

SV-H Mécanismes du développement :

exemple du développement du membre des tétrapodes

Comment se met en place le membre chiridien au cours du développement embryonnaire ?

I-Les étapes du développement embryonnaire chez les vertébrés

=> mise en place des tissus selon le plan d'organisation des vertébrés

II-Développement du bourgeon de membre

=> individualisation des différents segments du membre par induction

III Différenciation d'un type cellulaire:la cellule musculaire striée squelettique

=> détermination et différenciation d'une lignée cellulaire.

Révisions de BCPST1 :

- SVC La cellule dans son environnement : 1-la cellule au sein d'un organisme ; 2-organisation fonctionnelle de la cellule ; 3-membrane et échanges membranaires

-SVF3 contrôle de l'expression du génome

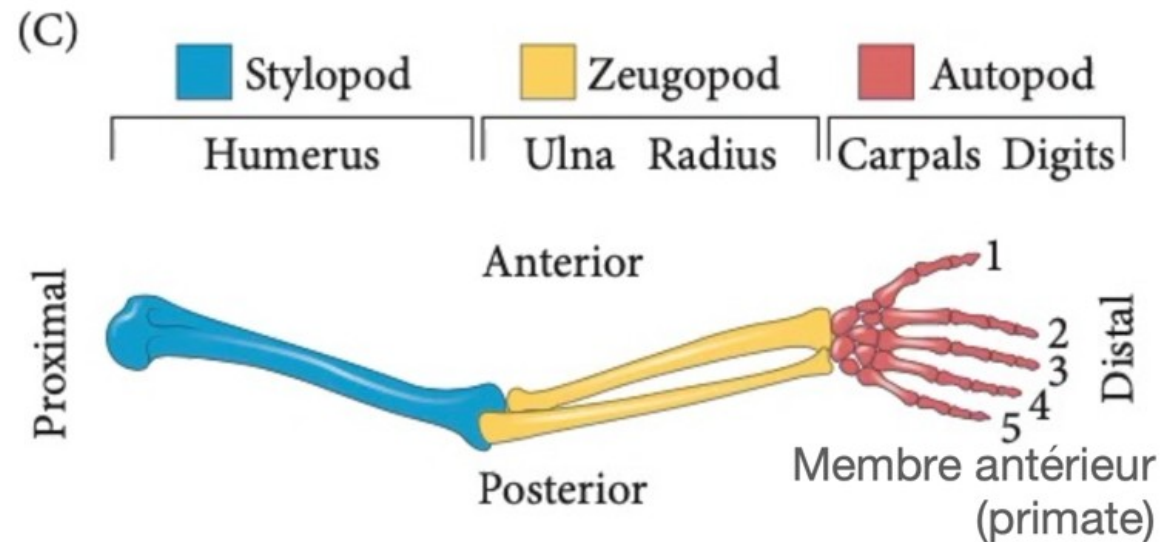
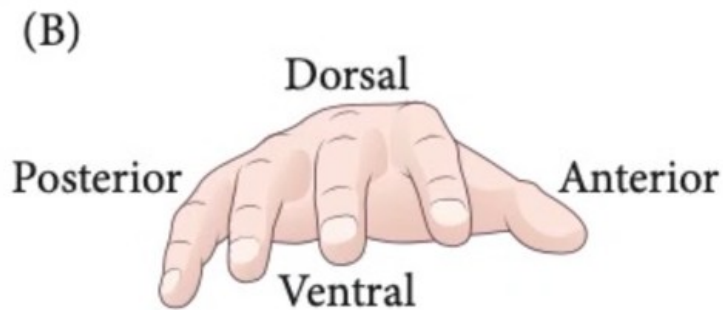
TP : souris et poisson => plan d'organisation des vertébrés

II-Développement du bourgeon de membre

Pré-requis : le membre chiridien des tétrapodes

Structure : stylopode, zeugopode, autopode

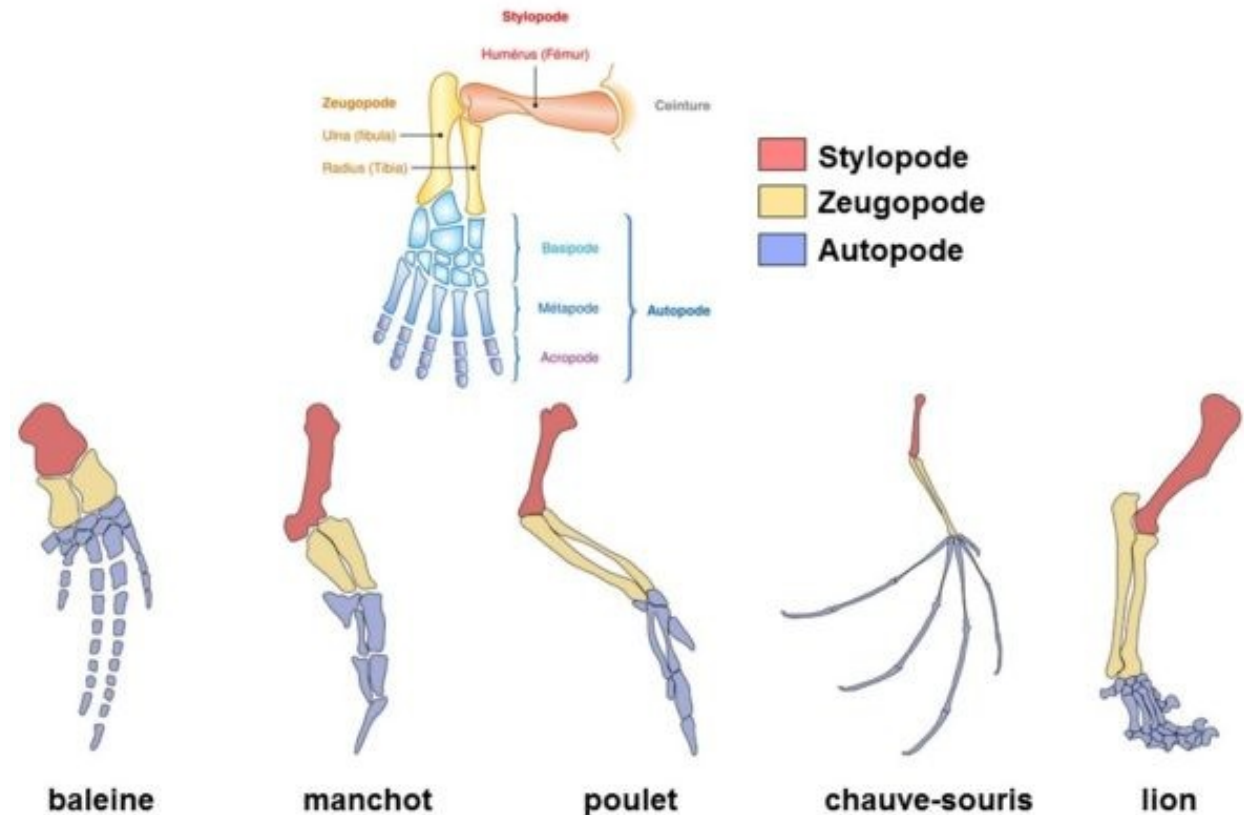
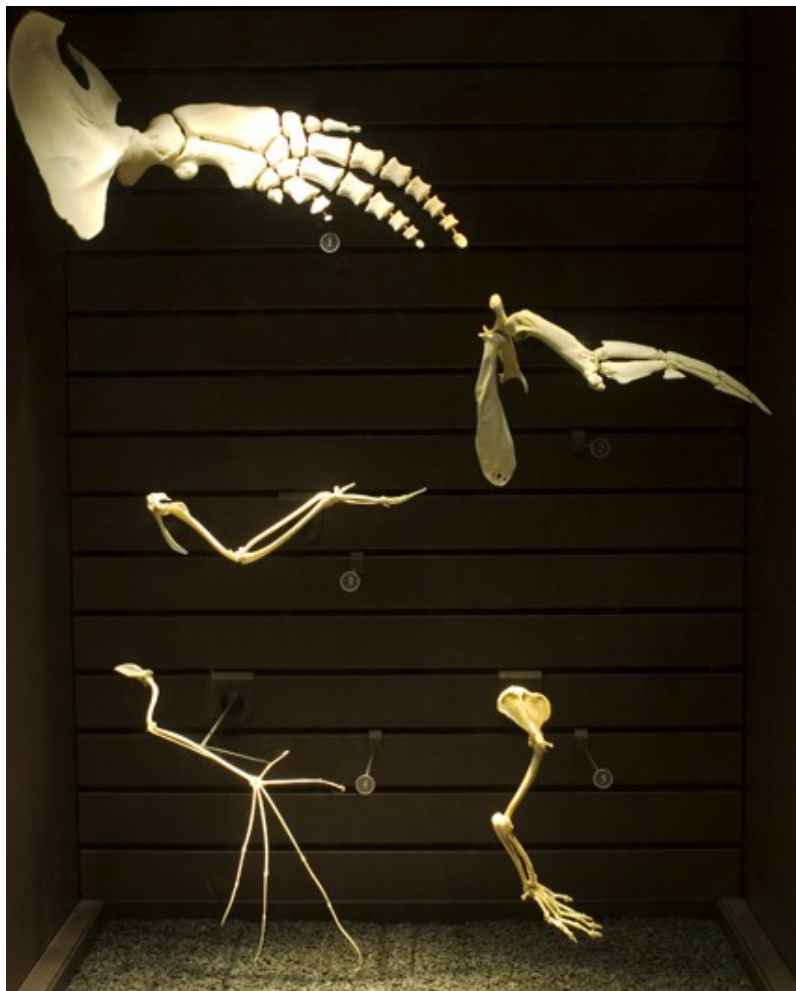
Orientation : axe dorso-ventral, antéro-postérieur, proximo-distal



II-Développement du bourgeon de membre

Pré-requis : le membre chiridien des tétrapodes

fonctions : diverses adaptations (course, vol, nage, préhension, fouissage,...)

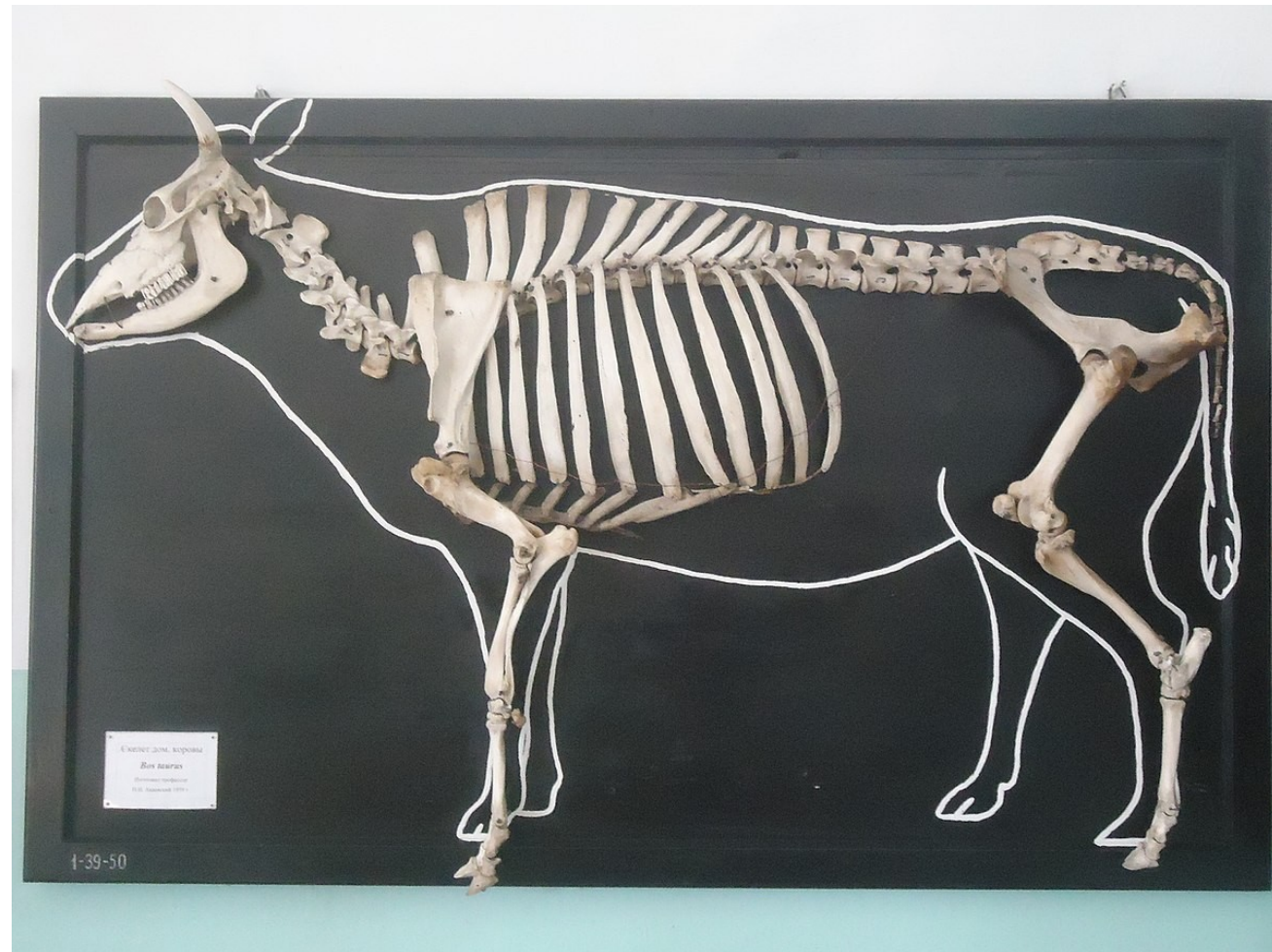


II-Développement du bourgeon de membre

Pré-requis : le membre chiridien des tétrapodes

Position : V.cervicale-thoraciques et Vlombaires-sacrées

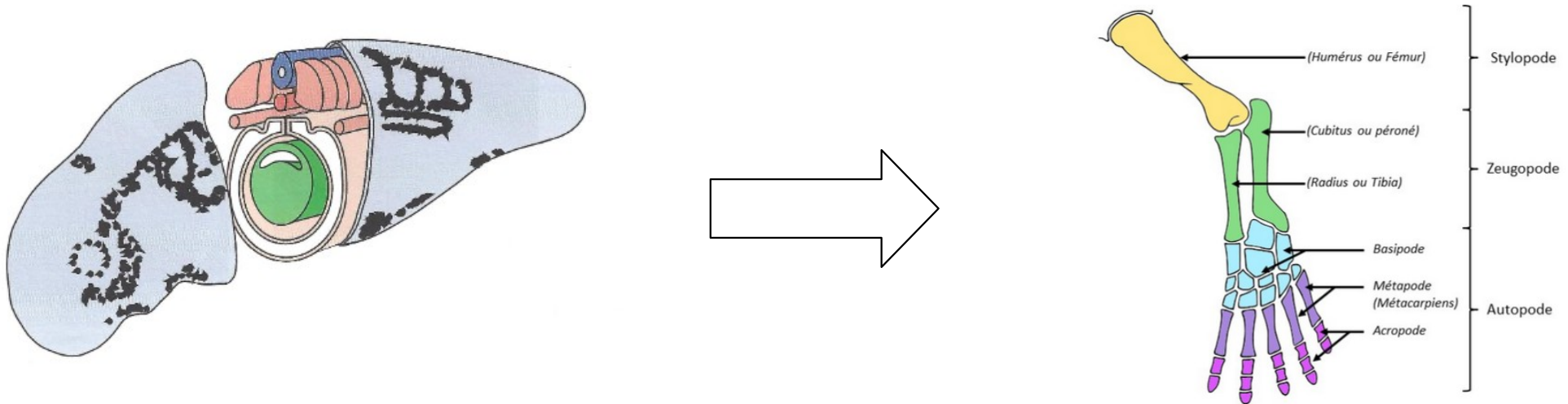
Identité : membre sup ou inf



II-Développement du bourgeon de membre

Comment les membres

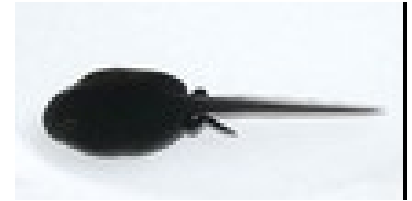
- se positionnent selon l'axe antéropostérieur ?
- s'organisent en différents segments selon l'axe proximo-distal ?



