

3. Schroeter E, Kisslinger J, Kopan R. Notch1 signaling requires ligand-induced proteolysis of intracellular domain. *Nature* 1998; 393: 382-6.
 4. Kidd S, Lieber T, Young M. Ligand-induced cleavage and regulation of nuclear entry of Notch in *Drosophila melanogaster* embryos. *Genes Dev* 1998; 12: 3728-40.
 5. Jarriault S, Brou C, Logeat F, Schroeter E, Kopan R, Israël A. Signaling downstream of activated mammalian Notch. *Nature* 1995; 377: 355-8.

6. Rooke J, Pan D, Xu T, Rubin G. KUZ, a conserved metalloprotease-disintegrin protein with two roles in *Drosophila* neurogenesis. *Science* 1996; 273: 1227-30.
 7. Pan D, Rubin G. Kuzbanian controls proteolytic processing of Notch and mediates lateral inhibition during *Drosophila* and Vertebrate neurogenesis. *Cell* 1997; 90: 271-80.
 8. Sotillos S, Roch F, Campuzano S. The metalloprotease-disintegrin Kuzbanian participates in

Notch activation during growth and patterning of *Drosophila* imaginal discs. *Development* 1997; 124: 4769-79.
 9. Logeat F, Bessia C, Brou C, *et al.* The Notch1 receptor is cleaved constitutively by a furin-like convertase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8108-12.
 10. Qi H, Rand M, Wu X, Sestan N, Wang W, Rakic P, Xu T, Artavanis-Tsakonas S. Processing of the Notch ligand Delta by the metalloprotease Kuzbanian. *Science* 1999; 283: 91-4.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **MyoR: un contre pouvoir à myoD dans les cellules musculaires embryonnaires.** La détermination et la différenciation des cellules participant à la formation des muscles squelettiques sont orchestrées par une famille de facteurs transcriptionnels spécifiques de ce lignage, les facteurs à domaine hélice-boucle-hélice basique (bHLH) de la famille MyoD [1]. Ces facteurs myogéniques bHLH activent la transcription des gènes musculaires en se fixant, sous forme d'hétérodimères avec des facteurs bHLH ubiquitaires (appelées protéines E), sur les « boîtes E » présentes dans les régions régulatrices de ces gènes. La surexpression de l'un ou l'autre des membres de cette famille (MyoD, Myf5, myogénine et MRF4) dans une variété de cellules non musculaires entraîne l'activation d'un programme de différenciation musculaire. L'invalidation génique de chacun de ces facteurs myogéniques et la combinaison des mutations correspondantes chez la souris ont permis de confirmer de façon éclatante leur rôle crucial à différentes étapes de la myogenèse (*m/s*

1996, n° 5, p. 639) [2]. Compte tenu de leur forte potentialité à induire un programme myogénique, il n'est pas surprenant que l'on ait découvert divers mécanismes contrôlant ces propriétés, permettant ainsi d'éviter une différenciation prématurée des myoblastes proliférants (dans lesquels MyoD et Myf5 sont exprimés) et le développement ectopique de muscle. Dans ce cadre, un nouveau membre de la famille bHLH qui vient d'être décrit [3], MyoR (*myogenic repressor*), spécifique du lignage musculaire et exprimé dans les myoblastes proliférants, pourrait jouer un rôle essentiel dans la modulation du programme myogénique. Comme le facteur inhibiteur HLH Id, MyoR forme des hétérodimères avec les protéines E, mais alors que Id, dépourvu de domaine basique, agit uniquement en séquestrant les partenaires des bHLH myogéniques, MyoR est capable de se fixer sur les mêmes cibles que les facteurs myogéniques (les boîtes E) et agit comme un puissant répresseur transcriptionnel de la myogenèse. *In vitro* l'expression de *MyoR* cesse lorsque les myo-

blastes se différencient. Cependant *in vivo* chez la souris, l'expression de *MyoR* n'est importante que dans certains muscles du tronc en développement, et cela à un stade déjà avancé de la myogenèse (entre E10,5 et E16,6). A ce stade, les fibres musculaires qui expriment *MyoR* synthétisent les quatre facteurs myogéniques et des marqueurs de la différenciation comme les protéines contractiles. Les auteurs suggèrent que *MyoR* n'interviendrait pas dans la phase initiale du programme myogénique mais plutôt pour retarder, peut-être de façon sélective, l'expression de certains gènes musculaires au cours de la myogenèse primaire. Bien que ce dernier point reste à démontrer, il pourrait rendre compte de l'activation de certains gènes musculaires uniquement au cours de la myogenèse secondaire.

- [1. Maire P, Spitz F. *Med Sci* 1997; 13: 1182-4.]
 [2. Concordet J. *Med Sci* 1992; 8: 1091-6.]
 [3. Lu J, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 552-7.]



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI ROMA "LA SAPIENZA"

8^e Congrès International
Liver development, gene regulation and disease
 Palazzo del Popolo – Orvieto, Italie
 2-5 juin 1999

Organisateurs : Gennaro Ciliberto, Marco Tripodi

Renseignements :

IRBM - Mrs Tiziana Gobbi - Tél. 39 06 91 09 36 55 - Fax 39 06 91 09 36 54
 Internet : www.irbm.it – www.tour-in-italy.com/liverorvieto/
 e.mail : liverorvieto@irbm.it