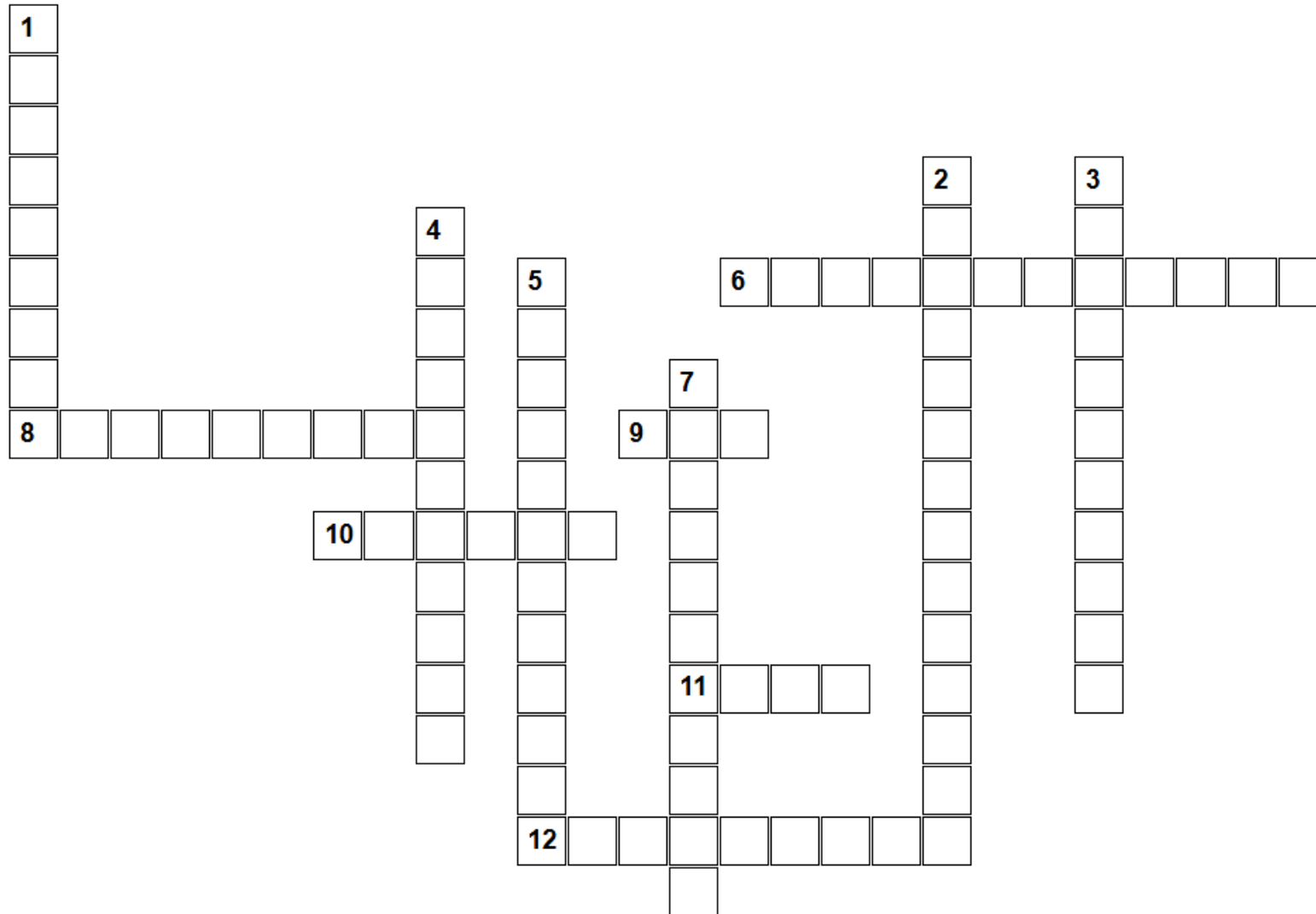


Gastrulation des Vertébrés



Vertical

1. Feuillet cellulaire qui forme la lèvre dorsale du blastopore
2. Homologue du blastopore chez les Amniotes (deux mots attachés)
3. Cavité dans la blastula qui disparaît au cours de la gastrulation
4. Cavité qui se forme lors de la gastrulation et ouverte à l'extérieur par le blastopore
5. Protéine de la matrice extracellulaire particulièrement importante pour la migration du mésoderme
7. Etape du développement qui suit la gastrulation

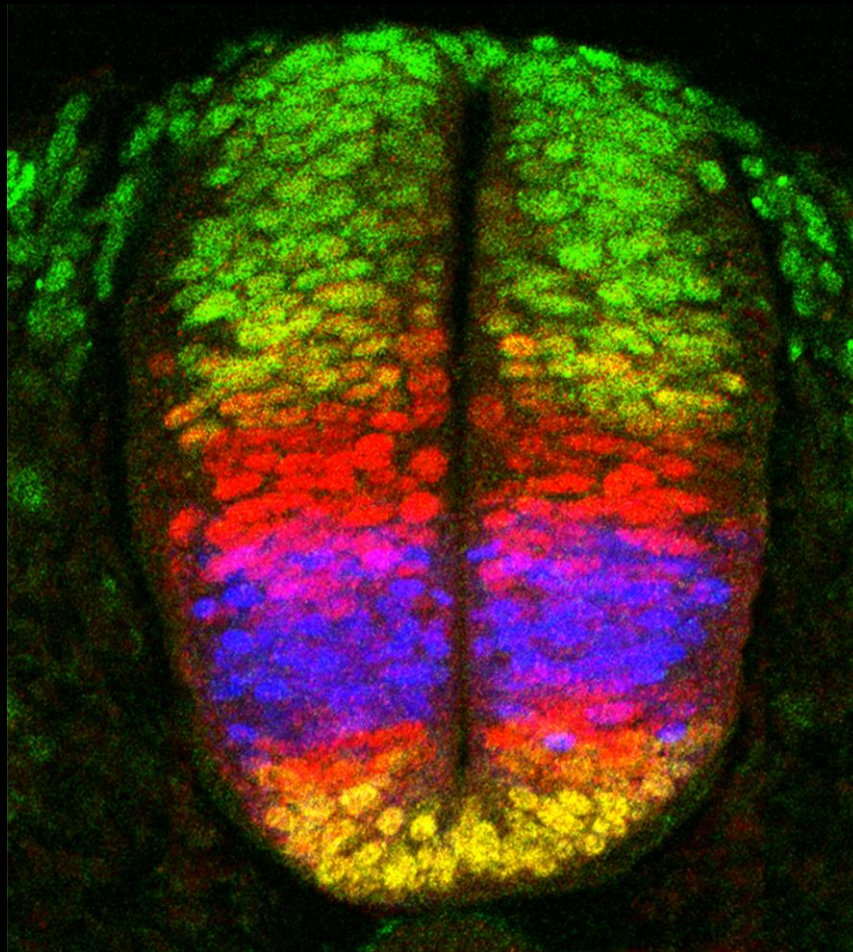
Horizontal

6. Processus par lequel les cellules se plient vers l'intérieur pour former une cavité.
8. Feuillet cellulaire qui donne naissance aux cellules en bouteille
9. Abréviation du processus cellulaire que subissent les cellules du mésoderme et de l'endoderme lors de la gastrulation des Amniotes
10. Élément du cytosquelette qui réalise la constriction apicale des cellules en bouteille
11. Ce que donne le blastopore chez les Amphibiens et les Amniotes
12. Feuillet cellulaire qui s'étend sur toute la surface de l'embryon lors de la gastrulation

Signalisations au cours du développement des Vertébrés

Patrick PLA
Université Paris Saclay

<https://bcgdevelop.fr/>



Objectifs d'apprentissage visés

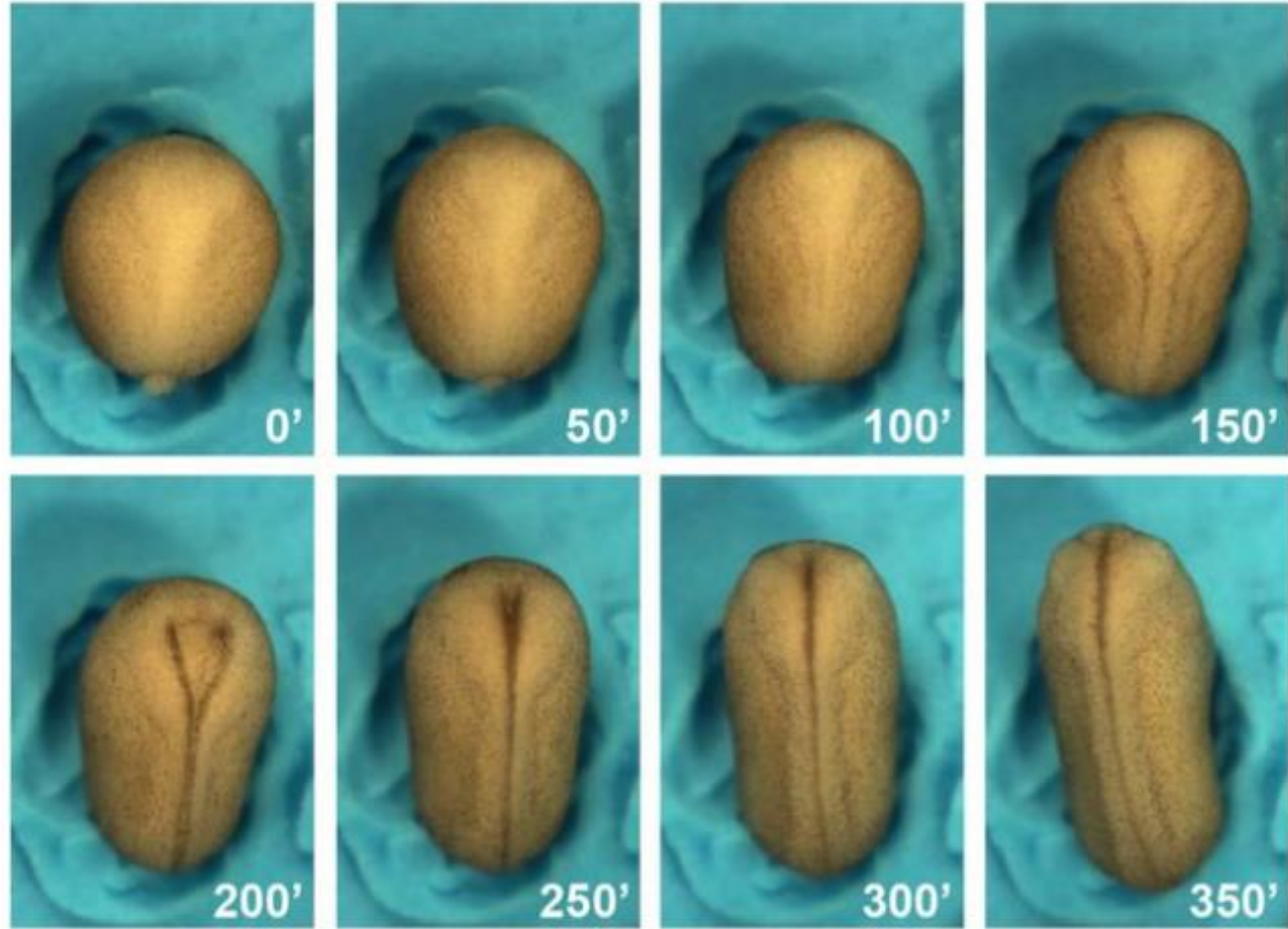
Décrire et expliquer, à différentes échelles et chez différents modèles (vertébrés et plantes à fleurs), le principe des **inductions embryonnaires** (mise en place des grands axes, segmentation et régionalisation de l'embryon). Expliquer la notion d'**information de position**, de **centre organisateur**, et de **contrôle spatio-temporel**. Illustrer, à l'aide de 2 exemples, la **régionalisation tissulaire** chez les animaux (induction du tissu neural et mise en place du bourgeon de membre).

