

Les nouveaux panneaux indicateurs de la voie de signalisation gauche-droite

« Gloire à Toi, Père-Mère du Monde
dont la moitié gauche est ton épouse
qui frémit sous le regard de ton œil droit »
Poème sanskrit du V^e siècle

Les êtres humains, on le sait, sont symétriques en surface, mais pas en profondeur. Dès le début du développement embryonnaire, sous l'action d'une cascade de signaux, s'accomplit la latéralisation des organes internes, selon un triple plan directeur : (1) les organes uniques du thorax et de l'abdomen commencent leur développement sur la ligne médiane et subissent ensuite une latéralisation que reflète leur constitution anatomique définitive ; (2) les vaisseaux sanguins se développent de façon symétrique, puis une apoptose asymétrique fait disparaître certaines structures ; (3) seul, le poumon semble programmé initialement de façon asymétrique (trois lobes à droite, deux lobes à gauche).

Les troubles de l'asymétrie gauche-droite furent décrits depuis longtemps en clinique : *situs inversus* – qui n'est pas à proprement parler une maladie mais une simple inversion, harmonieuse, en miroir, de la disposition asymétrique normale, dite *situs solitus* – ; syndrome de Kartagener, dans laquelle une dilatation des bronches due à un trouble de la motilité ciliaire se surajoute au *situs inversus* (qui n'est pas systématiquement retrouvé) ; enfin, toute une série de troubles de la latéralisation avec malformations congénitales des viscères asymétriques (cœur, foie, rate, poumon, tube digestif), appelés généralement *situs ambiguus*, ou hétérotaxie, subdivisés selon le mode de transmission : hétérotaxie liée à l'X

ou HTX, syndrome d'Ivemark (récessif), ou selon le type de syndrome malformatif : cardiopathie avec asplénie (qui pourrait correspondre à la programmation de deux moitiés droites), cardiopathie moins sévère avec polysplénie (qui pourrait correspondre à la programmation de deux moitiés gauches).

Pendant que les cliniciens tentaient de répertorier et d'individualiser les anomalies congénitales de la latéralisation, fundamentalistes et chercheurs reconstituaient progressivement la cascade d'interactions moléculaires responsable de la mise en place de l'axe gauche-droite chez les vertébrés : chez le poulet [1] fut étudiée, entre autres, la rotation du tube cardiaque primitif ; chez la souris, on décrit d'abord les mutations *iv/iv* (*inversus viscerum*) et *inv/inv* (*situs inversus* et létalité précoce) (*m/s* n° 6-7, vol. 9, p. 816), puis on découvre les gènes *Nodal* et *Lefty*, appartenant à la superfamille des TGFβ (*transforming growth factor*) (*m/s* n° 1, vol. 13, p. 126).

Comme dans bien d'autres domaines de signalisation, la mouche du vinaigre sert de modèle pour la mise en place des éléments de la cascade de transmission du signal : Hh (unique protéine hedgehog de la drosophile) libère le complexe Costal2 (une protéine motrice)/Ci (*cubitus interruptus*) des microtubules ce qui permet à Ci, un facteur de transcription de la famille des Gli, de pénétrer dans le noyau afin d'activer des gènes cibles comme *dpp* (*decapentaplegic*) codant pour une protéine de la famille des TGFβ selon une voie : *hh-ci-dpp*, qui établit la polarité segmentaire (*m/s* n° 3, vol. 13, p. 402).

Les découvertes récentes d'un gène codant pour la dynéine [2] et du

gène *ZIC3* (*zinc finger protein of the cerebellum*) [3] permettent désormais de mettre en place chez l'homme les principaux acteurs de cet étrange scénario qu'est l'asymétrie gauche-droite et de découvrir les causes moléculaires des anomalies de latéralisation en pathologie humaine.

D'abord, l'équipe de Martina Brueckner (New Haven, CN, USA) découvrit la cause du modèle murin *iv/iv* de l'hétérotaxie récessive. Il s'agit d'une mutation dans le gène (localisé en 14q32), codant pour les chaînes lourdes de la dynéine de l'axonème, protéine de transport cytosolique associée au microtubule ; sa conséquence est le remplacement d'un acide glutamique (chargé négativement) par une lysine (chargée positivement). Or, on connaît l'importance de certains résidus chargés électriquement de la kinésine, un autre moteur, pour l'ancrage aux microtubules [4]. En outre, bien que la dynéine ciliaire soit distincte de la dynéine axonémale, on ne peut manquer d'établir une relation avec le syndrome de Kartagener dans lequel les bras interne et/ou externe de la dynéine ciliaire sont absents.

Le gène *ZIC3* code pour un facteur de transcription présumé à doigt de zinc. Isolé par l'équipe de Brett Casey (Houston, TX, USA), ce petit gène (moins de 5 kb), localisé en Xq26.2, ne comporte que trois exons. Cinq mutations (2 non-sens, 2 faux-sens, une rupture de phase) furent trouvées dans des familles atteintes d'hétérotaxie liée à l'X (HTX). Seuls les hommes ont un *situs ambiguus*, mais certaines femmes vectrices ont un *situs inversus*. Il semble donc que les mutations aient un effet dominant, modifié par l'allèle normal porté par l'autre X et que le gène

s'exprime très tôt au cours du développement embryonnaire. En outre, la présence d'autres malformations chez les hommes (anales, lombosacrées, rénales, cérébelleuses), laissent supposer que le rôle de *ZIC3* excède la simple détermination de l'asymétrie gauche-droite. Les quatre gènes *Zic* isolés chez la souris, codant pour des facteurs de transcription présumés possèdent un domaine dont la séquence est voisine de celle du gène de la drosophile *opa* (pour *odd paired*) qui intervient, entre autres, dans la polarité segmentaire.

