



© Muséum de Charleston

LORSQUE SES AILES ÉTAIENT DÉPLOYÉES, *Pelagornis sandersi* avait une envergure comprise entre 6 et 7,4 mètres. Elle est comparée ici à l'« envergure » de 1,75 mètre atteinte par un homme haut de 1,80 mètre.

assez robustes pour résister aux importants efforts musculaires que l'oiseau devait déployer pour atteindre une vitesse permettant de s'envoler.

Il reste à se poser la question du gigantisme des pélagornithidés. Les atouts d'une grande taille sont considérables : par kilomètre parcouru, les grands oiseaux consomment moins d'énergie que les petits ; ils peuvent capturer (ou dérober) de plus grandes proies et sont aussi moins souvent la cible de prédateurs. Qui attaquera un oiseau géant, une fois que celui-ci a pris son envol ? Mais une grande taille n'est pas toujours avantageuse : les gros animaux doivent se nourrir davantage, de sorte que leurs populations ne peuvent qu'être moins nombreuses que celles des animaux de taille plus modeste. Malgré cet inconvénient, de nombreuses lignées d'animaux volants de grande taille ont prospéré. L'absence actuelle de très grands oiseaux n'est qu'une exception à la règle : des animaux volants de grande taille ont presque toujours sillonné le ciel au cours des derniers 120 millions d'années.

Héritier des ptérosaures

De fait, les ptérosaures, des reptiles volants, ont régné dans les airs au-dessus des terres comme des mers pendant des millions d'années. Ceux qui survolaient les océans se nourrissaient probablement d'invertébrés et de poissons. Leur corps était aussi bien adapté aux vols sur de longues distances, et rien n'annonçait leur disparition quand, il y a 65 millions d'années, un gros astéroïde a percuté la Terre et entraîné leur extinction. Devenues vacantes, les niches écologiques des ptérosaures ont alors pu être occupées par de grands oiseaux, notamment marins.

Quelque dix millions d'années après la chute de l'astéroïde, l'évolution a fait apparaître les pélagornithidés, qui ont occupé les niches des ptérosaures marins. Leurs fossiles proviennent en effet

exclusivement de dépôts sédimentaires de milieux océaniques, ce qui indique que les proies marines constituaient l'essentiel de leur régime. Quel type de proies ? Comparées à de vraies dents, les pseudodents des pélagornithidés n'étaient guère solides ; on peut donc supposer qu'ils se nourrissaient d'animaux à corps mous présents à la surface de l'océan : calmars, anguilles...

Les pélagornithidés volaient aussi sans doute la pitance d'autres oiseaux. Aujourd'hui, certains grands oiseaux marins – le grand labbe par exemple – brutalisent en vol des oiseaux plus petits qu'eux pour leur faire régurgiter leurs proies, qu'ils gobent ensuite. Comme les pélagornithidés étaient les plus grands oiseaux de leurs écosystèmes, nul doute qu'ils avaient cette possibilité. Peut-être se nourrissaient-ils aussi des oisillons d'autres espèces, à l'instar du grand labbe et même de certains pélicans.

Le genre *Pelargonis* n'a pas été le seul à occuper la niche des grands ptérosaures marins : un autre groupe de très grands oiseaux, celui des tératornes, est apparu il y a quelque 23 millions d'années, et a perduré jusqu'à la fin du Pléistocène, il y a 11 700 ans. Munis d'ailes plus larges et plus courtes (seulement 4 mètres d'envergure) que celles des pélagornithidés et dotés d'un corps plus massif, il est probable que ces oiseaux volaient et chassaient comme nos condors actuels.

Après 50 millions d'années de survol des mers, le genre *Pelargonis* a disparu il y a trois millions d'années. On ignore pourquoi, même si l'on sait qu'avec la formation de l'isthme de Panama notamment, les milieux océaniques subissaient alors de profonds changements. Ces derniers ont-ils privé, directement ou indirectement, les pélagornithidés de leurs ressources ? Il est difficile de l'admettre, sachant que cette famille d'oiseaux avait, au fil des millions d'années précédents, traversé de nombreux autres bouleversements. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

D. T. Ksepka, *Flight performance of the largest volant bird*, *PNAS*, vol. 111 [29], pp. 10624-10629, 2014.

M. Habib, *Constraining the air giants : Limits on size in flying animals as an example of constraint-based biomechanical theories of form*, *Biological Theory*, vol. 8 [3], pp. 245-252, 2013.

P. Catry et al., *Sustained fast travel by a grey-headed albatross (*Thalassarche chrysostoma*) riding an Antarctic storm*, *The Auk*, vol. 121 [4], pp. 1208-1213, 2004.

Une boussole dans les cellules

Paul Adler et Jeremy Nathans

Si les cellules s'alignent si bien dans les tissus de l'organisme, c'est grâce à un petit groupe de gènes qui les informent sur l'orientation de leurs voisines.

