

du cœur. Certains biologistes pensent que les cas de situs inversus ou d'isomérisie 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 isomérisie 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.

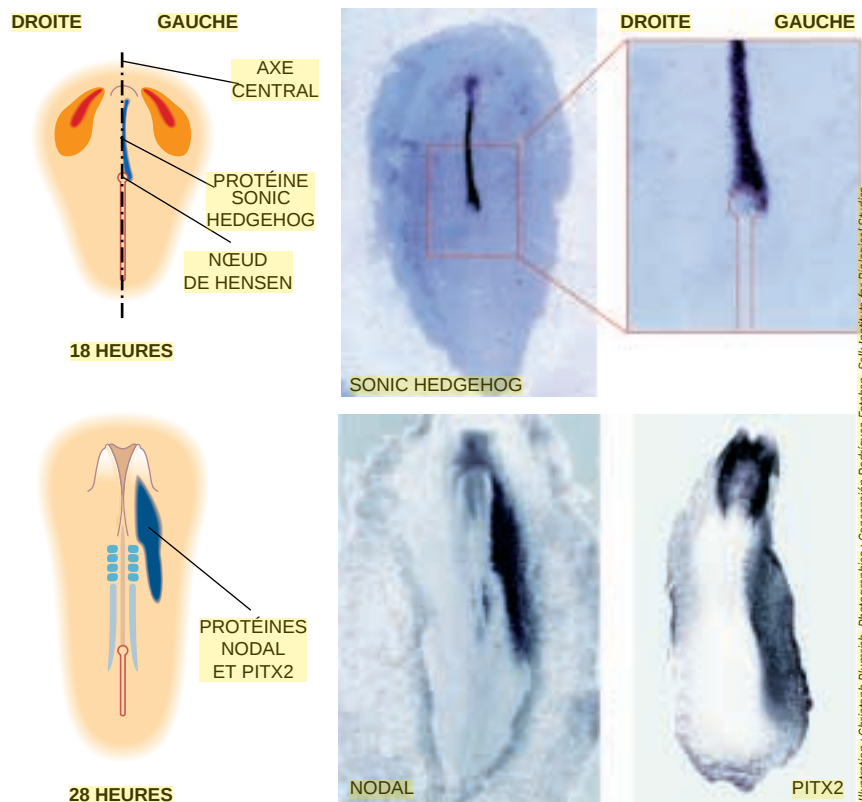
Quels mécanismes la production de Sonic Hedgehog, de l'Activine β B ou de Lefty déclenche-t-elle? Ces dernières années, des embryologistes ont découvert que la vitamine A détermine les types de cellules qui se forment dans un embryon, ainsi que la polarité de l'embryon : gauche / droite, tête / queue,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

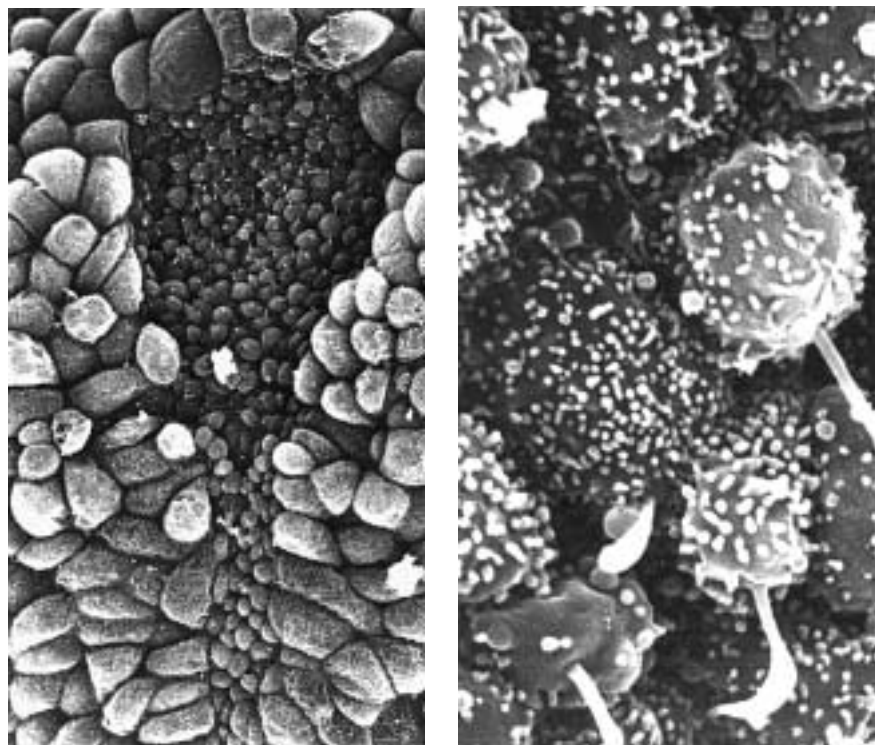
Le facteur flagellaire

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 rétinoïque 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

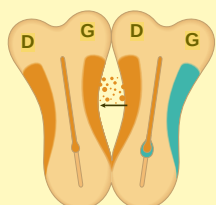
Chez certains siamois, les organes se développent à une place anormale, qui dépend de l'endroit par où ils sont reliés. Pour la moitié des siamois soudés par le côté (siamois bicéphales), telles Abigail et Brittany Hensel (voir la photographie), l'un des membres de la paire, souvent celui qui est à droite, 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-

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



Steve Weverka, Impact Visuals

JUMEAU DROIT JUMEAU GAUCHE



Christoph Blumrich

EMBRYONS SIAMOIS

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

Juan Carlos Ispisua 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.