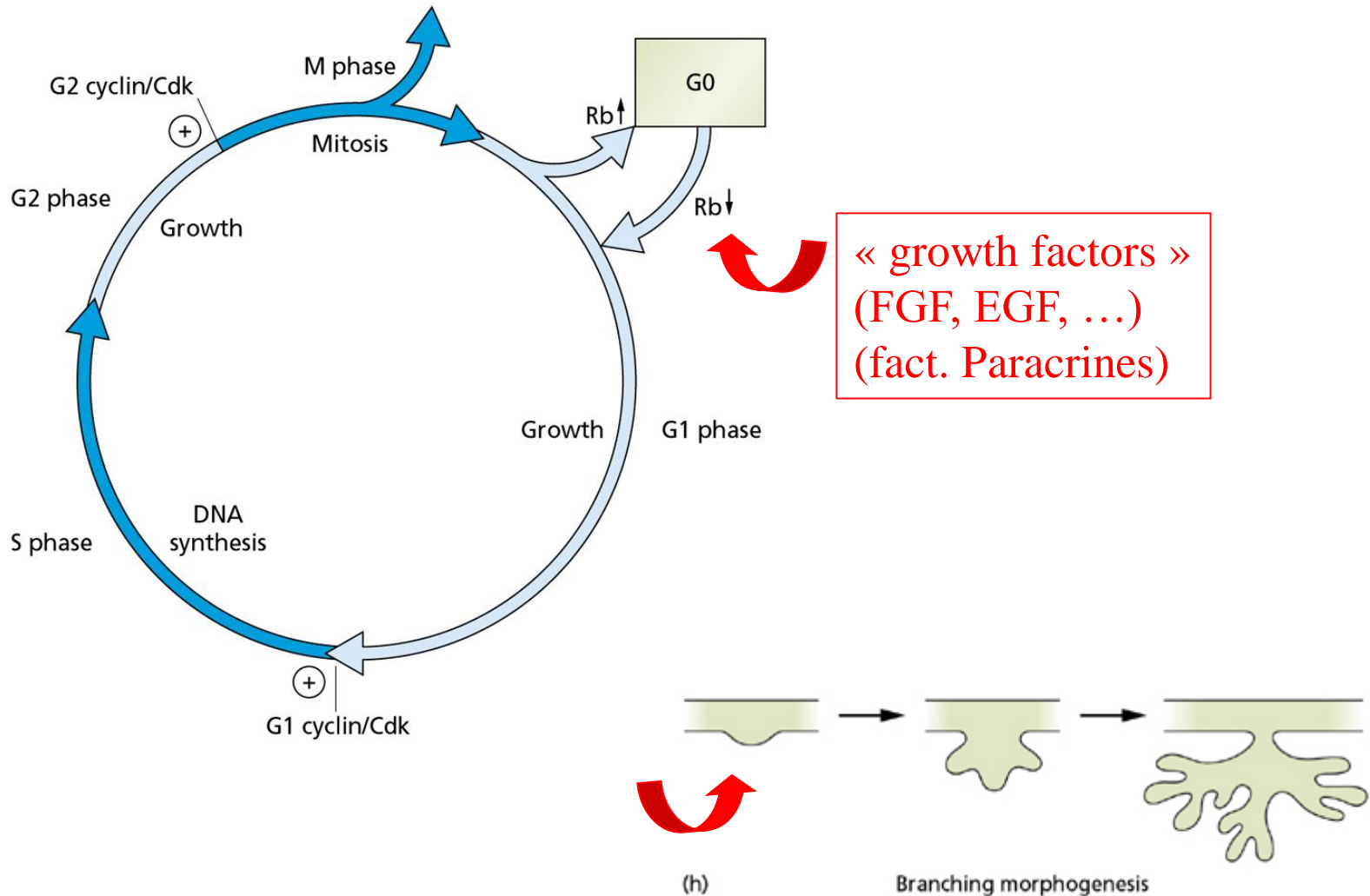
Neural tube

- E-Cadherin
- N-Cadherin

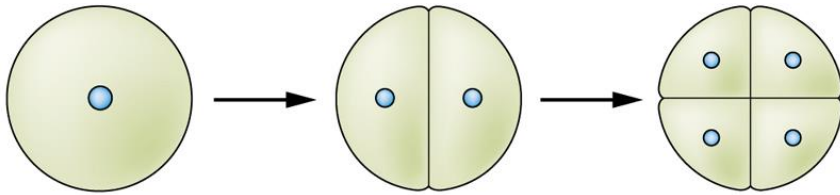
(C)

4) Le processus de croissance

1) Par divisions cellulaires (facteurs de croissance → mitoses)