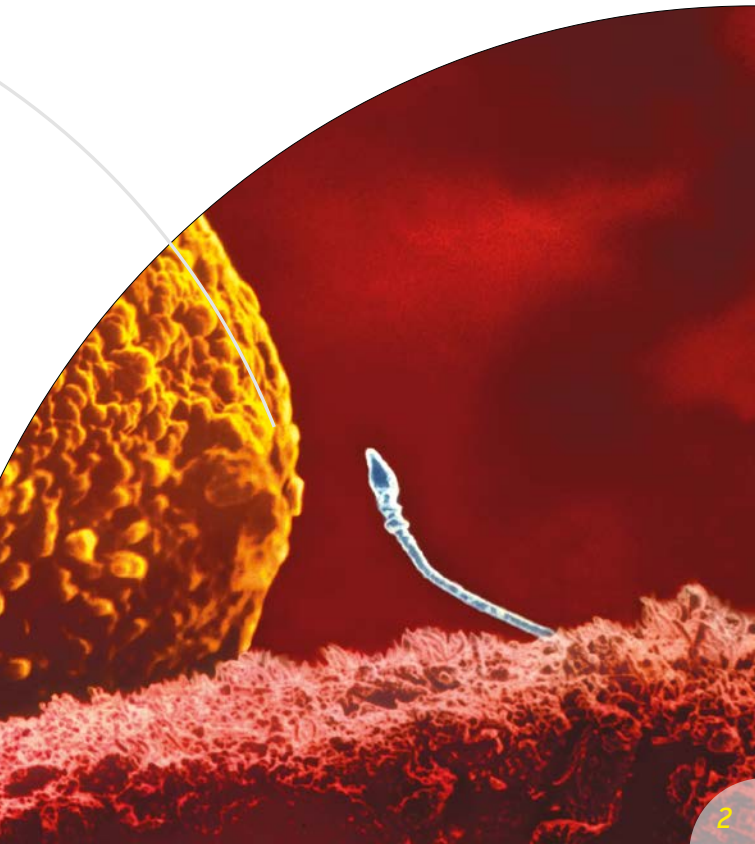
L'ESSENTIEL

- Chez les animaux, les cellules des tissus sont toutes orientées de la même façon.
- Des biologistes ont identifié des protéines clés permettant aux cellules de détecter l'avant et l'arrière de l'animal.
- Ces protéines sont si essentielles que les gènes qui les codent n'ont pas beaucoup changé depuis le moment où ils ont commencé à évoluer, il y a plus d'un demi-milliard d'années.

Construire un corps n'est pas simple. Poissons, grenouilles et humains sont tous au départ une cellule unique qui se transforme, malgré de nombreux obstacles, en un organisme profondément organisé et d'une grande complexité. L'œuf fécondé se divise en deux cellules qui se dédoublent à leur tour et ainsi de suite. Au bout de quelques semaines, elles sont des dizaines de milliers. À ce moment-là, la petite boule qu'elles formaient initialement s'est allongée. Une extrémité est arrondie en forme de bulbe, tandis qu'un sillon peu profond parcourt l'autre extrémité, plus fine. Puis un étonnant ballet commence. Le sillon se creuse et les cellules qui constituent sa paroi s'inclinent peu à peu jusqu'à se toucher et adhérer les unes aux autres pour former un long tube creux – le tube neural – qui donnera naissance d'un côté au cerveau, au niveau du renflement, et de l'autre à la colonne vertébrale.

Pour que ces cellules et d'autres au sein de l'embryon s'assemblent avec autant de précision, il doit exister un mécanisme qui leur permette de percevoir où elles se situent à l'échelle de l'organisme. Chaque cellule doit « savoir » où sont l'avant, l'arrière, le haut et le bas de l'animal, ainsi que la direction qui la rapproche ou l'éloigne le plus du reste de l'organisme. Ces dix dernières années, avec d'autres biologistes du développement, nous avons essayé de comprendre comment ce système d'orientation des cellules fonctionne. Nous avons ainsi découvert un composant clé, constitué de plusieurs protéines qui fonctionnent ensemble comme une boussole miniature à l'intérieur de chaque cellule. Sans cette

LES STADES PRÉCOCES DU DÉVELOPPEMENT HUMAIN sont en partie contrôlés par la polarité des cellules. Peu après la fécondation (*ici, la photo 1 montre un spermatozoïde encore dans les testicules, la photo 2 un autre approchant un ovocyte, vus au microscope électronique à balayage*), l'embryon s'allonge. Au bout de vingt-deux jours, les cellules de la crête neurale (*en jaune sur l'image 3*) se rejoignent pour former le tube qui donnera le cerveau et la colonne vertébrale, bien visible à six semaines (*photo 4*). Si la polarité des cellules est perturbée, le tube se referme mal.



2



3



1



4

boussole, le cœur, les poumons, la peau et d'autres organes ne se développeraient pas convenablement. Quand une de ces protéines est altérée chez l'homme, de graves anomalies congénitales s'ensuivent.

Bien qu'il reste encore beaucoup à comprendre sur le fonctionnement de ce système d'orientation, nos découvertes éclairent d'un jour nouveau les processus fondamentaux du développement au sein du règne animal. C'est dans les cellules épithéliales que nous comprenons le mieux comment cette boussole fonctionne. Celles-ci tapissent la surface des tissus, un peu comme les pavés d'un trottoir, formant des couches de l'épaisseur d'une cellule. Si le drap d'un lit était constitué de cellules épithéliales, les protéines que nous et d'autres avons trouvées permettraient à chacune d'entre elles de sentir lequel de ses côtés est le plus proche de la tête ou du pied du lit.

