

■■■ Les protéases font l'œuf.

L'ovulation est un processus parfaitement réglé dans le temps, au cours duquel l'ovocyte mûr est libéré du follicule ovarien. Cet événement est précédé d'un pic de synthèse de la LH (*luteinizing hormone*), directement responsable de l'induction de l'expression du récepteur nucléaire de la progestérone (PR) dans les cellules de la granulosa. Or, cette étape semble indispensable à l'ovulation puisque les souris femelles déficientes pour ce récepteur (*PR^{-/-}*) sont stériles, en raison précisément d'un défaut d'ovulation [1]. La première étape nécessaire à la libération de l'ovule est la dégradation de la paroi du follicule, et il était donc logique de penser que les gènes sous le contrôle du PR pourraient être impliqués dans ce phénomène. Par ailleurs, de nombreux travaux suggéraient l'intervention de protéases dans ce remodelage tissulaire. En utilisant les souris *PR^{-/-}*, l'équipe de J.S. Richard, à Houston, a mis en évidence le rôle de protéines candidates dans le contrôle de l'ovulation [2]. Deux d'entre elles sont clairement induites en réponse à la LH chez les souris sauvages mais pas chez les *PR^{-/-}*: il s'agit d'ADAMTS-1 (*m/s 1999, n° 1, p. 117 et n° 10, p. 1148*) (*A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs*) et de la cathepsine-L, une sérine protéase lysosomale. Le profil d'expression spatio-temporelle de ces deux protéines concorde avec leur dépendance au PR. Les substrats de la cathepsine L incluent les collagènes (type I et IV), l'élastine et la fibronectine, tous susceptibles de maintenir l'intégrité de la paroi folliculaire. La protéine ADAMTS-1 possède plusieurs fonctions, l'une de protéase, l'autre de facteur angiostatique qui pourrait participer également au contrôle de l'inflammation et de la néovascularisation intervenant lors de la forma-

tion du corps jaune. Il reste à déterminer si les effets du PR sur les gènes de ADAMTS-1 et de la cathepsine-L sont directs ou indirects ainsi que les mécanismes transcriptionnels impliqués. Cette étude a aussi permis d'écarter l'hypothèse d'un rôle de certaines MMP (*matrix metalloproteinases*) dans l'ovulation. En effet, l'analyse de l'expression des MMP-2 et -9 chez les souris *PR^{-/-}* indique que ces protéines ne sont pas impliquées dans le remodelage de la paroi folliculaire. Quant à MMP-13, son rôle demeure probable mais ne ferait pas intervenir le PR.

[1. Lydon JP, *et al. Genes Dev* 1995; 9: 2266-78.]

[2. Robker RL, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4689-94.]

■■■ La télomérase: un nouveau traitement de la cirrhose hépatique?

La cirrhose hépatique, qui atteint plusieurs centaines de millions de personnes dans le monde, est caractérisée par l'arrêt de la prolifération des hépatocytes et le remplacement du tissu hépatique par une fibrose progressive associée notamment à la conversion des cellules dites étoilées du foie en cellules myofibroblastiques. La physiopathogénie de cette affection et plus particulièrement les causes de l'arrêt de la prolifération sont mal connues: interactions altérées des hépatocytes avec la matrice extracellulaire, surexpression anormale de TGFβ1A, raccourcissement anormal des télomères. Afin d'étayer cette dernière hypothèse, une équipe américaine [1] a testé le rôle du raccourcissement des télomères dans le développement des atteintes chroniques du foie induites par différents facteurs. Trois conditions pathologiques différentes ont été testées: génétique,

par l'expression hépatotoxique de l'activateur du plasminogène; chirurgicale, au travers de l'hépatectomie partielle; et enfin chimique, par l'injection de tétrachlorure de carbone (CCl₄). Leurs effets respectifs ont été testés dans deux groupes de souris, un groupe de souris sauvages et un groupe de souris invalidées pour le gène de la télomérase (*TR^{-/-}*). Ces dernières présentent au cours des générations un raccourcissement progressif de leurs télomères qui a déjà été impliqué dans l'altération de la prolifération ou de l'apoptose de certains tissus à renouvellement rapide comme l'intestin ou la moelle osseuse ([2] et *m/s 1999, n° 11, p. 1286-91*). Dans les trois conditions évoquées, une diminution et/ou un retard de la prolifération des hépatocytes ont été constatés chez la souris mutante *TR^{-/-}*. L'injection de CCl₄ constituant le modèle murin le plus fidèle de la cirrhose hépatique humaine, c'est dans cette dernière condition que l'effet de la restauration d'une activité télomérasique a été testée. Sur des critères biochimiques et histologiques, il a pu être établi que l'injection intraveineuse d'un adénovirus codant pour la télomérase permettait de recouvrer une prolifération et une fonction hépatocyttaire peu différentes de la normale. Ces observations semblent donc démontrer l'implication du raccourcissement des télomères dans la cirrhose hépatique. Sur la base de ces résultats, les auteurs vont jusqu'à proposer d'utiliser la télomérase comme moyen thérapeutique chez des patients atteints de cirrhose hépatique terminale en attente de transplantation, tout en soulignant que cette approche ne serait pas dénuée de risque oncogénique...

