

Un mécanisme possible de la persistance héréditaire de l'hémoglobine foétale

Quand l'oursin éclaire la pathogénie humaine !

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn

L'étude des mécanismes de la régulation de la transcription d'un gène d'histone spécifique des gamètes mâles chez l'oursin a abouti à la description d'un inhibiteur transcriptionnel intervenant dans l'extinction de ce gène dans les tissus où il n'est pas exprimé [1]. Normalement, la transcription du gène nécessite la fixation sur l'élément CCAAT (CCAAT box, voir *m/s* n° 1, vol. 1, p. 48 ; n° 7, vol. 3, p. 428 et n° 8, vol. 3, p. 487) d'une protéine spécifique qui participe à la constitution du complexe d'initiation de la transcription. Dans les tissus foétaux, où le gène d'histone considéré est inactif, le « facteur CCAAT » est remplacé par un

« facteur déplaçant » dont le site d'interaction avec le promoteur chevauche celui du « facteur CCAAT », le dépassant de part et d'autre. L'addition du « facteur déplaçant » à un complexe entre le promoteur et le « facteur CCAAT » déplace ce dernier, la réciproque n'étant pas vraie, ce qui indique que l'interaction avec cette région d'ADN du « facteur déplaçant » est dominante sur celle du « facteur CCAAT ». La synthèse du « facteur déplaçant » par les tissus non gamétogènes bloque par conséquent, par encombrement stérique, la fixation du « facteur CCAAT » et empêche ainsi la constitution du complexe d'initiation de la transcrip-

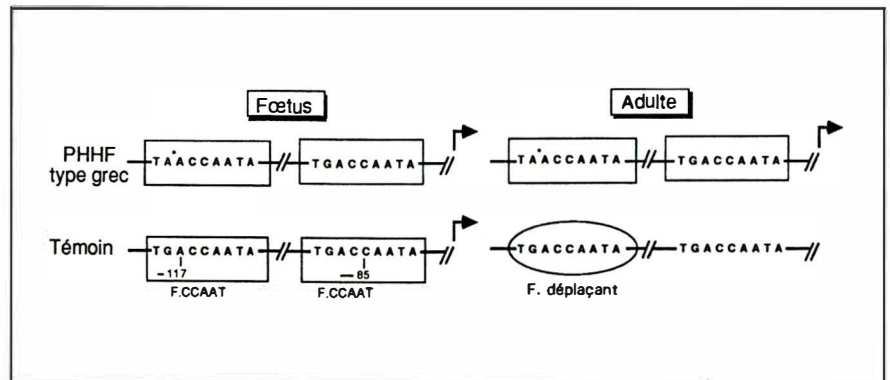


Figure 1. **Modèle possible de la persistance héréditaire de l'hémoglobine foétale (PHHF), type grec.** Chez les foetus, deux molécules de « facteur CCAAT » se fixeraient de façon coopérative sur le promoteur du gène de la chaîne A γ de globine foétale, permettant sa transcription dans les cellules érythroïdes (F. CCAAT = molécules de « facteurs CCAAT », représentées par des rectangles gris). Chez les adultes normaux, les érythroblastes synthétiseraient un « facteur déplaçant » (ellipse rose) qui, se fixant sur un site chevauchant une boîte CCAAT, bloquerait la fixation du facteur CCAAT... et la transcription. Même si ce « facteur déplaçant » n'interfère qu'avec le site CCAAT amont, il pourrait inhiber aussi l'occupation du site aval si la fixation des deux molécules de « facteur CCAAT » est coopérative. Chez les adultes avec PHHF, la mutation G¹¹⁷ → A détruirait le site de reconnaissance pour le « facteur déplaçant » ; les molécules de « facteur CCAAT » resteraient fixées au promoteur dans les érythroblastes adultes... qui continueraient à synthétiser de l'hémoglobine foétale A γ . Les flèches indiquent une transcription active ; leur absence signifie que le gène est inactif.

tion. Ce mécanisme d'inhibition de la transcription par compétition entre deux facteurs pour l'occupation de sites chevauchants ou intriqués, est bien connu chez les procaryotes où les répresseurs se lient à des sites chevauchant largement les promoteurs, empêchant donc le positionnement correct de l'ARN polymérase.

