

L'organisme distingue

L'orientation des organes internes des vertébrés est déterminée

**JUAN CARLOS
IZPISÚA BELMONTE**

Le côté gauche du corps humain est l'image dans un miroir du côté droit. Chaque structure anatomique a sa contrepartie. En revanche, cette latéralisation n'existe pas pour les organes internes : nous n'avons qu'un cœur, un foie, un estomac, un pancréas, une rate, et l'intestin s'enroule sans symétrie. De plus, certains organes doubles sont asymétriques eux aussi. Par exemple, le poumon droit a trois lobes, tandis que le gauche n'en a que deux, et certaines structures cérébrales sont localisées dans un seul hémisphère.

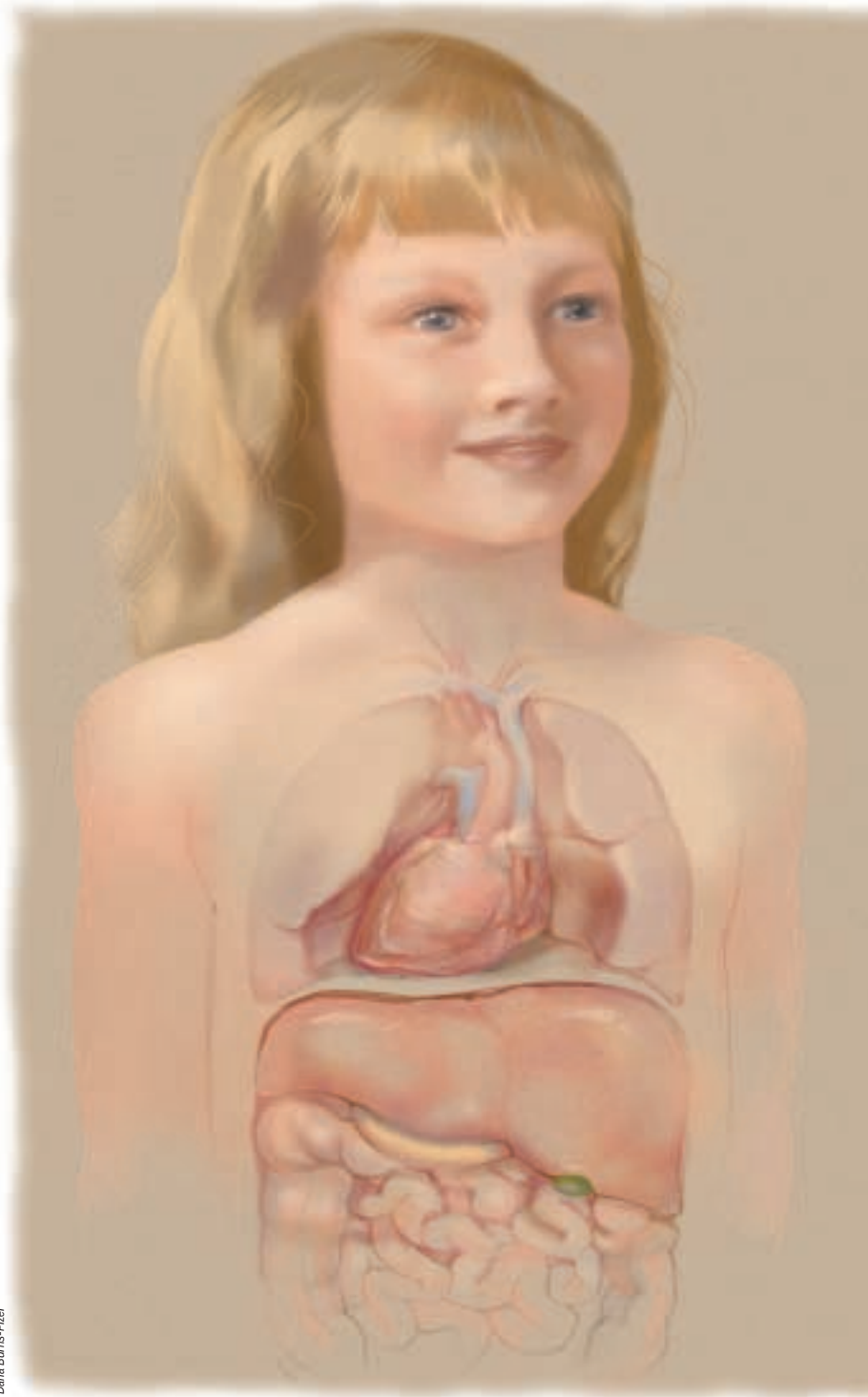
Pourquoi les organes internes ne sont-ils pas symétriques ? Les embryologistes ont identifié plusieurs molécules qui guident la mise en place des organes, leur constitution et leur orientation. En comprenant le mode d'action de ces facteurs, nous apprendrons à soigner et à prévenir les maladies liées à leur absence ou à leur synthèse inappropriée.