Des gènes évoluant depuis plus de 500 millions d'années

Les organismes dont les cellules ont une boussole bénéficient d'un avantage évolutif: leurs tissus n'ont pas besoin d'être symétriques dans toutes les directions. Certaines parties peuvent se spécialiser. Par exemple, dans l'oreille, l'orientation de la touffe ciliaire des cellules auditives – des groupes de minuscules poils qui vibrent à certaines fréquences – est indispensable à l'activation de ces cellules, et les touffes ciliaires sont ainsi toutes orientées de la même façon (voir la figure page 69). Les scientifiques désignent l'asymétrie de ces couches tissulaires sous le nom de polarité planaire, car le tissu peut alors être vu comme une surface comportant deux pôles opposés (l'adjectif «planaire» est ici un néologisme, car en français, ce terme est un nom féminin se référant à des vers plats aquatiques).

Lorsque le vivant invente un outil qui fonctionne, il le garde. À l'instar des gènes codant nombre de protéines régulatrices, ceux qui codent les protéines de polarité planaire sont très similaires chez des espèces pourtant très éloignées d'un point de vue évolutif. Par exemple, les versions que l'on trouve chez les mammifères ressemblent à celles découvertes chez les insectes. La présence

■ LES AUTEURS



Paul ADLER est professeur de biologie à l'université de Virginie, aux États-Unis.

Jeremy NATHANS est professeur de biologie moléculaire, génétique, neurosciences et ophtalmologie à l'école de médecine de l'université Johns Hopkins, aux États-Unis. Il est aussi chercheur à l'institut médical Howard Hughes.

de ces gènes chez des espèces aussi distantes témoigne de leur ancienneté: ils évoluent depuis plus de 500 millions d'années.

Une grande partie de ce que nous savons de la polarité planaire provient d'études menées sur des insectes à partir du milieu du XX^e siècle. Pour plus de commodité, ces expériences se sont concentrées non pas sur leurs organes internes, mais sur leur squelette externe ou cuticule, plus accessible et présent chez la plupart des insectes adultes.

La cuticule est sécrétée par une couche plus molle de cellules épidermiques située juste en dessous. Au microscope, elle révèle un paysage bien ordonné de crêtes et d'écaillés, parsemé de divers poils à intervalles réguliers. Certaines de ces protrusions, nommées sensilles, sont sensibles aux changements de pression ou à des substances chimiques et aident ainsi les insectes à réagir à leur environnement. Le point important est que quasiment chaque sensille est parallèle à ses plus proches voisines, si bien que toutes leurs extrémités ont tendance à pointer dans la même direction. Sur les ailes, les poils sont orientés vers l'extérieur. Sur le corps lui-même, ils pointent à l'opposé de la tête. Comme les parois d'un tube neural en formation, les cellules qui produisent ces poils (chaque poil est issu d'une cellule) semblent distinguer l'avant et l'arrière de l'animal. Elles perçoivent aussi quel côté est plus proche (proximal) ou plus distant (distal) des autres tissus.

Mieux, les cellules partagent ces informations directionnelles avec leurs voisines. C'est ce qu'ont montré Peter Lawrence de l'université de Cambridge, en Angleterre, Michael Locke de l'université de Western

Ontario, au Canada, et d'autres au cours d'une série d'expériences pionnières menées il y a plus de 40 ans. Ces biologistes ont découpé de minuscules carrés de la couche épidermique qui sécrète l'exosquelette chez deux espèces de

punaises – des réduves (genre *Rhodnius*) et des punaises de l'asclépiade (genre *Onco-peltus*). Puis ils ont tourné les carrés de 180 degrés et les ont réimplantés dans l'épiderme de l'abdomen de chaque insecte hôte.

On s'attendait à ce que les sensilles à la surface du greffon pointent dans la direction opposée à celle de leurs congénères alentour. Or, à la mue suivante, lorsque les insectes se sont débarrassés de leur ancien exosquelette et en ont synthétisé



Les mutations de chacun de ces gènes produisaient une série de volutes évoquant les coups de pinceau de Van Gogh

un nouveau, les chercheurs ont observé un changement saisissant. Au lieu de se dresser dans des directions opposées, les sensilles ont formé de magnifiques volutes qui traversaient les bords du greffon. Le motif suggérait que les cellules voisines avaient ajusté leur orientation pour minimiser leurs différences. Les cellules étaient donc capables de s'informer les unes les autres de la direction vers laquelle pointer leurs poils. Mais comment ?

Pour révéler la machinerie cellulaire et moléculaire sous-jacente, il fallait changer de tactique, passer des manipulations chirurgicales à une approche génétique. Or en génétique, l'insecte le mieux étudié depuis 1910 est la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster*.

Des poils de mouche en pétard

Dans les années 1980, divers chercheurs, dont l'un d'entre nous (Paul Adler), ont commencé à étudier la polarité planaire des tissus de la mouche du vinaigre. En substance, notre approche consistait à identifier et à étudier des drosophiles mutantes dont le système de polarité planaire présentait une anomalie, afin d'en déduire comment il fonctionne. Nous savions par exemple que les poils des ailes de la drosophile, comme ceux de l'abdomen des réduves et des punaises de l'asclépiade, sont orientés dans une même direction, en l'occurrence vers le bord de l'aile le plus éloigné du corps. Or des mouches qui portaient des mutations d'un gène nommé *frizzled* avaient les poils des ailes en pétard. Et des mutations d'un autre gène, nommé *dishevelled* (échevelé), provoquaient le même désordre, signe que ces deux gènes faisaient probablement partie d'un seul et même système contrôlant l'orientation des cellules.

