

## Chapitre II : Les mouvements morphogéniques dans l'organisation spatiale de l'embryon

### INTRODUCTION

Chez les mammifères, les lignages cellulaires embryonnaires et extra-embryonnaires qui forment respectivement tout l'embryon et les annexes comme le placenta se séparent dès les premières différenciations cellulaires. En effet, l'embryon de mammifère, n'ayant pas beaucoup de réserves énergétiques, se prépare très tôt à l'implantation pour absorber les nutriments maternels, d'abord par l'intermédiaire du sac vitellin puis du placenta. Ces premières étapes impliquent les processus génétiques et morphogénétiques classiques de la différenciation cellulaire ainsi que des mécanismes propres au début du développement embryonnaire, comme certaines reprogrammations épigénétiques et le maintien de la pluripotence cellulaire.

### 1) DEFINITIONS

#### A) Ontogénèse :

C'est la formation d'un nouvel individu apte à se reproduire. Les stades précoces de l'ontogénèse constituent le développement embryonnaire ou l'embryogénèse. La biologie du développement est le domaine spécifique qui consiste à étudier l'ontogénèse. La partie qui étudie le début de l'ontogénèse est l'embryologie.

#### B) Cellules souches :

On appelle cellules souches des cellules indifférenciées capables de s'auto-renouveler, de se multiplier à l'infini et de se différencier en des cellules spécialisées. Ce sont en quelques sortes les « cellules mères » de toutes les autres cellules. Au tout début de la vie, elles permettent le développement complet d'un être humain puis tout au long de la vie, elles permettent telle une réserve naturelle, de reconstituer nos stocks de cellules spécialisées.

Ces cellules souches sont naturellement présentes chez l'embryon et dans certains organes ou tissus adultes.

#### B-1) Les différents types de cellules souches

Selon leur origine et leur potentiel de différenciation, on distingue 3 types de cellules souches.

➤ **Les cellules souches totipotentes**

Ces cellules souches sont issues des toutes premières divisions de l'œuf fécondé (entre la fécondation et le quatrième jour). Elles peuvent se différencier en tous types de cellules de l'organisme et en annexes (placenta, cordon ombilical). Ce sont les seules cellules souches pouvant donner naissance à un embryon capable de s'implanter dans l'utérus et se développer.

➤ **Les cellules souches pluripotentes**

Egalement appelées lignées de cellules souches embryonnaires, elles sont issues d'un embryon de 5 à 7 jour suivant une fécondation in vitro (FIV). Elles peuvent donner naissance à plus de 200 types de cellules représentatifs de tous les tissus de l'organisme. Ces cellules souches embryonnaires sont prélevées sur des embryons surnuméraires obtenus par FIV pour un projet parental, et dont les parents ont signé un consentement pour céder gratuitement l'embryon à la recherche. A ce stade de développement, l'embryon a la forme d'une petite bulle contenant une autre petite bulle. C'est dans cette masse cellulaire interne (MCI=embryoblaste) que se trouve la trentaine de cellules pluripotentes qui donneront toutes les cellules de l'organisme. Ces cellules sont prélevées et placées en culture où elles vont alors se multiplier et, selon leur milieu de culture, se différencier en tel ou tel type de cellules spécialisées : cellules sanguines, cellules du cerveau, cellules du foie, etc.

➤ **Les cellules souches multipotentes**

Issues de tissus fœtaux ou adultes, elles peuvent donner naissance à un ou plusieurs types cellulaires. Elles participent chez l'adulte au renouvellement des tissus. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Il s'agit de cellules souches adultes présentes dans tout l'organisme au sein du tissu adipeux, de la moelle osseuse, des tissus de soutien des organes, des os, des cartilages, des muscles et pouvant donner naissance à des cellules cartilagineuses, osseuses, graisseuses, à des fibres musculaires, etc.

➤ **Les cellules souches unipotentes**

Issues de tissus adultes, elles ne peuvent donner naissance qu'à un type de cellule. Elles participent également au renouvellement de tous nos tissus.

➤ **Les cellules souches pluripotentes induites**

Egalement nommées cellules iPS ("induced pluripotent stem cells"), ce sont des cellules souches adultes qui ont été reprogrammées génétiquement pour avoir les caractéristiques des cellules souches embryonnaires. La technique a été mise au point au Japon en 2006 par le chercheur Shinya Yamanaka, qui a d'ailleurs reçu le Prix Nobel de médecine en 2012 pour cette fabuleuse avancée. Comme les cellules souches embryonnaires, les cellules IPS ont cette capacité d'auto-renouvellement et de pluripotence, avec l'avantage d'être faciles d'accès (une simple biopsie suffit) et de ne pas poser problèmes éthiques des cellules souches embryonnaires.

c) **La détermination :**

La cellule déterminée ne peut plus être à l'origine que d'une gamme limitée et précise de types cellulaires quel que soit l'environnement dans lequel elle se trouve. Des groupes de cellules déterminées peuvent s'associer pour former un champ morphogénétique, territoire qui ne présente aucun caractère morphologique spécialisé (par exemple le champ morphogénétique de l'œil, ou le champ morphogénétique du membre postérieur) mais dont le devenir est orienté de manière irréversible. L'acquisition par la cellule d'un état déterminé est un phénomène progressif mais qui, une fois acquis, est généralement stable et transmissible au fil des divisions de mitose. Le passage progressif de cellules totipotentes à des cellules pluripotentes puis à des cellules dont la détermination est irréversible, est dû à la limitation progressive de la capacité d'expression du génome associé à un phénomène d'hétérochromatinisation de régions entières de celui-ci.

## 2) GRANDES ETAPES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Quelles que soient l'individu considéré, le développement embryonnaire va se dérouler de la même façon chez tous les métazoaires. On observe plusieurs grandes étapes fondamentales :

- La fécondation
- La segmentation (regroupe la morulation et la blastulation)
- La gastrulation (morphogénèse)
- L'organogénèse (débuté par La neurulation)

Pour certains embryologistes, la fécondation précède le développement embryonnaire et n'en fait pas partie à proprement parler. Même chose pour la neurulation : pour certains, elle n'est que le début de l'organogénèse

#### a) La fécondation

C'est l'évènement initiateur du développement embryonnaire. Elle consiste en la rencontre entre un ovocyte et un spermatozoïde. Cette rencontre engendre l'œuf fécondé (ou cellule œuf ou embryon au stade unicellulaire ou encore zygote) : il s'agit d'une cellule unique. L'ovocyte et le spermatozoïde sont haploïdes et donnent une cellule diploïde. Cette cellule œuf est polarisée (l'œuf est dit anisotrope) : il présente une asymétrie dans la répartition de son matériel cellulaire (cet asymétrie est héritée de l'ovocyte).

Il y a trois principaux constituants qui sont responsables de cette anisotropie :

- **Le noyau initial embryonnaire** qui a une position excentrée près d'un pôle de l'œuf : le pôle animal

L'opposé du pôle animal est le pôle végétatif. Cette cellule œuf possède également un équateur qui sépare l'hémisphère animal et l'hémisphère végétatif.

Les globules polaires, lors de la méiose sont expulsés hors de l'ovocyte.

- **Les réserves nutritives (vitellines ; le vitellus)** qui vont permettre à l'œuf de se développer. Elles sont généralement réparties de manière hétérogène.

On distingue 5 types d'œufs :

- Les œufs alécithes : ils sont dépourvus de réserves nutritives (mammifères supérieurs)
- Oligolécithes : ils contiennent peu de réserves nutritives (échinodermes, pro chordés)
- Hétérolécithes : présentent une quantité moyennement importante de réserves nutritives réparties de façon homogène avec le cytoplasme actif

- (cytoplasme qui contient les molécules qui permettent au cycle cellulaire de bien se dérouler mitose...) amphibiens, annélides, certains poissons
- Télolécithes : (extrémité) : présentent une quantité très importantes de réserves qui sont situées à une extrémité de l'œuf tandis que le cytoplasme actif est repoussé à un pôle de la cellule (mollusques céphalopodes, nombreux poissons, oiseaux, reptiles, mammifères ovipares)
  - Centrolécithes : le vitellus représente une partie très importante de l'œuf et rassemblé au centre de l'œuf tandis que le cytoplasme actif forme une fine pellicule
- **Un gradient d'ARN** situé dans le cytoplasme (répartition hétérogène des facteurs déterminants de type ARN)

Le matériel cellulaire de l'œuf se retrouvera soit en intégralité du développement, soit en partie dans l'embryon et en partie dans les annexes embryonnaires (structures extra embryonnaires provisoires protection et l'autonomie métabolique de l'embryon pendant son développement)

### CARACTERES GENERAUX DE L'ŒUF FECONDE

#### TOTIPOPOTENCE- POLARITE - RESERVES

#### TOTIPOPOTENCE

LA CELLULE TOTIPOPOTENTE PEUT DONNER NAISSANCE  
A TOUS LES TYPES CELLULAIRES D'UN ORGANISME  
(ET MEME A L'ORGANISME ENTIER)

INDICE MITOTIQUE ELEVE

PAS DE CARACTERES MORPHOLOGIQUES SPECIALISES

GENOME LARGEMENT INEXPRIME ET TRES ACCESSIBLE  
A TOUS LES MECANISMES DE CONTRÔLE AUXQUELS IL  
REPOUND RAPIDEMENT

L'ŒUF FECONDE PRESENTE UNE POLARITE  
POLE ANIMAL – POLE VEGETATIF

#### b) La segmentation

Période de développement embryonnaire qui correspond au passage de l'état unicellulaire à l'état pluricellulaire. C'est une succession de divisions mitotiques qui ne seront pas séparées par des interphases. Elles sont devenues de plus en plus petites à mesure qu'elles se divisent (car pas d'interphase) et l'embryon ne va pas croître en taille par rapport à la taille de l'œuf fécondé mais sera constitué de plus en plus de cellules. Ces cellules embryonnaires sont appelées des blastomères. Quand l'embryon est constitué d'entre 8 et 20 blastomères, il s'appelle le morula. Il continue à se diviser et une cavité va apparaître ; cavité appelée le blastocœle (va creuser l'embryon). Quand l'embryon possède un blastocœle, il prend le nom de blastula.