[1. Rudolph KL, *et al. Science* 2000; 287: 1253-8.]

[2. Ancelin K, *et al. Med Sci* 2000; 16: 481-6.]

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Encore une kinase sur la voie NFκB !** La signalisation intracellulaire déclenchée par les récepteurs des cytokines de la famille du TNF est toujours un équilibre entre apoptose, résultant de l'activation des caspases, et survie cellulaire, résultant de la translocation au noyau du facteur de transcription NFκB. La libération-activation de NFκB nécessite la phosphorylation de son inhibiteur IκB sur les sérines 32 et 36, phosphorylation essentielle à l'ubiquitination de IκB et à sa dégradation, permettant ainsi de libérer NFκB. IκB fait partie d'un complexe comprenant les kinases IKKα et IKKβ (*IκB kinase*), induisant la phosphorylation de IκB, ainsi que les molécules associées IKKγ, IKK-i et NEMO (*m/s 1999, n° 3, p. 419*). Jusqu'ici, seule la kinase NIK (*NFκB-inducing kinase*) était connue pour activer ce complexe. Le groupe de Nakanishi décrit aujourd'hui une nouvelle kinase, NAK (*NFκB-activating kinase*) [1], qui présente une forte homologie avec les kinases IKK déjà décrites. De fait, elle est capable de phosphoryler IκB en des sites différents des sérines 32 et 36, et son rôle principal semble plutôt de phosphoryler les deux IKK, induisant ainsi leur activation. Cet article va beaucoup plus loin en démontrant d'abord que NAK ne fait pas partie du complexe IKK et pourrait donc être le chaînon manquant entre l'activation des récepteurs et celle du complexe IKK. En effet, NAK, aussi nommée TBK1 (*TANK-binding kinase*), peut s'associer à TRAF2 et TANK, deux protéines associées au récepteur [2]. De plus, les auteurs démontrent que NAK est à son tour spécifiquement activée par la PKC ε, ajoutant une nouvelle pièce au puzzle du mécanisme anti-apoptotique de l'activation des PKC.

[1. Tojima Y, *et al. Nature* 2000; 404: 778-82.]

[2. Pomerantz JL, *et al. EMBO J* 1999; 18: 6694-704.]

■■■ **Une nouvelle cible des prostaglandines: la IκB kinase.** Les prostaglandines (PG) constituent une famille de médiateurs lipidiques impliqués dans la réaction inflammatoire. La signalisation des prostaglandines pro-inflammatoires est à présent bien connue. Certaines prostaglandines comme la 15dPGJ2 auraient une action anti-inflammatoire et joueraient un rôle dans la fin de la réaction inflammatoire. Ces PG comprennent un groupement cyclopentenone caractéristique. Leur mécanisme d'action suspecté était l'activation des récepteurs PPARγ (*peroxisome proliferator activated receptor*) [1]. Une étude récente du groupe de M.G. Santoro suggère un nouveau mode d'action [2]. En effet, ces PG sont capables d'inhiber l'activation de NFκB par les cytokines inflammatoires. Divers arguments ont permis de montrer que l'activité de IκB kinase était inhibée par ces PG. Ainsi, la phosphorylation et la dégradation de IκB (l'inhibiteur de NFκB) sont inhibées, ce qui maintient NFκB à l'état inactif cytoplasmique. Le mécanisme d'inhibition de IκB kinase est particulièrement original. Il s'agit d'une liaison covalente qui s'établirait entre une des cystéines du site actif de IκB kinase et le groupement cyclopentenone de la 15dPGJ2. Une IκB kinase dans laquelle cette cystéine est mutée demeure active mais n'est plus inhibée par la 15dPGJ2. Ces effets de certaines PG ne sont obtenus qu'à des concentrations micromolaires très supérieures aux concentrations des PG circulantes, mais qui peuvent être atteintes localement au cours d'un phénomène inflammatoire. Ils mettent à nouveau l'accent sur le complexe d'activation de NFκB qui semble être une cible privilégiée de molécules anti-inflammatoires comme l'aspirine et les glucocorticoïdes.

[1. Forman BM, *et al. Cell* 1995; 83: 803-12.]

[2. Rossi A, *et al. Nature* 2000; 403: 103-8.]