Deux groupes – l'un dirigé par David Gubb et Antonio García-Bellido, alors à l'université autonome de Madrid, et l'autre sous la direction de Paul Adler – ont étudié de manière systématique comment les mutations des gènes *frizzled* et *dishevelled* et d'autres perturbent l'orientation de diverses parties de la cuticule de la mouche du vinaigre. Finalement, avec d'autres chercheurs, nous avons établi que, chez la drosophile, six gènes codent des protéines clés du système de polarité planaire. Deux d'entre eux, isolés par Paul Adler en 1998, conduisaient à des résultats très proches

de ceux du gène *frizzled* : les mutations de chacun de ces gènes produisaient une série de volutes évoquant les coups de pinceaux de Vincent Van Gogh. C'est pourquoi il nomma l'un des gènes *Van Gogh* et l'autre *starry night* (nuit étoilée).

Une nouvelle étape a été franchie quelques années plus tard quand Lily Wong, alors doctorante dans le laboratoire de Paul Adler, a examiné des ailes en cours de développement afin de comprendre comment l'ensemble des poils se forment et comment les mutations des gènes de polarité planaire altèrent ce processus. Lily Wong a découvert que, normalement, chaque cellule épithéliale fabrique un poil sur son bord le plus distal, mais que chez les mouches mutées, le poil ne se forme plus au même endroit de la cellule. Ce résultat a conduit Lily Wong et Paul Adler à formuler l'hypothèse suivante : les protéines de polarité planaire feraient partie d'une voie de signalisation qui régule l'architecture du cytosquelette – un réseau de filaments qui, dans la cellule, contrôle sa forme et son mouvement.

Par ailleurs, Charles Vinson, lui aussi alors doctorant dans le laboratoire de Paul Adler, a montré que les cellules communiquent de proche en proche sur leur

polarité. Au cours du développement d'une mouche normale, Charles Vinson a produit, sur l'aile, de petits îlots de cellules où le gène *frizzled* était muté. Du côté le plus éloigné du corps de la mouche, les cellules mutantes ont amené leurs voisines non mutantes à réorienter leurs poils d'environ 180 degrés, de sorte que ceux-ci pointaient dans la direction de la parcelle mutée. Les cellules non mutantes situées plus loin, en revanche, sont restées inchangées. Selon Charles Vinson et Paul Adler, ce résultat suggère que le système de polarité planaire contrôle l'orientation des cellules *via* des signaux à courte portée et qu'il n'a pas besoin d'un signal précis distribué sur de longues distances – un gradient chimique, par exemple – pour déterminer la bonne orientation des poils.

L'idée que des protéines de polarité planaire puissent réguler la formation du cytosquelette a conduit plusieurs biologistes à examiner comment ces protéines sont réparties dans la cellule. Il s'est révélé que leur distribution n'est pas uniforme et qu'elles peuvent donc perturber les différents côtés de la cellule de diverses façons. En 2005 en effet, Tadashi Uemura, de l'université de Kyoto, au Japon, Jeffrey Axelrod, de l'université Stanford, aux États-Unis,

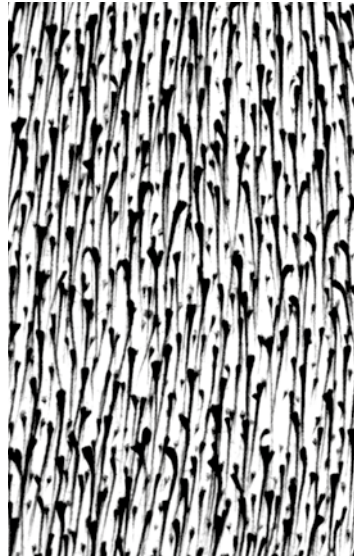


CHEZ UN EMBRYON HUMAIN DE 22 JOURS

apparaissent déjà, de chaque côté de la gouttière neurale, les bourrelets qui donneront naissance au muscle squelettique et aux os, comme le montre cette reconstitution par ordinateur. Grâce à leur boussole interne, les cellules de chaque bourrelet « savent » où elles se situent par rapport au corps et comment sont orientées leurs voisines.

COMMENT LA BOUSSELE DES CELLULES ORGANISE LES TISSUS

Les peaux des poissons, des oiseaux et des mammifères ont un point commun. Qu'elle soit couverte d'écailles, de plumes ou de poils, la couche la plus externe de leur corps est organisée selon certains motifs réguliers qui, entre autres, garantissent aux animaux une meilleure protection contre les éléments extérieurs. Ces motifs ne sont pas le fruit du hasard. Des biologistes ont isolé six familles de gènes dits de polarité, qui aident les cellules à percevoir les directions et à s'orienter selon des schémas spécifiques. Par exemple, les poils de la souris poussent parallèlement les uns aux autres (*ci-contre, à gauche*). Mais lorsque *Frizzled6*, l'un des gènes directionnels, est altéré, les poils poussent en dessinant des volutes (*ci-contre, à droite*).



