

UE9s - Organogenèse

ACTUALISATION

Fiche de cours n°1

Les mécanismes moléculaires du développement embryonnaire et de l'organogenèse

- ★ Notion tombée 1 fois au concours
- ★★ Notion tombée 2 fois au concours
- ★★★ Notion tombée 3 fois ou plus au concours

INTRODUCTION			
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permet le passage d'un zygote à un individu ▪ Zygote = résultat de la fécondation d'un ovocyte II par un spermatozoïde 		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 38 semaines de développement (SD) à partir de la fécondation 		
Période embryonnaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 premières semaines de développement : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Courte mais fondamentale ▪ Evolution des feuillets embryonnaires : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ectoderme ou ectoblaste ◦ Mésoderme ou mésoblaste ◦ Endoderme ou endoblaste ▪ Modelage de l'aspect extérieur : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Principales formes extérieures du corps sont reconnaissables vers la fin du 2^{ème} mois 	<p>Fécondation</p> <p>UE2A</p> <p>4^{ème} SD</p> <p>UE9s</p> <p>8^{ème} SD</p> <p>Morula</p> <p>Blastocyste</p> <p>Gastrulation</p> <p>Délimitation</p> <p>Organogenèse</p> <p>Morphogenèse</p>	
Période fœtale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 derniers mois du développement 		

INTRODUCTION DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE ET FÉTAL HUMAIN			
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déterminant dans cette organisation ▪ Chaque cellule d'un même organisme a le même génome ▪ Différences entre les cellules dues au fait qu'elles expriment différents groupes de gènes 		
	<p style="text-align: center;">①</p> <p>La prolifération cellulaire <i>Produit de nombreuses cellules à partir d'une seule</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôlés par l'expression sélective de gènes ▪ Permettent de construire l'embryon ▪ S'effectuent tous en même temps, dans un embryon en développement, avec une diversité des voies différentes utilisées dans les différentes parties de l'organisme 	
	<p style="text-align: center;">②</p> <p>La spécialisation cellulaire <i>Engendre des cellules de caractéristiques différentes dans des positions différentes</i></p>		
	<p style="text-align: center;">③</p> <p>Les interactions cellulaires <i>Coordonnent le comportement d'une cellule avec celui des cellules voisines</i></p>		
	<p style="text-align: center;">④</p> <p>Le mouvement cellulaire <i>Réarrange les cellules pour former des tissus et des organes structurés</i></p>		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Des cellules de notre corps, parce qu'elles gardent un enregistrement des signaux reçus par leurs ancêtres au cours des premiers stades du développement embryonnaire 		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une grande partie de la machinerie fondamentale du développement est la même chez les vertébrés et chez les principaux invertébrés 		

LES MÉCANISMES UNIVERSELS DU DÉVELOPPEMENT LES ANIMAUX PARTAGENT CERTAINES CARACTÉRISTIQUES ANATOMIQUES FONDAMENTALES	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reflétée par les similitudes entre les espèces animales dans les gènes qui contrôlent le développement
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un feutrage cutané recouvrant l'extérieur ▪ Une bouche pour s'alimenter ▪ Un tube digestif pour contenir et traiter les aliments ▪ Des muscles ▪ Des nerfs ▪ D'autres tissus disposés dans l'espace entre le feutrage cutané externe et le tube digestif

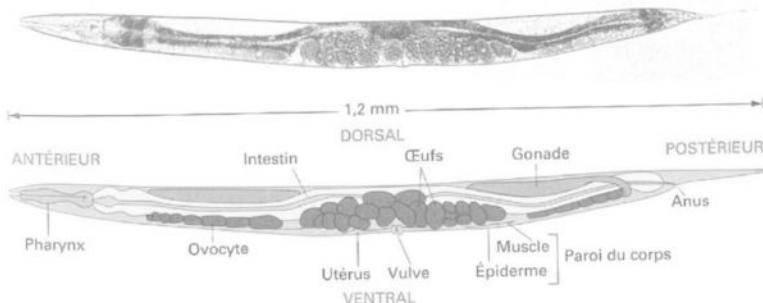
Les mécanismes universels du développement : LES ANIMAUX PARTAGENT CERTAINES CARACTÉRISTIQUES ANATOMIQUES FONDAMENTALES