Partie I

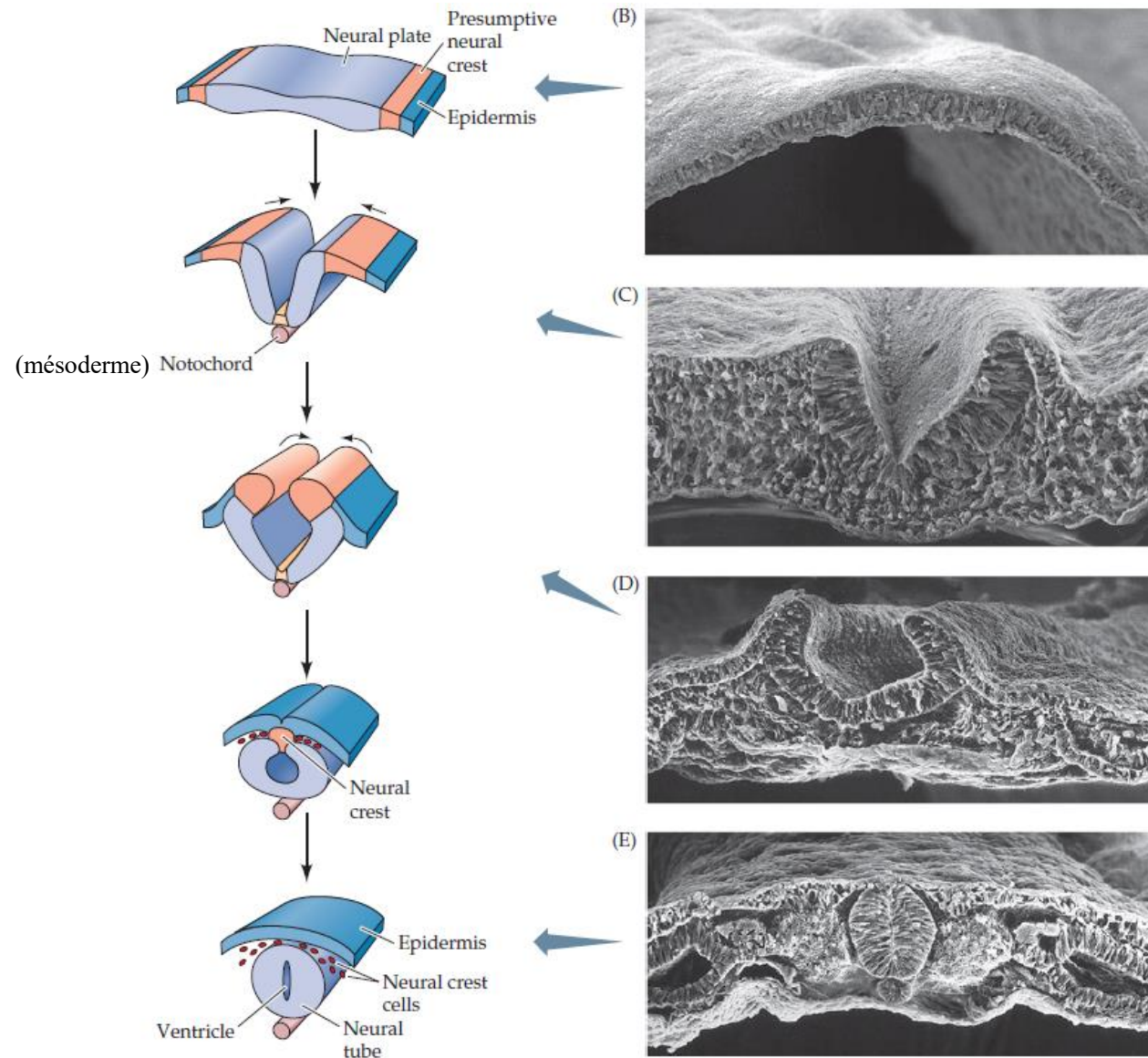
L'induction neurale



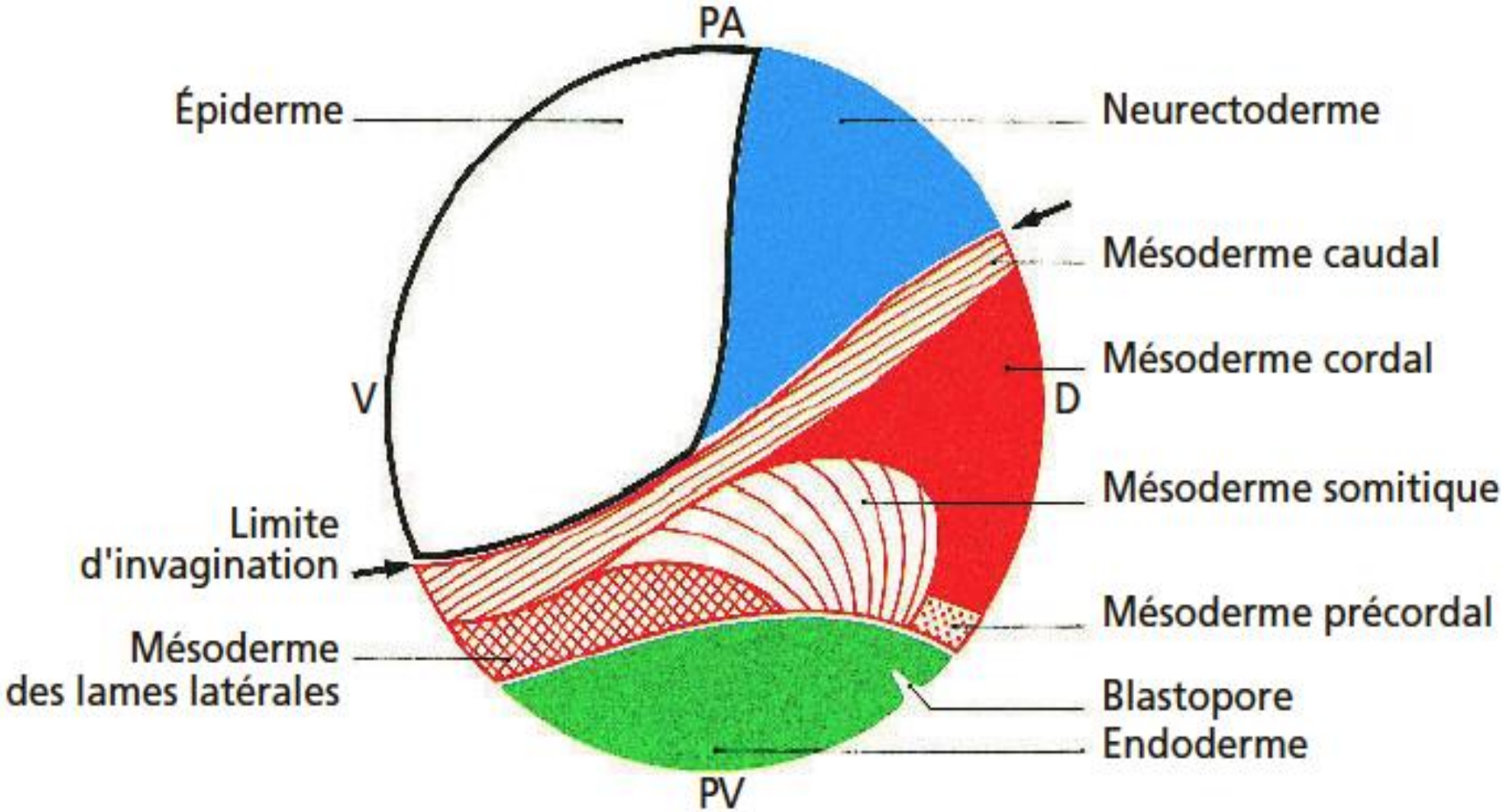
La neurulation chez le xénope



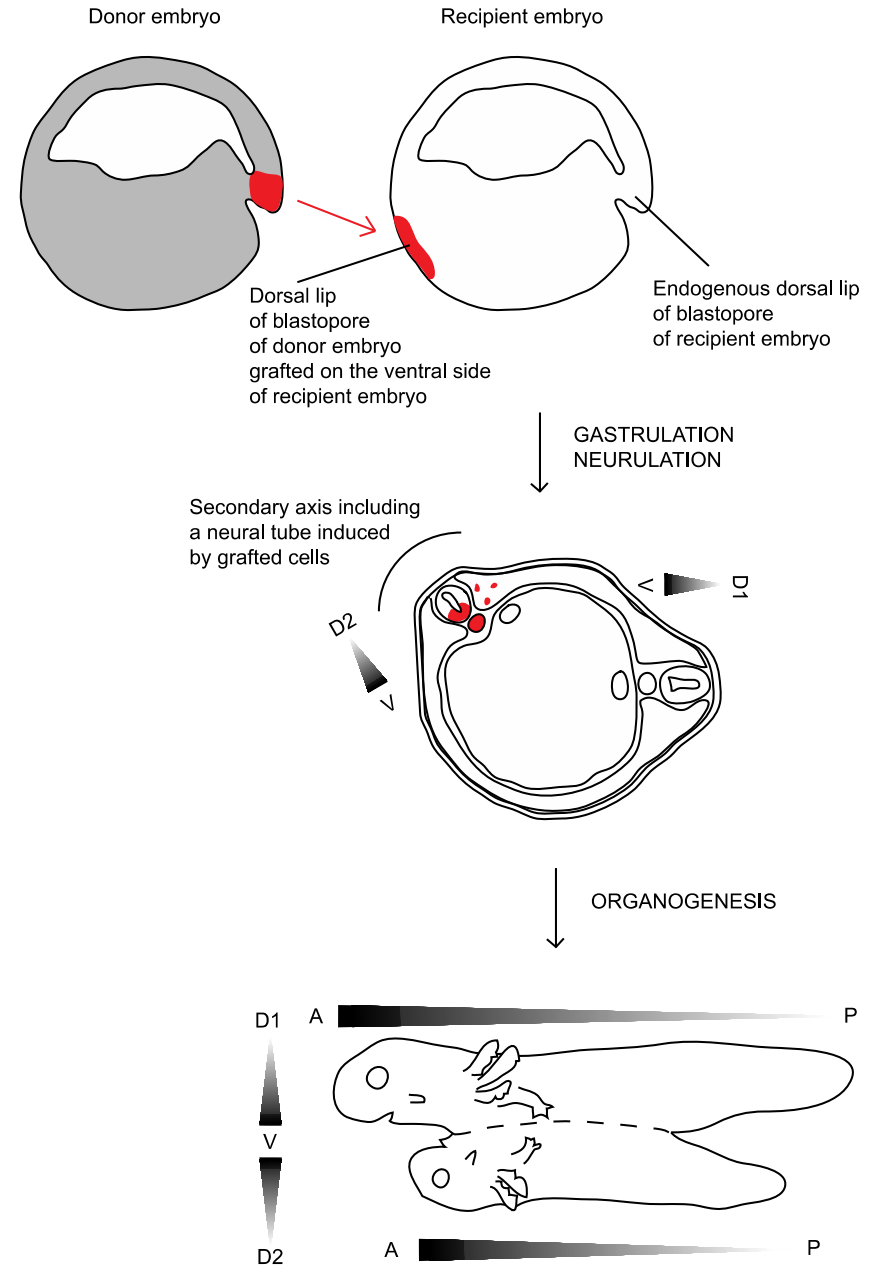
Durant la neurulation, l'ectoderme donne 3 structures : épiderme, **bordure neurale (> crêtes neurales)**, tube neural



Carte des territoires présomptifs de l'embryon d'Amphibien au début de la gastrulation

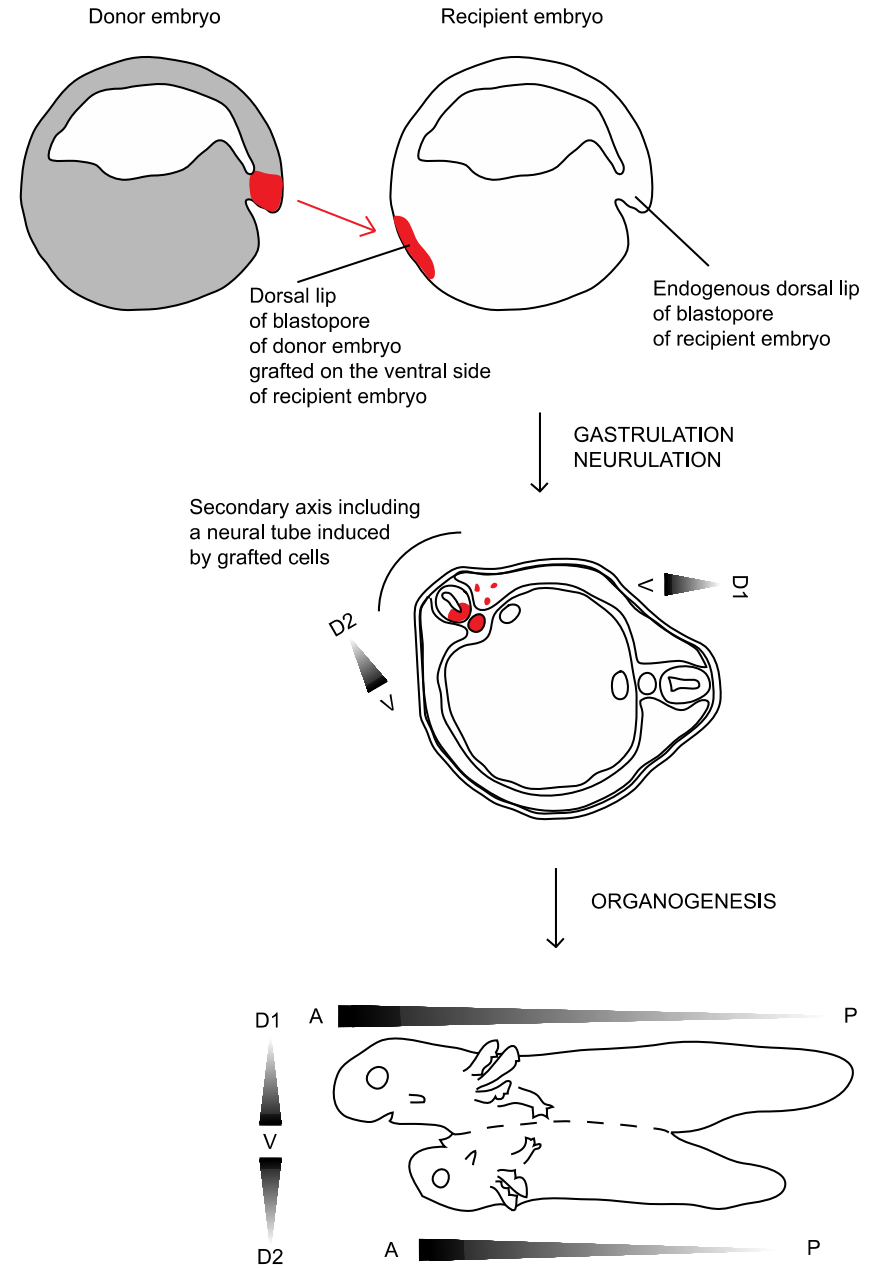


L'expérience de Spemann et Mangold (1924)

