

# Le co-activateur du récepteur nucléaire était... un ARN !

Les stéroïdes, les rétinoïdes et les hormones thyroïdiennes sont impliqués dans un grand nombre de fonctions biologiques. L'attention des chercheurs pour les récepteurs nucléaires de ces hormones est à la hauteur de l'extraordinaire diversité des mécanismes moléculaires mis en jeu pour assurer leur fonction [1, 2]. Les récepteurs nucléaires se fixent aux promoteurs de leurs gènes cibles, le plus souvent sous forme dimérique, par l'intermédiaire d'un domaine de fixation à l'ADN comportant une structure dite à «doigts de zinc». Ils possèdent un domaine de fixation pour leur ligand hormonal, et activent la transcription grâce à au moins deux domaines distincts, aujourd'hui bien identifiés : le domaine AF1, situé dans leur partie amino-terminale, et le domaine AF2, situé dans le domaine de fixation du ligand (figure 1).

On comprend mieux aujourd'hui comment l'activité des récepteurs nucléaires est modulée par les hormones qui s'y fixent. Des analyses de structures tridimensionnelles aux rayons X ont montré que la fixation du ligand dans une poche hydrophobe du récepteur nucléaire induit le déplacement d'une hélice  $\alpha$  du domaine AF2. Cette modification conformationnelle provoque la fermeture de la poche hydrophobe sur le ligand, stabilisant ainsi l'interaction de ce dernier avec le récepteur (modèle du «piège à souris»). Une conséquence majeure de la transition stérique induite par l'hormone est la formation d'une nouvelle interface à la surface des récepteurs nucléaires, qui sert de point d'ancrage pour le recrutement de co-activateurs requis pour l'activation de la transcription [3, 4].

## Les co-activateurs des récepteurs nucléaires

Des expériences de purification biochimique et des cribles génétiques par la méthode du double-hybride chez la levure ont permis d'identifier une première famille de co-activateurs, p160, qui interagissent avec le domaine AF2 des récepteurs nucléaires. Les co-activateurs p160, représentés par les protéines SRC-1/Nco-A1, pCIP/ACTR, et TIF-2/Nco-A2/GRIP-1, stimulent l'activité d'un large spectre de récepteurs nucléaires, en présence du ligand hormonal approprié. Ils présentent des similitudes de séquence signi-

ficatives, en particulier au niveau de plusieurs motifs peptidiques LXXLL qui sont directement engagés dans la liaison avec le domaine AF2 des récepteurs. Un deuxième type de co-activateurs est constitué par les protéines CBP et p300. Ces protéines interagissent avec les récepteurs nucléaires, mais établissent aussi des contacts avec les co-activateurs de la famille p160. Un troisième type de co-activateur, la protéine p/CAF, interagit à la fois avec les récepteurs nucléaires et les protéines CBP/p300. Ainsi, il semble que l'activation hormonale des récepteurs nucléaires mette en jeu non pas un co-activateur, mais un complexe de co-

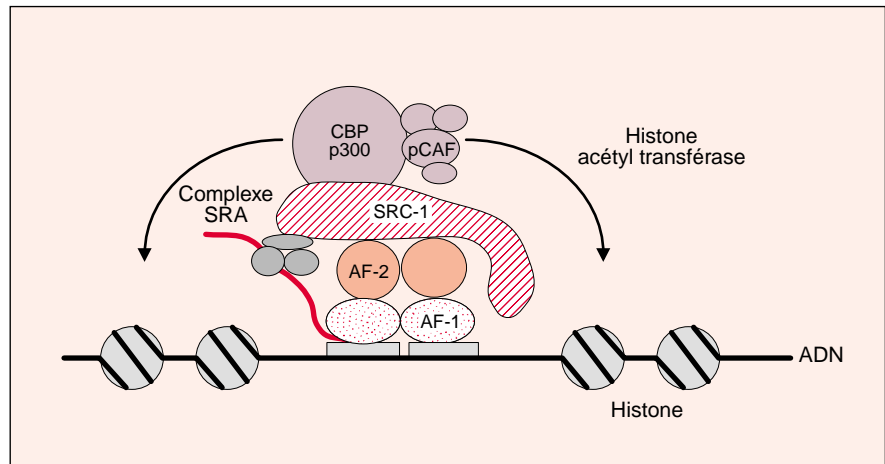


Figure 1. Représentation schématique des interactions moléculaires entre les récepteurs nucléaires et leurs co-activateurs. En présence de ligand hormonal, les co-activateurs de la famille p160, comme SRC-1, permettent d'ancrer un complexe comprenant CBP/p300 et p/CAF au niveau du domaine AF2 des récepteurs nucléaires. L'ARN SRA (ligne rouge) éventuellement associé à des protéines, pourrait servir à fixer SRC-1 au domaine AF-1 des récepteurs stéroïdiens, représentés ici sous la forme d'un homodimère fixé sur un élément cible d'ADN. L'acétylation des histones au niveau de l'ADN par le complexe macromoléculaire ainsi constitué serait responsable d'un remodelage de la chromatine permettant de moduler la transcription des gènes cibles. (D'après Freedman et al. [4].)

activateurs au sein duquel les protéines établissent des interactions multiples et croisées [2]. De façon remarquable, les protéines p160, CBP/p300 et p/CAF sont toutes capables d'acétyler les histones. Cela suggère que leur propriété activatrice de la transcription est liée à leur capacité de remodeler la structure chromatinienne au niveau des gènes cibles [5], mais cette hypothèse fonctionnelle reste à vérifier *in vivo*. Par ailleurs, la propriété qu'ont la plupart des co-activateurs d'interagir avec un large spectre de récepteurs nucléaires soulève plus que jamais la question de la spécificité de l'activation transcriptionnelle par les hormones. Les co-activateurs jouent-ils un rôle actif pour spécifier la réponse hormonale? Si tel est le cas, existe-t-il des mécanismes pour établir *in vivo* une correspondance plus spécifique entre un récepteur nucléaire donné et un co-activateur?