Pelage de souris normale



Pelage de souris mutante

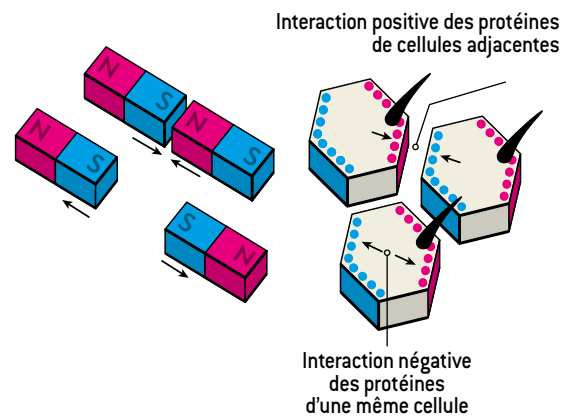
© Jeremy Nathans

Comme des aimants

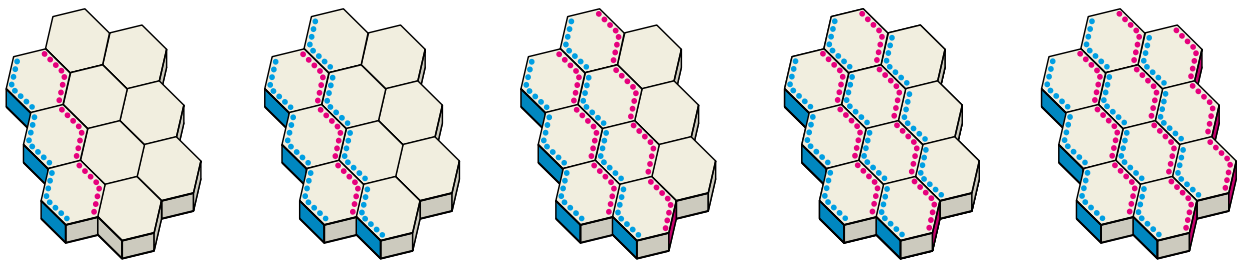
Pour expliquer comment les cellules détectent la direction dans des tissus complexes, les auteurs proposent de s'inspirer du fonctionnement des aimants. Les aimants s'alignent de façon que les pôles opposés (*ci-contre, à gauche, en bleu et en rose*) s'attirent et les pôles identiques se repoussent. Un mécanisme similaire intervient peut-être dans les cellules épithéliales, qui s'alignent sur une seule couche. Certaines protéines de polarité se repousseraient (interagiraient négativement) lorsqu'elles se situent dans la même cellule, mais s'attireraient (interagiraient positivement) lorsqu'elles se trouvent dans des cellules adjacentes (*ci-contre, à droite*). Ces interactions créeraient une alternance de régions bleues et roses, comme ci-dessous. Ainsi, d'une rangée à l'autre, le motif asymétrique se propagerait sur toute la couche de cellules jusqu'à ce qu'elle soit entièrement polarisée.

POLARITÉ DES AIMANTS

POLARITÉ DES CELLULES ÉPITHÉLIALES



Propagation de la polarité dans le temps →



Couche de cellules épithéliales

© Illustration Jen Christiansen

Marek Mlodzik, de l'école de médecine Icahn du Mont Sinai, à New York, et David et Helen Strutt, de l'université de Sheffield, en Angleterre, ont observé une série de distributions intrigantes. Par exemple, dans l'unique couche de cellules qui forme la surface de l'aile d'une mouche du vinaigre, les protéines Van Gogh se concentrent principalement sur le côté de la cellule le plus proche du corps. En revanche, les protéines frizzled s'accumulent surtout sur le côté le plus proche de l'extrémité de l'aile. Les protéines *starry night*, quant à elles, sont détectées sur les deux côtés des cellules.

Ces répartitions asymétriques nous ont suggéré, ainsi qu'à d'autres chercheurs, un modèle de fonctionnement du système de polarité planaire. Dans ce modèle, on postule l'existence de deux types d'interaction entre les protéines Van Gogh et frizzled – l'un qui attire les unes vers les autres et l'autre qui les repousse les unes des autres. Par exemple, les protéines Van Gogh situées sur le côté proximal d'une cellule d'aile (le côté de la cellule le plus proche du corps) semblent attirer les protéines frizzled sur la surface adjacente d'une cellule voisine – le côté distal de celle-ci. Et en même temps, à l'intérieur de chaque cellule, les protéines frizzled et Van Gogh se repoussent mutuellement, de sorte qu'elles se retrouvent sur des côtés opposés. Les mécanismes de ces forces d'attraction et de répulsion hypothétiques, encore inconnus, font l'objet d'intenses recherches.

Pour comprendre comment ce modèle propage des signaux directionnels au sein d'un groupe de cellules, imaginez une feuille composée de nombreuses rangées de cellules avec, dans chacune d'elles, des protéines de polarité planaire réparties plus ou moins au hasard. Maintenant, ajoutez sur le côté proximal de la feuille une nouvelle rangée de cellules dans lesquelles les protéines ne sont pas réparties au hasard : les protéines frizzled sont alignées sur le côté distal des cellules et les protéines Van Gogh, sur le côté proximal. Le modèle prédit que la force d'attraction entre les protéines frizzled de cette nouvelle rangée et les protéines Van Gogh de la rangée voisine attirera davantage de protéines Van Gogh vers la surface proximale de la rangée voisine (voir l'encadré page ci-contre).

En même temps, dans les cellules de cette rangée, à cause de la répulsion entre protéines Van Gogh et frizzled, les protéines

frizzled se rassembleront peu à peu sur le côté distal, à l'opposé des protéines Van Gogh. Ces protéines frizzled attireront à leur tour les protéines Van Gogh de la rangée suivante, qui se concentreront sur sa surface proximale. Ainsi, de proche en proche, l'organisation asymétrique des protéines de polarité planaire se propagera d'une rangée de cellules à une autre sur toute la surface de la feuille.

