

# Bases moléculaires du développement

Au cours de la grossesse, l'embryon va subir de profondes modifications morphologiques observables au niveau macroscopique. Mais cette évolution est conditionnée par de nombreux mécanismes cellulaires. On peut ainsi étudier les différents acteurs du développement au niveau cellulaire et moléculaire.

Les molécules du développement interviennent dans la vie des cellules. En effet elles sont impliquées dans les phénomènes de **prolifération**, **migration** et **différenciation cellulaire** ainsi que dans les **interactions entre les cellules** (signaux ou contact) et l'**apoptose**.

Elles sont le produit de **gènes du développement**, découverts grâce aux corrélations entre les anomalies morphologiques et les mutations de ces gènes chez la drosophile.

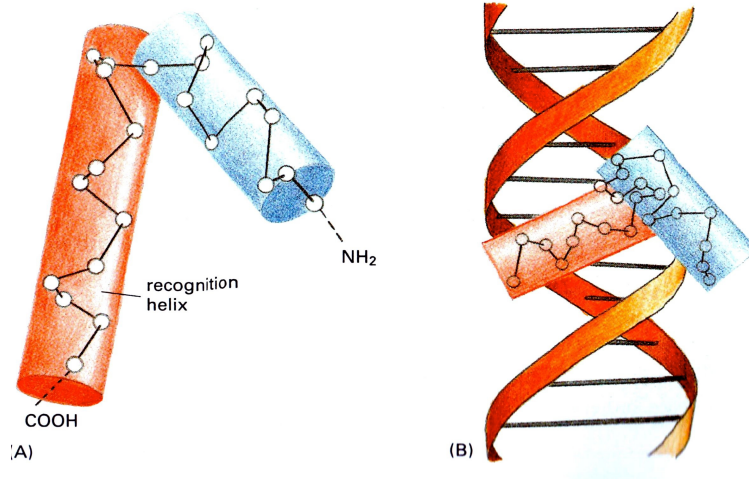
Les gènes du développement, présents chez différentes espèces, sont hautement conservés, c'est-à-dire qu'ils sont quasiment similaires entre les différentes espèces. On parle de conservation phylogénétique des mécanismes du développement.

## I – Les facteurs de transcriptions

*Définition* : ce sont surtout des protéines, de grosses molécules (structure III<sup>r</sup> / IV<sup>r</sup>) capables de se fixer à l'ADN afin d'en réguler son expression ( $\pm$  transcription) grâce à des interactions avec des séquences consensus.

Les facteurs de transcriptions sont primordiaux pour la différenciation cellulaire. On les classe selon la forme de leur motif de liaison à l'ADN.

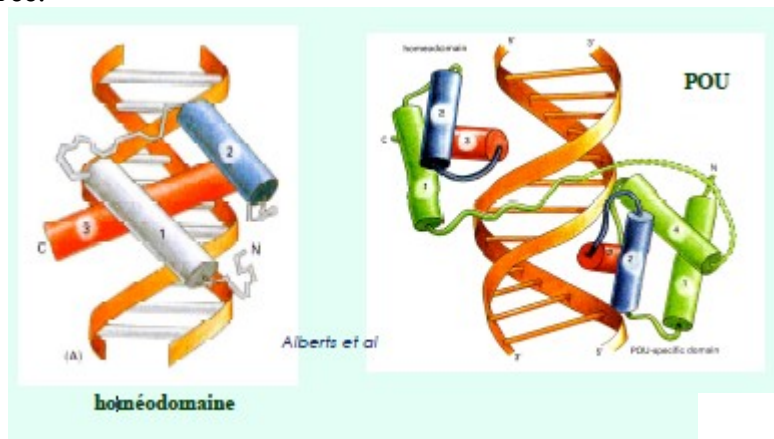
### 1 – Motif hélice-coude-hélice



Ils sont formés de deux hélices  $\alpha$ , séparées par une chaîne de quelques acides aminés (4-5) responsable du coude. L'hélice en **C-ter** interagit avec l'ADN. Ils sont très souvent associés à d'autres éléments pour former des structures plus complexes.