La quantité de réserve de vitelline que contient l'œuf va déterminer le type de segmentation que va subir l'embryon. Les régions de l'œuf qui ont plus de vitellus ont plus de mal à se diviser.

- **Segmentation totale ou holoblastique :**

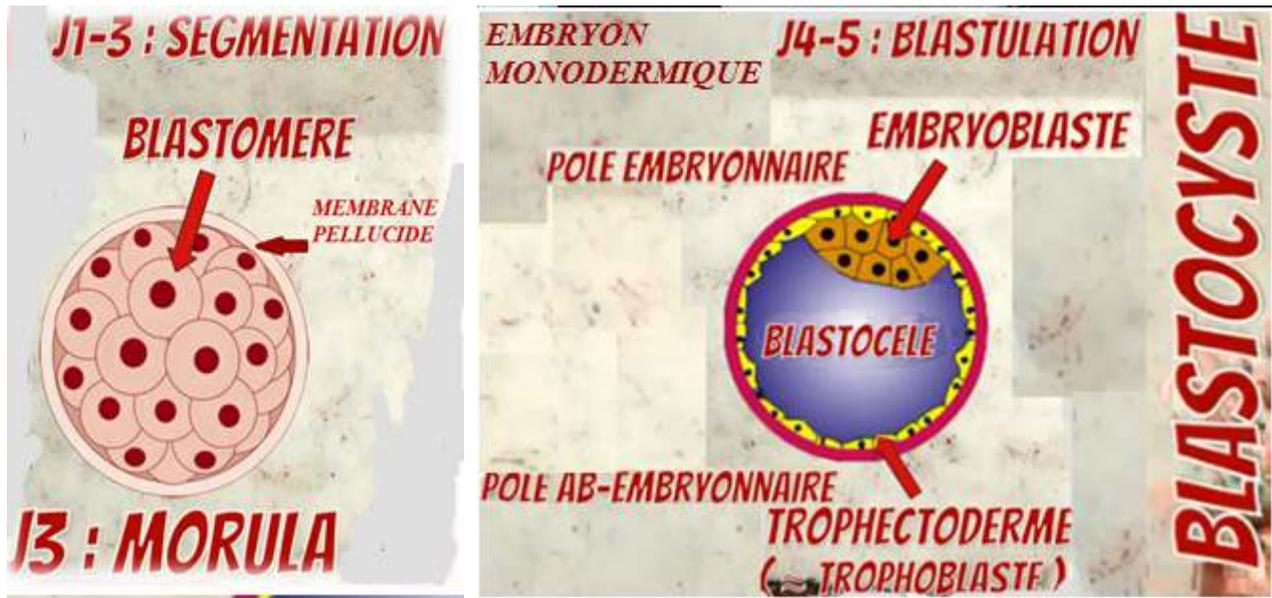
Concerne l'intégralité du volume de l'œuf et de celle de l'embryon (concerne les trois premiers types d'œufs). Cette segmentation peut être égale ou inégale.

- Quand elle est égale, tous les blastomères issus de la division mitotique auront la même taille
- Quand elle est inégale, c'est le contraire : on obtient alors des micromères (petits blastomères), des mésomères et des macromères (gros blastomères car beaucoup de vitellus)

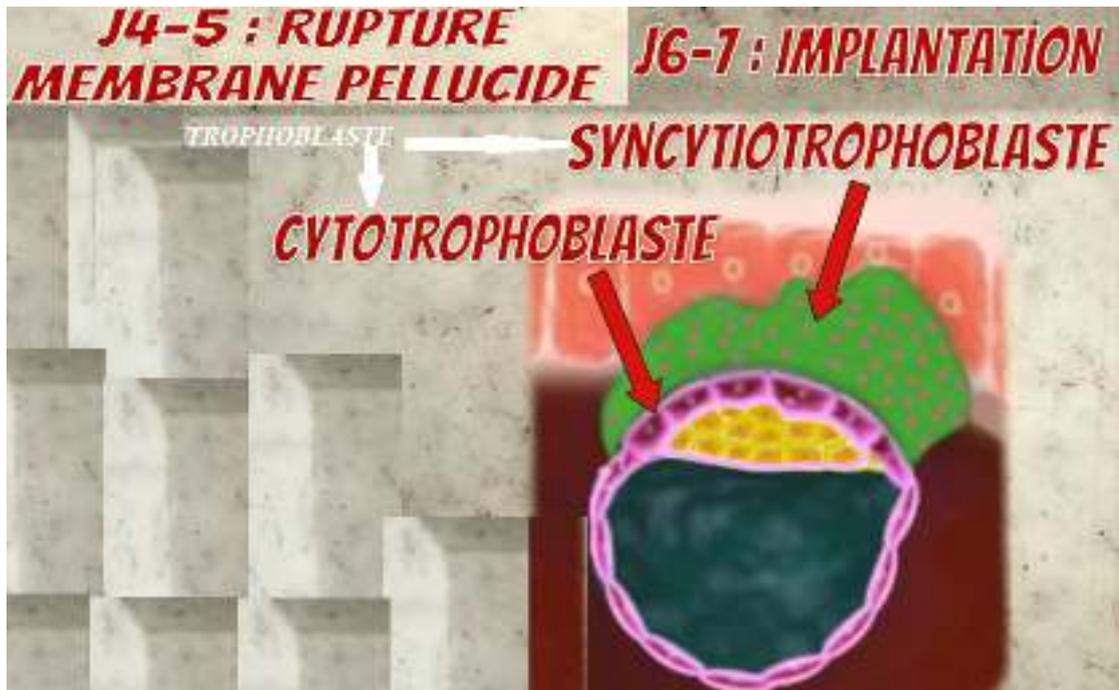
- La segmentation totale peut être de 4 types :

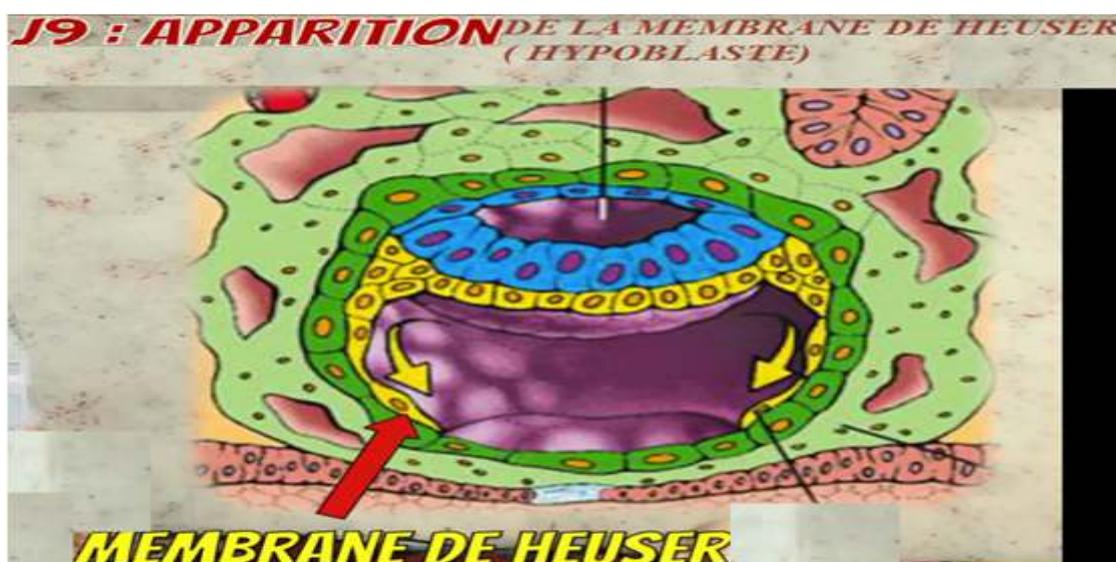
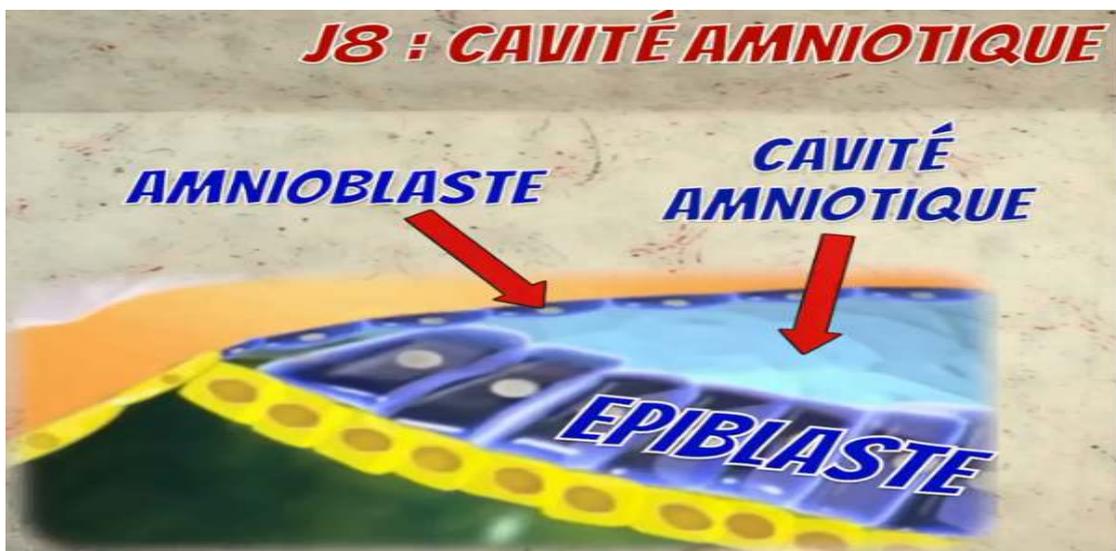
- Radiaire
- Spirale
- Bilatérale
- Rotationnelle

