

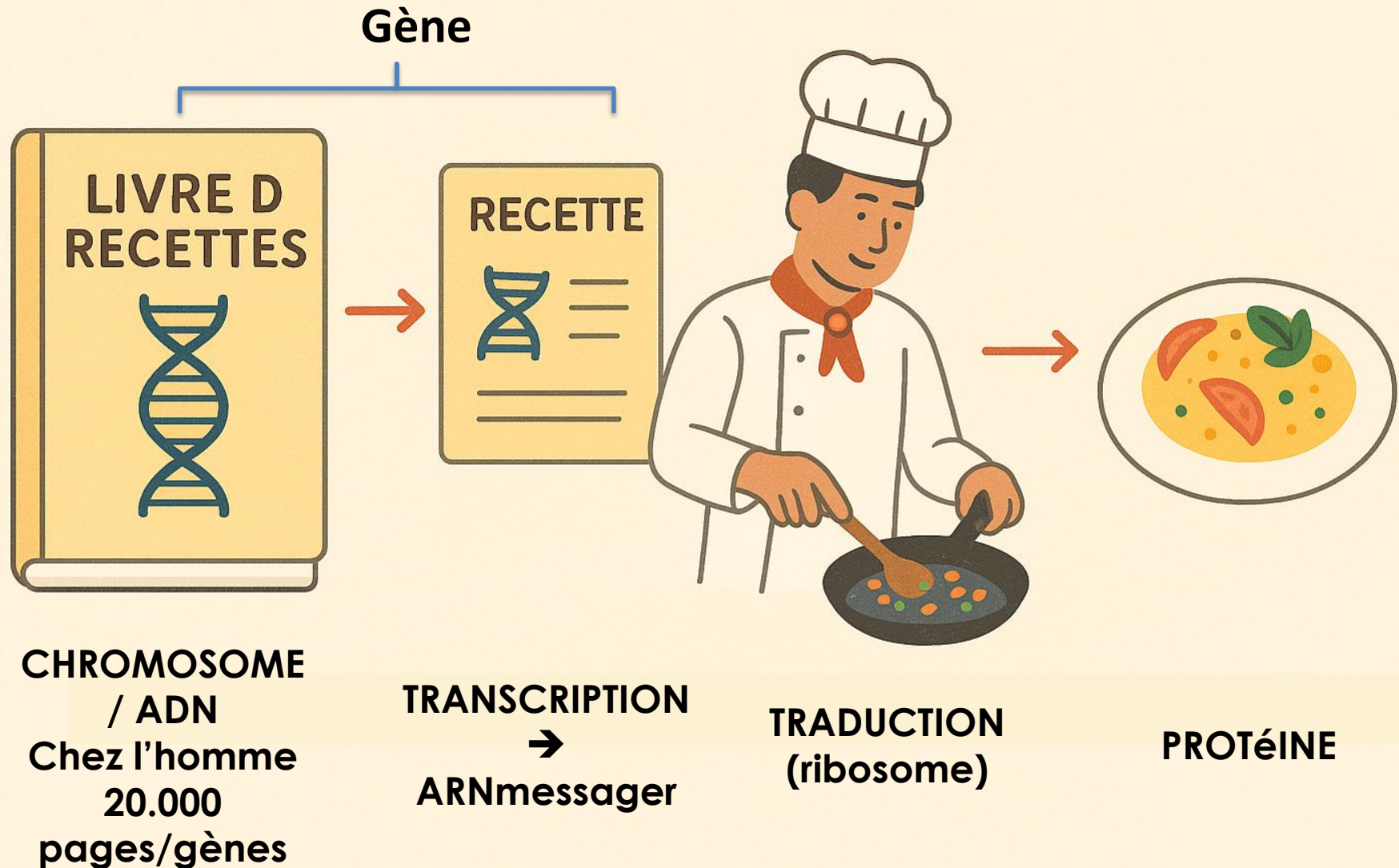
Programme du 1^{er} cours

But : Explorer le mystère des étapes allant de la rencontre entre un ovule et un spermatozoïde à la naissance

1. Quelques rappels sur ce que sont ADN/ARN/Protéine
2. Histoire des idées sur l'embryon
3. Unicité du monde vivant: Existe-il une différence entre la mouche, l'homme et l'éléphant?
4. Les étapes essentielles du développement d'un embryon
5. Un aperçu des mutations affectant le développement

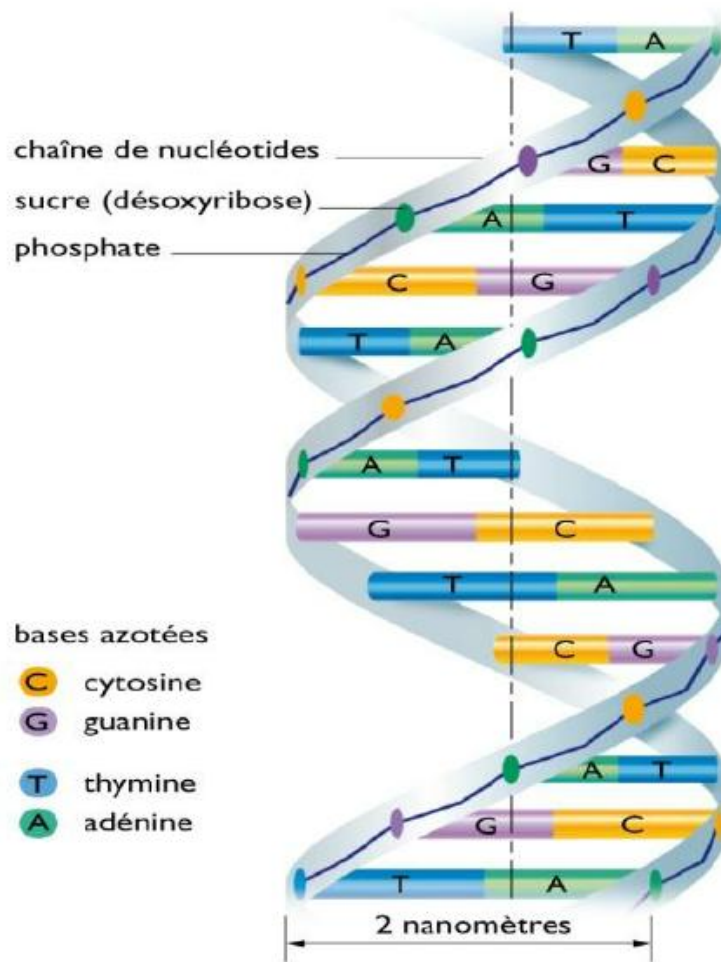
Quelques rappels sur ADN/ARN/protéine et la cellule

La logique du flux génétique : ADN → ARN → protéine



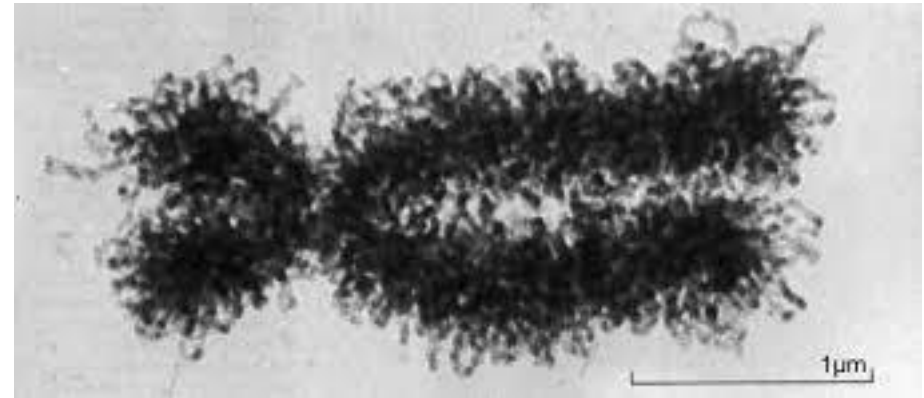
L'ADN (Acide DéoxyriboNucléique) support de l'information génétique

Schéma d'un brin d'ADN

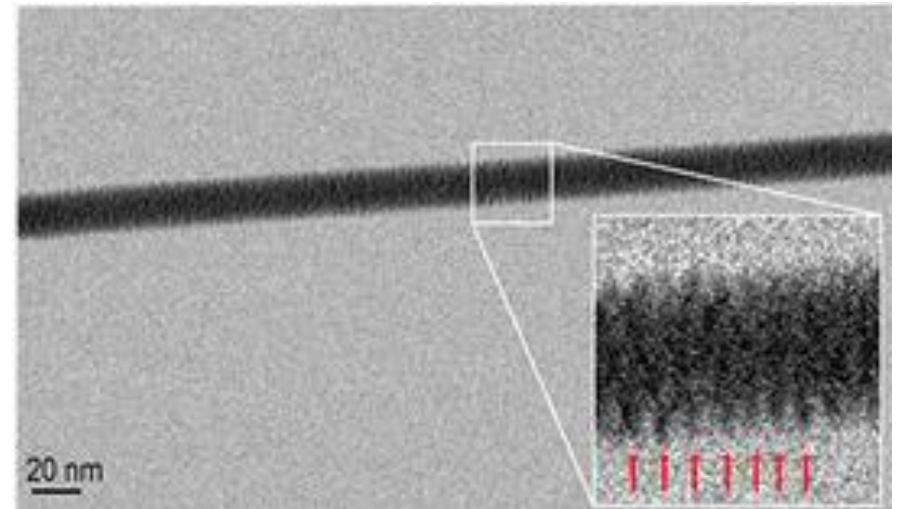


1 mm = 1.000 μm = 1.000.000 nm

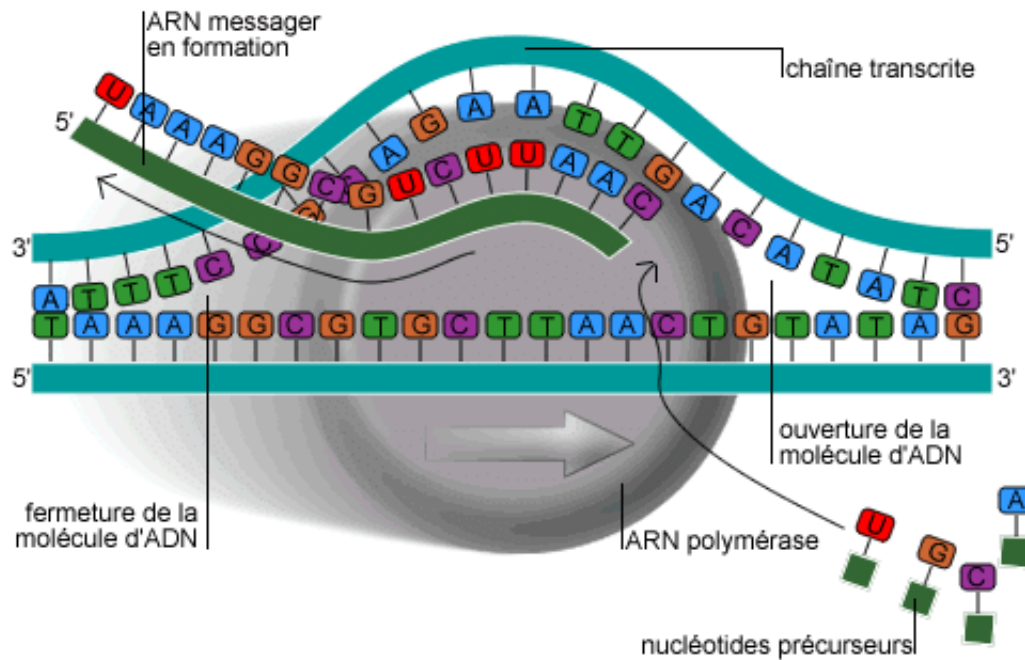
Visualisation d'un chromosome en mitose par microscopie électronique



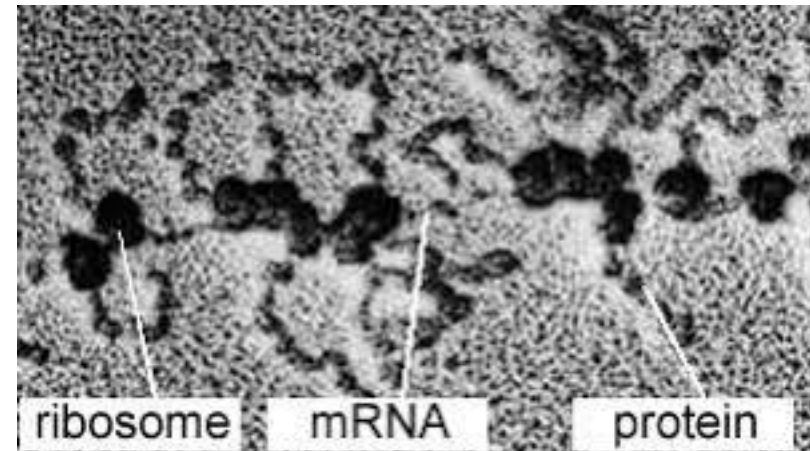
Visualisation d'un fragment de chromosome par microscopie électronique haute résolution



Transcription de l'ADN en ARN (Acide RiboNucléique) puis traduction de l'ARN en protéine



Cliché microscopie électronique



1 ribosome = 20-25 nm

Les protéines : structure et types de fonction

Des chaînes....



