

La différenciation cellulaire

1- Définitions

Différenciation cellulaire : Processus par lequel une cellule peu ou pas différenciée acquiert les caractéristiques d'un type cellulaire sur le plan morphologique et fonctionnel.

Cellules différenciées : Structure cellulaire particulière (épithélium), production spécifique (cellule endocrine...), fonction cellulaire spécifique (cellule musculaire, polynucléaire neutrophile, neurone...)

Même génome mais transcription de gènes spécifiques

2- Processus de différenciation

Elle s'oppose à la cellule indifférenciée (cellule souche totipotente, pluripotente ou multipotente) dont la finalité est de générer des cellules spécialisées après prolifération et différenciation.

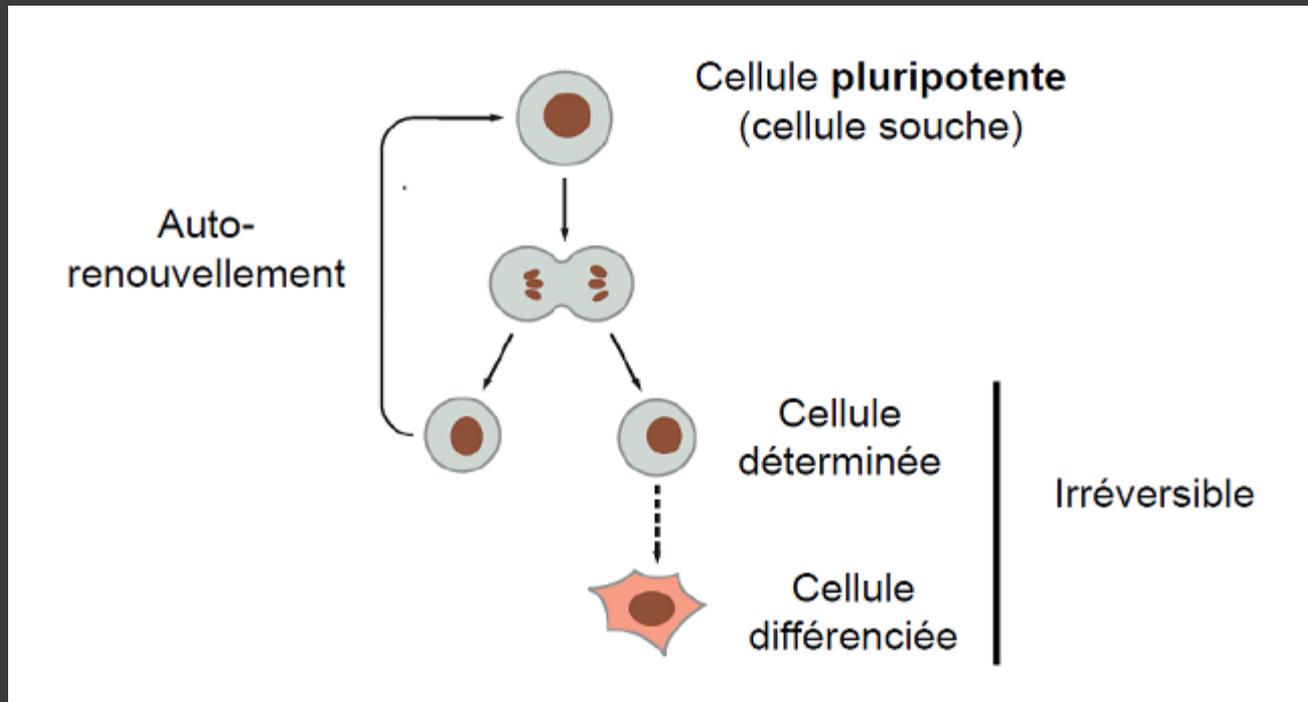
- En tous les types cellulaires d'un organisme est dite totipotente (zygote et très jeunes cellules embryonnaires, avant le stade blastocyste)

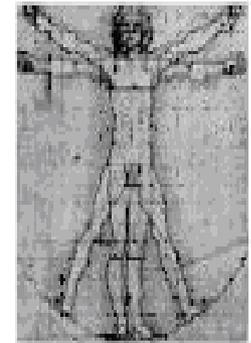
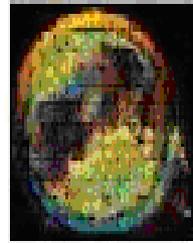
➡ Peut générer un organisme entier

- En plusieurs types de cellules est appelée pluripotente (cellules souches)

➡ Peut s'auto-renouveler

➡ Est spécialisée : cellules souches hématopoïétiques, de l'épiderme, musculaires...





Embryon
d'1 cellule

Embryon
de 3 jours

Embryon
de 5-7 jours

Embryon
de 4 semaines

Embryon
de 6 semaines

Enfant

Adulte

Cellules souches
embryonnaires
(ES)

Totipotentes

Cellules
souches
germinales
embryonnaires
(EG)