Une place pour chaque chose

L'asymétrie d'un organe a des avantages adaptatifs. Par exemple, le système digestif des vertébrés supérieurs occupe mieux la cavité abdominale lorsqu'il suit un schéma asymétrique. Selon Joseph Yost, de l'Université de l'Utah, l'asymétrie cardiaque permet un pompage et une distribution sanguine plus efficaces, car elle est à la base de la séparation des deux systèmes de pompage distincts : l'un envoie le sang vers les poumons, où l'oxygène se dissout et où le dioxyde de carbone est éliminé, tandis que le second distribue le sang oxygéné dans tout l'organisme.

Toutefois, les organes restent efficaces quand ils sont inversés. Une personne sur

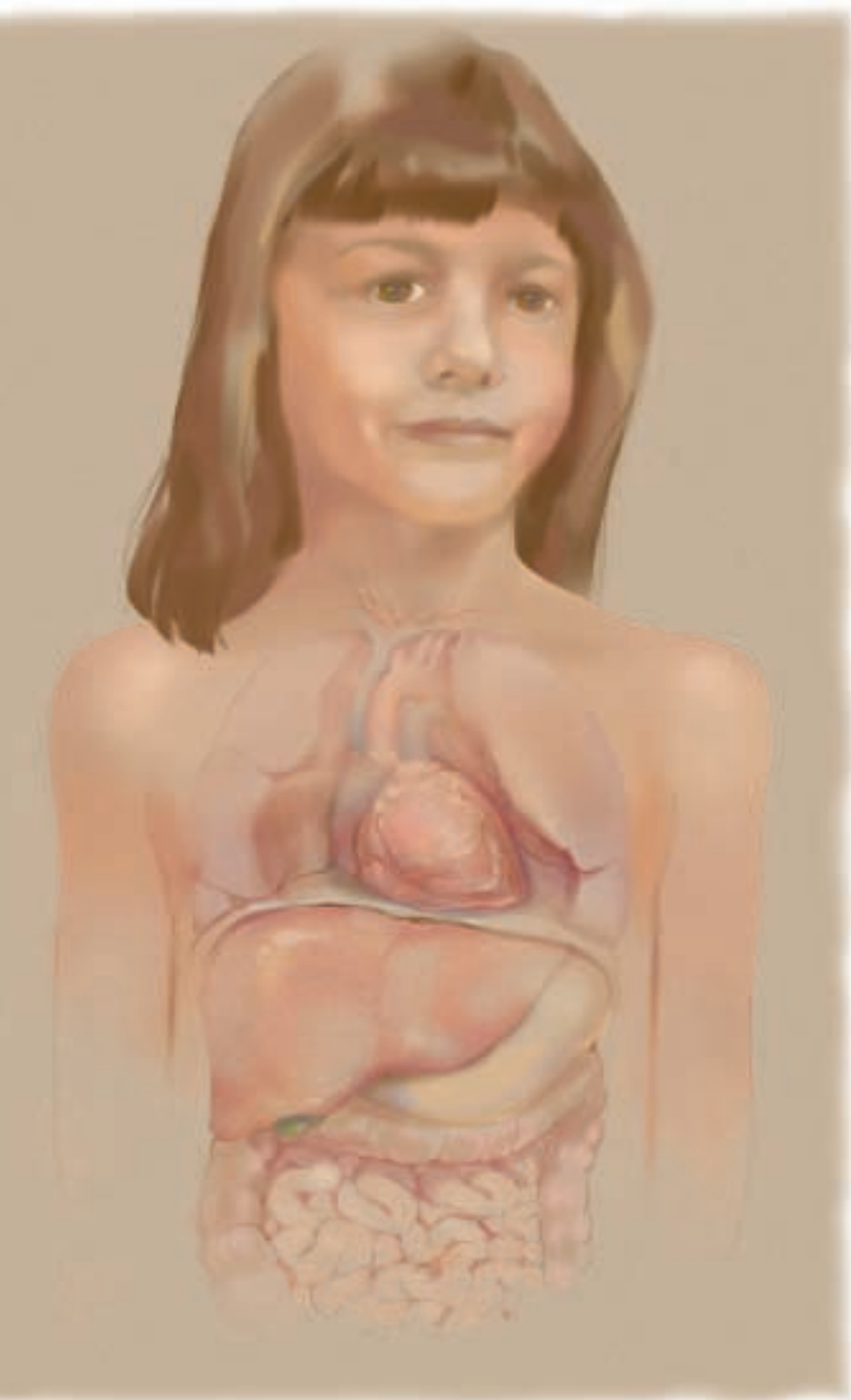
1. LES ORGANES D'UN ENFANT né avec un situs inversus (à gauche) ont une orientation inverse de celle des organes normaux (à droite). Si cette anomalie est bénigne, des pathologies apparaissent lorsque l'individu naît avec deux côtés gauches ou deux côtés droits : les organes normalement asymétriques, tel le cœur, sont alors symétriques et fonctionnent mal.



