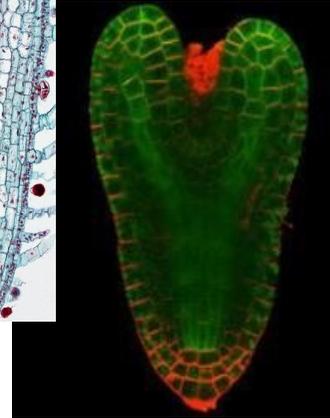
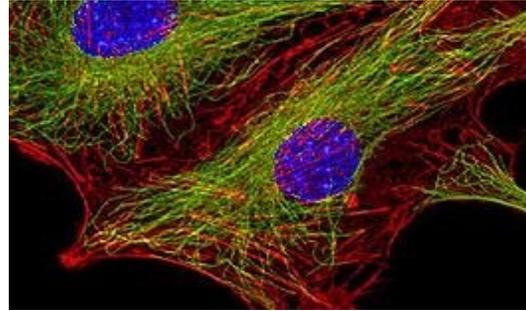
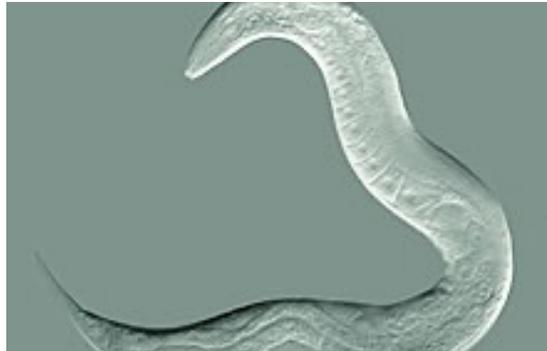


université
PARIS-SACLAY



UE Biologie cellulaire et développement



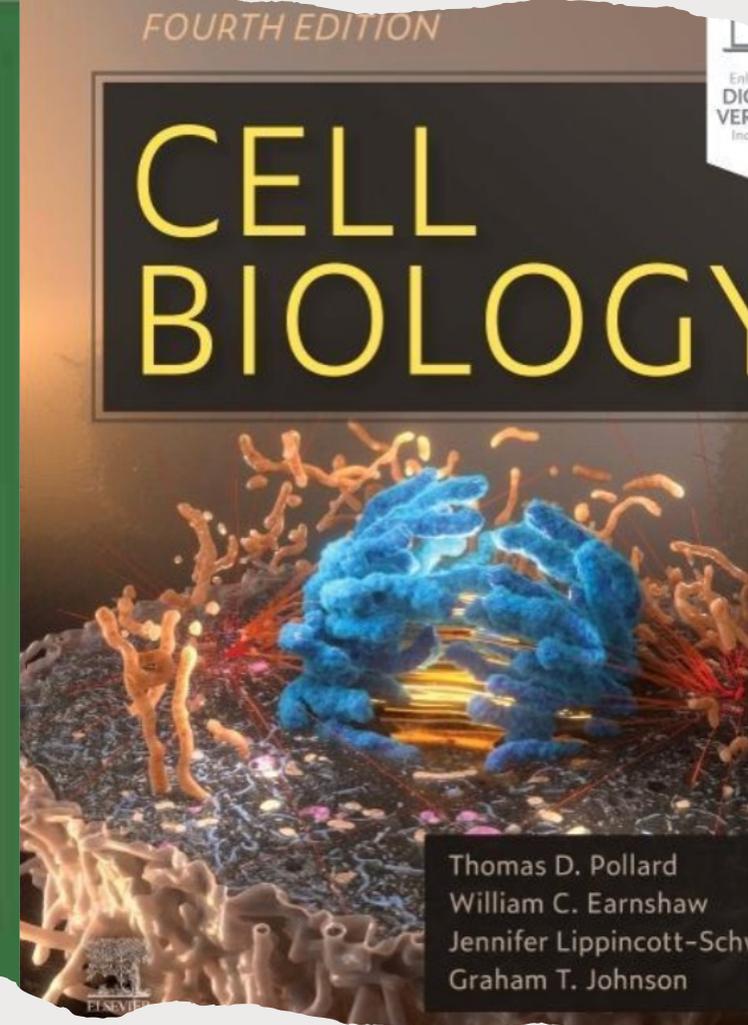
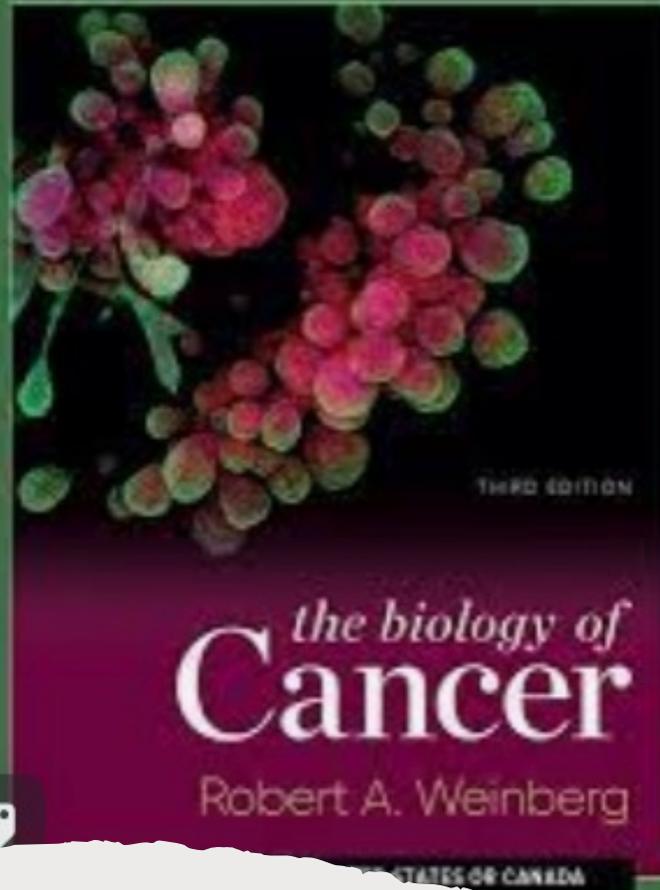
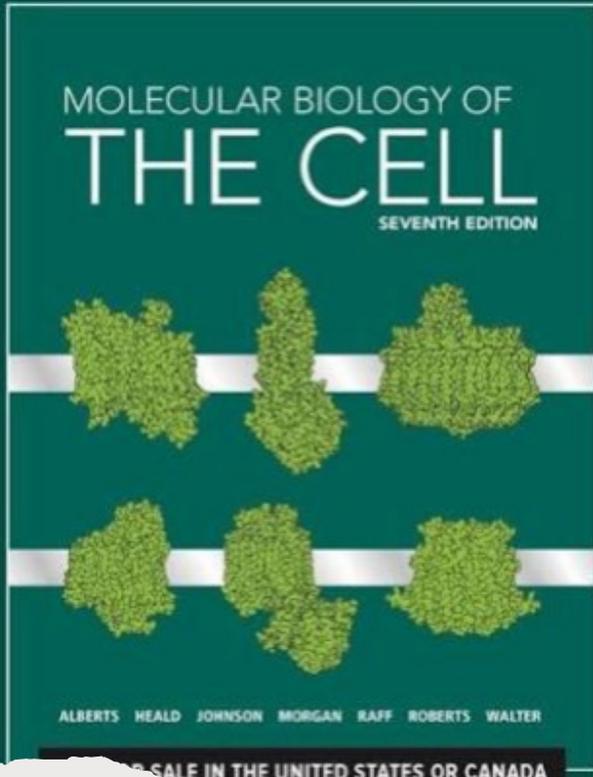
Boris BARDOT



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

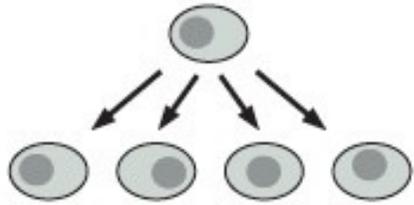
International Student Edition

International Student Edition

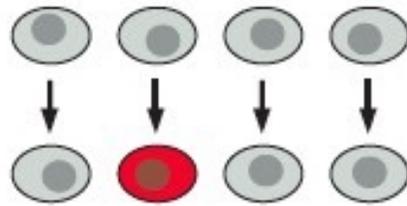


Lectures recommandées!

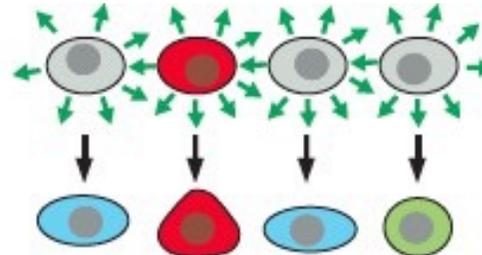
Comment créer un organisme multicellulaire ?



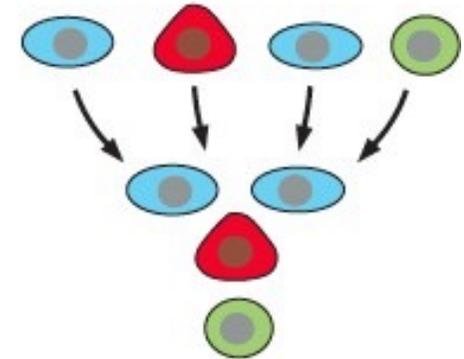
CELL PROLIFERATION



CELL SPECIALIZATION



CELL INTERACTION

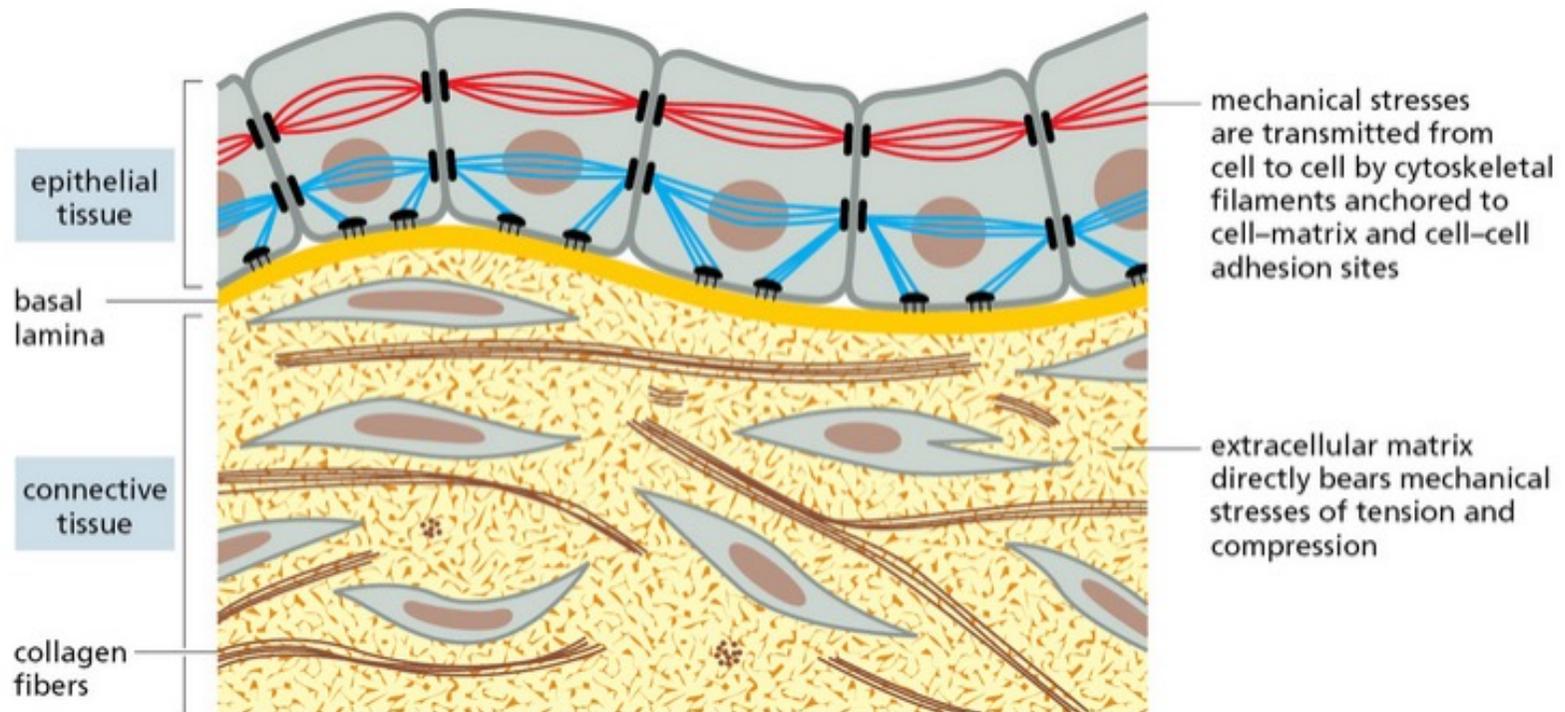


CELL MOVEMENT

A microscopic view of several cells, likely red blood cells, showing their characteristic biconcave shape and reddish color. The cells are clustered together, illustrating the concept of cell adhesion. The background is a soft, out-of-focus light purple and white.

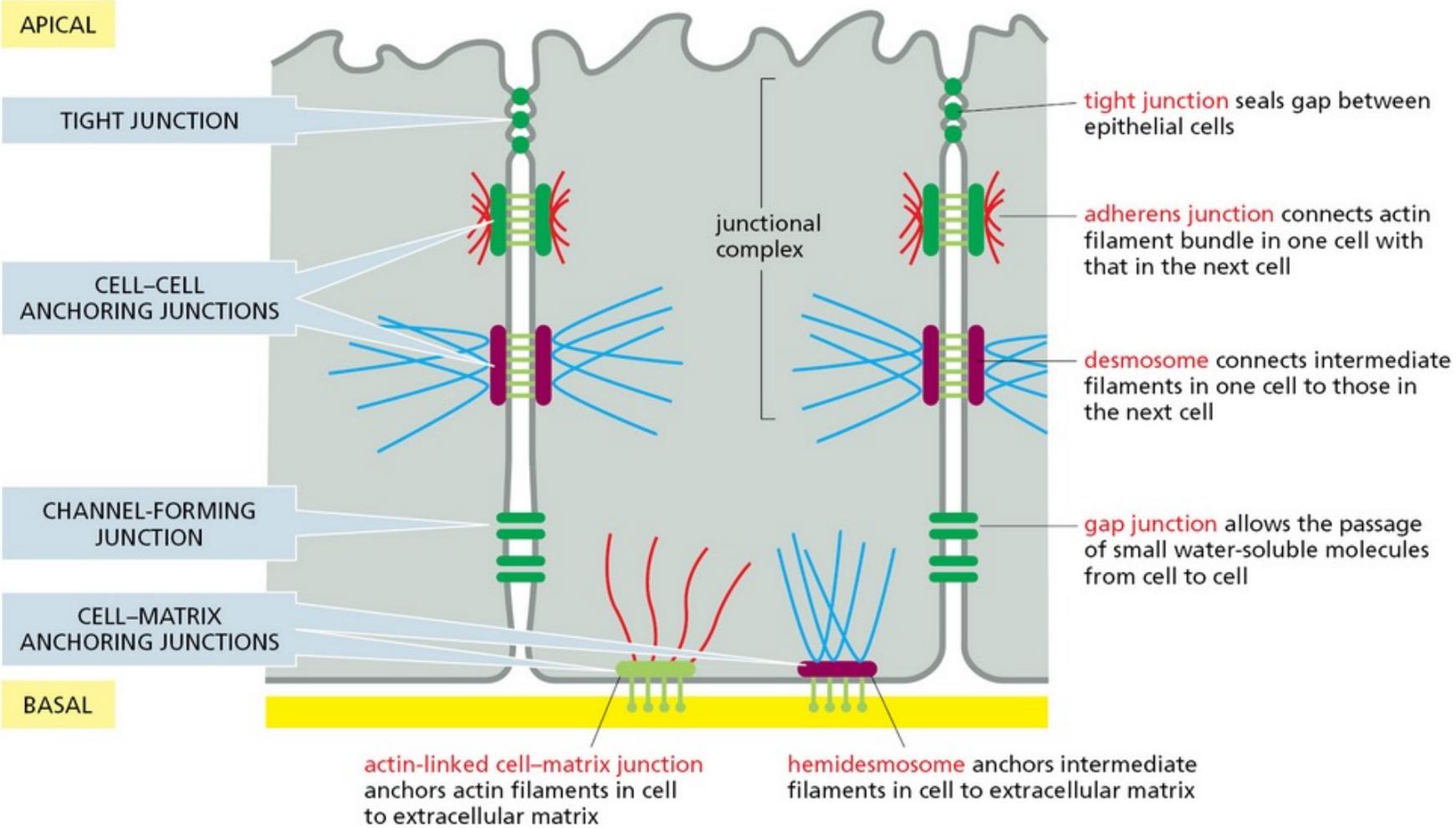
L'ADHESION CELLULAIRE

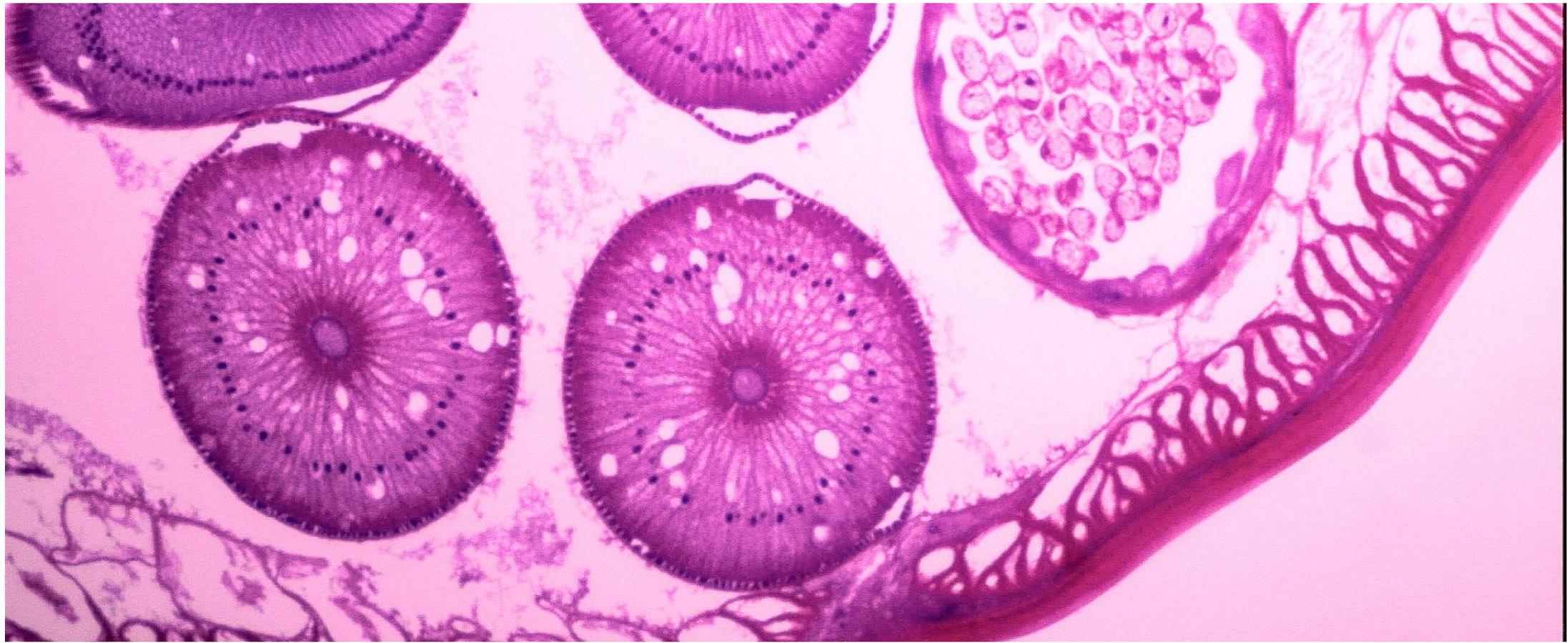
Epithéliums & tissus conjonctifs



Les jonctions cellulaires chez les vertébrés

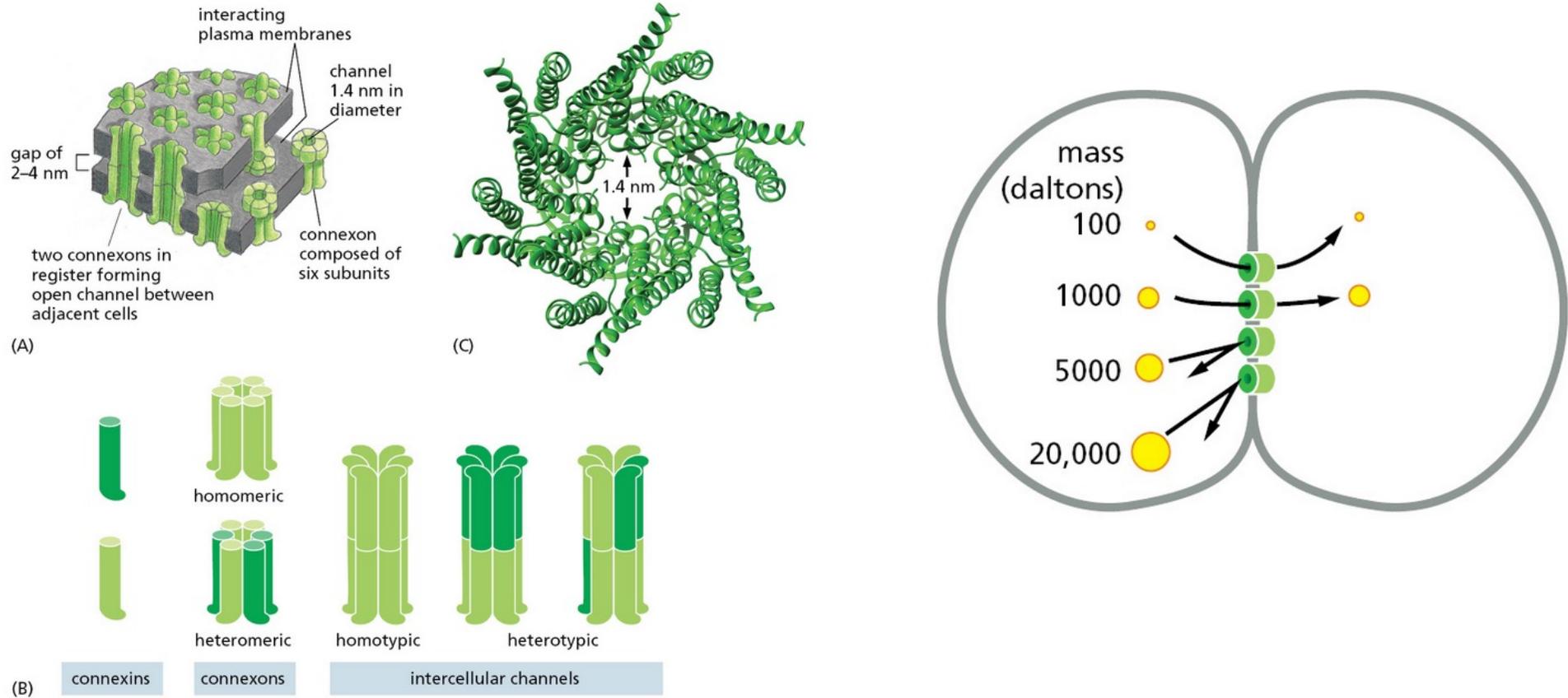
A RETENIR !





