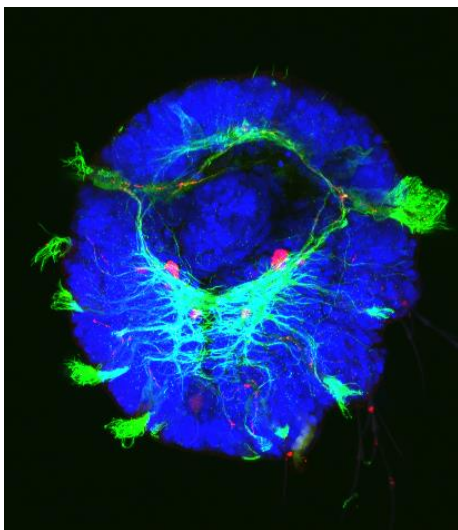


## De nouvelles données sur l'évolution d'une molécule de signalisation

Michael Schubert de l'Observatoire Océanologique de Villefranche-sur-Mer (Sorbonne Université/CNRS) et Vincent Laudet de l'Observatoire Océanologique de Banyuls-sur-Mer (Sorbonne Université/CNRS), en partenariat avec d'autres laboratoires de recherche, ont publié leurs travaux sur la fonction biologique de l'acide rétinoïque (AR) dans *Science Advances*, le 21 février 2018. Ils ont montré que, chez les vers, l'AR agit comme une horloge métabolique qui aide les neurones à se former au bon moment et dans le bon tissu durant le développement.

L'acide rétinoïque (AR), un métabolite de la vitamine A, est une molécule de signalisation importante, connue pour son rôle dans la formation du corps humain. Les réponses cellulaires dépendantes de l'acide rétinoïque sont déclenchées par la liaison de quantités infimes d'AR à des récepteurs intracellulaires, appelés RARs, dont l'activité sur la transcription des gènes se trouve ainsi induite. On sait que chez l'Homme, l'AR et ses récepteurs agissent sur certains ensembles de gènes, comme les gènes *hox*, pendant le développement de l'embryon et que cette voie de signalisation est particulièrement importante pour la formation du système nerveux.

En revanche, presque rien n'est connu sur comment et à quel moment au cours de l'évolution des animaux, ce simple métabolite de la vitamine A a acquis ce rôle crucial de molécule de signalisation intercellulaire. Pour comprendre l'origine évolutive de l'AR en molécule de signalisation, une collaboration internationale, comprenant des groupes de recherche de trois continents ainsi que plusieurs laboratoires du CNRS (1), a entrepris de caractériser le mécanisme de la signalisation de l'AR chez le ver annélide marin *Platynereis dumerilii*, un modèle puissant pour les études évolutives.

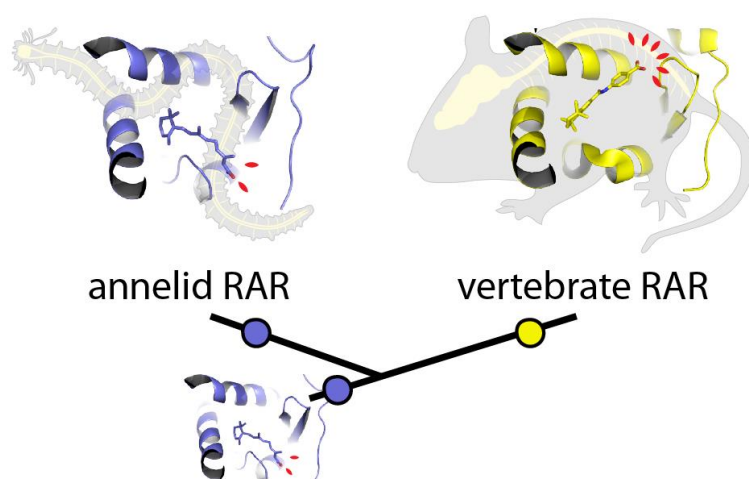


La voie de signalisation à l'acide rétinoïque (AR) est cruciale pour le développement du système nerveux (en vert) du ver marin (Mette Handberg-Thorsager, MPI-CBG, Dresde, Allemagne).

