

4. Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. Embryonic mesodermal defects in alpha 5 integrin-deficient mice. *Development* 1993; 119: 1093-105.

5. George EL, Georges-Labouesse EN, Patel-King RS, Rayburn H, Hynes RO. Defects in mesoderm, neural tube and vascular development in mouse embryos lacking fibronectin. *Development* 1993; 119: 1079-91.

6. Mattot V, Pourtier A, Soncin F, Vandebunder B. La morphogénèse de l'arbre vasculaire. *Med Sci* 1998; 14: 437-47.

7. Carmeliet P, Ferreira V, Nagy A. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 1996; 380: 435-9.

8. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-6.

9. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature* 1995; 376: 66-70.

10. Bhunia AK, Han H, Snowden A, Chatterjee S. Lactosylceramide stimulates Ras-GTP loading, kinases (MEK, Raf), p44 mitogen-activated protein kinase, and c-fos expression in human aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 10660-6.

11. Seufferlein T, Withers DJ, Rozengurt E. Reduced requirement of mitogen-activated protein kinase (MAPK) activity for entry into the S phase of the cell cycle in Swiss 3T3 fibroblasts stimulated by bombesin and insulin. *J Biol Chem* 1996; 271: 21471-7.

12. Wu X, Noh SJ, Zhou G, Dixon JE, Guan KL. Selective activation of MEK1 but not MEK2 by A-

Raf from epidermal growth factor-stimulated HeLa cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 3265-71.

13. Acharya U, Mallababarrena A, Acharya JK, Malhotra V. Signaling via mitogen-activated protein kinase kinase (MEK1) is required for Golgi fragmentation during mitosis. *Cell* 1998; 92: 183-92.

14. Giroux S, Tremblay M, Bernard D, et al. Embryonic death of Mek1-deficient mice reveals a role for this kinase in angiogenesis in the labyrinthine region of the placenta. *Curr Biol* 1999; 9: 369-72.

15. Madhani HD, Fink GR. The riddle of MAP kinase signaling specificity. *Trends Genet* 1998; 14: 151-5.

16. Klemke RL, Cai S, Giannini AL, Gallagher PJ, de Lanerolle P, Cheresch DA. Regulation of cell motility by mitogen-activated protein kinase. *J Cell Biol* 1997; 137: 481-92.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **À l'écoute des souris nulles en *Math1*.** Si les étapes de la formation de l'épithélium sensoriel de l'oreille interne ont été récemment en partie élucidées (*m/s* 1999, n° 8/9, p. 1054), on ignorait quel gène, en amont, contrôlait la genèse des cellules ciliées des organes sensoriels de l'oreille interne : cochlée (qui contient l'organe de Corti responsable de l'audition), et vestibule (qui contient les organes sensoriels de l'équilibre). Un des responsables vient d'être découvert, le gène *Math1*, qui code pour un facteur de transcription, membre de la famille bHLH (hélice-boucle-hélice), et qui est exprimé dans l'épithélium sensoriel de l'oreille interne [1]. *Math1* est l'homologue du gène *atonal* (*ato*) de la drosophile, indispensable à la genèse des organes chondronaux* [2], et de *Xath1* chez le xénope [3]. Les souris hétérozygotes pour une délétion ciblée de *Math1*^(+/-) sont viables avec un phénotype normal, mais les souris nulles en *Math1*^(-/-) meurent dès la naissance et présentent des anomalies cérébelleuses. Afin d'explorer de façon plus précise l'oreille interne, l'équipe de Huda Zoghbi (Houston, TX, USA) a créé une lignée de souris chez lesquelles la région codante de *Math1* est rem-

placée par la β -galactosidase. Chez l'embryon de souris, à E12,5, l'expression de β -Gal est bien visible dans la vésicule auditive. A E18,5, elle n'est conservée que dans certaines cellules de soutien chez les souris homozygotes *Math1*^(β -Gal/ β -Gal), alors qu'on l'observe dans les cellules ciliées de l'épithélium en développement chez les souris *Math1*^(β -Gal/ β -Gal). Il est intéressant de noter que, dans la cochlée des homozygotes, l'expression de β -Gal est absente à la base de la spirale, très diminuée dans sa partie moyenne et aussi abondante que chez les hétérozygotes dans la région apicale, confirmant ainsi le développement en gradient de la cochlée, de la base à l'apex. Les utricules** et les cochlées des souris nulles en *Math1*^(β -Gal/ β -Gal) sont totalement dépourvus de cellules ciliées et les marqueurs spécifiques des cellules ciliées sont complètement absents dans la vésicule auditive. *Math1* serait donc le premier gène pro-neural indispensable à la spécification des cellules ciliées de l'oreille interne. La destruction des cellules ciliées étant une cause non exceptionnelle de surdités et de dys-

fonctionnements vestibulaires (*m/s* 1991, n° 4, p. 357), on se prend à espérer une régénération par *Math1* de ce petit contingent cellulaire précieux – et jusqu'à présent non renouvelable – dans des conditions de thérapie génique qui sont évidemment encore bien équivoques.

- [1. Bermingham NA, et al. *Science* 1999 ; 284 : 1837-41.]
- [2. Jarman AP, et al. *Development* 1996 ; 121 : 2019-30.]
- [3. Kim P, et al. *Dev Biol* 1997 ; 187 : 1-12.]



BioDOCS
L'Association des Etudiants-Chercheurs en Biologie

**Vous voulez faire un DEA, une thèse ?
Vous cherchez un laboratoire de recherche ?**

**Vous êtes inquiet pour votre statut
et votre avenir dans la recherche ?**

**Vous êtes inquiet sur les débouchés dans la recherche ?
BioDocs vous invite**

à consulter le serveur web (Internet) <http://157.136.20.60>
Contactez-nous également par e-mail (analenn@pasteur.fr)

* Récepteurs sensoriels internes.
** Un des organes du vestibule.