

Jean-Léon Maître
Chef d'équipe

jean-leon.maitre@curie.fr

Tél : +33 (0)1 56 24 62 11 / Fax : @maitrejl

Nous voulons comprendre comment l'embryon de mammifère se construit. Pour cela, nous étudions comment les forces qui déforment et déplacent les cellules au sein de l'embryon sont produites. Les candidats naturels sont les molécules d'adhésion, qui collent les cellules ensemble, et le cytosquelette, qui pousse et tire sur ces molécules d'adhésion. Nous utilisons des outils biophysiques pour mesurer les forces, de la microscopie à haute résolution pour observer les changements de forme de l'embryon et la génétique pour perturber le système.

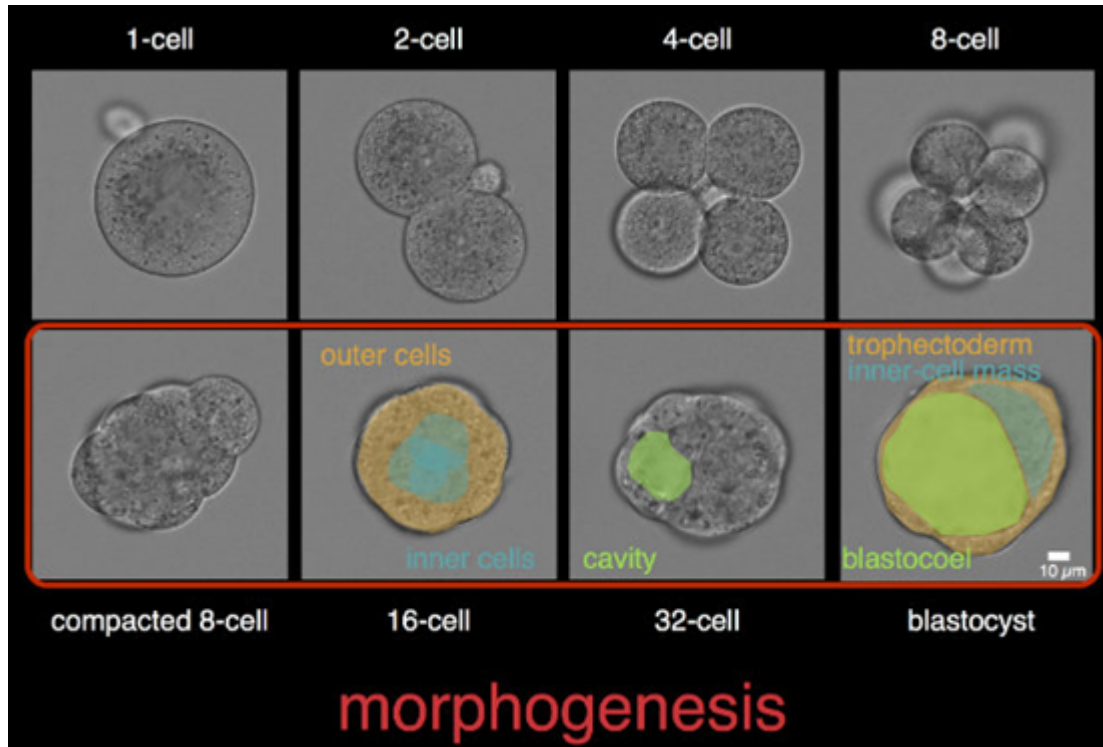
Pendant le développement embryonnaire, les cellules utilisent l'information contenue dans le génome pour construire l'organisme. Ceci est accompli par une succession de mouvements morphogénétiques durant lesquels les cellules se divisent, meurent, se déforment et se déplacent. C'est la séquence et la combinaison des mouvements morphogénétiques qui construisent l'architecture spécifique de chaque espèce. Pour comprendre la morphogénèse, nous devons tenir compte de l'évolution, la génétique, la biologie cellulaire et la biophysique. Notre recherche se focalise sur les aspects mécaniques de la morphogénèse des embryons de mammifères.

Morphogénèse de l'embryon préimplantatoire

Le développement préimplantatoire donne naissance au blastocyste qui est composé d'un épithélium squameux enveloppant une cavité et la masse cellulaire interne. Pour former le blastocyste, une séquence de trois mouvements morphogénétiques se produit: la compaction, l'internalisation et la cavitation.

Développement préimplantatoire

Time-lapse du développement préimplantatoire de souris (images prises toutes les 15 min)



Au stade 8-cellule, la compaction est un processus d'adhésion cellulaire qui arrondi l'embryon. Comme l'arrondissement d'une gouttelette, la compaction résulte de l'action d'une tension de surface. Durant le stade 8-cellule, la tension à la surface des cellules augmente lorsque le cortex d'acto-myosine augmente sa contractilité. Au même moment, l'augmentation de la contractilité des cellules démarre des vagues de contractions périodiques. Voir [Pulsatile cell-autonomous contractility drives compaction in the mouse embryo](#).