....avec des décorations



Structure interne



Rails pour transport



Moteur pour transport



Serrure



Ciseaux/tampon



le nœud de chaise



La protéine la plus abondante du corps humain : le collagène

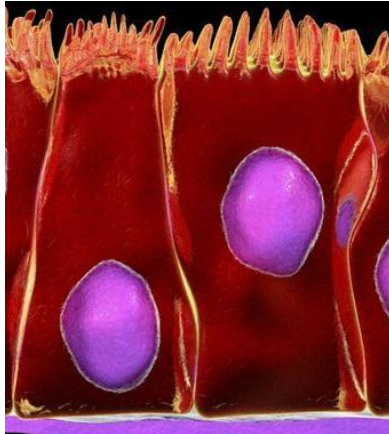
Cellule type:

EAU	70-85%
Protéines	10-18%
Lipides (graisse)	2-5%
Carbohydrates (sucres)	2-3%
ADN et ARN	5-7%

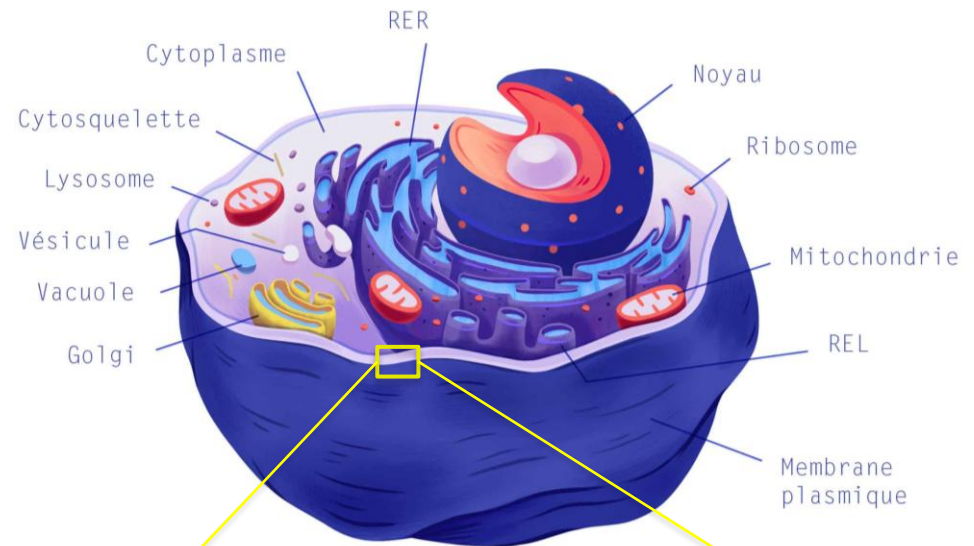


La cellule

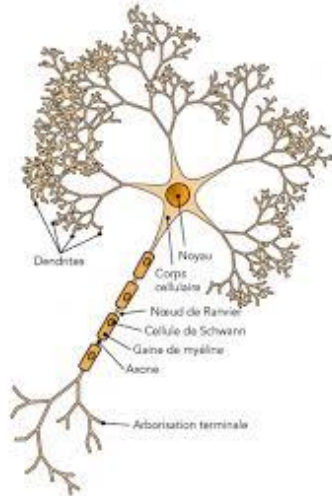
Cellule épithéliale



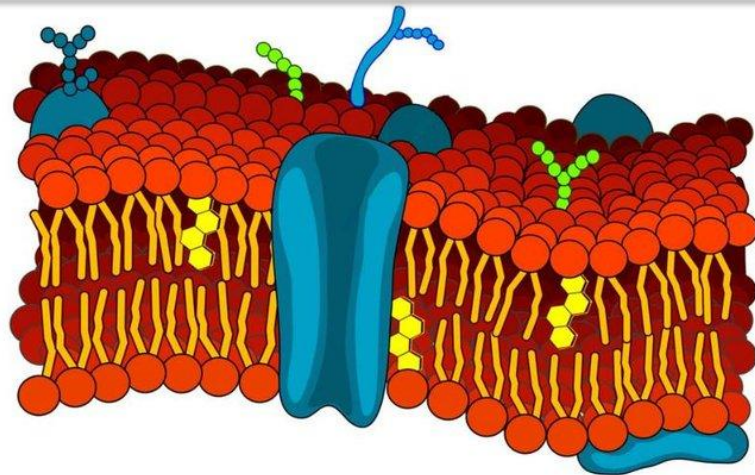
Vue d'ensemble d'une cellule type



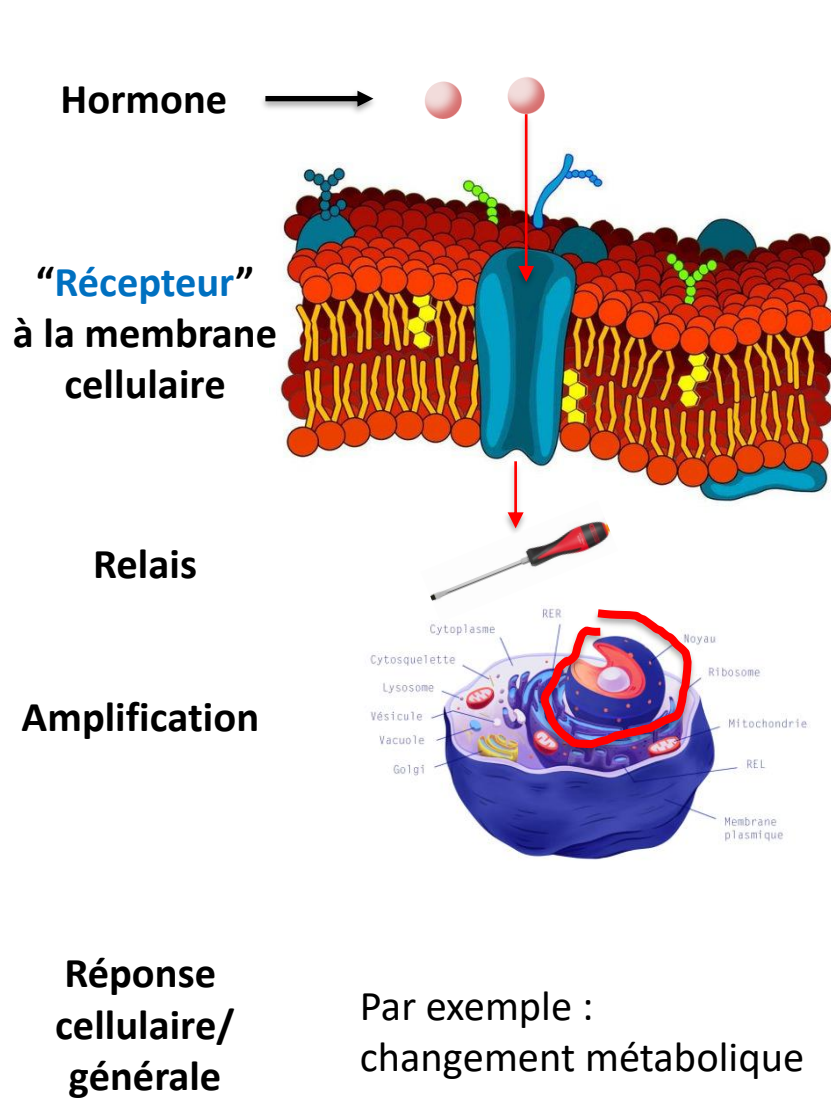
Neurone



La membrane extérieure d'une cellule



La communication entre cellules



Visiteur



Sonnette



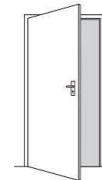
Fil électrique



Amplification



Réponse :
ouverture
porte



Histoire des idées sur l'embryon

Bref historique des idées sur l'embryon

Chez les grecs

Démocrite: atomes et vide; rien de vient du néant n'y retourne. L'embryon résulte d'un enveloppement à l'état microscopique dès l'œuf, donc par croissance après préformation (homoncule).

Aristote: l'être vivant est un tout dont on ne peut détacher une partie; les animaux se distinguent des végétaux par une âme. La formation de l'embryon est un processus graduel, donc par épigenèse.

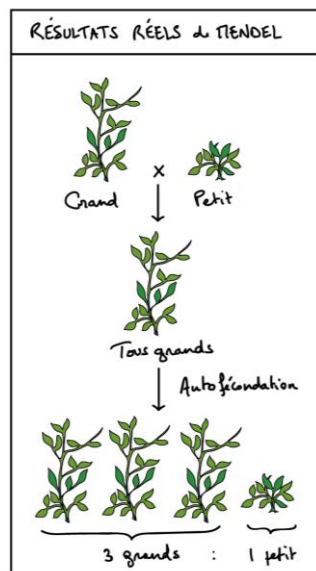


De l'âge classique au siècle des lumières

1550-1850: Les tenants de la préformation (Marcello Malpighi, Malebranche) et de l'épigenèse (William Harvey, Pierre-Louis de Maupertuis) s'affrontent ou sont ambivalents en évoquant aussi le terme de mécanisme par transformation (Leibniz, Buffon, Lamarck, Claude Bernard).

Fin du 19^{ème} et début du 20^{ème}

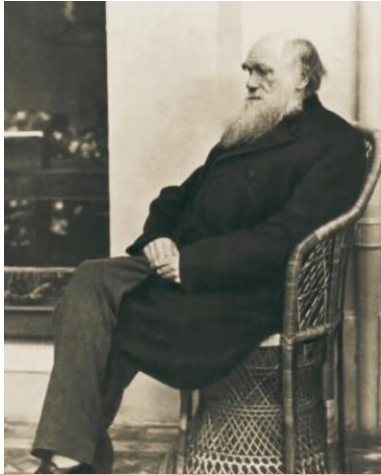
Grégor Mendel (moine en Moravie – 1822-1884), et **Thomas Hunt Morgan** (chercheur américain – 1866-1945) découvrent les lois de l'hérédité en travaillant sur les petits pois (GM) ou les mouches du vinaigre (THM). En observant des malformations corrélées à des défauts chromosomiques induits THM rejoint les conclusions des biologistes **Theodor Boveri** (allemand — 1862-1915) et **Walter Sutton** (américain — 1877-1916) et propose une théorie chromosomique de l'hérédité permettant d'entrevoir que le développement d'un embryon repose (en grande partie) sur les gènes et leurs produits.



