

Régulation positive et négative des « enhancers »

Le groupe de Pierre Chambon, à Strasbourg, a joué et continue de jouer un rôle déterminant dans la « dissection moléculaire » des phénomènes de régulation de la transcription des gènes eucaryotes. Dans deux articles récents, il précise et développe un concept qu'il a lui-même proposé il y a deux ans [1], celui de la régulation négative des séquences stimulatrices de la transcription, ou enhancers (voir le Lexique de médecine/sciences n° 2, vol. 1, p. 105). Ces enhancers, d'abord découverts dans des virus, sont en fait largement répandus dans le génome d'une grande variété d'êtres vivants où ils jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'expression des gènes au cours du développement, de la différenciation ou des processus de régulation hormonale. Ils peuvent en effet être « activés » lorsqu'ils sont liés à des facteurs diffusibles, probablement protéiques, caractéristiques d'un type et d'un stade particulier de différenciation tissulaire ou d'une stimulation hormonale (voir Lexique de médecine/sciences n° 6, vol. 1, p. 335). La découverte que ces enhancers, et par conséquent la transcription des gènes qu'ils contrôlent, peuvent être inhibés par certaines substances telle la protéine E_1A codée par un gène d'expression précoce de l'adénovirus [1], était donc déjà très importante puisqu'elle permettait de faire l'hypothèse que, dans les cellules, une telle régulation négative pouvait affiner le contrôle de l'expression des gènes. René Hen et coll. viennent de démontrer que de telles substances cellulaires, homologues fonctionnels d' E_1A , sont présentes dans les cellules embryonnaires et expliquent très probablement l'impossibilité d'infecter ces cellules par des virus dont les enhancers sont en effet inhibés par E_1A . Le virus du polyome, par exemple, possède un enhancer régulé négativement par E_1A et ne peut pas se répliquer dans des cellules embryonnaires. Un mutant de ce virus qui a acquis la propriété d'infecter des cellules embryonnaires a, en revanche,

perdu la propriété d'être inhibé par E_1A [2]. Emiliana Borelli et coll. ont étendu cette notion de régulation négative à un enhancer cellulaire, celui responsable de la stimulation du gène des immunoglobulines dans le lymphocyte B (voir le Lexique de médecine/sciences n° 8, vol. 1, p. 442). Un gène placé sous le contrôle d'un tel enhancer s'exprime peu dans une cellule non lymphocytaire comme des fibroblastes de souris. Une expérience de « compétition » (figure 1) permet de démontrer que cette faiblesse de la transcription du gène introduit dans

les cellules fibroblastiques est due, au moins en partie, à la présence de facteurs inhibant la séquence stimulatrice d'immunoglobuline [3]. Le principe de cette expérience est d'introduire dans la cellule le gène contrôlé par la séquence stimulatrice étudiée et un excès de cette séquence non couplée au gène. S'il existe des facteurs inhibiteurs, ceux-ci vont être « consommés » par l'excès de séquences libres, et le enhancer couplé au gène analysé sera déréprimé (figure 1). La protéine E_1A , dont nous avons vu plus haut qu'elle inhibait certains enhancers, par exemple

