

L'asymétrie droite-gauche est une affaire de cils et de moteurs !

Dans les cellules eucaryotes, les protéines et lipides sont triés et transportés à destination par des organites ou des complexes protéiques. Le rôle de moteur moléculaire des membres de la superfamille des kinésines a été mis en évidence dans ces processus. Ces protéines acheminent leur charge le long des microtubules. Parmi elles, les protéines Kif3A et Kif3B qui forment le complexe Kif3 avec une protéine associée, Kap3, sont exprimées quasi exclusivement dans les neurones. Elles agissent comme moteurs moléculaires à l'extrémité « + » des microtubules dans le transport d'organites distincts des vésicules présynaptiques. Nonaka *et al.* ont réalisé la mutation ciblée de *KIF3B* afin d'analyser la fonction biologique du complexe Kif3 et de la protéine Kif3b. Les souris *KIF3B*^{-/-} mutants ne survivent pas au-delà du milieu de la gestation. Elles présentent de multiples défauts du développement : un ballonnement de la

cavité péricardique, une mauvaise fermeture du tube neural accompagnée d'une prolifération du neuroectoderme, un retard de croissance et, plus frappant encore, un établissement au hasard de la latéralisation gauche/droite [1]. Le tableau d'ensemble de ce phénotype rappelle celui des mutants spontanés *no turning* [2].

L'asymétrie gauche/droite de l'embryon murin est reconnaissable très précocement par l'enroulement du tube cardiaque puis de la queue. Elle est aussi détectable dès le début de la somitogenèse par l'expression asymétrique de plusieurs gènes, dont les fameux *nodal* et *lefty 1* et *2*, membres de la famille des TGFβ. Les mutants nuls pour *KIF3B* présentent une expression bilatérale de *lefty2*, au lieu de l'expression gauche attendue. L'étude de ces mutants fournit une première indication du rôle crucial de *KIF3B* dans la ciliogenèse et de l'importance de la ciliogenèse

dans le contrôle de l'asymétrie de l'embryon murin. Les cellules du nœud organisateur de souris sont normalement pourvues chacune d'un seul cil, ce cil est absent chez les embryons homozygotes *KIF3B*^{-/-}. Le cil nodal présente les caractéristiques des cils primaires et on le croyait immobile. Les auteurs mettent en évidence de façon très élégante la motilité de ces cils en incubant des embryons en culture *in vitro* avec des microbilles de latex fluorescentes. Non seulement ces cils bougent mais ils entraînent les microbilles dans un vortex gauche et produisent donc un flux de fluide extra-embryonnaire vers l'embryon à travers le nœud. Seul un flux gauche serait observé du fait de la forme triangulaire du nœud (figure 1). Le nœud est une structure transitoire car limitée à la période de la gastrulation chez la souris et particulière dans sa nature même et son importance dans divers processus d'induction et de régionalisation du

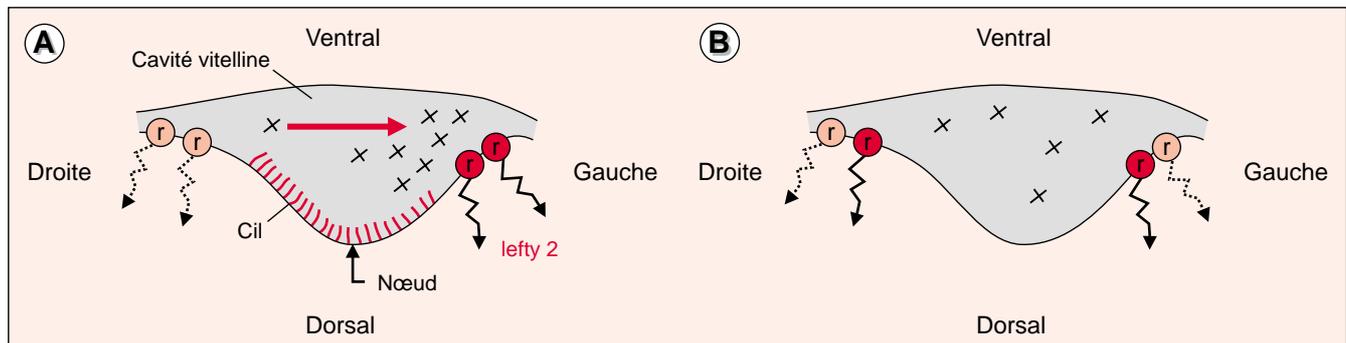


Figure 1. **Modèle de la détermination droite/gauche dans le nœud organisateur.** **A.** développement normal chez la souris : dans la cavité vitelline un facteur sécrété inconnu (x) est transporté par le flux liquidien (flèche rouge) et se concentre dans la partie gauche du nœud. Il se lie alors à ses récepteurs (r) et active l'expression des gènes qui définissent la gauche. **B.** en l'absence *KIF3B* les cils ne se développent pas. Le facteur x diffuse de façon uniforme et l'interaction avec les récepteurs n'est plus latéralisée.