Ce modèle est en accord avec de nombreuses données expérimentales. Notamment, il expliquerait parfaitement pourquoi le petit greffon d'épiderme, sous la cuticule des punaises, produit des volutes continues de sensilles. En effet, il prédit que l'organisation asymétrique des protéines est extrêmement stable, car toute cellule indisciplinée – c'est-à-dire dont les protéines ne s'accumulent pas correctement – se réoriente dans le bon sens grâce aux signaux de ses voisines proximale et distale. De cette façon, chaque cellule crée sa propre boussole à partir des signaux reçus, laquelle définit l'orientation de la cellule et, en retour, influence celle de ses voisines.

Chez les mammifères aussi

Bien sûr, les insectes ne sont pas les seuls animaux qui présentent une polarité planaire. Inspirés par les expériences menées sur la drosophile, des biologistes, dont l'un de nous (Jeremy Nathans), ont recherché des gènes de polarité planaire chez les vertébrés. Leurs expériences et des études ultérieures réalisées à partir du séquençage de plusieurs génomes ont révélé l'existence de gènes de polarité planaire très similaires dans tout le règne animal. En revanche, aucun gène de ce type n'a été détecté chez les plantes, ce qui suggère que les magnifiques motifs des fleurs et d'autres organes des plantes sont le fruit de systèmes de polarité totalement différents.

Curieusement, les mammifères présentent de multiples versions de chaque gène de polarité planaire de la drosophile. Par exemple, les humains et les autres mammifères ont trois gènes *starry night* différents et, de même, plusieurs gènes *frizzled* et *dishevelled* différents.

Jeremy Nathans s'intéresse en particulier à l'étude du système de polarité planaire chez les mammifères. Comme dans les

**Les
mammifères**
présentent de multiples versions
de chaque gène
de polarité planaire
de la drosophile

De la polarité au comportement

Depuis la découverte des gènes centraux de la polarité cellulaire planaire dans les années 1980, les biologistes s'aperçoivent, au fil des recherches, que ces gènes interviennent non seulement dans la peau en orientant les poils, les plumes ou les écailles, mais aussi dans le développement et l'organisation de bien d'autres tissus : le système cardiovasculaire, les muscles, les os, et même les oreilles et le système nerveux seraient sous leur contrôle.

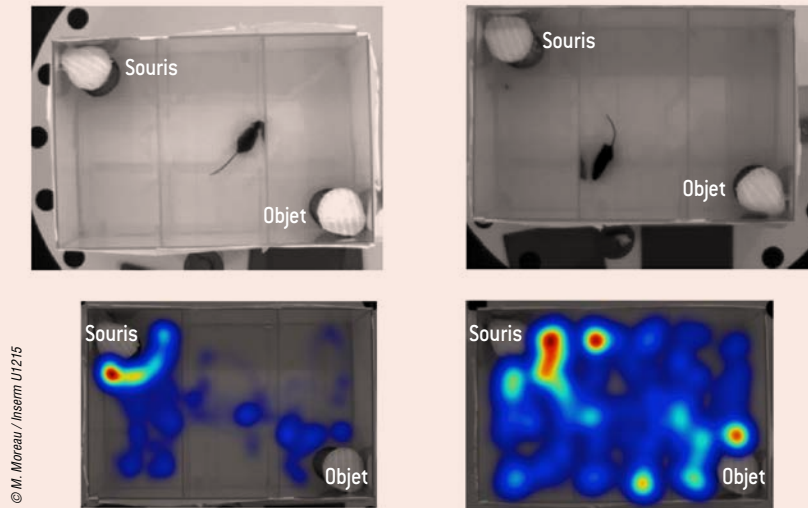
Au départ, ces gènes n'étaient étudiés que chez les insectes. Mais en 2003, notre équipe a montré que leur fonction est conservée chez les mammifères en identifiant deux gènes de polarité planaire dans l'oreille interne, cette minuscule structure complexe renfermant la cochlée, qui analyse les sons, et

le vestibule, qui contrôle notre équilibre. Il suffit de regarder la surface d'un épithélium cochléaire pour comprendre que la moindre perturbation dans l'orientation des touffes ciliaires couvrant cet épithélium sera facilement identifiable (voir les photos page ci-contre). En effet, chez des souris dont l'un

de ces gènes était muté, les touffes ciliaires étaient désorganisées. Depuis ces travaux, l'oreille interne a largement été utilisée pour identifier d'autres gènes de la polarité planaire, certains déjà connus chez les invertébrés, d'autres dont la fonction semble plus spécifique aux vertébrés et aux mammifères.

Le point commun de tous les organes affectés par la mutation de gènes de polarité planaire est une mauvaise coordination de la croissance du tissu, qui conduit à un organe mal formé et non fonctionnel. Ainsi, la voie de signalisation de la polarité planaire, définie par l'action coordonnée de ses gènes centraux, est une voie fondamentale du développement embryonnaire, au même titre que les voies classiques de signalisation (wnt, FGF, SHH). Mais alors que ces voies de signalisation s'appuient sur la diffusion de molécules, la voie de la polarité planaire, elle, dépend de contacts cellulaires couplés à des modifications précises et coordonnées du squelette des cellules.