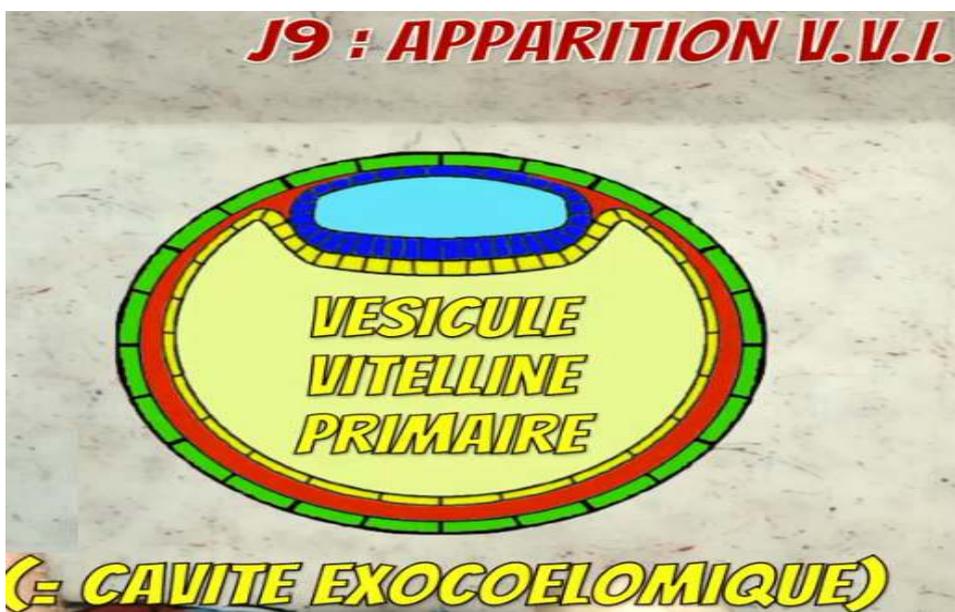
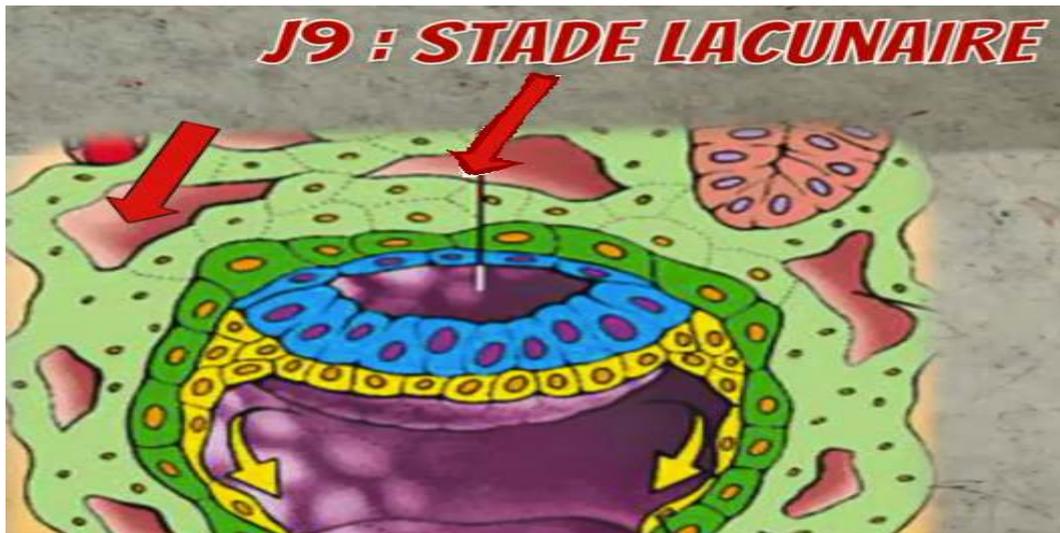
- **La segmentation partielle** où seule une partie de l'œuf va se diviser (celle qui ne contient pas de vitellus) → télolécithes et centrolécithes. Seul le blastoderme va se diviser (disque au dessus de l'œuf) : ces cellules sont dépourvues de vitellus (discoblastula)

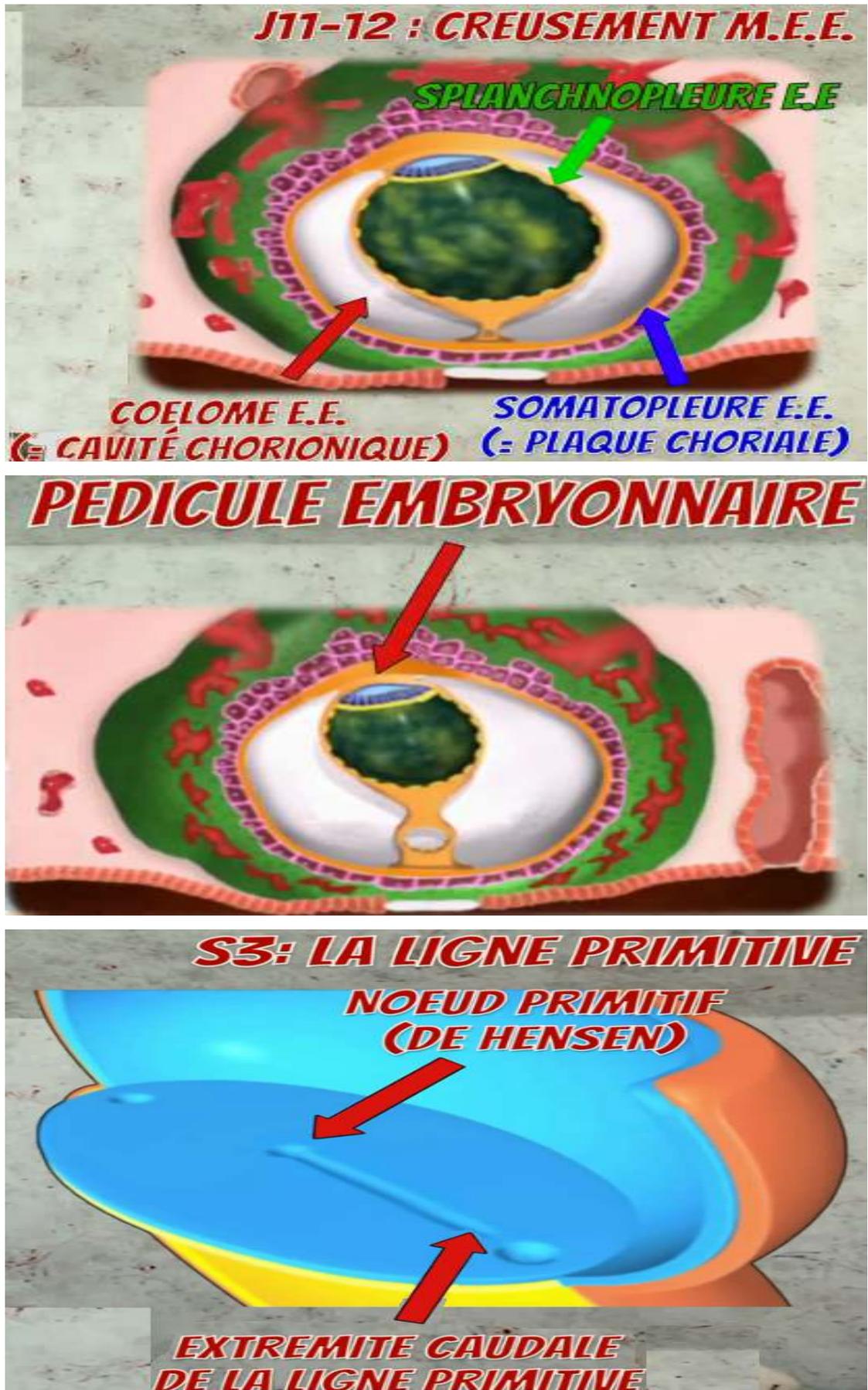


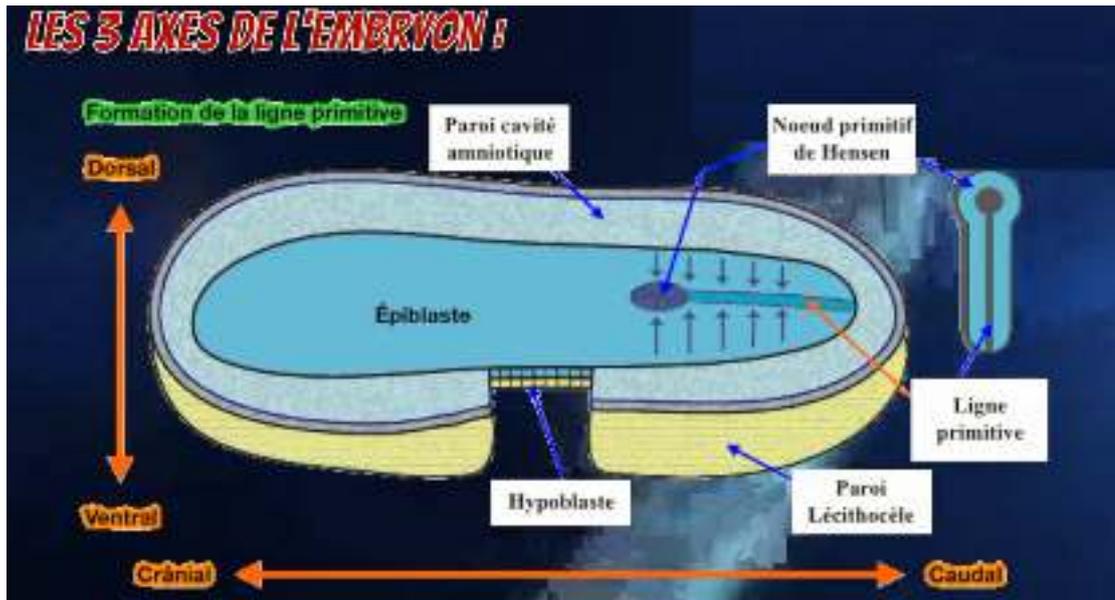
c) La gastrulation (Morphogenèse)











