

La famille Ptx des facteurs de transcription à homéodomaine

On connaît rarement les gènes cibles des molécules contrôlant le développement embryonnaire ; ainsi, après la découverte d'un nouveau gène du développement, c'est typiquement la grande quête pour des gènes cibles qui est entreprise (la plupart du temps sans succès). Or, une famille de facteurs de transcription à homéodomaine (HD) a été identifiée récemment, au départ par l'analyse de gènes cibles de cette famille. La famille Ptx des produits des gènes HD tire son nom du premier facteur de cette famille, Ptx1 (*pituitary homeobox 1*), qui a été isolé pour son rôle dans la transcription de gènes hypophysaires [1]. Cette famille comporte déjà trois membres dont deux sont associés au développement du stomodaeum et à la transcription hypophysaire alors que le troisième n'est exprimé que dans une seule population neuronale, les neurones dopaminergiques du mésencéphale.

Les produits des gènes Ptx forment une sous-famille apparentée à bicoïde

Le prototype de cette famille, Ptx1, a été isolé par sa liaison à un élément de régulation de la transcription du gène de la pro-opiomélanocortine (POMC) de l'hypophyse [1]. Son gène a aussi été appelé *P-Otx*, *Otlx-1* et *Backfoot* [2-4]. L'élément de régulation auquel il se lie a une séquence très semblable à celle qui est reconnue par le produit du gène *bicoïde* chez la drosophile : ainsi, il ressemble aux sites de liaison de *bicoïde* dans le promoteur du gène *hunchback* [5]. Il est donc peu surprenant que le domaine homéo du facteur Ptx1 ressemble à celui de *bicoïde*. Tous deux se distinguent des autres homéodomaines par une lysine en position 9

de la troisième hélice, dite de reconnaissance (le résidu 50 de l'homéodomaine) [6, 7]. Tout comme *bicoïde*, Ptx1 fait partie, de par la séquence de son homéodomaine, des produits de la grande classe « *paired* » des gènes à homéoboîte [8]. Il y a peu de gènes de la sous-famille *bicoïde* chez les mammifères : en effet, outre la sous-famille Ptx, il n'y a que les gènes des sous-familles *goosecoïde* et *Otx*. Les gènes Ptx sont les plus proches de ces derniers avec 62 % d'identité dans leur homéodomaine. La conservation est moins grande avec les gènes de la famille *goosecoïde* (figure 1).

Le deuxième membre de la famille des gènes Ptx a été isolé indépendamment du premier par clonage positionnel chez l'homme et il semble que ce gène soit responsable du syndrome de Rieger, une malformation cranio-faciale (*m/s n° 3*, vol. 13, p. 404) [9]. L'homéoboîte du gène Ptx2 (aussi connu sous le nom de RIEG) est très semblable à celle de

Ptx1 (figure 1). Il s'agit bien de deux gènes différents puisqu'ils sont localisés sur différents chromosomes : le gène Ptx2 se retrouve au locus RIEGER en 4q21-22 [9, 10] alors que le gène Ptx1 est sur le chromosome 5q31-35 près du locus responsable du syndrome de Treacher-Collins-Franceschetti (TCOF) (*m/s n° 4*, vol. 12, p. 542) [11]. Le syndrome de TCOF comporte des malformations cranio-faciales qui affectent le maxillaire inférieur et, bien qu'un gène candidat ait été décrit pour ce syndrome, il n'est pas impossible que des mutations de Ptx1 soient aussi impliquées dans ce syndrome [11, 12].

Le gène Ptx3 a été cloné par analogie avec les deux premiers mais sa localisation chromosomique n'est pas encore connue [13]. Ce gène semble avoir un profil d'expression tout-à-fait distinct des deux premiers et a la particularité d'être exprimé dans une seule population neuronale du cerveau, ce qui est inhabituel pour ce type de gène.

