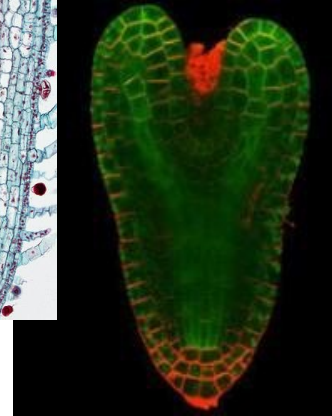
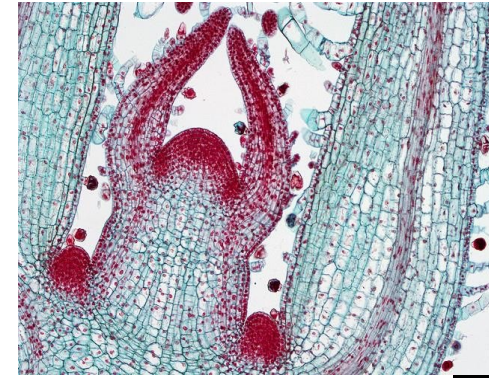
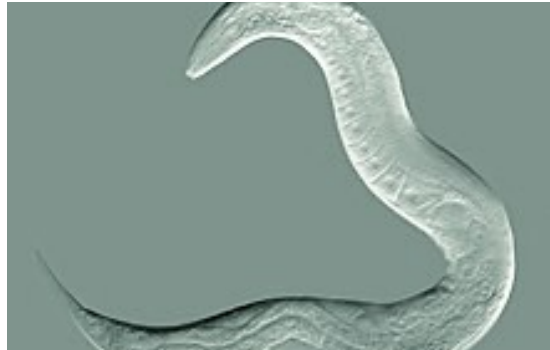


université  
PARIS-SACLAY



# UE Biologie cellulaire et développement



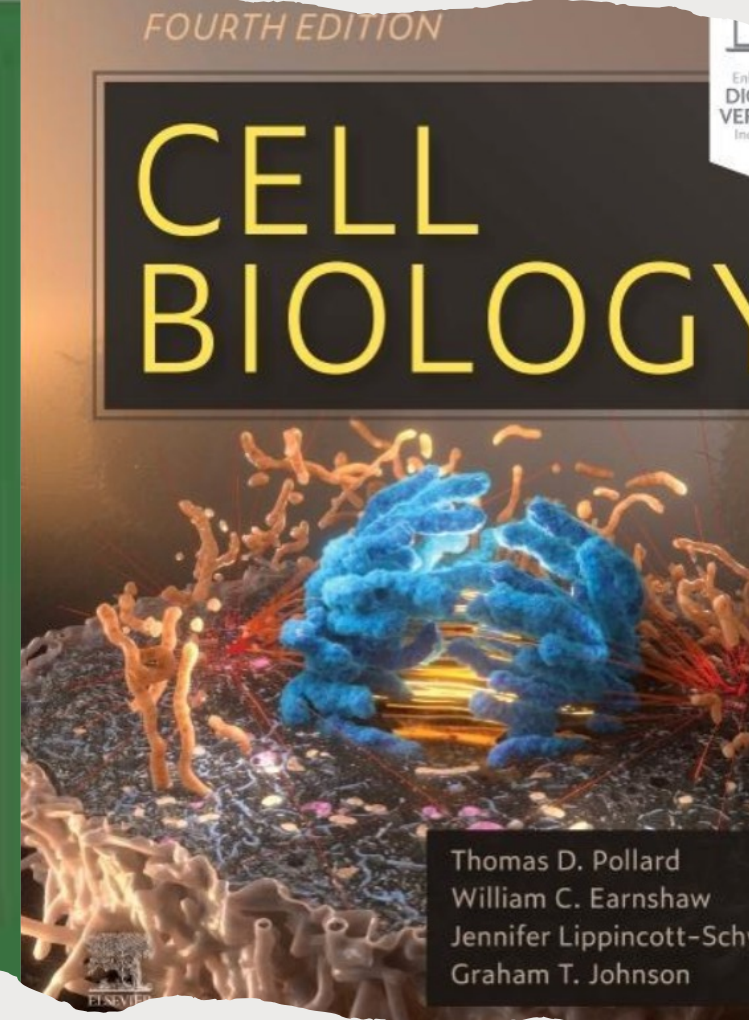
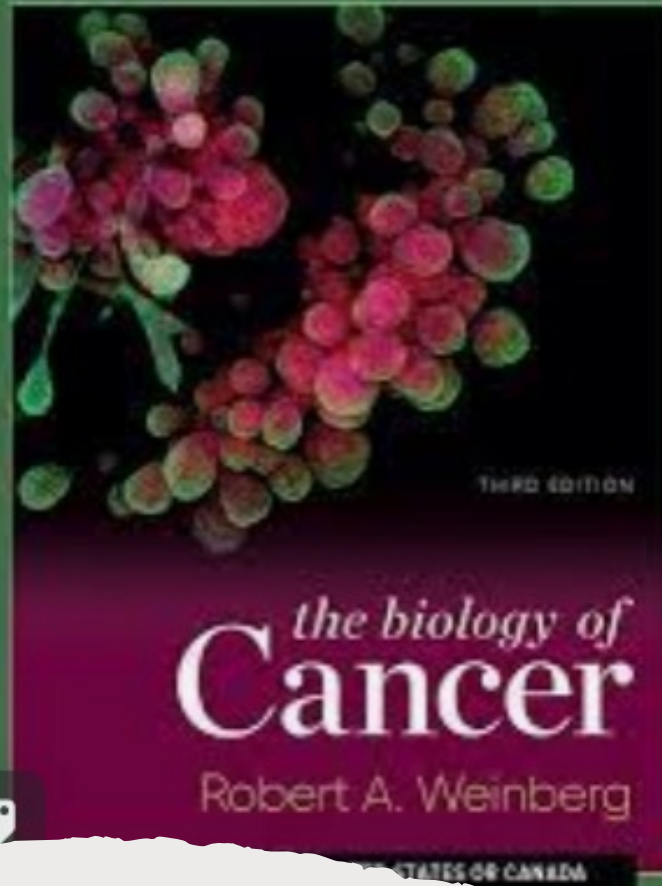
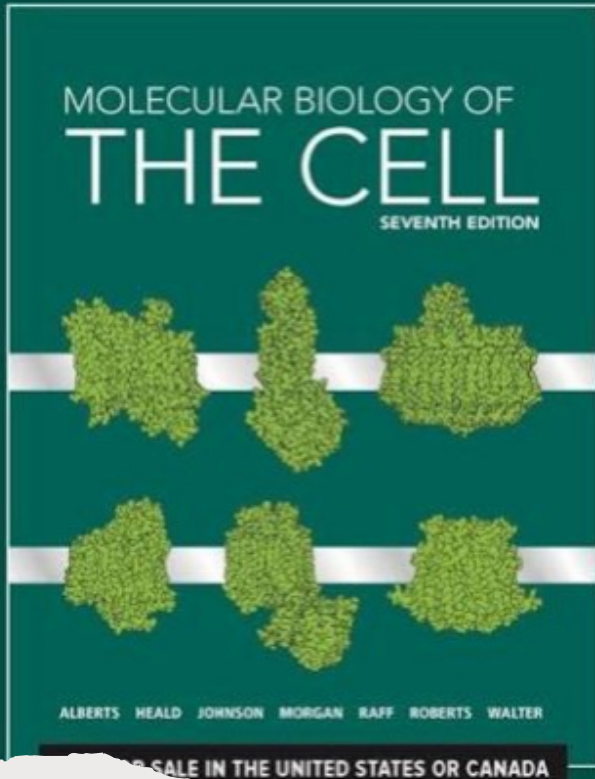
Boris BARDOT



(boris.bardot@universite-paris-saclay.fr)

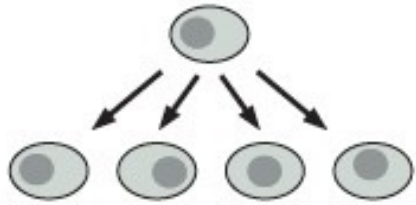
International Student Edition

International Student Edition

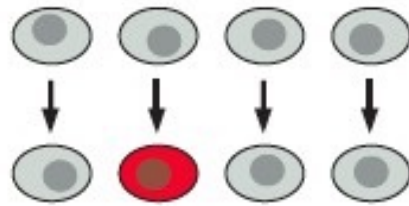


Lectures recommandées!

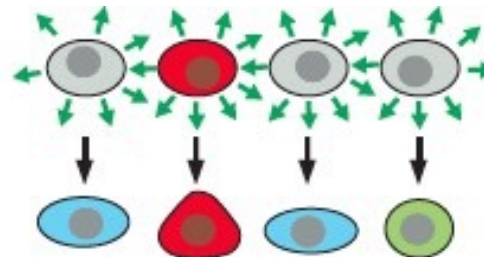
# Comment créer un organisme multicellulaire ?



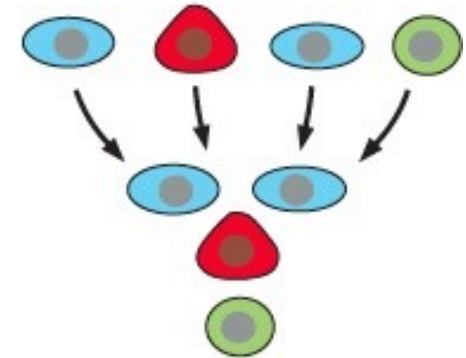
CELL PROLIFERATION



CELL SPECIALIZATION



CELL INTERACTION

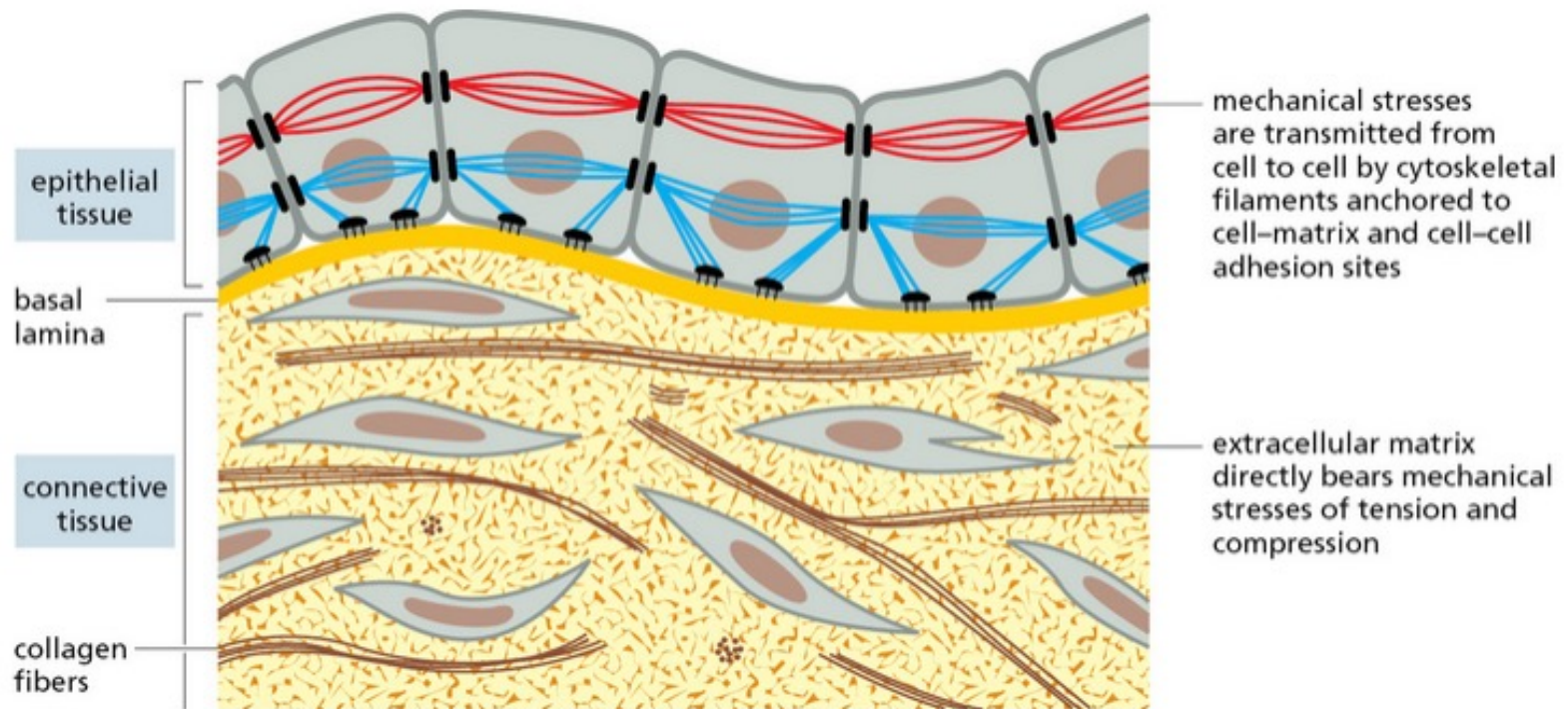


CELL MOVEMENT



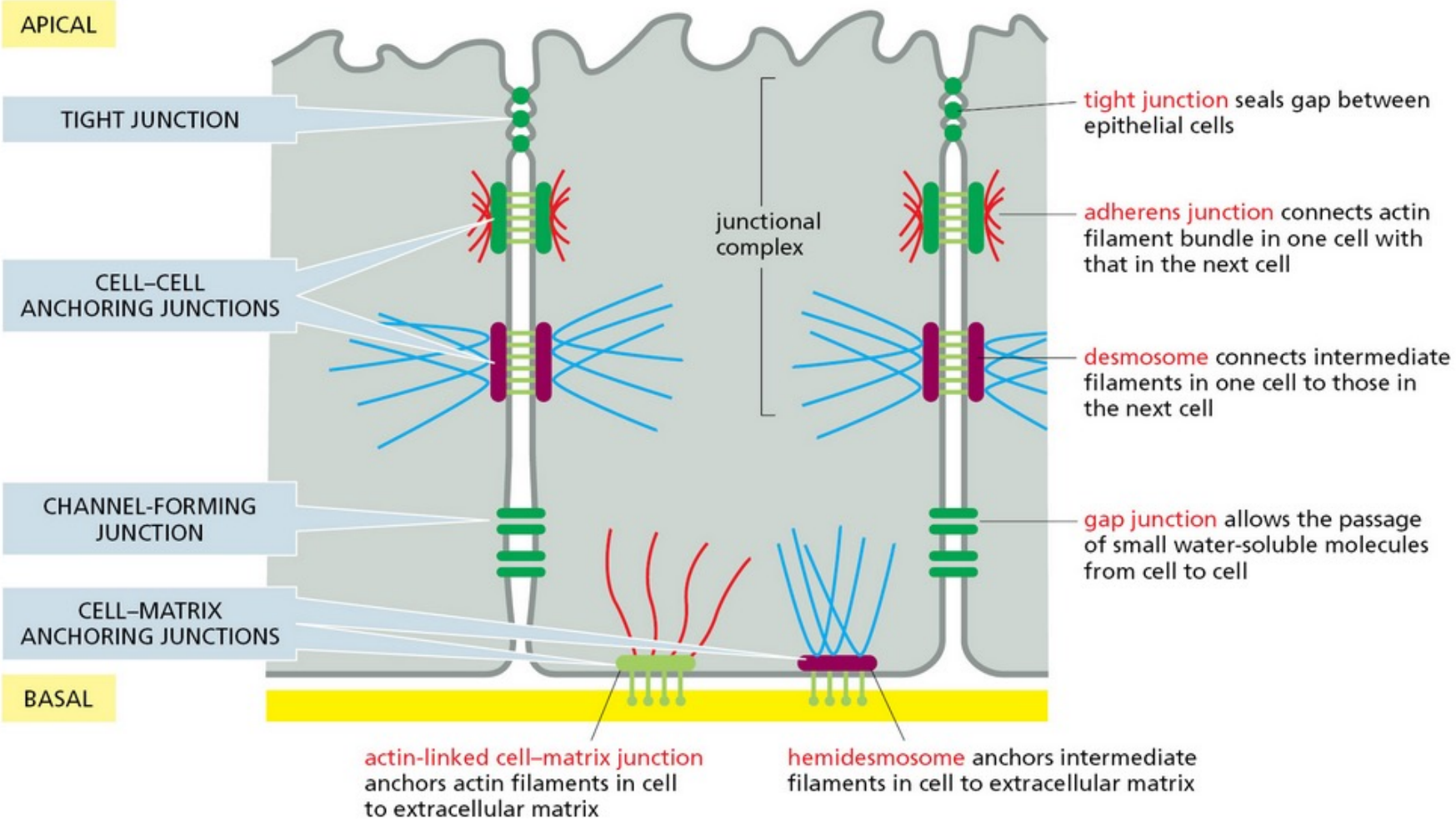
**L'ADHESION CELLULAIRE**

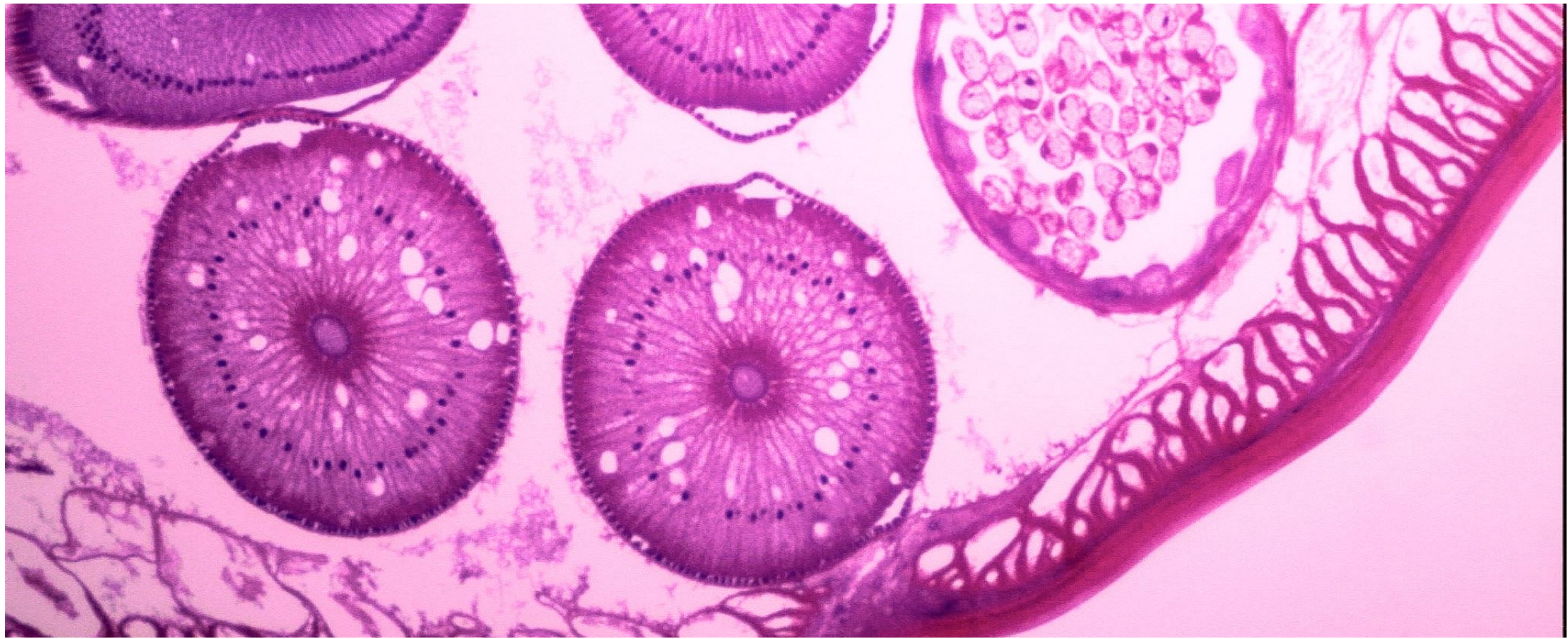
# Epithéliums & tissus conjonctifs



# Les jonctions cellulaires chez les vertébrés

**A RETENIR !**

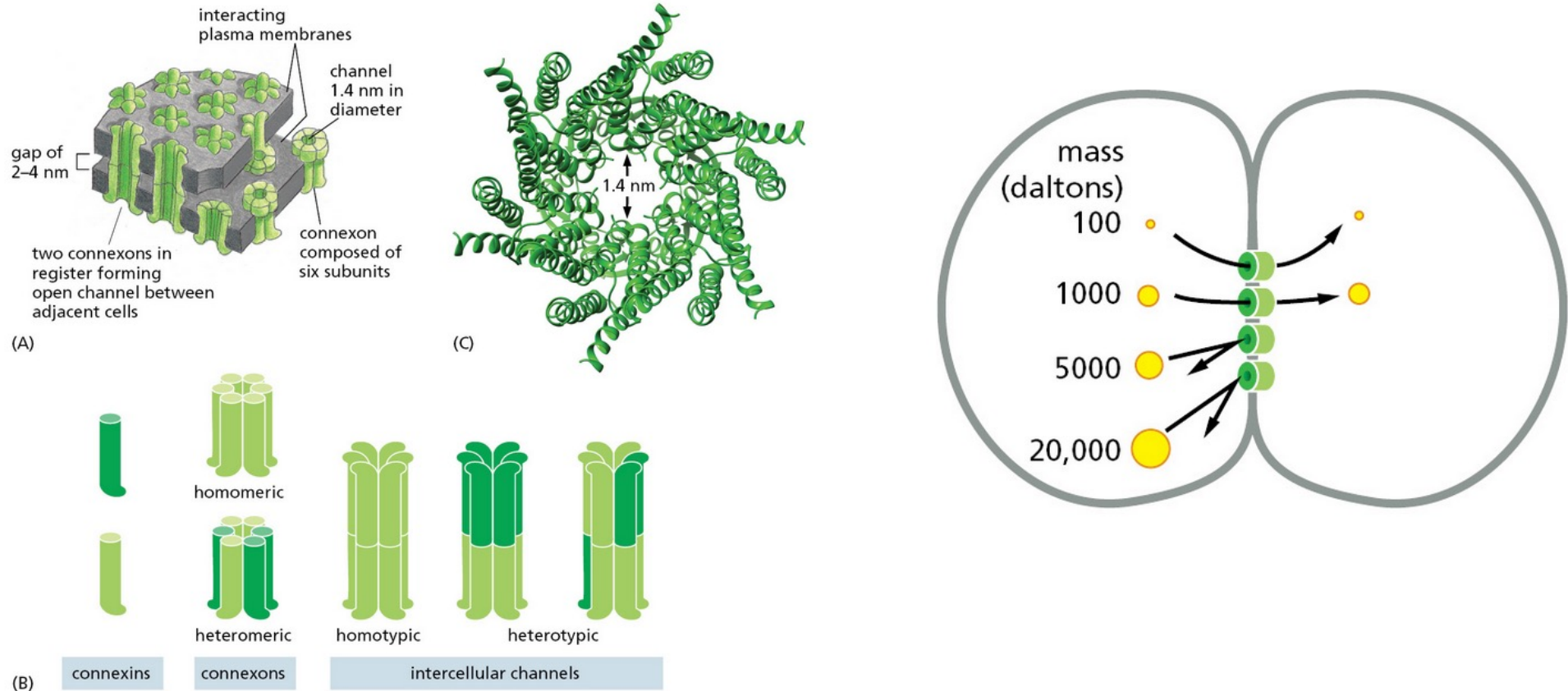




---

Les jonctions cellules-cellules

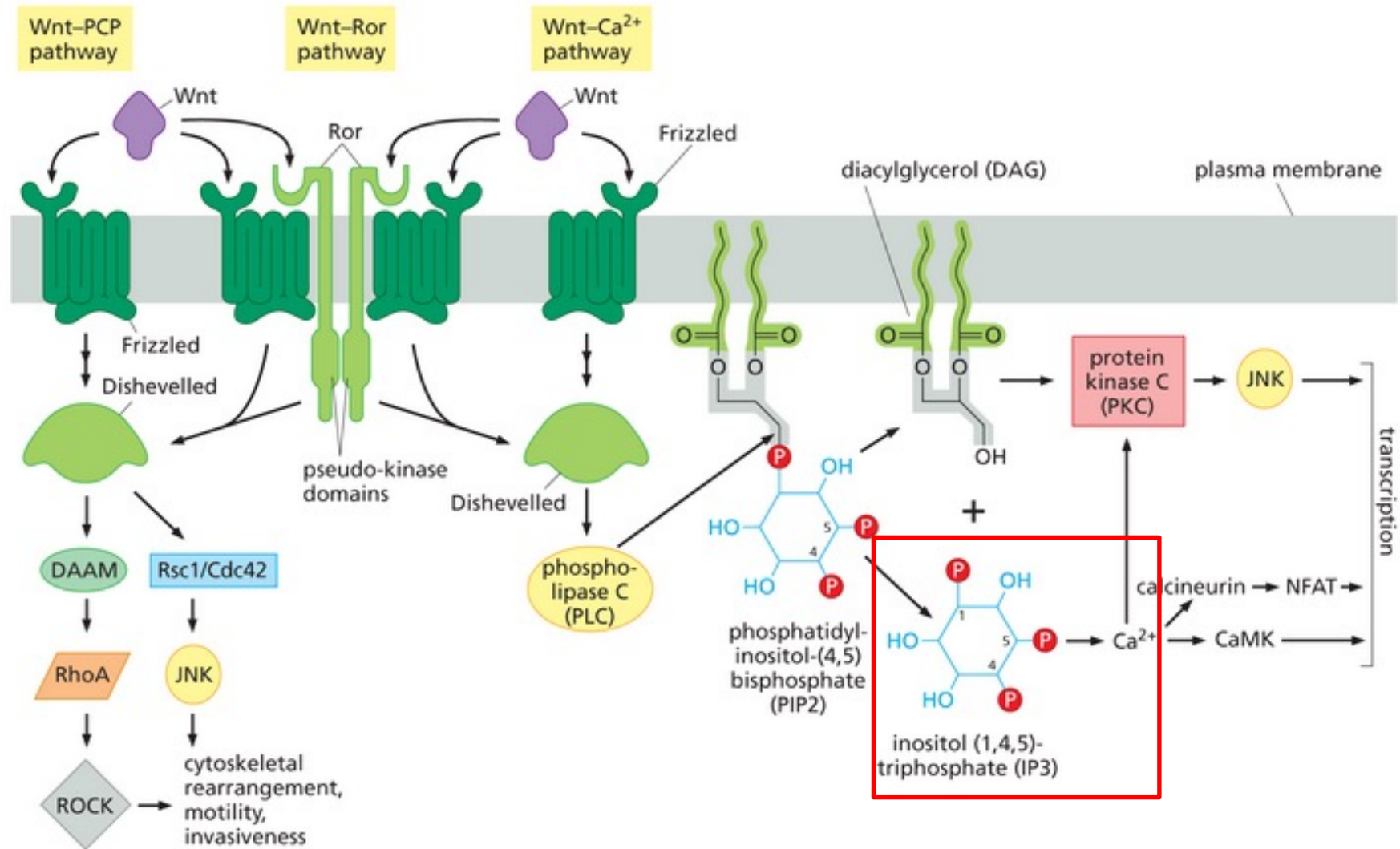
# Les jonctions GAP



Les jonctions GAP permettent la diffusion d'une cellule à l'autre de petites molécules comme les ions  $\text{Ca}^{2+}$  ou l'inositol triphosphate (IP3) !

