

Rôle des co-facteurs transcriptionnels dans la transduction des signaux hormonaux par les récepteurs nucléaires

Laurent Gelman
Bart Staels
Johan Auwerx

Les récepteurs nucléaires ont la particularité de pouvoir agir directement sur l'expression des gènes en se fixant sur l'ADN. Ils comportent deux domaines d'activation transcriptionnelle, mais leurs modes d'action restent encore mal connus. Des protéines, appelées co-facteurs, règlent l'activité transcriptionnelle de ces récepteurs, leur permettant, soit d'activer, soit de réprimer l'expression d'un gène. Si l'un des deux partenaires porte une mutation supprimant cette interaction, l'acheminement jusqu'au génome d'un signal cellulaire peut être interrompu. En outre, la possibilité de chacun de ces cofacteurs d'interagir avec plusieurs récepteurs leur confère un rôle central dans l'intégration des signaux cellulaires, d'autant plus qu'ils sont présents en quantité limitée. La régulation de la transcription d'un gène correspond donc à un mécanisme fin et complexe, mettant en jeu notamment les différentes affinités des récepteurs pour les co-facteurs. Nul doute également que ces cofacteurs constitueront à l'avenir de nouvelles cibles thérapeutiques.

La famille des récepteurs nucléaires comprend les récepteurs des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, de la vitamine D et des rétinoides ainsi que de très nombreux récepteurs orphelins [1]. Ils sont composés de plusieurs domaines, conservés à des degrés divers et présentés sur la *figure 1*. Le domaine AF1, localisé dans la région A/B, et le domaine AF2, localisé dans le domaine de fixation du ligand, sont

tous deux responsables de l'activation transcriptionnelle; elle est constitutive pour AF1 et induite par la fixation du ligand pour AF2. Les travaux de recherche de ces dernières années ont montré que ces récepteurs nucléaires sont au centre d'un système complexe de régulations et que la fixation d'un ligand n'est pas toujours suffisante pour que le récepteur induise l'expression d'un gène [2]. Certains récepteurs doivent subir une translocation du

ADRESSE

L. Gelman : *étudiant en thèse*. B. Staels : *chargé de recherche au Cnrs*. J. Auwerx : *directeur de recherche au Cnrs*. Inserm U. 325, Département d'athérosclérose, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, 59019 Lille Cedex, France.

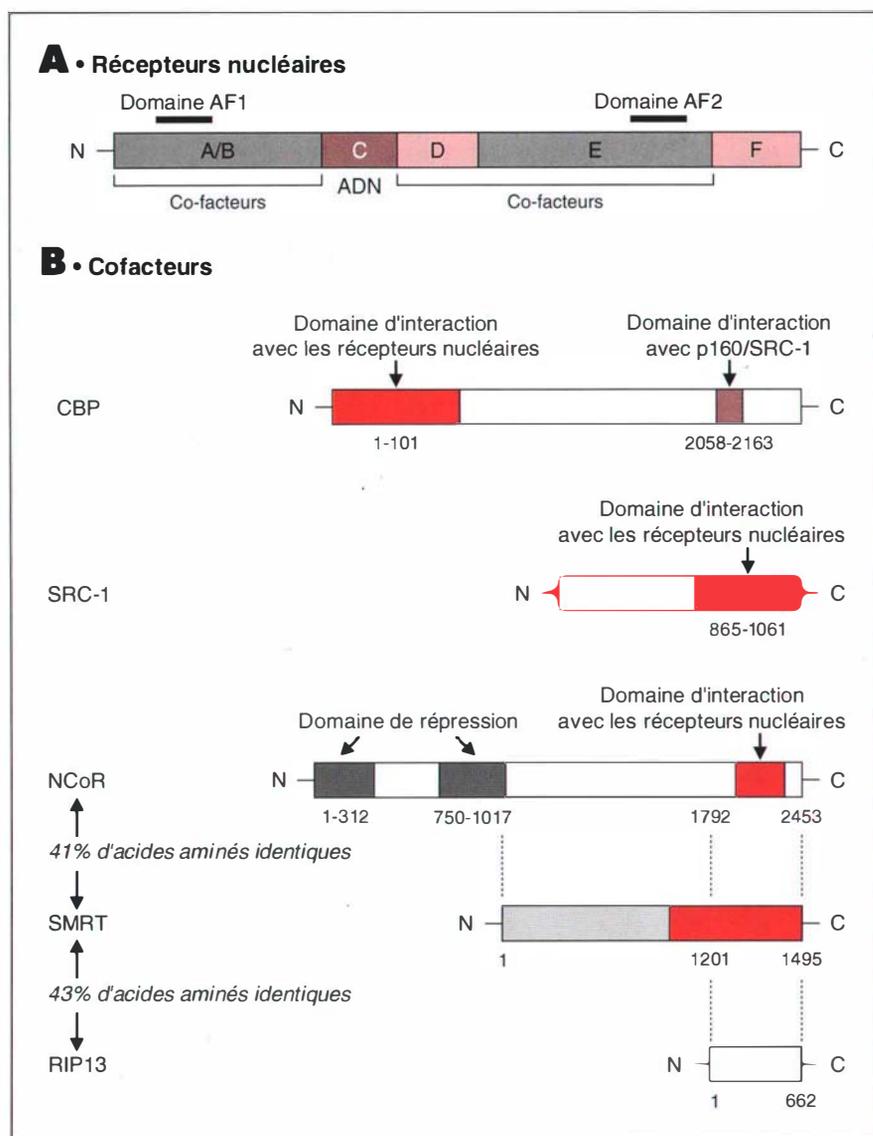


Figure 1. **Principaux domaines d'interaction des récepteurs nucléaires et des protéines N-CoR, SMRT, RIP13, CBP/p300 et p160/SRC-1.** A. Un récepteur nucléaire est caractérisé par une région A/B comprenant un domaine d'activation AF1, une région C de fixation à l'ADN, une région charnière D, une région E comprenant un domaine d'activation AF2 qui agit de manière dépendante du ligand et une région F. B. Les principaux domaines d'interaction des co-facteurs NCoR [39], SMRT [44], RIP13 [39], CBP [7] et SRC-1 [5] sont représentés.

cytoplasme vers le noyau. Puis, une fixation de forte affinité sur l'ADN peut impliquer la dimérisation du récepteur avec d'autres récepteurs nucléaires. Avant et/ou après cette fixation, plusieurs phosphorylations peuvent avoir lieu. Le récepteur doit alors interagir directement ou indirectement avec la machinerie transcriptionnelle pour que l'expression du gène cible soit induite. Les interactions des récepteurs nucléaires

avec leurs éléments de réponse ou avec la machinerie transcriptionnelle sont réglées, notamment, par des protéines appelées co-facteurs dont la présence inhibe (co-répresseur) ou augmente (co-activateur) l'activité du récepteur (certains ont déjà été présentés dans *médecine/sciences*) (*m/s n° 2, vol. 12, p. 232*) [3, 4]. L'existence de tels co-facteurs avait été suggérée par deux types d'observations: (1) l'activité transcriptionnelle des récep-

teurs nucléaires dépend de leur environnement cellulaire; (2) l'activation de certains récepteurs des stéroïdes est inhibée par l'activation simultanée de récepteurs de la même famille, ce qui a suggéré un phénomène de séquestration d'éventuels effecteurs nucléaires (phénomène dit de *squelching*). Il est difficile de définir avec précision la notion de co-facteur, car leurs modes d'action restent encore très mal connus, voire inconnus. Dans cette revue, plus de 25 molécules sont présentées (*Tableau 1*), sélection qui n'est sans doute pas exhaustive. Quoi qu'il en soit, nous verrons que le peu que l'on connaît aujourd'hui témoigne déjà du rôle crucial de ces molécules dans la régulation des processus de croissance et de différenciation cellulaire.