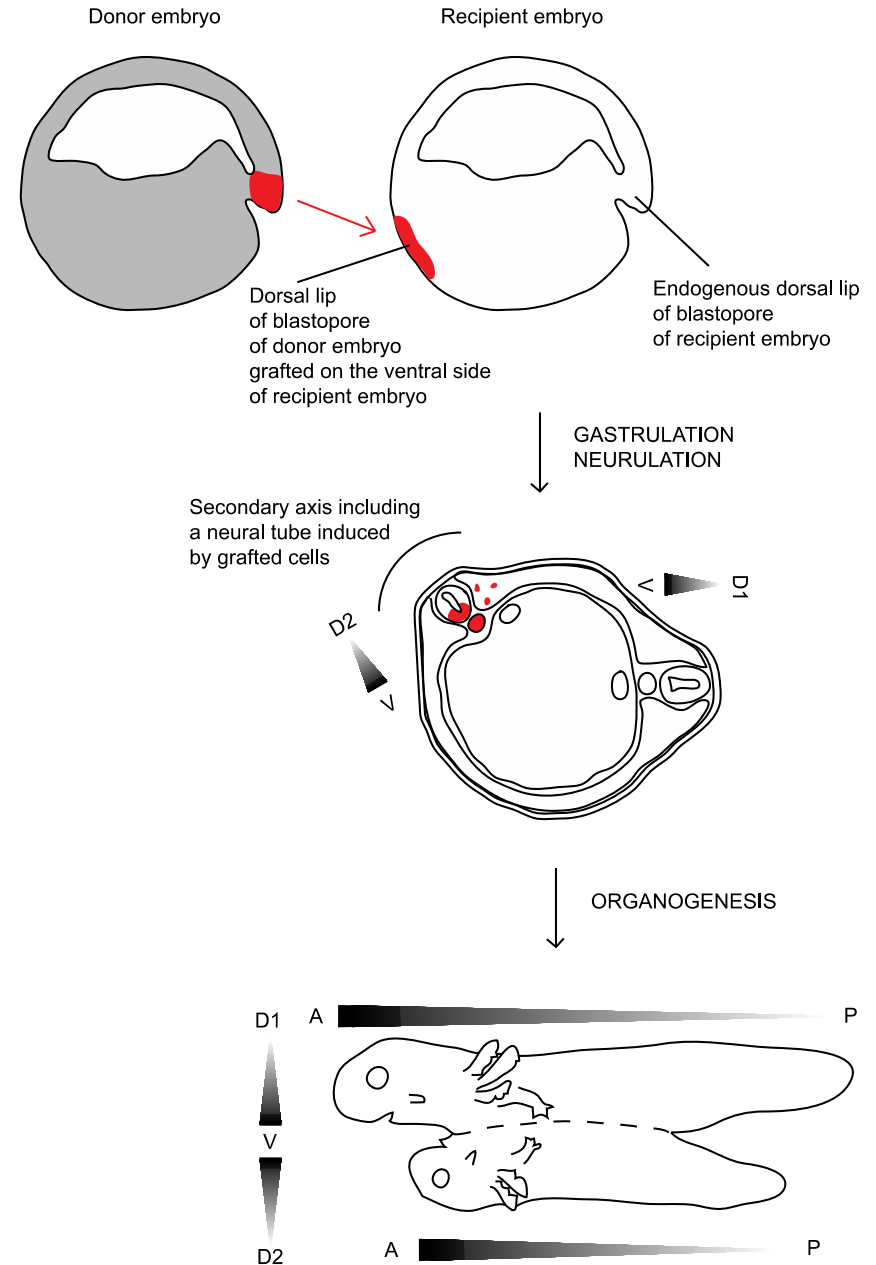




L'expérience de Spemann et Mangold (1924)



L'expérience de Spemann et Mangold (1924)



Des signaux instructeurs sont envoyés d'un groupe de cellules aux cellules autour et changent leur destinée
⇒ **Une induction embryonnaire**

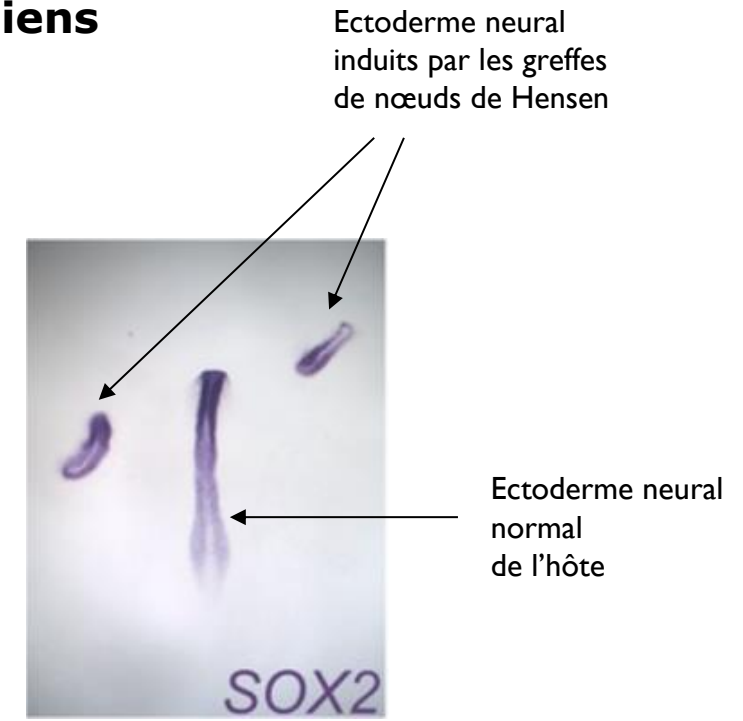
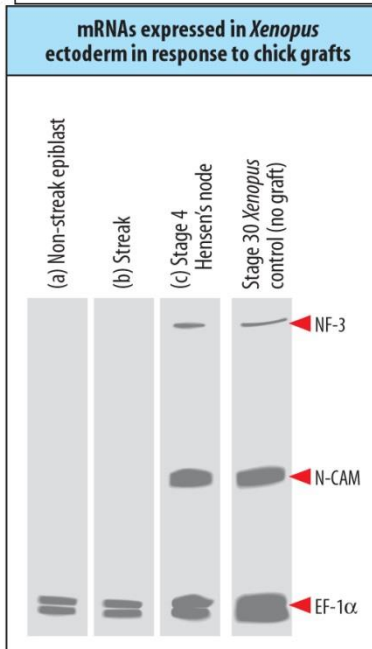
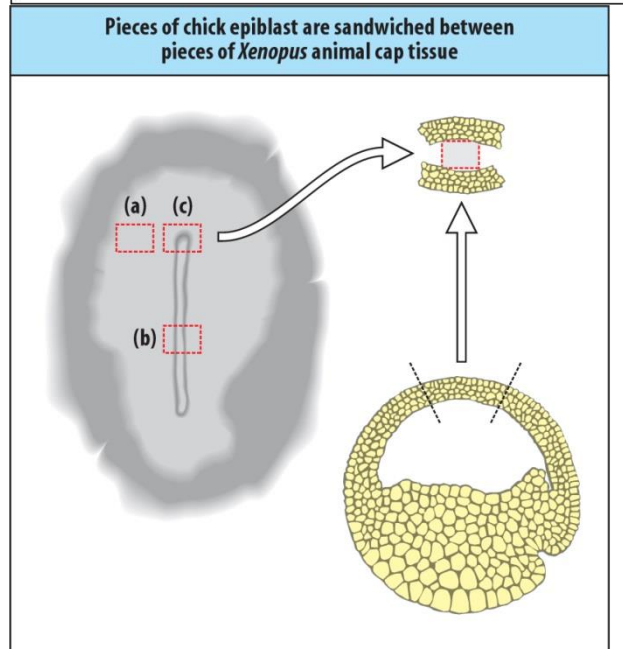
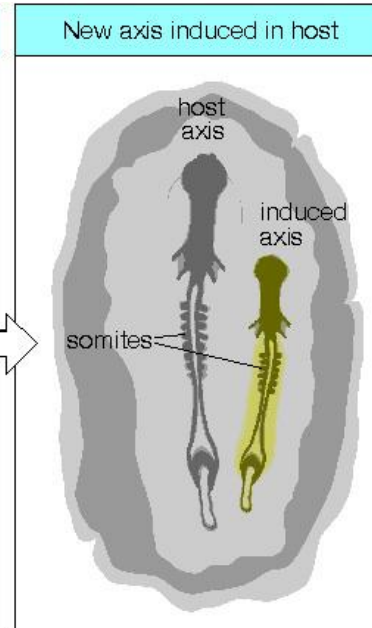
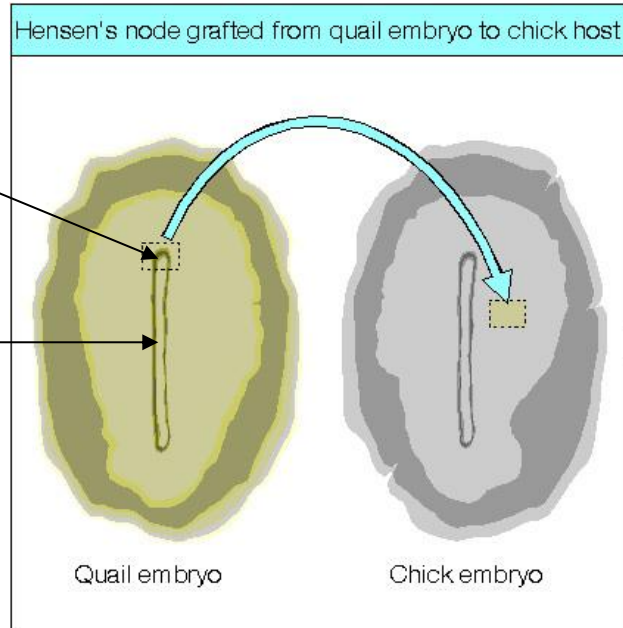


Ces signaux induisent l'ectoderme à former du système nerveux (= induction neurale) et le mésoderme à se dorsaliser.

Le nœud de Hensen des Amniotes a les mêmes propriétés que la lèvre dorsale du blastopore des Amphibiens

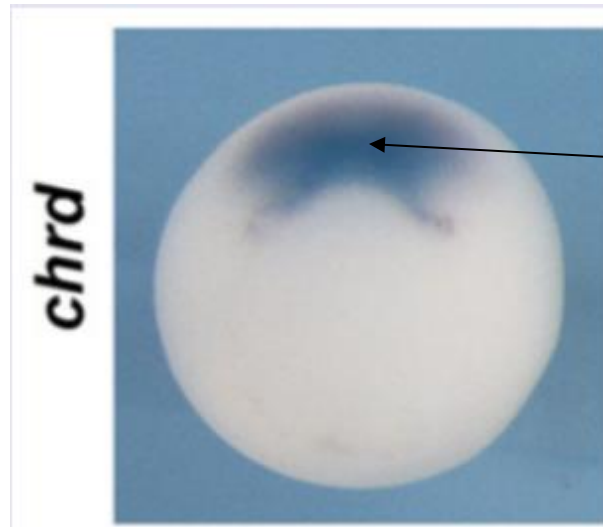
nœud de Hensen

ligne primitive



marqueurs de tissu nerveux

Chordine est exprimé dans l'organisateur de Spemann et est suffisant pour le remplacer



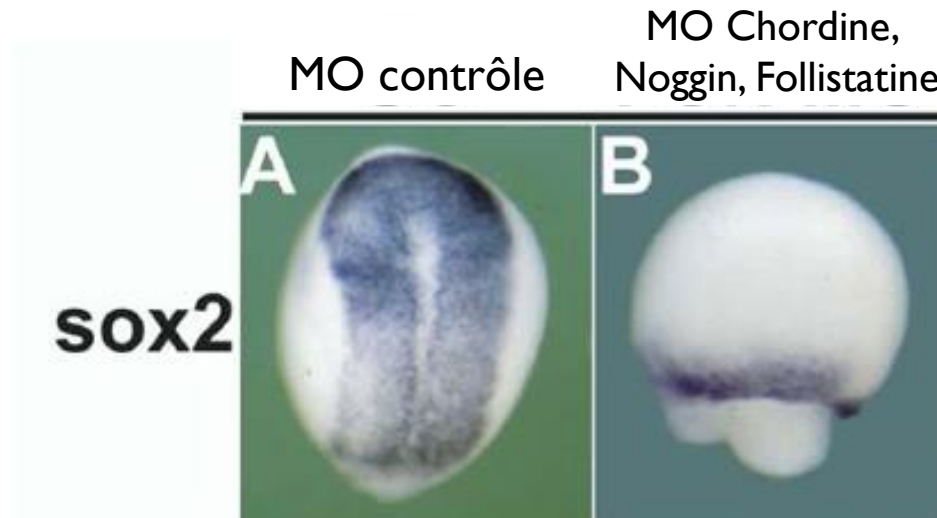
lèvre dorsale
du blastopore =
organisateur de
Spemann

embryon traité aux UV
⇒ Pas d'organisateur
de Spemann



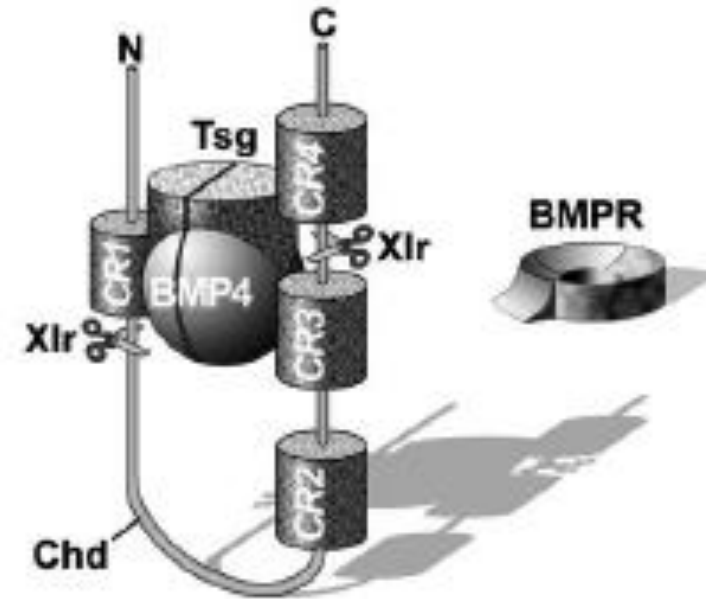
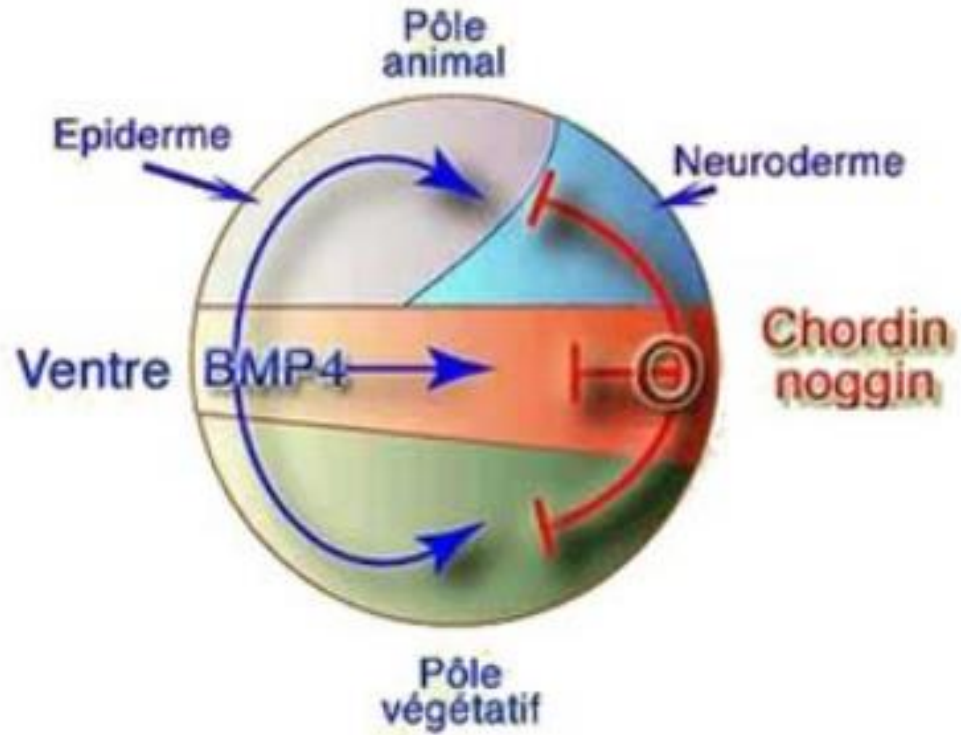
embryon traité
aux UV et injecté
avec un ARNm
chordin