Dans leur étude, récemment publiée dans le journal *Science Advances*, les chercheurs ont montré que, chez les vers, l'AR agit comme une horloge métabolique qui aide les neurones à se former au bon moment et dans le bon tissu durant le développement. Cette fonction se fait très probablement via le RAR du ver qui lie l'AR et active la transcription de gènes impliqués dans ce processus, tout comme chez l'Homme, mais avec une affinité de liaison de l'AR à son récepteur beaucoup plus faible chez le ver. Cette différence d'affinité significative est due à un mécanisme radicalement différent de liaison de l'AR aux récepteurs des deux espèces. En effet, des analyses structurales par cristallographie aux rayons X révèlent des modes de liaison très différents pour l'AR dans les récepteurs du ver et de l'Homme, avec notamment un décalage d'orientation d'environ 90°.

Des analyses de développement ont également montré que l'AR et RAR agissent localement au niveau du système nerveux de la larve du ver, où ils contrôlent la neurogénèse (c'est l'ensemble du processus de formation d'un neurone fonctionnel du système nerveux à partir d'une cellule souche neurale) et l'excroissance neuronale. Mais curieusement, et en contradiction totale avec la situation chez l'Homme, la régulation des gènes *hox* dans le développement du système nerveux du ver est indépendante de la signalisation par l'AR.

**Ces résultats suggèrent un modèle dans lequel l'AR et RAR fonctionnaient déjà pendant la formation du système nerveux chez le dernier ancêtre commun des vers et de l'Homme.** Par contre, un RAR avec une forte affinité pour l'AR et la régulation des gènes *hox* par ce dernier ont été acquis plus tard au cours de l'évolution, dans un lignage conduisant aux vertébrés actuels.



Le récepteur à l'acide rétinoïque (RAR) a acquis une forte affinité pour l'acide rétinoïque (AR) dans le lignage qui a conduit aux chordés et aux vertébrés grâce à une altération de la position de son ligand, AR, à l'intérieur de la poche de liaison du

récepteur (marques rouges) (Mette Handberg-Thorsager, MPI-CBG, Dresde, Allemagne).

**Note :**

(1) Liste des laboratoires du CNRS impliqués dans l'étude :

- Laboratoire de Biologie du Développement de Villefranche-sur-Mer, Observatoire Océanologique de Villefranche-sur-Mer (Sorbonne Université, CNRS)
- Laboratoire Arago, Observatoire Océanologique de Banyuls-sur-Mer (Sorbonne Université, CNRS)
- Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon (Université de Lyon, Université Lyon 1, ENS de Lyon, CNRS, INRA)
- Centre de Biochimie Structurale de Montpellier (Inserm, CNRS, Université de Montpellier)

**Référence :**

Handberg-Thorsager, M.<sup>\*</sup>, Gutierrez-Mazariegos, J.<sup>\*</sup>, Arold, S.T., Nadendla, E.K., Bertucci, P.Y., Germain, P., Tomançak, P., Pierzchalski, K., Jones, J.W., Albalat, R., Kane, M.A., Bourguet, W., Laudet, V.<sup>\*</sup>, Arendt, D.<sup>\*</sup>, and Schubert, M.<sup>\*</sup>, 2018. The ancestral retinoic acid receptor was a low-affinity sensor triggering neuronal differentiation. **Science Advances** 4, eaao1261. DOI : 10.1126/sciadv.aao1261.

<sup>\*</sup>These authors contributed equally to this work.

URL : <http://advances.sciencemag.org/content/4/2/eaao1261>

**Contacts – Chercheur :**

- Michael Schubert (Laboratoire de Biologie du Développement de Villefranche-sur-Mer, Observatoire Océanologique de Villefranche-sur-Mer, France) : michael.schubert@obs-vlfr.fr
- Detlev Arendt (Developmental Biology Unit, European Molecular Biology Laboratory, Germany) : arendt@embl.de
- Vincent Laudet (Laboratoire Arago, Observatoire Océanologique de Banyuls-sur-Mer, France) : vincent.laudet@obs-banyuls.fr

**Contacts – Communication :**

- Mariam Cousin (Observatoire Océanologique de Villefranche-sur-Mer, France) : mariam.cousin@obs-vlfr.fr