

## **L**es nouvelles poly (ADP-ribose) polymérase : vers une famille de protéines associées au maintien de l'intégrité génomique ?

La réaction de poly (ADP-ribosylation) constitue l'une des premières réponses mise en place par les cellules eucaryotes après une exposition aux agents génotoxiques. La catalyse de cette réaction a été attribuée, depuis déjà plus de 30 ans, à une enzyme, que l'on croyait unique, appelée poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) [1]. La PARP utilise le NAD<sup>+</sup> comme substrat pour catalyser la polymérisation de résidus ADP-ribose, liés de manière covalente mais transitoire à certaines protéines nucléaires. Cette modification post-traductionnelle des protéines nucléaires a pour effet de ralentir ou d'arrêter provisoirement un certain nombre de fonctions essentielles pour la cellule, afin d'instaurer un programme de survie incluant la réparation des lésions de l'ADN. Lorsque les dommages de l'ADN sont trop importants pour la capacité réparatrice de la cellule, le clivage de la PARP par les caspases, ainsi que celui d'autres facteurs de survie, permet d'éviter toute réparation inutile, et conduit à la mort cellulaire par apoptose (pour revues voir [2-4]).

La PARP est une protéine modulaire de 113 kDa, très conservée, dont la structure comprend : (1) un domaine amino-terminal de liaison à l'ADN agissant comme détecteur moléculaire de cassures simple brin dans l'ADN; (2) un signal de localisation nucléaire; (3) un domaine régulateur central contenant un motif BRCT (*breast cancer susceptibility protein C-terminus*) et des sites accepteurs de poly (ADP-ribose) permettant d'inactiver la PARP (réaction d'automodification); (4) un domaine carboxy-terminal catalytique renfermant le site actif dont la structure est semblable à

celle des toxines à NAD<sup>+</sup> (toxine diphtérique, toxine pertussique) (*m/s 1996, n° 11, p. 1269*).

La PARP est en fait associée à un complexe de réparation par excision de bases (BER) comprenant au moins XRCC1, l'ADN polymérase  $\beta$  et l'ADN ligase III [2, 5]. Elle pourrait assurer, grâce à ses différents modules, plusieurs fonctions au sein de ce complexe : la détection de cassures de l'ADN, le recrutement des partenaires du BER, et le remodelage de la chromatine (poly ADP-ribosylation des histones H1, H2B). Par ailleurs, l'interaction directe de la PARP avec l'ADN polymérase  $\alpha$ , permet d'associer efficacement ce mécanisme de détection et de réparation des lésions de l'ADN à la réplication de l'ADN [6].

Le rôle fondamental de la PARP dans le maintien de l'intégrité du génome a été démontré de manière déterminante grâce à l'obtention de souris déficientes en PARP. Ces animaux, bien que viables et fertiles, présentent en effet une très grande sensibilité aux irradiations  $\gamma$  et aux agents alkylants monofonctionnels [7, 8]. Au niveau cellulaire, on observe une diminution de la viabilité des cellules due à un délai important lors de la réparation des coupures dans l'ADN [9], à une forte instabilité génomique (échanges de chromatides sœurs, cassures chromatidiennes et chromosomiques), et à une accumulation des cellules en phase G2/M conduisant à une apoptose importante [7].

L'étude des phénotypes de ces souris invalidées pour la PARP est en partie à l'origine de deux découvertes inattendues. Tout d'abord, ces souris sont spectaculairement résistantes à des situations lésionnelles aiguës

(ischémie cérébrale [10], ischémie cardiaque [11], choc septique [12], diabète de type I [13]). Ces situations, déclenchées par la production massive de NO (monoxyde d'azote) par la NO synthase inducible (iNOS) [14], conduisent à la formation d'un oxydant puissant, le peroxy-nitrite (ONOO<sup>-</sup>), qui provoque des cassures dans l'ADN et donc suractive la PARP. Dans ces conditions, chez les souris de type sauvage, la consommation excessive de NAD<sup>+</sup> et d'ATP résultant de la suractivation de la PARP aboutit à la mort cellulaire par nécrose. En revanche, chez les souris mutantes, l'inactivation de la PARP permet de limiter les effets liés à l'inflammation tissulaire.

