

Développement

Conférence, rumeur ou leçon : comment agissent les morphogènes ?

La notion de morphogène fut introduite il y a un siècle. Dans son acception la plus stricte, un morphogène diffuse sur une distance de plusieurs cellules à partir d'une source localisée, les cellules sécrétrices, et induit, sur les cellules alentour (et éventuellement sur elles-mêmes), des réponses distinctes en fonction de sa concentration locale. Ce modèle définit le morphogène « conférence » (ou « gradient ») : les auditeurs (les cellules cibles) sont informé(e)s par le « niveau sonore », variable selon leur éloignement [1-3] (*figure 1A*).

Penser globalement, mais agir localement

Malgré sa simplicité (et sa popularité), ce mode d'action reste extrêmement difficile à mettre en évidence (*m/s n° 3, vol. 3, p. 178*) [1-3] ; dans le cas de l'acide rétinoïque pour la polarisation antéro-postérieure (A/P) des membres des vertébrés, il semble même infirmé par l'expérience [4-6]. On peut alors proposer que l'action à distance d'un morphogène soit en réalité indirecte et dérive d'un effet strictement local (limité aux cellules adjacentes aux cellules sécrétrices) selon deux mécanismes possibles : (1) les cellules adjacentes aux cellules sécrétrices relaient l'effet du morphogène sur leurs voisins immédiates. De proche en proche, et grâce à des relais successifs (éventuellement distincts), à la manière de la propagation d'une « rumeur », le morphogène peut influencer le destin des cellules sur une « grande » distance (*figure 1B*) ; (2) l'action du morphogène sur les cellules contiguës aux cellules sécrétrices n'est pas relayée, mais mémori-

sée comme une « leçon » par le maintien, au cours des divisions cellulaires ultérieures, de la réponse produite par le morphogène : une fois les cellules localement « éduquées », il y a une transmission exclusivement « verticale » de l'information (des cellules mères aux cellules filles) [7] (*figure 1C*). Bien que ces deux mécanismes ne reposent que sur une influence purement locale, ils sont parfaitement compatibles avec une action à distance et dépendante de la dose : on peut par exemple imaginer que, dans les cellules adjacentes, le choix des gènes cibles (et du premier relais pour un morphogène « rumeur ») dépende de la quantité de morphogène produite par les cellules sécrétrices ; il est également possible qu'un morphogène « leçon » module la prolifération, et par conséquent, l'extension spatiale du domaine formé par la division des cellules localement et préalablement « éduquées » [1, 7] (*figure 1*).

Conférence ou rumeur ?

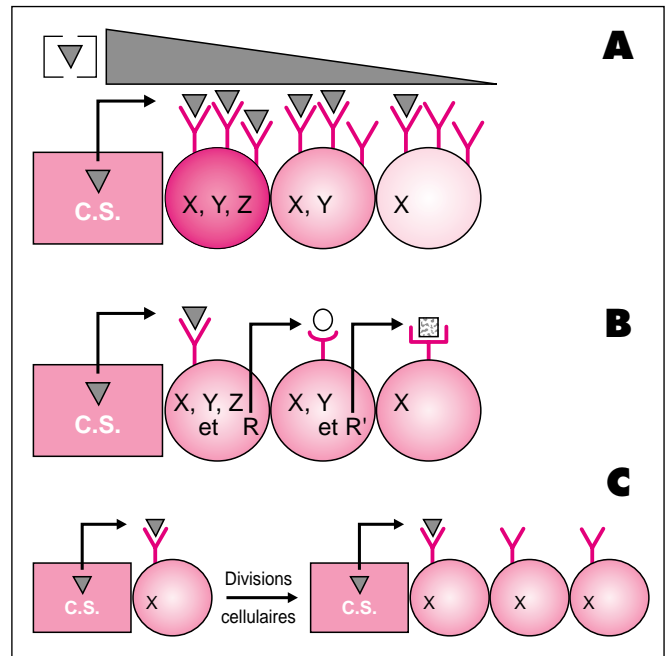
Une action directe à longue distance (« conférence ») diffère cependant d'un mécanisme par action locale relayée (« rumeur ») sur un point accessible à l'expérimentation : l'activation intracellulaire artificielle du signal, par la synthèse d'une version « constitutive » du récepteur du morphogène (ou de l'un de ses médiateurs), ne produit qu'un effet autonome (strictement limité aux cellules subissant ce signal) dans le cas d'un morphogène « conférence », mais peut induire à la fois la réponse et le relais, et, par conséquent, une action à longue distance comparable à celle

produite par le morphogène lui-même, si un mécanisme de type « rumeur » est impliqué [1, 8] (*figure 1*).