Exemples : → les gènes HOX (rôle important dans l'identification des régions de l'embryon segmenté) : ils sont régulés par un homéodomaine = hélice-coude-hélice + 1 hélice  $\alpha$  en N-ter qui va permettre de coller l'ADN pour fixer le motif de liaison à l'ADN ( $\approx$  analogie de l'aimant). Avec l'homéodomaine, il n'y a qu'**un seul motif de liaison à l'ADN**.

→ gène POU (synthèse de facteurs de croissance) : le facteur de transcription se compose d'un homéodomaine + 1 domaine de structure spécifique (qui se lie aussi à l'ADN). Il y a donc **plusieurs domaines de liaison à l'ADN**, ce qui **augmente la spécificité de la liaison et sa durée**.



### 2 – Motif leucine zipper

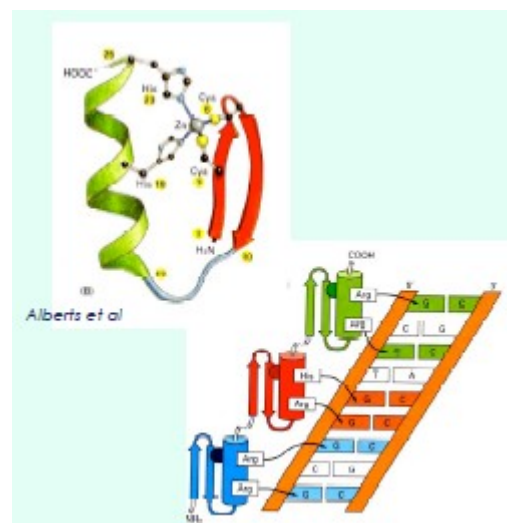
C'est un motif unique (hélice  $\alpha$ ) mais il va toujours se **dimériser** pour former une « épingle à linge » pour se poser sur l'ADN.



### 3 – Motif à doigts de zinc

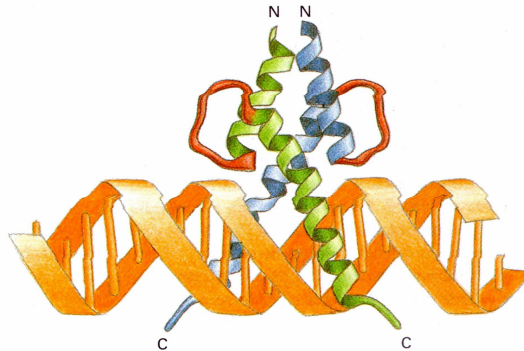
Ils se composent d'une hélice  $\alpha$  et de deux feuillettes  $\beta$  et des acides aminés reliés par le zinc. Ils n'agissent pas seul, **plusieurs motifs à doigts de zinc interviennent en même temps**, en série. Cela **augmente donc la spécificité** de la séquence reconnue.

Généralement, ce sont des motifs qui interviennent après une signalisation par des hormones stéroïdes.



#### 4 – motif hélice-boucle-hélice

Il est formé de deux hélices  $\alpha$  reliées par une séquence en acides aminés qui forme une boucle. Ce motif également ne fonctionne qu'en **dimère**.



Les différents facteurs de transcription interviennent en même temps pour déclencher la différenciation : par exemple, il faut beaucoup de facteurs de transcription lors de la myogenèse (où il y a différenciation des cellules musculaires) car cette dernière requiert beaucoup de protéines (nombreuses protéines constituant les myofibrilles).

## II – Signalisation cellulaire

La signalisation cellulaire permet à une cellule d'agir, via un signal, sur une autre cellule.