Pluripotentes

Cellules souches
issues de tissus
foetaux

*Pluripotentes ou
Multipotentes*

Cellules souches
adultes

*Pluripotentes ou
Multipotentes*

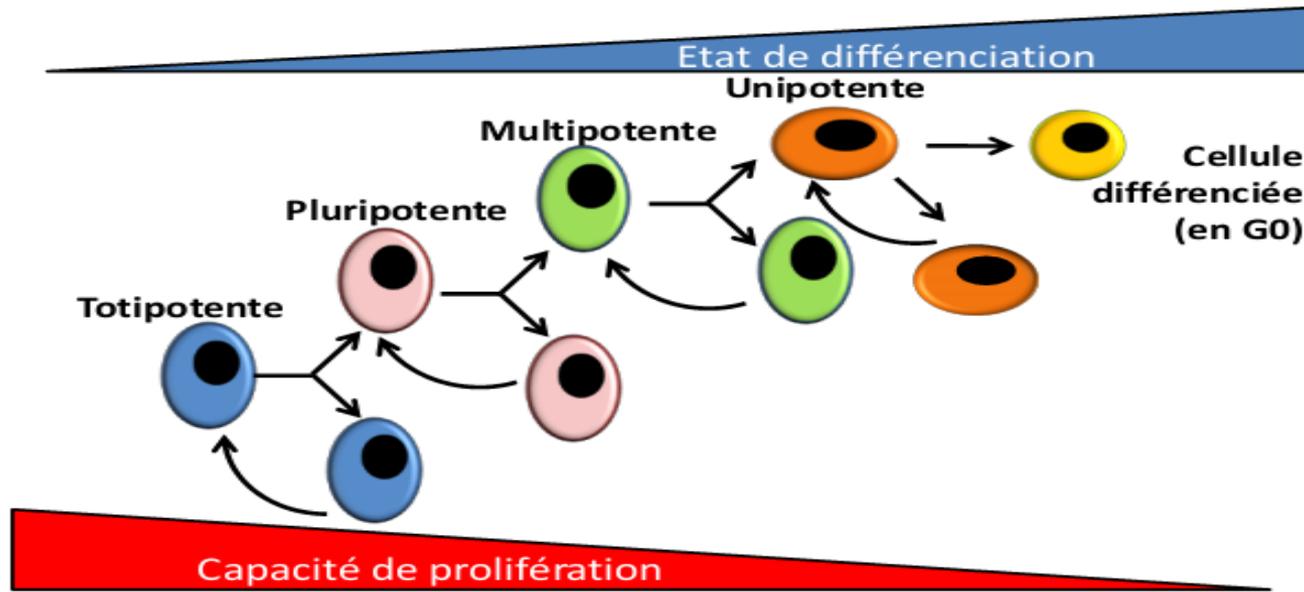
Teratocarcinome
(cellules tumorales)

Cellules de
Carcinome
embryonnaire
(EC)

Pluripotentes

Cellules souches de sang de cordon
Cellules souches de placenta

Pluripotentes ou Multipotentes



-En fonction de la capacité des cellules à créer des lignées en **plus ou moins grand nombre** : on parle de **cellules de potentialité de différenciation** et de **prolifération** : **cellules totipotentes** ➡ peuvent donner n'importe quelle lignée cellulaire.

-**Plus restreint** : les cellules pluripotentes à l'origine des nombreuses lignées

-les cellules multipotentes : plusieurs lignées mais dans **un nombre encore plus restreint**

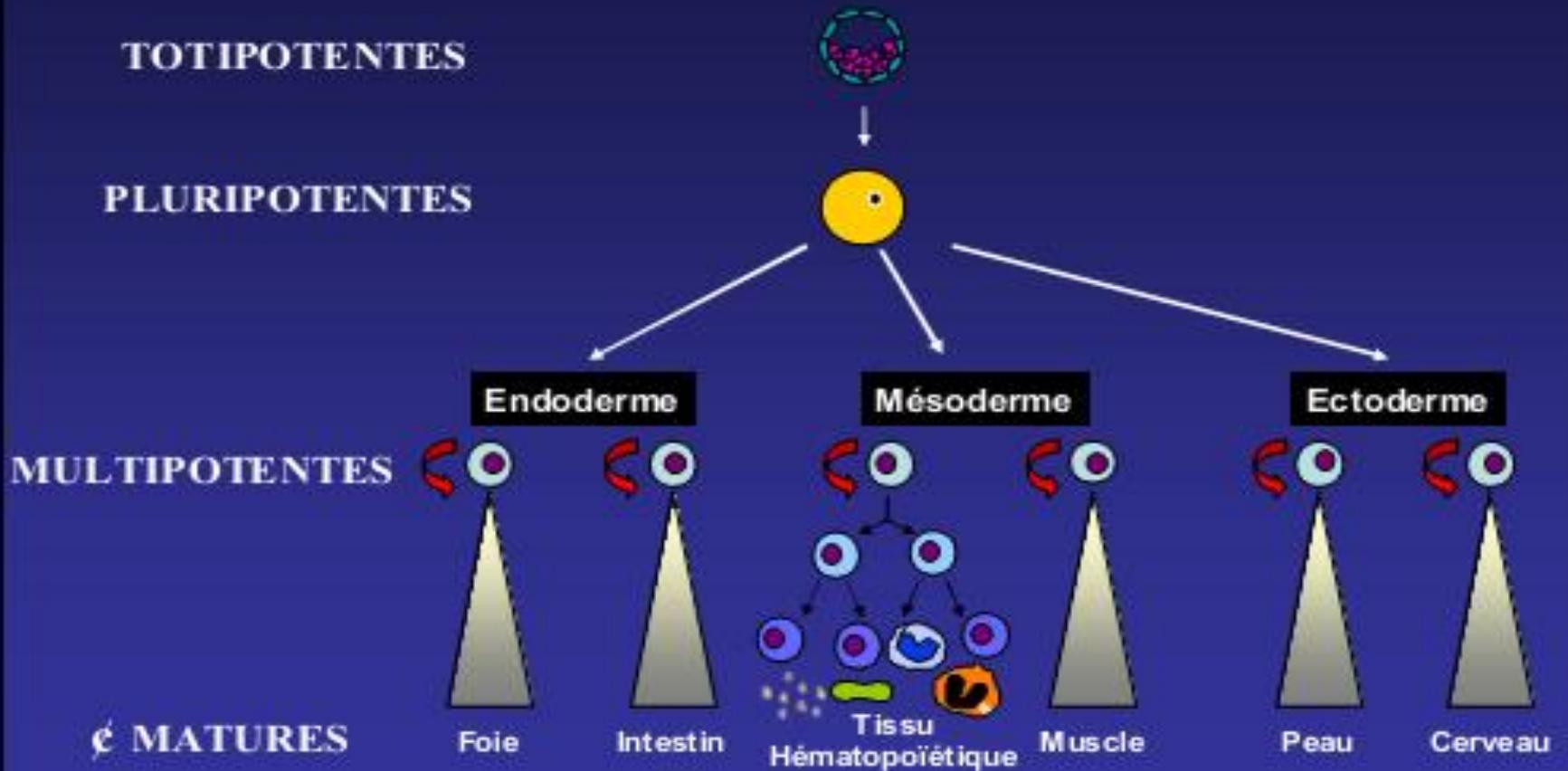
2- Auto-renouvellement et différenciation