ARES-SERONO FOUNDATION WORKSHOP: « MOLECULAR GENETICS OF HUMAN REPRODUCTION »

15-17 septembre 2000
Crète

Renseignements :

<http://www.med.uoc.gr/~seroncon>

CONGRES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

18-22 septembre 2000
Université Rennes 1

Renseignements :

Secrétariat SFC 2000
Congrès Scientifique Services (c2s)
Chantal IANNARELLI
2, rue des Villarmains, BP 124
92210 Saint-Cloud
Fax : 01 47 71 90 05
E-mail : c2s@club-internet.fr
<http://www.sfc.fr>

5TH INTERNATIONAL MEETING ON MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND EVOLUTIONARY GENETICS IN INFECTIONS DISEASES

12-16 novembre 2000
Hyderabad, Inde

Renseignements :

Centre d'Études sur le Polymorphisme
des Micro-organismes
IRD, Montpellier, France
E-mail :
michel.Tibayrenc@cepm.mpl.orstom.fr

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Les co-activateurs des récepteurs nucléaires prennent du galon.

L'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires (*m/s* 1998, n° 11, p. 1211 et p. 1217; 1999, n° 1, p. 52) dépend du ligand, mais est également influencée par divers co-activateurs dont l'importance commence à être révélée. Bien que se liant à des séquences d'ADN très similaires, les récepteurs nucléaires exercent des fonctions spécifiques. Un bon exemple est donné par les isoformes des PPAR (*Peroxisomes proliferated receptors*). PPAR α induit les enzymes de la β -oxydation des acides gras et PPAR γ , la différenciation adipocytaire (*m/s* 2000, n° 2, p. 253). Quant à PPAR δ , ses fonctions sont moins bien connues, sauf que l'on sait qu'il n'exerce pas d'action adipogénique [1]. La différence fonctionnelle entre PPAR α et PPAR γ a été astucieusement utilisée

pour cloner un co-activateur spécifique de PPAR γ [2]. A l'aide de protéines chimères PPAR γ /PPAR δ , la séquence de PPAR γ lui conférant sa capacité adipogénique a été déterminée puis utilisée comme appât dans le crible d'une banque préparée à partir d'adipocytes. La protéine obtenue, PGC-2 (*PPAR gamma coactivator-2*), active sélectivement l'activité transcriptionnelle de PPAR γ et stimule la différenciation adipocytaire. Pourquoi PGC-2? Parce que le même groupe a aussi cloné PGC-1, autre co-activateur de PPAR γ qui exerce un rôle complètement différent puisqu'il stimule l'expression de gènes impliqués dans la production de chaleur et la biogenèse mitochondriale [3, 4]. PGC-1 est fortement induit par le froid dans le tissu adipeux brun, ce qui suggère qu'il représente le lien entre ce stimulus et la réalisation

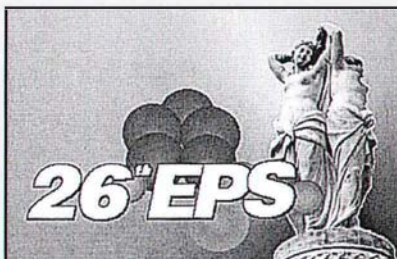
d'un programme adaptatif dans ce tissu. La présence de l'un ou l'autre de ces co-activateurs dans un tissu donné, en coordination avec celle de ligands endogènes, ou exogènes, entraîne donc PPAR γ dans deux voies distinctes: différenciation adipocytaire pour PGC-2 et thermogénèse adaptative pour PGC-1. La question se pose alors de savoir si l'on pourra un jour influencer l'activité ou l'expression des co-activateurs et, par ce biais, contrôler le déroulement de certaines fonctions cellulaires normales ou pathologiques.

[1. Bastie C, *et al.* *J Biol Chem* 1999; 274: 21920-5.]

[2. Castillo G, *et al.* *EMBO J* 1999; 18: 3676-87.]

[3. Puigserver P, *et al.* *Cell* 1998; 92: 829-39.]

[4. Wu Z, *et al.* *Cell* 1999; 98: 115-24.]



26^e SYMPOSIUM EUROPÉEN DES PEPTIDES

Montpellier, France
10-15 septembre 2000

- Le 26^e Symposium Européen des Peptides (26th EPS) aura lieu à Montpellier, France du 10 au 15 septembre 2000. C'est un événement biennal, qui regroupe plus d'un millier de personnes et qui est le congrès de référence dans le monde du **Peptide** (le dernier symposium, qui s'est déroulé en France, a été organisé par le Professeur Bricas en 1968). Il est organisé sous les auspices de la Société Européenne des Peptides (EPS) et, cette année, du Groupe Français des Peptides et Protéines (GFPP). L'organisateur, le Professeur Jean Martinez, vous attend à Montpellier.
- Un présymposium sur le suivi analytique des réactions organiques sur support solide aura lieu le samedi 9 septembre 2000 et est organisé par le Professeur Jean-Louis Aubagnac.
- Consultez notre site web pour toute information et inscription.

Site web : <http://ww2.pharma.univ.montp1.fr/26-EPS>