Co-activateurs

Une des familles de co-activateurs récemment découverte regroupe les protéines SRC-1 [5, 6], p160 [7, 8], TIF2 [9] et GRIP1 [10].

SRC-1

La molécule SRC-1 (*steroid receptor co-activator*, figure 1) a été identifiée, dans le système double-hybride, sur la base de son interaction avec le domaine de liaison du ligand du récepteur humain de la progestérone (PR), en présence de l'hormone [5]. Récemment, de nouveaux variants de cette protéine ont été isolés, les protéines p160 [7]. SRC-1 est synthétisée dans différents tissus et agit de manière pléiotropique: elle augmente l'activité transcriptionnelle du récepteur de la progestérone mais aussi des récepteurs des œstrogènes (ER), des glucocorticoïdes (GR), de l'hormone thyroïdienne (TR) et de l'acide rétinoïque 9-*cis* (RXR) quand ceux-ci sont fixés sur leurs éléments de réponse et sont en présence de leurs ligands respectifs. SRC-1 augmente également les activités transcriptionnelles de la protéine chimère Gal4-VP16 et de Sp1 mais pas celles des protéines E2F, E47. La protéine SRC-1 n'est donc pas un co-facteur général de tous les facteurs de transcription. Lorsque la protéine SRC-1 est produite en excès dans des cellules HeLa, l'effet de *squelching* du récepteur de la proges-

Tableau I

CO-FACTEURS MODIFIANT L'ACTIVITÉ TRANSCRIPTIONNELLE DES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Nouveau facteur	Domaines de récepteur utilisés pour la recherche du co-facteur	Bibliothèque d'ADNc, extrait tissulaire ou cellulaire	Interactions avec d'autres récepteurs	Effet du ligand	Réf.
Co-activateurs					
ARA70	AB (région C-terminale)	Cellules de cerveau humain		Association	[38]
BRG1		Cellules HeLa		Association	[34]
hbrm		Cellules hépatiques humaines	GR	Association	[32]
ERAP140	hER-AF2	Cellules MCF-7		Association	[22]
ERAP160					
GRIP1	GR-LBD	Cellules d'embryon de souris	GR, AR, ER	Association	[10]
p160	CBP (domaine C-terminal) et ER-LBD	Macrophages humains		Association	[7]
p300/CBP	Protéine E1A	Cellules 293	T3R, RAR, RXR	Association	[13]
RAP46	GR	Cellules de foie humain	AR, ER, PR	dépend du récepteur	[36]
RIP110	hRXR α -LBD	Cellules de foie murin	TR, RAR, RXR	dépend du RIP et	[37]
RIP13				du récepteur	
RIP140	mER-LBD	Cellules HeLa, ZR75-1, COS-1		Association	[23, 24]
RIP160					
RIP80					
hSNF2a		Cellules de cerveau fœtal humain	ER, RAR	?	[35]
hSNF2b					
SRC-1	hPR-LBD (rés. 631-933)	Lymphocytes B humains	ER, GR, PR, RXR, TR	Association	[5]
mSUG1	mRAR α – région E	Cellules d'embryon de souris	ER, TR, VDR, RXR	Association	[28]
TIF1	mRXR γ (domaines D et E)	Cellules P19	ER, TR, VDR, RAR	Association	[25]
TIF2	ER-LBD	Cellules de placenta humain	AR, ER, GR, PR, RAR, RXR, TR	Association	[9]
Trip (15 protéines)	rTR β 1 (du C-term du DBD au C-term de la protéine)	Cellules HeLa	RXR (Trip1)	Différent selon les Trip	[26, 27]
Co-répresseurs					
N-CoR ('p270' ou 'TRAC')	TR	Cellules hypophysaires de souris	RAR	Dissociation	[39]
SMRT	hRXR α -LBD (rés. 198-462)	Cellules HeLa	TR, RAR	Dissociation	[44]
TRUP	hTR (rés. 168-259, N-term du LBD)	Lymphocytes B humains		Dissociation	[45]
Calréticuline	hGR-DBD			?	[46, 47]

ARAP: androgen receptor-associated protein; ERAP: estrogen receptor-associated protein; GRIP: glucocorticoid receptor-interacting protein; N-CoR: nuclear receptor co-repressor; RAP: receptor-associating protein; RIP: receptor-interacting protein; SRC: steroid receptor coactivator; TRUP: thyroid hormone receptor uncoupling protein; SMRT: silencing mediator for retinoid and thyroid-hormone receptors; TIF: transcriptional intermediary factor; Trip: TR interacting protein; rés.: résidus; h: humain; r: rat; m: murin. ER: récepteur des œstrogènes; GR: récepteur des glucocorticoïdes; RXR: récepteur de l'acide 9-cis-rétinoïque; PR: récepteur de la progestérone; RAR: récepteur de l'acide rétinoïque tout-trans; TR: récepteur des hormones thyroïdiennes; AR: récepteur des androgènes; VDR: récepteur de la vitamine D. LBD: ligand binding domain; DBD: DNA binding domain.

térone par le récepteur des œstrogènes n'est plus observé [5]. Ce phénomène s'explique donc vraisemblablement par la réquisition par plusieurs récepteurs d'un même co-facteur dont la quantité dans la cellule est limitée et qui intègre ainsi les signaux provenant de plusieurs voies de transduction. Nous verrons que cela est une propriété de nombreux co-facteurs, et notamment de p300/CBP. En présence de RU-486, SRC-1 ne s'associe pas au récepteur de la progestérone. Des travaux ont montré que le site de fixation de cet antagoniste était différent de celui de la progestérone [11]. On peut donc supposer que RU-486 induit un chan-

gement de conformation différent de celui induit par la progestérone et qui ne permet pas l'interaction du récepteur avec son co-facteur. Cela expliquerait peut-être l'action *in vivo* de cet antagoniste et souligne l'importance de la conformation des domaines d'interaction récepteur/co-facteur. Notons enfin que SRC-1 comporte des domaines de type PAS (pour domaine à motif de dimérisation identifié à l'origine dans les protéines nucléaires Period, Aryl hydrocarbon receptor et Single minded), bHLH (*basic helix-loop-helix*) et des domaines riches en glutamine qui sont communs à d'autres facteurs transcriptionnels et/ou d'autres

molécules impliquées dans la différenciation cellulaire [6].

TIF2

TIF2 (*transcriptional intermediary factor*) présente une identité de l'ordre de 40% avec la partie amino-terminale de SRC-1 [9]. Il interagit également avec de nombreux récepteurs nucléaires comme les récepteurs des androgènes, des œstrogènes, des glucocorticoïdes, de la progestérone, de l'acide rétinoïque tout-*trans* RAR, RXR, les récepteurs de l'hormone thyroïdienne et de la vitamine D en présence de leurs ligands. Néanmoins, si SRC-1 amplifie les activités transcriptionnelles du récepteur des

œstrogènes, des glucocorticoïdes, de la progestérone, de l'hormone thyroïdienne et de RXR, TIF2 n'amplifie que celles des récepteurs des androgènes, des œstrogènes et de la progestérone et pas celles des récepteurs des glucocorticoïdes, de RAR, RXR, des récepteurs de l'hormone thyroïdienne ni de la vitamine D. On peut avancer deux hypothèses afin d'expliquer ces observations: il est possible que certains récepteurs nucléaires n'utilisent pas TIF2 *in vivo*; alternativement, l'utilisation de TIF2 par ces récepteurs pourrait requérir un troisième partenaire. A cet égard, de récents travaux ont montré que les protéines p160/SRC-1 s'associaient également à des co-facteurs d'une autre famille, les protéines CBP et p300, formant ainsi un complexe ternaire avec le récepteur nucléaire [7, 8] (voir plus bas).