Des morphogènes « conférences » dans l'aile de drosophile ?

A partir de ces prédictions, Nellen *et al.* ont cherché, dans le disque imaginal de l'aile de la drosophile, à déterminer *in vivo* le mode d'action de la protéine sécrétée Decapentaplegic (Dpp) un morphogène supposé apparenté au TGF β des vertébrés [1]. Dans ce disque imaginal, l'expression de *dpp* est confinée à une bande étroite de cellules, sur le bord antérieur de la frontière A/P (*figure 2A*). Les gènes *optomotor-blind* (*omb*) et *spalt* (*sal*), codant pour des facteurs de transcription essentiels à la morphogénèse de l'aile, sont des cibles de Dpp [1, 9-11] : l'expression de *omb* et *sal* est stimulée par Dpp et définit ainsi deux domaines de tailles distinctes, relativement restreint pour *sal*, plus étendu pour *omb*, et centrés tous deux sur la bande de cellules sécrétant Dpp [1, 11] (*figure 2A*). Pour comprendre comment Dpp agit à distance sur l'expression de *omb* et *sal*, les auteurs ont comparé les conséquences de la synthèse clonale ectopique de Dpp ou d'une version « constitutive » de son récepteur Thick-veins (Tkv, la forme activée par une mutation ponctuelle sera désignée Tkv*) (*voir* [12] pour la description de la méthode). Ils ont ainsi montré que les clones exprimant *dpp* induisent l'expression de *omb* et *sal* dans le clone et à distance (atteignant au moins, pour *omb*, une vingtaine de cellules autour du clone). À l'inverse, la synthèse de Tkv* n'exerce qu'un effet autonome (stric-

Figure 1. **Trois modèles pour l'action des morphogènes.** Un morphogène est une substance diffusible qui influence à distance les destinées cellulaires et induit des réponses distinctes selon la dose. **A. Selon modèle classique (morphogène «conférence»)**, le morphogène (▼) est produit par une source localisée (CS, cellules sources), et sa diffusion sur une «grande» distance détermine un gradient de concentration (notons que les CS peuvent faire partie des cellules cibles). Sur cette aire de diffusion, la concentration locale du morphogène, décroissante à mesure de l'éloignement par rapport à la source, induit une réponse spécifique sur les cellules cibles (X, Y, Z : gènes cibles). **B. L'action à distance du morphogène peut également provenir d'actions locales relayées de proche en proche par les cellules cibles (morphogène «rumeur»)**: les cellules sources sécrètent le morphogène pour leurs proches voisins, qui émettent à leur tour un signal relais (R) pour leurs voisins, et ainsi de suite. Les relais R et R' peuvent être identiques (ou apparentés), et éventuellement identiques (ou apparentés) au morphogène émis par les CS. Une action variable selon la dose est parfaitement compatible avec ce modèle pour peu, par exemple, que le choix du premier relais (ou d'une combinaison de relais) soit déterminé par le niveau d'expression du morphogène dans les CS. **C. Selon un troisième modèle (morphogène «leçon»)**, l'action à distance du morphogène résulte de la «mémorisation» d'un effet purement local sur les cellules voisines des CS: la réponse induite par le morphogène est ensuite maintenue, même lorsque le contact avec le morphogène a cessé, au cours des divisions cellulaires (en «gelant», par exemple, une régulation transcriptionnelle). Selon ce modèle, ce sont les divisions cellulaires, et non la diffusion physique du morphogène, qui permettent l'extension spatiale de la réponse. Même si le schéma ne figure dans ce cas que l'activation d'un gène cible (X), certaines cellules filles peuvent subir ensuite d'autres influences locales qui diversifient leurs destins. Ce modèle est également compatible avec un effet variable selon la dose: la quantité de morphogène sécrété par les CS peut déterminer la réponse des cellules mères proximales, et donc plus tard, des cellules filles distales, et influencer la prolifération et, par conséquent, la portée spatiale de la réponse. Si le morphogène agit à distance par relais successifs (modèle B, morphogène «rumeur»), l'activation intracellulaire artificielle du signal induit non seulement la réponse dans la cellule mais également le ou les relais et, par conséquent, les réponses dans les cellules voisines. L'activation artificielle du signal engendrera donc une réponse comparable à la production ectopique du morphogène. Si en revanche, l'activation intracellulaire du signal n'agit que de façon autonome, c'est que cette activation n'a pas induit de relais et que, par conséquent, le morphogène agit à distance, soit directement (modèle A, «morphogène conférence»), soit en induisant une réponse stable, «indélébile», au cours des divisions cellulaires (modèle C, «morphogène leçon»).