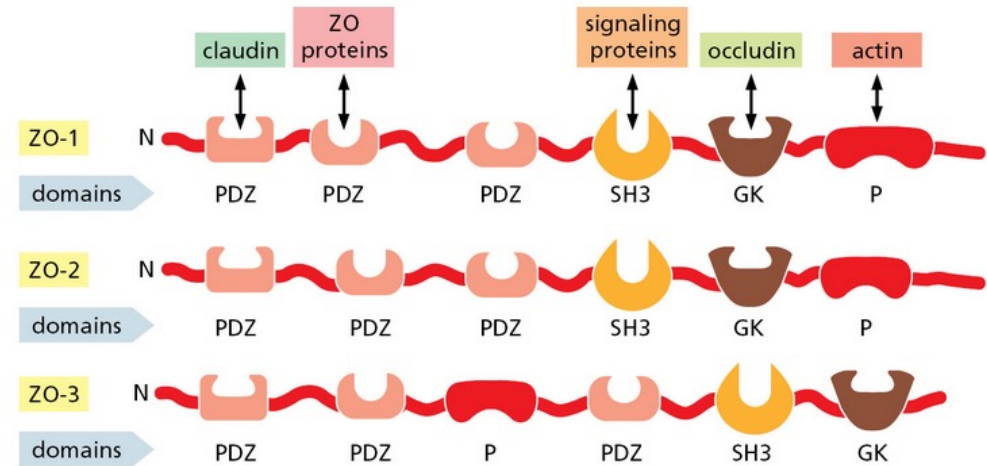
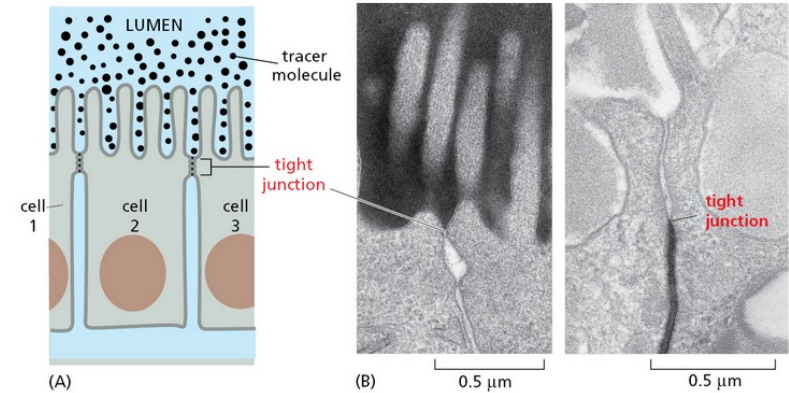
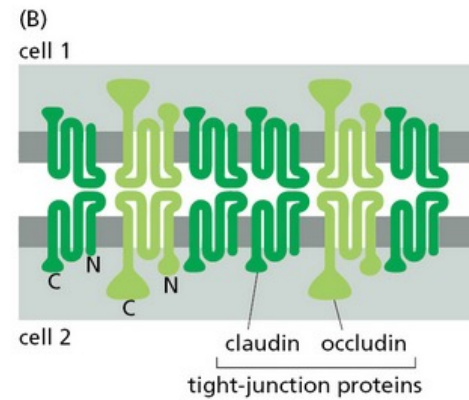
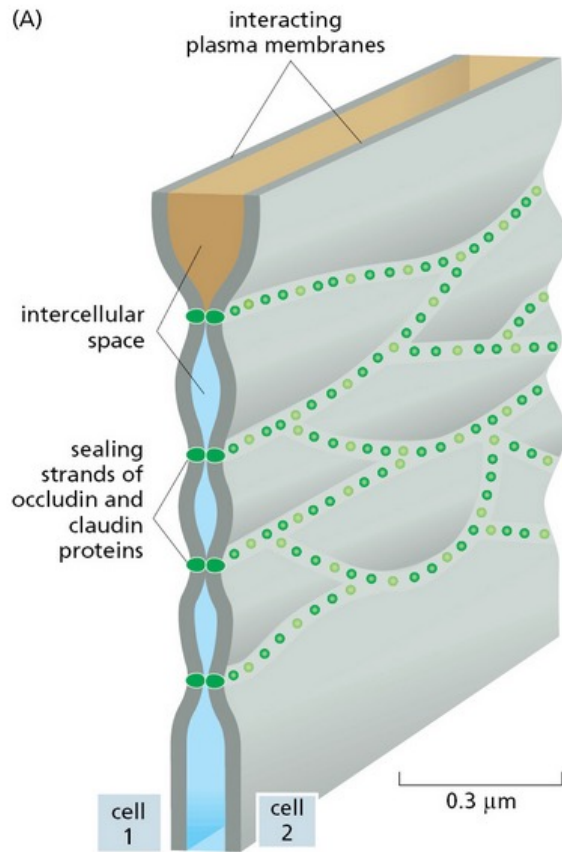


# Rappel : La voie Wnt-Ca<sup>2+</sup>



Remarque: l'IP<sub>3</sub> et le Calcium libéré lors de l'activation de la voie Wnt-Ca<sup>2+</sup> dans une cellule épithéliale A pourra diffuser dans une cellule épithéliale B adjacente via les jonctions GAP!

# Les jonctions serrées



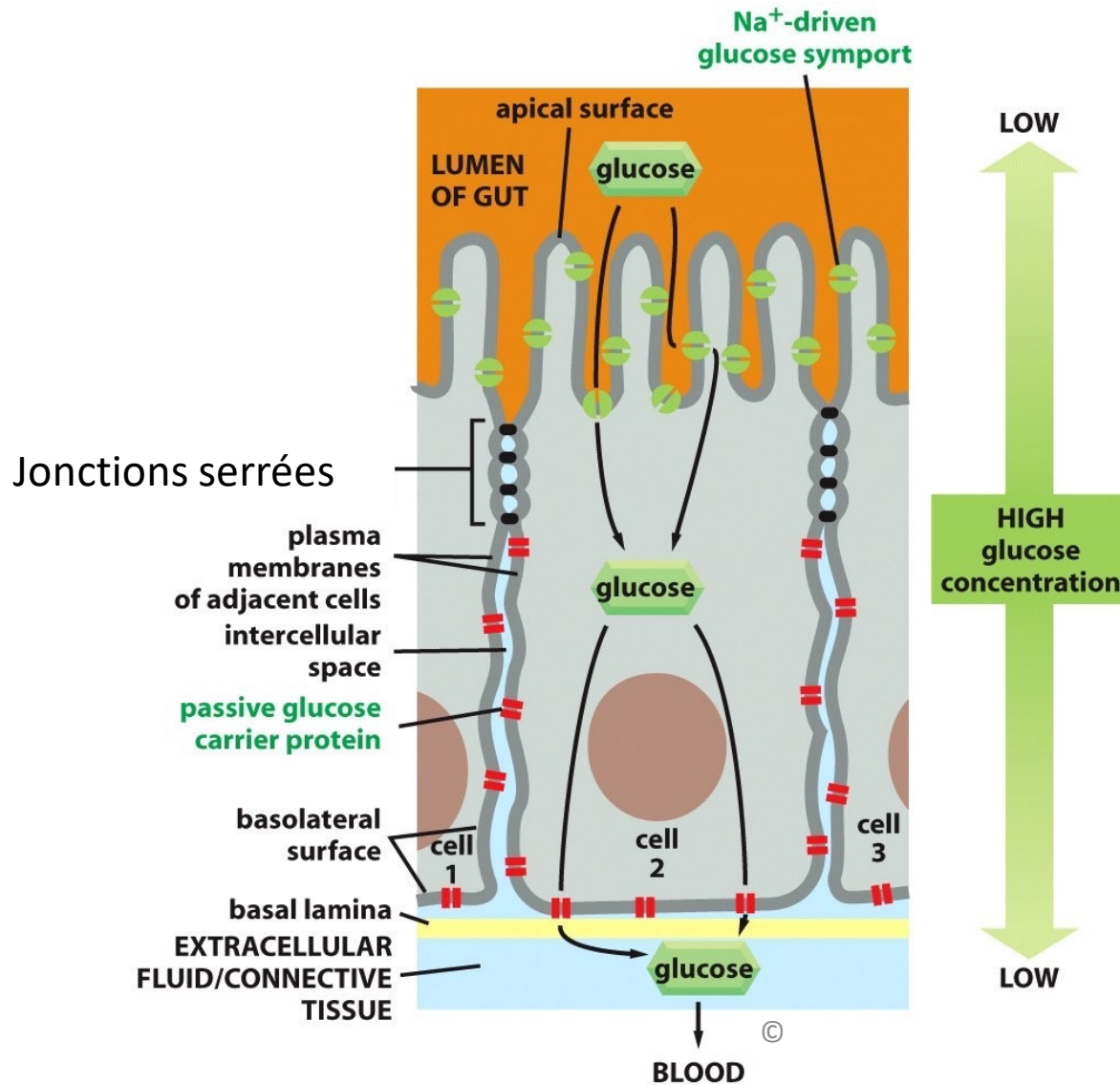
Les jonctions serrées empêchent le passage de molécules sauf les ions!

Zonula Occludens (ZO) protéines sont des protéines adaptatrices

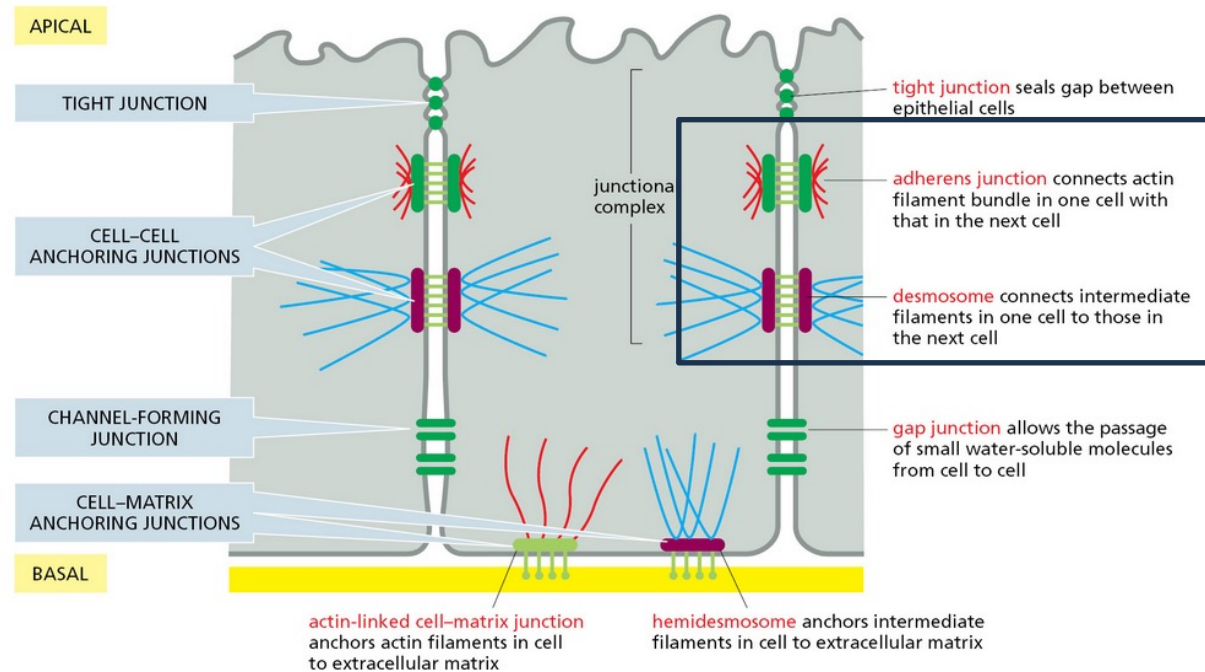
Des souris KO pour le gène claudin-1 meurent le jour de leur naissance à cause d'une perte d'eau massive par évaporation au niveau de la peau!

# FOCUS: Rôle des jonctions serrées dans transport du glucose à travers l'épithélium intestinal

A RETENIR !

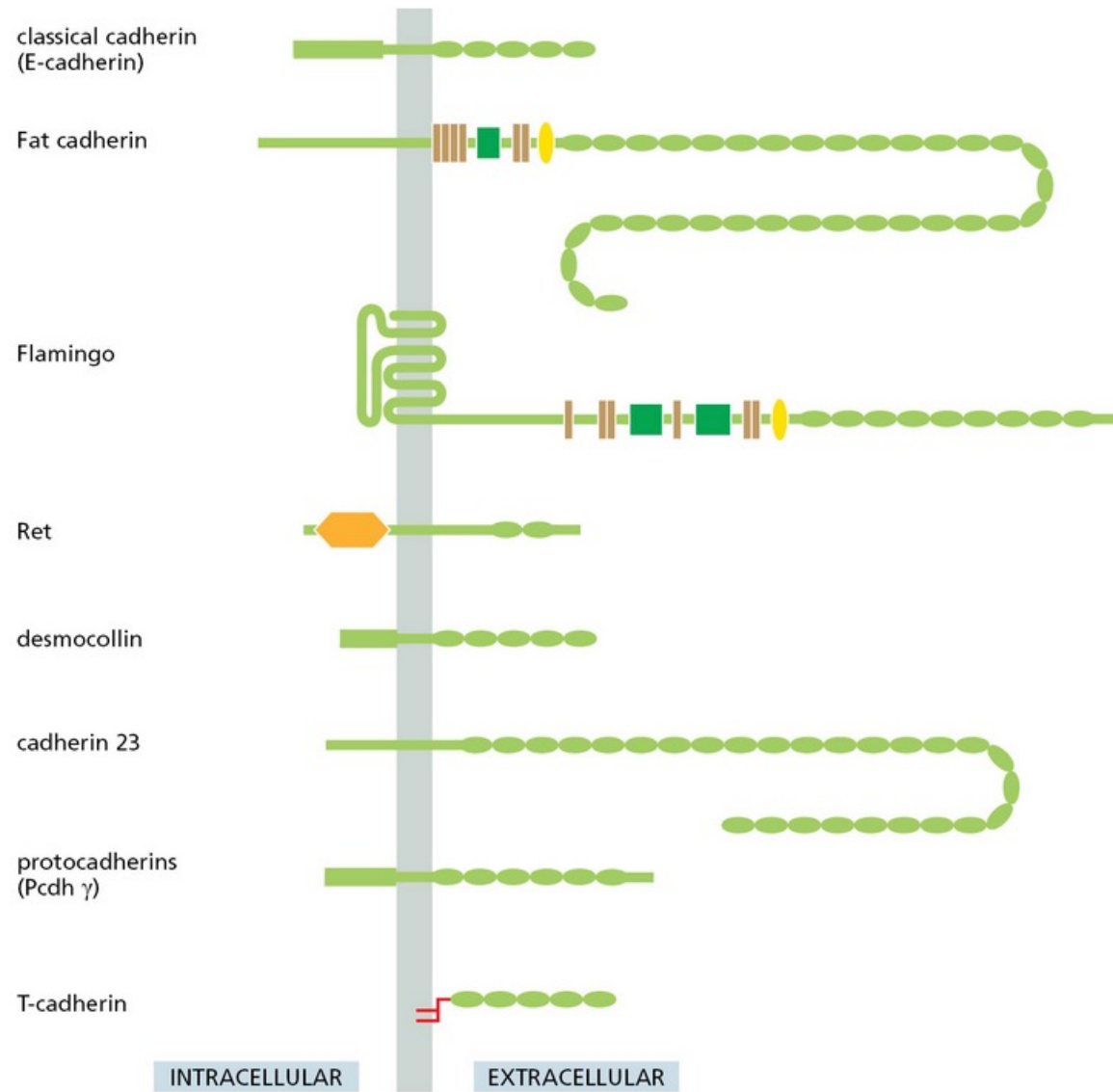


# Cadhérines, jonctions adhérentes et desmosomes



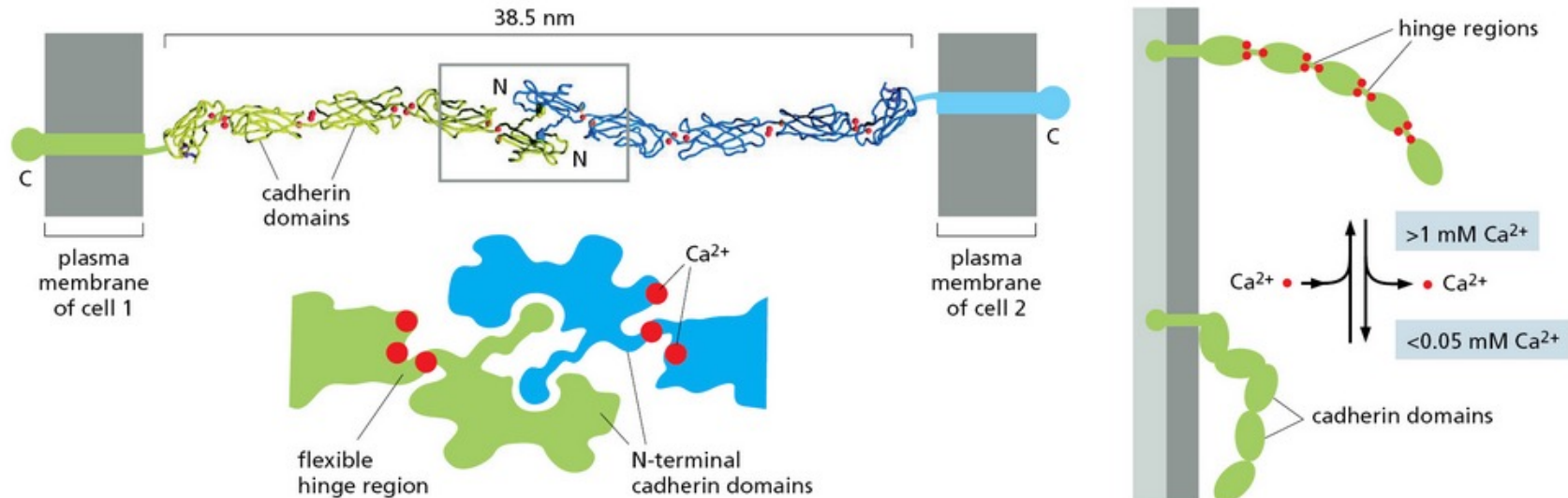
Junction	Transmembrane adhesion protein	Extracellular ligand	Intracellular cytoskeletal attachment	Intracellular adaptor proteins
<b>Cell-cell</b>				
Adherens junction	Classical cadherins	Classical cadherin on neighboring cell	Actin filaments	$\alpha$ -Catenin, $\beta$ -catenin, p120-catenin, vinculin
Desmosome	Nonclassical cadherins (desmoglein, desmocollin)	Desmoglein and desmocollin on neighboring cell	Intermediate filaments	Plakoglobin, plakophilin, desmoplakin

# La superfamille des cadhérines

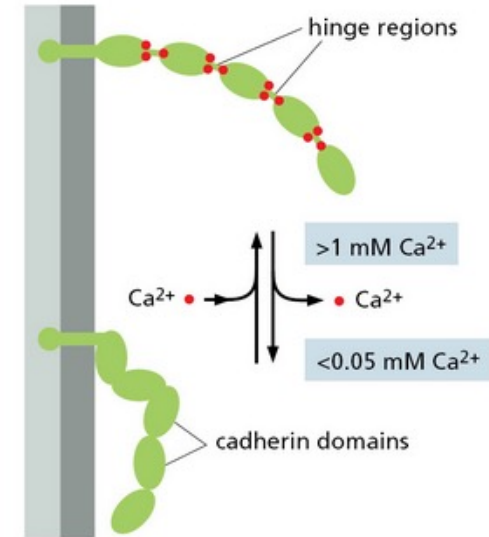


# Structure et fonction des cadhérines

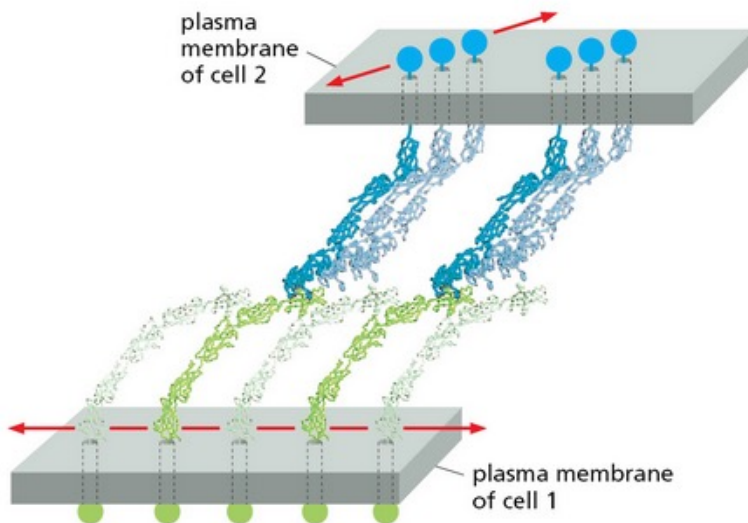
A RETENIR !



(A)

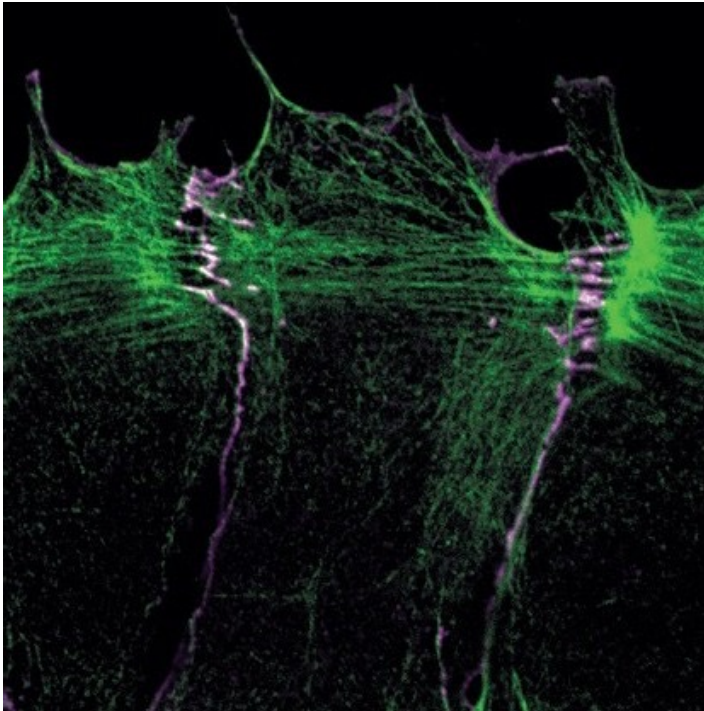


(B)

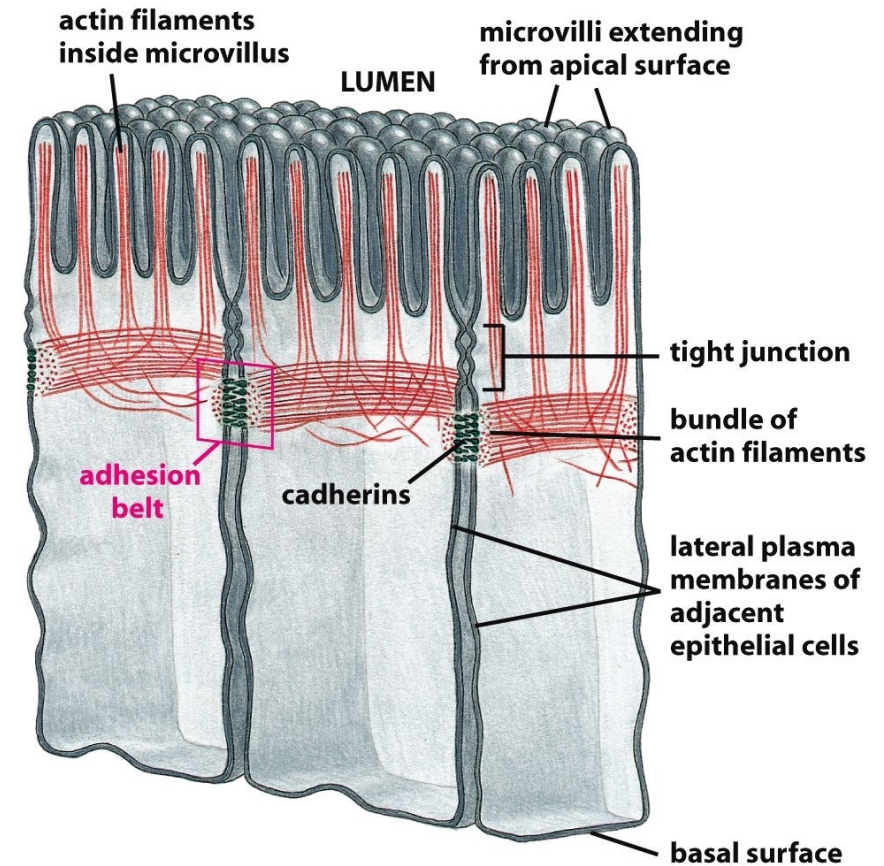


(C)