Une cellule souche est capable: de se diviser indéfiniment, de s'**auto-renouveler**, de donner naissance à des cellules spécialisées

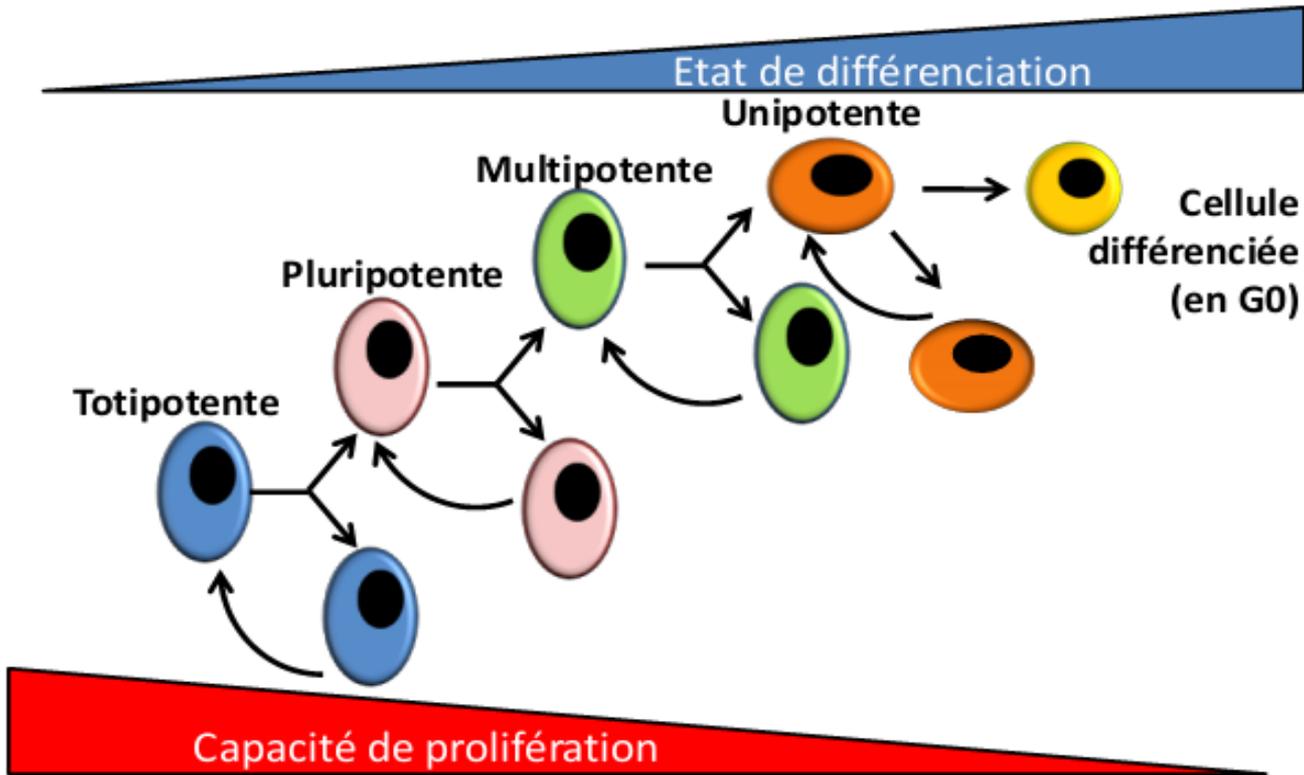
Auto-renouvellement = multiplication sans **différenciation** permettant de maintenir intact un pool de cellules souches primitives.

Différenciation = possibilité pour une cellule souche, sous l'influence de facteurs cellulaires ou solubles, de se diviser en s'engageant de façon irréversible, vers une ou plusieurs lignées. La cellule perd alors sa totipotence pour devenir une cellule souche engagée.

