

Le facteur transcriptionnel C/EBP joue-t-il un rôle central dans la régulation du métabolisme énergétique ?

La protéine nucléaire C/EBP a été découverte il y a quelques années et a été purifiée à partir d'extraits nucléaires de foie de rat. Elle se lie à une séquence d'ADN spécifique homologue à la séquence CAAT, mais peut aussi reconnaître des fragments d'ADN dont la séquence a largement divergé de celle de son site de liaison optimal. La structure de la protéine C/EBP a été déduite de la séquence de son ADN complémentaire ; elle comprend, en particulier, le motif de « fermeture éclair » à leucines (*leucine zipper*, [1]) permettant la dimérisation de la protéine. Ce motif est retrouvé dans d'autres facteurs transcriptionnels tels que les protooncogènes *c-fos* et *c-jun* et la protéine CREB qui transmet certains des effets transcriptionnels de l'AMP cyclique. Cette famille de protéines semble jouer un rôle fondamental dans l'expression de nombreux promoteurs.

Initialement, la protéine C/EBP a été considérée comme un facteur transcriptionnel relativement peu spécifique puisqu'elle se liait aux séquences CAAT présentes dans de nombreux promoteurs et à des séquences *enhancer* retrouvées dans des génomes viraux. Depuis, cette hypothèse a été abandonnée et cette protéine ne suscite plus seulement l'intérêt des spécialistes de la structure des promoteurs et des protéines, mais aussi de ceux qui s'intéressent aux régulations métaboliques. En effet de nombreux arguments suggèrent que la protéine C/EBP est un régulateur essentiel du métabolisme lipidique et, probablement, du métabolisme glucidique. La première observation allant dans ce sens est la répartition tissulaire de cette protéine ; elle est présente dans

le tissu adipeux, dans le foie, dans le placenta et, dans une moindre mesure, dans l'intestin et le poumon [2]. Ces tissus ont la propriété de posséder un métabolisme actif des lipides. En tout cas, la protéine C/EBP n'est certainement pas ubiquitaire et, de par son expression, ne contrôle que les gènes d'un nombre restreint de tissus.

Les gènes contrôlés par la protéine C/EBP sont exprimés, soit dans l'adipocyte, soit dans l'hépatocyte. Dans le tissu adipeux, deux gènes ont été particulièrement étudiés, la stéaroyl acyl-CoA désaturase 1 et la protéine 422/aP2, impliquées respectivement dans la synthèse et le transport de certains acides gras [3]. Dans le foie, le promoteur de l'albumine est activé par la protéine C/EBP de manière spécifique de tissu [4]. Or l'albumine joue un rôle dans le transport des acides gras. Enfin, des résultats non encore publiés de l'équipe de R. Hanson démontrent que la C/EBP se lie au promoteur de la phosphoenolpyruvate carboxykinase, une enzyme clé de la néoglucogenèse. Dans ce cas précis, il semble que la C/EBP se lie exactement à la séquence d'ADN responsable de la régulation de cette enzyme par l'AMP cyclique. Cette observation suggère que la protéine C/EBP pourrait être le médiateur de certains effets transcriptionnels de l'AMPc, d'autant plus que les deux protéines du tissu adipeux susmentionnées sont aussi induites par l'AMPc. L'équipe de D. Lane aurait aussi montré que la C/EBP pouvait être phosphorylée par la protéine kinase A *in vitro* et que cette phosphorylation était induite par l'AMPc *in vivo* [3]. Il faut cependant signaler que

certaines gènes contenant des sites de liaison à la C/EBP dans leur promoteur ne sont ni induits par l'AMPc (transporteur de glucose des adipocytes, [5]) ni directement impliqués dans le métabolisme énergétique (alpha-1 antitrypsine, [2]).

