

## Embryologie

# L'embryon

Emmanuel Farge

**Dans un embryon, sous le contrôle de gènes, des forces sont impliquées dans le mouvement des cellules et la formation des organes. On découvre que ces contraintes peuvent modifier l'expression de gènes du développement.**

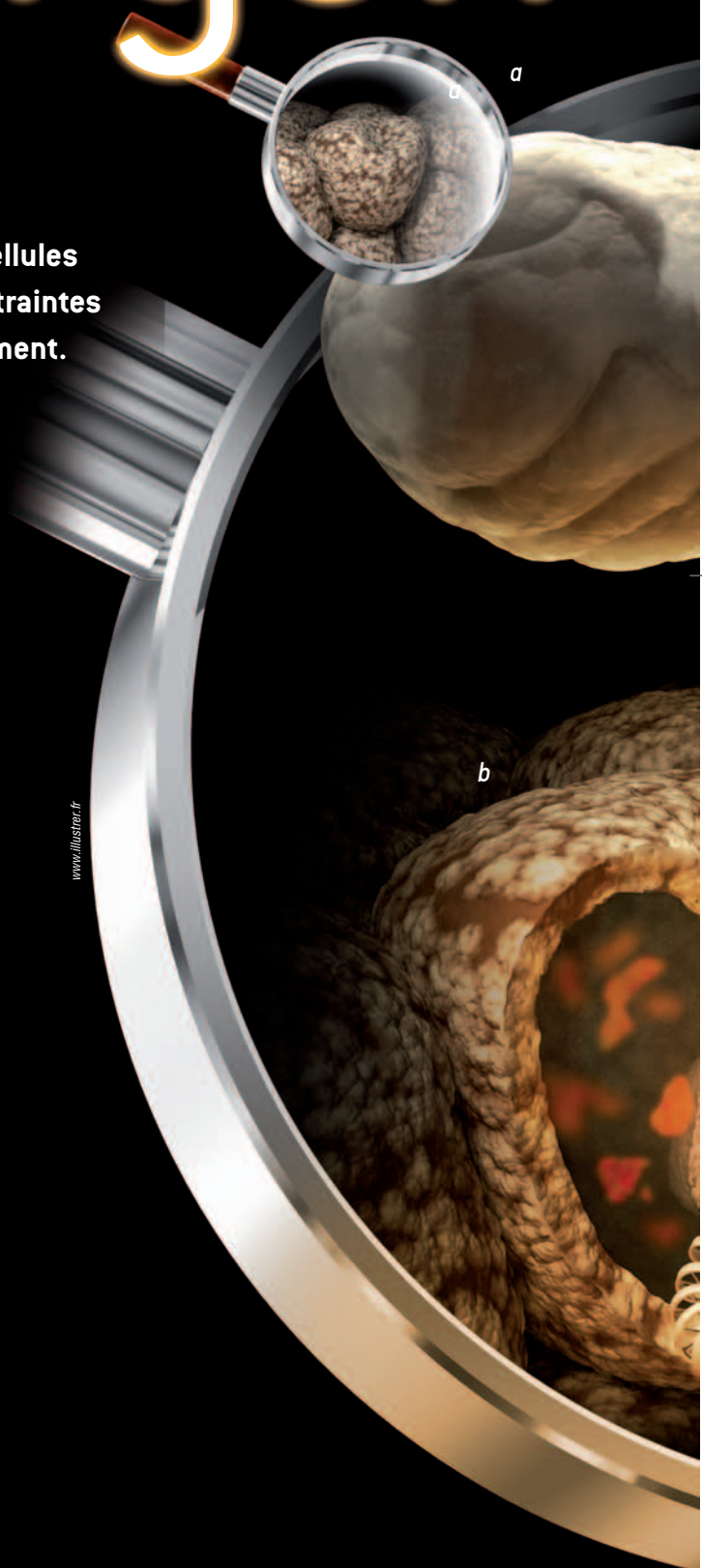
**D**ans son ouvrage *De la génération des animaux*, datant du IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère, Aristote écrit, à propos de la formation des organismes vivants : « Toutes les parties ne se forment pas simultanément [...]. En effet, certaines existent manifestement déjà quand d'autres n'existent pas encore. » Le philosophe grec est ainsi le précurseur de l'approche « épigénétique » du développement de l'embryon. Selon cette acception du terme, un embryon ne se construit pas selon un plan qui pré-existe – comme le pensait Platon avant Aristote –, mais par adjonction successive de diverses structures, chacune étant nécessaire au développement de la structure suivante.

Cette approche épigénétique du développement a perduré jusqu'au XX<sup>e</sup> siècle. Ainsi, dans les années 1900-

