

Régulation de l'expression génique du récepteur des LDL par les facteurs transcriptionnels

Linda Assouline
Marie Lambert
Edgard E. Delvin
Émile Lévy

Les LDL (*low density lipoproteins*) sont les principaux transporteurs du cholestérol plasmatique chez l'homme. Leurs effets athérogéniques sont normalement limités grâce à leur capture rapide par des récepteurs tissulaires spécifiques. Le contrôle de l'expression de ces récepteurs dépend, entre autres, du cholestérol exogène et de plusieurs types de stérols ; ceux-ci agissent par l'intermédiaire de facteurs de transcription (Sp-1, SREBP-1 et SREBP-2) qui se fixent sur des séquences déterminées du promoteur du gène. La protéine SREBP-1 serait responsable du niveau d'expression constitutive du gène du récepteur des LDL, SREBP-2 en activerait l'expression lorsque la concentration hépatique du cholestérol s'abaisse. De nouveaux éléments régulateurs du promoteur de ce gène ont, en outre, été récemment identifiés. Le rôle de chacun dans le maintien de l'homéostasie du cholestérol n'est pas totalement précisé. L'identification des altérations moléculaires de ces facteurs de transcription devrait permettre d'élucider leur rôle dans les dyslipidémies encore mal étiquetées.

ADRESSES

L. Assouline : étudiante en PhD. Département de nutrition. Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada. E.E. Delvin : directeur du département de biochimie, hôpital Sainte-Justine et professeur au département de biochimie de l'Université de Montréal. Départements de biochimie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada. M. Lambert : professeur de clinique au département de pédiatrie. Service de génétique médicale. E. Lévy : professeur au département de nutrition et directeur du centre de recherche, hôpital Sainte-Justine. Service de gastroentérologie-nutrition, Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine, 3175, Côte Sainte-Catherine Montréal, Québec, H3T 1C5 Canada.

Les LDL (*low density lipoproteins*) sont les principaux transporteurs du cholestérol plasmatique. Ces particules athérogènes doivent être rapidement éliminées de la circulation, particulièrement, mais non exclusivement, par le foie. Le récepteur des LDL, découvert par Brown et Goldstein en 1974 [1-3], assure l'apport du cholestérol aux différents tissus et, de ce fait, est responsable de son homéostasie. Il est responsable de l'élimination de près de 80 % des LDL circulantes, dont l'apolipoprotéine B-100 et le cholestérol sont les constituants principaux [4]. Les mul-

tiples études, dont a fait l'objet le récepteur des LDL, ont permis une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents des maladies coronariennes. En particulier, l'hypercholestérolémie familiale, pour laquelle plus de 150 mutations délétères du récepteur des LDL sont répertoriées [5], a grandement contribué à l'élucidation des fonctions de ce récepteur dans le métabolisme du cholestérol ainsi que des mécanismes qui régissent son expression. Les facteurs de transcription qui contrôlent l'expression et l'activité du récepteur des LDL seront étudiés dans cet article.

Structure du gène du récepteur des LDL

Le gène du récepteur des LDL, situé sur la partie distale du bras court du chromosome 19 (p13.1-13.2) [6], comprend 18 exons et 17 introns totalisant 45 kb [1]. La *figure 1* illustre la relation entre les exons et les différents domaines de la protéine. L'exon 1 code pour une courte région 5', qui n'est pas traduite, et pour une séquence de reconnaissance constituée de 21 acides aminés hydrophobes. Les exons 2 à 6 codent pour un domaine qui comprend 292 acides aminés dont 7 séquences

répétitives de 40 acides aminés riches en cystéine ayant une forte analogie avec la fraction 9 du complément [5, 6]. Les exons 7 à 14 codent pour un deuxième domaine extracellulaire, adjacent au premier, dont la structure est homologue de celle de l'EGF (*epidermal growth factor*). Cette partie de la protéine comprend 350 acides aminés dont les séquences A, B et C qui encadrent la région globulaire sont riches en cystéine. Lorsque ce domaine est soustrait par mutagenèse dirigée, la cinétique de dissociation du complexe récepteur-ligand est altérée [5, 6]. Le troisième domaine, riche en thréonine et en

sérine, voisin de la membrane plasmique, est codé par l'exon 15. Le domaine transmembranaire, composé de 22 acides aminés, est codé par les exons 16 et 17. Le domaine intracellulaire, le cinquième et dernier, est codé par la partie 3' de l'exon 17 et l'exon 18. Il est composé de 50 acides aminés et contient un motif térapeptidique (arginine-proline-valine-tyrosine) responsable de la migration du récepteur vers les puits recouverts de clathrine impliqués dans les processus d'endocytose des particules athérogéniques LDL et β VLDL [5, 6].