L'évolution

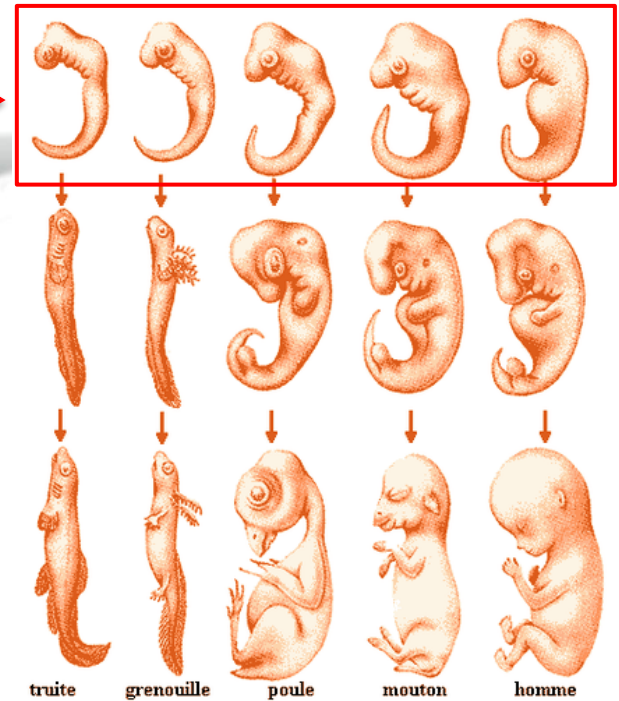
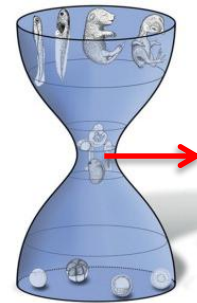
Charles Darwin (1809-1882)

Théorie de l'évolution



Karl von Baer

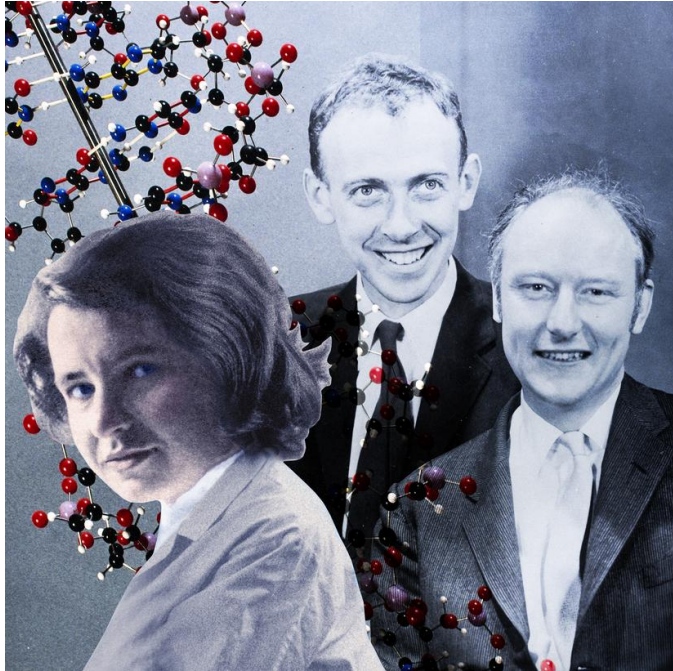
1796-1876



Unicité du monde vivant

Unité du vivant à toutes les échelles : information génétique

Nobel 1962



James Watson, Francis Crick
(et Rosalind Franklin)
La structure de l'ADN

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1965



Photo from the Nobel Foundation archive.

François Jacob

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

André Lwoff

Prize share: 1/3

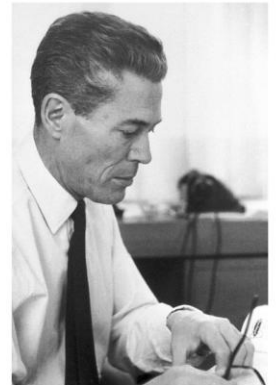


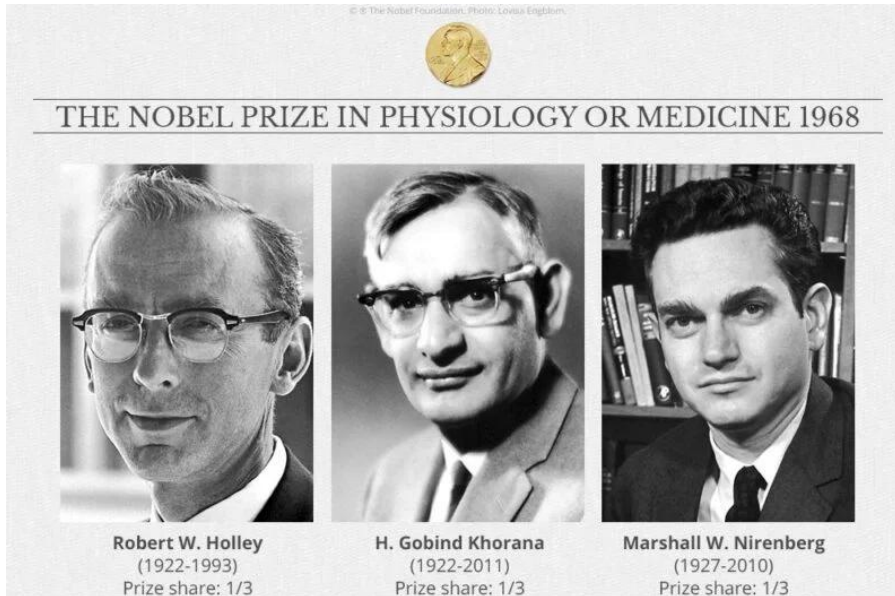
Photo from the Nobel Foundation archive.

Jacques Monod

Prize share: 1/3

L'ARN messenger

Le code génétique et l'énergie



Le code génétique et la synthèse des protéines

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953



Les processus métaboliques
(fabrication+utilisation de
l'énergie) sont conservés
d'une espèce à l'autre

La structure des cellules et leur division

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1974



Photo from the Nobel Foundation archive.

Albert Claude

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

Christian de Duve

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

George E. Palade

Prize share: 1/3

Les animaux et les plantes
partagent la même
organisation intra-cellulaire

Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001



Photo: Ralf Petterson, KI. Nobel Foundation archive

Leland H. Hartwell

Prize share: 1/3



Photo: Ralf Petterson, KI. Nobel Foundation archive

Tim Hunt

Prize share: 1/3



Photo: Ralf Petterson, KI. Nobel Foundation archive

Sir Paul M. Nurse

Prize share: 1/3

Les mécanismes de division
cellulaire sont conservés
chez les animaux et les
plantes

Unicité du vivant : la formation des embryons

Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995



Photo from the Nobel Foundation archive.

Edward B. Lewis

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

Christiane Nüsslein-Volhard

Prize share: 1/3

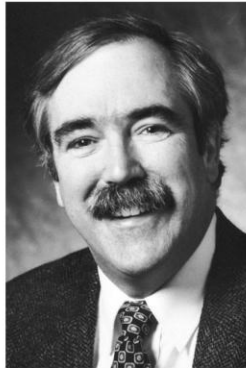
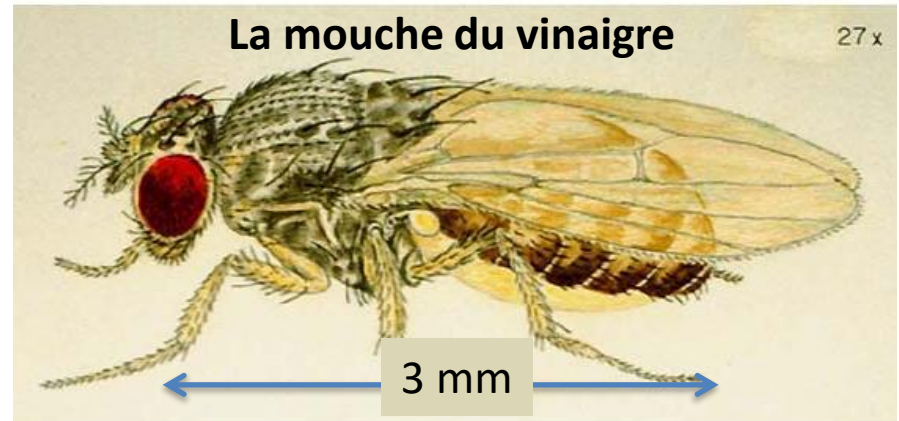


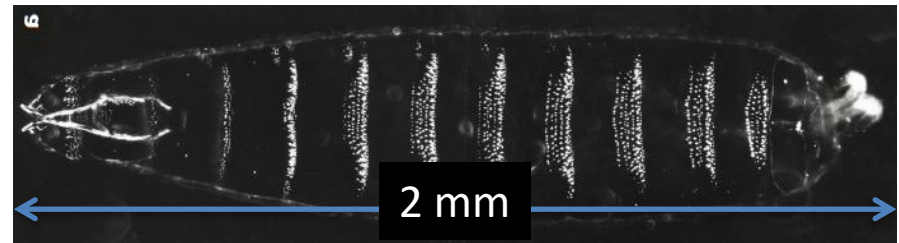
Photo from the Nobel Foundation archive.

Eric F. Wieschaus

Prize share: 1/3



Courtesy of American Philosophical Society, Curt Stern Papers. Noncommercial, educational use only.



Nobel Prize in Physiology or Medicine 2002



Photo from the Nobel Foundation archive.

Sydney Brenner



Photo from the Nobel Foundation archive.

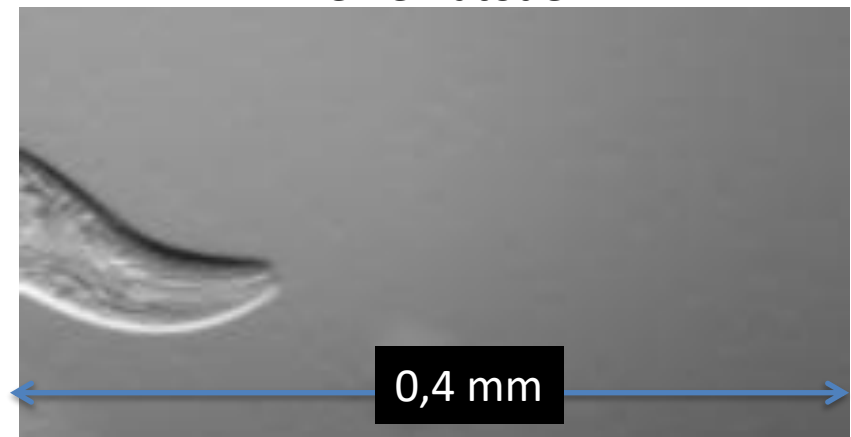
H. Robert Horvitz



Photo from the Nobel Foundation archive.