Il existe plusieurs mécanismes de signalisation : ligand liposoluble couplé à un récepteur cytoplasmique, récepteur, récepteur-canaux (cf. cours de Mr Maier en biologie cellulaire) qui vont induire des effets intracellulaires et agir au niveau génomique avec la régulation de l'expression de gènes.

Souvent, ce signal modifie la vie de la cellule (différenciation, prolifération, migration, ...), on parle d'**induction**.

Les organes sont des structures épithéliales nourries par le tissu conjonctif. Souvent, le tissu conjonctif, par divers signaux, induit une prolifération et une différenciation épithéliale et en retour les cellules épithéliales envoient des signaux vers les fibroblastes (cellules des tissus conjonctifs), il y a donc des échanges dans les deux sens. On parle d'**interaction épithélio-mésenchymateuse** réciproque.

En fait il y a sans arrêt dans les organes un dialogue croisé et réciproque.

#### 1 – ligands

Facteurs de croissance : petites molécules diffusibles, sécrétées dans la MEC. Ils ont souvent un effet **paracrine** sur les cellules voisines, parfois **autocrine** ==> **effet de voisinage**.

On les classe en plusieurs familles en fonction des cellules qui les sécrètent ou de leurs cellules cibles :

- EGF, facteur épidermique
- FGF, nombreux rôles majeurs dans les étapes du développement précoce
- La superfamille des TGF  $\beta$  (nodal, activine, facteur mullérien...)
- NGF = Nerv Growth Factor
- VEGF = Vasculo-Endothelial GF, indispensable à la croissance des capillaires
- L'insuline, hormone, facteur de croissance qui agit avec l'Insuline like Growth Factor (IGF1, IGF2)

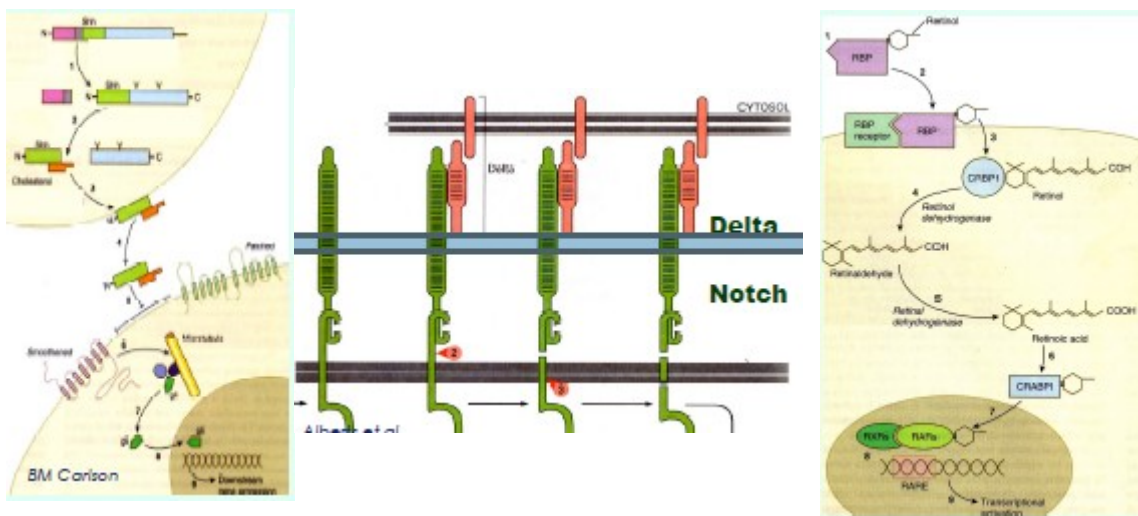
**SHH** : protéine Sonic Hedgehog (Sonic = gène de développement) sécrétée par la cellule. Transduction : toujours couplée à du **cholestérol** (c'est pourquoi les inhibiteurs de cholestérol ont une action tératogène (= provoquant des malformations) : les résultats observés sont les mêmes que si le gène SHH était muté).

