Le complexe Keap1-Nrf2 : un nouveau détecteur de *stress* oxydant cellulaire. L'exposition des cellules à certains xénobiotiques provoque un *stress* oxydant dont les effets toxiques sur de nombreuses fonctions biologiques sont bien connus. Parmi les défenses cellulaires mises en jeu, une des plus étudiées est l'induction de gènes codant pour des enzymes à activité anti-oxydante, comme par exemple la NADPH-quinone oxydo-réductase, la glutathion-S-transférase Y, et l'hème-oxygénase [1]. L'induction de ces enzymes requiert une séquence régulatrice appelée ARE *(antioxydant responsive element)* ou EpRE *(electrophile responsive element)*. La nature des protéines régulatrices relayant l'effet du *stress* oxydant et qui sont capables de se lier à ces séquences a fait l'objet de nombreuses controverses. Les facteurs Fos et Jun sont capables de se lier mais ne semblent pas suffisants. Il y a environ 2 ans, le rôle du facteur Nrf2 a été suggéré *(m/s 1997, n° 3, p. 381)*. Ce facteur appartient à la même famille que le facteur NF-E2 impliqué dans la maturation de lignées sanguines. Une équipe japonaise vient d'établir le mécanisme par lequel les molécules électrophiles ou le *stress* oxydant modifient l'activité de Nrf2 [2]. Le traitement des cellules par le diéthylmaléate ou le catéchol augmente l'activité de liaison à l'ADN de Nrf2 sans modifier la quantité de son ARNm. De plus, le domaine amino-terminal de Nrf2 semble jouer un rôle important dans cette régulation. En effet, lorsque ce domaine appelé Neh2 est supprimé, la protéine Nrf2 résultante devient constitutivement active quel que soit le type cellulaire. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que le domaine Neh2 serait un répresseur du facteur Nrf2, grâce à une interaction avec une autre protéine. Cette hypothèse a été confirmée grâce à des expériences de double hybride qui ont permis d'identifier la protéine Keap1, analogue d'une protéine de levure. Keap1 est constituée de deux domaines, l'un lui permettant de se lier à Nrf2, et l'autre lui conférant la capacité de s'ancrer au cytosquelette. Cette structure bipolaire de Keap1 rend compte de sa localisation cytoplasmique et de sa capacité de maintenir la protéine Nrf2 dans le cytoplasme à l'état basal. Ces données ont été confirmées par des expériences d'immunocytochimie. Lorsque les cellules sont traitées par des composés électrophiles, la protéine Nrf2 est transloquée dans le noyau même en présence de Keap1. Le devenir de Keap1 dans ces conditions n'est pas très clair. Ainsi, le complexe Nrf2-Keap1-cytosquelette constitue un détecteur du potentiel oxydant dans le cytoplasme. Lorsque l'équilibre redox est perturbé par une molécule oxydante, ce complexe se dissocie et permet à Nrf2 d'être transporté dans le noyau et d'induire les gènes cibles. L'élégance de ce mécanisme réside dans la dynamique des différents modules d'ancrage des protéines. Il n'est pas sans rappeler le mécanisme d'activation de NFκB et la signalisation par hedgehog.

[1. Morel Y, Barouki R. *Med Sci* 1998 ; 14 : 713-21.]
[2. Itoh K, *et al. Genes Dev* 1999 ; 13 : 76-86.]

7es JOURNÉES DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE DE L'HÔPITAL AMÉRICAIN
Organisées par les Docteurs Ch. BRAMI et Ch. TIBI, sous la Présidence d'Honneur du Professeur Cl. SUREAU
Vendredi 4 et samedi 5 juin 1999
A l'Hôpital Américain de Paris, Neuilly-sur-Seine

COMPLICATIONS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE : LES RISQUES DE NOTRE SPÉCIALITÉ

Programme :
- Complications obstétricales : prévention, attitude thérapeutique et aspects médico-légaux
- Complications de l'endoscopie
- Complications de la cœlioscopie chirurgicale : prévention, gestion et aspects médico-légaux

Inscriptions et renseignements : Secrétariat des Drs Brami et Tibi
Mme Anne Pailhas : 8, rue de la Marne, 94360 Bry-sur-Marne, France
Tél. : 06 61 82 02 35 – Fax : 06 62 53 99 77 – e-mail : cbrami.@aol.com