John E. Sulston

Le nématode



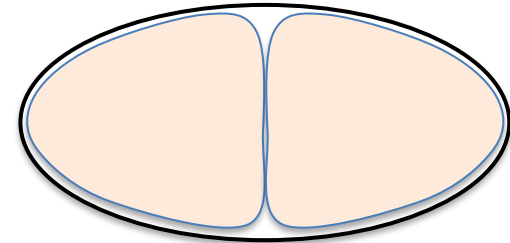
*Les étapes essentielles du développement d'un
embryon*

Développement d'un embryon : analogie avec le plan d'une maison

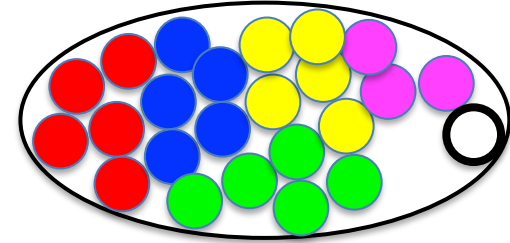


Les grandes étapes dans l'élaboration d'un embryon

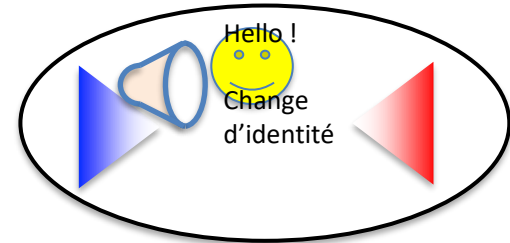
1 . De la *fécondation* aux premières *divisions*



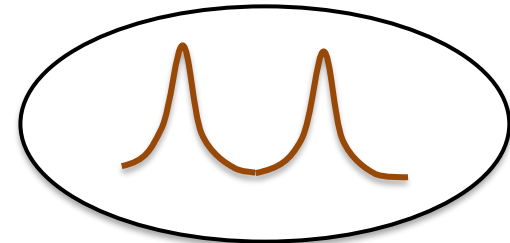
2 . Multiples cellules /*différentes identités* par étapes progressives et différence tête/queue



3 . Communication, migration et gastrulation



4 . Des évènements parfois répétés par vague



5 . Organisation (morphogenèse)



Quelques grands principes dans l'élaboration d'un embryon

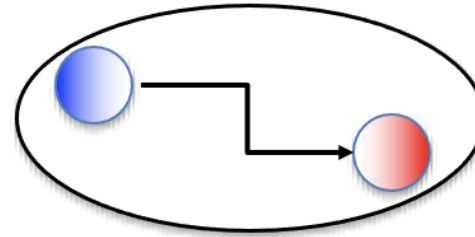
1. Des mutants chez les animaux modèles **affectant** la segmentation du corps



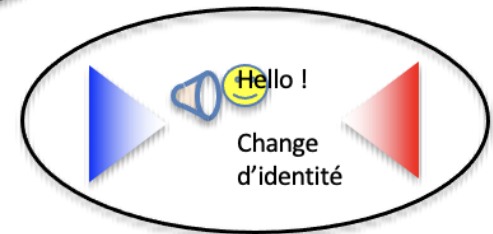
2. Les interrupteurs et l'activité des gènes



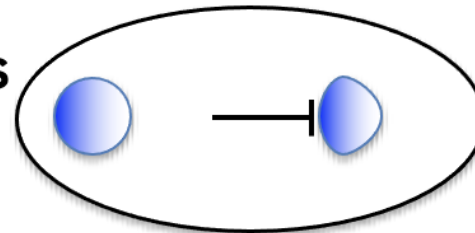
3. La migration des cellules



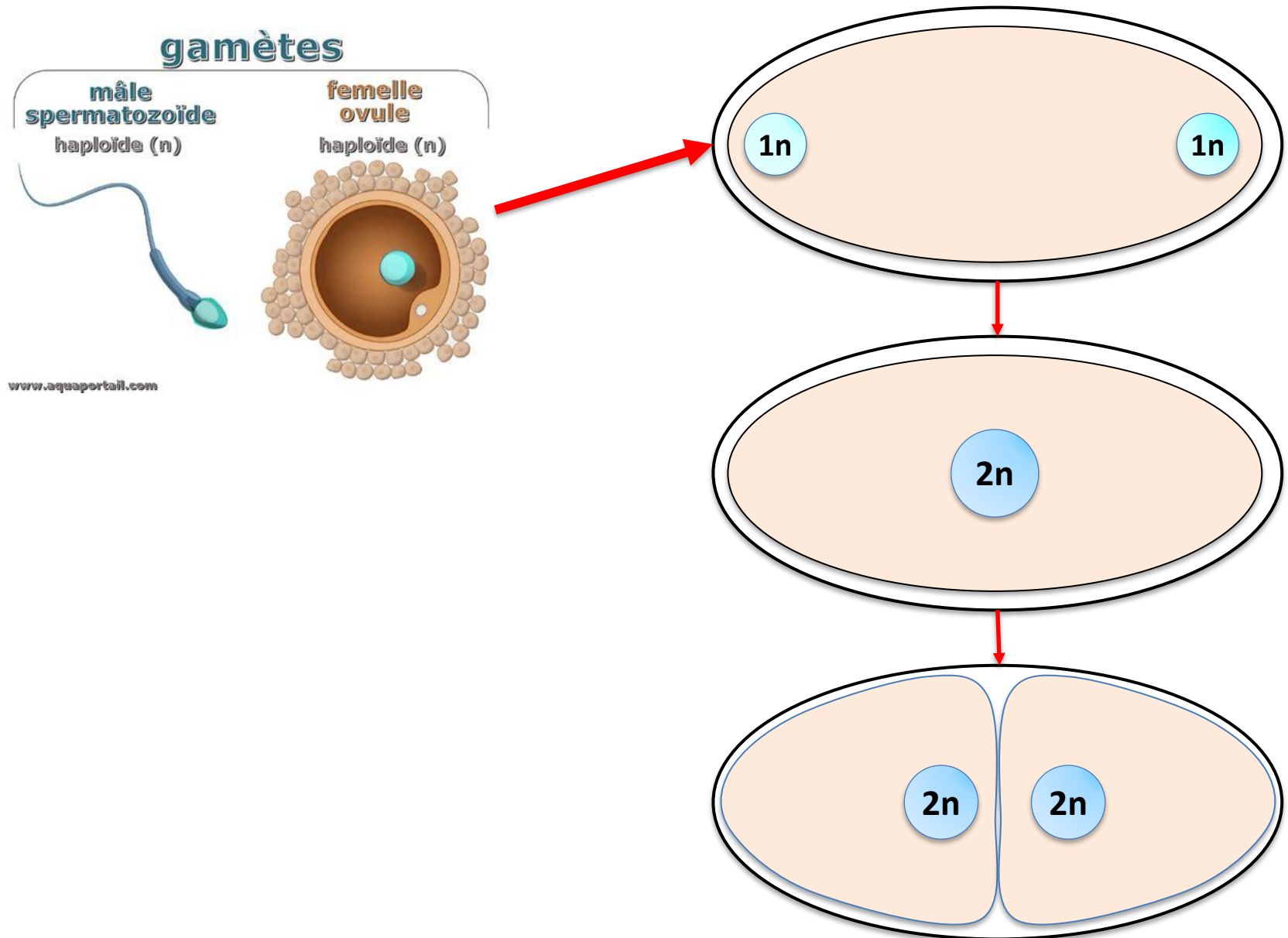
4. La communication entre les cellules



5. La micro-physique des cellules

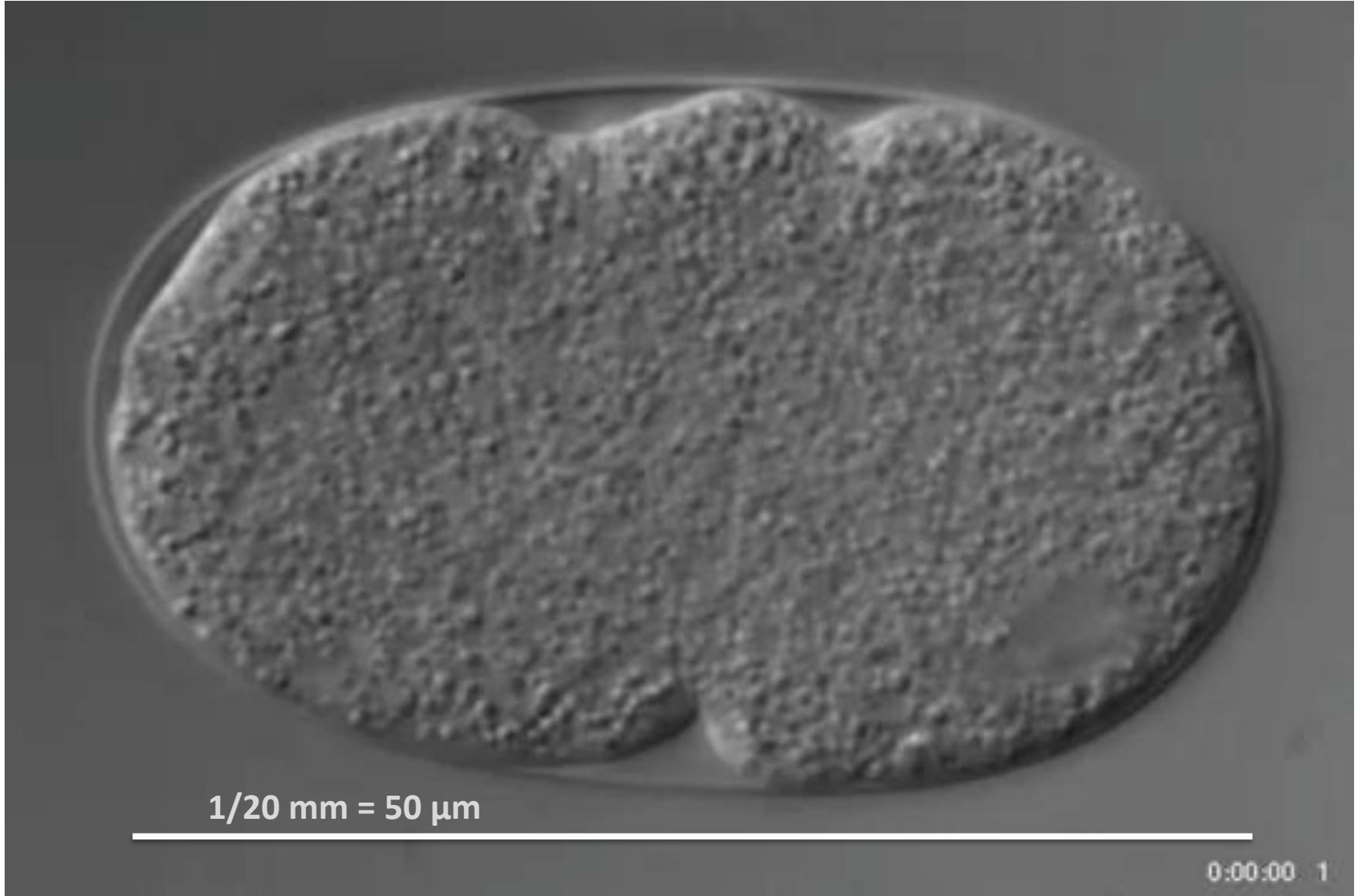


Fécondation et première division

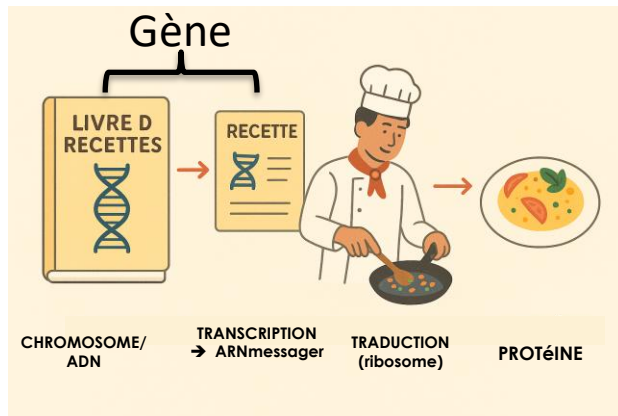


La première division

La première division d'un embryon du nématode *Caenorhabditis elegans* après fécondation



Les interrupteurs devant les gènes et la Green Fluorescent Protein



Comment visualiser l'activité des gènes ?