Effet de la perte-de-fonction de Chordine (et de Noggin et de Follistatine)



MO = morpholino

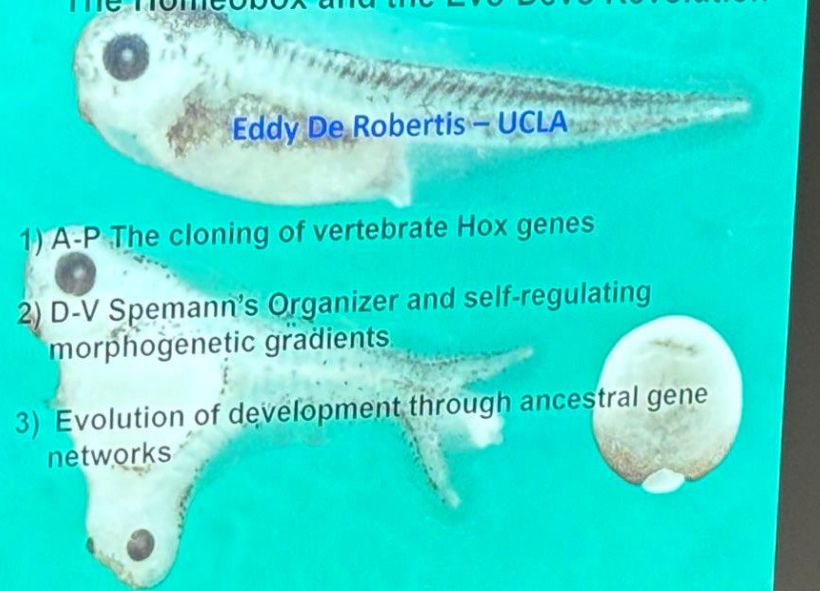
L'antagonisme BMP4/chordine est crucial pour l'induction neurale et la mise en place de l'axe D/V



The Homeobox and the Evo-Devo Revolution

Eddy De Robertis – UCLA

- 1) A-P The cloning of vertebrate Hox genes
- 2) D-V Spemann's Organizer and self-regulating morphogenetic gradients
- 3) Evolution of development through ancestral gene networks



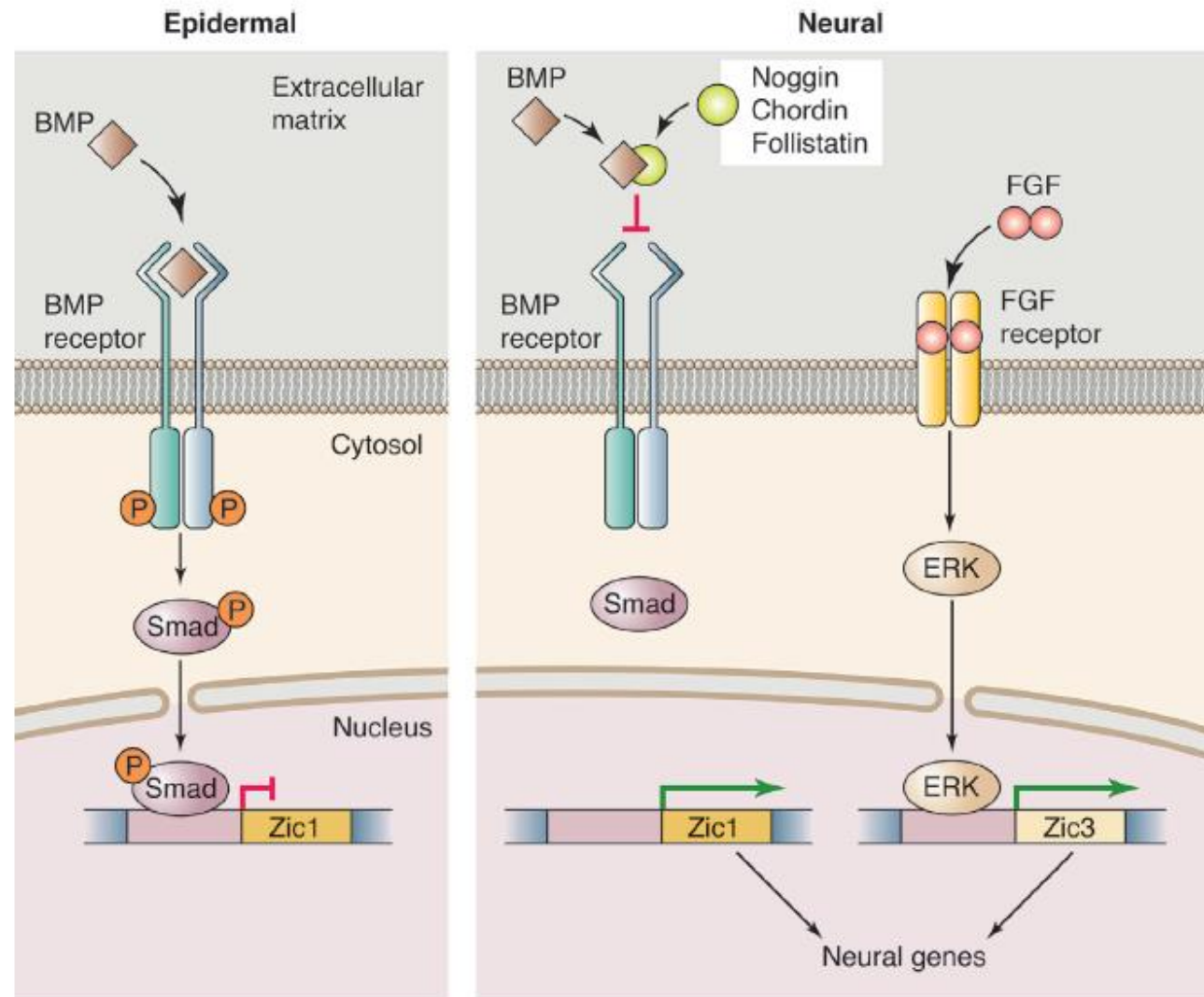
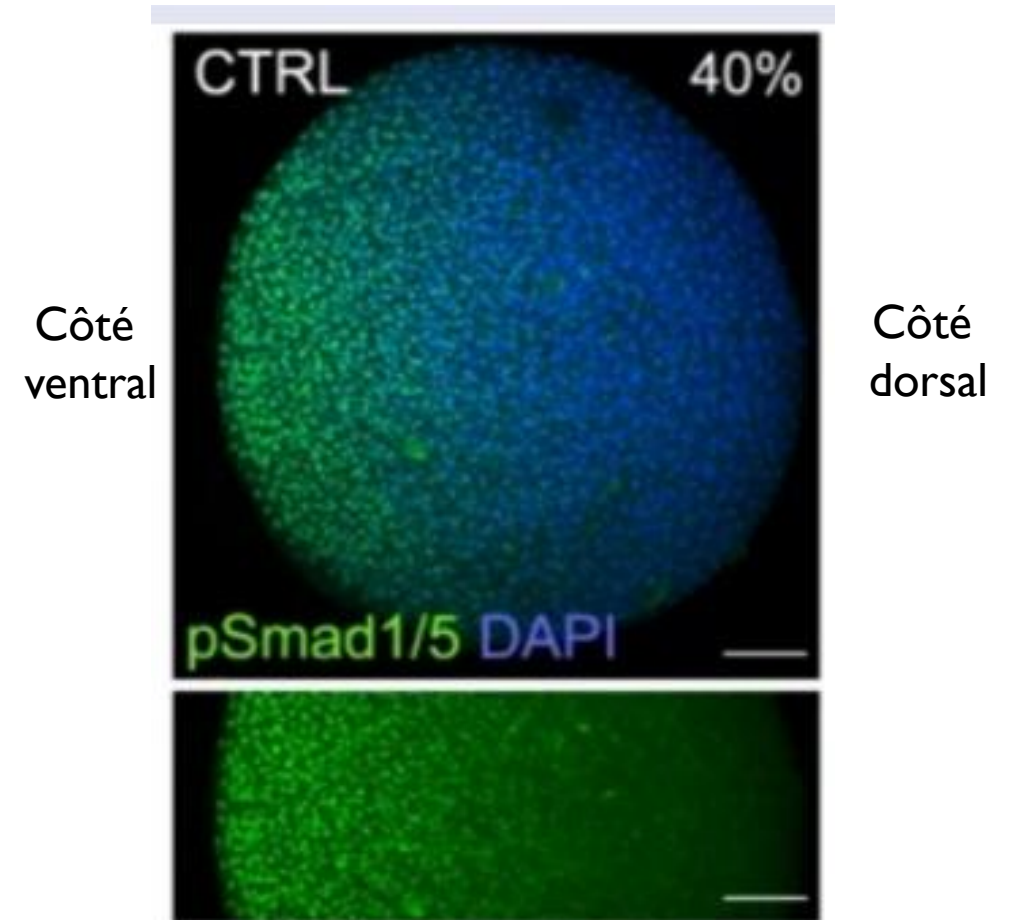
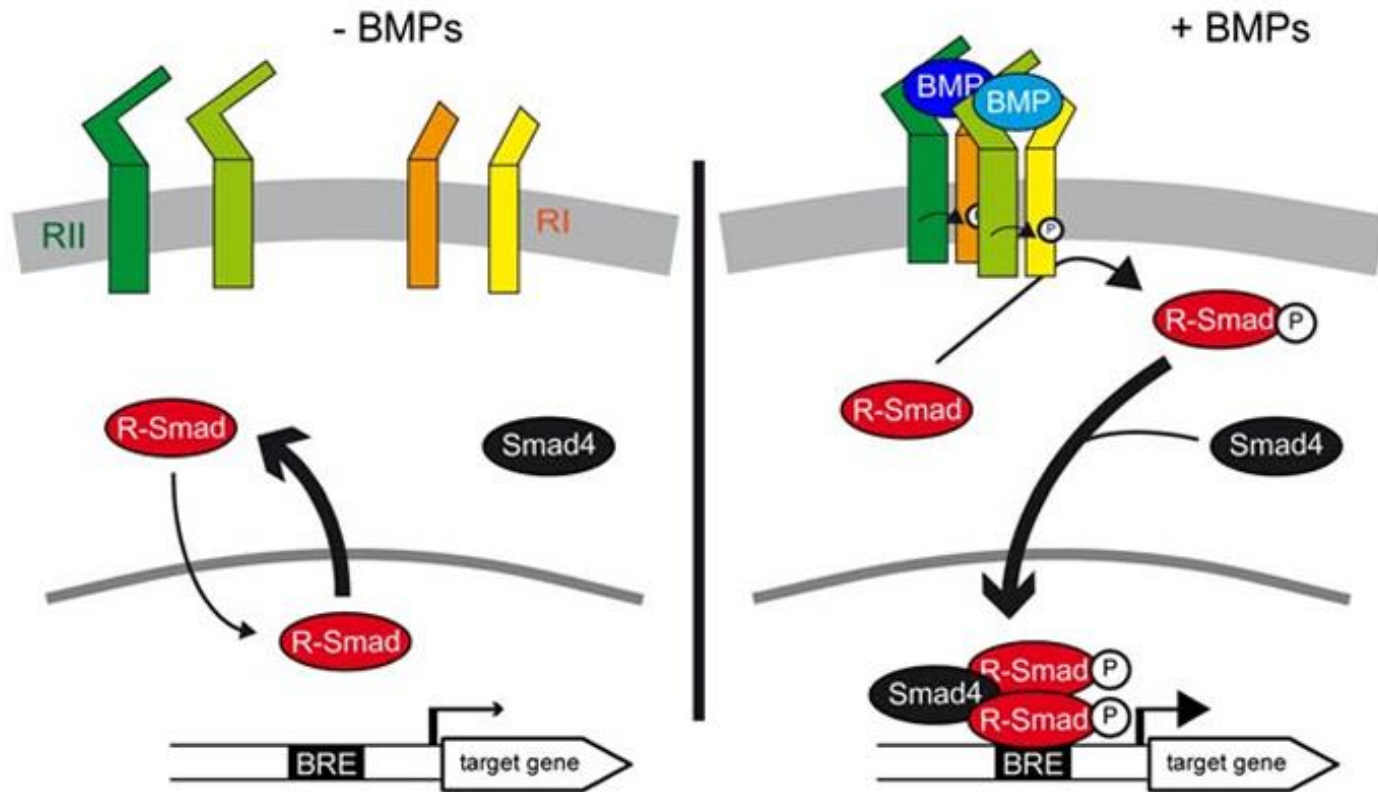
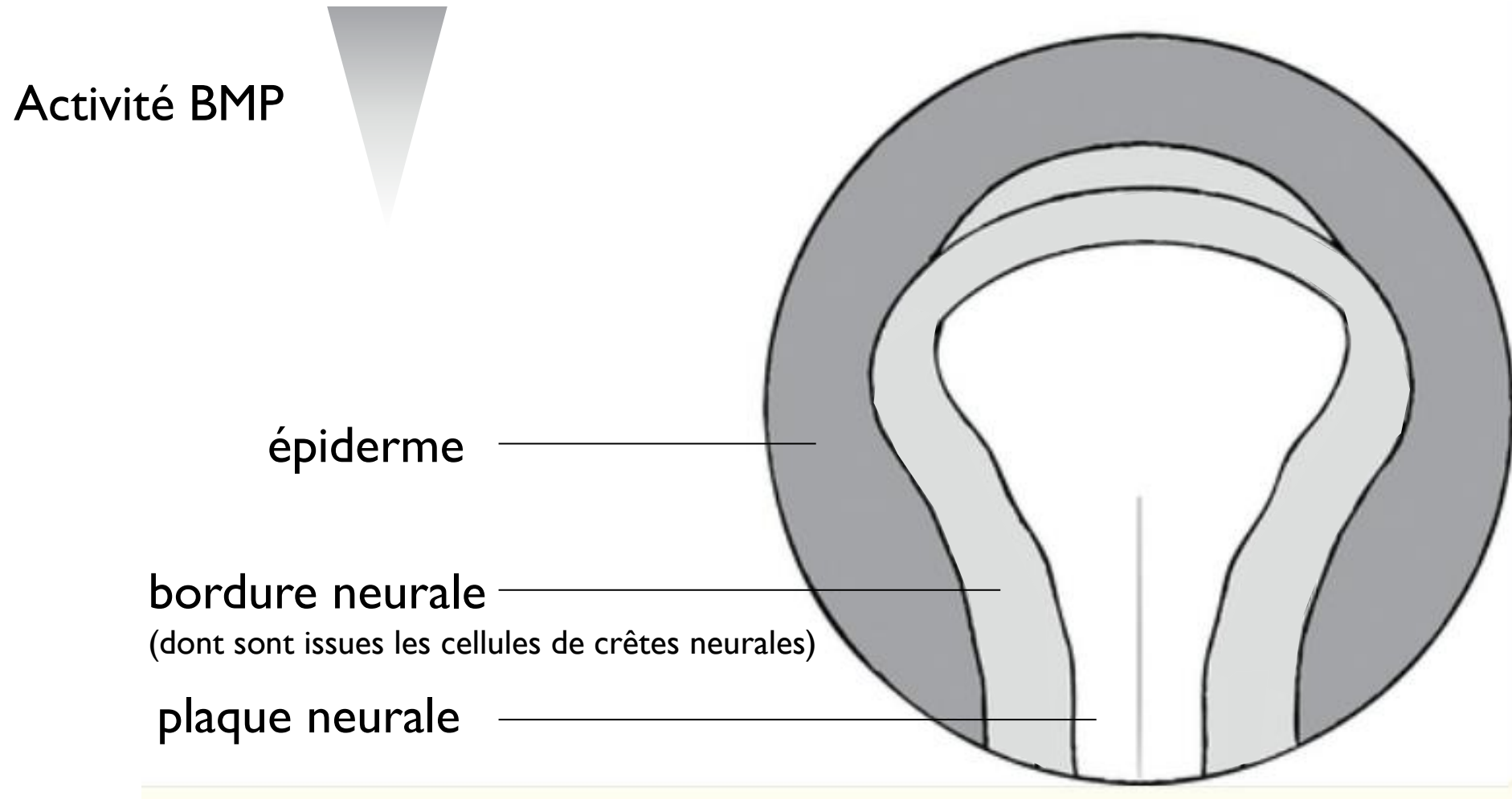