S
E
T
E
N
O
M

neuroectoderme naissant ; il est aussi à l'origine de l'endoderme définitif. Plus tard dans la somitogenèse, le flux n'est plus détectable, alors que les cils bougent toujours.

Ces observations démontrent l'implication de la kinésine KIF3B dans la définition de l'asymétrie gauche/droite, par sa participation essentielle à la mise en place des cils motiles du nœud.

Le nœud lui-même crée-t-il l'information de latéralisation ou bien retransmet-il l'information reçue des tissus

voisins ? Les auteurs proposent un modèle selon lequel un facteur sécrété diffusible serait concentré à la gauche du nœud, par l'action du flux, déclenchant la cascade de signalisation des gènes de la définition G/D. Ce modèle est cohérent avec la chronologie de la latéralisation de l'embryon, et les observations classiques de la mauvaise latéralisation des embryons cultivés *in vitro*. Ceux ci sont en effet dépourvus de la cavité vitelline et leur nœud est exposé au milieu ambiant. La présence

et/ou le gradient de ce facteur latéralisant se trouveraient modifiés par la perturbation du flux nodal.

M.O.O.

1. Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y, *et al.* Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 1998 ; 95 : 829-37.

2. Melloy PG, Ewart JL, Cohen MF, Desmond ME, Kuehn MR, Lo CW. *No turning*, a mouse mutation causing left-right and axial patterning defects. *Dev Biol* 1998 ; 193 : 77-89.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Sémaphorines, neuropilines et guidage axonal dans l'hippocampe.

Les sémaphorines constituent une large famille de glycoprotéines extracellulaires, sécrétées ou membranaires, impliquées dans les processus d'inhibition et de répulsion axonales chez les invertébrés et les vertébrés [1, 2]. Les sémaphorines sécrétées ont pour récepteurs des molécules appelées neuropilines dont il existe deux sous-types principaux [3]. En collaboration avec les groupes des docteurs Soriano (Barcelone, Espagne), Tessier-Lavigne (San Francisco, CA, USA) et Corey Goodman (Berkeley, CA, USA), nous avons étudié l'action des sémaphorines sur les axones de l'hippocampe, une région du cerveau dont l'organisation des connexions est très bien connue [4]. On distingue dans l'hippocampe deux territoires principaux, le *gyrus dentatus* et la corne d'Ammon avec ses quatre subdivisions CA1-CA4. Les afférences principales de l'hippocampe proviennent du cortex entorhinal ou de l'hippocampe controlatéral. L'utilisation de la technique

maintenant classique de cultures d'explants de tissu nerveux embryonnaire en gel de collagène nous a permis de montrer que, chez l'embryon de souris, le cortex entorhinal exerce une action répulsive sur les axones du *gyrus dentatus*, de CA1 et de CA3. Les neuropilines ainsi que quatre sémaphorines sécrétées (E, H, III, IV) sont fortement exprimées dans le cortex entorhinal et l'hippocampe, et deux de ces sémaphorines, Sema IV et Sema III, sont très répulsives pour les axones issus du *gyrus dentatus*, de CA3 et de CA1. Un anticorps dirigé contre la neuropiline-1 bloque l'action répulsive de Sema III ou du cortex entorhinal mais est sans effet sur la répulsion induite par Sema IV. Ces résultats indiquent qu'un même cône de croissance peut porter deux types de récepteurs des sémaphorines dont l'un est la neuropiline-1. L'identité du récepteur impliqué dans la réponse à Sema IV reste à déterminer, mais la neuropiline-2 est le candidat le plus probable. Le groupe de Kolodkin (Baltimore, MD, USA) vient d'ailleurs de montrer que dans

les axones sympathiques, la transduction d'un signal répulsif induit par Sema IV se fait par l'intermédiaire de la neuropiline-2 [5]. Nos résultats suggèrent que des mécanismes de chimio-répulsion interviennent au cours de la mise en place des connexions neuronales dans l'hippocampe. D'autres travaux viennent de montrer que les sémaphorines sont aussi impliquées dans le développement du néocortex et que, dans certains cas, elles pourraient avoir un effet chimio-attracteur [6, 7].

[1. Bloch-Gallego E, Sotelo C. *Med Sci* 1998 ; 14 : 44-52.]

[2. Roche J, *et al.* *Med Sci* 1998 ; 14 : 283-90.]

[3. Chen H, *et al.* *Neuron* 1997 ; 19 : 547-59.]

[4. Chédotal A, *et al.* *Development* 1998 ; 25 : 4313-23.]

[5. Giger RJ, *et al.* *Neuron* 1998 ; 21 : 1079-92.]

[6. Bagnard D, *et al.* *Development* 1998 ; 25 : 5043-53.]

[7. Polleux F, *et al.* *Science* 1998 ; 282 : 1904-6.]