

Où en est-on au juste avec les facteurs GATA ? Redondance ou/et spécificité ?

La différenciation progressive de l'expression des gènes chez les mammifères est sans doute réglée par de nombreux mécanismes. Un de ces mécanismes est la fixation sélective de facteurs de transcription transactivateurs (facteurs *trans*) sur des séquences régulatrices situées en *cis* des gènes dont ils contrôlent l'expression. Ces facteurs font souvent partie de familles multigéniques, la fixation de chacun d'eux ayant une double spécificité, celles du site d'expression et du stade de développement. La première et la mieux connue de ces familles multigéniques est celle des facteurs GATA. Ils ont tous en commun une structure protéique à double doigt de zinc, ainsi que leur séquence consensus de fixation à l'ADN, (A/T)GATAA. Le membre fondateur, GATA1, décrit initialement par plusieurs équipes de chercheurs comme se fixant à des séquences contrôlant l'expression des gènes de globine (*m/s* n° 4, vol 7, p. 385) a été trouvé au voisinage de tous les gènes érythroïdes analysés. Sa spécificité est majoritairement érythroïde, mais on le trouve aussi dans les mégacaryocytes, les mastocytes, et les cellules de Sertoli testiculaires. Les gènes codant pour GATA2, puis GATA3, ont été clonés grâce à leur homologie de séquence avec GATA1. La série comporte ensuite GATA4 à -6, l'expression de cette dernière sous-famille semblant plus spécifique du cœur et de l'intestin, et leur rôle est majeur dans la différenciation du muscle cardiaque (*m/s* n° 10, vol. 10, p. 1041) [1]. *Gata2* et *Gata3* ont un spectre d'expression très large (Tableau 1). *Gata2* est exprimé au stade précoce de toutes les lignées hématopoïétiques ainsi que dans les

cellules endothéliales. Quant à *Gata3*, il est exprimé dans les lymphocytes T à tous les stades du développement – ce sont même les seules cellules dans lesquelles ont été identifiés des gènes cibles – mais on le trouve aussi dans de nombreux tissus non hématopoïétiques (surrénales, placenta, foie embryonnaires). *Gata2* et *Gata3*, enfin, sont les seuls dont on a mis en évidence l'expression dans le cerveau au cours du développement, sans doute dans des cellules différentes, ce qui évoquerait des rôles spécifiques pour chacun d'eux. La similitude des différents facteurs

GATA, l'extrême variété des tissus dans lesquels ils sont produits, leur redondance apparente posent des questions fondamentales concernant les raisons de leur multiplicité, ainsi que le rôle de chacun d'entre eux dans la différenciation et le développement. Un essai de réponse à ces questions a comporté, outre la recherche des gènes cibles, une analyse précise chez des souris de leur expression au cours du développement embryonnaire, spécificité tissulaire et détermination dans le temps. Cette approche ne fournit cependant qu'une première approximation.

Facteur	Séquence consensus	Profil d'expression	Défaut en cas d'inactivation
GATA1	(A/T)GATAA	Cellules érythroïdes Mégacaryocytes Mastocytes	Lignée érythroïde
GATA2	(A/T) GATAA	Cellules de Sertoli Cellules progénitrices des lignées érythroïde, mégacaryocytaire, mastocytaire Cellules endothéliales	Cellules progénitrices
GATA3	(A/T) GATAA	Cerveau embryonnaire Lymphocytes T Foie fœtal Surrénales Placenta SNC et SNP	Développement hématopoïétique Hémorragies Lésions nerveuses
GATA4	(A/T) GATAA	Cœur Endothélium intestinal	Différenciation du muscle cardiaque
GATA5 et 6	(A/T) GATAA	Cœur Poumons Intestin	?

Une approche complémentaire, plus génétique, consiste à introduire dans les cellules embryonnaires ES des mutations ciblées des gènes codant pour ces facteurs. Chez les animaux déficients, les anomalies du développement sont corrélées à l'expression qu'on observe chez les animaux normaux et permettent d'identifier un déficit sélectif [2]. Cette méthode d'inactivation a été employée d'abord pour *Gata1*: chez les mutants *Gata1*^{-/-}, le développement de la lignée érythroïde est arrêté au stade proérythroblaste; en revanche, on ne constate pas de blocage de la maturation des autres lignées cellulaires dans lesquelles GATA1 est synthétisé, mais seulement des anomalies quantitatives discrètes, ce qui permet l'hypothèse d'un remplacement fonctionnel par un autre facteur GATA [3]. L'inactivation de *Gata2* a aussi confirmé le rôle majeur de ce facteur de transcription dans les étapes précoces de l'hématopoïèse puisque la mutation est létale *in utero*: chez les mutants *Gata2*^{-/-}, un défaut de signalisation semblant empêcher la prolifération et/ou la survie de cellules progénitrices [4] (*m/s n° 11, vol. 10, p. 1174*).