GRIP1

GRIP1 (*glucocorticoid receptor interacting protein*) est un co-activateur murin isolé sur la base de son interaction avec le domaine de fixation du ligand du récepteur des glucocorticoïdes dans le système double-hybride [10]. Il augmente également l'activité transcriptionnelle des récepteurs des œstrogènes et des androgènes. GRIP1 est partiellement analogue à SRC-1.

CBP et p300

Les protéines CBP (*CREB-binding protein*, figure 1) et p300 sont deux facteurs d'une même famille qui ont originellement été identifiés par leur interaction avec, respectivement, la protéine CREB (*cAMP-responsive binding protein*) [12] et la protéine virale E1A [13]. Il a été montré récemment que CBP pouvait interagir simultanément avec la p160/SRC-1 et le RAR, le récepteur des œstrogènes ou le récepteur de la progestérone en présence de leurs ligands (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1113*) [6-8, 14]. Cette interaction tripartite donne lieu à un complexe vraisemblablement plus stable et ayant une activité transcriptionnelle accrue. De plus, en s'associant avec p300/CBP, le récepteur nucléaire établit des contacts avec la machinerie transcriptionnelle (figure 2) puisque CBP/p300 peut interagir avec la TBP (*TATA-box binding protein*) et d'autres molécules qui

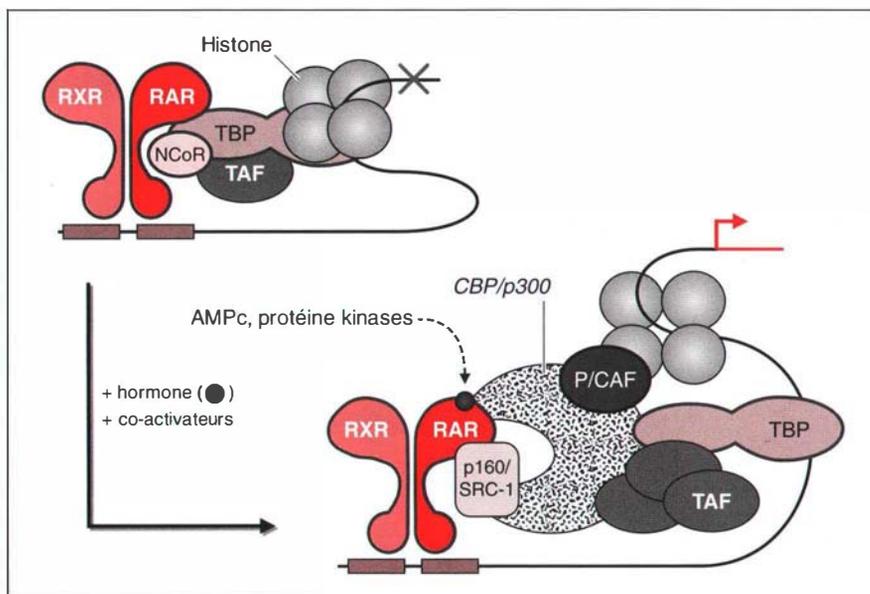


Figure 2. **Mode d'action présumé de p300/CBP.** La fixation du récepteur de l'acide rétiné tout-trans RAR sur son élément de réponse induit la dissociation du co-facteur N-CoR et le recrutement de p160 et de CBP. La protéine CBP elle-même s'associe à d'autres protéines comme les TAF (TBP-associated factors), la TBP (TATA-box binding protein), ou la protéine P/CAF. Ce complexe peut intégrer également des signaux transmis par des seconds messagers cellulaires et des protéine kinases.

lui sont associées (protéines TAF) [15]. Comme p300/CBP peut aussi interagir avec la protéine P/CAF (*p300/CBP-associated factor*), enzyme pouvant acétyler les histones [16], l'état de la chromatine est peut-être modifié localement autour du récepteur, ce qui faciliterait l'expression du gène. Grâce à leurs différentes régions fonctionnelles, CBP et p300 interagissent encore avec de nombreux autres partenaires [15]. Notons qu'une même région permet des interactions avec des partenaires qui parfois ne présentent que très peu d'analogies entre eux, comme par exemple l'antigène T de SV40 et E1A [17, 18]. Dans ce dernier cas, des modifications conformationnelles dues à des phosphorylations semblent orienter l'interaction avec l'un plutôt qu'avec l'autre [18]. Par ailleurs, et de manière très intéressante, l'état de phosphorylation de p300 a pu être corrélé à un état de différenciation de la cellule [19]. Il semble donc que si p300 peut, en effet, interagir avec de nombreux partenaires, ces interactions ne se font *in vivo* qu'en fonction d'un contexte bien précis. Les facteurs p300/CBP sont également impliqués

dans des processus de différenciation cellulaire grâce à leurs interactions avec les protéines de la famille bHLH dont SRC fait partie [6, 20]. Kitabayashi *et al.* (Tsukuba, Japon, Boston, MA, USA et Paris, France) suggèrent que E1A interagit avec certaines des kinases responsables de la phosphorylation de p300, plaçant ainsi enzyme et substrat à proximité l'un de l'autre [19]. On peut se demander si les récepteurs nucléaires recrutent eux aussi des protéines qui moduleraient le fonctionnement de ce co-facteur. Serait-ce par exemple le rôle du co-facteur SRC-1/p160? On sait aujourd'hui également que, comme d'autres co-facteurs présentés dans cette revue, la quantité de p300/CBP est limitée dans la cellule. En témoignent, en effet, les expériences de *quelching* entre récepteurs nucléaires [7, 8], ainsi que les études de Petrij *et al.* (Leiden, Pays-Bas) ([21] et *m/s n° 10, vol. 11, p. 1496*) suggérant que la mutation d'un seul des deux allèles de p300 serait suffisante pour induire de nombreux problèmes de développement chez l'homme (syndrome de Rubinstein-Taybi) (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1113*). De tels phénomènes de compétition

existent aussi entre les récepteurs nucléaires et les autres partenaires de p300/CBP qui sont aussi d'autres régulateurs de la transcription, comme le complexe AP-1 [7], impliquant ainsi p300/CBP dans d'autres voies de transduction que celle des récepteurs nucléaires (*pour revue voir* [15]). La protéine p300/CBP permet donc la connexion et l'intégration à la fois de signaux arrivant directement au cœur de la cellule (stéroïdes, rétinoïdes, etc.) et de signaux arrivant à la membrane puis relayés par des seconds messagers (AMPc, MAP kinases) et permet de placer les récepteurs nucléaires dans un réseau étendu de régulations de la croissance et de la différenciation cellulaires.

Protéines ERAP et RIP

Une autre grande famille de co-facteurs regroupe les protéines ERAP (*estrogenes receptor-associated proteins*) et les protéines RIP (*receptor-interacting proteins*).