Contrôle de la transcription du récepteur des LDL

La région adjacente au site de démarrage de la transcription contient la majorité, sinon toutes les séquences d'ADN actives en *cis*, responsables de la modulation de l'expression génique par les différents stérols et les protéines-ligands nucléaires (*figure 2*) [7, 8]. Trois séquences répétitives imparfaites, chacune de 16 pb, riches en GC, une boîte TATA et un groupe de sites de démarrage des ARNm, toutes impliquées dans les mécanismes de transcription, se retrouvent dans les 200 pb en amont du codon méthionine [7]. Cette architecture génique est conservée chez plusieurs espèces étudiées [9, 10]. Les séquences répétitives imparfaites 1 et 3 se lient au facteur de transcription constitutif Sp1 pour stimuler la transcription du gène du récepteur des LDL [10]. Les mutations qui abolissent la liaison de Sp1 à l'une ou l'autre séquence promotrice, réduisent de façon marquée la transcription du gène [11, 12]. L'activité des séquences répétitives 1 et 3 n'est cependant pas suffisante pour une transcription maximale. Les analyses par mutagenèse dirigée révèlent que la séquence répétitive 2 potentialise cet effet dans des conditions de carence en stérols [8]. Toutefois, cette séquence ne semble pas avoir d'activité transcriptionnelle intrinsèque, même si elle est présente en plusieurs copies. L'expression de la séquence répétitive 2 mutée dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) a, par ailleurs, permis de circonscrire la séquence essentielle à

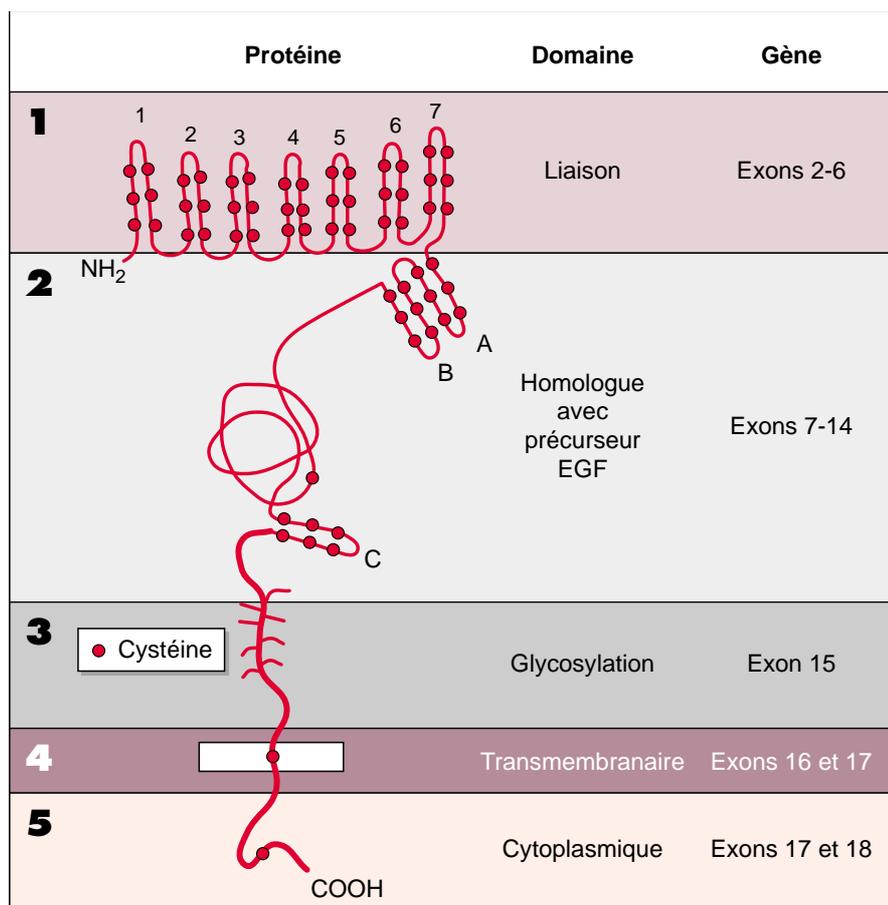


Figure 1. **Structure du récepteur des LDL illustrant la relation entre la protéine et les exons codant pour les domaines fonctionnels.** Le récepteur des LDL comprend cinq domaines fonctionnels: le premier, domaine de liaison des LDL, est amino-terminal, codé par les exons 2 à 6; il comporte 7 séquences répétées riches en cystéine, présentant une analogie structurale avec la fraction 9 du complément; le domaine 2, codé par les exons 7-14, présente une analogie structurale avec l'EGF (*epidermal growth factor*) et règle la vitesse de dissociation du ligand. Le domaine 3, codé par l'exon 15, est fortement glycosylé; le domaine 4, codé par l'exon 16 et la partie 5' de l'exon 17, fait un passage unique transmembranaire; le domaine 5, carboxy-terminal, est codé par la partie 3' de l'exon 17 et par l'exon 18; recouvert de clathrine, il est impliqué dans l'endocytose des particules athérogéniques.