### 3) MECANISMES ESSENTIELS DE CONSTRUCTION DE L'ORGANISME PLURICELLULAIRE

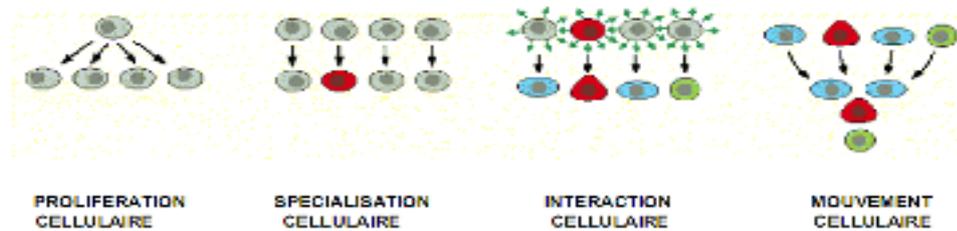
Prolifération (par des Mitoses symétriques)

Mouvement

Interaction

Spécialisation (différenciation par des Mitoses asymétriques)

## MECANISMES ESSENTIELS DE CONSTRUCTION DE L'ORGANISME PLURICELLULAIRE



### 4) CARACTERISTIQUES DE LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

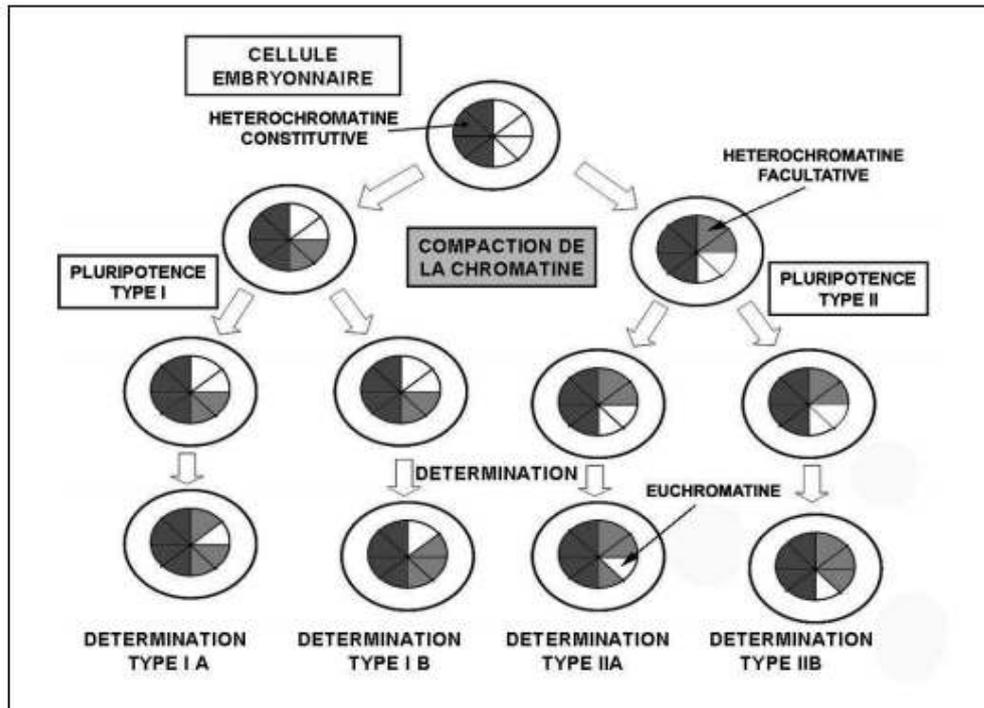
L'état différencié est un état stable

La formation de cellules spécialisées est le résultat de deux types de mécanismes fondamentaux :

- L'existence de déterminants cytoplasmiques ; molécules localisées de manière asymétrique dans le cytoplasme
- L'existence d'interactions cellulaires impliquées dans les phénomènes d'induction

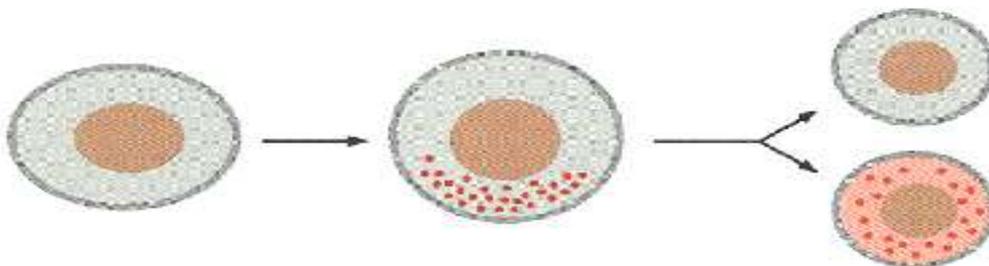
### 5) LA DIFFÉRENCIATION EST CARACTÉRISÉE PAR :

- L'activation et la répression de gènes spécifiques et implique l'utilisation de différents facteurs de transcription ainsi que de mécanismes de remodelage de la chromatine (**remodelage** du degré de condensation de la chromatine pour distinguer l'euchromatine active, de l'hétérochromatine inactive **ou remodelage** par méthylation) utilisant différentes enzymes :
  - HAT : Histone Acetyl transférase
  - HDAC: Histone Deacetylase
  - METHYLASE : Enzymes de Méthylation



Hétérochromatine et détermination par remodelage de niveau de condensation de la chromatine

**DIVISION ASYMETRIQUE**



**REPARTITION INEGALE DE MOLECULES CYTOPLASMIQUES DANS LES DEUX CELLULES FILLES**

**6) Spécification trophoblastes/masse cellulaire interne (MCI= embryoblaste)**

- L'identité trophoblastique est fixée entre les stades 32 et 64 cellules (début de la formation du blastocyste) et peut être visualisée grâce à l'expression sélective du facteur de transcription Cdx2 dans les cellules externes. À l'inverse, celle des gènes de pluripotence tels que *Oct-4*, *Sox2* et *Nanog* est restreinte aux cellules internes du blastocyste. Il est intéressant de noter que ces protéines, spécifiques soit des trophoblastes, soit de la MCI, sont co-

exprimées dans tous les blastomères jusqu'au stade 16 cellules, montrant la complexité des mécanismes de régulation.

- L'analyse des embryons mutants pour *Cdx2* a ainsi montré que ce facteur de transcription est requis pour le maintien de l'identité des trophoblastes, et qu'il réprime des gènes spécifiques de la MCI tels que *Oct-4* ou *Nanog*. Les mécanismes de cette répression ont été clarifiés *in vitro* ; elle résulte de la liaison d'un complexe répresseur Oct-4/Cdx2 au promoteur d'*Oct-4* dans les cellules trophoblastiques.
- En revanche, Cdx2 n'a aucune influence sur la position ou la polarité des cellules lors de la formation du blastocyste. En effet, les embryons mutants pour *Cdx2* peuvent former des cellules polarisées externes qui ont les caractéristiques morphologiques des trophoblastes jusqu'au début de la formation du blastocyste. Des résultats récents ont mis en évidence que la restriction de l'expression de Cdx2 dans les cellules externes de la *morula* tardive (une vingtaine de cellules) serait une conséquence de la polarisation des cellules. Ainsi, Cdx2 ne serait induit que dans les cellules externes.
- Aussi, il a été montré que le facteur de transcription TEAD4 est requis pour l'induction de Cdx2 dès le stade de *morula*. L'inactivation de *Tead4* produit un phénotype plus sévère que celui produit par l'inactivation de *Cdx2*, puisque les embryons *Tead4*<sup>-/-</sup> ne forment pas de blastocyste. Néanmoins, l'expression de *Tead4* est ubiquitaire pendant la préimplantation et doit donc être combinée à d'autres signaux issus de la polarisation des cellules pour induire Cdx2.
- Ainsi, les cellules de la MCI seraient spécifiées d'abord par l'absence d'expression de facteurs trophoblastiques, notamment de Cdx2. L'identité de la MCI est caractérisée par l'expression de facteurs de transcription exprimés dans toutes les cellules internes du blastocyste, comme Oct-4 ou Sox2. Ces protéines sont impliquées dans le maintien de l'identité épiblastique puisque leur élimination provoque une transdétermination des cellules qui adoptent un destin trophoblastique. De même, le facteur Sall4, de la famille des *Spalt*, est enrichi dans la MCI et son inactivation induit l'expression de Cdx2 dans la MCI. Chez la drosophile, *Spalt* est impliqué dans la polarisation puis la différenciation cellulaire et il serait intéressant de déterminer si le rôle de Sall4

dans la détermination de la MCI est directement lié à la polarisation cellulaire et/ou aux divisions asymétriques.

