

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,

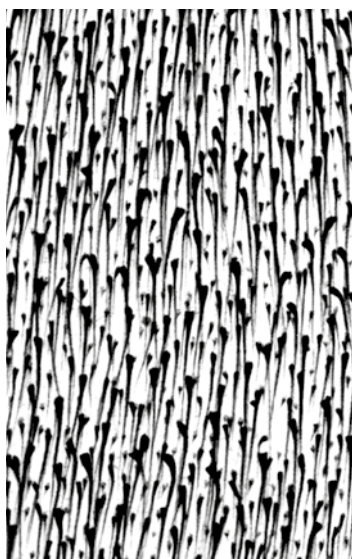


CHEZ UN EMBRYON HUMAIN DE 22 JOURS

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



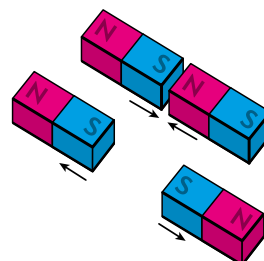
Pelage de souris mutante

© Jeremy Nathans

Comme des aimants

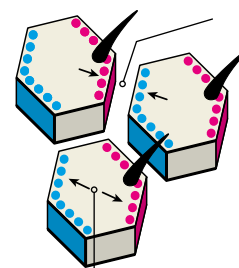
Pour expliquer comment les cellules détectent la direction dans des tissus complexes, les auteurs proposent de s'inspirer du fonctionnement des aimants. Les aimants s'alignent de façon que les pôles opposés (*ci-contre, à gauche, en bleu et en rose*) s'attirent et les pôles identiques se repoussent. 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



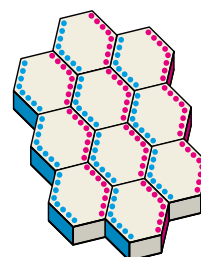
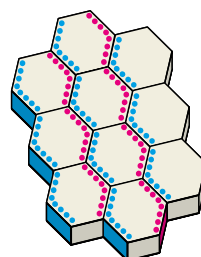
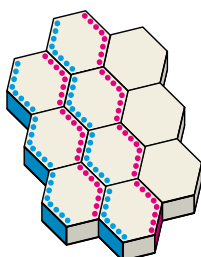
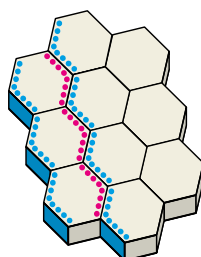
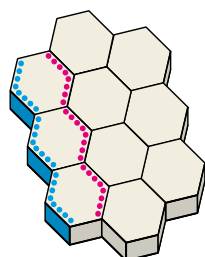
POLARITÉ DES CELLULES ÉPITHÉLIALES

Interaction positive des protéines de cellules adjacentes



Interaction négative des protéines d'une même cellule

Propagation de la polarité dans le temps



Couche de cellules épithéliales

© Illustration Jen Christiansen