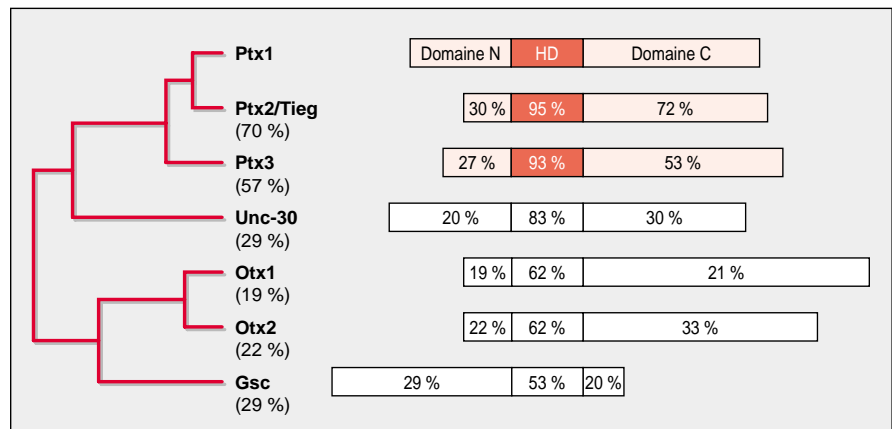


Figure 1. Comparaison des facteurs à homéodomaine de mammifères apparentés à *bicoïde*. Toutes les séquences comparées sont d'origine murine à l'exception de *Unc-30* qui est un gène de *C. elegans*, et de *Ptx3* qui a été isolé chez le rat. L'identité de séquences (en pourcentage) est donnée en comparaison avec la séquence en acides aminés de Ptx1. La famille des protéines Ptx est colorée.

Expression des gènes *Ptx* lors du développement

Ptx1. *Ptx1* s'exprime en deux domaines distincts au cours du développement [14]. L'expression la plus précoce commence peu après le jour 6,5 (E6,5) lors du développement embryonnaire de la souris au niveau du mésoderme extra-embryonnaire et du mésoderme latéral postérieur. L'expression de *Ptx1* est maintenue dans tous les dérivés du mésoderme latéral dans la moitié postérieure du corps. Ainsi, *Ptx1* est exprimé dans les dérivés mésenchymateux des membres postérieurs mais non dans ceux des membres antérieurs [14]. Peu de gènes montrent une telle spécificité, à l'exception de certains gènes de la famille *brachyury* [15].

Le second domaine d'expression de *Ptx1* est observé à partir de la fin de E7 au niveau du stomodaeum. Le gène *Ptx1* est exprimé dans cette structure dès sa formation et cette expression se maintient dans tous les dérivés du stomodaeum* ; ceux-ci incluent la poche de Rathke**, les épithéliums oraux, olfactifs et dentaires ainsi que le nasopharynx [14]. Dans les épithéliums faciaux d'origine ectodermique, l'expression de *Ptx1* s'étend donc des placodes olfactives jusqu'à la première arche branchiale. Secondairement, une bande de mésenchyme de la première arche branchiale exprime *Ptx1* à partir de E9,5. Le gène *Ptx1* est le seul marqueur connu de l'ectoderme stomodéal qui constituerait le domaine le plus antérieur du plan de développement de l'organisme. Les domaines d'expression de *Ptx1* dans les dérivés du stomodaeum correspondent en tous points à ceux qui ont été définis par Couly et Le Douarin, comme des dérivés du bourrelet neural antérieur chez le poulet [16, 17]. La structure ainsi que l'expression des gènes *Ptx1* de souris et de poulet sont extrêmement conservées [14].

Ptx2. L'expression de *Ptx2* semble recouvrir celle de *Ptx1* au niveau du

stomodaeum et des structures qui en dérivent [3, 9, 18]. Toutefois, lors de la différenciation des épithéliums de la bouche, il semble que l'expression de *Ptx2* se restreigne d'abord au niveau de la plaque dentaire et, par la suite, à l'épithélium dentaire [18]. Cette restriction est en accord avec un rôle de *PTX2* dans l'odontogenèse et les malformations dentaires associées au syndrome de Rieger. L'expression de *Ptx1* et de *Ptx2* se distingue aussi au niveau des dérivés mésenchymateux de la tête. En effet, alors que *Ptx1* est surtout exprimé dans les dérivés mésenchymateux du maxillaire inférieur, *Ptx2* est exprimé dans le mésenchyme du maxillaire. L'expression de chacun des gènes au niveau de ces mésenchymes est bien corrélée à la nature des malformations cranio-faciales qui sont associées, respectivement, aux syndromes de Rieger (*PTX2*) et de Treacher-Collins (*PTX1*). Le syndrome de Rieger est principalement associé à une hypoplasie maxillaire, à des troubles d'odontogenèse et à des malformations oculaires, alors que le syndrome de Treacher-Collins est caractérisé par un sous-développement du maxillaire inférieur et des malformations de l'oreille.