SCHÉMA ANATOMIQUE FONDAMENTAL COMMUN DU DÉVELOPPEMENT DE L'ŒUF

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation de nombreuses cellules plus petites
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Création d'un feuillet épithéial face au milieu extérieur : l'ectoderme : <ul style="list-style-type: none"> ○ Précurseur de l'épiderme et du système nerveux
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation de l'endoderme : <ul style="list-style-type: none"> ○ Précurseur de l'intestin et de ses appendices, comme les poumons et le foie
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation du mésoderme : <ul style="list-style-type: none"> ○ Précurseur des muscles, du tissu conjonctif et de divers autres composants
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transformation d'une simple sphère creuse de cellules en une structure comportant un tube digestif

**LES MÉCANISMES UNIVERSELS DU DÉVELOPPEMENT
LA CONSERVATION DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT**

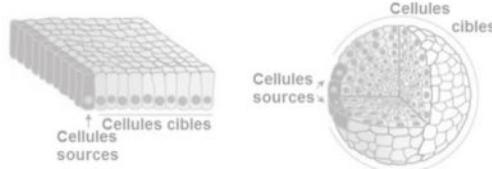
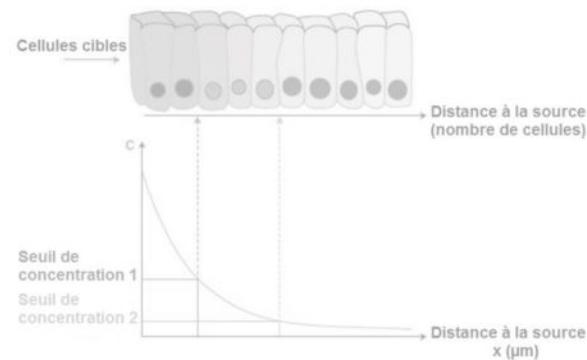
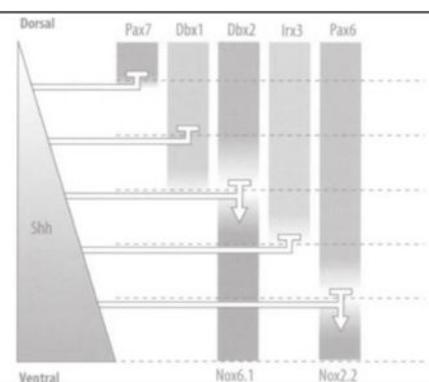
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pratiquement le même qui est utilisé par les animaux pour organiser leur corps ▪ Correspond aux gènes de développement qui sont responsables de la mise en place du plan d'organisation de l'organisme
--	---

ÉTUDE DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT ORGANISMES MODÈLES	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Principal organisme modèle pour l'étude génétique ▪ Mise en évidence de 4 gradients intracellulaires établit par les produits de 4 groupes de gènes de polarité
	<p>Gènes de polarité de la drosophile</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Apportent des informations de position dans l'embryon ▪ Contrôlent 4 distinctions fondamentales dans le plan du corps : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dorsal versus ventral ○ Avant versus arrière : <ul style="list-style-type: none"> - Exemple : gène impliqué dans la mise en place de la polarité avant-arrière (<i>Bicoid</i>). ○ Endoderme versus mésoderme et ectoderme ○ Cellules germinales versus cellules somatiques
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composé de peu de cellules ▪ La connaissance de la séquence de son génome a permis de déchiffrer les mécanismes du développement 
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poisson-zèbre ▪ Xénope ▪ Poulet ▪ Souris ▪ ...

ÉTUDES DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT		
3 STRATÉGIES POUR ÉTUDIER LES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT		
	But	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en évidence de familles de gènes très homologues : gènes de sélection homéotique
	Exemples	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutation de gènes de développement qui aboutissent à des malformations : <ul style="list-style-type: none"> ○ Chez la drosophile : patte à la place d'antenne ○ Chez la souris : absence de développement de l'œil
	But	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permet de révéler l'ARN messager, c'est-à-dire le produit de l'expression du gène ▪ Consiste à identifier les territoires où ces gènes sont exprimés et le moment du développement pendant lequel ils sont exprimés : <ul style="list-style-type: none"> ○ Information spatio-temporelle
	Exemples	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Neurectoblaste, larve de drosophile</p> </div> <div style="display: flex; gap: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p>Cortex cérébral Embryon de souris</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Doigts</p> </div> </div> </div>
	But	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Observation des conséquences sur le développement ▪ Compréhension de l'importance fonctionnelle de chaque gène dans le développement des différents territoires de l'embryon ▪ Important pour comprendre les anomalies dans l'espèce humaine