### 7) Mécanisme de contrôle de la polarité et du positionnement des blastomères au niveau de Morula

- La différenciation des cellules trophoblastiques par rapport à la MCI dépend de leur structure polarisée ainsi que de leur position externe dans l'embryon, qui résultent des divisions symétriques et asymétriques. La répartition entre ces cellules est contrôlée par des molécules impliquées dans l'adhésion et/ou la polarité cellulaire : la E-cadhérine, l'Ezrine, des protéines Par ou certaines isoformes de la PKC (protéine kinase C). L'héritage par les cellules filles de ces molécules au cours des divisions symétriques et asymétriques ainsi que leur localisation baso-latérale ou apicale maintiennent la polarité des cellules externes. Par exemple, lorsque l'aPKC ou ParD3, exprimées au pôle apical des cellules polarisées, sont inactivées dans certaines cellules, ces cellules ont tendance à se localiser à l'intérieur de l'embryon. Ces protéines impliquées dans la polarité cellulaire influencent donc la position de la cellule dans l'embryon, mais cependant ne lui donnent pas une identité définitive.

### 8) Mécanismes de spécification en épiblaste (Epi) et endoderme primitif (= hypoblaste=EPr)

- La surexpression des gènes *Gata4* ou *Gata6* dans les cellules ES (cellules souches embryonnaires= embryoblaste) induit leur différenciation en hypoblaste (EPr), montrant que ces gènes ont un impact fort dans l'induction de ce lignage. Dans ces expériences, l'expression des marqueurs de pluripotence diminue rapidement, suggérant des mécanismes de répression active.
- De plus, dans les embryons mutants pour la protéine Grb2, un adaptateur de la voie de signalisation des récepteurs à activité tyrosine-kinase (RTK), *Gata6*, n'est pas exprimé alors que *Nanog* est présente dans toutes les cellules de la MCI. Ainsi, toutes les cellules de la MCI ont une identité épiblastique, montrant que la voie des RTK est requise pour l'induction de l'EPr, soit en activant *Gata6* soit en inhibant *Nanog*.

- L'ensemble de ces résultats montre que la voie de signalisation RTK, couplée à Gata6, et Nanog ont des effets antagonistes et réciproques. Cependant, les mécanismes d'induction et de régulation de l'expression de *Nanog* et *Gata6* ne sont pas aussi simples puisque ces protéines sont coexprimées dans l'ensemble des blastomères entre le stade 8 cellules et celui de la formation du blastocyste.
- La voie de signalisation RTK responsable de l'activation de l'EPr semblerait être celle du FGF (*fibroblast growth factor*) étant donné que les embryons mutants pour FGF4 ou certains de ses récepteurs ne forment pas d'EPr. Cependant, d'autres RTK sont présents au niveau de l'EPr comme le PDGFRa (*platelet derived growth factor receptor a*) et leur implication reste à élucider.
- Des études sur la différenciation des cellules EC (issues de carcinome embryonnaire et proches des cellules ES) et des cellules ES ont mis en évidence un rôle des gènes *Sox* dans la formation de l'EPr et de ses dérivés. *Sox7* serait en amont de la cascade d'induction et activerait *Gata6*,
- D'autres facteurs tels que LRH-1, UTF-1, Notchless ou FoxD3 sont requis dans l'Epi et les cellules ES mais interviendraient plutôt dans le maintien de l'état pluripotent et non dans son induction, et préviendraient une différenciation trop hâtive en tissu neural ou mésendodermique.

## II- MOTILITÉ CELLULAIRE ET DÉVELOPPEMENT

L'organisme en développement est le siège d'une multitude de mouvements cellulaires qui sont à l'origine du remodelage plastique.

On peut très artificiellement établir au moins deux grands groupes dans ces mouvements : les mouvements morphogénétiques et les migrations cellulaires.

### 9) LES MOUVEMENTS MORPHOGÉNÉTIQUES

Ce sont des mouvements cellulaires d'ensemble dont nous citons 2 exemples

#### 9.1) La formation du tube neural

La plaque neurale, d'origine ectodermique, s'enroule en gouttière neurale, puis en

tube nerveux. Au cours de l'enroulement, les cellules de la plaque neurale subissent 2 transformations :

- elles s'allongent par polymérisation des microtubules axiaux
- elles subissent un rétrécissement de leur zone apicale par contraction d'un cadre de microfilaments transversaux principalement constitué d'actine.

Les deux événements expliquent une transformation cunéiforme des cellules qui facilite l'enroulement.

Durant ce processus de neurulation, la chorde et le mésoderme sous-jacent exercent une action inductrice sur le neurectoderme. Les cadhérines (protéines membranaires d'adhésivité cellulaire  $\text{Ca}^{2+}$  dépendantes) participent aussi à la mise en place du tube neural : c'est l'expression différentielle des cadhérines qui explique en partie la reconnaissance spécifiques des cellules entre-elles, soit pour former le neurectoblaste soit pour demeurer jointives dans l'ectoblaste (respectivement, expression de cadhérines N ou E).

## 9.2) La gastrulation

Ce processus d'invagination cellulaire a été bien étudié chez les embryons d'amphibiens. L'invagination est initiée par des changements de forme des cellules qui mettent aussi en jeu les microfilaments d'actine, comme pour la formation du tube neural. Les cellules se déforment en "bouteille" en s'étirant et se contractant selon la partie de la cellule. Ce processus favorise la courbure du feuillet ectodermique dont l'invagination conduit à la formation de l'entoblaste puis à celle du mésoblaste. Par ailleurs la fibronectine, synthétisée par les cellules de l'ectoblaste, guide la migration des futures cellules mésodermiques entre l'ectoblaste et l'entoblaste

Bien qu'encore non démontrés, des processus similaires ont sûrement lieu au cours de la gastrulation dans d'autres espèces animales, y compris chez les mammifères au niveau de la ligne primitive et du noeud de Hensen.