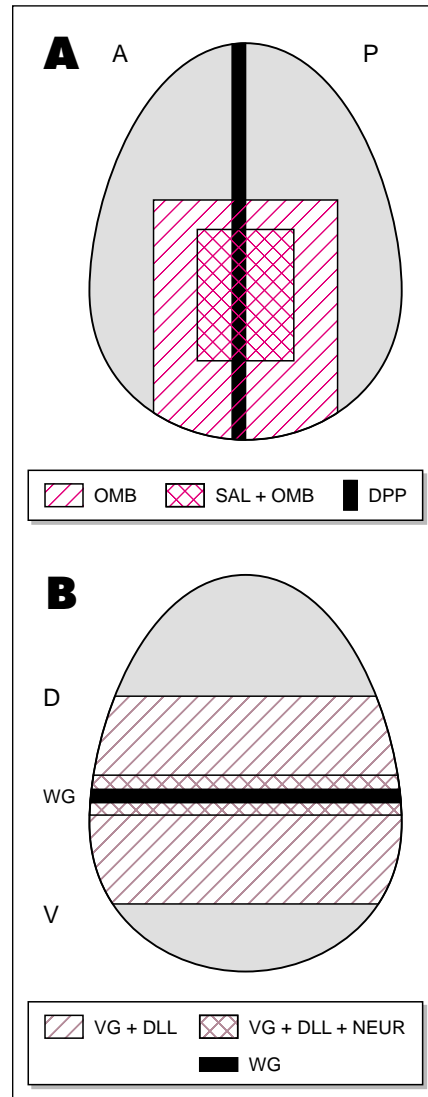
tement restreint aux cellules des clones), ce qui suggère que Dpp agit à distance directement (sans relais) sur l'expression de *omb* et *sal* [1]. De plus, autour des clones produisant Dpp en des sites ectopiques, l'expression de *omb* et *sal* dessine deux halos dont l'extension relative reflète celle de leur domaine d'expression sauvage (le halo Sal est inclus dans le halo Omb). A la périphérie de ces halos, l'expression de *omb* et *sal* décroît graduellement évoquant une dilution progressive du morphogène à partir des cellules sécrétrices du clone [1]. En outre, l'effet des clones ectopiques exprimant *dpp* varie selon

la dose: alors que des clones sécrétant de fortes quantités de Dpp induisent des halos Omb et Sal, l'expression ectopique de *dpp* sous le contrôle d'un promoteur plus faible n'induit qu'un halo Omb [1]. Enfin, la surexpression de *dpp* dans sa bande normale d'expression étend le domaine Sal de part et d'autre [1]. L'ensemble de ces observations conduit les auteurs à proposer que Dpp diffuse sur une «grande» distance (couvrant, à un stade précoce, la majeure partie du disque sur l'axe A/P) et induit ainsi directement à la fois *omb*, à faible concentration, et *omb* et *sal* au-dessus d'un seuil plus

élevé [1, 11]. La protéine Dpp serait donc, dans le disque de l'aile, un morphogène «conférence». La même démarche a été employée pour le produit de *wingless* (*wg*), une protéine sécrétée de la famille conservée WNT [3, 8]. Dans le disque de l'aile, Wg est synthétisé dans une bande enjambant la frontière D/V, perpendiculaire, par conséquent, à la bande Dpp (figure 2B). De part et d'autre de la frontière dorso-ventrale (D/V), Wg stimule sur une distance très faible l'expression du gène *neuralized* (*neur*) et, sur un domaine plus vaste, celle de *vestigial* (*vg*) et *Distalless* (*Dll*) [8]. A nouveau, les auteurs mon-

Figure 2. **Expression de Dpp (Decapentaplegic) et Wg (Wingless) et de leurs gènes cibles dans le disque imaginal de l'aile de la drosophile.**