SHH voyage dans la MEC, se fixe au récepteur Patched de la cellule cible → libération du récepteur Smoothened → activation signaux intracellulaires → protéine GLI = facteur de transcription) va dans le noyau.

(la cascade cellulaire n'est pas à connaître, retenir le rôle majeur du cholestérol)

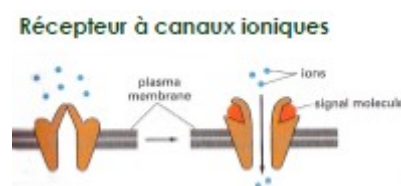
**Acide rétinoïque** : dérivé de vitamine A, présent en grande quantité dans la MEC : forme un **gradient** ( rôle dans l'orientation céphalo-caudal ). Le Roaccutane® modifie ce gradient ==> extrêmement tératogène.

**Delta** : il est fixé à la membrane, il y a donc interaction avec le **récepteur (= notch)** que si la cellule se situe à côté. Il n'y a d'induction que sur les cellules autour de celles qui portent Delta. Cela permet d'inhiber la différenciation des cellules adjacentes.

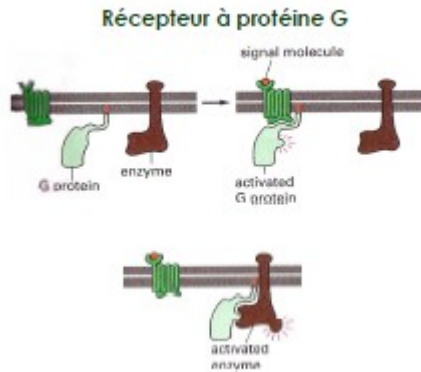


## 2 – Récepteurs (transmembranaires)

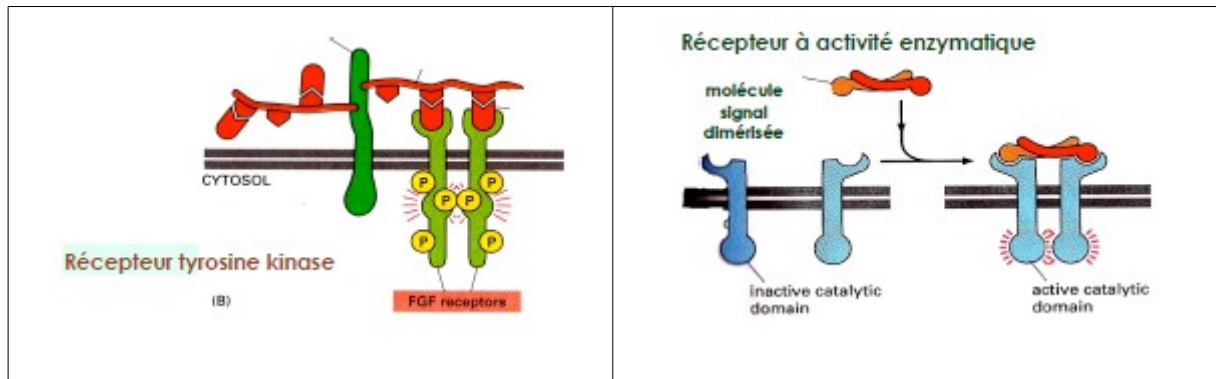
### - Récepteur à canaux ioniques



- **Récepteur à protéine G** (les plus répandus) : quand il capte le ligand, il se rapproche de la protéine G → activation d'une enzyme : l'adénylate cyclase → en général, augmentation d'AMPc dans la cellule



- **Récepteur à activité enzymatique** : présente un site catalytique (souvent kinase) sur le domaine intracellulaire, quand le ligand se fixe → dimérisation du récepteur → activation du site catalytique → cascade de signalisation



Les récepteurs de la plupart des facteurs de croissance ont une activité tyrosine kinase (les plus répandus), pour la famille des TGF  $\beta$  l'activité est souvent sérine-thréonine kinase.