Compaction

Time-lapse de la compaction de l'embryon de souris (images prises toutes les 15 min)

Au stade 16-cellule, les blastomères peuvent se retrouver à l'extérieur ou à l'intérieur de l'embryon, entourées par les cellules voisines. La division de 8- à 16-cellule est cruciale dans le positionnement des cellules. La division peut être orientée de façon à pousser une des cellules filles vers l'intérieur de l'embryon. La division peut également être asymétrique en distribuant des molécules distinctes aux deux cellules filles et ainsi leur procurer des propriétés contractiles différentes. Voir [Asymmetric division of contractile domains couples cell positioning and fate specification](#). Ces différentes propriétés contractiles déclenchent l'auto-organisation des cellules de l'embryon en cellules internes ou externes. Voir [Adhesion functions in cell sorting by mechanically coupling the cortices of adhering cells](#). Ce positionnement des cellules contrôle leur programme génétique et la différenciation en tissus embryonnaire ou extra-embryonnaire.

La mécanique des cellules semble influencer sur cette différenciation. Voir *Asymmetric division of contractile domains couples cell positioning and fate specification*.

Internalisation

Timelapse de l'internalisation d'un doublet chimérique de cellules exprimant un marqueur de l'actine (LifeAct) dans des couleurs différentes (images prises toutes les 15 min).

Au stade 32-cellule, une cavité se forme entre les cellules externes et internes. Au départ de ce processus, de multiples cavités se créent puis fusionnent en une seule cavité. Durant la croissance des cavités, les contacts entre les cellules internes et externes se brisent.

Ondes corticales de contractions périodiques

Pendant la morphogénèse, la contractilité d'acto-myosine est souvent un des moteurs principaux des changements de forme des cellules et des tissus. Sur des échelles de temps plutôt longues, ces changements apparaissent continus, mais, en réalité, les contractions qui les contrôlent sont pulsées et se répètent de façon périodique. Il est intéressant de noter que ce phénomène peut être observé chez d'autres animaux que la souris, comme le vers, la mouche et la grenouille.

Contractions périodiques

Timelapse de contractions périodiques d'un embryon au stade 8-cellule en absence de calcium (image prise toutes les 5 s).

Ces contractions périodiques sont, en effet, courantes dans le développement animal et peuvent adopter des formes différentes. Chez la souris, les blastomères, dès le stade 8-cellule, créent des ondes corticales de contractions périodiques. Voir [*Pulsatile cell-autonomous contractility drives compaction in the mouse embryo*](#).

Ondes corticales de contractions périodiques

Timelapse d'ondes corticales de contractions périodiques (images prises toutes les 5 s). Image en contraste de phase à gauche, LifeAct-GFP au milieu et membrane plasmique avec la courbure codée en fausses couleurs.

Après une division asymétrique, les ondes corticales de contractions périodiques peuvent être utilisées pour prédire quelle cellule est prédisposée à l'internalisation et à se différencier en tissu embryonnaire. En effet, les cellules qui deviendront extra-embryonnaires ont une contractilité plus faible. Voir *Asymmetric division of contractile domains couples cell positioning and fate specification*.

Periodic cortical waves after asymmetric division

Timelapse d'ondes corticales de contractions périodiques (images prises toutes les 5 s).

Blastomères au stade 16-cellule après division d'un blastomère isolé au stade 8-cellule. La membrane plasmique est montrée en magenta et LifeAct-GFP en vert. Le blastomère non-polarisé montre des contractions amples tandis que la cellule-soeur polarisée reste calme. Le blastomère polarisé va envelopper la cellule non-polarisée qui deviendra le tissu embryonnaire.

Mesurer les propriétés mécaniques des cellules de l'embryon de mammifère

Des micropipettes peuvent être facilement combinées avec un microscope confocal à haute résolution afin d'établir un rapport entre les propriétés mécaniques et les processus sub-cellulaires. Voir [Adhesion functions in cell sorting by mechanically coupling the cortices of adhering cells](#). L'aspiration dans une micropipette peut être utilisée pour mesurer la tension de surface ou la viscosité des cellules ou des tissus. Voir [Pulsatile cell-autonomous contractility drives compaction in the mouse embryo](#).