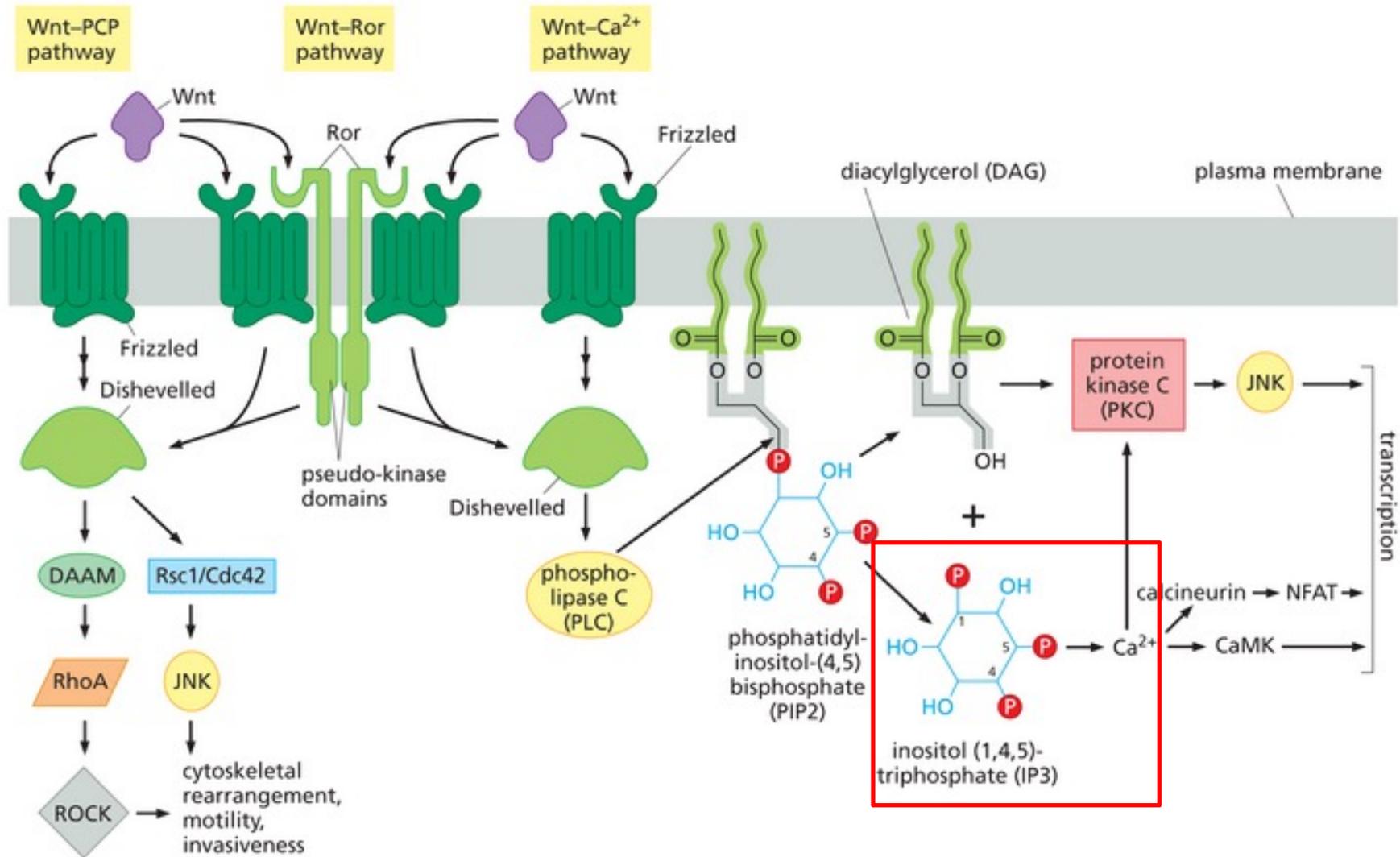
Les jonctions cellules-cellules

Les jonctions GAP



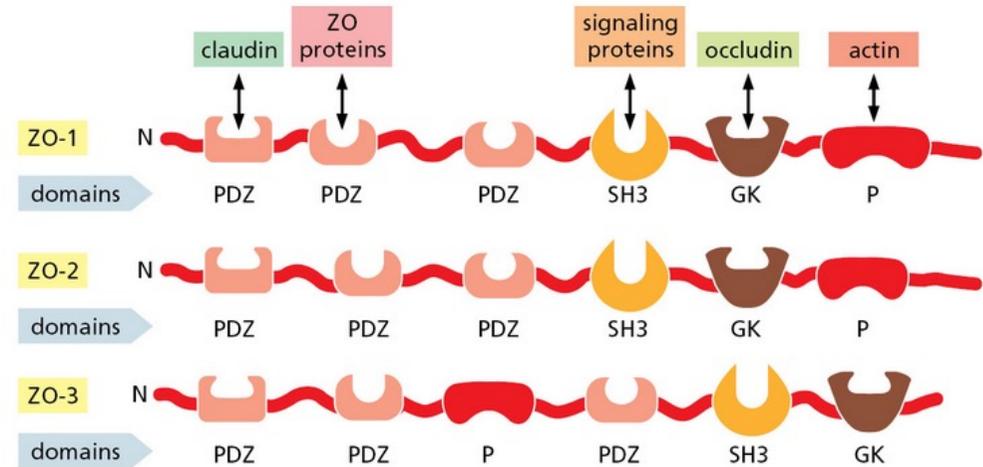
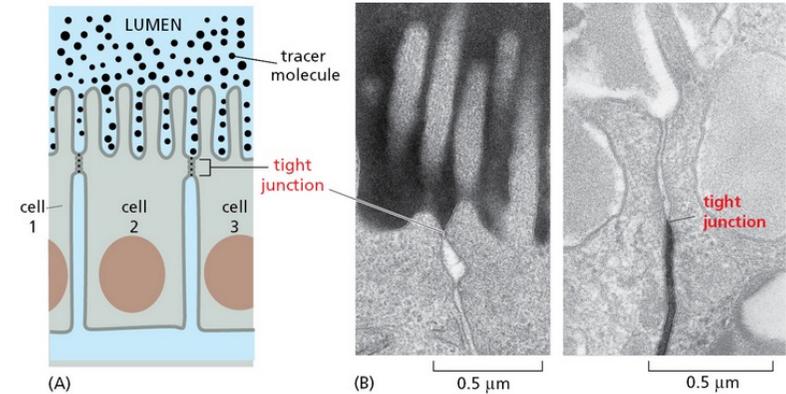
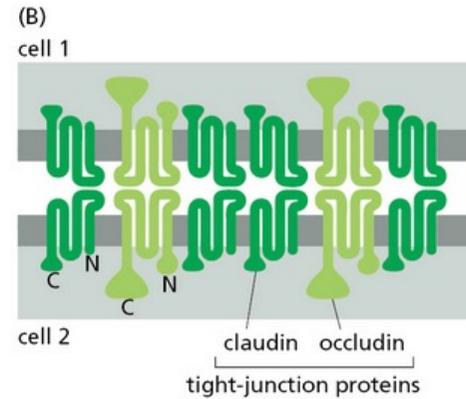
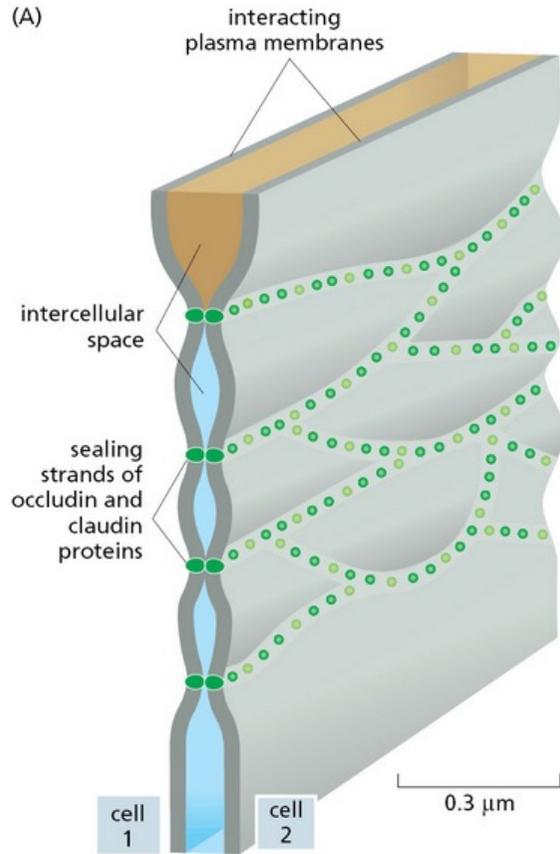
Les jonctions GAP permettent la diffusion d'une cellule à l'autre de petites molécules comme les ions Ca^{2+} ou l'inositol triphosphate (IP3) !

Rappel : La voie Wnt-Ca²⁺



Remarque: l'IP₃ et le Calcium libéré lors de l'activation de la voie Wnt-Ca²⁺ dans une cellule épithéliale A pourra diffuser dans une cellule épithéliale B adjacente via les jonctions GAP!

Les jonctions serrées



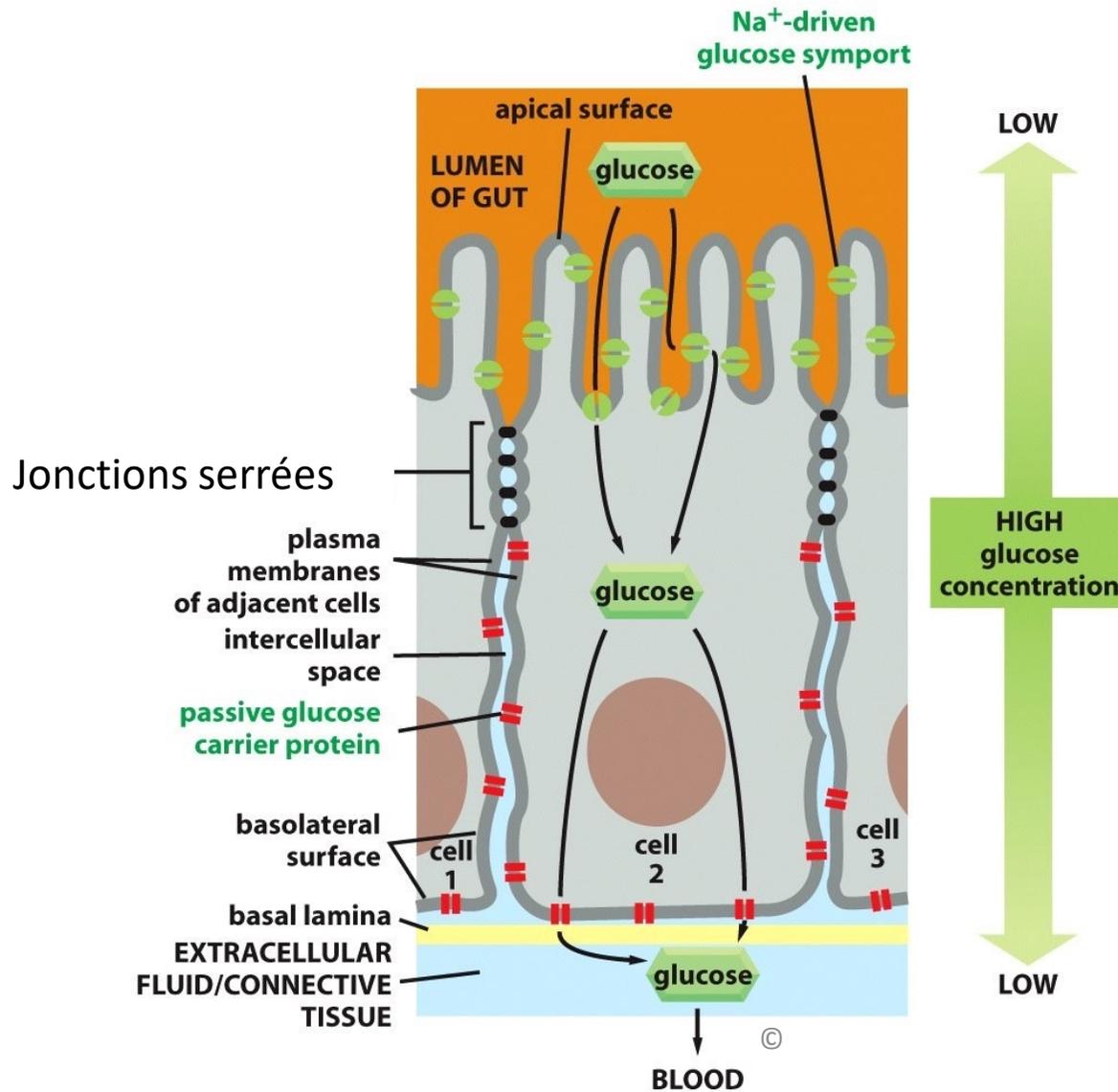
Les jonctions serrées empêchent le passage de molécules sauf les ions!

Zonula Occludens (ZO) protéines sont des protéines adaptatrices

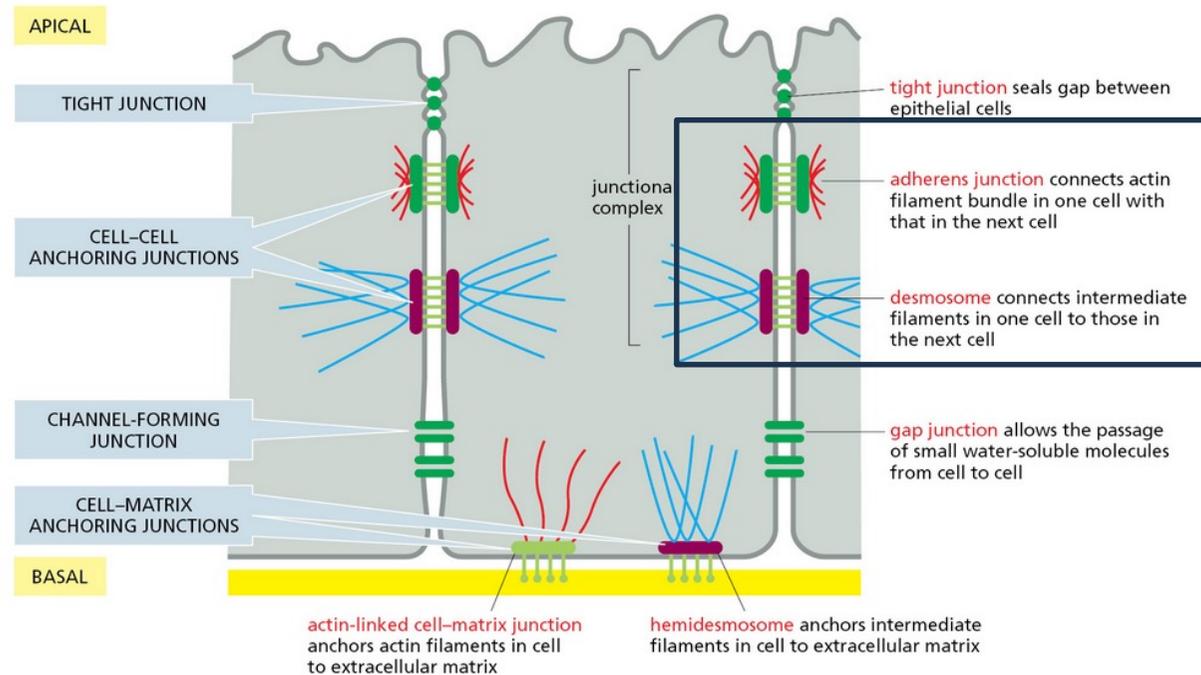
Des souris KO pour le gène claudin-1 meurent le jour de leur naissance à cause d'une perte d'eau massive par évaporation au niveau de la peau!

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

A RETENIR !

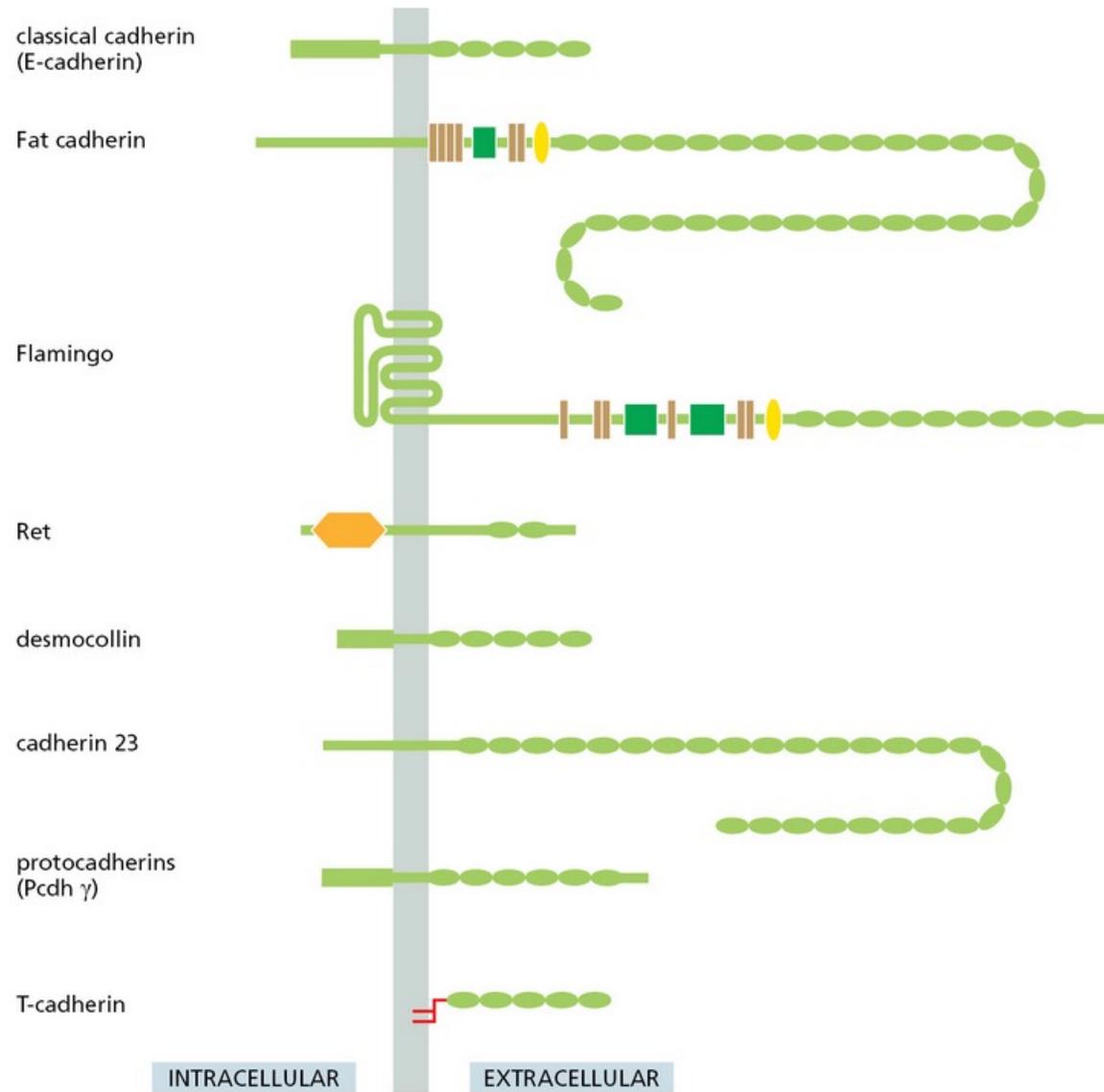


Cadhérines, jonctions adhérentes et desmosomes



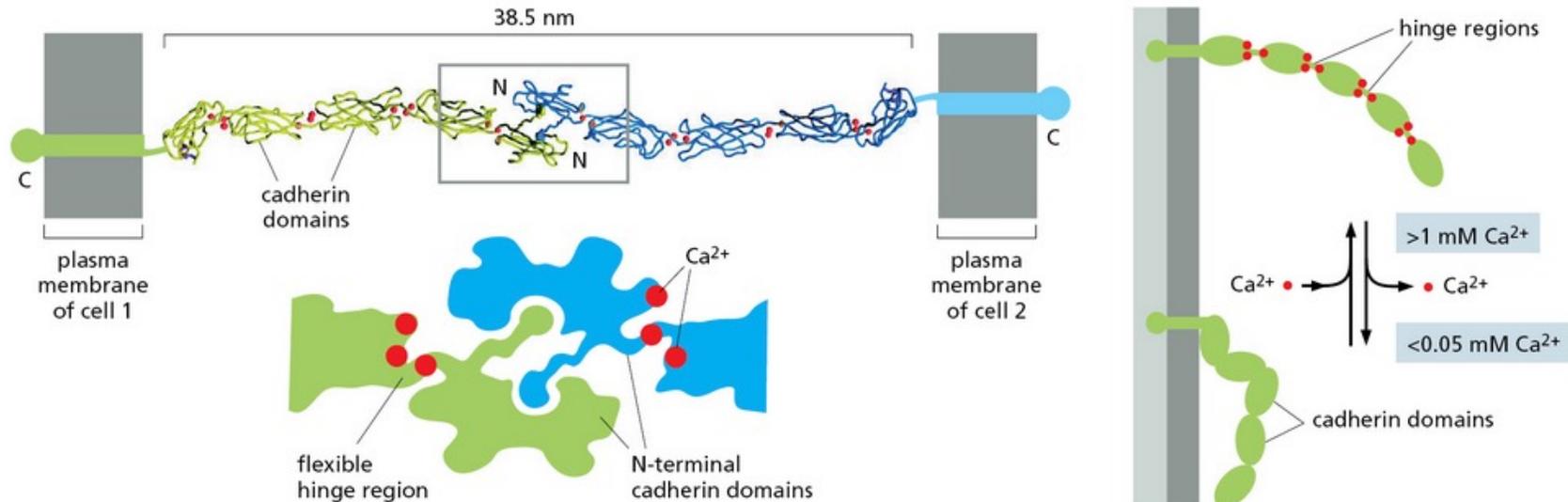
Junction	Transmembrane adhesion protein	Extracellular ligand	Intracellular cytoskeletal attachment	Intracellular adaptor proteins
Cell-cell				
Adherens junction	Classical cadherins	Classical cadherin on neighboring cell	Actin filaments	α -Catenin, β -catenin, p120-catenin, vinculin
Desmosome	Nonclassical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

La superfamille des cadhérines

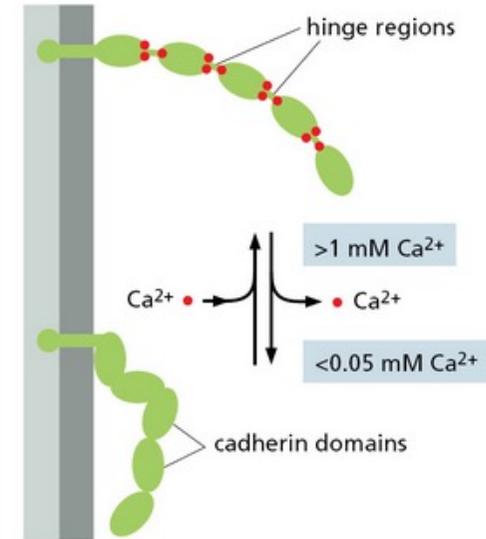


Structure et fonction des cadhérines

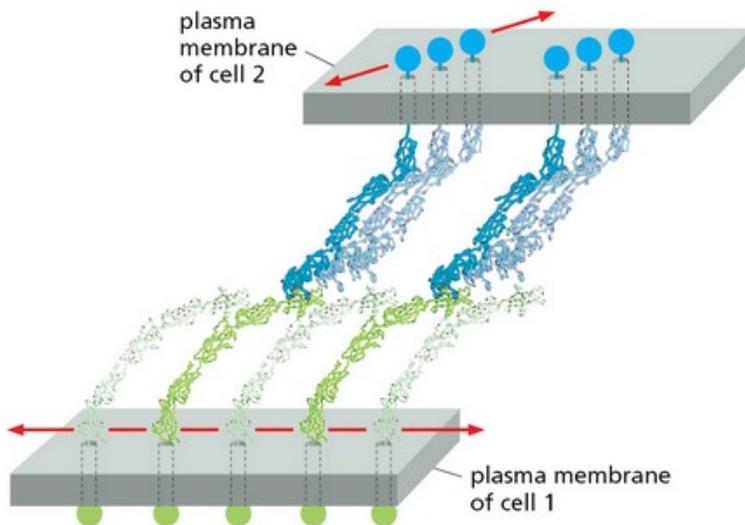
A RETENIR !



(A)

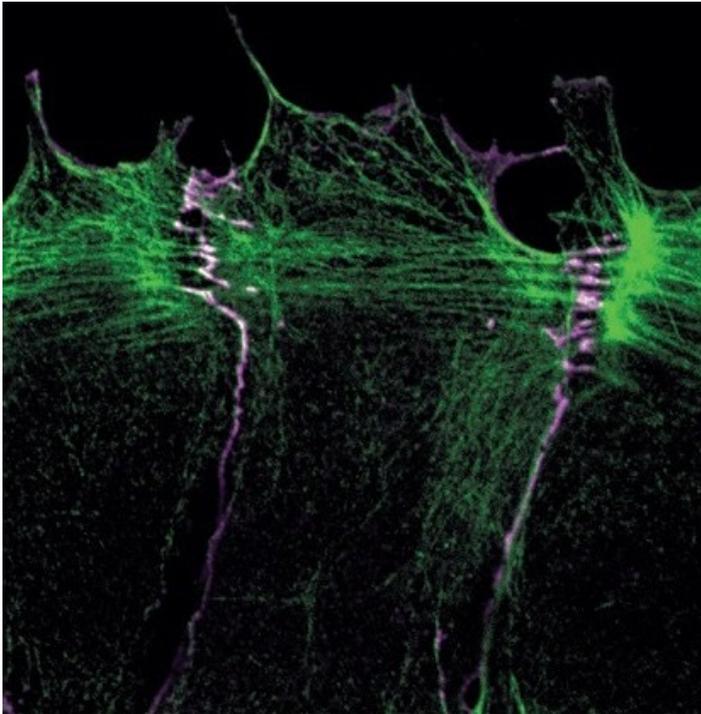


(B)

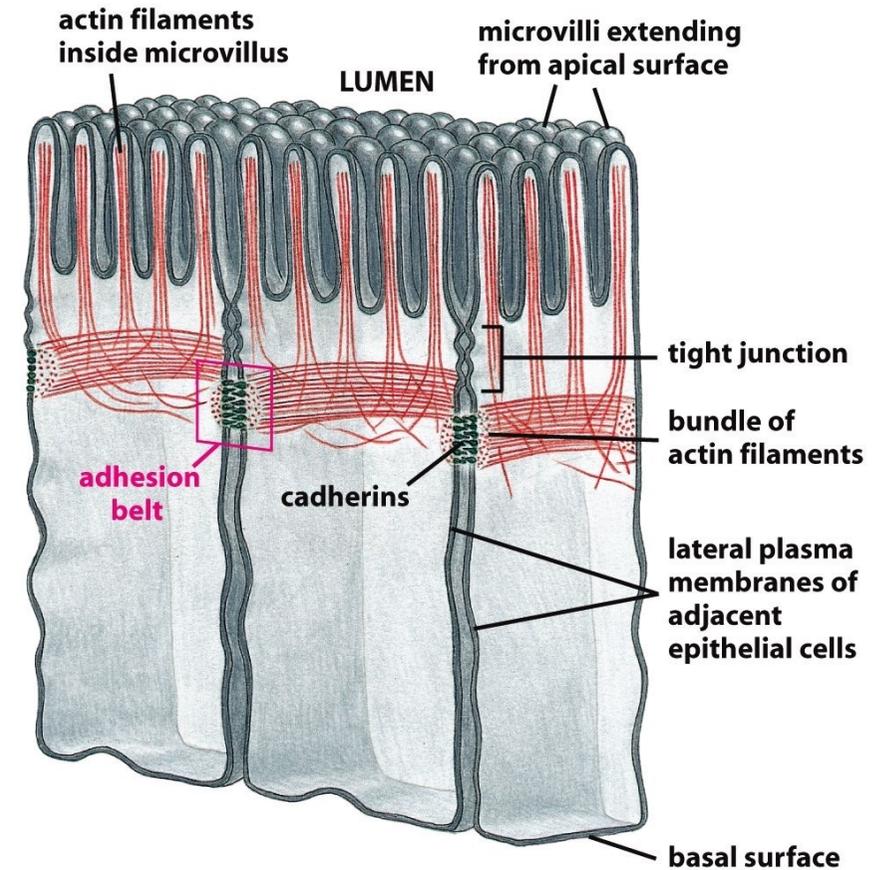


(C)