FIG. 1.22 The current model of neural induction. The default condition of the ectoderm is to make epidermis, through the activation of the BMP pathway. BMP in the ectoderm stimulates the receptor to activate a set of intracellular proteins (Smad; see Box 1.1) that repress *Zic1* transcription. If the BMP signal is blocked by one of the many inhibitors in the organizer, the Smad pathway is inactivated, and *Zic1* is no longer inhibited. When FGF receptors are activated, the ERK pathway activates transcription of *Zic3*. Together *Zic1* and *Zic3* activate downstream neural progenitor genes, like *Sox2*, directing them to a neural fate.

La signalisation BMP aboutit à la phosphorylation des R-SMAD, leur association avec SMAD4 et l'activation de la transcription de gènes-cibles.



3 niveaux d'activité de la voie de signalisation BMP spécifient 3 territoires



Aspects Evo/Devo : Dpp/BMP4 contre Sog/chordin

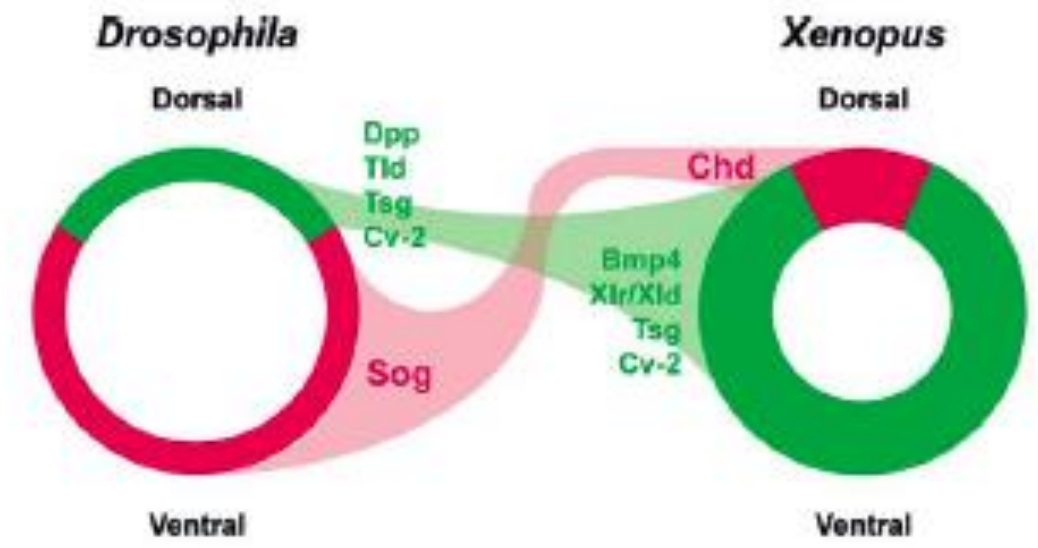
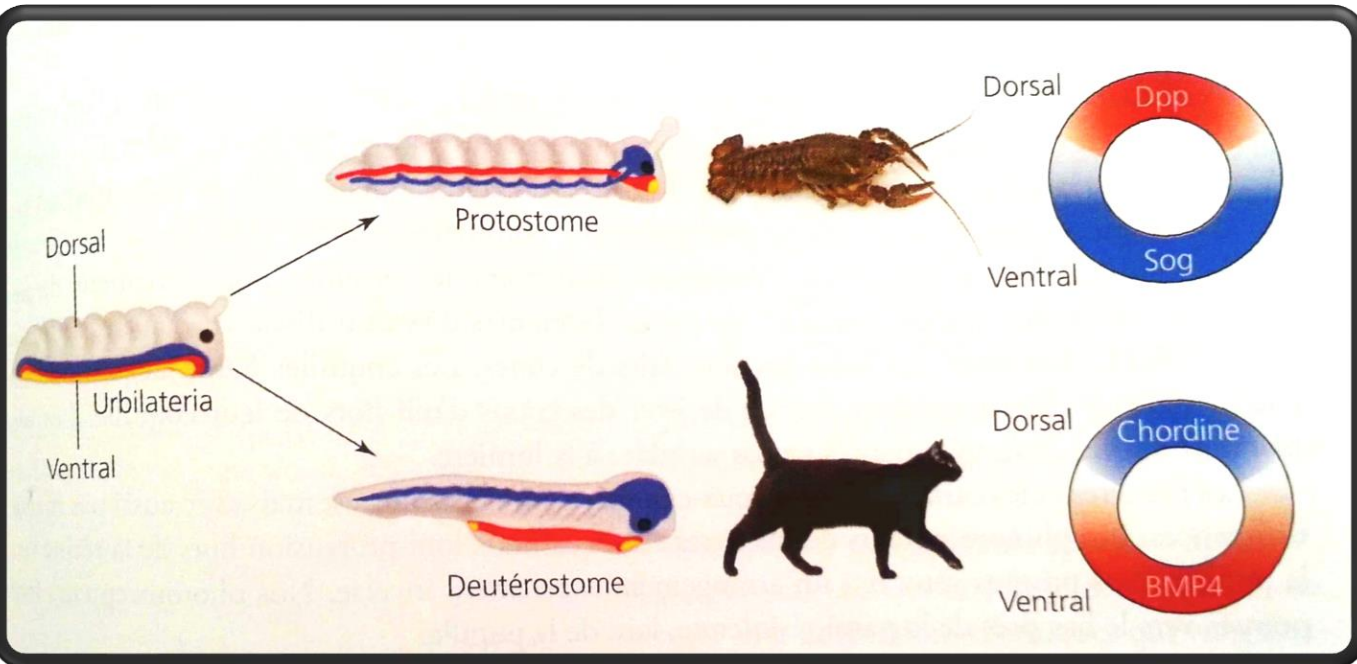
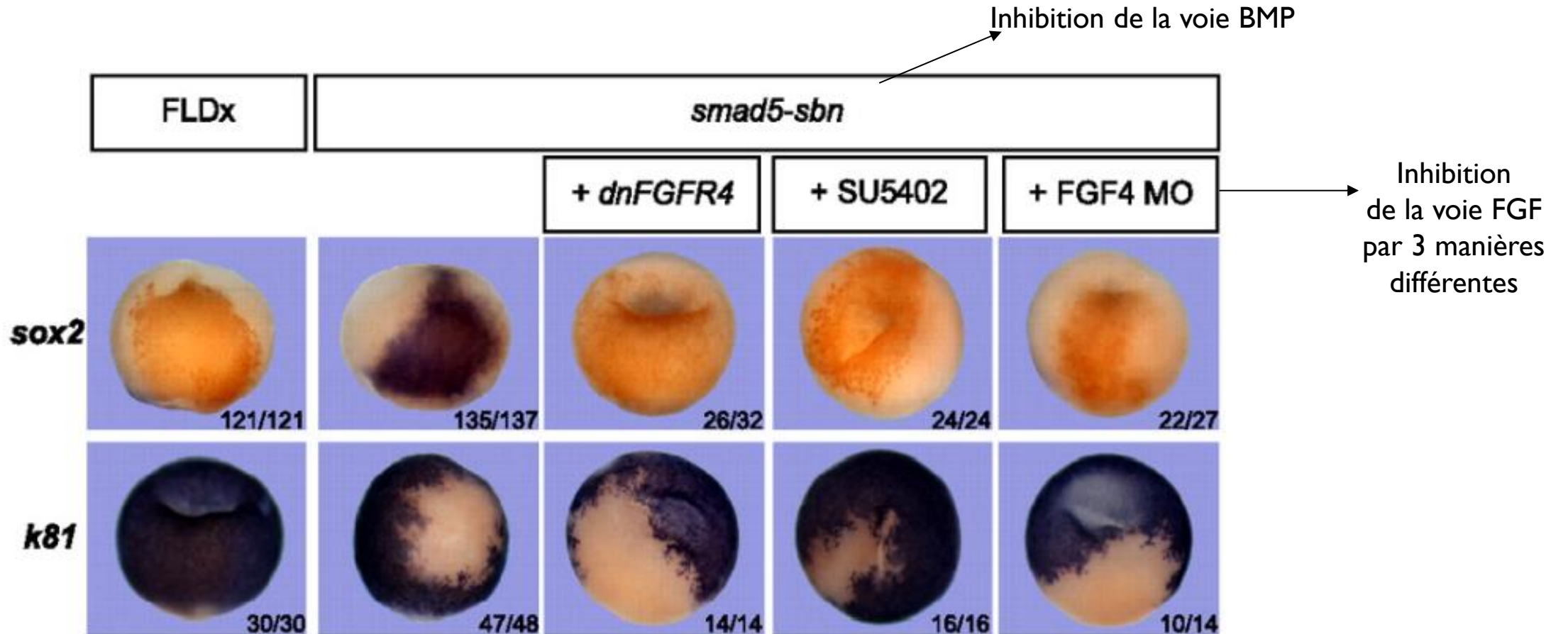


Figure 7 Inversion in the course of evolution of a conserved network of extracellular regulators of BMP/Dpp signaling involved in D-V patterning.

Le contrôle de la signalisation BMP ne fait pas tout...