A. Expression de Dpp et de ses gènes cibles omb (optomotor-blind) et sal (spalt). Dans le disque de l'aile en formation, l'expression de *dpp* est confinée à une étroite bande cellulaire juste antérieure à la frontière A/P. Cette expression est contrôlée par la diffusion de la protéine sécrétée Hedgehog depuis les cellules du compartiment postérieur [1]. Dpp stimule l'expression de *omb* (codant un facteur de transcription à domaine T) et *sal* (qui correspond à un complexe de deux gènes voisins, corégulés et largement redondants, codant deux facteurs de transcription apparentés à doigts de zinc [9, 10]) selon des domaines centrés sur (et superposés à) la bande Dpp [1, 9-11]. Le domaine *Omb* est plus étendu que le domaine *Sal* [1, 11]. A: antérieur; P: postérieur. **B. Expression de Wg et de ses gènes cibles neur (neuralized), Dll (Distalless) et vg (vestigial).** Dans le disque de l'aile, Wg est synthétisé dans une bande de cellules chevauchant la frontière D/V. La synthèse des trois facteurs de transcription *Neur*, *Dll* et *Vg* dépend de Wg [8]. *Neur* est strictement restreint à deux étroites bandes cellulaires, de part et d'autre de la bande Wg (curieusement *neur* n'est pas exprimé dans la bande Wg [8]). En revanche, *Vg* et *Dll* sont produits dans de larges domaines centrés sur (et superposés à) la bande Wg. A: antérieur; P: postérieur; D: dorsal; V: ventral.



trent que la synthèse ectopique clonale de Wg induit *neur*, *vg* et *Dll* non seulement à l'intérieur du clone, mais également autour du clone: en particulier, les halos Vg et Dll débordent du clone sur une distance parfois supérieure à 10 cellules [8]. A l'inverse, la synthèse ectopique clonale d'une version activée d'Armadillo (Arm), un intermédiaire intracellulaire du signal Wg [12, 13], n'induit ces gènes cibles que de façon strictement autonome [8]. Enfin, à l'image des résultats obtenus avec Dpp, une forte expression ectopique de *vg* induit à la fois *vg*, *Dll* et *neur* selon des cercles concentriques de

taille décroissante (le cercle *Neur* étant restreint aux cellules contiguës au clone), alors qu'une expression plus faible de *vg* induit *Dll* mais rarement *neur* (l'induction de *vg* est probable mais n'a pas été examinée dans ce cas) [8]. Dans l'aile, Wg serait donc, comme Dpp, un morphogène « conférence » qui induirait *vg*, *Dll* et *neur* à partir de seuils de concentration spécifiques [8].

Le modèle « rumeur » est-il exclu pour Dpp et Wg?

Les conclusions proposées par ces deux études sont remarquablement

documentées, mais sont-elles si certaines? Remarquons tout d'abord qu'elles impliquent une diffusibilité importante de Dpp et de Wg, ce que n'indiquent ni des travaux dans l'embryon, ni l'impossibilité pour Zecca *et al.* de détecter Wg autour des clones surproducteurs [1, 3, 7]. En outre, une étude récente conclut que la « diffusion » de molécules de vertébrés apparentées à Dpp semble si limitée dans l'embryon de Xénope que leur action directe se restreint aux cellules adjacentes tandis que leur action à distance impliquerait un (ou des) relais (modèle « rumeur ») [14].

De plus, l'exclusion d'un modèle « rumeur » suppose que l'intégralité du signal Dpp ou Wg soit reproduite, dans la cellule, par l'activation artificielle, respectivement, de Tkv ou de Arm.

Dans le cas de Tkv*, cette supposition est discutable puisque le signal Dpp requiert l'hétéromérisation entre un récepteur de type I (comme Tkv) et le récepteur de type II, Punt [1, 7, 10]. Afin de conforter leurs conclusions, Nellen *et al.* montrent cependant que Tkv* est également capable d'activer certaines cibles embryonnaires de Dpp [1]. Ils indiquent en outre que la synthèse conjointe d'une autre version activée de Tkv (fusionné au récepteur Torso, Tor-Tkv) et d'une version équivalente de Punt (Tor-Punt) produit, dans l'aile, les mêmes effets (rigoureusement autonomes) que la synthèse de Tkv* [1]. Cependant, l'expression de *sal* et l'organisation de l'aile sur l'axe A/P requièrent non seulement Tkv, mais aussi un autre récepteur de Dpp de type I, Saxophone (Sax) [10]. Il sera donc intéressant d'examiner les effets produits par la synthèse ectopique d'une forme activée de Sax. On peut en effet imaginer que l'induction d'éventuels relais intercellulaires de Dpp, qui sont peut-être apparentés à Dpp [10], dépende de Sax de sorte que Tkv* ou le couple Tor-Tkv/Tor-Punt ne pourraient exercer qu'un effet purement autonome [11, 14]. Dans le cas de Wg, cette même supposition semble contredite par l'importance apparente du mode expérimental d'activation du signal.