Ptx3. Bien que l'étude de *Ptx3* ne soit pas terminée, son expression dans une seule population neuronale du cerveau est significative à plus d'un point. En effet, il est inhabituel de trouver une expression restreinte à une seule population neuronale plutôt qu'à une région du cerveau pour ce type de gène. En outre, l'expression dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale (à l'exclusion des autres neurones dopaminergiques) pourrait être d'importance pour l'évolution ou la pathogénie de la maladie de Parkinson qui résulte de la dégénérescence de ces neurones. Chez la souris, l'expression de *Ptx3* est observée au niveau de la courbure du mésencéphale à partir du jour E11,5 et elle se maintient dans les neurones dopaminergiques adultes [13]. L'expression de *Ptx3* est abolie par la destruction sélective des neurones dopaminergiques par la 6-hydroxydopamine et elle est diminuée dans la substance noire des patients atteints de la maladie de Parkinson. Le gène *Ptx3* est

aussi exprimé dans d'autres structures en dehors du système nerveux dont l'œil.

Propriétés transcriptionnelles des facteurs *Ptx*

A l'instar des produits des gènes apparentés à *bicoïde* [7], *Ptx1* lie sa cible d'ADN sous forme de monomère [1]. Tant le facteur *bicoïde* de drosophile que les facteurs *Ptx* reconnaissent le motif TAATCC dont les résidus C constituent la caractéristique de cette spécificité de liaison [19]. En particulier, l'avant dernier C est reconnu par la lysine 50 de l'homéodomaine et cette spécificité de reconnaissance est semblable à celle observée pour les gènes *Otx1* et *Otx2* [20]. *In vitro*, les facteurs *Ptx1*, *Ptx2* et *Ptx3* montrent une spécificité de liaison à l'ADN semblable à celle des facteurs *Otx* (figure 2A). Il semble donc que la spécificité d'interaction avec l'ADN soit conservée pour tous les membres de ces sous-familles, de la drosophile à l'homme, et il est vraisemblable que c'est l'interaction des facteurs *Otx* ou *Ptx* avec d'autres co-facteurs qui rend compte des effets spécifiques de chacun des membres de ces familles.

En revanche, lorsqu'on a comparé les capacités transcriptionnelles des facteurs *Ptx* et *Otx* en utilisant un rapporteur simple, on a observé que ces facteurs ont des activités différentes bien que leurs liaisons *in vitro* ne diffèrent pas (figure 2). Il est encore trop tôt pour savoir si ces résultats reflètent des différences intrinsèques aux facteurs de la famille *Ptx* et de la famille *Otx*, ou si la séquence cible est en cause bien qu'elle n'affecte pas la liaison *in vitro*. Quoi qu'il en soit, l'activité relative des membres de ces sous-familles sur l'activation de promoteur naturel d'origine hypophysaire présente un modèle pertinent pour distinguer ces propriétés.

Action des facteurs *Ptx1* et *Ptx2* sur l'expression des gènes histo-spécifiques de l'hypophyse

Expression des gènes *Ptx* dans la poche de Rathke et dans l'hypophyse. Le gène *Ptx1* est exprimé dans toute l'ébauche de l'hypophyse, la poche de Rathke [1]. Durant la

* *Enfoncement épiblastique situé dans la future région buccale et s'accolant au cul-de-sac antérieur du pharynx pour former la membrane pharyngienne.*
** *Ebauche ectoblastique de l'adénohypophyse donnant naissance à ses trois portions glandulaires (pars distalis, pars intermedia et pars tuberalis).*