# Jonctions adhérentes et cytosquelette d'actomyosine

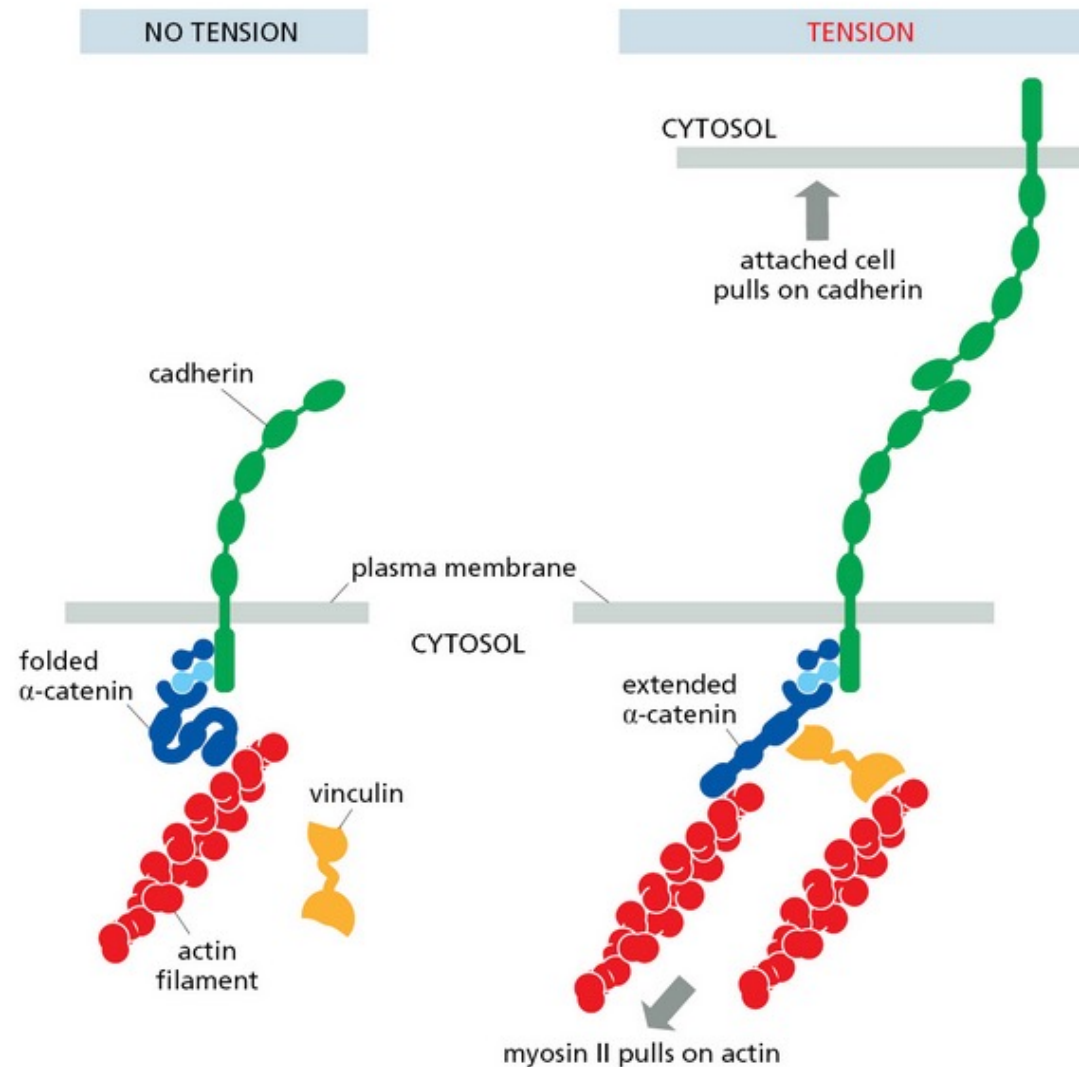


**Immunofluorescence**  
**Cadhérine E** **actine**



**Jonctions adhérentes**  
au niveau de l'épithélium intestinal

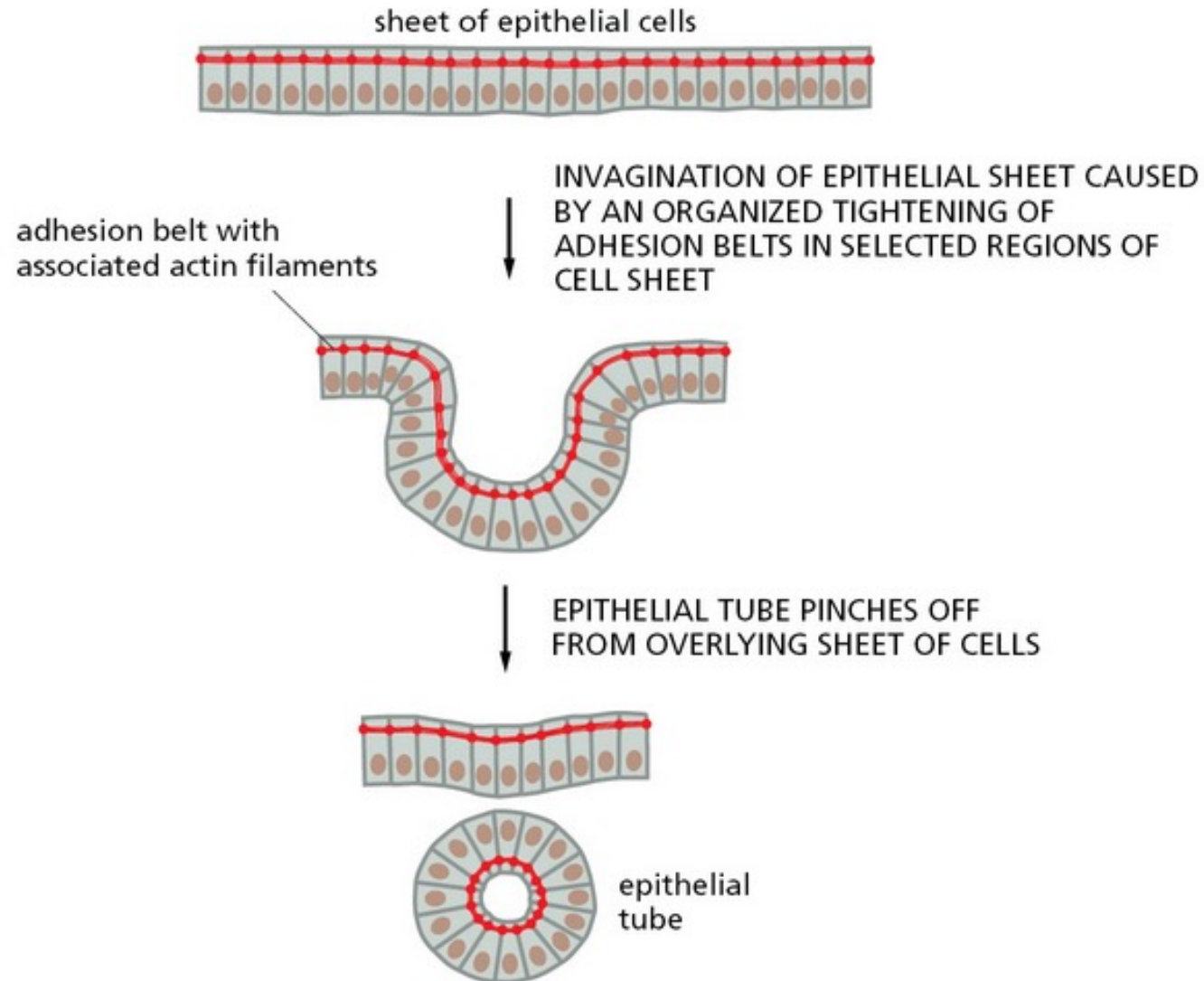
# Jonctions adhérentes, méchanotransduction et constitution de faisceaux d'actines



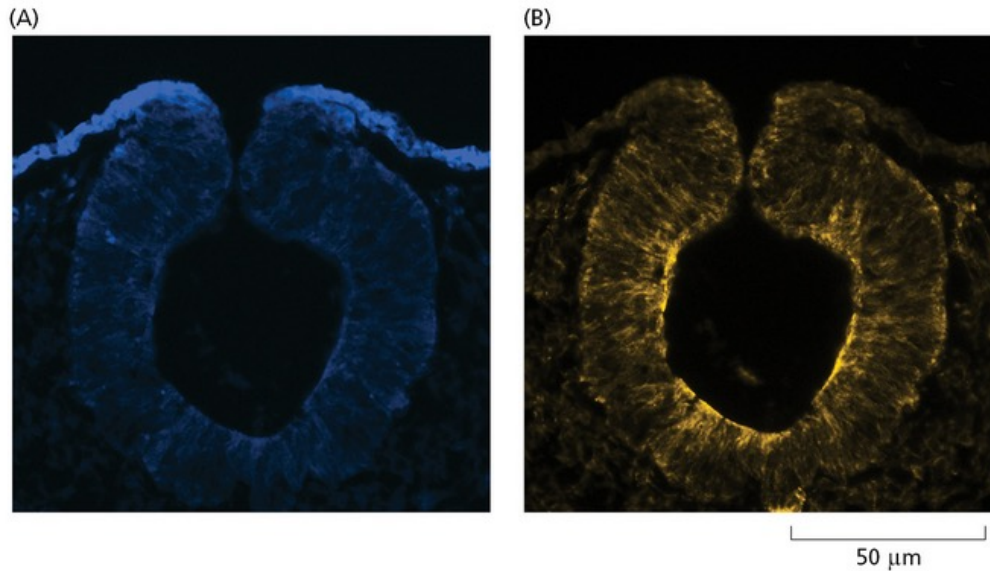
**A RETENIR !**



# Jonctions adhérentes, cadhérines et développement du tube neural (1/2)

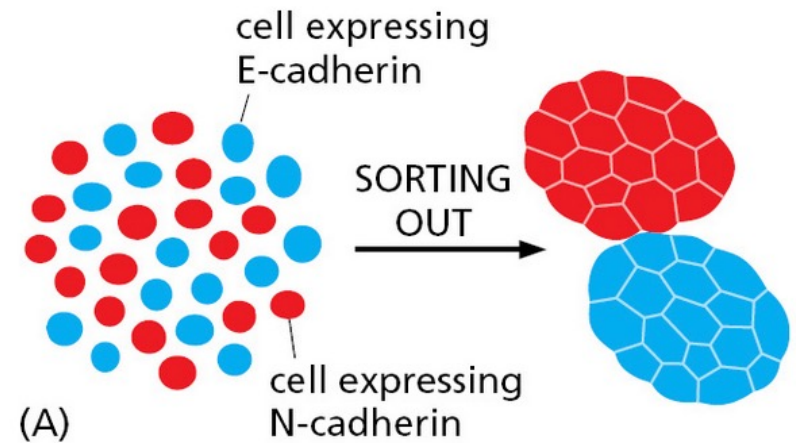


# Jonctions adhérentes, cadhérines et développement du tube neural (2/2)

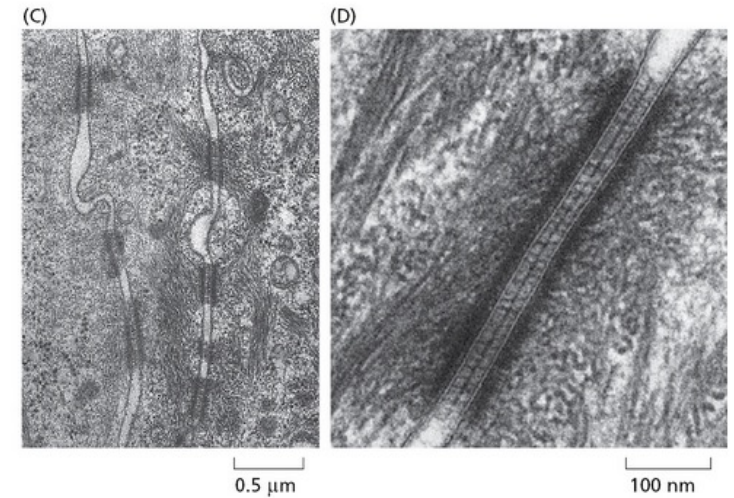
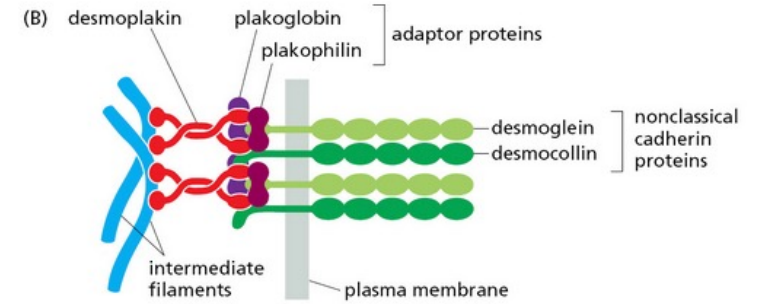
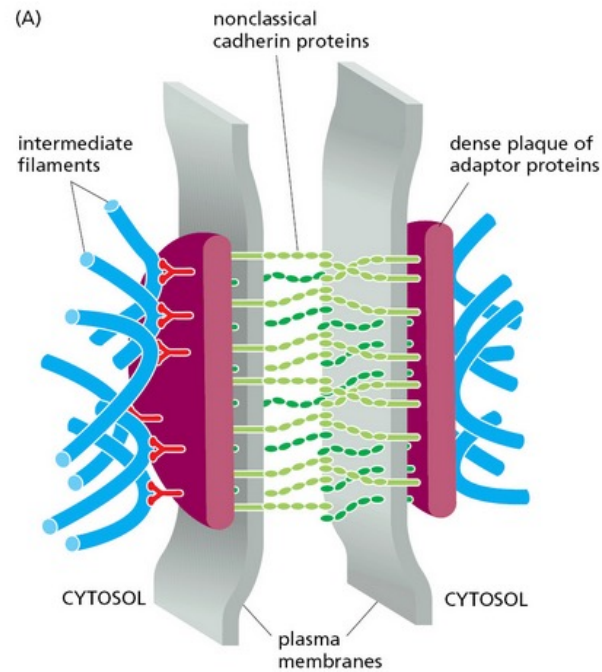
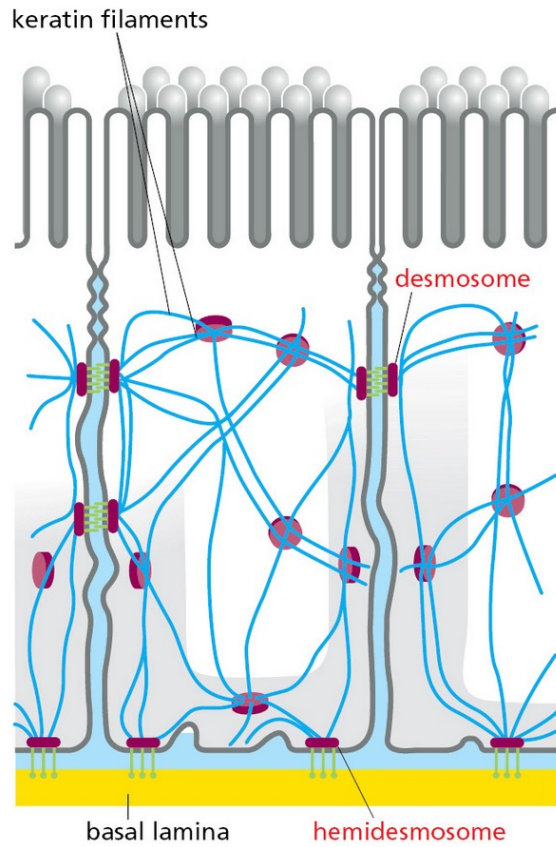


E-Cadherin

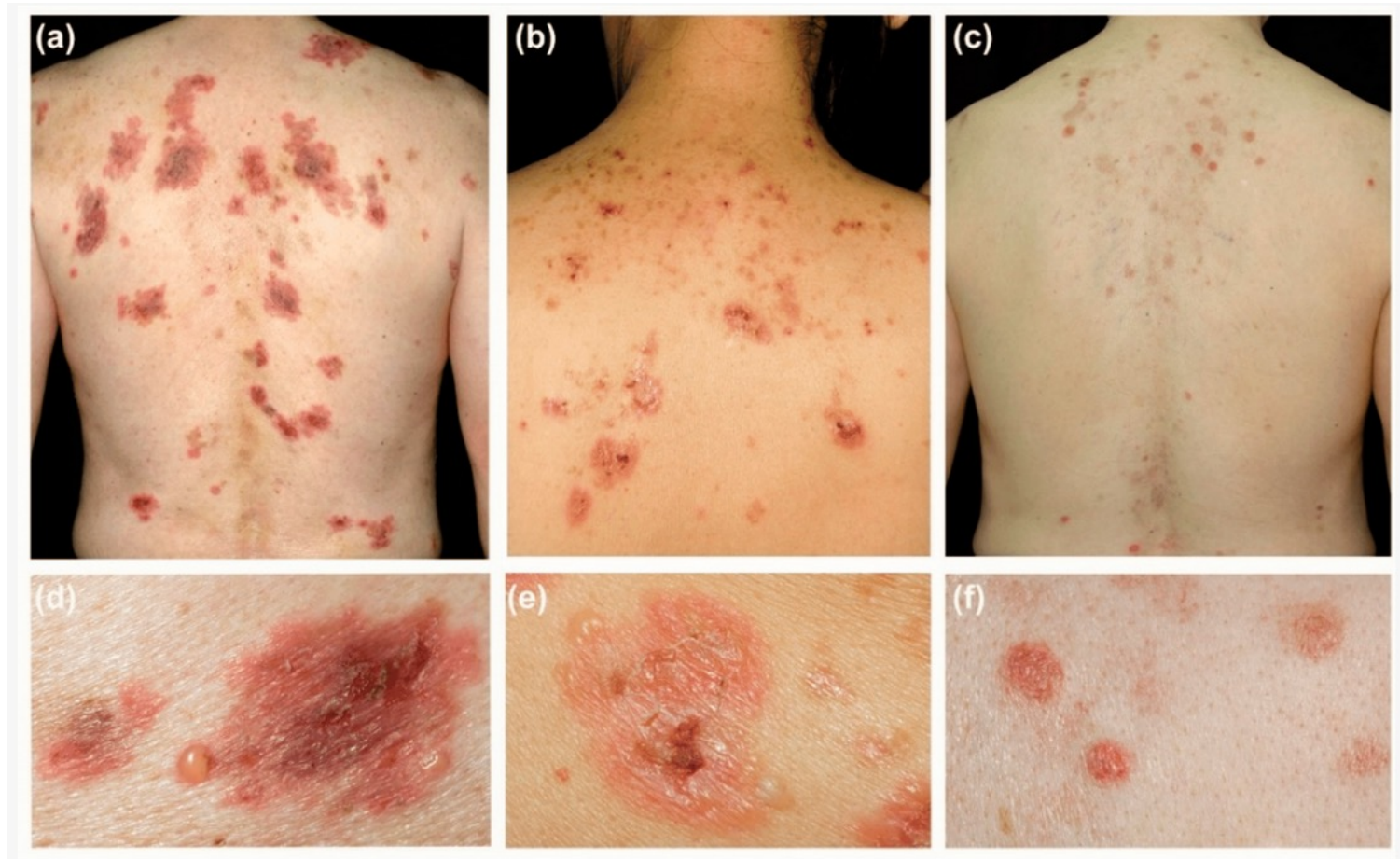
N-Cadherin



# Les desmosomes



## FOCUS: Pemphigus une maladie auto-immune liée à la production d'autoanticorps contre les desmosomes



Yung-Tsu Cho et al, Biomedicines 2022

# Les filaments intermédiaires

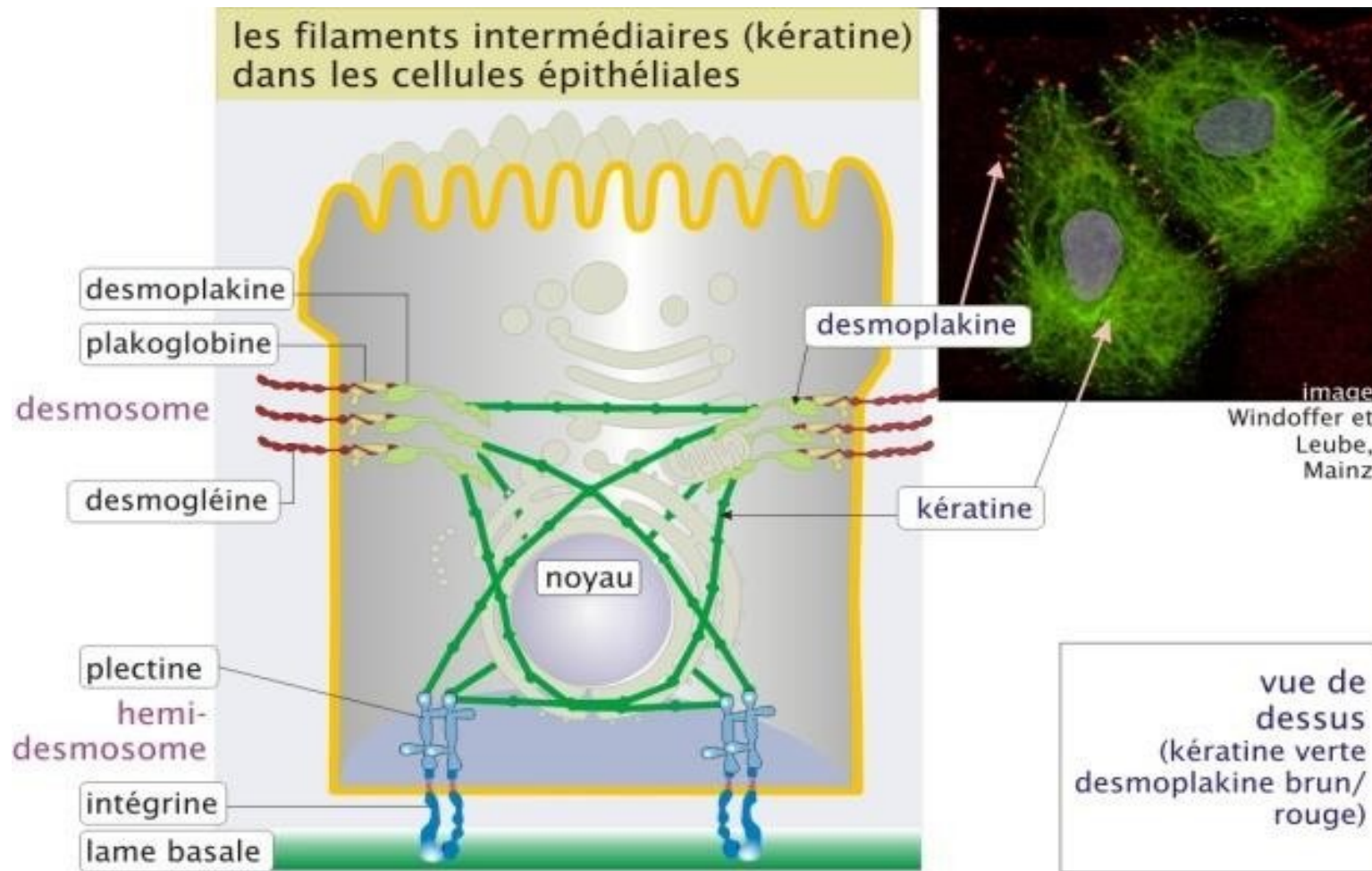
Environ 50 membres répartis en 6 classes

Nature très variée

Classe	Nom	Nb de gènes	PM kDa	Association	Expression prédominante dans
1	kératine acide	18	40-65	avec classe 2	cellule épithéliale
2	kératine basique	18	51-86	avec classe 1	cellule épithéliale
3	desmine	1	53	homopolymère	cellule musculaire
	GFAP Glial Fibrillary Acidic Protein	1	50	homopolymère	cellule gliale
	périphérine	1	57	homopolymère	neurones
	synénine	1	190	avec membre de classe 3	cellules musculaires
	vimentine	1	54	homo ou hétéro	fibroblastes
4	neurofilament L, M et H	3	70-200	avec L, M ou H de cette classe	neurones
	alpha-internexine	1	55	homopolymère	neurones embryonnaires
5	lamine	4	62-72	homopolymère	toutes cellules (noyau)
6	Nestine	1	230	homopolymère	neurones embryonnaires, myocytes

Unisciel

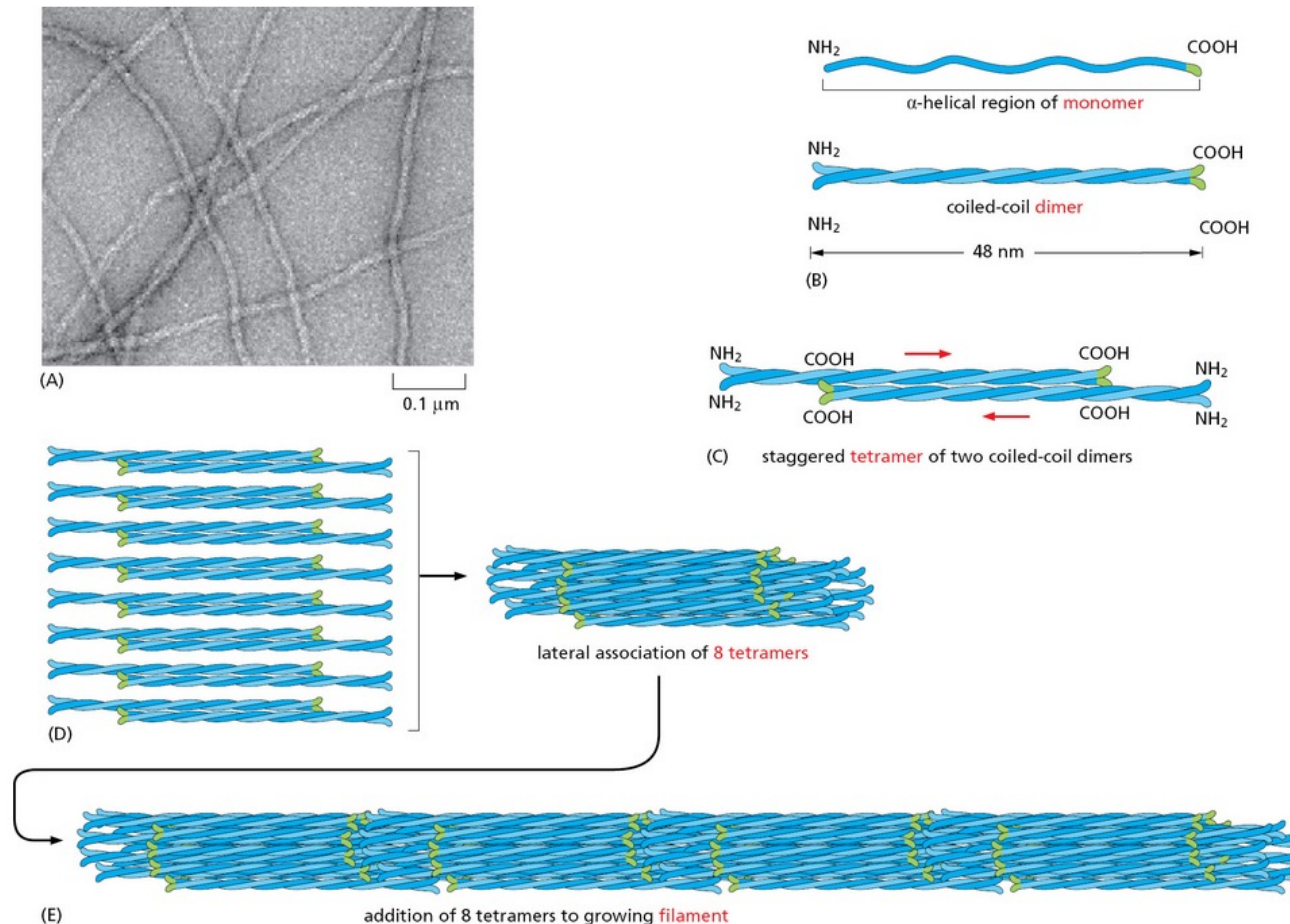
# Les filaments intermédiaires



Unisciel

# Les filaments intermédiaires

Ne sont pas « dynamiques » comme actine et tubuline

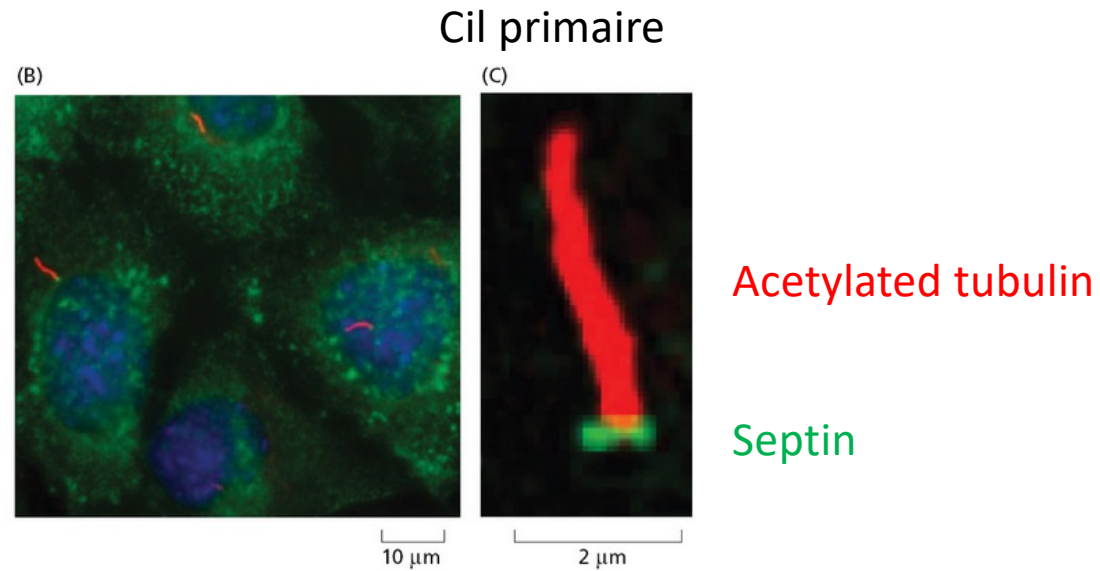


= molécule fibreuse qui s'associe en dimère, puis en tétramère

Polymérisation peut dépendre de l'état de phosphorylation

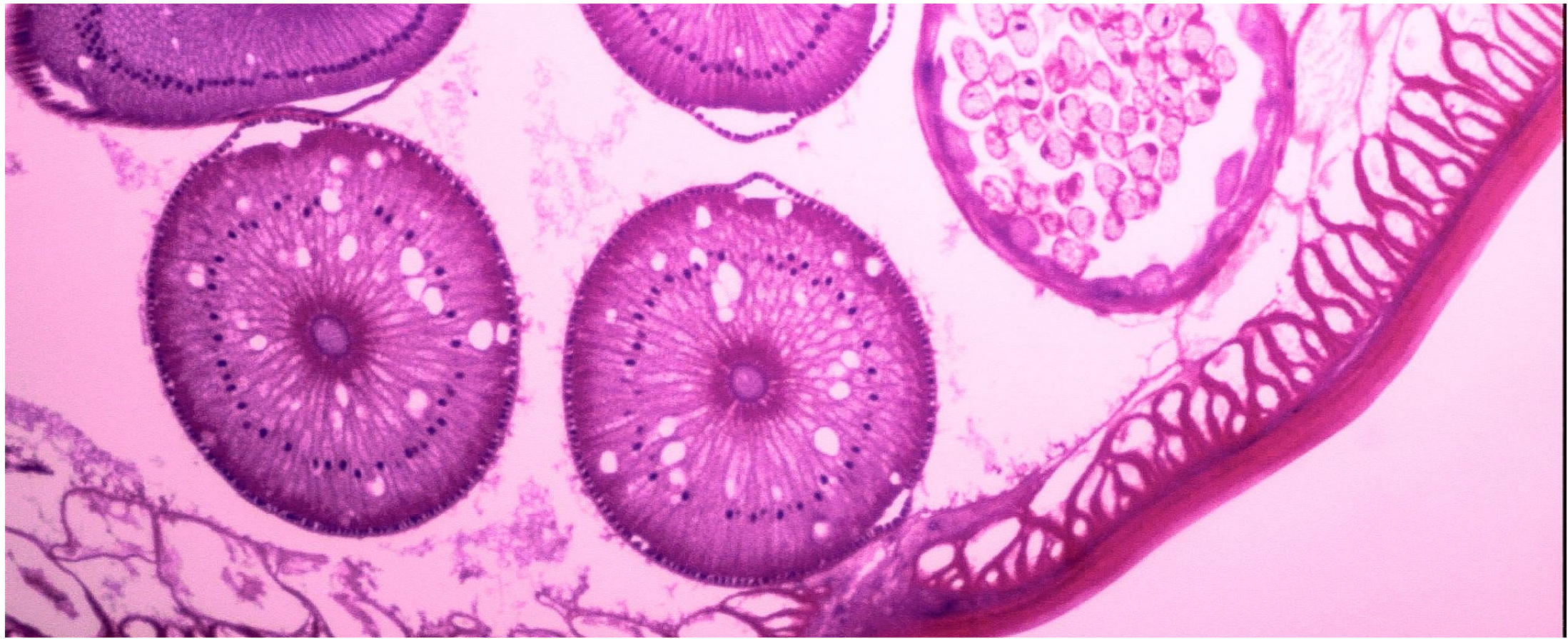
Ex: lamine phosphorylée se dissocie

**Focus: Les Septines sont des protéines liées au GTP qui forment des filaments qui s'organisent sous la forme d'anneau à la base du cil primaire!**