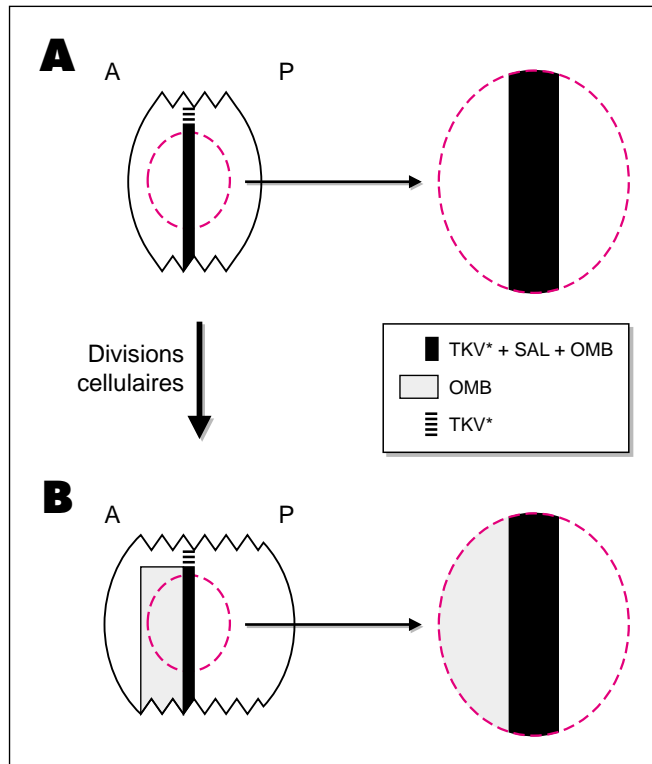


Figure 3. Effet « leçon » de Dpp sur omb et extension relative des domaines Sal et Omb. Dans un disque d'aile dépourvu de Dpp, la synthèse de la version « constitutive » de son récepteur Tkv (Tkv^*) en lieu et place de Dpp (dans une bande cellulaire juste antérieure à la frontière A/P) induit omb selon un domaine plus étendu que sal [7]. Au niveau de la bande Tkv^* , les deux gènes cibles sont co-exprimés. En revanche, l'expression de omb s'étend, vers la périphérie du disque, au-delà de cette bande d'expression. Comme il n'y a pas mélange des cellules des compartiments postérieur et antérieur, les divisions cellulaires éloignent vers la périphérie la descendance des cellules synthétisant Tkv^* . Il y aurait donc mémorisation du signal Tkv^* (effet « leçon ») par le maintien de l'induction de omb même lorsque la synthèse (et donc le signal) Tkv^* a cessé [7]. À l'inverse, l'induction de sal n'est pas « mémorisée » puisqu'elle disparaît dès que cesse la synthèse de Tkv^* . L'induction de sal correspondrait à un effet à distance direct (effet « conférence ») de Dpp [7, 11]. Selon un autre modèle, omb est également induit directement à distance, à partir d'un seuil de concentration de Dpp inférieur à celui requis pour activer sal [1, 11]. Ce modèle suggère une autre interprétation de cette expérience: une synthèse résiduelle de Tkv^* (trop faible pour être détectée) au-delà de la bande adjacente à la frontière A/P délivrerait un signal suffisant pour induire omb mais pas sal. A/P: antéro-postérieure.

En effet, Zecca *et al.* étendent leurs observations en montrant l'effet à distance de Wg et autonome de Arm sur un autre gène cible (*h-15*) dans le disque de la patte [8]. En revanche, dans ce même disque, des cellules dans lesquelles le signal Wg est produit de manière ectopique, non par l'activation de Arm mais par l'inactivation de la kinase Shaggy/Zeste-white 3 (Sgg/Zw3) (un inhibiteur

intracellulaire du signal Wg [12, 13]) se comportent à peu près comme des clones surexprimant *wg* vis-à-vis de l'induction des structures ventrales: dans les deux cas, des clones en position dorsale peuvent provoquer une duplication partielle de la patte par le recrutement des cellules extérieures au clone [15]. Selon ces travaux, Wg serait donc, au contraire, un morphogène « rumeur » puisque l'activation

intracellulaire artificielle du signal par l'inactivation de Sgg/Zw3 mime la production de Wg et permet de modifier de façon non autonome les destinées cellulaires [2, 3, 15]. Même s'il reste possible que Wg influence l'organisation D/V et l'expression de *h-15* selon deux modalités distinctes dans la patte, ces résultats suggèrent que le choix du médiateur artificiellement activé n'est pas neutre, sans doute parce que la cascade signalisatrice n'est pas linéaire. Cependant, Zecca *et al.* ne se contentent pas de comparer les effets produits par Wg et par une version activée de Arm: ils ont également obtenu des clones synthétisant une version non diffusible de Wg par sa fusion artificielle à une portion de la protéine transmembranaire Nrt. Cette chimère Nrt-Wg induit *wg* et *Dll* dans le clone et dans les cellules juste adjacentes, mais pas au-delà [8]. Si l'on admet que la fusion à Nrt n'a modifié que la diffusibilité de Wg [8], ce résultat semble exclure un modèle « rumeur » pour Wg dans l'aile, au moins vis-à-vis de ces gènes cibles.