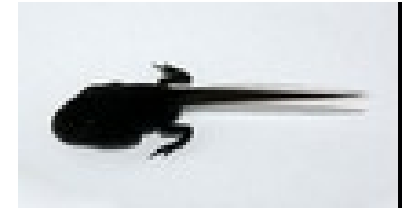
II-Développement du bourgeon de membre

Modèles d'étude :

- 1918 : **amphibiens** (dev post embryonnaire des membres)
- aujourd'hui : **poulet et souris**



éclosion



+ 8 semaines



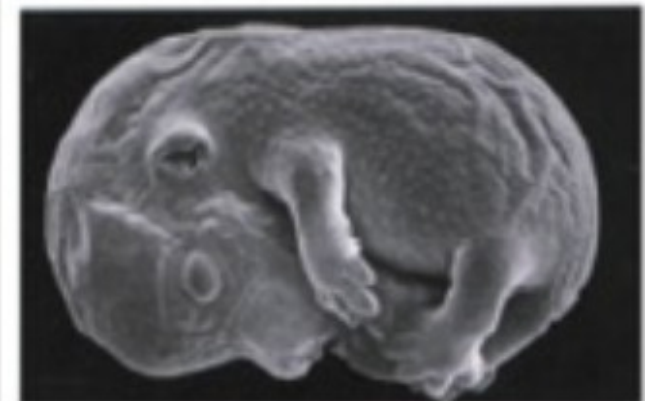
+ 12 semaines



3 jours



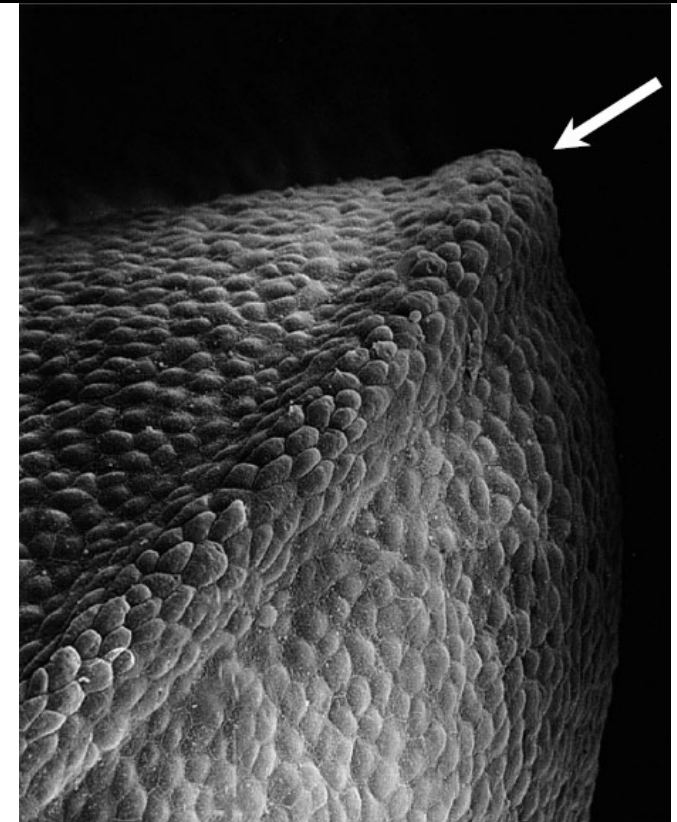
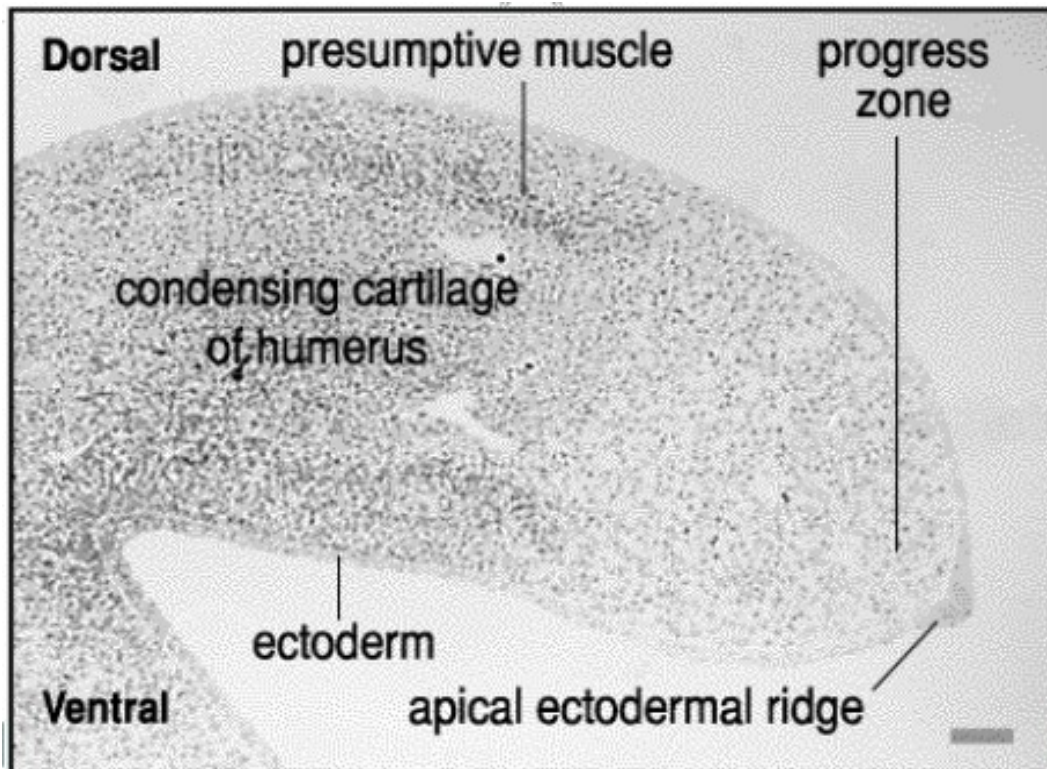
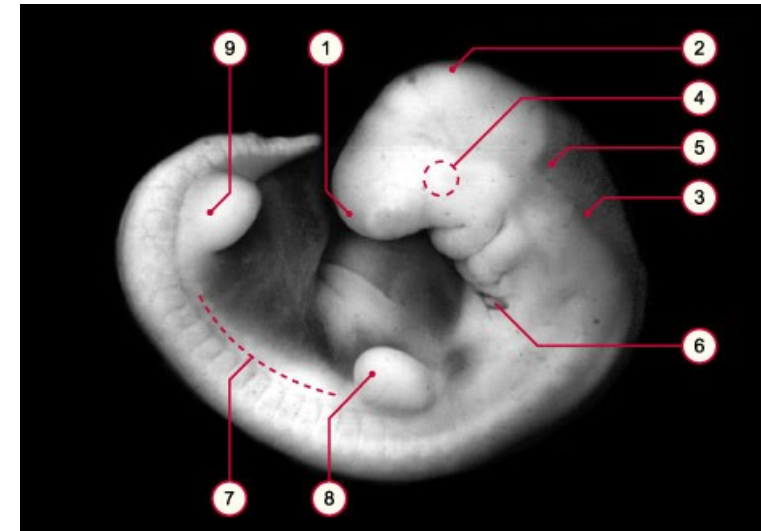
3 semaines



18-21 jours

A- Séquence de la mise en place du membre chiridien

bourgeon du membre
puis crête apicale ectodermique



A- Séquence de la mise en place du membre chiridien

bourgeon du membre
puis crête apicale ectodermique



embryons humains



29 jours



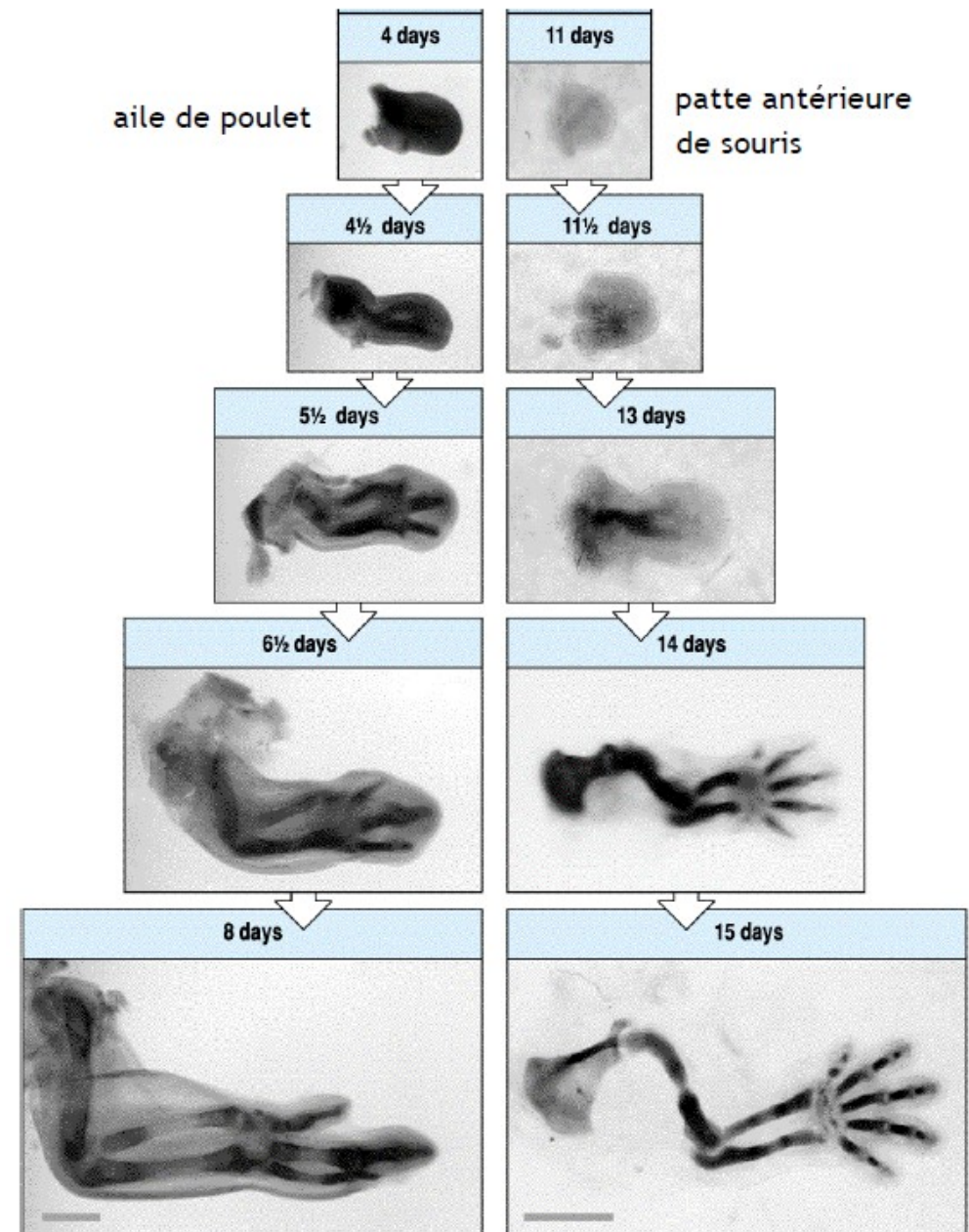
32 jours

A- Séquence de la mise en place du membre chiridien

bourgeon du membre
puis crête apicale ectodermique

puis mise en place proximo-distal
des segments

puis formation des doigts



1-Le développement de la somatopleure forme un massif de mésenchyme

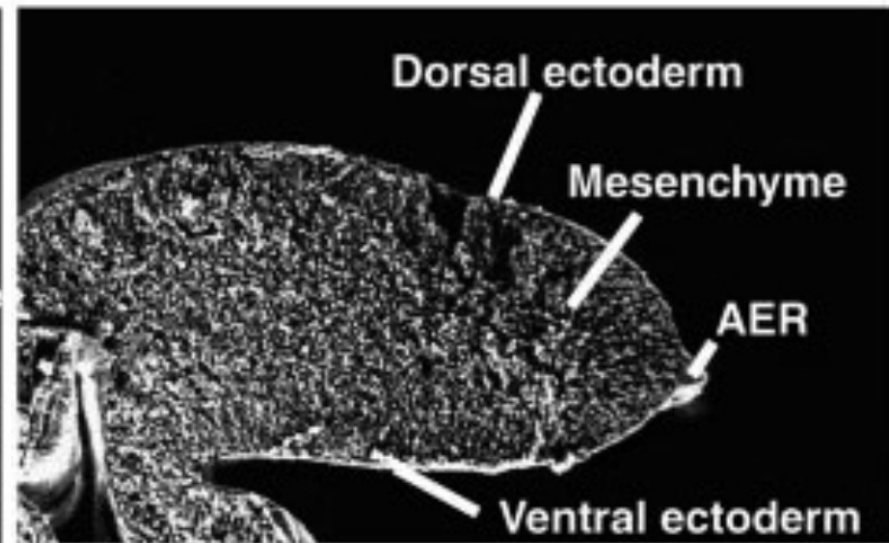
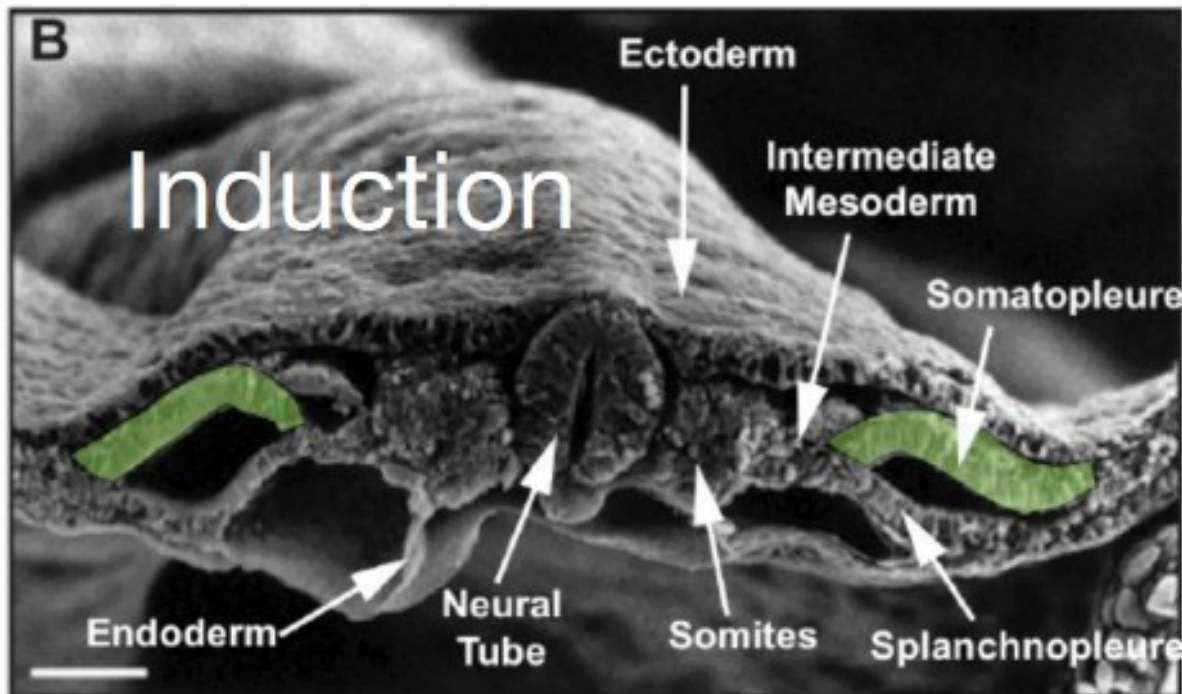
Somatopleure → mitoses → **Mésenchyme** (→ cartilage, os et tendons)