Jonctions adhérentes et cytosquelette d'actomyosine

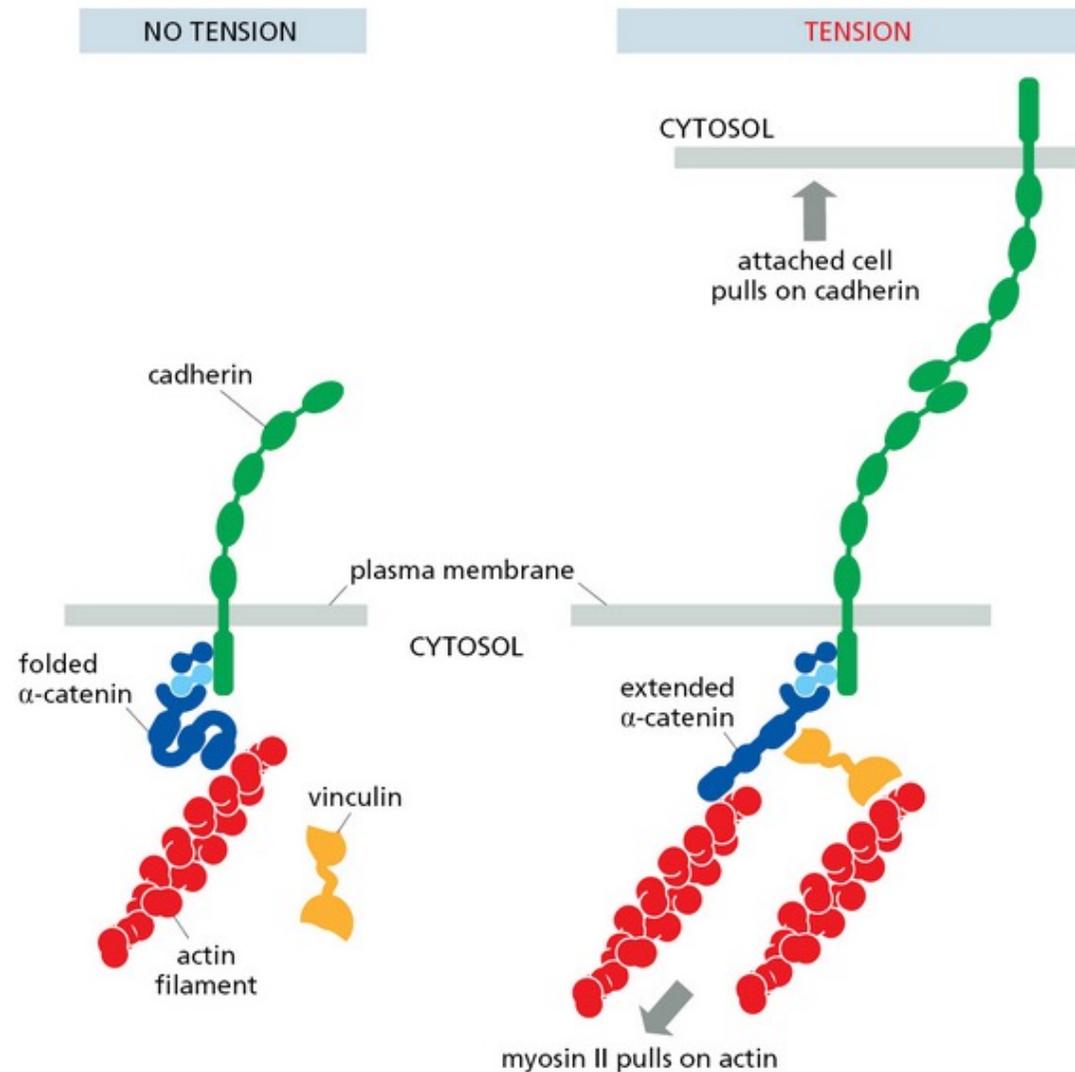


Immunofluorescence
Cadhérine E **actine**



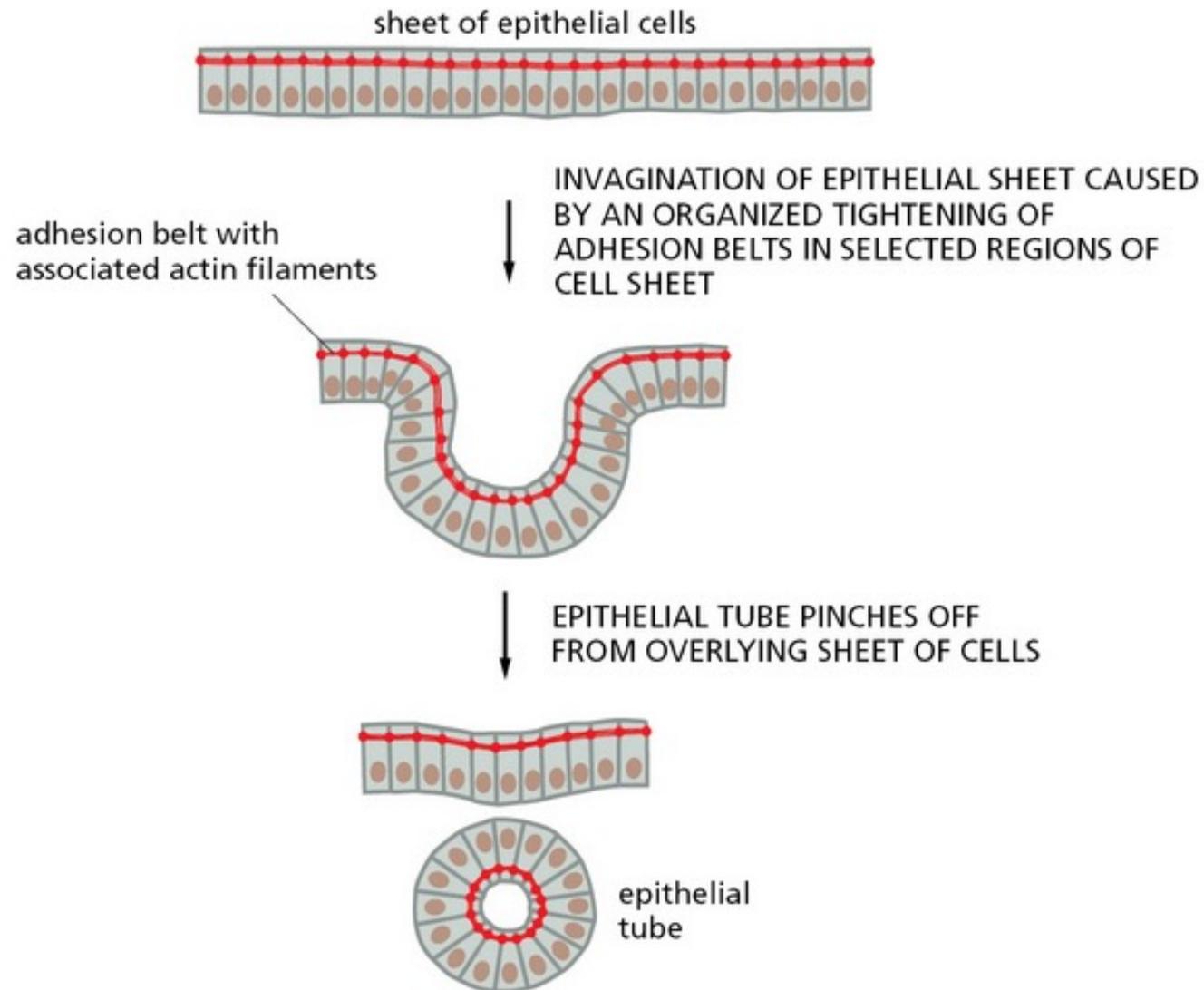
Jonctions adhérentes
au niveau de l'épithélium intestinal

Jonctions adhérentes, méchanotransduction et constitution de faisceaux d'actines

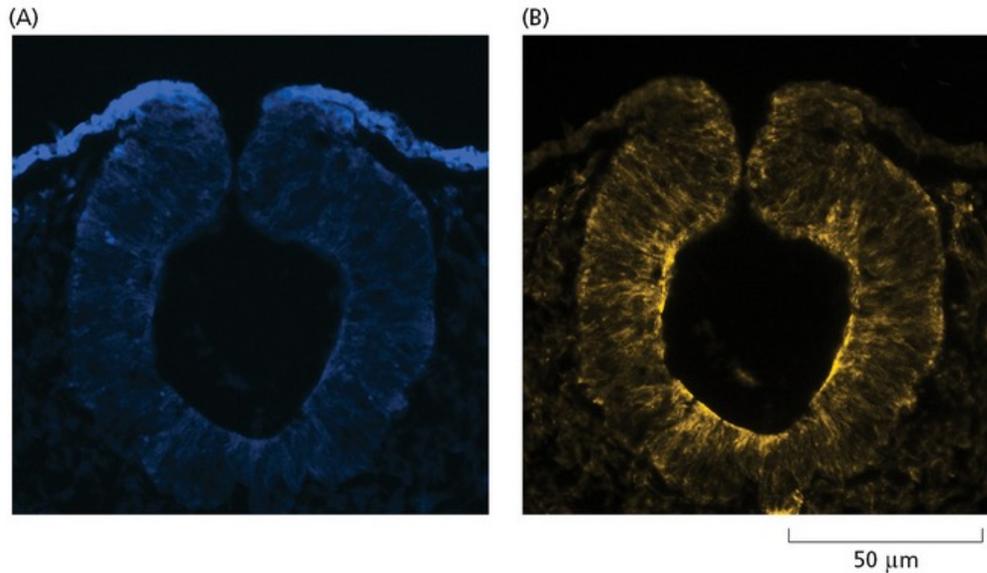


A RETENIR !

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

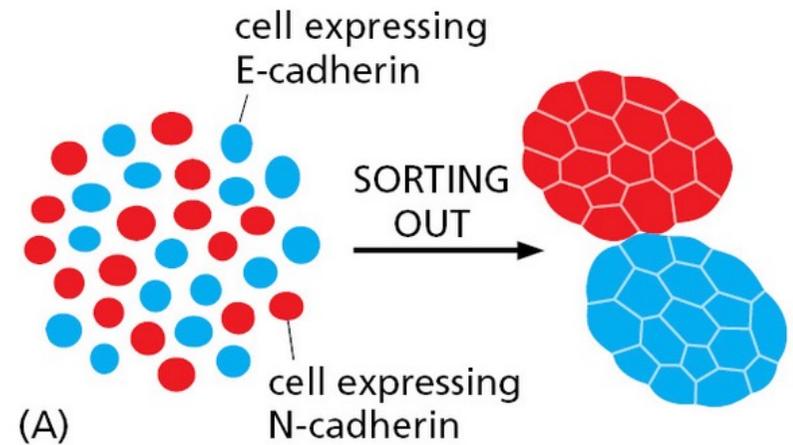


Jonctions adhérentes, cadhérines et développement du tube neural (2/2)

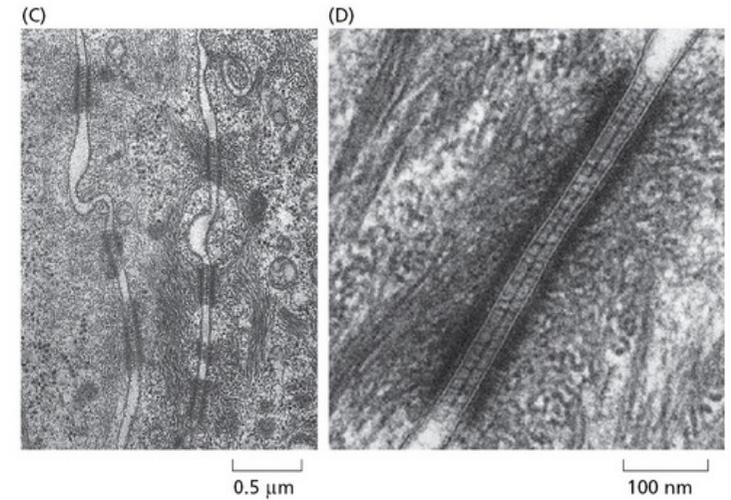
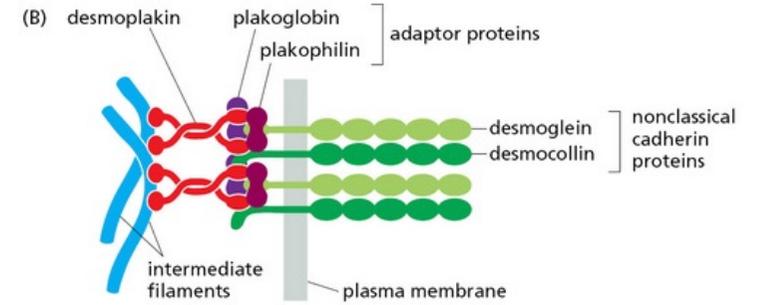
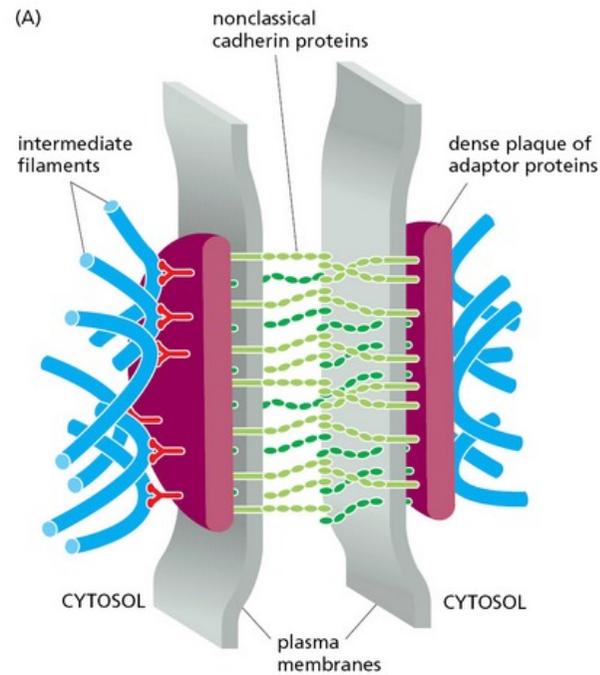
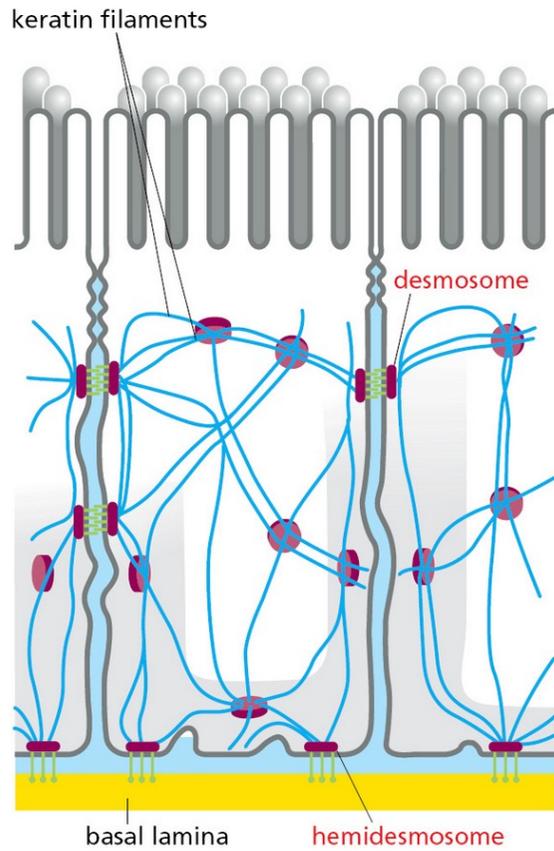


E-Cadherin

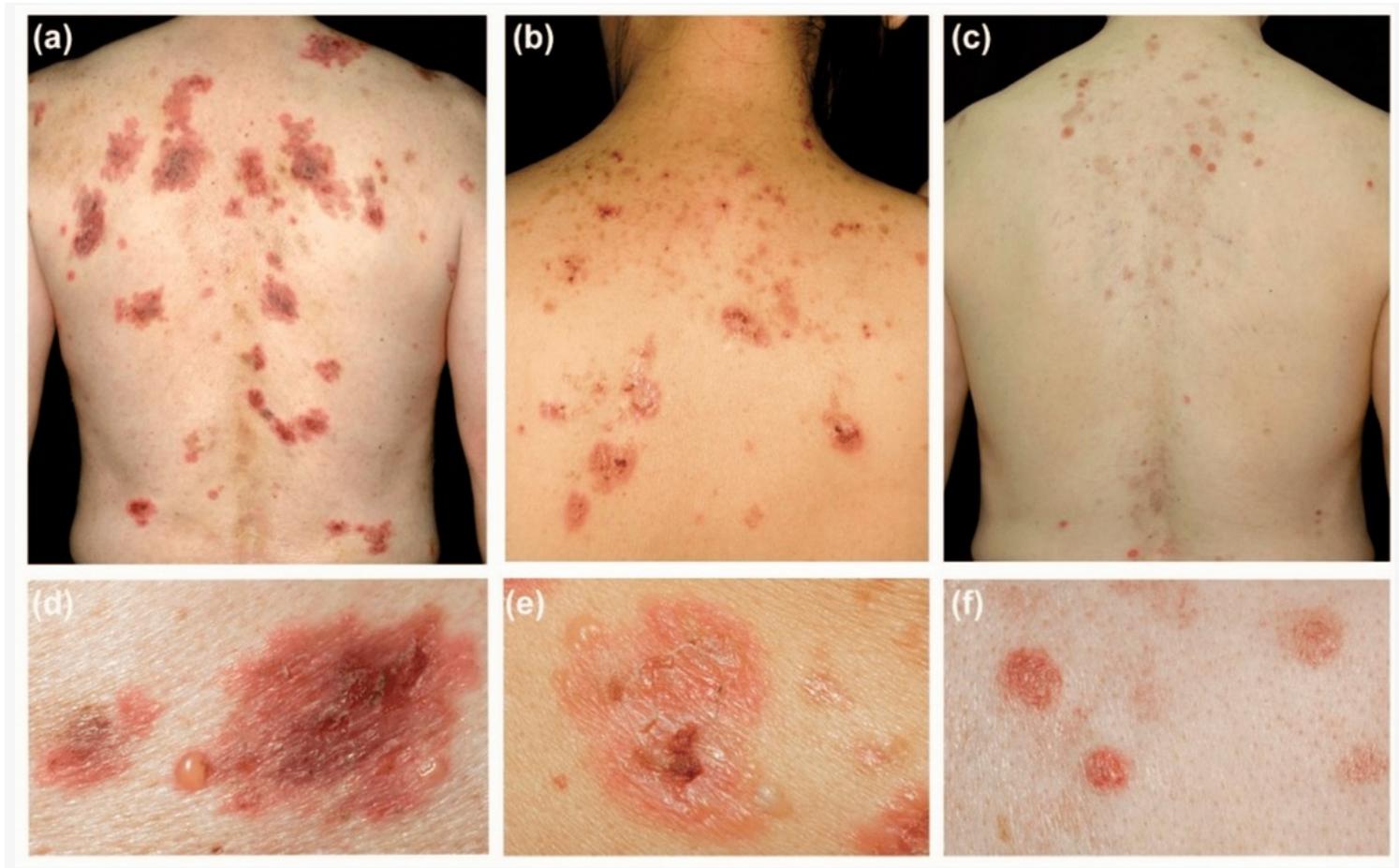
N-Cadherin



Les desmosomes



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



Yung-Tsu Cho et al, Biomedicines 2022

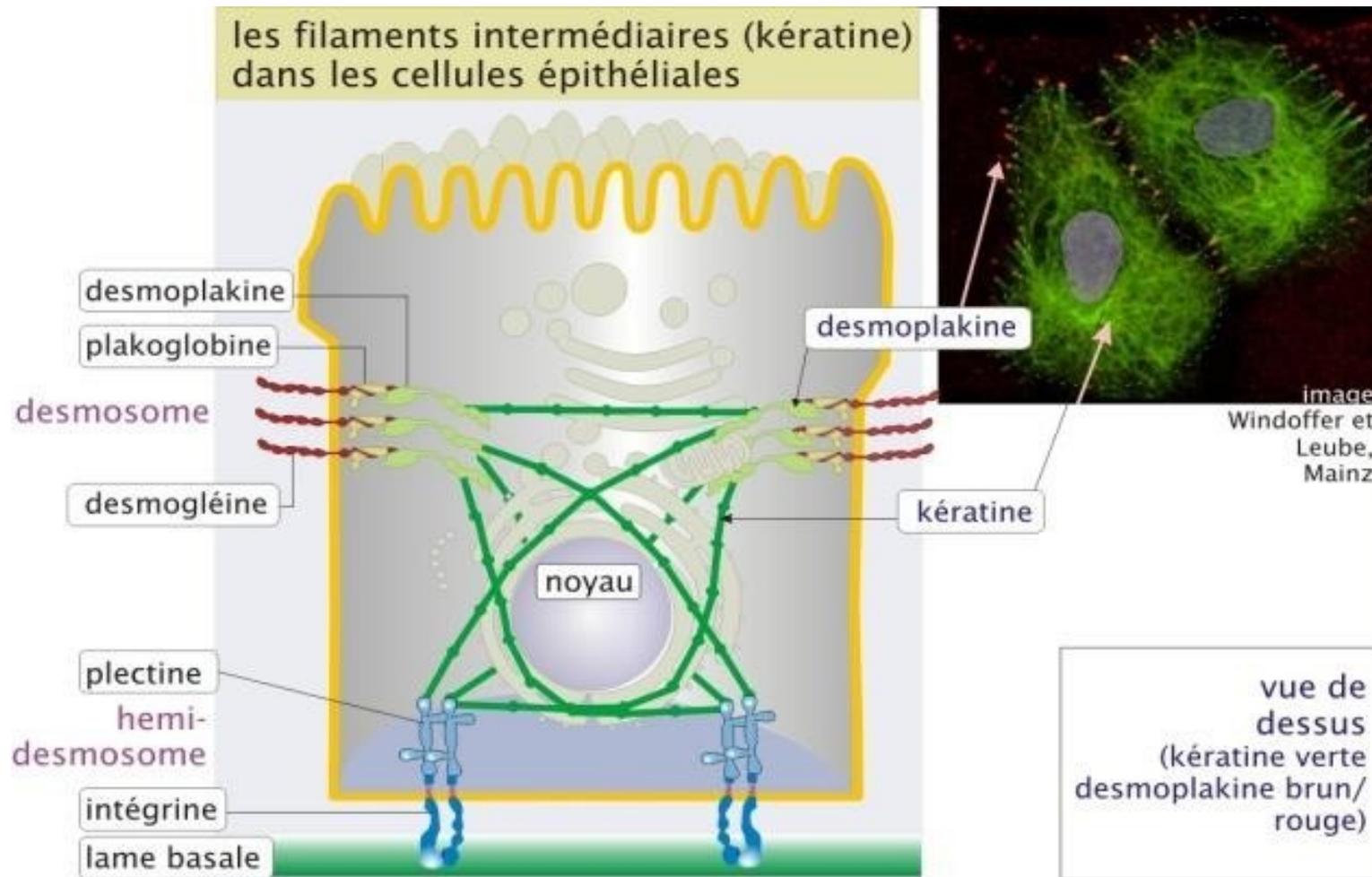
Les filaments intermédiaires

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

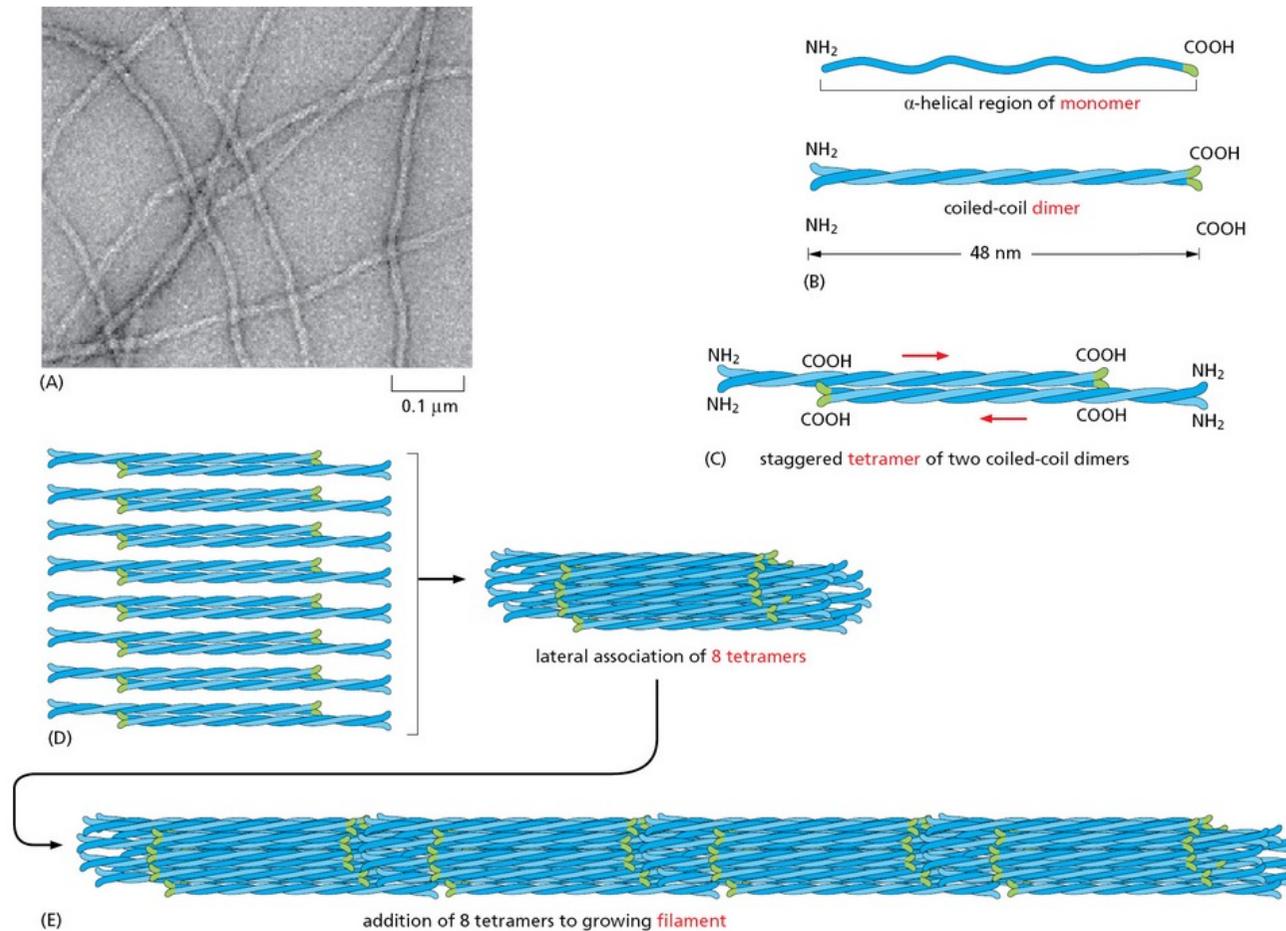
Les filaments intermédiaires



Unisciel

Les filaments intermédiaires

Ne sont pas « dynamiques » comme actine et tubuline

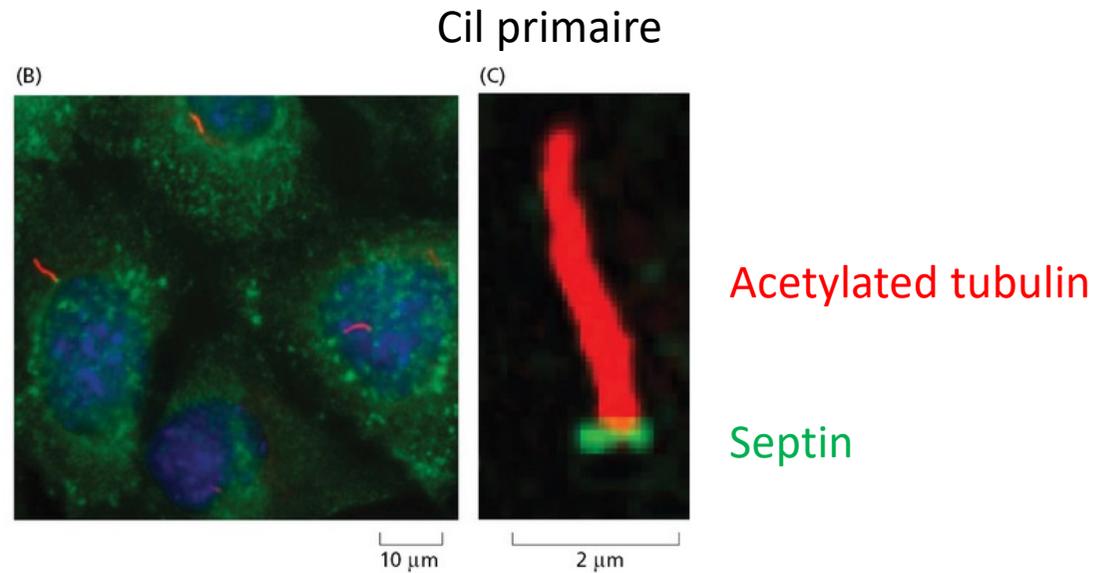


= molécule fibreuse qui s'associe en dimère, puis en tétramère

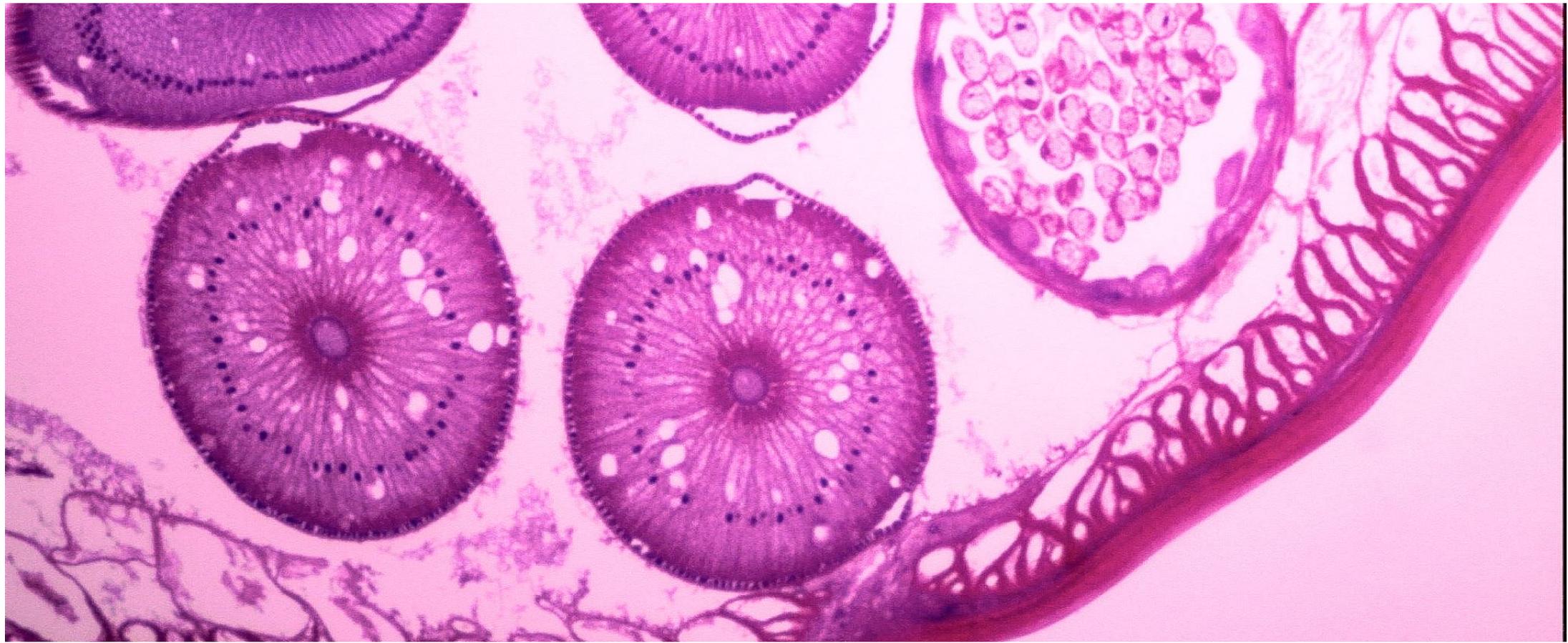
Polymérisation peut dépendre de l'état de phosphorylation

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!