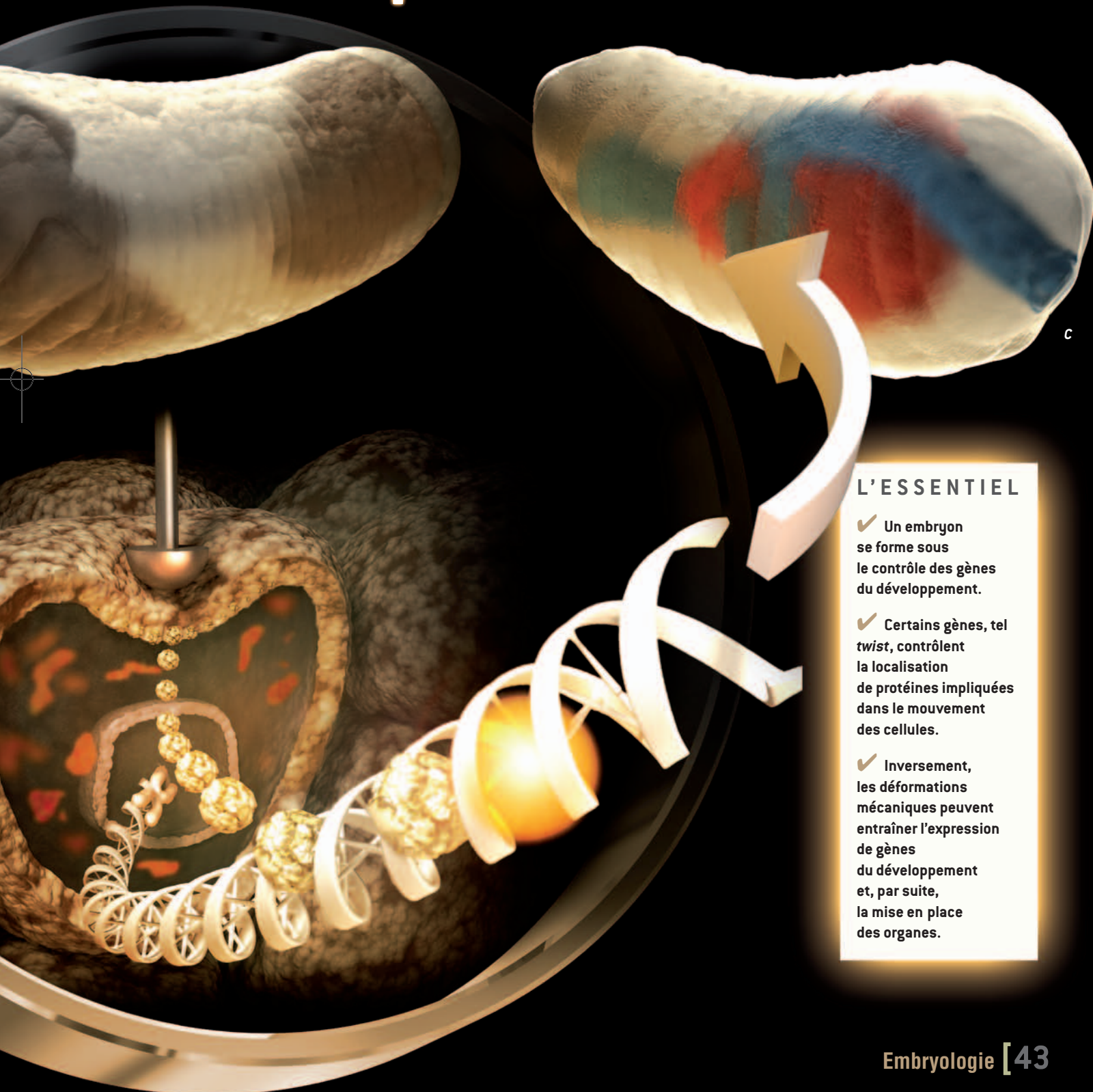
1910, le naturaliste écossais d'Arcy Thompson et le médecin français Stéphane Leduc ont supposé que la morphologie d'une étape du développement déterminait, par les seules lois de la mécanique et de l'hydrodynamique, la morphologie de l'étape suivante.

Avec l'essor de la génétique, dans les années 1920, puis de la biologie moléculaire, depuis les années 1960, cette conception a fait place à l'idée d'une embryogenèse essentiellement contrôlée par l'expression de gènes spécifiques, les « gènes du développement ». Dans la conception génétique la plus classique, l'embryon se développerait par l'application d'un « programme de construction » pré-établi contenu dans ces gènes, présents dans la cellule œuf fécondée, l'ovocyte.

**1. DANS UN EMBRYON**, les cellules subissent des mouvements dits morphogénétiques, responsables des changements de forme et de la mise en place des organes. Des biologistes ont récemment montré qu'une pression exercée sur un embryon de drosophile en croissance (a) agit sur l'expression de certains gènes, par l'intermédiaire de molécules situées sous les membranes cellulaires (b). Les produits de ces gènes sont indispensables à la mise en place correcte de certains organes de la drosophile, ici l'avant du tube digestif (c, en vert). Qui plus est, sans ces contraintes mécaniques, l'embryon ne se développe pas correctement.



# sous l'emprise des gènes et de la pression



## L'ESSENTIEL

- ✓ Un embryon se forme sous le contrôle des gènes du développement.
- ✓ Certains gènes, tel *twist*, contrôlent la localisation de protéines impliquées dans le mouvement des cellules.
- ✓ Inversement, les déformations mécaniques peuvent entraîner l'expression de gènes du développement et, par suite, la mise en place des organes.

## GASTRULATION ET POLARISATION DE L'EMBRYON

Le développement de l'embryon met en jeu des déplacements et des changements de forme des cellules de l'épithélium qui entoure le vitellus central. Au tout début, au cours d'une phase nommée gastrulation, la partie de l'épithélium correspondant au futur mésoderme (a, en rouge), au centre de la partie ventrale, s'invagine (le mésoderme donnera les organes internes à l'exception du système nerveux, issu de l'ectoderme, et du système digestif, dérivant de l'endoderme). Un sillon ventral se forme alors.

Le mésoderme s'étend et constitue la « bande germinale », qui s'enroule du côté dorsal de l'embryon. Puis, à l'avant et à l'arrière, le futur endoderme (a, en jaune) s'invagine aussi en deux poches. Puis les ébauches des structures

(segments) apparaîtront juste après sur la bande germinale.

Ces mouvements morphogénétiques se déroulent selon l'axe antéro-postérieur et l'axe dorso-ventral de l'embryon. Ceux-ci sont guidés par des gradients (des différences de concentrations) de protéines, les morphogènes, qui activent ou inhibent l'expression de gènes cibles (b).

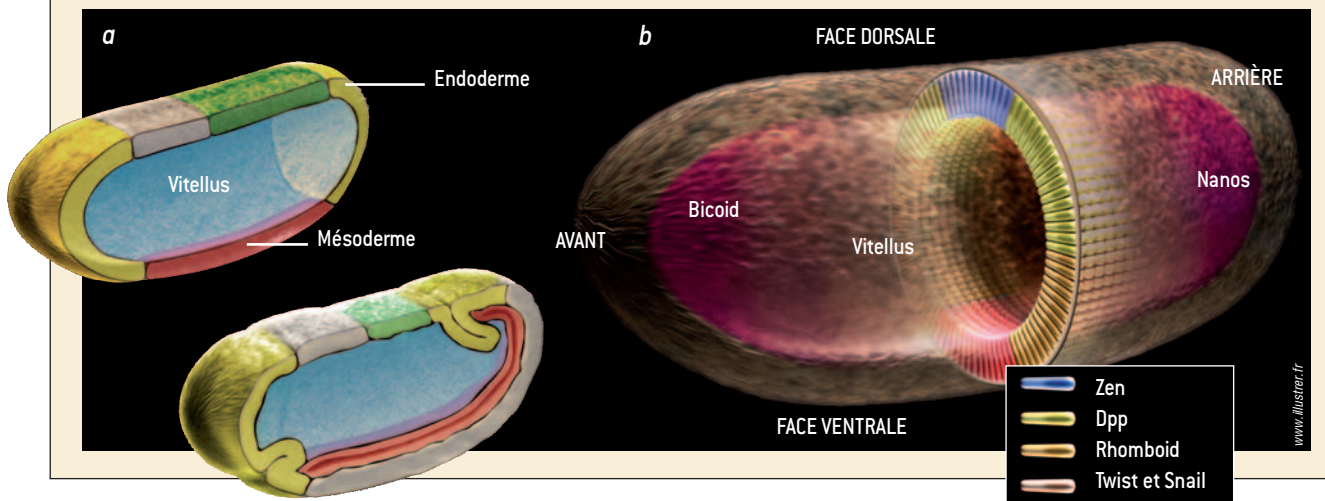
Ainsi, le gradient du morphogène Bicoid contrôle la partie antérieure de l'embryon dont dériveront la tête et le thorax. Bicoid active l'expression d'un gène nommé *hunchback*, qui lui-même régule l'expression d'autres gènes (*kruppel*, *knirp*, etc.). Les protéines qu'ils codent ont une concentration variable le long de l'axe antéro-postérieur (b).