Les protéines ERAP140 et 160 [22], d'une part, et RIP80, 140 et 160 [23, 24], d'autre part, ont été isolées sur la base de leur interaction avec le récepteur des œstrogènes. De même que pour les facteurs décrits ci-dessus, l'interaction des ERAP et des RIP avec leur récepteur nécessite la fixation préalable du ligand et ne se fait pas en présence d'antagonistes [20-22]. Il a aussi été montré qu'un récepteur des œstrogènes sans domaine AF2, mais néanmoins capable de fixer le 17 β -œstradiol avec une affinité identique à celle du récepteur normal, n'a plus d'activité transactivatrice [23]. Ces résultats indiquent donc que le domaine AF2 constitue une entité fonctionnelle distincte par rapport au domaine de fixation du ligand. Les protéines ERAP et RIP sont localisées dans le noyau et leur expression n'est pas restreinte aux cellules qui synthétisent le récepteur des œstrogènes. Elles interviennent donc probablement aussi dans d'autres voies de signalisation que celles du récepteur des œstrogènes. Une étude fonctionnelle de RIP140 a montré qu'elle se fixait sur la région AF2 du récepteur des œstrogènes et en augmentait l'activité transcriptionnelle. Bien qu'il ait été montré que le récepteur des œstrogènes, mais pas RIP140,

interagissait *in vitro* avec la protéine TBP et le facteur TFIIB, on ne sait pas si RIP140 établit d'autres ponts avec la machinerie transcriptionnelle ou si RIP140 renforce l'interaction entre celle-ci et le récepteur des œstrogènes. Il est cependant intéressant de noter que le 17 β -œstradiol augmente la quantité de RIP140 et RIP80 dans la cellule, ce qui suggère l'existence d'un mécanisme de rétrocontrôle positif [24].

TIF-1

En utilisant comme « appât », dans le système double-hybride, les domaines de fixation du ligand du RXR γ de souris, il a été possible d'isoler une protéine murine augmentant l'activité transcriptionnelle de ces récepteurs, la protéine TIF-1 (*transcriptional intermediary factor*) [25]. Dans ce même système, TIF-1 augmente également l'activité transcriptionnelle du domaine de fixation du ligand du RAR α et interagit avec les domaines de fixation du ligand du récepteur de la vitamine D, du récepteur des œstrogènes et du récepteur de la progestérone en présence de leurs ligands respectifs. *In vitro*, TIF-1 interagit avec le RXR α , le RAR α et le récepteur des œstrogènes. Dans la région carboxy-terminale de TIF-1 a été identifié un bromodomaine qui serait très conservé au sein de plusieurs activateurs transcriptionnels et qui interviendrait dans des processus d'interaction protéine-protéine. Dans la région amino-terminale ont été identifiés un domaine structural de type RING, deux domaines de type doigt de zinc (boîtes B) et un domaine présumé en superhélice. Cette région est retrouvée dans l'oncogène murin T18, fusionnée au domaine carboxy-terminal de B-Raf. Aujourd'hui, on connaît huit protéines qui possèdent un domaine amino-terminal présentant cette triple caractéristique structurale. Trois d'entre elles ont ce domaine particulier en commun avec un oncogène. Le Douarin *et al.* (Paris, France) proposent que ces domaines contribuent à la propriété de transformation de ces oncogènes [25].

Trip-1 et mSUG1

Les protéines Trip-1 (*TR-interacting protein*) [26, 27] et mSUG1 [28] sont deux co-activateurs identiques à

99,3%. Trip-1 est une des 15 protéines isolées au cours d'un criblage dans le système double-hybride en utilisant comme « appât » le TR β 1 en présence de son ligand. Dans le même système, Trip-1 interagit également avec le RXR en présence d'acide rétinoïque 9-*cis* ainsi qu'avec Gal4 ou VP16. En revanche, aucune interaction n'a été observée avec le récepteur des glucocorticoïdes. L'ARN messager codant pour Trip-1 est synthétisé dans de nombreux tissus. La séquence peptidique de Trip-1 montre que la protéine appartient à la superfamille des protéines contenant un domaine de 200 résidus associé à une activité ATPase (et appelé domaine « CAD »). Ces travaux attirent donc l'attention sur le rôle des protéines comportant un domaine CAD et leur rôle potentiel d'activateurs transcriptionnels. Il a été montré, par ailleurs, que SUG1 interagissait *in vitro* avec différents domaines d'activation transcriptionnelle ainsi qu'avec les protéines TBP et TAF $_{11,30}$ [28], établissant ainsi un pont entre les récepteurs et la machinerie transcriptionnelle. La protéine murine mSUG1 est également identique à 100% à la protéine humaine p45, un des composants du complexe de régulation du protéasome 26S, PA700 [28]. A ce titre, SUG1 pourrait avoir un rôle dans la dégradation ou la transformation des récepteurs et/ou des molécules qui leur sont associées, ce qui constituerait un mode supplémentaire de régulation de la transcription. De même, comme d'autres composants du complexe PA700, elle agirait peut-être comme un catalyseur des changements allostériques d'autres protéines, d'autres co-facteurs. Enfin, notons combien certains co-facteurs impliqués dans la régulation de l'expression des gènes sont conservés de la levure aux mammifères. En effet, dans des levures dont la protéine SUG1 est mutée, l'expression de Trip-1 rétablit le phénotype sauvage. Ainsi, lorsqu'un récepteur nucléaire ou, comme ici, un co-facteur issu d'un organisme supérieur sont introduits dans une levure, ils conservent leurs propriétés transactivatrices [29-31], soulignant le rôle probablement crucial des co-facteurs dans le système de régulation de l'activité des récepteurs nucléaires.

Analogues humains de SNF2/SWI2 de levure

Les ADNc de plusieurs analogues humains de la protéine SNF2/SWI2 de levure (qui correspond à la protéine brm de la drosophile) ont également récemment été clonés. Ces molécules s'appellent hbrm [32], hSNF2L [33], BRG1 [34] ou encore SNF2 α et SNF2 β [35]. Les protéines hbrm et BRG1 augmentent l'activité du récepteur des glucocorticoïdes et SNF2 α et SNF2 β celles du récepteur des œstrogènes et du RAR. L'étude de la séquence de hbrm a révélé la présence d'un domaine hélicase potentiel, d'un bromodomaine, ainsi que d'une région riche en résidus proline et glutamine qui jouerait un rôle important pour l'activité transcriptionnelle d'autres facteurs. Lorsque hbrm est mutée dans cette région elle n'a plus d'activité transcriptionnelle, tout comme d'ailleurs la protéine hSNF2L [33] qui n'est que partiellement analogue à brm et qui ne possède pas cette région particulière. Fusionnée à un domaine de fixation à l'ADN, hbrm peut induire l'expression d'un gène rapporteur, ce qui la distingue des autres co-activateurs dont l'activité est conditionnée par une interaction avec un récepteur. La production de hbrm dans sept lignées cellulaires a été étudiée. La protéine est absente dans deux d'entre elles. Dans certains cas, une réponse inadéquate à l'hormone pourrait être due à l'absence ou à la mutation d'un co-activateur, hypothèse qu'il serait intéressant de vérifier pour certaines lignées cellulaires.

La protéine RAP46

La protéine RAP46 (*receptor associated protein*) a été isolée sur la base de son interaction avec le récepteur des glucocorticoïdes [36]. Lorsque le récepteur est préactivé *in vitro*, l'interaction de RAP46 avec le récepteur des glucocorticoïdes est indépendante de la présence de l'hormone ou de l'antagoniste RU 486. De la même façon, RAP46 interagit avec les récepteurs des androgènes, de l'hormone thyroïdienne, de la progestérone ainsi qu'avec le récepteur des œstrogènes pour lequel il présente l'affinité la plus forte. Des expériences préliminaires ont montré que RAP46 serait un activateur transcriptionnel. RAP46 semble être exprimée de

manière ubiquiste. Les trois derniers quarts carboxy-terminaux de la protéine présentent 46 % d'identité avec la protéine BAG-1, identifiée sur la base de son interaction avec Bcl-2, un répresseur de la mort cellulaire, donnée qui met une fois de plus l'accent sur le caractère incontournable des co-facteurs dans la régulation de la différenciation cellulaire.