Interrupteur éteint



Interrupteur allumé



Nobel Prize in Chemistry
2008



© The Nobel Foundation. Photo: U. Montan
Osamu Shimomura

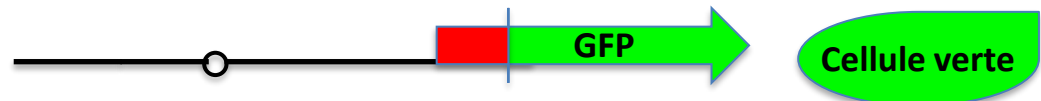
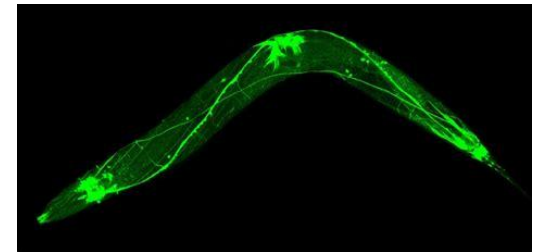


© The Nobel Foundation. Photo: U. Montan
Martin Chalfie



© The Nobel Foundation. Photo: U. Montan
Roger Y. Tsien

Méduse

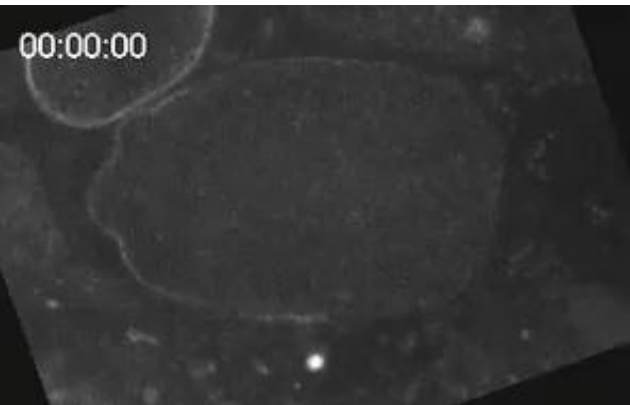


La première division

La première division d'un embryon du nématode *Caenorhabditis elegans* après fécondation

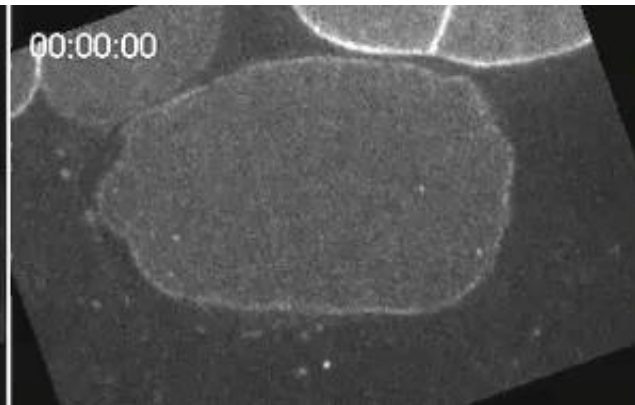
Marqueur 1

future zone postérieure



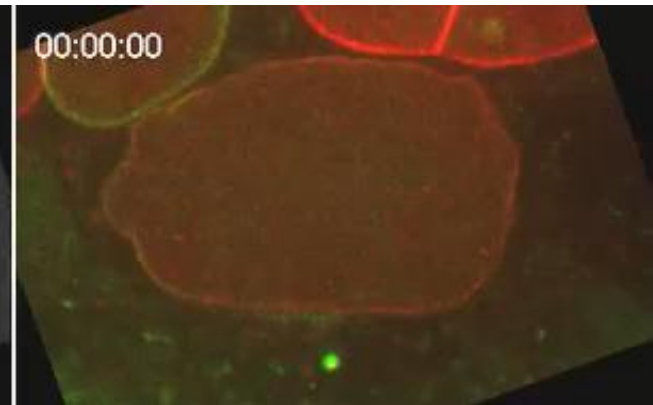
Marqueur 2

future zone antérieure



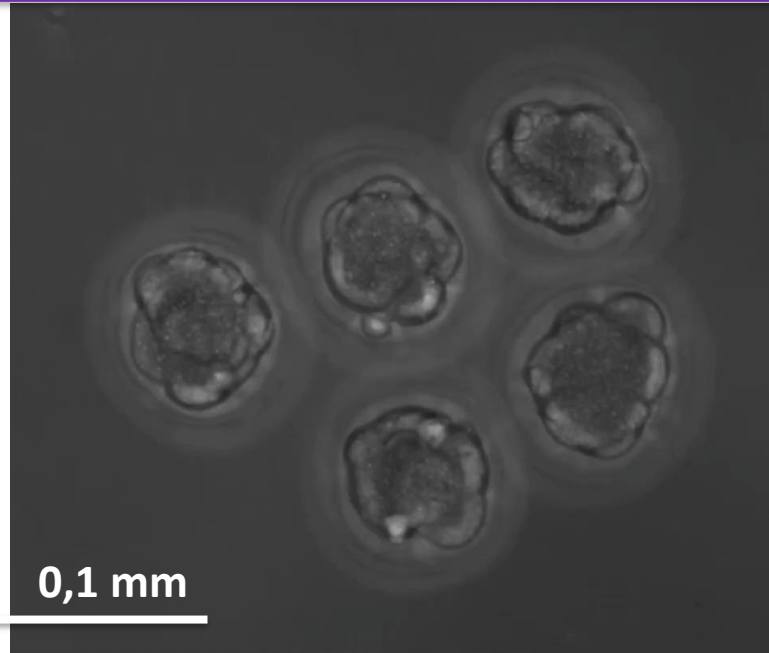
Marqueur 1 + Marqueur 2

simultanément



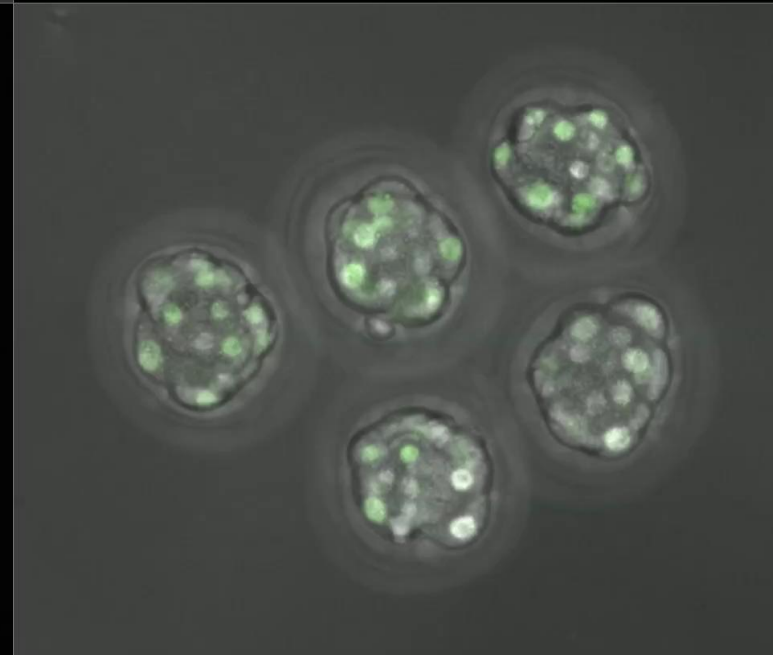
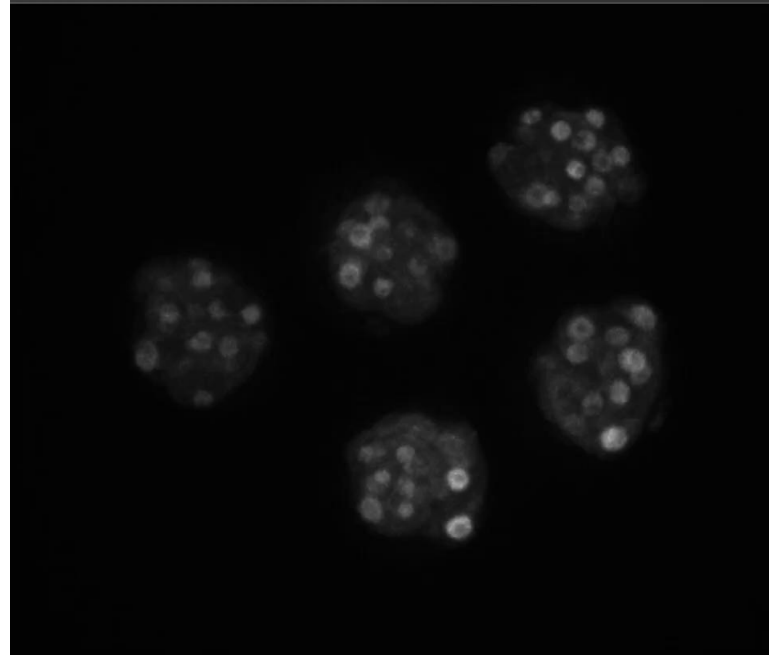
Plusieurs cellules aux identités différentes

**Jeune
embryon
de souris
Jour 1-2**



**Marqueur 1
(vert): toutes
les cellules**

**Marqueur 2
(blanc):
Cellules du
futur embryon,
les autres étant
les cellules du
futur placenta**



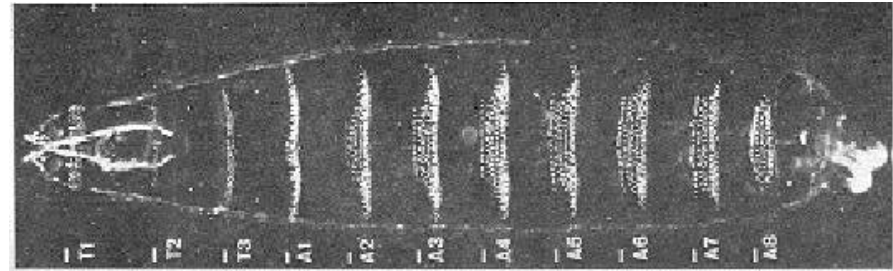
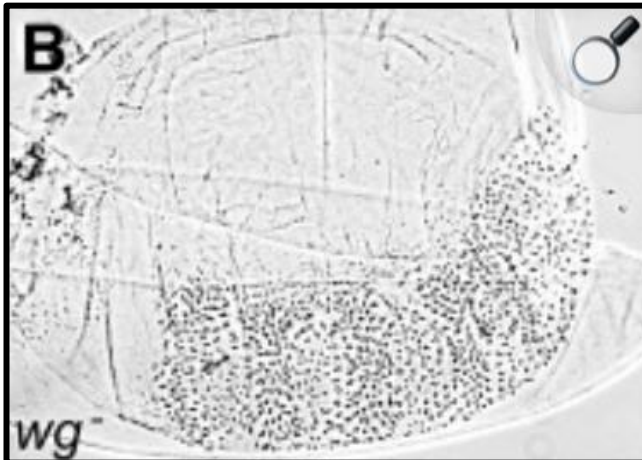
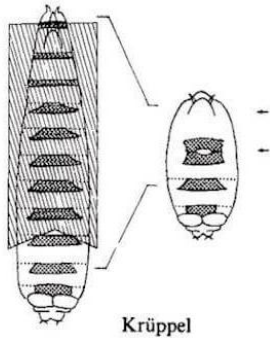
Régionalisation : l'apport de la mouche du vinaigre

Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1995



Photo from the Nobel Foundation

gène GAP



gènes maternels
(gradients)



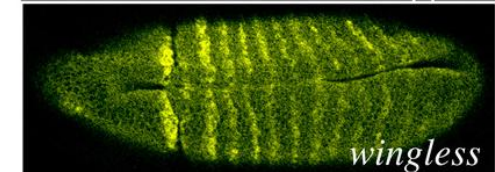
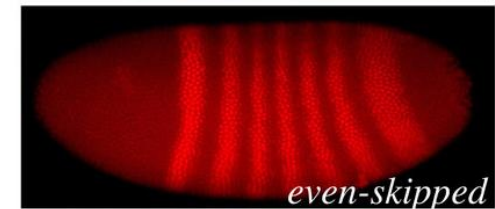
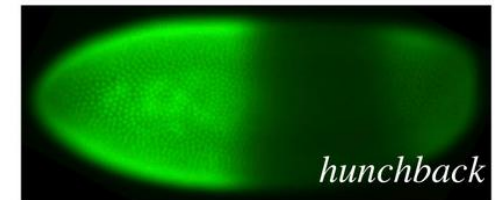
gènes *gap*



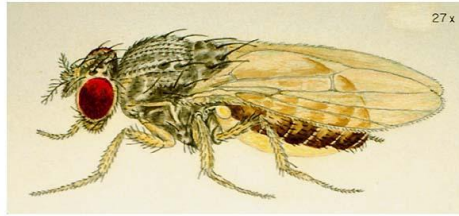
gènes *pair-rule*



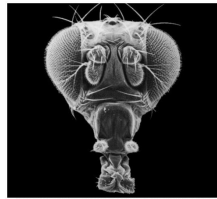
gènes de polarité



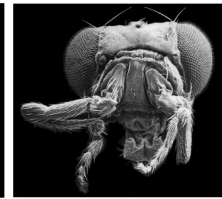
En quoi l'étude de la mouche a-t-elle éclairé la biologie humaine ?