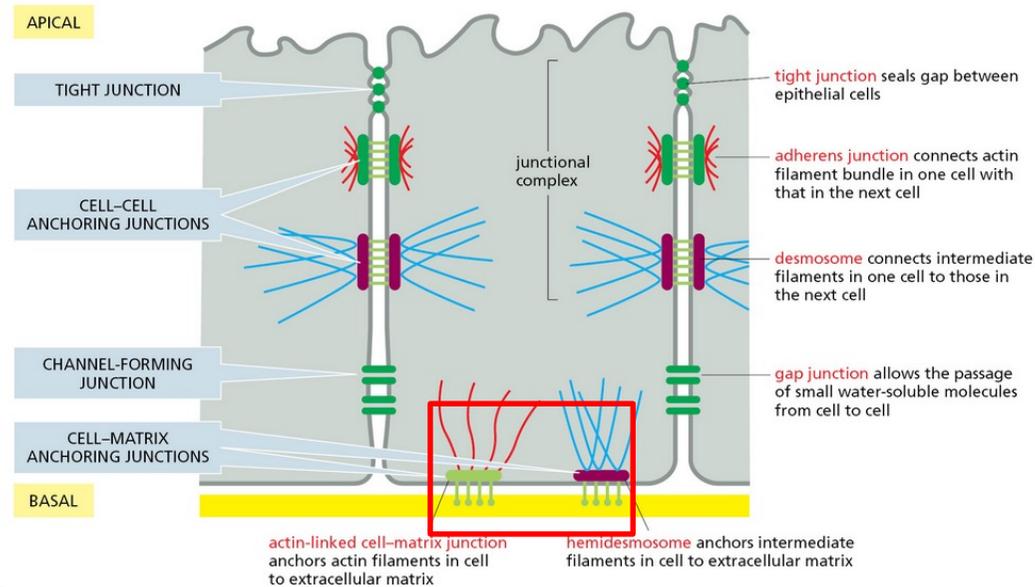


La diminution des niveaux de septines impacte la formation du cil primaire et la signalisation Hh!



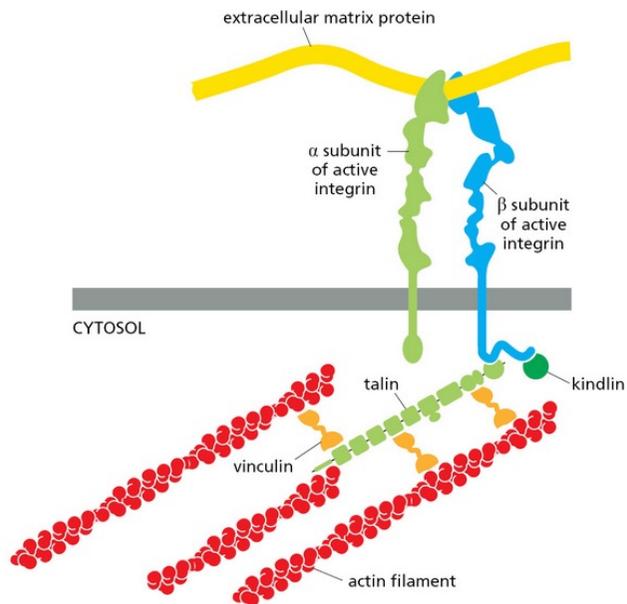
Les jonctions cellules - matrice extracellulaire

Intégrines et jonctions cellules – MEC

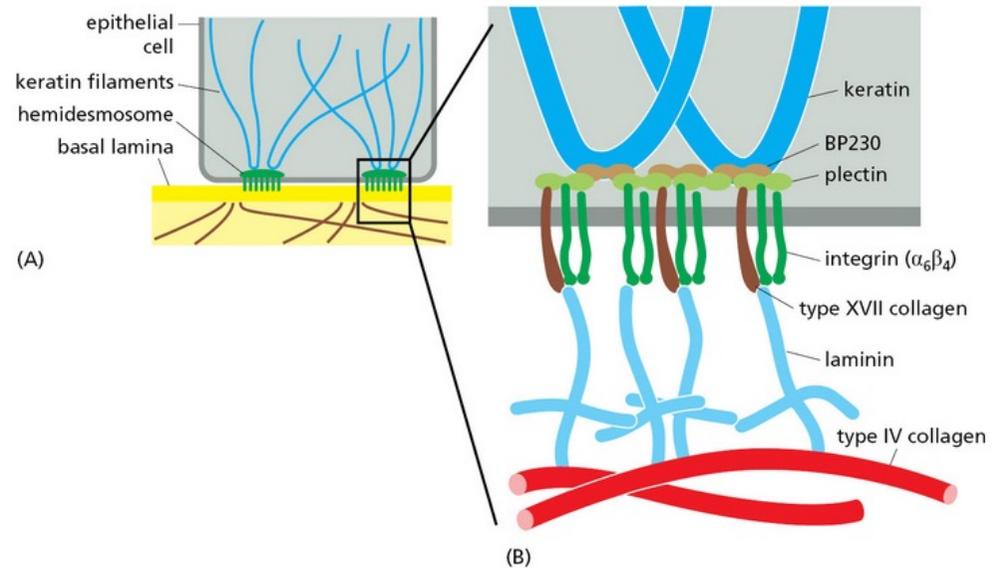


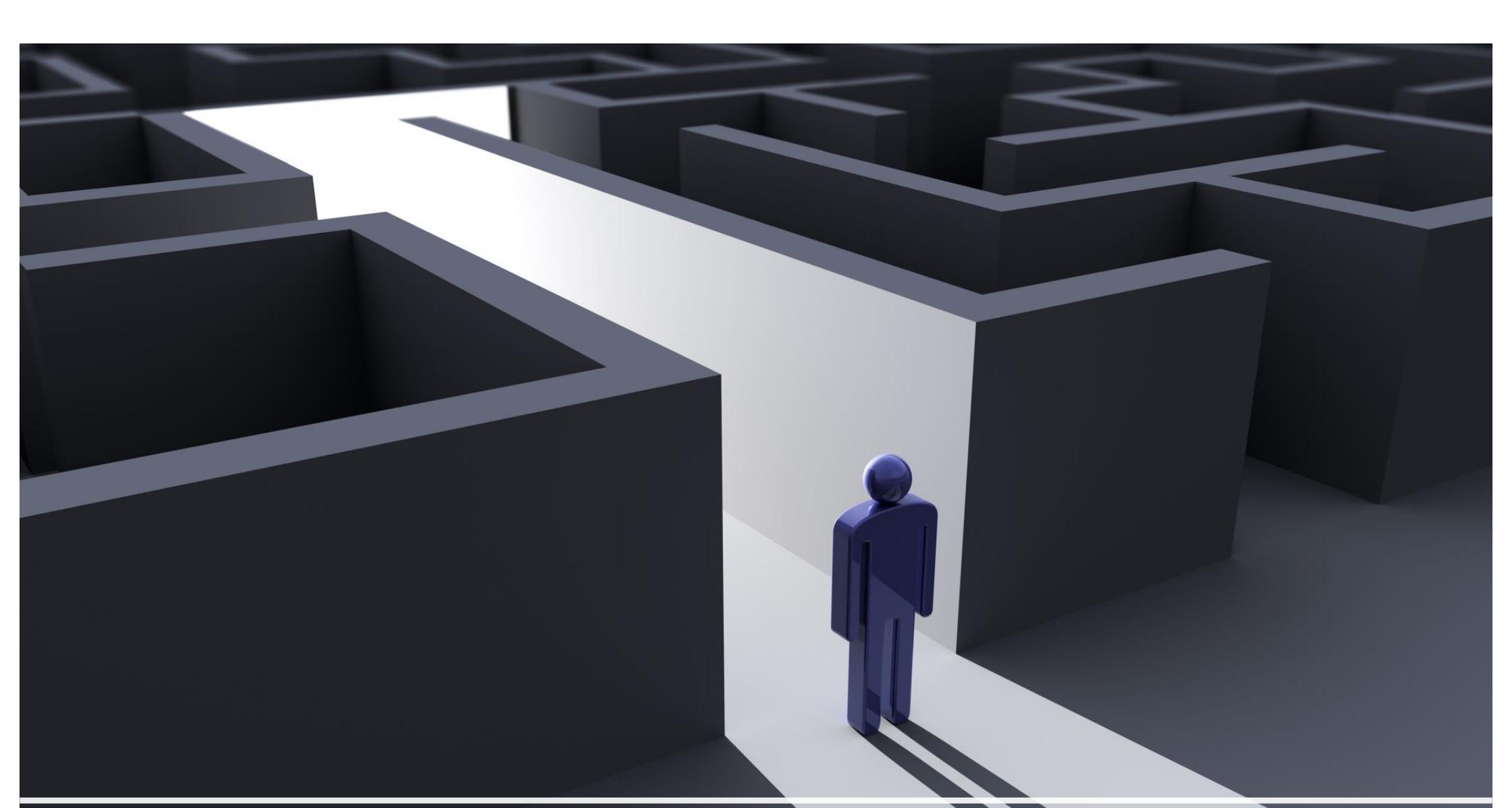
A RETENIR !

Jonction cellule – MEC liée au cytosquelette d'actine



hémidesmosome



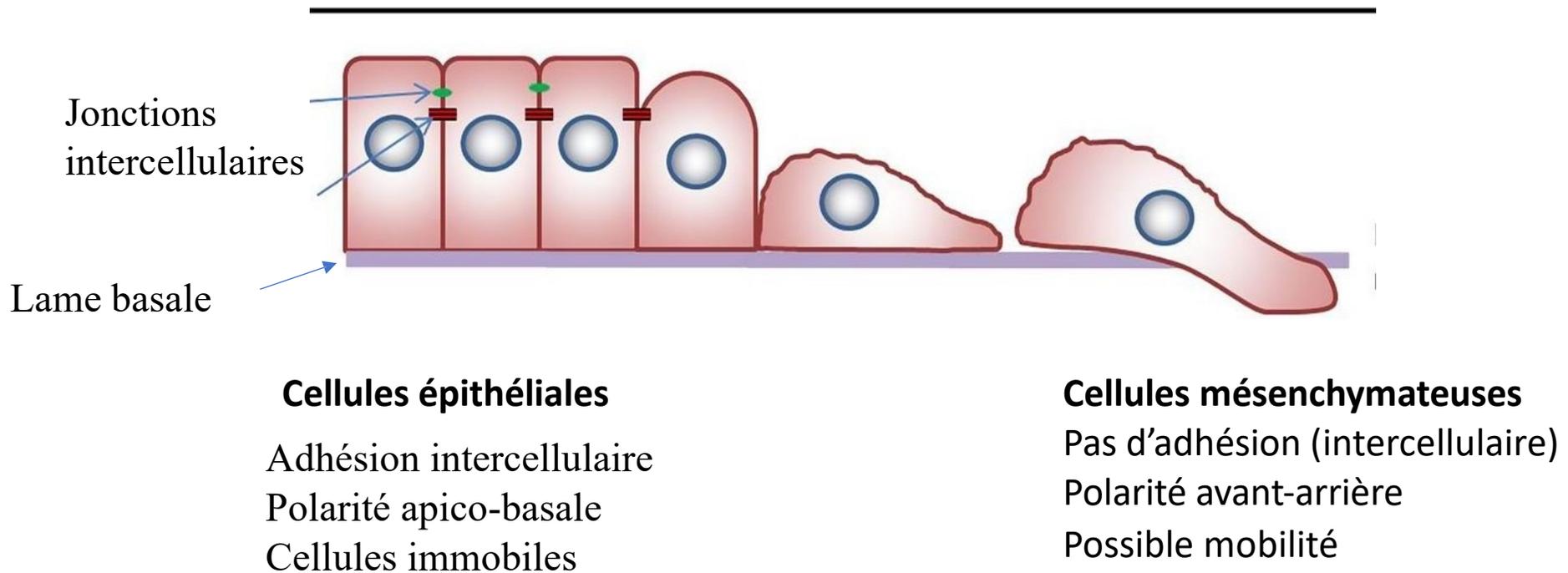
A 3D rendered maze with dark grey walls and a light grey floor. A small, stylized blue human figure stands in a path, looking towards the viewer. The lighting creates strong shadows, emphasizing the depth of the maze.

LA TRANSITION EPITHELIO-MESENCHYMATEUSE

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM ou EMT)

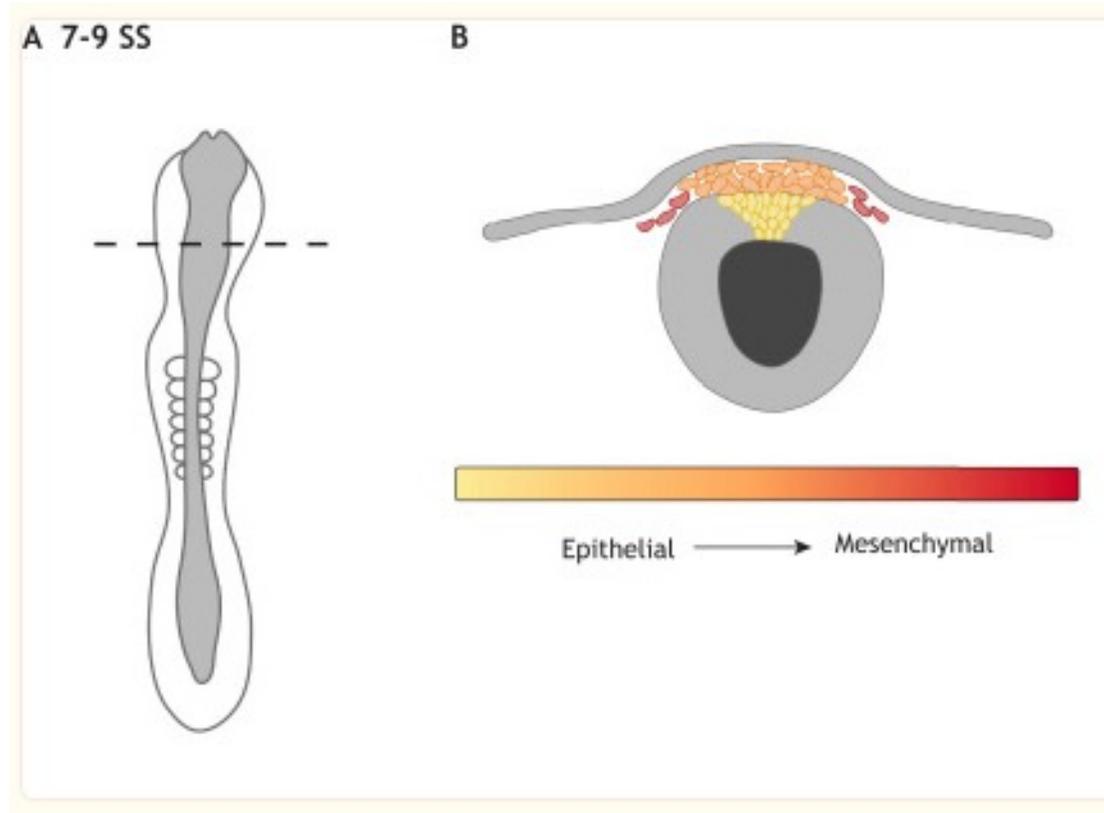
A RETENIR !

Processus au cours duquel des cellules épithéliales acquièrent un phénotype mésenchymateux



©

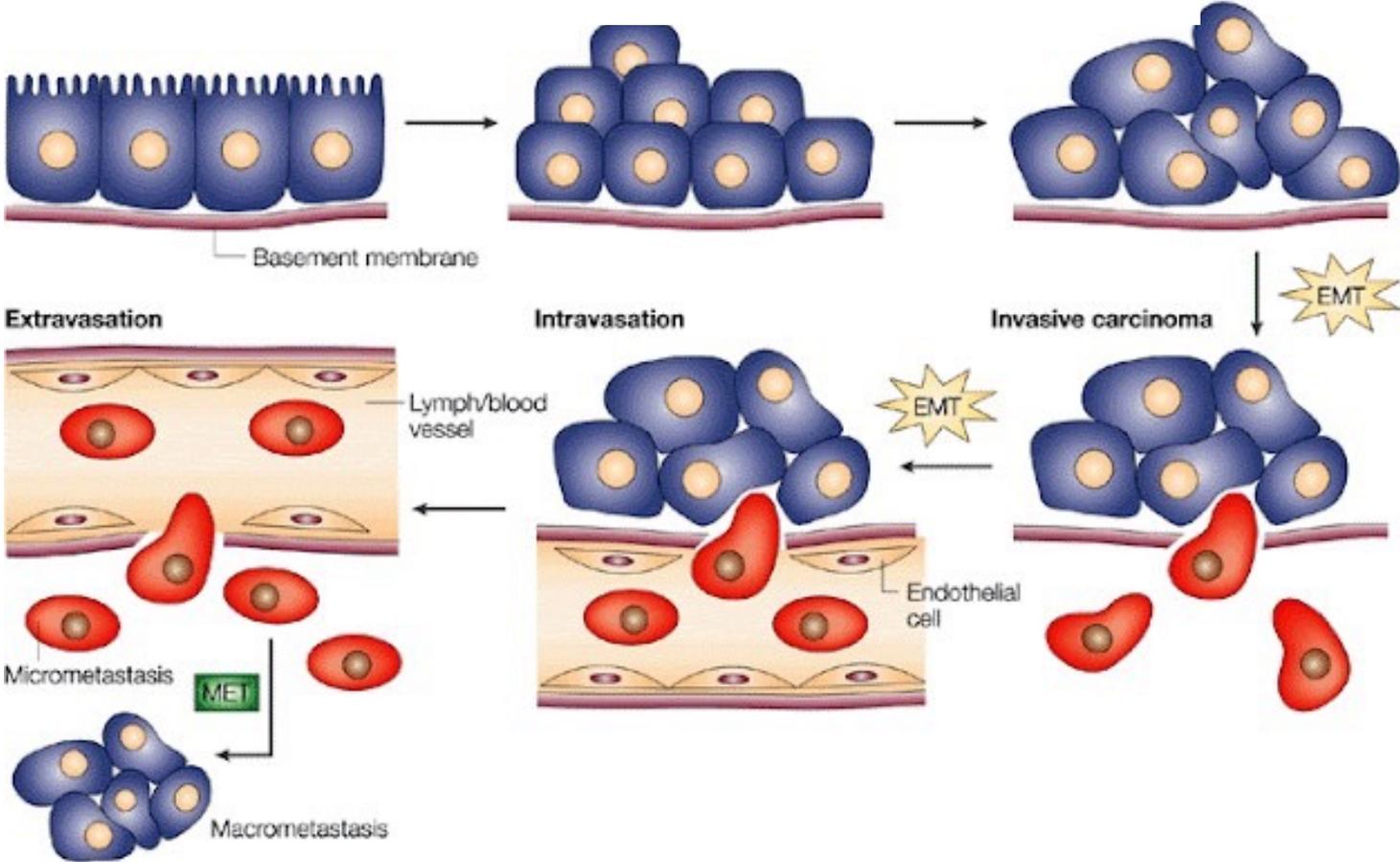
EMT & Development



Leathers and Rogers, Development, 2022

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

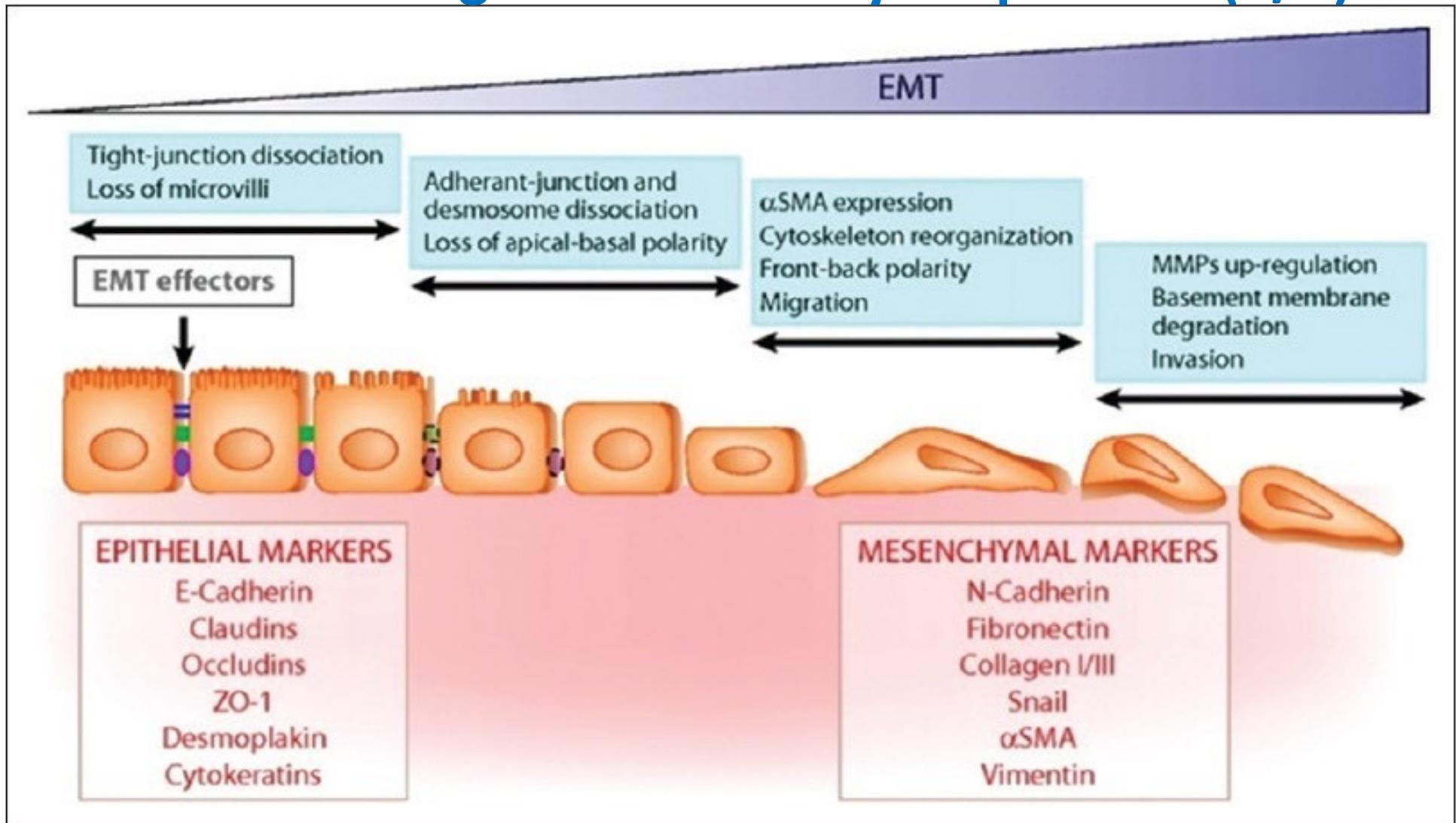
EMT & Cancer



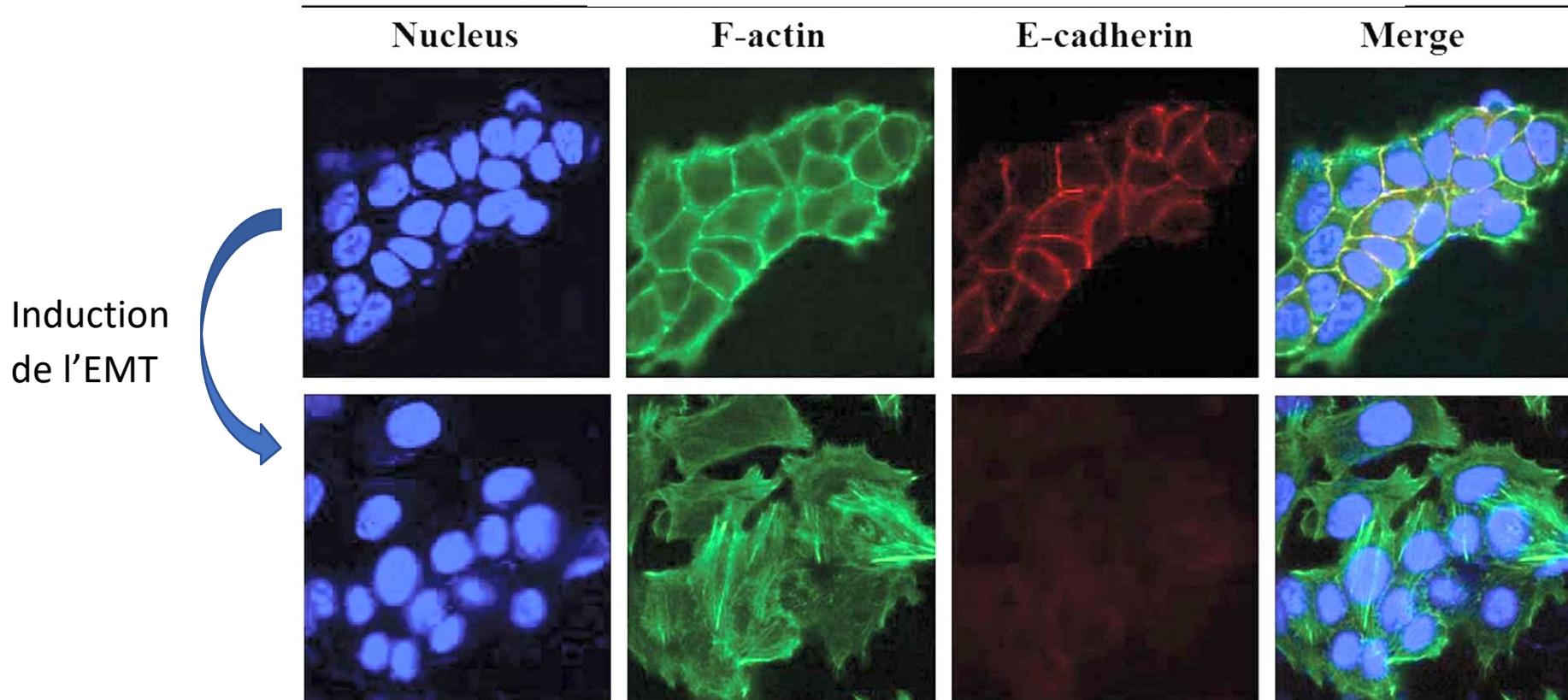
Nature Reviews | Cancer

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)