Les protéines RIP13 et RIP110

Les protéines RIP13 et RIP110 (*receptor interacting protein*) sont deux nouvelles protéines murines isolées par le système double-hybride sur la base de leur interaction avec les domaines DEF du RXR α humain [37]. Ces deux protéines interagissent avec le récepteur de l'hormone thyroïdienne, le RAR et le RXR mais pas avec le récepteur des glucocorticoïdes. RIP13 est identique au domaine carboxy-terminal du co-répresseur N-CoR (*figure 1, voir plus bas*) et présente 43 % d'identité avec le domaine carboxy-terminal du co-répresseur SMRT (*voir plus bas*). L'interaction de RIP13 avec le RXR, de même que celle entre RIP110 et le RAR, est indépendante de la présence ou de l'absence d'acide rétinolique, alors que l'interaction de

RIP110 avec le récepteur de l'hormone thyroïdienne requiert la présence de T3. Ce résultat est intrigant et il serait intéressant de savoir si RIP110 agit *in vivo* de manière constitutive avec certains récepteurs et de manière dépendante du ligand avec d'autres récepteurs.

La molécule ARA₇₀

La molécule ARA₇₀ (*androgen receptor activator*) [38] a été isolée grâce au système double-hybride sur la base de son interaction avec le récepteur des androgènes en présence de dihydrotestostérone. Elle présente 99 % d'identité avec la protéine thyroïdienne RFG dont la fonction est inconnue. ARA₇₀ est synthétisée dans de nombreux tissus. Il sera intéressant dans le futur de déterminer si son absence ou son dysfonctionnement dans des cellules de la prostate, par exemple, peut être à l'origine de certains cancers.

Co-répresseurs

La protéine N-CoR

La protéine N-CoR (*nuclear receptor co-repressor*, également appelée p270 ou TRAC, *figure 1*) a été récemment isolée sur la base de son interaction

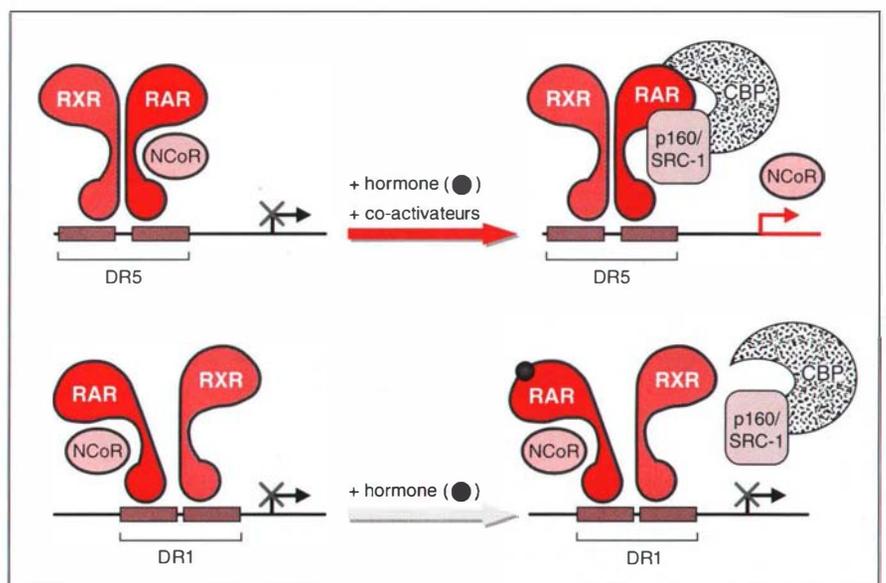


Figure 3. Mode d'action présumé des protéines N-CoR, p160 et CBP en fonction de l'élément de réponse. Sur un élément de réponse DR5, la fixation de l'acide rétinolique tout-trans RAR par le récepteur induit la dissociation de N-CoR et le recrutement de p160 et de CBP qui permettent l'expression du gène cible. Sur un élément de réponse DR1, la fixation du ligand n'induit pas la dissociation de N-CoR ce qui se traduit par une répression constitutive.

avec le complexe TR/RXR/ADN en l'absence de ligand (*m/s n° 2, vol. 12, p. 234*) [39]. Quand le complexe N-CoR/TR/RXR est fixé sur un élément de réponse de type DR5, le ligand induit une dissociation de N-CoR du complexe et le recrutement de deux protéines de 140 et 160 kDa (*figure 3*). La transcription peut alors avoir lieu. En revanche, quand l'hétérodimère N-CoR/TR/RXR est fixé sur un élément de réponse de type DR1, N-CoR ne se dissocie pas et aucune activité transcriptionnelle n'est observée [40]. Ce résultat est à rapprocher de la démonstration que l'hétérodimère RAR/RXR, qui a une activité transcriptionnelle sur un élément de réponse de type DR5, n'en a pas sur un élément de réponse de type DR1 en raison d'une inversion de l'ordre des récepteurs sur l'ADN et de l'impossibilité pour RXR de fixer son ligand dans la configuration « DR1 » [41, 42]. On réalise aujourd'hui que, outre l'orientation des récepteurs, l'espacement des demi-sites qui composent les éléments de réponse affecte également leurs interactions avec les co-facteurs de la cellule. Le système double-hybride dans la levure, en utilisant la partie carboxy-terminale du récepteur de l'hormone thyroïdienne comme « appât », a permis d'isoler un ADNc codant pour N-CoR qui, dans le même système, interagit aussi avec la partie carboxy-terminale du RAR [39]. Aucune interaction n'a été détectée avec les domaines carboxy-terminaux du récepteur de la vitamine D, du RXR, du récepteur des œstrogènes ni du récepteur des glucocorticoïdes. Une série de mutants de délétion a permis de localiser le domaine d'interaction avec N-CoR dans la région D du récepteur, montrant également que la région amino-terminale du domaine de fixation du ligand apportait une contribution partielle. L'alignement des séquences des domaines D de différents récepteurs révèle que seuls le récepteur de l'hormone thyroïdienne et le RAR ont une analogie structurale dans cette région. Celle-ci pourrait ainsi être désignée « boîte CoR » pour « boîte pour la co-répression ». De même, une série de constructions composées de fragments de N-CoR a permis de localiser sa fonction de répression dans son

extrémité amino-terminale, ainsi que dans une seconde région comportant peut-être un motif en doigt de zinc. La capacité des formes normales ou mutées du récepteur de l'hormone thyroïdienne et du RAR d'exercer une activité de répression est corrélée à leur capacité d'interagir avec N-CoR. La protéine N-CoR peut exercer son activité quand elle est fusionnée au DBD (*DNA binding domain*) de Gal4, en l'absence de récepteur, contrairement à certains des co-activateurs rapportés plus haut dont l'activité n'est pas constitutive mais nécessite une interaction avec un récepteur. Le mécanisme par lequel N-CoR agit n'est pas encore connu. Il a été montré que l'interaction du récepteur de l'hormone thyroïdienne avec N-CoR n'abolit en tout cas pas l'interaction directe entre le récepteur de l'hormone thyroïdienne et la protéine TFIIB. La partie carboxy-terminale de N-CoR est identique à la protéine RIP13 et présente une identité de 43 % avec celle de SMRT. Il est légitime de se demander si la protéine RIP13, présentée au chapitre précédent et dont la fonction reste inconnue, existe vraiment telle quelle dans la cellule où, le cas échéant, elle pourrait agir comme un compétiteur de N-CoR et de SMRT; on sait que différentes isoformes de SMRT entrent en compétition entre elles [43]. Par ailleurs, plusieurs contradictions existent entre les travaux qui ont été menés sur N-CoR et RIP13: RIP13, mais pas N-CoR, peut interagir avec le RXR; la fixation sur un récepteur de son ligand ne modifie pas de manière analogue les interactions entre ce récepteur et RIP13 ou la partie carboxy-terminale de N-CoR.