De même, le gradient du morphogène Nanos caractérise la partie postérieure. Ces gradients de polarité antéro-postérieure assurent la mise en place des premiers éléments de segmentation du corps de la larve. D'autres gènes de segmentation, tels ceux de la famille *Pair-rule*, affineront ensuite cette mise en forme.

Parallèlement à la polarisation antéro-postérieure, s'amorce la polarisation dorso-ventrale (b, en coupe) : le signal est donné par la protéine Dorsal, présente dans tout l'embryon, mais qui n'est activée que dans les cellules ventrales. Elle active ou inhibe l'expression de gènes codant divers facteurs de transcription, dont *twist*, *snail* ou encore *zermüllt* (*zen*). Sa concentration dans les noyaux cellulaires

croît du dos vers le ventre de l'embryon. Quand Dorsal active l'expression de ses gènes cibles, les protéines produites ont un gradient croissant de concentration de la partie dorsale vers la partie ventrale ; inversement, quand elle les inhibe, le gradient produit est décroissant.

Ainsi, dans les noyaux des cellules ventrales, où la concentration de Dorsal est la plus élevée, la transcription des gènes *twist* et *snail* est activée, tandis que celle des gènes *dpp* et *zen* est inhibée. L'expression combinée de *twist* et de *snail* détermine la nature ventrale des tissus, qui forment le mésoderme. Dans la partie dorsale, la faible concentration de Dorsal permet l'expression de *dpp* et de *zen*, ce qui impose la nature dorsale des tissus, qui donneront l'ectoderme.



Les travaux scientifiques des 40 dernières années ont confirmé cette conception de l'embryogenèse. Elle a été reconnue par l'attribution du prix Nobel de médecine 1995 à Christiane Nüsslein-Volhard, Eric Wieschaus et Edward Lewis pour leurs découvertes du « contrôle génétique du développement embryonnaire précoce ».

### Les forces au cœur de l'embryon

Or, depuis quelques années, la conception purement génétique du développement embryonnaire se trouve à son tour remise en question. Elle n'est pas fautive, mais elle doit être complétée. En particulier, diverses recherches, dont celles que nous avons conduites à l'Institut Curie, ont établi que les contraintes et

déformations mécaniques subies par les tissus de l'embryon peuvent influencer sur l'expression de certains gènes du développement et, par conséquent, sur le contrôle génétique du développement d'un organisme en devenir (voir la figure 1). Ces résultats réintroduisent certains paramètres mécaniques au cœur des processus actifs de développement embryonnaire, sans le réduire à sa seule composante physique. Il s'agit plutôt de coupler ces paramètres à la composante génétique et moléculaire du développement.

Pour comprendre comment s'opère un tel couplage, nous décrivons d'abord les grandes lignes de la mise en place des structures de l'embryon de drosophile. Puis nous examinerons le contrôle génétique de cette mise en forme, et les mécanismes qui commandent les mouvements cellulaires responsables de la morphogenèse mécanique. Enfin, nous montre-

rons comment les contraintes mécaniques qui s'exercent sur les cellules du tissu embryonnaire déclenchent l'expression de gènes du développement, et participent ainsi au contrôle de l'embryogenèse.

Un animal est doté d'une partie antérieure, généralement nommée la tête, et d'une partie postérieure, d'un ventre et d'un dos, d'une partie gauche et d'une partie droite initialement symétriques. Cette organisation polarisée s'amorce très tôt, avant même la fécondation, ou juste après. Ainsi, des cellules se positionnent dans la partie avant, d'autres dans la partie arrière de l'embryon, etc. (voir l'encadré page ci-contre).

Autre caractéristique, les tissus qui constitueront les organes changent très tôt de forme, en suivant ces axes de polarisation. Chez la drosophile, dans les heures qui suivent la fécondation, l'embryon apparaît formé d'un tissu périphérique, un épithélium fait de milliers de cellules, et d'une partie centrale contenant des réserves nutritives, le vitellus. Puis certains domaines de l'épithélium périphérique se courbent – s'invaginent – vers l'intérieur de l'embryon. La morphologie change. C'est la gastrulation, durant laquelle se forment les trois feuilletts dont dériveront les tissus de la larve : le feuillet extérieur, l'ectoderme, le feuillet intérieur, l'endoderme, et le feuillet intermédiaire, le mésoderme. L'ectoderme produira l'épiderme et le système nerveux ; l'endoderme le tube digestif, et le mésoderme les muscles, le squelette et les vaisseaux sanguins.

La gastrulation commence avec l'invagination du mésoderme, le long d'une ligne ventrale. Dix minutes après, le mésoderme ventral s'allonge fortement vers l'arrière, et moins nettement vers l'avant, en une « bande germinale » (ou bande germinative), dont dérivera la majeure partie de l'embryon. Encore dix minutes, et les futurs tissus digestifs s'invaginent à l'avant et à l'arrière. Dans le même temps, des segmentations se dessinent, prélude à la mise en place des segments de la tête, du thorax et de l'abdomen, et des différentes structures de la larve et de l'insecte adulte.