puis migrations cellulaires issues de

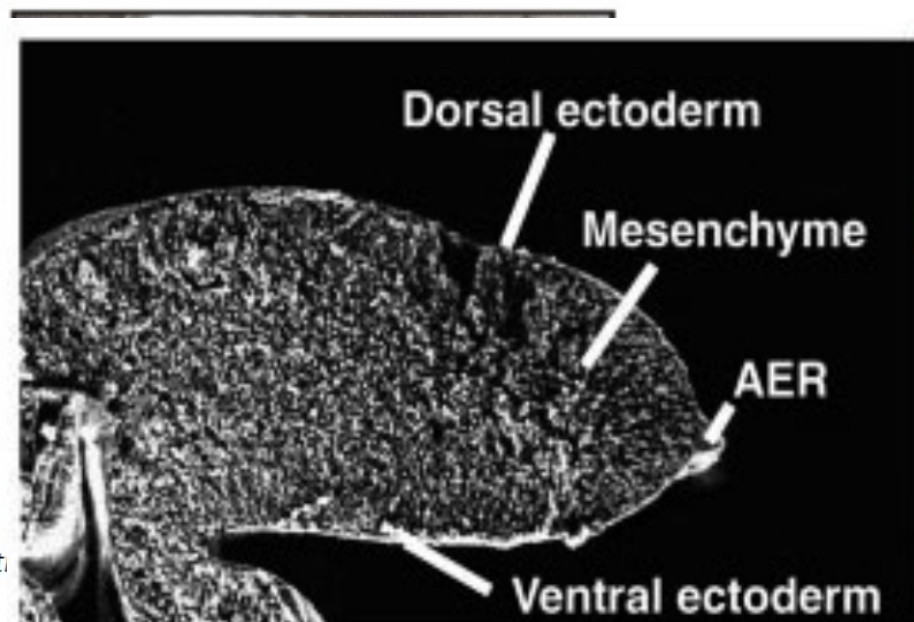
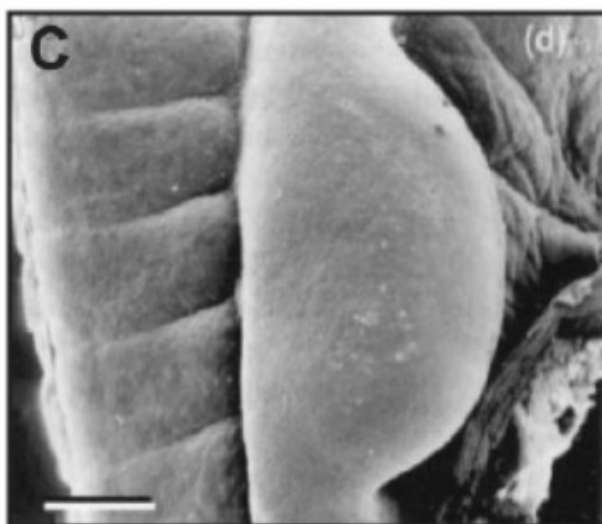
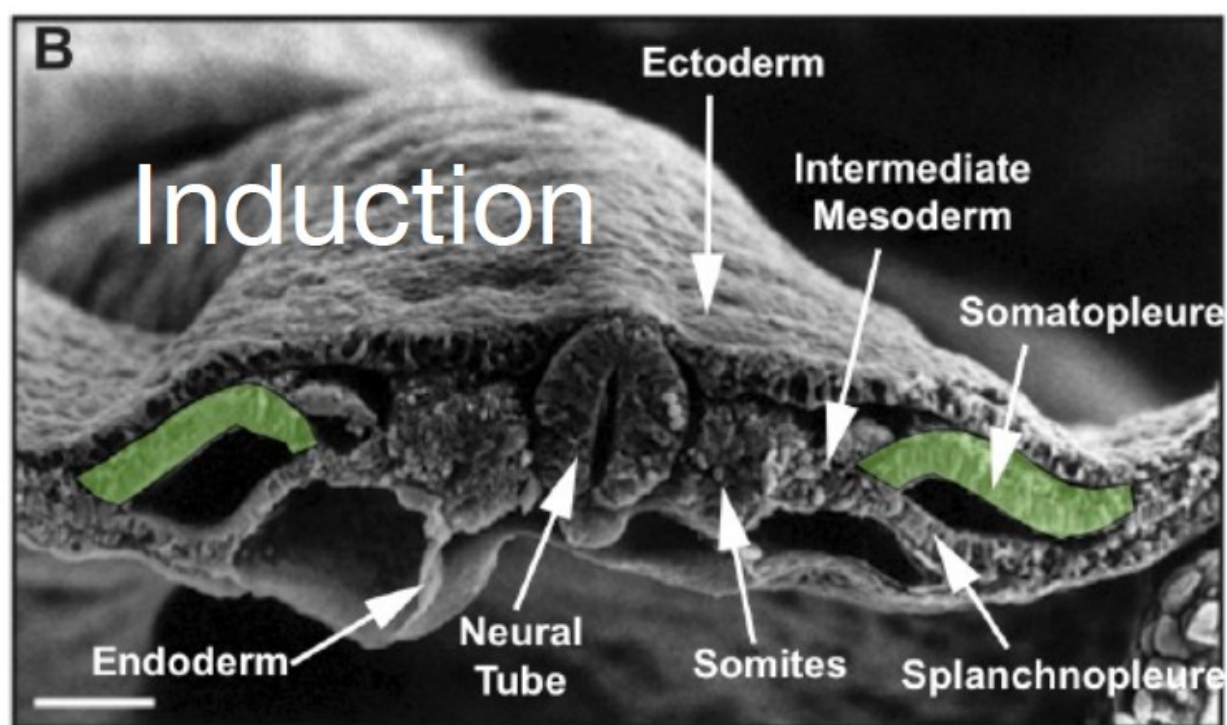
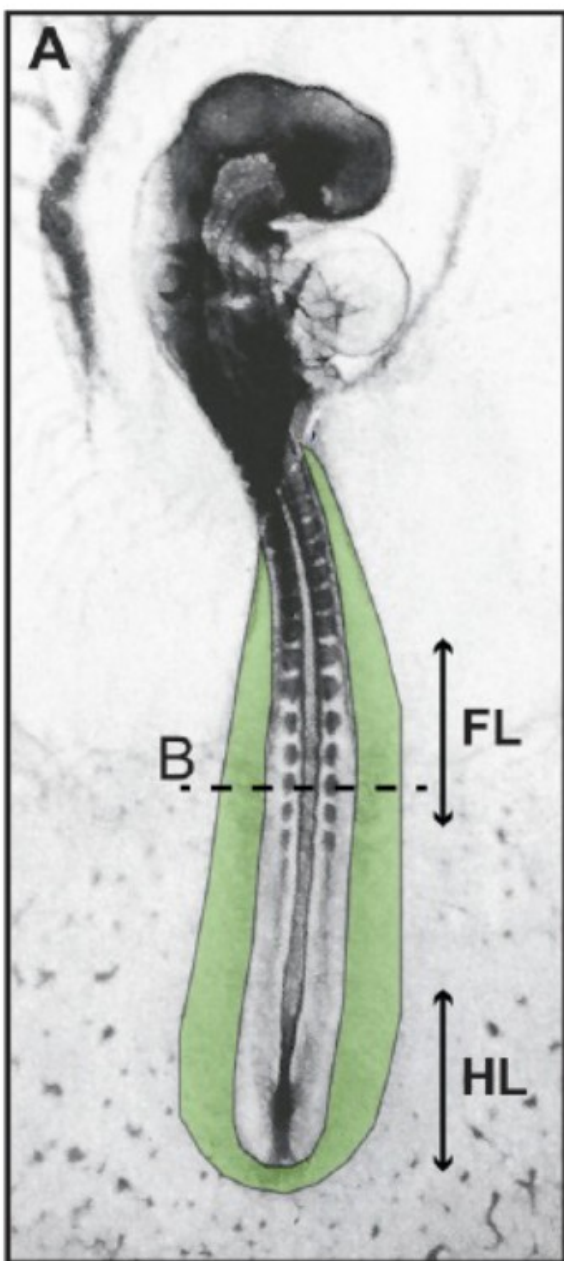
Somites (→ muscles)

Tube et crêtes neurales (→ nerfs, cellules pigmentaires)

Ectoderme → mitoses + intercalations (→ épiderme)



AER : crête ectodermique apicale



D'après "From lateral plate mesoderm formation to limb position Linking hox collinear act.
Thèse Chloé Moreau 2018

2-L'identité du bourgeon est associée à l'expression spécifique des gènes Tbx dans le mésenchyme

Membre sup : Tbx5

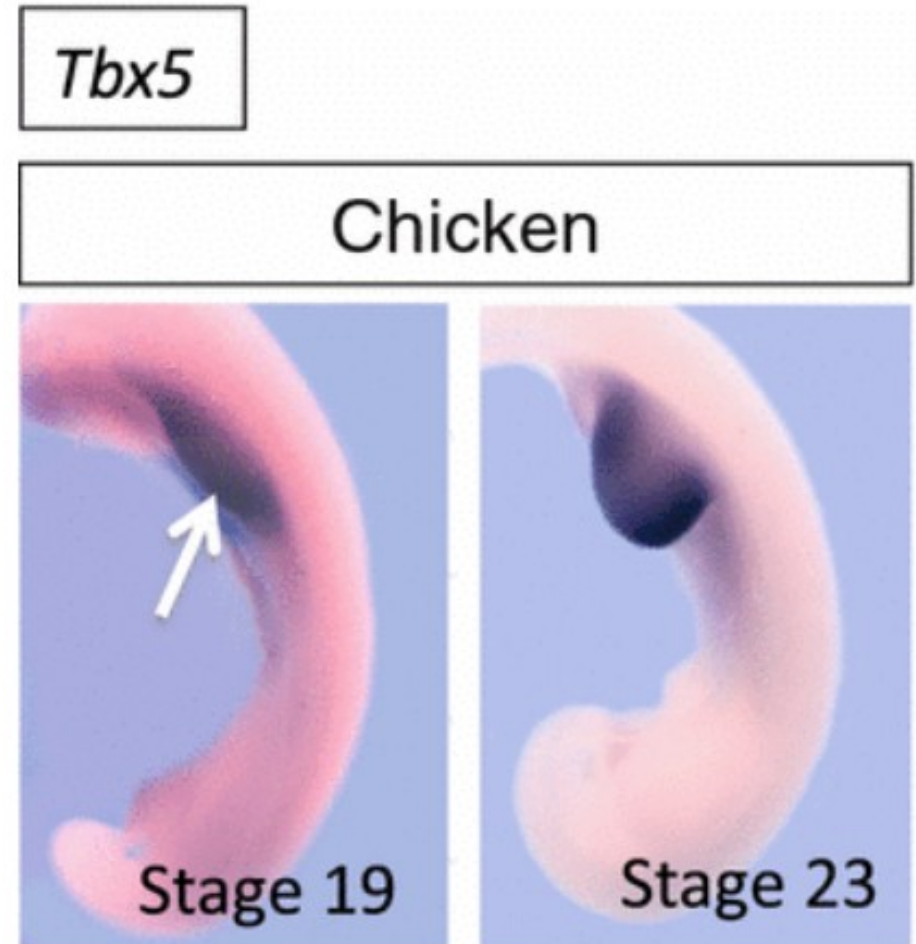
Membre inférieur : Tbx4

Rôle : Facteurs de transcription
→ activent l'expression Wnt, Fgf-10,...

Notation :

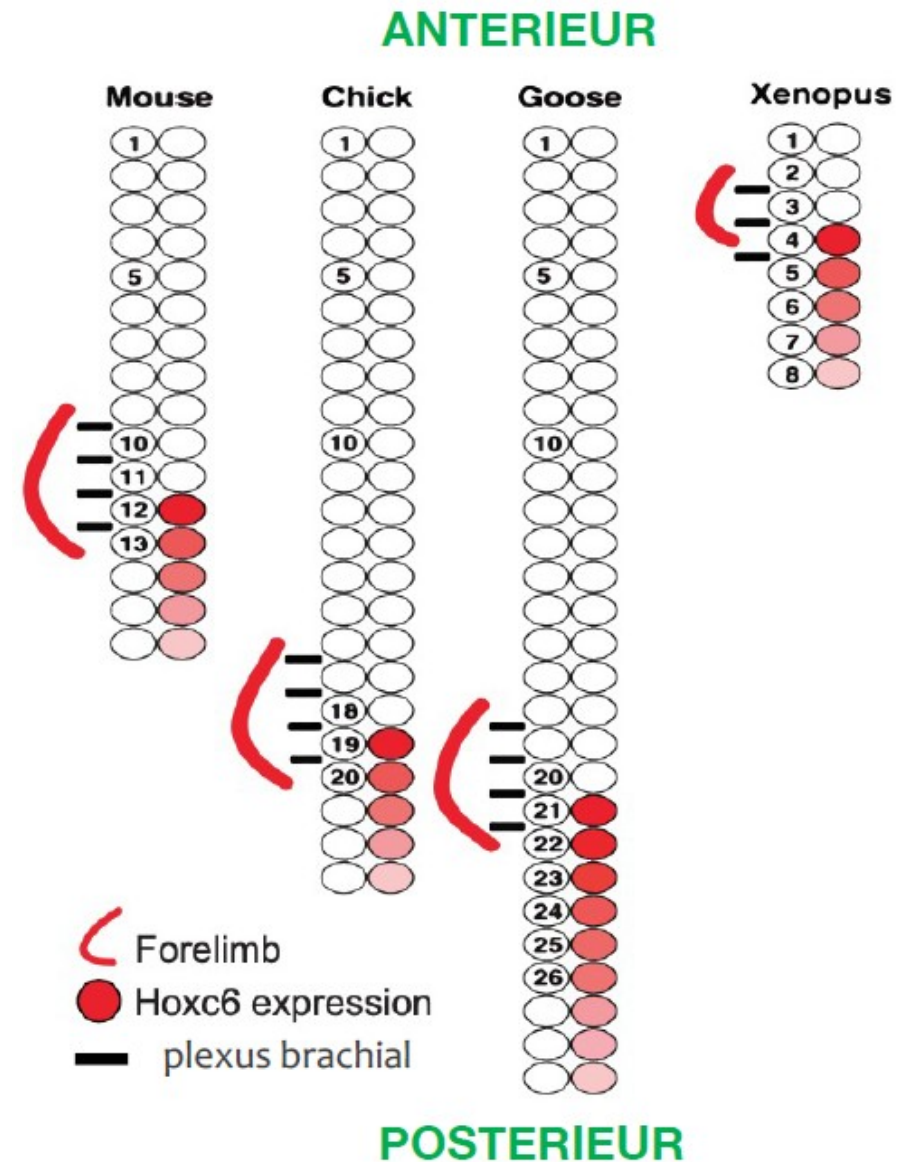
Le gène Tbx code la protéine TBX

Techniques :
du gène rapporteur
Hybridation in situ
Immunocytochimie
...