SMRT

L'utilisation du système double-hybride a permis également d'isoler la protéine SMRT (*silencing mediator for retinoid- and thyroid-hormone receptors*) qui interagit avec le RAR et le récepteur de l'hormone thyroïdienne en l'absence de ligand (*m/s n° 2, vol. 12, p. 234*) [43, 44]. Dans le même système, SMRT n'interagit pas avec le récepteur des glucocorticoïdes. La capacité ou l'incapacité de certains récepteurs mutés (récepteur de l'hormone thyroïdienne ou RAR) d'exercer une activité de répression

de la transcription en l'absence de ligand est corrélée à leur aptitude à interagir avec SMRT. SMRT reste fixée sur le RAR ou le récepteur de l'hormone thyroïdienne même quand ceux-ci sont fixés, sous forme d'hétérodimères, à leurs éléments de réponse. Lors de la fixation du ligand, les complexes SMRT/RAR ou SMRT/TR se dissocient, ce qui constitue vraisemblablement une étape nécessaire pour que s'exerce l'activité transcriptionnelle. Des expériences menées avec des protéines chimères comportant des sous-domaines de SMRT ont montré que le domaine amino-terminal, à l'instar de celui de N-CoR, possédait une activité de répression intrinsèque, et que le domaine carboxy-terminal était impliqué dans l'interaction avec les récepteurs nucléaires [44]. Néanmoins, les domaines de répression de N-CoR ayant été localisés dans une région n'existant pas dans SMRT (*figure 1*), les deux protéines exercent leur activité sans doute par des mécanismes différents.

La protéine TRUP

La protéine TRUP (*thyroid hormone receptor uncoupling protein*) a été isolée par un criblage dans le système double-hybride en utilisant comme « appât » la région D du récepteur de l'hormone thyroïdienne [45]. La présence du ligand n'affecte ni la fixation, ni la dissociation de TRUP. Sa séquence est identique à celles des protéines Surf-3, PLA-X et L7a. Dans des expériences de co-transfection, TRUP réprime l'activité transcriptionnelle du récepteur de l'hormone thyroïdienne ainsi que celle du RAR, mais pas celle du récepteur des œstrogènes et du RXR. Des expériences de retardement sur gel suggèrent que TRUP exercerait son activité en inhibant la fixation des dimères TR/RXR et RAR/RXR, respectivement, sur les éléments de réponse DR4 et DR5. Il n'est cependant pas exclu que TRUP agisse même plus en amont, en interférant avec la dimérisation avec RXR. TRUP appartiendrait ainsi à ce groupe de protéines, comme certaines protéines de choc thermique ou la calréticuline [46, 47], qui répriment l'activité transactivatrice de certains récepteurs en les empêchant de se fixer sur leurs éléments de réponse

mais vraisemblablement pas en s'interposant entre ces derniers et la machinerie transcriptionnelle. TRUP et la calréticuline se distinguent à cet égard de N-CoR et de SMRT.

Conclusion

De nombreux co-facteurs des récepteurs nucléaires ont été identifiés ces dernières années. Certains présentent de fortes analogies structurales entre eux, comme les protéines RIP13, SMRT et N-CoR, ou SRC-1, p160, p152, p159, GRIP1 et TIF2, ou encore p300 et CBP. Ces découvertes ne constituent vraisemblablement qu'un début. Tout d'abord, ces co-facteurs s'avèrent former des familles dont tous les membres ne sont sans doute pas encore identifiés. De plus, l'utilisation du système double-hybride, grâce auquel nombre d'entre eux ont été identifiés, devrait permettre encore l'isolement de nouveaux clones, au fur et à mesure que seront effectués de nouveaux criblages, dans de nouvelles conditions. A cet égard, on peut remarquer l'écart énorme entre la vitesse à laquelle ces nouvelles molécules sont mises en évidence (grâce, entre autres, à l'utilisation du système double-hybride) et celle à laquelle on comprend leurs mécanismes d'action. Le même décalage existe d'ailleurs pour les récepteurs orphelins. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour rendre compte de l'action de ces co-facteurs. Les co-activateurs pourraient établir un pont entre le récepteur et la machinerie transcriptionnelle, ou renforcer l'interaction entre les deux, ou encore modifier la structure de la chromatine. Ils pourraient aussi constituer des molécules d'ancrage pour différentes protéines qui rempliraient aussi ces mêmes fonctions. Les co-répresseurs empêcheraient la fixation du récepteur sur son élément de réponse et/ou gêneraient son interaction avec la machinerie transcriptionnelle. Bien entendu, d'autres modes d'action ne sont pas exclus. Certains co-facteurs semblent spécifiques d'un récepteur donné, comme ARA70, d'autres ont un spectre d'interaction très large, comme p300, TIF1, TIF2 ou SRC-1. Dans ce dernier cas, ils constituent un point d'intégration des différents

signaux qui sont transmis dans la cellule, soit par des récepteurs nucléaires, soit par des récepteurs membranaires. Un important travail reste à faire pour déterminer la spécificité et l'affinité de ces co-facteurs vis-à-vis de chaque récepteur nucléaire ainsi que des autres facteurs transcriptionnels de la cellule. Ces données permettront peut-être de comprendre ce qui conditionne *in vivo* l'association d'un co-facteur à tel récepteur plutôt qu'à tel autre quand les partenaires possibles sont nombreux. Des données structurales du type de celles obtenues par Vom Baur *et al.* [28] seront ici primordiales pour pouvoir établir une typologie des domaines d'interaction et déterminer les éléments qui sont constants parmi toute cette diversité. Il est aussi désormais possible de spéculer sur un mode d'action pour un bon nombre d'antagonistes des récepteurs nucléaires: par leur fixation, ils induisent sans doute chez le récepteur une conformation lui interdisant d'interagir avec un co-facteur sans lequel son activité transcriptionnelle reste très faible, voire nulle. Enfin, pour ceux qui cherchent à mettre au point des molécules thérapeutiques, ces co-facteurs représentent bien évidemment de nouvelles cibles pharmaceutiques de choix, puisque leur absence ou leur mutation interrompt une ou plusieurs voies de transduction du signal et peut-être la régulation du métabolisme, de la croissance et de la différenciation cellulaires ■

