



plus souvent une hypersensibilité du vWF muté à l'action de la vWFPC. Ce mécanisme a été mis en évidence soit indirectement en caractérisant des vWF recombinants mutés exprimés par des cellules eucaryotes transfectées, soit directement par l'étude de la susceptibilité de vWF recombinants mutés à la vWFPC

[12]. En revanche à ce jour aucune anomalie fonctionnelle du vWF induite par un excès d'activité de la vWFPC n'a été identifiée.

En conclusion, ces deux exemples (PTT et vWD type 2A) illustrent bien à quel point une anomalie du couple substrat/enzyme, vWF/vWFPC, peut altérer l'équilibre de la balance hémostatique et induire une pathologie hémorragique ou thrombotique. Si l'effet des modifications du vWF-substrat est particulièrement bien documenté, les relations entre la structure et les fonctions de l'enzyme vWFPC restent encore à élucider. La purification et le séquençage de l'ADN de cette métalloprotéase doivent per-

mettre à court terme des avancées significatives dans la compréhension de son rôle physiopathologique. ♦

ADAMTS 13, a new metalloprotease required to cleave von Willebrand factor

1. Gerritsen HE, Robles R, Lammler B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood* 2001; 98:1654-61.
2. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98:1662-6.
3. Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, Kasper CK, Ruggeri ZM. Identification of a cleavage site directing the immunochromatographic detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6306-10.
4. Berkowitz SD, Dent J, Roberts J, et al. Epitope mapping of the von Willebrand Factor subunit distinguishes fragments present in normal and type IIA von Willebrand disease from those generated by plasmin. *J Clin Invest* 1987; 79:524-31.
5. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001; 276 : 41059-63.
6. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413:488-94
7. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307:1432-5.
8. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammler B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89:3097-103.
9. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-84.
10. Tsai HM, Lian ECY. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585-94.
11. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Ann Rev Biochem* 1998; 67:395-424.
12. Tsai HM, Sussman II, Ginsburg D, Lankhof H, Sixma JJ, Nagel RL. Proteolytic cleavage of recombinant type 2A von Willebrand factor mutants R834W and R834Q: Inhibition by doxycycline and by monoclonal antibody VP-1. *Blood* 1997; 89:1954-62.

NOUVELLE

La méthylation des histones : une marque de domaines chromatinien ?

Estelle Nicolas, Olivier Vaute, Laurence Vandell, Didier Trouche

> La méthylation des histones, quasiment inconnue il y a encore un an, est maintenant devenue la star des congrès dans le domaine de la régulation trans-

criptionnelle. Nous avons écrit une synthèse à ce propos il y a maintenant six mois [1], mais un certain nombre de

développements récents méritent que l'on y revienne.

Les histones peuvent être méthylées sur des résidus lysines (K4, 9 et 27 de H3 et K20 de H4), mais aussi, comme cela vient tout juste d'être montré, sur des arginines [2]. Nous ne discuterons ici que la méthylation des histones sur les lysines.

Laboratoire de Biologie Moléculaire Eucaryote, UMR 5099 Cnrs, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex, France.

La méthylation de la lysine 9 de l'histone H3 joue un rôle majeur dans le *silencing* (terme qui désigne la répression transcriptionnelle qui s'exerce sur un large domaine chromatinien, en relation avec une structure particulière de la chromatine). Les histone méthyltransférases de la famille de Suv39H1, qui sont strictement spécifiques de la K9 de l'histone H3, sont en effet requises, chez la drosophile ou *S. pombe*, pour le *silencing* de gènes positionnés au voisinage d'un centromère (c'est-à-dire faisant partie de l'hétérochromatine péricentrique) [3]. De plus, on constate que la lysine 9 de l'histone H3 est méthylée dans des zones de chromatine soumises à un *silencing* : c'est le cas pour l'hétérochromatine péricentrique et le locus silencieux de type sexuel chez *S. pombe* [4], les centromères des chromosomes polytènes chez la drosophile [5], ou encore la région silencieuse adjacente au locus de la β -globine chez le poulet [6]. Si on constate une corrélation entre la présence de cette méthylation et la structure de la chromatine, il est cependant très difficile de montrer qu'elle est indispensable, les mutants d'histones étant impossibles à réaliser dans les organismes eucaryotes supérieurs.

Selon l'hypothèse du « code des histones », la méthylation, tout comme d'ailleurs les autres modifications, module la liaison de protéines avec les nucléosomes [7]. Ainsi, l'histone H3 méthylée sur la K9 est reconnue par les protéines de la famille HP1 (*heterochromatin protein 1*), protéines structurales de l'hétérochromatine.