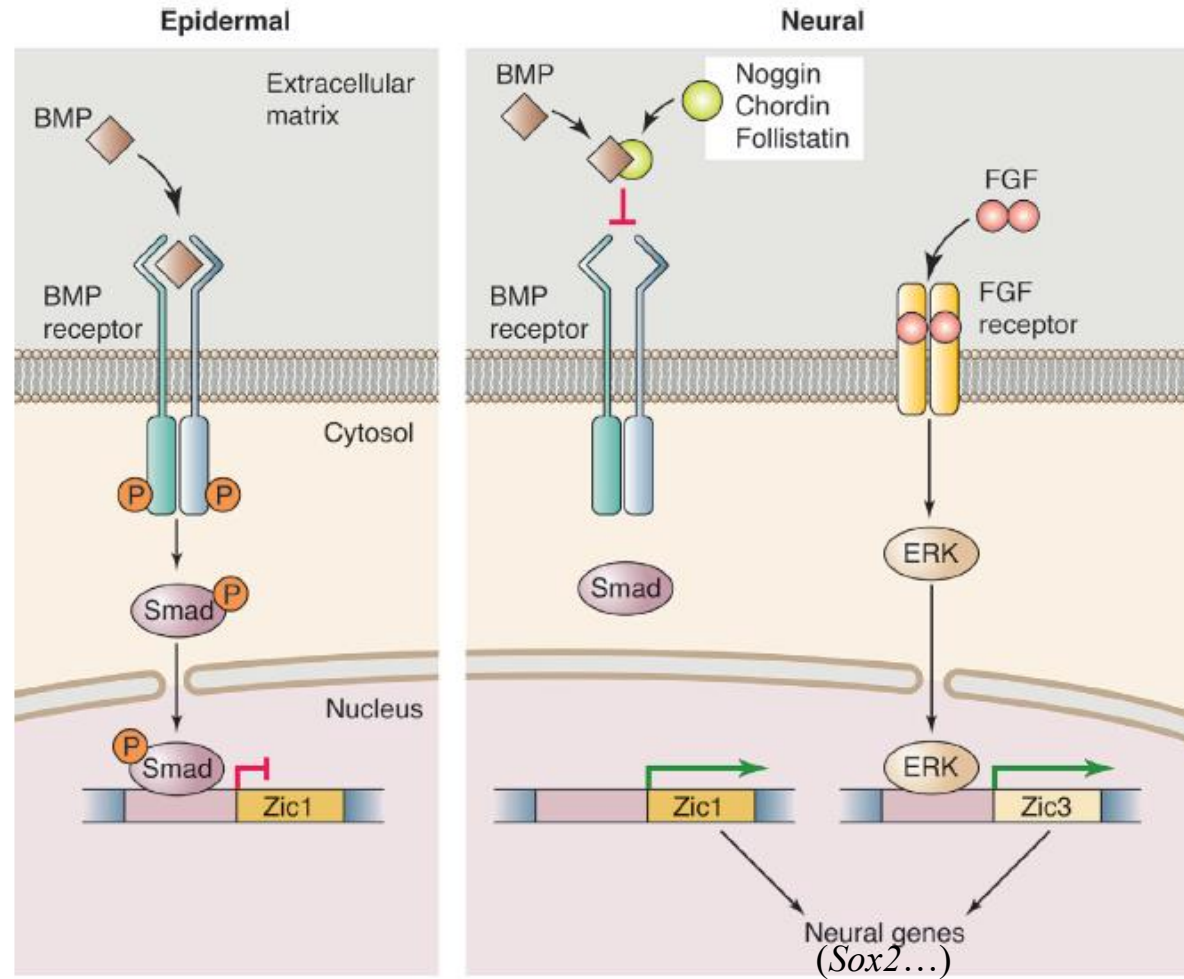


FIG. 1.22 The current model of neural induction. The default condition of the ectoderm is to make epidermis, through the activation of the BMP pathway. BMP in the ectoderm stimulates the receptor to activate a set of intracellular proteins (Smad; see Box 1.1) that repress *Zic1* transcription. If the BMP signal is blocked by one of the many inhibitors in the organizer, the Smad pathway is inactivated, and *Zic1* is no longer inhibited. When FGF receptors are activated, the ERK pathway activates transcription of *Zic3*. Together *Zic1* and *Zic3* activate downstream neural progenitor genes, like *Sox2*, directing them to a neural fate.

**Pour l'induction des crêtes neurales,
le contrôle de la signalisation BMP ne fait aussi pas tout...**

Voir <https://www.youtube.com/watch?v=acq8Z2NbExo>

Partie I

L'induction neurale

L'induction neurale est provoquée par **l'organisateur de Spemann** (= lèvre dorsale du blastopore chez les Amphibiens, nœud de Hensen chez les Amniotes) qui sécrète des inhibiteurs des BMP, notamment chordine.

Un **gradient d'activité de la voie de signalisation BMP** s'établit générant 3 tissus : épiderme (forte activité BMP), bordure neurale (activité BMP intermédiaire), tube neural (activité BMP nulle).

⇒ BMP et chordine sont des **morphogènes** car ils dirigent la destinée des cellules selon leur concentration.


D'autres signaux interviennent tels les FGF et les Wnt.

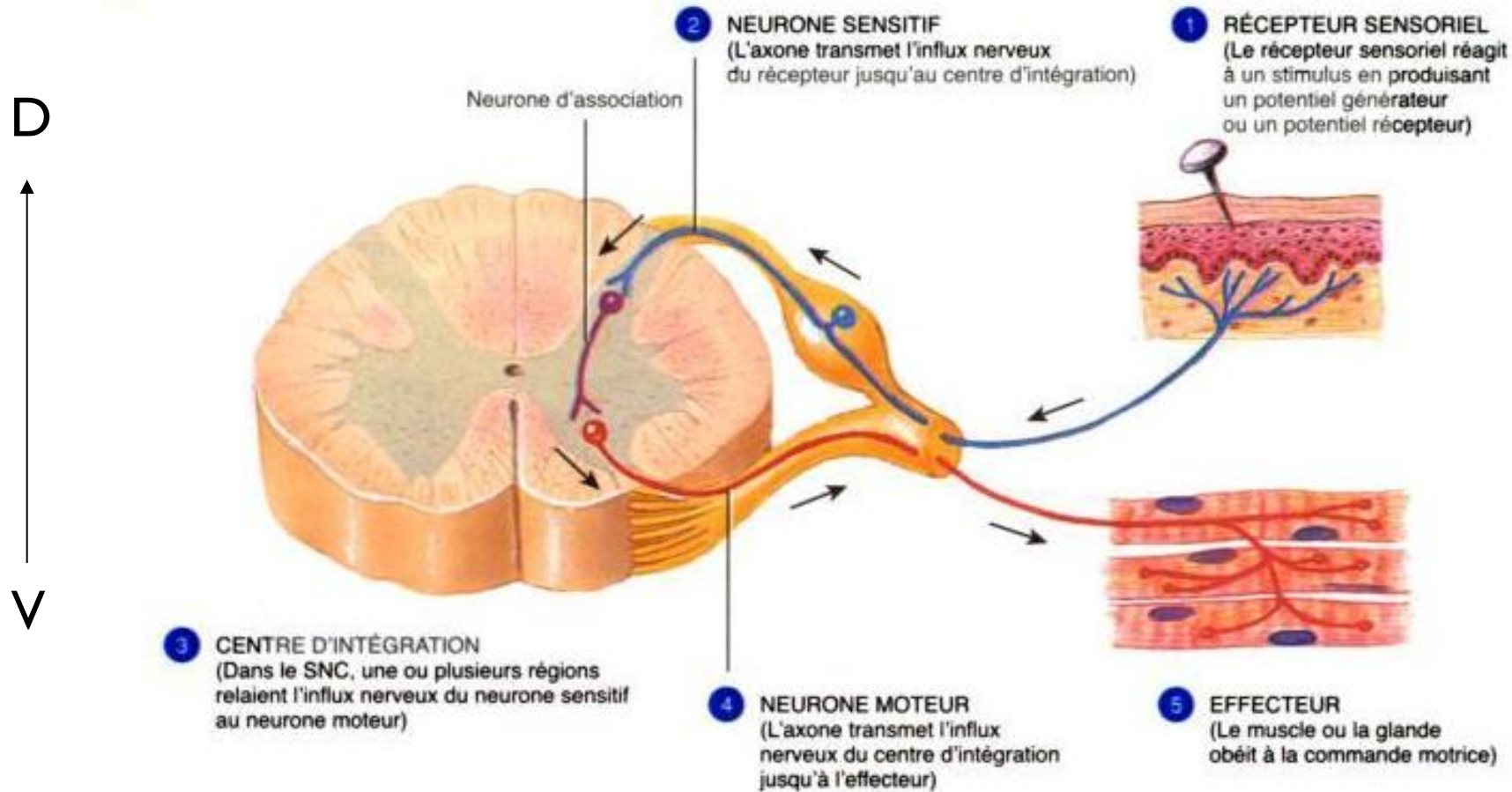
Partie 2

La régionalisation dorso-ventrale du tube neurale

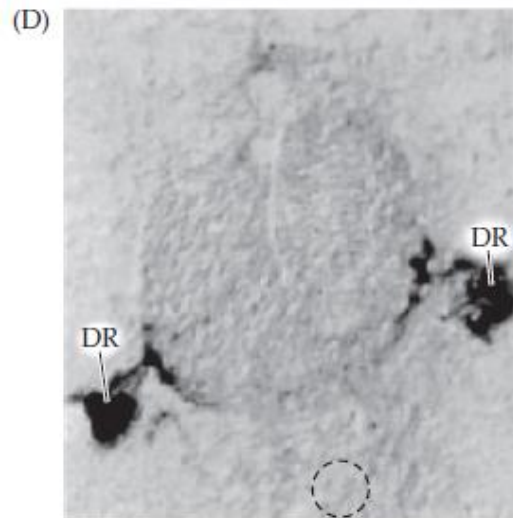
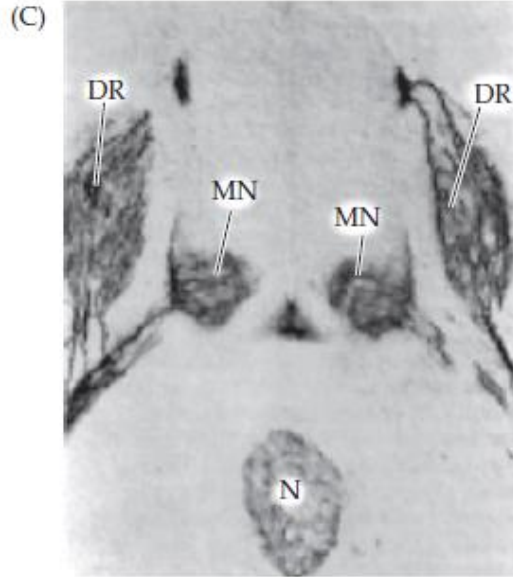
Polarité fonctionnelle dorso-ventrale de la moelle épinière

Figure 13.5 Modèle général d'un arc réflexe. Les flèches indiquent la direction de la propagation de l'influx nerveux.

