

## Asymétries gauche-droite chez les vertébrés

A gauche, le cœur et la rate ; à droite, le lobe hépatique principal. De nombreux organes sont ainsi disposés de manière asymétrique. De même, les structures tubulaires de l'organisme comme le cœur ou les viscères s'enroulent-elles de manière dextrogyre. On retrouve ces asymétries à l'identique chez tous les vertébrés. De plus, dans diverses maladies génétiques humaines, elles sont inversées de manière aléatoire, ce qui conduit naturellement à leur supposer un fondement génétique. Comment apparaissent-elles ? Une souche de souris mutante a été découverte, chez laquelle, de manière spectaculaire, des asymétries gauche-droite sont cette fois systématiquement inversées, toutes choses semblant par ailleurs normales [1]. Il existe donc un véritable axe gauche-droite génétiquement déterminé qui gouverne l'orientation des asymétries de l'organisme.

C'est de l'embryologie moléculaire que nous est récemment parvenu la première caractérisation d'une cascade d'interactions moléculaires responsable de la mise en place de l'axe gauche-droite. Ainsi, l'équipe de Cliff Tabin du Harvard Medical School, faisant la constatation que plusieurs gènes sont exprimés de manière asymétrique dans l'embryon de poulet, a alors montré qu'ils contribuaient en fait directement à la mise en place de l'axe gauche-droite [2].

### De la localisation de l'expression de gènes au cours du développement

La piste s'est ouverte avec la découverte de l'expression asymétrique du gène *sonic hedgehog* au cours de la gastrulation [3]. Ce gène est un homologue du gène *hedghehog* identifié par C. Nusslein-Vohlard et E. Wieschaus au cours de leur recherche systématique de mutants du développement de la drosophile [4]. Exprimé dans plusieurs tissus « architectes » caractérisés de longue date pour leur activité dans la spécialisation

des tissus voisins, *sonic hedgehog*, qui code pour un facteur sécrété, s'est révélé être l'agent même de ces inductions [5]. Au cours de la gastrulation, l'ARN messager de *sonic hedgehog* est tout d'abord localisé de manière symétrique dans le nœud de Hensen (l'équivalent chez le poulet du centre organisateur amphibien [6]), puis pendant plusieurs heures il n'est plus présent qu'à gauche. A cette frappante asymétrie de l'expression de *shh* correspond une asymétrie morphologique du nœud, plus épais sur la droite [7]. Par la suite, deux gènes exprimés de manière asymétrique au cours de la

gastrulation furent mis en évidence chez le poulet. Ainsi, alors que le gène du récepteur II b de l'activine est exprimé des deux côtés du nœud de Hensen, comme la plupart des autres gènes exprimés dans ce tissu, le gène du récepteur II a, lui, n'est exprimé qu'à droite, faisant ainsi le pendant de l'expression de *sonic hedgehog* [8]. Enfin, le gène *cnr1* (*chick nodal related gene 1*) apparenté au gène du facteur sécrété *nodal* de souris, est exprimé dans un domaine du mésoderme latéral gauche jouxtant le domaine d'expression de *sonic hedgehog* dans le nœud [2] (figure 1).

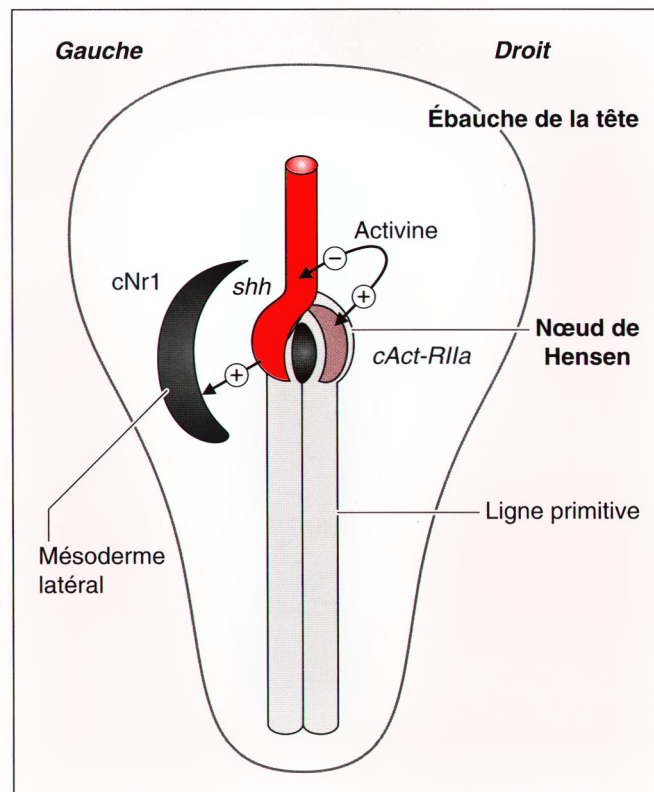


Figure 1. **Schéma de l'asymétrie d'expression génique au niveau du nœud de Hensen d'un embryon de poulet au cours de la gastrulation (stade 4-6).** *cNr1*: produit du gène chick nodal-related *cnr1*; *Shh*: produit du gène *sonic hedgehog*; *cAct-RIIa*: récepteur II a de l'activine chez le poulet. Une production d'activine sur le côté droit du nœud de Hensen induit l'expression du gène *cAct-RIIa* et inhibe l'expression du gène *shh* dont le produit *Shh* n'est détecté que du côté

gauche où il induit l'expression du gène *cnr1*; la protéine *cNr1* serait responsable de l'asymétrie du développement ultérieur. L'existence initiale d'une expression asymétrique d'activine ou d'une molécule apparentée reste à démontrer. (D'après Levin et al. [2].)

