

> De l'œil de drosophile au muscle de souris, l'histoire des gènes *Six* est intimement liée à celle des gènes *Pax*, *Eya* et *Dach*. Le premier membre de la famille, cloné chez la drosophile, a été baptisé *sine oculis* en raison de son rôle dans le développement oculaire, au cours duquel il agit en synergie avec les gènes *eyeless* (famille *Pax*), *eyes absent* (famille *Eya*) et *dachshund* (famille *Dach*). Des résultats récents semblent indiquer que les mécanismes décrits chez la drosophile ont été conservés au cours de l'évolution, pour la différenciation de l'œil de vertébré, comme pour d'autres types de différenciation: *Six1*, notamment, semble être un acteur majeur de la myogenèse et participe au développement d'organes tels que les reins, le thymus ou l'oreille interne. Ces différentes fonctions sont à corréliser avec la présence de partenaires *Pax*, *Eya* et *Dach* spécifiques dans les nombreux territoires d'expression du gène; elles soulignent également l'importance de ces combinaisons de facteurs pendant l'organogenèse. <

Redéploiement des gènes *Six* au cours de l'évolution

Christine Laclef, Pascal Maire



Département génétique, développement et pathologie moléculaire, Institut Cochin, Inserm U.567, CNRS 8104, Université Paris V, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. mairp@cochin.inserm.fr Christine.Laclef@snv.jussieu.fr

la reconnaissance de séquences spécifiques d'ADN. Le domaine *Six* participe également à des interactions protéiques avec les cofacteurs *Eya* (co-activateur) ou *Groucho* (corépresseur). Ces gènes ont été identifiés chez tous les organismes animaux où ils ont été recherchés, de la planaire à l'homme. On les trouve organisés en *clusters* (Figure 1, en bas à droite), et leurs homologies de séquence ont permis de distinguer trois sous-familles chez la drosophile comme chez les mammifères (respectivement 3 et 6 gènes) [1]. La conservation de ces gènes suggère qu'ils participent à des mécanismes essentiels à la survie des organismes.

En outre, des résultats récents indiquent qu'un dérèglement du gène *Six1* est associé à certains types de cancers métastatiques (cancer du sein, tumeur de Wilms et rhabdomyosarcome) [2-4]. Ce gène pourrait donc non seulement contrôler la prolifération cellulaire, mais aussi participer à l'acquisition des propriétés invasives des cellules cancéreuses. Les caractéristiques des cellules métastatiques étant remarquablement similaires à celles des cellules embryonnaires, il est probable que l'exploitation des données obtenues au cours du développement devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes contrôlant l'engagement des cellules dans un processus cancéreux ou métastatique.

Au cours de l'évolution des espèces animales, des mécanismes moléculaires complexes sont apparus. Les plus efficaces ont été conservés au cours des générations, et souvent réutilisés pour accomplir de nouvelles fonctions. C'est le cas d'un certain nombre de voies de signalisation moléculaires (*Wnt*, *Shh*, *BMP*) et de mécanismes de régulation transcriptionnelle (*Hox*, *Pax*) impliqués au cours du développement embryonnaire. L'histoire des homéoprotéines *Six* et de leurs partenaires illustre un nouvel aspect de cette conservation moléculaire.

Les gènes *Six* (*sine oculis homeobox*) codent pour des facteurs de transcription ayant en commun deux domaines protéiques conservés: un homéodomaine divergent et un domaine *Six*, tous deux impliqués dans

Caractéristiques fonctionnelles des gènes *Six* de drosophile

Sine oculis

Le premier membre de la famille *Six* a été isolé chez la drosophile, et baptisé *sine oculis* (*so*) car l'absence de ce gène dans les disques imaginaux oculaires entraîne un développement anormal de l'œil [5, 6]. *So* participe à l'organogenèse oculaire en collaboration avec les gènes *eyeless* (*ey*), *eyes absent* (*eya*) et *dachshund* (*dac*). Ces quatre gènes interviennent au cours de l'étape précoce de détermination oculaire et peuvent induire, de manière synergique, la formation d'un œil ectopique lorsqu'ils sont surexprimés dans les disques imaginaux de l'antenne ou de la patte [7-9]. Non seulement des boucles de régulation positive relient génétiquement ces quatre gènes, mais leur synergie fonctionnelle semble reposer sur des interactions protéiques directes entre *So* et *Eya*, d'une part, et *Eya* et *Dac*, d'autre part [10].

