

Inversion de l'asymétrie droite-gauche chez des souris transgéniques

Alors que la mise en place d'axes dans l'embryon est essentielle pour le développement, les facteurs moléculaires de la polarité restent inconnus, et plus encore ceux qui sont responsables de l'asymétrie droite-gauche. Celle-ci se reflète dans la position des viscères — estomac, foie, rate, cœur. On a décrit des mutations qui provoquent une inversion des organes chez l'homme et la souris ; ces mutants entraînent une inversion de la polarité environ une fois sur deux, et on en a déduit qu'il n'existe pas de « commande centrale » rigoureuse pour la polarité droite-gauche. Cette conclusion est aujourd'hui bousculée par une découverte fortuite faite par une équipe américaine dirigée par P. A. Overbeek (Houston TX, USA) [1]. Cette équipe s'était fixé comme objectif d'étudier les effets du transfert par transgénèse d'un gène de tyrosinase (la première enzyme de la voie des mélanines) dans une souche de souris albinos, FVB/N [2]*. Plusieurs « familles » de souris transgéniques furent ainsi obtenues en injectant un minigène, dit Ty811C, dans des embryons au stade unicellulaire. A l'état hémizygote (une dose de transgène), ces souris se reconnaissent, à la naissance, par une pigmentation oculaire, et, à l'âge adulte, par un pelage brun clair. On chercha ensuite à produire des homozygotes par union de ces hémizygotes. Or, dans une « famille », OVE210, il fut impossible d'obtenir des adultes. Ces animaux meurent dans les sept jours après la naissance. En disséquant ces souris mutées, on eut la surprise de trouver l'estomac et la rate à droite de l'abdomen ; l'orientation du cœur, des poumons et du foie était également inversée. En examinant 74 fœtus avant la naissance, on trouva 22 % d'albinos, 55 % de pigmentés à polarité normale,

23 % de pigmentés avec *situs inversus*, pourcentages typiques d'une mutation récessive.

A partir d'une banque génomique d'ADN provenant des souris OVE210, on obtint des clones contenant le site d'intégration du transgène. On put ainsi distinguer les souris mutantes et normales, et confirmer que les animaux à *situs inversus* étaient homozygotes pour le transgène.

Il est à noter que dix autres familles ont été obtenues à l'aide du même minitransgène Ty811C : aucune ne présente de *situs inversus* ; le facteur en cause est donc bien le lieu d'insertion, c'est-à-dire un phénomène de mutagenèse insertionnelle. L'observation faite par Yokoyama *et al.* [1] n'est pas sans précédent : comme nous l'avons mentionné plus haut, on connaissait depuis trente ans une mutation *iv* (*inversus viscerum*), et il était nécessaire de vérifier si cette dernière et la mutation insertionnelle *inv* n'étaient pas alléliques. Cette possibilité fut exclue par des croisements entre des souris homozygotes *iv* et des hémizygotes *inv* ; tous les descendants avaient polarité et viabilité normales. Cette absence d'allélisme est corroborée par les localisations chromosomiques : le locus *iv* est porté par le chromosome 12 [3] ; le locus *inv* a pu être localisé à la partie proximale du chromosome 4, à proximité de l'oncogène *v-mos*, des gènes de la sous-unité α de l'hormone thyroïdienne (*Tsha*) et de l'hexabrachion ou téna-cine (*Hxb*) [1].

Ces résultats conduisent à de nouvelles questions [4]. Tout d'abord, la raison pour laquelle ces animaux ne peuvent dépasser une semaine n'est pas évidente. Bien que porteurs d'inversion viscérale, ils ne semblent pas mourir de troubles cardiaques ou digestifs, mais de défaillance des reins, organes symétriques. Le point le plus intéressant de la discussion reste le mécanisme de production du *situs inversus*. La mutation est récessive, et les affec-

tions récessives résultent en règle d'une perte de fonction. On est donc conduit à attribuer au gène *inv* un rôle actif dans la polarité normale ; en l'absence de directives de sa part, une voie déficiente instaurerait une polarité inverse. On connaît certaines des étapes de la rotation qui conduit les embryons de la position lordotique à la latéralité, vers le 9^e jour embryonnaire. Les auteurs ont pu vérifier que chez les animaux homozygotes pour le transgène, la rotation s'effectuait en sens inverse, d'après la position des vaisseaux vitellins que l'on retrouvait du côté droit de leur corps au lieu du côté gauche comme il est habituel. Est-il possible enfin de tirer de cette découverte des enseignements pour la pathologie humaine ? En 1935 a été décrit (in [1]) un syndrome dit de Kartagener, récessif autosomique avec *situs inversus*, accompagné de troubles respiratoires et de stérilité masculine. Sa localisation chromosomique n'est pas connue. Des gènes proches du locus *inv* de la souris, nous avons noté que chez l'homme, le proto-oncogène *MOS* (homologue du *v-mos* murin) est situé en 8q11, et *Hxb* est en 9q32-34, alors que *TSHA* n'est pas encore localisé à notre connaissance.

J.-C. D.

1. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA, Montgomery CA, Elder FFB, Overbeek PA. Reversal of left-right asymmetry : a *situs inversus* mutation. *Science* 1993 ; 260 : 679-82.
2. Yokoyama T, Silversides DW, Waguiere KG, Kwon BS, Takeuchi T, Overbeek PA. Conserved cysteine to serine mutation in tyrosinase is responsible for the classical albino mutation in laboratory mice. *Nucleic Acids Res* 1990 ; 18 : 7293-8.
3. Brueckner M, D'Eustachio P, Horwich AL. Linkage mapping of a mouse gene, *iv*, that controls left-right asymmetry of the heart and viscera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5035-8.
4. Ewing T. Genetic « master switch » for left-right symmetry found. *Science* 1993 ; 260 : 624-5.

* Le caractère albinos résulte d'une mutation dans l'enzyme tyrosinase, le remplacement d'une glycine par une sérine en position 103 [2].