

## **SMRT est un co-répresseur commun aux récepteurs nucléaires et aux protéines oncogéniques à domaine POZ, LAZ3 et PLZF**

L'acquisition ou le maintien d'une fonction cellulaire repose autant sur l'activation que sur l'extinction de gènes particuliers [1]. De nombreux régulateurs transcriptionnels liant directement l'ADN (facteurs de transcription) peuvent exercer une fonction *trans*-répressive sur tout ou partie de leurs gènes cibles. Alors que des modèles généraux semblent rendre compte à grands traits des modalités de l'activation transcriptionnelle [2], les mécanismes régissant la répression demeurent peu connus.

Cependant, la convergence récente de nombreuses études dans différents organismes a mis en évidence un mécanisme de répression commun à plusieurs facteurs de transcription. En effet, la répression transcriptionnelle exercée par le facteur Ume6 de levure et, chez les vertébrés, la protéine à doigts de zinc YY1, certains récepteurs nucléaires, en particulier les récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR) et de l'acide rétinoïque (RAR) en l'absence de leurs ligands et par deux protéines à domaine b-HLH-Lzip (*basic helix-loop-helix-leucine zipper*), Mad et MXI, repose, au moins en partie, sur le recrutement d'un complexe multiprotéique contenant une histone-désacétylase (HD) [3-6] (*figure 1*). A partir de ce mécanisme commun de répression, seule semble varier la modalité du recrutement du complexe répresseur par le facteur de transcription: YY1 interagit directement avec HD2 (mRpd3p). En revanche, l'association entre HD et Ume6 ou Mad/MXI nécessite la participation d'une autre protéine, Sin3 chez la levure, ou l'un de ses deux analogues (Sin3A/B) chez les verté-

brés (*figure 1*). Enfin, en l'absence de leurs ligands, TR et RAR recrutent SMRT (*silencing mediator of retinoid and thyroid receptors*) ou N-CoR (*nuclear receptors corepressor*), deux co-répresseurs apparentés qui, eux-mêmes, forment un complexe avec Sin3A/B et HD1 [3-6]. En présence de leurs ligands respectifs, TR et RAR se dissocient des co-répresseurs SMRT ou N-CoR et, par conséquent, du complexe de répression, tandis que leurs interactions avec d'autres partenaires leur confèrent alors une fonction *trans*-activatrice [7, 8]. Ainsi chez la levure comme chez les vertébrés, la formation d'un complexe multiprotéique contenant une enzyme capable de désacétyler les histones contribue à la répression de la transcription par de nombreux types de facteurs de transcription [3-6] (*figure 1*).

Très récemment, plusieurs équipes, dont la nôtre, ont montré, en outre, que les facteurs de transcription répresseurs à doigts de zinc et à domaine POZ, LAZ3 (ou BCL6) et PLZF, apparentés et impliqués tous deux dans des hémopathies malignes chez l'homme [9, 10], interagissent également avec SMRT [11, 12]. En effet, le domaine POZ de LAZ3 et de PLZF s'associe directement à la région amino-terminale de SMRT qui est également impliquée dans l'interaction avec Sin3A [11, 12]. Une autre région de SMRT, plus carboxy-terminale et chevauchant la région capable de fixer les récepteurs nucléaires, semble également participer à l'interaction, au moins pour PLZF [12]. En outre, la surexpression de SMRT augmente l'effet *trans*-répresseur de LAZ3 tandis que les deux protéines sont complètement

co-localisées dans des sous-structures nucléaires ponctuées [11] (*figure 2*). Ces résultats indiquent que LAZ3 et PLZF ainsi, sans doute, que d'autres facteurs de transcription apparentés, répriment leurs gènes cibles en utilisant le même complexe et les mêmes mécanismes que ceux utilisés par TR et RAR [11, 12].

Ces découvertes ont d'importantes implications, aussi bien pour la compréhension de la régulation génique que pour celle des mécanismes de la leucémogénèse associée à l'altération des gènes *LAZ3* et *PLZF*.

