

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :

- Marc Alizon** (1)
Brigitte Amiranoff (2)
Ja-Hyun Baik (3)
Carole Beaumont (4)
Jérôme Bertherat (5)
Dominique Bonneau (6)
Emiliana Borrelli (3)
Elisabeth Bursaux
Yves Courtois (7)
Jacques Elion (8)
Hélène Gilgenkrantz (2)
Simone Gilgenkrantz
Jean-Pierre Grünfeld
Michèle Guerre-Millo (9)
Axel Kahn
Dominique Labie (2)
Claude Matuchansky
Roberto Picetti (3)
Adolfo Saiardi (3)
Tarek Abdel Samad (3)
Jean Soulier (10)
Graziella Thiriet (3)
Hubert Vaudry (11)

(1) Inserm U. 332, ICGM, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

(2) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(3) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Cnrs/Inserm/ULP, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, France.

(4) Inserm U. 409, Faculté Xavier-Bichat, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France.

(5) Hôpital Cochin, Pavillon Cornil, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(6) Unité de Génétique Médicale, Hôpital Jean-Bernard, BP 577, 86021 Poitiers, France.

(7) Inserm U. 450, 29, rue Wilhem, 75016 Paris, France.

(8) Inserm U. 120, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

(9) Inserm U. 177, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

(10) Institut Universitaire d'hématologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.

(11) Inserm U. 413, Institut de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides, université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Une enzyme sensible aux variations jour/nuit ou l'histoire de la mélatonine et de sa synthèse... (p. 381).

Un nouveau facteur de satiété et un nouveau rôle pour le GLP-1 (p. 392).

Résistance « transcriptionnelle » à l'insuline et hypertriglycéridémie (p. 392).

Activité télomérase dans des cellules hématopoïétiques normales ou malignes (p. 413).

Nature biochimique du fonctionnement des centromères humains (p. 414).

L'amplification de triplets CGG responsable de la maladie de l'X fragile dépend du sexe de l'enfant (p. 415).

Deux gènes pour une même maladie: hétérogénéité génétique du syndrome d'Opitz (p. 416).

Gonadoblastome et chromosome Y (p. 416).

Progression des maladies rénales et polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) (p. 416).

Le segment délété dans le syndrome de Smith-Magenis contient au moins quatre gènes (p. 417).

Une empreinte parentale dans la psychose maniaco-dépressive (p. 417).

Formes familiales de sclérose latérale amyotrophique et superoxyde dismutase: une activité peroxydasique (p. 418).

Des souris transgéniques suggèrent que la maladie des vaches folles n'est pas transmissible à l'homme (p. 424).

Clonage du gène *BRCA2* de susceptibilité génétique au cancer du sein (p. 427).

Arrêt de l'essai clinique du tamoxifène au long cours (p. 427).

Le chromosome 3 protecteur des cancers buccaux! (p. 427).

Le délai entre le rapport sexuel et l'ovulation n'influence pas le sexe des enfants (p. 428).

La levure permet la découverte de nouveaux ligands de récepteurs à activité tyrosine (p. 428).

Mode d'action du LCR sur l'expression des gènes β -globine: les TAF entrent dans la danse

La mise en évidence depuis 1987 du rôle activateur majeur d'une région située 50kb en amont de la famille des gènes β -globine humains a constitué une avancée importante dans l'élucidation de la régulation de l'expression des gènes du locus [1]. Malgré la définition progressive des éléments activateurs minimaux et l'identification des facteurs protéiques s'y fixant, le mode d'action de cet élément, le LCR (pour locus control region) était, jusque très récemment, largement inconnu. L'hypothèse la plus communément admise

était que cet effet activateur était dû à l'interaction directe du LCR avec les promoteurs des différents gènes de la famille β -globine, par la formation de boucles résultant probablement d'interactions protéine-protéine entre les différents facteurs liés à l'ADN (*m/s n° 1, vol. 12, p. 105*). Les travaux récents présentés au *37th Annual Meeting of the American Society of Hematology* (Seattle, WA, USA, 1-5 décembre 1995) par deux équipes viennent enfin de démontrer la réalité de cette hypothèse en identifiant le chaînon manquant de cette interac-