Conférence ou leçon ?

Enfin, la concomitance d'un effet à « longue distance » pour la synthèse ectopique du morphogène et d'un effet autonome pour celle d'une version activée d'un de ses médiateurs est parfaitement compatible avec un effet « leçon » pour le morphogène (figure 1). Cette idée est plus qu'une hypothèse à la lumière des résultats publiés par une autre équipe étudiant d'une façon similaire le mode d'action de Dpp dans le disque de l'aile [7]. En effet, si ces auteurs confirment que la surexpression de *dpp* dans sa bande normale d'expression étend le domaine Sal, ils constatent en revanche qu'elle est sans effet sur la taille du domaine Omb. Ces auteurs proposent donc que Dpp règle bien directement à distance (modèle « conférence ») l'expression de *sal*, mais induit omb à distance selon un autre mécanisme éclairé par l'expérience suivante: dans un contexte dépourvu de Dpp, la synthèse de Tkv^* dans le domaine normal d'expression de *dpp* provoque la formation d'un domaine Sal coïnci-

dant avec l'expression de *tkv**, tandis que *omb* est induit sur un domaine plus étendu (figure 3). Lecuit *et al.* proposent donc que les cellules soumises au signal délivré par *Tkv** se « souviennent » de son effet sur l'expression de *omb* après que leur prolifération et l'extension du disque les ont sorties de l'étroite zone de synthèse détectable de *Tkv** [7] (figure 3). Ce résultat n'est en rien contradictoire avec l'effet purement autonome observé sur l'expression de *omb* et *sal* dans les clones *Tkv** [1, 7]. En effet, la prolifération sort les cellules de la bande *Tkv**, ce qui permet de distinguer les cellules qui synthétisent *Tkv** (où *omb* et *sal* sont simultanément activés) de celles qui l'ont vraisemblablement exprimé (où seul *omb* est transcrit) [7] (figure 3). En revanche, le clone correspond à la totalité des cellules qui synthétisent ou ont synthétisé *Tkv** (en fait, même si la synthèse de *Tkv** n'est pas testée dans les clones, la construction utilisée et la superposition de l'expression de *omb* et *sal* impliquent que toutes les cellules du clones expriment *tkv**) [1]. Dpp serait donc, selon ces auteurs, un morphogène mixte, « conférence » pour *sal* et « leçon » vis-à-vis de *omb* [7, 11].

Cet effet « leçon » sur *omb* peut expliquer une curieuse contradiction entre les deux études : en effet, si, pour Nellen *et al.*, les clones ectopiques synthétisant Dpp produisent des halos *Sal* contenus dans les halos *Omb* plus grands, c'est l'inverse qui est observé par Lecuit *et al.* [1, 7, 11]. L'utilisation de promoteurs différents (et donc, sans doute, de niveaux d'expression distincts de *dpp*) peut difficilement rendre compte de cette contradiction, si l'on admet le modèle « conférence » pour *omb* et *sal* : au mieux, des quantités distinctes de Dpp modifieraient l'extension absolue des halos, mais sans en inverser les tailles relatives. En revanche un modèle mixte peut l'expliquer, si l'on admet que Dpp peut stimuler la prolifération des cellules du disque [1, 7, 11] : l'extension du halo *Omb* autour du clone serait conditionnée par le nombre de divisions cellulaires autour du clone, et non, comme pour *Sal*, par la concentration locale de Dpp « loin » du clone surproducteur

[11]. Un effet « leçon » sur *Omb* suppose que la taille du halo *Omb* soit proportionnelle à la prolifération des cellules autour du clone produisant Dpp. C'est dans ce sens que l'on peut interpréter la faible extension du halo *Omb* lorsque le clone produisant Dpp est induit plus tardivement [1], même s'il demeure possible que les divisions cellulaires conditionnent la diffusion de Dpp [1] ou, plus probablement, que la durée de l'exposition au morphogène contribue à déterminer la réponse de la cellule [10].