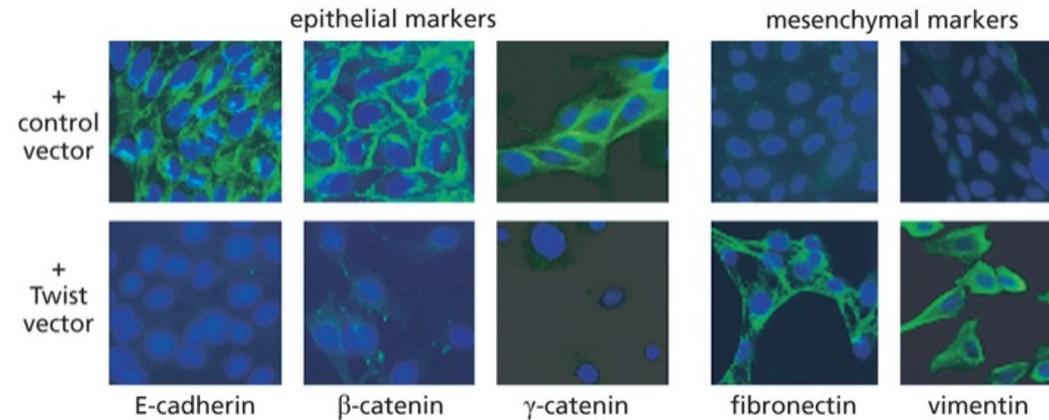


L'EMT est associée à des modifications des interactions cellule-cellule et cellule-MEC et à une réorganisation du cytosquelette (2/4)

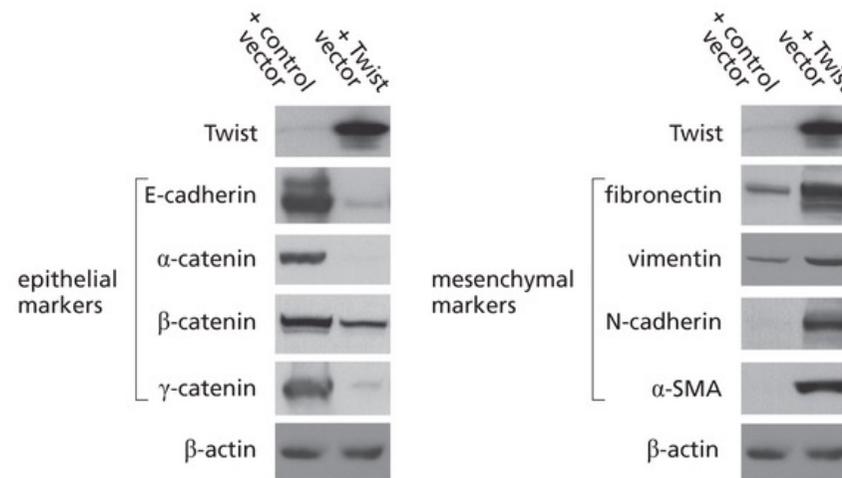


Gue Tae Kim, International Journal of Oncology, 2014,45 :1673

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)

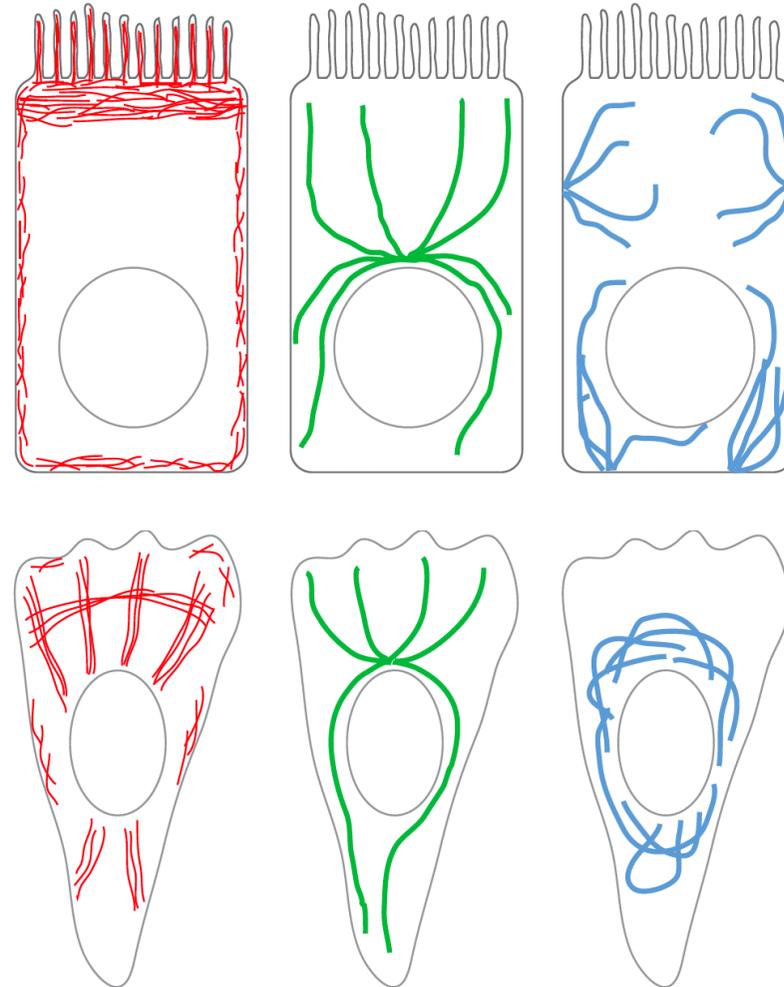


Microtubules : réorganisation variable selon le mode de migration

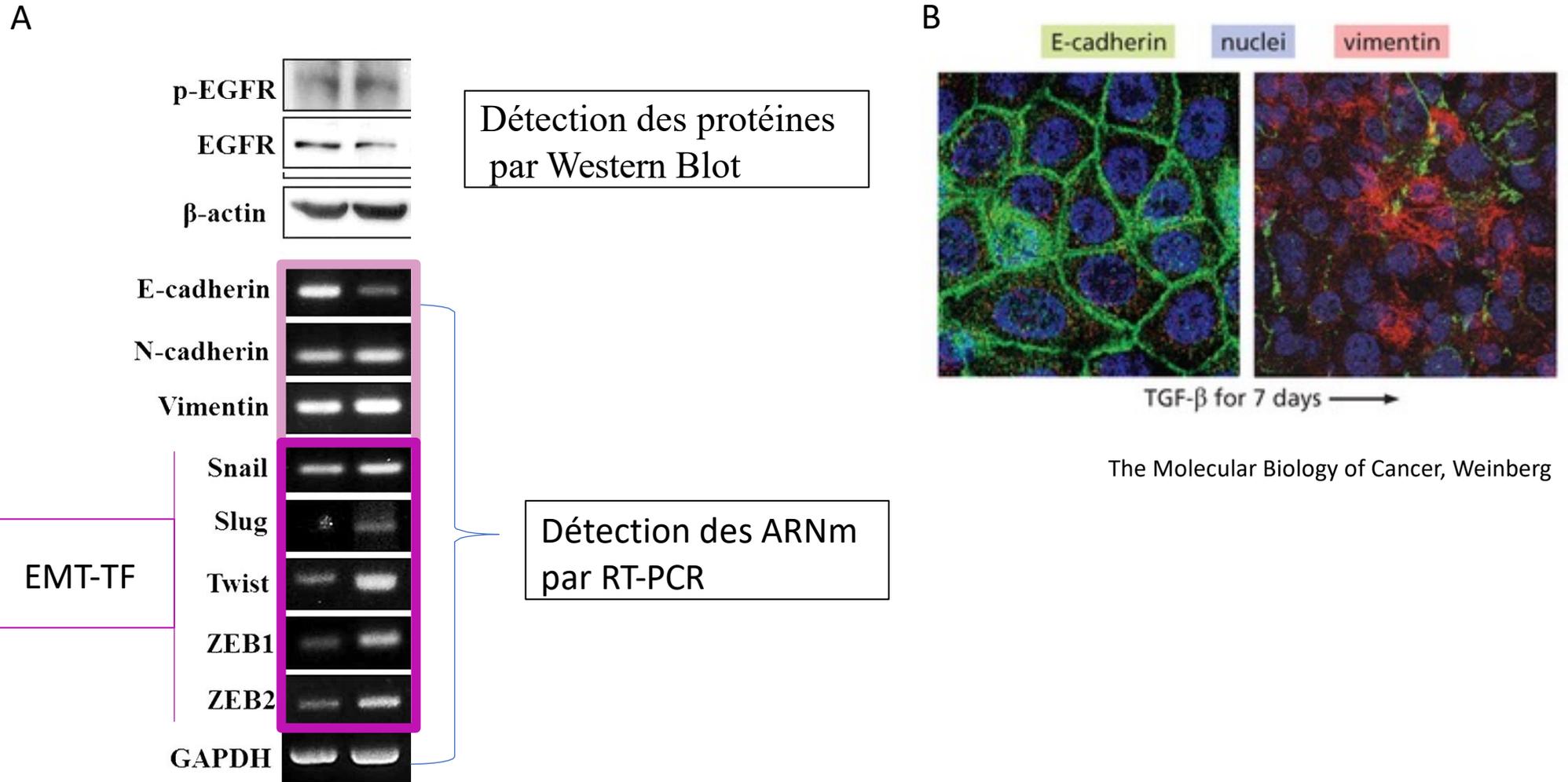
Filaments intermédiaires :
Expression de **Vimentine**

Actine/myosine :

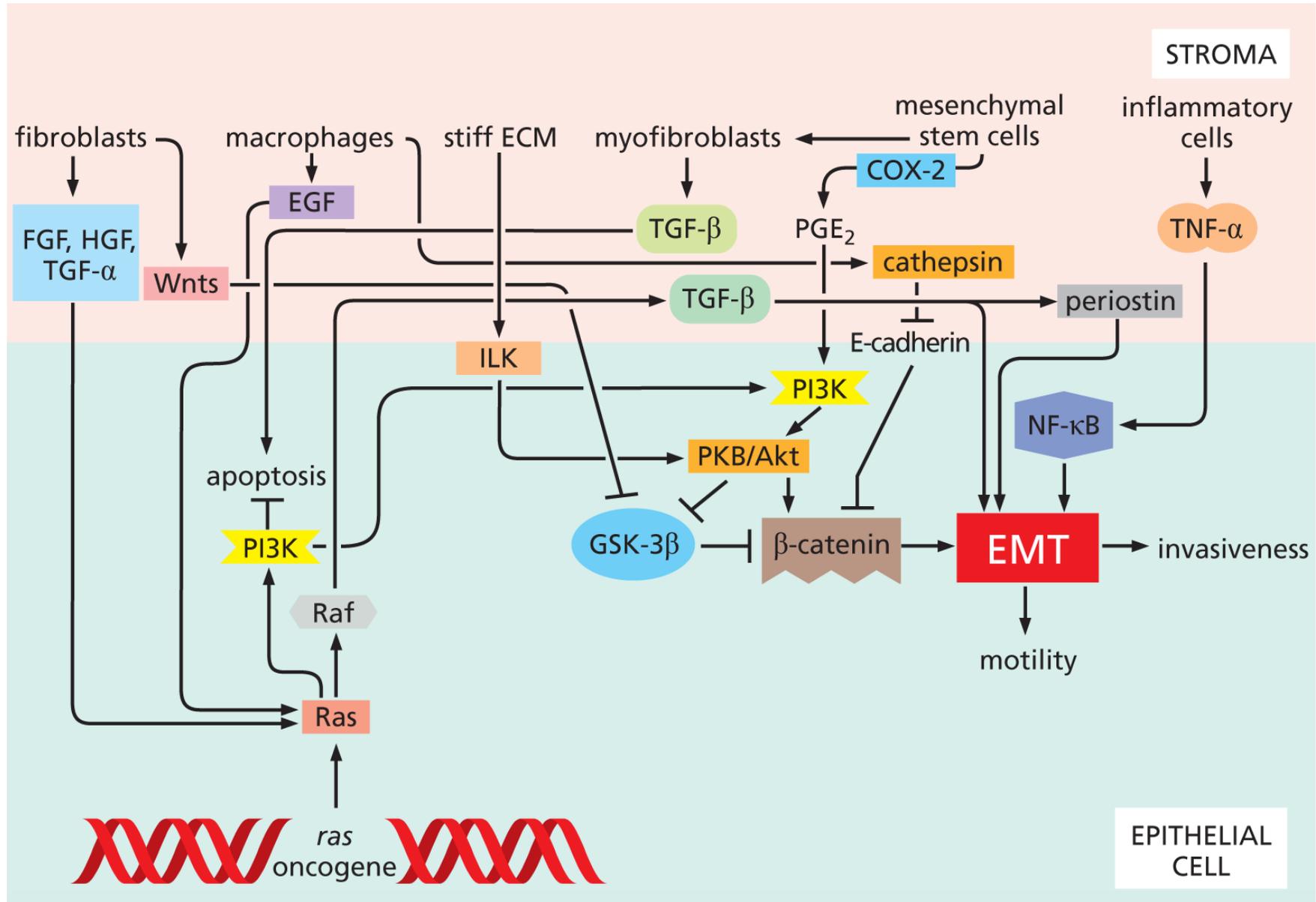
- Formation de l'**invadopode**
- Formation de **fibres de stress** et d'**adhésion focales**
- Acquisition d'une polarité avant-arrière et migration : **lamellipodes** et **filopodes**



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

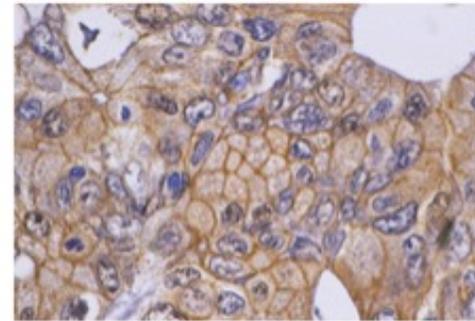


L'EMT est induite par des voies de signalisation (2/2)

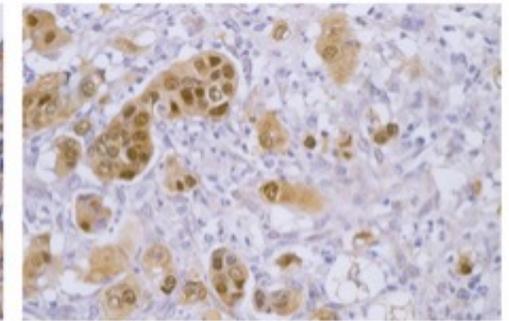


L'EMT induit des voies de signalisation

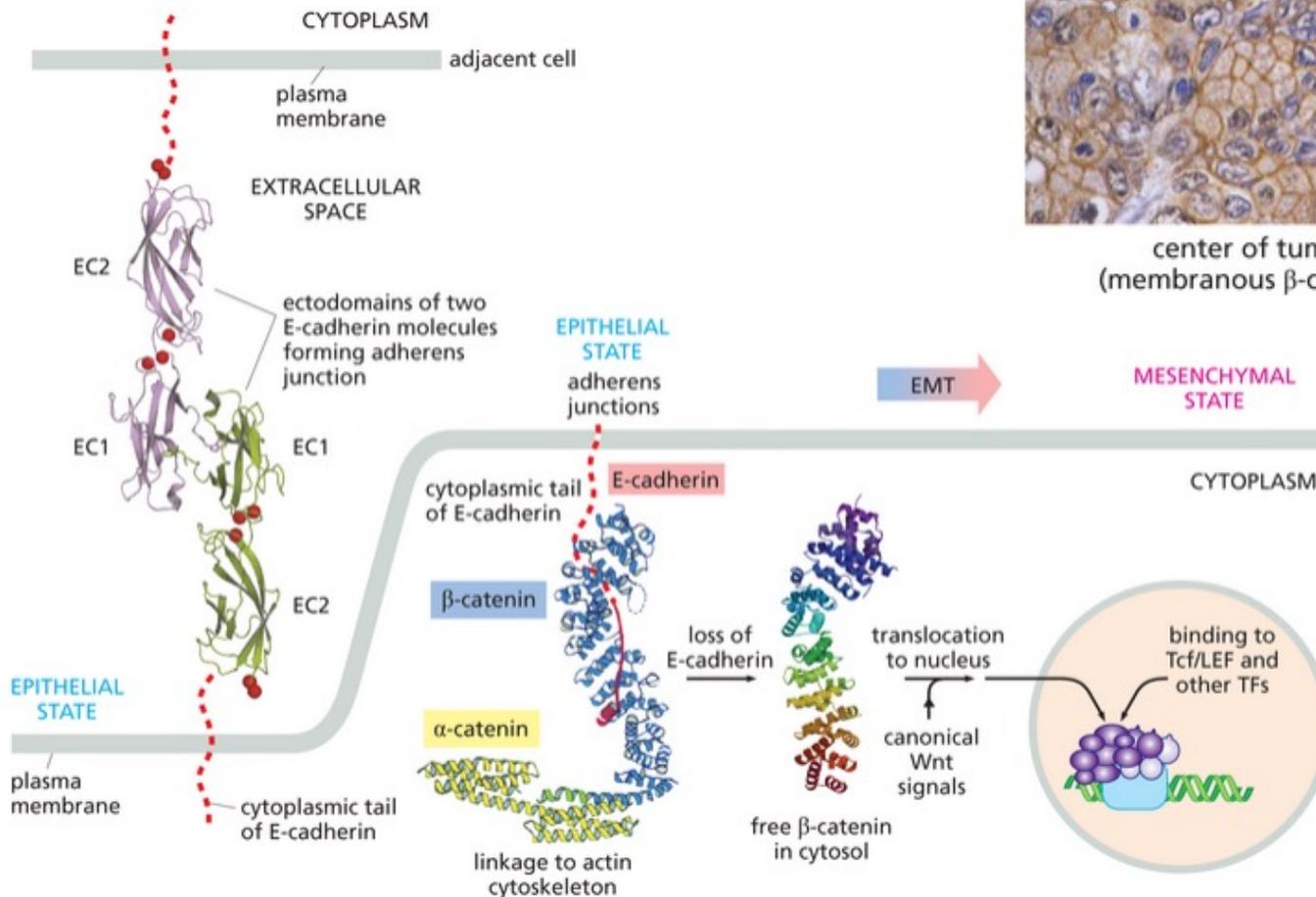
A RETENIR !



center of tumor
(membranous β -catenin)



invasive front
(nuclear β -catenin)



The Molecular Biology of Cancer, Weinberg

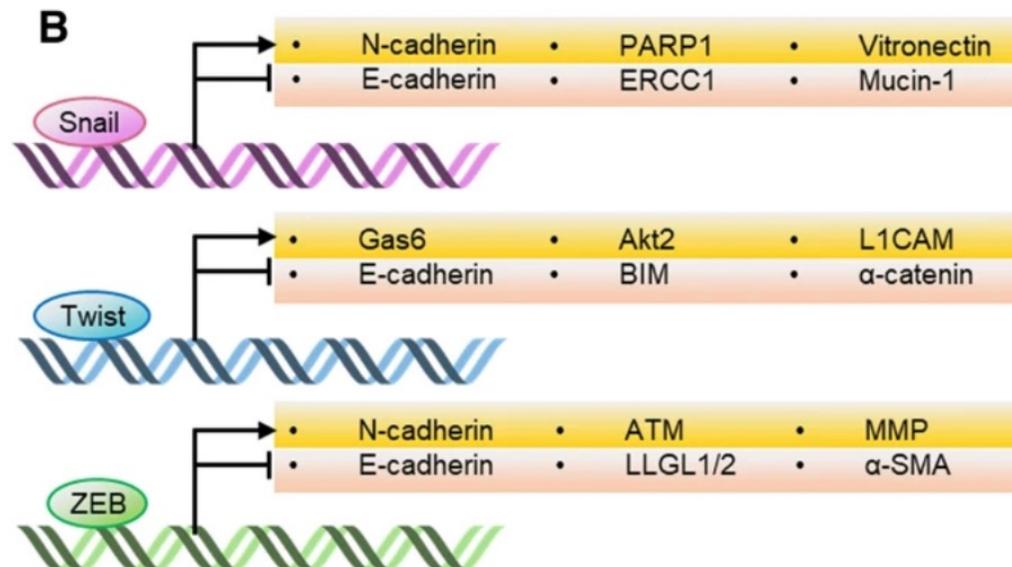
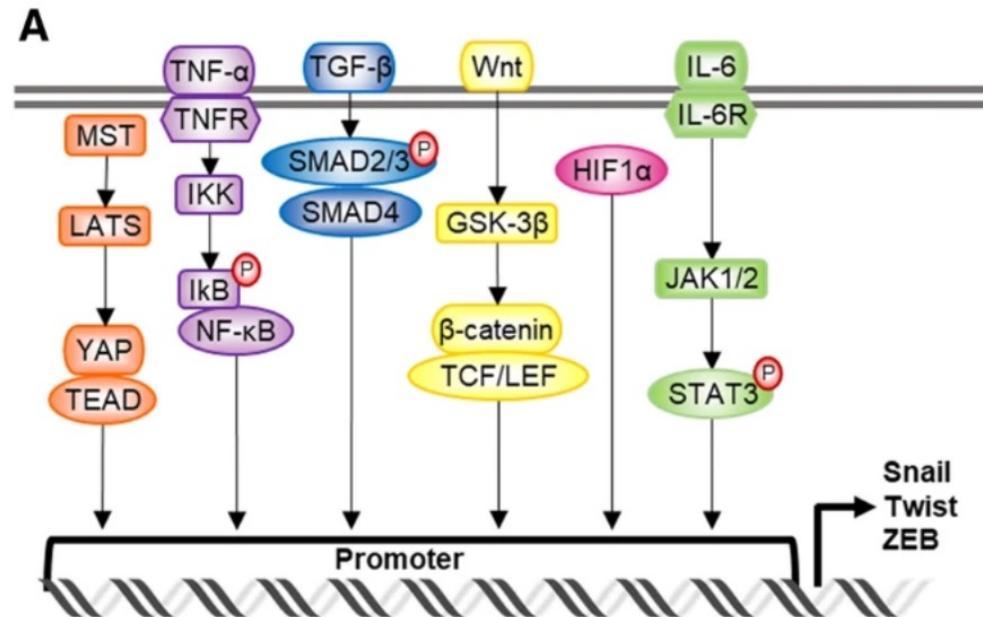
La perte de la E-Cahérine libère la β -Caténine qui peut alors induire l'expression de gènes cibles de la voie Wnt/ β -Caténine!