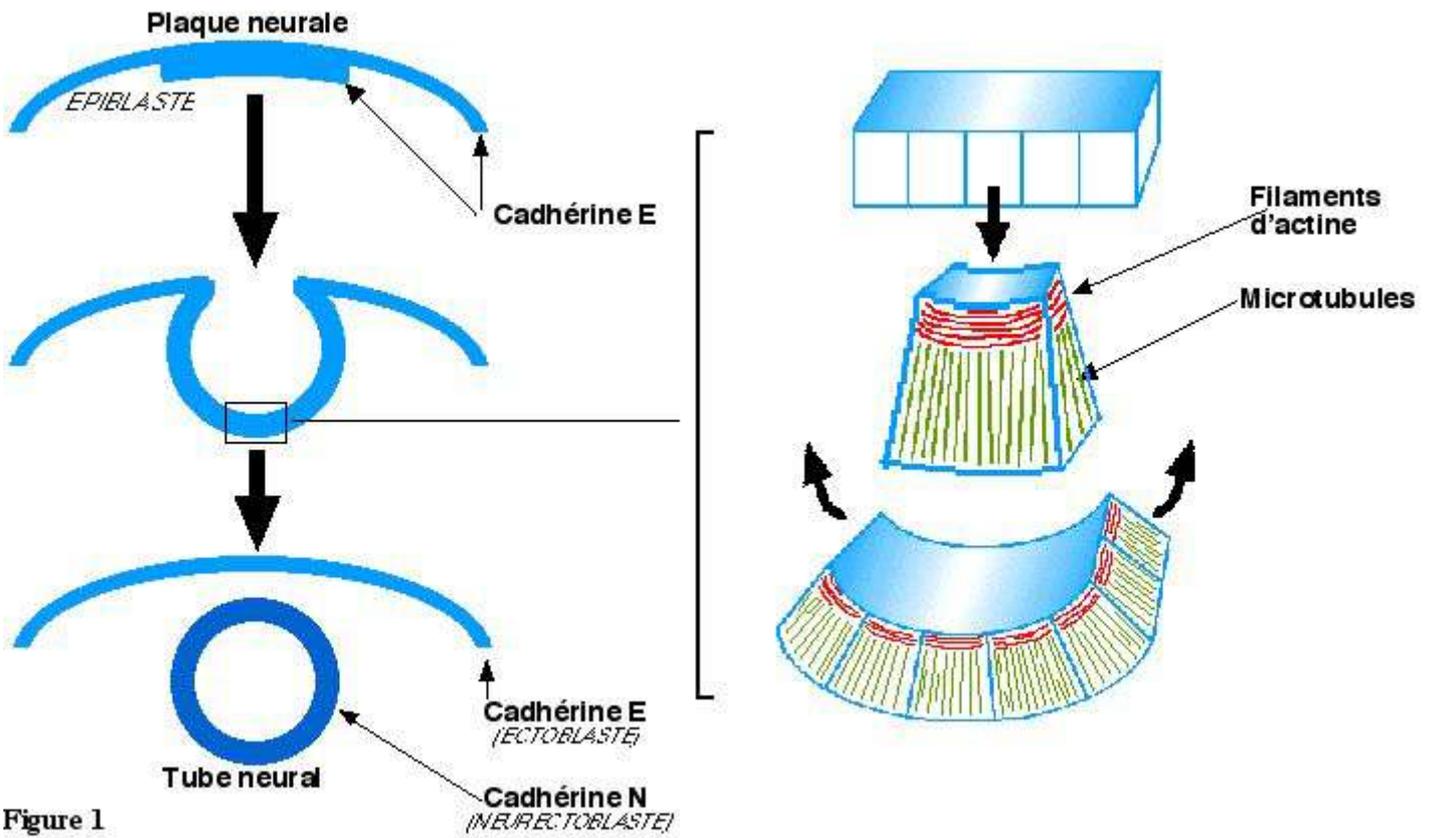


Figure 1

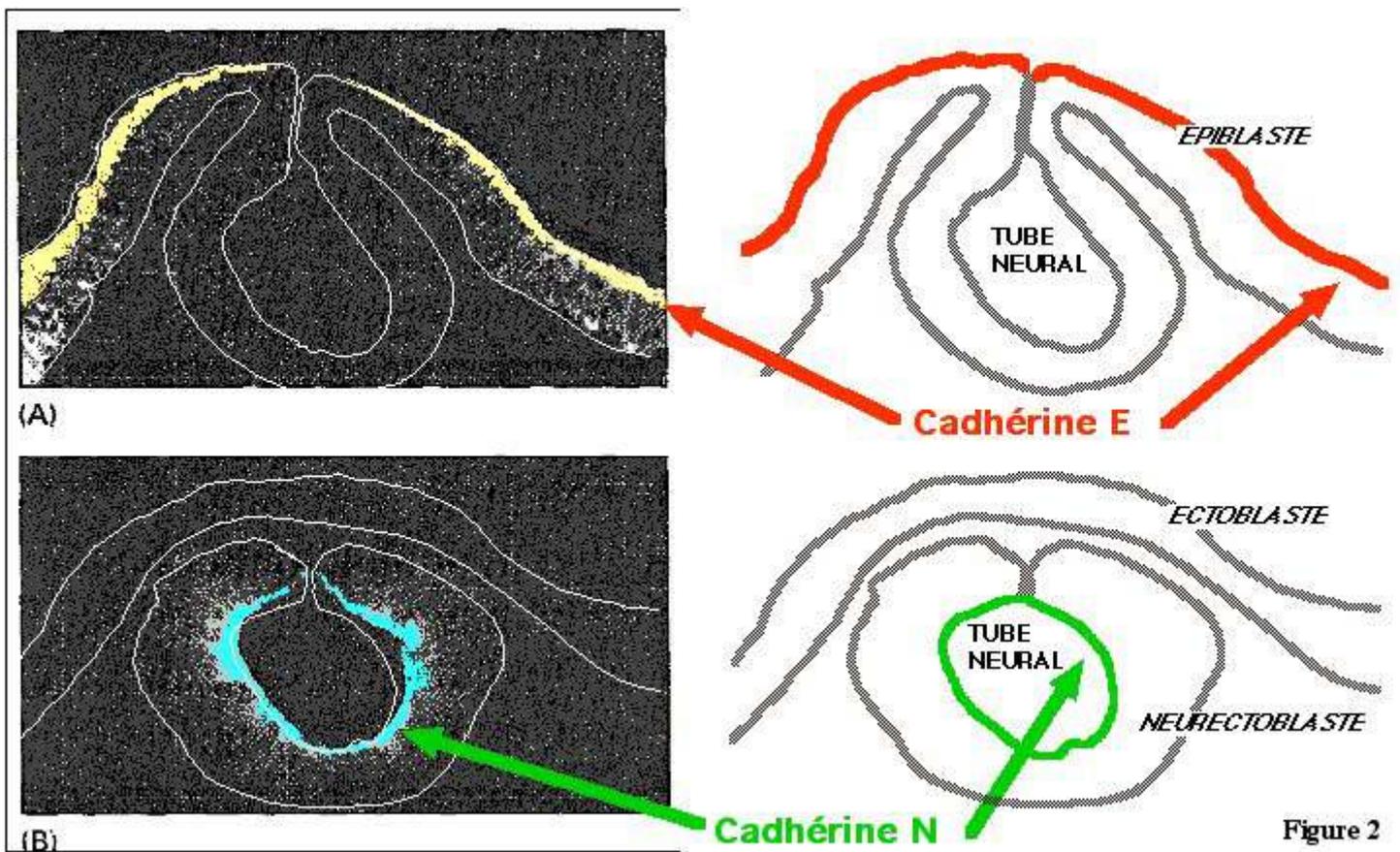


Figure 2

**10) LES MIGRATIONS CELLULAIRES**

Il s'agit de mouvement n'intéressant pas un feuillet entier et sa mise en place, mais le déplacement de cellules isolées, entre différents tissus de l'embryon ou au sein d'un même tissu au cours de sa différenciation. Les exemples seraient là encore multiples (crêtes neurales, somites, cellules germinales, devenir des cellules nerveuses primitives, cellules souches immunitaires, croissance des prolongements neuronaux, etc)

**10.1) La migration des cellules des crêtes neurales**

Ces cellules quittent le neurectoderme du tube neural au moment de sa fermeture et migrent vers différents territoires pour s'y différencier en des types très variés : cellules nerveuses des ganglions rachidiens et des ganglions sympathiques, cellules la médullo-surrénale, cellules gliales, cellules pigmentaires, cellules à l'origine des os du crâne, cellules endocrines (ex : cellules à ACTH ou à calcitonine),etc. En quittant le neurectoderme, les cellules des crêtes neurales migrent dans un espace extracellulaire élargi par la grande quantité d'acide hyaluronique. Notons que les N-CAM, protéines membranaires d'adhésion indépendantes du calcium, et les cadhérines disparaissent des membranes des cellules des crêtes neurales pendant la phase de migration, alors que des intégrines membranaires apparaissent. Pour se déplacer, ces cellules se lient par des récepteurs membranaires spécifiques (intégrines) aux molécules de la matrice extracellulaire (fibronectine et laminine ; figure 5)<sup>3</sup>. La capacité migratoire des cellules des crêtes neurales est également due à leur activité protéasique (caractère commun avec de nombreuses cellules tumorales migratrices) qui facilite le "passage" et la progression des cellules, en particulier en lysant les membranes basales.

Les cellules des crêtes neurales qui vont former des cellules non nerveuses migrent entre l'ectoderme et les somites par une voie latérale. Les cellules qui vont se différencier en cellules nerveuses se déplacent entre les somites et le tube nerveux ou la corde par une voie ventrale. Elles se réassocient ensuite pour former les différents ganglions ou la masse de la médullo surrénale. La fin de la migration cellulaire est associée à une ré-expression des cadhérines et des N-CAM molécules favorables à l'adhésion des cellules.

**10.2 La migration des cellules des sclérotomes (figure 3, partie gauche ; figure 6)**

Après rupture de la membrane basale entourant le sclérotome primitif (également intervention de protéases), la migration des cellules du sclérotome est favorisée par l'apparition dans l'environnement somitique para axial d'une matrice extracellulaire riche en acide hyaluronique (élargissement et œdème des espaces, facilitant la mobilité) et en fibronectine. La fibronectine a un rôle de "guidage" sur la trame matricielle par interaction avec les intégrines et la trame collagénique. Après migration, les cellules des sclérotomes s'immobilisent au niveau du tube neural et de la chorde pour former les ébauches des vertèbres. La fin de cette migration cellulaire est concomitante d'une diminution en acide hyaluronique et en fibronectine dans la matrice extracellulaire.

### 10.3) La migration des cellules germinales primordiales

Les cellules germinales primordiales apparaissent très précocement chez l'embryon. Elles vont migrer et coloniser les ébauches gonadiques, dans lesquelles elles formeront des gonies, cellules précurseurs des gamètes. La migration de ces cellules germinales primordiales est interstitielle chez les mammifères. Comme précédemment, le déplacement cellulaire est guidé par un support matriciel essentiellement à base de fibronectine. Un chimiotactisme est exercé par l'épithélium germinatif qui est ainsi spécifiquement colonisé par les cellules germinales primordiales. Des peptides régulateurs, tel le TGF $\beta$ , auraient un rôle inducteur dans le chimiotactisme facilitant la reconnaissance puis l'implantation spécifique des cellules germinales dans cette zone strictement localisée de l'épithélium coelomique