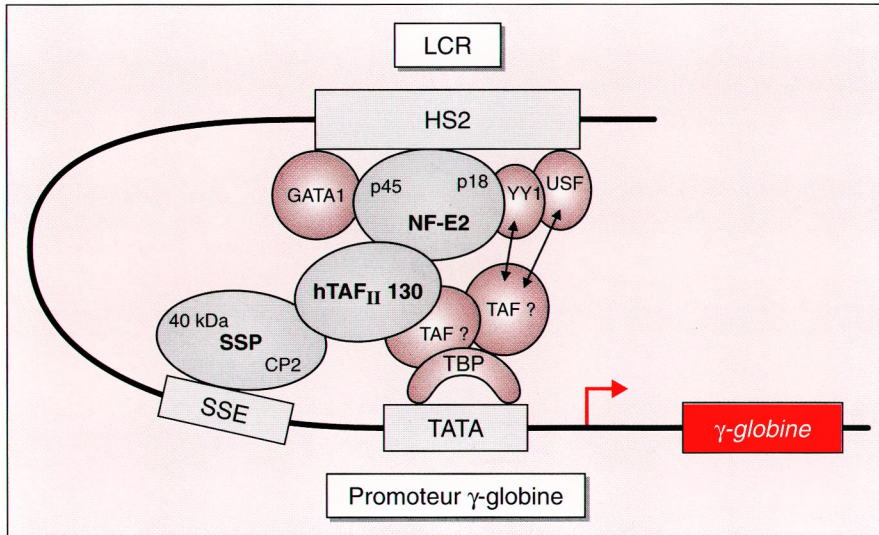


Figure 1. **Représentation schématique de l'interaction entre le site hypersensible 2 (HS2) du β -LCR et le promoteur du gène γ -globine.** Les facteurs protéiques d'activation sont modulaires, avec un domaine de fixation à l'ADN, un domaine de multimérisation et un domaine d'activation. C'est habituellement ce dernier domaine qui est responsable des interactions protéine-protéine au sein du complexe macromoléculaire. NF-E2, le principal activateur se liant à HS2 est un dimère constitué d'une sous-unité ubiquitaire, p18, et d'une sous-unité spécifique des cellules érythroïdes, p45. C'est avec le domaine N-terminal activateur de p45 (acides aminés 1 à 85), riche en proline, que se fait l'interaction avec hTAF_{II}130. De même, SSP (stage selector protein) lié au promoteur γ est formée de CP2 (ubiquitaire, 66-64kDa) et d'un partenaire de 40kDa. De façon surprenante, il semble que l'interaction avec hTAF_{II}130 se fasse par un domaine C-terminal de CP2, riche en acide glutamique, plutôt qu'avec le domaine activateur N-terminal. Bien que seule hTAF_{II}130 ait été identifiée à ce jour comme participant à l'interaction, plusieurs protéines TAF (TBP-associated factors) sont représentées sur le schéma par analogie aux autres systèmes étudiés. EKLF (erythroid Kruppel-like factor) jouerait un rôle similaire à SSP pour assurer la liaison entre HS2 et le promoteur β pendant la phase adulte du développement. SSE: stage selector element; TBP: TATA box binding protein. USF: upstream stimulating factor; YY1: Yin-Yang factor; GATA1: facteur de transcription se fixant au site HS2 du β -LCR.

tion qui n'est autre qu'un des membres de la famille des protéines TAF (*TBP-associated factors*). L'identification, dans d'autres systèmes, de ces protéines coactivatrices par le groupe de Tjian (Berkeley, CA, USA) en 1991 représentait une avancée fondamentale dans la compréhension des mécanismes moléculaires d'activation de la transcription [2]. Elles établissaient le lien entre, d'une part, les facteurs protéiques liés aux séquences activatrices proximales, en amont du promoteur, ou distales de type *enhancer* et, d'autre part, le complexe primaire de transcription TFIID fixé sur le promoteur minimal par la protéine de liaison à la boîte TATA (TBP, *TATA box binding pro-*

tein) (*m/s n° 9, vol. 5, p. 701*). La spécificité d'interaction entre différents éléments a été récemment vérifiée par la reconstitution *in vitro* du complexe multimoléculaire du système d'activation du gène *hunchback* (*hb*) de la drosophile, activé au cours du développement par le produit du gène *bicoid* maternel (BCD) et par le produit du gène *hb* lui-même (HB) [3, 4]. Le complexe ainsi reconstitué comporte la TBP et des TAF recombinantes, ainsi que les deux activateurs spécifiques du développement, BCD et HB. Par la soustraction de l'un ou l'autre des constituants, les auteurs ont établi la spécificité des interactions entre les activateurs et les protéines TAF cibles, ils ont aussi

démonstré que les différents activateurs stimulent la transcription d'une façon synergique supérieure à la simple addition des stimulations individuelles. L'identification des divers membres de la famille des protéines TAF a été grandement facilitée ces dernières années par la mise au point de la technique des doubles hybrides [5] et par celle de nouvelles techniques performantes de chromatographie d'affinité sur des résines associées à un domaine d'activation, telles les résines liées au glutathion qui retiennent des domaines d'activation hybrides avec l'enzyme GTS (*glutathione-S-transferase*) et sur lesquelles on peut faire passer des extraits nucléaires contenant les « partenaires potentiels » des domaines d'activation considérés.