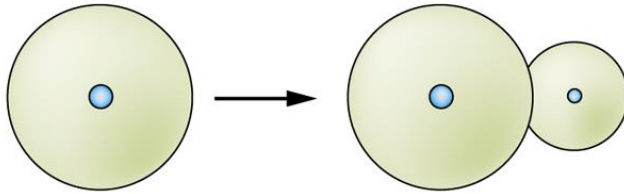


Les différents types de mitose



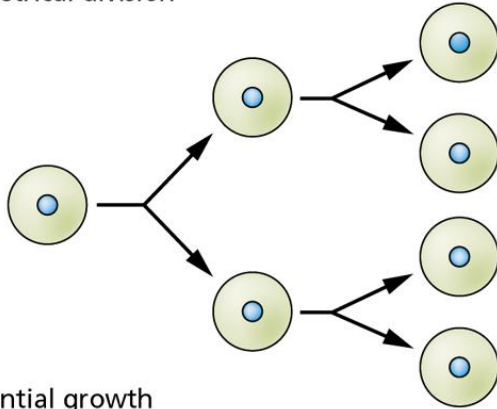
(a) Cleavage division

Sans croissance



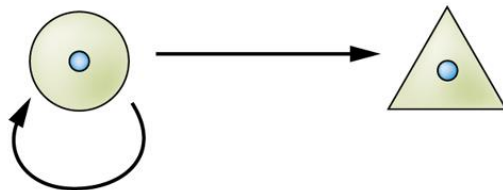
(b) Asymmetrical division

Asymétrique



(c) Exponential growth

Exponentielle



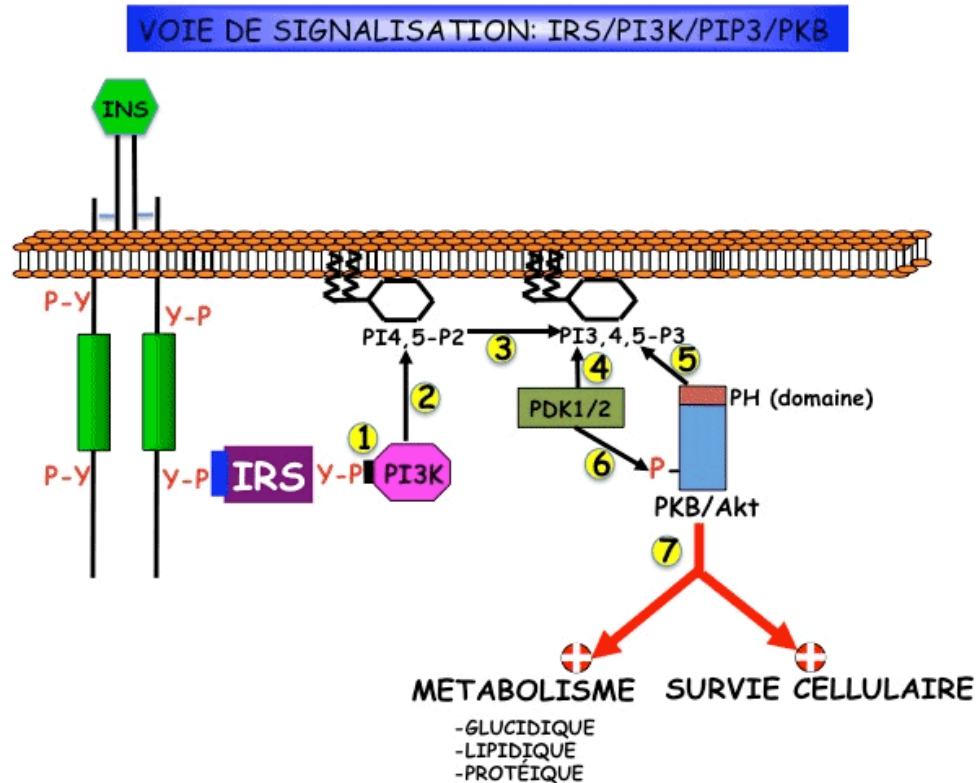
(d) Stem cell

A partir de cellules souches

croissance

2) Par expansion de la matrice extracellulaires (cartilage et os) (+ tardif)

3) Augmentation de la taille cellulaire (voie IGF-AKT/PKB)



Conclusion et résumé des 4 processus de base

- 1) La différenciation cellulaire
-les acteurs : les facteurs transcriptionnels
- 2) L'induction ou communication cellulaire
-les acteurs : signaux extracellulaires et voies de transduction
signalisation paracrine et juxtacrine
(TGFbeta, Wnt, Hedgehog, FGF/EGF, Delta-Notch, ...)
- 3) La morphogenèse
-les acteurs : - les molécules d'adhésion cellule-cellule
cellule-matrice (intégrines)
- le cytosquelette, ...
- 4) La croissance (division cellulaire = mitoses) .
→ facteurs de croissance (FGF, EGF, IGF,...)
→ contrôle du cycle cellulaire (Rb, cyclines, ...)