La régulation de l'expression de la C/EBP au cours du développement et de la différenciation cellulaires est aussi compatible avec sa fonction possible de régulateur du métabolisme énergétique. En effet, au cours de la différenciation adipocytaire, l'expression de la protéine C/EBP augmente parallèlement à l'apparition des enzymes du métabolisme des lipides. De même, la quantité de C/EBP augmente dans le foie juste avant la naissance, à un moment où la néoglucogenèse apparaît dans cet organe. Des résultats récents obtenus sur une souris mutante (au niveau du *locus* albinos sur le chromosome 7) viennent conforter l'hypothèse du rôle de la C/EBP dans le contrôle de l'expression de certains gènes hépatiques au cours du développement. Dans ce mutant, l'expression de gènes spécifiques du foie tels que ceux des enzymes de la néoglucogenèse, de l'albumine et de l'alpha-fetoprotéine est très diminuée. Il s'avère que la C/EBP n'est pas exprimée dans le foie mais reste détectable dans d'autres tissus [2]. L'absence de C/EBP pourrait expliquer l'expression anormale de certaines protéines hépatiques, mais il ne semble pas que le gène de la C/EBP soit lui-même muté. En fait, la mutation d'un autre facteur transcriptionnel pourrait être à l'origine de l'absence de C/EBP dans le foie. On serait en présence, dans ces conditions, d'une cascade de régulations

transcriptionnelles qui rappelle le modèle de régulations complexes au cours du développement de la drosophile.

D'après l'ensemble de ces observations, la protéine C/EBP serait un facteur transcriptionnel contrôlant la différenciation ultime du foie et du tissu adipeux en organes centraux du métabolisme énergétique. Cette protéine est elle-même contrôlée au cours du développement, ainsi que par l'AMPc, qui est un médiateur bien connu d'hormones réglant le métabolisme glucidique et lipidique. L'hypothèse actuelle est que la protéine C/EBP serait l'un des facteurs responsables de la transmission des effets transcriptionnels de l'AMPc. Il existe, en fait, d'autres facteurs transcriptionnels activés par l'AMPc ; le plus étudié est la protéine CREB, qui est responsable de l'activation du gène de la somatostatine par

l'AMPc. Les deux protéines CREB et C/EBP sont différentes mais présentent des homologies de structure. La présence de plusieurs facteurs transcriptionnels sensibles à l'AMPc pourrait constituer un élément de spécificité physiologique de ce médiateur. Le fait que la sensibilité de certains gènes à l'AMPc soit restreinte à certains tissus et à un stade donné du développement pourrait simplement refléter la distribution tissulaire et la régulation au cours du développement d'un facteur transcriptionnel. Par exemple, la protéine C/EBP serait plus spécifiquement responsable de l'action de l'AMPc sur la néoglucogénèse et le métabolisme lipidique. La comparaison des rôles physiologiques des gènes induits par la protéine C/EBP et de ceux induits par la protéine CREB constituera un test de cette hypothèse.

R.B.

1. Vinson CR, Sigler PB, McKnight SL. A scissors-grip model for DNA recognition by a family of leucine zipper proteins. *Science* 1989 ; 246 : 911-6.

2. McKnight SL, Lane MD, Gluecksohn-Waelsch S. Is CCAAT enhancer-binding protein a central regulator of energy metabolism ? *Genes Dev* 1989 ; 3 : 2021-4.

3. Christy RJ, Yang VW, Ntambi JM, Geiman DE, *et al.* Differentiation-induced gene expression in 3T3-L1 preadipocytes : C/EBP interacts with and activates two differentiation-specific genes. *Gene Dev* 1989 ; 3 : 1323-35.

4. Friedman AD, Landschulz WH, McKnight SL. C/EBP activates the serum albumin promoter in cultured hepatoma cells. *Genes Dev* 1989 ; 3 : 1314-22.