La deuxième observation a permis de découvrir l'existence probable d'une ou de plusieurs autres poly (ADP-ribose) polymérase (*m/s 1999, n° 1, p. 124*) : il existe en effet, dans les cellules dérivées des souris invalidées pour le gène de la PARP, une synthèse persistante de polymères d'ADP-ribose en réponse aux dommages dans l'ADN [15]. De fait, 4 autres PARP ont été récemment identifiées : PARP-2, qui semble la plus proche par ses propriétés de la poly (ADP-ribose) polymérase « classique » connue jusqu'à présent [16]; PARP-3, dont la séquence a été révélée par les banques de données [17]; PARP-4 ou VPARP, une poly (ADP-ribose) polymérase associée aux particules de Vault [18], et enfin, PARP-5 ou Tankyrase, localisée aux extrémités des chromosomes [19]. La PARP de 113 kDa initialement décrite, et maintenant renommée PARP-1, est la mieux étudiée à ce jour et devient de fait la référence de cette famille émergente de protéines.

**PARP-2, la seconde poly (ADP-ribose) polymérase répondant aux dommages dans l'ADN**

La découverte de la PARP-2 de mammifères a clairement bénéficié des études sur les plantes, *Arabidopsis thaliana* en particulier. Deux gènes codant pour des PARP avaient en effet été identifiés par plusieurs groupes : l'un code pour une enzyme, APP (*Arabidopsis thaliana* homolog of PARP), de poids moléculaire 72 kDa, et qui possède un domaine de liaison à l'ADN différent de celui de PARP-1 [20]; l'autre code pour une PARP de 113 kDa très homologue à la PARP-1 de mammifères et est également trouvée dans le maïs. Ces deux enzymes, nucléaires et dépendantes de l'ADN, ont une forte homologie de séquence avec le domaine carboxy-terminal catalytique de PARP-1 et ne diffèrent que par leur extrémité amino-terminale. Contrairement aux PARP de mammifères, toutes deux sont inductibles par les radiations ionisantes.

Sur la base de ces données, les séquences, partielles [17] ou totales [16], de l'ADN complémentaire d'une deuxième poly (ADP-ribose) polymérase ont été déterminées chez l'homme et chez la souris. Dans notre équipe, nous avons identifié le gène *PARP-2* codant pour une protéine de 62 kDa caractérisée par une extrémité amino-terminale courte et basique et par un domaine carboxy-terminal catalytique très conservé par rapport à PARP-1 (43 % d'identité entre PARP-1 et 2 humaines pour ce module) (*figure 1*) [16]. La caractéristique la plus étonnante de PARP-2 est sa capacité, malgré l'absence de motif doigts à zinc (agissant comme détecteur de coupures dans la PARP-1), à se lier et à être activée par de l'ADN contenant des cassures produites par la DNase I. A l'instar de PARP-1, PARP-2 est une protéine nucléaire qui peut s'automodifier. Les deux enzymes sont bien codées par des gènes distincts, car localisés sur des chromosomes différents (1 pour PARP-1 et 14 pour PARP-2,

*Tableau I*). L'expression de PARP-2 ne compense pas la perte de celle de PARP-1 : en effet, son expression n'est pas augmentée dans les lignées de cellules invalidées pour PARP-1, qu'elles soient soumises ou non à un stress génotoxique [16]. L'hypothèse actuelle est que PARP-2 aurait un rôle physiologique propre lié à la particularité de son module amino-terminal lui permettant sans doute de s'associer à des partenaires spécifiques. Néanmoins, comme pour PARP-1, sa fonction semble s'exercer en réponse aux dommages dans l'ADN.