RÉFÉRENCES

1. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark E, Chambon P. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835-9.
2. Katzenellenbogen JA, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as basis for cell- and promoter-specific action of these hormones. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 119-31.
3. Laudet V, Delannoy S. Comment mettre en route un récepteur nucléaire? Apport des données structurales. *Med Sci* 1996; 12: 528-32.
4. Cavallès V. A la recherche des modulateurs de l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1996; 12: 229-33.
5. Oñate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science* 1995; 270: 1354-7.
6. Yao TP, Ku G, Zhou N, Scully R, Livingston DM. The nuclear hormone receptor coactivator SRC-1 is a specific target of p300. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10626-31.
7. Kamei Y, Xu L, Heinzel T, Torchia J, Kurokawa R, Glass CK, Heyman RA, Rose DW, Glass CK. A CBP integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors. *Cell* 1996; 85: 403-14.
8. Smith CL, Oñate SA, Tsai MJ, O'Malley BW. CREB binding protein acts synergistically with steroid receptor coactivator-1 to enhance steroid receptor-dependent transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8884-8.
9. Voegel J, Heine MJS, Zechel C, Chambon P, Gronemeyer H. TIF2, a 160 kDa transcriptional mediator for the ligand-dependent activation function AF-2 of nuclear receptors. *EMBO J* 1996; 15: 3667-75.
10. Hong H, Kohli K, Trivedi A, Johnson DL, Stallcup MR. GRIP1, a novel mouse protein that serves as a transcriptional coactivator in yeast for the hormone binding domains of steroid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4948-52.
11. Vegeto E, Allan GF, Schrader WT, Tsai MJ, McDonnell DP, O'Malley BW. The mechanism of RU486 antagonism is dependent on the conformation of the carboxy-terminal tail of the human progesterone receptor. *Cell* 1992; 69: 703-13.
12. Chrivia JC, Kwok RPS, Lamb N, Hagiwara M, Montminy MR, Goodman RH. Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. *Nature* 1993; 365: 855-9.
13. Eckner R, Ewen ME, Newsome D, Gerdes M, DeCaprio JA, Lawrence JB, Livingston DM. Molecular cloning and functional analysis of the adenovirus E1A-associated 300-kD protein (p300) reveals a protein with properties of a transcriptional adaptor. *Genes Dev* 1994; 8: 869-84.
14. Chakravarti D, LaMorte V, Nelson MC, Nakajima T, Schulman IG, Juguilon H, Montminy M, Evans RM. Role of CBP/p300 in nuclear receptor signalling. *Nature* 1996; 383: 99-103.
15. Janknecht R, Hunter T. Transcriptional control: versatile molecular glue. *Curr Biol* 1996; 6: 951-4.
16. Yang XJ, Ogryzko VV, Nishikawa JI, Howard BH, Nakatani Y. A p300/CBP-associated factor that competes with the adenoviral oncoprotein E1A. *Nature* 1996; 382: 319-24.
17. Eckner R, Ludlow JW, Lill NL, Oldread E, Arany Z, Modjtahedi N, DeCaprio JA, Livingston DM, Morgan JA. Association of p300 and CBP with simian virus 40 large T antigen. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3454-64.

RÉFÉRENCES

18. Avantaggiati ML, Carbone M, Graessmann A, Nakatani Y, Howard B, Levine AS. The SV40 large T antigen and adenovirus E1A oncoproteins interact with distinct isoforms of the transcriptional coactivator, p300. *EMBO J* 1996; 15: 2236-48.
19. Kitabayashi I, Eckner R, Arany Z, Chiu R, Gachelin G, Livingston DM, Yokoyama KK. Phosphorylation of the adenovirus E1A-associated 300 kDa protein in response to retinoic acid and E1A during the differentiation of F9 cells. *EMBO J* 1995; 14: 3496-509.
20. Eckner R, Yao TP, Oldread E, Livingston DM. Interaction and functional collaboration of p300/CBP and bHLH proteins in muscle and B-cell differentiation. *Genes Dev* 1996; 10: 2478-90.
21. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RCM, Masuno M, Tommerup N, van Ommen GJB, Goodman RH, Peters DJM. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional coactivator CBP. *Nature* 1995; 376: 348-51.
22. Halachmi S, Marden E, Martin G, MacKay H, Abbondanza C, Brown M. Estrogen receptor-associated proteins; possible mediators of hormone-induced transcription. *Science* 1994; 264: 1455-8.
23. Cavaillès V, Dauvois S, L'Horset F, Lopez G, Hoare S, Kushner PJ, Parker MG. Nuclear factor RIP140 modulates transcriptional activation by the estrogen receptor. *EMBO J* 1995; 14: 3741-51.
24. Cavaillès V, Dauvois S, Danielian PS, Parker MG. Interaction of proteins with transcriptionally active estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10009-13.
25. Le Douarin B, Zechel C, Garnier JM, Lutz Y, Tora L, Pierrat B, Heery D, Gronemeyer H, Chambon P, Losson R. The N-terminal part of TIF1, a putative mediator of the ligand-dependent activation function (AF-2) of nuclear receptors, is fused to B-raf in the oncogenic protein T18. *EMBO J* 1995; 14: 2020-33.
26. Lee JW, Choi HS, Gyuris J, Brent R, Moore DD. Two classes of proteins dependent on either the presence or absence of thyroid hormone for interaction with the thyroid hormone receptor. *Endocrinology* 1995; 9: 243-54.
27. Lee JW, Ryan F, Swaffield JC, Johnston SA, Moore DD. Interaction of thyroid-hormone receptor with a conserved transcriptional mediator. *Nature* 1995; 374: 91-4.
28. Vom Baur E, Zechel C, Heery D, Heine MJS, Garnier JM, Vivat V, Le Douarin B, Gronemeyer H, Chambon P, Losson R. Differential ligand-dependent interactions between the AF-2 activating domain of nuclear receptors and the putative transcriptional intermediary factors mSUG1 and TIF1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5517-21.
29. Baniahmad C, Nawaz Z, Baniahmad A, Gleeson MAG, Tsai MJ, O'Malley BW. Enhancement of human estrogen receptor activity by SPT6: a potential coactivator. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 34-43.
30. McDonnell DP, Vegeto E, O'Malley BW. Identification of a negative regulatory function for steroid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10563-7.
31. Yoshinaga SK, Peterson CL, Herskowitz I, Yamamoto KR. Roles of SWI1, SWI2, and SWI3 proteins for transcriptional enhancement by steroid receptors. *Science* 1992; 258: 1598-603.
32. Muchardt C, Yaniv M. A human homologue of *Saccharomyces cerevisiae* SNF2/SWI2 and *Drosophila* brm genes potentiates transcriptional activation by the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 1993; 12: 4279-90.
33. Okabe I, Bailey LC, Attree O, Srinivasan S, Perkel JM, Laurent BC, Carlson M, Nelson DL, Nussbaum RL. Cloning of human and bovine homologs of SNF2/SWI2: a global activator of transcription in yeast *S. cerevisiae*. *Nucleic Acids Res* 1996; 20: 4649-55.
34. Khavari PA, Peterson CL, Tamkun JW, Mendel DB, Crabtree GR. BRG1 contains a conserved domain of the SWI2/SNF2 family necessary for normal mitotic growth and transcription. *Nature* 1993; 366: 170-4.
35. Chiba H, Muramatsu M, Nomoto A, Kato H. Two human homologues of *Saccharomyces cerevisiae* SWI2/SNF2 and *Drosophila* brahma are transcriptional coactivators cooperating with the estrogen receptor and the retinoic acid receptor. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 1815-20.
36. Zeiner M, Gehring U. A protein that interacts with members of the nuclear hormone receptor family: identification and cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11465-9.
37. Seol W, Choi HS, Moore DD. Isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X receptor: two novel orphan receptor. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 72-85.
38. Yeh S, Chang C. Cloning and characterization of a specific coactivator, ARA₇₀, for the androgen receptor in human prostate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5517-21.
39. Hörlein AJ, Näär AM, Heinzl T, Torchia J, Gloss B, Kurokawa R, Ryan A, Kamei Y, Söderström M, Glass CK. Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature* 1995; 377: 397-404.
40. Kurokawa R, Söderström M, Hörlein A, Halachmi S, Brown M, Rosenfeld MG, Glass CK. Polarity-specific activities of retinoic acid receptors determined by a co-repressor. *Nature* 1995; 377: 451-4.
41. Kurokawa R, DiRenzo J, Boehm M, Sugarman J, Gloss B, Rosenfeld MG, Heyman RA, Glass CK. Regulation of retinoid signalling by receptor polarity and allosteric control of ligand binding. *Nature* 1994; 371: 528-31.
42. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dalongeville J, Heyman RA, Staels B, Auwerx J. Retinoids increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the retinoid X receptor but not the retinoic acid receptor. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3350-60.
43. Don Chen J, Umeson K, Evans RM. SMRT isoforms mediate repression and anti-repression of nuclear receptors heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7567-71.
44. Don Chen J, Evans RM. A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. *Nature* 1995; 377: 454-7.
45. Burris TP, Nawaz Z, Tsai MJ, O'Malley BW. A nuclear hormone receptor-associated protein that inhibits transactivation by the thyroid hormone and retinoic acid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9525-9.
46. Burns K, Duggan B, Atkinson EA, Famulski KS, Nemer M, Bleackley RC, Michalak M. Modulation of gene expression by calreticulin binding to the glucocorticoid receptor. *Nature* 1994; 367: 476-80.
47. Dedhar S, Rennie PS, Shago M, Leung Hagesteijn CY, Hawley R, Bruchovsky N, Cheng H, Matusik RJ, Giguère V. Inhibition of nuclear hormone receptor activity by calreticulin. *Nature* 1994; 367: 480-3.