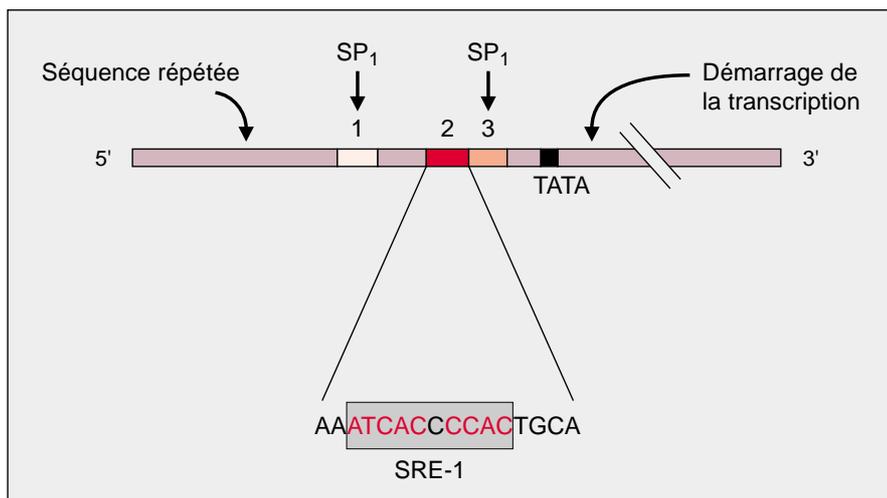


Figure 2. **Région promotrice du gène du récepteur des LDL.** Tous les éléments nécessaires à la transcription contrôlée par les stérols du gène du récepteur des LDL sont situés en amont du site de démarrage de la transcription en 5' du gène. Cette région s'étend sur 150 paires de bases (pb) et contient 3 séquences répétées, 1, 2 et 3, de 16 pb chacune, et une boîte TATA. Les séquences 1 et 3 lient le facteur transcriptionnel Sp1 tandis que le segment de 10 paires de bases (SRE-1, sterol responsive element-1), contenu dans la séquence répétée 2, est impliqué dans la répression de la transcription du gène par les stérols.

dix nucléotides (5'-ATCACCCAC-3') et est désignée élément de réponse aux stérols (SRE-1, *sterol responsive element-1*) [8]. Une mutation portant sur l'un des 10 nucléotides de SRE-1, à l'exception de la cytosine en position 6, réduit de façon significative l'activité transcriptionnelle de cet élément [13]. Ces agencements structuraux permettent aux cellules de moduler la transcription du gène du récepteur des LDL en fonction de la charge en cholestérol. Ainsi, quand la demande en cholestérol cellulaire augmente, SRE-1 est actif. En revanche, lorsque les stérols s'accumulent, cet élément demeure silencieux et le nombre de récepteurs des LDL diminue.

Protéines régulatrices

Le facteur de transcription Sp1 se lie à l'ADN en reconnaissant de façon spécifique un hexanucléotide GGGCGG (boîte GC). Il contrôle non seulement la transcription du gène du récepteur des LDL mais aussi l'activité de plusieurs promoteurs viraux et cellulaires tels ceux de la thymidine-kinase du virus *Herpes simplex* (HSV TK) et de la déhydrofolate réductase du virus SV40 [14]. Les promoteurs sensibles au facteur

Sp1 contiennent en général plusieurs sites de reconnaissance. Celui du récepteur des LDL en contient deux ; un sur la première séquence répétitive imparfaite et l'autre sur la troisième.

Le facteur Sp1 exerce à la fois une activation basale sur l'expression du récepteur des LDL et une régulation dépendante des stérols [15]. Cette dernière fonction implique une association avec le facteur de transcription SREBP-2, récemment identifié [16], et avec les séquences répétitives 2 et 3 du promoteur du récepteur des LDL. Notons que la substitution d'une thymidine par une cytosine dans la séquence répétitive 3 du promoteur empêche la liaison efficace de Sp1. Cela provoque une diminution de moitié du nombre de récepteurs des LDL. Ce défaut est à l'origine d'une hypercholestérolémie familiale chez des sujets finlandais [17].

En 1993, l'équipe de Brown et Goldstein a identifié et caractérisé deux protéines nucléaires, SREBP-1 et SREBP-2, se liant préférentiellement au SRE-1 du promoteur du gène du récepteur des LDL des cellules HeLa [16, 18, 19]. Par ailleurs, Kim *et al.* [20] ont montré que le facteur de différenciation ADD1 (*adipocyte diffe-*

rentiation-dependent factor), hybride des isoformes SREBP impliqué dans l'adipogenèse, et le SREBP-1 ne forment qu'une seule entité fonctionnelle. La double spécificité de ADD1/SREBP-1, conférée par un seul acide aminé dans le domaine hélice-boucle-hélice, permet la régulation de différents gènes impliqués dans le métabolisme des lipides. En effet, ce facteur transcriptionnel contrôle le métabolisme du cholestérol par le biais des LDL et module la synthèse des triglycérides à partir des hydrates de carbone, tel le glucose, par l'intermédiaire d'un élément de réponse aux hydrates de carbone (*carbohydrate response element*) [20]. Cette dualité de spécificité revêt une certaine importance car elle lie les deux voies métaboliques.

Une deuxième protéine régulatrice de la même famille a été identifiée comme SREBP-2 [16]. Ces deux protéines régulatrices de la transcription, SREBP-1 et SREBP-2, se lient donc au SRE-1 et contrôlent à la fois l'expression des gènes du récepteur des LDL et de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl Co-enzyme A (HMG CoA) synthase. Ces deux protéines ont des domaines structurels semblables et semblent opérer *via* un mécanisme commun [16]. Récemment, Millinder *et al.* [21] ont démontré que l'HMG CoA réductase est aussi modulée par le facteur SREBP-1.