Courtesy of American Philosophical Society, Curt Stern Papers. Noncommercial, educational use only.

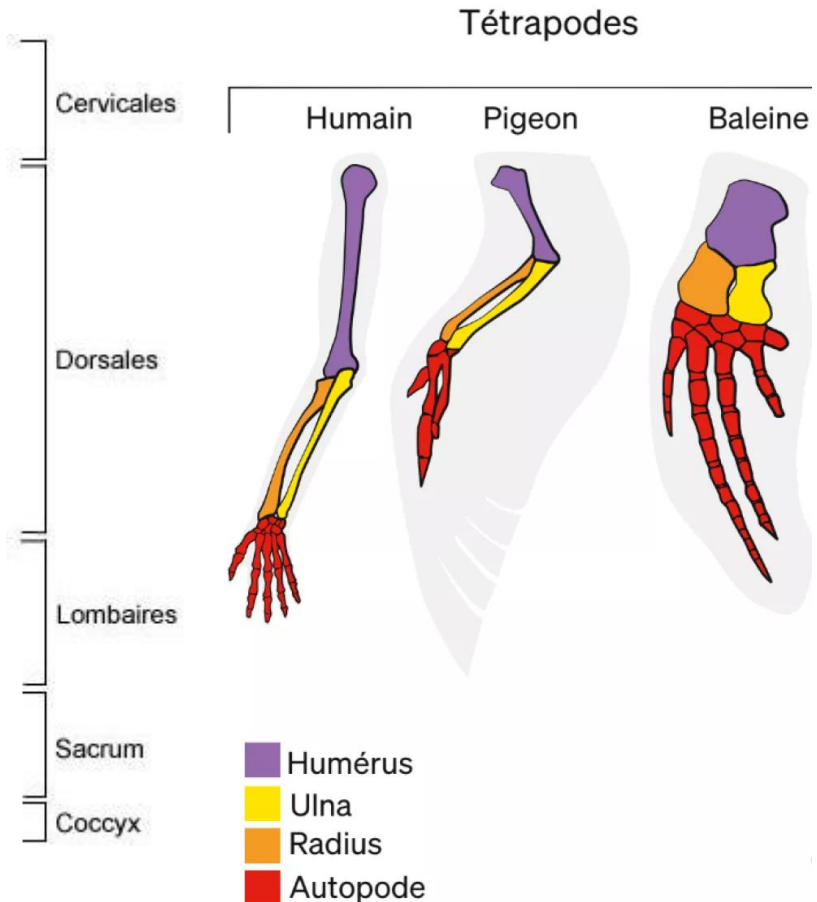
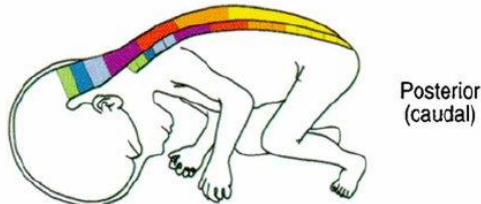
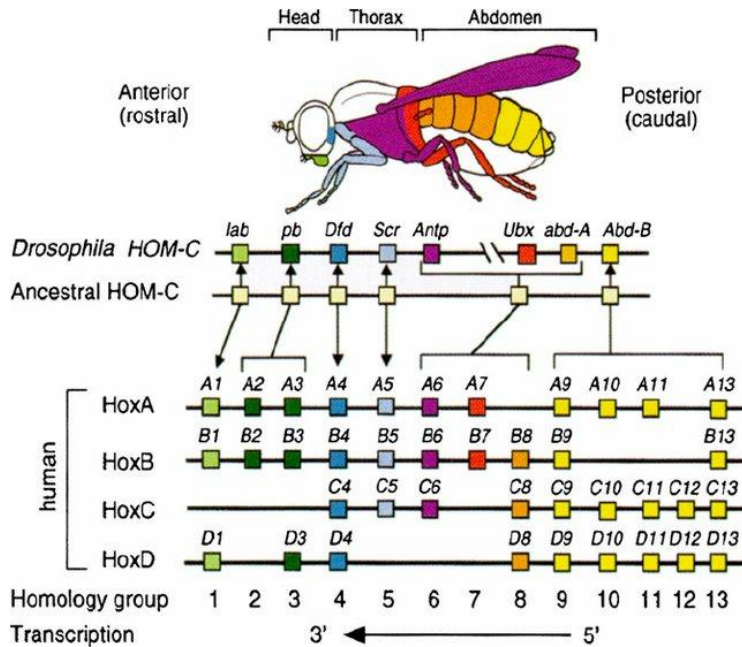


Courtesy of Dr. F. R. Turner, Indiana University. Noncommercial, educational use only.



Courtesy of Dr. F. R. Turner, Indiana University. Noncommercial, educational use only.

Mutant *Antennapedia* (avec pattes à la place des antennes)



L'évènement le plus important de notre vie : la gastrulation



Gastrulation: une expérience spectaculaire de 1924



Copyright © 2006 Nature Publishing Group

Nobel Prize in Physiology
or Medicine 1935

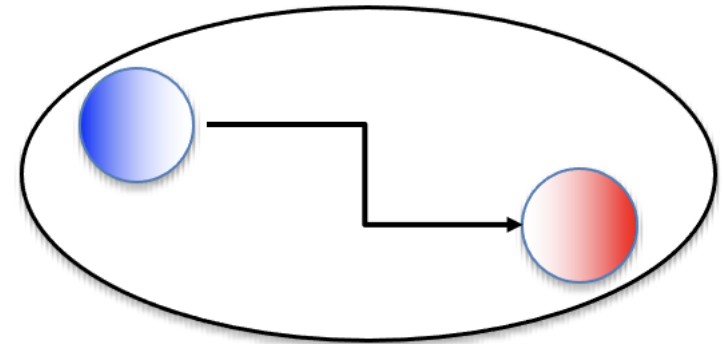
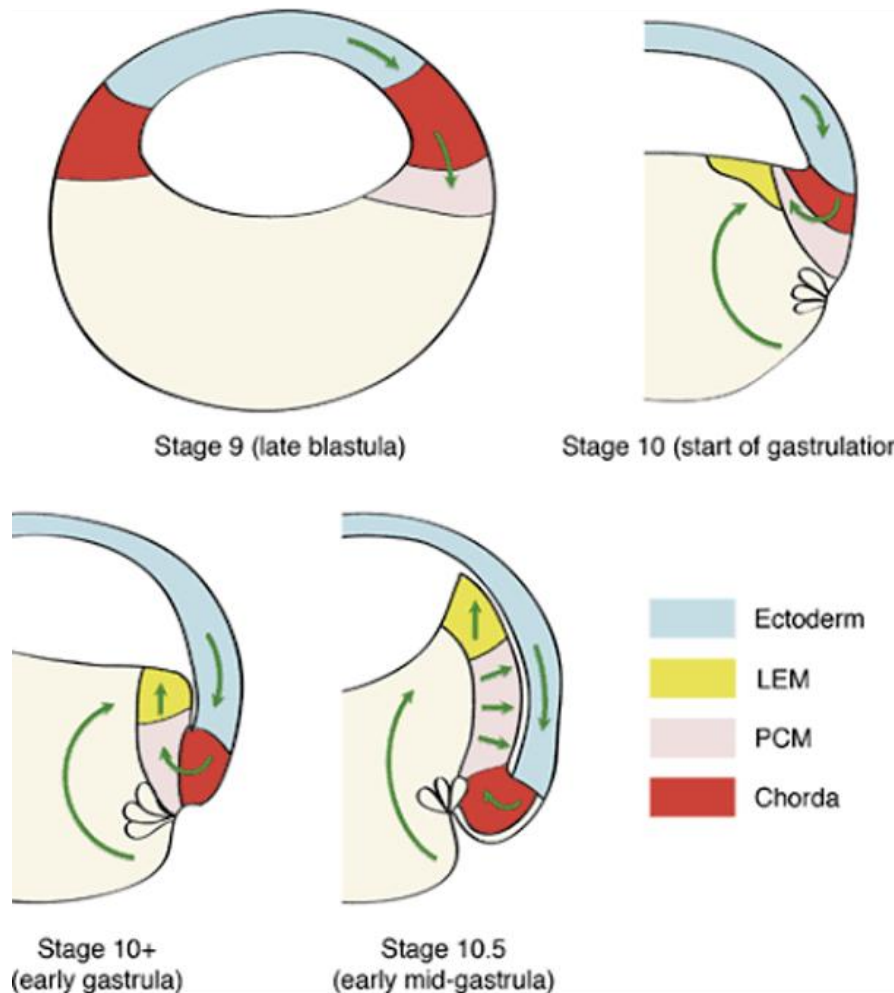


Photo from the Nobel Foundation archive.

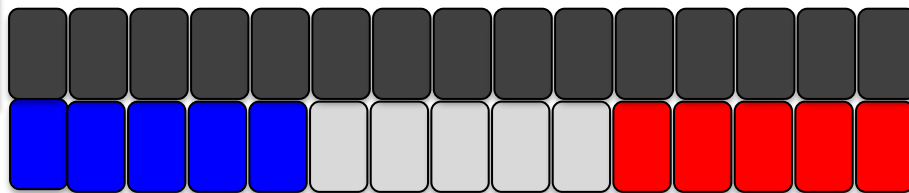
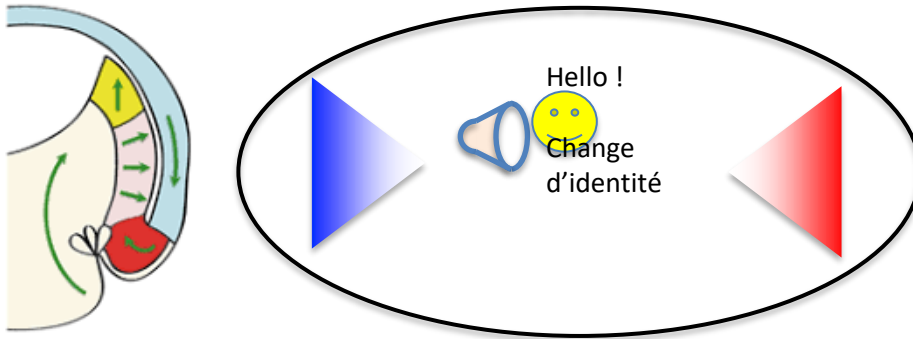
Hans Spemann



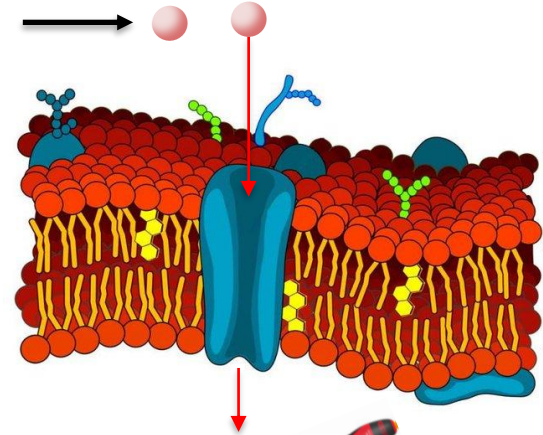
Gastrulation et migration : les cellules se déplacent



Gastrulation et communication : les cellules dialoguent entre elles



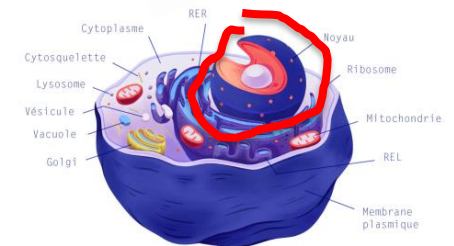
Protéine



Membrane
cellule

Relais

Amplification



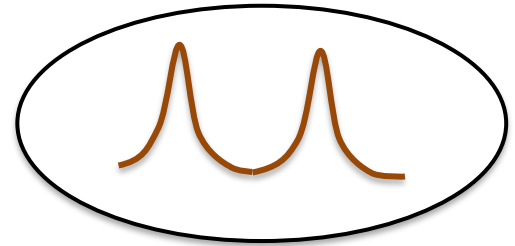
Réponse
cellulaire

“grandis”, “divise-toi”,
“déplace-toi”, “change
de rôle” ou,
au contraire, “arrête-
tes divisions”

Morphogenèse

Une fois les cellules présentes et différenciées, c'est à dire qu'elles ont leurs identités finales, les tissus se déforment pour acquérir leur aspect final fonctionnel.