3-les gènes homéotiques contrôlent l'expression génétique selon un axe antéro-postérieur

Corrélation entre
l'expression de **Hox c6**
et
la formation du membre antérieur

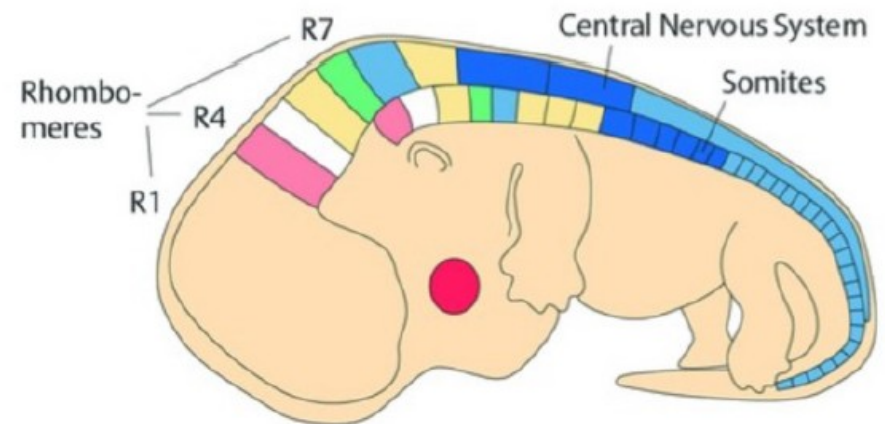
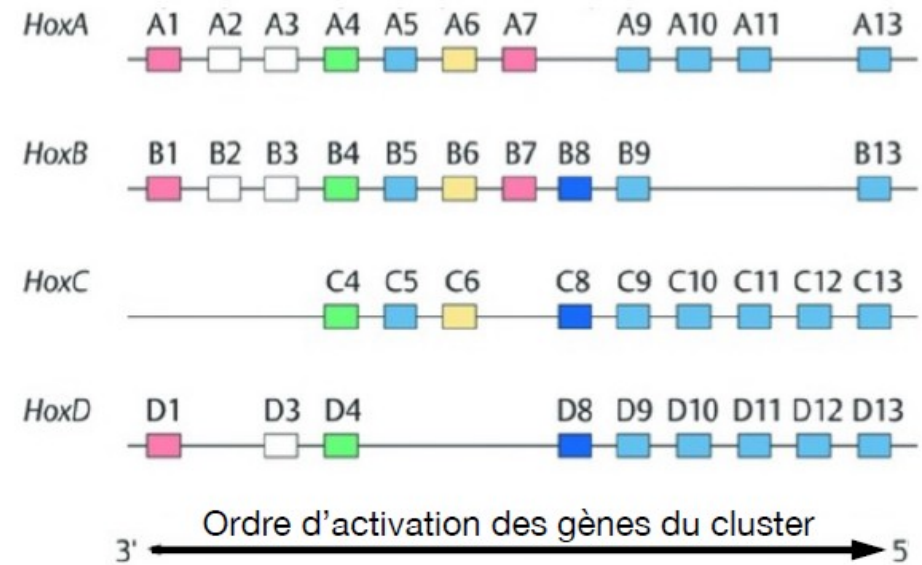


i-Caractéristiques des gènes Hox

- Famille multigénique

(→ Duplication d'un gène ancestral)

- Colinéarité spatiale
et temporelle de l'expression
des gènes Hox

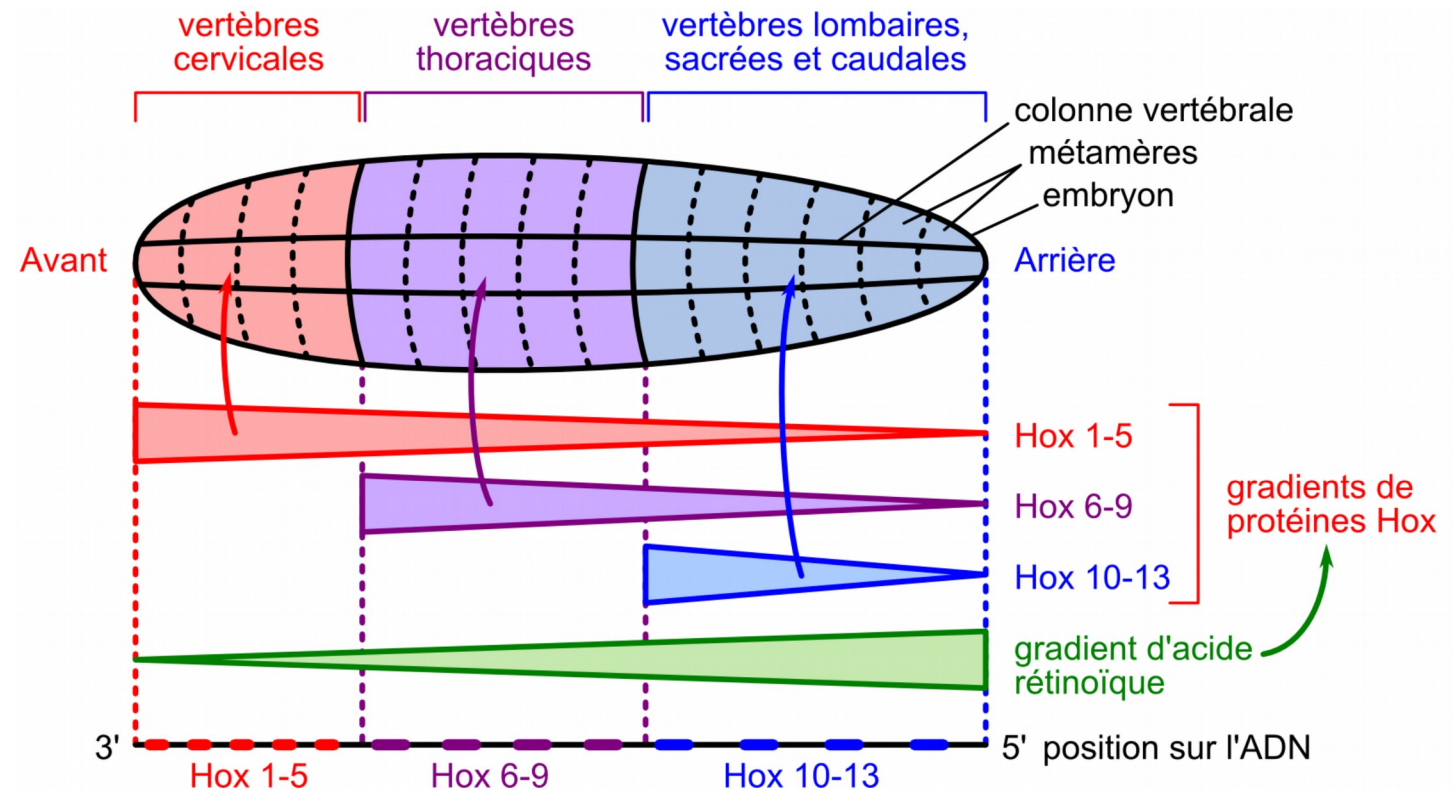


i-Caractéristiques des gènes Hox

- Famille multigénique

(→ Duplication d'un gène ancestral)

- Colinéarité spatiale et temporelle de l'expression des gènes Hox



i-Caractéristiques des gènes Hox

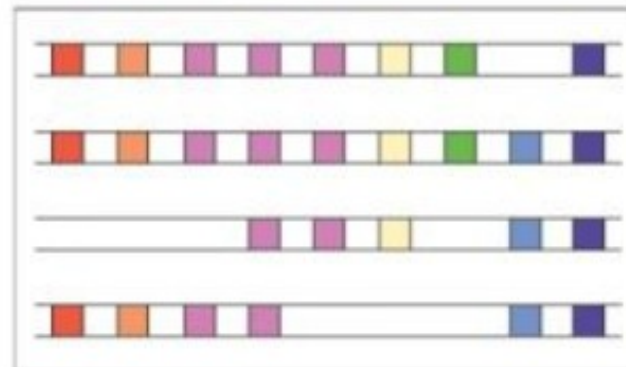
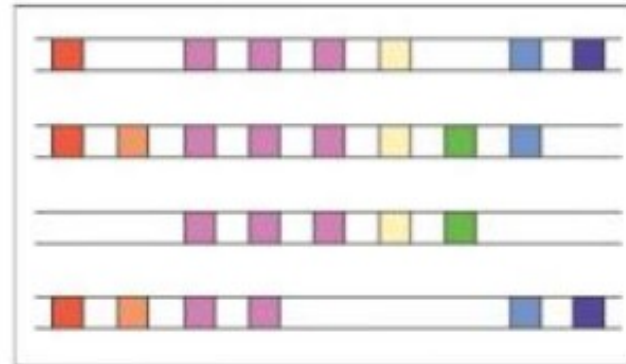
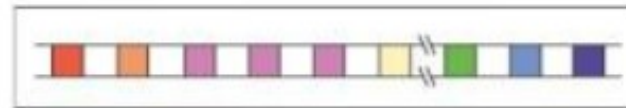
- Famille multigénique

(→ Duplication d'un gène ancestral)

- Colinéarité spatiale
et temporelle de l'expression
des gènes Hox

- conservation au cours de
l'évolution (drosophile,)

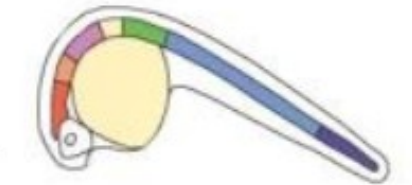
Disposition des gènes
sur les chromosomes



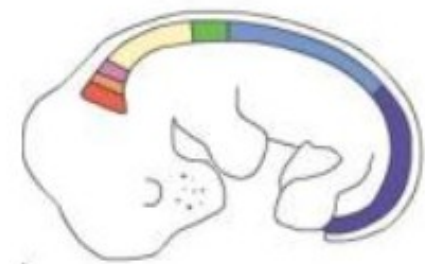
Régions où les gènes
s'expriment



drosophile



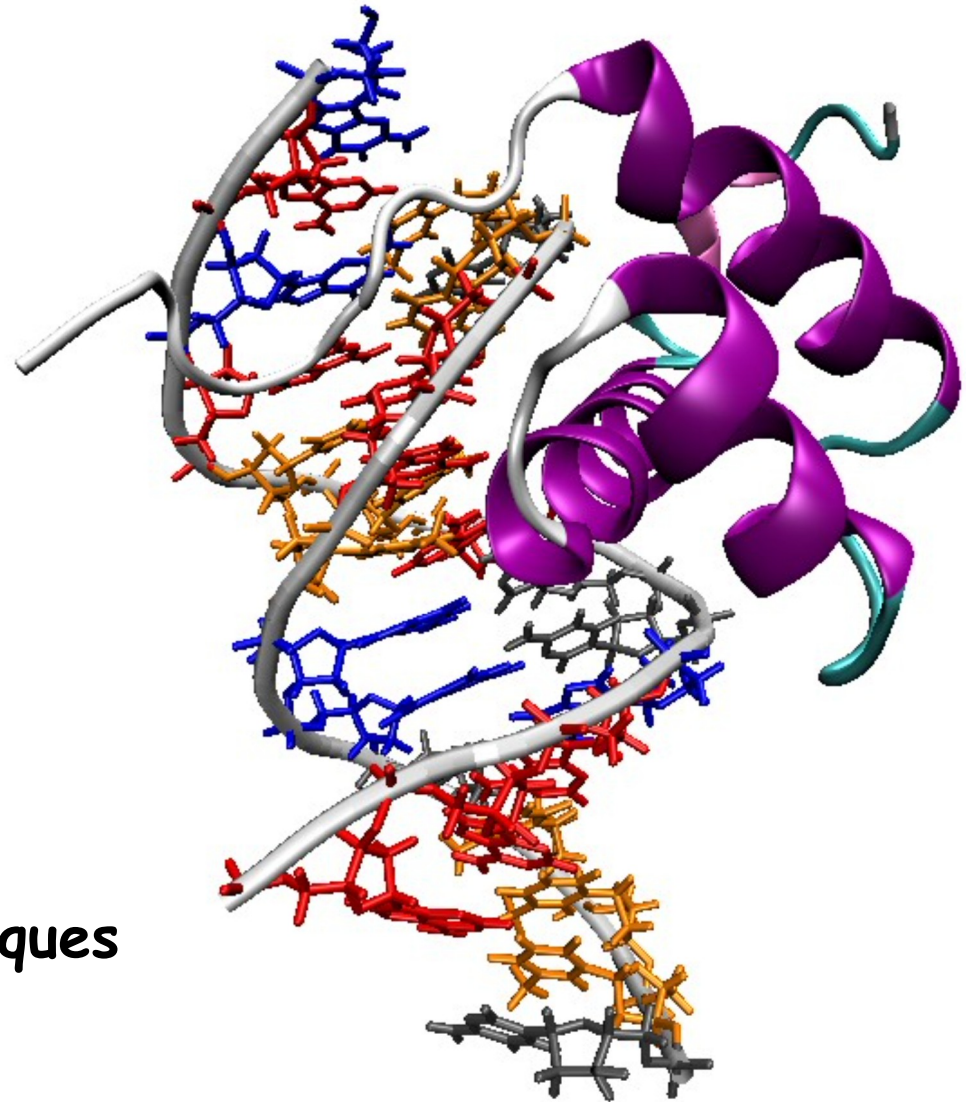
poisson zèbre (embryon)



souris (embryon)