De nombreux travaux, au cours de ces dernières années, indiquent que l'hyperacétylation des histones d'une région génomique est généralement associée à l'activité transcriptionnelle de cette région [3-6, 13]. Dans certains cas au moins, l'activation d'un gène semble effectivement dépendre de l'acétylation ciblée des histones puisque de nombreux « co-activateurs transcriptionnels » (protéines recrutées par des facteurs de transcription activateurs), tels que les protéines apparentées P300 et CBP, leurs partenaires p/CAF et SRC-1 ou le facteur « général » de transcription TAF<sub>II</sub>250, présentent une activité histone-acétyl-transférase [3-6, 14, 15]. On peut à présent proposer que la modification inverse, la désacétylation ciblée des histones, est utilisée par certains facteurs de transcription répresseurs. Les complexes de répression/désacétylation et d'activation/acétylation peuvent d'ailleurs être alternativement recrutés par un même facteur de transcription: en l'absence de leurs ligands, RAR et TR contactent SMRT/Sin3/HD et répriment l'expression génique ou, en présence de leurs ligands, contactent

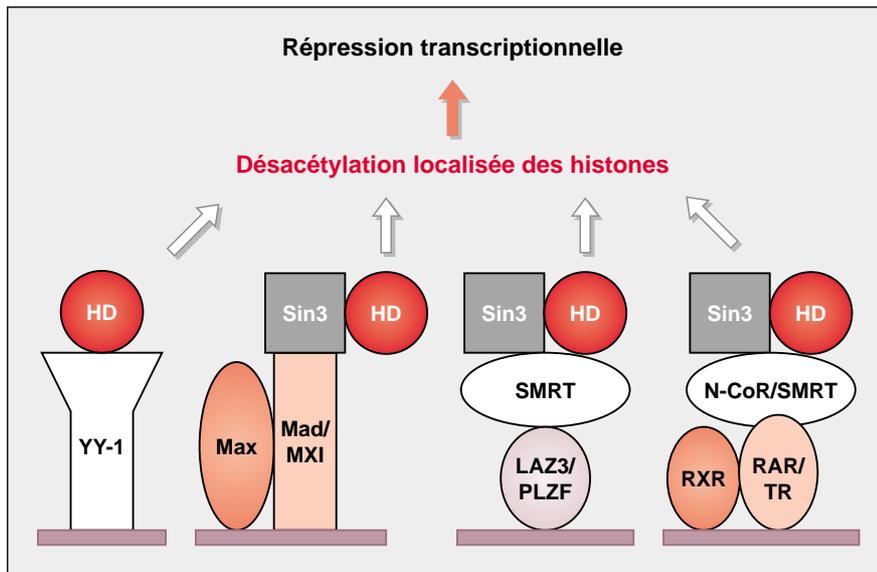


Figure 1. **Le recrutement d'histone-désacétylases est une propriété commune à plusieurs répresseurs transcriptionnels.** Les facteurs de transcription YY1, Mad/MXI (deux protéines liant l'ADN sous forme d'hétérodimères avec la protéine apparentée Max), LAZ3 et PLZF (deux protéines impliquées dans des hémopathies malignes chez l'homme) et certains récepteurs nucléaires d'hormones en l'absence de leur ligand (comme les récepteurs de l'acide rétinoïque, RAR, et des hormones thyroïdiennes, TR) répriment la transcription de leurs gènes cibles en recrutant une enzyme capable de désacétyler les histones (HD). Le recrutement est, soit direct (dans le cas de YY1), soit indirect et implique alors les protéines de type Sin3, ou bien Sin3 associé à l'un des « co-répresseurs » apparentés, SMRT/N-CoR. Notons qu'il existe, chez les vertébrés, au moins trois HD apparentées mais distinctes (HD1, HD2/RPD3 et HDAC3 (E. Verdin communication personnelle) et deux protéines (Sin3A et Sin3B) voisines de la protéine Sin3 de levure. Il est possible que cette diversité reflète une certaine spécificité d'interaction. De même, les spécialisations fonctionnelles entre SMRT et N-CoR, si elles existent, restent largement à préciser: N-CoR interagit avec RAR/TR tandis que SMRT est « partagé » puisqu'il interagit à la fois avec RAR/TR et LAZ3/PLZF. Cependant, N-CoR semble également capable de lier PLZF [12]. L'interaction directe entre RXR (partenaire de fixation à l'ADN de TR et RAR) et le complexe de répression reste controversée. En outre, un rôle de SMRT/N-CoR dans la répression exercée par Mad/MXI n'est pas exclu. Il est également possible que l'interaction entre Sin3 et l'HD ne soit pas directe. Notons enfin que le recrutement des HD et la désacétylation localisée des histones n'est probablement pas le seul mécanisme de la répression par ces facteurs de transcription [3].