Expression et activation des protéines SREBP-1 et SREBP-2 agissant sur le promoteur du récepteur des LDL

Les protéines nucléaires à activité *trans*, SREBP-1 et SREBP-2, ont une similitude de 47% et possèdent des domaines fonctionnels similaires [16]. Elles sont synthétisées sous forme de précurseurs (*figure 3*) dont les chaînes polypeptidiques contiennent 1150 acides aminés avec une masse moléculaire apparente de 125 kDa (*m/s n° 6-7, vol. 10, p. 746*) [22]. Ce précurseur fait partie intégrante de la membrane de l'enveloppe nucléaire et du réticulum endoplasmique [19] qui, sous l'effet d'une protéolyse dépendante des stérols, se détache et migre vers le noyau où il s'associe à l'élément SRE-1 (*figure 4*). La protéine mûre SREBP-1 a une masse moléculaire apparente de

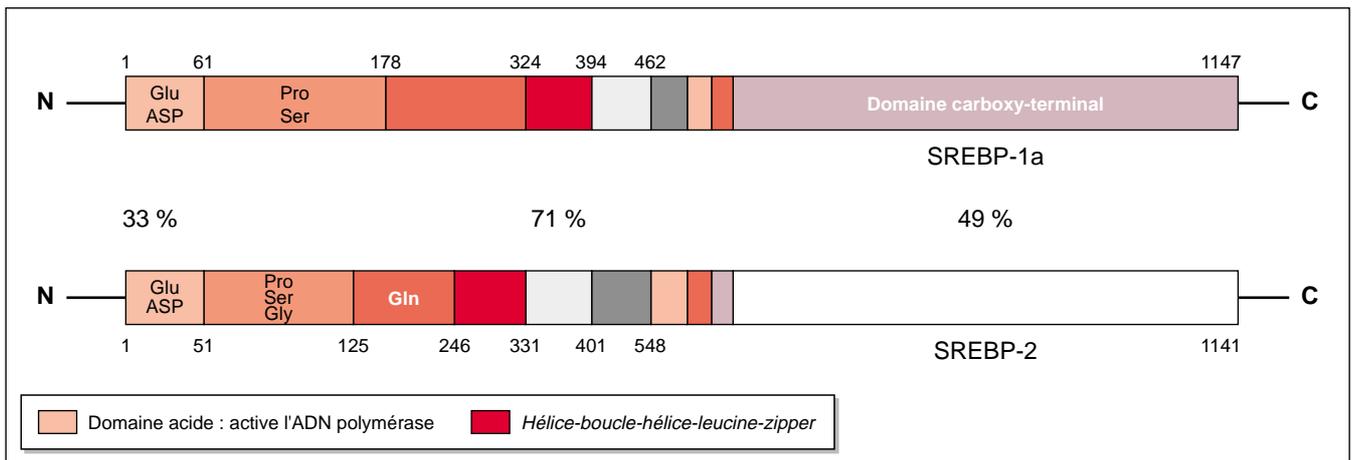


Figure 3. **Facteurs transcriptionnels SREBP-1a et SREBP-2: comparaison des séquences d'acides aminés et des domaines structuraux.** Le pourcentage d'identité entre les régions et les acides aminés les plus fréquemment retrouvés sont indiqués [30].

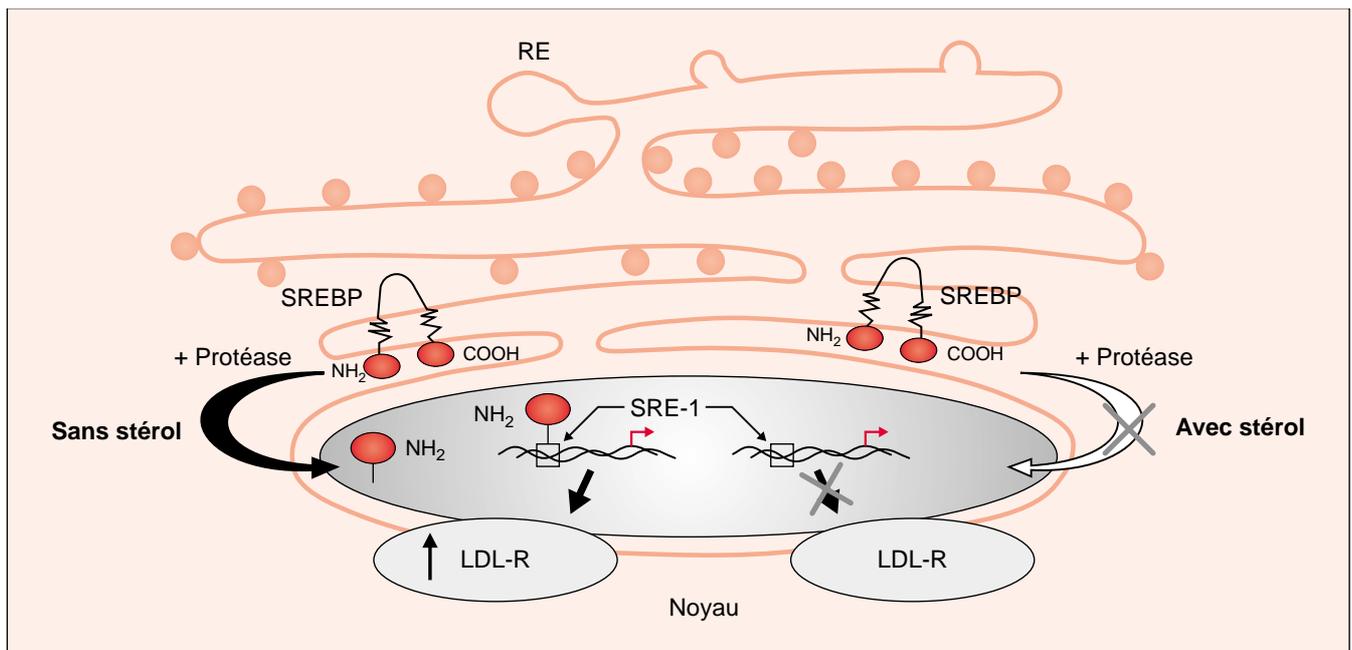


Figure 4. **Modèle d'action des protéines régulatrices SREBP.** Ces grosses protéines sont ancrées dans le réticulum endoplasmique avec les extrémités amino- et carboxy-terminale contenues dans le cytoplasme. En l'absence de stérol, une protéase spécifique clive la partie amino-terminale de la molécule. La protéine, maintenant active, migre en trans vers le noyau pour se lier au fragment SRE-1 sur le promoteur du gène du récepteur des LDL et active ainsi la transcription du gène. En revanche, en présence de stérol, la protéase n'est pas capable d'activer le SREBP et la transcription ne s'effectue pas.