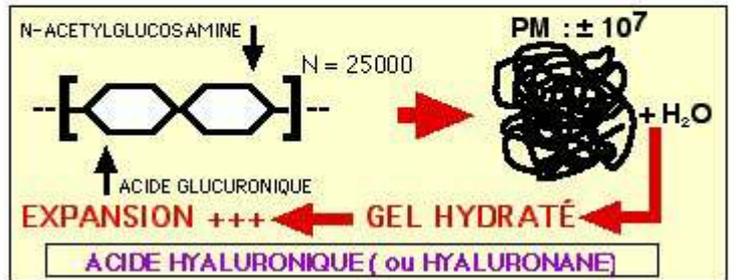
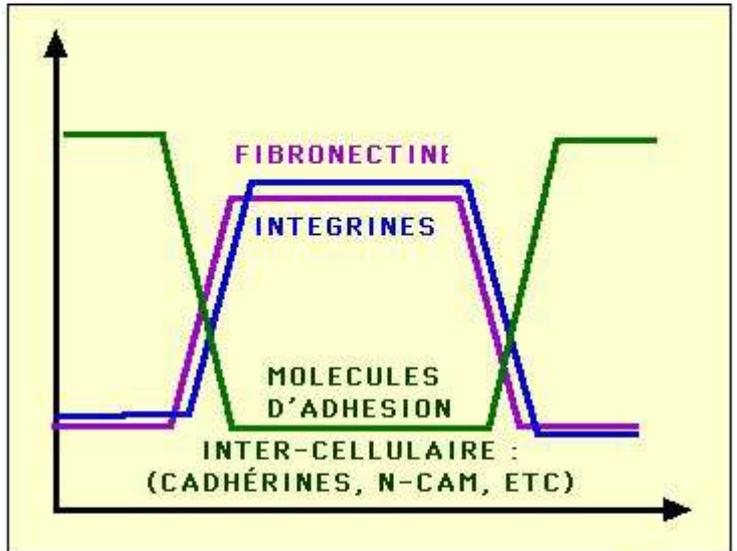
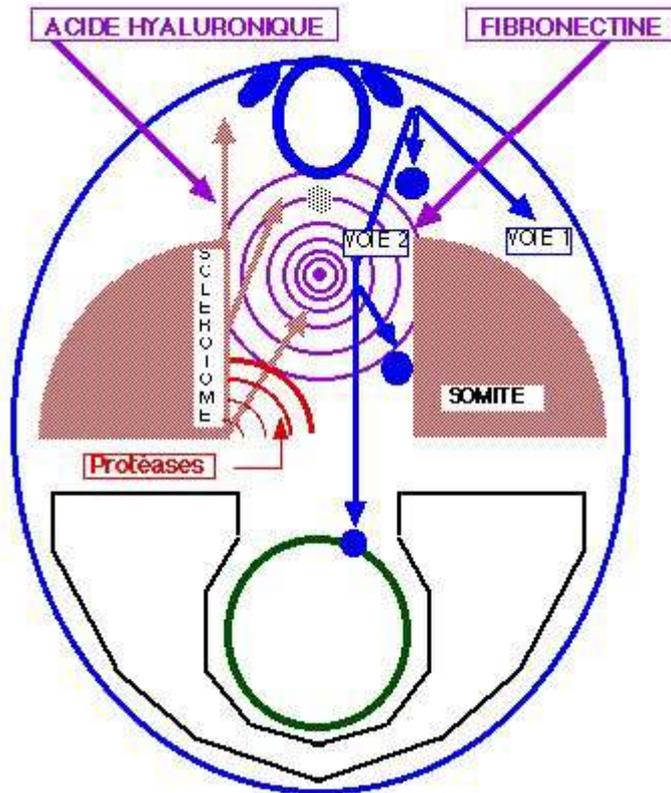


Figure 3

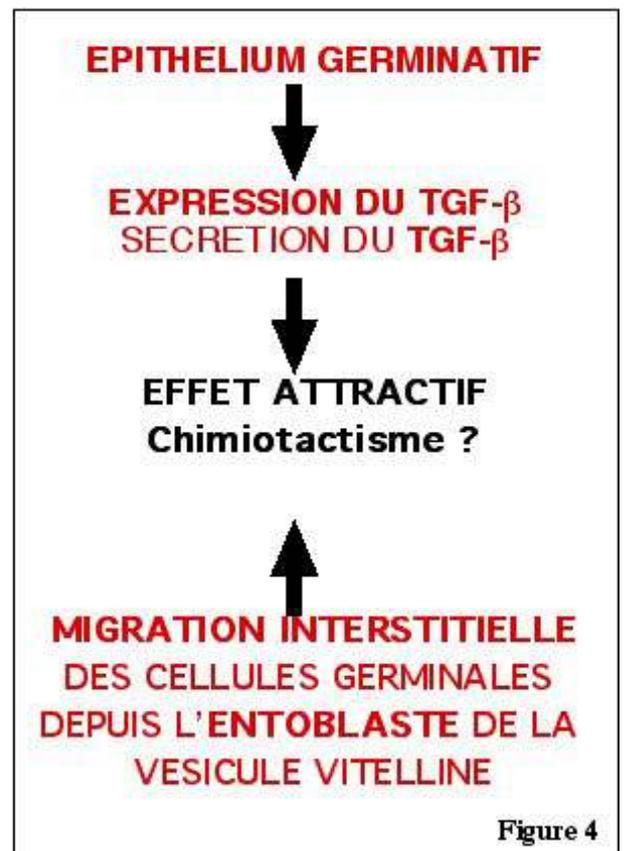
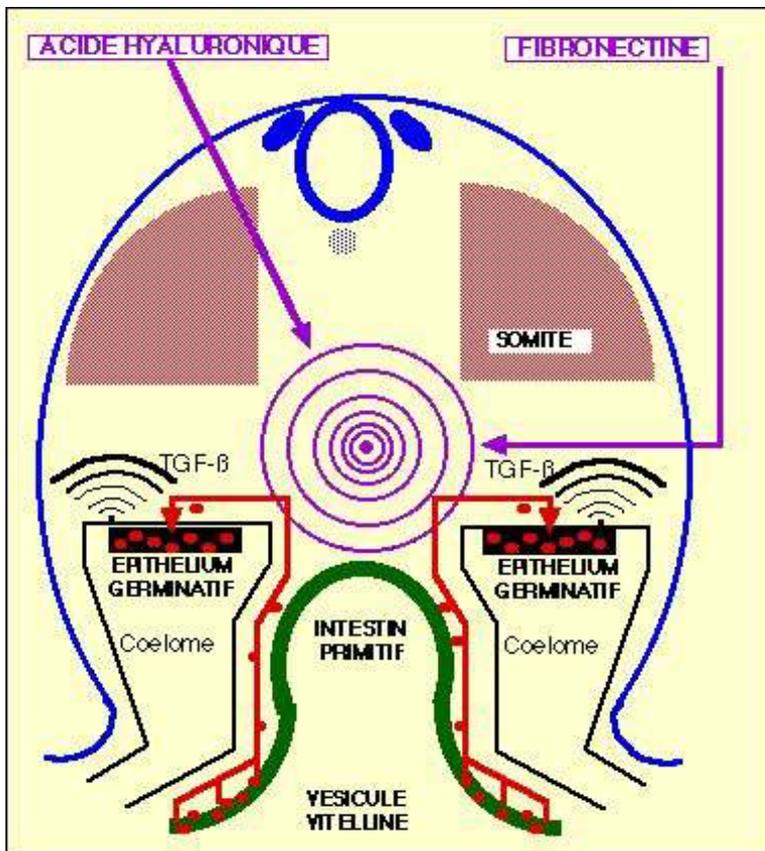