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exercent leur effet depuis la fécondation jusqu'à la fin de l'organogenèse
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exprimés au cours du développement mais pour certains peuvent se retrouver exprimés à l'âge adulte : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dans des conditions normales ou pathologiques ○ Cas des facteurs de croissance
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les phénomènes de différenciation tissulaire ■ Les mécanismes cellulaires : <ul style="list-style-type: none"> ○ De prolifération (mitose) ○ De mort cellulaire programmée = apoptose ; sa perturbation peut être à l'origine de malformations embryonnaires et de cancers ○ De migration cellulaire ○ De cytodifférenciation ■ Les phénomènes de prolifération et surtout de différenciation cellulaire dépendent de l'expression de plusieurs gènes de développement et d'une expression coordonnée dans le temps et dans l'espace de ces gènes
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Une cellule mésodermique subit une série d'étapes coordonnées par des phénomènes de cascades d'expression de gènes au cours de l'organogenèse pour devenir une cellule striée squelettique

Nature et caractéristiques des gènes de développement : DEUX FAMILLES DE GÈNES DE DÉVELOPPEMENT		
GÈNES DE DÉVELOPPEMENT QUI CODENT POUR DES PROTÉINES AGISSANT COMME		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Protéines qui se fixent au niveau des régions promotrices des gènes pour moduler leur expression ■ Modifient directement la transcription de gènes cibles ■ Conditionnent l'expression de plusieurs gènes cibles 	
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Protéines qui par le biais de leurs récepteurs membranaires modulent l'expression de gènes cibles ■ Facteurs qui modifient indirectement la transcription de gènes cibles ■ Conditionnent l'expression de plusieurs gènes cibles 	

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES GÈNES DE DEVELOPPEMENT LES MORPHOGÈNES		
	<ul style="list-style-type: none"> Molécule sécrétée capable d'induire des types cellulaires différents à des concentrations différentes 	
	<ul style="list-style-type: none"> Agit par diffusion à partir de sa source de synthèse : <ul style="list-style-type: none"> Formation de gradients qui définissent des régions distinctes La concentration du morphogène détermine l'effet de ce morphogène 	
	<ul style="list-style-type: none"> Quand la concentration arrive à une valeur seuil, un autre type cellulaire est induit Une caractéristique importante de la réponse tissulaire à l'action d'un morphogène est la réponse par palier Avec ce modèle, une cellule peut déterminer sa position au sein de l'embryon simplement en mesurant la concentration locale de morphogène : <ul style="list-style-type: none"> Théorie de l'information de position, cette information étant codée sous forme chimique 	
	<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs seuils dans différentes directions Ainsi, petit à petit il est possible de quadriller tout l'embryon et de définir de nombreuses zones où chaque cellule se différencie des autres par la concentration d'au moins un des morphogènes présents 	
	<ul style="list-style-type: none"> Un gène est impliqué dans la différenciation de un ou plusieurs territoires En conséquence, si quelque chose se déroule mal, il est possible d'observer des malformations uniques ou multiples certaines s'expliquant par le fait qu'un gène agit pour la différenciation de plusieurs territoires 	

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES GÈNES DE DEVELOPPEMENT	
EXEMPLES DE MORPHOGÈNES	
	<ul style="list-style-type: none">■ Différenciation du neurectoblaste, des membres et de l'intestin primitif
	<ul style="list-style-type: none">■ Différenciation des membres et de l'encéphale
	<ul style="list-style-type: none">■ Différenciation des membres, des somites et du système urogénital
	<ul style="list-style-type: none">■ Différenciation de l'épithélium et des os■ Prolifération■ Mort cellulaire

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES GÈNES DE DEVELOPPEMENT
GÈNES CODANT POUR DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Interviennent dans le positionnement antéro-postérieur des segments du corps ■ Permettent à chaque segment du corps de savoir son positionnement, c'est-à-dire à quel territoire de l'embryon il appartient, en particulier dans les phénomènes de métamérisation
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Phénomènes de différenciation de proche en proche : à partir d'un territoire indifférencié on aboutit à un territoire où on retrouve les différentes populations cellulaires différenciées formant les différents tissus à la fin de l'organogenèse ■ Phénomènes d'organogenèse se font de proche en proche sur le plan physique et de proche en proche sur le plan temporel

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES GÈNES DE DEVELOPPEMENT
EXEMPLES DE GÈNES CODANT POUR DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Positionnement antéro-postérieur des segments du corps
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Organogenèse de l'œil, des membres, des vertèbres, des reins, ...
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Différenciation du testicule (gène <i>SRY</i>) et organogenèse du système nerveux