68kDa. Le premier domaine transmembranaire commence à l'acide aminé 480 et comprend des séquences hydrophobes qui permettent à la protéine de s'attacher aux membranes du réticulum endoplasmique et de l'enveloppe nucléaire. Les protéines SREBP sont ancrées dans le réticulum endoplasmique et leurs extrémités amino- et carboxy-ter-

minales se trouvent dans le cytoplasme [22, 23]. La partie amino-terminale de chaque protéine mûre contient un motif basique hélice-boucle-hélice à glissière de leucine de 70 acides aminés (*helix-loop-helix-leucine-zipper*) qui permet à la protéine de former des dimères et de se lier aux éléments de réponse SRE-1 et ainsi d'avoir une activité transcriptionnelle

[22]. Cette séquence, la plus conservée entre les deux protéines, est retrouvée dans une variété de protéines nucléaires, incluant les protéines E2A, TFE3, AP-4, Myc, Max, USF, MyoD et myogénine [24]. Dans des cellules dépourvues de stérols, une protéase dépendante des stérols SREBP-1 et SREBP-2 entre le domaine *leucine-zipper* et le premier

domaine transmembranaire [19, 21, 23]. Cela a pour effet de libérer la partie amino-terminale qui migre vers le noyau pour se lier aux éléments SRE du promoteur du gène du récepteur des LDL et de la HMG CoA synthase. Lorsque des stérols s'accumulent dans la cellule, le clivage est diminué et les SREBP-1 et SREBP-2 nucléaires résiduelles sont rapidement dégradées par une protéase neutre dépendante de la cystéine, inhibée par le N-acétyl-leucyl-leucyl-norleucinal (ALLN) [17] (figure 4). Wang *et al.* (Dallas, TX, USA) [25] ont récemment démontré que l'enzyme de conversion de l'interleukine-1 β (ICE) avait aussi une activité protéasique vis-à-vis de SREBP-1 et SREBP-2. En outre, Thornberry et Molineaux (Merck Research Laboratory, Rahway, NJ, USA) [26] ont mis en évidence l'homologie entre la protéase du hamster et la protéine CPP32 humaine, membre de la famille des caspases. Il reste à déterminer si cette enzyme, aussi dénommée SCAP (*SREBP cleavage-activating protein*), participe *in vivo* à l'activation de ces protéines de régulation [27]. Outre le contrôle post-traductionnel, l'expression des SREBP peut être modulée par une variété importante de facteurs comme la caséine, la thyroglobuline et l'asialofétuine [18]. Sato *et al.* (Osaka, Japon) [28] ont récemment démontré que le gène *SREBP-2* contient un segment SRE-1 identique à celui retrouvé dans le promoteur du gène du récepteur des LDL, voisin d'une séquence reconnue par le facteur de transcription NF-Y. L'ensemble des mécanismes énumérés permet donc un contrôle fin et complexe de l'expression et de la synthèse du récepteur des LDL.

Dans le foie, les niveaux d'ARNm codant pour le récepteur des LDL et l'HMG-CoA synthase peuvent être augmentés par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase [29]. Ainsi, le mevinolin, en bloquant la synthèse du cholestérol cellulaire, stimule indirectement les gènes modulés par les stérols, tels ceux des SREBP-1 et SREBP-2. Les effets sont encore plus marqués lorsqu'une résine qui capte les acides biliaires, tels que le colestipol, est ajoutée au mevinolin. Toutefois, des études effectuées sur le foie

de hamster montrent que la SREBP-1 et la SREBP-2 ne sont pas contrôlées de façon coordonnée. Lorsque le foie est traité simultanément par le mevinolin et le colestipol, la forme mûre de SREBP-2 augmente alors que celle de SREBP-1 diminue [30]. Cela implique que, contrairement à ce qui a été observé dans des cultures cellulaires, la protéolyse des deux protéines se déroule de façon indépendante dans le foie et fait émettre l'hypothèse selon laquelle ces deux protéines pourraient avoir différentes fonctions dans cet organe. A l'état basal, la forme mûre de la SREBP-1 est prépondérante dans la fraction nucléaire hépatique, ce qui suggère qu'elle est responsable des niveaux constitutifs d'expression du gène du récepteur des LDL et de l'HMG CoA synthase. En revanche, lorsque le niveau de cholestérol hépatique est bas, les niveaux du précurseur de la SREBP-2 et ceux de la protéine mûre augmentent. Nous pouvons donc en déduire que l'expression élevée du gène du récepteur des LDL dans le foie est modulée par la SREBP-2.

Mutations dans les gènes SREBP-1 et SREBP-2

Les gènes qui codent pour la SREBP-1 et la SREBP-2 ont été clonés et caractérisés. Celui de la SREBP-1, situé sur le chromosome 17 (17p11.2), s'étend sur 26 kb et comprend 22 exons et 20 introns. Celui de la SREBP-2 est localisé sur le chromosome 22 (22q13).