Dana Burns-Pizer

la gauche de la droite

par des protéines qui ne sont produites que par un seul côté de l'embryon.



15 000 présente un situs inversus, c'est-à-dire que la position de tous les organes internes est inversée par rapport à leur situation normale, dite situs solitus : le cœur et l'estomac sont à droite, le foie à gauche, etc. Ces personnes sont généralement en bonne santé, ce qui indique que l'orientation de l'ensemble des organes n'importe pas ; seul leur propre orientation et le respect d'une logique interne comptent.

En revanche, les personnes qui naissent avec des organes qui ne sont pas l'image dans un miroir du schéma habituel, une situation nommée situs ambigu, décèdent souvent prématurément de maladies cardiaques ou pulmonaires. De même, l'isométrie (avec deux côtés gauches ou deux côtés droits) est souvent associée à des troubles variés. Les personnes ont, par exemple, soit deux rates, soit aucune, et leur cœur est exactement symétrique. La liste des pathologies des personnes atteintes d'isométrie est longue. Toutefois, sans que l'on puisse l'expliquer, ceux qui ont une isométrie gauche se portent souvent beaucoup mieux que ceux dont l'isométrie est droite.

Les embryologistes ont élucidé beaucoup de mécanismes qui déterminent l'asymétrie gauche-droite en étudiant les stades précoces du développement embryonnaire du cœur (ce dernier est l'organe le plus sensible aux anomalies de l'organisation interne de l'organisme).

Tous les organismes asymétriques commencent sous une forme à symétrie bilatérale parfaite. Puis, assez rapidement, la symétrie disparaît. Le cœur se forme à partir de deux groupes symétriques de cellules précardiaques, qui fusionnent, puis forment le tube cardiaque, symétrique (voir la figure 3), qui se courbera vers la droite : c'est le premier signe visible d'asymétrie ; cet événement détermine la structure du double système de pompage.

En 1995, Clifford Tabin, de l'École de médecine de Harvard, et Claudio Stern, de l'Université de Columbia, ont observé que, chez les embryons de poulets, la courbure du tube cardiaque n'apparaît que lorsqu'une protéine nommée Sonic Hedgehog est synthétisée du côté gauche. Cette protéine doit

son nom («hedgehog» signifie «hérisson», en anglais) à l'aspect des larves de la drosophile qui en sont dépourvues. Elle est produite par un groupe de cellules embryonnaires, nommé nœud de Hensen. Il s'agit de la zone d'un tout jeune embryon de poulet qui s'enfonce sous d'autres cellules et forme ainsi la première structure en trois dimensions (un nœud analogue existe chez les mammifères). Lorsque la protéine Sonic Hedgehog est synthétisée du côté droit du nœud, l'ébauche du cœur s'enroule vers la gauche.

D'autres protéines interviennent également dans l'asymétrie gauche-droite du cœur des vertébrés : les protéines Nodal et Lefty, ne sont présentes que du côté gauche du tout jeune embryon, tandis que les protéines Activine β B, Snail et FGF8 ne sont produites que du côté droit. Quand l'une de ces protéines est produite à un endroit ou à un moment inapproprié, des anomalies apparaissent.