Transmission et mémorisation

Dans le cas de *Wg*, un effet « leçon » est suggéré par l'extension progressive, en corrélation avec les divisions cellulaires, du domaine *Vg* [8]. Toutefois, l'incapacité des clones exprimant la chimère non diffusible (transmembranaire) *Nrt-Wg* d'induire une réponse au-delà des cellules adjacentes semble exclure un tel mécanisme [8]. De plus, l'expression de *Dll* et *vg* est affectée par l'élimination tardive de *Wg* ou de son médiateur *Arm* [8]. Cette nécessité d'un signal continu va également à l'encontre d'un effet « leçon » pour *Wg*. De même, *Tkv* est continuellement requis dans chaque cellule du domaine *Omb* pour l'expression de ce gène [1]. En outre, l'expression de *omb* est réduite et celle de *sal* éliminée dans des clones partiellement déficients pour la fonction de *Mothers against Dpp* (*Mad*), un médiateur intracellulaire de Dpp [7, 16, 17]. Cependant, comme on ne sait pas si Dpp lui-même est continuellement nécessaire, l'interprétation de ces résultats est délicate. *Mad*, par exemple, pourrait participer à des cascades enclenchées par des molécules distinctes de Dpp. Surtout, il reste possible que *Tkv* et *Mad* soient non seulement requis pour la transmission du signal enclenché par Dpp, mais aussi pour sa perpétuation (sa « mémorisation ») lorsque Dpp n'est plus présent (effet « leçon »).

Conclusion

Les mécanismes régissant l'action des morphogènes restent donc incertains

et ne sont pas nécessairement exclusifs : ils pourraient varier, pour une même molécule, selon l'organe, le stade de développement ou le gène cible [3, 7, 10, 14]. En dépit de son attrait intellectuel, le modèle du morphogène « conférence » ne reflète sans doute qu'une partie de la réalité, peut-être parce que la diffusion libre d'une molécule sur de grandes distances, n'assure pas, hors d'un contexte syncytial, une précision suffisante de la concentration locale pour spécifier correctement les destins cellulaires. De fait, même si une action de type « conférence » est nettement suggérée par ces récents travaux, les mécanismes de la « diffusion » présumée du morphogène semblent complexes [1, 8]. Enfin, ces différents modèles négligent l'aspect dynamique des interactions cellulaires, en particulier le rôle de la durée de l'exposition au morphogène [10] ■

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement les Drs Françoise Chanut, Philippe Dhordain, Patrick Martin et Jean-Paul Vincent pour les nombreuses et fructueuses discussions, et leur relecture pertinente du manuscrit. Je veux également souligner que Jean-Paul Vincent a suscité ma curiosité vis-à-vis des « morphogènes » et de leurs modes d'action.

RÉFÉRENCES

1. Nellen D, Burke R, Struhl G, Basler K. Direct and long range action of a Dpp morphogen gradient. *Cell* 1996; 76: 677-88.
2. Vincent JP. Morphogens dropping like flies? *Trends Genet* 1994; 10: 383-5.
3. Lawrence PA, Sanson B, Vincent JP. Compartments, wingless and engrailed: patterning the ventral epidermis of *Drosophila* embryos. *Development* 1996; 122: 4095-103.
4. Brookes J. We may not have a morphogen. *Nature* 1991; 350: 15.
5. Condorcet JP. Morphogenèse, acide rétinolique... et Sonic Hedgehog. *Med Sci* 1994; 10: 570-3.
6. Helms JA, Kim CH, Eichele G, Thaller C. Retinoic acid signaling is required during early chick limb development. *Development* 1996; 122: 1385-94.
7. Lecuit T, Brook WJ, Ng M, Callega M, Sun H, Cohen SM. Two distinct mechanisms for long range patterning by Decapentaplegic in the *Drosophila* wing. *Nature* 1996; 381: 387-93.