5. Kaestner KH, Christy RJ, Lane MD. The mouse insulin-responsive glucose transporter genes : characterization and transactivation by the CCAAT/enhancer binding protein. *Proc Natl Acad Sci* 1990 ; 87 : 251-5.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ L'auto-excision des introns de type II est un phénomène réversible. Le phénomène d'autoexcision des introns et d'épissage des exons dans les organites d'eucaryotes inférieurs comporte une succession de réactions de trans-estérification dont le bilan énergétique global est nul (*m/s suppl. au n° 7, vol. 3, p. 30*). Rien ne s'oppose donc à ce que excision et insertion d'un intron soient également possibles. Il avait été cependant très difficile de prouver jusqu'à aujourd'hui la réversibilité de la réaction d'auto-excision d'un intron. C'est maintenant chose faite grâce à deux équipes travaillant avec des systèmes cellulaires d'épissage, l'une de Munich en RFA [1], et l'autre de Vienne en Autriche [2]. Toutes deux, utilisant des systèmes expérimentaux un peu différents, viennent de mettre en évidence soit des intermédiaires de réaction [2], soit un produit final d'une réaction

d'insertion d'un intron de type II entre deux exons épissés [1]. Ces résultats sont théoriquement importants en ce qu'ils démontrent l'une des voies par lesquelles de nouveaux introns peuvent s'insérer dans un gène, les introns préexistants pouvant se comporter comme des éléments mobiles. Bernard Dujon et ses collaborateurs avaient déjà décrit des exemples d'introns de type I qui codaient eux-mêmes pour une endonucléase « de restriction » reconnaissant des sites spécifiques d'environ 18 bases et catalysant leur transposition d'un site à un autre [3]. Le mécanisme passant par la réversibilité des réactions d'auto-épissage implique la possibilité d'une « trans-insertion », c'est-à-dire de l'insertion d'un intron au milieu des séquences exoniques d'un ARN transcrit d'un autre gène. Un tel processus ne nécessiterait que l'existence de courtes séquences complémentaires (de

type UCUGUC) présentes à la fois dans l'exon 5' et dans l'intron à insérer. Ensuite, l'ARN mosaïque nouvellement constitué doit être réinséré dans l'ADN, et donc être d'abord recopié en ADN complémentaire double brin. De ce fait, l'existence dans certains introns mitochondriaux de type II d'une séquence ouverte de lecture rappelant celle des transcriptions inverses prend tout son sens ; elle indique que de tels introns pourraient catalyser les différentes phases de leur insertion entre des exons, par leur activité ribozymatique d'abord, puis grâce à une transcriptase inverse pour laquelle ils coderaient [4].

[1. Mörl M, Schmelzer C. *Cell* 1990 ; 60 : 629-36.]

[2. Augustin S, *et al.* *Nature* 1990 ; 343 : 383-6.]

[3. Dujon B. *Gene* 1989 ; 82 : 91-114.]

[4. Grivell LA. *Nature* 1990 ; 344 : 110-1.]

■■■ **Des mutations dans l'ARN de la télomérase provoquent la sénescence des cellules.** Une brève d'avril 1989 (*n° 4, vol. 5, p. 267*) relatait l'isolement de l'enzyme télomérase. Ce travail a été effectué chez des protozoaires ciliés qui possèdent deux noyaux : un micronucleus contenant des chromosomes normaux et un macronucleus dont les chromosomes sont fragmentés. Comme les fragments sont tous coiffés de séquences télomériques, ces cellules sont une source exceptionnelle de télomères. Ces séquences sont semblables, mais non identiques, d'une espèce à l'autre ; c'est l'enzyme, et non le substrat, qui spécifie la séquence qui sera copiée : par exemple, la télomérase de *Tetrahymena* ajoute des séquences TTGGGG, alors que l'enzyme humaine, récemment individualisée [1], possède TTAGGG comme unité répétitive. L'enzyme est donc une ribonucléoprotéine, dont une partie de l'ARN sert de matrice pour la synthèse du télomère. L'équipe de FH Blackburn (Berkeley, CA, USA) a procédé à des mutations dans le gène codant pour l'ARN de la télomérase de *Tetrahymena thermophila* [2], qui n'est pas le même que celui de la protéine. Elle a obtenu l'incorporation de répétitions télomériques modifiées. Les cellules porteuses de ces mutations et mises en culture présentaient toutes des phénomènes de sénescence très rapide, survenant après moins d'une semaine, pour un mutant dont le nombre de répétitions télomériques était diminué ; plus tardive pour un autre mutant dont le nombre était augmenté.