CELLULE SOUCHE



Ces divisions sont toutes **asymétriques**. La dernière étape est celle de cellules unipotentes qui vont donner une cellule qui va se différencier



Une cellule capable de se différencier

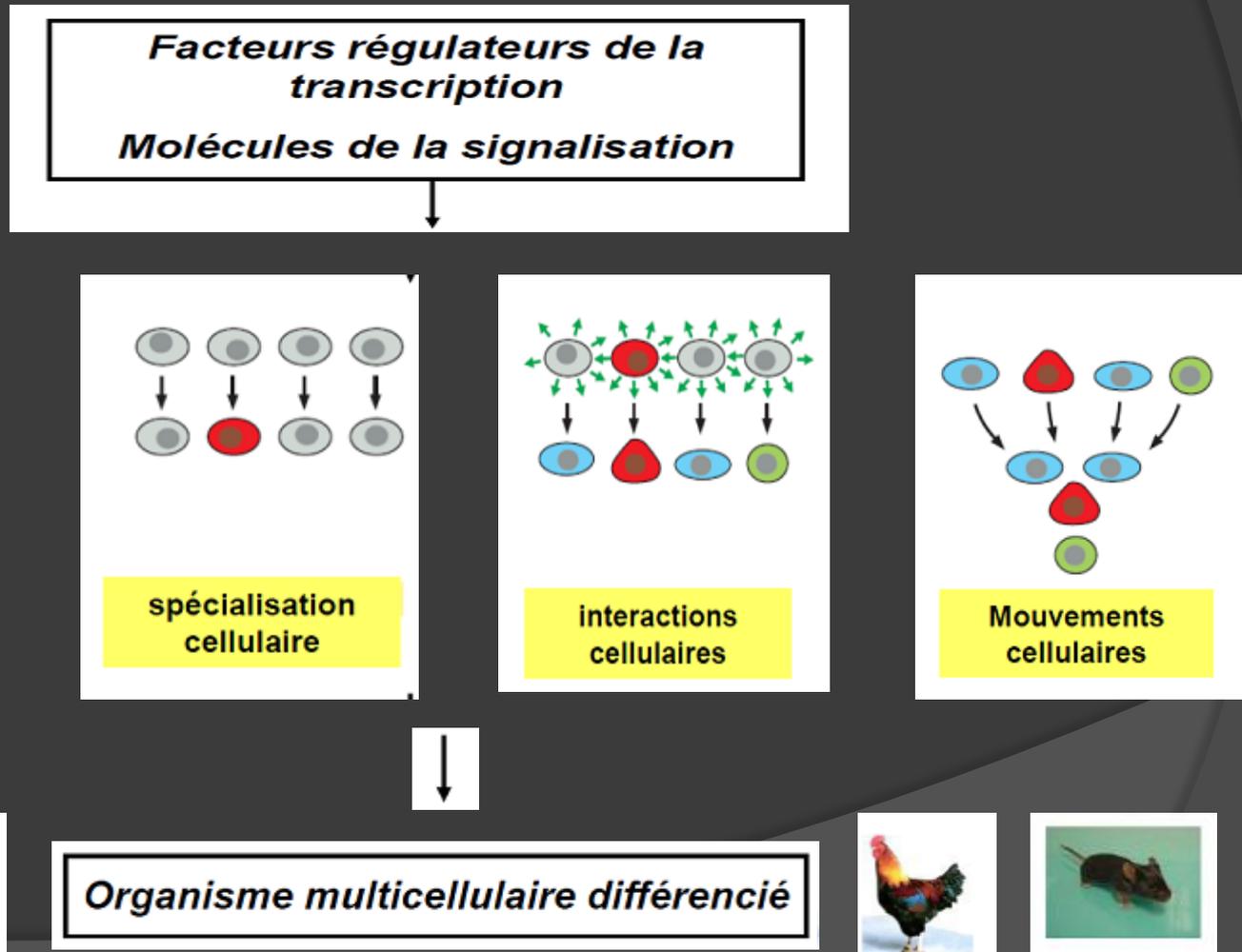
totipotente (zygote et jeunes cellules embryonnaires)

en plusieurs types de cellules est appelée pluripotente (cellules souches)

3- Mécanismes généraux de la différenciation cellulaire

Deux classes de facteurs :

- Facteurs régulateurs de la transcription
- Molécules transmembranaires impliquées dans la signalisation et l'adhésion cellulaires



4- Divisions symétrique et asymétrique

Il existe des anomalies de l'ADN qui passe par le filtre et ces mutations peuvent être transmises.