Chez les mammifères, y compris l'homme, des mutations dans les gènes de polarité planaire conduisent à des anomalies de la fermeture du tube neural, dont la conséquence la plus grave est une mise à nu du cerveau ou de la moelle épinière, incompatible avec la vie. Des fermetures incomplètes du tube neural de type *spina bifida* ont une issue généralement moins dramatique, mais conduisent parfois à de graves paralysies accompagnées de troubles sensitifs, voire cognitifs ou du comportement social.



UNE SOURIS dont la voie de polarisation planaire a été perturbée (à droite) se comporte différemment d'une souris normale (à gauche) : dans une boîte où un objet et une autre souris occupent deux angles, la souris mutante ne présente pas de préférence pour l'animal, contrairement à celle non modifiée (plus la souris passe de temps dans une zone, plus celle-ci est rouge).

expériences sur les insectes, les structures les plus faciles à étudier pour commencer se sont révélées être les poils de la peau. Contrairement à l'aile de la mouche, où chaque cellule produit un poil, chez les mammifères, chaque poil provient d'un follicule composé de dizaines à quelques centaines de cellules. De plus, à la différence des cellules voisines sur l'aile d'un insecte, chez le mammifère, les follicules pileux ne se touchent pas. En général, ils sont séparés les uns des autres par des dizaines de cellules cutanées. Malgré ces différences, l'élimination des gènes de polarité planaire produit à peu près le même résultat.

En 2004, Nino Guo, alors doctorant dans le laboratoire de Jeremy Nathans, a

utilisé des méthodes de génie génétique pour supprimer le gène *Frizzled6* chez des souris. Nino Guo et Jeremy Nathans ont constaté avec surprise que les follicules pileux de ces souris mutantes n'étaient plus parallèles, mais s'étaient réorientés en une série de volutes qui évoquaient les motifs observés sur les ailes de la drosophile mutante (voir encadré page 66).

Mais le laboratoire de Jeremy Nathans a obtenu des résultats plus surprenants encore lorsqu'il s'est intéressé à la façon dont les neurones sont connectés les uns aux autres dans le cerveau des mammifères. Les principales voies de connexion de ce réseau complexe s'établissent au cours du développement embryonnaire – lorsque

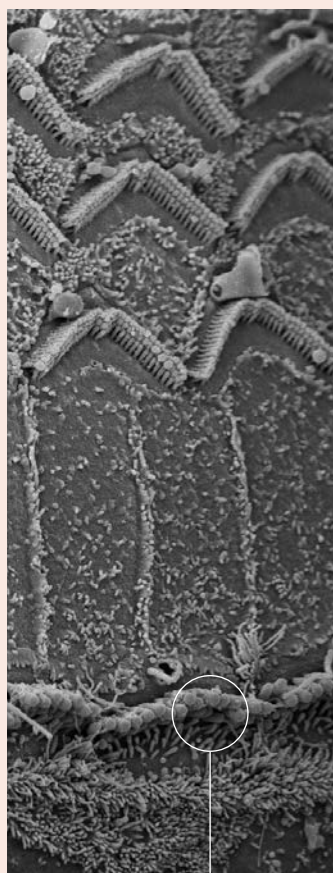
des neurones individuels projettent des axones (ces prolongements qui assurent la communication de longue portée dans le cerveau) vers leurs cibles le long de routes prédéfinies. Jeremy Nathans et son collègue Yanshu Wang ont découvert que *Frizzled3* joue un rôle essentiel dans le guidage des axones à travers le dédale du tissu neural embryonnaire.

Ils ont d'abord observé que, dans des souris mutantes privées du gène *Frizzled3*, les axones ne trouvaient plus leur chemin et suivaient des trajectoires aberrantes. L'équipe de Jeremy Nathans a ensuite voulu voir si le gène *Frizzled6*, si important pour l'organisation des poils, pouvait remplacer *Frizzled3*, et vice versa. En

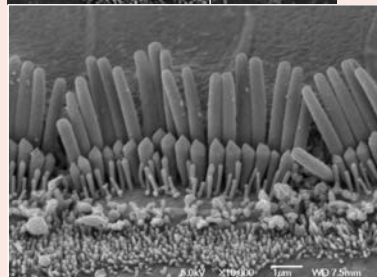
DANS LA COCHLÉE – l'élément de l'oreille interne qui perçoit et analyse les sons –, les cellules auditives sont coiffées chacune d'une touffe de stéréocils parallèles. Que ce soit dans la partie proximale (*en bas*) ou distale (*en haut*), les touffes sont toutes orientées de la même façon par rapport au plan défini par l'épithélium, et définissent ainsi un axe de polarité planaire. Quand des gènes de la polarité planaire sont mutés, l'orientation des touffes les unes par rapport aux autres est perturbée, ce qui peut conduire à des déficits auditifs.

Plus récemment, des études ont établi des liens entre des pathologies neurodéveloppementales ou neurologiques de type autistique ou épileptique et des mutations de gènes de polarité planaire. En mutant ces gènes chez la souris, notre équipe s'attache à comprendre comment la voie de signalisation contrôle la formation et la fonction de nos organes sensoriels et de notre système nerveux. Notamment, certaines régions de notre cerveau telles que l'hippocampe, crucial pour la mémoire, ne finissent leur maturation qu'après la naissance. Des résultats de notre laboratoire suggèrent que des perturbations de certaines formes de mémoire et des comportements sociaux anormaux seraient dus à un mauvais fonctionnement de la voie de polarité planaire (voir la figure page ci-contre). Le rôle des gènes de la polarité planaire s'étendrait donc bien au-delà de l'embryogénèse. Ils participeraient non seulement à la mise en place, mais aussi au maintien des fonctions sensorielles et cérébrales.