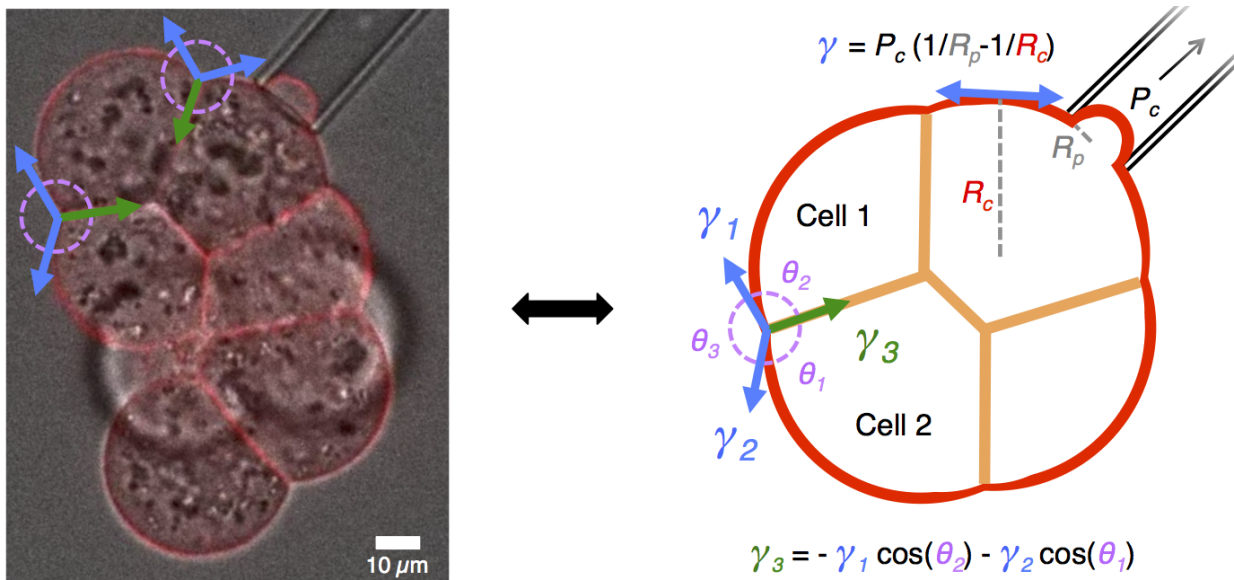


Photo d'un embryon au stade 8-cellule tenu par une micropipette lors d'une expérience de cartographie des tensions de surfaces (à gauche). Les tensions de surface γ_{cm} sont mesurées séquentiellement pour tous les blastomères de l'embryon en trouvant la pression critique donnant une déformation de taille R_p et en mesurant le rayon de courbure R_c . Les tensions de surface γ_{cm} des blastomères en contact sont ensuite utilisés pour calculer les tensions des contact cellulaires γ_{cc} en prenant en compte les angles de contact θ .

Un système à double micropipette permet de mesurer la force de couplage entre les cellules in vitro. Voir [Dual pipette aspiration: a unique tool for studying intercellular adhesion](#).

Mesure de force de séparation

Deux progéniteurs de mésoderme de poisson zèbre sont mis en contact à l'aide de deux micropipettes, puis sont séparés en éloignant les micropipettes l'une de l'autre tout en appliquant des pressions de plus en plus grandes avec la micropipette de gauche.

Le système à double micropipette permet aussi d'estimer les contributions relatives de l'adhésion et la contractilité dans la formation des contacts cellulaires, ainsi que les propriétés élastiques du cortex d'actom-myosine. Voir [Adhesion functions in cell sorting by mechanically coupling the cortices of adhering cells](#) et [Active elastic thin shell theory for cellular deformations](#).

Publications clés

Année de publication : 2019

Julien G Dumortier, Mathieu Le Verge-Serandour, Anna Francesca Tortorelli, Annette Mielke, Ludmilla de Plater, Hervé Turlier, Jean-Léon Maître (2019 Aug 3)

Hydraulic fracturing and active coarsening position the lumen of the mouse blastocyst.

Science (New York, N.Y.) : 465-468 : [DOI : 10.1126/science.aaw7709](https://doi.org/10.1126/science.aaw7709)

Année de publication : 2016

Jean-Léon Maître, Hervé Turlier, Rukshala Illukkumbura, Björn Eismann, Ritsuya Niwayama, François Nédélec, Takashi Hiragi (2016 Aug 4)

Asymmetric division of contractile domains couples cell positioning and fate specification.

Nature : [DOI : 10.1038/nature18958](https://doi.org/10.1038/nature18958)

Année de publication : 2015

Jean-Léon Maître, Ritsuya Niwayama, Hervé Turlier, François Nédélec, Takashi Hiragi (2015 Jun 16)

Pulsatile cell-autonomous contractility drives compaction in the mouse embryo.

Nature cell biology : 849-55 : [DOI : 10.1038/ncb3185](https://doi.org/10.1038/ncb3185)

Année de publication : 2013

Jean-Léon Maître, Carl-Philipp Heisenberg (2013 Jul 27)

Three functions of cadherins in cell adhesion.

Current biology : CB : R626-33 : [DOI : 10.1016/j.cub.2013.06.019](https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.019)

Année de publication : 2012

Jean-Léon Maître, Hélène Berthoumieux, Simon Frederik Gabriel Krens, Guillaume Salbreux, Frank Jülicher, Ewa Paluch, Carl-Philipp Heisenberg (2012 Aug 28)



Mécanique du développement des mammifères
U934/UMR3215 - Génétique et biologie du développement

Adhesion functions in cell sorting by mechanically coupling the cortices of adhering cells.

Science (New York, N.Y.) : 253-6 : [DOI : 10.1126/science.1225399](https://doi.org/10.1126/science.1225399)