Un travail récent a cherché à évaluer le rôle du facteur GATA3 [5]. Le gène correspondant a été interrompu par recombinaison homologue dans les cellules ES. Alors que les animaux hétérozygotes présentent un développement normal, les animaux homozygotes meurent tous *in utero*. On a pu préciser la date de cette mort, toujours entre le 11^e et le 12^e jour de gestation (11,75 jE), avec un tableau phénotypique dominé par l'anémie, une hémorragie interne massive et de nombreuses anomalies morphologiques. Ayant affiné l'examen, on constate que les vaisseaux, apparemment normaux, sont vides, et que l'hémorragie semble s'être produite au niveau du foie, à la fois très engagé dans l'érythropoïèse et très hémorragique; il n'a pas été possible de définir un niveau net de blocage de l'érythropoïèse. Une autre série d'anomalies est constatée au niveau du système nerveux central et périphérique (SNC, SNP). Elles sont variables d'un embryon à l'autre, mais toujours majoritaires aux sites

d'expression de l'ARN pendant le développement. La moelle épinière a un aspect tortueux (serpentin); on observe un collapsus des ventricules cérébraux, une minceur anormale des épithéliums, une hypopigmentation rétinienne ainsi qu'une atrophie de la future région maxillaire.

Le caractère très précoce d'un phénotype létal démontre évidemment que le gène est indispensable au développement de la souris, même si la variabilité des anomalies phénotypiques fait que le mécanisme en cause est encore mal précisé. Dans l'état actuel des connaissances on peut envisager le défaut d'une hormone placentaire, dont le gène serait une cible de GATA3 ou une interruption de l'hématopoïèse définitive; on peut aussi supposer qu'une hémorragie périhépatique massive à jE 11 serait le phénomène létal déclenchant. L'existence d'anomalies phénotypiques au niveau du système nerveux sera également rapprochée du fait qu'au jE 11, *Gata3* est abondamment exprimé au niveau des somites, des parois cérébrales et de nombreux neurones du SNP, en même temps que dans de futurs organes internes tels que le foie, les bourrelets du mésonéphros et la veine vitelline. La corrélation, temporelle et spatiale, est donc claire entre les troubles observés et ce que l'on sait du développement embryonnaire.

Le rôle potentiel de GATA2 dans le développement cérébral n'est pas connu à l'heure actuelle, mais les mutants *Gata2*^{-/-} meurent à jE 9,5, sans doute avant l'apparition des anomalies phénotypiques. De nombreuses questions restent encore non résolues, concernant la spécificité des différents facteurs GATA et leur suppléance possible l'un par l'autre [6]. Des expériences complémentaires restent nécessaires pour connaître les cibles de ces facteurs transcriptionnels précoces dont les actions se chevauchent largement et définir leur action différentielle. On peut, en effet, concevoir – et on a même des exemples – différents types de spécificité et/ou de vicariance. Cette spécificité peut être tissulaire: GATA1, nous l'avons vu, est requis pour la différenciation érythroïde, mais est remplaçable pour la différenciation

mégacaryocytaire. Elle peut aussi être spécifique d'un stade du développement: GATA2 peut se substituer à GATA1 aux étapes des cellules progénitrices, il ne le peut plus au stade des proérythroblastes. Entre GATA2 et GATA3, on pourrait imaginer l'un et l'autre mode de relation.

D.L.

1. Grépin C, Durocher D, Nemer M. Le cœur: un programme unique de transcription et de différenciation musculaire. *médecine/sciences* 1995; 11: 395-405.
2. Orkin SH. Transcription factors and hematopoietic development. *J Biol Chem* 1995; 270: 4955-8.
3. Pevny L, Lin CS, D'Agati V, Simon MC, Orkin SH, Costantini F. Development of hematopoietic cells lacking transcription factor GATA-1. *Development* 1995; 121: 163-72.
4. Tsai FY, Keller G, Kuo FC, Weiss M, Chen J, Rosenblatt M, Alt FW, Orkin SH. An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2. *Nature* 1994; 371: 221-6.
5. Pandolfi PP, Roth ME, Karis A, Leonard MW, Dzierzak E, Grosfeld F, Engel JD, Lindenbaum MH. Targeted disruption of the *GATA3* gene causes severe abnormalities in the nervous system and in fetal liver haematopoiesis. *Nature Genet* 1995; 11: 40-4.
6. Simon MC. Gotta have GATA. *Nature Genet* 1995; 11: 9-11.

**5^e CONGRÈS INTERNATIONAL
SUR LES ÉLÉMENTS TRACE
EN MÉDECINE ET BIOLOGIE
UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES
DES OLIGO-ÉLÉMENTS**

**MÉRIBEL France
4-7 Février 1996**

Organisé par **La Société Francophone d'Étude et de recherche sur les Éléments Trace Essentiels** • Sessions: Rôle essentiel et formes thérapeutiques des oligo-éléments • La supplémentation en oligo-éléments aux différentes périodes de la vie • Oligo-éléments dans les états inflammatoires et infectieux et dans les maladies digestives • Oligo-éléments en endocrinologie • Applications pharmacologiques des oligo-éléments • Oligo-éléments, physiologie osseuse et maladies osseuses • Épidémiologie des oligo-éléments et études d'intervention • Symposium satellite: désordres génétiques du métabolisme du cuivre.

Information: Arlette Alcaraz, CHRU Hôpital A.-Michallon, Biochimie C, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France. Tél: (33) 76 76 54 84. Fax: (33) 76 76 56 64.