P300/CBP et SRC-1 et activent l'expression génique [3-8]. Il faut toutefois souligner que la corrélation entre le degré d'acétylation des histones et l'expression d'un gène n'est pas toujours positive puisque l'inhibition des histone-désacétylases peut conduire à la répression rapide de certains gènes [3]. D'ailleurs, chez la levure, des arguments génétiques indiquent que le gène *RPD3*, codant pour une HD, est important pour l'expression optimale de certains

gènes, ce qui suggère également que les histone-désacétylases pourraient aussi participer à l'activation transcriptionnelle [3, 13]. En outre, l'association aux histone-désacétylases ne représente très probablement qu'un des mécanismes de la répression par les complexes contenant Sin3 [3]. Enfin, il est très vraisemblable que le recrutement des histone-acétyl-transférases et des histone-désacétylases entraîne bien d'autres conséquences que des modifications covalentes des

histones: en effet, P300 peut acétyler le facteur de transcription anti-oncogène p53 et stimuler ainsi sa fixation spécifique sur l'ADN, tandis que P300, p/CAF et TAF<sub>II</sub>250 sont capables d'acétyler les sous-unités TFIIE $\beta$  et TFIIIF du complexe de pré-initiation de la transcription [16, 17]. Ces résultats indiquent que les noms « histone-acétyl-transférases » (et, sans doute, « histone-désacétylases ») n'indiquent qu'une (petite) partie des cibles et, par conséquent, des modes d'action, de ces enzymes sur la régulation génique.

Le « partage » du co-répresseur SMRT entre différents types de facteurs de transcription peut, en outre, éclairer d'un jour nouveau l'implication de LAZ3 et PLZF dans les hémopathies malignes chez l'homme. Le gène *LAZ3* est fréquemment altéré dans les lymphomes non hodgkiniens [5]. Situées dans les régions promotrices, ces altérations ne modifient pas la séquence codante mais conduisent sans doute à une expression ectopique dans les stades tardifs de la différenciation des cellules B, après leur sortie des centres germinatifs [9]. Une première hypothèse propose donc que la dérégulation de *LAZ3* provoque la répression ectopique de ses gènes cibles et perturbe la différenciation terminale des cellules B. Cependant, le recrutement par LAZ3 du co-répresseur partagé SMRT, et donc vraisemblablement du complexe SMRT/Sin3/HD, conduit à une autre hypothèse, non exclusive de la précédente: la séquestration du complexe SMRT/Sin3/HD par LAZ3 pourrait interférer avec la fonction des récepteurs nucléaires RAR/TR et avec Mad/MXI qui, tous, sont susceptibles de contrôler la prolifération et/ou la différenciation des cellules B [11].

Le caractère partagé de SMRT est encore plus évocateur du rôle de PLZF dans certains cas de leucémies promyélocyitaires aiguës. En effet, dans ces leucémies, la région aminoterminal (incluant le domaine POZ) de PLZF est fusionnée à la quasi-totalité de RAR $\alpha$  [10, 12]. La chimère oncogénique, PLZF-RAR $\alpha$  interagit donc avec SMRT, à la fois par sa partie PLZF grâce au domaine POZ, et par sa partie RAR $\alpha$ . Cependant, l'interaction avec sa partie