Figure 4

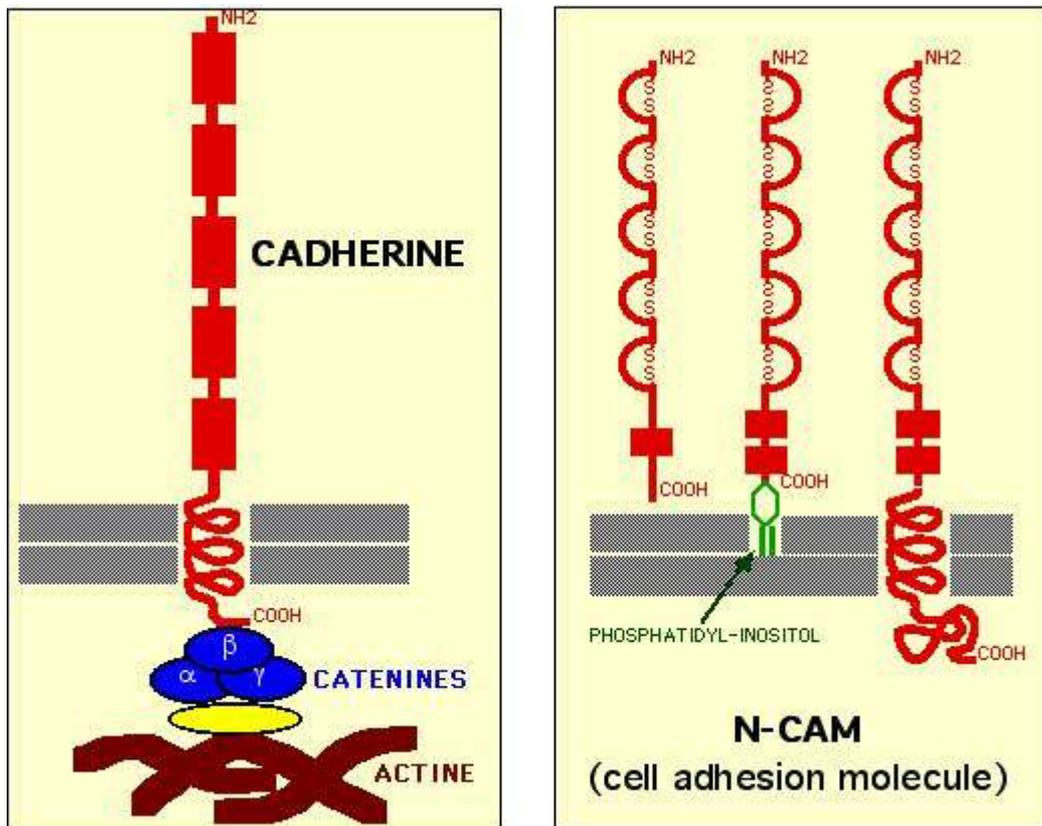


Figure 5

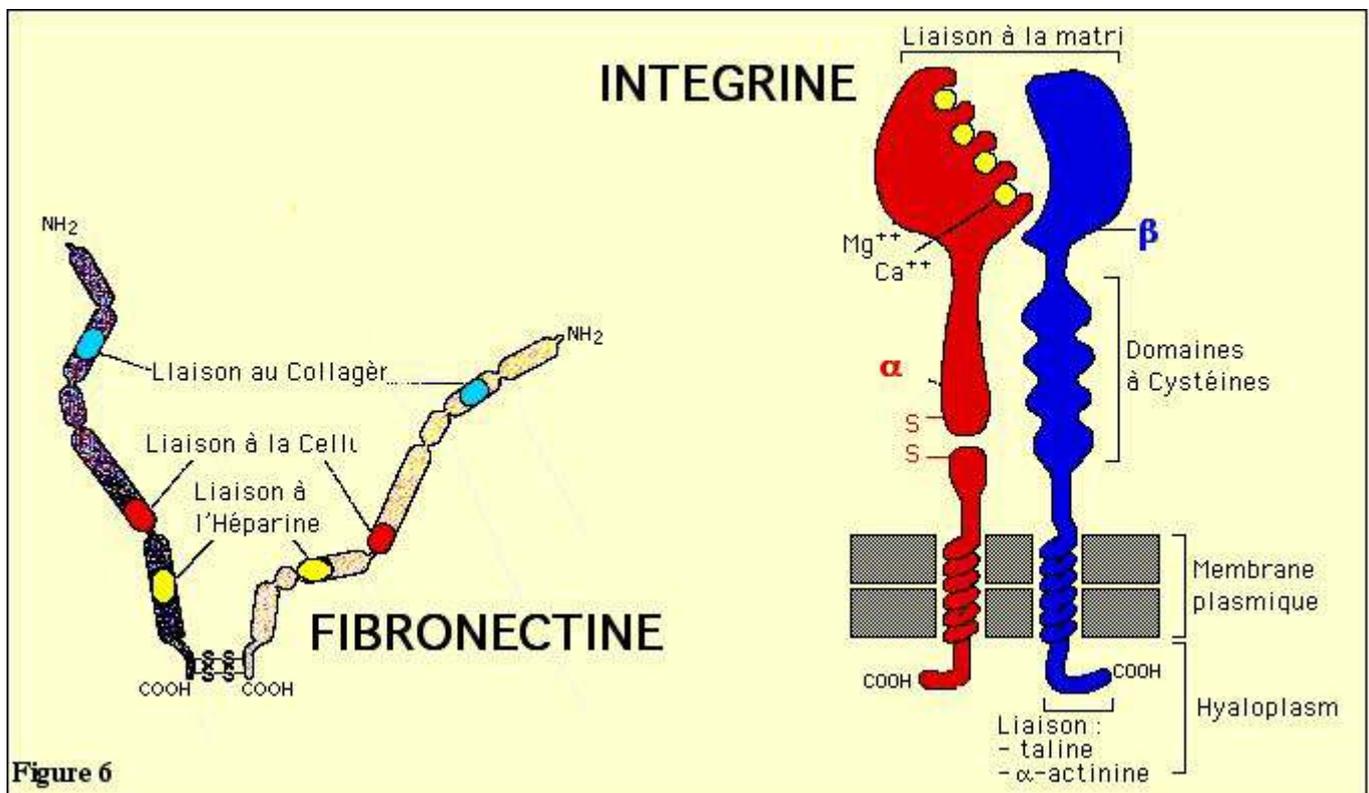


Figure 6

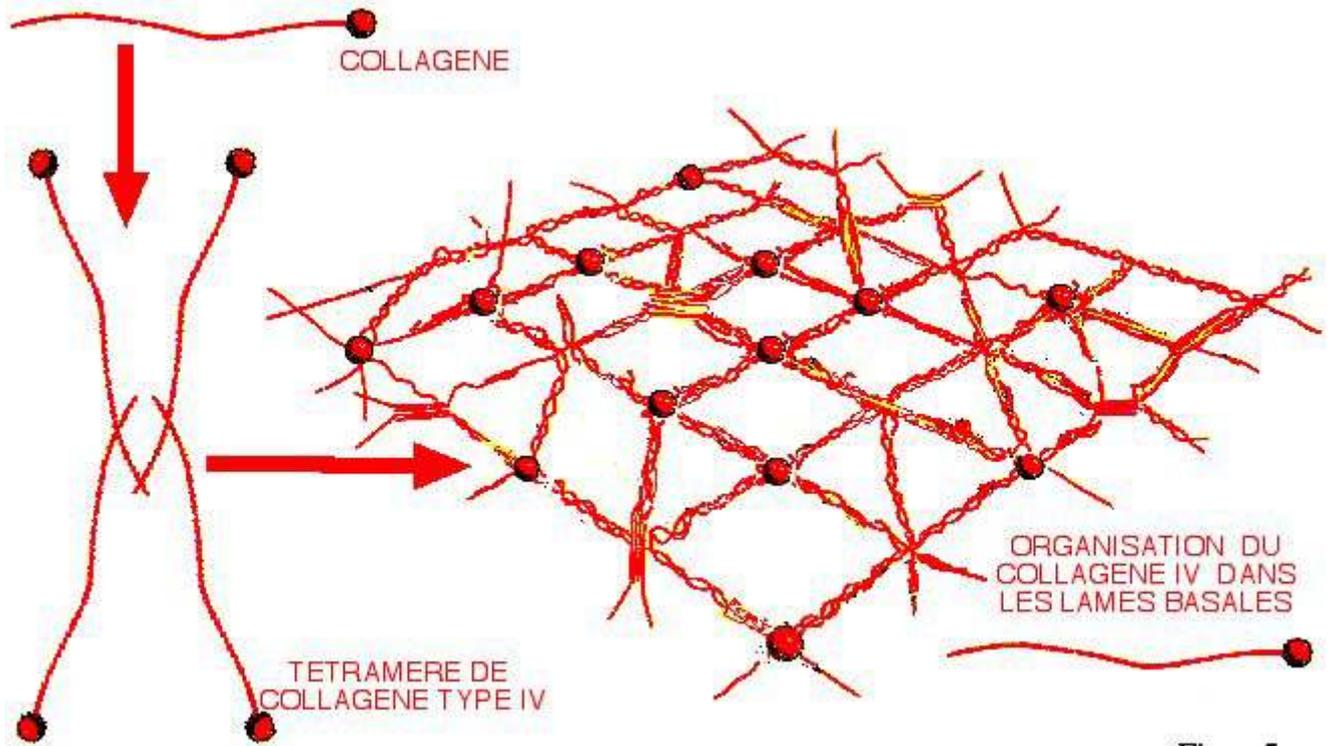


Figure 7

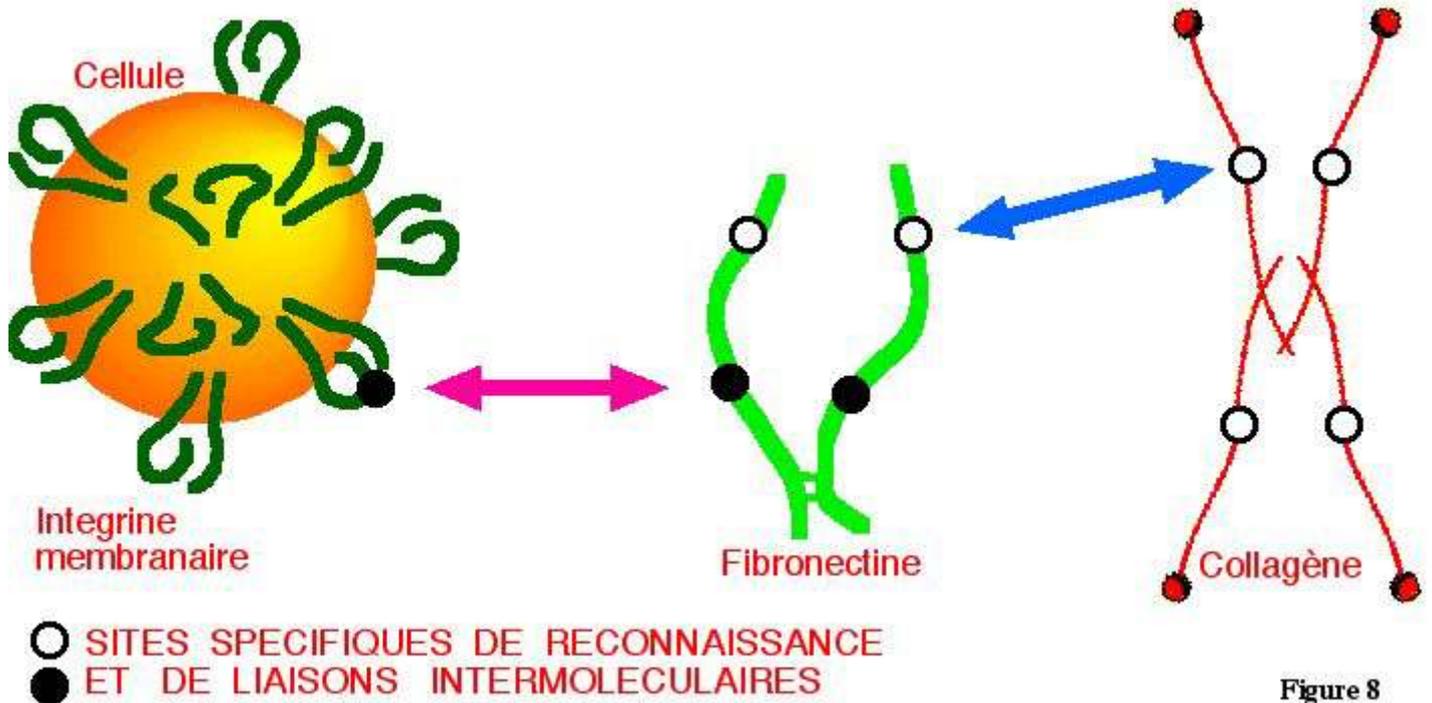


Figure 8