Optix

Un deuxième gène, *optix*, a été cloné chez la drosophile par homologie de séquence avec le gène *Six6/Optix2* de vertébré. Il est localisé sur le chromosome 2, à proximité du gène *so* [11]. Si les profils d'expression de ces deux gènes sont largement superposables dans le disque imaginal de l'œil, leurs caractéristiques fonctionnelles semblent différentes : soit il existe une autre voie d'induction de la différenciation oculaire, parallèle à celle préalablement décrite impliquant *ey*, *so*, *eya* et *dac*, soit le gène *optix* agit en aval de cette boucle de régulation génétique.

D-Six4

Le troisième gène *Six* de drosophile, *D-Six4*, est exprimé au cours du développement dans les structures méso-dermiques à l'origine des muscles striés squelettiques et de l'enveloppe somatique des gonades [12]. Des mutations ponctuelles de ce gène conduisent à une réduction de la taille des gonades et à des anomalies musculaires : tandis que certains muscles sont absents, d'autres sont présents mais ne s'attachent pas correctement à la cuticule. Enfin, la plupart des cellules musculaires apparaissent mononucléées, ce qui signifie que, chez la drosophile, la perte de fonction de *D-Six4* est responsable d'un défaut de fusion des myoblastes en myotubes.

Fonctions des gènes *Six* chez les vertébrés

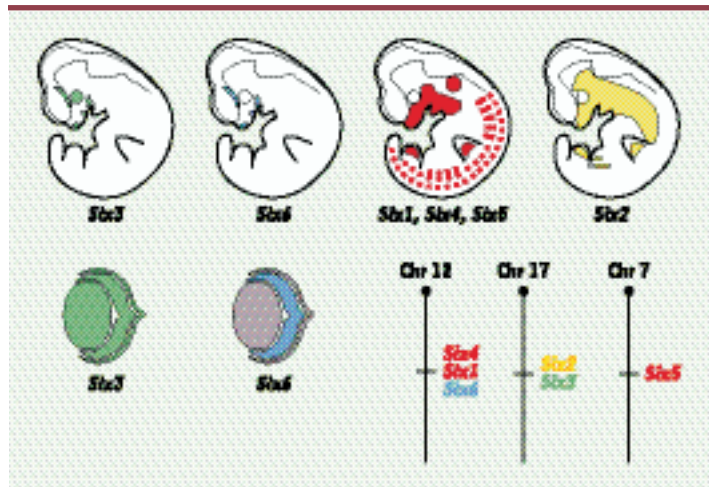
L'étude des profils d'expression des gènes *Six* au cours du développement embryonnaire chez les vertébrés a permis de proposer un certain nombre d'hypothèses concernant la fonction de ces gènes, hypothèses véri-

fiées ensuite par invalidation fonctionnelle ou surexpression du gène d'intérêt.

Six3/Six6

Les gènes du groupe *Six3/Six6* (homologues de *optix*) sont exprimés très tôt au cours du développement embryonnaire, dans une région de la plaque neurale à l'origine du cerveau antérieur, des placodes optique et nasale. Plusieurs études réalisées chez des vertébrés inférieurs (*zebra fish*, *medaka fish* et xénope) ont montré que la surexpression des gènes *Six3/Six6* peut induire un élargissement des yeux et du cerveau antérieur [13] et, dans certaines conditions, induire la formation de cristallin ou de rétine ectopique [14]. Dans ce dernier cas, la surexpression ectopique de *Six3* induit l'expression de *Pax6* là où se forme la rétine additionnelle.

