

## Tbx5 et l'adaptation du cœur à la vie sur terre

Georges Nemer, Mona Nemer

G. Nemer : département de biochimie, American University of Beirut, Beyrouth, Liban.

M. Nemer : département de biochimie, microbiologie et immunologie, Université d'Ottawa, 550, rue Cumberland (246), Ottawa, Ontario K1N 6N5, Canada. [mona.nemer@uottawa.ca](mailto:mona.nemer@uottawa.ca)

> La formation du cœur requiert - à l'instar d'autres organes - l'expression au bon moment et à la bonne dose d'une panoplie de protéines. Ces dernières, bien que conservées durant l'évolution des espèces, connaissent parfois des modifications autant de leur expression que de leur fonction. Les divergences structurales et fonctionnelles des organes entre les espèces [1] seraient attribuables à ces changements plutôt qu'à l'existence de gènes additionnels. L'article de K. Koshiba-Takeuchi *et al.*, publié dans *Nature* fin 2009, confirme cette hypothèse en mettant en évidence le rôle joué par le facteur de transcription Tbx5 dans la formation du *septum* ventriculaire, étape importante de l'évolution darwinienne des vertébrés car elle est nécessaire à leur adaptation au mode de vie sur terre [2]. De plus, les malformations des *septa* qui séparent les 4 chambres cardiaques comptent parmi les défauts de naissance les plus fréquents chez l'humain. Ils sont également associés à diverses complications cardiaques et à des risques de mort précoce. Ceci illustre l'importance chez l'humain de la formation des 4 chambres, ainsi que la pertinence biologique et clinique d'en comprendre les mécanismes.

### Les exigences hémodynamiques et la segmentation du cœur

Chez les invertébrés, le cœur n'est qu'une simple pompe péristaltique formée d'un tube tapissé de cellules musculaires. Chez les vertébrés (*Figure 1*), la pompe péristaltique s'est transformée en une pompe à 2 chambres (le poisson), puis à 3 chambres (les amphibiens) et, fina-

lement, à 4 chambres (les mammifères et les oiseaux). Les cœurs des reptiles non crocodiliens, quant à eux, représentent une classe intermédiaire entre les amphibiens et les mammifères. Par ailleurs, bien que leur ventricule ne soit pas divisé en deux, il y existe une couche musculaire partielle à l'endroit même où se forme chez les mammifères le *septum* interventriculaire (SIV) [3].

La segmentation (droite-gauche) propre aux mammifères incluant l'homme témoigne des exigences hémodynamiques provenant du besoin de séparer la circulation *via* les poumons ou les bronches pour créer un équilibre thermique. Une pompe péristaltique est peu efficace et n'assure aucune régulation différentielle entre les fluides entrants et sortants. La partition du cœur en 2 chambres - oreillette et ventricule - résout ce problème en créant des compartiments dédiés à l'afflux (oreillette), ainsi qu'au débit (ventricule) sanguin.

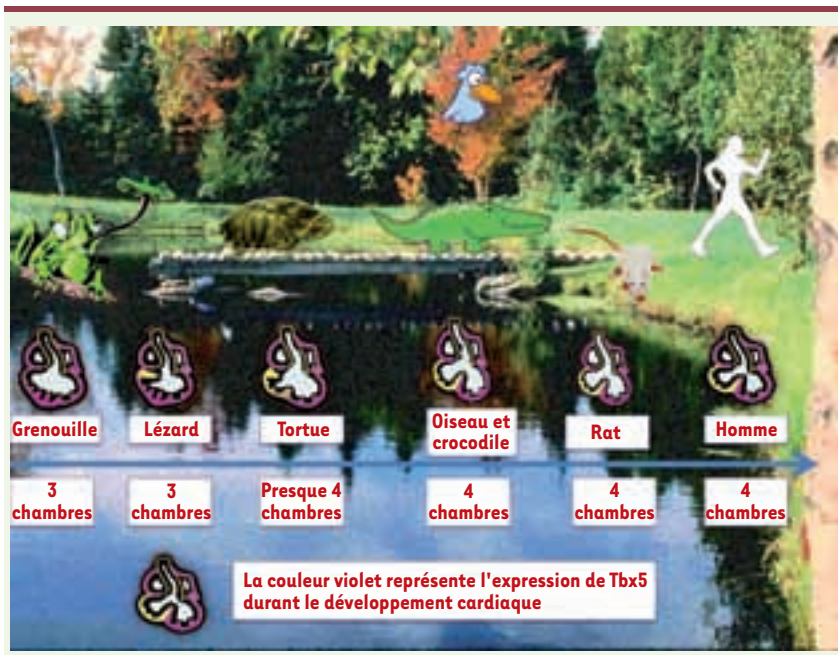
### Tbx5 et la formation du septum interventriculaire

