



## Focus sur Mounia Lagha et son équipe « Régulation de l'expression des gènes au cours du développement » de l'IGMM

« Étudier l'allumage des gènes au cours des premières heures de vie d'un embryon » est le projet de recherche de Mounia Lagha, directrice de recherche CNRS, et de son équipe de recherche « Régulation de l'expression des gènes au cours du développement » à l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier (CNRS/U. Montpellier). Grâce au Prix Bettencourt Coups d'élan pour la recherche française 2021, l'équipe bénéficie notamment d'un nouveau microscope dernière génération et d'une mise en lumière à l'international.

Fondé en 1993, l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM – UMR5535) a pour ambition de conduire une recherche fondamentale d'excellence et innovante pouvant avoir des retombées dans le domaine biomédical et la médecine moléculaire et cellulaire, en particulier pour traiter le cancer et certaines maladies infectieuses ou génétiques. Situé sur le campus CNRS de Montpellier, il est connecté physiquement à ses deux instituts voisins partenaires, le Centre de Recherche en Biologie de Montpellier (CRBM) et l'Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier (IRIM) avec qui il partage de nombreux programmes et objectifs. L'IGMM comprend 18 équipes de recherche (plus de 220 personnes), parmi lesquelles figure celle de Mounia Lagha que nous vous présentons aujourd'hui.

### Une experte de la fabrication des ARNm

Ingénieure agronome, spécialisée dans la régulation transcriptionnelle et le développement, Mounia Lagha a effectué son doctorat à l'Institut Pasteur de Paris en 2008 sur la biologie du développement du muscle de la souris. Elle a travaillé sur l'embryon et ses différents types cellulaires en partant de la cellule œuf qui se divise en cellules souches pluripotentes ayant la capacité de « produire » à la fois de la peau, du muscle, du neurone. La question centrale de son début de carrière tourne autour du destin musculaire : que se passe-t-il dans la cellule et au niveau de l'information génétique au moment de la différenciation cellulaire, lorsqu'une cellule d'un système vertébré (embryons de souris) décide si elle va devenir musculaire ou pas. Pour son post-doctorat, Mounia Lagha est allée en 2010 à l'université de Berkeley (USA) pour continuer à travailler sur ces problématiques « d'adoption de destin », du point de vue moléculaire, dans un modèle plus simple, la *Drosophila melanogaster* (mouche du vinaigre). Elle y est restée 4 ans avant de revenir à l'IGMM, d'obtenir son poste de chercheuse CNRS en 2014 et de monter son équipe indépendante en 2015.

Elle a bénéficié du programme ATIP-Avenir, d'un fonds Starting Grant du conseil européen de la recherche (ERC) et du soutien du programme Human Frontier (HFSP). L'équipe est affiliée à l'université de Montpellier et au CNRS.

### Mieux comprendre l'expression des gènes au stade embryonnaire

Avec son équipe de recherche, Mounia Lagha s'appuie donc sur la mouche drosophile pour étudier la régulation de l'expression des gènes dans un contexte embryonnaire.

Dans tout organisme, l'expression génétique s'opère en deux étapes. L'ADN est d'abord décodé en ARN (transcription), puis ce dernier est décodé pour former des protéines (traduction).

L'équipe de Mounia Lagha a été la première équipe au niveau mondial à visualiser l'étape de traduction de l'ARN en protéine dans un organisme vivant. Grâce à cette technique, l'équipe a pu observer que l'efficacité de la traduction dépend de la localisation de l'ARN dans la cellule. Ces travaux novateurs ont d'ailleurs fait l'objet d'une publication dans *Science* en 2021. Par ailleurs, elle a obtenu aussi dans cette période un second financement ERC de 2 millions d'euros sur 5 ans pour effectuer la recherche sur la traduction en protéines (fabrication des protéines dans un organisme vivant).

