

La différenciation cellulaire

Définitions

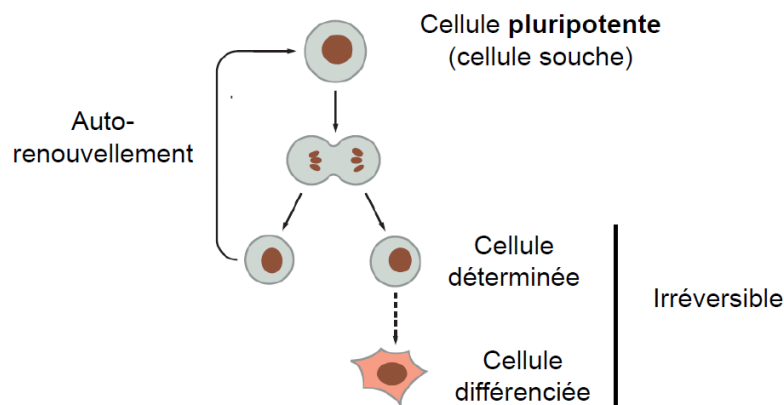
Différenciation cellulaire : Processus par lequel une cellule peu ou pas différenciée acquiert les caractéristiques d'un **type cellulaire** sur le plan morphologique et fonctionnel.

Cellules différenciées : Structure cellulaire particulière (épithélium), production spécifique (cellule endocrine...), fonction cellulaire spécifique (cellule musculaire, polynucléaire neutrophile, neurone...)

Même génome mais transcription de gènes spécifiques

Une cellule capable de se différencier :

- En **tous** les types cellulaires d'un organisme est dite **totipotente** (zygote et très jeunes cellules embryonnaires, avant le stade blastocyste)
 - ⇒ Peut générer un organisme entier (thérapeutique +++)
- En **plusieurs types** de cellules est appelée **pluripotente** (cellules souches)
 - ⇒ Peut s'auto-renouveler
 - ⇒ Est **spécialisée** : cellules souches hématopoïétiques, de l'épiderme, musculaires...



Une cellule peut être **déterminée** bien avant de montrer des marqueurs ou signes de différenciation

Une cellule déterminée se différenciera selon son programme (neurone, muscle ...) quel que soit l'environnement (cf. mémoire cellulaire).

Généralités

La différenciation cellulaire :

- Est liée au développement des eucaryotes **multicellulaires**
- Mécanismes (gènes...) impliqués **très conservés** au cours de l'évolution chez les vertébrés et la plus grande partie des invertébrés : **protéines homologues « interchangeables » entre espèces**
- La différenciation **chez les plantes** fait appel à des mécanismes différents

Notion de **mémoire cellulaire**

La structure et la fonction d'une cellule différenciée dépend :

- De son passé = **mémoire cellulaire**
- De son environnement actuel

La mémoire cellulaire est liée à l'environnement nucléaire

Combinaison des facteurs (trans) régulateurs de la transcription présents dans la cellule et des marques épigénétiques (gènes +/- actifs par méthylation) sur l'ADN acquises au cours de la différenciation.

Conséquences de la **mémoire cellulaire**

Clonage d'un organisme par remplacement du noyau d'un œuf non fertilisé par le noyau d'une cellule différenciée (ex : Brebis Dolly en 1997)

Des **cellules souches (pluripotentes)** en culture se différencient spontanément quand le milieu de culture est approprié.