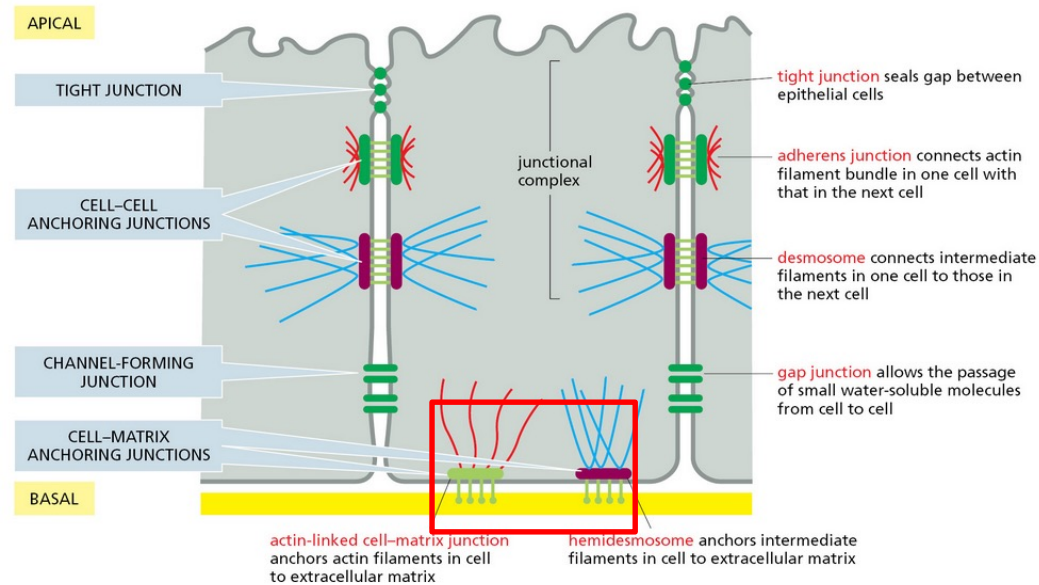
La diminution des niveaux de septines impacte la formation du cil primaire et la signalisation Hh!





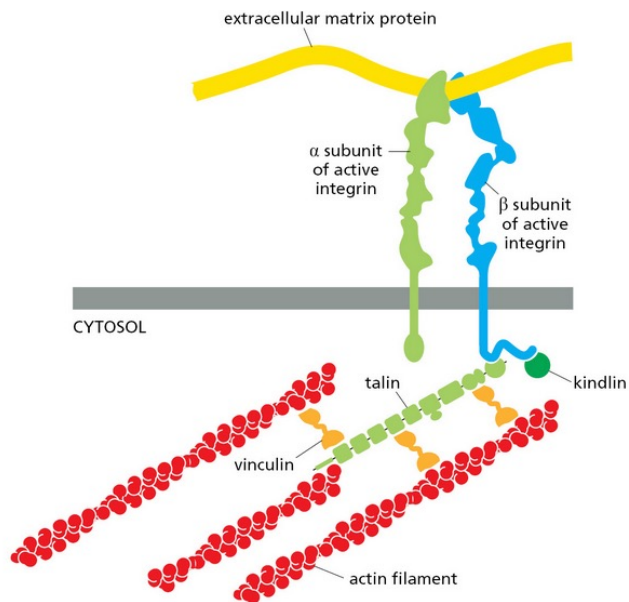
Les jonctions cellules - matrice extracellulaire

# Intégrines et jonctions cellules – MEC

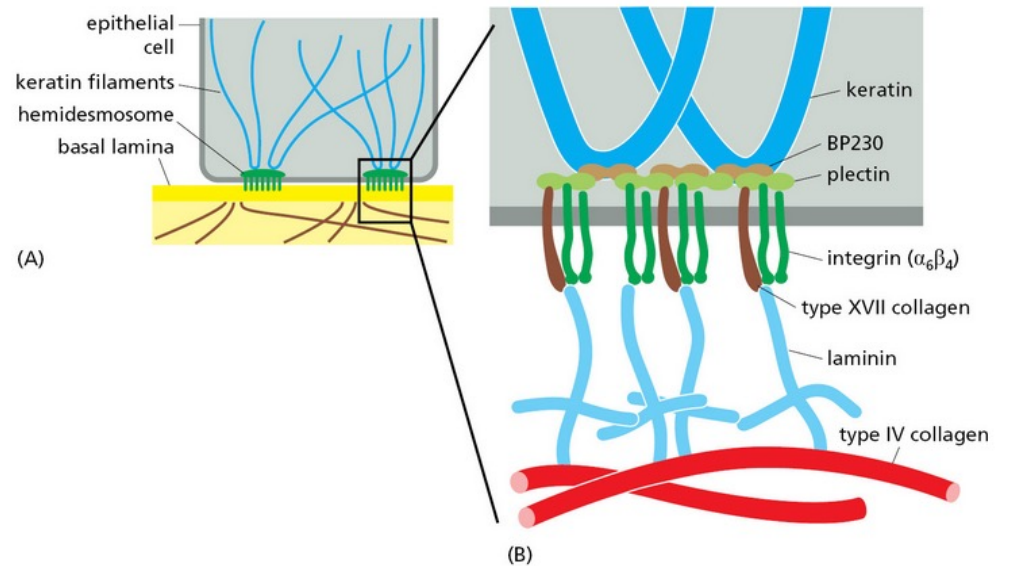


**A RETENIR !**

## Jonction cellule – MEC liée au cytosquelette d'actine



## hémidesmosome



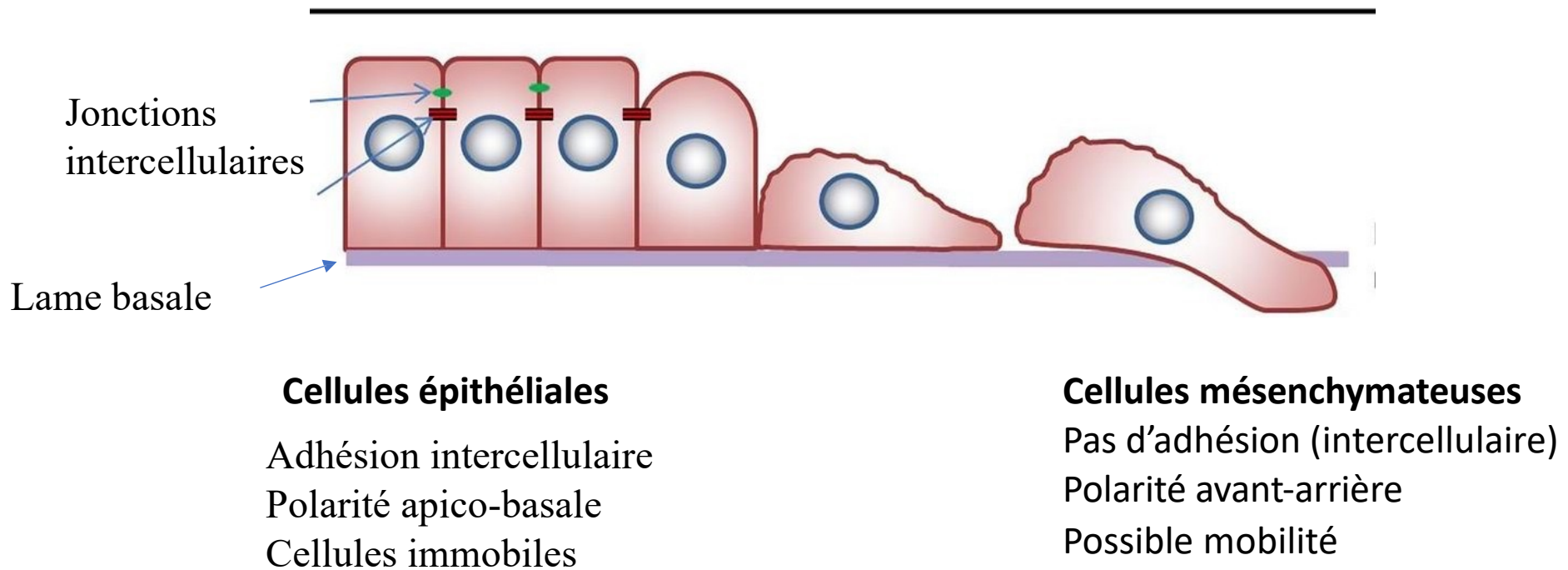
A 3D rendered maze with dark grey walls and a light grey floor. A small, stylized blue human figure stands in a path, looking towards the viewer. The maze is complex, with many dead ends and paths. The lighting is dramatic, with strong shadows and highlights, creating a sense of depth and complexity.

# **LA TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE**

# La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM ou EMT)

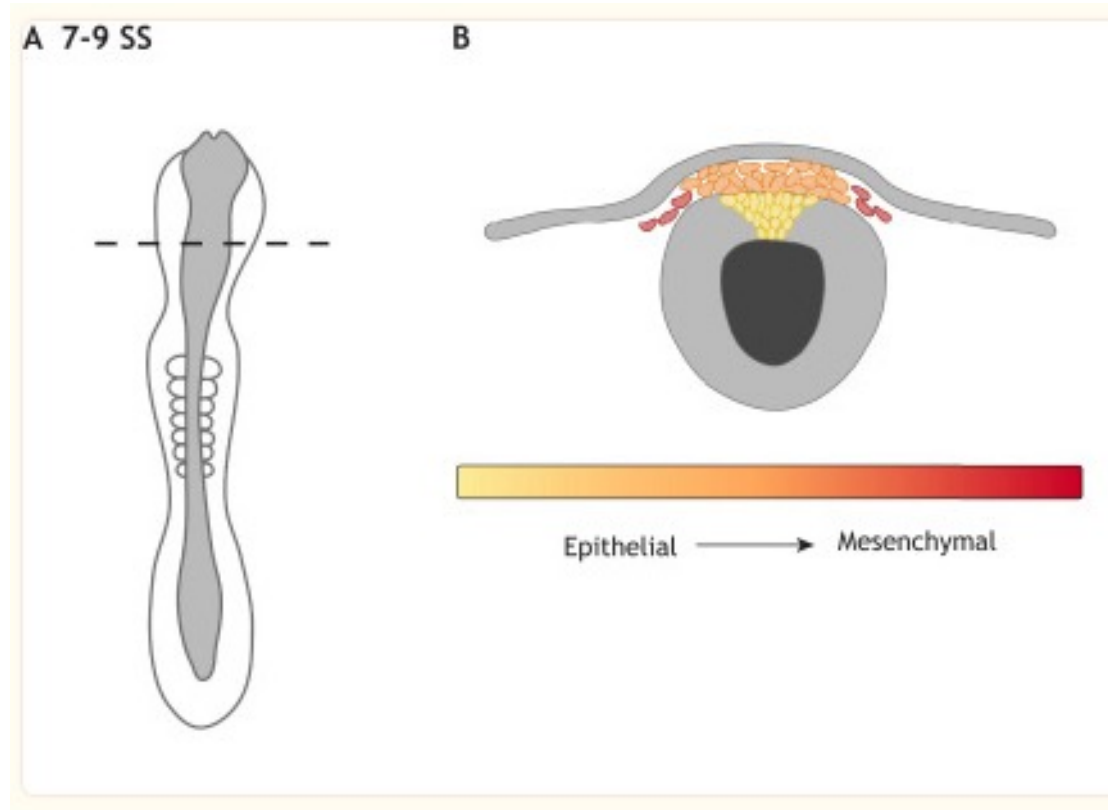
A RETENIR !

Processus au cours duquel des cellules épithéliales acquièrent un phénotype mésenchymateux



©

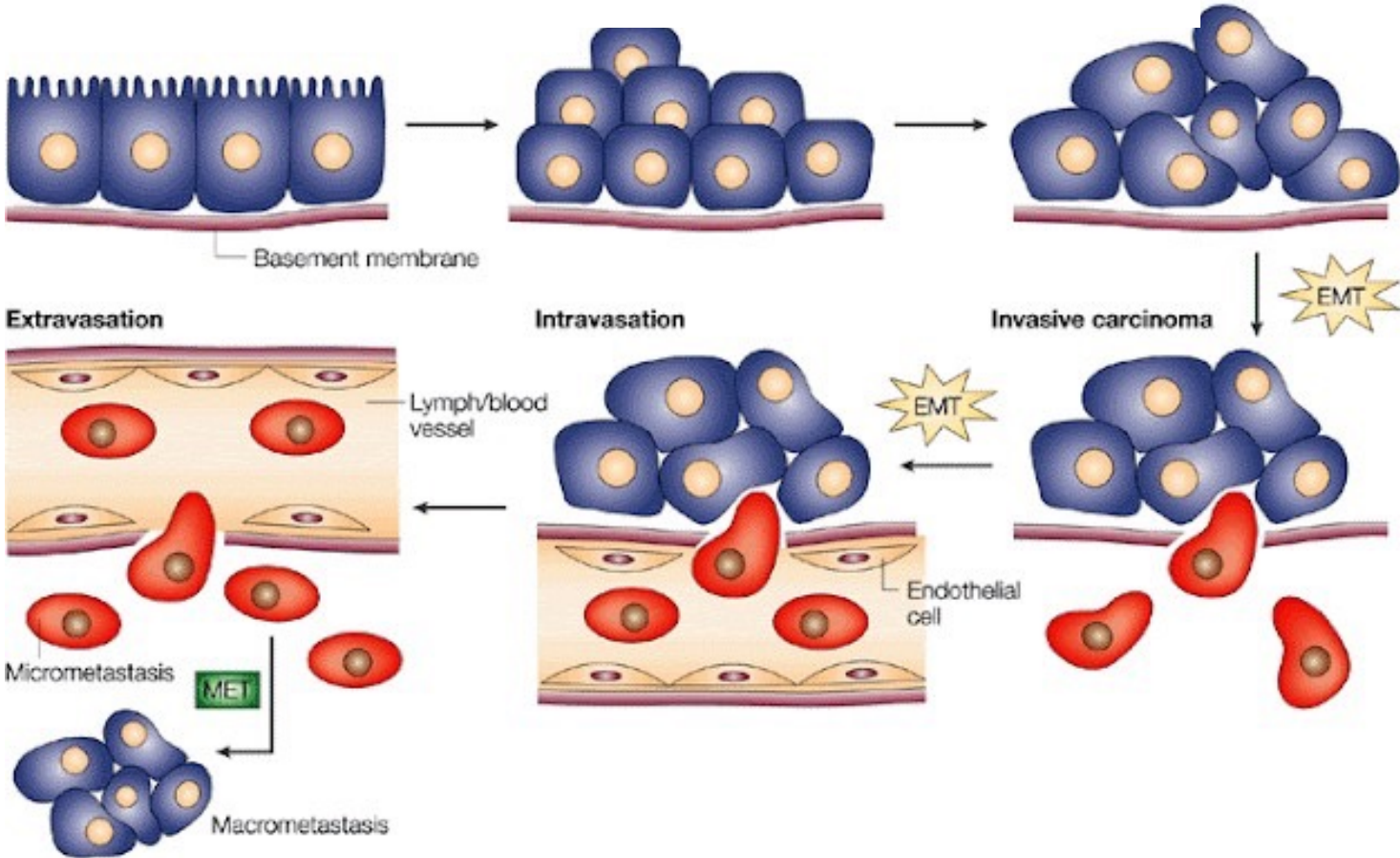
# EMT & Development



Leathers and Rogers, Development, 2022

L'EMT joue un rôle clé dans la migration des cellules de la crête neurale (NCC)

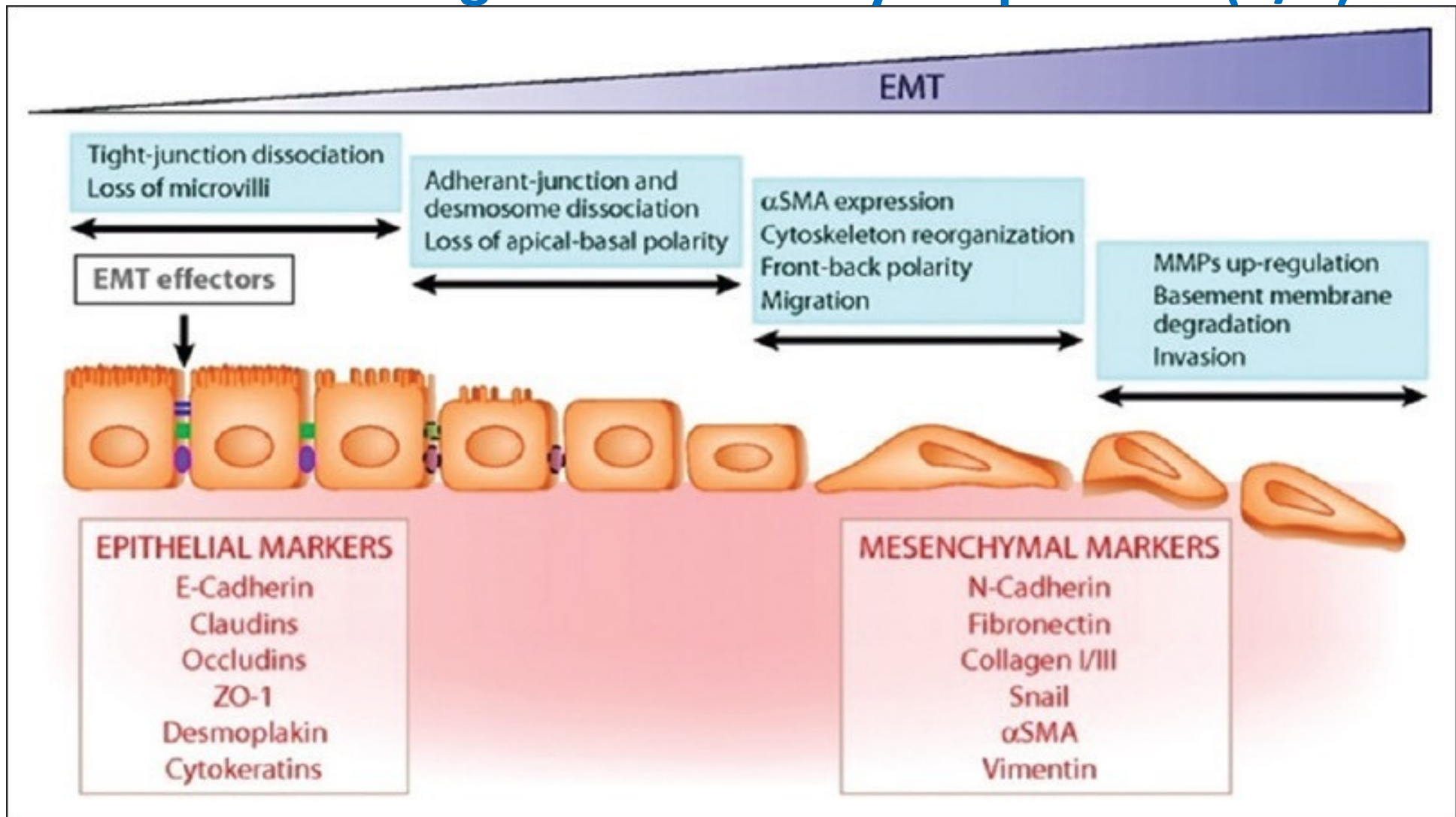
# EMT & Cancer



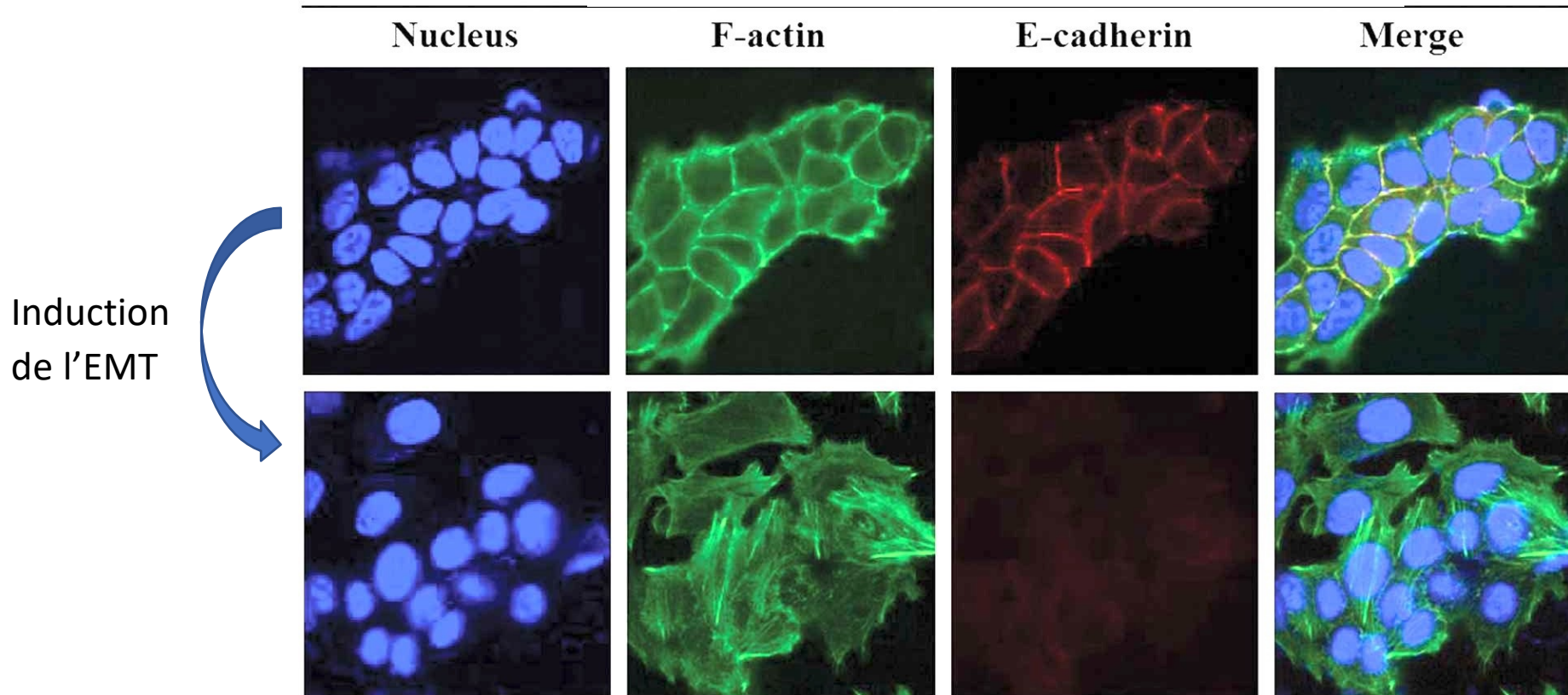
Nature Reviews | Cancer

L'EMT joue un rôle clé dans la formation des métastases

# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (1/4)