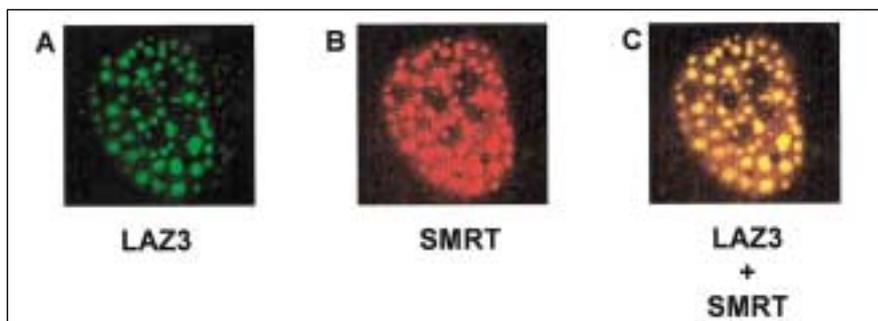


Figure 2. **Le co-répresseur SMRT et la protéine oncogénique LAZ3 sont co-localisés dans des structures nucléaires ponctuelles.** SMRT est un co-répresseur partagé: il interagit à la fois avec certains récepteurs nucléaires et avec les protéines oncogéniques à domaine POZ, LAZ3 et PLZF. Ce partage révèle la convergence fonctionnelle entre ces facteurs de transcription et l'utilisation d'un mécanisme commun de répression transcriptionnelle. Dans des cellules C2 transfectées par des vecteurs permettant l'expression de LAZ3 et SMRT, l'association entre les deux protéines au sein d'un complexe est ici visualisée, lors d'expériences d'immunofluorescence, par leur co-localisation complète dans des structures nucléaires ponctuelles [11]. A) LAZ3 (vert); B) SMRT (rouge); C) Superposition. La couleur jaune résulte de la superposition des marquages vert et rouge.

PLZF résiste à la présence d'acide rétinoïque [12]. Le maintien de cette interaction transformerait PLZF-RAR $\alpha$  en répresseur « constitutif » des gènes cibles de RAR et perturberait ainsi la différenciation myéloïde. En accord avec cette hypothèse, PLZF-RAR $\alpha$  exerce, vis-à-vis des RAR, un effet dominant négatif qui est éliminé par la délétion du seul domaine POZ de la chimère [10]. Notons, enfin, que l'autre protéine chimérique impliquée dans les leucémies promyélocyaires, PML-RAR $\alpha$  [18, 19], se dissocie entièrement de SMRT en présence de fortes doses d'acide rétinoïque, sans doute parce que seule sa partie RAR $\alpha$  contacte SMRT [12]. Cette différence entre les deux chimères pourrait expliquer pourquoi un traitement par l'acide rétinoïque induit des rémissions chez les patients exprimant PML-RAR $\alpha$ , alors que ceux exprimant PLZF-RAR $\alpha$  y sont résistants [12]. Il convient, pour conclure, de souligner que le caractère « partagé » du complexe SMRT/Sin3/HD indique son importance dans le contrôle de la différenciation cellulaire et suggère de nouvelles stratégies antitumorales puisqu'il existe des inhibiteurs spécifiques des HD [3-6]. En résumé, les puissants outils d'identification de partenaires d'une protéine

permettent de caractériser les complexes multiprotéiques gouvernant l'action des facteurs de transcription. L'existence de composants partagés, comme SMRT, révèle la convergence fonctionnelle entre différents facteurs de transcription. En outre, au moins dans le cas de p300/CBP, l'existence de tels composants partagés permet l'interaction, à l'intérieur même du noyau, entre différentes cascades signalisatrices [7, 20]. La compréhension de certains mécanismes de l'oncogenèse viendra sans doute de la connaissance de tels réseaux et de leur dysfonctionnement ■

**Philippe Dhordain  
Olivier Albagli**

*Inserm U. 124, place de Verdun, 59045  
Lille Cedex, France.*

#### Note ajoutée aux épreuves

Récemment, Magnaghi-Jaulin *et al.* ont montré que le produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome (Rb) réprime la transcription en interagissant directement avec l'histone désacétylase HDAC-1. Magnaghi-Jaulin L, Groisman R, Naguibneva I, Robin P, Lorain S, Le Villain JP, Troalen F, Trouche D, Harel-Bellan A. The retinoblastoma protein pRB represses transcription by recruiting a histone deacetylase. *Nature* 1998 (sous presse).

#### Remerciements

Nous remercions Jean-Pierre Kerckaert pour sa lecture critique du manuscrit, ainsi qu'Éric Verdin et Annick Harel-Bellan pour nous avoir communiqué des résultats non publiés.