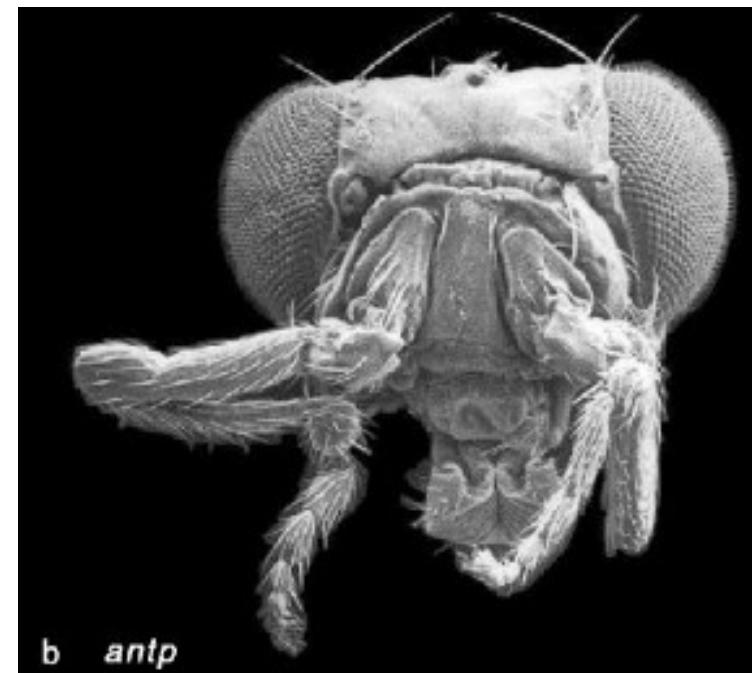
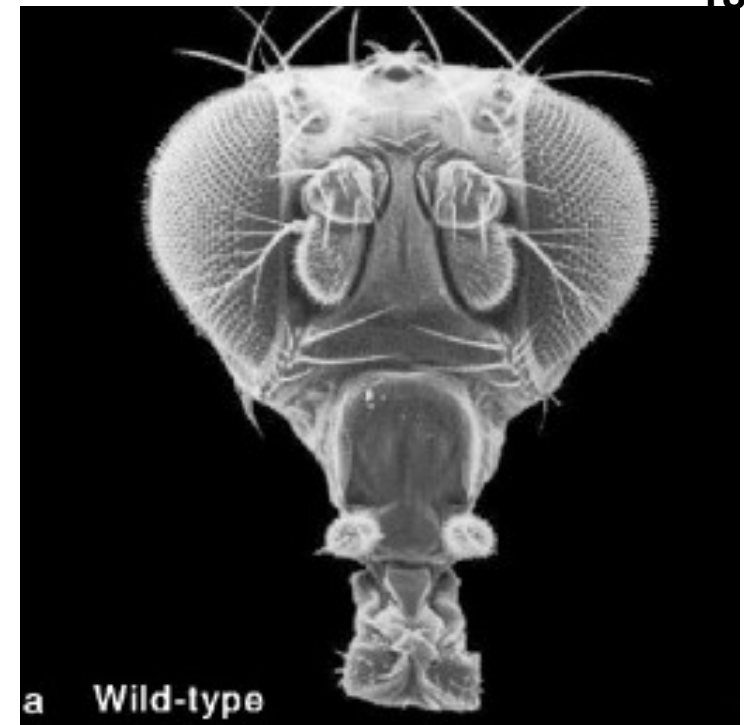
i-Caractéristiques des gènes Hox

- Famille multigénique
(→ Duplication d'un gène ancestral)
- Colinéarité spatiale et temporelle de l'expression des gènes Hox
- conservation au cours de l'évolution (drosophile,)
- **homéodomaine se fixe à l'ADN**
facteurs de transcription spécifiques



i-Caractéristiques des gènes Hox

- Famille multigénique
(→ Duplication d'un gène ancestral)
- Colinéarité spatiale
et temporelle de l'expression
des gènes Hox
- conservation au cours de
l'évolution (drosophile,)
- homéodomaine se fixe à l'ADN
facteurs de transcription spécifiques
- **déterminent la position des organes**



ii- Le patron d'expression des gènes *Hoxc* contrôle l'identité et la position des membres

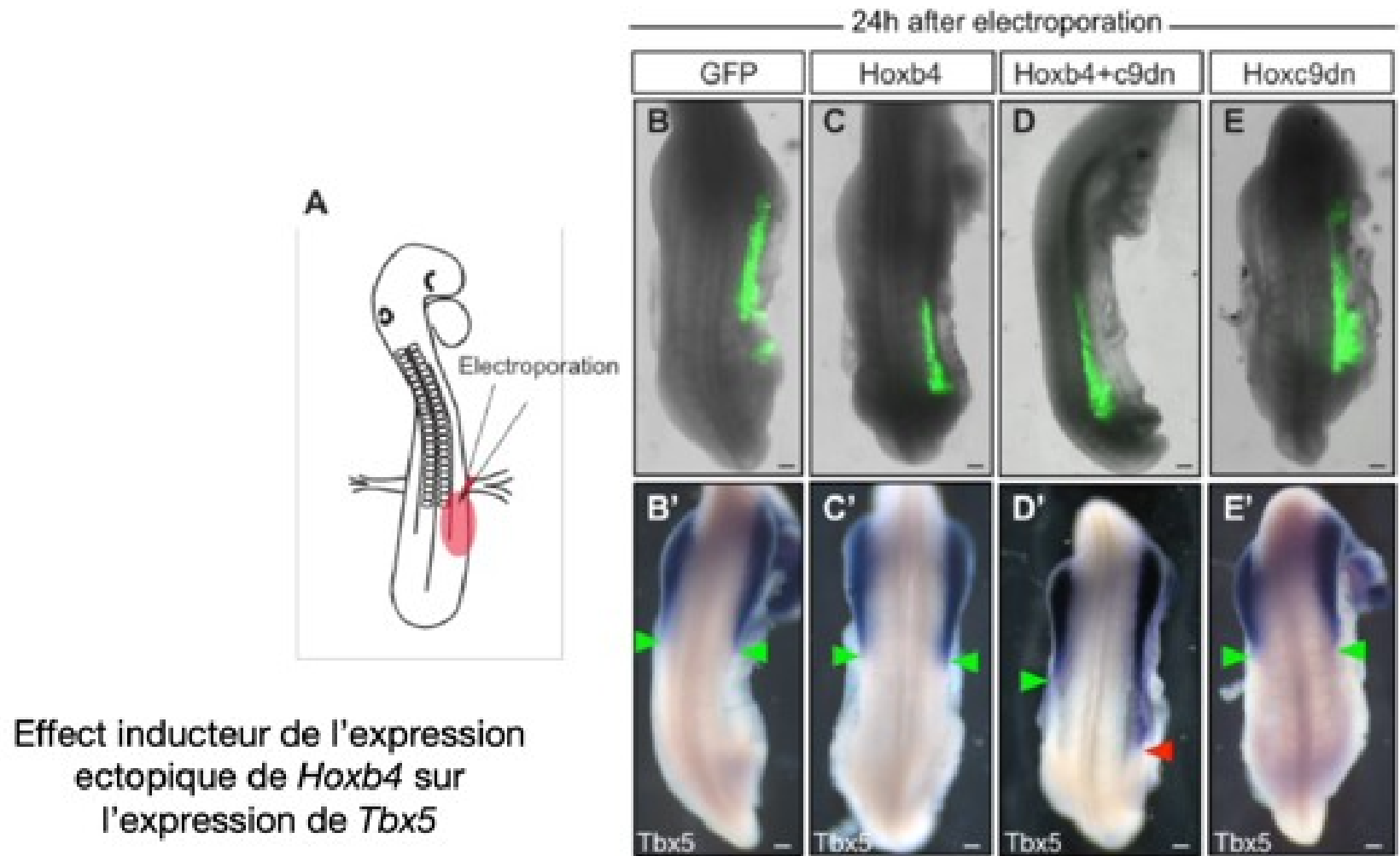


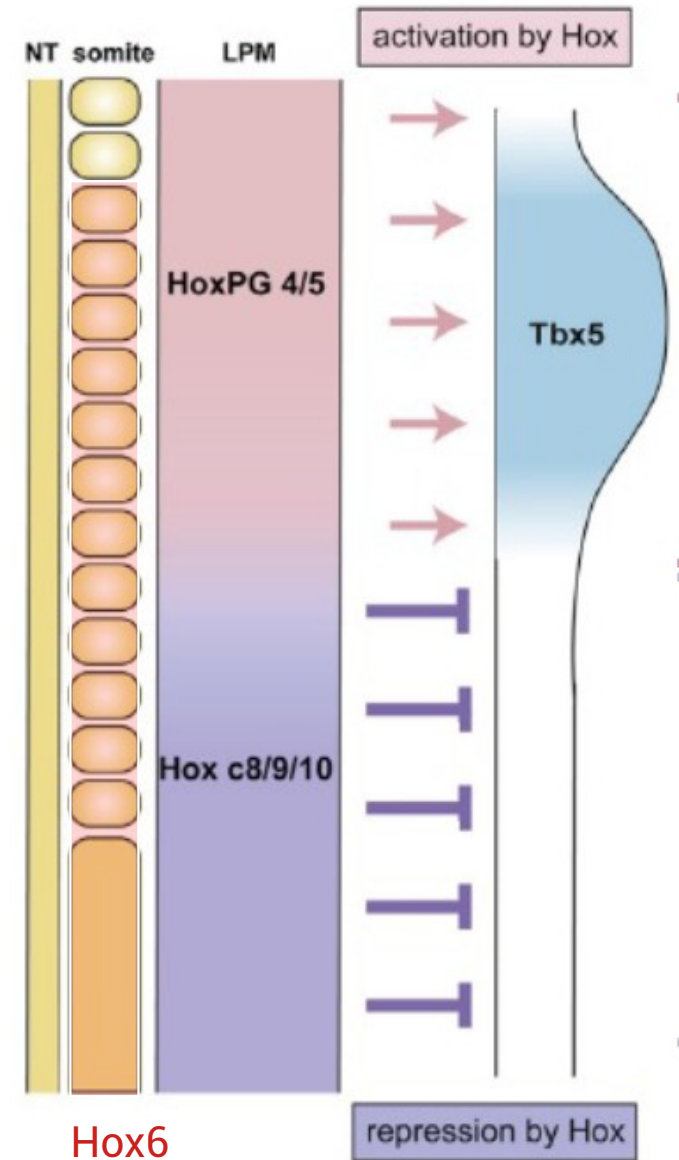
Figure 21: Activation of *Hoxb4* together with repression of *Hoxc9* activity extends *Tbx5* expression posteriorly. (A) Electroporation of the IL domain at stage HH13 with GFP (B-B').

ii- Le patron d'expression des gènes Hoxc contrôle l'identité et la position des membres

Ex :

Hoxc6 => Tbx5 => mbre sup

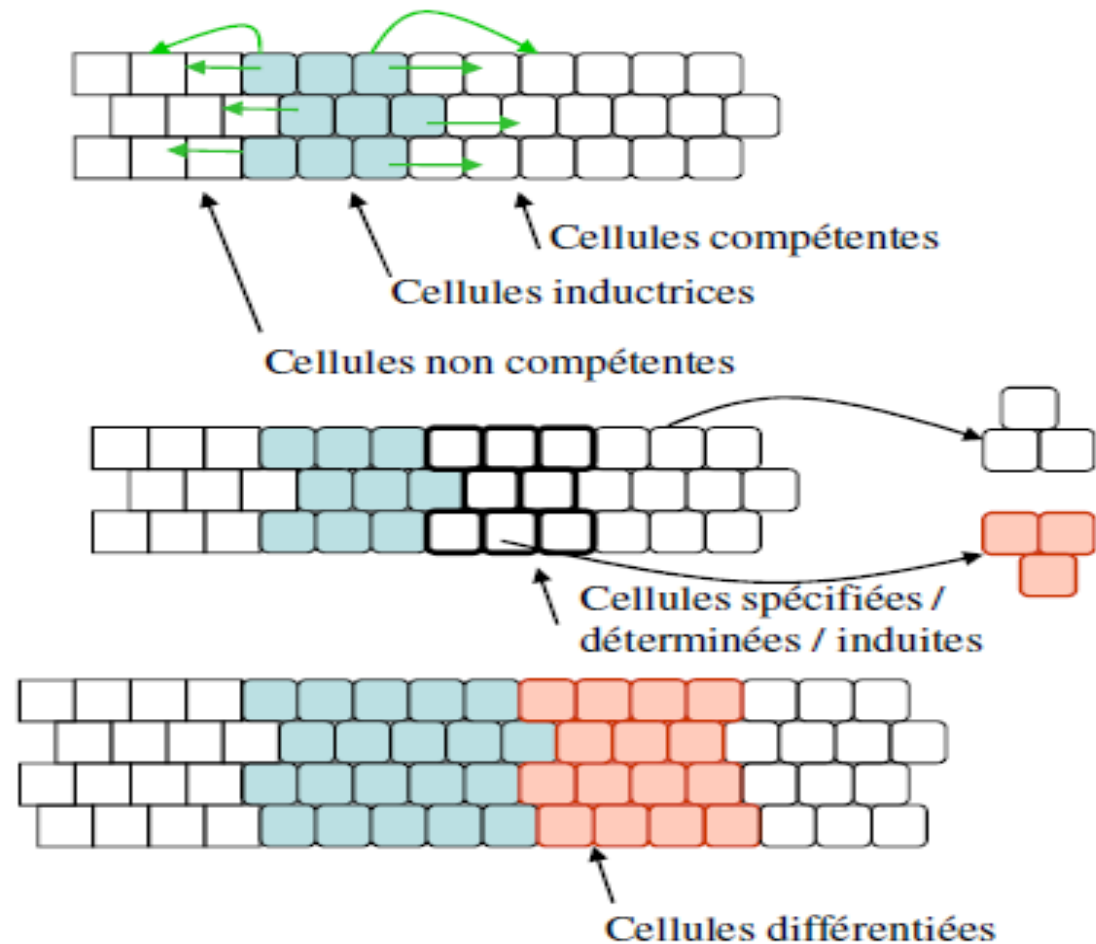
Hoxc6 + Hoxc9 => Tbx4 => mbre inf



4-La crête ectodermique apicale est induite par des facteurs paracrines du mésenchyme

Vocabulaire :

- Induction : mécanisme par lequel un groupe de cellules oriente la différenciation des cellules voisines
- Cellules compétentes : cellules capables de répondre au signal d'induction
- Détermination ou spécification : programmations +/- **réversibles** des cellules compétentes dans une voie de différenciation, et transmises au cours des divisions
- Différenciation : réalisation du programme par l'expression de gènes spécifiques.