 **Les réflexes sont des réponses rapides, prévisibles et automatiques aux variations du milieu.**



Conséquences de l'ablation de la corde



MN = motoneurones
DR = ganglion rachidien
N = corde

Greffe ectopique d'une chorde et effet sur le tube neural

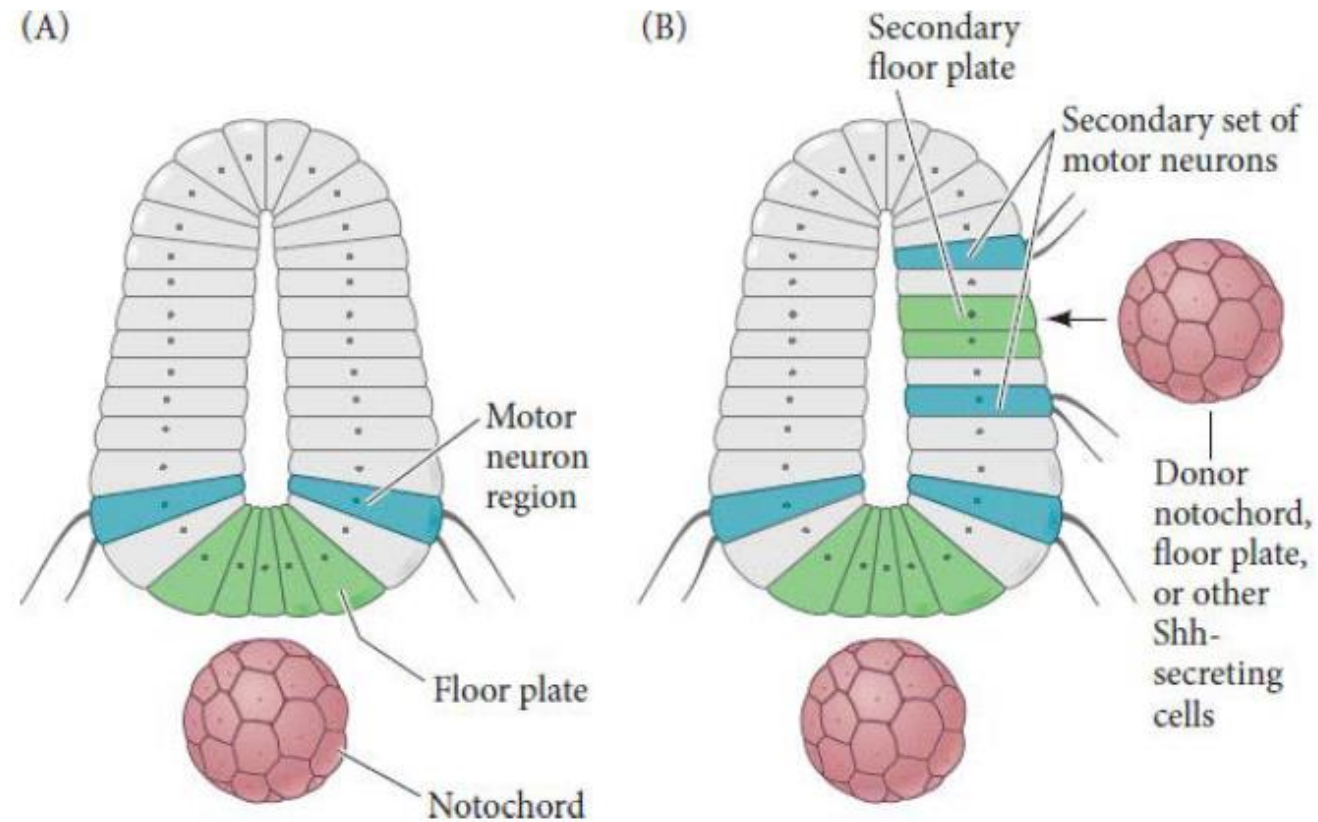
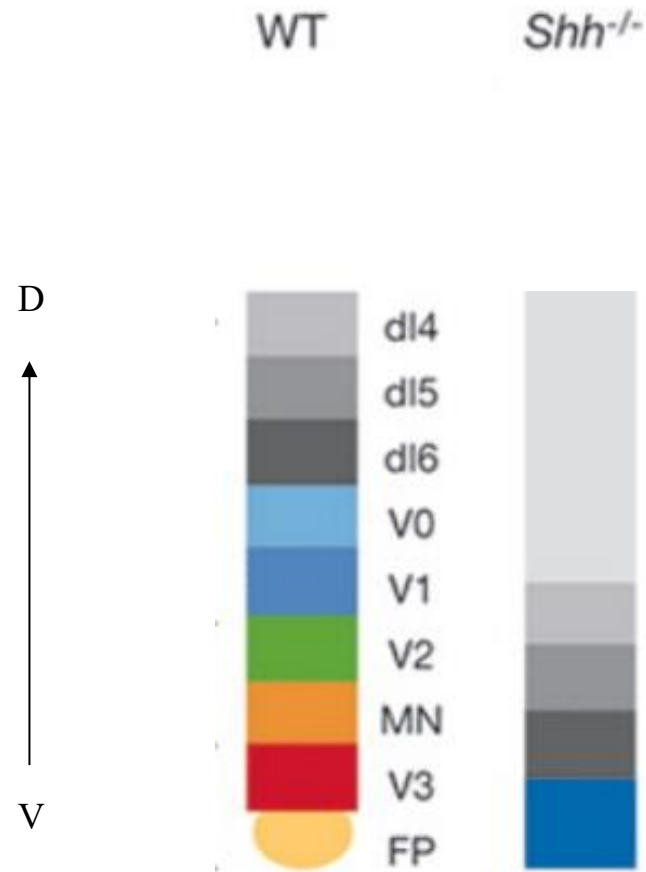
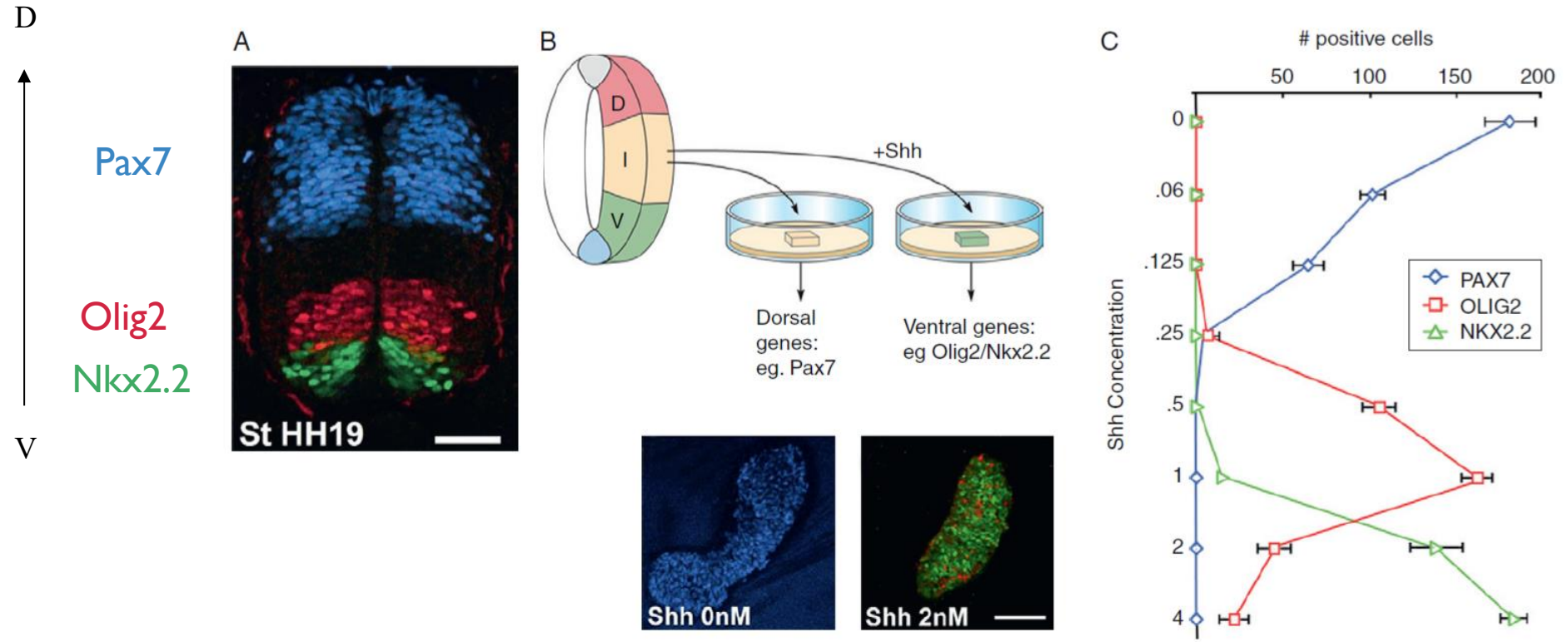


FIGURE 13.17 Notochord-derived Shh induces ventral neural tube structures. (A) Cells closest to the notochord become the floor plate neurons; motor neurons emerge on the ventrolateral sides. (B) If a second notochord, floor plate, or any other Sonic hedgehog-secreting cell is placed adjacent to the neural tube, it induces a second set of floor plate neurons as well as two other sets of motor neurons. (After M. Placzek et al. 1998. *Science* 250: 985–988.)

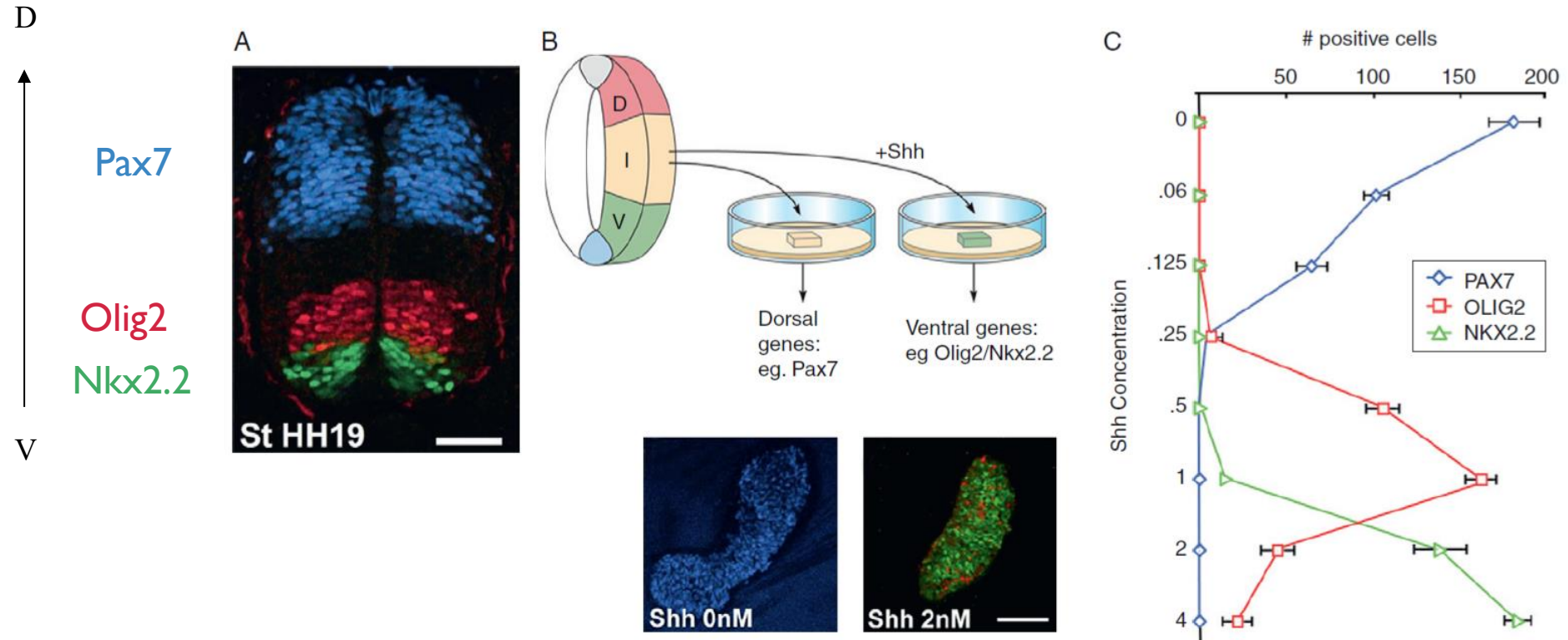
Effet de la perte-de-fonction de Shh sur la régionalisation dorso-ventrale du tube neural



