



Figure 2. **Représentation schématique de l'expression du gène Lefty sur une vue ventrale d'embryons normaux de souris de 8 jours p.c. (post-coïtum).** Les zones d'expression du gène Lefty sont représentées en bistre.  
 fp: futur plancher ou floorplate; ml: mésoderme latéral; n: nœud.

allèle *Hnf3B* et pour l'allèle *Nodal-LacZ* montrent une expression bilatérale de *LacZ* (figure 1). Ceux d'entre eux qui expriment *LacZ* de façon équivalente à gauche et à droite ont une latéralisation aléatoire (c'est-à-dire soit normale, soit inversée) et toujours retardée. Les protéines *Hnf3β* et *Nodal* semblent donc coopérer dans l'établissement de l'asymétrie droite-gauche.

C'est en recherchant de façon systématique des séquences exprimées spécifiques de cellules de carcinome embryonnaire que l'équipe japonaise [4] a mis en évidence une nouvelle protéine de la famille des TGFβ (20 % à 25 % de similitude seulement) dépourvue d'une cystéine nécessaire à la dimérisation. L'expression de ce nouveau transcrit apparaît à 6,5 jours p.c. (*post-coïtum*) dans la moitié antérieure de la ligne primitive. A 8 jours, à un stade où l'embryon a seulement trois ou quatre paires de somites, l'expression devient asymétrique dans le futur plancher ainsi que dans le mésoderme latéral, uniquement détectable du côté gauche (figure 2). Elle n'est pas retrouvée dans les cellules déterminées à former le cœur.

L'expression disparaît au stade 6-8 somites. Ce nouveau gène a donc été appelé *Lefty*. L'analyse des mutants murins *inv/inv* et *iv/iv* (*situs inversus viscerum*) révèle une expression inversée de *Lefty*. Ce gène n'est cependant probablement pas impliqué dans la détermination de l'axe droite-gauche qui a lieu avant le stade somitique chez les mammifères (donc à un stade où *Lefty* n'est pas encore exprimé *a priori*). Son expression asymétrique dans le tube neural permet, en revanche, de supposer son implication dans certaines asymétries du système nerveux central.

H.G.

1. Concordet JP. Asymétries gauche-droite chez les vertébrés. *Med Sci* 1996; 12: 192-6.
2. Collignon J, Varlet I, Robertson E. Relationship between asymmetric *nodal* expression and the direction of embryonic turning. *Nature* 1996; 381: 155-8.
3. Lowe L, Supp D, Sampath K, Yokoyama T, Wright C, Potter S, Overbeek P, Kuehn M. Conserved left-right asymmetry of *nodal* expression and alterations in murine *situs inversus*. *Nature* 1996; 381: 158-61.
4. Meno C, Saijoh Y, Fujii H, Ikeda M, Yokoyama T, Yokohama M, Toyoda Y, Hamada H. Left-right asymmetric expression of the TGFβ-family member *lefty* in mouse embryos. *Nature* 1996; 381: 151-5.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Le gène *msg1* s'exprime quand le mélanocyte est pigmenté... et *vice versa* ! La pigmentation est une caractéristique des mélanocytes, la dépigmentation un indice de malignité. Identifier le/les gènes impliqués spécifiquement dans cette fonction mélanocytaire est un enjeu important pour la compréhension de ce phénomène. Cet objectif est aujourd'hui en voie de réalisation grâce à la découverte d'un nouveau gène baptisé *msg1* (*melanocyte-specific gene*). Elle est le fruit d'une recherche fondée sur l'expression différentielle de gènes dans deux lignées de mélanomes murins fortement et faiblement pigmentés [1]. De nombreux éléments militent en faveur d'une relation fonctionnelle directe entre *msg1* et la pigmentation. (1) Chez la souris, l'expression

des transcrits *msg1* est tout à fait spécifique des mélanocytes. (2) Il existe une étroite corrélation entre la quantité de transcrits *msg1* et le degré de pigmentation des cellules mélanocytaires en culture. (3) Le transcrit *msg1*, qui existe sous une majoritaire de 1 kb et une forme minoritaire de 1,3 kb, est présent, chez l'homme, uniquement dans les mélanocytes normaux pigmentés, absent des mélanomes apigmentés. (4) La transformation de cellules mélanocytaires pigmentées par un oncogène induit leur dépigmentation et la perte de l'expression du transcrit *msg1*. Si le gène *msg1* code pour un polypeptide de 203 acides aminés sans analogie avec d'autres protéines connues chez la souris, chez l'homme, deux gènes voisins de *msg1*, codant pour des protéines

inconnues ont été identifiés. L'un d'eux, le gène *MSG1*, exprimé dans les mélanocytes humains normaux mais non tumoraux, code pour une protéine ayant 75 % d'identité avec la protéine murine. (5) Dans les mélanocytes normaux humains et les différentes lignées murines étudiées, la synthèse de la protéine *Msg1* de 27 kDa, évaluée à l'aide d'un anticorps spécifique, est tout à fait corrélée à celle du transcrit. En outre, sa localisation est essentiellement intranucléaire. La protéine *Msg1* semble ainsi être la première protéine nucléaire très spécifique du mélanocyte. Est-elle un facteur de différenciation et de transcription essentiel à la cellule mélanocytaire ?