À l'évidence, cette succession d'événements de morphogénèse – dont nous n'avons esquissé que la trame – est l'objet d'un contrôle et d'un guidage, indispensables au bon déroulement des mécanismes de différenciation cellulaires et des mouvements morphogénétiques des cellules. Quel en est le « metteur en scène » ? C'est là que les gènes entrent en scène.

## Le contrôle génétique de la morphogénèse

Entre la fin des années 1950 et les années 1970, Klaus Sander, à Fribourg, a réalisé d'étonnantes expériences d'embryologie. Il déplaçait vers l'avant une portion du cytoplasme postérieur d'œufs d'un insecte (une cicadelle), ce qui provoquait la formation d'un abdomen antérieur. Ou il ligaturait de jeunes embryons en leur milieu à différents stades de développement. Il observait alors que les segments de la partie

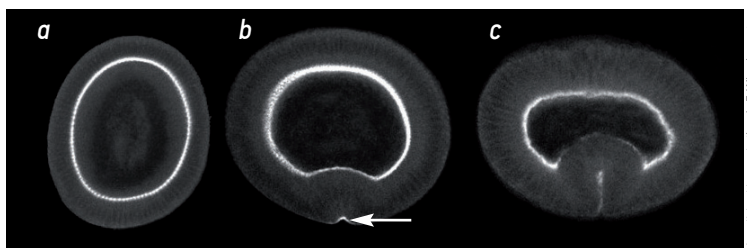
centrale de l'embryon manquaient. En 1975, il fit l'hypothèse que des « déterminants » du développement étaient produits selon un double gradient de concentration par des « centres organisateurs » postérieur et antérieur. Dans les années qui suivirent, ces recherches, reprises notamment à Tübingen chez la drosophile par l'équipe de Christiane Nüsslein-Volhard, ont établi que ces déterminants, dits maternels, car déjà présents dans l'ovocyte, sont des facteurs biochimiques : les morphogènes. En rapprochant ces travaux des résultats de la génétique de la drosophile, on s'est aperçu que les morphogènes sont des protéines dont

## QUEL EST LE « METTEUR EN SCÈNE » DE LA MORPHOGENÈSE ?

**Ce sont des gènes du développement, mais ces derniers peuvent eux-mêmes être activés par des contraintes mécaniques.**

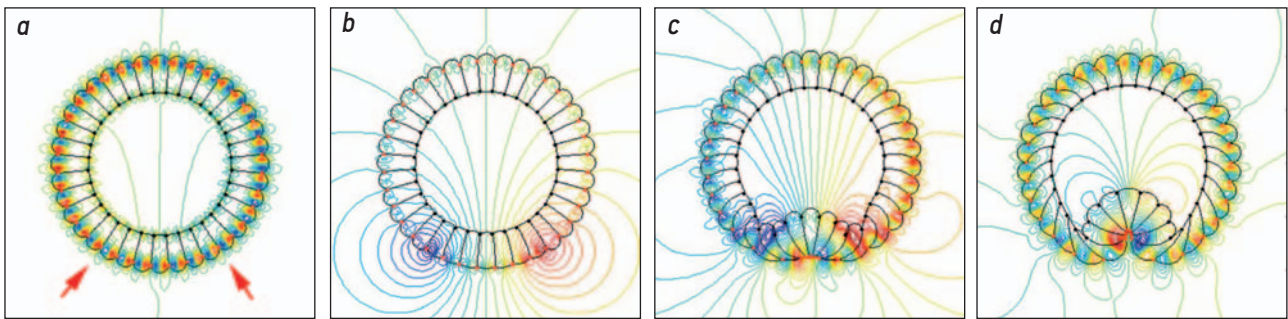
la concentration varie dans l'embryon selon des gradients, le long de l'axe antéro-postérieur ou le long de l'axe dorso-ventral. Ce sont des facteurs de transcription : en se fixant à l'ADN, ils activent, en fonction de leur concentration, l'expression des différents gènes qui gouvernent la mise en place des segments dont dériveront les parties du corps et les organes de la larve.

Par exemple, la polarisation dorso-ventrale est amorcée par l'activation asymétrique de la protéine Dorsal (voir l'encadré page ci-contre). Présente dans tout l'embryon, Dorsal n'est pourtant activée, par un signal maternel, que dans les cellules du pôle ventral de l'embryon. En réponse à cette activation, elle est transportée dans le noyau de ces cellules, où elle stimule l'expression de deux gènes spécifiques, *twist* et *snail*. Ces derniers déclenchent la fabrication des protéines correspondantes, Twist et Snail, uniquement dans les cellules ventrales. Ils en déterminent ainsi la nature ventrale. Les autres cellules, par défaut, deviendront dorsales.



**2. LA GASTRULATION** de l'embryon de drosophile est pilotée par la redistribution d'un moteur moléculaire, la myosine. Sur ces coupes d'embryons, elle est marquée par un anticorps fluorescent (*en blanc*). Avant la gastrulation (*a*), la myosine est localisée du côté « basal » des cellules, près du centre de l'embryon. Au début de la gastrulation (*b*), elle apparaît aussi à l'opposé, du côté « apical » des cellules, sur la partie ventrale de l'embryon (*flèche blanche*). À un stade plus avancé (*c*), elle reste localisée du côté apical. Cette évolution est contrôlée par le gène *twist*.

Avec l'aimable autorisation de E. Wieschaus et Développement, 2005



**3. L'INVAGINATION DU MÉSODERME** d'un embryon de drosophile a été simulée par l'équipe de l'auteur. Un anneau de cellules, vues en coupe, est immergé dans un liquide visqueux non compressible (a). On augmente les tensions au niveau de la périphérie apicale des cellules, repérée par des

points rouges (b). Cette augmentation, conséquence de l'accumulation apicale de la myosine, suffit à entraîner l'invagination caractéristique de la gastrulation (c et d). La tension et le mouvement des cellules créent des courants, dont l'intensité est symbolisée par les zones et les lignes colorées.

#### L'AUTEUR



Emmanuel FARGE, directeur de recherche INSERM à l'Institut Curie, à Paris, est responsable de l'Équipe mécanique et génétique du développement embryonnaire et tumoral, au sein de l'unité mixte 168 du CNRS.