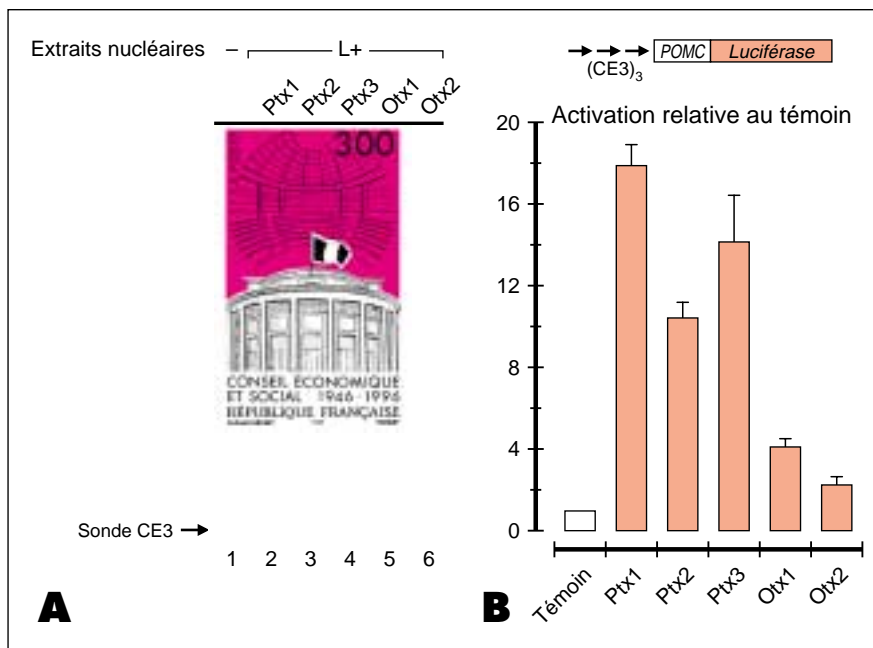


Figure 2. **Propriétés de liaison à l'ADN et de transactivation des protéines des sous-familles Ptx et Otx.** **A.** La liaison à l'ADN de Ptx1, Ptx2, Ptx3, Otx1, Otx2 dont les gènes ont été transférés dans des extraits de cellules L a été mesurée par retard sur gel d'électrophorèse [21]. La sonde utilisée est le site de liaison de Ptx1 qui a été défini dans le promoteur du gène codant pour la POMC et qui a été nommé CE-3 [1]. **B.** Activation d'un gène rapporteur contenant la cible CE-3 par les membres des sous-familles Ptx et Otx après transfection dans les cellules L [21].

période de différenciation cellulaire et de prolifération des cellules hypophysaires (E10,5 à E17), qui est décrite schématiquement sur la figure 3, l'expression de Ptx1 est maintenue dans l'hypophyse mais son niveau varie dans deux populations cellulaires, l'une qui maintient un niveau d'expression élevé et l'autre dans laquelle l'expression diminue de façon significative ([1] ; Lanctôt *et al.*, en préparation). Bien que les raisons et conséquences de ces différences quantitatives ne soient pas comprises, elles reflètent la situation de l'hypophyse adulte dans laquelle des niveaux d'expression élevés de Ptx1 sont observés dans les cellules qui expriment la sous-unité α des hormones glycoprotéiques, c'est-à-dire les cellules gonadotropes et thyrotropes [21]. L'ARNm et la protéine Ptx1 sont aussi présents dans les autres lignées cellulaires de l'hypophyse mais à des niveaux plus bas [21]. Le gène Ptx2 est aussi exprimé dans la plupart des cellules

hypophysaires à l'exception, semble-t-il, des cellules corticotropes dont les cellules AtT-20 constituent un modèle [21]. Il semble donc que Ptx1 soit le seul membre de la famille Ptx à être exprimé dans les cellules corticotropes. La signification de ces différences d'expression n'est pas encore comprise mais elle pourrait être liée à la différenciation des lignées hypophysaires.

Action transcriptionnelle sur les promoteurs histo-spécifiques de l'hypophyse. La plupart des promoteurs des gènes spécifiques de l'hypophyse qui codent pour des hormones contiennent des sites de liaison pour les facteurs de la famille Ptx et nous avons récemment montré que plusieurs d'entre eux sont effectivement activés par Ptx1 [1, 2]. Ceux-ci incluent les promoteurs des gènes codant pour la sous-unité α des hormones glycoprotéiques, la sous-unité β de la LH, la sous-unité β de la FSH, la sous-unité β de la TSH, l'hormone

de croissance, la prolactine et la POMC. L'action de Ptx2 sur ces promoteurs est semblable à celle de Ptx1.