Réciproquement, l'invalidation fonctionnelle de *Six3* chez le *medaka fish* et chez la souris conduit à l'absence d'œil et de cerveau antérieur, confirmant le rôle majeur joué par *Six3* au cours de la différenciation de ces structures chez les vertébrés [15]. En absence de *Six3*, un certain nombre de facteurs (*Wnt1*, *En2*, *Otx2*, *Pax3*),



normalement absents, sont exprimés dans le cerveau antérieur. Plus particulièrement, la protéine *Six3* contrôlerait négativement l'expression de *Wnt1* en liant directement au niveau des séquences régulatrices de ce gène [15]. L'invalidation fonctionnelle de *Six6* chez la souris n'est pas

létale comme celle de *Six3*, mais conduit néanmoins à une hypoplasie hypophysaire et à une hypoplasie rétinienne (due à l'absence de nerf et de chiasma optique) [16]. *In vitro*, il a été montré que *Dach1* interagit fortement avec *Six6* et joue le rôle d'un corépresseur transcriptionnel de *Six6* en transfection

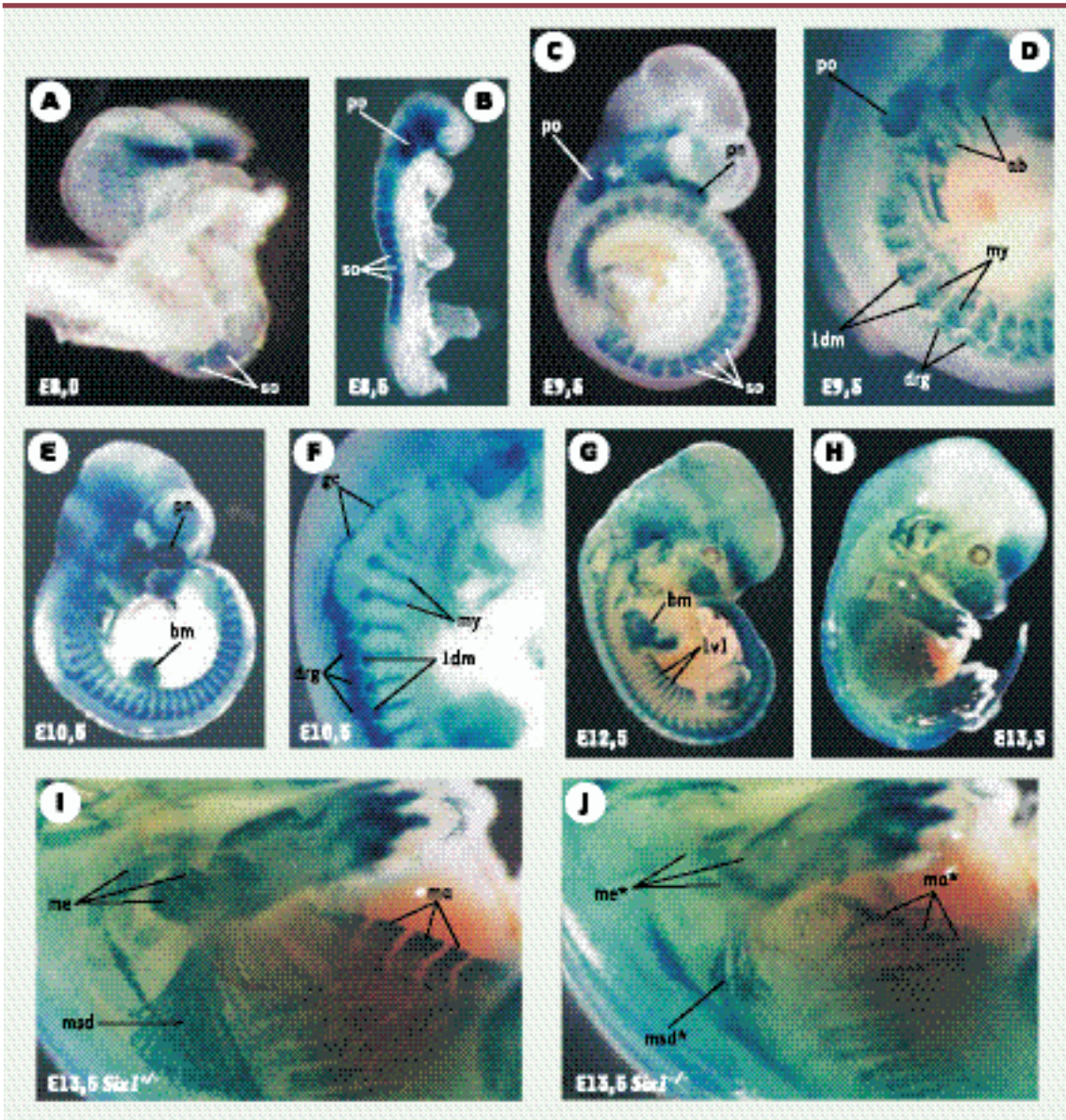


Figure 2. Profil d'expression du gène *Six1* au cours du développement et phénotype musculaire des embryons *Six1*^{-/-} à E13,5 dpc. Le knock-in du gène rapporteur *LacZ* au locus *Six1* permet de visualiser l'expression du gène *Six1* par coloration X-gal. **A-H**: embryons hétérozygotes à différents stades de développement (indiqués en bas à gauche de chaque image). *Six1* est exprimé dans de nombreux territoires: les somites (so), la placode otique (po), la placode nasale (pn), les arcs branchiaux (ab), les ganglions dorsaux (drg), les ganglions craniaux proximaux (gc) et les bourgeons de membre (bm). Le marquage somitique apparaît particulièrement fort dans le myotome (my), ainsi que dans les lèvres dorsomédianes (ldm) et ventro-latérales (lvi) du dermo-myotome. **I-J**: les animaux homozygotes *Six1*^{-/-} (**J**) présentent des défauts musculaires importants à E13,5 comparés aux hétérozygotes *Six1*^{+/-} (**I**). Les muscles abdominaux (ma) et superficiels du dos (msd), notamment, sont réduits et désorganisés, et certains muscles de l'épaule (me) et des membres sont absents.

