

A

CTUALITÉS

P.6 Échos des labos

P.16 Le livre du mois

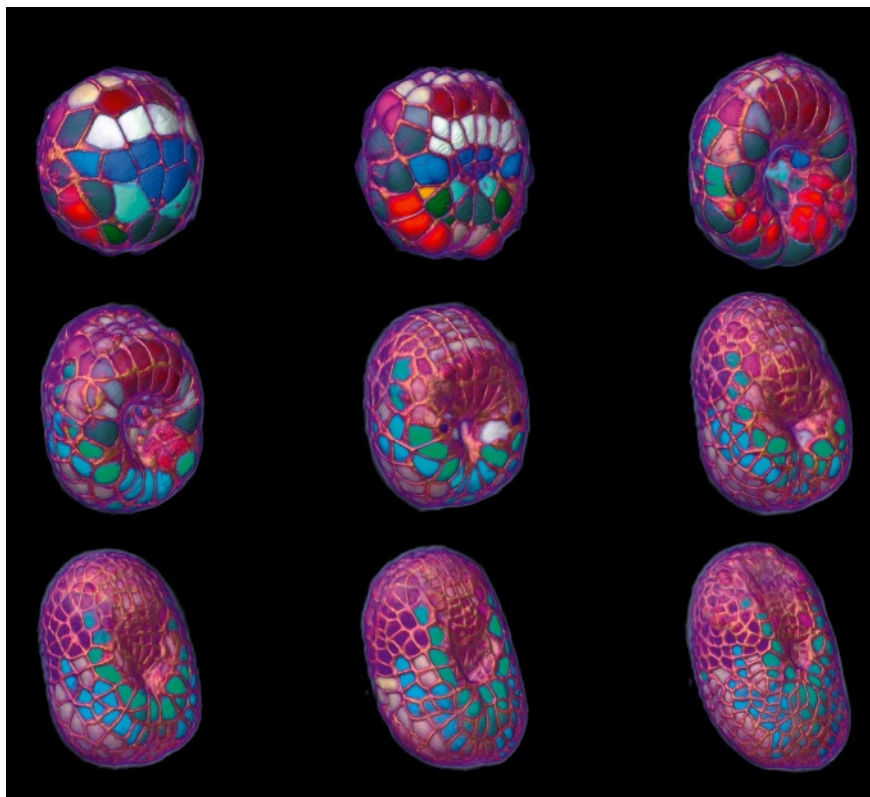
P.24 *Homo sapiens informaticus*

P.26 Questions de confiance

BIOLOGIE

POURQUOI L'EMBRYON SE DÉVELOPPE TOUJOURS DE LA MÊME FAÇON

Durant le développement de l'ascidie *Phallusia mammillata*, chaque cellule embryonnaire est repérable et occupe la même position d'un embryon à l'autre (ici le développement d'un embryon observé au microscope, superposé à sa reconstruction numérique, où chaque couleur indique le tissu que les cellules formeront. Les cellules rouges, par exemple, deviendront les muscles de la queue).



Chez les ascidies, des animaux marins proches des vertébrés, le développement est si reproductible qu'il est possible de reconnaître chaque cellule d'un embryon à l'autre. Leur secret ? Les contacts entre cellules...

Chez tous les animaux, la vie débute par un ballet finement orchestré en trois dimensions : durant les tout premiers stades du développement, une cellule-œuf fécondée subit des divisions successives selon des lois géométriques particulièrement reproductibles d'un individu à l'autre. Cette reproductibilité se poursuit ensuite à l'échelle des tissus, même si au sein d'un même tissu le comportement des cellules varie d'un embryon à l'autre. Depuis longtemps, cette constance fascine

les biologistes du développement, qui tentent de comprendre quels mécanismes la maintiennent malgré la grande diversité des génomes. Léo Guignard et Patrick Lemaire, du centre de recherche en biologie cellulaire de Montpellier (université de Montpellier, CNRS), et leurs collègues ont apporté une réponse en suivant pas à pas l'embryogenèse d'un petit animal marin, l'ascidie *Phallusia mammillata*.

Cet organisme qui, à l'âge adulte, évoque une outre enracinée dans le sol marin, commence sa vie sous une forme larvaire qui ressemble à un têtard. Les

ascidies intéressent les biologistes du développement pour deux raisons. D'une part, elles appartiennent au groupe des tuniciers, l'embranchement le plus proche des vertébrés. D'autre part, leur embryogenèse est particulièrement reproductible : il est possible de reconnaître chaque cellule jusqu'à un stade du développement bien plus avancé que chez les autres animaux. Aussi les ascidies constituent-elles une piste intéressante pour comprendre comment les embryons contrôlent la reproductibilité du développement à l'échelle cellulaire. D'autant que la géométrie de leurs embryons a peu changé depuis l'émergence du groupe, il y a environ 400 millions d'années, malgré une importante diversification génétique.

Léo Guignard et ses collègues se sont intéressés à la communication entre

cellules, qui joue un rôle clé dans l'embryogenèse à toutes les échelles. Notamment, chez les vertébrés, on sait que les cellules communiquent à distance en libérant des facteurs morphogènes – diverses molécules dont le gradient de concentration spécifie à quels endroits de l'organisme les cellules vont se spécialiser en tel ou tel tissu. Chez les ascidies, des signaux extérieurs aux cellules influent aussi sur leur induction. Cependant, les contacts entre cellules semblent jouer un rôle primordial. En 2006 en effet, l'équipe de Patrick Lemaire a montré, à l'aide d'un modèle numérique 3D d'embryons d'ascidies, que la taille de la surface de contact entre les cellules est déterminante pour leur induction.