#### RÉFÉRENCES

- Huang S. Blimp-1 is the murine homolog of the human transcriptional repressor PRDI-BF1. *Cell* 1994; 78: 9.
- Ptashne M, Gann A. Transcriptional activation by recruitment. *Nature* 1997; 386: 569-77.
- Pazin MJ, Kadonaga JT. What's up and down with deacetylation and transcription? *Cell* 1997; 89: 325-8.
- Heizel T, Lavinsky RM, Mullen TM, Söderström M, Laherty CD, Torchiat J, Yang WM, Brard G, Ngo SD, Davie JR, Seto E, Eisenman RN, Rose DW, Glass CK, Rosenfeld MG. A complex containing N-CoR, mSin3 and histone deacetylase mediate transcription repression. *Nature* 1997; 387: 43-8.
- Nagy L, Kao HY, Chakravarti D, Lin RJ, Hassig CA, Ayer DE, Schreiber SL, Evans RM. Nuclear receptor repression mediated by a complex containing SMRT, mSIN3A and histone deacetylase. *Cell* 1997; 89: 373-80.
- Taddei A, Almouzni G. Les acétyl-transférases et désacétylases des histones: des corégulateurs de la transcription. *Med Sci* 1997; 13: 1205-9.
- Gelman L, Staels B, Auwerx J. Rôle des co-facteurs transcriptionnels dans la transduction des signaux hormonaux par les récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1997; 13: 961-70.
- Cavaillès V. A la recherche de modulateurs de l'activité transcriptionnelles des récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1996; 12: 229-33.
- Ye BH, Cattoretti, G, Shen Q, Zhang J, Hawe N, de Waard R, Leung C, Nouri-shirazi M, Orazi A, Chaganti RSK, Rothman P, Stall AM, Pandolfi PP, Dalla-Favera R. The BCL-6 proto-oncogene controls germinal center formation and Th2-type inflammation. *Nat Genet* 1997; 16: 161-70.
- Dong S, Zhu J, Reid A, Strutt P, Guidez F, Zhong HJ, Wang ZY, Licht JD, Waxman S, Chomiene C, Chen Z, Zelent A, Chen SJ. Amino-terminal protein-protein interaction domain (POZ domain) is responsible for activities of the promyelocytic leukemia zinc finger retinoic acid receptor  $\alpha$  fusion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 93: 3624-9.
- Dhordain P, Albagli O, Lin R, Ansieau S, Quief S, Leutz A, Kerckaert JP, Evans R, Leprince D. Corepressor SMRT binds the BTB/POZ repressing of LAZ3/BCL6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:10762-7.

## RÉFÉRENCES

12. Hong SH, David G, Wong CW, Dejean A, Privalsky ML. SMRT corepressor interacts with PLZF and with the PML-retinoic acid receptor  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) and PLZF-RAR $\alpha$  oncoproteins associated with acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9028-33.
13. Rundlett SE, Carmen AA, Kobayashi R, Bavykin S, Turner BM, Grunstein M. HDAC1 and RPD3 are members of distinct yeast histone deacetylase complexes that regulate silencing and transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14503-8.
14. Kahn A. Les partenaires du partenaire ou l'histoire de CBP. *Med Sci* 1996; 12: 1113-4.
15. Spencer TE, Jenster G, Bursin MM, Allis CD, Zhou J, Mizzen CA, McKenna NJ, Oñate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley B. Steroid receptor coactivator-1 is a histone acetyl transferase. *Nature* 1997; 389: 194-8.
16. Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequence specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell* 1997; 90: 595-606.
17. Imhof A, Yang XJ, Ogrizko VV, Nakatani Y, Wolffe AP, Ge H. Acetylation of general transcription factors by histone acetyltransferases. *Curr Biol* 1997; 7: 689-92.
18. de Thé H, Koken M, Stadler M, Daniel M, Puvion E, Chomienne C, Degos L. Un nouveau compartiment nucléaire, révélé par des auto-anticorps de la cirrhose biliaire primitive, pourrait être impliqué dans la pathogénie de la leucémie aiguë promyélocytaire. *Med Sci* 1994; 10: 577-82.
19. Lavau C, Jansen J, Weis K, Lamond A, Dejean A. Leucémie aiguë promyélocytaire et acide rétinoïque: le paradoxe. *Med Sci* 1994; 10: 817-24.
20. 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.