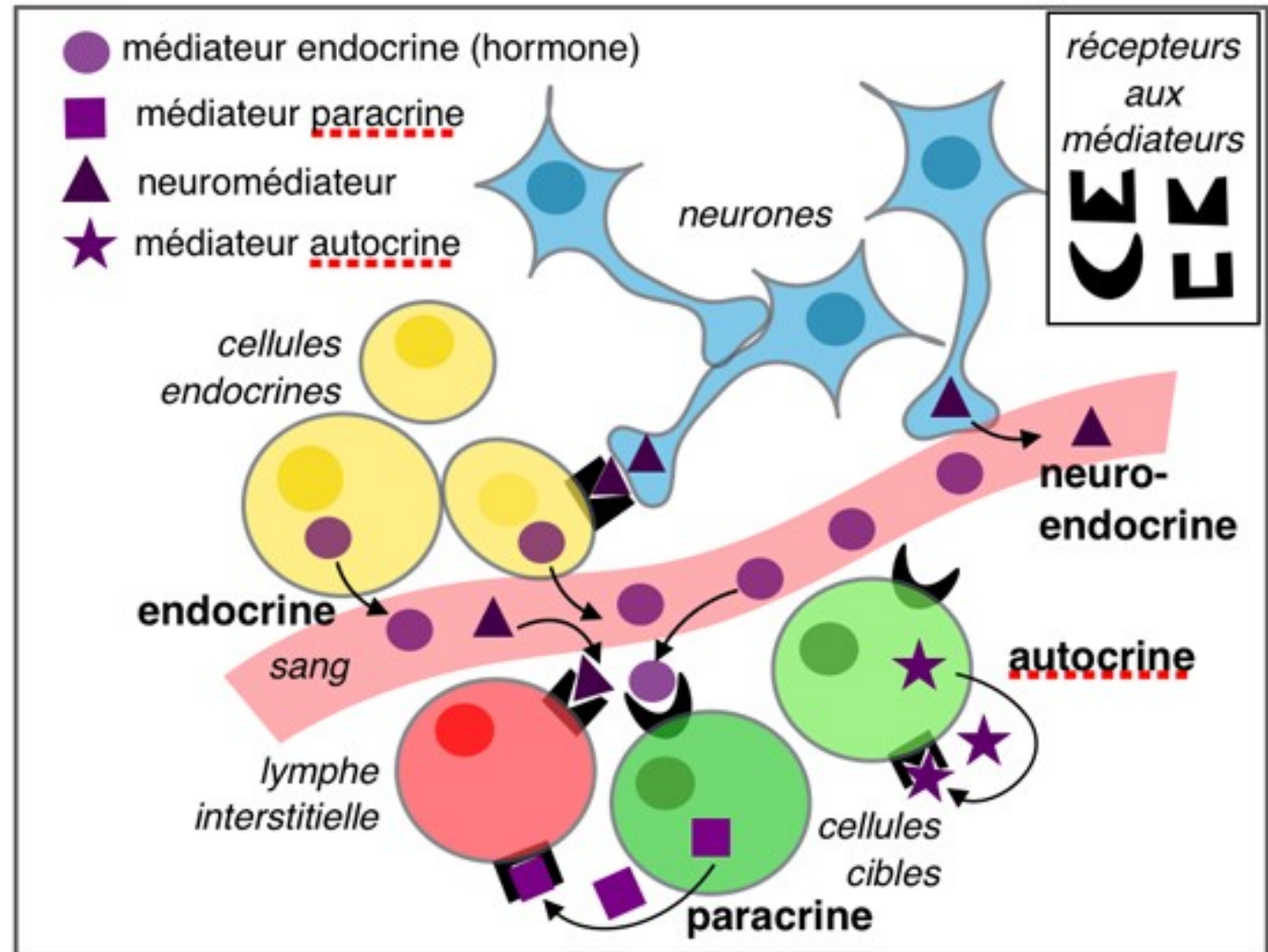
* L'induction à distance implique des messagers chimiques

4-La crête ectodermique apicale est induite par des facteurs paracrines du mésenchyme

Vocabulaire :
Messageur
Intercellulaire

=

Molécule sécrétée
 par une cellule
 et reconnue par
 un récepteur
 d'une cellule cible
 qui modifie son
 fonctionnement



4-La crête ectodermique apicale est induite par des facteurs paracrines du mésenchyme

Ex :

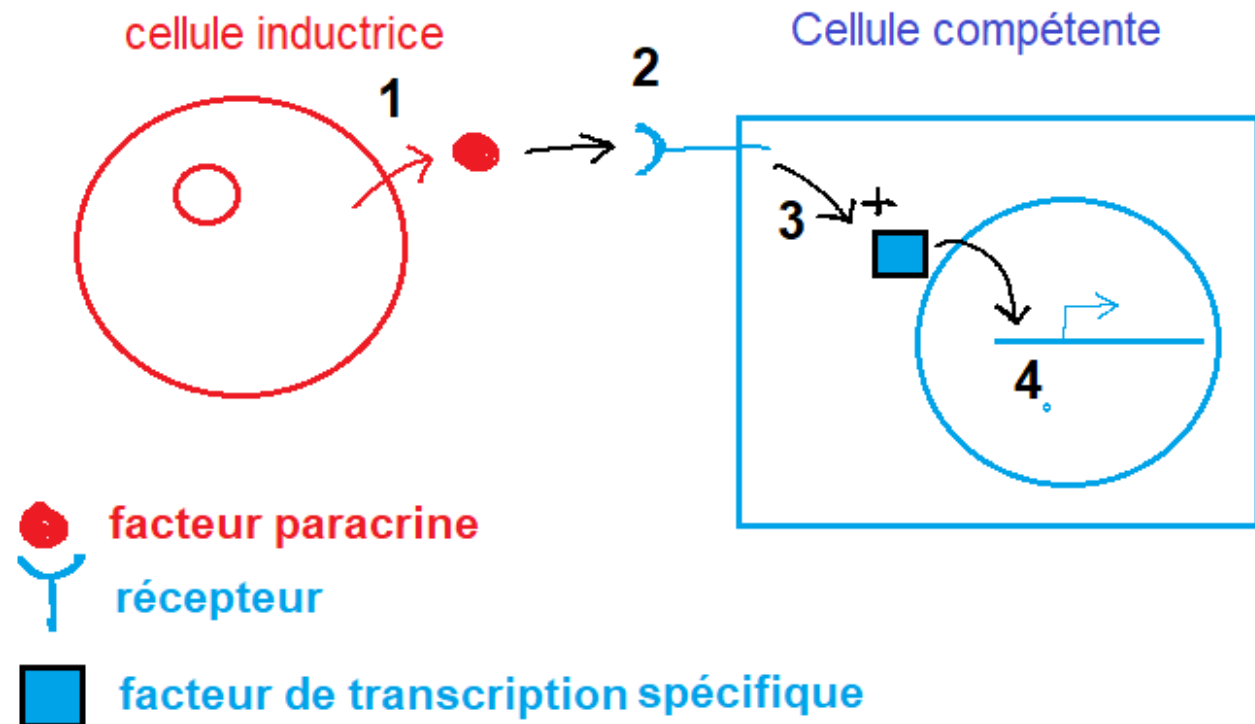
FGF-10

WNT

RQ :

La réponse de la cellule compétente dépend des gènes déjà exprimés

Principe de l'induction embryonnaire



1-sécrétion

2-diffusion et fixation sur un récepteur

3-transduction du signal et activation du facteur de transcription

4-modification de l'expression génétique

=> spécification, détermination ou différenciation de la cellule compétente

4-La crête ectodermique apicale est induite par des facteurs paracrines du mésenchyme

MODELE de l'initiation de la formation du membre

Facteurs de transcriptions spécifiques :

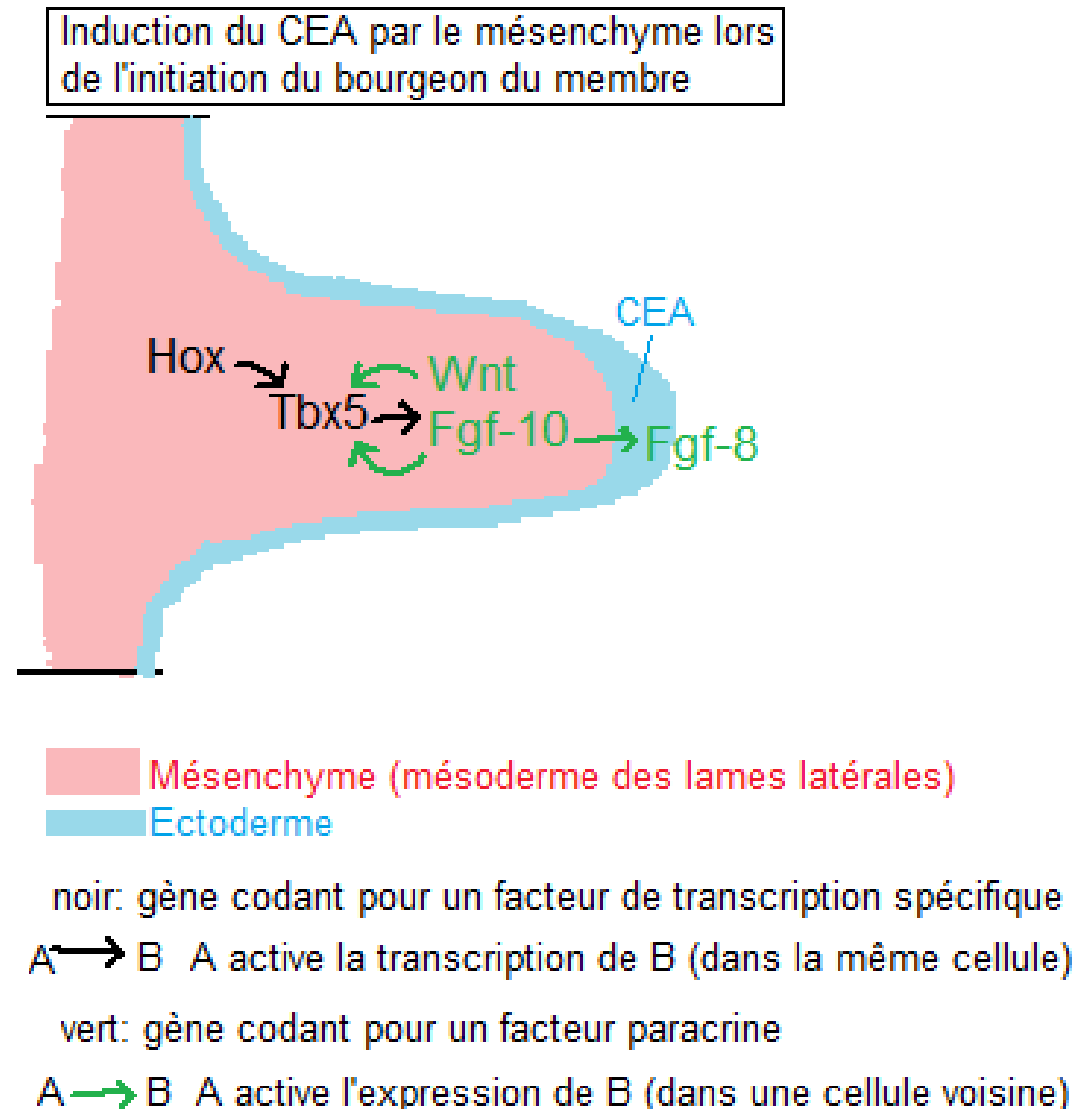
HOX

TBX

Facteurs paracrines :

WNT

FGF10



4-La crête ectodermique apicale est induite par des facteurs paracrines du mésenchyme

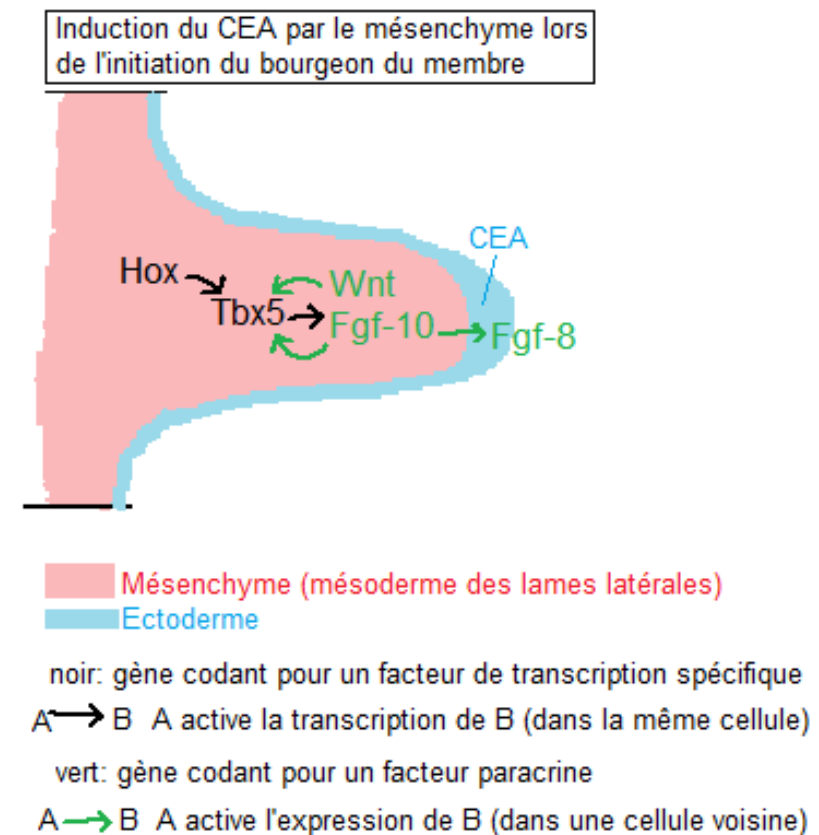
Commentaires :

Les cellules du mésenchyme au niveau du futur membre antérieur expriment des gènes Hox (dont Hoxc6). Ces facteurs de transcription spécifiques contrôlent l'expression de nombreuses protéines, dont certaines rendent les cellules compétentes pour répondre à certains facteurs paracrines (dont Fgf-10). En présence de ces facteurs, elles activent la transcription de **Tbx5**.

Tbx5 est un facteur de transcription spécifique activant l'expression de certains gènes dont Wnt et Fgf-10 codant pour des facteurs paracrines qui stimulent dans les cellules mésodermiques voisines (plus distales) l'expression de Tbx5.

Le facteur paracrine codé par Fgf-10 induit aussi des cellules ectodermiques situées à l'apex du bourgeon : il y active l'expression d'un autre facteur paracrine : Fgf-8.

Les protéines FgF sont des facteurs de croissance: elles stimulent les mitoses ce qui permet au bourgeon de grossir, et à l'ectoderme de s'épaissir localement, formant **la crête ectodermique apicale**.