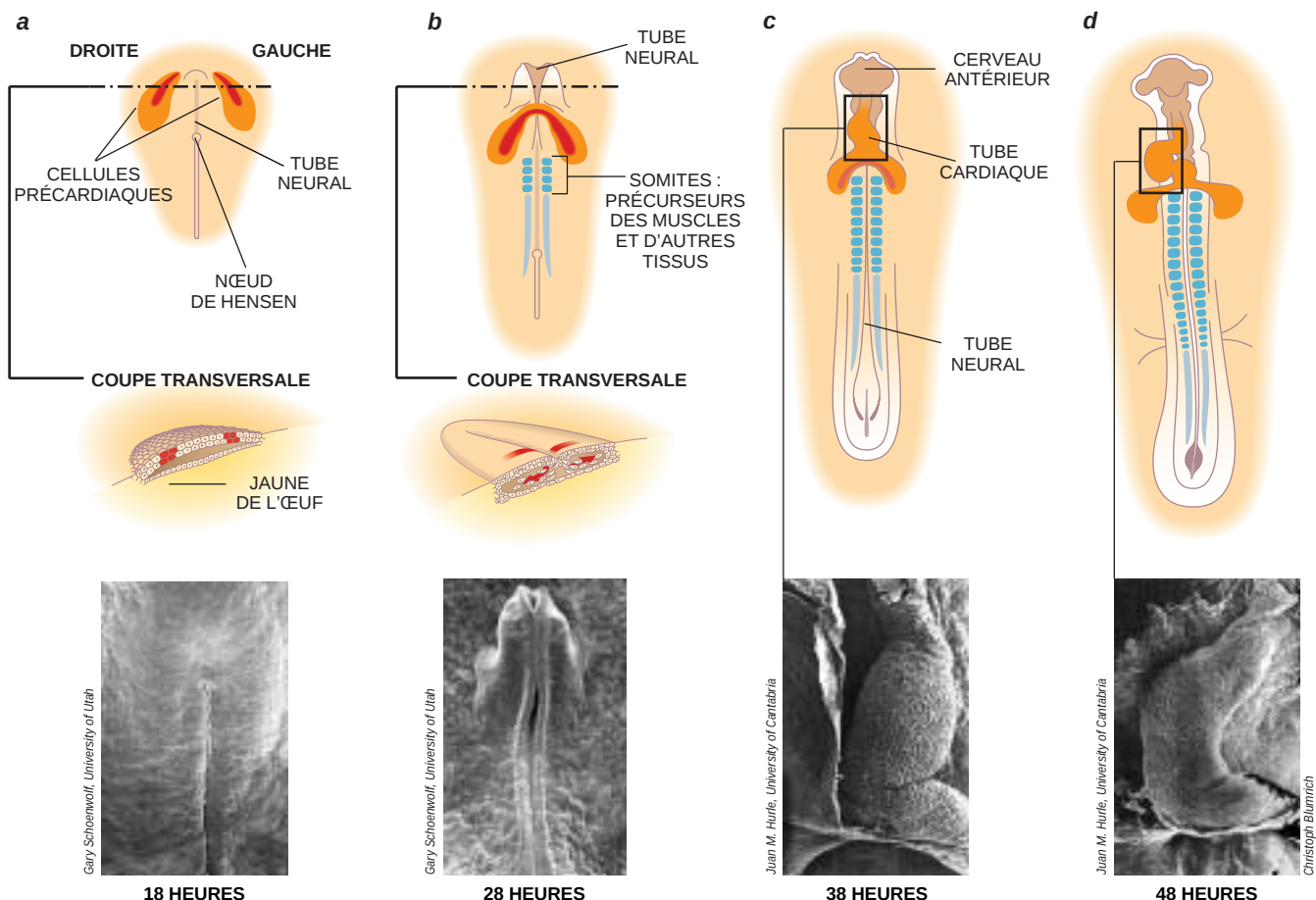


2. UN TÊTARD NORMAL (à gauche) a un cœur orienté vers la droite et un intestin enroulé dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Cette asymétrie est due à la protéine *Pitx2*, qui n'est synthétisée que du côté gauche. Chez un animal où le gène *Pitx2* ne s'exprime que du côté droit (à droite), le cœur s'oriente vers la gauche, et l'intestin s'enroule dans le sens des aiguilles d'une montre.