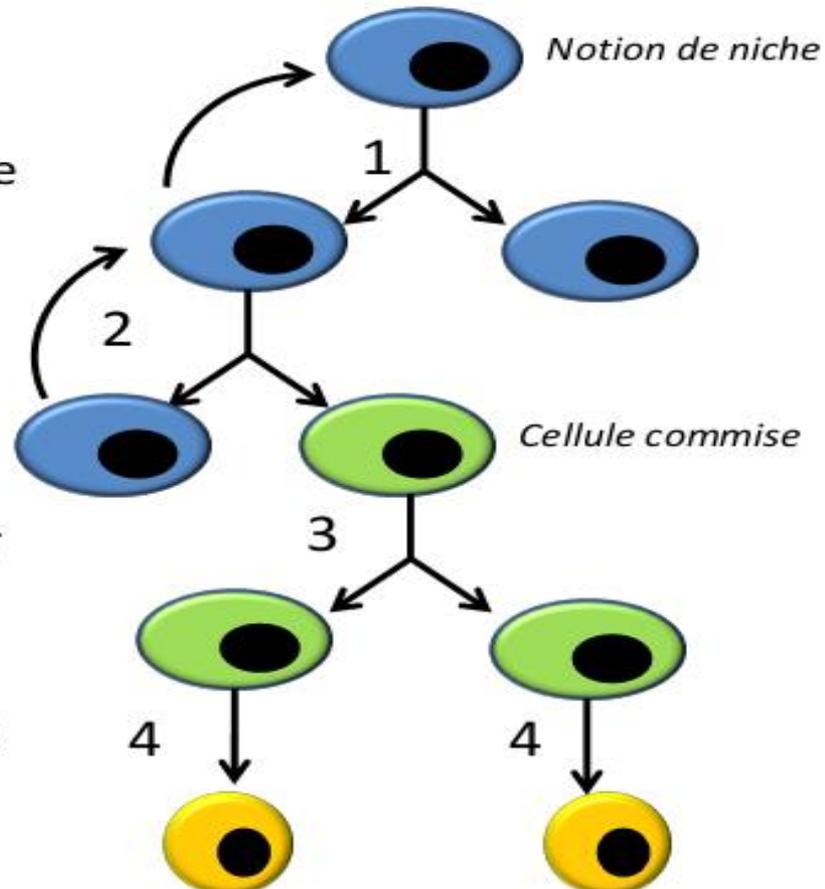
Cellules souches

1 Division symétrique d'une cellule souche

2 Division asymétrique d'une cellule souche

3 Division d'un progéniteur

4 Différenciation terminale



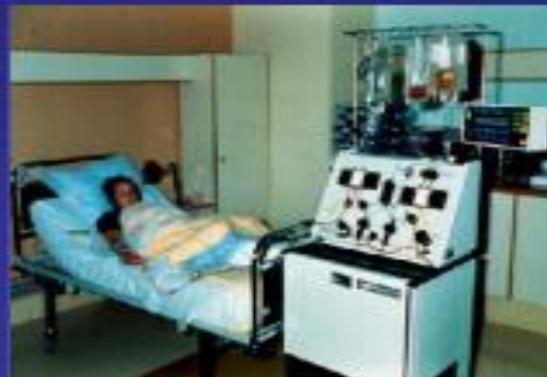
Cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Source des CSH:

Moelle
osseuse

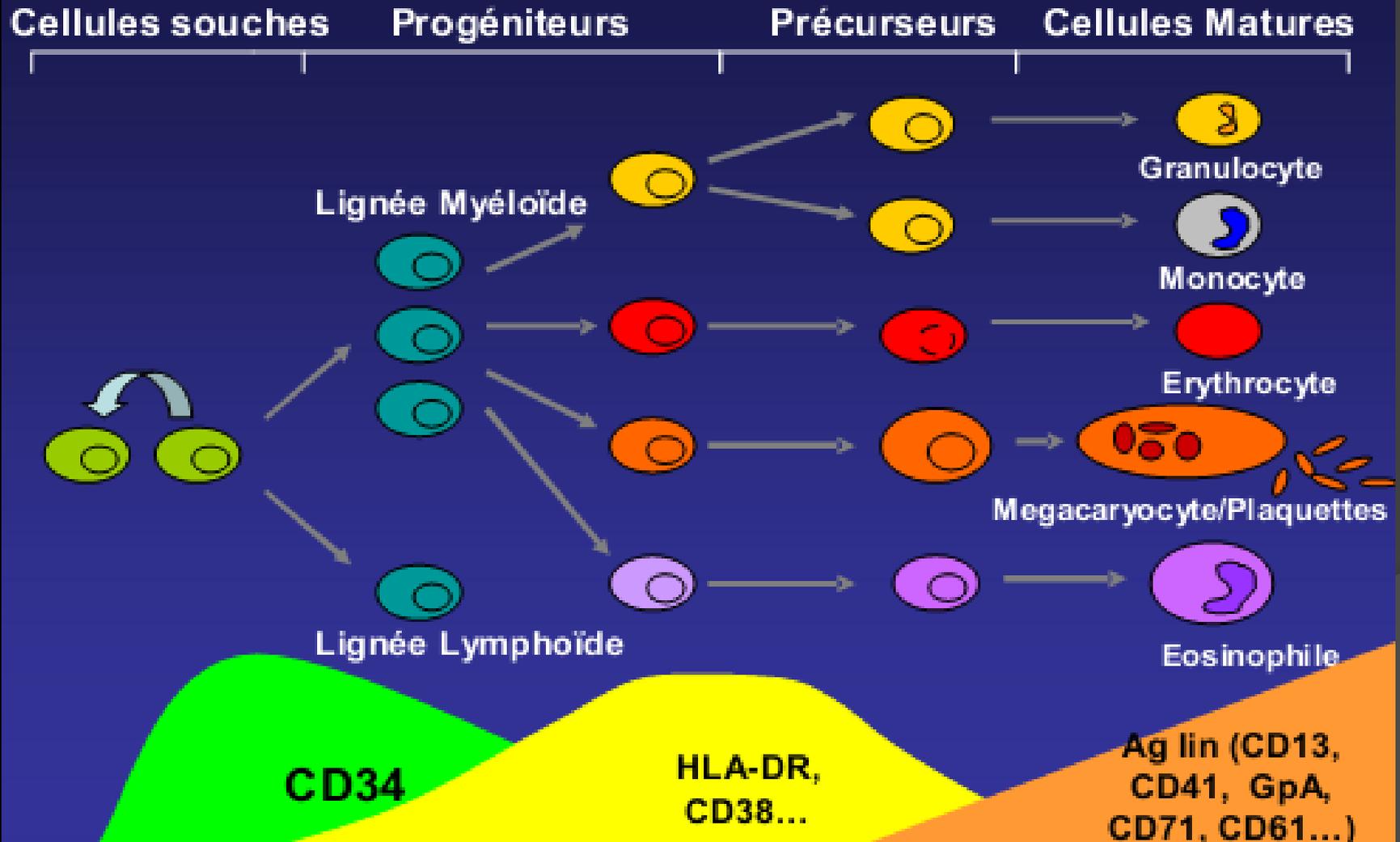
Sang
périphérique

Cordon
ombilical



Identification des cellules souches hématopoïétiques

Séquence d'expression des marqueurs



5- Niveaux de différenciation

Deux niveaux de différenciation

```
graph TD; A[Deux niveaux de différenciation] --> B[À l'échelle de l'organisme et de la cellule]; A --> C[À l'échelle moléculaire]; B --- D[Caractéristiques structurales et fonctionnelles et importance biologique de la différenciation]; C --- E[Déterminisme génétique et rôle des facteurs de transcription]; C --- F[Contrôle de la différenciation par l'environnement cellulaire];
```