transitoire. De plus, le complexe *Six6/Dach1* contrôlerait directement l'expression du gène *p27^{Kip1}* (codant pour un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines). Les hypoplasies observées apparaissent ici corrélées à un défaut de prolifération des cellules précurseurs [16]. Il est à noter cependant que l'inactivation fonctionnelle de *Dach1* n'entraîne pas de défauts de prolifération, ni d'hypoplasie hypophysaire chez la souris [17], bien que les nouveau-nés meurent à la naissance pour une raison encore indéterminée [18].

Six4/Six5

Chez les vertébrés supérieurs, les gènes *Six4* et *Six5* sont exprimés dans de nombreux territoires au cours du développement (Figure 1) [19, 20]. L'inactivation fonctionnelle de ces gènes n'entraîne pas de défauts majeurs, mis à part une cataracte développée par les souris dont le gène *Six5* est déficient [20-22]. Il est probable que ces deux gènes, qui codent pour des protéines fortement homologues et sont exprimés dans les mêmes territoires au cours du développement, aient des fonctions redondantes. L'analyse des souris dont les gènes *Six4* et *Six5* ont été invalidés permettra de s'affranchir de cette éventuelle compensation fonctionnelle et de définir plus précisément leurs fonctions.

Six1/Six2

Contrairement à leurs homologues de drosophile ou de plaine, les gènes *Six1* et *Six2* de vertébrés ne sont pas exprimés dans les territoires oculaires au cours du développement et ne semblent pas particulièrement impliqués dans la différenciation de l'œil [23-25]. En revanche, *Six1* est exprimé dans d'autres structures sensorielles, tant au niveau de la tête (placodes nasale et otique, ganglions crâniens), que dans le reste du corps (ganglions dorsaux, ligne latérale). Chez la souris, le profil d'expression de *Six1* est tout à fait comparable à celui de *Six4* et de *Six5*, mais n'est que partiellement superposable à celui de *Six2* (Figure 1). Ces profils d'expression suggèrent un redéploiement de l'expression des gènes *Six1/Six2* au cours de l'évolution, et leur participation à de multiples événements de différenciation.