## TIRÉS À PART

P. Dhordain.

## BRÈVES

■■■ Pourquoi les piments brûlent-ils? Parce qu'ils activent les récepteurs à l'origine de la sensation de brûlures, bien sûr! Cette «vérité de La Pallice» vient d'être établie par l'équipe de David Julius (San Francisco, CA, USA) [1]. La molécule responsable de cette vertu des piments est la capsaïcine; elle est si puissante que ses effets sont calibrés dans l'industrie alimentaire, selon une échelle analogue à celle de Richter [2]! Les neurophysiologistes la connaissent bien, eux aussi, car elle provoque la dégénérescence spécifique des fibres C nociceptives (*m/s n° 5, vol. 13, p. 709*). On en a cherché le récepteur, grâce à une stratégie nouvelle de clonage d'expression: en deux mots, on savait, d'une part, que la capsaïcine activait un canal calcique et qu'on pouvait donc visualiser son effet par la technique des indicateurs fluorescents [3]; d'autre part, que le récepteur devait être associé à des neurones dont les fibres conduisent l'information nociceptive de la périphérie vers les ganglions des racines dorsales puis la moelle épinière ascendante. Caterina *et al* ont construit une banque d'ADNc à partir des cellules des ganglions de la racine dorsale; ils l'ont divisée en grands groupes et transfectée dans

des cellules HEK293. Ils ont pu ainsi, par approches successives, isoler l'ADNc qui conférerait à la cellule la réponse à la capsaïcine sous forme de *flash* fluorescent. Ils ont appelé le récepteur qui en a été déduit VR1 pour récepteur vanilloïde (la capsaïcine appartient à la famille des vanilloïdes). L'étude très soigneuse de ce récepteur a confirmé qu'il s'agissait d'un canal ionique dépendant du potentiel, relativement sélectif pour le Ca<sup>2+</sup>; on lui connaît un agoniste synthétique extrêmement puissant, la résinifératoxine (isolée de *Euphorbia resinifera*) et un antagoniste, la capsaïcine. La coopérativité apparente de la liaison de la capsaïcine à son récepteur suggère la présence de plusieurs sites de liaison, vraisemblablement par oligomérisation de 4 sous-unités identiques, à l'image de nombreux canaux potassiques dépendants du potentiel [4]. Enfin, ces récepteurs sont des nocicepteurs: ils sont spécialisés dans la genèse de l'information douloureuse et font exclusivement partie des nocicepteurs associés aux fibres primaires dont les corps cellulaires, de petite taille, résident dans les ganglions de la racine dorsale de la moelle et du nerf trijumeau. Ce sont les mêmes récepteurs qui sont acti-

vés lorsqu'on élève la température à des niveaux douloureux (brûlures). L'ouverture de ces récepteurs-canaux non seulement donne naissance à l'influx nerveux par dépolarisation de la membrane, mais aussi élève considérablement la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> si bien qu'après plusieurs heures d'exposition à la capsaïcine la fibre neuronale meurt. Cette mort est-elle la réponse adaptative naturelle (*m/s n° 5, vol. 13, p. 709*)? Peut-être l'accoutumance aux piments forts est-elle acquise par mort des fibres de la sensibilité douloureuse, ou alors l'entrée massive de Ca<sup>2+</sup> stimule-t-elle des mécanismes d'adaptation diminuant la réponse cellulaire. Quoi qu'il en soit, la capsaïcine a une action analgésique, utilisée en application locale contre les douleurs arthritiques ou des névralgies postherpétiques, due essentiellement à une désensibilisation nerveuse.

- [1. Caterina MJ, *et al.* *Nature* 1997; 389: 816-24.]  
[2. Clapham DE. *Nature* 1997; 389: 783-4.]  
[3. Pavoine C, Pecker F. *Med Sci* 1994; 10: 397-407.]  
[4. Thuringer D, Cavero I. *Med Sci* 1997; 13: 1049-52.]