

LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

La différenciation cellulaire décrit le cheminement progressif des cellules qui, par des étapes successives, vont développer des structures et acquérir des fonctions très spécialisées.

Dans un organisme pluricellulaire toutes les cellules somatiques ont le même génome mais elle n'ont pas les mêmes fonctions biologiques (elle n'ont pas le même phénotype)

La différenciation peut modifier la taille, la forme, la polarité, l'activité métabolique, la durée de vie, la sensibilité..

La différenciation cellulaire est régie par/et modifie l'expression des gènes, en cytopathologie le niveau de différenciation cellulaire est une mesure de la progression du cancer.

I. Rappel Historique

Dans le temps, on considérait l'hypothèse de la préformation: tous les organes de l'adulte sont préformés en miniature dans le spermatozoïde ou dans l'ovule. Cette hypothèse tente d'expliquer la continuité entre les générations (théorie de l'homunculus)

Au 18^{ème} siècle se développa l'hypothèse de l'épigenèse (chaque organisme adulte se forme à nouveau à partir d'un état indifférencié)

Au 19^{ème}, les tératologues Etienne Geoffroy Saint Hilaire et son fils ont essayé de montrer que les anomalies à la naissance sont dues à un développement foetal altéré plutôt qu'à des anomalies préformées.

Une cellule indifférenciée doit recevoir des informations qui permettent

- De définir ses coordonnées spatiales
 - Axe antero-postérieur
 - régionalisation dorso-ventrale
- D'obtenir une identité tissulaire (feuillet embryonnaires primordiaux)
- De proliférer et d'effectuer des mouvements morphogénétiques (contact cellulaires, inductions)

La cellule deviendra une cellule différenciée qui exprime des fonctions spécifiques. Elle doit garder la mémoire de ces informations tout au long de leur vie.

De façon générale: la cellule

- Doit connaître ses coordonnées spatiales elle est **déterminée**
- Doit pouvoir se mouvoir ou s'accrocher à d'autres cellules/support
- Doit pouvoir communiquer avec les autres cellules (**ligand/recepteurs**), elle devient **différenciée**.
- Puis elle exprime des gènes spécifiques après sa **différenciation terminale**.

Importance de la mémoire cellulaire

- Les cellules ne doivent pas seulement devenir différentes les unes des autres mais elles doivent le rester après la disparition des repères responsables de la diversification cellulaire devenir des cellules est restreint vers une future fonction spécialisée bien avant que leur différenciation ne soit décelable
- la majorité des types cellulaires de l'organisme adulte ont au moins quelques caractères spécialisés stables et transmissibles maintenus même lorsque l'environnement change
Une cellule pigmentaire se divise et donne naissance à des cellules pigmentaires

L'apoptose est liée à la différenciation

- Un programme d'apoptose physiologique (normal, naturel) sera activé au cours de la différenciation pour certaines de ces cellules.
Ex: au cours de la différenciation neuronale, lors de la différenciation de la palette des membres (individualisation des doigts)
- Le programme d'apoptose sera activé si l'un des signaux de différenciation apparaît au mauvais moment ou en quantité insuffisante (réponse à une situation pathologique)
- Un programme d'apoptose sera activé si des cassures de l'ADN n'ont pu être réparées (réponse à un événement pathologique)

LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE

II. Différenciation et morphogenèse

Ce sont des phénomènes:

- Lié dans le temps
- régies par les meme impératif
- Générée par le mepeme type de molécules

Donner une identité spatiale aux cellulsiapermettre des mouvement cellulaire cohésion cellulairesexprimer des fonctions spécifiques

1. Au niveau d'un organisme: dev embryonnaire précose

Chaque cellule a une place et un rôle bien définis, ce qui permet la différenciation des organismes. Au stade du zygote, la cellule unique est soumise à l'influence des propriétés biochimiques du milieu (pH, facteurs de croissance, hormones...) cette cellule est **totipotente**.

Mais au stade de zygote, l'expression de gènes maternelle définit certaines informations avant la formation du zygote: l'oeuf, cellule unique, peut contenir des **composés** répartis de **façon inégale**. L'orientation A/P et D/V de l'oeuf est la même que celle du corps de la mère.

A la morula, les cellules périphériques sont sous l'influence du pH, des facteurs de croissance et des hormones, les cellules se développent ou subissent des contacts intercellulaires.