### SRA, un nouveau co-activateur nucléaire

La caractérisation récente d'un co-activateur des récepteurs stéroïdiens [6] éclaire d'un jour nouveau cette question, tout en introduisant un niveau supplémentaire de complexité dans les mécanismes d'activation des récepteurs nucléaires. L'équipe de O'Malley a isolé un ADN complémentaire, SRA (*steroid receptor RNA activator*), en utilisant comme appât le domaine AFI du récepteur de la progestérone dans un crible double-hybride chez la levure.

Dans des expériences de transfection cellulaire, et en présence de l'hormone appropriée, le facteur SRA renforce l'activité des récepteurs stéroïdiens. Il semble, en revanche, n'avoir aucun effet sur les récepteurs des rétinoides ou de l'hormone thyroïdienne. De façon très surprenante, tous les clones SRA isolés dans le crible double hybride comportaient un codon stop interrompant prématurément la traduction du produit attendu. De plus, la traduction *in vitro* de l'ARN SRA s'est avérée impossible, de même que la détection d'une protéine SRA à l'aide d'un anticorps spécifique. Enfin, l'ADNc de SRA conserve ses propriétés co-activatrices en présence d'un inhibiteur de la synthèse protéique, ou après introduction dans sa séquence de plusieurs mutations interrompant la phase de lecture. Ces résultats ont conduit l'équipe d'O'Malley à postuler que la forme active de SRA est en fait un ARN. En accord avec cette hypothèse, des expériences de fractionnement biochimique et d'immunoprécipitation montrent que l'ARN SRA interagit *in vivo* non seulement avec les récepteurs des hormones stéroïdes, mais également avec le co-activateur de la famille p160 SRC-1/NcoA-1. Ce résultat suggère que l'ARN SRA pourrait agir comme un adaptateur nucléaire entre SRC-1/NcoA-1 et les récepteurs des hormones stéroïdiennes. SRA pourrait ainsi être le représentant d'une nouvelle classe de molécules permettant de moduler les interactions entre les récepteurs

nucléaires et leurs co-activateurs. Pour valider une telle hypothèse, il faudra élucider les mécanismes par lesquels l'ARN SRA renforce l'activité des récepteurs stéroïdiens en réponse à l'hormone et rechercher si d'autres ARN ayant une fonction semblable à celle de SRA existent, qui pourraient être impliqués, par exemple, dans des interactions spécifiques avec d'autres récepteurs nucléaires non stéroïdiens.

### Christophe Antoniewski

Laboratoire de biologie du développement, Institut Jacques-Monod, Cnrs, Paris VI/Paris VII, Tour 43, 5<sup>e</sup> étage, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05, France.

1. Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451-86.
2. Gelman L, Staels B, Auwerz J. Rôle des co-facteurs transcriptionnels dans la transduction des signaux hormonaux par les récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1997; 13: 961-70.
3. Xu L, Glass CK, Rosenfeld MG. Coactivator and corepressor complexes in nuclear receptor function. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 140-7.
4. Freedman LP. Increasing the complexity of coactivation in nuclear receptor signaling. *Cell* 1999; 97: 5-8.
5. Taddei A, Almouzni G. Les acétyl-transférases et désacétylases des histones: des co-régulateurs de la transcription. *Med Sci* 1997; 13: 1205-9.
5. Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, et al. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex. *Cell* 1999; 97: 17-27.

## Le 9<sup>e</sup> Forum « Peau humaine et Société » sera organisé à Lyon le 17 mai 2000

Le Forum est une interface de rencontres et d'échanges entre les partenaires professionnels concernés par la peau humaine.

Il se veut une ouverture entre les sciences biologiques et médicales et les sciences sociales.

Les thèmes qui sont envisagés dans cette réunion sont multiples : historique, géographique, économique, sociologique, psychologique et culturel. C'est avant tout une ouverture sur la connaissance de l'homme.

### Programme du Forum 2000

- Histoire du préservatif (J. Chevallier)
- Les cosmétiques du temps de l'Égypte pharaonique (Ph. Walter, J.-L. Lévêque)
- Histoire et problèmes actuels de l'Évolution (L. David)
- 1970-2000 : 30 ans de recherche dermatologique en France (D. Schmitt, V. Noly)
- La grande brûlure : approche historique et psychologique (J.-L. Foyatier)
- L'hypnose en dermatologie (P. Gengoux)
- Soleil et crèmes solaires : controverses et réalités (J.-F. Doré)

### Pour plus de renseignements contacter :

Valérie Noly, Inserm Unité 346, Pavillon R, Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.  
Téléphone : 04 72 11 02 92 – Fax : 04 72 11 02 90 – E-mail : u346@lyon151.inserm.fr