Lors du développement embryonnaire, une coordination parfaite est nécessaire pour un bon positionnement des tissus et organes. Elle est souvent attribuée à la régulation de l'expression des gènes (transcription et traduction) dans l'espace et dans le temps. On passe d'une cellule pluripotente à un organisme pluricellulaire où il y a des destins précis. Mais la chercheuse veut aller plus loin, en s'intéressant à l'endroit de la cellule où se déroule la production de protéines.

La spécialité de l'équipe « Régulation de l'expression des gènes au cours du développement » est d'utiliser l'imagerie afin d'observer ces processus de fabrication ARNm des protéines en temps réel, dans le cadre de cellules vivantes, afin de suivre l'évolution de ces synthèses dans le temps et dans l'espace. En effet, ce qui intéresse la chercheuse et son équipe, ce sont les premières heures de la vie de l'embryon. La structure de ce dernier est très simple et son développement est si rapide qu'il est possible de suivre en temps réel l'expression génétique dans un organisme entier et vivant. En deux à quatre heures, il peut se passer beaucoup de choses, notamment une espèce de « big-bang » au niveau de la transcription avec une grande quantité d'ARN fabriqué au sein de l'embryon vivant. La difficulté réside dans le fait que pour observer une molécule unique, il faut beaucoup de lumière et de rapidité sans phototoxicité (blanchiment).

Une partie de l'équipe de Mounia Lagha travaille sur la transcription (fabrication) de l'ARNm et étudie différents aspects : quand un gène s'allume, quand il s'éteint, les paramètres cinétiques afin de construire un embryon, comment aller de l'échelle de la molécule au tissu et jusqu'à l'organisme et comment une cellule va adopter une identité. Cette observation permet de quantifier l'ARNm qui forme la protéine, de déterminer de manière quantitative les paramètres régissant/dictant la production des protéines et la vitesse permettant à la protéine de se former. Il s'agit aussi de déterminer les quantités de protéines formées, de décrire les endroits où sont produites ces protéines...

L'une des hypothèses de l'équipe est qu'il y a des endroits plus propices à la synthèse de protéines, notamment dans certains compartiments du cytoplasme. Par ailleurs, pour la transcription, il y a des endroits dans le noyau où la production d'ARNm va être plus favorable. Les scientifiques sont en train de tester si ces microenvironnements favorables à la traduction localisée sont nécessaires au bon développement de l'embryon. Avec l'embryon de la drosophile, ils peuvent en effet faire des tests génétiques, fonctionnels, au niveau du génome, en utilisant notamment les ciseaux génétiques CRISPR-Cas9.



Portrait de Mounia Lagha, lauréate du Prix Bettencourt Coups d'élan pour la recherche française 2021, Directrice de recherche au CNRS et Cheffe de l'équipe "Régulation de la transcription au cours du développement" à l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier, dans son laboratoire à Montpellier, en juillet 2021 - © Alexandre Darmon/Art in Research pour la Fondation Bettencourt Schueller

Les mécanismes de régulation des gènes figurant chez la drosophile sont conservés et proches de ceux de l'humain. Les travaux de recherche de l'équipe dirigée par M. Lagha, effectués dans un organisme modèle simple, peuvent donc contribuer à mieux comprendre ces fondements de la régulation de l'expression génétique chez les humains, lors de l'embryogenèse mais aussi dans des conditions pathologiques.

C'est le cas de certaines cellules cancéreuses, lorsque des cellules différenciées « oublient » leur identité et redevennent dans un état « embryonnaire ».

### Un Prix qui récompense les travaux d'une équipe et finance un microscope de pointe

Le Prix Bettencourt Coups d'élan pour la recherche française 2021 a permis à Mounia Lagha et à son équipe d'aider à l'acquisition d'un microscope à feuille de lumière, un équipement qui offre des avantages remarquables pour les chercheurs. Il permet notamment d'observer des échantillons vivants sur de longues durées, tout en les préservant de la phototoxicité de l'illumination laser. Ce type d'appareil est pour le moment unique en France.