La condition requise pour appartenir à la famille des protéines PARP est de posséder un domaine homologue au domaine catalytique de PARP-1. C'est ainsi que le criblage des banques de données EST (*expressed sequence tag*) à l'aide de la séquence de PARP-1 a permis d'identifier PARP-3, un autre membre de cette famille [17]. Cette protéine, de poids moléculaire apparent de 60 kDa, possède un domaine amino-terminal spécifique de

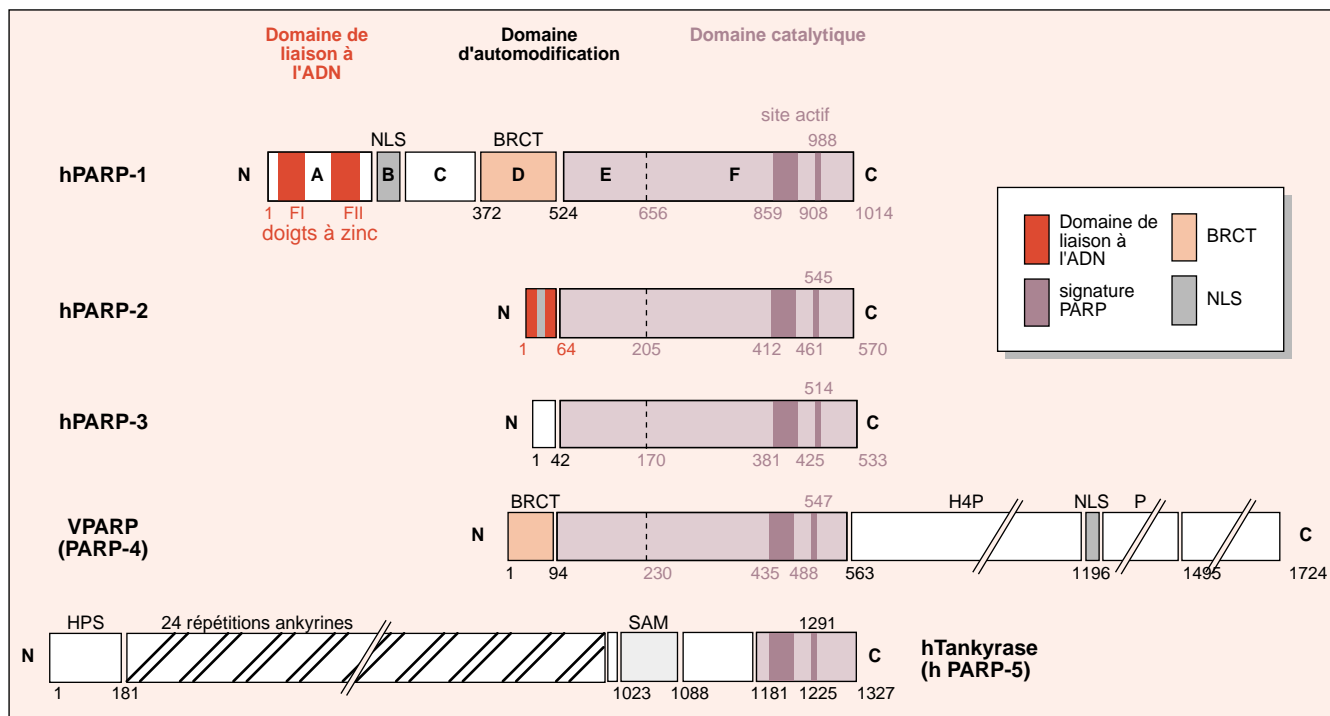


Figure 1. Représentation schématique de la structure modulaire des membres de la famille PARP (poly [ADP-ribose] polymérase). NLS : signal de localisation nucléaire; BRCT : domaine homologue de la partie carboxy-terminale de BRCA1; H4P : domaine homologue de la famille des inhibiteurs tryptiques inter- $\alpha$ ; P : région riche en prolines; HPS : module contenant des répétitions de type Histidine/Proline/Sérine; SAM : module alpha stérile.