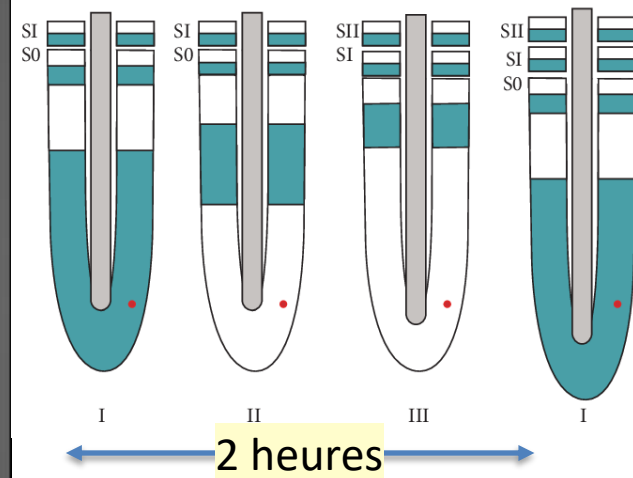
J'illustrerai aussi le concept de temporalité



La morphogenèse : exemple 1 notre colonne vertébrale

Embryon de souris à environ jour 10-11 de gestation, équivalent à environ 3 semaines pour l'homme : précurseurs des vertèbres

Time:
0.00 h



S  Nouvelle proto-vertèbre

 Signal se déplaçant toutes les 2h chez la souris
5h chez l'homme

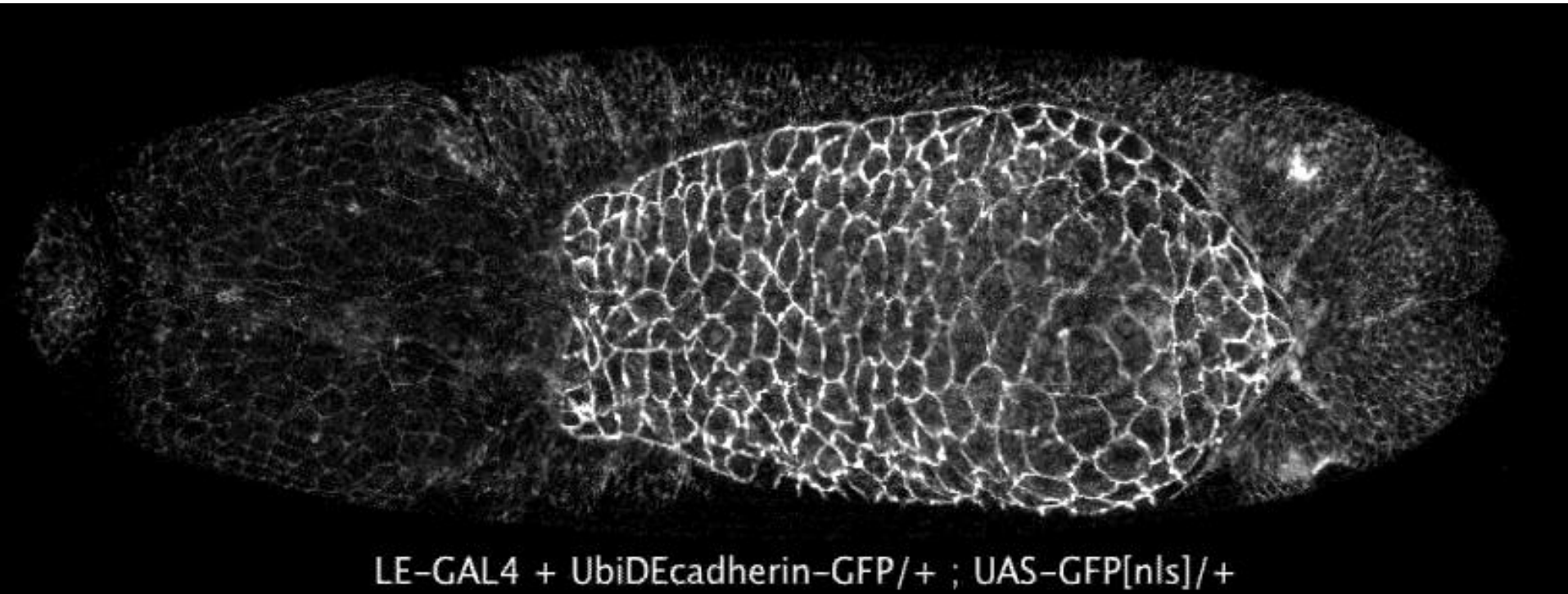

200 μ m

La morphogenèse : exemple 2 la déformation d'un tissu

Morphogenèse du corps de l'embryon de mouche du vinaigre:

- Le dos se referme
- La tête est recouverte
- Le corps se rétracte un peu
- On voit apparaître le système nerveux

Lignes: contour des cellules/ points: noyaux des cellules



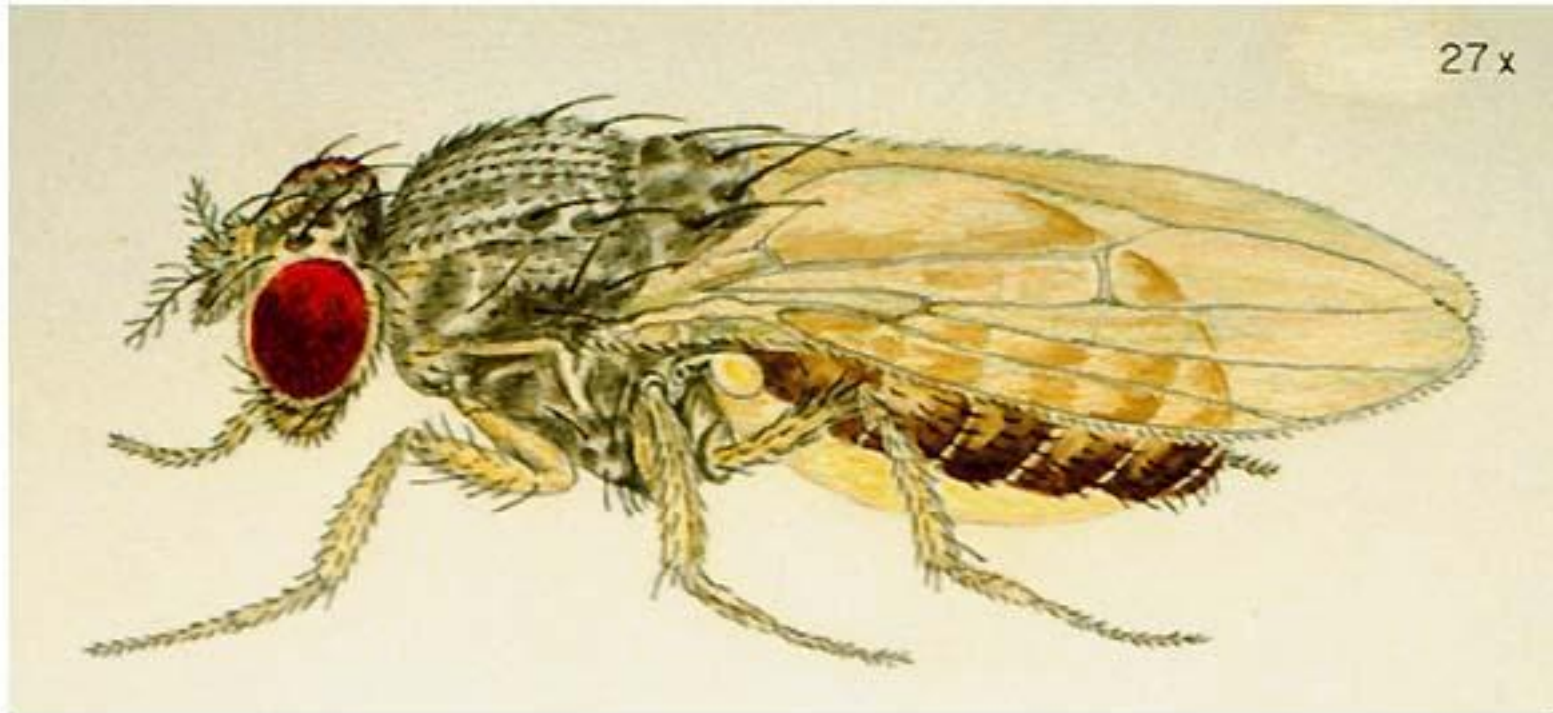
*Quelques mutants qui affectent le
développement et pourquoi ils sont importants*

Quelques mutants

Mutant "*bithorax*" à deux paires d'ailes



Mutant "*wingless*" sans ailes

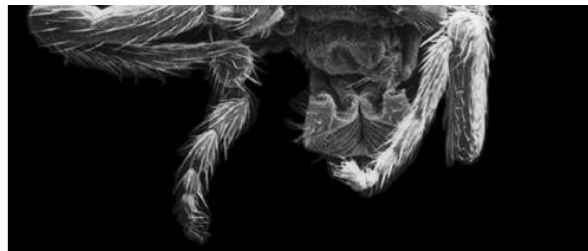


Courtesy of American Philosophical Society, Curt Stern Papers. Noncommercial, educational use only.

Mu



Courtesy of Dr. F. R. Turner, Indiana University. Noncommercial, educational use only.



Courtesy of Dr. F. R. Turner, Indiana University. Noncommercial, educational use only.

Actual hedgehog

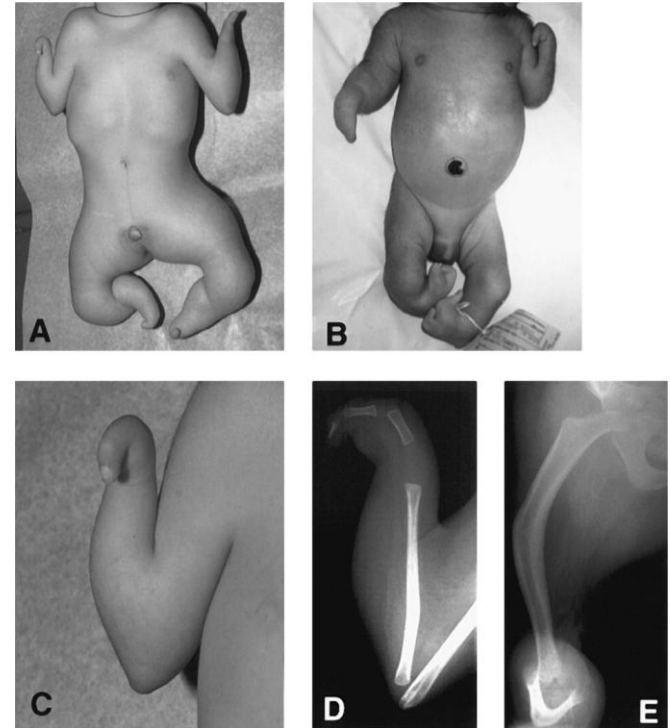


La mutation équivalente chez l'homme

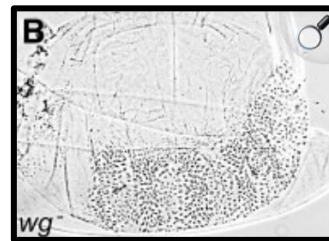
Mutant à deux paires d'ailes



Anomalie congénitale rare

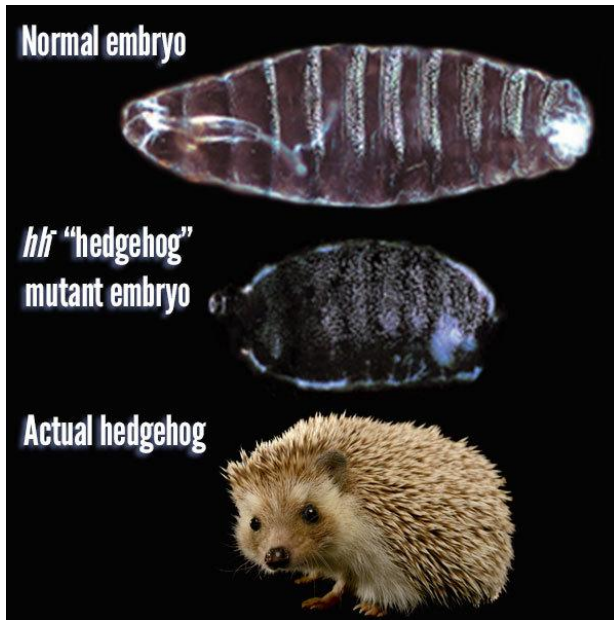


Mutant sans ailes



90% des cancers colorectaux
ont pour origine des mutations
affectant des composants de la
voie de signalisation en aval de
wg/sans aile