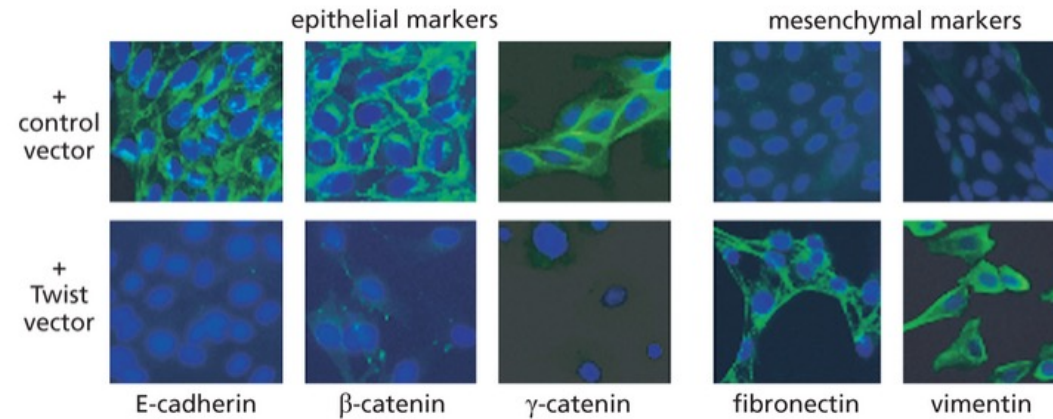
# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (2/4)



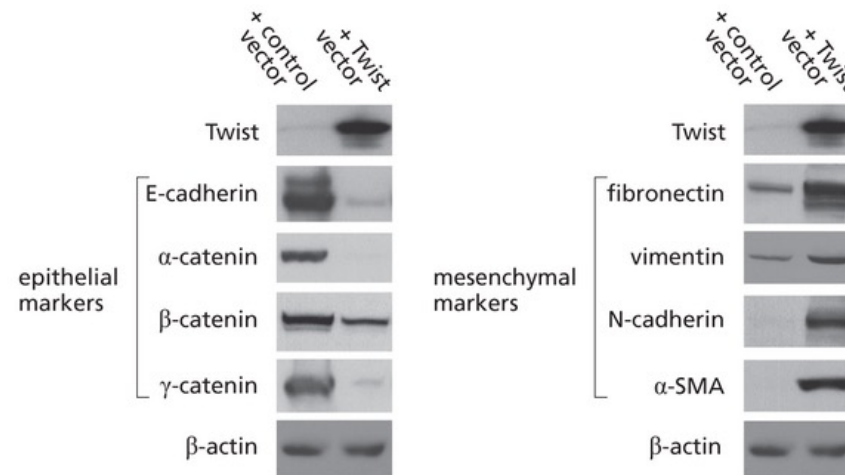
Gue Tae Kim, International Journal of Oncology, 2014,45 :1673



# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (3/4)



(A)



(B)

©

# L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (4/4)

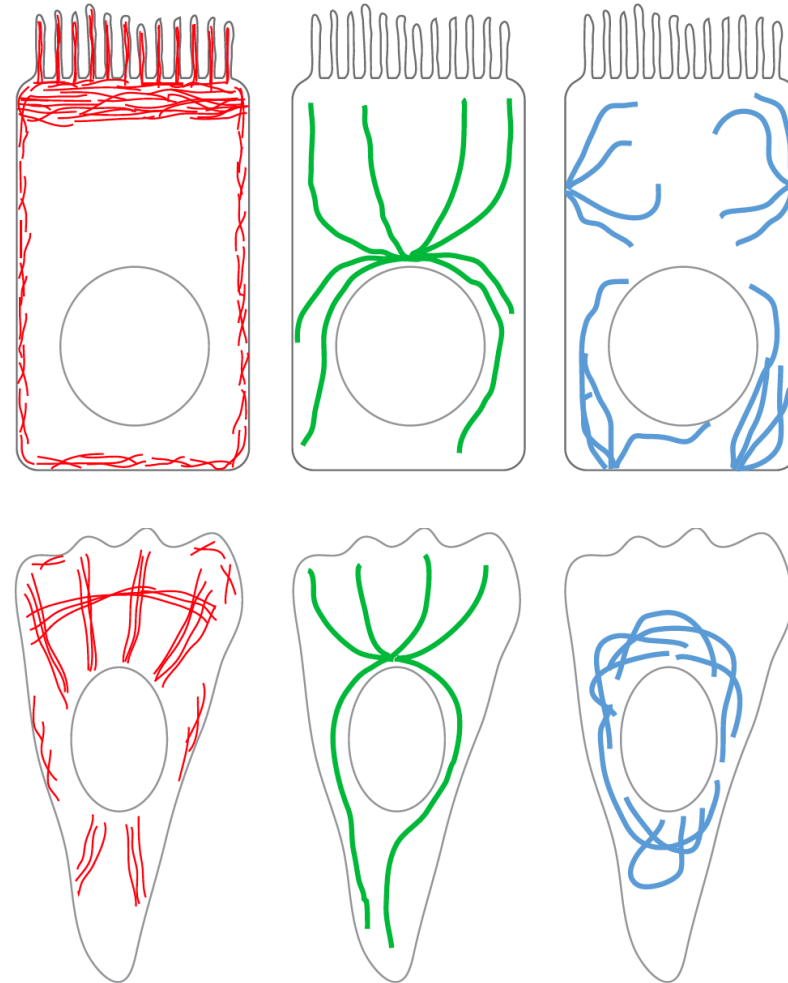


**Microtubules : réorganisation variable selon le mode de migration**

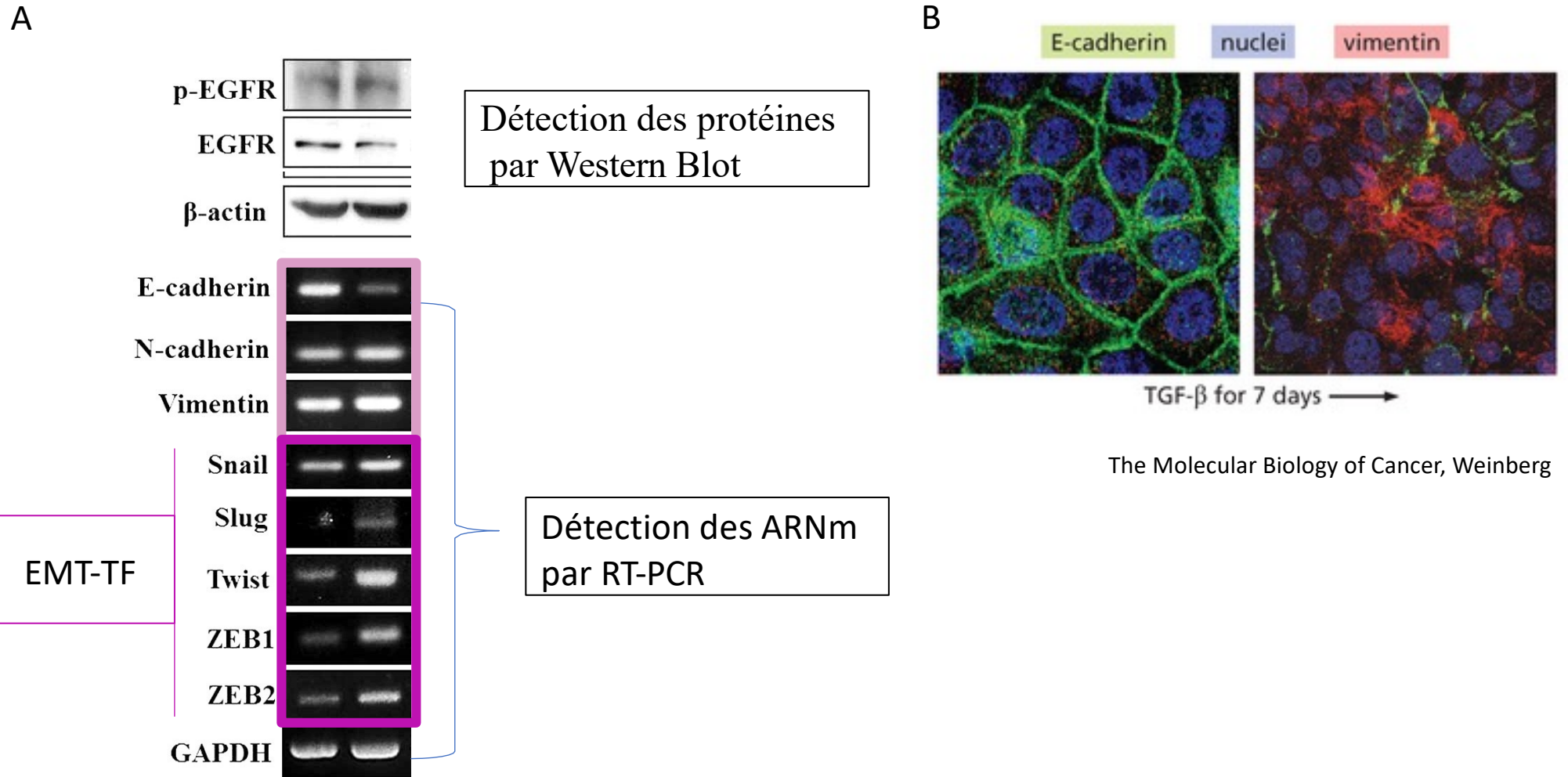
**Filaments intermédiaires :**  
Expression de **Vimentine**

**Actine/myosine :**

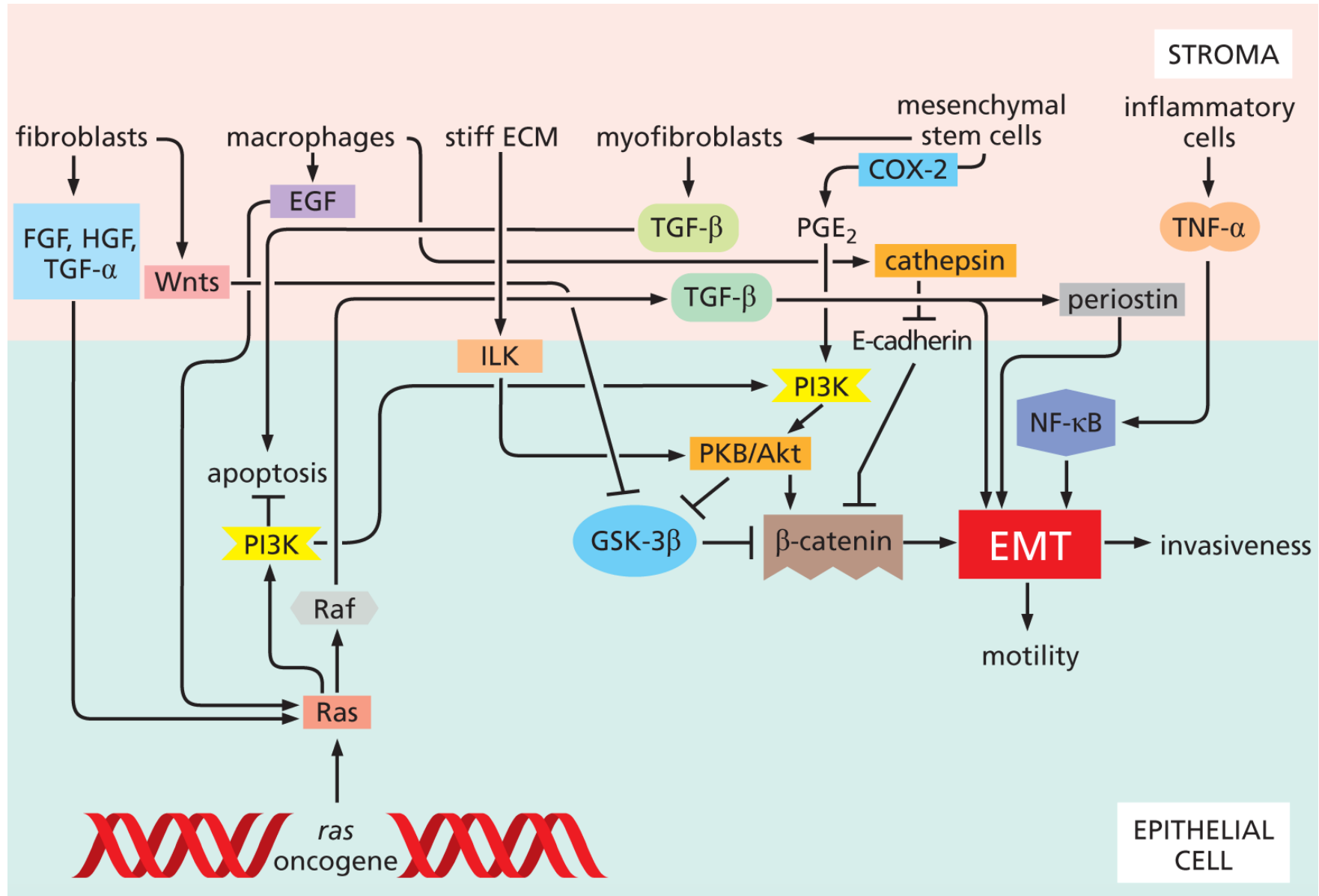
- Formation de l'**invadopode**
- Formation de **fibres de stress** et d'**adhésion focales**
- Acquisition d'une polarité avant-arrière et migration : **lamellipodes et filopodes**



# L'EMT est induite par des voies de signalisation (1/2)

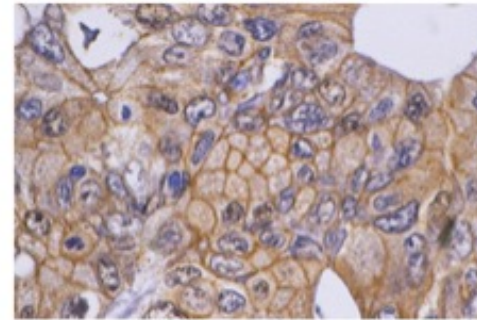


# L'EMT est induite par des voies de signalisation (2/2)

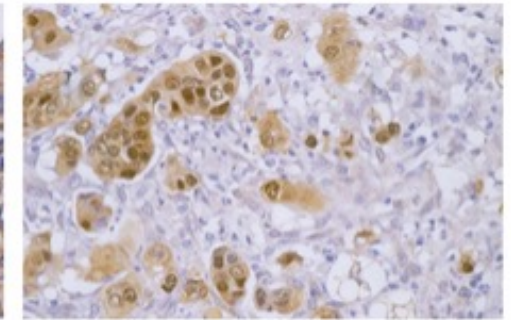


# L'EMT induit des voies de signalisation

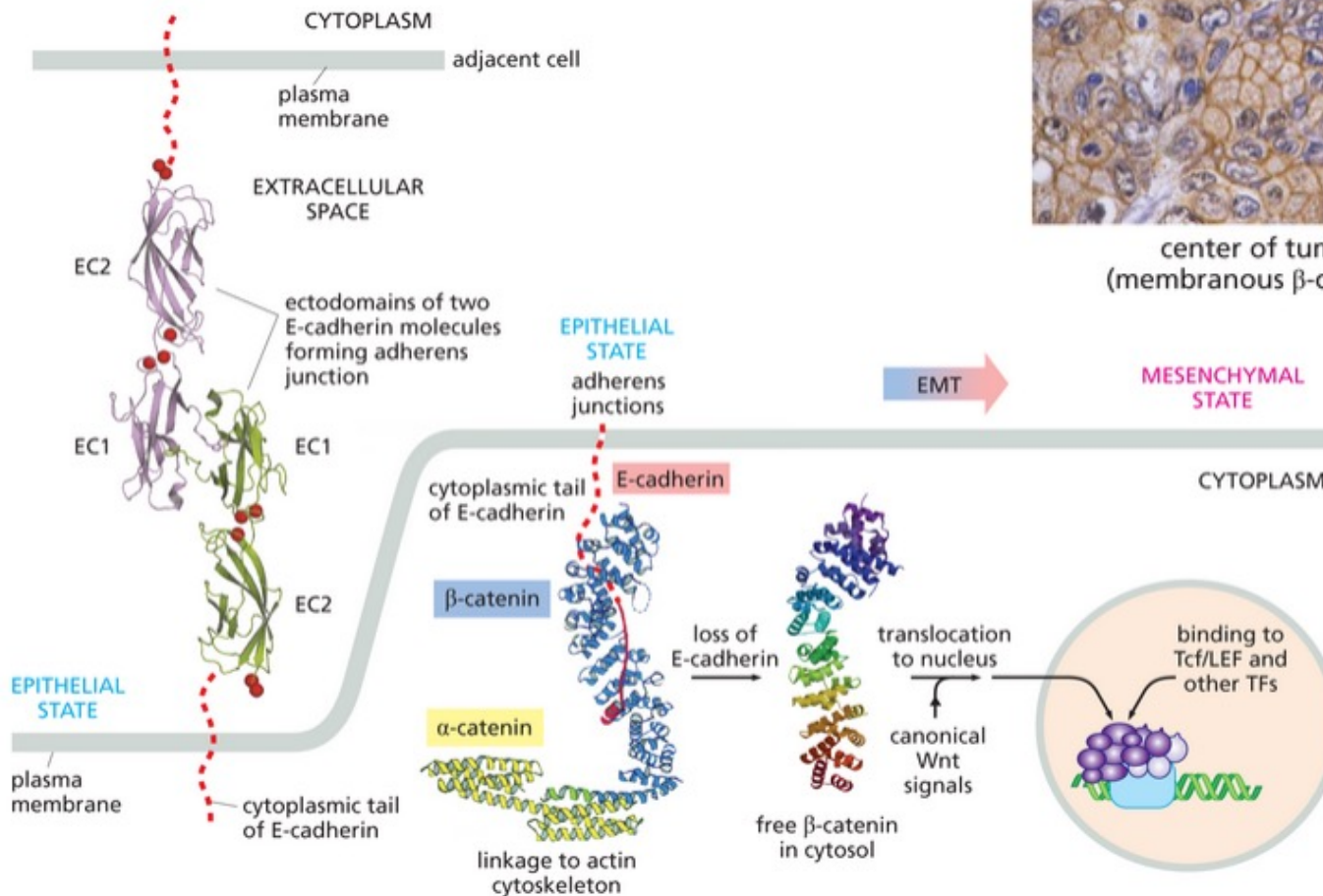
**A RETENIR !**



center of tumor  
(membranous  $\beta$ -catenin)



invasive front  
(nuclear  $\beta$ -catenin)



The Molecular Biology of Cancer, Weinberg

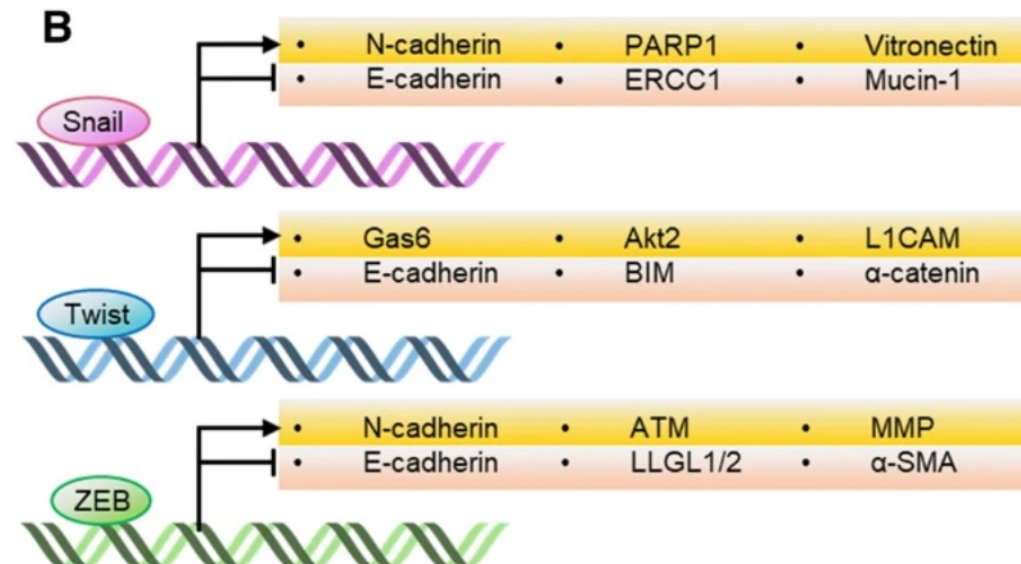
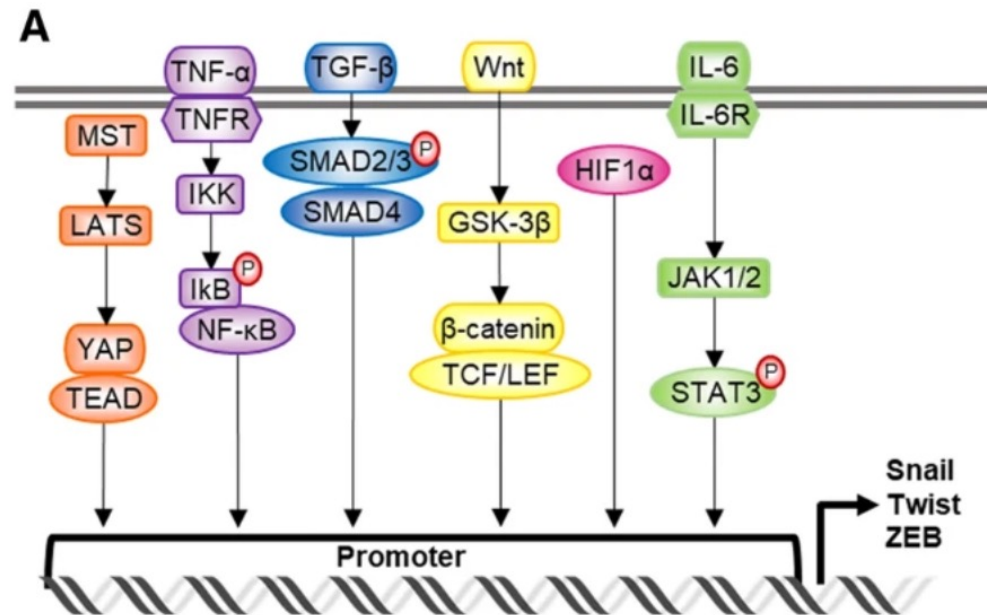
La perte de la E-Cahérine libère la  $\beta$ -Caténine qui peut alors induire l'expression de gènes cibles de la voie Wnt/  $\beta$ -Caténine!

# Les facteurs de transcription orchestrant l'EMT (EMT-TF)

Name	Where first identified	Type of transcription factor	Cancer association
Snail (SNAI1)	mesoderm induction in <i>Drosophila</i> ; neural crest migration in vertebrates	C2H2-type zinc finger	invasive ductal carcinoma
Slug (SNAI2)	delamination of the neural crest and early mesoderm in chicken	C2H2-type zinc finger	breast cancer cell lines, melanoma
Twist	mesoderm induction in <i>Drosophila</i> ; emigration from neural crest	bHLH	various carcinomas, high-grade melanoma, neuroblastoma
Goosecoid	gastrulation in frog	paired homeodomain	various carcinomas
FOXC2	mesenchyme formation	winged helix/forkhead	basal-like breast cancer
ZEB1 ( $\delta$ EF1)	postgastrulation mesodermal tissue formation	2-handed zinc finger/homeodomain	wide variety of cancers
ZEB2 (SIP1)	neurogenesis	2-handed zinc finger/homeodomain	ovarian, breast, liver carcinomas
E12/E47 (Tcf3) <sup>2</sup>	associated with E-cadherin promoter	bHLH	gastric cancer
Prrx 1	chick mesoderm formation	paired homeobox	various carcinomas

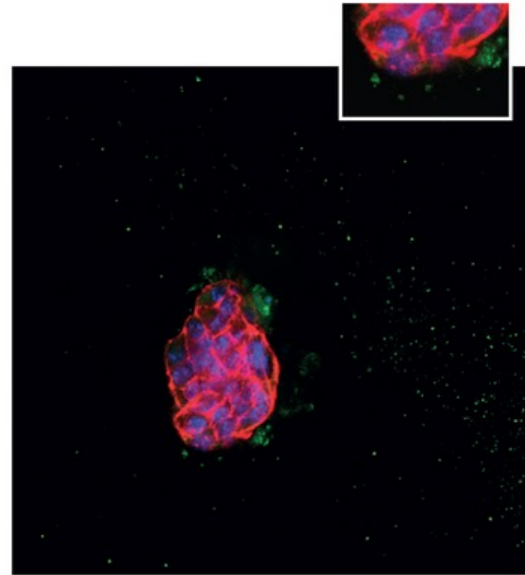


# Régulation et gènes cibles des EMT-TF



# L'induction de l'EMT et la migration dépend aussi de la MEC

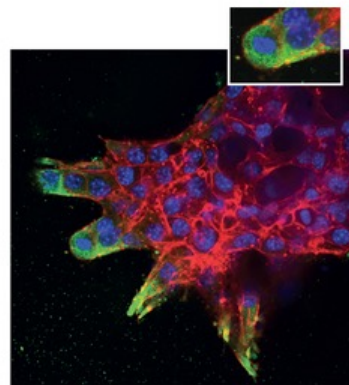
(A) MEC « mou » (faible densité en collagen)



The Molecular Biology of Cancer, Weinberg

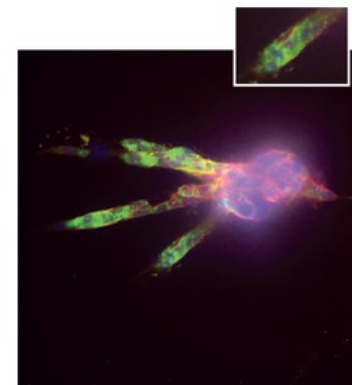
(A)

(B) MEC « mou » + TGF- $\beta$



(B)

(C) MEC « rigide » + TGF- $\beta$

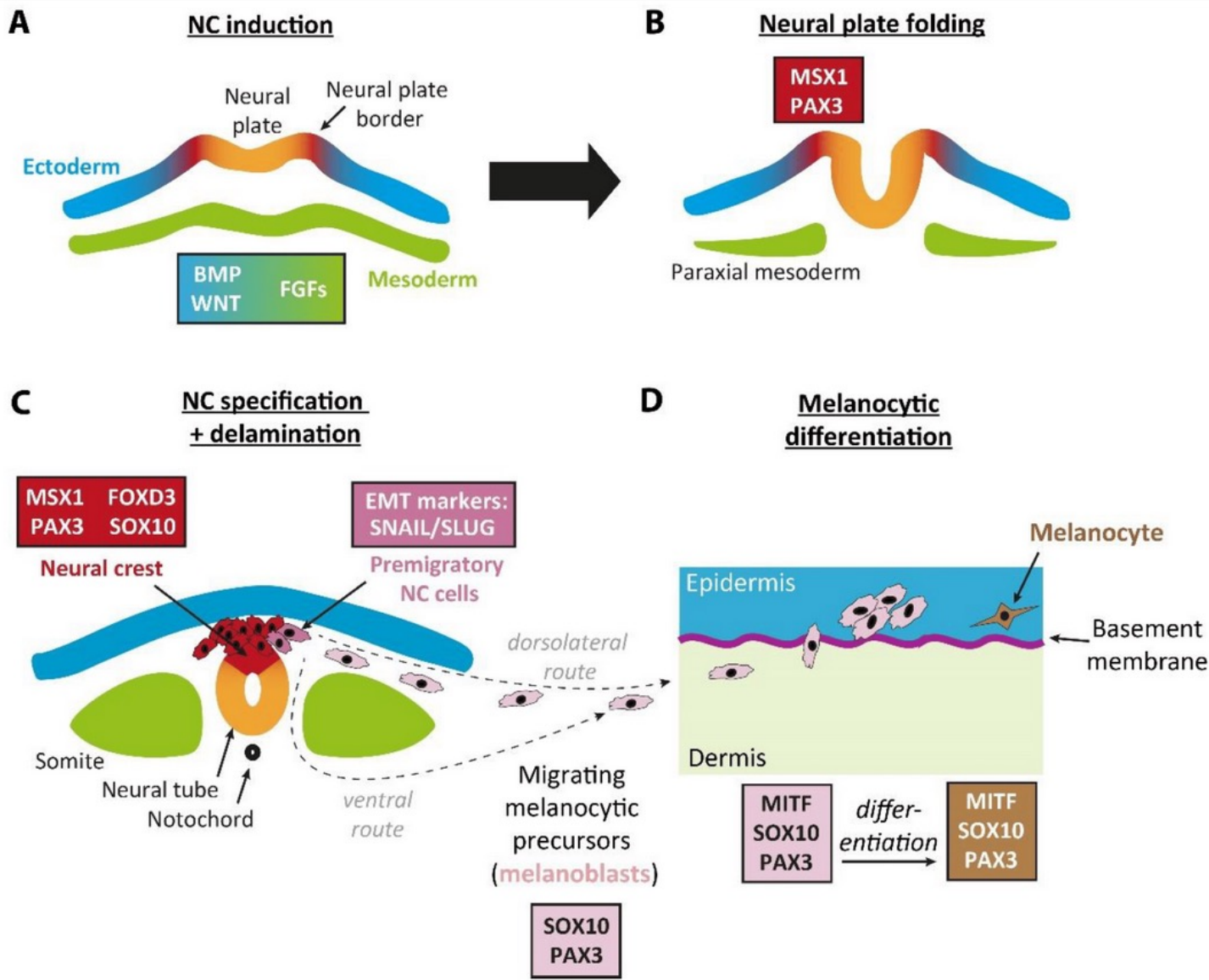


(C)