Ex : le mésenchyme induit la formation de la crête épidermique apicale (CEA)

MODELE de l'initiation de la formation du membre

Facteurs de transcriptions spécifiques :

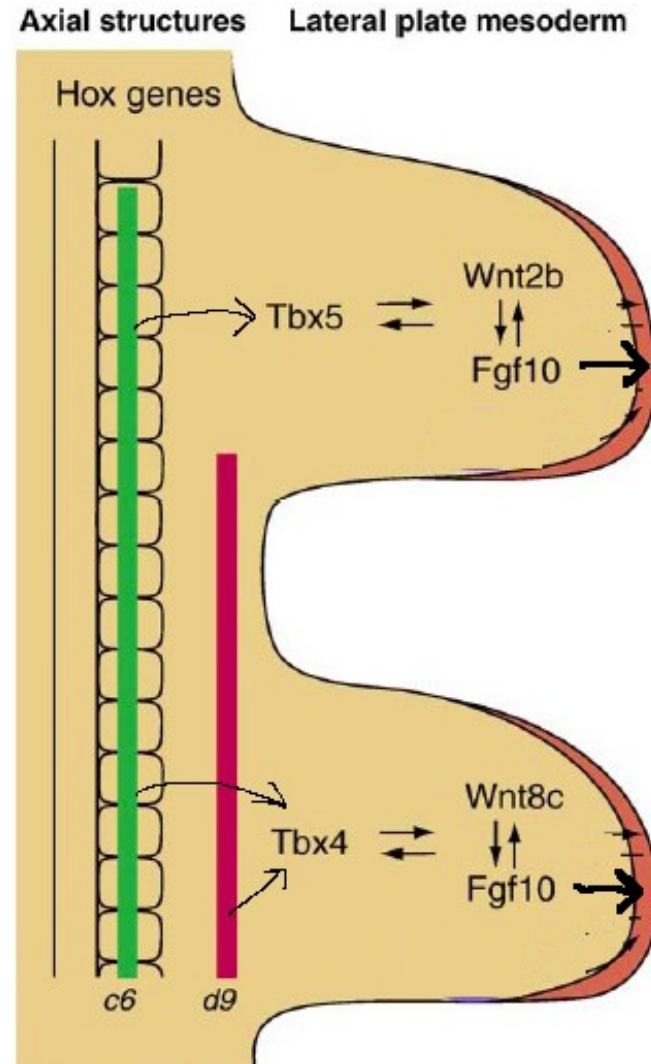
HOX

TBX

Facteurs paracrines :

WNT

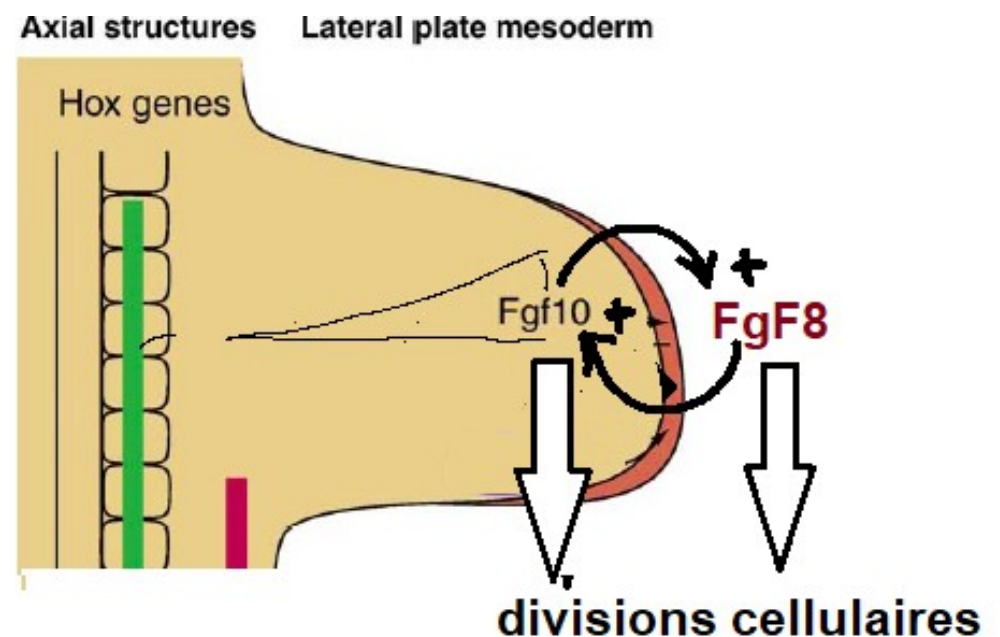
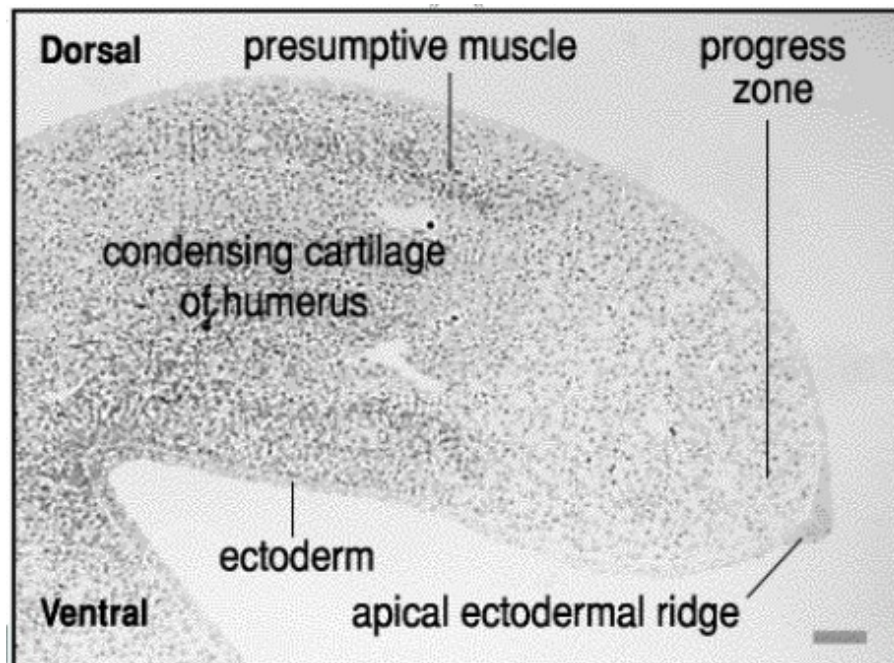
FGF10



C-Contrôle de la croissance du bourgeon

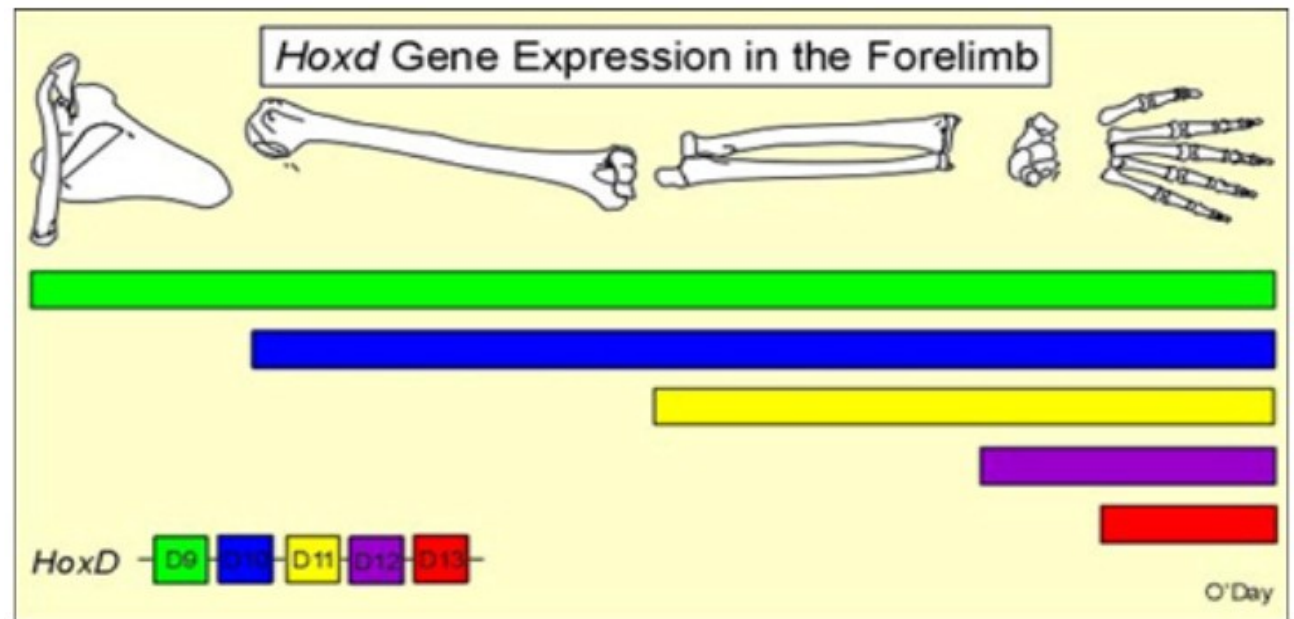
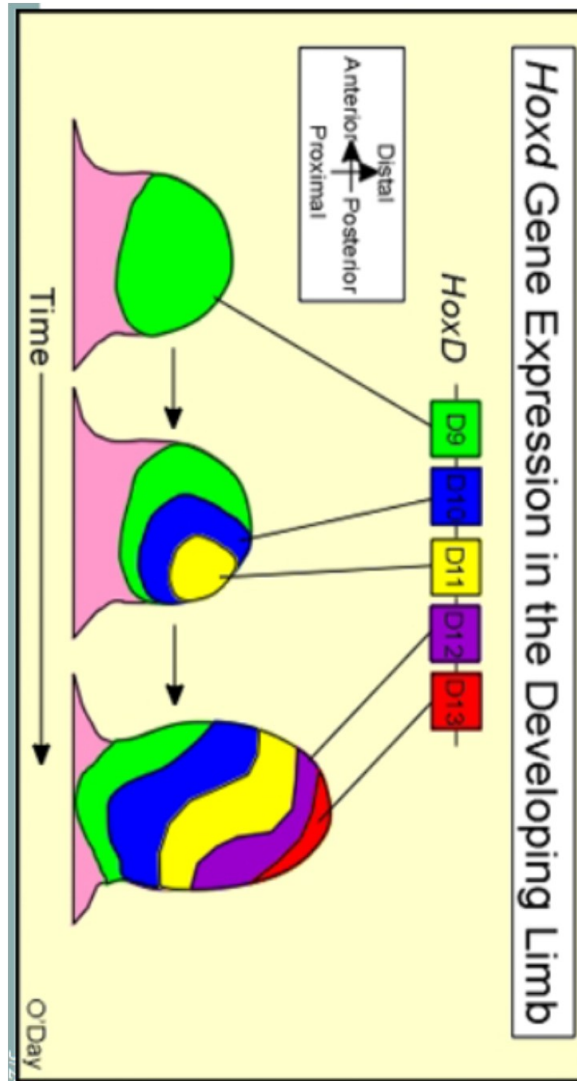
1-un rétrocontrôle positif entre la CEA et le mésenchyme provoque une prolifération des cellules

+ gradient proximo-distal
de FGF10



2-les gènes Hox déterminent l'identité et la position des différents segments selon un axe proximo-dista

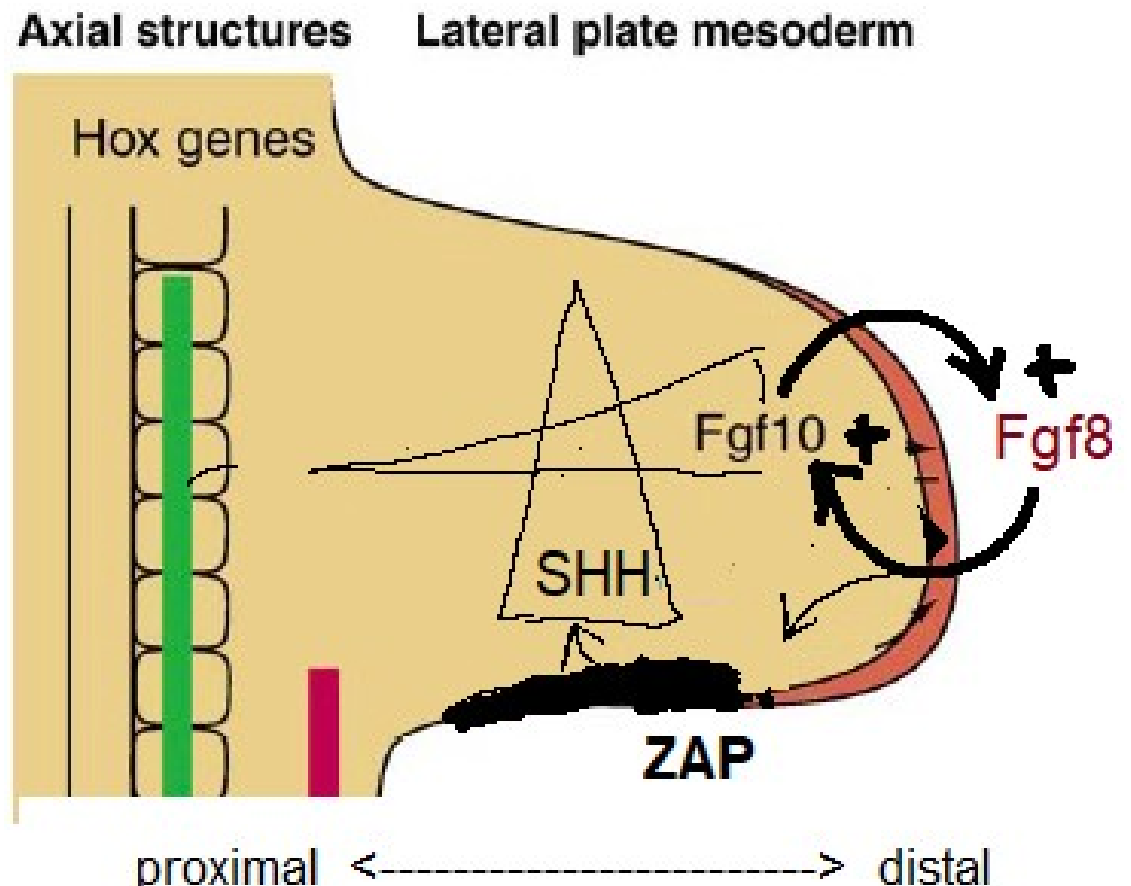
Ex : HoxD



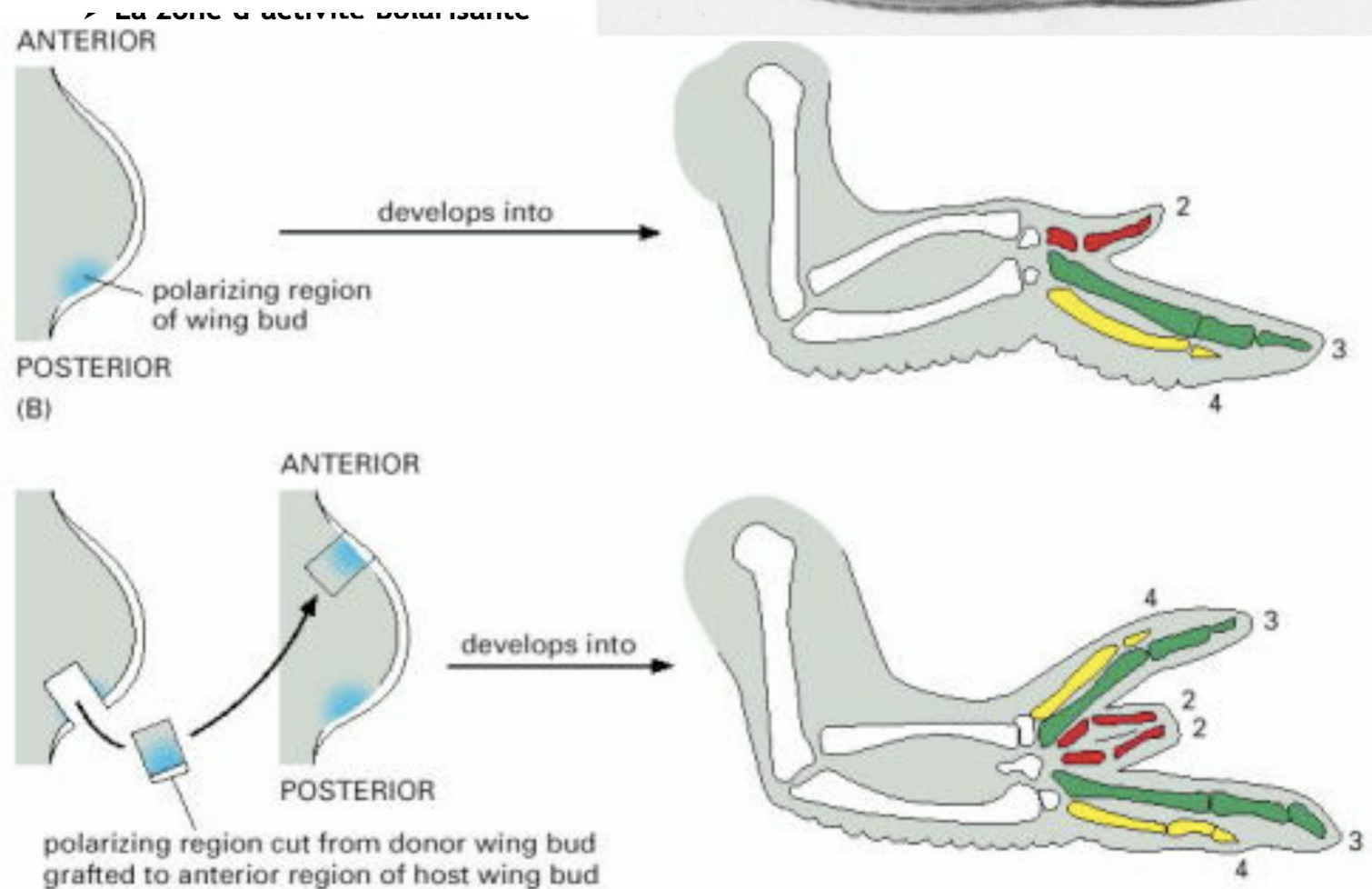
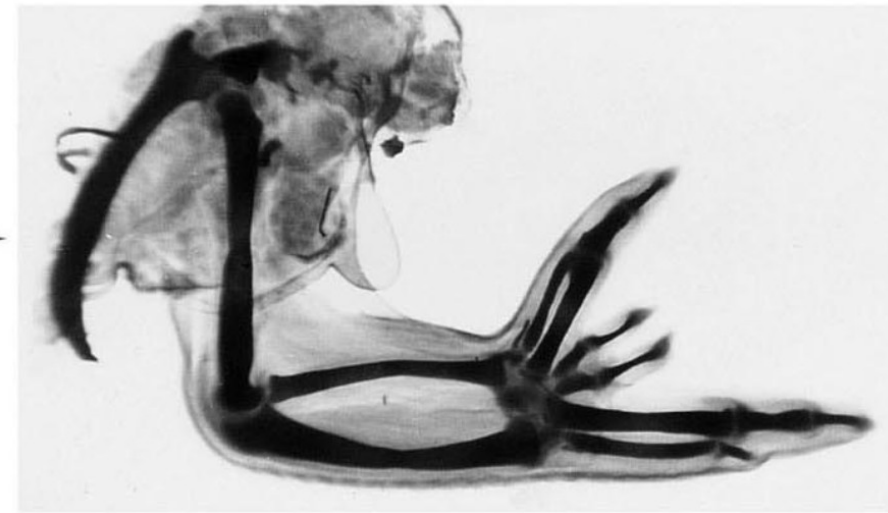
3-La CEA induit la formation d'un nouveau centre inducteur : la zone d'activité polarisante (ZAP)

