

## Plusieurs fonctions séparables et cumulatives du LCR de la $\beta$ -globine

Dans une précédente nouvelle nous avons présenté les travaux qui expliquent la dynamique d'expression des différents gènes de la famille  $\beta$ -globine par une modulation des facteurs *trans*activateurs et l'action simultanée de tous les sites hypersensibles (HS) du LCR (*m/s* n° 1, vol. 12, p. 105). L'équipe de F. Grosveld (Rotterdam, Pays-Bas) présente une nouvelle série d'expériences répondant à certaines des questions qui se posaient encore [1]. Par des constructions successives, intégrées en copie unique chez la souris, les auteurs ont d'abord confirmé que l'ensemble du LCR (20 kb) induit une expression du transgène  $\beta$ -globine au même niveau que celui du gène endogène, et que cet effet est maintenu si on utilise un microlocus (6,5 kb) contenant les quatre sites hypersensibles du LCR. Les HS ont ensuite été étudiés individuellement. Une expression dont la moyenne se situe à 26 % du gène endogène est obtenue sur toutes les lignées avec une copie du transgène contenant HS3 dans un fragment de 1,9 kb. En revanche, les constructions incluant dans un fragment de 1,5 kb HS2 dont on sait qu'il est le seul site *enhancer* en expression transitoire n'expriment le gène humain chez la souris qu'à un taux variable, souvent inférieur à 1 %. HS2 a cependant un pouvoir activateur quand l'animal intègre plusieurs copies du transgène, situées en concatamère. Il semble en être de même concernant HS4, mais insuffisamment de lignées ont pu être étudiées. L'ensemble des données expérimentales justifie l'interprétation présentée. (1) L'activation par HS2, variable, dépend d'un effet de position et donc de la structure chromatinienne environnante, alors que l'activité de HS3

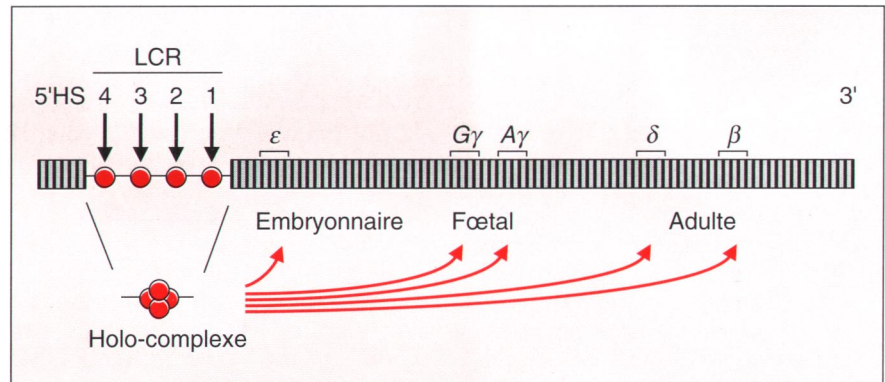


Figure 1. **Modèle d'activation du LCR par un holocomplexe.** L'ouverture de la chromatine touche d'abord le site HS3, puis tout le LCR en 5' du locus  $\beta$ -globine. Les quatre sites HS1-4 forment alors un holocomplexe susceptible d'interagir successivement avec les différents gènes de structure.

passé outre à l'effet suppresseur d'une chromatine fermée et remodelé la structure chromatinienne. La fixation à HS2 des facteurs *trans*activateurs, effective *in vivo*, ne domine donc pas l'inhibition chromatinienne. L'effet activateur observé quand il y a intégration de plusieurs copies suggère que cette inhibition a des limites de distance et n'atteint pas le centre du concatamère. (2) L'effet activateur complet retrouvé par l'action simultanée des deux sites permet donc de décrire deux fonctions, séparables et cumulatives, dans l'action du LCR, l'ouverture préalable de la chromatine étant nécessaire à l'action *enhancer*. (3) Ces données rendent compte de l'hypersensibilité stable de tous les sites au cours du développement en même temps que de l'effet de polarité. Elles sont compatibles avec la formation, à partir des quatre zones

hypersensibles, d'un holocomplexe (*figure 1*); par l'intermédiaire d'une boucle d'ADN, celui-ci interagit successivement avec les différents promoteurs embryonnaire, foetaux, puis adultes, l'expression des gènes précoces s'éteignant sous l'action de facteurs *silencer* spécifiques, après quoi seule reste productive l'interaction avec les gènes adultes. Parmi les protéines reliant cet holocomplexe à la machinerie transcriptionnelle en 5' de chaque gène, Sp1 se présente comme un candidat majeur, en compétition avec les facteurs *trans*activateurs spécifiques de chaque étape.

D.L.

1. Ellis J, Tan-Un KC, Harper A, Michalovich D, Yannoutsos N, Philipsen S, Grosveld F. A dominant chromatin-opening activity in 5' hypersensitive site 3 of the human  $\beta$ -globin locus control region. *EMBO J* 1996; 15: 562-8.