À l'échelle de l'organisme et de la cellule

Caractéristiques structurales et fonctionnelles et importance biologique de la différenciation

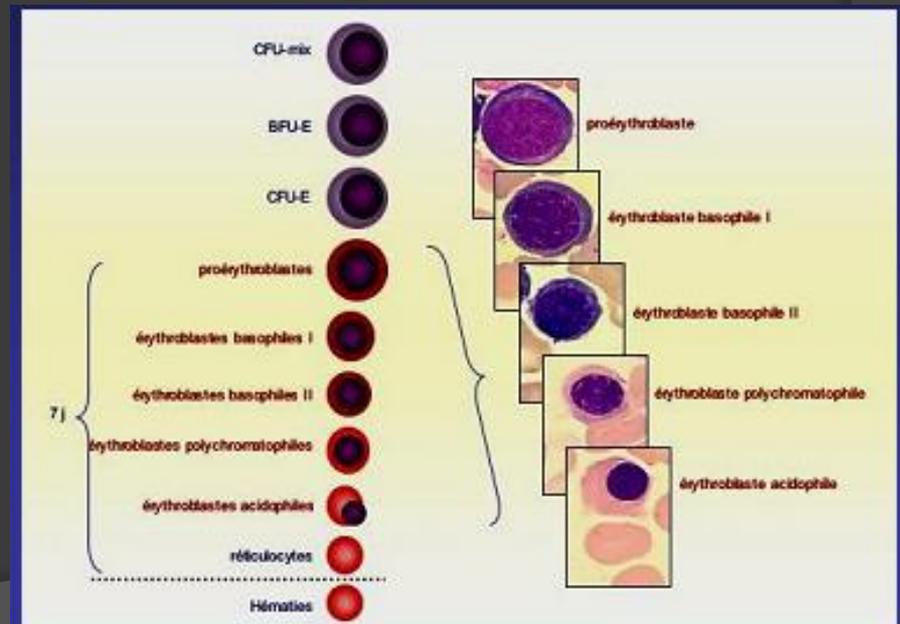
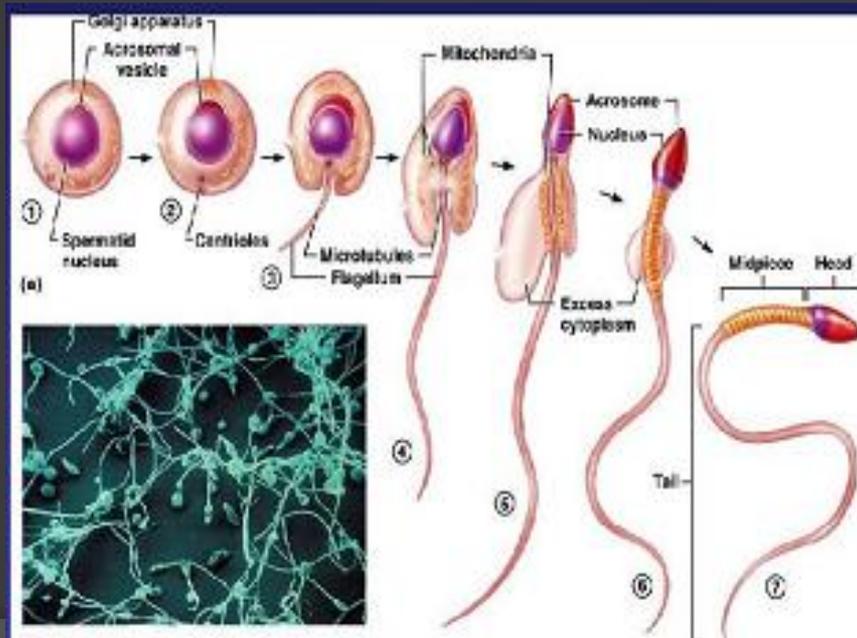
À l'échelle moléculaire

