

■ ■ ■ **Modulation par hétérodimérisation de l'effet des récepteurs hormonaux appartenant à la « superfamille des récepteurs nucléaires ».** Nous avons récemment rapporté, dans une *brève* de *m/s* que les récepteurs de l'acide rétinoïque et des hormones thyroïdiennes semblaient reconnaître les mêmes éléments d'ADN. La parenté fonctionnelle entre ces deux récepteurs est encore accrue par l'observation, récemment rapportée par CK Glass *et al.* du laboratoire de M.G. Rosenfeld (La Jolla, CA, USA), qu'ils peuvent former un hétérodimère [1]. De tels hétérodimères se fixent parfaitement à l'élément d'ADN conférant la réponse transcriptionnelle aux hormones thyroïdiennes. Cependant, alors qu'ils augmentent la transcription contrôlée par certains promoteurs synthétiques comportant une répétition d'éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes, ils inhibent le promoteur du gène de la chaîne lourde de myosine, promoteur stimulé normalement par ces hormones et donc par l'homodimère composé des sous-unités de leur récepteur. La modification de l'effet d'un facteur de transcription/récepteur hormonal en fonction du type d'oligomère dans la composition duquel il entre est de nature à augmenter beaucoup la flexibilité du contrôle hormonal.

[1. Glass CK, *et al.* *Cell* 1989 ; 59 : 697-708.]

■ ■ ■ **Intervention d'un ARN antisens dans la régulation d'un gène de mammifère ?** La protéine p53 est une phosphoprotéine qui semble avoir, naturellement, une fonction antiproliférative. Son gène est fréquemment modifié dans des cancers humains (*m/s* n° 8, vol. 5, p. 598 ; *m/s* n° 10, vol. 5, p. 789 ; *m/s* n° 4, vol. 6, sous presse). La régulation de l'accumulation de son messenger, par exemple au cours de la différenciation des cellules érythroleucémiques de souris (MEL), comporte une composante post-transcriptionnelle. Saadi

Khochbin et Jean-Jacques Lawrence (Grenoble, France) viennent de démontrer qu'il y avait corrélation entre la diminution de l'abondance du messenger p53 et l'accumulation d'un ARN polyadénylé de 1,3 kb, complémentaire d'une région du premier intron du gène *p53*. Il se pourrait que cette molécule antisens intervînt en inhibant l'excision des introns des transcrits primitifs p53. [Khochbin S, Lawrence JJ. *Embo J* 1989 ; 8 : 4107-14.]

■ ■ ■ **La protéine c-Myc reconnaît une séquence spécifique d'ADN en amont du gène *c-myc*.** L'oncogène *c-myc* code pour une protéine nucléaire, ayant de très nombreuses caractéristiques de protéine se liant à l'ADN, mais dont la cible sur l'ADN n'avait pas pu, jusqu'à récemment, être mise en évidence. Une équipe japonaise (Hokkaido University, Sapporo) [1] présente maintenant un très important faisceau d'arguments démontrant que la protéine Myc reconnaît spécifiquement une région d'ADN située environ 2 kpb en amont du premier exon de *c-myc* ; cette région, comportant le motif TCTCTTA avec lequel Myc semble particulièrement agir, aurait des propriétés à la fois de *enhancer* et d'origine de répllication active dans les cellules de mammifère. La protéine Myc pourrait ainsi agir sur la prolifération cellulaire en se comportant comme un facteur de transcription. Myc possède un motif protéique dénommé *leucine zipper* (fermeture à glissière de leucines) qui, par interaction hydrophobe entre des hélices α de protéines ou de sous-unités différentes, permet la formation d'homomère ou d'hétérodimères (par exemple entre les produits des oncogènes *c-fos* et *c-jun*). Elle pourrait donc participer à plusieurs types de contrôle sous la forme de dimères variés reconnaissant différents types d'éléments d'ADN.

[1. Iguchi-Arigo SMM, *et al.* *Embo J* 1989 ; 8 : 4273-9.]

■ ■ ■ **Les tumeurs familiales du corpuscule carotidien ont une transmission uniquement paternelle.** Les tumeurs du corpuscule carotidien (*glomus*) se localisent le plus souvent au niveau de la tête et du cou. Elles sont bénignes histologiquement mais peuvent parfois envahir le crâne. Elles peuvent être ou non familiales, et celles qui le sont reconnaissent en principe une transmission dominante autosomique. Un travail d'envergure a été entrepris à Leyden (Pays-Bas) sur 69 porteurs de tumeurs ; 34 étaient sporadiques, 35 se rattachaient à 15 familles qui, une fois complétées, comprenaient 82 malades (40 hommes et 42 femmes). La constatation essentielle fut que, malgré une atteinte égale des deux sexes, la transmission était uniquement paternelle, le père transmetteur pouvant lui-même être affecté ou non. Lorsque, dans une famille, on retrouvait une femme atteinte à l'origine de la lignée, il y avait toujours passage par un homme non affecté. Les observations faites par Van der Mey *et al.* se rattachent au phénomène des empreintes parentales ou génomiques, bien connu maintenant chez la souris (*m/s* n° 1, vol. 5, p. 8) et qui commence à l'être chez l'homme (*m/s* n° 1, vol. 6, p. 57). L'hypothèse actuelle est que le gène autosomique dominant est inactivé lors de l'ovogénèse, peut-être par méthylation, protégeant ainsi la descendance directe de la femme atteinte ; à la génération suivante, il pourrait être déméthylé au cours de la spermatogénèse et réactivé, provoquant la réapparition de la maladie chez les enfants d'un homme non affecté. Nul doute que ces travaux vont donner un coup de fouet aux recherches visant à établir la localisation du gène responsable de la maladie ; l'étude de ce gène et de son mode de fonctionnement serait précieuse pour la compréhension des mécanismes des « empreintes parentales ». [1. Van der Mey AGL. *Lancet* 1989 ; ii : 1291-4.]