

## La médiation de MeCP2 au cours de l'embryogenèse expliquerait-elle la polyvalence de Sp1 ?

La protéine Sp1 est un facteur de transcription décrit par le groupe de Tjian depuis 1983 comme se liant spécifiquement à une séquence riche en GC du promoteur précoce de SV40, par l'intermédiaire de trois doigts de zinc [1]. Ce facteur est abondant dans la majorité des cellules, mais son niveau d'expression se modifie selon le type cellulaire et l'étape du développement. Son rôle dans l'interaction entre promoteurs et éléments régulateurs situés à distance est très général (plus de 1500 références). On suppose que Sp1 pourrait intervenir dans la stabilisation de boucles d'ADN permettant le rapprochement physique entre séquences de régulation transcriptionnelle distales et proximales. De nombreuses observations lui ont attribué des fonctions plus étendues : inhibition de méthylation de nombreux îlots CpG, remodelage des structures chromatiniennes (indispensable, entre autres, à l'expression de la  $\beta$ -globine), mais aussi régulation de plusieurs gènes du cycle cellulaire par son interaction avec le facteur E2F [2, 3]. Des travaux récents apporteraient une explication à cette expression ubiquitaire, ainsi qu'à l'existence de cibles apparemment trop multiples. L'équipe de Frank Grosveld (Rotterdam, NL) a effectué l'inactivation des gènes *Sp1* chez la souris [4] et a observé que les embryons *Sp1*<sup>-/-</sup> sont en nombre normal, ont un développement retardé, un phénotype variable et meurent

tous avant le onzième jour de gestation. Cependant la majorité des gènes décrits comme cibles de Sp1, qu'ils soient d'expression ubiquitaire ou spécifiques d'un type de différenciation, sont exprimés à un niveau normal. Les cellules *ES Sp1*<sup>-/-</sup> croissent aussi normalement en culture. L'exploration de l'état de méthylation et des îlots CpG chez les embryons *Sp1*<sup>-/-</sup> ne montre aucune différence avec les sujets témoins, l'ADN-méthyltransférase est synthétisée normalement. Un gène, cependant, a été identifié dont le taux d'expression est abaissé, *MeCP2* (*methyl-CpG-binding protein*) (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 634). L'étude de ce gène et de son produit d'expression, due au groupe de Adrian Bird (*University of Edinburgh*, UK), complète le travail précédent. Lié au chromosome X, son invalidation n'a pu être étudiée qu'en embryons chimères, les défauts de développement observés sont très semblables à ceux des embryons *Sp1*<sup>-/-</sup> [5]. Son produit d'expression, la protéine MeCP2, n'est pas un facteur de transcription au sens classique du mot, mais agit comme un répresseur, abondant dans l'hétérochromatine, lié spécifiquement aux îlots CpG méthylés, dont la densité et la localisation varient d'un chromosome à l'autre [6, 7]. Le nombre élevé de CpG (en moyenne un toutes les 150 pb chez la majorité des vertébrés) fait que, malgré son abondance, la protéine est en quantité limitante chez le sujet nor-

mal, chez lequel l'organisation de la transcription comporte une répression des transcriptions inappropriées au cours du développement, une extinction du bruit de fond transcriptionnel en quelque sorte. Le défaut de cette répression, par limitation de MeCP2, se traduirait par une désorganisation de la régulation de la transcription. Ces résultats sont sans doute encore incomplets ; un taux d'expression abaissé du gène *tk* (thymidine kinase) n'a, pour l'instant, pas d'explication satisfaisante, et on ne peut pas non plus exclure que la létalité précoce, quand l'organogenèse est incomplète, ait masqué un autre gène cible.

D.L.

1. McKnight S, Tjian R. Transcriptional selectivity of viral genes in mammalian cells. *Cell* 1986; 46: 795-805.
2. Karlseder J, Rotheneder H, Wintersberger. Interaction of Sp1 with the growth-and cell cycle-regulated transcription factor E2F. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1659-67.
3. Lin SY, Black AR, Kostic D, Pajovic S, Hoover CN, Azizkhan JC. Cell cycle-regulated association of E2F1 and Sp1 is related to their functional interaction. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1668-75.
4. Marin M, Karis A, Visser P, Grosveld F, Philippen S. Transcription factor Sp1 is essential for early embryonic development but dispensable for cell growth and differentiation. *Cell* 1997; 89: 619-28.
5. Tate P, Skarnes W, Bird A. The methyl-CpG binding protein MeCP2 is essential for embryonic development in the mouse. *Nature Genet* 1996; 12: 205-8.
6. Jordan B. Ilots HTF : le gène annoncé. *Med Sci* 1991; 7: 153-60.
7. Nan X, Campoy FJ, Bird A. MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell* 1997; 88: 471-81.