

Introduction

par Margaret Buckingham

CNRS URA 2578, Département de Biologie du Développement, Institut Pasteur, 25 rue du Dr. Roux, 75015 Paris.

Le cœur est le premier organe à se former pendant l'embryogenèse, et son fonctionnement est vital pour l'embryon et pendant toute la vie après la naissance jusqu'à la mort. Les mécanismes qui régulent la formation du cœur sont longtemps restés obscurs, en accord avec le dicton de Pascal « Le cœur a ses raisons que la raison ne connaît point ». Ce n'est que récemment que les gènes et donc les molécules qui régulent la spécification et la différenciation des cellules cardiaques, ainsi que les processus complexes de la morphogenèse du cœur, ont commencé à être identifiés. Nous devons une partie de ces découvertes, comme souvent en biologie du développement, au modèle génétique fourni par la mouche du vinaigre, la *Drosophile*. Malgré un cœur rudimentaire en forme de tube ouvert à ses deux extrémités, on retrouve néanmoins les mêmes facteurs de régulation transcriptionnelle et les mêmes voies de signalisation qui les activent que chez l'Homme. Au cours de cette session, Michel Sémériva présente la formation du cœur chez la *Drosophile*, où l'acquisition de l'identité de chaque cellule peut être suivie au niveau moléculaire, et la question du comportement cellulaire maintenant abordée. Nos connaissances sur les origines embryonnaires des cellules cardiaques chez les vertébrés dépendent en grande partie des études classiques effectuées chez l'embryon de l'Oiseau. Ce modèle se prête par excellence à l'embryologie expérimentale, et Josiane Fontaine-Pérus démontre comment le potentiel car-

diaque de cellules et l'influence de l'environnement peuvent être étudiés non seulement chez le Poulet, mais aussi chez la Souris en effectuant des greffes hétérospécifiques. Cette approche permet de prendre avantage des marqueurs génétiques introduits chez la Souris, qui représente un modèle de choix pour la manipulation de gènes afin d'étudier la cardiogenèse chez les mammifères. Ainsi, les phénotypes de mutants de gènes régulateurs de la cardiogenèse ont pu être étudiés. Chez la Souris, les marqueurs génétiques de différentes parties du cœur ont aussi été créés. Stéphane Zaffran explique comment ces marqueurs ont permis d'explorer l'origine et l'acquisition de l'identité de compartiments cardiaques. Une approche génétique de l'étude du lignage est également envisageable chez la Souris, et Sigolène Meilhac présente les résultats d'une telle analyse sur les cellules du myocarde.

Comprendre comment le cœur se forme au niveau moléculaire et cellulaire est essentiel pour avancer vers un meilleur diagnostic et éventuel traitement des malformations cardiaques qui sont très fréquentes chez l'Homme. Damien Bonnet explique comment les connaissances actuelles de gènes impliqués dans différentes anomalies de la morphogenèse du cœur ont nécessité une reclassification et un nouveau regard sur ces malformations. La gamme de sévérité des anomalies résultant d'une même mutation dans la population humaine complique l'approche clinique.

SUMMARY Genetic control of cardiac tube formation in *Drosophila*

In *Drosophila*, the heart is composed of a single linear tube constituted of 22 pairs of myocardial cells which differentiate during embryogenesis to build up a functional contractile organ. The cardiac tube is a contractile organ with autonomous muscular activity which functions as a low-pressure pump in an open circulatory system. The cardiac tube is organized in segments which contain six pairs of cardiomyocytes per segment. Within each segment the cardiomyocytes express a combination of genetic markers underlying their functional diversity. For example, the two most posterior cardiac cells in segments A5 to A7 differentiate into cells which allow the inflow of blood into the tube.

An additional axial information along the dorso-ventral axis orchestrates the subdivision of the cardiac tube into an « dorsal » in the anterior region and a « heart » in the posterior region which behaves as

distinct functional entities. The major pacemaker activity is located in the most caudal part of the heart.

This analysis has been made possible by the identification and the utilization of specific morphological and genetic markers and an *in vivo* observation of cardiac function in the embryo.

Functional organization of the cardiac tube is genetically controlled by genetic programs that have been in part identified. Hox genes are responsible for the axial subdivision of the tube into functional modules. They activate, in their specific domains, *in vivo* expression target genes reflecting of the terminal differentiation. On the other hand, part of the information required for segmental information is provided by Hedgehog, a morphogen secreted by dorsal ectoderm, whose activity triggers the outflow formation in the heart domain.