- position postérieure dans le mésenchyme
 - sécrétion du facteur paracrine **Sonic hedgehog (Shh)**
- => gradient antéro-postérieur

Expression de Shh
(hybridation in situ)



Rôle morphogène de la ZPA (Exp de greffe ectopique)



3-La CEA induit la formation d'un nouveau centre inducteur : la zone d'activité polarisante (ZAP)

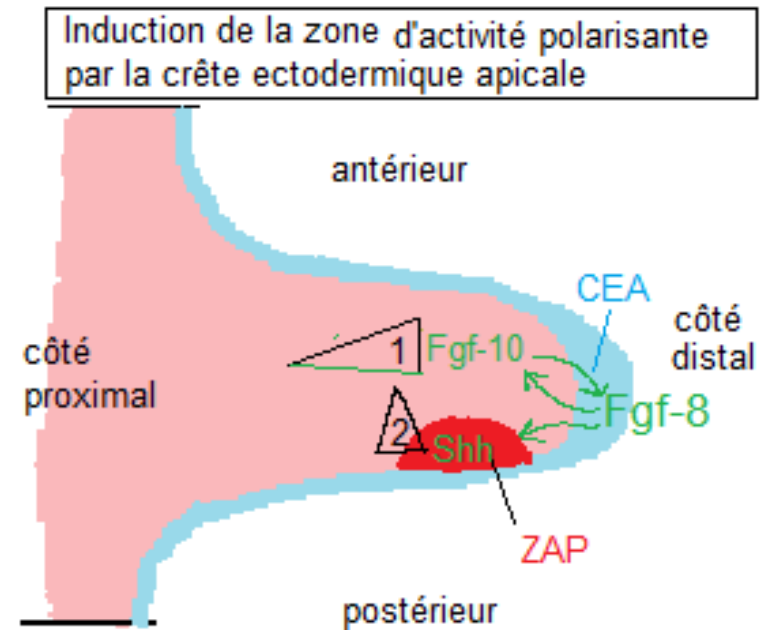
FgF-8 active l'expression de FgF-10 dans les cellules voisines du mésenchyme. Ce rétrocontrôle positif provoque la prolifération des cellules placées à l'apex du bourgeon, et la mise en place d'un **gradient proximo-distal de FGF**.

FgF-8 induit aussi dans la partie postérieure du mésenchyme l'expression d'autres gènes comme **Shh**. Cette région a été nommée zone d'activité polarisante (**ZAP**) : elle sécrète en particulier le facteur paracrine SHH. Un **gradient antéro-postérieur de SHH** peut ainsi se mettre en place.

SHH induit ensuite les autres cellules du mésenchyme en activant les programmes génétiques associés aux régions postérieures du membre.

L'apex du mésenchyme du bourgeon induit la formation du CEA qui induit à son tour la ZAP : ces trois régions sont appelées des **centres inducteurs**.

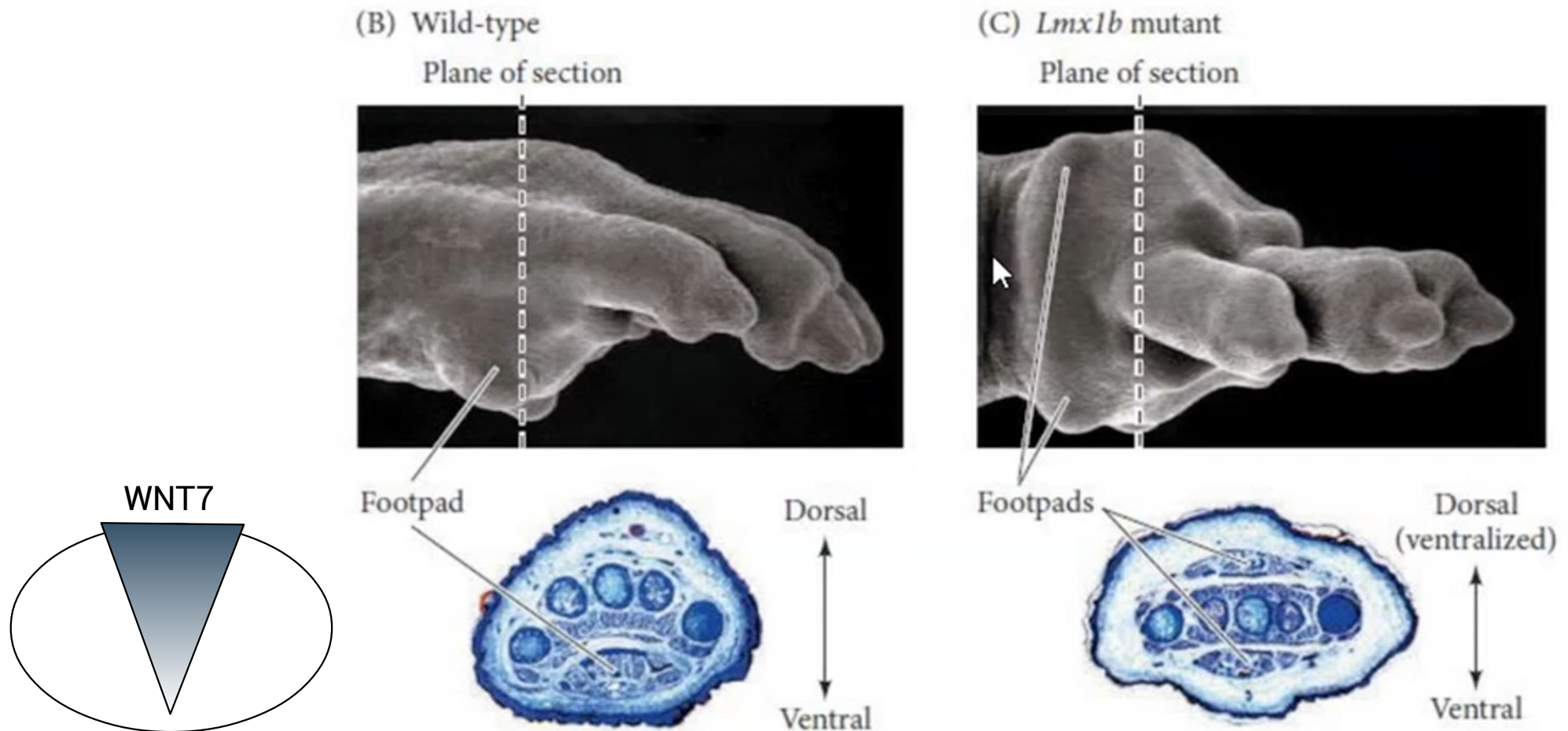
Le devenir d'une cellule du mésenchyme dépend des gènes Hox qu'elle exprime et de sa position dans le bourgeon, qui est caractérisée par les concentrations de SHH et de FGF. Cette position est complétée par un autre facteur paracrine appartenant à la famille des Wnt, produit par l'ectoderme dorsal (non représenté sur le schéma)



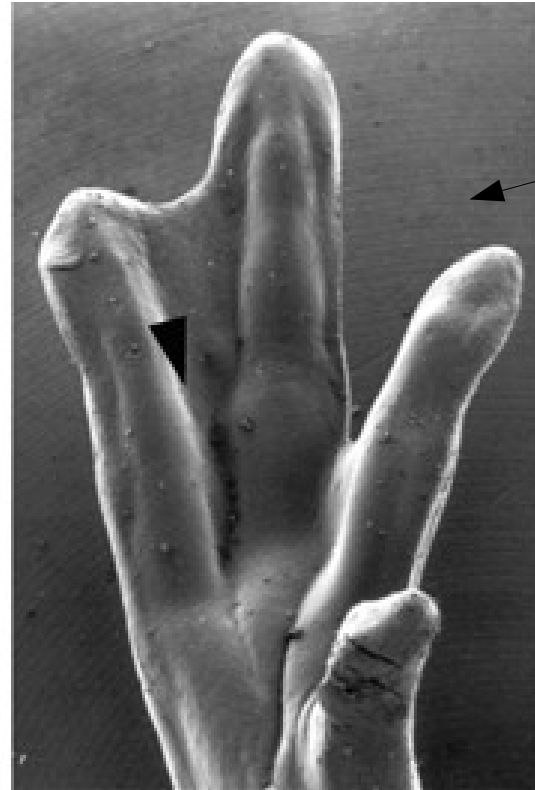
1- gradient proximo-distal de FGF

2-gradient antéro-postérieur de SHH

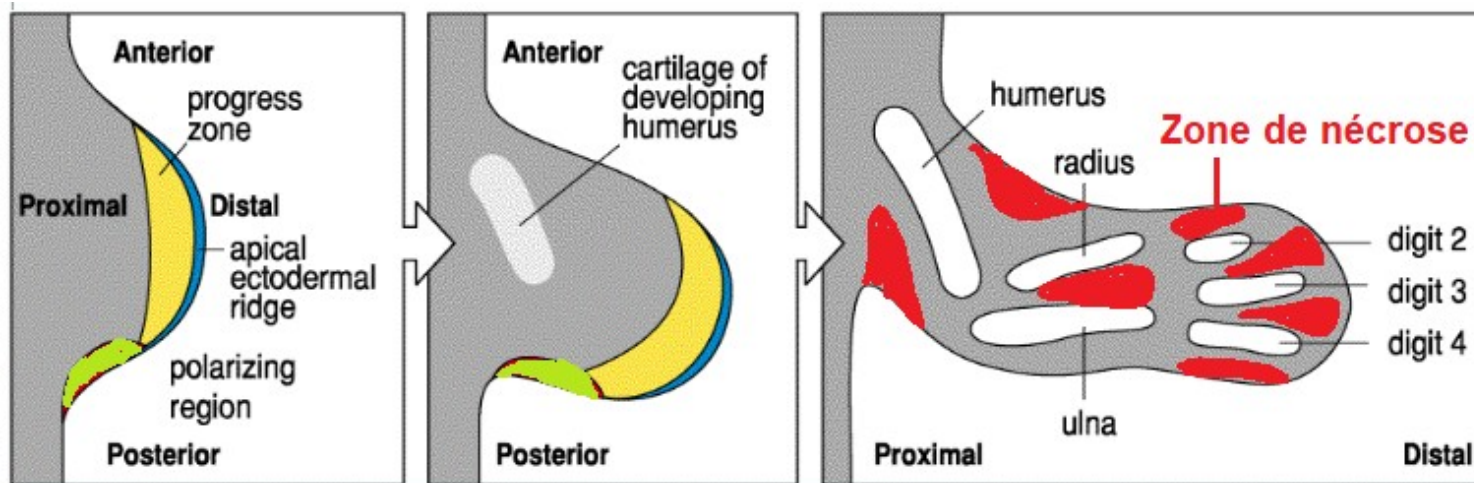
RQ : L'axe dorso -ventral est mis en place grâce à un gradient de Wnt7 sécrété par l'ectoderme dorsal



D-L'apoptose permet de sculpter les doigts



Apoptose partielle



Complément hors programme :

Les gènes hox argumentent l'existence d'un ancêtre octoploïde issu de deux événements de polyploïdisation (entre -500 et -550 Ma)

Figure 3.

- A. Trois exemples de tétra-paralogons parmi les 450 environ que compte le génome humain, interprétés comme le résultat de deux événements successifs de tétraploïdisation subis par le dernier ancêtre des vertébrés (hypothèse des 2R; voir explications dans le texte).
- B. Détail de la structure des trois tétra-paralogons représentés en A (en utilisant le même code couleur). Les nombres correspondent aux numéros des chromosomes chez l'homme. Chaque tétra-paralogon est considéré comme provenant d'un segment ancestral unique qui s'est ensuite dupliqué en bloc deux fois successivement. L'histoire des trois familles de gènes portées par ces tétra-paralogons, familles des gènes Hox, des globines et des opsines, est détaillée dans le texte. Les gènes représentés en pointillés sont des gènes perdus. Les gènes représentés par un petit rectangle de couleur pâle sont des gènes voisins des gènes des familles de la globine et de l'opsine mais sans parenté directe avec eux. Cgb, cytoglobine; Mb, myoglobine; Hb, hémoglobine; Gb, globine ancestrale. *NB. Le locus de l'hémoglobine contient plusieurs gènes engendrés à la suite de duplications locales récentes. Chez les mammifères et les oiseaux, certains d'entre eux ont été secondairement transloqués sur un autre chromosome (11 chez l'homme). Rh, rhodopsine; SW, opsine sensible aux ondes courtes; LW, opsine sensible aux ondes longues. *NB. Les gènes Rh2 et SW2 sont toujours présents chez les oiseaux et les poissons téléostéens. Chez les primates du Nouveau-Monde, le gène LW s'est dupliqué en tandem pour former un gène non représenté ici, appelé MW car sensible aux longueurs d'ondes moyennes.

sons téléostéens. Chez les primates du Nouveau-Monde, le gène LW s'est dupliqué en tandem pour former un gène non représenté ici, appelé MW car sensible aux longueurs d'ondes moyennes.