Déterminisme génétique et rôle des facteurs de transcription

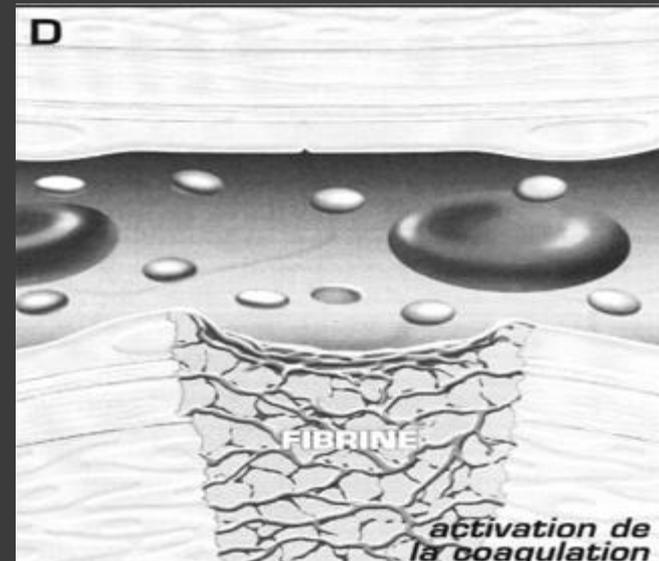
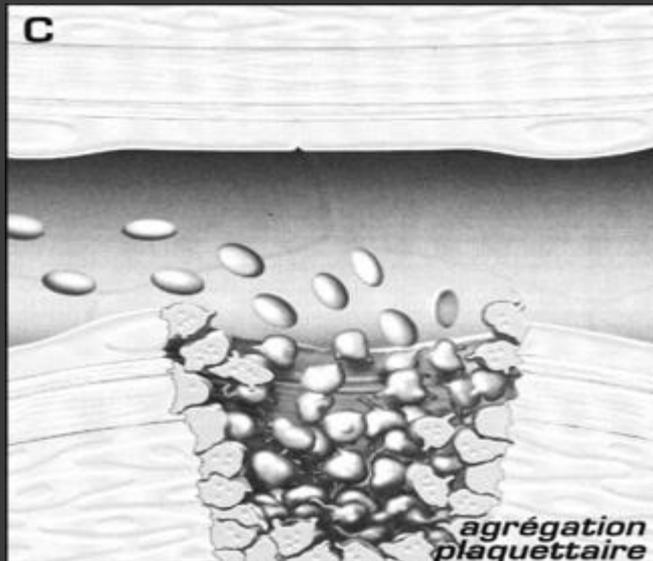
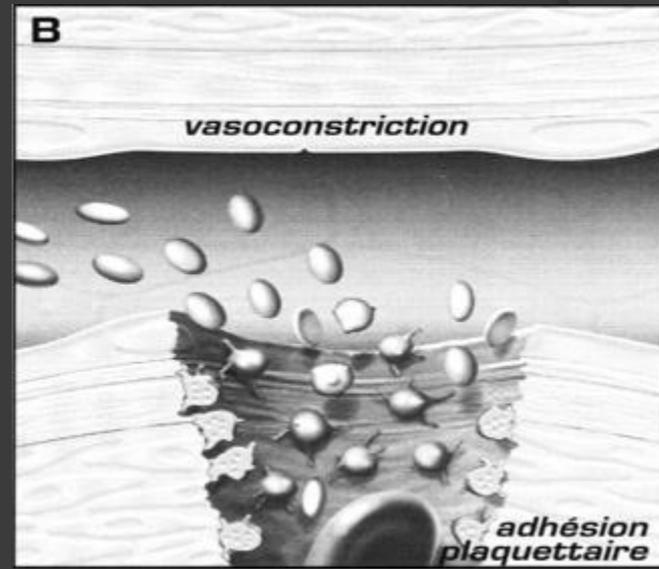
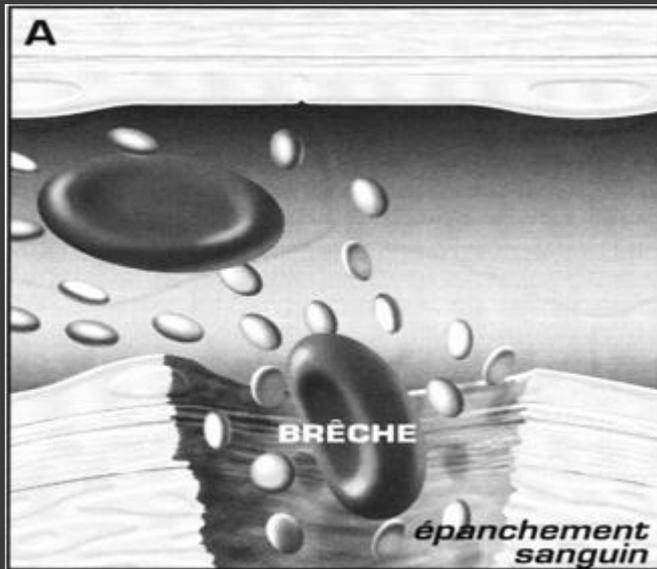
Contrôle de la différenciation par l'environnement cellulaire

Caractéristiques structurales et fonctionnelle de la différenciation et son importance biologique:

