

stratégies visant à transplanter ou à détourner depuis leur zone germinative, des neurones nouvellement formés dans le cerveau.

1. Lledo PM, Carleton A, Desmaisons D, Salin PA, Vincent JD. Mémoire olfactive et migration neuronale chez l'adulte. *Med Sci* 1998; 14: 771-6.
2. Gheusi G, Cremer H, McLean H, Chazal G, Vincent JD, Lledo PM. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1823-8.

3. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 1962; 135: 1127-8.
4. Goldman SA, Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 2390-4.
5. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286: 548-52.
6. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 11: 1313-7.
7. Cremer H, Lange R, Christoph A, et al. Inacti-

vation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature* 1994; 367: 455-9.

**Gilles Gheusi
Pierre-Marie Lledo**

Institut Alfred-Fessard, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Les mécanismes de la colinéarité spatio-temporelle des gènes *Hox*.** On connaît depuis longtemps l'importance des gènes *Hox* au cours du développement embryonnaire [1, 2]. La séquence d'activation de ces gènes, organisés en complexes multigéniques, est corrélée à leur position relative au sein du complexe: cette propriété remarquable est connue sous le nom de «colinéarité spatio-temporelle». Jusqu'à présent, le mécanisme qui organise cette activation séquentielle n'a pu être déterminé. Des expériences visant à relocaliser de façon ciblée des gènes *Hoxd* à une position plus postérieure avaient permis de proposer un modèle de régulation gouvernant l'activation des gènes *Hox* en fonction de leur position relative au sein du complexe [3]. Par ailleurs, une série de délétions en amont du complexe *HoxD* avait mis en évidence l'existence de séquences dont l'absence se traduisait par une expression précoce et simultanée des gènes de ce complexe [4]. La colinéarité résulterait de la levée de cette répression au cours du développement, d'abord au profit des gènes situés en 3' puis progressivement au profit de gènes situés plus en 5' du complexe. Cependant, un tel mécanisme ne permet pas à lui seul d'expliquer les résultats d'expériences de transgénése classique montrant que certains gènes *Hox* ont un profil d'expression simi-

laire à leur copie endogène, qu'ils soient intégrés au sein de leur complexe ou en dehors. C'est le cas par exemple pour *Hoxb1*. Que se passerait-il donc si ce gène *Hoxb1*, exprimé normalement très précocement, était inséré à l'extrémité 5' (tardive) du complexe *HoxD*? Les résultats de cette expérience viennent d'être publiés [5] et montrent que plusieurs mécanismes semblent impliqués dans l'expression colinéaire des gènes *Hox*. Placé dans le complexe *HoxD*, *Hoxb1* ne s'exprime plus dans le cerveau postérieur, ce qui est en accord avec le modèle initialement proposé. En revanche, dans le mésoderme, *Hoxb1* reste exprimé précocement: il ne suit donc pas un profil d'activation en accord avec la position qu'il occupe alors au sein du complexe *HoxD*. De plus, cette relocalisation provoque une activation précoce du gène voisin *Hoxd13*. Un effet semblable est observé dans le cas de la relocalisation de *Hoxd9* à la même position, en amont de *Hoxd13*. Les séquences régulatrices portées par les transgènes *Hoxb1* et *Hoxd9* peuvent donc modifier le processus d'activation et rompre la colinéarité. La colinéarité spatio-temporelle des gènes *Hox* semble ainsi régie par différentes phases de régulation impliquant différents types de mécanismes. Une première phase d'activation initiale serait gouvernée par une régulation globale qui aurait pour but d'empê-

cher l'activation précoce des gènes tardifs. Dans une seconde phase, l'expression (ou le maintien de l'expression) serait sous le contrôle de séquences *cis*-régulatrices locales.

- [1. Jacob F, et al. *Med Sci* 1994; 10: 145-8.]
- [2. Renucci A, et al. *Med Sci* 1993; 9: 157-64.]
- [3. Van der Hoeven F, et al. *Cell* 1996; 85: 1025-35.]
- [4. Kondo T, et al. *Cell* 1999; 97: 407-17.]
- [5. Kmita M, et al. *Genes Dev* 2000; 14: 198-211.]