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES GÈNES DE DEVELOPPEMENT
ILLUSTRATION AVEC LA MISE EN PLACE DES VERTÈBRES

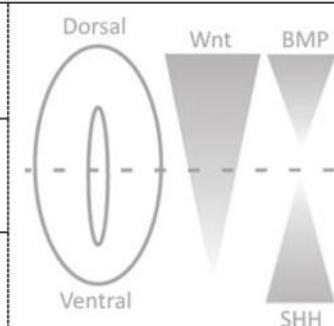
	<p>Neurectoblaste</p> <p>Chorde dorsale</p> <p>Tube neural</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Induit la différenciation et la mise en place du neurectoblaste ■ Régresse et disparaît au moment de la formation de la vertèbre
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Donne le tube neural et le tissu nerveux
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Induit la transformation du sclerotome (mésoblaste) en vertèbre (cartilage puis os)

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES GÈNES DE DEVELOPPEMENT
PHÉNOMÈNES D'INDUCTION DANS LE TEMPS ET DANS L'ESPACE

- A travers l'**expression** des **morphogènes** et des facteurs de **transcription** :
- Un territoire donné contenant des **cellules inductrices** provoque la **différenciation d'un territoire contigu** qui sont donc les **cellules compétentes** pour produire des tissus et des organes
- Exemple de la fabrication du tube neural et de la différenciation de la moelle épinière

Nature et caractéristiques des gènes de développement

CASCADES D'EXPRESSION DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT DU TUBE NEURAL

	Exprimé :	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Par la chorde dorsale ▪ Par la partie ventrale du tube neural 	
	En interaction avec BMP4 et Wnt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A la source de la différenciation du neurectoblaste et du tube neural ▪ Module l'expression de nombreux gènes de développement qui vont contribuer au cours du temps à la cyto-différenciation du tube neural : <ul style="list-style-type: none"> ○ Apparition des neurones et des cellules gliales à partir du neuroépithélium 	
	Shh	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Très exprimé dans la partie ventrale du tube neural 	
	BMP	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Très exprimé dans la partie dorsale du tube neural 	
	Wnt	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Régulation de la balance dorso-ventrale 	

CHRONOLOGIE D'INTERVENTION DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT
CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT

	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au début des phénomènes de différenciation et d'évolution de l'embryon ■ Permet à chaque cellule de se reconnaître selon : 	
	Axe antéro-postérieur	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au moment du développement de la ligne primitive : <ul style="list-style-type: none"> ○ Gènes de la famille <i>TGF bêta</i>
	Axe dorso-ventral	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gènes <i>BMP4</i> et <i>FGF</i>
	Reconnaissance spatiale entre la droite et la gauche	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gènes <i>Nodal</i>, <i>Shh</i>, <i>Lefty</i> ■ Le développement de l'embryon reproduit la phylogénèse ■ Chez les espèces primitives l'adulte comme l'embryon n'est pas latéralisé et les parties droite et gauche sont équivalentes ■ Au fur et à mesure que l'on monte dans la phylogénèse : les embryons sont au départ symétriques comme l'embryon humain qui : <ul style="list-style-type: none"> ○ A au début un plan de symétrie médian ○ Mais à un moment donné, la rotation des organes s'opère ainsi l'embryon constitué et l'adulte est asymétrique avec en particulier la rotation des viscères au niveau du thorax et de l'abdomen : <ul style="list-style-type: none"> - Ces phénomènes de rotation des viscères sont sous le contrôle de gènes de développement : <i>Nodal</i>, <i>Shh</i>, <i>Lefty</i>
	Perturbation de certains de ces gènes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Entraîne des malformations : <ul style="list-style-type: none"> ○ Exemple : malformation des viscères, le cœur à droite
	<i>BMP4</i> et <i>FGF</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour le mésoblaste ventral et le futur épiderme
	<i>Noggin</i> , <i>chordin</i> , <i>follistatin</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Inhibiteurs de <i>BMP4</i> ■ Pour l'établissement du neurectoderme, du mésoblaste dorsal de la région antérieure
	<i>Brachyury</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pour le mésoblaste dorsal des régions moyenne et caudale