### Le lamarckisme revisité

✓ Supposons que la sensibilité des embryons à la déformation soit apparue quand il n'existait encore que des amas de cellules sans fonction physiologique. Une pression sur un tel amas aurait provoqué une invagination. Cet amas ingérant tout ce qui le touchait, une bouche-intestin primitive aurait pu apparaître. De tels amas cellulaires, adaptés à des milieux riches en substances ingérables, auraient donné naissance à des organismes capables de former une bouche-intestin sous l'effet de mouvements morphogénétiques internes. Cette interprétation fait un lien entre la théorie du précurseur de l'évolution, Jean-Baptiste de Lamarck, et la théorie darwinienne : l'environnement n'aurait pas seulement un rôle de sélection, mais il induirait aussi certains changements, lesquels seraient soumis à la sélection naturelle avant d'être transmis par l'hérédité.

Ainsi, la polarisation de l'embryon et la genèse des domaines de différenciation tissulaires sont sous le contrôle d'une série de gènes et de protéines du développement. Mais comment déduire d'un tel contrôle génétique les mécanismes commandant les mouvements cellulaires nécessaires à la morphogénèse ? Durant les 20 dernières années, les équipes de Eric Wieschaus, à Princeton, et de Maria Lepetit, à Tübingen, puis à Cologne, ont mis en évidence les gènes et les protéines qui contrôlent le déclenchement des mouvements morphogénétiques lors de la gastrulation. Toutefois, leur action n'expliquait pas comment se déroule ce processus.

Depuis le début des années 1990, plusieurs équipes ont découvert que la morphogénèse embryonnaire met en œuvre des contraintes mécaniques, dont on commence à comprendre l'origine moléculaire. Ainsi, lors de la gastrulation, l'invagination du futur mésoderme provient d'un changement de morphologie des cellules de ce feuillet qui, d'une forme cylindrique, prennent une forme plus conique. La surface externe des cellules diminue par rapport à leur surface interne, ce qui produit la courbure nécessaire à l'invagination. Mais comment ces cellules changent-elles de forme ? En 1991, l'équipe de Daniel Kierhart, alors à Harvard, a montré qu'une molécule, la myosine-II, est très concentrée sous la membrane apicale des cellules, la partie de la membrane située au « sommet » de la cellule, à l'opposé de la membrane basale (voir la figure 2). La myosine est un « moteur moléculaire » qui entraîne une contraction de la surface là où elle est concentrée.

Comment les cellules « savent-elles » lesquelles doivent concentrer la myosine au niveau de leur surface externe et changer de morphologie ? C'est le rôle du contrôle génétique : la localisation de la

myosine est sensible aux morphogènes présents dans les cellules du mésoderme, Twist et Snail. Le rôle de Twist est le mieux connu. Cette protéine active indirectement une enzyme capable de provoquer la concentration apicale et la contraction de la myosine. La protéine Snail participe aussi à ce mécanisme. Or l'augmentation de tension des membranes apicales du mésoderme, conséquence de la redistribution de la myosine, suffit à provoquer l'invagination du mésoderme, et l'ensemble des mouvements morphogénétiques *in vivo*. C'est ce que nous avons confirmé en 2008 grâce à une simulation sur ordinateur (voir la figure 3).

Ainsi, bien que la nature des interactions entre les protéines Twist et Snail et la myosine soit en cours d'investigation, il est avéré que ces deux morphogènes sont responsables de l'invagination amorçant la gastrulation, parce qu'ils contrôlent la localisation apicale et la contraction de la myosine.

### La myosine sous contrôle

Au cours de la gastrulation, l'autre phénomène morphogénétique est l'extension de la bande germinale. En 2004, Thomas Lecuit et Pierre-François Lenne et leurs collègues de l'Institut de biologie du développement et de l'Institut Fresnel, à Marseille, ont montré qu'elle découle de la réorganisation des contacts des cellules de l'épithélium embryonnaire ventral, au cours d'un processus nommé intercalation cellulaire. La myosine s'accumule, sous contrôle génétique, dans les parois perpendiculaires à l'axe antéro-postérieur. Elle provoque alors la contraction de ces surfaces cellulaires, ce qui déplace les cellules selon l'axe dorso-ventral. Si bien que, progressivement, les cellules changent de

position et s'intercalent les unes entre les autres, induisant donc l'extension de l'axe antéro-postérieur du mésoderme.

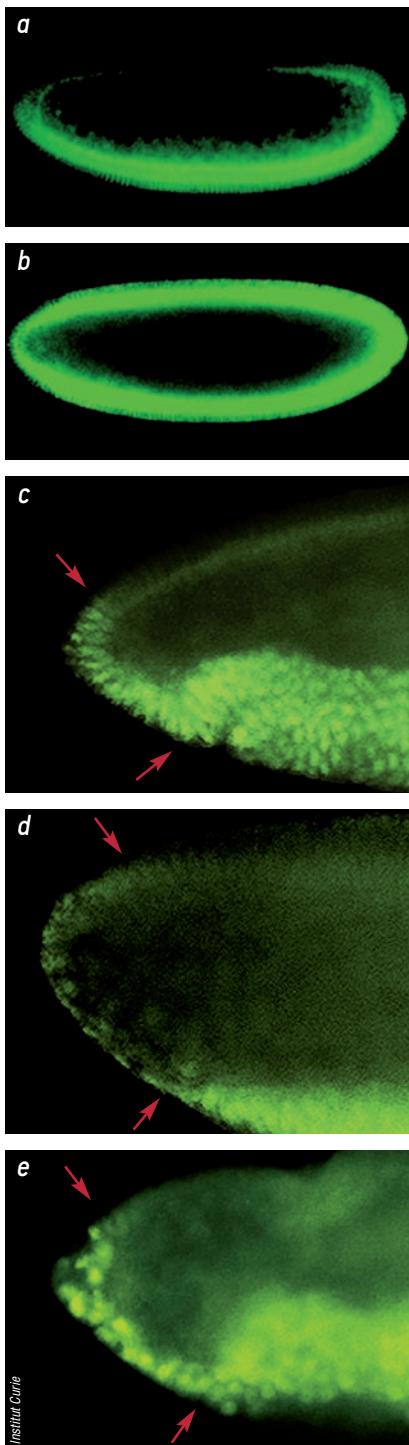
De ce qui précède, retenons un premier enseignement : c'est la répartition intracellulaire hétérogène de la myosine qui donne naissance aux mouvements morphogénétiques des tissus, par le biais soit de changements de forme (dans le cas de l'invagination du mésoderme), soit de mouvements des cellules (pour l'extension de la bande germinale). Cette « mécanique » de la morphogenèse animale met en lumière un mode de régulation du développement que la génétique n'avait abordé que très rarement. Pour autant, le génome n'est pas absent du jeu puisque deux morphogènes, Twist et Snail, sont nécessaires au contrôle du comportement de la myosine, le moteur des mouvements cellulaires. Il y a donc un contrôle par la génétique de la production des forces et des déformations.

