

La famille des protéines Six, la myogénèse et la myotonie de Steinert

Le muscle squelettique se forme à partir de précurseurs du mésoderme paraxial, dans une succession d'étapes allant de l'engagement du lignage myogénique jusqu'à la différenciation terminale. La détermination d'un précurseur du mésoderme en myoblastes dépend des facteurs de transcription à motif basic-hélice-boucle-hélice MyoD et Myf-5, et du facteur à domaine paired et à homéodomaine Pax-3 [1]. Leur différenciation est ensuite contrôlée par un autre membre de la famille MyoD, la myogénine. Celle-ci est tout à fait indispensable à la fusion des myoblastes : chez les souris *myogénine*^{-/-} peu de fibres musculaires se forment (figure 1A). Le contrôle de l'expression de ce gène au cours de l'embryogenèse a été exploré et la participation des facteurs myogéniques MEF2 et Myf5 qui se fixent sur le promoteur de *myogénine* a pu être établie [2].

Aujourd'hui une équipe parisienne décrit de nouveaux gènes qui contrôlent en amont la production de la myogénine, cruciaux donc pour le développement de la musculature [3]. Étudiant les séquences régulatrices du promoteur du gène de la myogénine, ils ont mis en évidence un troisième site, le site MEF3. Alors que les mutations des sites de fixation pour les protéines MEF2 et Myf5 ont peu d'effet sur l'expression de *myogénine*, la mutation des deux l'abolit. Quant au motif MEF3, sa mutation abolit complètement l'expression de *myogénine* au cours de l'embryogenèse. Encore fallait-il mettre en évidence les protéines qui viennent se fixer sur ce site et activer la transcription. Les auteurs, notant l'analogie importante de la séquence MEF3 avec celle du motif « are », élément régulateur du gène des sous-unités α1 de la Na⁺-K⁺ ATPase, a examiné si les protéines de

la famille Six/*sine oculis*, connues pour se fixer sur cet élément, pouvaient se lier au site MEF3. Deux membres de cette famille d'homéoprotéines ont une expression musculaire spécifique, Six1 et Six4, et transactivent la transcription en se fixant sur MEF3 (figure 1B). L'ARNm de Six1 est exprimé dès

le jour embryonnaire (E) 8,5, avant l'induction de la myogénine qui ne commence qu'à E9,5 ; Six1 semble le meilleur candidat pour contrôler l'activation précoce de *myogénine* et donc les étapes initiales de la myogénèse, en coopération avec MEF2, MyoD et Myf5.