CHRONOLOGIE D'INTERVENTION DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT		
CLASSIFICATION FONCTIONNELLE DES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT		
		<ul style="list-style-type: none"> ■ Se manifeste par le phénomène de métamérisation = segmentation antéro-postérieure du corps à la fin du 1^{er} mois ■ Phénomène de segmentation persiste à l'âge adulte dans de nombreuses espèces primitives comme les insectes, mais disparaît au cours de la phylogénie ■ Phénomène de métamérisation est sous la dépendance de gènes de segmentation ■ La somitogénèse fait intervenir : <i>FGF</i>, <i>Wnt</i>, <i>Notch</i>, <i>Acide rétinoïque</i> et les gènes <i>HOX</i>
	Pôle céphalique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sous la dépendance du gène <i>OTX 2</i> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Joue un rôle fondamental dans le développement du massif facial ○ Mutations de ce gène chez la souris provoquent la formation de souris sans tête
	Pôle caudal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sous la dépendance du gène <i>Brachyury</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Correspond à un phénomène de cytodifférenciation et d'organogenèse qui se déroule chez l'embryon humain au cours du deuxième mois ■ Pour la fabrication du muscle : gènes <i>MyoD</i> ■ Pour le développement de l'œil : certains gènes de la famille <i>Pax</i> dont notamment <i>Pax6</i> 	

LES GÈNES DE SÉLECTION HOMÉOTIQUE

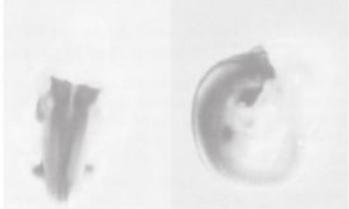
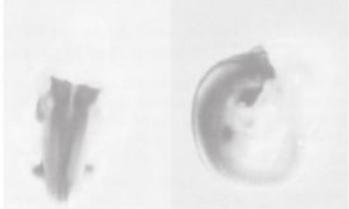
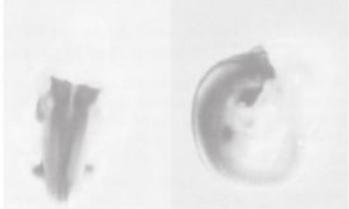
	<ul style="list-style-type: none"> Dans chaque espèce et à tous les niveaux d'organisation, les structures complexes sont obtenues par la répétition avec certaines variations de quelques thèmes fondamentaux Ensemble de gènes qui déterminent les caractères antéro-postérieurs des segments 	<p>tête thorax abdomen</p> <p>sh pb Dfd Ubx Ant Abd Abd Abd Abd Abd Abd</p> <p>Complexe Antenapedia Complexe Bithorax</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Il y a plus de 80 ans Faite lors de l'observation chez la drosophile adulte d'un groupe de mutations qui provoquaient des anomalies de l'organisation. La structure est bien formée mais localisée au mauvais endroit : <ul style="list-style-type: none"> Exemple : la drosophile présente des ailes en plus Exemple : la drosophile présente des pattes à la place des antennes (homéose) : l'origine étant une mutation homéotique 	
<ul style="list-style-type: none"> Gènes liés les uns aux autres 		
Gènes du complexe Bithorax	<ul style="list-style-type: none"> Contrôlent les différences entre les segments abdominaux et thoraciques du corps 	<p>Antennapedia complex: lab pb Dfd Ubx Abd</p> <p>Bithorax complex: Ubx Abd Abd</p> <p>labral (Abd) Dfd (Abd) Abd (Abd) Antennapedia (Abd) Ultrabithorax (Abd)</p>
Gènes du complexe Antenapedia	<ul style="list-style-type: none"> Contrôlent les différences entre les segments thoraciques et ceux de la tête 	

LES GÈNES DE SÉLECTION HOMÉOTIQUE

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ces gènes existent chez tous les animaux y compris chez l'homme ▪ Complexes <i>Bithorax</i> et <i>Antenapedia</i> de la drosophile sont deux moitiés d'un même complexe de gènes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Complexe <i>Hox</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exprimés séquentiellement selon leur ordre dans le complexe <i>Hox</i> ▪ Codent pour des protéines de liaison à l'ADN
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparaison du complexe Hox de drosophile avec les complexes Hox d'un mammifère et leurs relations avec les régions du corps ▪ 4 complexes Hox : <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Hox A</i> ○ <i>Hox B</i> ○ <i>Hox C</i> ○ <i>Hox D</i> ▪ L'ordre des gènes à l'intérieur de chaque complexe Hox des vertébrés est essentiellement le même que celui du complexe Hox de la drosophile ce qui suggère que ces 4 complexes se sont formés par duplication d'un seul complexe primordial et ont conservé son organisation de base

