

d'hétérodimères RAR:RXR dans lesquels le signal hormonal AR est transduit par les RAR, sont indispensables au développement embryonnaire précoce avant même le début de la placentogenèse. Il apparaît également que les RXR jouent un rôle essentiel dans la formation du placenta chorio-allantoïdien, probablement par le biais d'une hétérodimérisation avec PPAR $\gamma$ . Toutefois, ni pour l'embryogenèse précoce, ni pour la placentogenèse, la présence de la fonction AF-2 des RXR, et donc, en extrapolant, celle d'un ligand de RXR, ne semble requise. En conséquence, les RXR paraissent ici jouer un rôle essentiel en tant que partenaires d'hétérodimérisation silencieux (c'est-à-dire « non ligandés »), soit au sein d'hétérodimères RAR:RXR activés par l'AR (embryogenèse précoce), soit au sein d'hétérodimères PPAR $\gamma$ :RXR transduisant un signal hormonal qui active PPAR $\gamma$  (placentogenèse) et reste à déterminer.

**Olivia Wendling  
Pierre Chambon  
Manuel Mark**

*IGBMC, Parc d'Innovation, BP 163, 1, rue Laurent-Fries, 67404 Illkirch Cedex, France.*

#### Remerciements

Olivia Wendling, Pierre Chambon et Manuel Mark remercient le secrétariat pour la préparation de ce manuscrit. Nos travaux, réalisés à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) à Strasbourg, ont été financés par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), le Centre National de la Recherche Scientifique (Cnrs), les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), le Collège de France, l'Association pour la Recherche sur le Cancer, la Fondation pour la Recherche Médicale, le *Human Frontiers Science Program*, et Bristol-Myers Squibb.

1. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996; 10: 940-54.
2. Kastner P, Mark M, Chambon P. Nonsteroid nuclear receptors: what are genetic studies telling us about their role in real life? *Cell* 1995; 83: 859-69.
3. Mark M, Chambon P. Récepteurs de l'acide rétinoïque et morphogenèse. *Ann Institut Pasteur* 1997; 8: 85-95.
4. Kastner P, Mark M, Ghyselinck N, Krezel W, Dupé V, Grondona JM, Chambon P. Genetic evidence that the retinoid signal is transduced by heterodimeric RXR/RAR functional units during mouse development. *Development* 1997; 124: 313-26.
5. Krezel W, Dupé V, Mark M, Dierich A, Kastner P, Chambon P. RXR $\gamma$  null mice are apparently normal and compound RXR $\alpha$ <sup>-/-</sup>/RXR $\beta$ <sup>-/-</sup>/RXR $\gamma$ <sup>-/-</sup> mutant mice are viable. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9010-4.
6. Krezel W, Ghyselinck NB, Samad TA, Dupé V, Kastner P, Borrelli E, Chambon P. Impaired locomotion and dopamine signaling in retinoid receptor mutant mice. *Science* 1998; 279: 863-7.
7. Wendling O, Chambon P, Mark M. RXRs are essential for early mouse development and placentogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 547-51.
8. Niederreither K, Subbarayan V, Dollé P, Chambon P. Embryonic retinoic acid produced by RALDH-2 is essential for mouse early post-implantation development. *Nat Genet* 1999; 21: 444-8.
9. Mascrez B, Mark M, Dierich A, Ghyselinck NB, Kastner P, Chambon P. The RXR $\alpha$  ligand-dependent activation function 2 (AF-2) is important for mouse development. *Development* 1998; 125: 4691-707.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

### ■■■■ Piwi... gène de l'immortalité ?

Les cellules souches, capables de s'autorenouveler et d'engendrer des cellules filles s'engageant dans des voies de différenciation spécifiques, assurent la croissance et la régénération de tissus variés. Le contrôle de leurs divisions pourrait être en partie assuré par des facteurs extrinsèques de nature encore inconnue, produits par les cellules des micro-environnements spécifiques locaux. La caractérisation de telles molécules s'avère donc essentielle à la maîtrise des cultures de cellules souches *in vitro*, puis à une éventuelle application ultérieure *in vivo*. Un pas dans cette direction vient d'être franchi par la caractérisation du gène *piwi* (*P-element induced wimpy testis*) chez la drosophile [1]. *Piwi* fait partie d'une nouvelle classe de gènes conservés chez les organismes multicellulaires et impliqués dans la perpétuation de cellules pluripotentes [2]. Bien que dépourvu de domaines connus, le produit du gène *piwi* possède une forte identité avec de nouvelles protéines isolées par

homologie chez le nématode (40 % environ pour *prg1* et *prg2*) et chez l'homme (47 % pour le produit *hiwi*). La conservation étonnante du domaine carboxy-terminal, et en particulier d'une séquence basique de 43 acides aminés définissant la boîte *piwi*, a permis d'identifier une famille de 22 protéines (dont 13 isolées chez *C. elegans*). Cette famille protéique est absente chez les organismes unicellulaires, et donc potentiellement impliquée dans des processus de communication intercellulaire. Chez la drosophile, *piwi* est nécessaire au maintien des cellules souches germinales (CSG) mâles et femelles. Dans l'ovaire, *Piwi* est transcrit dans les cellules somatiques et germinales et son absence conduit à un épuisement de la population de CSG qui se différencient sans s'autorenouveler [1]. Cet autorenouvellement des CSG dépend de l'expression de *piwi* par des cellules somatiques quiescentes, les cellules du filament terminal, directement en contact avec les CSG. *Piwi* agirait donc comme un signal para-

crine sur la prolifération des cellules souches. Deux homologues clonés chez *C. elegans*, *prg1* et *prg2*, s'avèrent également essentiels au processus de renouvellement des CSG sans que l'on sache si *prg1* et *prg2* interviennent, comme *piwi*, de façon indirecte par le biais d'interactions cellulaires. Plus remarquable encore, deux protéines de cette nouvelle famille, produits des gènes *Argonaute* (*Ago-1*) [3] et *Zwille* (*Zll*) [4] contrôlent le nombre et/ou la fonction des cellules pluripotentes méristématiques chez *Arabidopsis thaliana*. L'enjeu est maintenant de caractériser la fonction de ces protéines très conservées y compris chez les mammifères puisque certains gènes homologues ont été clonés.

- [1. Lin H, et al. *Development* 1997; 124: 2463-76.]
- [2. Cox DN, et al. *Genes Dev* 1998; 12: 3715-27.]
- [3. Moussian B, et al. *EMBO J* 1998; 17: 1799-809.]
- [4. Bohmert K, et al. *EMBO J* 1998; 17: 170-80.]