Deux isoformes de SREBP-1 existent (SREBP-1a et SREBP-1c) [31]. Elles sont toutes deux synthétisées dans les cellules HeLa et HepG2 [32]. Elles contiennent le même motif basique hélice-boucle-hélice et se lient avec la même affinité au SRE-1. Néanmoins, la région acide amino-terminale de SREBP-1a est plus longue que celle de SREBP-1c, ce qui pourrait expliquer les différences d'interaction avec d'autres protéines impliquées dans la transcription [31]. SREBP-2, pour sa part, ne semble pas avoir de site d'épissage alternatif.

Une délétion dans le domaine acide de la protéine transforme la SREBP-1 en un puissant suppresseur de la transcription [22]. Cette séquence diffère de celle de la SREBP-2 par un

enrichissement en glycines. Par ailleurs, une étude récente a démontré qu'une délétion dans le gène de la SREBP-2 tronque la protéine immédiatement en aval du domaine hélice-boucle-hélice, rendant des cellules CHO résistantes à une répression transcriptionnelle par le 25-hydroxycholestérol [23]. Cette mutation activatrice est expliquée par l'absence du domaine habituellement clivé par la protéase dépendante des stérols, rendant possible l'accès aux sites de liaison dans le promoteur du récepteur des LDL, indépendamment du contenu cellulaire en cholestérol.

Ces expériences montrent que des mutations dans les gènes de SREBP-1 ou de SREBP-2 pourraient influencer *in vivo* les concentrations plasmatiques du LDL-cholestérol en modifiant les niveaux de biosynthèse du cholestérol et la capture des particules LDL à partir du plasma. Des variations dans les séquences de ces facteurs transcriptionnels pourraient être responsables des différences dans les niveaux de LDL-cholestérol que l'on observe aussi bien dans la population générale que chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale ou de dyslipidémies; toutefois les effets phénotypiques d'une variation génétique dans les gènes de la SREBP-1 et de la SREBP-2 ne pourront être anticipés que lorsque l'ensemble de leur activité fonctionnelle aura été défini.

Nouveaux sites régulateurs FP1 et FP2

Metha *et al.* (Little Rock, AR, USA) [33] ont récemment identifié deux nouveaux éléments régulateurs dans le promoteur du gène humain du récepteur des LDL. Le premier, le site FP1, est un fragment de 20 paires de bases qui participe à l'induction maximale de la transcription du gène du récepteur des LDL en réponse à une déplétion en stérol cellulaire (figure 5). Les expériences de changement de mobilité sur gel, utilisant les protéines nucléaires de cellules HepG2, ont montré que cette activation se fait par l'intermédiaire de protéines nucléaires non identifiées. Ils ont montré, en outre, une stimulation de 375% de l'expression du gène des récepteurs des LDL par des

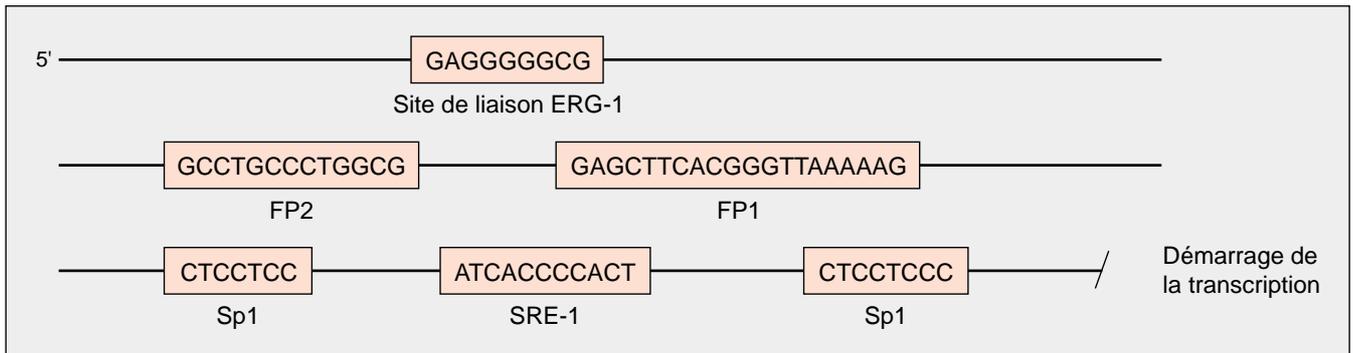


Figure 5. **Séquence de nucléotides du promoteur du récepteur des LDL.** L'emplacement et les séquences des sites Sp1, SRE-1, FP1, FP2 et le site de liaison au facteur EGR-1 sont indiqués.

cellules HepG2 déplétées en cholestérol et transfectées par un gène rapporteur concernant la séquence *FP1*. Ils ont aussi observé une suppression de l'activation lors de mutations de la séquence native de *FP1*. Une comparaison de séquences indique que le site *FP1* est très bien conservé chez l'homme, le rat et le hamster. Le fait que le site *FP1* se trouve à proximité des sites *Sp1* et *SRE1* suggère que la modulation transcriptionnelle du gène du récepteur des LDL résulte d'une coopération entre ces différentes séquences spécifiques et les protéines à activité *trans* décrites plus haut. Le deuxième élément est le site *FP2*. Son action est cependant moins bien cernée que celle du premier. D'autres éléments sont aussi impliqués dans la régulation génique du récepteur des LDL. En effet, une étude de Liu *et al.* (Seattle, WA, USA) [34], publiée en 1993, indique que le facteur Egr-1 (*early growth response protein-1*) agit sur l'expression du récepteur des LDL. Ce facteur fait partie de la famille de facteurs transcriptionnels qui possèdent deux doigts de zinc. Il associe les signaux biochimiques, provenant de la membrane plasmique, aux changements à long terme inclus dans les processus de prolifération et de différenciation cellulaire [35]. Le promoteur du gène du récepteur des LDL possède une séquence de reconnaissance pour le facteur Egr-1:5'-GAGGGGGCG-3' à 328 pb en amont du site de démarrage de la transcription [35]. L'oncostatine induit la transcription de Egr-1 dans des cellules HepG2 par un mécanisme dépendant d'une activité tyrosine-kinase, et la régulation de l'expression du récepteur des LDL est