Les très élégants travaux de Tjian ont porté sur la reconstitution d'un système relativement simple d'activation d'un gène exprimé au cours du développement de la drosophile. Il est particulièrement intéressant d'avoir pu mettre en évidence le même type d'interaction protéine-ADN et protéine-protéine pour l'activation de la transcription dans le modèle naturel d'expression des gènes de globine. Le problème était de savoir comment le site activateur majeur du LCR, le site hypersensible HS2 interagissait avec les promoteurs des gènes fœtaux γ -globine puis adulte β -globine au cours du développement. Du côté LCR, la séquence activatrice minimale a été localisée dans le site hypersensible HS2. Elle contient un site de fixation pour le facteur spécifique des cellules érythroïdes NF-E2, flanqué de sites pour les cofacteurs GATA1, USF (*upstream stimulatory factor*) et YY1. Du côté des promoteurs, deux séquences sont essentielles à l'interaction. Il s'agit, respectivement, de la séquence SSE (pour *stage selector element*) située en position -53 à -35 dans les promoteurs γ , et de la boîte CAC (séquence CCACACCCT, positions -92 à -85) dans le promoteur β . Les activateurs se fixant à ces deux séquences ont été identifiés: SSP (*stage selector protein*) pour le site SSE et EKLF (*erythroid Kruppel-like factor*) pour la boîte CAC. Amrolia, Cunningham et Jane (Memphis, TN, USA) ont montré que c'est une protéine de

la famille TAF, la hTAF_{II}130 (homologue humain de TAF_{II}110 de drosophile) qui fait le lien entre NF-E2, fixé au LCR, et SSP sur le promoteur γ [6, 7] (*figure 1*). Ces travaux sont complétés par les résultats du groupe d'Orkin (Boston, MA, USA) qui montre que EKLF est également capable d'interagir avec hTAF_{II}130 [8]. Un lien similaire au précédent doit donc exister entre HS2 et le promoteur β pendant le stade adulte de l'expression des gènes *globine*.

Un point clé pour la compréhension de la spécificité érythroïde d'expression des gènes est de savoir comment un nombre limité de facteurs de transcription coopèrent pour produire une expression à haut niveau relayée par des éléments de régulation en *cis* séparés par une grande

distance dans le *locus*. Ces résultats récents mettent en évidence la multiplicité des interactions possibles entre les divers activateurs qui, incluant les coactivateurs de la famille TAF, aboutit à une grande diversité d'architectures supramoléculaires; cette diversité permet la spécificité et la souplesse des mécanismes de régulation.

J.E.
D.L.

1. Labie D, Krishnamoorthy R. Du nouveau dans les séquences activatrices du gène de globine. *médecine/sciences* 1992; 8: 255-8.
2. Dynlacht BD, Hoey T, Tjian R. Isolation of coactivators associated with the TATA-binding protein that mediate transcriptional activation. *Cell* 1991; 66: 563-76.

3. Sauer F, Hansen SK, Tjian. R. Multiple TAF_{II}s directing synergistic activation of transcription. *Science* 1995; 270: 1783-8.

4. Sauer F, Hansen SK, Tjian. DNA template and activator-coactivator requirements for transcriptional synergism by *Drosophila* Bicoid. *Science* 1995; 270: 1825-8.

5. Plessis A, Camonis JH. Le système double hybride: mode d'emploi. *médecine/sciences* 1994; 10: I-IX.

6. Amrolia PJ, Cunningham JM, Nienhuis AW, Jane SM. The coenhancers of hypersensitivity site 2 interact with the γ and β -globin promoters in a developmentally specific manner. *Blood* 1995; 86 (suppl 1): 247a.

7. Amrolia PJ, Jane SM, Cunningham JM. The erythroid-specific enhancer protein NF-E2 interacts directly with a component of the transcription initiation complex. *Blood* 1995; 86; (suppl 1): 248a.

8. Perkins AC, Gaensler KML, Orkin SH. The transcription factor, EKLF, is required for completion of the developmental switch from human γ to β -globin gene expression. *Blood* 1995; 86 (suppl 1): 248a.