– Mireille Montcouquiol et Nathalie Sans
Neurocentre Magendie, INSERM U1215,
université de Bordeaux



© Andrew Forge / UCL / UK



utilisant des souris génétiquement modifiées, l'équipe a découvert que *Frizzled3* était tout à fait capable de remplacer *Frizzled6*, et de fournir un système pileux normal. En revanche, *Frizzled6* n'a pu que partiellement remplacer *Frizzled3* pour orienter la croissance des neurones. Ainsi, les systèmes de polarité planaire de la peau et du cerveau de la souris sont similaires, mais non identiques.

Depuis, l'étude des gènes impliqués dans la polarité planaire se poursuit. Chez les mammifères, par exemple, on recense à présent dix gènes ressemblant au gène *frizzled* de la drosophile, et l'équipe de Jeremy Nathans essaye de comprendre leurs rôles dans le développement. L'étude

de souris mutantes dépourvues d'un ou plusieurs de ces gènes a ainsi révélé que la voie de signalisation *frizzled* intervient dans des aspects très variés du développement tels que le guidage axonal, la croissance vasculaire, le développement de l'oreille interne, la fermeture du tube neural, le développement des reins et l'orientation du pelage. Ce qui soulève toujours plus de questions : cette voie de signalisation interviendrait-elle encore ailleurs ? Comment fonctionne-t-elle ? Des maladies seraient-elles liées à son dysfonctionnement ? Les biologistes sont loin d'avoir fini d'explorer ce qui, au début, ne semblait être qu'un petit groupe de gènes qui peignaient les poils... dans le sens du poil. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

N. Sans et al., Planar cell polarity (PCP) gene mutations in autism spectrum disorder, intellectual disabilities and related deletion/duplication syndromes, dans C. Sala et C. Verpelli (éd.), *Neuronal and Synaptic Dysfunction in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability*, Academic Press, pp. 189-219, 2016.

D. Devenport, The cell biology of planar cell polarity, *J. Cell Biol.*, vol. 207(2), pp. 171-179, 2014.

Y. Wang et al., When whorls collide : The development of hair patterns in *Frizzled6* Mutant Mice, *Development*, vol. 137, n° 23, pp. 4091-4099, 2010.

P. N. Adler, Planar signaling and morphogenesis in *Drosophila*, *Developmental Cell*, vol. 2, n° 5, pp. 525-535, mai 2002.

W. McGinnis et M. Kuziora, Les gènes du développement, *Pour la Science*, n° 198, avril 1994.

Pourquoi les nazis n'ont pas eu la bombe

Manfred Popp

Hitler n'a pas eu la bombe. Par manque de moyens, disent certains historiens ; parce que ses physiciens l'ont sciemment évitée, selon d'autres. L'examen des textes et des actes des chercheurs avec un œil de physicien nucléaire suggère que la vérité, bien plus subtile, est intermédiaire.

Hitler a causé la mort de dizaines de millions d'Européens. Dès lors, se dit-on avec effroi, s'il avait pu disposer de la bombe atomique, il s'en serait servi ! Que les physiciens allemands des années 1940, pourtant à la pointe mondiale de la physique nucléaire, ne la lui aient pas donnée apparaît donc comme un rai de lumière dans le plus sombre épisode de l'histoire allemande. C'est aussi une énigme, qu'historiens et physiciens travaillent à résoudre depuis plus de soixante-dix ans.

Les historiens américains et britanniques furent les premiers à tenter d'écrire l'histoire de l'*Uranprojekt* – le « Projet uranium » que l'État nazi avait lancé en 1939 pour explorer l'« utilité de l'énergie des noyaux atomiques ». Sur le plan scientifique, ce projet était mené par l'*Uranverein* – le « club uranium » –, cent chercheurs de haut niveau rassemblés autour de Werner Heisenberg, l'un des pères de la théorie quantique. Longtemps, l'histoire de l'*Uranverein* est restée l'affaire exclusive des historiens américains et

L'EXPÉRIENCE ALLEMANDE B8
a eu lieu en 1945 à Haigerloch, dans une cave à bière réaménagée en laboratoire. Il s'agissait d'explorer dans quelle mesure un réacteur contenant 664 cubes d'uranium plongés dans l'eau lourde pouvait évoluer vers la criticité, c'est-à-dire vers une réaction en chaîne incontrôlée. Résultat : pour cela, le réacteur aurait dû être 1,5 fois plus gros !

L'ESSENTIEL

- Les États-Unis ont développé une arme atomique parce qu'ils craignaient que les nazis n'en disposent eux aussi.
- En réalité, les physiciens allemands confondaient le principe d'un réacteur nucléaire avec celui de la bombe, de sorte qu'ils n'ont pas travaillé sérieusement à son développement.
- L'analyse des documents secrets du projet de recherche nucléaire allemand montre que, contrairement à ce que pensent les historiens, les physiciens allemands ignoraient le principe de fonctionnement de la bombe à uranium.

© Deutsches Museum