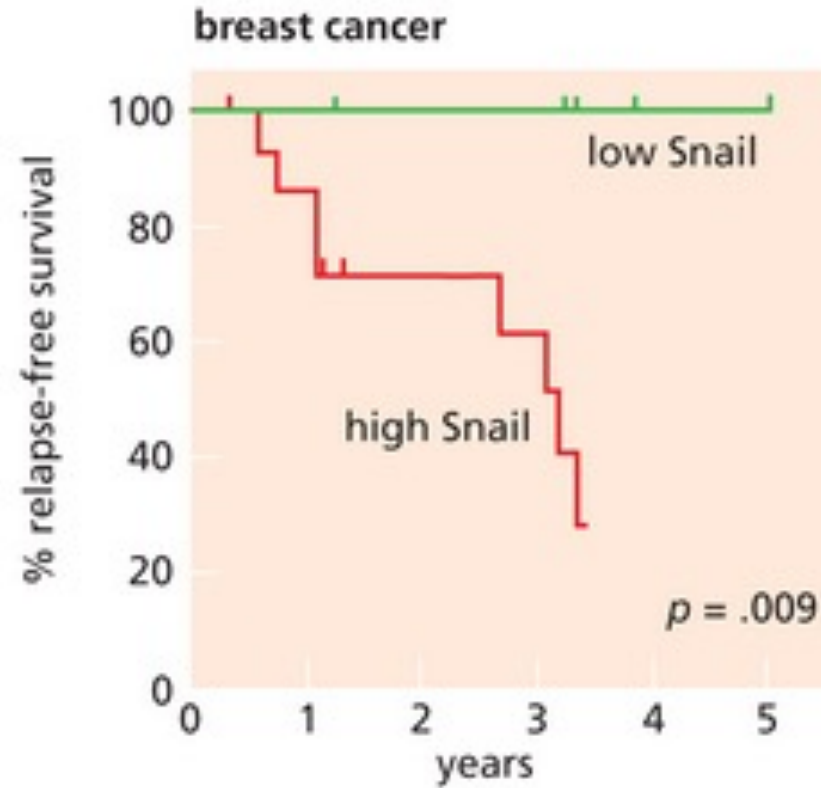
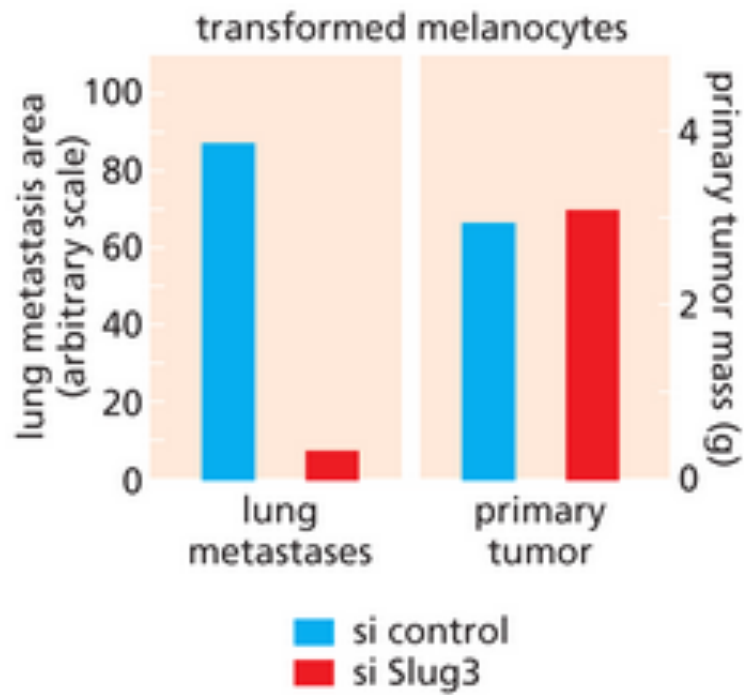
Cellules de carcinomes de la glande mammaire exprimant un transgène rapporteur Snail-YFP



# EMT-TF & NCC development



# EMT-TF & cancer

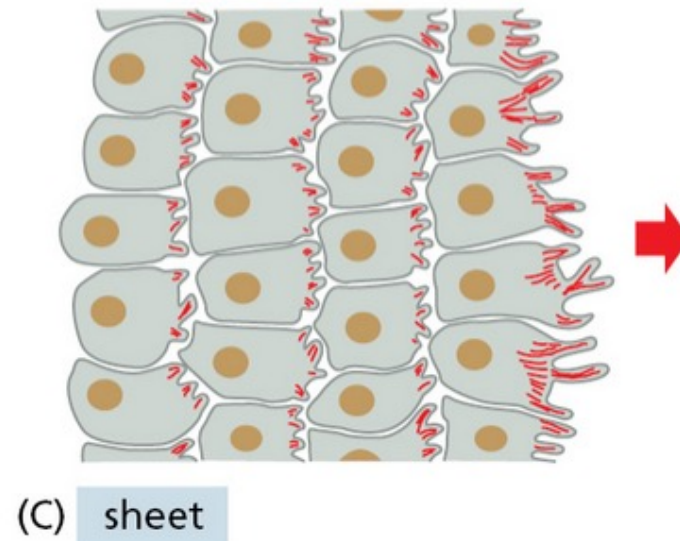
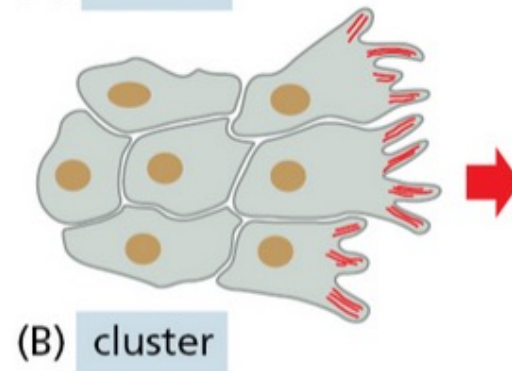




---

# LA MIGRATION CELLULAIRE

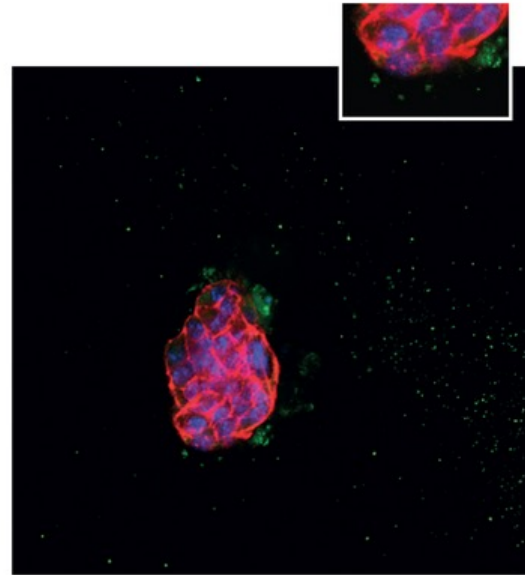
# Les migrations cellulaires



# EMT & migration cellulaire sont étroitement liés

A RETENIR !

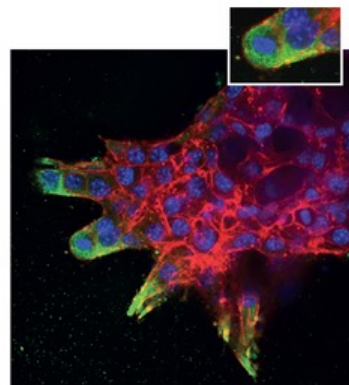
(A) MEC « mou » (faible densité en collagen)



The Molecular Biology of Cancer, Weinberg

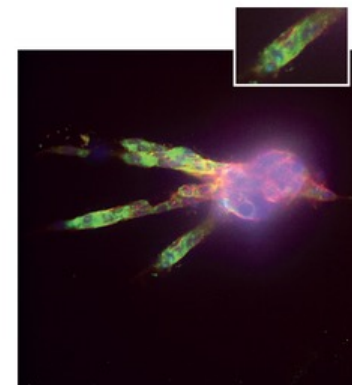
(A)

(B) MEC « mou » + TGF- $\beta$



(B)

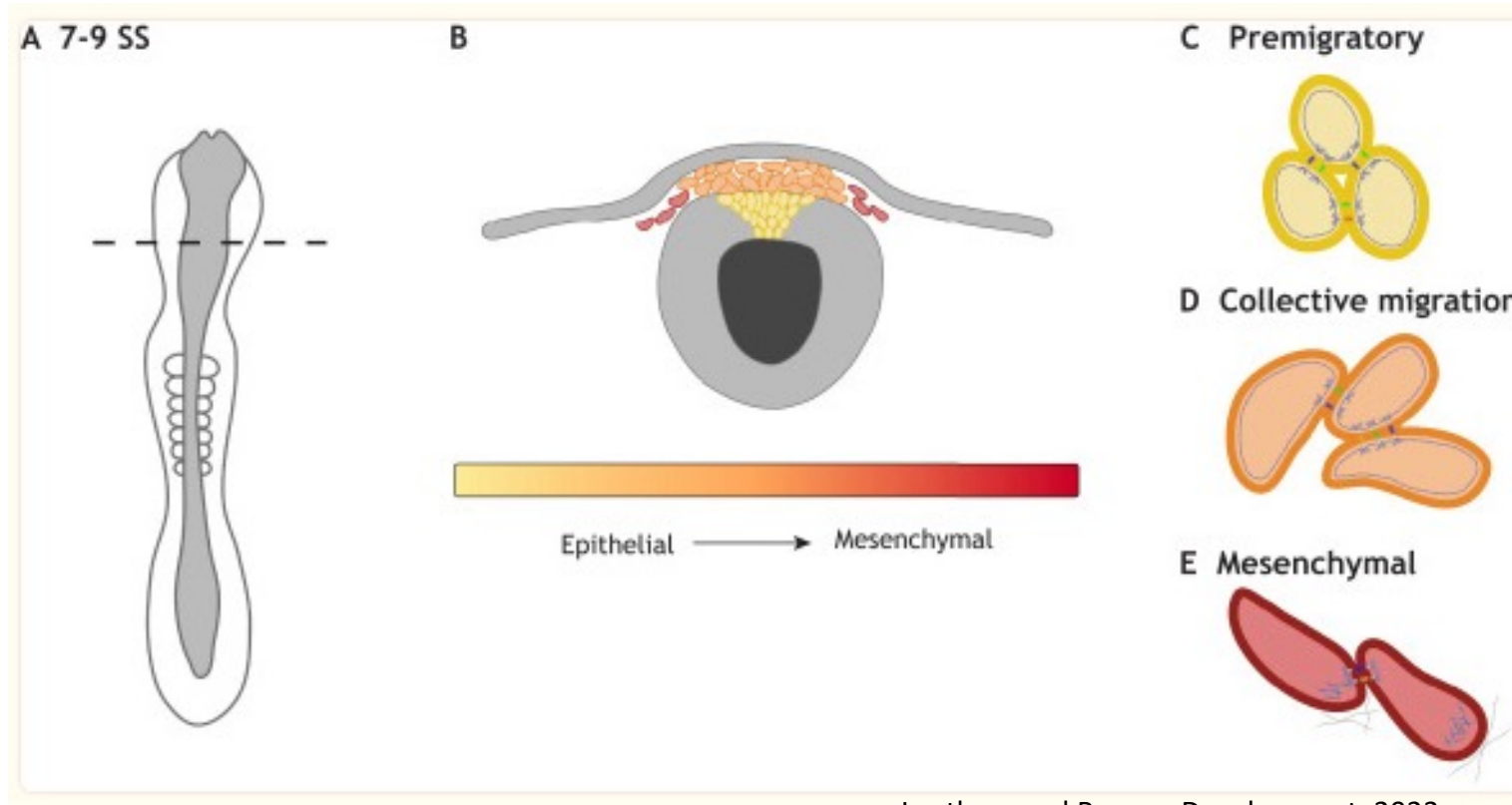
(C) MEC « rigide » + TGF- $\beta$



(C)

Cellules de carcinomes de la glande mammaire exprimant un transgène rapporteur Snail-YFP

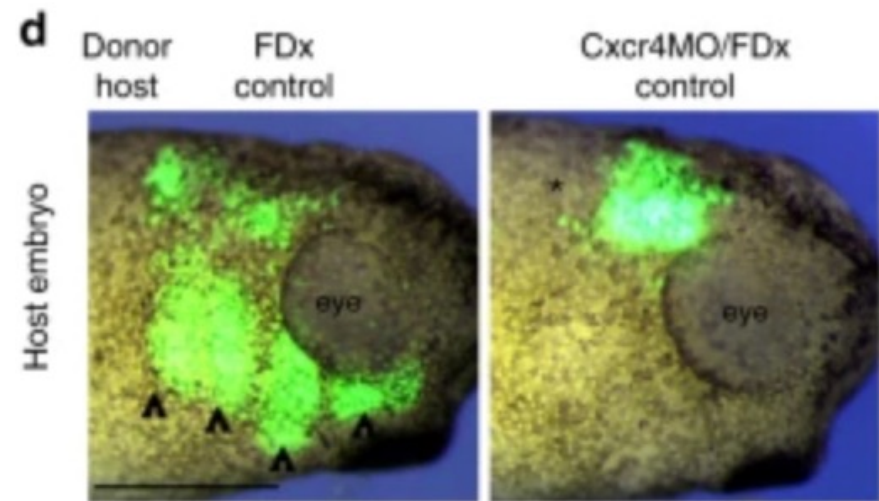
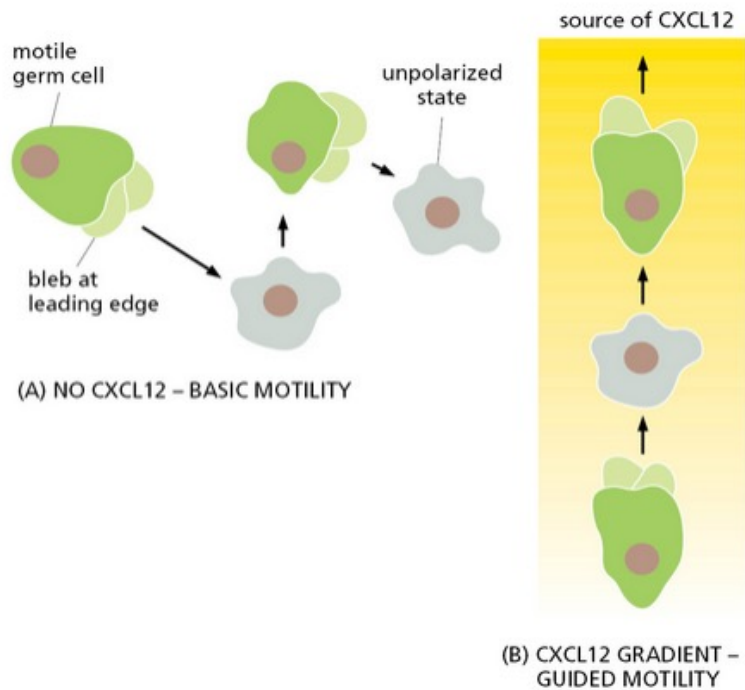
# NCC migration



Leathers and Rogers, Development, 2022

Les NCC migrent de manière collective puis de manière individuelle!

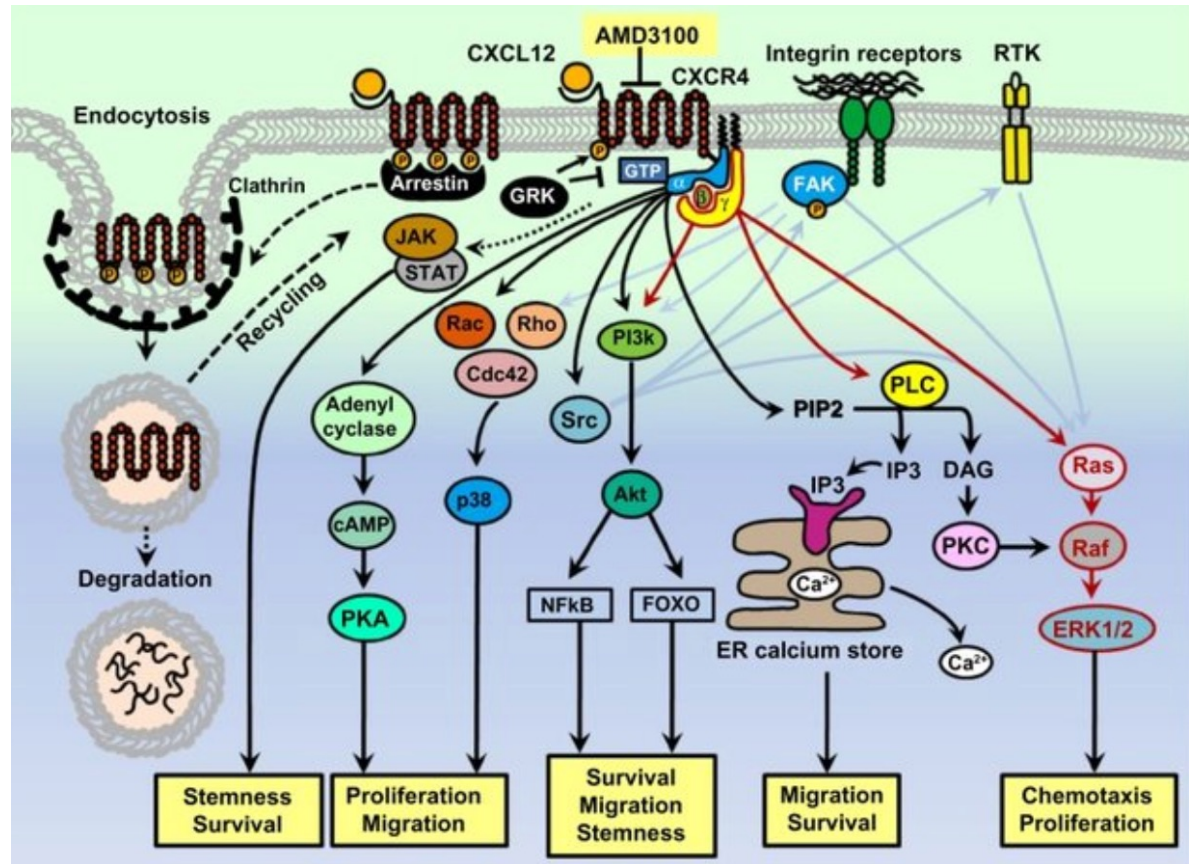
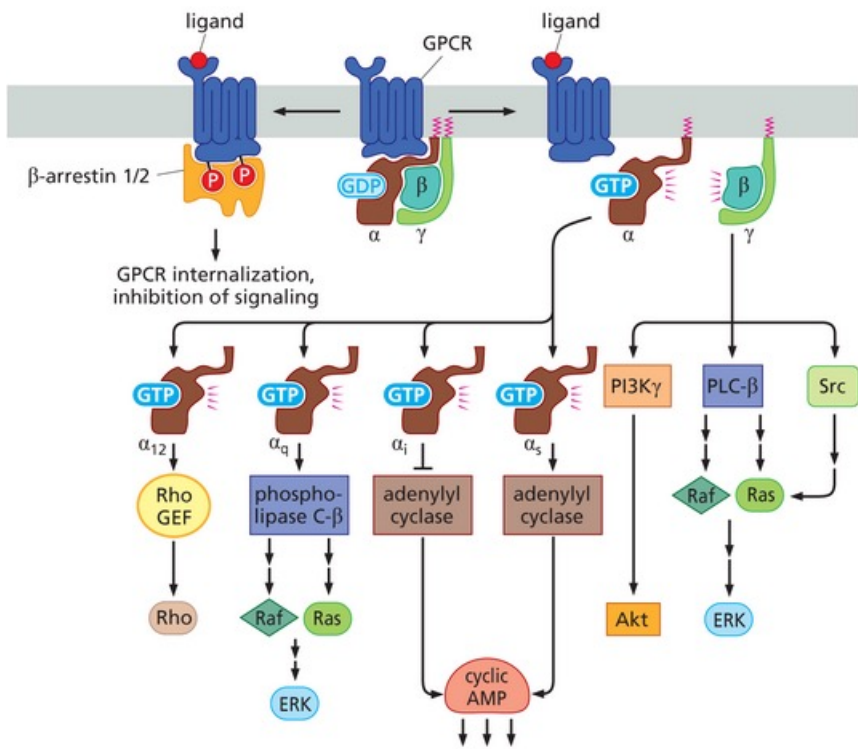
# La migration des cellules est guidée par des signaux environnementaux



Bajanca et al, Nature Communications, 2019

Les chimiokines comme CXCL12 guident la migration de cellules exprimant les récepteurs à ces mêmes chimiokines (chémotactisme)

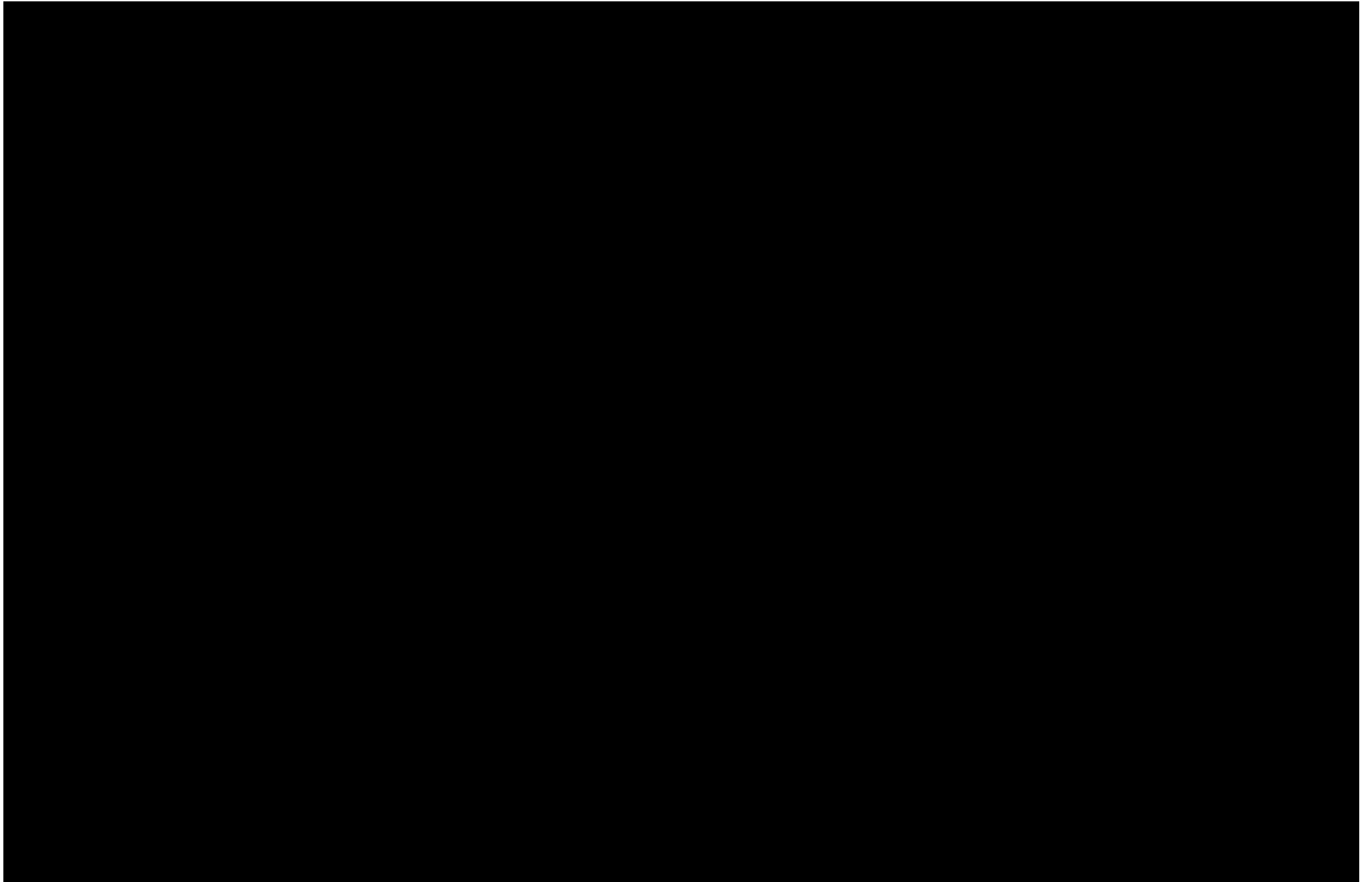
# Focus: CXCR4 est un récepteur couplé aux protéines G



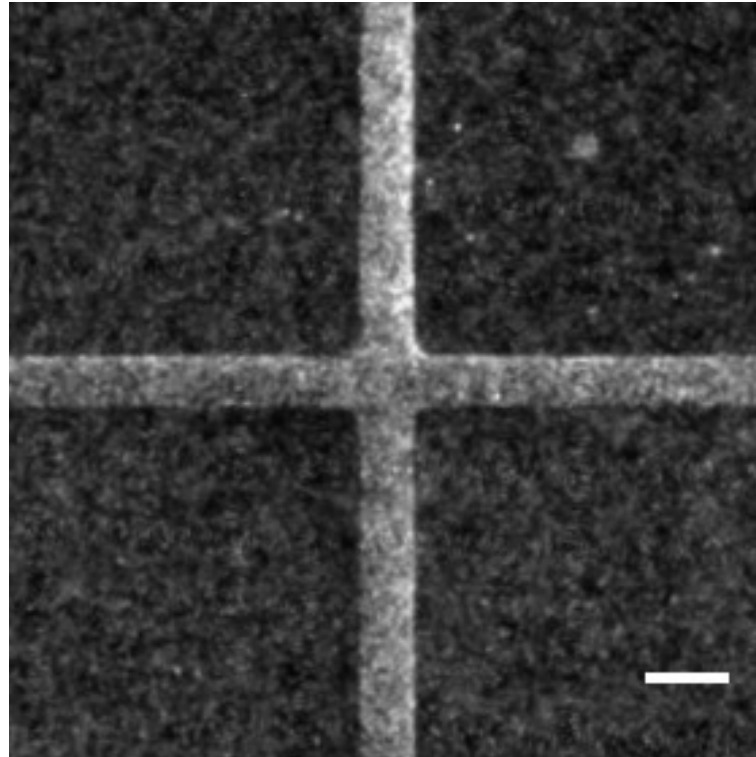
Trautman et al, International Journal of Radiation Biology, 2014