Par exemple, dans les embryons de poulet, les protéines Sonic Hedgehog et Nodal du côté gauche du nœud de Hensen, et l'Activine β B du côté droit, provoquent la formation d'un cœur

normalement asymétrique. En revanche, lorsque les deux côtés du nœud sont exposés aux protéines Sonic Hedgehog et Nodal, l'Activine β B devient alors inopérante, et le développement est perturbé : les cœurs de la moitié des embryons se forment normalement, tandis que les tubes cardiaques de l'autre moitié se courbent dans la direction opposée. Un ou plusieurs facteurs supplémentaires interviennent peut-être en induisant automatiquement une courbure : les protéines Sonic Hedgehog, Nodal et Activine β B influencent alors sa direction. D'autre part, la présence de la protéine Hedgehog des deux côtés du nœud entraîne la synthèse de la protéine Nodal également des deux côtés. Faute de signaux clairs, l'ébauche de cœur s'incurve au hasard.

Lorsque les deux protéines Sonic Hedgehog et Nodal sont absentes des deux côtés, le résultat est identique. Ainsi, l'absence de signaux sur le nœud ou la présence de signaux des deux côtés provoque une courbure aléatoire



3. LE CŒUR D'UN EMBRYON DE POULET, comme celui de n'importe quel vertébré, se développe à partir d'un tube cardiaque qui s'incurve vers la droite (ici, l'embryon est vu du dessus). Le tube est formé par deux populations symétriques de cellules (a, en rouge et en orange) de la surface de l'embryon. Ces cellules migrent vers

un pli, au-dessus d'une région nommée nœud de Hensen. Après leur fusion (b), ces deux populations forment un tube initialement symétrique qui se courbe rapidement vers la droite (c et d). Les images au microscope électronique montrent les stades de développement correspondant aux schémas.

du cœur. Certains biologistes pensent que les cas de situs inversus ou d'isométrie sont dus à des mutations des gènes qui codent les protéines Sonic Hedgehog et Nodal.

Quelles sont les protéines qui déterminent l'asymétrie des autres organes? Six équipes de biologistes, dont la nôtre, ont récemment identifié un gène qui code une protéine nommée Pitx2. À l'instar des protéines Sonic Hedgehog et Nodal, Pitx2 apparaît du côté gauche du cœur en développement et influence le sens de la courbure. Cependant, elle se distingue par une synthèse asymétrique jusqu'à un stade avancé du développement embryonnaire et par une présence du côté gauche dans tous les organes asymétriques.

L'insertion de plusieurs exemplaires du gène de Pitx2 dans un embryon provoque une isométrie ou une inversion des organes asymétriques, probablement en fonction de la quantité de protéine produite. La protéine Pitx2 est sans doute l'un des premiers facteurs qui établit l'orientation à gauche au cours du développement embryonnaire ; toutefois, son mode d'action est encore inconnu.

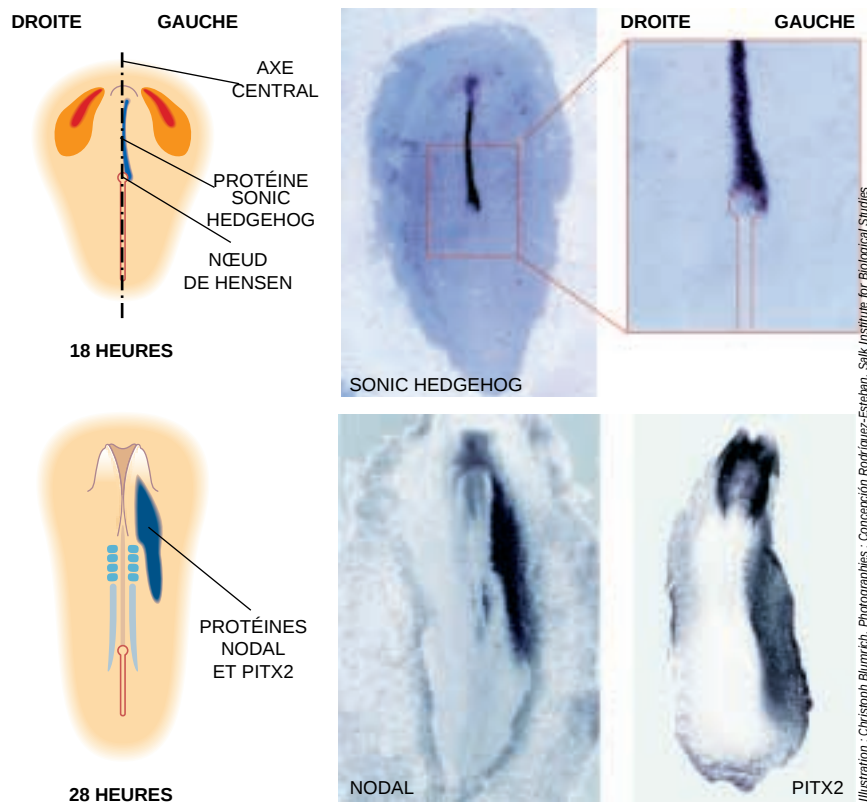
Quels mécanismes la production de Sonic Hedgehog, de l'Activine β B ou de Lefty déclenche-t-elle? Ces dernières années, des embryologistes ont découvert que la vitamine A détermine les types de cellules qui se forment dans un embryon, ainsi que la polarité de l'embryon : gauche / droite, tête / queue, arrière / avant.