L'aspect le plus surprenant de l'action des facteurs de la famille Ptx sur la transcription hypophysaire est leur synergie avec d'autres facteurs de transcription dont la distribution est restreinte à l'hypophyse. Ainsi, nous avons montré que Ptx1 agit en synergie avec des hétérodimères de facteurs bHLH qui contiennent NeuroD1 pour l'activation du gène de la POMC dans les cellules corticotropes [22]. Cette spécificité d'action est en accord avec l'apparition du messager de NeuroD1 à E12 chez la souris dans une population restreinte de cellules de l'hypophyse en développement. Cette expression précède d'à peu près une demi-journée l'apparition de l'ARNm de la POMC. Dans les lignées cellulaires qui dépendent du facteur de transcription Pit1, Ptx1 agit en synergie avec ce facteur pour activer la transcription du gène de la prolactine [2, 21]. De façon similaire, Ptx1 agit en synergie avec le facteur SF-1 dans la lignée gonadotrope; en effet, ces deux facteurs activent de façon synergique le promoteur de la sous-unité β de la LH mais non ceux de la sous-unité α des hormones glycoprotéiques ou de la sous-unité β de la FSH, bien que Ptx1 ait un effet stimulateur sur chacun de ces promoteurs. L'action synergique de SF1 et Ptx1 sur le promoteur de la sous-unité β de la LH requiert la liaison de chacun de ces facteurs à leur site qui se trouvent à 20 paires de bases l'un de l'autre [21]. Il semble donc que Ptx1 soit recruté comme facteur de transcription pour l'expression histo-spécifique des gènes de l'hypophyse (figure 4). Ce rôle est en accord avec l'expression précoce dans le stomodaeum d'où dérivent la placode hypophysaire et la poche de Rathke. Par la suite, Ptx1 s'associe à des facteurs de transcription d'autres familles structurales dont l'expression est restreinte à l'une ou l'autre lignée de l'hypophyse pour activer des gènes dont l'expression est elle-même restreinte à ces lignées. Nous connaissons déjà trois exemples de ce type d'interactions : celles observées avec les hété-