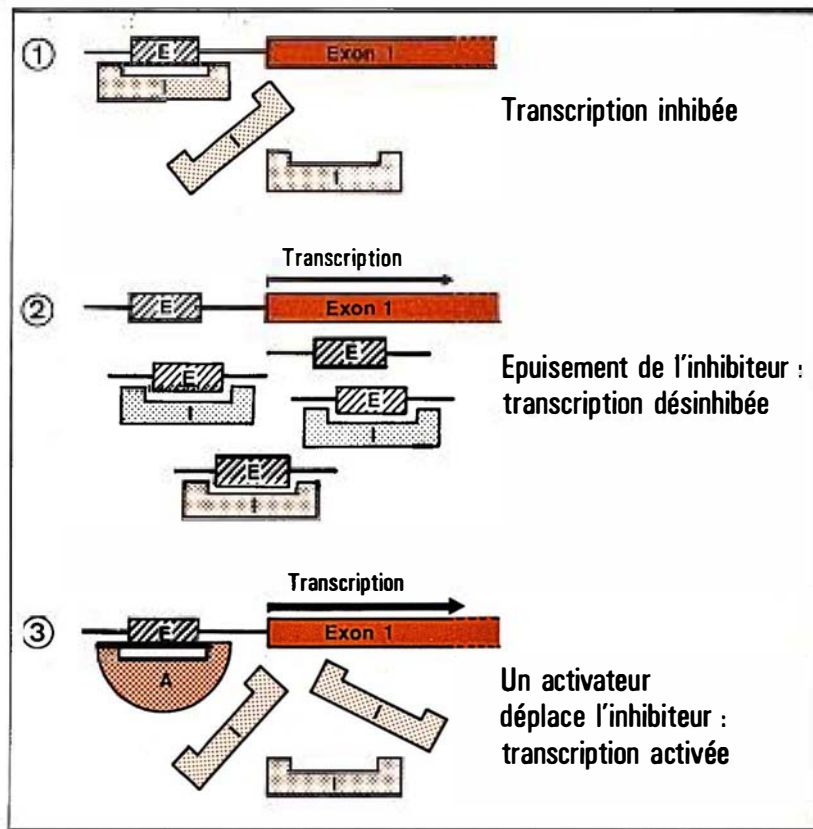


Figure 1. **Inhibition, désinhibition et activation des « enhancers ».** En (1), une séquence stimulatrice (E) (ou enhancer) est inhibée par un inhibiteur (I): le gène n'est pas transcrit. En (2), un excès de la séquence (E) consomme l'inhibiteur (I) qui ne peut plus inhiber le enhancer (E) contrôlant la transcription du gène utilisé comme témoin : ce gène est transcrit. En (3), un activateur (A) se fixe sur le enhancer (E), déplace l'inhibiteur et stimule la transcription.

celui du virus polyome, agit comme un activateur sur la séquence stimulatrice du gène d'immunoglobuline transfectée dans des fibroblastes de souris, probablement en levant l'inhibition par les facteurs de régulation négative (figure 1). Une même protéine peut donc être inhibitrice pour certains enhanceurs et activatrice pour d'autres. Un tel modèle, s'il était généralisé, permettrait de simplifier un peu les mécanismes impliqués dans la régulation des gènes spécifiques d'un tissu différencié : les facteurs « activateurs » des séquences stimulatrices de gènes exprimés dans ces tissus pourraient être aussi les « inhibiteurs » des enhanceurs d'autres gènes dont l'expression n'est pas spécifique du tissu.

L'équipe de W. J. Rutter vient d'obtenir, sur un autre modèle, des résultats très proches de ceux d'E. Borelli. Un gène dont l'expression est contrôlée par les séquences régulatrices du gène de l'insuline ne s'exprime pas dans des cellules fibroblastiques de

singe, sauf si ces cellules contiennent en même temps un large excès du enhanceur du gène de l'insuline, qui est supposé épuiser les facteurs inhibiteurs selon le schéma de la figure 1 [4].

Enfin, deux autres équipes ont rapporté que les séquences stimulatrices pouvaient être inhibées par un autre mécanisme que la fixation à leur niveau de facteurs diffusibles inhibiteurs. Il existe en amont des gènes *c-myc* [5] et de l'insuline de rat [6] des « silencers » (voir médecine/sciences n° 6, vol. 1, p. 335) inhibant en cis (c'est-à-dire lorsqu'ils sont localisés sur le même double brin d'ADN) l'activité stimulatrice de enhanceurs. Le rôle de ces séquences pourrait être, notamment, d'isoler les gènes de l'influence de séquences stimulatrices appartenant à des gènes adjacents.

Les mécanismes résumés ici pourront sembler bien complexes au lecteur, et, de fait, ils le sont. Ils constituent cependant, touche après touche,

l'ébauche d'une des principales avancées scientifiques de notre siècle : le matériel génétique, ce qu'il est et la manière dont il fonctionne.