Chez des rongeurs et chez des oiseaux, un excès d'acide rétinoïque (une forme de la vitamine A) supprime l'asymétrie normale du cœur : la synthèse des protéines telles que Hedgehog, Activine β B et Lefty semble perturbée.

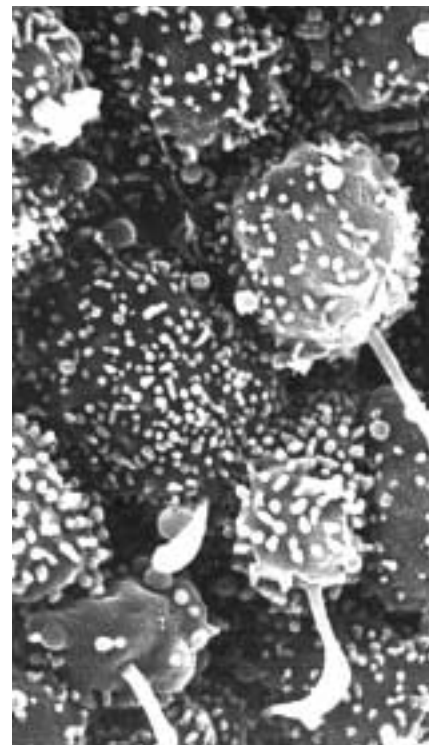
Le facteur flagellaire

Par ailleurs, des expériences ont indiqué que les cils jouent un rôle essentiel dans l'asymétrie des organes. Les cils sont des structures flagellaires présentes sur la membrane externe de cellules spécialisées, telles celles qui tapissent l'intestin ou celles qui rendent mobiles les spermatozoïdes. Les cellules des nœuds d'embryons de diverses espèces ont un cil mobile unique, au centre de la face cellulaire qui est tournée vers le côté ventral de l'embryon.

Les cils de plusieurs types de cellules, notamment ceux des spermatozoïdes, sont défectueux chez les



4. LES GÈNES EXPRIMÉS D'UN SEUL CÔTÉ de l'embryon établissent l'asymétrie des organes internes. Le gène codant la synthèse de la protéine Sonic Hedgehog (*en haut, en bleu foncé*) est l'un des premiers activés au-dessus du nœud de Hensen. Dix heures plus tard, l'expression du gène cesse, tandis que les gènes qui codent les protéines Nodal et Pitx2 sont exprimés (*en bas, en bleu foncé*).



5. LES CELLULES D'UNE ZONE EMBRYONNAIRE nommée nœud, chez la souris (à gauche), sont équivalentes à celles du nœud de Hensen des poulets. Elles forment une structure particulière à la surface de l'embryon (ici, elles sont observées au microscope électronique à balayage). Un plus fort grossissement (à droite) montre que chaque cellule du nœud a un cil qui tourne uniquement dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Ce mouvement déplace des protéines qui déterminent l'asymétrie de l'embryon.

personnes atteintes du syndrome de Kartagener. Ces personnes sont plus souvent sujettes aux infections respiratoires, car les cils qui repoussent normalement les micro-organismes hors des voies respiratoires sont absents et, de plus, ils ont souvent un situs

inversus. Les organes des souris porteuses d'une mutation d'une protéine qui compose les cils s'orientent aléatoirement.