Tableau I  
 CARACTÉRISTIQUES DES PROTÉINES DE MAMMIFÈRES HOMOLOGUES DE LA PARP

Nom	Origine	Localisation chromosomique	Nbre acides aminés	Poids moléculaire (kDa)	Localisation subcellulaire	Liaison à l'ADN	ADP-ribose	Autres modules	Références GenBank	Réf.
PARP-1	humaine	1 q41-q42	1014	113,2	nucléaire	+	poly	doigts à zinc, NLS, BRCT	J03473	[28]
PARP-1	souris	1H5	1013	112,9	nucléaire	+	poly	doigts à zinc NLS, BRCT	X14206	[29]
PARP-2	humaine	14 q11.2	570	64,8	nucléaire	+	poly	NLS	AJ236912	[16]
PARP-2	souris	14 C1	559	63,4	nucléaire	+	poly	NLS	AJ007780	[16]
PARP-3	humaine	3 p21	533	60,1	ND	ND	ND		NM-005485	[17]
VPARP (PARP-4)	humaine	13 q11	1724	192,7	particules de Vault, pores nucléaires, fuseau mitotique	ND	poly	BRCT, NLS l'œl relié H5, domaine riche en prolines	AF158255 AF057160	[18-22]
Tankyrase (PARP-5)	humaine	8 p22-p23	1327	142	téломères pores nucléaires	-	poly	répétition HPS 24 répétitions ankryrine (liaison TRF1) motif SAM	AF082556	[19-26]
Tankyrase (PARP-5)	souris	8			nucléaire				AA415426	[30]

ND: non déterminé; BCRT, NLS, HPS: voir légende de la figure 1.

42 acides aminés et un domaine catalytique ayant 37 % d'identité avec celui de PARP-1. Les connaissances sur PARP-3 se limitent à l'heure actuelle à sa localisation chromosomique, sur le chromosome 3 humain [17], et ses caractéristiques enzymatiques ainsi que sa fonction demeurent totalement inconnues.

#### Les particules cytoplasmiques de Vault renferment une sous-unité contenant un domaine catalytique poly (ADP-ribose) polymérase appelée VPARP

Avec une masse de 13 MDa, les particules de Vault sont les plus grands complexes ribonucléoprotéiques connus à l'heure actuelle. Elles sont localisées dans le cytoplasme et se composent d'un petit ARN de 86 à 141 bases et de trois protéines, de 100, 193 et 240 kDa. La sous-unité de 100 kDa est appelée MVP (*major Vault protein*) car elle constitue plus de 70 % de la masse de la particule. On ne connaît pas la fonction des particules de Vault, mais elles pourraient être impliquées dans les mécanismes de transport entre le cytoplasme et le noyau: en effet,

certaines sont localisées sur la face cytoplasmique de la membrane nucléaire, au niveau des pores nucléaires [21]. De plus, les particules de Vault sont surexprimées dans des lignées cellulaires multirésistantes aux drogues antitumorales. C'est en cherchant, par un système de double hybride, des partenaires de la MVP que la sous-unité de 193 kDa a été identifiée [18]. Cette protéine de 1724 acides aminés, dont la séquence avait en fait déjà été publiée [22], possède un domaine BRCT au niveau de son extrémité amino-terminale, suivi d'une région de 350 acides aminés présentant 28 % d'homologie avec le domaine catalytique de PARP-1 (*figure 1*) [18]. Elle a donc été nommée VPARP pour Vault PARP. VPARP comprend également un domaine H4P caractéristique des protéines de la famille des inhibiteurs trypsiques inter- $\alpha$  [22], un signal de localisation nucléaire (NLS) bipartite et une région riche en proline (*figure 1*) [18]. Le domaine catalytique de la VPARP est situé, non pas dans la région carboxy-terminale comme c'est le cas pour les autres membres de la famille PARP, mais au cœur de la protéine. Il est

cependant actif et produit des polymères d'ADP-ribose. La VPARP peut, de façon indépendante de l'ADN, catalyser sa propre poly (ADP-ribosylation) *in vitro* ainsi que celle de la MVP au sein de la particule de Vault [18].

En fait, la localisation cellulaire de la VPARP n'est pas restreinte à celle des particules de Vault qui sont cytoplasmiques puisqu'on la trouve aussi dans le noyau, et qu'elle s'associe au fuseau mitotique lors de la mitose [18]. Il est donc fort probable que cette enzyme joue un rôle à la fin de la division cellulaire, et s'associe, notamment dans le noyau, à d'autres protéines que celles des particules de Vault. Il faut de plus souligner que la troisième composante (240 kDa) des particules de Vault, la TEP1 (*telomerase associated protein*), interagit, comme son nom l'indique, avec la télomérase, une ribonucléoprotéine nucléaire responsable du maintien de la longueur des télomères. L'interaction de ces deux protéines, VPARP et TEP1, dans une même structure, les particules de Vault, et leur migration probable vers le noyau suggèrent fortement qu'elles sont impliquées dans les mécanismes

de protection du message génétique. La connexion des PARP avec les télomères ne se limite cependant pas à ces hypothèses: en effet, un autre membre de cette famille, la Tankyrase, semble directement impliquée dans la fonction des télomères.

