

## Lymphopoïèse et gène E2A : le rôle spécifique d'un facteur ubiquitaire

Les protéines E12 et E47 sont toutes deux dérivées du gène *E2A*, engendrées par épissage alternatif. Il s'agit de facteurs de la famille basique hélice-boucle-hélice (b-HLH, *basic helix-loop-helix*) à laquelle appartiennent également les différenciateurs myogéniques de la famille MyoD1. Il existe un site de fixation pour un dimère de protéines E12/E47 dans le *enhancer* des gènes d'immunoglobulines et, sous forme d'hétérodimères avec d'autres protéines b-HLH, E12/E47 se fixent à des motifs CANNTG\* présents dans les régions régulatrices de nombreux gènes, notamment exprimés dans le muscle. Deux équipes viennent d'obtenir des souris dépourvues des produits du gène *E2A* à la suite de l'inactivation homozygote du gène par recombinaison homologue (Zhuang *et al.*, Seattle, WA, USA et Bain *et al.*, La Jolla, CA, USA ; Baltimore, MD, USA ; Amsterdam, Pays-Bas) [1, 2]. Les résultats des deux groupes sont tout à fait convergents : les animaux naissent hypotrophiques et meurent rapidement, dépourvus de malformations notables. En fait, la principale anomalie est l'absence totale de lignée lymphocytaire B mûre, les précurseurs de cette lignée étant bloqués au stade des cellules proB CD34+, qui sont elles-mêmes diminuées environ de moitié. Au niveau de ces cellules proB, il n'y a pas de réarrangement des segments du gène des chaînes lourdes, et les

transcrits *pax 5*, *CD19* et *RAG1* sont réduits ou absents. Le gène de chaîne lourde non réarrangé engendre normalement deux types de transcrits, dont l'un débute dans le *enhancer* situé dans l'intron précédant les exons codant pour les parties constantes ( $I\mu$ ), l'autre en amont des exons codant pour les fragments de jonction J ( $I\mu$ ). Les premiers types de transcrits sont en quantité réduite, les seconds en quantité normale, ce qui indique que la fixation de E12/E47 au *enhancer* serait indispensable à la stimulation de la transcription de type  $I\mu$ , mais non de type  $I\mu$ . Les transcrits  $\lambda 5$ , codant pour un remplaçant temporaire de chaîne légère dans les précurseurs ayant déjà réarrangé le gène de chaîne lourde mais non les gènes de chaîne légère, sont également absents. Les mécanismes du blocage peuvent être multiples : absence de réarrangement des gènes d'immunoglobulines, directement en rapport avec l'absence de fixation de E12/E47, ou secondaire au déficit en recombinaison RAG 1 ; absence de Pax5, intervenant dans la non-expression de  $\lambda 5$  et de la molécule d'activation CD 19, etc. Le rôle de Pax5, aussi dénommé BSAP (*B lineage-specific activator protein*) est attesté par le phénotype des souris *pax5*-, également obtenues par recombinaison homologue, qui est caractérisé par un blocage de la maturation lymphocytaire B associé à des anomalies du développement du cerveau moyen (Urbanek *et al.*, Vienne, Autriche) [3]. En revanche, il n'existe aucune anomalie visible du systè-

me nerveux central et des muscles chez des animaux *E2A*-. Ce dernier point est particulièrement important puisque l'on sait que les facteurs myogéniques de la famille MyoD1 ainsi que les facteurs impliqués dans la neurogenèse et équivalents des gènes *achaete-scute* de la drosophile, fondamentaux pour la neurogenèse, agissent sous la forme d'hétérodimères avec les protéines E12/E47. Le phénotype des souris *E2A*-/ indique que d'autres formes de dimères peuvent remplacer les hétérodimères MyoD1-E12/E47 ou *achaete-scute*-E12/E47. Aucun renseignement n'est donné sur la nature de ces hétérodimères. Une autre observation surprenante est que le désordre est limité aux cellules B alors que le gène *E2A* est actif dans toutes les cellules. Il semble bien que la forme active dans les cellules lymphocytaires B soit l'homodimère entre les produits de *E2A*. Il pourrait se faire que cette homodimérisation fût spécifique de la différenciation lymphocytaire B, soit à cause d'une plus forte expression du gène *E2A* dans ce lignage, soit parce que l'homodimérisation est facilitée par une protéine spécifique de la lignée B. De fait, la présence spécifique d'un dimère de protéine E47 dans les cellules B a été rapportée [4]. La dissociation de cet homodimère peut être obtenue par l'intermédiaire d'un excès de protéine Id, une protéine HLH dépourvue du domaine basique de liaison à l'ADN, capable de se dimériser mais produisant ainsi des dimères sans affinité pour l'ADN ; la diminution de la syn-

\* Boîtes E où N représente n'importe quel nucléotide C, A, G, ou T.