La télomérase apparaît donc comme une variété de transcriptase inverse. Mais, de plus, elle est peut-être un ribozyme [3], et l'on s'efforce de découvrir si, dans certaines conditions, son ARN peut fonctionner seul. Les protozoaires ciliés resteront le matériel de choix sur lequel les chercheurs vont continuer à travailler, mais on peut espérer voir les résultats s'étendre à d'autres organismes y compris les mammifères.

- [1. Morin GB. *Cell* 1989 ; 59 : 521-9.]
 [2. Yu GL, et al. *Nature* 1990 ; 344 : 126-32.]
 [3. Gall JG. *Nature* 1990 ; 344 : 108-9.]

■■■ **Pour être adaptés au rythme de la rotation de la terre sur elle-même, il vaut sans doute mieux que les mammifères aient un cycle circadien de 24 heures** et il est probable que l'évolution s'est chargée d'éliminer les individus décalés. On pense, depuis longtemps, que l'établissement de ce rythme de 24 heures dépend largement d'un petit noyau de l'hypothalamus, le noyau suprachiasmatique. Des neurones suprachiasmatiques contiennent de la vasopressine et/ou du VIP (*vasoactive intestinal peptide*) et leur rôle dans la chronobiologie a été suggéré, notamment, par l'existence de cycles quotidiens très nets dans leur activité, par la perte de la rythmicité après lésion circonscrite et par une relative récupération lors de transplantations de neurones hypothalamiques fœtaux chez des animaux lésés. Une démonstration nette de ce rôle spécifique du noyau suprachiasmatique dans l'établissement du cycle circadien vient d'être apportée grâce à l'étude de neurotransplantations chez des animaux génétiquement décalés [1]. Il existe en effet une souche de hamsters porteurs d'une mutation dite τ qui présentent un trouble net du rythme circadien. Les homozygotes vivent sur 20 heures, alors que les hétérozygotes vivent sur 22 heures. Afin de juger du rôle du noyau suprachiasmatique dans ce rythme, les auteurs ont pratiqué des séries de lésions spécifiques suivies de transplantations de neurones fœtaux aussi limitées que possible (afin de ne pas prendre trop de tissu hypothalamique autre que le noyau intéressant). En mélangeant donneurs et receveurs des trois groupes (24, 22 et 20 heures de rythme), il a été aisé d'établir que le

noyau suprachiasmatique — c'est-à-dire, dans l'expérience, le donneur — impose son rythme. Des adultes homozygotes τ lésés puis greffés avec du tissu de donneur non muté reprennent un rythme de 24 heures, alors que des adultes non mutés peuvent vivre des jours de 20 heures après implantation de tissu τ ... De quoi avoir quelque difficulté à se situer, ce qui est sans doute arrivé aux éditeurs de *Science* qui, en première page, publient la tête en bas une photo tirée de cette expérience !
 [1. Ralph MR, et al. *Science* 1990 ; 247 : 975-8.]

■■■ **Blocage de la méiose des gamètes mâles par un antagoniste de la LH-RH.** Les agonistes de la LH-RH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) sont maintenant fréquemment utilisés en gynécologie et dans le cancer de la prostate [1, 2]. Ils provoquent chez l'homme un blocage de la synthèse d'androgènes testiculaires, mais aussi une impuissance, ce qui rend leur utilisation problématique dans un but de contraception masculine. Le laboratoire de A. Schally (New Orleans, LA, USA) vient de synthétiser toute une série de puissants antagonistes de la LH-RH. Administré par pompe à la souris, l'un de ces antagonistes, le SB-75, provoque un important blocage de la méiose [3]. Un tel effet, peut-être prometteur pour les recherches futures sur la contraception masculine, pourrait être également à la base d'un traitement protecteur des cellules germinales mâles dans des cas de chimiothérapie ou d'irradiation. Ces traitements, en effet, sont particulièrement nocifs pour les cellules en cycle mitotique ou méiotique.

- [1. Labrie F. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 454-9.]
 [2. Lemay A, et al. *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 454-9.]
 [3. Szende B, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 901-3.]