

Silence ! on tourne : gauche-droite

Au cours de ces dernières années, bon nombre de facteurs intervenant dans la voie de signalisation de l'asymétrie gauche-droite, commune aux vertébrés, ont été découverts [1]. Chez la souris, on sait à présent que le mutant spontané *iv*, dont le phénotype correspond à un *situs ambiguus* (ou hétérotaxie, c'est-à-dire à une latéralisation très irrégulière), est causé par des mutations du gène codant pour les chaînes lourdes de la dynéine (*m/s* 1998, n° 2, p. 234). En revanche, on ignorait toujours quel était le gène impliqué chez les mutants *inv* qui ont un phénotype de *situs inversus* (c'est-à-dire à une complète inversion de la latéralisation). Rappelons que ce modèle avait été créé artificiellement chez des souris à la suite de l'insertion d'un transgène dans leur chromosome 4, insertion qui avait entraîné un remaniement complexe avec délétion et duplication, rendant difficile l'exploration de la région ([2] et *m/s* 1993, n° 6-7, p. 816). Systématiquement, dans la descendance des souris transgéniques, toutes les souris homozygotes pour ce chromosome 4 remanié avaient une inversion de la polarité, avec asymétrie droite-gauche. Cette notion d'homozygotie, donc de récessivité, était en faveur d'une perte de tout ou partie d'un gène dans la région remaniée. A partir d'une stratégie de clonage positionnel, une équipe anglo-américaine vient de réussir à isoler le gène impliqué dans le phénotype *inv*. Après avoir délimité la région délétée, elle a réussi à obtenir la correction de l'anomalie grâce à une nouvelle insertion d'un segment d'ADN contenu dans un des YAC couvrant cette région de 47 kb [3]. L'analyse séquentielle de l'ADN inclus dans ce

YAC correcteur a permis de trouver un seul nouveau gène qui a été surnommé *INVS*. Il comporte 16 exons et sa présence rétablit l'asymétrie gauche-droite normale. Les souris *inv* qui ont reçu ce transgène ont un phénotype absolument identique aux souris sauvages et on sait à présent pourquoi les souris *inv* ont subi une inversion de la polarité : le gène *INVS* a été rompu après le deuxième exon, les exons de 3 à 11 sont perdus et il y a décalage ultérieur du cadre de lecture. Quant à la protéine déduite, elle doit contenir 1 062 acides aminés avec des séquences répétées en *tandem* de type ankyrine (mais un épissage alternatif avec trois isoformes a été trouvé dont on ignore encore la spécificité tissulaire). Tout ce que l'on peut dire pour l'instant, c'est que l'expression du gène, largement exprimé dans les tissus adultes, débute très tôt dans la vie embryonnaire. Dans la voie de signalisation, il intervient à peu près au même niveau que *ZIC3* et *Dynéine*. L'absence de domaine transmembranaire et la présence possible de deux signaux à localisation nucléaire laisse supposer que l'inversine intervient dans le noyau. Les séquences répétées de type ankyrine sont souvent impliquées dans des interactions protéine-protéine, mais on les trouve dans tant d'autres substrats de fonctions diverses (protéines extracellulaires, cytoplasmiques, co-activateurs transcriptionnels) qu'il serait présomptueux de faire une quelconque prévision fonctionnelle. Le gène *INVS* humain n'a pas encore été localisé car la région du chromosome 4 murin dans laquelle il est situé a été remaniée au cours de l'évolution et les gènes qui s'y trouvent sont éparpillés sur les chromosomes humains

6, 8 et 9. Il est probable que, grâce à des techniques de localisation comme l'hybridation *in situ* par exemple, il sera repéré et isolé rapidement. Outre le gène *INVS*, qui était recherché du fait du modèle *inv* chez la souris, un autre gène à homéoboîte, *Pitx*, intervenant en aval de *Nodal* et exprimé dans le mésoderme latéral gauche vient d'être découvert chez le xénope, le poulet et la souris [4]. Venant beaucoup plus tard dans la voie de signalisation, il contribue à l'inflexion cardiaque [5]. Ainsi, peu à peu se mettent en place les différents agents de la voie de signalisation gauche-droite, avec toutes les passionnantes perspectives ultérieures d'études comparatives au cours de l'évolution chez les vertébrés et de classement nosologique des anomalies de la latéralisation chez l'homme.

S.G.

1. Concordet J. Asymétries gauche-droite chez les vertébrés. *Med Sci* 1996; 12: 192-6.
2. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA, Montgomery CA, Elder FF, Overbeek PA. Reversal of left-right asymmetry: a situs inversus mutation. *Science* 1993; 260: 679-82.
3. Morgan D, Turnpenny L, Goodship J, et al. Inversin, a novel gene in the vertebrate left-right axis pathway, is partially deleted in the *inv* mouse. *Nat Med* 1998; 20: 149-56.
4. Ryan AK, Blumberg B, Rodriguez-Esteban C, et al. *Pitx2* determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates. *Nature* 1998; 394: 545-51.
5. Kelly R, Buckingham M. La régionalisation de l'expression de gènes cardiaques; implications pour la morphogenèse du cœur. *Med Sci* 1998; 14: 1036-44.