⇒ Programmation de ces cellules souches = mémoire cellulaire

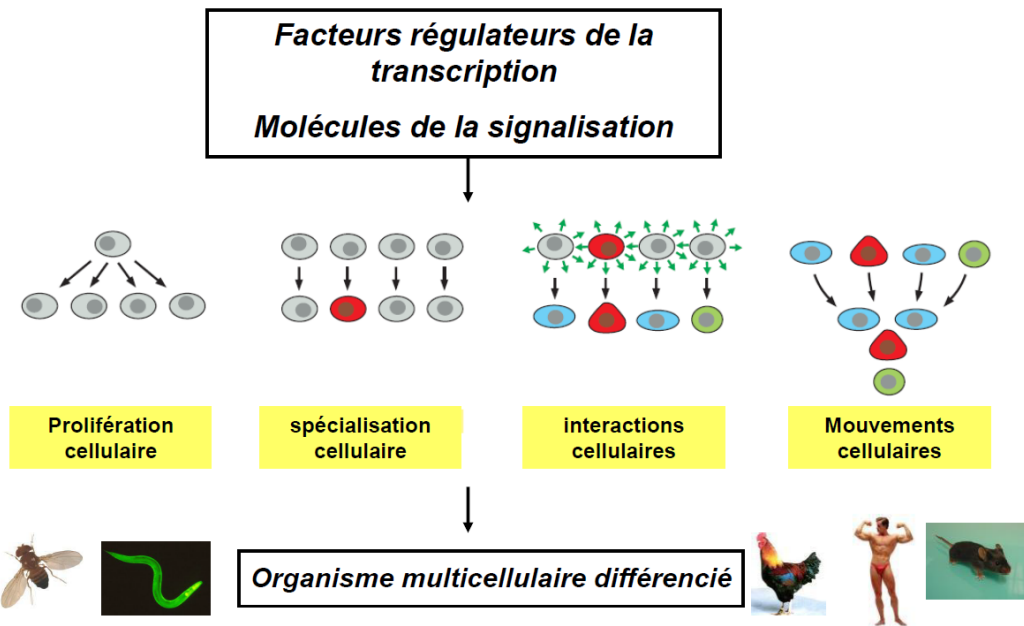
Principaux modèles d'étude de la différenciation cellulaire

- Embryologie
- Génétique
- Modèle de souris : inactivation de gènes

Mécanismes généraux de la différenciation cellulaire

Deux classes de facteurs :

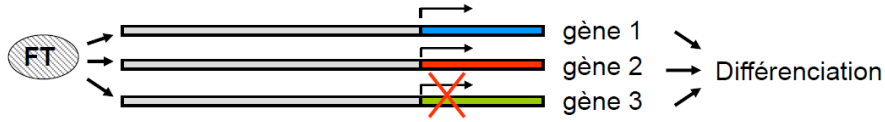
- **Facteurs régulateurs de la transcription**
- **Molécules transmembranaires** impliquées dans la signalisation et l'adhésion cellulaires



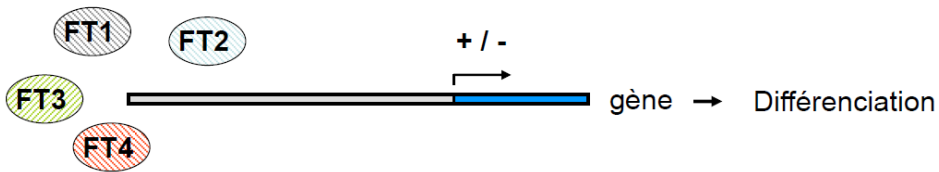
Facteurs régulateurs de la transcription

Ils peuvent induire un programme de différenciation de multiples façons.

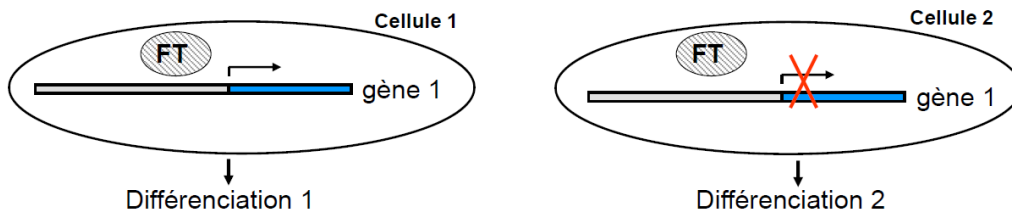
- Un même facteur de transcription (FT) peut moduler (+/-) l'expression de plusieurs gènes cibles.



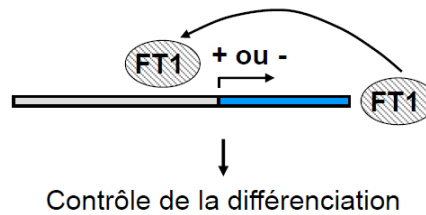
- Un gène peut être régulé par plusieurs facteurs de transcription.



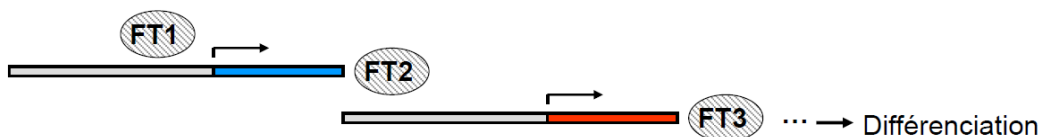
- Un même facteur de transcription peut activer ou inhiber la transcription d'un gène.