Pour comprendre les mécanismes en jeu, Léo Guignard et ses collègues ont enregistré toutes les deux minutes le développement de dix embryons de *Phallusia mammillata* à l'aide d'un microscope de haute résolution à « nappe de lumière », puis, à l'aide d'un logiciel, ont suivi chaque cellule, sa géométrie et les contacts qu'elle établissait avec ses voisines. Ils ont ainsi non seulement confirmé la reproductibilité du développement à l'échelle cellulaire, mais aussi montré que même les surfaces de contact entre cellules voisines sont reproductibles d'un embryon à l'autre.

Pour préciser le rôle des contacts dans l'embryogenèse, l'équipe a ensuite combiné, par modélisation mathématique, les informations géométriques obtenues avec le profil d'expression des principaux gènes impliqués dans la signalisation entre cellules. Ils en ont déduit que les signaux échangés par les cellules étaient de très courte portée et compatibles avec des signaux de contact.

La corrélation entre géométrie et signaux de contact était tellement forte que les signaux de contact entre cellules pourraient suffire pour construire un embryon d'ascidie. La portée de la signalisation déterminerait l'échelle à laquelle la reproductibilité est observée : quand les signaux de contact sont majoritaires, l'embryon est reproductible à l'échelle cellulaire, puis quand les signaux à plus longue distance prennent le dessus, l'échelle de la reproductibilité devient tissulaire. ■

MARIE-NEIGE CORDONNIER

L. Guignard et al., *Science*, vol. 369, article eaar5663, 2020

BPA : des substituts tout aussi problématiques

Une équipe de l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset), à Rennes, a mené une vaste étude sur la nocivité des substituts du bisphénol A (BPA) chez le poisson-zèbre. Ces composés se sont révélés être, comme le bisphénol A, des perturbateurs endocriniens. Pascal Coumailleau, l'un des quatre auteurs de ces travaux, nous commente leurs résultats.



Propos recueillis par SEAN BAILLY

PASCAL COUMAILLEAU
enseignant-chercheur
à l'université Rennes-1
et à l'Irset

Qu'est-ce que le bisphénol A ?

Il s'agit d'un composé organique de la famille des molécules aromatiques. Il se caractérise par la présence de deux groupes phénol. Depuis les années 1960, l'industrie du plastique l'utilise en grandes quantités sous la forme de polycarbonate, car il présente de nombreuses qualités : transparent, léger et résistant aux chocs mécaniques. Il sert à la fabrication des biberons, des bouteilles en plastique, des films à l'intérieur des canettes, des boîtes de conserve, etc. On le retrouve aussi dans les CD ou les films thermosensibles des tickets de caisse.

Quel problème ce composé pose-t-il ?

Sa structure moléculaire est assez proche de celle des œstrogènes, des hormones sexuelles. À cause de cette similarité, le bisphénol A se fixe sur le récepteur des œstrogènes et perturbe cette voie de signalisation hormonale. C'est donc un « perturbateur endocrinien ». Or les hormones agissent même en très faibles quantités ; il suffit donc d'une concentration restreinte de bisphénol A pour observer des effets.

D'après beaucoup d'études, cette molécule semble associée à de nombreuses maladies : diabète, maladies cardiovasculaires, problèmes hépatiques ou thyroïdiens, cancer du sein, etc. Ses effets de perturbateur endocrinien seraient particulièrement sensibles lors du développement embryonnaire et fœtal, avec des conséquences sur le développement des organes sexuels mâles et femelles, du cerveau et sur le comportement reproducteur.

Depuis 2015, son utilisation est interdite dans tous les contenants alimentaires en France. En 2017, l'Agence européenne des produits chimiques a ajouté le bisphénol A dans la liste des « substances extrêmement préoccupantes ».

Est-il possible de le remplacer ?

Pour l'heure, les substituts proposés sont tous des dérivés de la famille des bisphénols. Ils ont été beaucoup moins étudiés que le bisphénol A. Quand nous avons lancé notre étude sur le poisson-zèbre il y a trois ans, il y avait quelques indices d'effets perturbateurs chez ces autres bisphénols. Notre objectif a été d'avoir une vision globale de la situation, de comparer le bisphénol A à quatre substituts parmi les plus utilisés, les bisphénols S, F, AF, et AP. Et d'étudier l'impact sur le développement du poisson-zèbre.

Avec quels résultats ?

Parmi les nombreux paramètres que nous avons étudiés, nous avons regardé le moment précis d'éclosion des larves des poissons-zèbres qui est un indicateur du développement global de l'animal. On sait que certaines substances accélèrent ou ralentissent le développement et décalent l'éclosion. Avec tous les bisphénols étudiés, nous avons mesuré une accélération du développement, ce qui n'est pas sans conséquence à long terme.

Vous avez aussi examiné la production d'aromatase B ; de quoi s'agit-il ?

Cette enzyme assure la conversion de la testostérone en œstradiol (hormone de la famille des œstrogènes). Elle a un rôle essentiel pour maintenir l'équilibre entre ces deux hormones dans l'organisme, notamment le cerveau. En outre, chez le poisson, le gène qui code cette protéine est une cible d'activation des œstrogènes. Nous avons montré que les bisphénols S, F et AF (surtout ce dernier) ont une activité œstrogénique très nette car ils augmentent de façon significative la synthèse de l'aromatase B. Nous avons aussi observé qu'un de ces substituts modifie le comportement de nage des larves de poisson-zèbre. Les effets observés indiquent qu'il est impératif de se tourner vers d'autres molécules de remplacement. Reste à trouver lesquelles... ■

P. Coumailleau et al., *Journal of Neuroendocrinology*, en ligne le 21 juin 2020