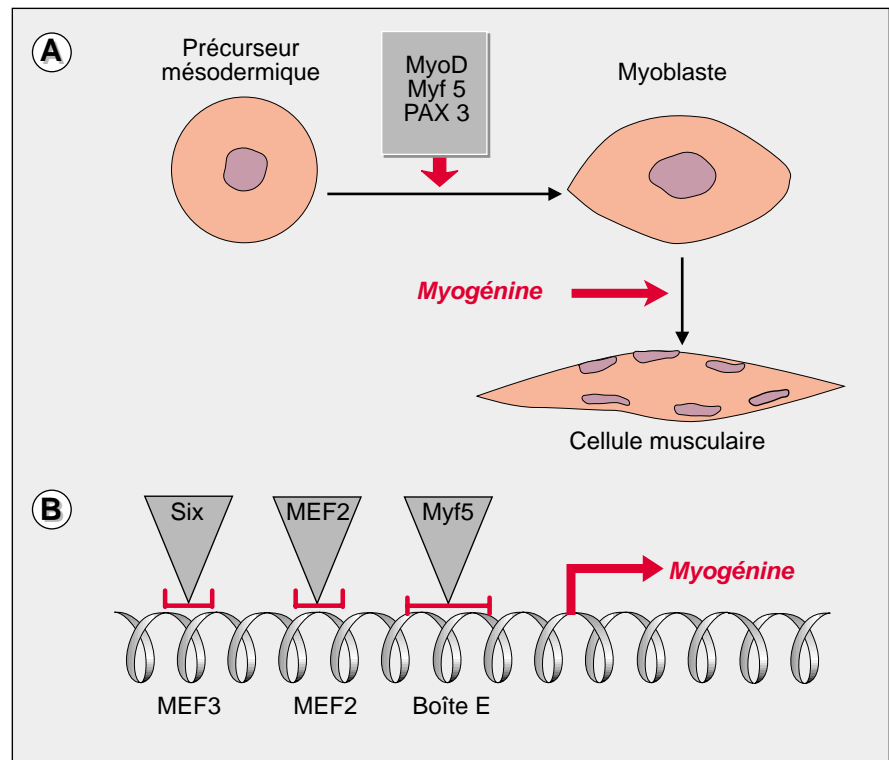


Figure 1. **Les premiers déterminants de la myogénèse.** A. L'engagement des précurseurs mésodermiques vers le lignage musculaire se fait en deux étapes : la formation de myoblastes sous l'influence des facteurs myogéniques MyoD, Myf5 et Pax3; puis la fusion des myoblastes nécessite la présence d'un autre membre de la famille MyoD, la myogénine. B. Les séquences régulatrices du promoteur du gène codant pour la myogénine : une boîte E est transactivée par le facteur Myf5 et une boîte MEF2 par le facteur MEF2 (myocyte enhancer factor 2). Un troisième site vient d'être mis en évidence, MEF3, qui fixe des facteurs de la famille Six, en particulier Six1 et Six4. Des mutations de la boîte E ou de la boîte MEF2 ont peu d'effet sur l'expression de myogénine au cours de l'embryogenèse. En revanche des mutations dans les deux sites abolissent toute transcription de myogénine. Des mutations du seul site MEF3 abolissent aussi la transcription de myogénine.

Peut-on attacher une signification à l'analogie entre les gènes *Six* des mammifères et *sine oculis* de la drosophile? Le gène *sine oculis*, en coopération avec *eyeless* (homologue des gènes *Pax* chez les vertébrés) et *eye absent* (dont les homologues *Eya* chez les vertébrés ont été clonés), au sein d'un réseau de régulateurs, contrôle la morphogenèse de l'œil. De leur côté, les protéines *Six* pourraient chez les mammifères coopérer avec les protéines *Eya* et *Pax3*, coexprimées au cours de la somitogenèse. Dernier point, les protéines *Six* pourraient jouer un rôle dans la spécification de la diversité des fibres musculaires. Il est, à ce sujet, intéressant de noter qu'un gène de la famille *Six* (*Six5* ou *DMAHP*) a été mis en cause dans la dystrophie myotonique de

Steinert [4, 5]. Cette maladie, associée à une atrophie musculaire sélective, a d'abord été rapportée à un défaut de fonction du gène *DMPK* qui comporte une expansion de triplets instable dans sa région 3' non traduite. Mais les modèles animaux de surexpression ou d'inactivation du gène *DMPK* ne montraient que des anomalies mineures. Une étude plus attentive a montré outre un retard de maturation des fibres de type 1, une diminution d'expression de plusieurs gènes contenant des motifs MEF3 dans leurs éléments régulateurs (troponine C cardiaque, sous-unité $\alpha 1$ de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase). L'expansion du gène *DMPK* diminue l'expression du gène situé en 3' de l'expansion, *DMAHP* qui code pour le facteur de transcription *Six5* dont

les sites de liaison sont... les motifs MEF3.

P.M.
E.B.