Les méthyltransférases de la famille de Suv39H1 méthylent l'histone H3, permettant ainsi le recrutement des protéines de la famille HP1 et la répression transcriptionnelle qui lui est associée [3].

La méthylation de la lysine 9 de l'histone H3 joue donc principalement un rôle négatif sur la transcription. En est-il de même pour la méthylation des autres lysines ? De plus en plus de données suggèrent que la méthylation de K4 de l'histone H3 est au contraire associée à l'activation de la transcription. En effet, les méthyl-transférases capables de méthyler la lysine 4 de l'histone H3 sont généralement des activateurs transcriptionnels, comme Ash1 ou SET1 [2], ou bien sont physiquement associées à des co-activateurs [8]. Par

ailleurs, l'histone H3 méthylée sur la lysine 4 est enrichie dans les zones transcriptionnellement actives [6,9]. La conséquence moléculaire de la méthylation de la lysine 4 n'est pas encore connue. L'hypothèse la plus probable serait que la méthylation de cette lysine favoriserait le recrutement d'un facteur activateur, ou au contraire inhiberait l'interaction d'un complexe répresseur.

La méthylation des histones sur les lysines peut donc avoir des conséquences fonctionnelles diverses pour la chromatine. La méthylation présente toutefois une caractéristique particulière : sa longue durée de vie. En effet, bien qu'il paraisse maintenant de plus en plus probable qu'il existe un moyen de déméthyler les histones (par réelle déméthylation ou par remplacement des histones

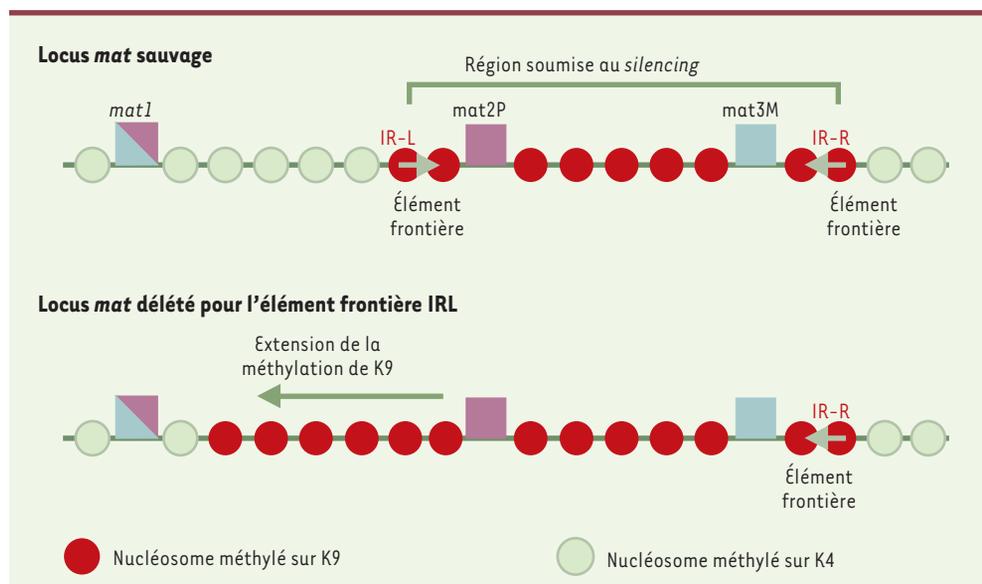


Figure 1. Représentation schématique du locus de type sexuel (locus *mat*) de la levure *S. pombe*. Les copies silencieuses *mat2P* (carré rouge) et *mat3M* (carré bleu) ainsi que le gène actif *mat1* (qui est soit P, soit M, suivant le type sexuel de la levure) (carré moitié bleu, moitié rouge) sont indiqués. Les nucléosomes méthylés sur la lysine 9 ou sur la lysine 4 de l'histone H3 sont schématisés en rouge et en vert, respectivement. Notez que les deux modifications sont exclusives, et sont séparées, dans un locus sauvage (haut de la figure), par deux répétitions inversées (IR-L (*inverted repeat left*) et IR-R (*inverted repeat right*), flèches vertes), qui fonctionneraient donc comme des éléments frontières. La région soumise au *silencing* (région dans laquelle l'intégration d'un gène hétérologue conduit à la répression de ce gène) est indiquée : elle correspond exactement au domaine où les histones H3 sont méthylées sur la lysine 9. Le bas de la figure représente le même locus délété pour l'IR-L : noter l'extension de la zone où la lysine 9 est méthylée (indiquée par la flèche), ce qui confirme le rôle d'élément barrière pour l'IR-L. Le rôle de cet élément barrière serait ainsi d'empêcher la propagation de la méthylation de la lysine 9 de l'histone H3. Ces résultats sont tirés de [9].