Le cyclope



Les mutations
chez l'équivalent humain de ce gène sont
associées à de graves malformations
et les mutations
affectant des composants de la voie de
signalisation en aval de Hh/hérisson
entraînent des cancers de la peau
et/ou un médulloblastome



Résumé

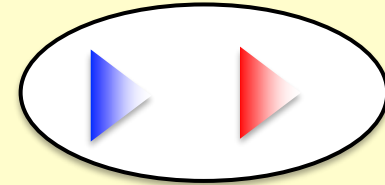
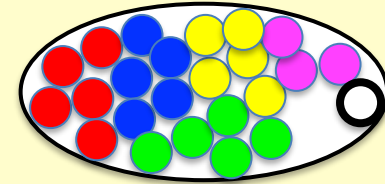
- Les étapes principales de l'embryogenèse sont :
 - Fécondation et 1^{ère} division
 - Divisions avec acquisition progressive d'identités distinctes sous l'action de gènes qui délimitent des sous-régions de plus en plus petites
 - Gastrulation et développement des organes
 - Morphogenèse terminale
- Quatre concepts à retenir:
 - 1/ il existe un "dialogue" entre cellules, certaines cellules induisant leurs voisines à adopter des destinées nouvelles ou conduisant à l'émergence de régions distinctes.
 - 2/ Ce dialogue s'accompagne d'un processus de signalisation dans la cellule aboutissant à des programmes différents, et reposant sur la présence d'interrupteurs devant les gènes.
 - 3/ Il existe des gènes sous-divisant l'embryon en régions progressivement plus petites.
 - 4/ Les cellules doivent changer de position pour permettre l'apparition des organes.
- Les progrès dans ce domaine résultent de deux facteurs principaux:
 - 1/ La recherche sur des espèces simples (en particulier mouche du vinaigre, nématode) a été très fructueuse pour comprendre le développement humain, car il existe une grande unicité des processus qui régissent la vie cellulaire du monde vivant; en particulier, il existe chez ces espèces simples des mutants affectant le bon déroulement de l'embryogenèse.
 - 2/ On sait maintenant visualiser l'activité d'un gène grâce à un artifice mettant en jeu une protéine fluorescente de la méduse.

Un aperçu de ce qui sera discuté lors du prochain cours

2 . Multiples cellules /*différentes identités*

3 . Communication

3a. Régionalisation et Polarisation



- La gastrulation crée des régions préfigurant les principaux organes via des processus de communication
- La notion de cellules souches
- La culture des cellules souches au laboratoire
- La notion d'organoïde via la reprogrammation de cellules
- L'utilisation des cellules souches en médecine et le futur de la médecine

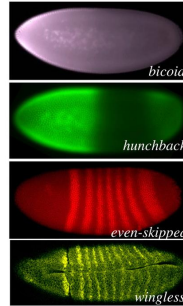
Un résumé en forme de chronologie



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Expérience
Spemann/Mangold
des tétards siamois

gènes maternels
(gradients)
↓
gènes *gap*
↓
gènes *pair-rule*
↓
gènes de polarité



Analyse génétique
et moléculaire de 15
mutants clé de la mouche



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Identification facteurs
protéiques capables
d'induire un 2^{ème} axe

1924

1962

1980

1980-1988

1986-1992

1994

1991-2004

Purification
de la protéine
fluorescente
de méduse

Identification mutants
mouche bloquant son
développement

Caractérisation génétique et
moléculaire des
processus de communication
entre cellules

1^{ère} utilisation de la GFP
chez un animal, le
nématode



© The Nobel Foundation. Photo:
U. Montan
Osamu Shimomura



Photo from the Nobel Foundation
archive.
Christiane Nüsslein-
Volhard
Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation
archive.
Eric F. Wieschaus
Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation
archive.
Sydney Brenner



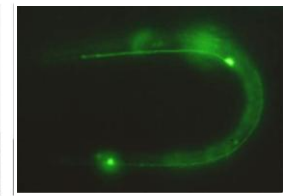
Photo from the Nobel Foundation
archive.
H. Robert Horvitz



Photo from the Nobel Foundation
archive.
John E. Sulston



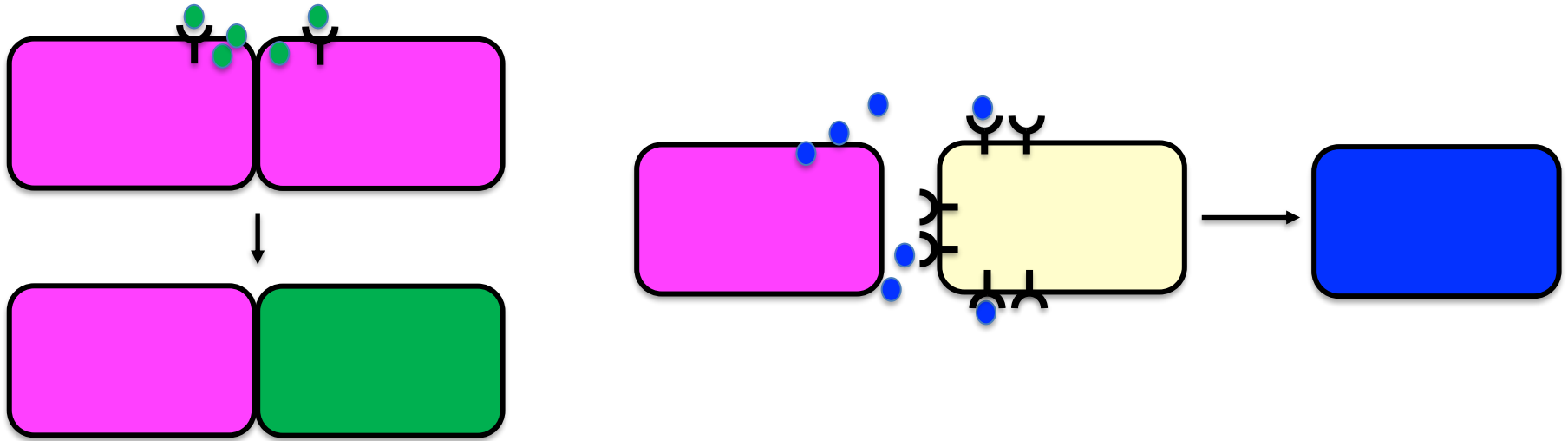
© The Nobel Foundation. Photo:
U. Montan
Martin Chalfie



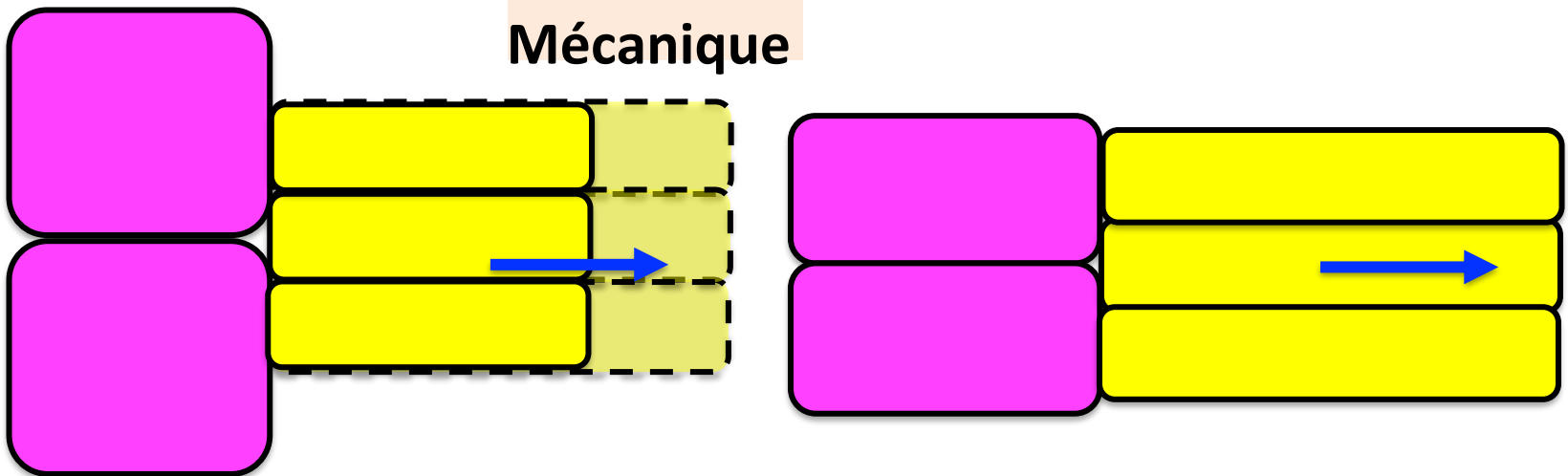


Communication au sein d'un embryon

Chimique



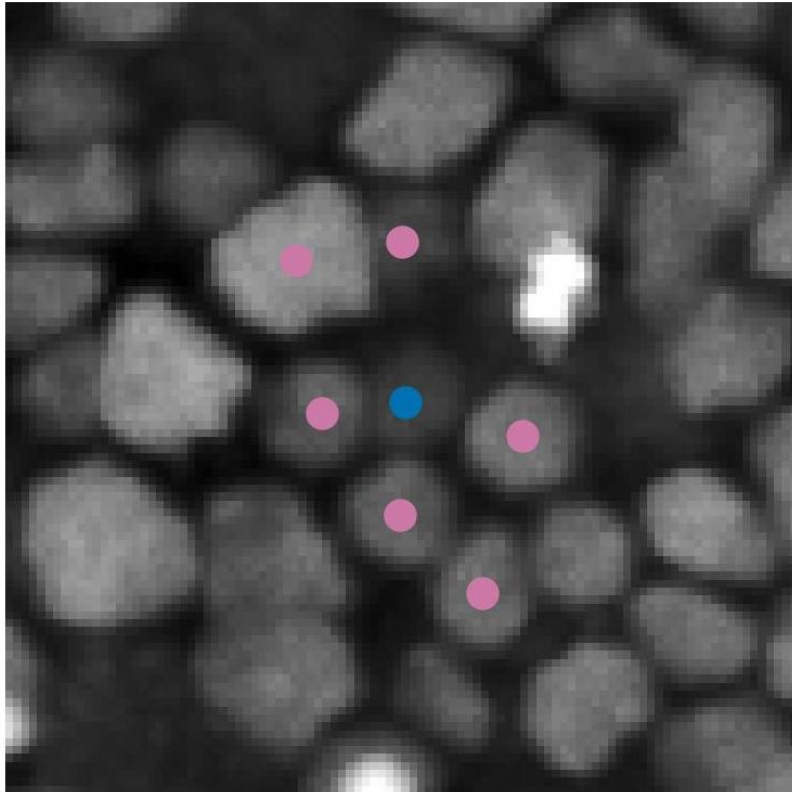
Mécanique



Un exemple de dialogue entre cellules

Exemple montrant comment un neurone émerge d'un champ de cellules équivalentes à la surface d'une mouche

Marqueur 1 (faible dans cellules avec point rose)



Marqueur 2 (fort dans cellule avec point bleu)