Le « facteur déplaçant » d'oursin et son équivalent chez les mammifères interfèrent particulièrement avec des motifs TGA situés de part et d'autre des boîtes CCAAT. En particulier, ils peuvent se fixer sur la région des deux boîtes CCAAT du gène de la globine humaine A γ , établissant des contacts particulièrement étroits avec un triplet TGA situé immédiatement en amont d'une séquence CCAAT. Or, il existe une anomalie génétique, la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale, caractérisée chez plusieurs sujets d'origine grecque [2, 3] par la mutation TGA \rightarrow TAA de ce motif particulier.

On peut donc suggérer que l'extinction post-natale du gène A γ est due, chez les sujets normaux, à la synthèse d'un « facteur déplaçant » empêchant la fixation du « facteur CCAAT ». La mutation du motif TGA empêcherait la fixation du « facteur déplaçant », sans modifier celle du facteur CCAAT, et donc conduirait à une absence d'extinction du gène dans les érythroblastes adultes (figure 1) ; telle pourrait bien être le mécanisme de la synthèse anormale d'hémoglobine fœtale chez les adultes ayant cette mutation.

A. K.

1. Barberis A, Superti-Furga G, Busslinger M. Mutually exclusive interaction of the CCAAT binding factor and of a displacement protein with overlapping sequences of a histone gene promoter. *Cell* 1987 ; 50 : 347-59.

2. Collins FS, Wetherall JE, Yamakawa M, Pan J, Weissmann SM, Forget BG. A point mutation in the A γ globin gene promoter in Greek hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Nature* 1985 ; 313 : 325-6.

3. Gelinas R, Endlich B, Pfeiffer C, Yagi M, Stamatoyannopoulos G. G to A substitution in the distal CCAAT box of the A γ globin gene in Greek hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Nature* 1985 ; 313 : 323-4.

Un marqueur des obésités génétiques ?

L'adipsine est une protéase à sérine circulante dont la copule protéique a une masse moléculaire de 28 kDa et qui est convertie en des espèces de 37 et 44 kDa après glycosylation. Elle est sécrétée par les adipocytes et le nerf sciatique [1].

Sa concentration diminue dans la plupart des conditions métaboliques favorisant la lipogenèse (perfusion continue d'un animal par une solution glucosée) et augmente dans celles s'accompagnant d'une mobilisation des graisses (jeûne, diabète insulino-dépendant). La protéine et son messenger sont indétectables dans deux types d'obésité génétique de la souris (de génotype db/db et ob/ob), ainsi que dans l'obésité métabolique induite par l'injection de glutamate monosodique chez le souriceau nouveau-né [2]. En revanche, la concentration d'adipsine n'est pas significativement modifiée au cours de l'obésité par sur-alimentation simple. Il se pourrait que

l'adipsine soit un messenger de type hormonal comme la rénine, une autre protéase à sérine, assurant une boucle de rétro-contrôle de la différenciation adipocytaire et/ou de la lipogenèse ; libérée par les adipocytes, elle pourrait aussi informer les centres neurologiques de la satiété et, peut-être, ceux contrôlant la dépense énergétique (la thermogenèse) de l'état métabolique du tissu adipeux. Si les résultats obtenus chez la souris sont retrouvés chez l'homme, le déficit en adipsine pourrait constituer un précieux marqueur des obésités génétiques.

A. K.

1. Cook KS, Min HY, Johnson D, et al. Adipsin : a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987 ; 237 : 402-5.

2. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. *Science* 1987 ; 237 : 405-8.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Existe-t-il des gènes régulant la viabilité des ovocytes ? On sait que des deux chromosomes X de la femme normale, un seul est actif dans chaque cellule. Cependant les femmes qui n'ont qu'un chromosome X ne sont pas normales : elles sont atteintes d'un syndrome de Turner, dont un des caractères est la stérilité. Cette stérilité n'est pas due à l'absence de formation d'ovocytes, mais à leur disparition extrêmement rapide, au cours des premières années de la vie [1]. La stabilité des ovocytes réclame donc la présence de deux chromosomes X dans l'espèce humaine. Un groupe de Boston [2] a récemment trouvé dans une famille quatre femmes dont la ménopause

s'était produite entre 25 et 35 ans ; l'étude de leurs chromosomes X par des sondes spécifiques a montré dans chaque cas, sur l'un des X, une délétion interstitielle de Xq21 à Xq27. Il semble donc exister sur le chromosome X une zone importante pour maintenir un rythme normal de disparition des ovocytes avec l'âge. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus antérieurement sur quelques formes sporadiques fait conclure que cette zone est probablement localisée en Xq26-Xq27.

[1. Federman DD. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 162-3]

[2. Krauss CM, et al. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 125-31]