Action de Shh sur la polarité dorso-ventrale du tube neural

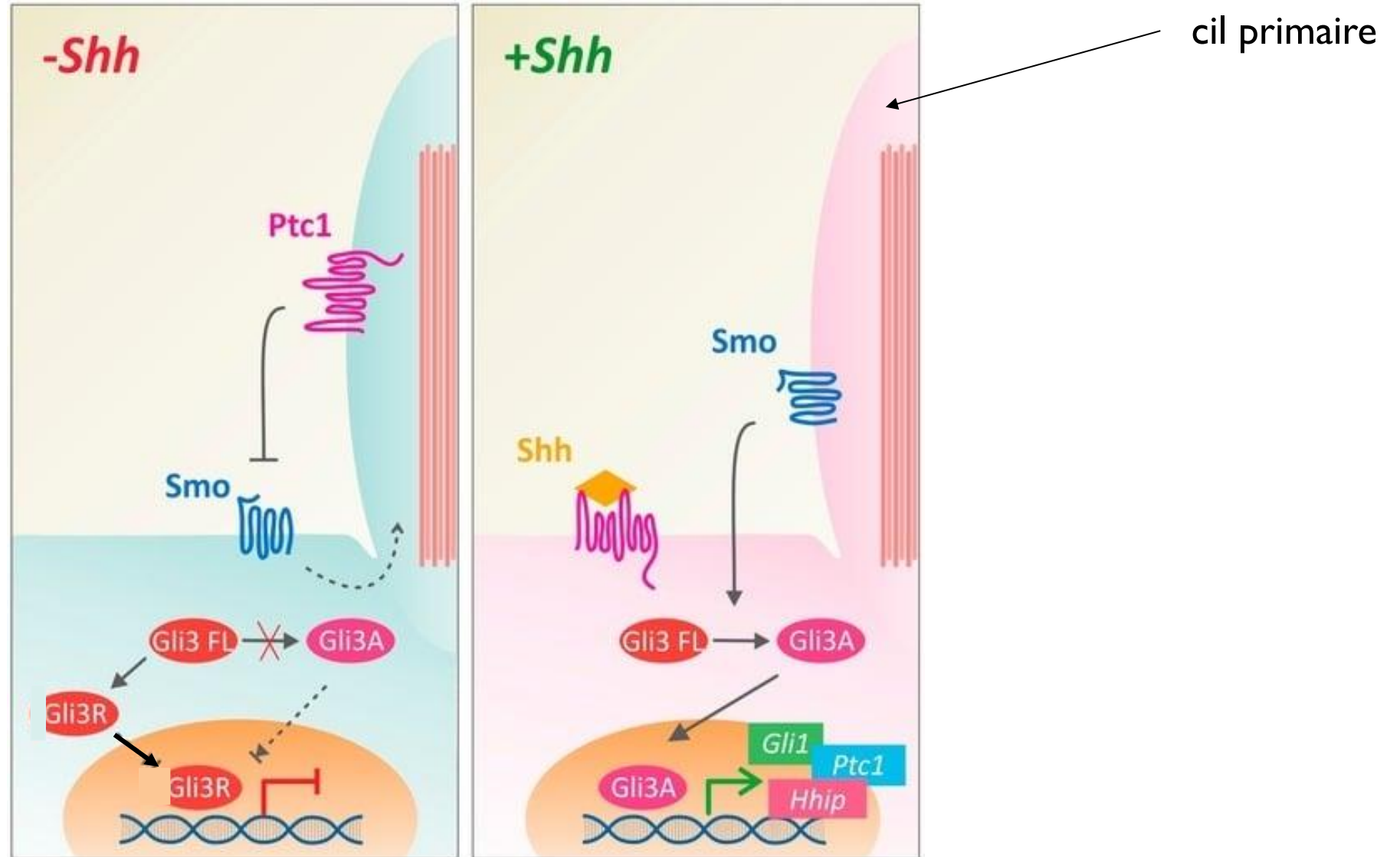


Action de Shh sur la polarité dorso-ventrale du tube neural

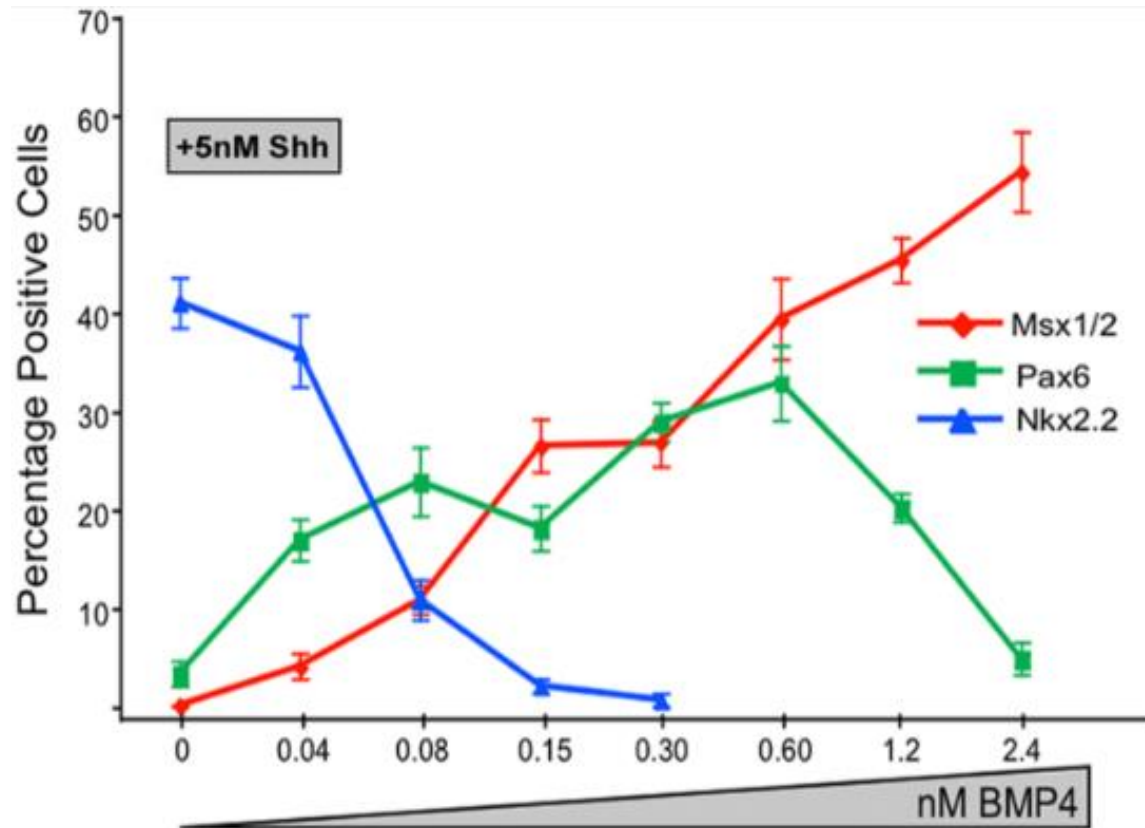


Shh est un morphogène ventralisant

La voie de signalisation Shh



La voie de signalisation BMP dorsalise les cellules du tube neural

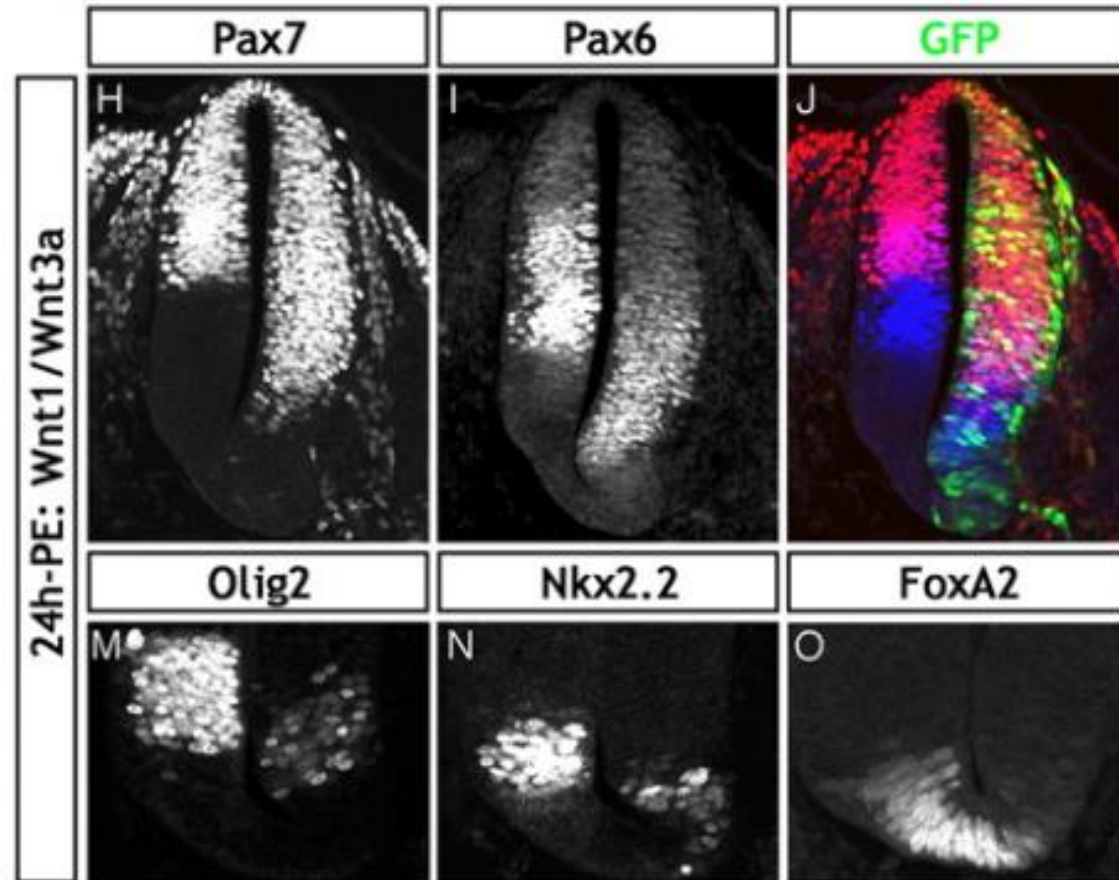
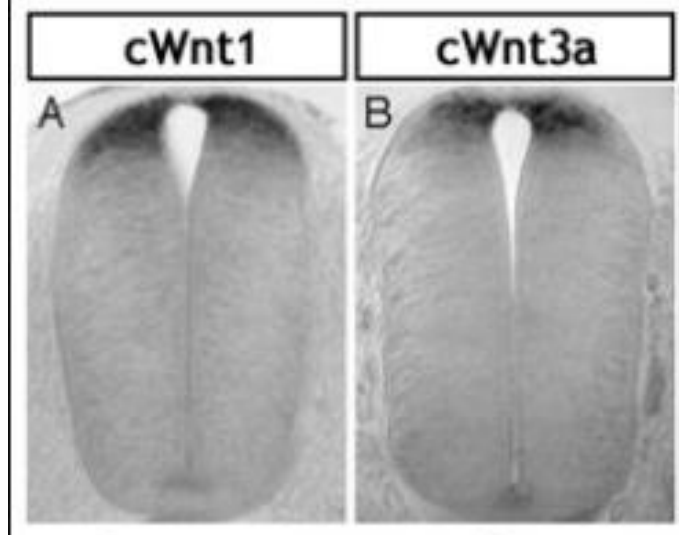


Des explants de tube neural intermédiaire (position moyenne sur l'axe dorso-ventral) sont incubés avec 5nM de Shh ce qui active l'expression du gène *Nkx2.2* qui est exprimé dans les futurs neurones ventraux. Si on incube en plus les explants avec des concentrations moyennes de BMP, on active l'expression d'un gène caractéristique des futurs neurones intermédiaires *Pax6* (et on diminue l'expression de *Nkx2.2*) et à des hautes concentrations de BMP, on active l'expression de *Msx1/2* qui est exprimé dans la région dorsale du tube neural. BMP agit donc comme un morphogène qui a une action dorsalisatrice en fonction de sa concentration et s'oppose à l'action ventralisatrice de Shh.

Effet de la surexpression de Wnt

Electroporation d'un vecteur permettant l'expression de Wnt1, Wnt3a et de GFP à droite

Patron d'expression normal



Un double gradient contrôle la régionalisation dorso-ventrale du tube neural

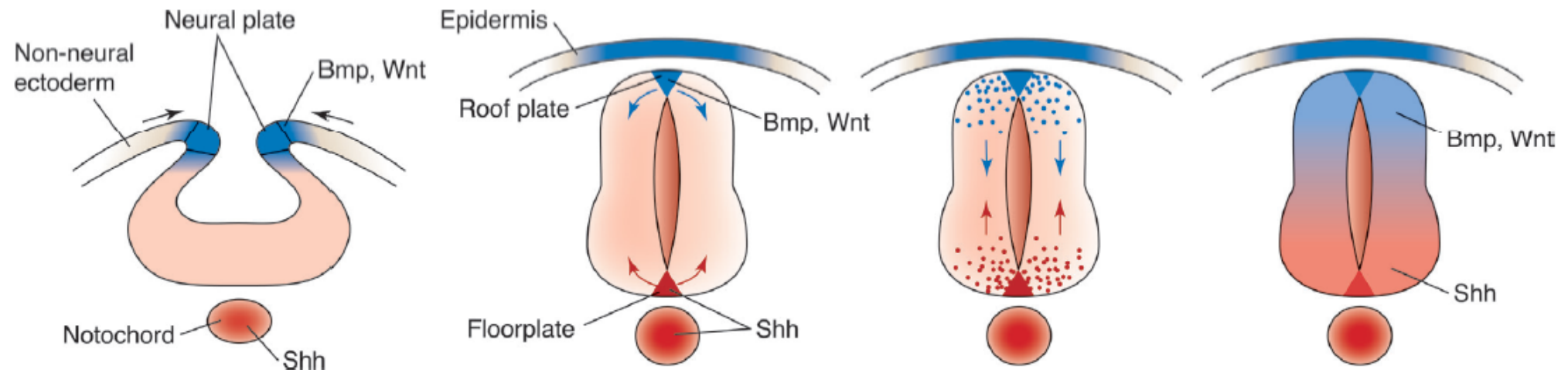
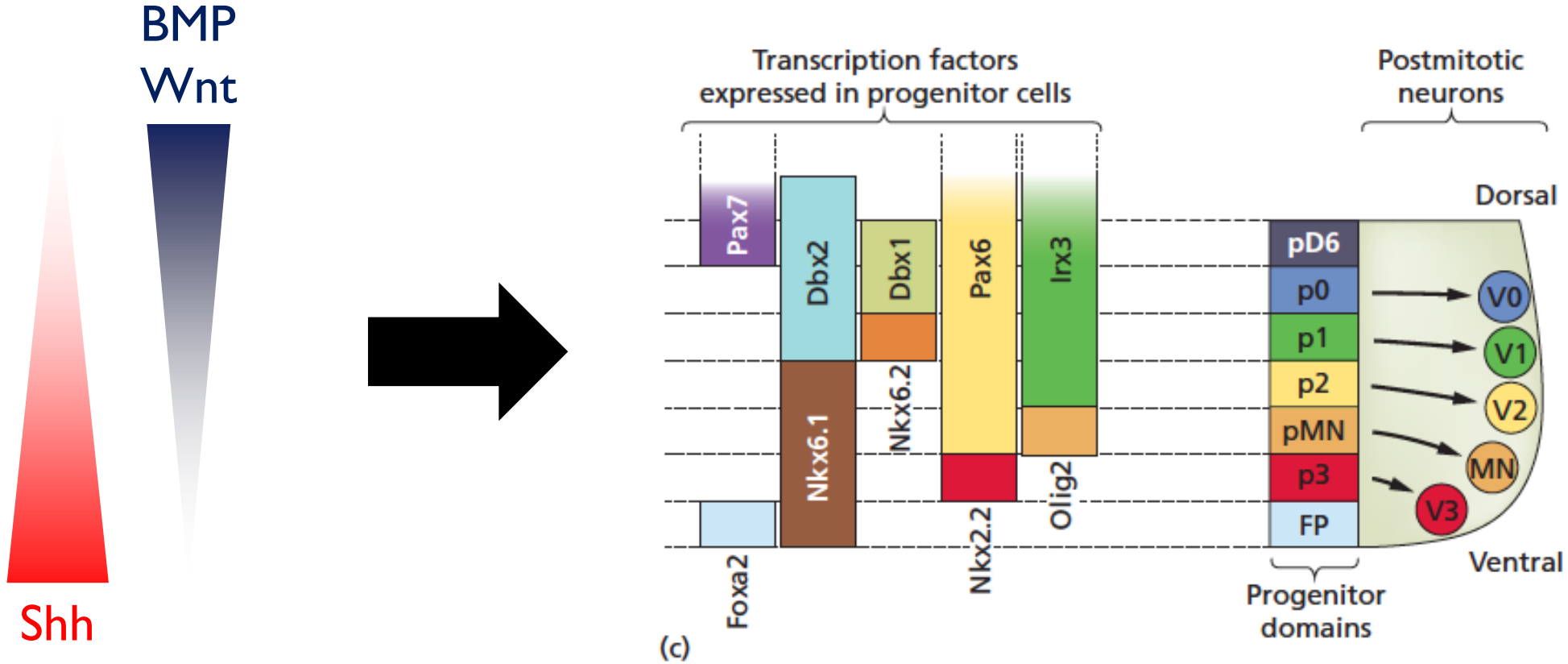


FIG. 2.26 *Shh* is expressed first in the notochord and later in the floorplate and induces ventral differentiation in the neural tube. BMPs are expressed in the ectoderm overlying the neural tube and then in the dorsal neural tube cells later in development. These two signals antagonize one another, and through this mutual antagonism they set up opposing gradients that control both the polarity of spinal cord differentiation and the amount of spinal cord tissue that differentiates into dorsal, ventral, and intermediate cell fates.

Les activités des différentes voies de signalisation résultent en une expression d'une combinaison de facteurs de transcription dans chaque territoire



Partie 2

La régionalisation dorso-ventrale du tube neural

La régionalisation dorso-ventrale du tube neural se réalise par la mise en place d'un **double gradient opposé de morphogènes** :

- Shh ventralisant en provenance de la chorde et de la plaque du plancher
 - BMP et Wnt dorsalisants en provenance de la plaque du toit

Cette opposition de gradients permet **une fine régulation de l'identité des neurones le long de l'axe dorso-ventral** (les motoneurones par exemple sont produits dans une région précise du côté ventral du tube neural)

Cette identité est déterminée par **l'expression d'une combinaison spécifique de facteurs de transcription** dont l'expression est contrôlée par les signalisations Shh, BMP et Wnt.