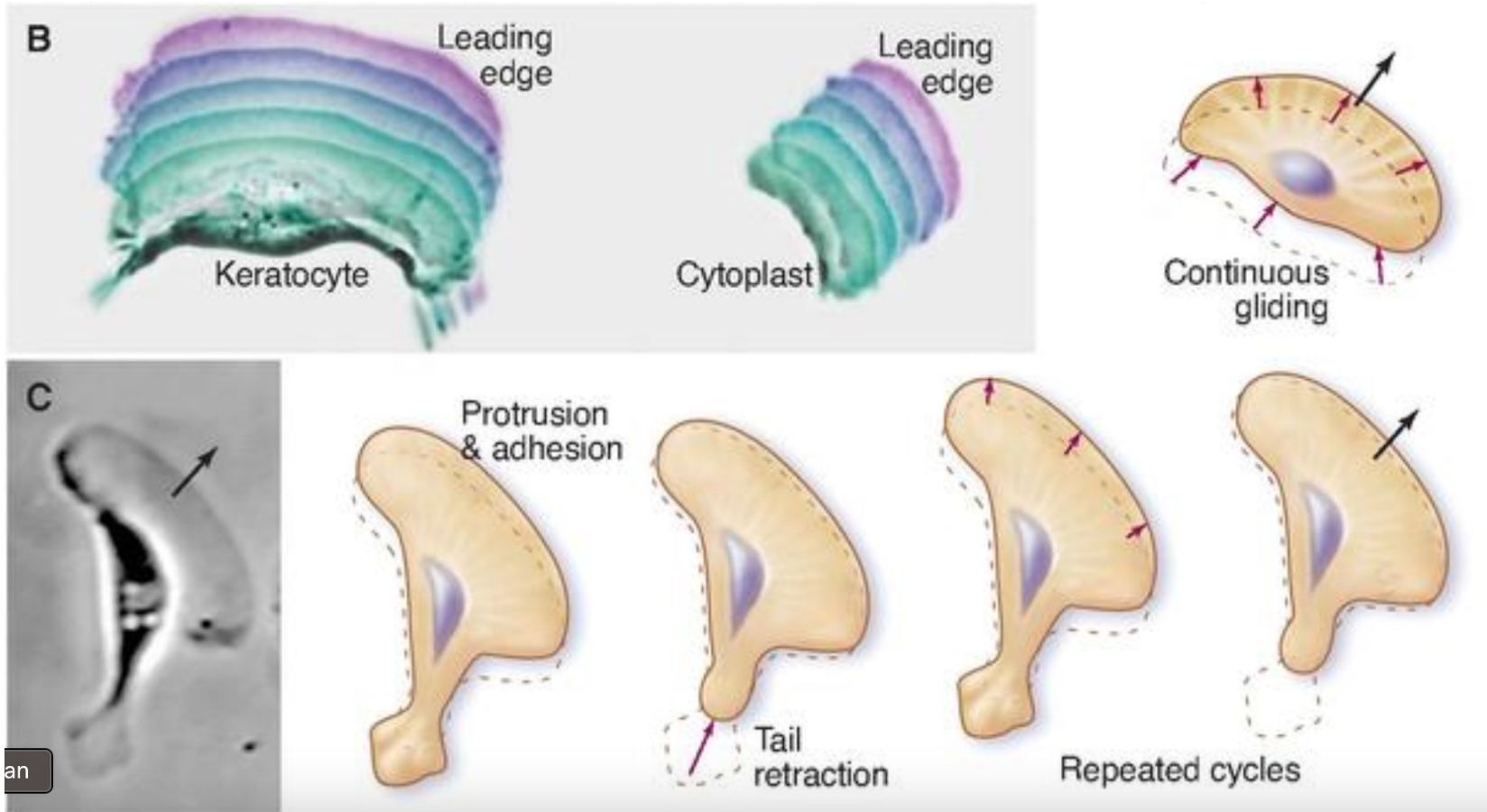
## Focus: Développement de la ligne latérale chez le zébrafish



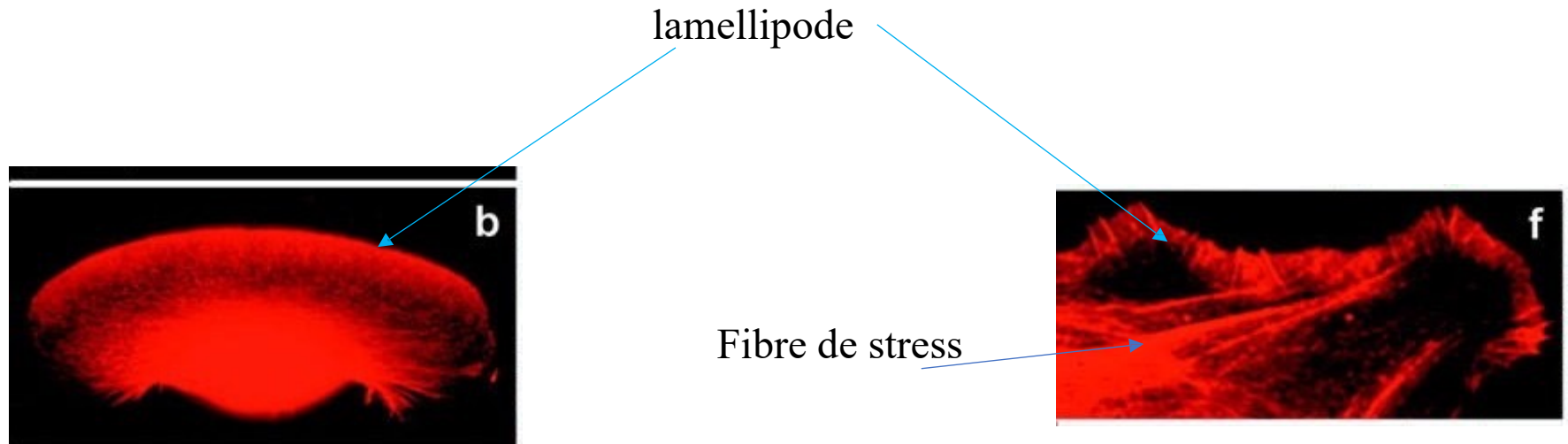
## Focus: Migration de cellules in vitro



# Mobilité cellulaire par extension de pseudopodes



# Dynamique du cytosquelette d'actine

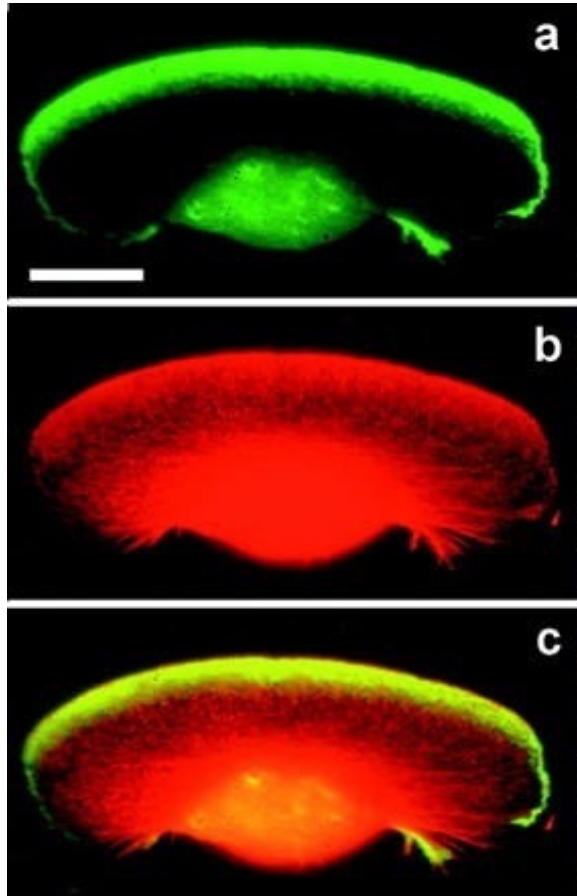


Kératinocyte de xénope

Fibroblaste de xénope

Marquage de l'actine F par la phalloïdine conjuguée à un fluorophore  
Observation en microscopie confocale

# Dynamique du cytosquelette d'actine



Immunofluorescence  
montrant la localisation  
du complexe ARP  
(Actin Related Protein)

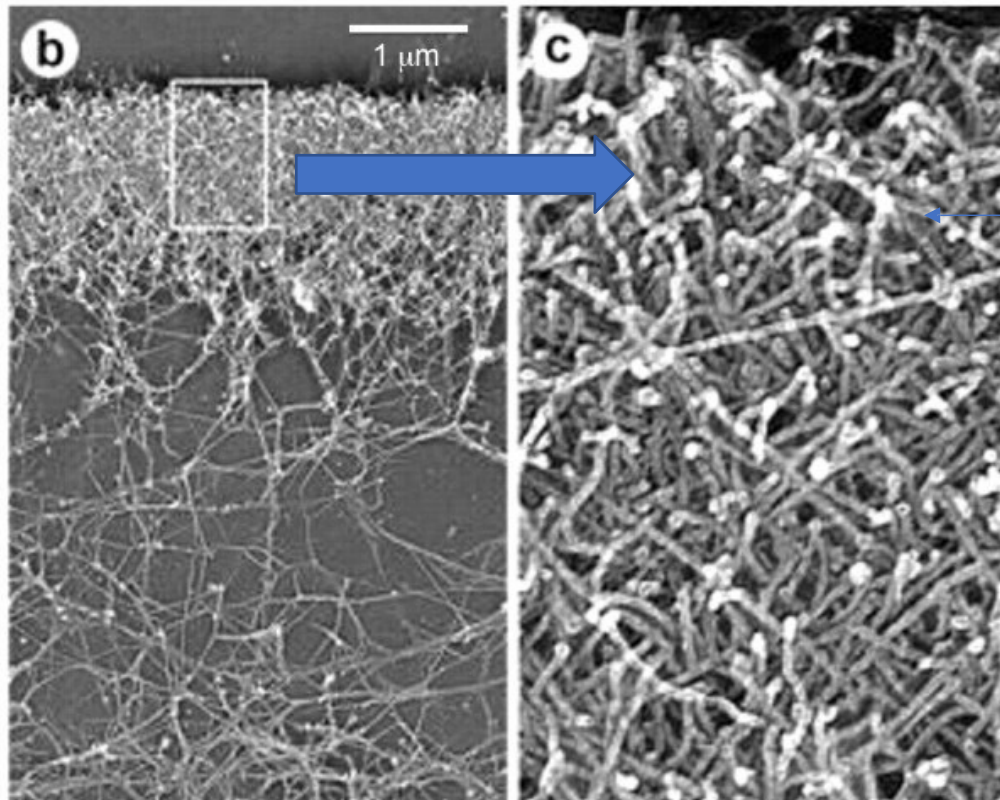
Marquage de l'actine F  
par la phalloïdine  
conjuguée à un fluorophore

Kératinocyte de Xénope

Microscopie confocale

# Dynamique du cytosquelette d'actine

Front  
du lamellipode

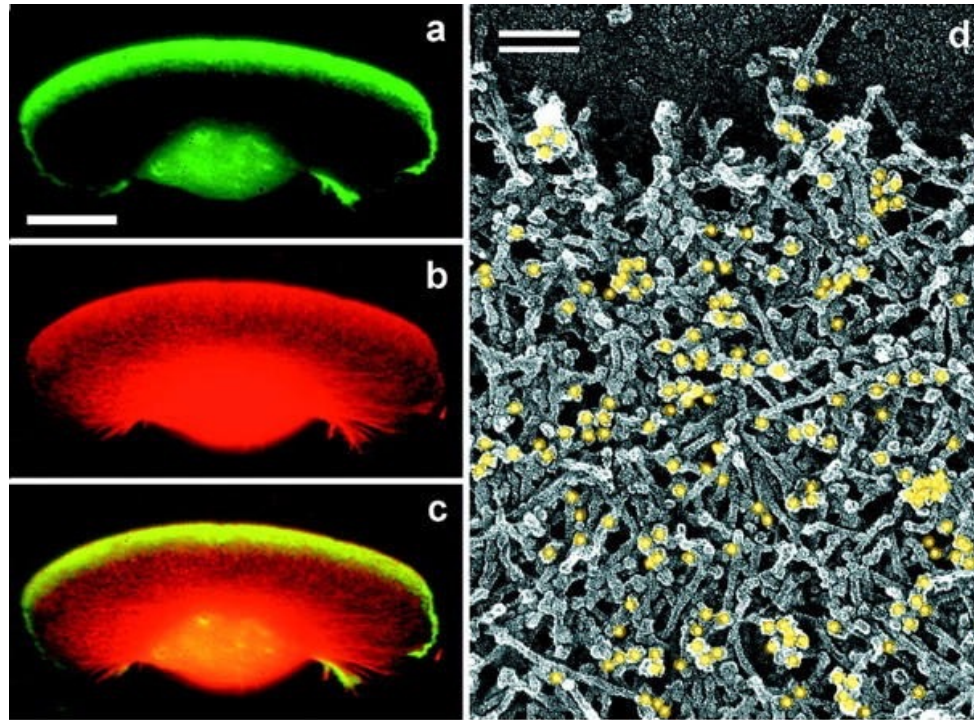


Réseau branché  
d'actine  
(en forme de Y)

Micrographie électronique au niveau d'un kératinocyte  
de xénope

**Au front du lamellipode : présence d'un réseau branché d'actine**

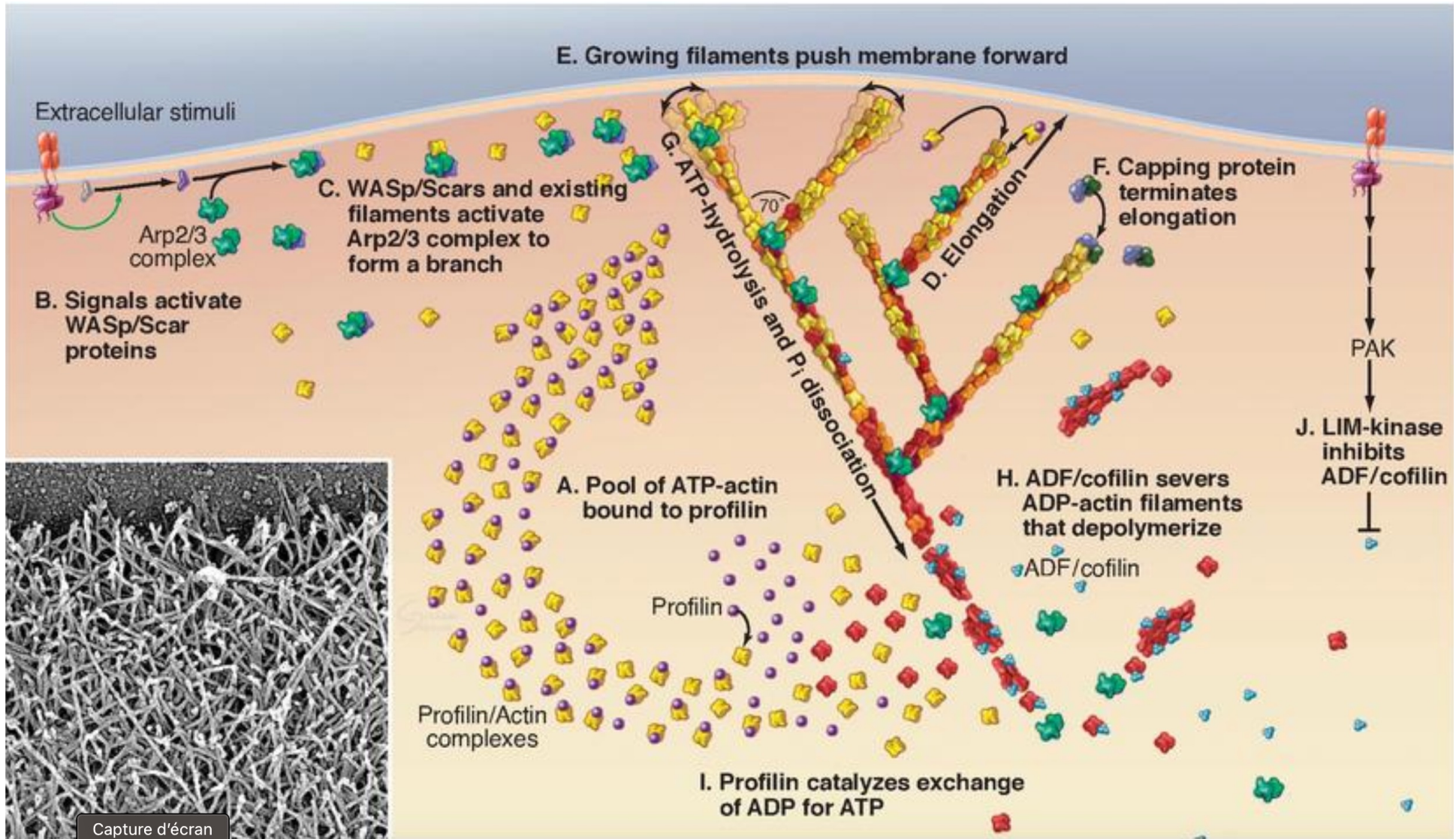
# Dynamique du cytosquelette d'actine



Immunodétection  
du complexe ARP (montré en jaune)  
au front du lamellipode  
en microscopie électronique

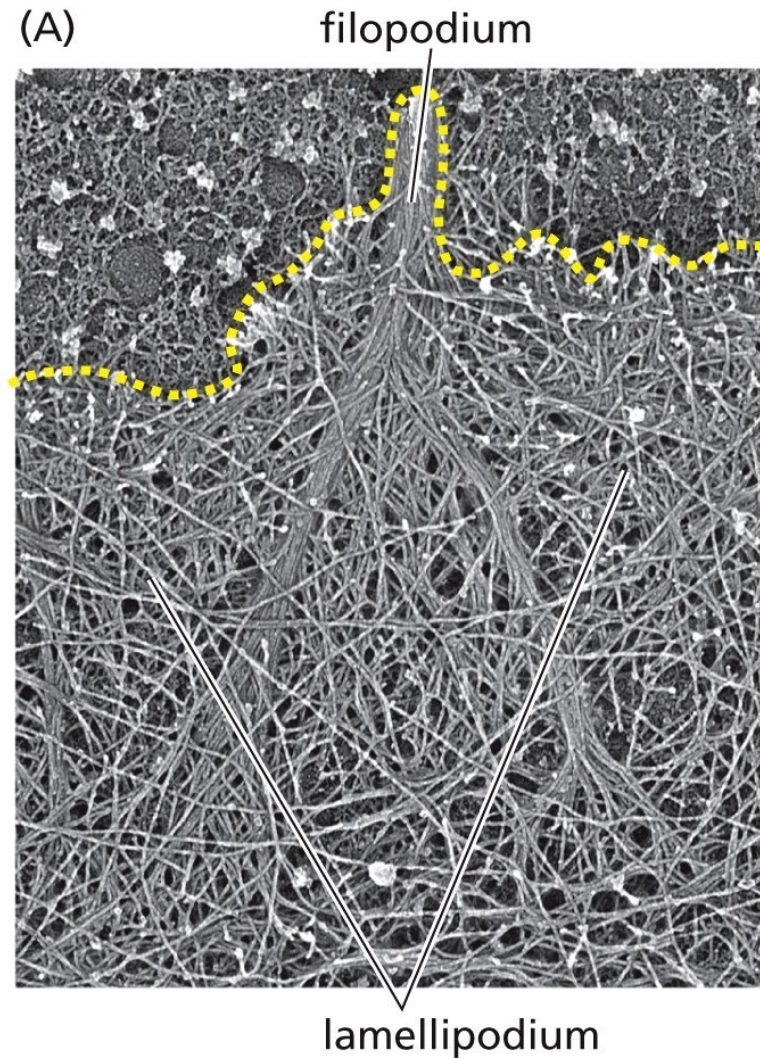
**Le complexe ARP est impliqué dans la formation de ce réseau**

# Dynamique du cytosquelette d'actine



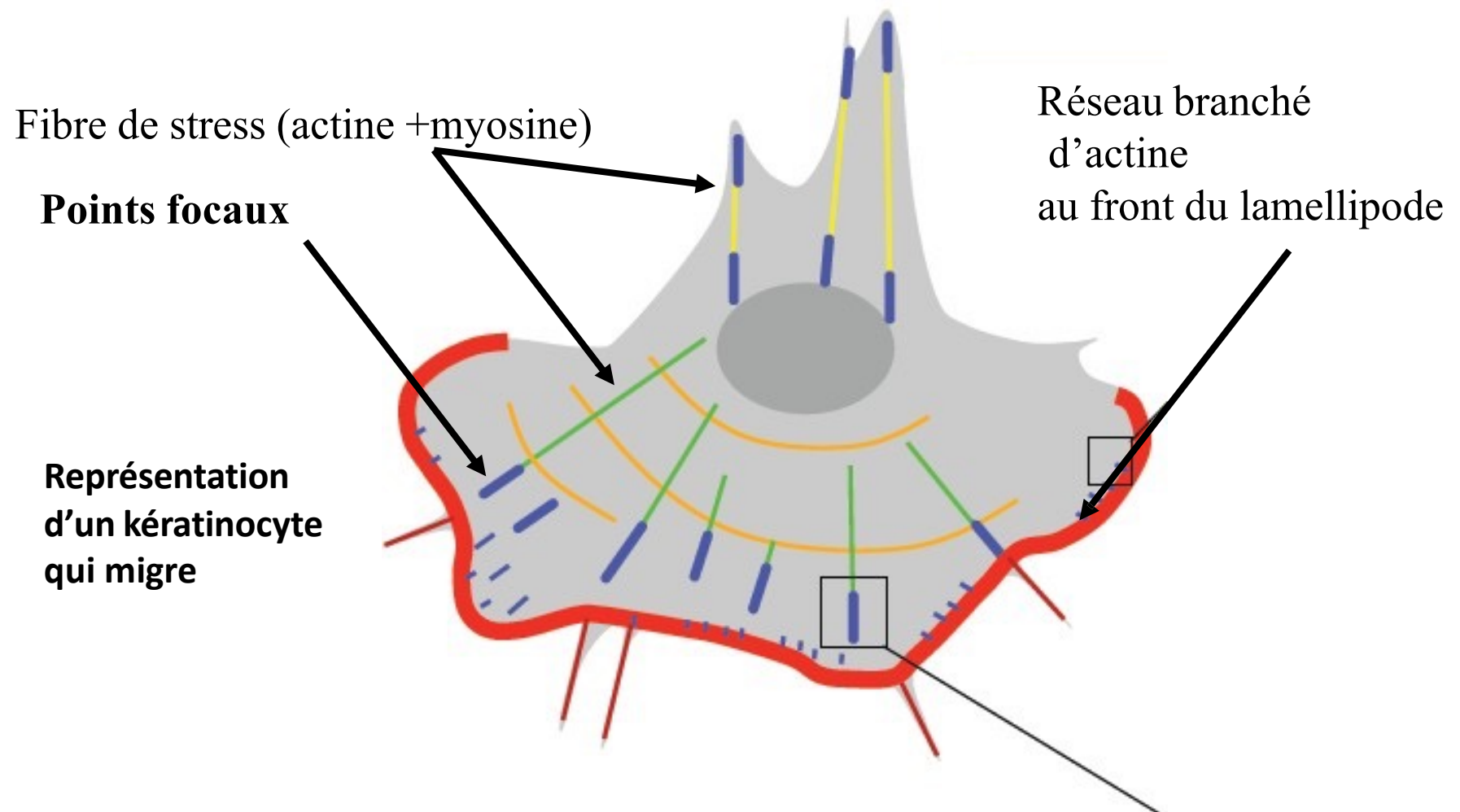


# Dynamique du cytosquelette d'actine

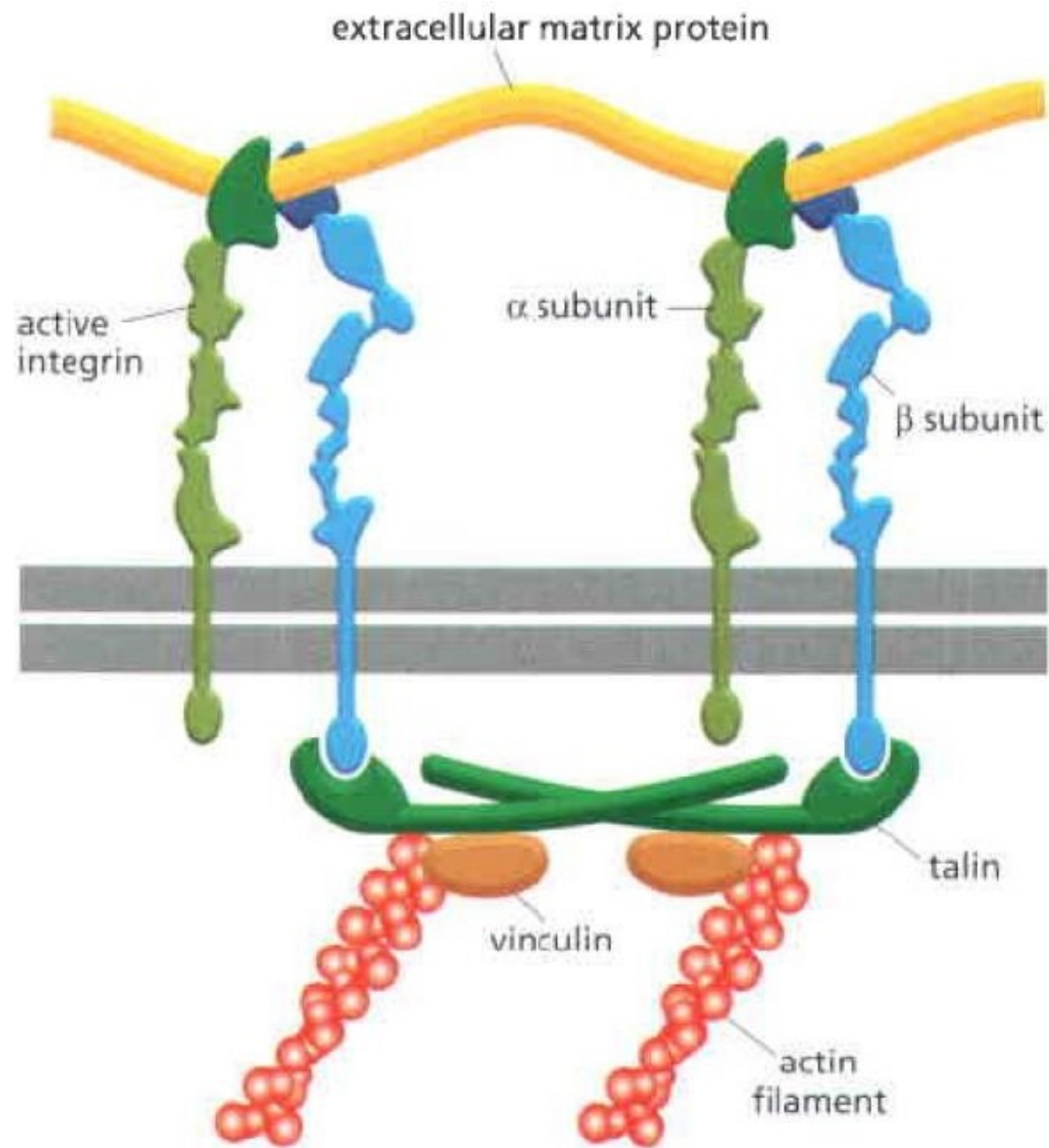


Dans les filopodes : réseau d'actine parallèle

# Dynamique du cytosquelette d'actine

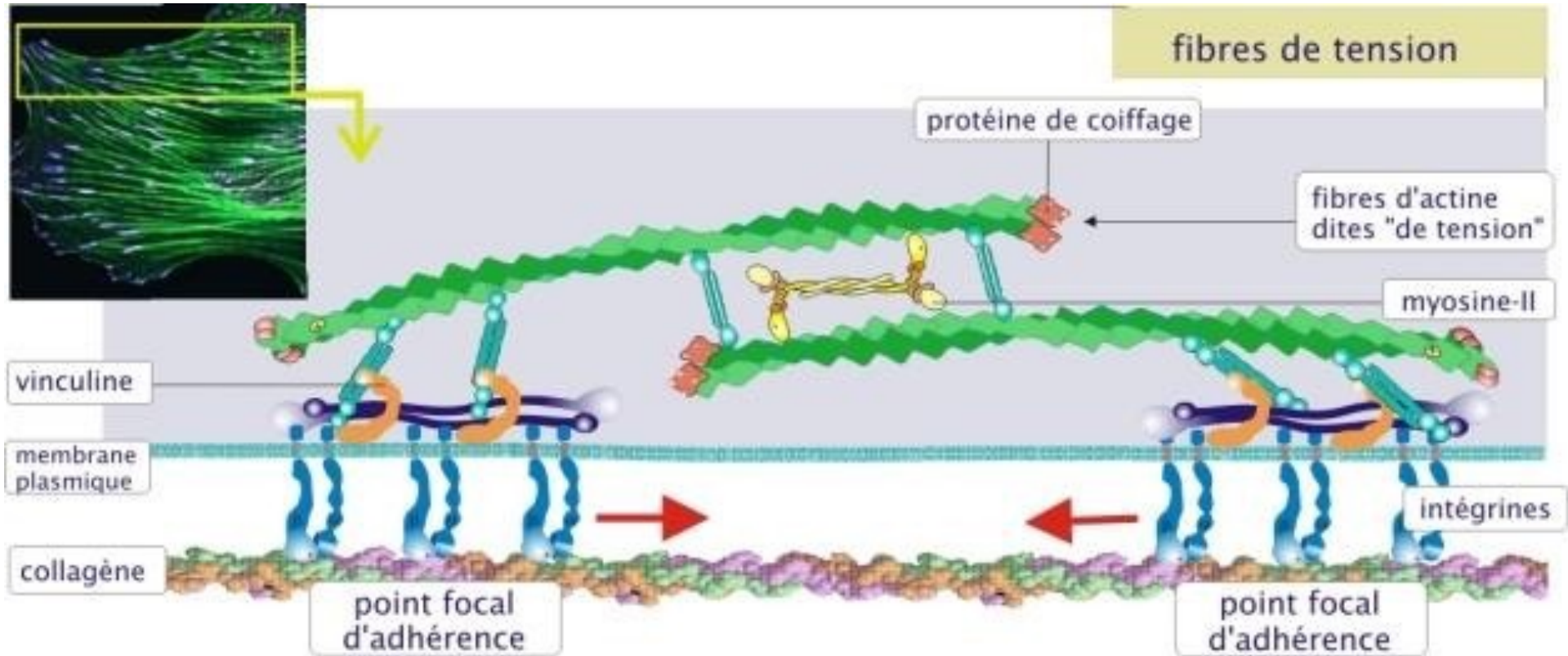


# Intégrines et cytosquelette d'actine



A RETENIR !