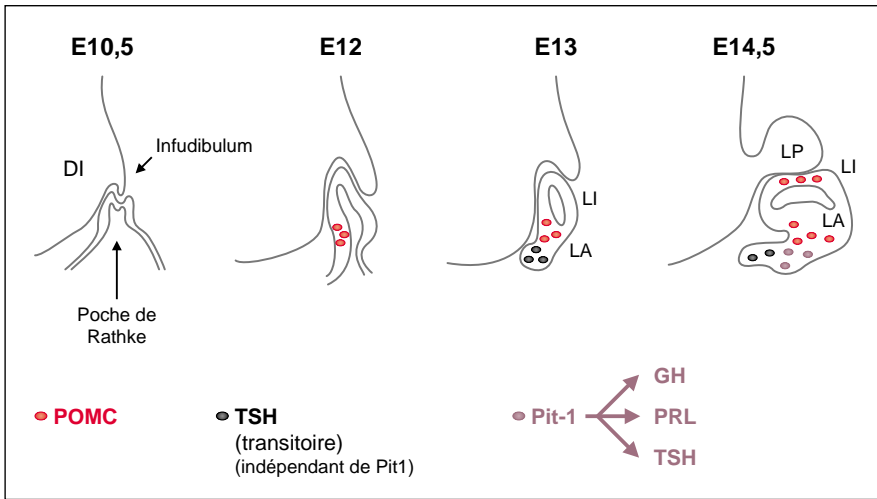


Figure 3. **Développement de l'hypophyse chez la souris.** C'est une invagination de l'épithélium oral (et donc du stomodaeum) qui constitue l'ébauche de l'hypophyse. Cette invagination, la poche de Rathke, se développe au contact du diencephale (DI) et dès le jour 10,5 du développement embryonnaire chez la souris (E10,5), on note une projection du diencephale, l'infundibulum, qui constituera ultérieurement le lobe postérieur (LP) de l'hypophyse. Au jour E13, on peut différencier les régions de l'hypophyse en développement qui deviendront les lobes antérieur (LA) et intermédiaire (LI). Les cellules corticotropes (POMC) apparaissent au jour E12, suivies à E13 d'une population de cellules TSH transitoires qui ne requièrent pas Pit1. Les cellules exprimant Pit1 apparaissent à E14,5 et elles se différencieront par la suite en cellules somatotropes (GH), mammotropes (PRL) et thyrotropes (TSH). Enfin, les cellules gonadotropes (LH et FSH) sont observées à partir du jour E16.

rodimères bHLH (NeuroD1) pour l'expression du gène *POMC*, avec un facteur POU (Pit1) pour l'activation du gène de la prolactine et enfin, avec le récepteur nucléaire orphelin SF1 pour l'activation spécifique du gène de la sous-unité β de la LH. Dans le contexte d'un modèle de régulation de l'expression génique par une combinatoire de facteurs de transcription, il semble donc que Ptx1 soit un régulateur amont précoce dans la cascade de gènes de régulation hypophysaire. Cette hypothèse a aussi été étayée par des expériences utilisant des ARN antisens qui suggèrent que Ptx1 est un régulateur amont pour l'expression d'un facteur de transcription, le facteur LHX3/Lim3, dont l'inactivation est associée à un blocage de l'organogenèse de l'hypophyse [23]. En effet, nous avons montré que l'expression de Ptx1 est essentielle à celle de Lim3 dans un modèle de cellules hypophysaires [21]. Si elle se vérifie *in vivo*, cette hiérarchie d'action de Ptx1 et Lim3 pourrait aussi influencer l'expression de certains gènes hypophysaires. Telle qu'illustrée dans la figure 4, l'activation séquentielle d'un

