

of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985; 318: 635-41.

6. Hecht K, Carlsted-Duke J, Stierna P, Gustafsson J-A, Brönnegård M, Wilkström A-N. Evidence that the β -isoform of the human glucocorticoid receptor does not act as a physiological significant repressor. *J Biol Chem* 1997; 272: 26659-64.

7. Bamberger CM, Bamberger A-M, de Castro M, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor β , a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 2435-41.

8. Oakley RH, Webster JC, Sar M, Parker Jr CR, Cidlowski JA. Expression and subcellular distribution of the β -isoform of the human glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 1997; 138: 5028-38.

9. de Castro M, Elliot S, Kino, T, Bamberger C, Karl M, Webster M, Chrousos GP. The non-ligand binding β -isoform of the human glucocorticoid receptor (hGR β): tissue levels, mechanism of action, and potential physiologic role. *Mol Med* 1996; 2: 597-607.

10. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A, Szeffler SJ, Surs W, Minshall E, Chrousos GP, Klemm DJ. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β . *J Exp Med* 1997; 186: 1567-74.

11. Chrousos GP, Detera-Waldleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1113-24.

12. Bouchard C, Desprès JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrinol Rev* 1993; 14: 72-93.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Notch, acteur important de la régulation de la différenciation hématopoïétique.** L'activation du récepteur Notch (et de ses homologues) dans les précurseurs lymphocytaires T et les lignées granulocytaires murines altère leur comportement et, dans ce dernier modèle, inhibe la différenciation [1], rappelant ainsi la fonction principes de Notch au cours de l'embryogenèse. Trois observations récentes confirment l'importance de cette voie de régulation de l'hématopoïèse mais en soulignant la complexité. L'activation des différents récepteurs Notch dépendrait de la cytokine utilisée pour stimuler la différenciation cellulaire. Dans le modèle de la lignée granulocytaires 32D qu'utilisent les auteurs, l'insertion d'un ADNc codant pour une forme activée (tronquée) de Notch 1 bloque sélectivement la différenciation induite par le G-CSF alors que l'expression de Notch 2 activée bloque l'action du GM-CSF. L'utilisation de constructions hybrides associant différentes régions fonctionnelles des ADNc de *Notch 1* et *Notch 2*, a permis aux auteurs de

localiser la région qui confère la spécificité de réponse aux cytokines. Celle-ci est distincte des régions communes requises pour l'activité de toutes les molécules Notch mais aussi de la région codant pour le signal de localisation nucléaire [2]. Cette voie de régulation pourrait être physiologique [3]. Lorsque les cellules 32D, exprimant la forme non activée de *Notch 1*, sont cultivées en présence d'un des ligands physiologiques de Notch1, la protéine jagged, la différenciation induite par le G-CSF est inhibée, comme elle l'était après surexpression de la forme activée de Notch1, en l'absence de ligand. Dans cette étude un ADNc codant pour l'équivalent humain de r-jagged 1 (identifié initialement chez le rat) a été isolé à partir de cellules stromales de moelle osseuse humaine. L'inhibition de la différenciation des cellules 32D en réponse au G-CSF peut être induite, soit par co-culture avec les cellules stromales humaines exprimant *jagged 1*, soit par une forme soluble de la partie extracellulaire de la protéine h-jagged et, à un moindre degré, par des peptides

correspondant à ces régions. Enfin, un troisième article [4] analyse les mécanismes d'inhibition par Notch 1 et Notch 2 de l'activité de E47, protéine bHLH (basique hélice-boucle-hélice) qui, par sa fonction de liaison à l'ADN après dimérisation, est essentielle au processus de différenciation lymphocytaire B. Il semble que l'inhibition de E47 par Notch ne passe pas par la voie de signalisation classique de Notch, impliquant l'activation de CBF1 (*core binding factor*) et la transcription des gènes *HES (Hairy and Enhancer of Split)*. L'inhibition de l'activité de E47 résulterait d'une inhibition de la voie de signalisation dépendant de Ras par Notch, associé ou non à Deltex, protéine cytoplasmique qui se lie à Notch et module son activité.

[1. Milner LA, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13014-9.]

[2. Bigas A, *et al. Mol Cell Biol* 1998; 18: 2324-33.]

[3. Li L, *et al. Immunity* 1998; 8: 43-55.]

[4. Ordentlich P, *et al. Mol Cell Biol* 1998; 18: 2230-9.]



**IMGT
NEWS**

Séquences protéiques - Représentations 3D - Analyse de séquences

IMGT, the international ImMunoGeneTics DataBase, annonce : • la **présentation des séquences protéiques** des régions variables des immunoglobulines et récepteurs T humains en accord avec la description des mutations et les alignements d'allèles (IMGT NEWS - Août 1997), • **les premières représentations 3D** des régions variables d'anticorps et de récepteurs T, basées sur la numérotation unique IMGT définie par Marie-Paule Lefranc (IMGT NEWS - Mars 1997), • **IMGT/DNAPLOT** pour l'analyse des séquences réarrangées des immunoglobulines et récepteurs T humains et pour l'identification des sous-groupes des séquences IGHV de souris. Toutes ces informations sont accessibles à IMGT : <http://imgt.cnusc.fr:8104>

Flash sur IMGT > 24 000 séquences d'Ig e de TcR de 81 espèces, > 17 000 sites connectés depuis le 1^{er} janvier 96, > 2 500 requêtes par semaine

Initiateur et coordinateur de IMGT : Pr Marie-Paule Lefranc, Laboratoire d'ImmunoGénétique Moléculaire, LIGM, UMR 5535 (CNRS - Université Montpellier II), 1919, route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5 - France - Tél. : +33 (0)4 67 61 36 34 - Fax : +33 (0)4 67 04 02 31 - lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr

Référence IMGT : Lefranc M.-P., Immunology Today, 18, 509 (1997), Lefranc M.-P. et al., Nucleic Acids Research, 26, 297-303 (1998)