Au stade blastocyste les cellules sont pluripotentes elles sont restreintes à certaines voies de différenciation: à partir des cellules de la masse cellulaire interne vont se différencier:

- Toutes les cellules de l'embryon lui même
- Les annexes extra-embryonnaire
- Activation du génome du zygote

A partir de la gastrula

- Le plan général du corps devient visible
 - la morphologie de la future région céphalique est différente de celle de la future région caudale
 - les cellules sont organisées en feuillets primitifs
- Contacts cellulaires, inductions et mouvements
 - Les coordonnées spatiales et l'influence du milieu extérieur et des interactions cellulaires ont limité et dirigé etc.

2. Au niveau d'un organe différenciation d'un membre

Exemple du membre antérieur ou postérieur:

- Former un bourgeon
- Différencier les chondrocytes
- Produire ces cellules dans une orientation temporelle et spatiale qui génère un os fonctionnel
- Définir si cet os est un pelvis, humerus ou fémur
- Organiser la structure avec les doigts ou les orteils à l'extrémité distale

Des inductions entre les cellules mésodermiques des lamelles latérales et l'ectoderme sus-jacent vont définir la régionalisation dors-ventrale du futur membre. Il y a une croissance selon l'axe proximo-distal et détermination de l'axe antéro-postérieur du membre.

3. Au niveau d'un tissu: tissu musculaire

Toutes les cellules musculaires produisent de la myosine et actine

Les cellules d'un tissu différencié ont des caractéristiques spécifiques du tissu

Au niveau moléculaire: une régulation positive permet l'expression de gènes spécifiques à la fonction.

Une régulation négative empêche l'expression de gènes dont le produit est incompatible avec la fonction.

LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE

III. Prolifération, cellules souches et lignage cellulaire

Certaines cellules persistent toute la vie sans renouvellement, d'autres sont remplacées

Les cellules passent par différentes phases de prolifération successive, elles deviennent déterminées, elles quittent le cycle cellulaire, elles arrivent à une phase de différenciation finale.

Il existe 2 catégories de cellules chez les mammifères

- Les cellules de la lignée germinale, haploïdes
- Les cellules somatiques, diploïdes

La plupart de celles-ci sont différenciées et spécialisées.

Leur durée de vie varie selon leur fonction:

- 4 jours pour les cellules de l'intestin
- 120 jours pour les globules rouges

On distingue les cellules souches embryonnaires et somatiques.

Une cellule souche est une cellule indifférenciée qui est capable de se reproduire à l'identique sans modification de son phénotype. Elle permet de régénérer un tissu lésé.

Des cellules de transit (ou de transition) se forment à partir de cellules souches, elles ont une capacité limitée de prolifération, donnent naissance à des cellules filles dont l'ensemble forme un clone

Une cellule souche peut être unipotente, pluripotente ou totipotente.

Des cellules souches peuvent être isolées à partir d'un zygote. À tout stade on peut extraire des cellules pluripotentes.

Les cellules embryonnaires souches (ES) sont totipotentes jusqu'au 7th jour ou pluripotentes (plus de 200 types cellulaires). Les cellules souches multipotentes (à partir du 3rd mois de développement), ne peuvent donner qu'un seul organe, mais plusieurs types de cellules différenciées de cet organe.

Les cellules souches embryonnaires de la masse cellulaire interne des blastocystes. Ce sont des cellules pluripotentes diploïdes. Elles peuvent être:

- Cultivées à l'état non différencié sur des boîtes de culture
- Modifiées puis participer à la formation d'embryon.

Exemple 2: différenciation des microvillosités de l'intestin. Les cellules souches sont localisées dans des niches à divisions lentes. Les cellules proches de la base sont à division rapide, les cellules apicales sont à division lente.

1. Clone et lignage cellulaires

Un clone est un ensemble de cellules qui ont tout le même génome et ont une parenté commune

On parle de lignage de cellule lorsque celles-ci dérivent d'une même cellule souche (multipotente) mais que leur devenir est restreint, vers un seul type de différenciation.