alors corrélée à l'induction du facteur Egr-1 [34]. Ces études suggèrent donc un mécanisme de régulation du récepteur des LDL impliquant l'activation d'une tyrosine-kinase, l'induction du facteur de transcription Egr-1 et l'influence positive de celui-ci sur la transcription du récepteur LDL.

Conclusion

Le récepteur des LDL est une composante-clé du mécanisme par lequel les cellules eukaryotes contrôlent l'homéostasie du cholestérol. La transcription du gène du récepteur des LDL est gérée de façon stricte par les concentrations de stérols cellulaires. La cible de cette régulation est le *SRE-1*, constitué de 10 pb, qui agit de concert avec les deux séquences *Sp1* qui l'encadrent et les nouveaux sites *FP1* et *FP2*. De plus, l'interaction des stérols avec des protéines transcriptionnelles ajoute une autre étape aux mécanismes déjà décrits. Une meilleure connaissance de ces facteurs transcriptionnels et de leurs mécanismes d'action pourrait permettre d'en modifier les niveaux par intervention pharmacologique, assurant un contrôle plus adéquat du métabolisme du cholestérol et de l'athérogenèse. En outre, l'identification des altérations moléculaires des facteurs de transcription, à laquelle travaillent en ce moment plusieurs laboratoires, contribuera à élucider leur rôle dans plusieurs dyslipidémies. Ces études permettront aussi de préciser si des défauts fonctionnels des facteurs de transcription sont responsables de l'hypercholestérolémie familiale non caractérisée par des mutations du récepteur des LDL ■

* GLOSSAIRE *

LDL: low density lipoprotein.
SCAP: SREBP cleavage-activating protein.
SRE-1: sterol responsive element-1.
SRE-2: sterol responsive element-2.
SREBP: sterol responsive element binding protein.

RÉFÉRENCES

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, 7th ed. New York: McGraw Hill, 1995; 1981-2030.
2. Kahn A. L'hypercholestérolémie familiale, de la maladie au gène. *Med Sci* 1985; 1: 388.
3. Varret M, Rabès JP, Boileau C. L'hypercholestérolémie familiale 25 ans après. I. Défauts du récepteur des LDL. *Med Sci* 1997; 13: 1399-408.
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
5. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445-66.
6. Goldstein JL, Brown MS, Anderson RGW, Russel DW, Schneider WJ. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Ann Rev Cell Biol* 1985; 1: 1-39.
7. Sudhof TC, Van der Westhuyzen DR, Goldstein JL, Brown MS, Russel DW. Three direct repeats and a TATA like sequence are required for regulated expression of the human low density lipoprotein receptor gene. *J Biol Chem* 1987; 262: 10773-9.

