

boussole, le cœur, les poumons, la peau et d'autres organes ne se développera 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.