Au niveau de cellule du mésoderme:

Lignage osseux: Cellule souche - ostéoprogénitrice - préostéoblastique, mature, ostéocytes

Lignage musculaire: somite - myoblaste - myotube - myofibrille

Le lignage monoclonal déterminé donne des cellules définies

Le lignage polyclonal déterminé: une cellule donne des cellules finales connues

Le lignage polyclonal indéterminé: une cellule souche donne des cellules souches à devenir indéterminées, c'est le lignage des vertébrés, il existe des voies secondaires qui permettent la différenciation.

La différenciation du tissu osseux implique des cellules de différents lignages: ostéoclastes et cellules du TC ostéocytes.

LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE

IV. Spécification et détermination

Le changement visible dans la biochimie et la fonction de la cellule est précédé par un processus qui comporte l'engagement des cellules dans une voie particulière (ou un ensemble de voies)

Les embryologistes ont souvent employé le terme de détermination pour désigner cet engagement. Une cellule qui a fait son choix de développement est dite déterminée. La cellule déterminée ne paraît pas différente de son état indéterminé mais sa capacité de développement est limitée.

Une cellule spécifiée est capable de se différencier de manière autonome quand elle se trouve dans une boîte de pétri.

Une cellule qui est déterminée est capable de se différencier de manière autonome dans une autre région de l'embryon.

Ex: les cellules de somites sont spécifiées « somite » mais pas comme « mésoderme des plaques latérales ». Elles sont destinées à devenir différents types cellulaires

1. La spécification

Trois mécanismes principaux susceptibles d'établir la spécification / détermination des cellules via

- La spécification autonome (chez les invertébrés inférieurs) développement mosaïque
- La spécification syncytiale (insecte): interactions cytoplasmiques
- Spécification conditionnée (vertébré).

La spécification conditionnée:

Il existe des interactions avec les cellules voisines, les cellules ont à l'origine la capacité de s'engager dans une ou plus d'une voie de différenciation, les interactions entre cellules vont limiter leur destinée.

Des réarrangements cellulaires et des migrations importantes, précèdent ou accompagnent la spécification elle donne lieu à un mode d'embryogenèse appelé développement à régulation (il existe une certaine plasticité qui permet aux cellules d'acquies des fonctions différentes). Exemple: l'ablation d'un blastomère de l'embryon jeune modifie le sort normal des autres (ex: jumeau, souris mosaïques)

Au stade blastocyste, le devenir des cellules embryonnaires n'est pas figé, toutes les cellules peuvent être reprogrammées et participer à la formation d'un embryon viable.

2. La détermination

Definition: une cellule déterminée si elle a subi un changement autoreproductif d'une caractéristique interne qui la distingue ainsi que ses descendantes des autres cellules de l'embryon et qui s'engage dans cette descendante, dans une voie de développement spécialisée.

Une cellule déterminée est engagée dans une voie de différenciation mais n'a pas encore les caractéristiques finales de la cellule différenciée.

V. Le moment de la détermination est défini expérimentalement

L'information existe à ce stade embryonnaire.

Les cellules gardent en mémoire leur détermination

LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE

IX. Facteurs régissant la mémoire cellulaire

- Des déterminants cytoplasmique (gradient d'ARN messenger donne l'identité de la région antérieure de l'embryon)
- De facteurs autocrines
- Facteurs nucléaires (inactivation du chr X, empreinte parentale: méthylation)

X. La différenciation nécessite des informations en 3D

- Croissance proximo-distal faite grâce à la voie 1
- L'identité proximo-distale: gène de la famille Hox
- la polarité antéro/postérieur est donnée par la voie 2
- Régionalisation dorso-ventrale: voie 3 (Wnt)

L'expression précoce (early) donne l'axe antéro-postérieur. L'expression tardive définit l'extrémité distale du membre

Chez l'homme et la souris, des mutations de gènes de ces différentes voies métaboliques conduisent à des anomalies de différenciation des extrémités distales des membres (anomalie des doigts)

En conclusion

- Différenciation est le résultat d'une balance délicate entre différentes voies de signalisation qui semblent identifiées
- l'existence de variants d'épissage de paralogues, de promoteurs précoces/tardifs pas tous identifiés chez les vertébrés n'explique pas encore l'ensemble des systèmes
- L'origine des maladies génétiques ou cancers est à chercher dans ces différentes voies
- les informations sont à intégrer en 4D, un décalage spatial ou temporel de signalisation peut résulter en différents types de pathologies.