En effet, l'inactivation fonctionnelle du gène *Six1* chez la souris a révélé le rôle majeur de ce gène au cours de multiples processus de différenciation. En particulier, *Six1* apparaît comme un acteur clé de la différenciation myogénique [26]. Les souris *Six1*^{-/-} meurent à la naissance d'insuffisance respiratoire due à l'absence de diaphragme et à des malformations des côtes. Les nouveau-nés présentent une hypoplasie musculaire qui touche tous les muscles du corps (mais pas les muscles de la tête) et qui atteint plus spécifiquement certains muscles distaux, en particulier au niveau des membres. L'analyse des marqueurs myogéniques exprimés chez ces souris a permis d'établir le rôle tardif de *Six1* au cours de la myogenèse primaire (Figure 2). *Six1* participe également à l'organogenèse rénale et thymique,

à la morphogenèse du squelette craniofacial et thoracique, ainsi qu'à la différenciation de l'oreille interne, de la cavité nasale et des glandes lacrymales et parotides [27-30]. Comme la plupart de ces défauts sont comparables à ceux décrits chez les souris dont le gène *Eya1* a été invalidé (Figure 3) [31, 32], il est probable que *Six1* et *Eya1* agissent en synergie pour induire le développement de ces organes selon un mécanisme similaire à celui mis en évidence chez la drosophile au cours de l'organogenèse oculaire. Plus généralement, différentes combinaisons de gènes *Pax*, *Six*, *Eya* et *Dach* pourraient participer à de nombreux processus de différenciation.

Conservation et redéploiement des mécanismes moléculaires impliquant les gènes Pax, Six, Eya et Dach... au cours de la myogenèse

Les gènes *Pax3*, *Six1*, *Eya2* et *Dach2* sont co-exprimés dans les précurseurs myogéniques, au niveau des somites [33]. De plus, une synergie fonctionnelle entre les facteurs *Six1* et *Eya2*, d'une part, et entre *Eya2* et *Dach2*, d'autre part, a été rapportée pour l'induction de la différenciation myogénique chez le poulet [33]. En effet, dans un modèle de somites en culture primaire, la surexpression couplée de ces facteurs induit l'expression de marqueurs de différenciation myogénique tels que *MyoD*, myogénine et les chaînes lourdes de myosine (*MyHC*). Le promoteur du gène *myogénine* possède, en effet, un site MEF3 reconnu par les protéines *Six* et indispensable à son activité transcriptionnelle au cours du développement de la souris [34]. Par ailleurs, plusieurs combinaisons de facteurs *Six* et *Eya* sont capables de se lier au site MEF3 du promoteur myogénine et activent la transcription des gènes rapporteurs avec une efficacité variable [35, 36].

Dans l'hypothèse d'une conservation et d'un redéploiement des mécanismes moléculaires impliquant les facteurs *Pax*, *Six*, *Eya* et *Dach*, l'on s'attend à trouver des phénotypes comparables chez les mutants (Figure 3). De fait, les muscles les plus atteints des souris *Six1*^{-/-} sont également ceux qui font défaut chez les mutants *Splotch* (mutants spontanés du gène *Pax3*) [26, 37]. Il semble donc que *Six1* et *Pax3* participent à la différenciation des mêmes masses musculaires distales. Néanmoins, *Pax3* et *Six1* ne contrôlent pas les mêmes étapes de cette voie de différenciation, *Pax3* agissant en amont de *Six1*. En effet, chez les mutants *Splotch*, l'absence de muscles hypaxiaux résulte d'un défaut de migration précoce des précurseurs myogéniques [37]. Chez les mutants *Six1*, en revanche, la migration n'est pas affectée, mais l'étape ultérieure de différenciation des myoblastes est profondément altérée dans les territoires distaux [26].

... au cours d'autres événements d'organogenèse

Les mutations des gènes *Pax2*, *Six1* et *Eya1* conduisent à des défauts d'organogenèse rénale ainsi qu'à des défauts de différenciation de l'oreille interne. Ces phénotypes comparables

suggèrent qu'une combinaison *Six1-Eya1-Pax2* pourrait participer au développement du rein et de l'oreille (Figure 3) [27].

Des défauts de différenciation thymique et de développement du squelette craniofacial ont été décrits chez les mutants des gènes *Pax1*, *Pax9*, *Six1* et *Eya1*, suggérant qu'une combinaison *Pax1/9-Six1-Eya1* pourrait intervenir au cours du développement de ces structures [27].