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 (δ 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) ²	associated with E-cadherin promoter	bHLH	gastric cancer
Prrx 1	chick mesoderm formation	paired homeobox	various carcinomas

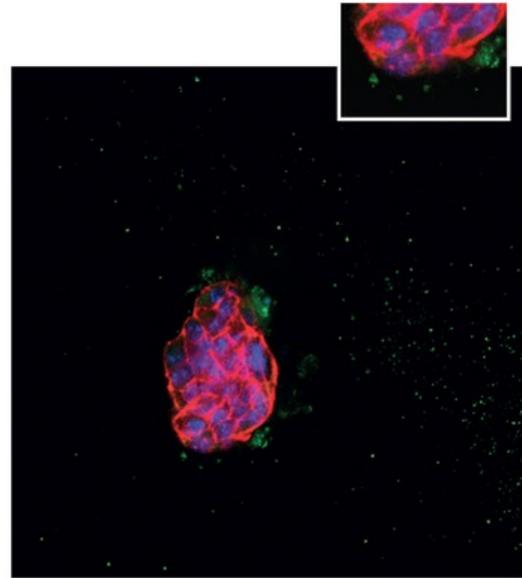


Régulation et gènes cibles des EMT-TF



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

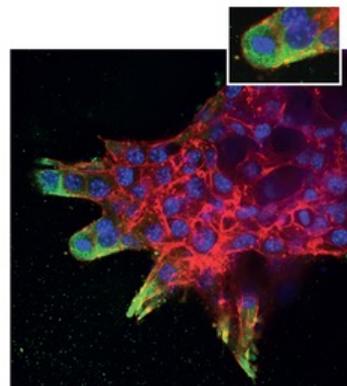
(A) MEC « mou » (faible densité en collagen)



The Molecular Biology of Cancer, Weinberg

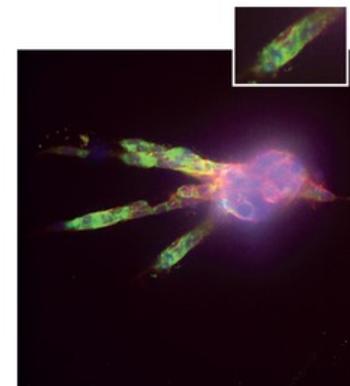
(A)

(B) MEC « mou » + TGF- β



(B)

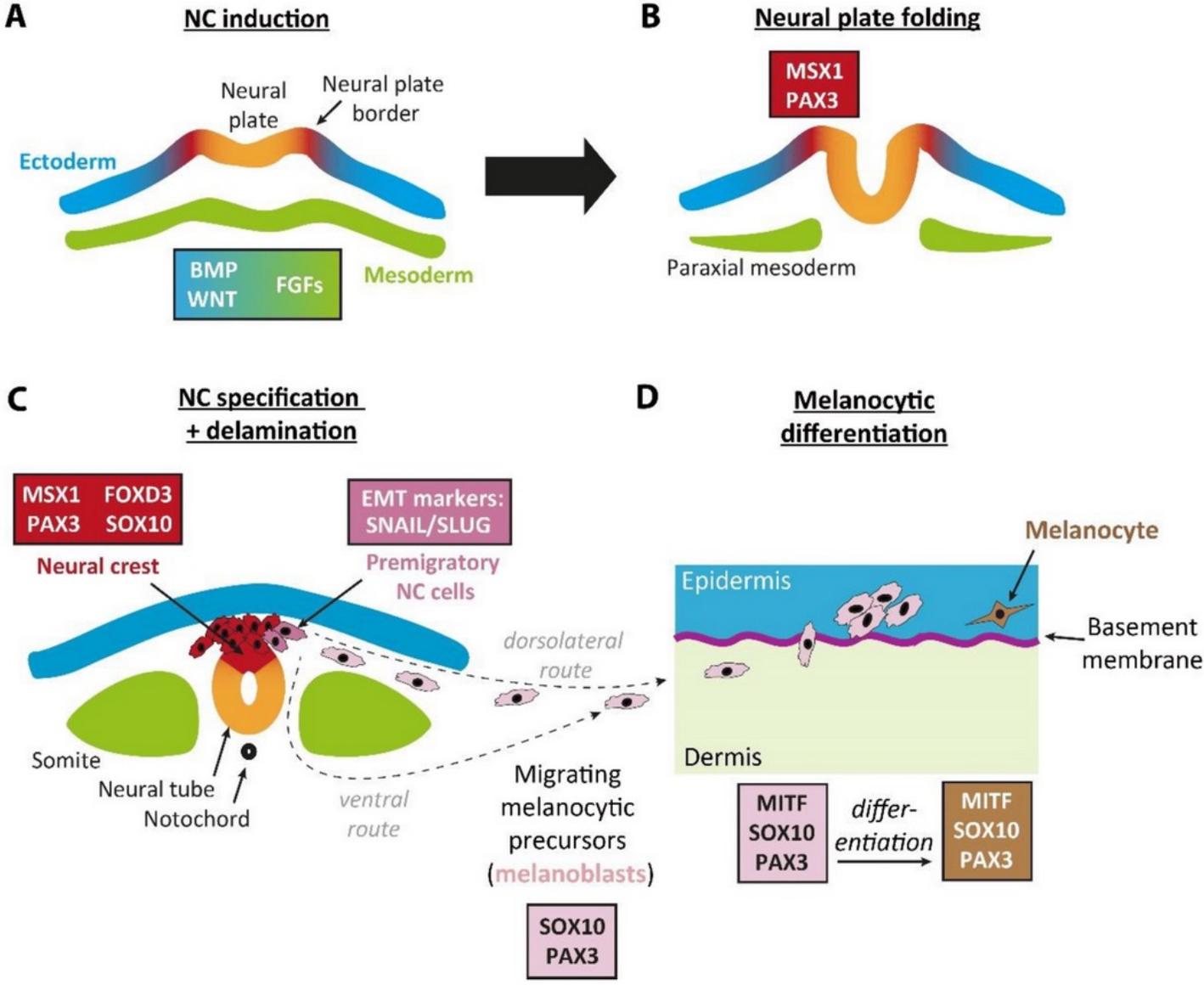
(C) MEC « rigide » + TGF- β



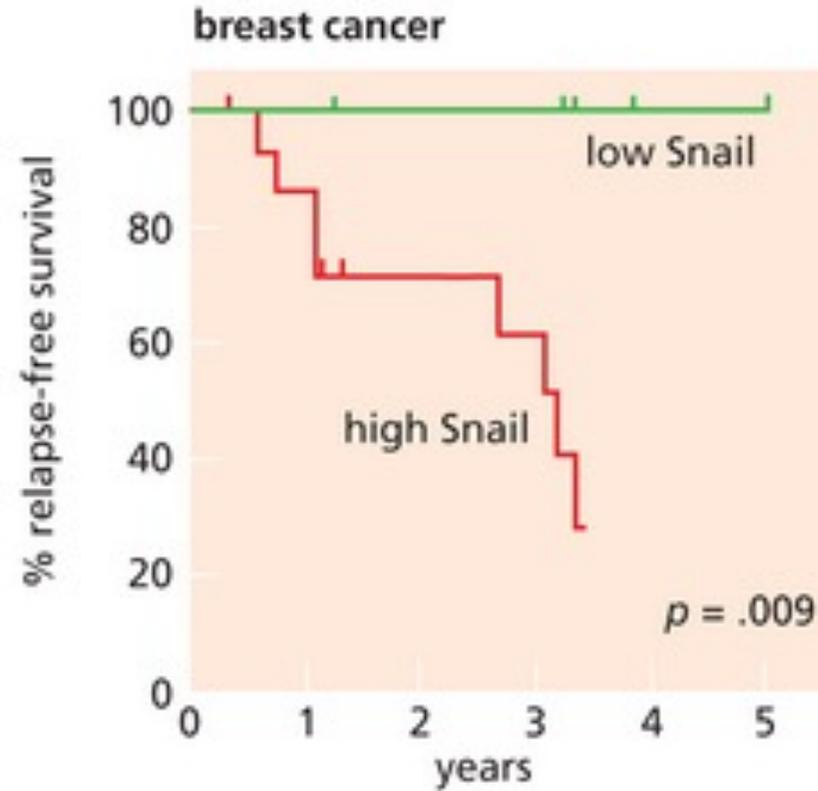
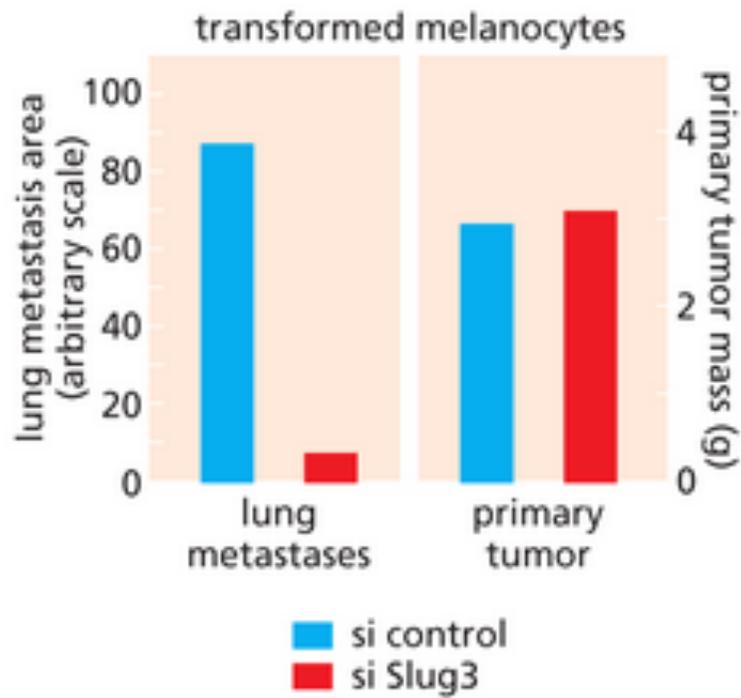
(C)

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

EMT-TF & NCC development



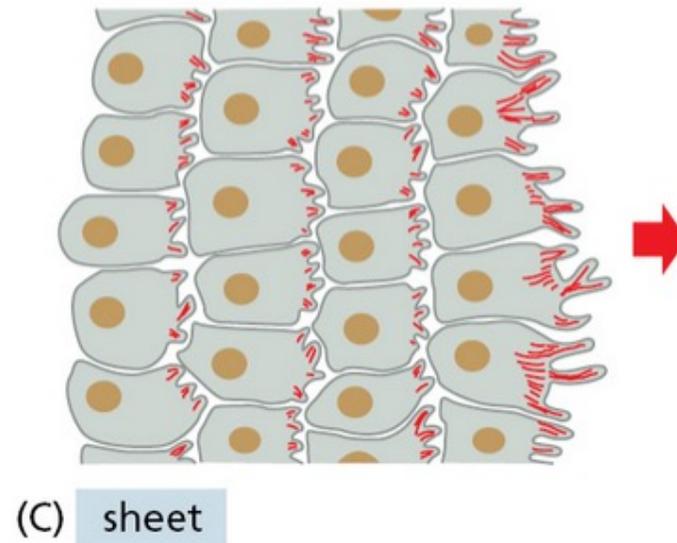
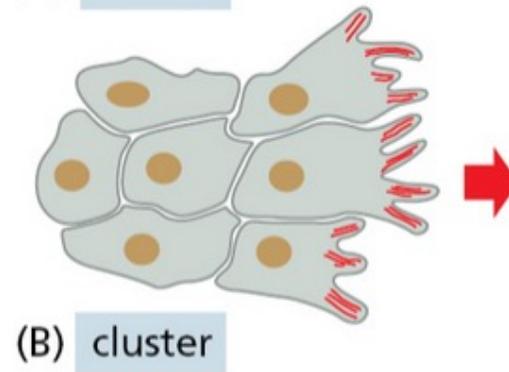
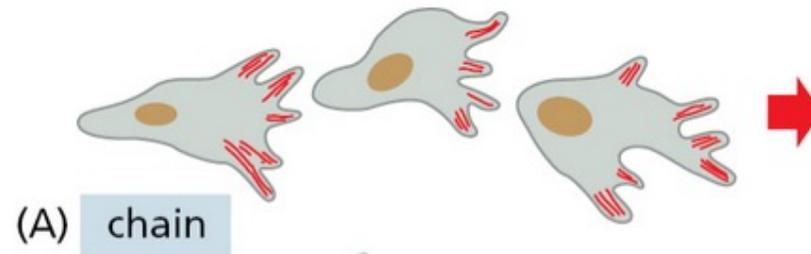
EMT-TF & cancer





LA MIGRATION CELLULAIRE

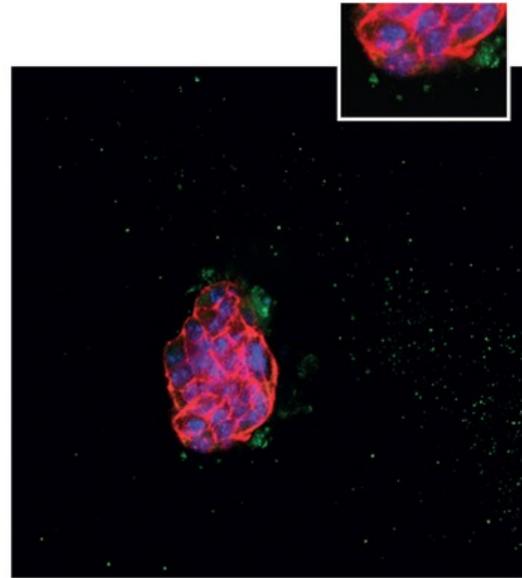
Les migrations cellulaires



EMT & migration cellulaire sont étroitement liés

A RETENIR !

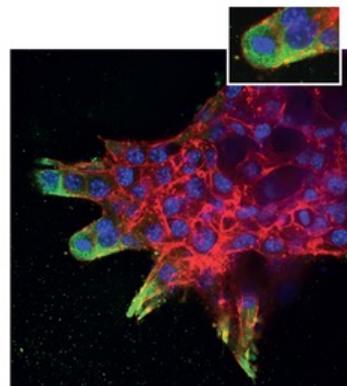
(A) MEC « mou » (faible densité en collagen)



The Molecular Biology of Cancer, Weinberg

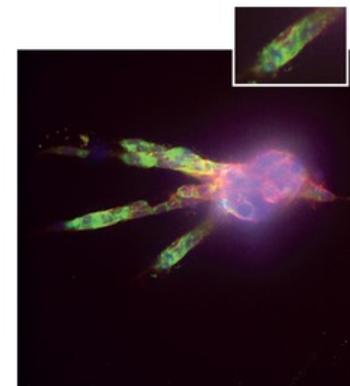
(A)

(B) MEC « mou » + TGF- β



(B)

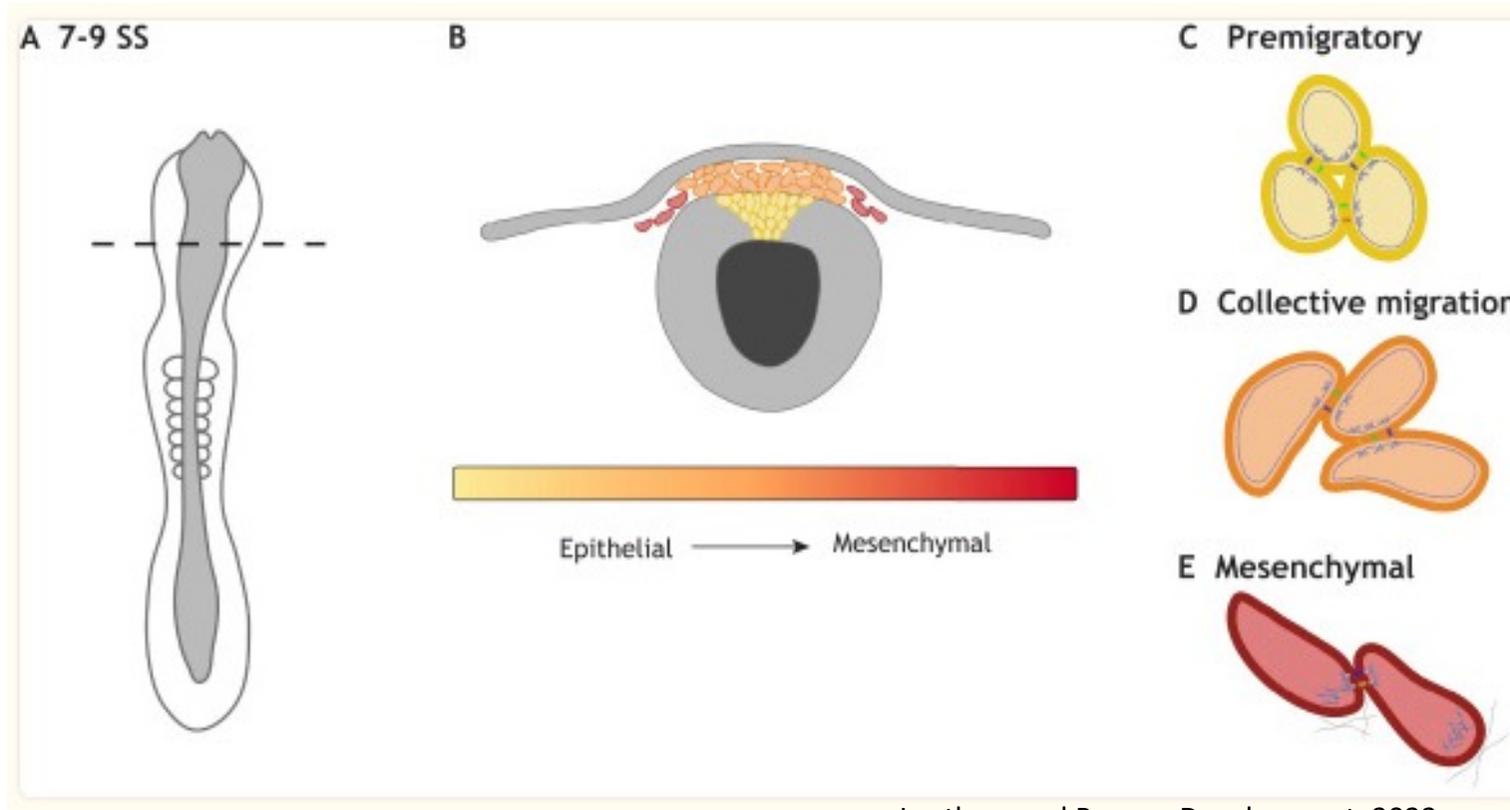
(C) MEC « rigide » + TGF- β



(C)

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

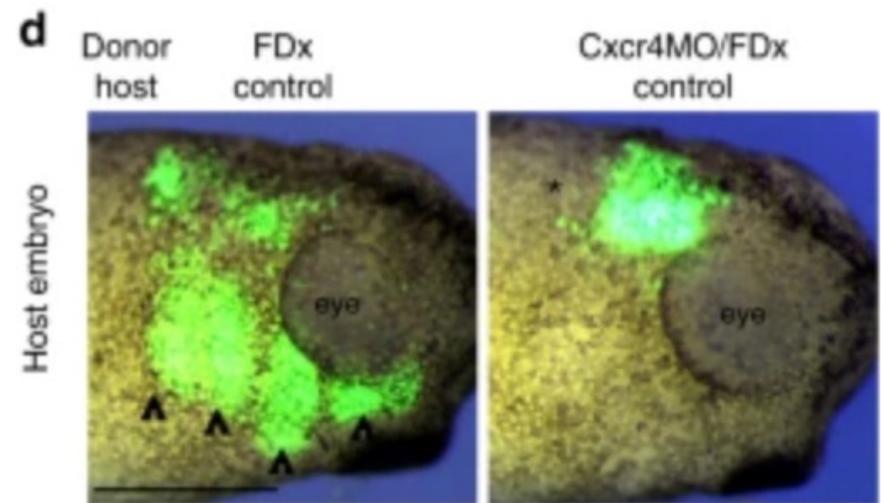
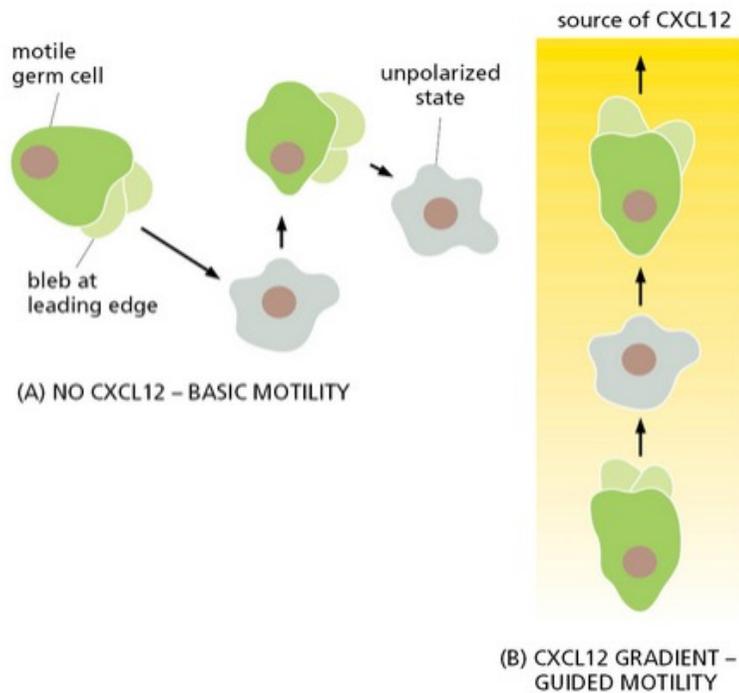
NCC migration



Leathers and Rogers, Development, 2022

Les NCC migrent de manière collective puis de manière individuelle!

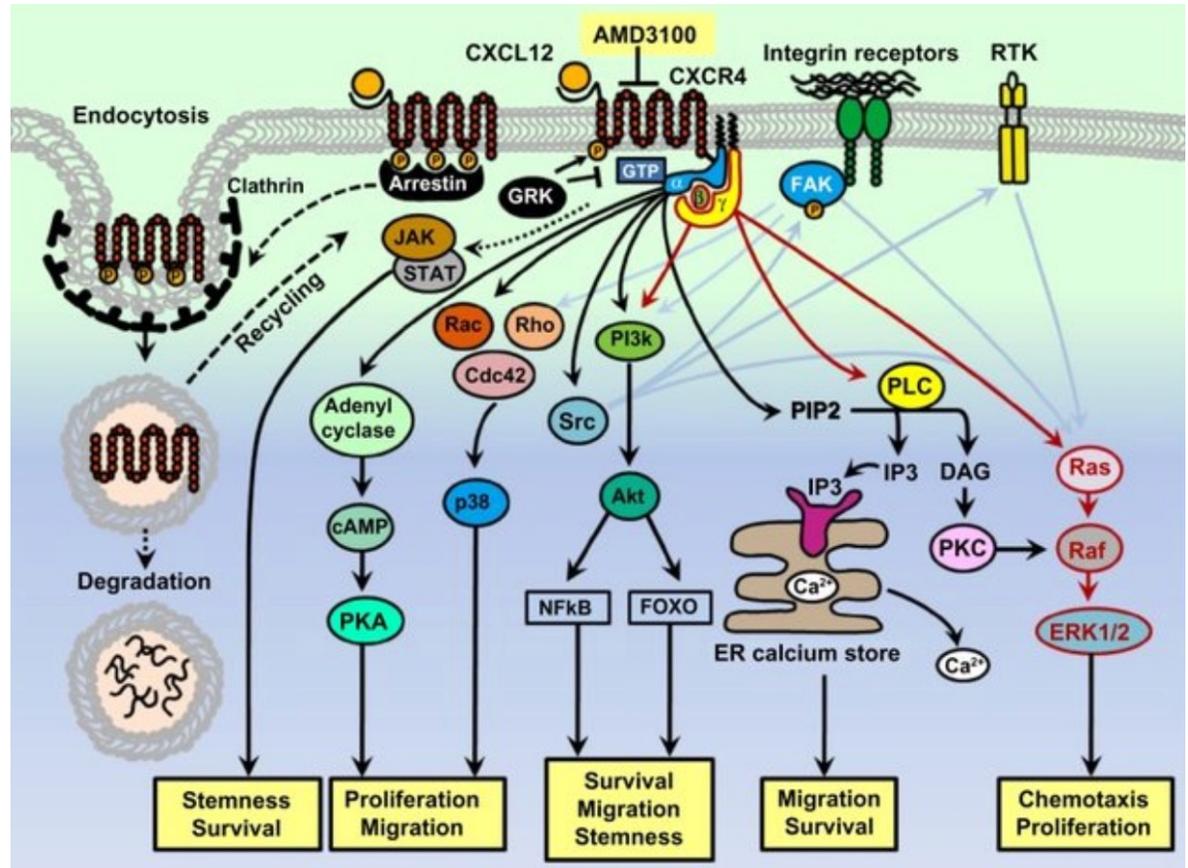
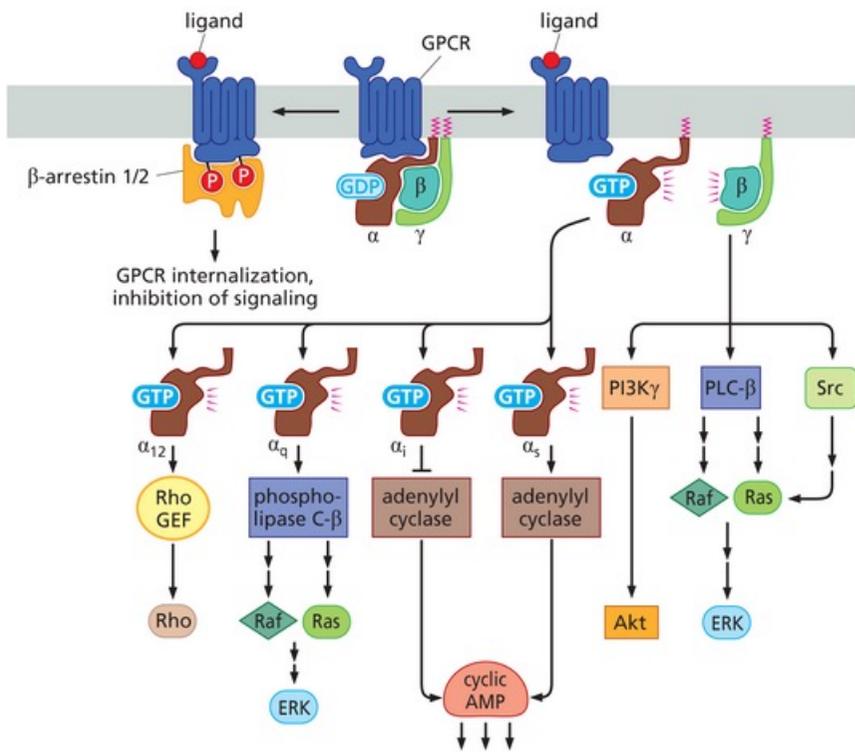
La migration des cellules est guidée par des signaux environnementaux



Bajanca et al, Nature Communications, 2019

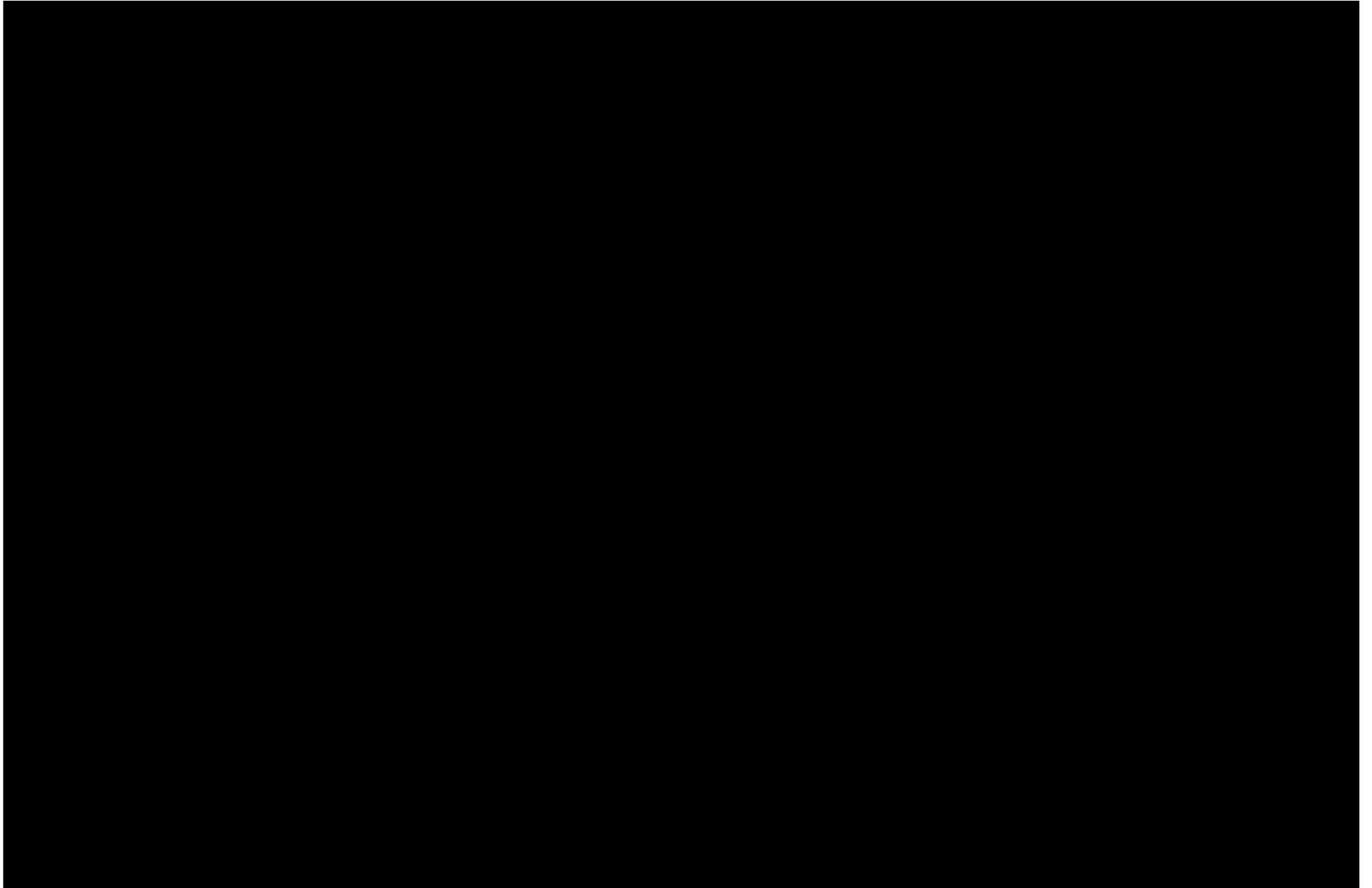
Les chimiokines comme CXCL12 guident la migration de cellules exprimant les récepteurs à ces mêmes chimiokines (chimiotactisme)