Mais cette conclusion est-elle suffisante? Peut-on imaginer qu'un embryon puisse se développer correctement et de façon reproductible en réponse aux « instructions » données par le génome sans que ce dernier ne soit jamais en mesure de « vérifier » l'état morphologique dont il a la charge? Autrement dit, n'est-il pas raisonnable de supposer que l'ADN, qui code les morphogènes, est informé des étapes clés du développement morphologique de l'embryon?

## Le rôle essentiel de la pression

Puisque les changements de forme de l'embryon créent en permanence de nouvelles contraintes mécaniques, nous avons fait l'hypothèse que certains gènes du développement embryonnaire sont « mécanosensibles » : leur expression serait modifiée par les pressions et déformations mécaniques subies par les cellules du tissu embryonnaire. En 2003, nous avons confirmé pour la première fois ce scénario. Voyons comment.

En premier lieu, est-il possible de moduler l'expression de gènes en réponse à des contraintes mécaniques appliquées sur des cellules vivantes? En 1993, des chercheurs de Boston ont étudié *in vitro* l'expression des gènes dans des cellules endothéliales en culture cellulaire, provenant de la paroi de vaisseaux sanguins. Ces cellules étant normalement soumises



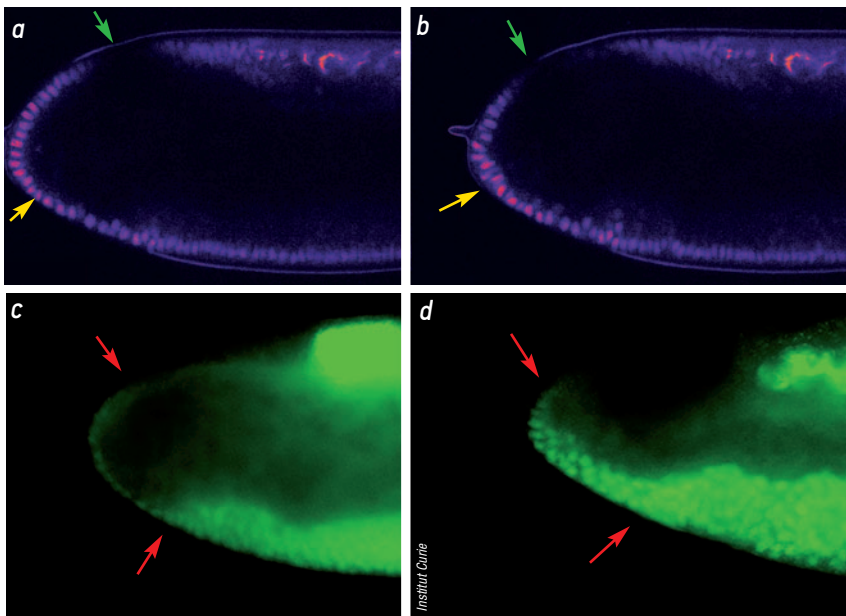
**4. LA SYNTHÈSE DE LA PROTÉINE TWIST** est limitée aux cellules antérieures, ventrales et postérieures de l'embryon de drosophile (zone fluorescente en a). Elle s'étend à la zone dorsale quand on exerce une légère pression latérale sur tout l'embryon (b). Twist est synthétisée entre autres dans les cellules stomodéales (zone entre les flèches rouges, en c) lorsqu'elles sont comprimées par l'extension de la bande germinale. Des mutations qui bloquent ce mouvement inhibent sa synthèse (d). Mais cette dernière est rétablie (e) quand on comprime à nouveau les cellules du mutant.

à des contraintes mécaniques liées au flux sanguin, ils voulaient savoir si l'expression des gènes en était modifiée. Ils ont effectivement montré que l'expression du gène *PDGF-B* peut être modulée par une force hydrodynamique subie par les cellules endothéliales. Puis d'autres équipes ont mis en évidence que diverses protéines sont « mécanosensibles » ; par exemple, sous l'effet d'une contrainte appliquée à une cellule, des facteurs de transcription, c'est-à-dire des protéines qui régulent l'expression des gènes, sont transférés du cytoplasme jusque dans le noyau, où ils stimulent l'expression de certains gènes.

Or les expériences que nous avons réalisées ont montré que ce type d'interactions existe aussi chez l'embryon de drosophile pour certains gènes « maîtres » du développement (qui contrôlent l'activation d'autres gènes). L'expression de gènes du développement peut être déclenchée par une déformation mécanique du tissu embryonnaire. Une étape de « mécano-transduction » convertit le signal mécanique en un signal biochimique qui active cette expression. En d'autres termes, il est possible de « reprogrammer » mécaniquement la génétique du développement.

Notre première expérience a consisté à appliquer une déformation artificielle faible et uniforme à un embryon de drosophile juste avant ses premiers mouvements morphogénétiques, lors de la gastrulation. L'embryon était placé entre une membrane semi-perméable, qui permettait les échanges d'oxygène avec l'extérieur, et une petite plaque de verre très mince dont la position était contrôlée par un micromanipulateur mécanique et piézo-électrique. Ainsi, l'embryon pouvait être déformé latéralement, et sa dimension dorsoventrale augmentait de l'ordre de dix pour cent, durant dix minutes, ces valeurs étant les ordres de grandeur des mouvements développés au cours de la gastrulation.