Enfin, les mutations du gène *Pax6* conduisent au phénotype *Small eye*, caractérisé par une réduction de la taille des yeux, mais également par des défauts de différenciation de la cavité nasale et des glandes lacrymales et parotides. Ainsi, la combinaison *Pax6-Six1* pourrait participer à la différenciation de l'appareil olfactif et des glandes sécrétrices de la face. En revanche, la différenciation oculaire serait contrôlée par une combinaison *Pax6-Six3/6* [15].

Conclusions

L'étude fonctionnelle des homéoprotéines Six a permis de mettre en évidence le rôle d'une nouvelle classe de facteurs de transcription à homéodomaine au cours du développement embryonnaire. Les mécanismes moléculaires impliquant les homéoprotéines Six et leurs partenaires Pax, Eya et Dach apparaissent conservés entre la drosophile et la souris, respectivement pour contrôler l'organogenèse oculaire et la différenciation musculaire. Compte tenu du rôle crucial de ces facteurs au cours de plusieurs événements d'organogenèse, il est vraisemblable que des combinaisons variables de facteurs Pax-Six-Eya-Dach contrôlent de multiples processus de différenciation. Néanmoins, ces corrélations fonctionnelles restent à confirmer par une approche cellulaire et moléculaire, car la plupart des cibles transcriptionnelles de ces facteurs n'ont pas encore été identifiées. ♦

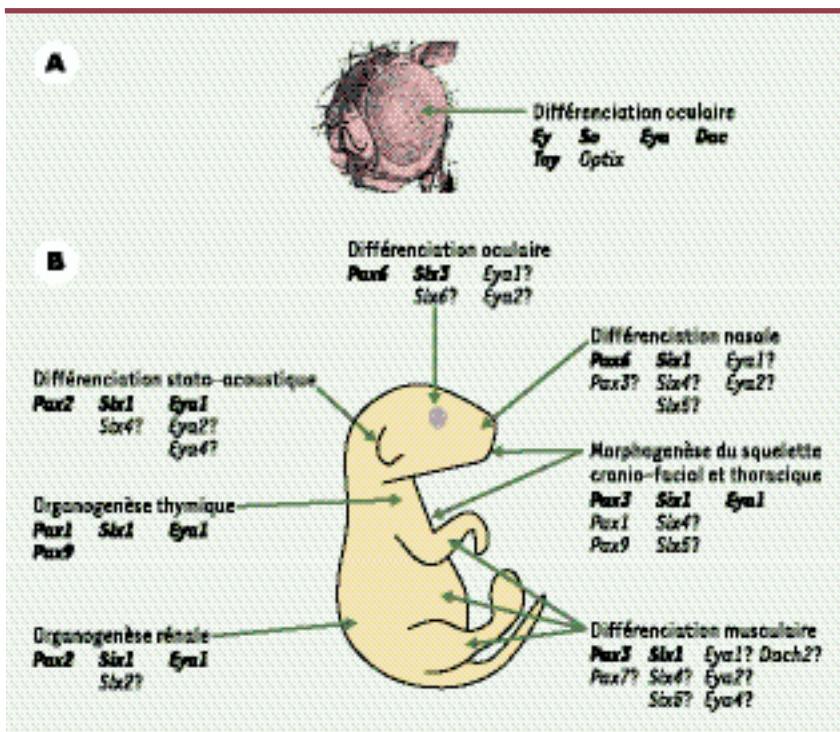


Figure 3. Rôles multiples des gènes Pax, Six, Eya et Dach au cours du développement embryonnaire. A. Chez la drosophile, l'organogenèse oculaire est contrôlée par une combinaison de gènes Pax (*eyeless*, *ey* et *twins of eyeless*, *toy*), Six (*sine oculis*, *so* et *optix*), Eya (*eyes absent*) et Dach (*dachshund*, *dac*). B. Chez la souris, il existe 9 gènes Pax, 6 gènes Six, 4 gènes Eya et 2 gènes Dach. Des combinaisons variables de ces différents facteurs semblent impliquées dans de multiples événements de différenciation, de morphogénèse ou d'organogenèse. Les gènes notés en gras sont ceux pour lesquels l'inactivation fonctionnelle conduit à un développement anormal de l'organe ou du tissu considéré. Les autres gènes Pax, Six, Eya ou Dach, indiqués avec un point d'interrogation, sont exprimés au cours du développement de l'organe en question, mais leur fonction n'a pas encore été clairement démontrée.