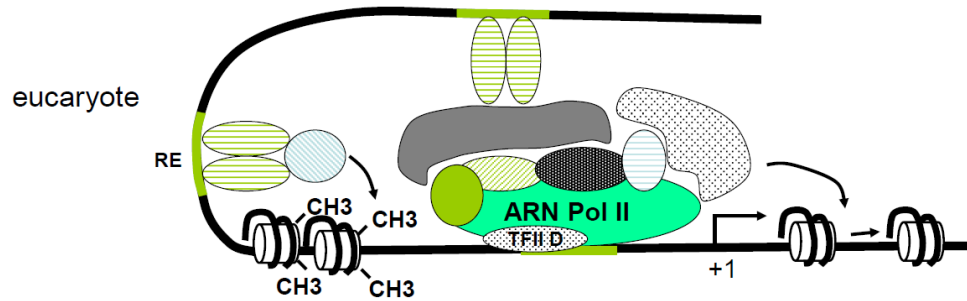
- Un facteur de transcription peut s'auto-réguler.



- Un facteur de transcription peut moduler l'expression d'autres facteurs de transcription (action séquentielle).



La **réponse transcriptionnelle** dépend du contexte dans lequel se trouve le promoteur du gène : combinaison des facteurs régulateurs de la transcription, des cofacteurs, des médiateurs, des complexes de remodelage de la chromatine....**dans une cellule donnée, à un moment donné.**



In vitro, on est capable d'**induire une différenciation** par la surexpression de facteurs de transcription.

In vivo, une cellule différenciée est capable de se **dédifférencier en cellule souche pluripotente** par la surexpression de facteurs de transcription.

Molécules de la signalisation

Généralités

Les molécules de la signalisation utilisées au cours de la différenciation cellulaire **sont en nombre limité**.

Elles sont très conservées au cours de l'évolution et vont être utilisées **à de multiples reprises** lors de la différenciation, **dans différents contextes cellulaires** : effets cellulaires différents

Elles sont associées à des inhibiteurs : régulation de la signalisation.

Elles agissent soit à proximité (auto/paracrine) ou à distance (diffusion).

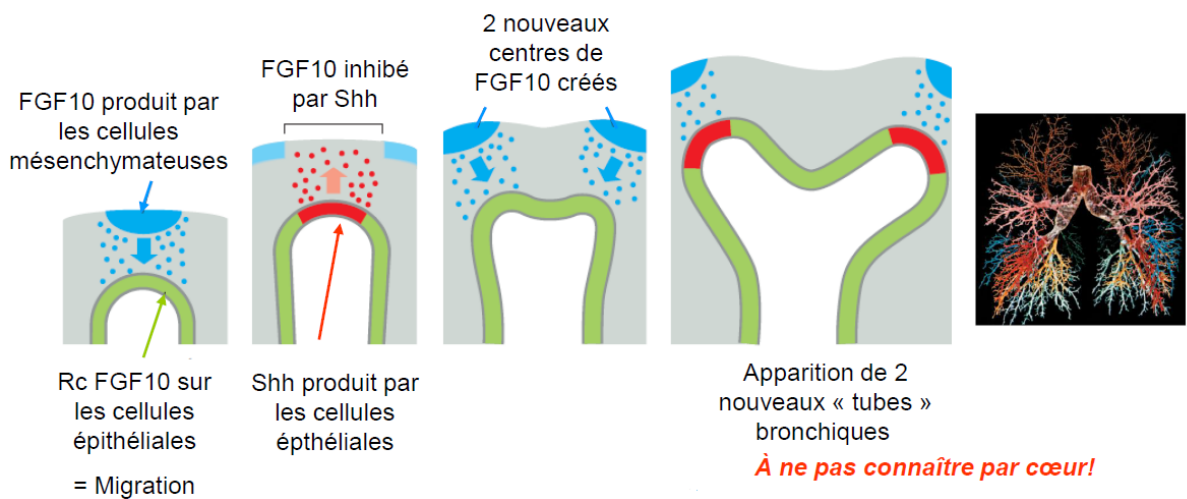
La **réponse** de la cellule à ces molécules de la signalisation va dépendre :

- De la « mémoire cellulaire » au moment du stimulus (cf. environnement nucléaire)
- Des autres signaux reçus par la cellule

La réponse cellulaire à ces signaux **n'est pas du type « tout ou rien »** mais le plus souvent **finement modulée** : comportement cellulaire en fonction de la **concentration** de la molécule.