L'expression des gènes et la concentration des protéines correspondantes étaient évaluées par différentes méthodes, dont l'utilisation d'anticorps fluorescents. Nous avons alors observé que la déformation provoque une production homogène, en périphérie de l'embryon, de la protéine Twist, alors qu'elle n'est normalement présente que sur la face ventrale (voir la figure 4). Comme Twist est une protéine essentielle de la polarisation dorsoventrale et de la gastrulation, la déformation peut être considérée comme un moyen de



**5. LA COMPRESSION DES CELLULES DU STOMODEUM**, une région antérieure de l'embryon (flèches jaunes), a été suivie *in vivo*. En haut, les noyaux cellulaires sont marqués en violet par une protéine fluorescente. Deux états de compression (a et b) sont séparés de 350 secondes ; en b, les cellules sont comprimées. L'ablation par laser d'un fragment de tissu dorsal élimine la compression (c) : l'expression du gène *twist* (marquée par une fluorescence verte) est alors inhibée dans ces cellules (entre les flèches rouges). On peut rétablir la compression (b) et l'expression de *twist* (d) en injectant un fluide magnétique dans les cellules voisines (au niveau des flèches vertes en a et b, de la zone noire en d), puis en exerçant une pression sur les cellules de l'intérieur du tissu à l'aide d'un champ magnétique.

changer mécaniquement le cours génétique du développement embryonnaire dès les stades les plus précoces.

Toutefois, la question essentielle est de savoir si la propriété de mécanosensibilité activant la synthèse de la protéine Twist a un rôle fonctionnel au cours du développement embryonnaire. Des déformations naturelles subies par certains tissus de l'embryon en réponse aux mouvements morphogénétiques sont-elles susceptibles de déclencher mécaniquement l'expression du gène *twist*? Nous avons étudié cette question en examinant les cellules dites stomodéales du pôle antérieur de l'embryon (voir la figure 4). Destinées à former le tube digestif antérieur de l'embryon, elles sont comprimées par la bande germinale qui s'étend au début de la gastrulation.

### L'induction mécanique de *twist*

En 2008, nous avons achevé de démontrer que la protéine Twist est synthétisée en abondance dans les cellules stomodéales sous l'effet de leur compression (voir la figure 5). Si l'on élimine cette pression, en supprimant par ablation laser quelques cellules du tissu dorsal contre lesquelles bute la bande germinale lorsqu'elle s'allonge (collaboration avec E. Beaurepaire, à l'École polytechnique), la protéine Twist cesse d'être synthétisée dans les cellules stomodéales. En revanche, une compression artificielle la rétablit. Ainsi, nous avons mis au point une méthode qui reproduit quantitativement les déformations physiologiques internes subies par les cellules stomodéales dans l'embryon normal. On applique un gradient de champ magnétique sur un fluide magnétique injecté dans les cellules voisines des cellules stomodéales, ce qui permet de moduler de façon très précise la force exercée sur ces cellules.

La différenciation de la partie antérieure du tube digestif de l'embryon à partir des cellules stomodéales est la principale conséquence connue de l'activation du gène *twist* par les contraintes mécaniques. Lorsque l'on réduit, à l'aide de manipulations génétiques, l'expression de ce gène dans les cellules stomodéales, le tube digestif est malformé : dans toute sa partie antérieure, les cellules différenciées capables de réaliser la digestion manquent. L'intestin ne fonctionne pas correctement, et les larves meurent au bout de quatre à cinq jours de développement. La forte expres-

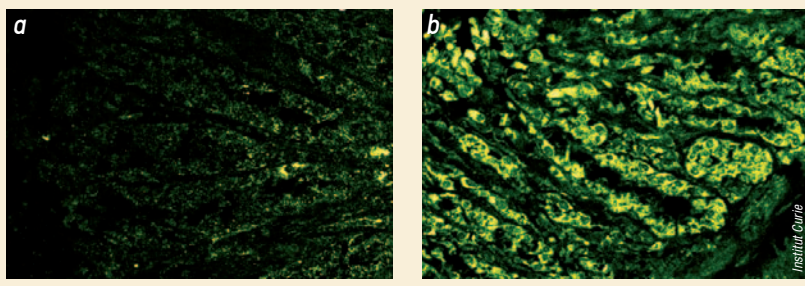
#### LES GÈNES DE CANCERS SOUS PRESSION

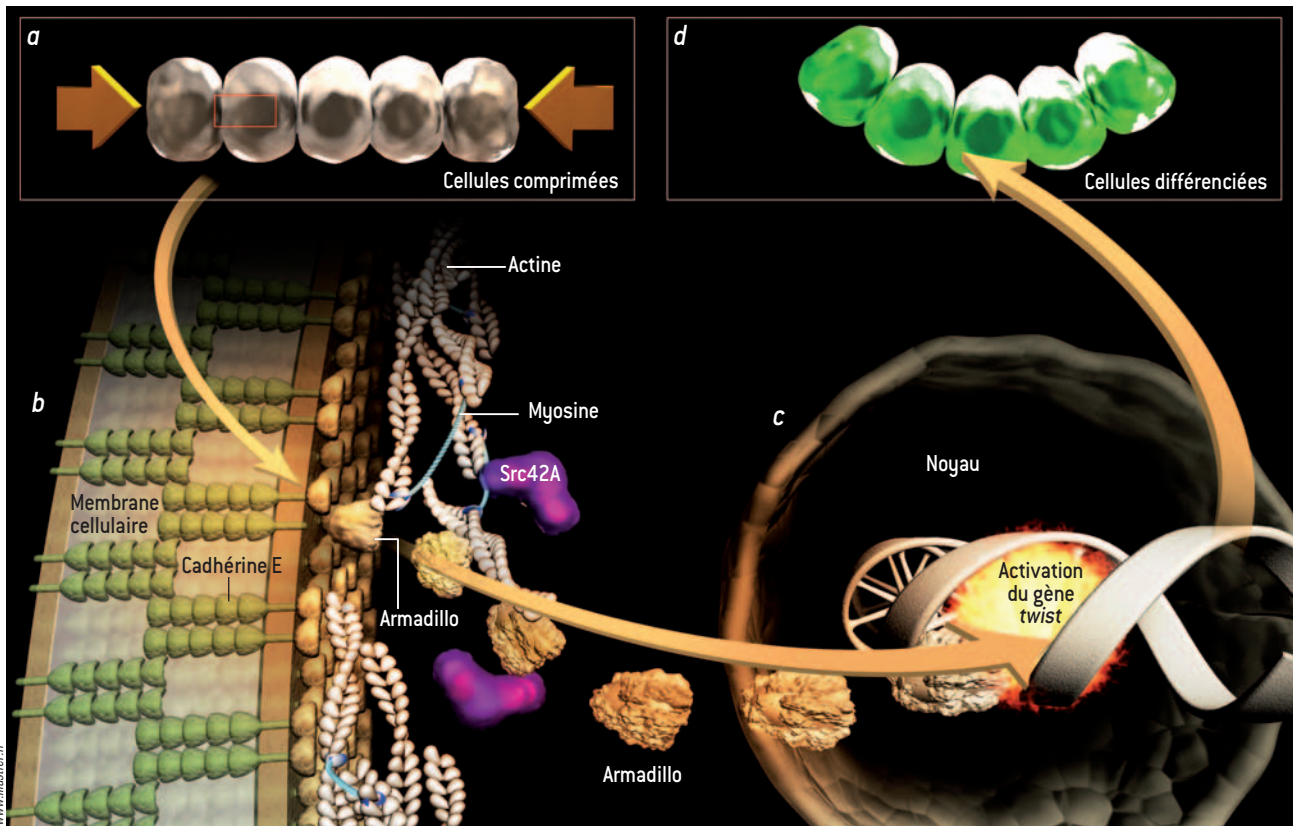
La surexpression du gène *twist* a été observée dans plusieurs cancers, tels ceux de la prostate et du sein. L'équipe de l'auteur et celle de Sylvie Robine, à l'Institut Curie, ont montré en 2008, chez la souris, que *twist* s'exprime aussi en réponse aux contraintes mécaniques dans un tissu de côlon dont un gène (*APC*) est muté (voir ci-dessous ; en b, le tissu comprimé) ; en revanche, il ne l'est pas dans le tissu sain. Chez l'homme, le gène *APC* est muté dans 80 pour cent des tumeurs de côlon ; c'est un important facteur de risque de cancer.