[1. Shioda T, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12298-303.]

■■■■ **MITF, un facteur de détermination mélanogénique.** Le gène *MITF* (*microphthalmia-associated transcription factor*) code pour un facteur de transcription appartenant à la famille bHLH-LZ (*basic-helix-loop-helix-leucine-zipper*). Les souris homozygotes pour la mutation *microphthalmia* (*mi*) ont un phénotype caractérisé par un défaut pigmentaire (pelage blanc, anomalies de la pigmentation de l'iris) une microphthalmie et un défaut auditif. Ces syndromes correspondent bien à ceux que l'on attend d'un désordre du développement des mélanocytes. Le gène *mi* semble donc être essentiel à la différenciation mélanocytaire chez la souris. Chez l'homme, le syndrome de Waardenburg comporte plusieurs formes qui diffèrent par leurs phénotypes et le locus en cause. Les formes WS1 et WS3 sont liées à des mutations du gène *PAX3* (*m/s n° 4*, vol. 8, p. 393). En revanche, certaines formes WS2 sont associées à

une mutation du gène *MITF* (*m/s n° 1*, vol. 11, p. 133), l'homologue humain du gène murin *mi* [1]. Tachibana *et al.*, une équipe réunissant des chercheurs américains de Rockville, Bethesda (MD) et New York, et japonais de Tokyo, démontrent maintenant que la protéine MITF se comporte comme un véritable facteur de détermination de la différenciation mélanocytaire [2]. En effet, la transfection de fibroblastes murins à l'aide d'un vecteur d'expression commandant la synthèse du facteur MITF provoque la conversion de ces fibroblastes en cellules de phénotype mélanocytaire, avec aspect dendritique et synthèse de marqueurs mélanogéniques tels que la tyrosinase. Cependant, cet effet différenciateur de MITF dépend du type cellulaire et n'est pas observé avec d'autres lignées de cellules murines. MITF est également un transactivateur du gène de la tyrosinase. En revanche, les protéines mutées synthétisées

chez deux malades atteints de syndrome de Waardenburg de type 2 sont incapables de transactiver ce gène. Cette double action de différenciation cellulaire et de transactivation d'un gène caractéristique de l'état de différenciation induit est maintenant bien connue, particulièrement illustrée par les facteurs myogéniques de la famille MyoD. Cependant, ce gène *MITF* ne rend pas compte de tous les WS2. La découverte de nouveaux gènes en cause indiquera quels autres mécanismes que le déficit en facteur *PAX3* et en *MITF* peuvent induire ce phénotype de surdité avec anomalie de la pigmentation et désordres oculaires caractéristiques du syndrome de Waardenburg.

[1. Tassabehji M, *et al. Nature Genet* 1994; 8: 1251-5.]

[2. Tachibana M, *et al. Nature Genet* 1996; 14: 50-4.]

• COLLÈGE DE FRANCE •

**CHAIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA PERCEPTION ET DE L'ACTION**

M. Alain Berthoz, **Professeur**  
Année 1996-1997

**COURS**

**LE CERVEAU ET L'ESPACE**

**I. BASES NEURALES DE LA MÉMOIRE DES DÉPLACEMENTS**

Les cours et séminaires auront lieu le **mardi de 16 heures à 18 heures 30**, dans la **salle 1**.

Deux cours et deux séminaires seront donnés au mois d'avril à l'Université de Pise – École Normale sur « **Le cerveau et l'espace : le problème des référentiels dans les transformations visuomotrices** ».

**Calendrier des COURS et SÉMINAIRES**

- 7 janvier, 16 h **Cours 1**  
17 h Pr N. Burgess (*University College, Londres, UK*) **The hippocampal formation and navigation in robots and humans.**
- 14 janvier, 16 h **Cours 2**  
17 h Pr E.T. Rolls (*Université d'Oxford, UK*) **Space, Memory, and the primate hippocampus.**
- 21 janvier, 16 h **Cours 3**  
17 h Pr A. Étienne (*Université de Genève, CH*) **La navigation chez l'animal : complémentarité entre différents types de références spatiales**
- 28 janvier, 16 h **Cours 4**  
17 h Pr B. Poucet (*Cnrs-Cnrc, Marseille*) **La connaissance de l'espace chez l'animal : aspects comportementaux et neuronaux.**
- 18 février, 16 h **Cours 5**  
17 h Pr J. Paillard (*Cnrs-Nbm, Marseille*) **Espace des lieux, espace de l'objet et espace du corps**
- 25 février, 16 h **Cours 6**  
17 h Pr J. O'Keefe (*University College, Londres, UK*) **Cognitive maps and the hippocampal formation in animals.**
- 4 mars, 16 h **Cours 7**  
17 h Dr S. Wiener (*LPPA, Collège de France*) **Neurones sélectifs pour la position et le comportement de l'animal au niveau du noyau accumbens (zone recevant les entrées hippocampiques).**

L'Administrateur du Collège de France, **André Miquel**  
Collège de France, 11, place Marcelin-Berthelot, 75005 Paris, France