### **Tankyrase, une poly (ADP-ribose) polymérase associée aux télomères**

Les télomères sont des structures spécialisées, situées aux extrémités des chromosomes eucaryotes, dont le raccourcissement à chaque cycle cellulaire dans les cellules somatiques aboutit à terme à une instabilité génétique et à la sénescence cellulaire (*m/s 2000, n° 4, p. 473; m/s 2000, n° 4, p. 481*). La longueur des séquences télomériques est liée à l'activité de la télomérase qui assure la réplication des télomères dans les cellules germinales, est réprimée dans les cellules somatiques normales, mais est réactivée lors des processus d'immortalisation ou de tumorigénèse. De plus, les extrémités des chromosomes interagissent avec de nombreuses protéines. Parmi celles-ci, les protéines homologues TRF-1 et TRF-2 (*telomere repeat binding factor*), s'associent chacune sous forme d'homodimère aux extrémités télomériques [23]. TRF-1, par sa liaison aux séquences répétées des télomères, inhibe l'activité de la télomérase et favorise leur raccourcissement. Quant à TRF-2, elle intervient dans la stabilité des chromosomes en empêchant leur fusion bout à bout [24]. En recherchant, par un criblage double hybride, des protéines associées à TRF-1, un ADN complémentaire codant pour une protéine de 142 kDa a été isolé ([19] et *m/s 1999, n° 1, p. 124*). L'extrémité carboxy-terminale de cette protéine contient un domaine de 346 acides aminés, homologue au domaine catalytique de PARP-1 (*figure 1*) [19]. En amont de ce domaine, on trouve 24 copies d'un motif de type ankyrines [19] à l'origine de la dénomination de cette protéine: Tankyrase (*TRF-1-interacting, ankyrin-related, ADP-ribose polymerase*). Les motifs ankyrines interagissent spécifiquement avec les 68 acides aminés amino-terminaux de TRF-1 qui sont principalement des résidus

glutamate et aspartate. Dans la séquence de TRF-2, ce domaine acide est remplacé par une succession de résidus basiques [25], ce qui explique l'absence d'interaction entre Tankyrase et TRF-2 [19]. L'activité enzymatique de la Tankyrase a été démontrée par sa capacité de s'automodifier et de synthétiser des polymères d'ADP-ribose. De plus, *in vitro*, une des cibles de la Tankyrase est TRF-1 dont l'ADP-ribosylation, indépendante de la présence d'ADN, empêche l'association de TRF-1 à l'ADN télomérique.

La Tankyrase est localisée, pendant toute la durée du cycle cellulaire, au niveau des télomères [26]. On la trouve aussi au niveau de l'enveloppe nucléaire, plus précisément des pores nucléaires, pendant l'interphase, et au niveau de la région péri-centrosomique pendant la mitose [26]. Ces observations suggèrent qu'il existe, au cours du cycle cellulaire, un contrôle de la localisation de la Tankyrase. Celui-ci pourrait être assuré par TRF-1: en effet, pendant la métaphase, la Tankyrase et TRF-1 ont été co-localisées au niveau des extrémités des chromosomes [19]. De plus, la Tankyrase ne possède pas de signal de localisation nucléaire, et son ciblage vers les télomères dépend de l'expression de TRF-1 (*figure 1*). On peut penser que la Tankyrase agit au niveau télomérique en contrôlant l'accessibilité et/ou l'activité de la télomérase. Elle serait recrutée de façon transitoire avec TRF-1 aux extrémités chromosomiques, à un moment précis du cycle cellulaire, lorsque la télomérase est active [26]. Par ailleurs, la Tankyrase est également susceptible d'exercer son activité sur d'autres substrats protéiques, eux aussi localisés au niveau des télomères.

