

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

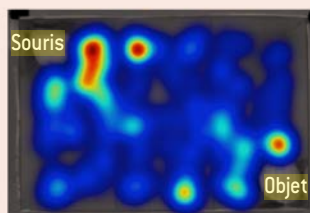
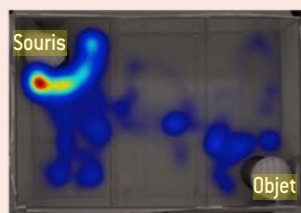
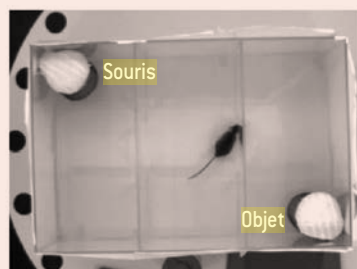
Les mammifères
présentent de multiples versions
de chaque gène
de polarité planaire
de la drosophile

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



© M. Moreau / Inserm U1215

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).

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.

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