La réponse cellulaire est une transcription de gènes spécifiques.

Exemple d'interaction signalisation / inhibiteur : Différenciation des bronches (poumon)



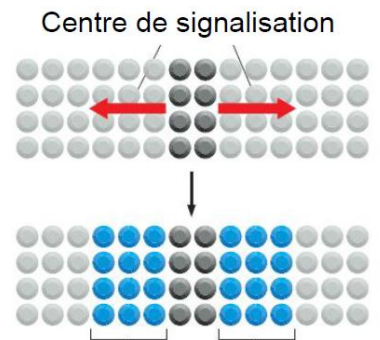
Mode d'action des molécules de signalisation

- **Signal localisé**

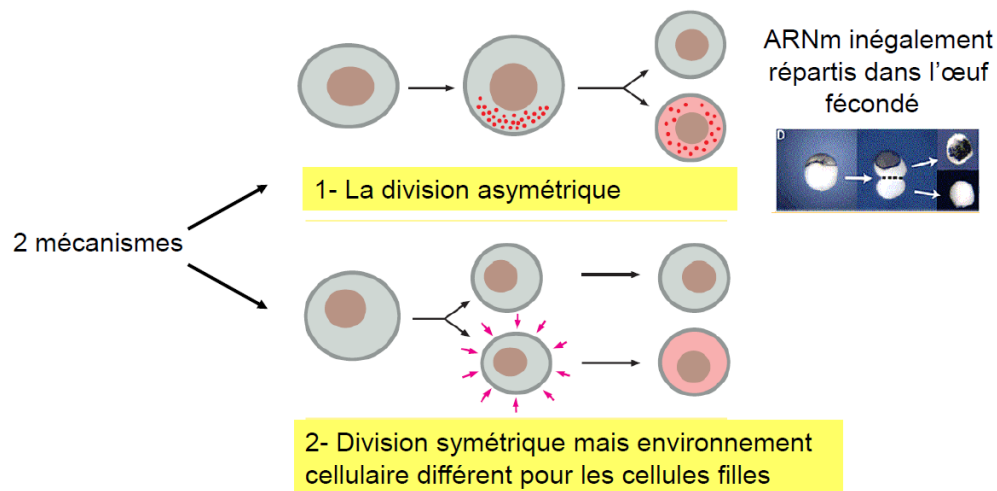
Une molécule de signalisation qui agit sur un groupe entier de cellules est appelé « **morphogène** ».

Le signal est généralement limité dans le temps et l'espace.

Les cellules (bleues) sont soumises **au même signal de différenciation**.



Comment générer l'asymétrie cellulaire ?



Notion de position cellulaire

Pour se différencier, une cellule indifférenciée doit recevoir des informations lui permettant :

- D'obtenir une identité tissulaire
- De proliférer et de se déplacer
- **De définir ses coordonnées spatiales**

Expériences d'embryologie expérimentales

Lors du développement des organismes multicellulaires, bien avant leur différenciation finale, les cellules ne sont pas équivalentes mais occupent une **position (localisation) déterminée** dans l'embryon.

Des marqueurs de position de la cellule sous forme de groupes de gènes particuliers sont activés dans la cellule sous l'influence par exemple de molécules de signalisation.