### ... à un modèle d'interactions moléculaires établissant l'axe gauche-droite

En comparant ces profils d'expression asymétriques entre eux, Levin *et al.* furent conduits à faire l'hypothèse qu'ils étaient interdépendants. Guidés par l'expression asymétrique du récepteur II a de l'activine, ils testèrent l'effet de billes inhibées d'activine placées sur la gauche du nœud. Dans ces conditions, le récepteur II a est maintenant exprimé sur la gauche tandis que les expressions de *sonic hedgehog* et *cnr1* y sont inhibées. Une relation directe semble également exister entre l'expression de *sonic hedgehog* et *cnr1* puisque l'expression ectopique de *sonic hedgehog* sur le côté droit du nœud de Hensen conduit à une expression ectopique de *cnr1* dans le mésoderme latéral adjacent. Se dégage donc de ces études moléculaires un réseau de signalisation moléculaire où, partant d'une expression symétrique de *sonic hedgehog* dans le nœud, sur le côté droit, l'activine active un de ses récepteurs et inhibe *sonic hedgehog*, tandis que sur le côté gauche *sonic hedgehog* continue d'être exprimé et active *cnr1* dans le mésoderme latéral voisin (figure 1). Le lien de ce réseau d'asymétries moléculaires avec les asymétries morphologiques de l'organisme fut alors démontré: les traitements modifiant les asymétries moléculaires, l'application de billes inhibées d'activine à gauche tout comme l'expression ectopique de *sonic hedgehog* à droite, conduisent à un enroulement aléatoire du tube cardiaque.

### Un mécanisme commun à tous les vertébrés

Cependant, aucune asymétrie ni de l'expression de *sonic hedgehog*, ni de la morphologie des tissus homologues du nœud n'a été décrite chez les autres vertébrés étudiés et il pourrait donc s'agir de spécificités aviaires. En serait-il de même des mécanismes élucidés par Levin *et al.*? Les autres marqueurs moléculaires asymétriques chez le poulet, le récepteur II a de l'activine et le facteur *cnr1* ne sont pas connus dans d'autres espèces. Peut-être existe-t-il aussi une asymétrie dans l'expression de *sonic hedgehog* chez les autres vertébrés mais celle-ci est-elle difficile à observer du fait d'une configuration différente des tissus em-

bryonnaires? La comparaison de la gastrulation chez les différents vertébrés étudiés a mis à jour une unité insoupçonnée des mécanismes moléculaires impliqués [9] et il serait surprenant que l'établissement de l'axe gauche-droite échappe à la règle. De fait, l'expression ectopique de *sonic hedgehog* aboutit à un positionnement aléatoire du cœur chez le poisson-zèbre, ou encore à un enroulement aléatoire des viscères chez le xénope, ce qui suggère bien un rôle du gène dans la mise en place de l'asymétrie gauche-droite chez ces vertébrés (J.P. Concordet *et al.* résultats non publiés).

Ces études chez le poulet ont révélé une série des maillons de la chaîne d'événements contribuant à l'établissement de l'axe gauche-droite et ainsi identifié deux points d'entrée pour une approche moléculaire. Ainsi, en amont, on ne sait pas s'il existe une expression asymétrique d'activine, ou d'une molécule fonctionnellement équivalente, dans le côté droit du nœud de Hensen, et c'est l'origine de cette asymétrie-là qu'il serait intéressant de déterminer. En aval, on ne sait pas non plus si un lien direct unit, entre l'expression de *cnr1* dans le mésoderme latéral gauche, dernier maillon moléculaire, et la première asymétrie morphologique, le sens de l'enroulement cardiaque. Par exemple, des cellules exprimant *cnr1* transplantées du côté opposé de l'embryon continueront-elles d'exprimer ce gène et seront-elles alors capables de modifier des asymétries morphologiques? ■

### Jean-Paul Concordet

Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

### TIRÉS À PART

J.P. Concordet.

### RÉFÉRENCES

1. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA, Montgomery CA, Elder FF, Overbeek PA. Reversal of left-right asymmetry: a situs inversus mutation. *Science* 1993; 260: 679-682.
2. Levin, M, Johnson R, Stern C, Kuehn M, Tabin C. A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis. *Cell* 1995; 82: 803-14.
3. Johnson R, Laufer E, Tabin C. Ectopic expression of Sonic hedgehog alters dorso-ventral patterning of somites. *Cell* 1994; 79: 1165-73.
4. Deutsch J, Lamour-Isnard C, Lepesant J. Le prix Nobel 95 attribué à Ed Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus: la reconnaissance de la génétique du développement. *médecine/sciences* 1995; 11: 1625-8.
5. Concordet J. Morphogenèse, acide rétinolique... et Sonic Hedgehog. *médecine/sciences* 1994; 10: 570-3.
6. Condamine H. L'organisateur de l'embryon d'amphibien. *médecine/sciences* 1992; 8: 483-6.
7. Cooke J. Vertebrate embryo handedness. *Nature* 1995; 374: 681.
8. Stern CD, Yu RT, Kakizuka A, Kintner CR, Matthews LS, Vale WW, Evans RM, Umesono K. *Dev Biol* 1995.
9. Smith JC, Bedington RSP. The control of vertebrate gastrulation: inducing signals and responding genes. *Curr Op Genet Dev* 1993; 3: 655-61.