

Régulation mécanique de la croissance et compétition cellulaire

Hervé Rouault¹, Lars Hufnagel², & Boris I. Shraiman²

¹ Laboratoire de Physique Statistique, CNRS - UMR 8550, École Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75231 Paris, France

² Kavli Institute for Theoretical Physics, University of California, Santa Barbara, California 93106, USA
rouault@lps.ens.fr

Au fil des années, la mouche *Drosophila Melanogaster*, système modèle en biologie moléculaire, est devenue de plus en plus populaire pour l'étude du développement et de la croissance tissulaire. De nombreuses expériences se sont, en particulier, concentrées sur l'aile. Celle-ci se développe au sein d'un groupe de cellules – le disque alaire – qui comporte une cinquantaine de cellules dans les premiers stades de croissance pour en compter mille fois plus au stage mature. La croissance de ce tissu comporte en outre de nombreuses similitudes avec celle d'autres tissus chez les vertébrés.

Les expériences sur le disque alaire ont mis en évidence l'intervention de plusieurs interactions à longue portée parmi les cellules, ce qui permet notamment de réguler la taille de façon robuste. L'une de ces interactions, observée sur le disque alaire de la drosophile, se manifeste par un phénomène dont le mécanisme sous-jacent reste encore inconnu : la compétition cellulaire. Celle-ci a pour effet l'élimination active de cellules dont la taux de croissance est plus faible que celui de leurs voisines. Elle intervient lors de mutations affectant certaines protéines ribosomales.

Dans un premier temps, nous montrons que les contraintes mécaniques subies par les cellules fournissent un bon moyen d'identification des cellules anormales. Ensuite, nous proposons un couplage entre taux de croissance, mort cellulaire et contrainte qui permet l'élimination de tissus en sous-croissance.

Plus précisément, nous utilisons des simulations numériques qui décrivent le comportement individuel des cellules. Les contraintes mécaniques dérivent d'une énergie que nous attribuons à chaque cellule :

$$\mathcal{H}_c = (A(1 + \xi) - V_0)^2 + \mu P + \eta \xi^2$$

où A est l'aire de la cellule, ξ son écart à l'épaisseur moyenne et P son périmètre. V_0 , μ et η sont des paramètres. De plus, les cellules sont couplées transversalement par une énergie additionnelle :

$$\mathcal{H}_t = \nu \sum_{\langle i,j \rangle} (\xi_i - \xi_j)^2$$

La configuration adoptée par le tissu minimise, à tout instant, l'énergie totale. En outre, les cellules peuvent se diviser ou être éliminée à des taux qui dépendent de leurs caractéristiques géométriques.

Nous proposons que l'apoptose –mort cellulaire programmée– intervienne chez les cellules étirées, manifestation d'une croissance ralentie. On parvient ainsi à retirer sélectivement les cellules anormales, en accord avec les observations de compétition cellulaire.

Références

1. B. I. SHRAIMAN, Mechanical feedback as a possible regulator of tissue growth, *PNAS*, **102** (9), 3318-3323 (2005).