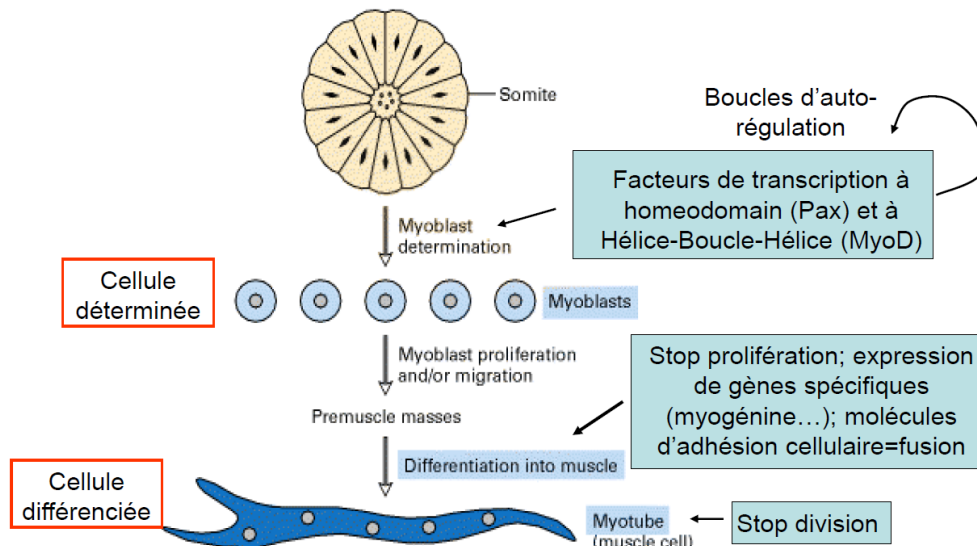
Ce mécanisme participe à la segmentation et à l'orientation de l'embryon.

Exemple de différenciation cellulaire

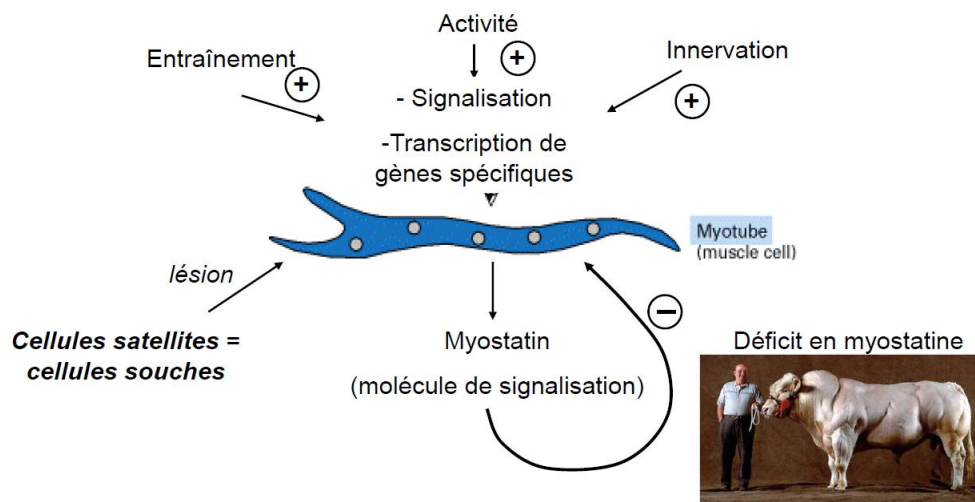
La différenciation musculaire du muscle squelettique

Les somites sont les cellules souches du muscle squelettique.

Elles se différencient en myoblastes (précurseurs de la lignée cellulaire des cellules musculaires) puis en cellules musculaires striées.



Maintenance et renouvellement des cellules musculaires



La différenciation musculaire

- Facteurs régulateurs de la transcription (Pax, Myo D...)
- Molécules de signalisation / adhésion cellulaire
- Mécanismes de Feed-back : facteurs de transcription ou inhibiteurs (ex : la myostatine inhibe la prolifération des myoblastes)

Pathologie / thérapeutique de la différenciation

La compréhension des mécanismes de la différenciation cellulaire est importante **pour la pathologie**.

- **Pathologie du développement**

Une mutation du gène Homeobox (Hmx I) entraîne des anomalies crâniennes.

- **Cancer**

Mécanisme de dédifférenciation cellulaire : transition épithélio-mésenchymateuse

La compréhension des mécanismes de la différenciation cellulaire est importante **pour la thérapeutique**.

- **Régénération d'un tissu à partir de cellules souches :**

Cellules hématopoïétiques

Cellules de la peau

Cellules mésenchymateuses et cartilage, ...

- **Potentiel des cellules souches embryonnaires**

Conclusion sur la différenciation cellulaire

Elle est essentielle à l'élaboration des organismes **multicellulaires (développement)**.

Ce sont des **mécanismes très conservés** au cours de l'évolution.

Une cellule différenciée est caractérisée par la **transcription de gènes spécifiques**.

Deux facteurs majeurs interviennent dans cette transcription spécifique :

- Facteurs régulateurs de la transcription
- Molécules de la signalisation

Compréhension de la différenciation importante :

- Pour la pathologie
- Pour la thérapeutique