Focus: CXCR4 est un récepteur couplé aux protéines G

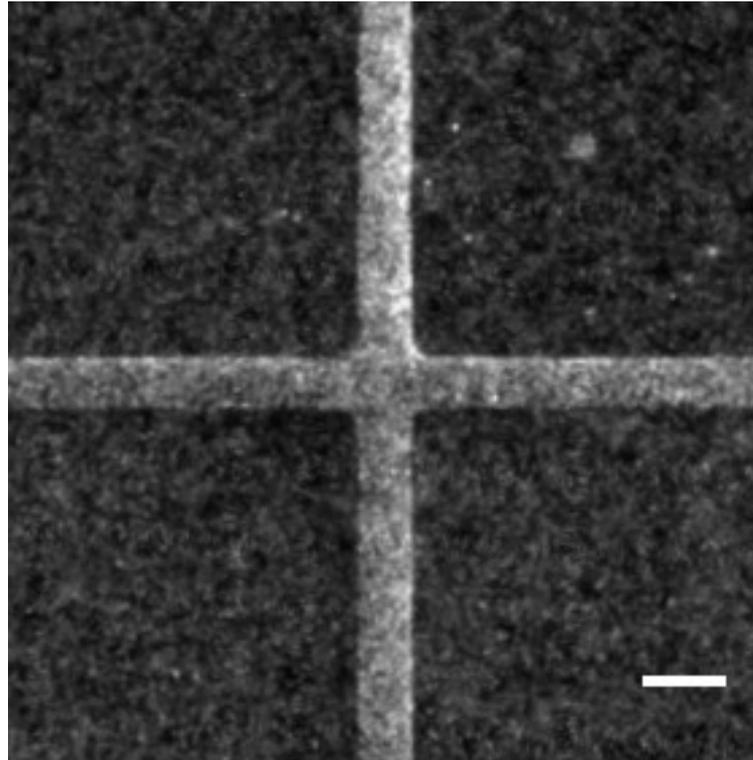


Trautman et al, International Journal of Radiation Biology, 2014

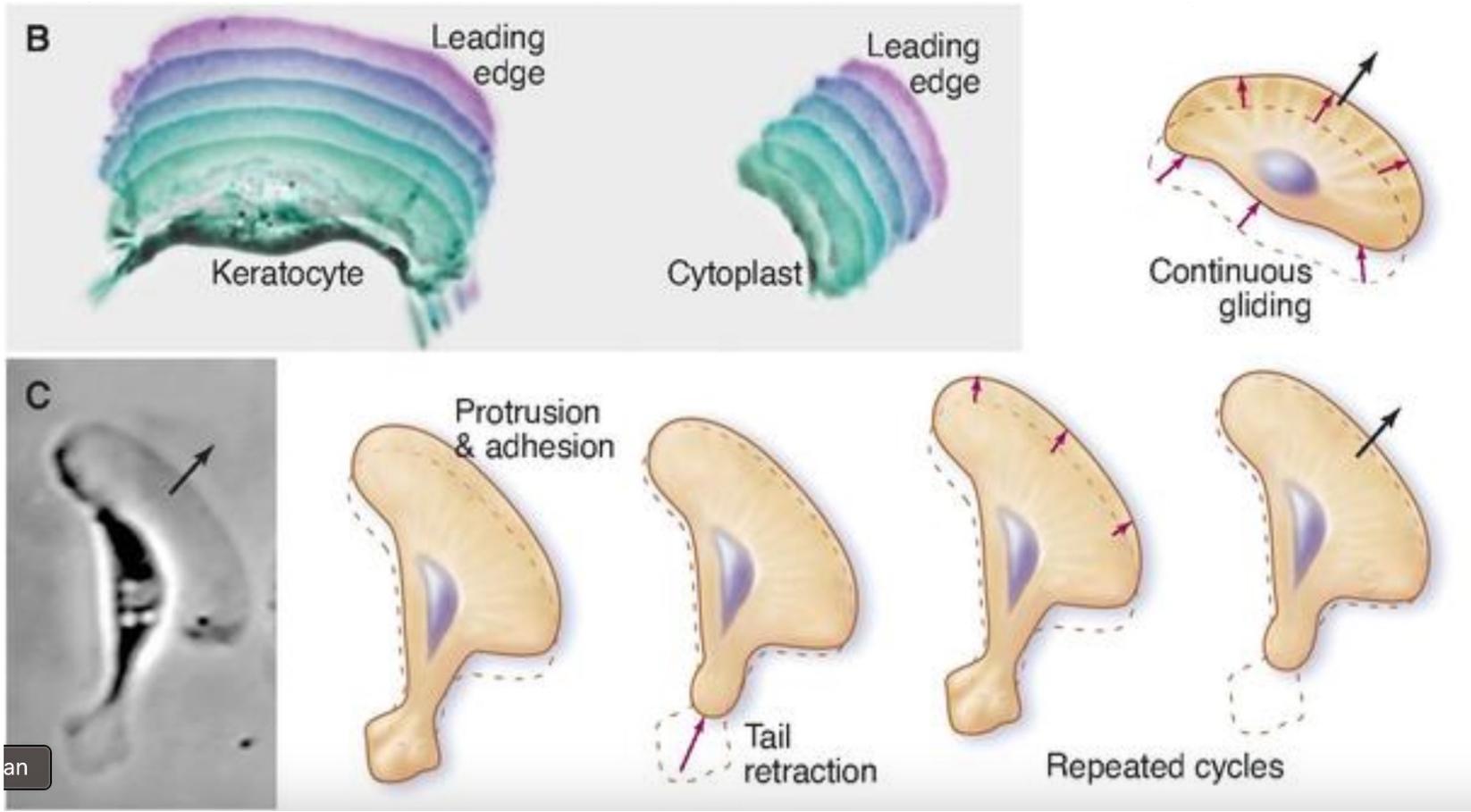
Focus: Développement de la ligne latérale chez le zébrafish



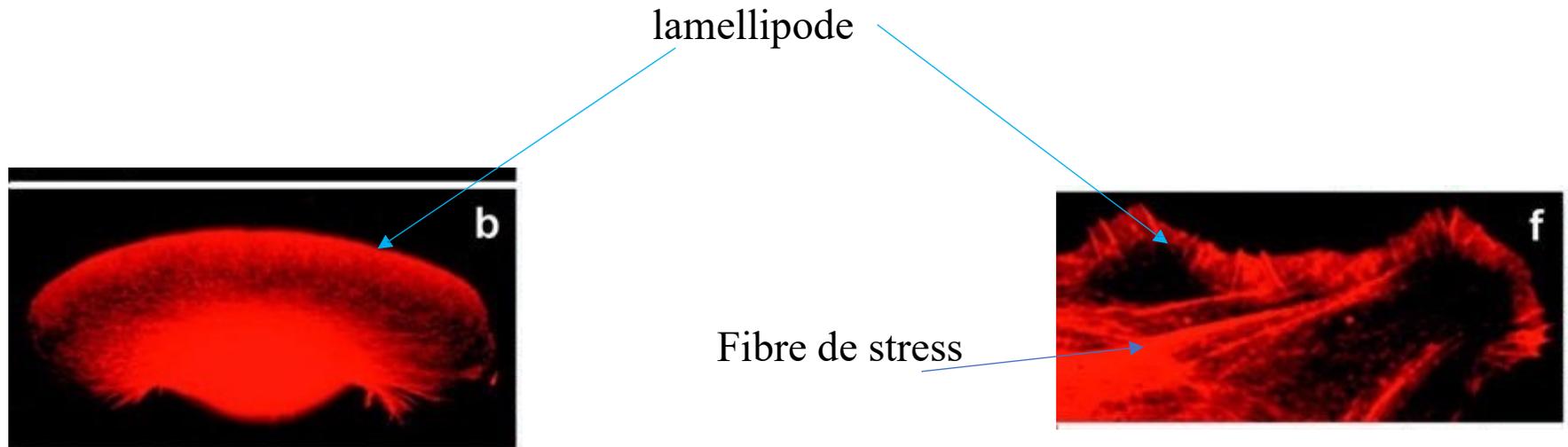
Focus: Migration de cellules in vitro



Mobilité cellulaire par extension de pseudopodes



Dynamique du cytosquelette d'actine

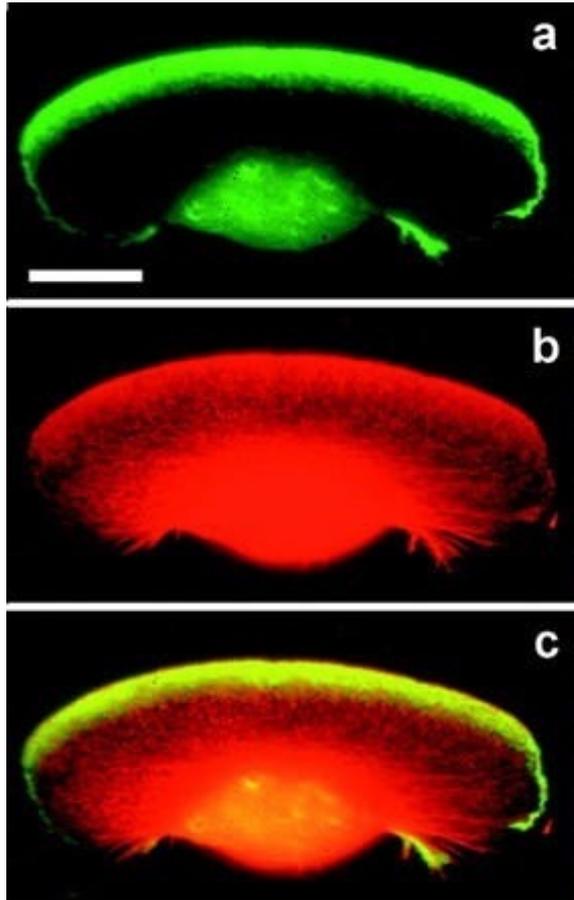


Kératinocyte de xénope

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)

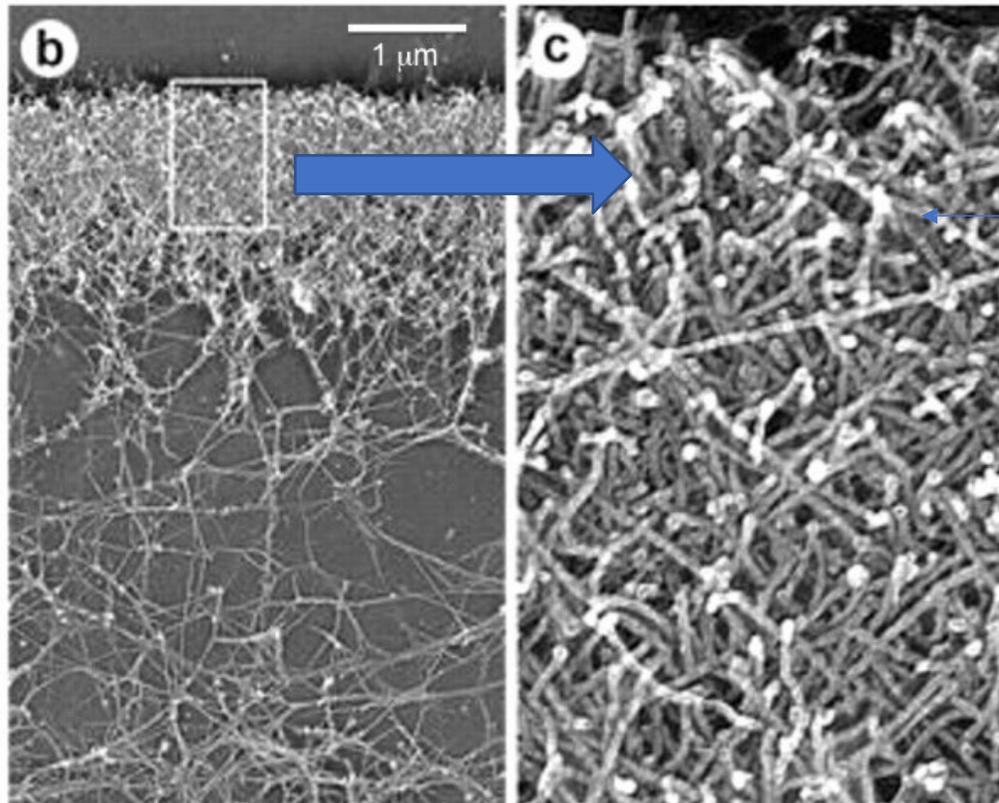
Marquage de l'actine F
par la phalloïdine
conjuguée à un fluorophore

Kératinocyte de Xénope

Microscopie confocale

Dynamique du cytosquelette d'actine

Front
du lamellipode

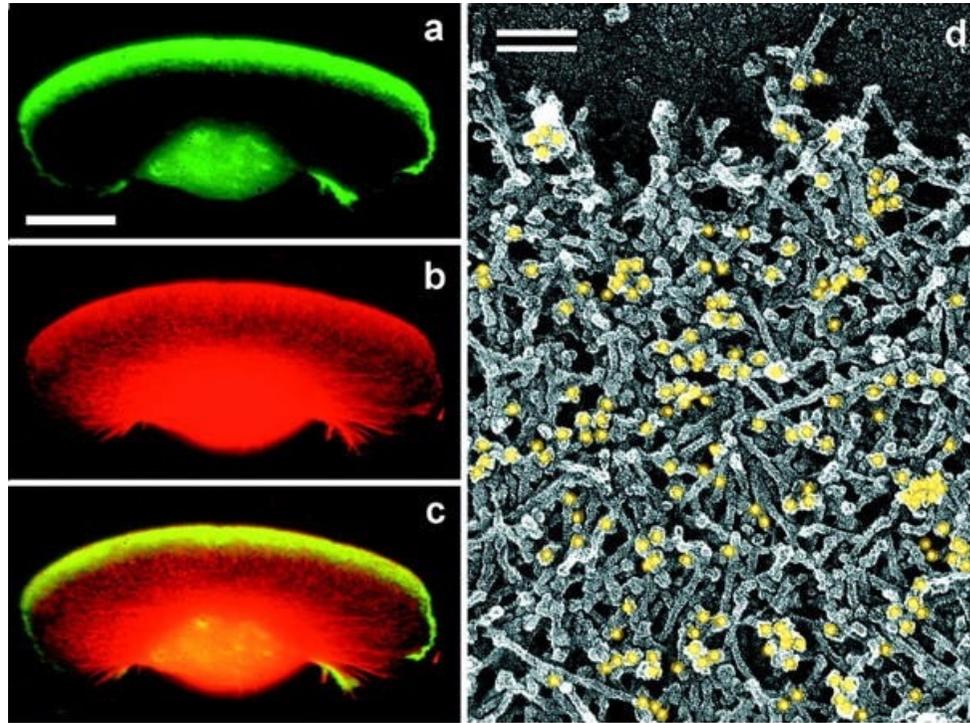


Réseau branché
d'actine
(en forme de Y)

Micrographie électronique au niveau d'un kératinocyte
de xénope

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

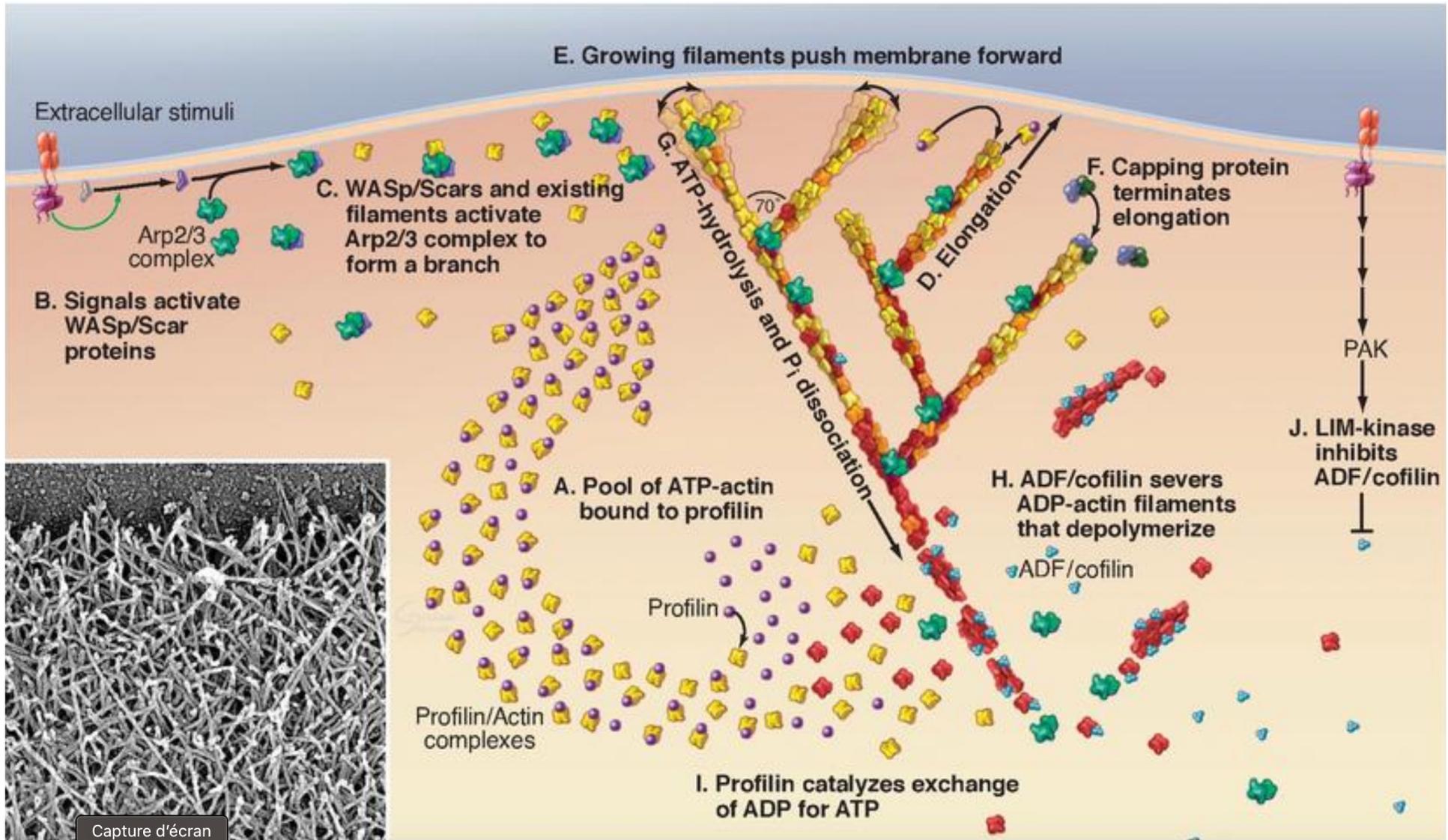
Dynamique du cytosquelette d'actine



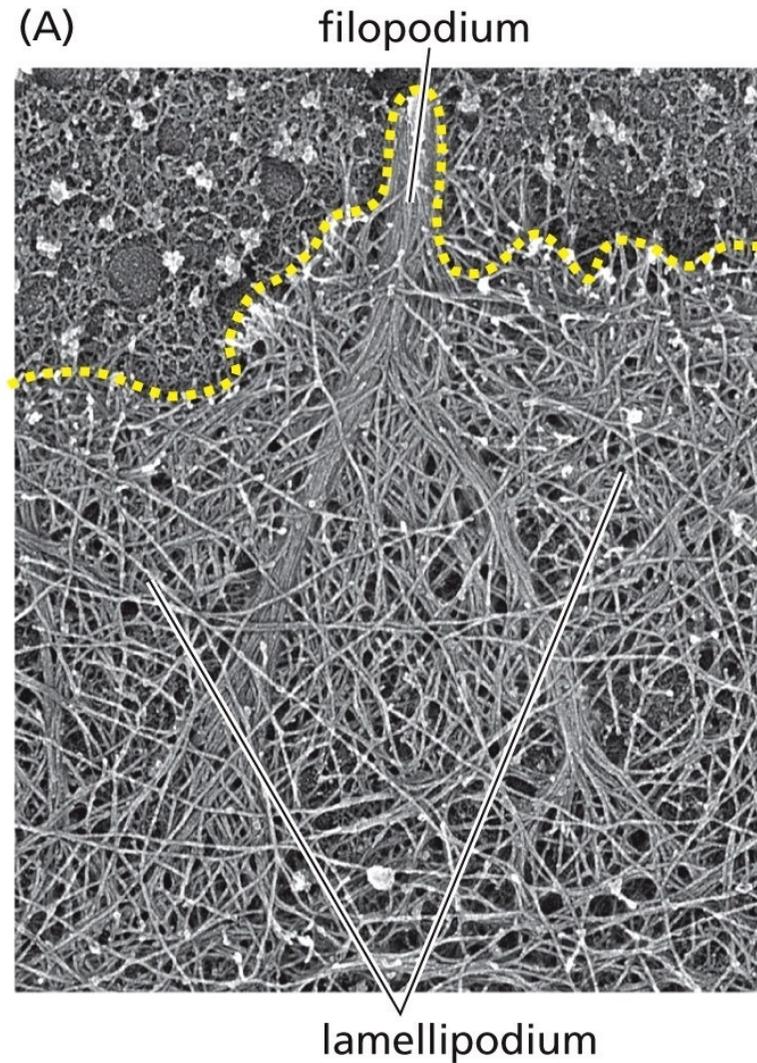
Immunodétection
du complexe ARP (montré en jaune)
au front du lamellipode
en microscopie électronique