SUMMARY

Rainbow Six

It has become clear that during evolution, efficient molecular mechanisms are used over and over again to achieve various patterning tasks. The Six gene story illustrates a new aspect of the molecular conservation during embryogenesis. Members of the Six gene family have been identified on the basis of sequence homology with *Drosophila sine oculis* gene, which acts within a network of genes including *eyeless* (Pax family), *eyes absent* (Eya family) and *dachshund* (Dach family) to trigger compound eye organogenesis. Some aspects of the regulatory complex operating in *Drosophila* appear to be conserved during vertebrate eye patterning, but also for other differentiation processes. In this regard, *Six1* is required nonetheless during myogenesis, but also for kidney, thymus, inner ear, nose, lacrimal and salivary gland organogenesis. These phenotypes are reminiscent of those previously described for Eya and Pax mutants, suggesting a functional link between these factors during mammalian organogenesis. ♦

RÉFÉRENCES

1. Kawakami K, Sato S, Ozaki H, Ikeda K. Six family genes. Structure and function as transcription factors and their roles in development. *Bioessays* 2000; 22: 616-26.
2. Ford HL, Kablingu EN, Bump EA, et al. Abrogation of the G2 cell cycle checkpoint associated with overexpression of HSI1: a possible mechanism of breast carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12608-13.
3. Li CM, Guo M, Borczuk A, et al. Gene expression in Wilms' tumor mimics the earliest committed stage in the metanephric mesenchymal-epithelial transition. *Am J Pathol* 2002; 160: 2181-90.
4. Yu Y, Khan J, Khanna C, et al. Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein Six-1 as key metastatic regulators. *Nat Med* 2004; 4: 4.
5. Cheyette BN, Green PJ, Martin K, et al. The *Drosophila sine oculis* locus encodes a homeodomain-containing protein required for the development of the entire visual system. *Neuron* 1994; 12: 977-96.
6. Serikaku MA, O'Tousa JE. *Sine oculis* is a homeobox gene required for *Drosophila* visual system development. *Genetics* 1994; 138: 1137-50.
7. Halder G, Callaerts P, Flister S, et al. *Eyeless* initiates the expression of both *sine oculis* and *eyes absent* during *Drosophila* compound eye development. *Development* 1998; 125: 2181-91.
8. Bonini NM, Bui QT, Gray-Board GL, Warrick JM. The *Drosophila eyes absent* gene directs ectopic eye formation in a pathway conserved between flies and vertebrates. *Development* 1997; 124: 4819-26.
9. Shen W, Mardon G. Ectopic eye development in *Drosophila* induced by directed dachshund expression. *Development* 1997; 124: 45-52.
10. Pignoni F, Hu B, Zavitz KH, et al. The eye-specification proteins *So* and *Eya* form a complex and regulate multiple steps in *Drosophila* eye development. *Cell* 1997; 91: 881-91.
11. Seimiya M, Gehring WJ. The *Drosophila* homeobox gene *optix* is capable of inducing ectopic eyes by an *eyeless*-independent mechanism. *Development* 2000; 127: 1879-86.
12. Kirby RJ, Hamilton GM, Finnegan DJ, et al. *Drosophila* homolog of the myotonic dystrophy-associated gene, *SIX5*, is required for muscle and gonad development. *Curr Biol* 2001; 11: 1044-9.
13. Kobayashi M, Toyama R, Takeda H, et al. Overexpression of the forebrain-specific homeobox gene *six3* induces rostral forebrain enlargement in zebrafish. *Development* 1998; 125: 2973-82.
14. Loosli F, Winkler S, Wittbrodt J. *Six3* overexpression initiates the formation of ectopic retina. *Genes Dev* 1999; 13: 649-54.