### **Conclusions et perspectives**

Toutes ces données récentes ont révélé l'existence insoupçonnée d'une famille de protéines PARP, découvertes en partie grâce à l'invalidation du gène codant pour la PARP-1. L'activité PARP globale dans les cellules semble représenter, en réalité, l'addition d'au moins 5 entités enzymatiques distinctes, et la contribu-

tion de PARP-1 à l'activité totale stimulée par des dommages dans l'ADN est d'environ 85 % à 90 %. On ne connaît pas encore avec précision la fonction de ces protéines ni leurs cibles cellulaires spécifiques. Sont-elles, comme on le pense, déterminées par les modules amino-terminaux variables des PARP? De plus, l'activité PARP doit être finement contrôlée par la cellule sous peine de pénurie énergétique. Comment sont réglées les PARP-(3 à 5) dont l'activité est indépendante de l'ADN? Quel stimulus les active spécifiquement?

Le module PARP, spécifique des membres de cette famille de protéines, peut s'associer à d'autres domaines protéiques et a été sélectionné et conservé au cours de l'évolution. Il pourrait donc conférer aux protéines qui le contiennent une fonction majeure dans la cellule. Les premières données obtenues sur la fonction des PARP sont en faveur de cette hypothèse puisque ces protéines semblent intervenir globalement dans le maintien de l'intégrité du génome: PARP-1 et PARP-2 grâce à leur capacité de répondre aux dommages dans l'ADN, Tankyrase et VPARP par leur connexion directe ou indirecte aux télomères. Il est aussi intéressant de remarquer ici que l'invalidation du gène *PARP-1* entraîne une dérégulation importante de la taille des télomères [27]. De plus, VPARP et Tankyrase sont associées de manière remarquable à l'appareil mitotique, ce qui indique que les réactions de poly (ADP-ribosylation) pourraient intervenir dans le contrôle de l'intégrité de l'ADN, non seulement lors de sa synthèse mais également lors de sa distribution aux deux cellules filles. Un tel contrôle permettrait d'éviter le déclenchement de la division cellulaire lorsque le message génétique est contrefait.

En conclusion, la confirmation du rôle fondamental des réactions de poly (ADP-ribosylation) dans la surveillance du génome nécessitera d'élucider la fonction spécifique de chacun des membres de la famille PARP. La caractérisation de leurs partenaires éventuels et l'obtention d'animaux invalidés pour chacun des

gènes sera certainement un atout important. Il est aussi fort possible que de nouveaux membres de cette famille soient identifiés. Gageons que d'ici là les réactions de poly (ADP-ribosylation) cesseront d'être considérées comme le fait d'une seule et unique enzyme. Le champ de leur application nous ramenant invariablement vers l'entretien de l'intégrité du génome, en tant que tel la généralité de cet aspect mériterait d'être enseignée à nos étudiants, au même titre que d'autres modifications post-traductionnelles beaucoup moins « exotiques » ■

#### Remerciements

Nous remercions tous les membres de l'équipe PARP, pour leur contribution aux résultats rapportés ici. Ce travail a bénéficié du soutien financier de l'Association pour la recherche contre le cancer, la ligue contre le cancer, Électricité de France, le Commissariat à l'énergie atomique, le Cnrs, et la Fondation pour la recherche médicale.

**Angélique Augustin  
Jean-Christophe Amé  
Gilbert de Murcia**

*UPR 9003 du Cnrs, Laboratoire conventionné avec le CEA, École supérieure de biotechnologie de Strasbourg, boulevard Sébastien-Brant, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France.*