Le scénario serait donc le suivant (figure 1): tout d'abord entrerait en scène l'indispensable gène *Sonic Hedgehog SHH*, déjà évoqué maintes fois dans *médecine/sciences* [5] (*m/s n° 8-9, vol. 13, p. 1078*). Il agirait sur les deux molécules récemment découvertes regroupées en un complexe dynéine-ZIC3 lié au microtubule, comme est associé le complexe costal2-Ci chez la drosophile. En libérant ZIC3, Shh lui permettrait de pénétrer dans le noyau où il activerait les gènes cibles codant pour des facteurs TGF β , comme *Nodal* (récemment isolé chez l'homme par la même équipe [3]) et *Lefty* impliqué déjà dans l'asymétrie droite-gauche (*m/s n° 1, vol. 13, p. 126*); de la même manière, Ci active *dpp*. Désormais, aux nombreuses « hedgehogopathies » dues à la perturbation de la voie de signalisation *Sonic Hedgehog* (*m/s n° 3, vol. 13, p. 402*), pourront être ajoutés les troubles de la latéralisation.

Certes, il reste encore beaucoup à faire pour connaître tous les facteurs intervenant au cours du développement dans cette asymétrie gauche-droite à partir de la ligne primitive. Mais on ne peut qu'être satisfait de savoir que l'X contribue au processus

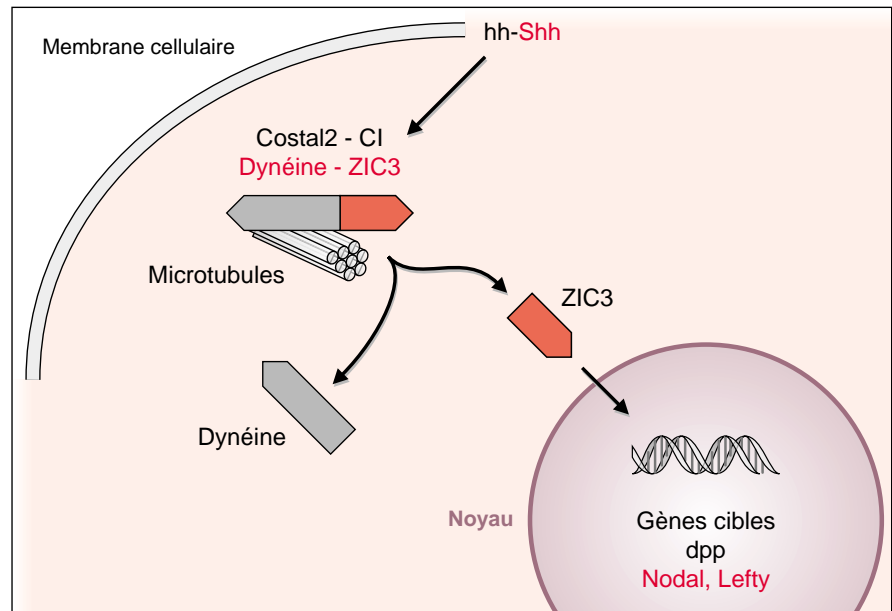


Figure 1. Voie de signalisation hypothétique pour l'asymétrie gauche/droite. Le signal *Sonic Hedgehog* (*SHH*) chez les vertébrés et *hedgehog* (*hh*) chez la drosophile entraîne la dissociation d'un complexe protéique associé aux microtubules: dynéine-ZIC3 chez les vertébrés, *Costal2-Ci* chez la drosophile. La protéine *ZIC3* (*Ci*) libérée pénètre dans le noyau où elle active la transcription de gènes cibles de la famille TGF β (*dpp*: *decapentaplegic*). Les éléments de signalisation de la drosophile sont notés en noir, ceux des vertébrés en rouge.

de latéralisation car de nombreux indices cliniques le laissent supposer depuis longtemps. A présent, toutes les données que nous possédons sur l'asymétrie gauche-droite chez les vertébrés nous conduisent à penser que le mécanisme normal se fait vers la gauche comme cela est indiqué par la courbure à gauche du tube cardiaque. Une preuve de plus que, dans ce domaine où depuis toujours les êtres humains sont latéralisés selon leur sexe (femmes à gauche et hommes à droite, à l'église, sur leurs vêtements...), ce sont les femmes qui ont raison.

S.G.

1. Concordet J. Asymétries gauche-droite chez les vertébrés. *Med Sci* 1996; 12: 207-8.
2. Supp DM, Witte DP, Potter SS, Brueckner M. Mutation of an axonemal dynein affects left-right asymmetry in *inverus viscerum* mice. *Nature* 1997; 389: 963.
3. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth AS, Penman-Splitt M, et al. X-linked situs abnormalities result from mutations in *ZIC3*. *Nature Genet* 1997; 17: 305-8.
4. Woehlke G, Ruby AK, Hart CL, Ly B, Hom-Booher N, Vale RD. Microtubule interaction site of the kinesin motor. *Cell* 1997; 90: 207-16.
5. Concordet J. Morphogenèse, acide rétinique... et *Sonic Hedgehog*. *Med/Sci* 1994; 10: 570-3.

Cours de Biologie Moléculaire de la Cellule

Enseignement Pratique

9 mars-10 avril 1998

Responsables du cours : A. Dautry-Varsat et D. Louvard

Secrétariat des Enseignements et des Stages

Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France
Tél. : 01 45 68 81 41 ou 01 40 61 33 62 – Fax : 01 40 61 30 46