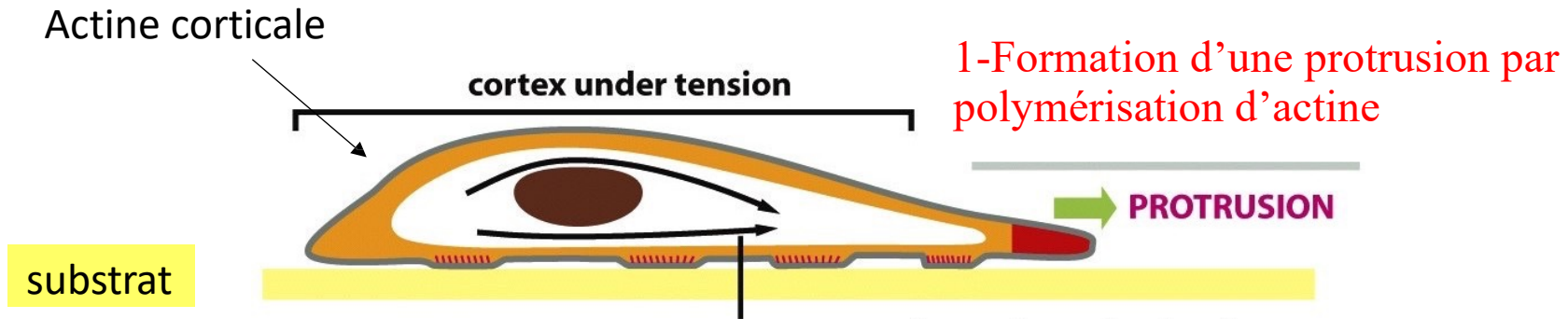
# Intégrines, actine et mouvement



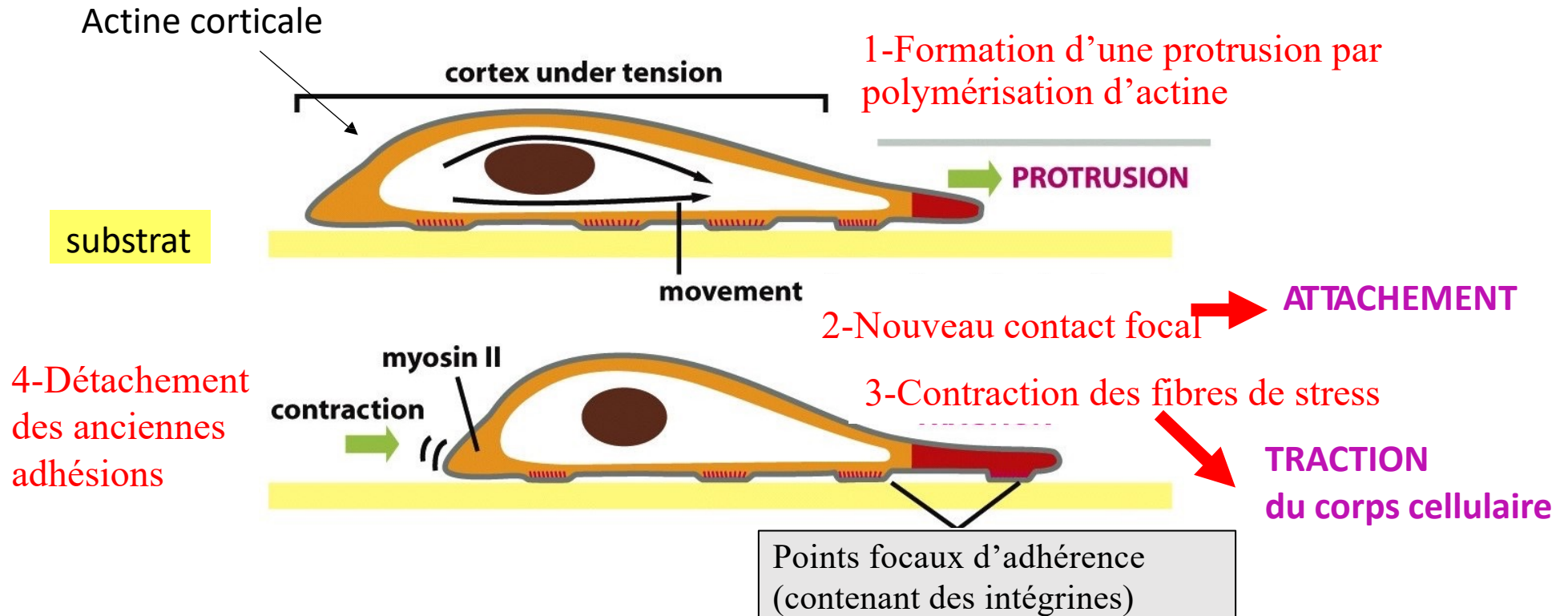
Unisciel

→ **Importance de la myosine II**

# Mécanisme de la migration cellulaire

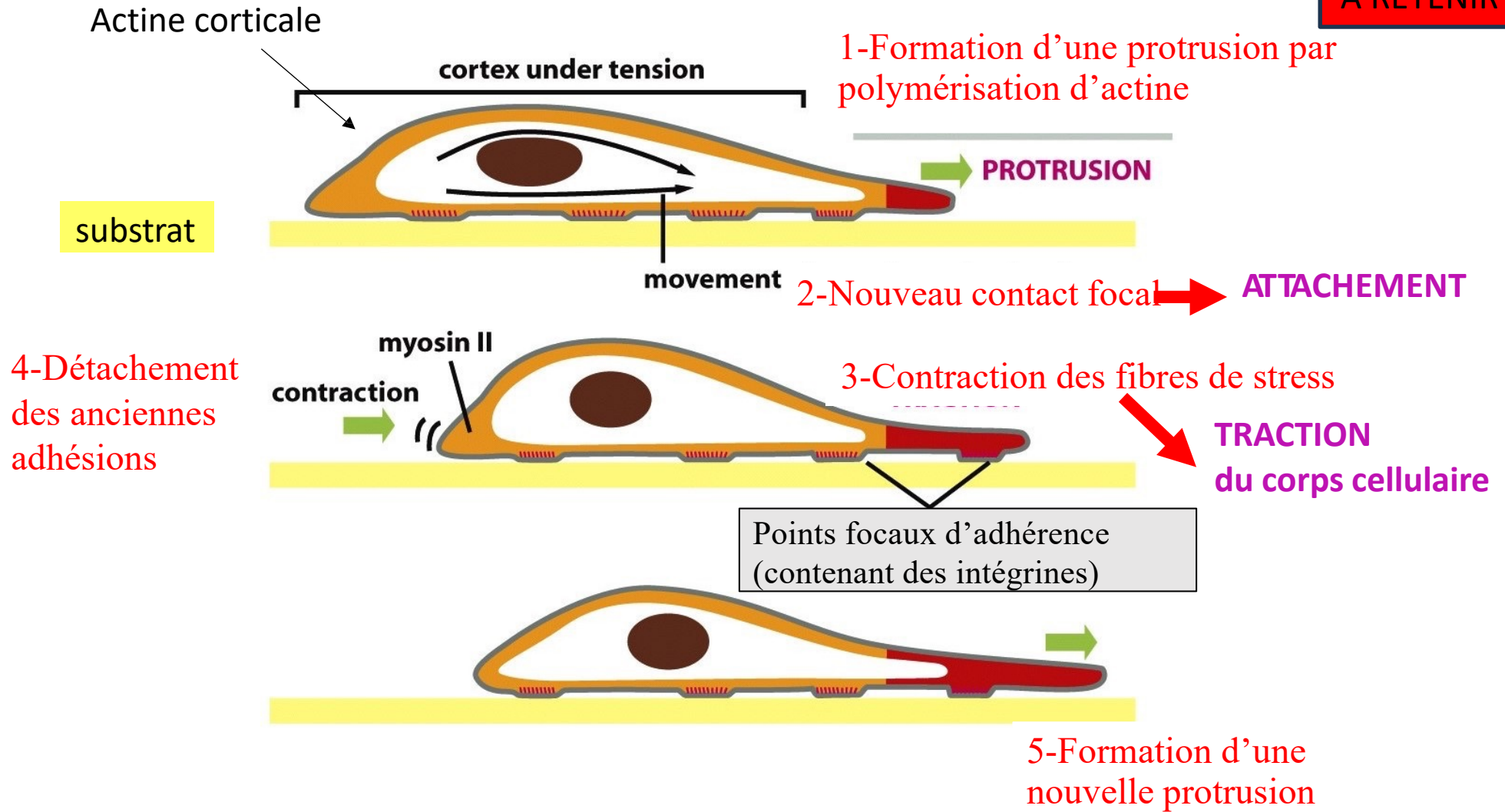


# Mécanisme de la migration cellulaire



# Mécanisme de la migration cellulaire

**A RETENIR !**



ETAPES de la migration

# La migration est déclenchée par des facteurs extracellulaires

TD6

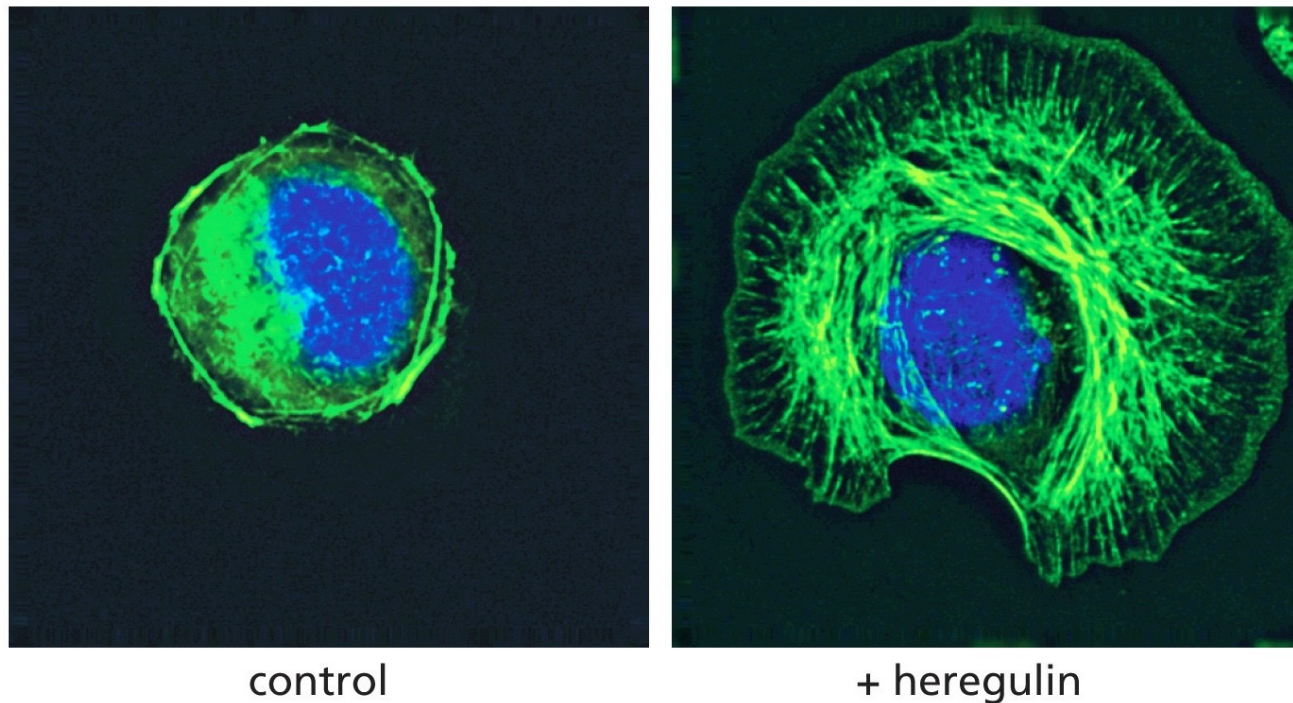


Figure 14.37c The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Cellule cancéreuse traitée par un facteur de croissance  
Détection de l'actine F grâce à la phalloïdine conjuguée à un fluorophore

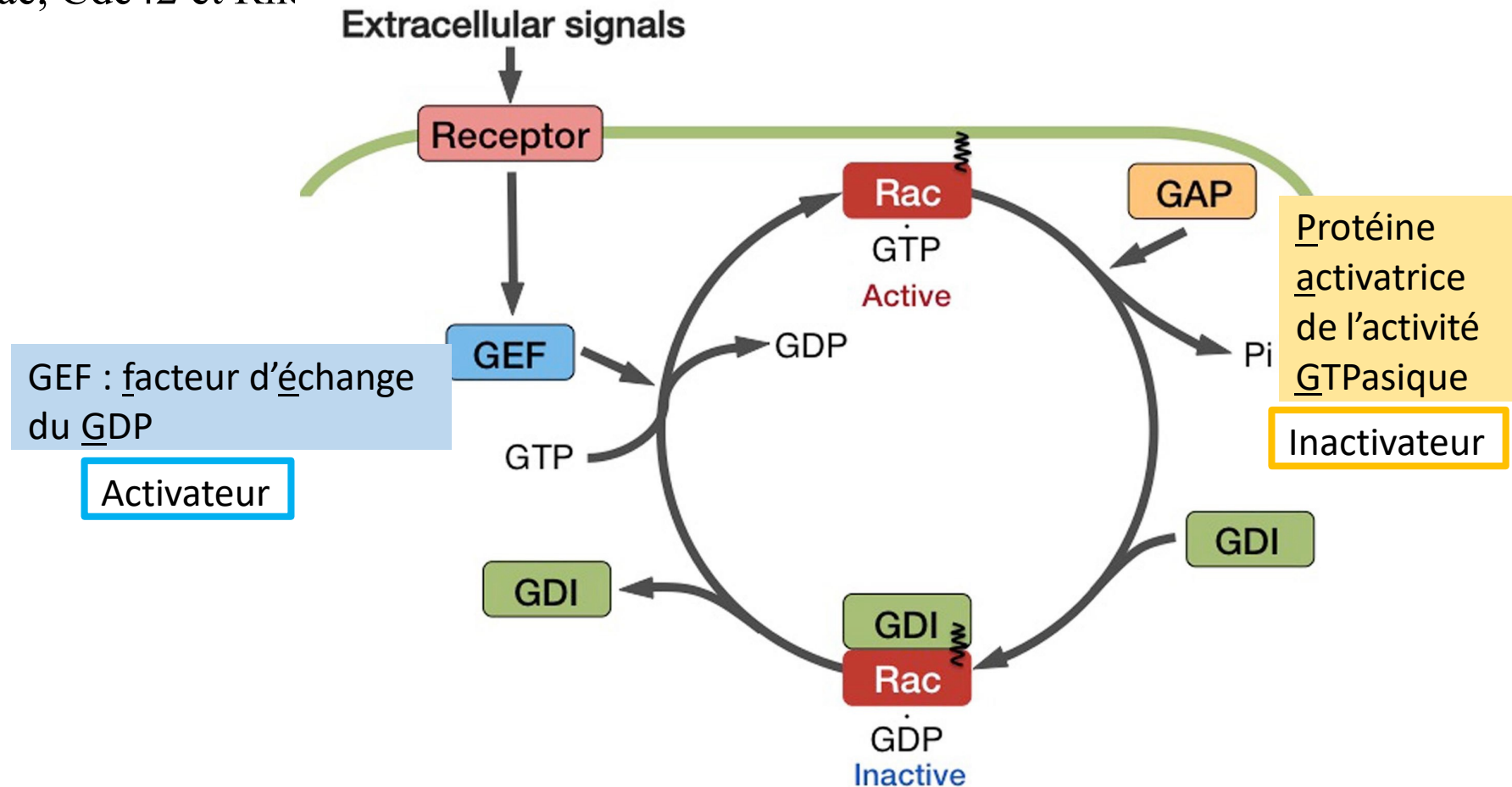
©



# Mécanisme de la migration cellulaire (1/3)

**A RETENIR !**

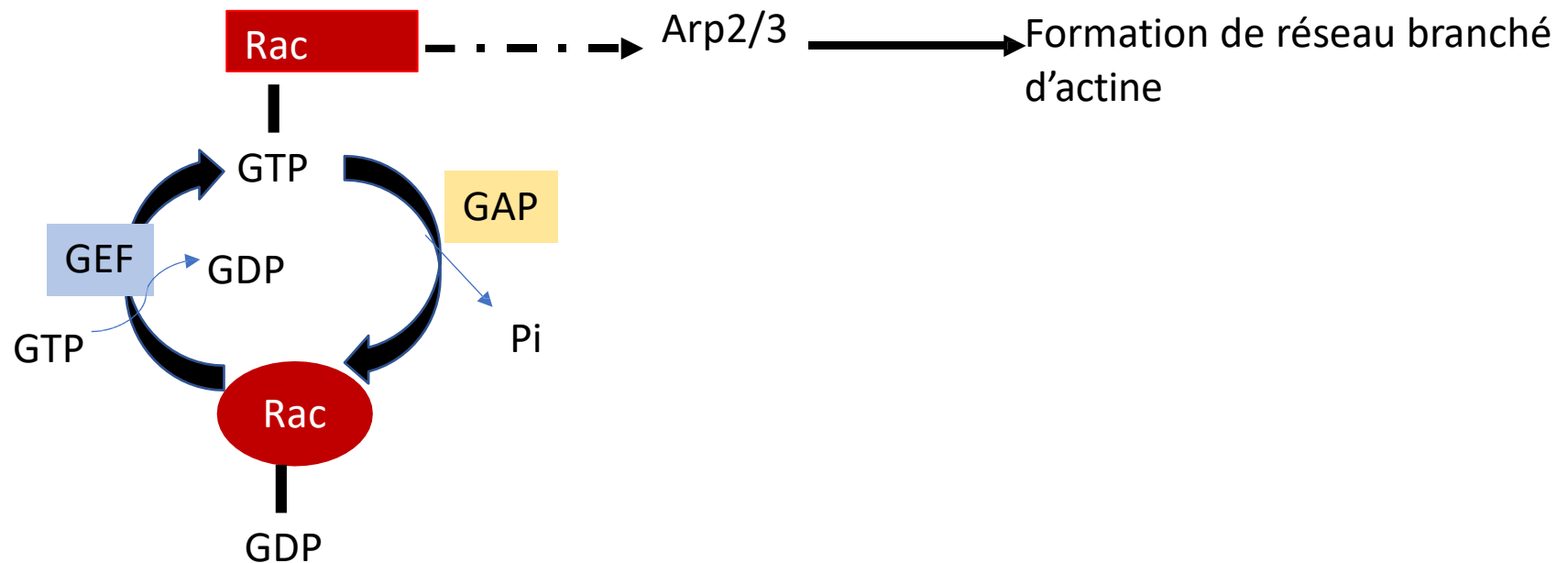
- La migration est déclenchée par des facteurs extracellulaires.
- Ceux-ci vont activer des **petites protéines G de type Rho** (« ras homologue »): Rac, Cdc42 et Rho



# Mécanisme de la migration cellulaire (2/3)

A RETENIR !

- La migration est déclenchée par des facteurs extracellulaires.
- Ceux-ci vont activer des petites protéines G de type Rho (« ras homologue »): Rac, Cdc42 et Rho
- Sous forme active, ces protéines vont réguler l'assemblage des filaments d'actine



# Mécanisme de la migration cellulaire (3/3)

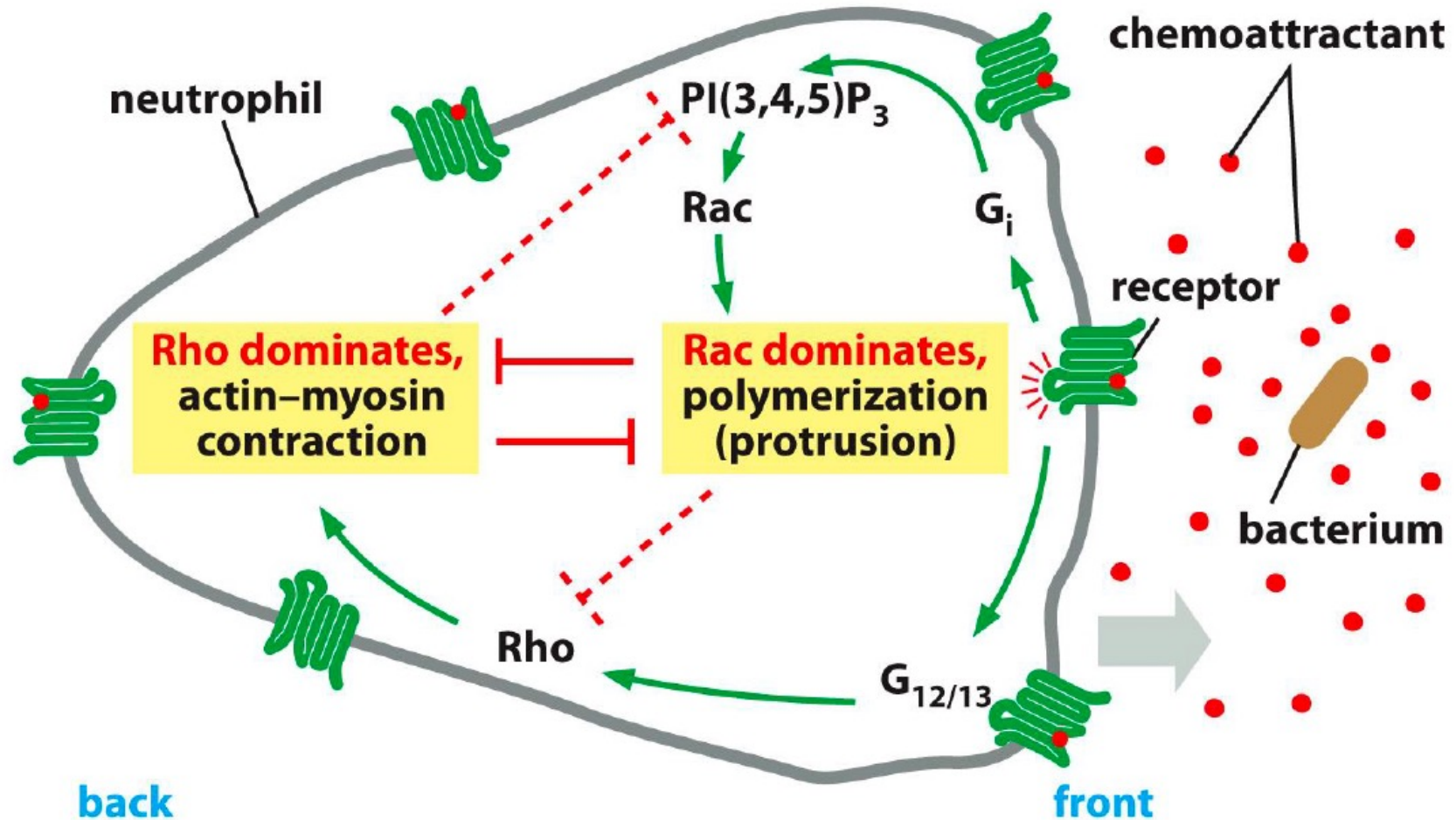


Figure 16-86b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

# Mécanisme de la migration cellulaire: Résumé

A RETENIR !

- La **migration** est déclenchée par des **facteurs extracellulaires**
- Elle implique un **remodelage de l'actine** :  
Au front du lamellipode : formation d'un **réseau branché d'actine impliquant le complexe ARP**
- Elle nécessite un **support permissif** (fibronectine, collagène....) sur lequel **les cellules vont être ancrées via les intégrines**