méthylées), il est clair que c'est une modification beaucoup moins dynamique que l'acétylation ou la phosphorylation. C'est une des raisons qui laissent penser que la méthylation des histones serait un moyen pour la cellule de « marquer » des domaines étendus de chromatine. En accord avec cette idée, l'hétérochromatine centromérique, qui est « marquée » par la méthylation de la lysine 9 de l'histone H3, se conserve au cours du cycle mitotique de manière indépendante de la séquence primaire d'ADN [3]. La méthylation de la lysine 9 correspondrait ainsi à des zones silencieuses, alors que, au contraire, la méthylation de la lysine 4 définirait des régions permissives à la transcription. Cette hypothèse a été confirmée dans le cas du locus de type sexuel dans *S. pombe* [9] (Figure 1) ou du locus de la β -globine chez le poulet [6]. Le rôle moléculaire des éléments barrières ou des isolateurs (*insulators*) qui fonctionnent comme frontières entre deux zones, serait d'empêcher la propagation de la méthylation de la lysine 9 [6,9] (Figure 1).

Des études récentes indiquent cependant que la méthylation des histones pourrait être également impliquée dans la régulation de promoteurs spécifiques [10,11]. Dans ce cas-là, la modi-

fication ne concerne pas un domaine étendu, mais seulement un nombre limité de nucléosomes [11]. Ces résultats impliquent l'existence de mécanismes, encore inconnus, empêchant l'extension de la « marque » à tout le domaine chromatinien. Si ces résultats sont confirmés, alors la méthylation des histones pourrait, tout comme l'acétylation, être un intervenant majeur dans la régulation transcriptionnelle de promoteurs spécifiques.

Quoi qu'il en soit, le consensus actuel confère à la méthylation des histones un rôle de « marque » de larges domaines chromatiniens. Cette conclusion appelle un certain nombre de questions : que marquent les méthylation de la K20 de l'histone H4 et de la K27 de l'histone H3 ? Quelles sont les relations fonctionnelles entre la méthylation des histones et les autres marques de la chromatine, comme l'acétylation

des histones ou la méthylation de l'ADN ? ♦

Histone methylation: delineate chromatin domains ?

1. Nicolas E, Vandel L, Trouche D. Quand la méthylation des histones entre en scène... *Med Sci* 2001; 17: 476-9.
2. Zhang Y, Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes Dev* 2001; 15: 2343-60.
3. Jenuwein T. Re-SET-ting heterochromatin by histone methyltransferases. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 266-73.
4. Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI. Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science* 2001; 292: 110-3.
5. Jacobs SA, Taverna SD, Zhang Y, et al. Specificity of the HP1 chromo domain for the methylated N-terminus of histone H3. *EMBO J* 2001; 20: 5232-41.
6. Litt MD, Simpson M, Gaszner M, Allis CD, Felsenfeld G. Correlation between histone lysine methylation and developmental changes at the chicken beta-globin locus. *Science* 2001; 293: 2453-5.
7. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000; 403: 41-5.
8. Vandel L, Trouche D. Physical association between the histone acetyl transferase CBP and a histone methyl transferase. *EMBO Reports* 2001; 2: 21-26.
9. Noma K, Allis CD, Grewal SI. Transitions in distinct histone H3 methylation patterns at the heterochromatin domain boundaries. *Science* 2001; 293: 1150-5.
10. Vandel L, Nicolas E, Vaute O, et al. Transcriptional repression by the retinoblastoma protein through the recruitment of a histone methyltransferase. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 6484-94.
11. Nielsen SJ, Schneider R, Bauer UM, et al. Rb targets histone H3 methylation and HP1 to promoters. *Nature* 2001; 412: 561-5.

NOUVELLE



La thrombine et ses récepteurs: implications dans l'hémostase et le développement embryonnaire

Martine Jandrot-Perrus

> La thrombine est le produit d'une cascade finement réglée d'activation de zymogènes déclenchée par la rencontre des facteurs plasmatiques de la coagulation et du facteur tissulaire exposé au

niveau d'une lésion vasculaire. La thrombine clive le fibrinogène soluble en monomères qui forment par polymérisation le réseau de fibrine insoluble. Ce processus associé à l'activation de pla-

E9907 Inserm,
Faculté Xavier Bichat, BP
416, 16, rue Henri Huchard,
75870 Paris Cedex 18, France.
mjandrot@bichat.inserm.fr

quettes au contact de la matrice sous-endothéliale aboutit à la formation du caillot assurant l'hémostase. La produc-