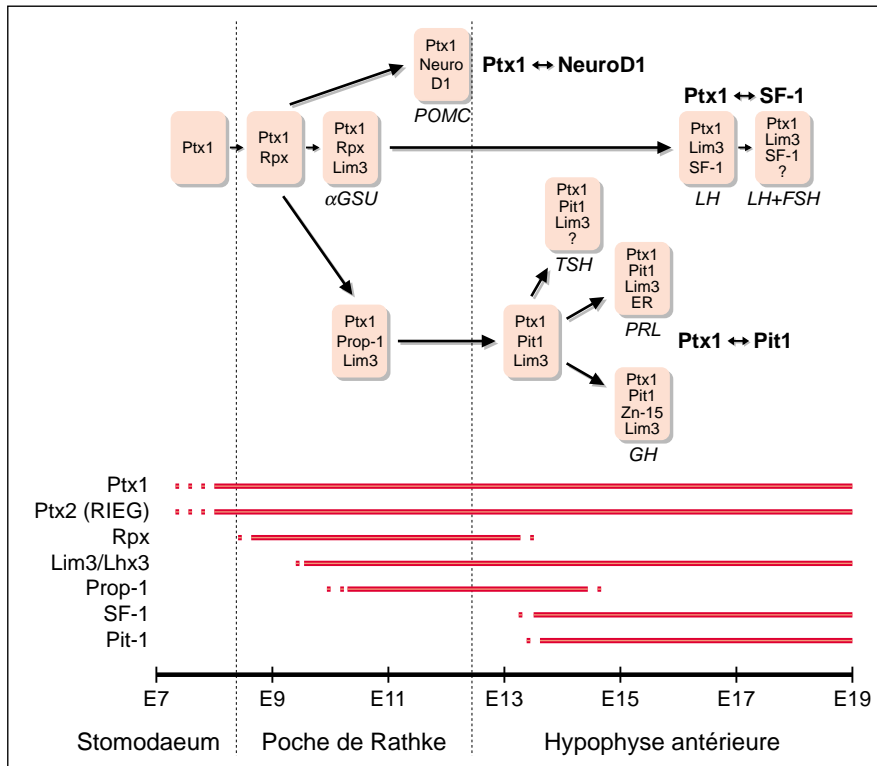


Figure 4. **Mise en place d'une cascade de régulateurs transcriptionnels lors du développement hypophysaire.** Le schéma présente un résumé des profils d'expression de différents facteurs de transcription au cours du développement hypophysaire. Haut : représentation d'intermédiaires de différenciation cellulaire hypothétiques au cours de la différenciation hypophysaire ; les facteurs de transcription présomptifs, exprimés à chacun des stades de différenciation, sont indiqués. Pour les cellules complètement différenciées, les facteurs connus pour leur interaction synergique avec Ptx1 sont indiqués en gras. Bas : chronologie de l'expression et de l'extinction (selon le cas) des facteurs de transcription hypophysaires. Les références pour les données résumées dans ce schéma se retrouvent dans [21].

groupe de facteurs de transcription à distribution plus ou moins restreinte aux lignées de l'hypophyse semble correspondre à la mise en place d'un programme pour l'expression de chacun des gènes spécifiques de ces lignées. Un modèle cohérent de l'expression des gènes au cours du développement semble ainsi mis en place, en parallèle avec le rôle de ces facteurs dans l'organogénèse.

Perspective

A ce jour, les facteurs Ptx1 et Ptx2 apparaissent très semblables dans leurs effets sur la transcription hypophysaire. Tous deux sont exprimés dans la plupart des lignées cellulaires de l'hypophyse, quoique à des niveaux bien différents. Il demeure important de déterminer dans quelle mesure ces facteurs exercent vraiment des fonctions redondantes ou s'ils pourraient avoir des propriétés uniques. D'ores et déjà, les mutations que l'on retrouve chez l'homme dans le gène *PTX2* et qui sont associées au syndrome de Rieger, suggèrent que le niveau d'expression de ce gène serait étroitement contrôlé au cours du développement puisque la maladie frappe aussi les porteurs hétérozygotes. Toutefois, ces patients n'ont pas de manifestation hypophysaire et l'haplo-insuffisance manifeste ses effets principalement au niveau des dérivés mésenchymateux qui expriment *PTX2*. Prises dans leur ensemble, les données disponibles sur *Ptx1* et *Ptx2* suggèrent que ces gènes jouent un rôle important lors de la morphogénèse des structures crâniennes. L'inactivation par recombinaison homologue de ces deux gènes indiquera dans quelle mesure la fonction de ces gènes se chevauche dans certains tissus alors qu'ils jouent un rôle unique dans d'autres ■

Remerciements

Les travaux du Laboratoire de génétique moléculaire ont été financés par l'Institut national du cancer du Canada.

RÉFÉRENCES

1. Lamonerie T, Tremblay JJ, Lanctôt C, Therrien M, Gauthier Y, Drouin J. *PTX1*, a *bicoid*-related homeobox transcription factor involved in transcription of pro-opiomelanocortin (POMC) gene. *Genes Dev* 1996; 10: 1284-95.

2. Szeto DP, Ryan AK, O'Connell SM, Rosenfeld MG. P-OTX : a PIT-1-interacting homeodomain factor expressed during anterior pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 7706-10.

3. Muccielli ML, Martinez S, Pattyn A, Goridis C, Brunet JF. *Otlx2*, an *Otx*-related homeobox gene expressed in the pituitary gland and in a restricted pattern in the fore-brain. *Mol Cell Neurosci* 1996; 8 : 258-71.

4. Shang J, Luo Y, Clayton DA. *Backfoot* is a novel homeobox gene expressed in the mesenchyme of developing hind limb. *Dev Dynamics* 1997; 209 : 242-53.

5. Driever W, Nusslein-Volhard C. The bicoid protein is a positive regulator of *hunchback* transcription in the early *Drosophila* embryo. *Nature* 1989; 337 : 138-43.

6. Hanes SD, Brent R. DNA specificity of the bicoid activator protein is determined by homeodomain recognition helix residue 9. *Cell* 1989; 57 : 1275-83.

7. Wilson D, Sheng G, Lecuit T, Dostatni N, Desplan C. Cooperative dimerization of paired class homeo domains on DNA. *Genes Dev* 1993; 7 : 2120-34.

8. Bürglin, TR. A comprehensive classification of homeobox genes. In: Duboule D, ed. *A guidebook for homeobox genes*. Oxford: Oxford University Press, 1993.

9. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, Alward WL, Small KW, Datson NA, Siegel-Bartelt J, Bierke-Nelson D, Bitoun P, Zabel BU, Carey JC, Murray JC. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, *RIEG*, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet* 1996; 14 : 392-9.

10. Gage PJ, Camper SA. *Pituitary homeobox 2*, a novel member of the *bicoid*-related family of homeobox genes, is a potential regulator of anterior structure formation. *Hum Mol Genet* 1997; 6 : 457-64.

11. Crawford MJ, Lanctôt C, Tremblay JJ, Jenkins N, Gilbert D, Copeland N, Beatty B, Drouin J. Human and murine *PTX1/Ptx1* gene maps to the region for Treacher Collins syndrome. *Mamm Genome* 1997; 8 : 841-5.

12. Anonymous. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. The Treacher Collins Syndrome Collaborative Group. *Nat Genet* 1996; 12 : 130-6.

13. Smidt M, van Schaick HSA, Lanctôt C, Tremblay JJ, Cox JJ, van der Kleij AAM, Wolterink G, Drouin J, Burbach PH. A homeodomain gene *PTX3* has highly restricted brain expression in mesencephalic dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 : 13305-10.

14. Lanctôt C, Lamolet B, Drouin J. The *bicoid*-related homeoprotein Ptx1 defines the most anterior domain of the embryo and differentiates posterior from anterior lateral mesoderm. *Development* 1997; 124 : 2807-17.

15. Gibson-Brown JJ, Agulnik SI, Chapman DL, Alexiou M, Garvey N, Silver LM, Papaioannou VE. Evidence of a role for T-box genes in the evolution of limb morphogenesis and the specification of forelimb/hindlimb identity. *Mech Dev* 1996; 56 : 93-101.

16. Couly GF, Le Douarin NM. Mapping of the early neural primordium in quail-chick chimeras. I. Developmental relationships between placodes, facial ectoderm, and prosencephalon. *Dev Biol* 1985; 110 : 422-39.

17. Couly GF, Le Douarin NM. Mapping of the early neural primordium in quail-chick chimeras. II. The prosencephalic neural plate and neural folds: implications for the genesis of cephalic human congenital abnormalities. *Dev Biol* 1987; 120 : 198-214.

18. Mucchielli ML, Mitsiadis TA, Raffo S, Brunet JF, Proust JP, Goridis C. Mouse *Otlx2*/*RIEG* expression in the odontogenic epithelium precedes tooth initiation and requires mesenchyme-derived signal for its maintenance. *Dev Biol* 1997; 189 : 275-84.

19. Wilson DS, Sheng G, Jun S, Desplan C. Conservation and diversification in homeodomain-dna interactions: a comparative genetic analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 6886-91.

20. Simeone A, Acampora D, Mallamaci A, Stornaiuolo A, D'Apice MR, Nigro V, Boncinelli E. A vertebrate gene related to orthodenticle contains a homeodomain of the bicoid class and demarcates anterior neuroectoderm in the gastrulating mouse embryo. *EMBO J* 1993; 12 : 2735-47.

21. Tremblay JJ, Lanctôt C, Drouin J. The pan-pituitary activator of transcription, Ptx-1, acts in synergy with SF-1 and Pit1, and is an upstream regulator of the Lim-homeodomain gene *Lim3/Lhx3*. *Mol Endocrinol* 1998 (sous presse).

22. Poulin G, Turgeon B, Drouin J. NeuroD1/*BETA2* contributes to cell-specific transcription of the POMC gene. *Mol Cell Biol* 1997; 17 : 6673-82.

23. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B, Fujii T, Bertuzzi S, Grinberg A, Lee EJ, Huang SP, Mahon KA, Westphal H. Specification of pituitary cell lineages by the LIM homeobox gene *LHX3*. *Science* 1996; 272 : 1004-7.

Jacques Drouin

Professeur, Directeur du laboratoire de génétique moléculaire de l'Institut de recherches cliniques de Montréal

Christian Lanctôt

Étudiant en doctorat

Jacques J. Tremblay

Étudiant en doctorat

Laboratoire de génétique moléculaire, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, H2W 1R7 Canada.

TIRÉS À PART

J. Drouin.