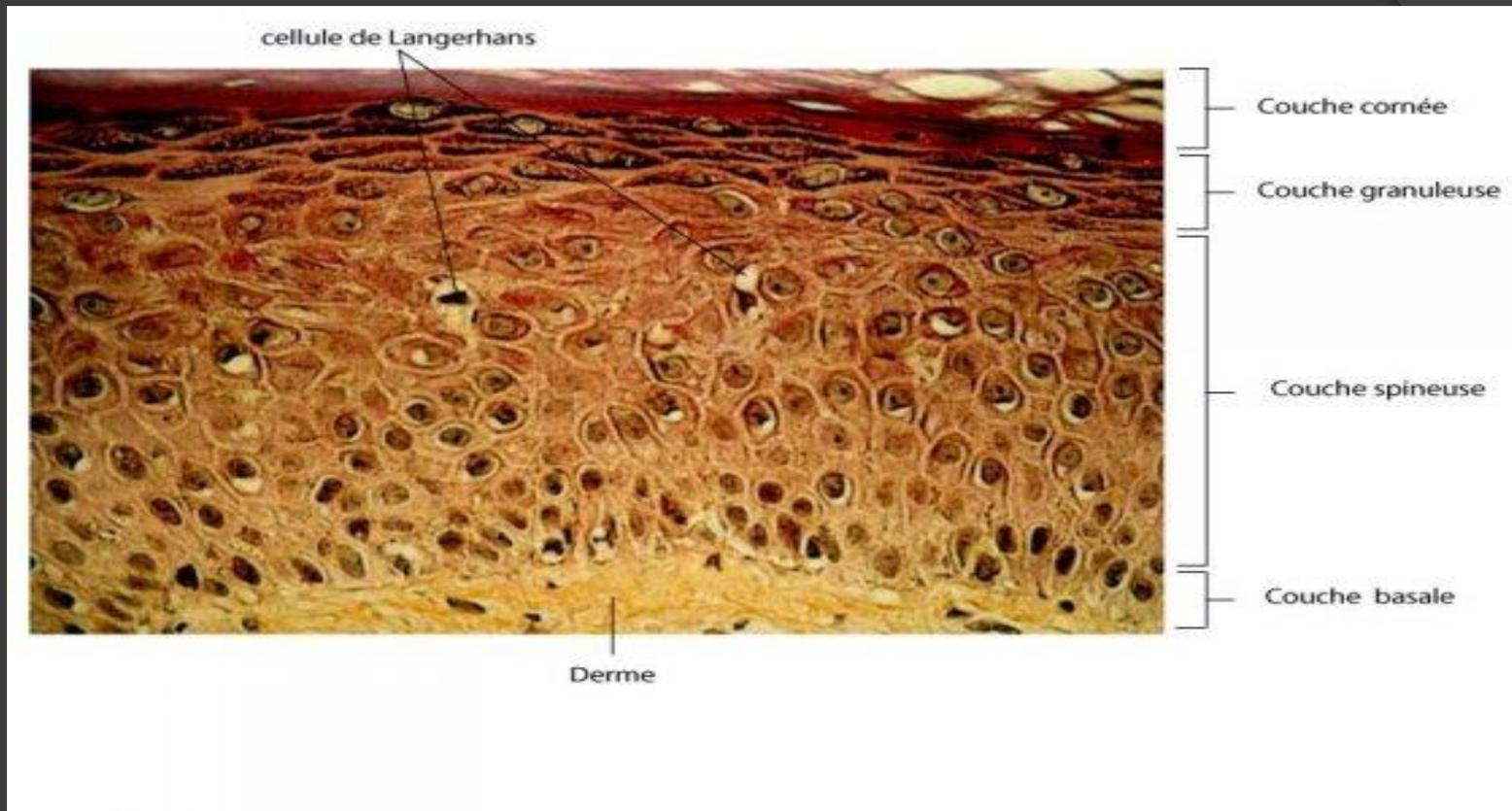
- lutte contre l'hémorragie: différenciation des mégacaryocytes et formation du clou hémostatique
- cohésion et protection contre la déshydratation: la différenciation terminale des kératinocytes et la cornification
- lutte contre les agents pathogènes: la différenciation des lignées lymphocytaires
- différenciation du spermatozoïde
- différenciation érythrocytaire
- différenciation neuronale



Formation du clou hémostatique



Une brèche vasculaire est obtenue par la formation d'un clou hémostatique plaquettaire



La fonction primaire de l'épiderme est de produire la **couche cornée** qui forme une couche protectrice semi-perméable permettant la vie terrestre, en empêchant la perte en eau, en maintenant une hydratation satisfaisante de la peau et en évitant une hyperhydratation.

Déterminisme moléculaire de la différenciation cellulaire:

- Une voie nucléaire de régulation intrinsèque de la transcription
- Une voie cytoplasmique où des gènes codent pour des facteurs de transcription qui régulent en retour leurs propres gènes ou d'autres gènes
- Arrêt de la prolifération cellulaire
- Détermination du lignage cellulaire et induction de la détermination du phénotype

Contrôle de la différenciation par l'environnement cellulaire:

- Rôle des hormones et des facteurs de croissance:
régulation de l'hématopoïèse et différenciation des cellules nerveuses
- Rôle des interactions cellulaires mettant en jeu la matrice extracellulaire, les protéines d'adhérence et le cytosquelette

Télomères courts ou
perte d'intégrité télomérique

Rayonnements ionisants

Dommages de l'ADN

p53
activée

Déclenchement de l'arrêt du cycle
Changement de morphologie et de l'expression génique

Mutations
oncogéniques

Stress
environnemental

p16^{Ink4a} ↑



Arrêt permanent du cycle et
maintien du phénotype sénescence

6- Notion de mémoire cellulaire:

La structure et la fonction d'une cellule différenciée dépend :

- De son passé = mémoire cellulaire
- De son environnement actuel

La mémoire cellulaire est liée à l'environnement nucléaire suite à une :

Combinaison des facteurs régulateurs de la transcription présents dans la cellule et des marques épigénétiques (gènes +/- actifs par méthylation) sur l'ADN acquises au cours de la différenciation.

Importance de la mémoire cellulaire :

- Elle permet le maintien de l'état différencié.
- La majorité des types cellulaires d'un organisme adulte présente des caractéristiques spécialisées stables et transmissibles qui sont maintenues même lorsque l'environnement change.

La mémoire cellulaire repose sur 3 types de facteurs :

- facteurs cytoplasmiques
- facteurs nucléaires
 - inactivation du chromosome X
 - empreinte parentale
 - facteur de transcription
- facteurs autocrines

Conséquences de la mémoire cellulaire :

Clonage d'un organisme par remplacement du noyau d'un œuf non fertilisé par le noyau d'une cellule différenciée (ex : Brebis Dolly en 1997)

Des cellules souches (pluripotentes) en culture se différencient spontanément quand le milieu de culture est approprié.

Programmation de ces cellules souches = mémoire cellulaire