

Les partenaires du partenaire... ou l'histoire de CBP

CBP (*CREB-binding protein*) est une protéine dont l'interaction avec CREB (*cyclic AMP response element-binding protein*), fonction de l'état de phosphorylation de CREB et de CBP par la PKA (protéine kinase stimulée par l'AMP cyclique), est nécessaire à l'activation transcriptionnelle des gènes contrôlés par l'AMP cyclique [1]. Les lecteurs de *m/s* se rappellent également certainement que le gène *CBP* est muté chez les malades atteints du syndrome de Rubinstein-Taybi (*m/s* n° 10, vol 11, p. 1495). Ce facteur CBP, partenaire de CREB, a

un frère jumeau dénommé p300, et tous les deux peuvent fixer l'oncogène *E1A* qui se lie par un site différent de celui impliqué dans l'interaction avec les protéines à poche de type Rb [2]. Depuis quelques mois, les articles traitant de nouveaux partenaires de p300 et de CBP se multiplient : CBP semble jouer un rôle très important dans l'action des récepteurs nucléaires [3], des oncogènes à glissière de leucine tels c-Jun, et c-Fos, etc. Une équipe américaine du NIH (Bethesda, MD, USA) vient de décrire un nouveau partenaire de ces

protéines p300 et CBP, qui semble étendre encore l'éventail des phénomènes biologiques auxquels elles sont liées et qui pourrait éclairer certains des mécanismes d'action de l'oncogène *E1A* [4]. A la suite d'une démarche intellectuelle assez compliquée et d'une recherche *in silico* (dans des banques de données), Yang *et al.* ont isolé des séquences humaines proches de celle d'un clone de levure codant pour un partenaire d'un homologue supposé de CBP chez *Saccharomyces cerevisiae*. Il fallut beaucoup de chance aux auteurs pour isoler ainsi un clone codant pour un partenaire de CBP, dénommé P/CAF (*p300/CBP-associated factor*). On peut parler de chance car le soi-disant homologue de CBP dans la levure n'en était pas un et P/CAF n'interagit pas avec p300 et CBP au niveau du domaine vaguement similaire à une région de la protéine de levure ! Néanmoins, P/CAF est un bien partenaire de p300 et de CBP, qui se fixe à ces protéines en un site qui ne peut être expérimentalement distingué du site de liaison de la protéine *E1A*. La fixation de *E1A* et de P/CAF à p300/CBP est mutuellement exclusive et l'oncogène *E1A* pourrait donc agir en inhibant et en déplaçant le complexe P/CAF-CBP/p300 (figure 1). Une protéine de levure a des similitudes de séquence avec P/CAF et forme un complexe avec le facteur de transcription GCN4 (un homologue de c-Jun chez la levure) : il s'agit d'une histone acétylase [5]. Cette observation est certainement très importante parce que l'acétylation des histones est nécessaire à l'affaiblissement de leur interaction avec l'ADN, et donc à l'accès des facteurs de transcription se fixant aux régions régulatrices de l'ADN. Ainsi, l'acétylation des histones, au même

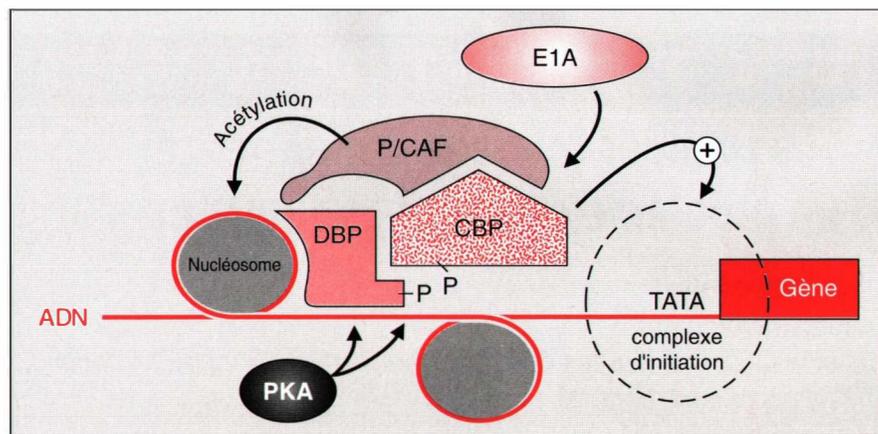


Figure 1. Action possible de CBP et de ses partenaires dans la transcription.