RÉFÉRENCES

8. Zecca M, Basler K, Struhl G. Direct and long range action of a Wingless morphogen gradient. *Cell* 1996; 87: 833-44.
9. de Celis JF, Barrio R, Kafatos FC. A gene complex acting downstream of *dpp* in *Drosophila* wing morphogenesis. *Nature* 1996; 381: 421-4.
10. Singer MA, Penton A, Twombly V, Hoffmann FM, Gelbart WM. Signaling through both type I DPP receptors is required for anterior-posterior patterning of the entire *Drosophila* wing. *Development* 1997; 124: 79-89.
11. Smith J. How to tell a cell where it is. *Nature* 1996; 381: 367-8.
12. Bellaïche Y, Perrimon N. La voie de signalisation Wingless chez la drosophile. *Med Sci* 1997; 13: 166-74.
13. Romagnolo B. APC : de nouveaux partenaires, de nouveaux indices... *Med Sci* 1996; 12: 1109-11.
14. Reilly KM, Melton DM. Short range signaling by candidate morphogens of the TGF β family and evidence for a relay mechanism of induction. *Cell* 1996; 86: 743-54.
15. Diaz Benjumea FJ, Cohen SM. Wingless acts through the shaggy/zeste-white3 kinase to direct dorsal-ventral axis formation in the *Drosophila* leg. *Development* 1994; 120: 1661-8.
16. Kahn A. La voie de transmission du signal TGF β : le partenaire MAD se lie à l'ADN. *Med Sci* 1997; 13: 97-8.
17. Rouayrenc JF. La famille des facteurs TGF β et leur connexion au noyau. *Med Sci* 1996; 11: 1265-8.
18. Neumann CJ, Cohen SM. Long-range action of Wingless organizes the dorsal-ventral axis of the *Drosophila* wing. *Development* 1997; 124: 871-80.

Note ajoutée aux épreuves

A l'aide d'une version thermosensible de Wg, Neuman et Cohen ont récemment montré que l'induction de *vg*, *Dll* et *neur* nécessite des « niveaux d'activité » Wg croissant [18]. De plus, ces auteurs montrent une diffusion de Wg sur une distance supérieure à 10 cellules à partir des cellules sécrétrice de la frontière D/V. Ces résultats apportent de nouveaux arguments en faveur du modèle « conférence » pour l'action de Wg dans le disque de l'aile.

Olivier Albagli

Inserm U. 124, oncologie moléculaire, place de Verdun, 59045 Lille Cedex, France.

TIRÉS À PART

D. Albagli.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La grossesse sans fin des souris *fp*^{-/-}.** Les prostaglandines interviennent dans un grand nombre de processus tels que l'induction de fièvre, l'inflammation et différentes étapes de la fonction reproductive. En particulier, la prostaglandine F_{2 α} (PGF_{2 α}) semble indispensable à la parturition. Pour étudier ce phénomène, une équipe de chercheurs japonais de Kyoto, Fukui et Osaka a invalidé les deux allèles du gène codant pour le récepteur de la PGF_{2 α} , appelé FP [1]. Chez les souris *fp*^{-/-}, totalement déficientes en récepteur, la fécondité est normale et la grossesse se déroule sans anicroche. Cependant, alors que les souris normales et hétérozygotes pour la mutation FP mettent bas à 20-21 jours de grossesse, les souris homozygotes n'ont pas de parturition; la grossesse continue, les placentas finissent par s'atrophier et

les fœtus par mourir et se résorber. La parturition est normalement précédée d'un déclin de la concentration de progestérone sérique, secondaire à la dégénérescence du corps jaune (lutéolyse). C'est cette dégénérescence du corps jaune qui ne se produit pas chez les souris *fp*^{-/-}; en revanche, elles peuvent mettre bas normalement après qu'une ovariectomie au 19^e jour ait supprimé la principale source de progestérone. L'ocytocine est considérée comme une hormone-clé de la procréation. A terme, la sensibilité de l'utérus à cette hormone peptidique augmente, probablement du fait d'une augmentation de l'expression du gène codant pour le récepteur de l'ocytocine dans l'utérus. Chez les souris *fp*^{-/-}, l'administration d'ocytocine n'entraîne pas d'augmentation des contractions utérines ni de parturi-

tion car le phénomène d'augmentation de l'expression du récepteur de l'ocytocine par les cellules musculaires lisses de l'utérus est inhibé. En tout état de cause, des résultats antérieurs semblaient déjà remettre en cause le rôle de l'ocytocine comme hormone indispensable à la parturition puisque des souris déficientes en cette hormone, avaient une parturition normale (*m/s n° 1, vol. 13, p. 101*). Ces résultats indiquent donc que, au moins chez la souris, la parturition est déclenchée par l'interaction de la PGF_{2 α} avec son récepteur FP à la membrane des cellules lutéales, ce qui provoque la lutéolyse, la diminution de la progestérone circulante, l'augmentation de la sensibilité de l'utérus à l'ocytocine et la mise bas.

[1. Sugimoto Y, *et al. Science* 1997; 277: 681-3.]

Symposium international Strategies in virus-host relationships Lyon, France 16-18 février 1998 organisé par la Fondation Mérieux

Informations-inscriptions : Betty Dodet, Fondation Mérieux, 17, rue Bourgelat, 69002 Lyon, France
Tél. : 04 72 73 78 44 - Fax : 04 72 73 79 93
e-mail: 100765.1401@compuserve.com web: www.fond-merieux.org