Chez les mammifères et les oiseaux, le SIV est divisé en deux régions suivant l'axe antéropostérieur [4]. Les études classiques d'embryologie humaine ont suggéré que la formation de la partie musculaire du SIV résulte de la coalescence de la paroi ventriculaire interposée entre les murs en pleine expansion des futurs ventricules droits (VD) et gauches (VG) [5]. Cependant, d'autres études ont conclu que c'est plutôt la fusion des trabécules ventriculaires qui est à la base de la formation du *septum* ventriculaire musculaire [6]. Dans l'article de K. Koshiba-Takeuchi *et al.*, la

protéine Tbx5 qui marque le ventricule gauche a été utilisée pour élucider le mécanisme de formation du SIV. Comme la ligne qui sépare les niveaux différentiels d'expression de Tbx5 coïncidait avec le SIV et la démarcation des deux ventricules [7], Tbx5 devient donc un marqueur utile des cellules engagées dans la formation du SIV. Son patron d'expression soulevait déjà des questions quant à son rôle dans la segmentation des ventricules et la formation du SIV. De plus, comme des mutations du gène *Tbx5* causent chez l'humain le syndrome Holt Oram [8] et chez la souris des défauts de septation ventriculaire [7], il était nécessaire de déterminer le rôle de Tbx5 dans la formation du SIV. Tbx5 étant conservé durant l'évolution, il importait, dans un premier temps, d'établir son patron d'expression chez les différentes espèces.

À cette fin, K. Koshiba-Takeuchi *et al.* se sont servis de deux reptiles ayant un cœur en transition entre 3 et 4 chambres : la tortue d'eau douce à oreilles rouges *Trachemys scripta elegans* et le lézard vert *Anolis carolinensis* ; le premier possède un cœur plus proche de celui à 4 chambres, celui du second s'apparente à un cœur à 3 chambres [2]. Durant les premiers stades de la formation du cœur chez les deux reptiles, Tbx5 est observé dans toute la cavité ventriculaire embryonnaire. Chez le lézard, qui ne possède qu'un seul ventricule, ce profil reste le même tout au long du développement cardiaque. Chez la tortue, qui possède un SIV primitif, on retrouve un gradient d'expression gauche-droite de Tbx5. Ces observations établissent une corrélation entre la res-





**Figure 1.** L'expression du facteur de transcription *Tbx5* dans le cœur au cours de l'évolution des espèces.

biochimiques et génétiques complexes sont nécessaires pour trancher cette question. La réponse permettra de mieux comprendre le mécanisme de septation et de déterminer les gènes liés aux défauts de septation, causes majeures de maladies cardiaques congénitales chez l'humain. ♦

### Tbx5 and the heart adaptation to life on earth

#### CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Nemer M. Genetic insights into normal and abnormal heart development. *Cardiovasc Pathol* 2008 ; 17 : 48-54.
2. Koshiba-Takeuchi K, Mori AD, Kaynak BL, et al. Reptilian heart development and the molecular basis of cardiac chamber evolution. *Nature* 2009 ; 461 : 95-8.
3. Wyneken J. Normal reptile heart morphology and function. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2009 ; 12 : 51-63.
4. Anderson RH, Webb S, Brown NA, et al. Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart* 2003 ; 89 : 949-58.
5. de la Cruz MV, Castillo MM, Villavicencio L, et al. Primitive interventricular septum, its primordium, and its contribution in the definitive interventricular septum: *in vivo* labelling study in the chick embryo heart. *Anat Rec* 1997 ; 247 : 512-20.
6. Contreras-Ramos A, Sanchez-Gomez C, Garcia-Romero HL, Cimarosti LO. Normal development of the muscular region of the interventricular septum-I. The significance of the ventricular trabeculations. *Anat Histol Embryol* 2008 ; 37 : 344-51.
7. Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, et al. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor *Tbx5* in cardiogenesis and disease. *Cell* 2001 ; 106 : 709-21.
8. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human *TBX5* cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997 ; 15 : 30-5.

triction spatiale de *Tbx5*, l'apparition du SIV et la régionalisation droite-gauche. Pour tester le rôle de *Tbx5* dans la formation du SIV, des souris dépourvues du gène *Tbx5* ou surexprimant *Tbx5* spécifiquement dans les ventricules ont été produites. La perte de *Tbx5* entraîne un défaut de septation ventriculaire et une létalité embryonnaire. Ainsi, ces embryons ont un cœur à 3 chambres comme celui du lézard vert. Chez les souris dépourvues du gène *Tbx5* seulement dans le ventricule droit et dans les précurseurs du SIV, les cœurs obtenus étaient dépourvus de SIV et mimaient le cœur de tortue confirmant ainsi la nécessité d'un gradient marqué d'expression de *Tbx5* pour la formation de SIV. Enfin, chez les souris transgéniques surexprimant *Tbx5* de façon uniforme dans les ventricules, le cœur à 4 chambres s'est transformé en un cœur ressemblant à celui à 3 chambres des

reptiles. Ces études de perte et de gain de fonction indiquent que le gradient d'expression de *Tbx5* est essentiel à la formation du SIV.

#### En conclusion

L'étude établit un lien causal entre un gradient marqué de *Tbx5* et le SIV. Elle confirme ainsi l'importance de la régulation d'expression et/ou d'activité de certaines protéines durant l'évolution. Cette régulation spécifique aux espèces représente un moyen efficace et économique pour l'adaptation des espèces à leur milieu. Reste à comprendre comment l'expression de *Tbx5* fut partitionnée entre ventricules droit et gauche chez les mammifères. Est-ce par suite de l'expression de répresseur(s) bloquant la transcription du gène *Tbx5* ou bien la conséquence d'un mécanisme de dégradation de la protéine *Tbx5* opérant dans le ventricule droit ? Des études