A. K.

1. Borelli E, Hen R, Chambon P. Adenovirus-2 E₁ A products repress enhancer-induced stimulation of transcription. *Nature*, 1984; 312 : 608-12.
2. Hen R, Borelli E, Fromental C, Sassone Corsi P, Chambon P. A mutated polyoma virus enhancer which is active in undifferentiated embryoma carcinoma cells is not repressed by adenovirus-2 E₁ A products. *Nature* 1986; 321 : 249-51.
3. Borelli E, Hen R, Wasyluk C, Wasyluk B, Chambon P. The immunoglobulin heavy chain enhancer is stimulated by the adenovirus type-2 E₁ A products in mouse fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 : 2846-9.
4. Nir U, Walker MD, Rutter, WJ. Regulation of rat insulin 1 gene expression: Evidence for negative regulation in nonpancreatic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 : 3180-4.
5. Remmers EF, Yang JQ, Marcu KB. A negative transcriptional control element located upstream of the murine *c-myc* gene. *EMBO J* 1986; 5 : 899-904.
6. Laimins L, Holmgren M, Khoury G. Transcriptional silencer element in rat repetitive sequences associated with the rat insulin 1 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83 : 3151-5.

Benzodiazépines et rythmes circadiens

Les rythmes circadiens ont acquis une importance qui n'est plus à démontrer. Ils sont notamment sous l'influence de la lumière, mais les changements d'horaire ou de durée des périodes de lumière ne sont compensés que progressivement, d'où, par exemple, les difficultés qu'éprouvent de nombreuses personnes lors d'un décalage horaire. Des troubles du cycle veille-sommeil sont également très fréquents; ils peuvent être améliorés mais aussi parfois aggravés par des médicaments. Le poste de commande central se trouve probablement dans les noyaux suprachiasmatiques, et met en jeu des neurones contenant du GABA. Parmi les médicaments capables de modifier les rythmes circadiens, ce sont les benzodiazépines, largement mises à contribution par médecins et malades, qui sont en première ligne. Par des expériences simples, Turek et Losee-Olson [1] d'Evans-ton (Illinois) ont montré l'effet du triazolam, une benzodiazépine utili-

sée dans le traitement de l'insomnie, sur l'activité locomotrice chez le hamster doré. Les animaux sont placés dans des conditions de lumière définie (obscurité ou lumière prolongée). Ils reçoivent 2,5 mg de triazolam (dose en fait nettement supérieure à celles qu'on emploie chez l'homme) à huit moments de la journée également espacés. Cet agent actif provoque immédiatement un décalage dans les phases d'activité motrice d'environ une heure. Ce décalage peut consister en une avance ou un retard, selon l'horaire et les conditions de base (lumière ou obscurité). Sa durée dépend de façon précise de l'horaire des injections.

De tels travaux vont probablement revêtir une importance considérable dans les années à venir. Une convergence devrait en effet s'établir entre biologie moléculaire et neurophysiologie. Médecine/sciences a relaté (n° 4, vol. 2, p. 223) l'isolement d'un gène gouvernant certains rythmes biologiques chez la

drosophile, et l'on est en droit de s'attendre, comme dans le cas des homéoboxes, à l'extension de telles découvertes aux animaux supérieurs. Sur un plan plus pratique, on devrait pouvoir en tirer des déductions thérapeutiques. L'usage de médicaments dotés de propriétés qui changent les rythmes circadiens est en effet une médaille avec son revers : il devrait être possible [2] de mettre au point des médicaments capables de décaler de manière précise le rythme veille-sommeil, permettant ainsi de supprimer par exemple les conséquences du décalage horaire. Mais leur connaissance inciterait également à la prudence dans le choix de médicaments psychotropes, susceptibles d'aggraver à terme des symptômes, comme l'insomnie, qu'ils sont supposés combattre.

J.-C. D.

1. Turek FW, Losee-Olson S.A benzodiazepine used in the treatment of insomnia phase-shifts the mammalian circadian clock. *Nature* 1986; 321 : 167-8.
2. Winfree AT. Benzodiazepines set the clock. *Nature* 1986; 321 : 114-5.