RÉFÉRENCES

8. Smith JR, Osborne TF, Goldstein JL, Brown MS. Identification of nucleotides responsible for enhancer activity of sterol regulatory element in LDL receptor gene. *J Biol Chem* 1990; 265: 2306-10.
9. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-30.
10. Mehta KD, Brown MS, Bilheimer DW, Goldstein JL. The low density lipoprotein receptor in *Xenopus laevis*. II. Feedback repression mediated by conserved sterol regulatory. *J Biol Chem* 1991; 266: 10415-9.
11. Dawson PA, Hofmann SL, Van der Westhuyzen DR, Sudhof TC, Brown MS, Goldstein JL. Sterol dependant repression of low density lipoprotein receptor mediated by a 16 bp sequence adjacent to binding site for transcription for Sp1. *J Biol Chem* 1988; 263: 3372-9.
12. Sudhof TC, Russel DW, Brown MS, Goldstein JL. 42 bp element from LDL receptor gene confers end-product repression by sterols when inserted into viral TK promoter. *Cell* 1987; 48: 1061-9.
13. Briggs MR, Yokoyama C, Wang X, Brown MS, Goldstein J. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. *J Biol Chem* 1993; 268: 14490-6.
14. Kadonaga JT, Tijan R. Affinity purification of sequence-specific DNA binding proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5889-93.
15. Sanchez HB, Yieh L, Osborne TF. Cooperation by sterol regulatory element-binding protein and Sp1 in sterol regulation of low density lipoprotein receptor gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 1161-9.
16. Hua X, Yokoyama C, Wu J, Briggs MR, Brown MS, Goldstein JL, Wang X. SREBP-2 a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11603-7.
17. Koivisto UM, Palvimo JJ, Janne OA, Kontula K. A single-base substitution in the proximal Sp1 site of the human low density lipoprotein receptor promoter as a cause of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10526-30.
18. Wang X, Briggs MR, Hua X, Yokoyama C, Goldstein JL, Brown MS. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. *J Biol Chem* 1993; 268: 14497-504.
19. Wang X, Sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell* 1994; 77: 53-62.
20. Kim JB, Spotts GD, Halvorsen YD, Shih HM, Ellenberg T, Towle HC, Spiegelman BM. Dual DNA specificity of ADD1/SREBP1 controlled by a single amino acid in the basic helix-loop-helix domain. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2582-8.
21. Millinder Vallett S, Sanchez HB, Rosenfeld JM, Osborne TF. A direct role for sterol regulatory element binding protein in activation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 12247-53.
22. Sato R, Yang, Wang X, Evans MJ, Ho YK, Goldstein JL, Brown MS. Assignment of the membrane attachment activation domains of sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP-1). *J Biol Chem* 1994; 269: 17267-73.
23. Yang J, Sato R, Goldstein JL, Brown MS. Sterol-resistant transcription in CHO cells caused by gene rearrangement that truncated SREBP-2. *Genes Dev* 1994; 8: 1910-9.
24. Kadesh T. Helix-loop-helix proteins in the regulation of immunoglobulin gene transcription. *Immunol Today* 1992; 13: 31-6.
25. Wang X, Pai JT, Wiedenfeld EA, Medina JC, Slaughter CA, Goldstein JL, Brown MS. Purification of an interleukin-1 β converting enzyme-related cysteine protease that cleaves sterol regulatory element-binding proteins between the leucine zipper and transmembrane domains. *J Biol Chem* 1995; 270: 1804-5.
26. Thornberry NA, Molineaux SM, Interleukin-1 β converting enzyme: a novel cysteine protease required for IL-1 β production and implicated in programmed cell death. *Protein Sci* 1995; 4: 3-12.
27. Kahn A. Régulation transcriptionnelle par le cholestérol: découverte de la protéine sensible, SCAP. *Med Sci* 1997; 13: 374-6.
28. Sato R, Inoue J, Kawabe Y, Kodama T, Takano T, Maeda M. Sterol-dependant transcriptional regulation of sterol regulatory element-binding protein-2. *J Biol Chem* 1996; 271: 26461-4.
29. Ma PT, Gil G, Sudhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 83: 792-6.
30. Sheng Z, Otani H, Brown MS, Goldstein JL. Independent regulation of sterol regulatory element-binding proteins 1 and 2 in hamster liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 935-8.
31. Hua X, Wu J, Goldstein JL, Brown MS, Hobbs HH. Structure of the human gene encoding sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP1) and localization of SREBP1 and SREBP2 to chromosome 17p11.2 and 22q13. *Genomics* 1995; 25: 667-73.
32. Kawabe Y, Honda M, Wada Y, Yazaki Y, Suzuki T, Ohba Y, Nabata H, Endo A, Matsumoto A, Itakura H, Kodama T. Sterol mediated regulation of SREBP-1a, 1b, 1c and SREBP-2 in cultured human cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202: 1460-7.
33. Mehta KD, Chang R, Underwood J, Wise J, Kumar A. Identification of a novel cis-acting element participating in maximal induction of the human LDL receptor gene transcription in response to low cellular cholesterol levels. *J Biol Chem* 1996; 271: 33616-22.
34. Liu J, Shohab M, Grove RI. Induction of Egr-1 by oncostatin M precedes up-regulation of low density lipoprotein receptors in HepG2 cells. *Cell Growth Differ* 1993; 4: 6111-6.
35. Patwardhan S, Gashler A, Siegel MG, Chang LC, Joseph LJ, Shows TB, Lebeau MM, Sukhatme VP. EGR3 a novel member of the Egr family of genes encoding immediate-early transcription factors. *Oncogene* 1991; 6: 917-28.

Summary

Regulation of LDL receptor genic expression by transcription factors

Low density lipoproteins (LDL) are the major transporters of cholesterol in human plasma. Their rapid uptake by specific tissue receptors normally limits their atherogenic effects. The expression of these receptors is controlled by exogenous cholesterol and a variety of sterols which act through transcription factors of the Sp-1 and SREP (1 and 2) families. The aim of this review is to report on the characterization, role and mechanisms of action of the currently known transcription factors involved in LDL receptor synthesis.

TIRÉS A PART

E. Lévy.

CONFÉRENCES JACQUES MONOD 1998

PLASTICITÉ SYNAPTIQUE, DYNAMIQUE DES ASSEMBLÉES NEURONALES ET FLEXIBILITÉ DES REPRÉSENTATIONS COGNITIVES

AUSSOIS (France) - 30 novembre - 4 décembre 1998

Président : **FREGNAC Yves**

CNRS, Institut Alfred-Fessard, Avenue de la Terrasse, F-91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

Phone - Téléphone : + 33 1 69 82 34 15 - Fax - Télécopie : + 33 1 69 82 34 27. E-mail - Courrier électronique : fregnac@iaf.cnrs-gif.fr

Conférenciers : Bachevalier J., Bear M., Berthoz A., Bliss T., Changeux J.-P., Collingridge G., Crepel F., Dehaene S., De Schonen S., Doupe A., Edeline J.-M., Fox K., Frackowiak R., Frégnac Y., Gervais R., Gilbert C., Kew J., Konnerth A., Laroche S., Le Masson G., Markram H., Masson C., O'Keefe J., Polk T., Ramachandran V., Recanzone G., Rolls E., Sagi D., Salin P., Savage-Rumbaugh E.-S., Schultz W., Tanaka K., Vaadia E., Wilson M.

DATE LIMITE D'INSCRIPTION : 31 JUILLET 1998