



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Séance solennelle de l'Académie des sciences / 16 juin 2009
Réception des nouveaux Membres sous la coupole de l'Institut de France

**Polarité embryonnaire et cellulaire :
des déterminants cytoplasmiques aux ARN localisés**
Anne Ephrussi

La curiosité humaine nous incite à comprendre le monde qui nous entoure, à comprendre les phénomènes de la nature, leur universalité, leurs mécanismes sous-jacents. Un phénomène omniprésent dans le monde du vivant est celui de la polarité, apparent chez les animaux et les plantes, qu'on observe le développement de leur forme à l'oeil nu, ou leurs cellules au microscope.

À présent, nous connaissons l'importance du génome dans le développement des organismes vivants et leur évolution. Or, dès la fin du dix-neuvième siècle, il fut progressivement révélé que chez certains organismes, tels l'oursin, les étapes précoces du développement de l'embryon ne nécessitent ni le noyau, ni la transcription des gènes, mais dépendent uniquement de facteurs présents dans le cytoplasme de l'oeuf. Ces facteurs cytoplasmiques sont des acides ribonucléiques (ARN) messagers, produits de la transcription de gènes maternels et déposés dans l'oeuf pendant l'ovogenèse. Ces ARN stockés dans l'oeuf sont en attente, prêts à être traduits en protéines dès sa fertilisation, dirigeant ainsi les premières étapes du développement, jusqu'à l'activation transcriptionnelle du génome de l'embryon.

De même, chez la drosophile, les axes de polarité et la lignée germinale de la mouche adulte sont établis dans l'embryon avant même l'activation de son génome. Les premières divisions de l'embryon de drosophile ont la particularité d'être strictement nucléaires, les noyaux se divisant très rapidement et de manière synchrone à l'intérieur d'un même cytoplasme, celui de l'oeuf. À un moment précis, les noyaux migrent vers la périphérie, où la membrane plasmique les encapsulera individuellement ainsi que le cytoplasme attenant, formant ainsi la première couche cellulaire de l'embryon. Tandis que la plupart de ces cellules donneront naissance aux structures somatiques de la mouche, les cellules se formant au postérieur deviendront les cellules germinales primordiales – dont les descendants constituent la lignée germinale - qui assure la continuité de l'espèce.

Reconnue depuis cent ans comme modèle génétique puissant, aussi la drosophile a été le sujet de grandes expériences d'embryologie expérimentale. Ainsi, la transplantation de cytoplasme postérieur d'un embryon dans l'antérieur d'un autre donnera lieu au développement de cellules germinales ectopiques – révélant que le cytoplasme

postérieur de l'oeuf contient les déterminants de la lignée germinale. Le cytoplasme de l'oeuf est donc polarisé, certaines régions contenant des facteurs requis pour le développement de structures spécifiques.

Grâce aux cribles génétiques systématiques visant à identifier ces facteurs à effet maternel, il fut possible d'identifier nombreux gènes requis pour l'ovogenèse et le développement précoce de la drosophile. Le gène *oskar* était particulièrement fascinant, car les femelles qui n'en possèdent pas de version fonctionnelle produisent des embryons dépourvus de structures postérieures et de cellules germinales. Venant du domaine de la transcription et fascinée par la question des déterminants cytoplasmiques, c'est lors d'un stage postdoctoral à MIT chez Ruth Lehmann, qui avait décrit le mutant *oskar*, que j'eus la chance de pouvoir me plonger dans son étude.

Le clonage moléculaire de ce gène et sa caractérisation révélèrent qu'il code pour un ARN qui, pendant l'ovogenèse, est transporté spécifiquement au pôle postérieur de l'ovocyte, où il se localise. Plus étonnant encore, l'expression ectopique d'*oskar*, par transgénèse, à l'avant de l'embryon suffit à induire la formation de cellules germinales et d'abdomen ectopiques. Cette expérience, qui récapitule avec des outils moléculaires les anciennes transplantations cytoplasmiques, démontre que la molécule *oskar* est le principe actif du cytoplasme postérieur, qui instruit la formation des cellules germinales de l'embryon.

Le phénomène de localisation des ARN messagers est-il particulier à la drosophile ou à certains œufs ? Très clairement, non. À la même époque, les travaux pionniers de Robert Singer montraient que, pendant la migration de fibroblastes de poulet ou de souris, la localisation des ARN messagers d'actine à l'avant de ces cellules permet la production locale d'actine requise pour leur déplacement. Depuis lors, l'exploration de cette question dans divers organismes et types cellulaires révèle que la localisation des ARN messagers est un phénomène hautement répandu et conservé dans l'évolution.

L'expression ectopique de déterminants cytoplasmiques tels qu'*oskar* ayant des conséquences létales, l'expression des ARN messagers est strictement contrôlée, leur traduction étant réprimée pendant leur transport et activée une fois l'ARN arrivé à destination. Les travaux de mon laboratoire ont pu démontrer que cet ARN est réprimé par plusieurs mécanismes indépendants, assurant ainsi la restriction de l'expression de la protéine au postérieur de l'oeuf. Aussi, la préparation de l'ARN pour son transport intracellulaire commence dès sa transcription, dans le noyau, par l'association de protéines qui, avec l'ARN, forment un complexe ribonucléoprotéique (RNP) capable de s'associer dans le cytoplasme avec des moteurs moléculaires qui les transporteront, sur les réseaux polarisés du cytosquelette de la cellule, jusqu'à leur destination finale.

La localisation des ARN messagers, couplée à la régulation de leur traduction se révèle un mécanisme puissant et conservé dans de nombreux types cellulaires, en particulier dans le système nerveux. Décrites à l'origine comme un mécanisme permettant aux cellules hautement polarisées de restreindre la synthèse de certaines protéines à des compartiments spécifiques, les approches systémiques récentes indiquent que la localisation des ARN est un phénomène cellulaire fort répandu qui

permet la régulation précise de l'expression cellulaire des gènes à la fois dans le temps et dans l'espace. Avec cette nouvelle perspective, plus globale, de l'étendue du phénomène de localisation des ARN, la possibilité -mais aussi le défi- de mieux comprendre les codes ou signaux dans les ARN dictant leur localisation est devant nous.

Pour terminer, je tiens à remercier tous les collègues et collaborateurs qui ont contribué à rendre notre recherche si passionnante et chaque journée de ma vie de chercheur un véritable privilège. C'est un immense honneur pour moi et une grande reconnaissance de ce travail collectif d'être accueillie parmi vous, au sein de l'Académie des sciences.