15. Lagutin O, Zhu C, Kobayashi D, et al. *Six3* repression of Wnt signaling in the anterior neuroectoderm is essential for vertebrate forebrain development. *Genes Dev* 2003; 17: 368-79.
16. Li X, Perissi V, Liu F, et al. Tissue-specific regulation of retinal and pituitary precursor cell proliferation. *Science* 2002; 297: 1180-3.
17. Backman M, Machon O, Van Den Bout CJ, Krauss S. Targeted disruption of mouse *Dach1* results in postnatal lethality. *Dev Dyn* 2003; 226: 139-44.
18. Davis RJ, Shen W, Sandler YI, et al. *Dach1* mutant mice bear no gross abnormalities in eye, limb, and brain development and exhibit postnatal lethality. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 1484-90.
19. Esteve P, Bovolenta P. *cSix4*, a member of the six gene family of transcription factors, is expressed during placode and somite development. *Mech Dev* 1999; 85: 161-5.
20. Ozaki H, Watanabe Y, Takahashi K, et al. *Six4*, a putative myogenin gene regulator, is not essential for mouse embryonal development. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 3343-50.
21. Klesert TR, Cho DH, Clark JI, et al. Mice deficient in *Six5* develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2000; 25: 105-9.
22. Sarkar PS, Appukuttan B, Han J, et al. Heterozygous loss of *Six5* in mice is sufficient to cause ocular cataracts. *Nat Genet* 2000; 25: 110-4.
23. Oliver G, Wehr R, Jenkins N, et al. Homeobox genes and connective tissue patterning. *Development* 1995; 121: 693-705.
24. Pandur PD, Moody SA. *Xenopus Six1* gene is expressed in neurogenic cranial placodes and maintained in the differentiating lateral lines. *Mech Dev* 2000; 96: 253-7.
25. Ghanbari H, Seo HC, Fjose A, Brandli AW. Molecular cloning and embryonic expression of *Xenopus Six* homeobox genes. *Mech Dev* 2001; 101: 271-7.
26. Laclef C, Hamard G, Demignon J, et al. Altered myogenesis in *Six1*-deficient mice. *Development* 2003; 130: 2239-52.
27. Laclef C, Souil E, Demignon J, Maire P. Thymus, kidney and craniofacial abnormalities in *Six1* deficient mice. *Mech Dev* 2003; 120: 669-79.
28. Xu PX, Zheng W, Huang L, et al. *Six1* is required for the early organogenesis of mammalian kidney. *Development* 2003; 130: 3085-94.
29. Zheng W, Huang L, Wei ZB, et al. The role of *Six1* in mammalian auditory system development. *Development* 2003; 130: 3989-4000.
30. Ozaki H, Nakamura K, Funahashi J, et al. *Six1* controls patterning of the mouse otic vesicle. *Development* 2004; 131: 551-62.
31. Xu PX, Adams J, Peters H, et al. *Eya1*-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia. *Nat Genet* 1999; 23: 113-7.
32. Xu PX, Zheng W, Laclef C, et al. *Eya1* is required for the morphogenesis of mammalian thymus, parathyroid and thyroid. *Development* 2002; 129: 3033-44.
33. Heanue TA, Reshef R, Davis RJ, et al. Synergistic regulation of vertebrate muscle development by *Dach2*, *Eya2*, and *Six1*, homologs of genes required for *Drosophila* eye formation. *Genes Dev* 1999; 13: 3231-43.
34. Spitz F, Demignon J, Porteu A, et al. 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.
35. Ohto H, Kamada S, Tago K, et al. Cooperation of *six* and *eya* in activation of their target genes through nuclear translocation of *Eya*. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 6815-24.
36. Fan X, Brass LF, Poncz M, et al. The alpha subunits of Gz and Gi interact with the eyes absent transcription cofactor *Eya2*, preventing its interaction with the six class of homeodomain-containing proteins. *J Biol Chem* 2000; 275: 32129-34.
37. Goulding M, Sterrer S, Fleming J, et al. Analysis of the *Pax-3* gene in the mouse mutant *splotch*. *Genomics* 1993; 17: 355-63.

TIRÉS À PART

C. Laclef