1. Maire P, Spitz F. Muscles de la tête, muscles des jambes et muscles du tronc, demandez le programme myogénique! *Med Sci* 1997; 13: 1182-4.
2. Cheng TC, Wallace MC, Merlie JP, Olson EN. Separable regulatory elements governing myogenin transcription in mouse embryogenesis. *Science* 1993; 261: 215-8.
3. Spitz F, Demignon J, Porteu A, Kahn A, Concordet JP, Daegelen D, Maire P. Expression of myogenin during embryogenesis is controlled by *Six/sine oculis* homeoproteins through a conserved MEF3 binding site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14220-5.
4. Brice A. Maladies neurologiques héréditaires, de la pathogénie à la physiologie. *Med Sci* 1997; 13: 1093-5.
5. Gourdon G, Lia AS, Duros C, Hofmann-Radvanyi H, Junien C. Le mystère de la dystrophie myotonique de Steinert reste entier: amplification d'un CTG mais plusieurs gènes impliqués dans la pathologie? *Med Sci* 1997; 13: 1123-9.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Et si on faisait repousser les cheveux des chauves. L'expérience a été faite chez la souris. On sait la différenciation du follicule pileux complexe: la papille dermique elle-même, sa gaine et la glande sébacée appendante sont fixées durant l'embryogenèse et restent permanentes pendant la vie post-natale, mais la pousse du cheveu est périodique, liée aux cycles de croissance, régression et repos auxquels est soumis le follicule. C'est le signal d'induction de ce cycle qui a fait récemment l'objet de la recherche d'un groupe de l'université de Chicago [1]. Les auteurs sont partis de la constatation de l'expression précoce des protéines Lef1/Tcf (*lymphoid enhancer factor-1/Tcell factor*) dans la peau de la souris au cours de la vie embryonnaire, expression en pointillé rappelant celle des cellules progénitrices des follicules pileux. Or ces protéines sont, on le sait, des partenaires possibles de la β -caténine avec laquelle leur association constitue un facteur de transcription qui serait impliqué dans la voie de signalisation *Wnt* [2] et, par là, dans le développement des follicules. Les auteurs ont alors créé une souche de

souris surexprimant une forme stable de β -caténine dont les séquences régulatrices ne permettaient l'expression qu'au niveau de la peau, et tronquée de façon à ne pas être dégradée. Ils ont constaté un développement du système pileux, mais surtout l'apparition après la naissance de nouveaux follicules dans les espaces interstitiels ne développant un phénotype franc que 24 jours après la naissance. Leur présence uniquement dans les espaces normalement pileux évoque l'existence d'un autre facteur d'induction encore inconnu; elle entraîne dans ces régions un développement et un épaissement de la masse épidermique. On mettait en évidence dans ces nouveaux follicules apparus à l'âge adulte des caractères de morphogenèse embryonnaire; leur différenciation, initialement bien organisée, devenait cependant progressivement aberrante, les nouveaux poils poussant dans toutes les directions. De façon caractéristique, une autre différence était retrouvée entre les follicules préexistants et les follicules d'anguilulation aberrante: l'expression de *Sonic Hedgehog* (*Shh*) avait perdu sa

polarité normale. Cette désorganisation rappelle fortement celle d'une tumeur humaine de la peau, bien différenciée, composée de kystes contenant des follicules pileux en forte densité et mal orientés, le trichofolliculome. Les souris ont développé ultérieurement des tumeurs visibles (> 1 cm) encore moins différenciées et rappelant les pilomatricomes. De nombreuses questions restent encore posées [3, 4]. Cette observation reflète-t-elle une fonction normale de la β -caténine ou est-elle liée à son hyperexpression? Quels sont les gènes induits par la β -caténine? Quel rapport avec la transmission du signal *Shh*? Peut-on différencier l'effet sur la morphogenèse embryonnaire de la tumorigenèse? Et pourra-t-on finalement manipuler la voie *Wnt*- β -caténine pour soigner les calvities? Ce n'est sans doute pas pour demain.

- [1. Gat U, et al. *Cell* 1998; 95: 605-14.]
- [2. de la Coste A, et al. *Med Sci* 1998; 14: 994-6.]
- [3. Oro AE, Scott MP. *Cell* 1998; 95: 575-8.]
- [4. Pennisi E. *Science* 1998; 282: 1617-8.]