LES GÈNES DE SÉLECTION HOMÉOTIQUE

ÉTUDE DANS LES EMBRYONS DE VERTÉBRÉS DES SCHÉMAS D'EXPRESSION DES GÈNES HOX

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chaque membre de chaque complexe s'exprime successivement de la tête vers la queue, le long de l'axe du corps, comme chez la drosophile ▪ Ce schéma est bien marqué dans le tube neural ▪ Les domaines d'expression génique de ces gènes correspondent entre les régions du corps de l'insecte et les régions du corps des vertébrés 		
Exemple	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans l'embryon de souris, visualisation du territoire d'expression de <i>HOXb-2</i> et <i>HOXb-4</i> <table style="width: 100%; text-align: center; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <i>Hoxb-2</i>  Vue dorsale </td> <td style="width: 50%;"> <i>Hoxb-4</i>  Vue latérale </td> </tr> </table>	<i>Hoxb-2</i>  Vue dorsale	<i>Hoxb-4</i>  Vue latérale
<i>Hoxb-2</i>  Vue dorsale	<i>Hoxb-4</i>  Vue latérale		

PATHOLOGIE HUMAINE EN RELATION AVEC LES GÈNES DE DÉVELOPPEMENT MISE EN PLACE DE L'ASYMÉTRIE DROITE-GAUCHE	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vue de l'extérieur, les vertébrés semblent avoir une symétrie bilatérale, cependant beaucoup de leurs organes internes sont asymétriques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Exemple : cœur, estomac, foie ○ Asymétrie assez reproductible, exemple : 99,98% des individus ont le cœur à gauche
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'une concerne la création de l'asymétrie ▪ L'autre son orientation
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plusieurs mutations sont connues et provoquent une randomisation de l'axe droite-gauche ▪ Chez ces individus : <ul style="list-style-type: none"> ○ Les organes internes sont inversés, par exemple : le cœur est à droite ○ Le mécanisme qui différencie le côté droit du côté gauche a fonctionné correctement mais les mécanismes qui déclenchent les orientations de l'axe droite-gauche sont déficients ○ L'une des explications à la base de ce phénomène est venue de la découverte des asymétries anatomiques macroscopiques ○ Les premiers signes ont été observés dans le schéma d'expression génique au niveau du centre nodal et en particulier le gène Nodal
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Au niveau du centre nodal ▪ Relayée vers l'extérieur et création d'une large bande d'expression de Nodal dans le mésoderme le long du côté gauche et seulement du côté gauche du corps de l'embryon ▪ Cependant dans toutes les espèces, cela semble dépendre d'une boucle de rétrocontrôle qui implique Nodal et les gènes Lefty : <ul style="list-style-type: none"> ○ Souris avec mutation knock-out du gène lefty-1 ont souvent le côté droit transformé en une image en miroir du côté gauche = perte asymétrie droite-gauche
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Code pour une protéine régulatrice de gènes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nodal stimule l'expression de Pitx2 sur le côté gauche du corps et confère l'asymétrie aux organes internes
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les événements se produisant au niveau du centre nodal d'un animal normal doivent être orientés de telle sorte que les gènes spécifiques du côté gauche soient régulièrement exprimés à gauche : <ul style="list-style-type: none"> ○ Il doit y avoir un lien entre le mécanisme qui crée l'asymétrie et celui qui l'oriente ▪ Un premier indice de ce mécanisme d'orientation a été observé : <ul style="list-style-type: none"> ○ Des hommes stériles présentent des spermatozoïdes immobiles en raison d'une anomalie de la dynéine, cette molécule est indispensable aux battements des cils et des flagelles ○ Ces hommes souffraient de bronchites chroniques et de sinusites car les cils de leurs voies respiratoires étaient déficients ○ De plus, 50% de ces hommes avaient une inversion droite-gauche de leurs organes internes avec leurs coeurs à droite ▪ Observations mises en parallèle avec les observations chez des souris présentant des mutations qui provoquaient des cils déficients et des défauts de symétrie gauche-droite
Vidéomicroscopie sur un embryon de souris	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les cellules au niveau du centre nodal sur sa face interne : <ul style="list-style-type: none"> ○ Ont des cils qui battent de façon hélicoïdale ○ Le centre nodal a la forme d'un creux ○ En raison de la forme de ce creux, le battement des cils produit un courant de liquide vers la gauche ○ Les protéines de signalisation sont entraînées par ce courant vers la gauche et par ce biais orientent l'axe gauche-droite du corps de la souris ○ Battements des cils produisent un courant vers la gauche responsable de l'asymétrie droite-gauche de notre anatomie

- Expression de Nodal chez un embryon de souris