Le complexe ARP est impliqué dans la formation de ce réseau

Dynamique du cytosquelette d'actine

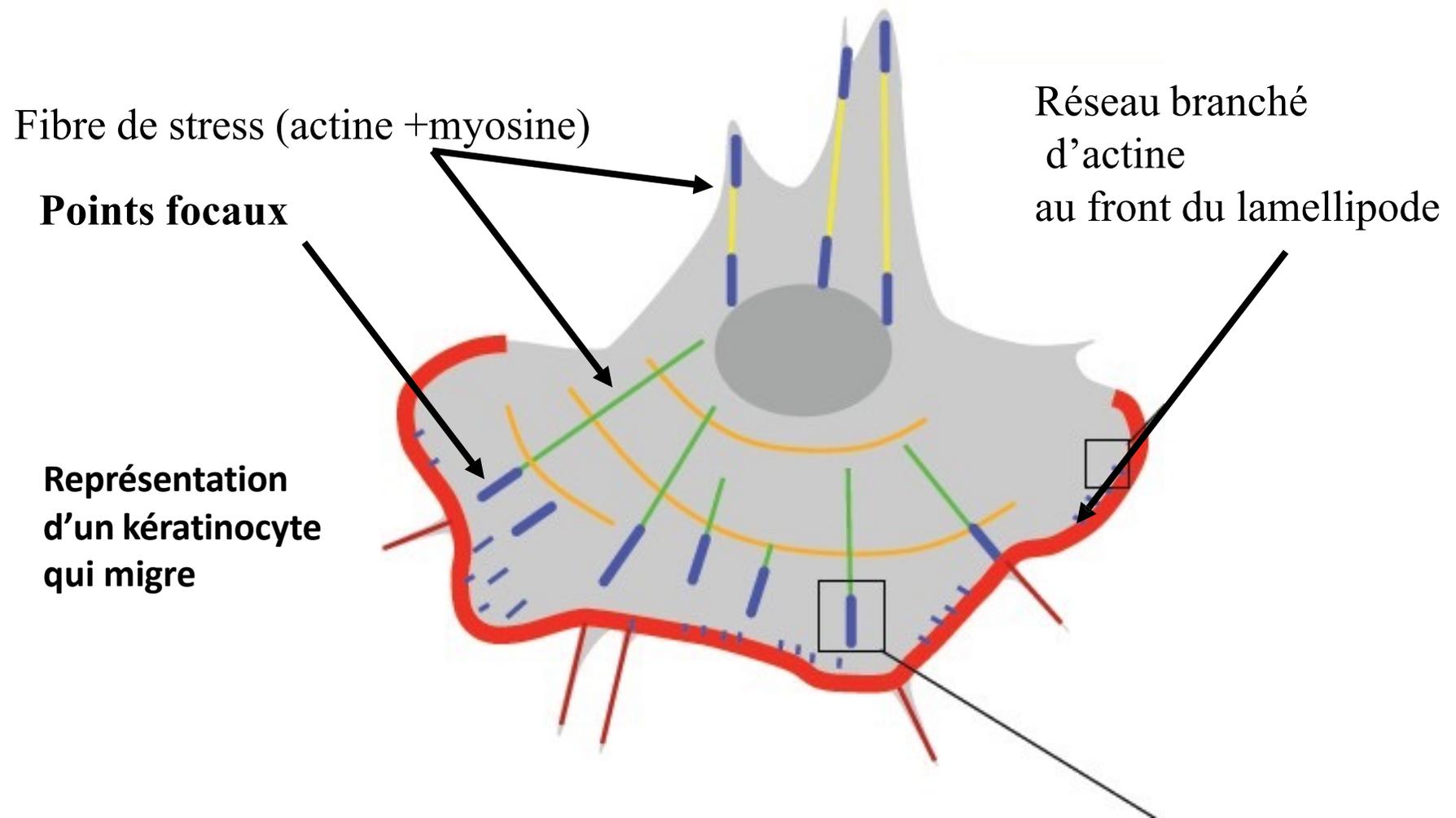


Dynamique du cytosquelette d'actine

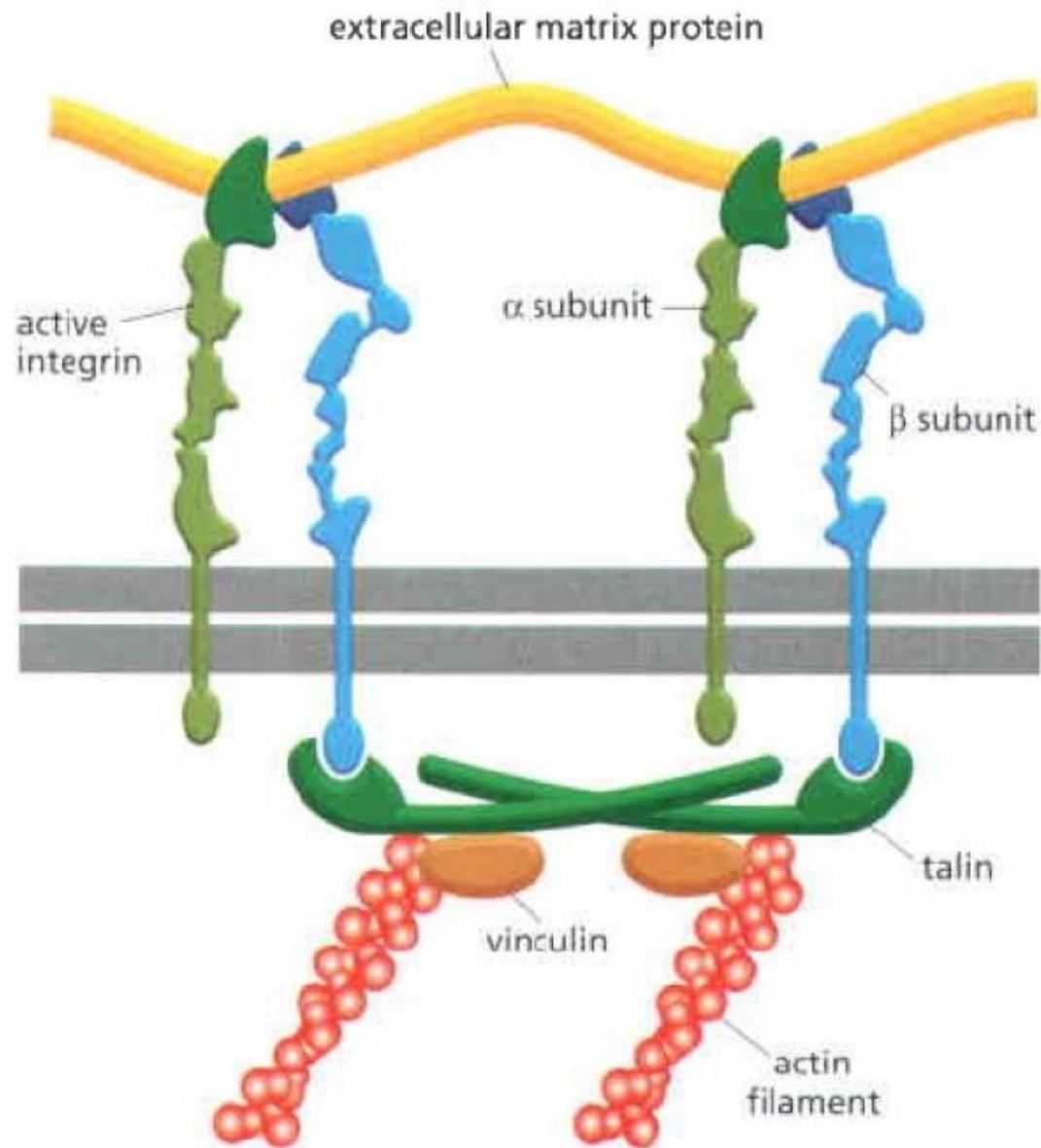


Dans les filopodes : réseau d'actine parallèle

Dynamique du cytosquelette d'actine

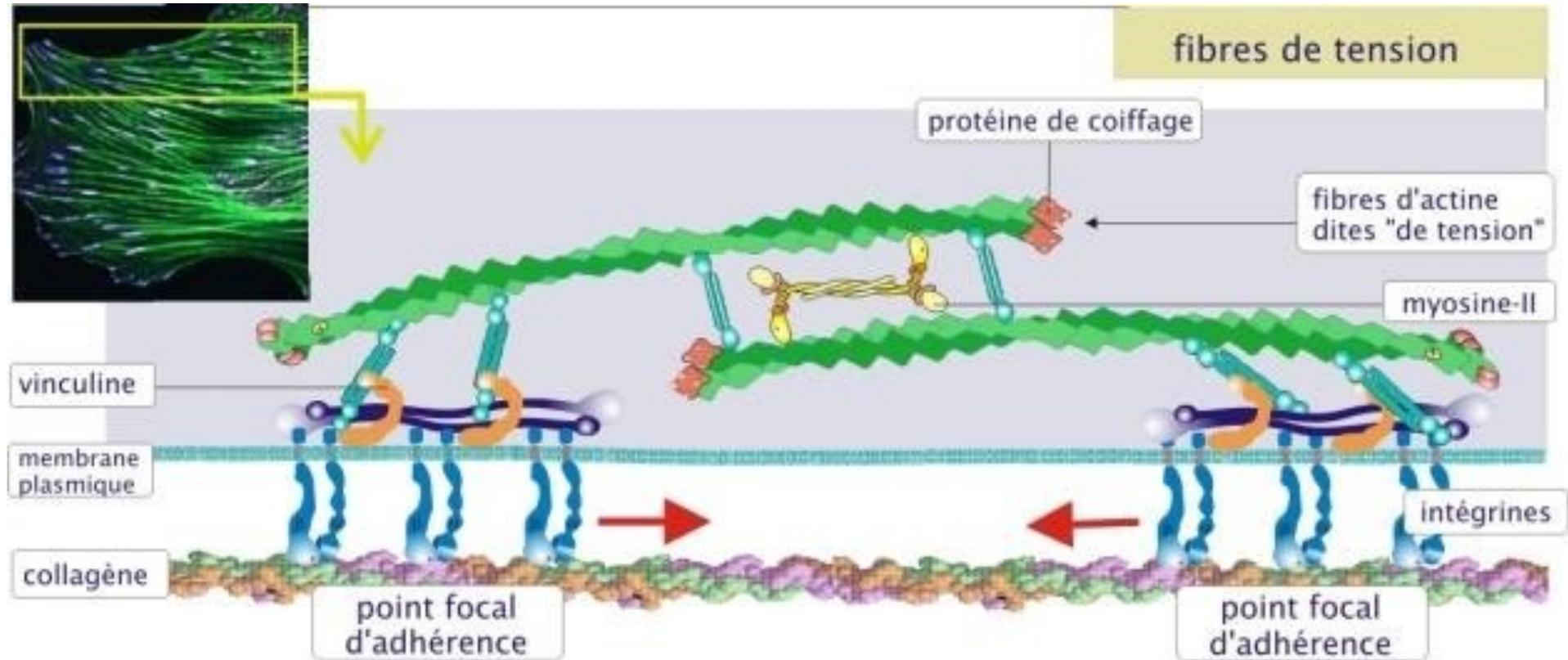


Intégrines et cytosquelette d'actine



A RETENIR !

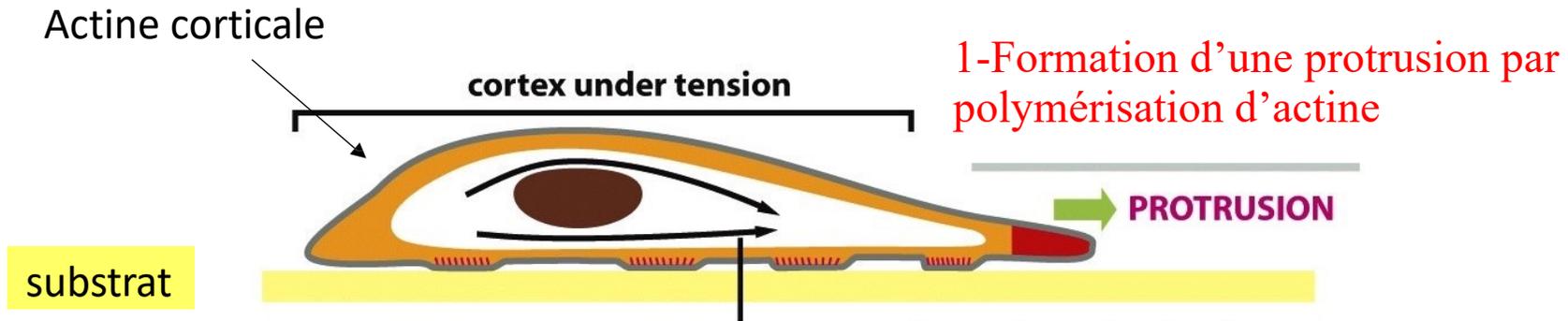
Intégrines, actine et mouvement



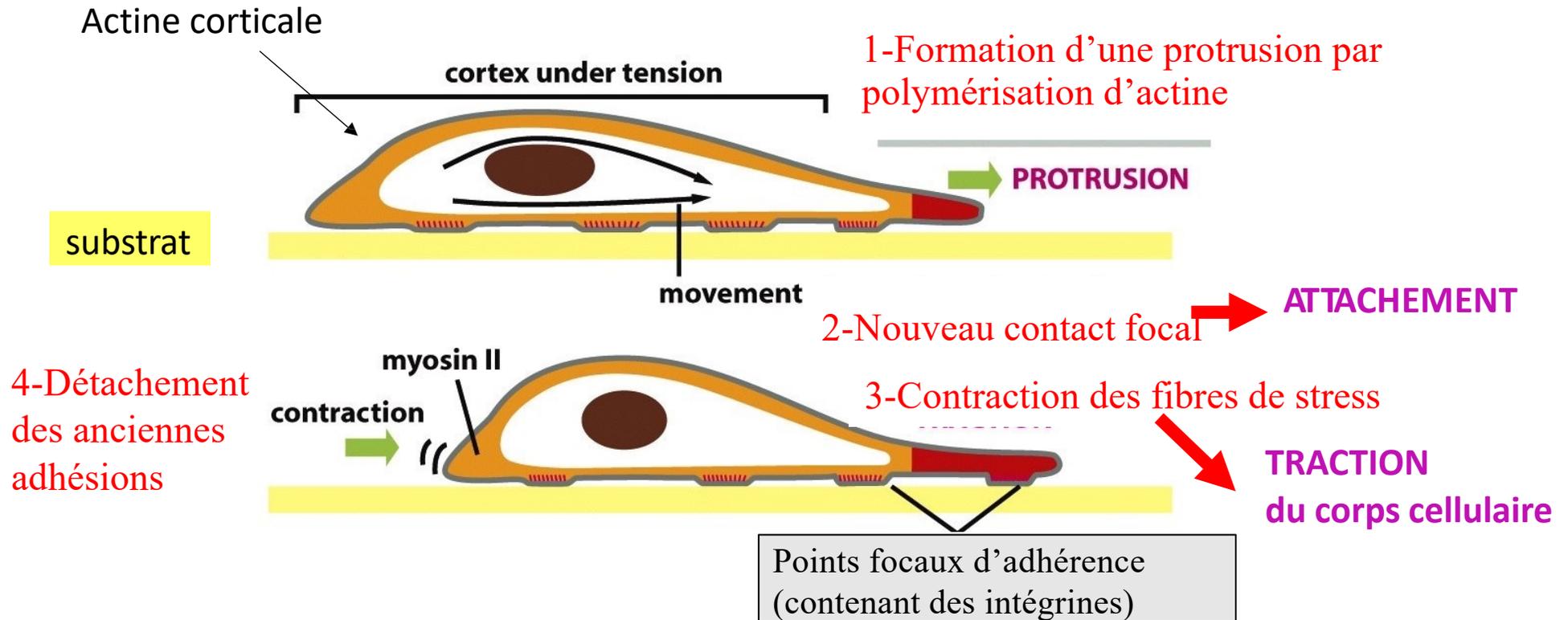
Unisciel

→ **Importance de la myosine II**

Mécanisme de la migration cellulaire

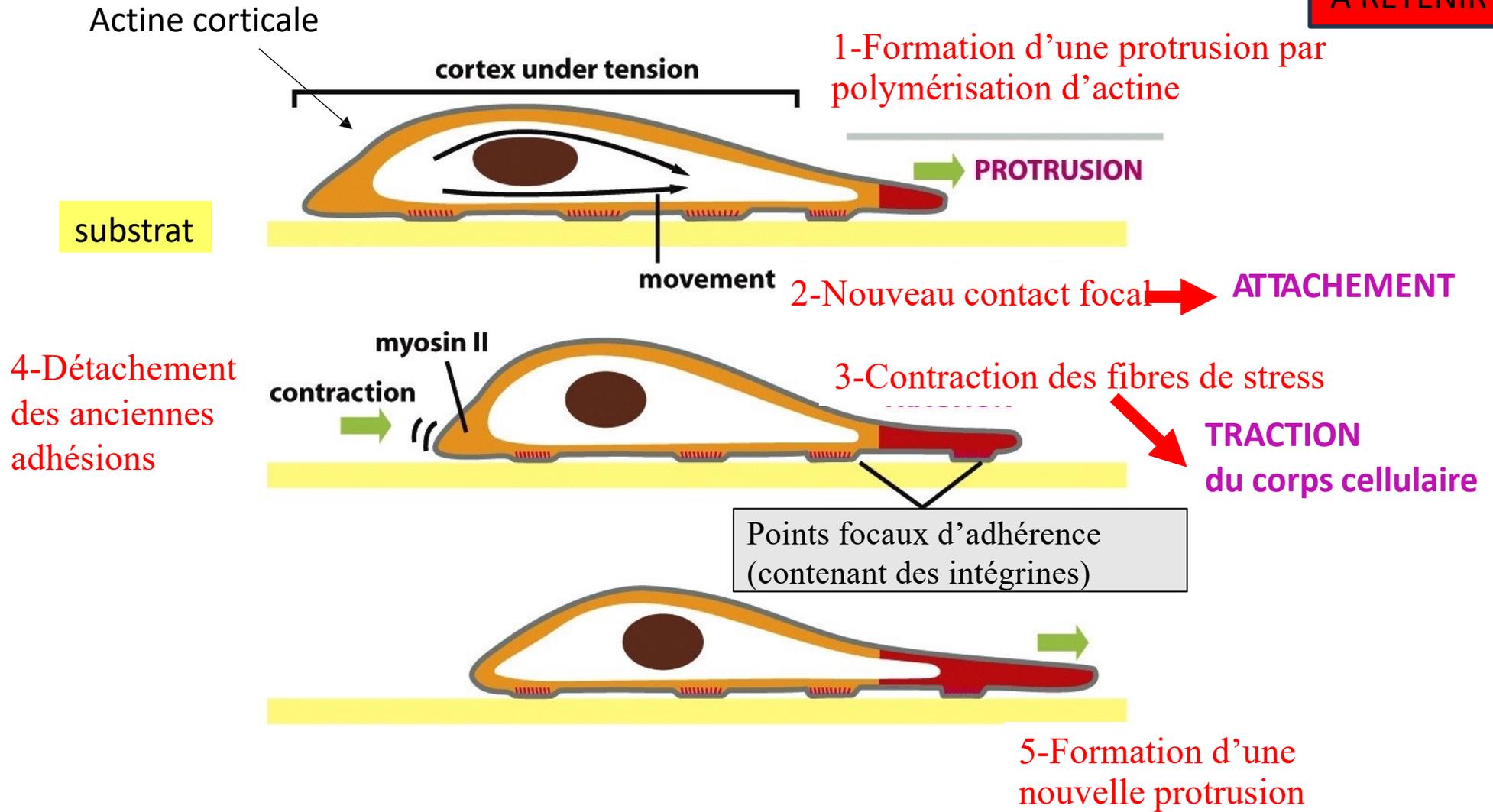


Mécanisme de la migration cellulaire



Mécanisme de la migration cellulaire

A RETENIR !



ETAPES de la migration

La migration est déclenchée par des facteurs extracellulaires

TD6

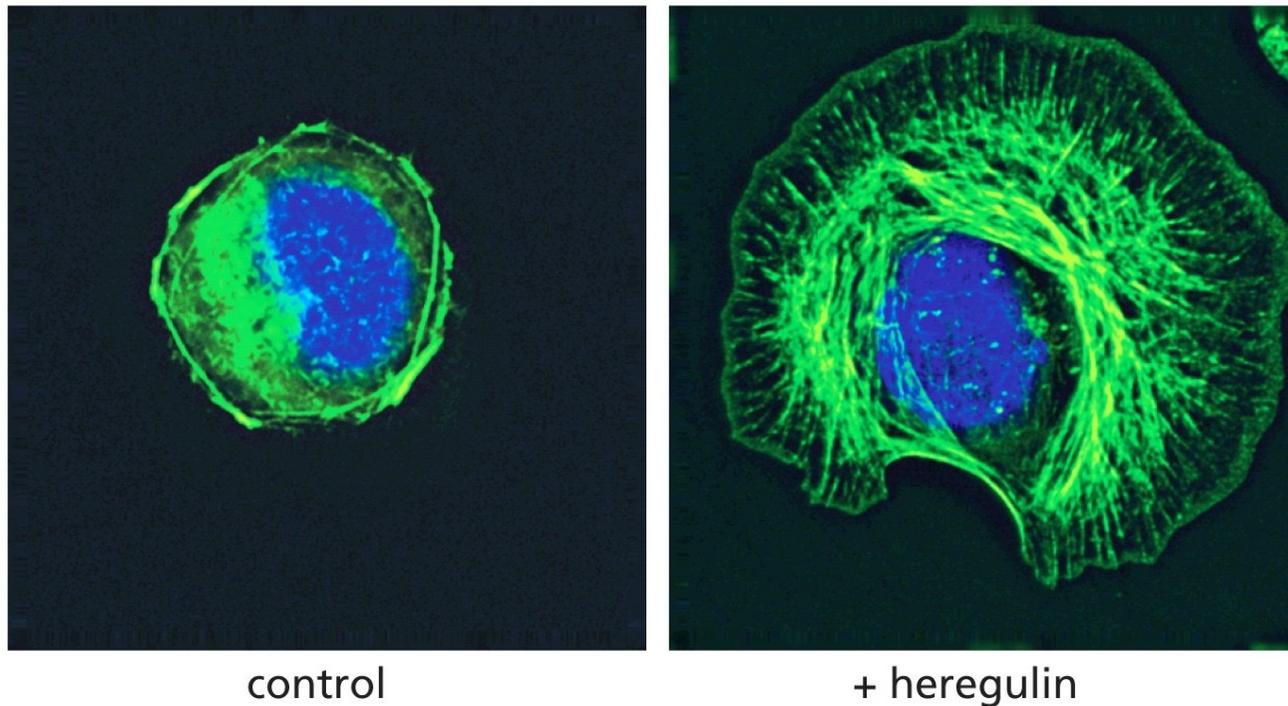


Figure 14.37c The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

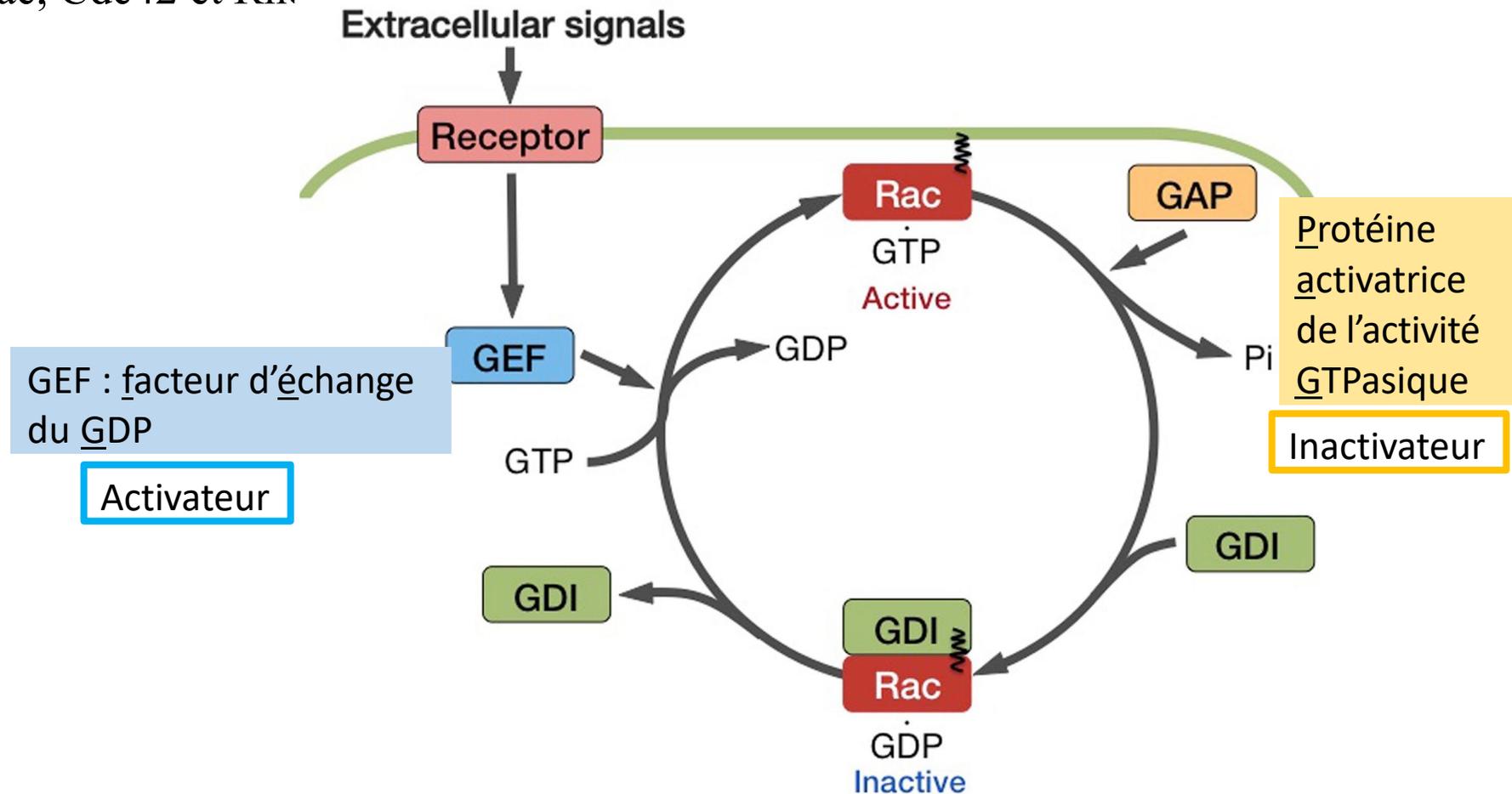
Cellule cancéreuse traitée par un facteur de croissance
Détection de l'actine F grâce à la phalloïdine conjuguée à un fluorophore

©

Mécanisme de la migration cellulaire (1/3)

A RETENIR !

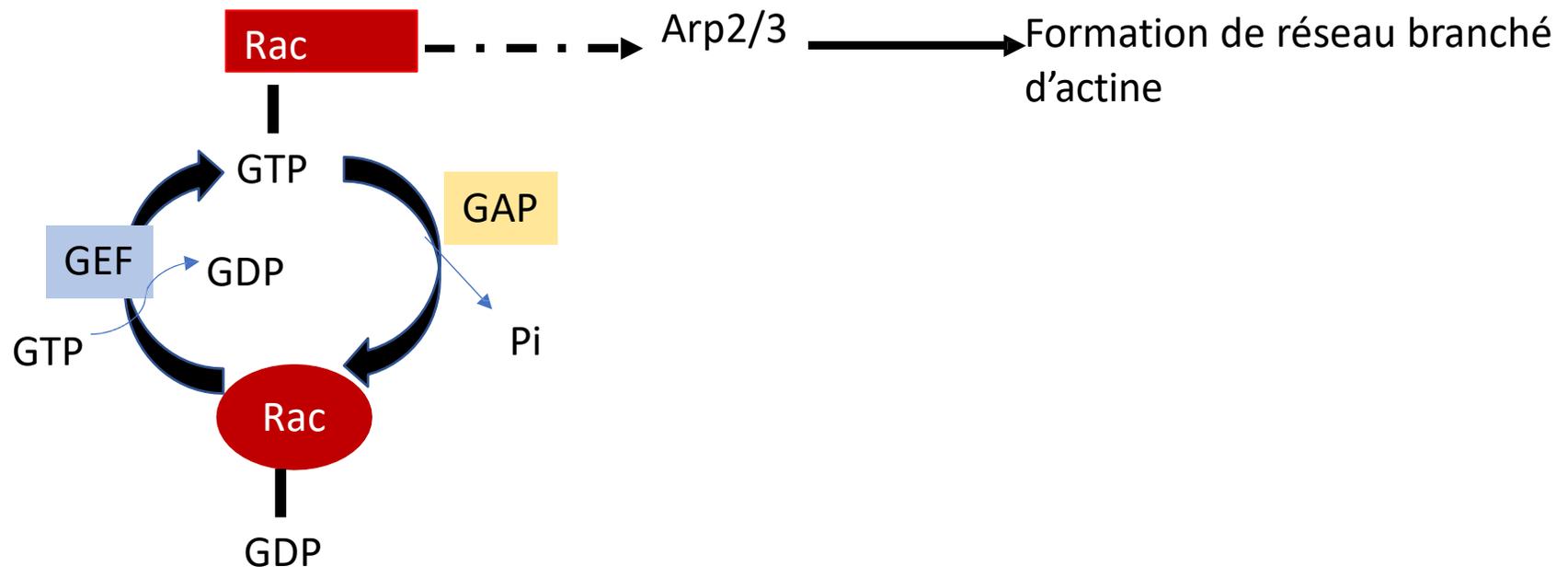
- La migration est déclenchée par des facteurs extracellulaires.
- Ceux-ci vont activer des **petites protéines G de type Rho** (« ras homologue »): Rac, Cdc42 et Rho



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)

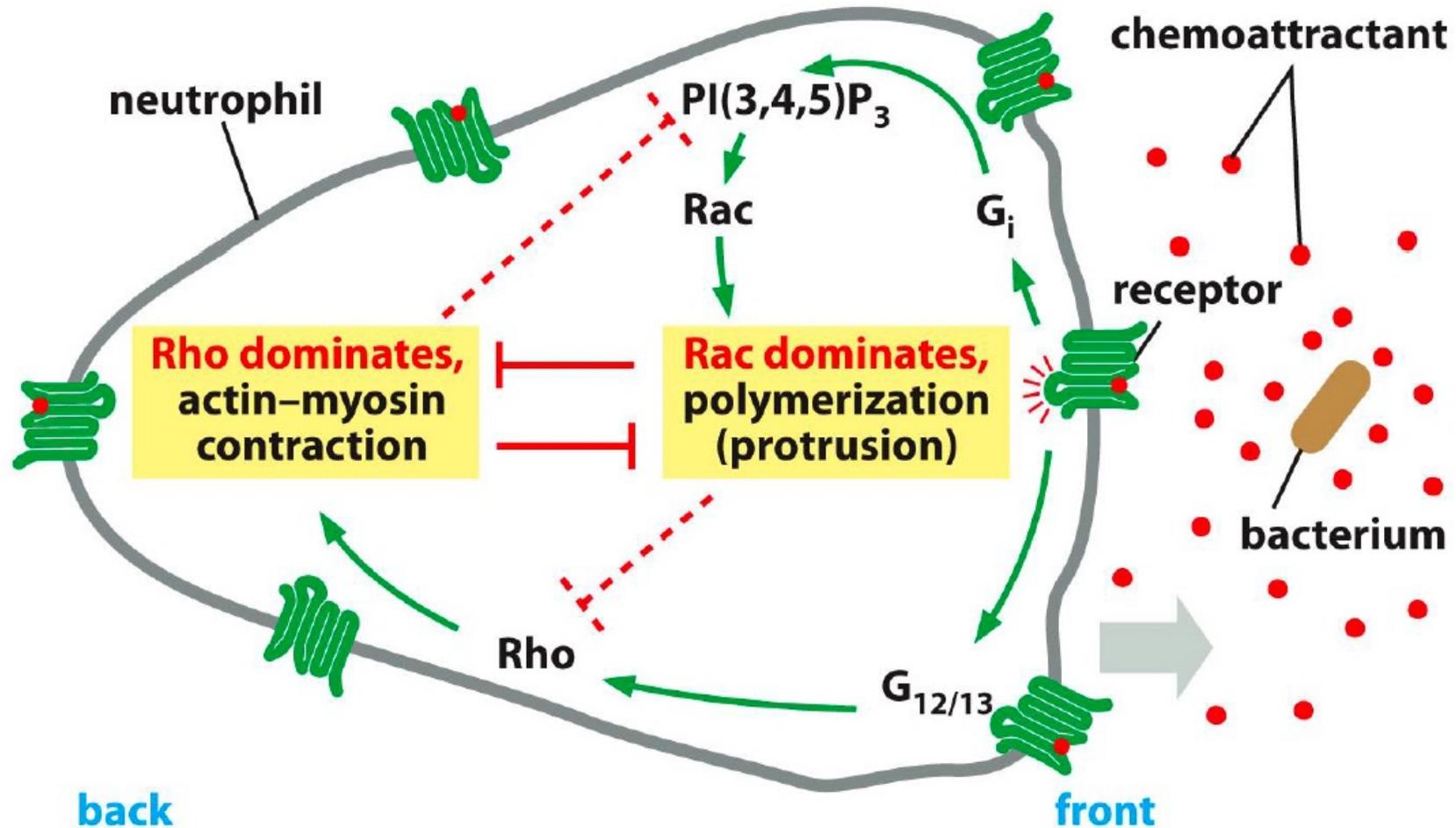


Figure 16-86b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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**