

Paris, le 28 novembre 2013

## Information presse

### Mécanique et génétique : un cocktail indispensable au développement de l'embryon

Chez la mouche et le poisson zèbre, des contraintes mécaniques peuvent activer la cascade génétique initiant la formation des futurs organes lors de l'embryogenèse. Une découverte faite par Emmanuel Farge (directeur de recherche Inserm à l'Institut Curie) et ses collaborateurs qui pourrait expliquer l'émergence des premiers organismes complexes il y a plus de 570 millions d'années.

Les résultats de ce travail sont publiés dans la revue [\*Nature Communications\*](#).

Le vivant se caractérise par une multiplicité de formes. Au tout début – qu'ils s'agissent des premières formes de vie pluricellulaire ou de l'embryon – tout n'est qu'un amas de cellules. De nombreux changements morphologiques se succèdent pour passer de cette forme unique à l'ensemble des formes de vie existantes.

A chaque stade de son développement, l'embryon prend une forme particulière. Ces déformations successives, génétiquement régulées, provoquent à leur tour des contraintes mécaniques sur l'embryon. Ces dernières semblent pouvoir elles aussi influencer, voire réguler en retour, l'expression des gènes du développement.

#### De la mouche au poisson zèbre

« *Que ce soit chez le poisson zèbre ou la Drosophile, nous avons trouvé que l'activation de la protéine  $\beta$ -caténine au début du développement de l'embryon fait suite aux pressions mécaniques développées par le tout premier changement de forme de l'embryon* » explique le chercheur.

Au tout début du développement, un changement morphologique – nommé invagination chez la mouche et épibolie chez le poisson zèbre – va permettre l'expression des gènes qui spécifient le mésoderme<sup>1</sup>, en réponse à l'activation mécanique de la  $\beta$ -caténine dans les tissus particulièrement déformés par ces mouvements. De ce mésoderme dériveront ensuite les organes complexes tels que, les muscles, le cœur, ou encore les gonades.

Dans leur publication parue dans *Nature Communications*, Emmanuel Farge et son équipe montrent en détails que les contraintes mécaniques lors de cette transition morphologique induisent une modification de la  $\beta$ -caténine (une phosphorylation) qui induit son

<sup>1</sup> Le mésoderme est un des trois feuillets embryonnaires qui se met en place au moment de la gastrulation entre l'endoderme et l'ectoderme. Au cours du développement, il engendrera la plupart des organes internes. Son existence est l'une des caractéristiques des organismes les plus évolués.

déplacement de la surface de la cellule au cœur de celle-ci.

Or cette protéine peut prendre plusieurs visages : à la surface des cellules, elle assure leur cohésion et peut donc subir des contraintes mécaniques, se phosphoryler puis être relarguée dans la cellule; à l'intérieur de la cellule, elle peut activer certains gènes et ainsi modifier le devenir des cellules. C'est ainsi que la pression mécanique peut conduire à l'acquisition de l'identité des cellules du mésoderme suite à la localisation de  $\beta$ -caténine à l'intérieur de la cellule. *"Pour reproduire les contraintes mécaniques subies naturellement par l'embryon, nous avons introduit des nanoparticules magnétiques encapsulées dans des liposomes dans l'embryon que nous avons soumis ensuite à un micro-aimant*

### **Une réponse aux origines de l'évolution vers les organismes complexes ?**

*« Le fait marquant est que la mécano-sensibilité de l'expression des gènes a été conservée au cours de l'évolution chez la Drosophile et le poisson zèbre »* explique le chercheur. *Son origine remonte donc probablement au dernier ancêtre commun entre ces deux espèces, soit il y a plus de 570 millions d'années »*. Or les spécialistes de l'évolution associent cette même période à une transition majeure de l'évolution : l'émergence du mésoderme à partir d'organismes vivants ancestraux, proches par exemple de la méduse, qui n'en possédaient pas. L'origine de cette transition, qui a mené au développement des organismes complexes, comme les vertébrés, était restée jusqu'ici mal comprise. Les chercheurs viennent donc de trouver une piste pour répondre à cette question ouverte.

En remontant encore plus loin dans le temps, la mécano-sensibilité aurait même pu contribuer à l'émergence des tout premiers organismes. Et si c'était la pression, provoquée par exemple par le simple appui d'un amas de cellules sur le sol, qui avait entraîné l'apparition de la déformation locale de l'amas de cellules activant la toute première invagination donc le tout premier organe gastrique primitif, comme le suggèrent les expériences effectuées précédemment dans l'équipe.

### **Gènes du cancer, une réactivation de la sensibilité à la pression**

Comme les gènes du développement embryonnaire sont impliqués dans le processus de progression tumorale, l'induction mécanique des gènes constitue une nouvelle piste pour l'étude du développement des cancers. La protéine  $\beta$ -caténine n'est pas une inconnue des spécialistes du cancer. Ainsi lors du développement d'un cancer du côlon, la dérégulation de la voie  $\beta$ -caténine est souvent décrite comme l'un des événements corrélés à la perte du gène APC. Par ailleurs le développement d'un cancer entraîne l'émergence de contraintes physiques sur les tissus avoisinants.

C'est un peu comme si le mécanisme nécessaire au développement de l'embryon se réveillait au mauvais moment. *« En fait, précise Emmanuel Farge, quand tout se passe bien, la protéine APC dégrade la  $\beta$ -caténine libérée dans le cytoplasme par les sollicitations mécaniques anormales. Dès lors qu'APC est muté (ce qui est le cas dans 80 % des cancers du côlon corrélés à des altérations du génome), la  $\beta$ -caténine libérée dans le cytoplasme n'est plus dégradée efficacement et a tout loisir d'aller dans le noyau stimuler la production de gènes favorisant le développement tumoral. »*

## **Sources**

### **Evolutionary conservation of early mesoderm specification by mechanotransduction in Bilateria**

Thibaut Brunet, Adrien Bouclet, Padra Ahmadi, Démosthène Mitrossilis, Benjamin Driquez, Anne-Christine Brunet, Laurent Henry, Fanny Serman, Gaëlle Béalle, Christine Ménager, Frédéric Dumas-Bouchiat, Dominique Givord, Constantin Yanicostas, Damien Le-Roy, Nora M. Dempsey, Anne Plessis, Emmanuel Farge

*Nature communications*, 27 novembre 2013 <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3821>

## **Contact chercheur**

**Emmanuel Farge**

[efarge@curie.fr](mailto:efarge@curie.fr)

01 56 24 67 60

**Contact presse**

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)