Les expressions des gènes *twist* et *APC* seraient liées : on sait que la protéine bêta-caténine se décroche de la membrane cellulaire, sous l'effet d'une pression, pour activer *twist*. Or la protéine *APC* participe à la dégradation de la bêta-caténine dans le cytoplasme. La mutation du gène *APC* laisserait donc une plus grande quantité de bêta-caténine passer dans le noyau. Cette dernière suractiverait le gène *twist*, mais aussi le gène *myc*, lesquels favorisent la progression tumorale. Le tout aurait pour effet de stimuler la prolifération cellulaire et de diminuer l'adhé-

rence des cellules cancéreuses entre elles, augmentant ainsi le risque de leur dissémination. Ce constat rejoint des observations qui mettent en cause les mutations de la cadhérine E, protéine d'adhérence, dans la formation de métastases.

Il est donc possible que les contraintes mécaniques liées soit au transit intestinal, soit à la pression des tissus due à la croissance tumorale, déclenchent l'expression du gène *twist*. Celui-ci contribuerait alors au pouvoir invasif des tumeurs dans les tissus où les cellules portent une mutation du gène *APC*.





**6. LA PROTÉINE ARMADILLO DE LA DROSOPHILE** déclenche l'expression du gène *twist* dans les cellules stomodéales sous l'effet d'une contrainte (a). Elle fait partie d'un réseau moléculaire à base d'actine et de myosine, situé sous la membrane des cellules et relié à une protéine de liaison des cellules, la cadhérine E (b). Sous l'effet de la com-

pression, Armadillo se décroche de la cadhérine E et pénètre dans le noyau où elle active l'expression de *twist* (c). Ce processus requiert la protéine Src42A, qui régule l'interaction de Armadillo avec la cadhérine E. Finalement, la protéine Twist contrôle l'état de différenciation fonctionnelle du tube digestif antérieur et – cela reste à démontrer – sa forme (d).

sion de la protéine Twist dans les cellules stomodéales au stade de leur compression est donc indispensable à la formation d'un tube digestif fonctionnel. Ainsi, l'activation de l'expression du gène *twist* par une contrainte mécanique participe au développement fonctionnel de cet organe.

Comment le signal de pression est-il transmis jusqu'au gène cible, en l'occurrence *twist*? Nos recherches ont mis en évidence le rôle d'une protéine, la bêta-caténine, nommée Armadillo chez la drosophile. Cette protéine, qui relie le cytosquelette (l'armature des cellules) aux cadhérines E (des protéines de liaison entre les cellules), est libérée dans le cytoplasme et dans le noyau en réponse aux déformations; elle joue le rôle de facteur de transcription du gène *twist* dans le noyau, c'est-à-dire qu'elle en déclenche l'expression (voir la figure 6). Un scénario possible à l'échelle moléculaire est le suivant: sous l'effet de la pression, la conformation de la protéine Armadillo change, ce qui dévoile un site sur lequel une enzyme peut fixer un groupe phosphate. Cette modification chimique décrocherait

Armadillo de la cadhérine E. La protéine serait alors transportée jusque dans le noyau où elle activerait l'expression du gène *twist*. Un même mécanisme serait en jeu dans l'activation du gène *twist* dans des tumeurs cancéreuses (voir l'encadré page ci-contre).

L'induction mécanique a été trouvée depuis dans d'autres étapes du développement embryonnaire de la drosophile. Il est vraisemblable qu'elle est aussi à l'œuvre chez les embryons de vertébrés; nous tentons actuellement de le vérifier sur un autre modèle animal.

Ainsi, certains événements majeurs du développement embryonnaire, comme ici la formation d'un tube digestif fonctionnel, ne sont pas plus sous le contrôle exclusif des gènes du développement, que sous le contrôle exclusif de forces mécaniques ou hydrodynamiques. Ils sont plutôt le produit de leur couplage. Cette conception d'une interaction réciproque du génome, des protéines et des contraintes mécaniques liées à la morphogenèse ouvrent de nouvelles perspectives utiles en biologie, mais aussi en médecine. ■

✓ **BIBLIOGRAPHIE**

D.J. Montell, Morphogenetic cell movements: Diversity from modular mechanical properties, *Science*, vol. 322, pp. 1502-1505, 2008.

N. Desprat *et al.*, Tissue deformation modulates twist expression to determine anterior midgut differentiation in *Drosophila* embryos, *Dev. Cell*, vol. 15, pp. 470-477, 2008.

P.-A. Pouille et E. Farge, Hydrodynamic simulation of multicellular embryo invagination, *Phys. Biol.*, vol. 5, p. 15005, 2008.

T. Lecuit et L. Le Goff, Orchestrating size and shape during morphogenesis, *Nature*, vol. 450, pp. 189-192, 2007.