L'ADN forme deux tours à la surface d'un cœur protéique constitué d'un octamère d'histones, constituant le nucléosome. Il n'existe pas de nucléosome au niveau du site de formation du complexe d'initiation de la transcription, énorme ensemble multi-moléculaire assemblé au niveau de la boîte TATA. Un facteur de transcription DBP (DNA binding protein) peut interagir avec une séquence d'ADN à condition que la condensation de la chromatine le permette. DBP interagit avec CBP ou p300, ses partenaires ; cette interaction peut être modulée par l'état de phosphorylation des partenaires, notamment réglé par l'activité de la PKA (protéine kinase stimulée par l'AMP cyclique). CBP (et p300) peuvent eux-mêmes se lier à P/CAF, une histone acétylase qui va contribuer à décondenser la chromatine, ce qui est nécessaire à l'interaction de DBP avec l'ADN et au démarrage de la transcription. L'oncogène adénoviral *E1A* peut entrer en compétition avec P/CAF pour la fixation à CBP/p300 ; ainsi, *E1A* inhibera la transcription de certains gènes, favorisant plutôt la réplication du génome. CBP relaie, par ailleurs, l'action de DBP sur la formation et l'activité du complexe d'initiation de la transcription.

titre que leur phosphorylation, est considérée comme un élément essentiel de la régulation de la structure de la chromatine. Les auteurs ont donc testé si une semblable activité enzymatique pouvait être observée avec P/CAF. De fait, P/CAF est une histone acétylase, capable de phosphoryler les histones H3 et H4, libres ou associées sous la forme du cœur du nucléosome (octamère composé de quatre types d'histone, H2A, H2B, H3 et H4). Ces observations suggèrent que E1A pourrait déplacer une histone acétylase des complexes transcriptionnels contenant CBP et p300, et donc les inhiber par impossibilité pour ces complexes de décondenser suffisamment la chromatine en vue d'une action d'activation transcriptionnelle (*figure 1*). Outre l'intérêt des résultats scientifiques obtenus par les auteurs, l'article de Yang *et al.* appelle plusieurs commentaires. Le premier est qu'il illustre une fois de plus le tour nouveau pris par la recherche biologique grâce à

l'accumulation dans les banques de données d'une quantité considérable de séquences, provenant principalement de la levure et de l'homme. Le second est que des résultats biologiques intéressants ne sont pas toujours le fruit de démarches intellectuelles et expérimentales linéaires! Le troisième commentaire est que l'un des moyens les plus efficaces aujourd'hui pour progresser dans la dissection d'un phénomène biologique complexe est de détecter, grâce aux méthodes d'études des interactions entre protéines, les partenaires d'une molécule dont l'action biologique a déjà été prouvée. Le dernier commentaire concerne l'efflorescence des phénomènes auxquels participent CPB et p300. Elle correspond certainement à la grande importance biologique de ces partenaires de tant de facteurs de transcription; cependant, on ne peut exclure le biais créé par l'effet de mode qu'engendre un intérêt soudain de la communauté scientifique: des dizaines de labora-

toire testent aujourd'hui l'hypothèse que CBP et p300 interviennent dans leur phénomène physiologique favori... et par conséquent, l'observent assez souvent.

A.K.

-
1. Arias J, Alberts AS, Brindle P, Clare FX, Smeal T, Karin M, Feramisco J, Montminy M. Activation of cAMP and mitogen responsive genes relies on a common nuclear factor. *Nature* 1995; 370: 226-9.
 2. Arany Z, Newsome D, Oldread E, Livingston DM, Eckner R. A family of transcriptional adaptor proteins targeted by the E1A oncoprotein. *Nature* 1995; 374: 81-4.
 3. Kamei Y, Xu L, Heinzel T, Torchia J, Kurokawa R, Glass B, Lin SC, Heyman RA, Rose DW, Glass CK, Rosenfeld MG. A CBP integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors. *Cell* 1996; 85: 403-14.
 4. Yang XJ, Ogryzko VV, Nishikawa JI, Howard BH, Nakatani Y. A p300/CBP-associated factor that competes with the adenoviral oncoprotein E1A. *Nature* 1996; 382: 319-31.
 5. Brownell JF, Zhou J, Ranalli T, Kobayashi R, Edmondson DG, Roth SY, Allis CD. Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell* 1996; 84: 843-51.