Ce microscope de pointe a été co-financé avec la plateforme MRI (Montpellier Ressources Imagerie) du Languedoc-Roussillon, labellisée IBISA, sur laquelle est installé le microscope. La plateforme MRI a plus de 950 utilisateurs sur tout Montpellier et propose des équipements et expertises en microscopie photonique, microscopie électronique, criblage, tomographie à rayons X, cytométrie en flux, analyses d'images et développement de logiciels.

Le microscope à feuille de lumière y est mis à disposition pour toute la communauté de chercheurs. Pierre Bensidoun, chercheur post-doctorant dans l'équipe de M. Lagha a travaillé sur ce dernier pendant 6 mois à plein temps avant de pouvoir bien le maîtriser. Il est à présent possible de visualiser des molécules uniques d'ARN messenger et de protéines et de les suivre depuis leur fabrication jusqu'à leur destination finale.

En mars 2024, la Fondation Bettencourt Schueller est venue poser une plaque commémorative et un séminaire ouvert à tous les chercheurs a permis d'expliquer le fonctionnement du microscope. Il est possible d'observer des molécules à l'échelle unique dans des cellules vivantes ou dans des petits échantillons vivants. Cela peut aller des cellules en culture à des petits embryons. Par exemple, cela peut concerner des embryons de poissons zèbres, des levures, des organoïdes, mais aussi des plantes, toujours dans l'optique de regarder le vivant à haute résolution spatiale et temporelle. Notez que la Fondation Bettencourt Schueller

a soutenu également Mounia Lagha et son équipe côté communication et en coaching, notamment en les mettant en relation avec des experts dans des congrès destinés à promouvoir la science et sa vulgarisation pour le grand public.

### Une équipe en évolution

L'équipe « Régulation de l'expression des gènes au cours du développement » dispose de 50 m<sup>2</sup>, avec accès aux différentes plateformes de l'institut. L'équipe se compose actuellement de 11 personnes (2 personnels permanents CNRS, ML et A.T, 3 post-docs, 3 ingénieurs d'étude, 3 doctorants), réparties en deux groupes : un groupe orienté sur la transcription (qui a lieu dans le noyau) et un autre groupe sur la traduction (qui a lieu dans le cytoplasme). Des étudiants (doctorants, Masters) de l'université de Montpellier notamment viennent souvent en stage. Ils sont soutenus par des collaborateurs nationaux et à l'international (Europe, USA, Inde).

Un ingénieur de recherche CNRS, physicien de formation, travaille à temps plein pour le développement d'outils d'analyse d'image pour l'équipe de M. Lagha mais aussi pour le reste de la plateforme IGMM. Ces outils sont absolument essentiels à la quantification des nombreuses données d'imagerie obtenues par les biologistes. Par ailleurs, l'équipe entretient des collaborations étroites avec des mathématiciens et physiciens pour la modélisation mathématique, comme par exemple une collaboration de longue date avec O. Radulescu, professeur en mathématique à l'université de Montpellier. A terme, en faisant des simulations, les observations devraient générer des modèles de prédiction en partant des expériences biologiques initiales.

Les travaux de l'équipe de Mounia Lagha devraient se pérenniser via de nouveaux financements, ce qui permettrait aussi de structurer davantage l'équipe. Il est en effet primordial pour l'équipe d'obtenir des postes permanents pour pérenniser le personnel qualifié, dont l'expertise est rare. Un chercheur permanent ou ingénieur d'étude permanent représente la mémoire du laboratoire ! Côté recherche, Mounia Lagha souhaite rajouter le « volet ADN » aux deux autres déjà étudiés (ARNm et Protéine), afin d'élucider les mystères des mécanismes moléculaires qui dictent quand et où un gène s'exprime, et ce à l'échelle de la molécule unique...

### Pour en savoir plus :

[www.laghalab.com](http://www.laghalab.com)  
[www.igmm.cnrs.fr](http://www.igmm.cnrs.fr)