En 1998, Nobutaka Hirokawa et ses collègues de l'Université de Tokyo ont observé que les cils des cellules de

nœud de souris tournent, dans le liquide qui entoure l'embryon, en sens inverse des aiguilles d'une montre. Ce mouvement crée un courant qui rassemble vers la gauche du nœud les facteurs importants tels que l'acide rétinolique et les protéines Nodal et Lefty. Cette accumulation de liquide et de protéines sur le côté gauche correspond peut-être au signal qui déclenche la rupture de la symétrie embryonnaire. La façon dont nos organes internes se développent est donc commandée par une caractéristique architecturale des cellules du nœud : le sens de rotation des cils.

Ce processus dépend probablement de l'asymétrie des molécules qui dirigent le mouvement ciliaire. Cependant, pour la moitié des individus totalement dépourvus de cils au niveau du nœud, les organes s'organisent normalement : les cils ne sont pas nécessaires au développement des organes, mais interviennent plutôt dans leur orientation et dans leur positionnement.

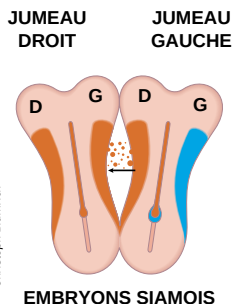
La compréhension de l'orientation gauche-droite au cours de l'embryogenèse a récemment progressé grâce à la découverte des gènes qui agissent de manière asymétrique chez l'embryon précoce. La nature exacte de l'initiation de l'asymétrie dans l'embryon reste inconnue, mais l'identification récente de protéines impliquées dans les événements suivants facilitera la découverte des protéines impliquées dans d'autres aspects du développement. La mise au point de nouvelles méthodes de diagnostic prénatal pour des pathologies liées à ces protéines sera alors possible.

Les siamois

Chez certains siamois, les organes se développent à une place anormale, qui dépend de l'endroit par où ils sont reliés. Pour la moitié des siamois soudés par le côté (siamois bicéphales), telles Abigail et Brittany Hensel (voir la photographie), l'un des membres de la paire, souvent celui qui est à droite, a son cœur à droite et non à gauche. Les siamois bicéphales se développent à partir d'un ovule unique fécondé, qui ne se divise pas complètement : les deux embryons qui se forment sont alors souvent parallèles (voir la figure). Selon l'équipe de Clifford Tabin et ses collègues de Harvard, cette proximité permet aux facteurs sécrétés, qui s'expriment dans un nœud de l'un des jumeaux, d'avoir une influence sur l'autre. La protéine nom-



Steve Weverka, Impact Visuals



mée Activine β B produite du côté droit du jumeau de gauche (*en r o u g e*), réprime probablement la production de la protéine Sonic Hedge-

hog du côté gauche du jumeau de droite. Celui-ci a donc autant de chances d'avoir un cœur à droite qu'à gauche.



Juan M. Hurle, University of Cantabria

6. LA VITAMINE A RÉGLE le développement du cœur (*en rouge*) de jeunes embryons de poulet. En présence d'une concentration normale d'acide rétinolique (une forme de la vitamine A), le cœur s'incurve correctement (*à gauche*). Un excès d'acide rétinolique provoque une déviation inverse (*à droite*). Les embryologistes pensent que l'acide rétinolique favorise la régulation des gènes, tel le gène Nodal, qui gouvernent l'asymétrie gauche-droite.

Juan Carlos Ispisúa BELMONTE est professeur de biologie du développement à l'Université de Californie, à San Diego.

William B. WOOD, *Left-Right Asymmetry in Animal Development*, in *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 13, pp. 53-82, 1997.

Michael LEVIN et Mark MERCOLA, *The Compulsion of Chirality : Toward an Understanding of Left-Right Asymmetry*, in *Genes and Development*, vol. 12, pp. 763-769, 15 mars 1998.

Ann F. RAMSDELL et H. Joseph YOST, *Molecular Mechanisms of Vertebrate Left-Right Development*, in *Trends in Genetics*, vol. 14, n° 11, pp. 459-465, novembre 1998.