Remerciements

En raison de contraintes éditoriales, nous avons dû limiter le nombre de références à 47. Beaucoup d'articles de valeur ne sont donc pas présentés. Nous tenons à nous en excuser auprès de leurs auteurs.

Nous remercions Mademoiselle Isabelle Saves et Mademoiselle Geneviève Martin pour leurs conseils et l'attention qu'elles ont portée à ce travail. Les travaux dans les laboratoires des auteurs ont été subventionnés par le Cnrs, l'ARC, l'Inserm et par le financement de la Fondation de la Recherche Médicale (FRM). Laurent Gelman est un étudiant dont les travaux sont subventionnés par les Laboratoires Fournier.

TIRÉS À PART

J. Auwerx.

INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE
XIV^e JOURNÉE JEAN-CLAUDE DREYFUS
DE GÉNÉTIQUE ET DE PATHOLOGIE MOLÉCULAIRES
RÉCEPTEURS et MALADIES RECEPTORS and DISEASES
Vendredi 19 septembre 1997, Renseignements et inscriptions, voir page 2 de couverture

Summary

Role of transcriptional cofactors in nuclear receptor signalling transduction

Members of the nuclear receptor family are involved in an increasing number of processes in the cell. These receptors can directly regulate gene expression by binding to DNA. The molecular basis for transcriptional activation is so far not well understood. Nevertheless, in the past years, the identification of cofactors has brought some new insight. These molecules can either enhance or repress the transcriptional activity of nuclear receptor. If the nuclear receptor or the cofactor carries a mutation that prevents the interaction between the two partners, signal transduction can be interrupted. Moreover, the possibility to interact with different nuclear receptors or other transcription factors confers to cofactors a pivotal role in the integration of different transduction pathways in the cell. Besides, these cofactors provide a model to explain the action *in vivo* of some nuclear receptor antagonists. It is evident that the identification of new cofactors as well as the study of their mode of action will soon allow rapid progress in the comprehension of cellular growth and differentiation. Moreover, these cofactors should soon constitute new therapeutic targets.

ASSOCIATION POUR L'ETUDE DE LA PATHOLOGIE PÉDIATRIQUE

(Association déclarée par la loi du 1^{er} Juillet 1901 - J.O 21 mai 1970)

Afin d'apporter à de jeunes chercheurs une aide financière et une incitation scientifique à présenter un travail original de Pathologie pédiatrique à un Congrès International de Pathologie ou de Pédiatrie, l'Association pour l'Étude de la Pathologie Pédiatrique crée pour l'année 1997

3 Prix de Première communication de 5 000 F chacun

Ce prix est réservé en priorité aux Internes, Assistants et Chercheurs non statutaires.

Il est attribué à postériori sur l'examen d'un dossier comportant le résumé de la communication scientifique, le nom et les qualités du candidat, son lieu de travail, l'intitulé et le siège du congrès ainsi que les justifications des frais de séjour et de transports.

Les formulaires de candidature sont à demander à :
Madame Nicole MARAUD

Laboratoire de Pathologie Pédiatrique - Pavillon François Lepage
Hôpital Saint-Vincent de Paul
74-82, avenue Denfert-Rochereau - 75674 Paris Cedex 14, France.
Tél : 01 40 48 82 33 - Fax : 01 40 48 83 47

Date limite de dépôt : le 1^{er} novembre 1997



COURS DE GÉNÉTIQUE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE

8 septembre au 7 novembre 1997

Directeur : Pr Marc FELLOUS, Unité d'Immunogénétique Humaine
Co-Directeur : Dr Mary WEISS, Unité de Génétique de la Différenciation

Enseignement à plein temps, à nombre de places limité (24), ouvert aux diplômés des Unités de Formation et de Recherche et des Centres Hospitaliers des Universités, aux diplômés des Grandes Écoles ainsi qu'aux étudiants étrangers de niveau équivalent.

Cet enseignement peut être validé comme une des parties théoriques du DEA de Génétique Humaine des Universités Paris 5, Paris 6, Paris 7 et Paris 12 pour les étudiants inscrits en 3^e cycle dans ces Universités.

PROGRAMME

Ce cours comprend des conférences et des travaux pratiques traitant de : culture de cellules animales normales et immortalisées ; instabilité génomique ; mutation et amplification génique, sélection et analyses, transfert d'ADN ; expression transitoire et régulation génique : expression stable et différenciation cellulaire ; cytogénétique moléculaire et hybridation *in situ* ; PCR et détection de mutations ; cartographie génétique et lodscore ; analyse de séquences ; cartographie de YAC.

Les étudiants pratiqueront les techniques suivantes : mise en culture de fibroblastes et établissement de lignées lymphoblastoïdes humaines ; analyse cytogénétique des hybrides somatiques ; transfection par les méthodes au phosphate de calcium et par électroporation. PCR ; hybridation sur filtre ; séquençage d'ADN ; utilisation de sondes d'ADN radioactives et fluorescentes ; caryotypes en bandes et hybridation *in situ* sur chromosomes métaphasiques à l'aide de sondes d'ADN fluorescentes ; analyse physique des génomes eucaryotes à l'aide de chromosome artificiel de levure (YAC).

Avec la participation de :

Philip AVNER, Charles BABINET, Yann BARRENDON, Roland BERGER, Alain BERNHEIM, Claude BESMOND, Alain BLANCHARD, Laurent BLOCH, Thomas BOURGERON, Olivier BRISON, Christel BROU, Gérard BUTTIN, Patrick CHARNAY, Philippe COULLIN, Arnaud COQUELLE, Michèle DEBATISSE-BUTTIN, Alan DOYLE, Bernard DUJON, Bernard DUTRILLAUX, Cécile FAIRHEAD, Pierre GOLDSTEIN, Michel GOOSSENS, Jean-Louis GUNET, Marie-Claude HORS-CAYLA, Alain ISRAEL, Cécile JULIER, Marc LATHROP, Pierre LEGRAIN, Jean-Claude MAZIE, Sylvie MEMET, Philippe METEZEAU, Jean-François NICOLAS, Arnaud PERRIN, Christine PETIT, Colette PHILIPPE, Alain SARRASIN, Viestus SIMANIS, Fredj TEKALA, Agnès THIERRY, Frank TOLEDO.

INSCRIPTIONS

Les candidatures doivent parvenir avant le 1^{er} juin 1997 à l'adresse suivante :

SECRETARIAT DES ENSEIGNEMENTS ET DES STAGES
INSTITUT PASTEUR

28, rue du Docteur-Roux - 75724 PARIS CEDEX 15

Tél. : 33 1 45 68 81 41 ou 33 1 40 61 33 62

Fax : 33 1 40 61 30 46

qui pourra fournir tout renseignement complémentaire.



DEPARTEMENT DES
ENSEIGNEMENTS