#### RÉFÉRENCES

1. Chambon P, Weil JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of a new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1963; 11: 39-43.
2. Oliver Pozo FJ, de la Rubia Sanchez G, Niedergang C, Ménissier de Murcia J, de Murcia G. La poly (ADP-ribose) polymérase: un facteur de survie. *Med Sci* 1998; 14: 1196-203.
3. de Murcia G, Ménissier de Murcia J. Poly(ADP-ribose) polymerase: a molecular nick-sensor. *Trends Biochem Sci* 1994; 19: 172-6.
4. D'Amours D, Desnoyers S, D'Silva I, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J* 1999; 342: 249-68.
5. Dantzer F, Schreiber V, Niedergang C, et al. Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase in base excision repair. *Biochimie* 1999; 81: 69-75.
6. Dantzer F, Nasheuer HP, de Murcia G, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase links the DNA damage surveillance network to the DNA replication machinery. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 1891-8.
7. Ménissier de Murcia J, Niedergang C, Trucco C, et al. Requirement of poly(ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7303-7.
8. Wang ZQ, Stingl L, Morrison C, et al. PARP is important for genomic stability but dispensable in apoptosis. *Genes Dev* 1997; 11: 2347-58.
9. Trucco C, Oliver FJ, de Murcia G, et al. DNA repair defect in poly(ADP-ribose) polymerase-deficient cell lines. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 2644-9.
10. Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia. *Nat Med* 1997; 3: 1089-95.
11. Zingarelli B, Salzman AL, Szabo C. Genetic disruption of poly (ADP-ribose) synthetase inhibits the expression of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1998; 83: 85-94.
12. Oliver FJ, Menissier-de Murcia J, Nacci C, et al. Resistance to endotoxic shock as a consequence of defective NF-kappaB activation in poly (ADP-ribose) polymerase-1 deficient mice. *EMBO J* 1999; 18: 4446-54.
13. Masutani M, Suzuki H, Kamada N, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption conferred mice resistant to streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2301-4.
14. Sennequier N, Vadon-Le Goff S. Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO): mécanisme, régulation et contrôle. *Med Sci* 1998; 14: 1185-95.
15. Shieh WM, Ame JC, Wilson MV, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase null mouse cells synthesize ADP-ribose polymers. *J Biol Chem* 1998; 273: 30069-72.
16. Amé JC, Rolli V, Schreiber V, et al. PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase. *J Biol Chem* 1999; 274: 17860-8.
17. Johansson M. A human poly(ADP-ribose) polymerase gene family (ADPRTL): cDNA cloning of two novel poly(ADP-ribose) polymerase homologues. *Genomics* 1999; 57: 442-5.
18. Kickhoefer VA, Siva AC, Kedersha NL, et al. The 193-kD vault protein, VPARP, is a novel poly(ADP-ribose) polymerase. *J Cell Biol* 1999; 146: 917-28.
19. Smith S, Giriat I, Schmitt A, et al. Tankyrase, a poly(ADP-ribose) polymerase at human telomeres. *Science* 1998; 282: 1484-7.
20. Babychuk E, Cottrill PB, Storozhenko S, et al. Higher plants possess two structurally different poly(ADP-ribose) polymerases. *Plant J* 1998; 15: 635-45.
21. Chugani DC, Rome LH, Kedersha NL. Evidence that vault ribonucleoprotein particles localize to the nuclear pore complex. *J Cell Sci* 1993; 106: 23-9.
22. Jean L, Risler JL, Nagase T, et al. The nuclear protein PH5P of the inter-alpha-inhibitor superfamily: a missing link between poly(ADP-ribose) polymerase and the inter-alpha-inhibitor family and a novel actor of DNA repair? *FEBS Lett* 1999; 446: 6-8.
23. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell* 1999; 97: 503-14.
24. van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell* 1998; 92: 401-13.
25. Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, et al. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. *Nat Genet* 1997; 17: 231-5.
26. Smith S, de Lange T. Cell cycle dependent localization of the telomeric PARP, tankyrase, to nuclear pore complexes and centrosomes. *J Cell Sci* 1999; 112: 3649-56.
27. d'Adda di Fagagna F, Hande MP, Tong WM, et al. Functions of poly(ADP-ribose) polymerase in controlling telomere length and chromosomal stability. *Nat Genet* 1999; 23: 76-80.
28. Cherney BW, Mc Bride OW, Chen D, et al. cDNA sequence, protein structure and chromosomal location of the human gene for poly(ADP-ribose) polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 89: 5789-93.
29. Huppi K, Bhatia K, Siwarski D, et al. Sequence and organization of the mouse poly (ADP-ribose) polymerase gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 3387-401.
30. Zhu L, Smith S, de Lange T, et al. Chromosomal mapping of the tankyrase gene in human and mouse. *Genomics* 1999; 57: 320-1.

#### TIRÉS À PART

G. de Murcia.