

Le gène **CREM** et les bases moléculaires de l'horloge biologique

Les deux voies majeures de transduction du message à l'intérieur de la cellule sont la voie de l'adénylate cyclase et la voie du phosphoinositol-diacylglycérol. L'AMP cyclique, second messenger de la voie de l'adénylate cyclase, joue un rôle extrêmement important dans les mécanismes moléculaires à la base des réponses neuroendocriniennes car les modifications de concentration de l'AMP cyclique dans la cellule se répercutent sur l'activation de la protéine kinase A. L'une des fonctions de celle-ci est de phosphoryler certains facteurs de transcription qui se fixent à une séquence spécifique de l'ADN, présente dans certains promoteurs de gènes sensibles à la concentration intracellulaire d'AMP cyclique, appelée CRE (*cAMP responsive element*). Il existe toute une famille de facteurs de transcription capables de se lier à la séquence CRE [1].

Dans le laboratoire de Paolo Sassone-Corsi (Laboratoire de génétique moléculaire des eucaryotes du Cnrs, Unité 184 de l'Inserm, à Strasbourg) a été isolé en 1991 le gène **CREM** (*CRE modulator*) ([2] et *m/s*, n° 5, vol. 7, p. 506). Ce gène code pour une famille de protéines régulatrices de l'expression génique induite par l'AMP cyclique. Le gène **CREM** a une structure tout à fait remarquable: il code pour deux domaines de fixation à l'ADN; par épissage différentiel, les deux domaines sont utilisés de façon alternative dans différents types cellulaires. Autre caractéristique très importante, les protéines **CREM**, produites par des processus d'épissage alternatif, peuvent avoir un effet activateur aussi bien que répresseur (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 481, [3, 4]).

L'AMP cyclique joue un rôle majeur dans la spermatogenèse. Dans le testicule, une commutation apparaît au cours de la spermatogenèse, remplaçant une forme de la protéine **CREM** inhibitrice en une forme tout à fait spécifique des cellules germinales du testicule, **CREM τ** , un activateur transcriptionnel puissant [5]. Cette commutation est obtenue grâce à l'action de l'hormone pituitaire **FSH** (*follicle stimulating hormone*) [6]. Cet effet de la **FSH** passe

par une modification du site de polyadénylation du transcrite de **CREM**. Dans le testicule immature, incapable de spermatogenèse, le site de polyadénylation est situé en 3' d'une série d'éléments de type AUUUA dont on sait qu'ils jouent un rôle dans la déstabilisation des ARN messagers. Dans le testicule capable de spermatogenèse, en revanche, le messenger de **CREM τ** utilise un site de polyadénylation situé en 5' de ces séquences désta-

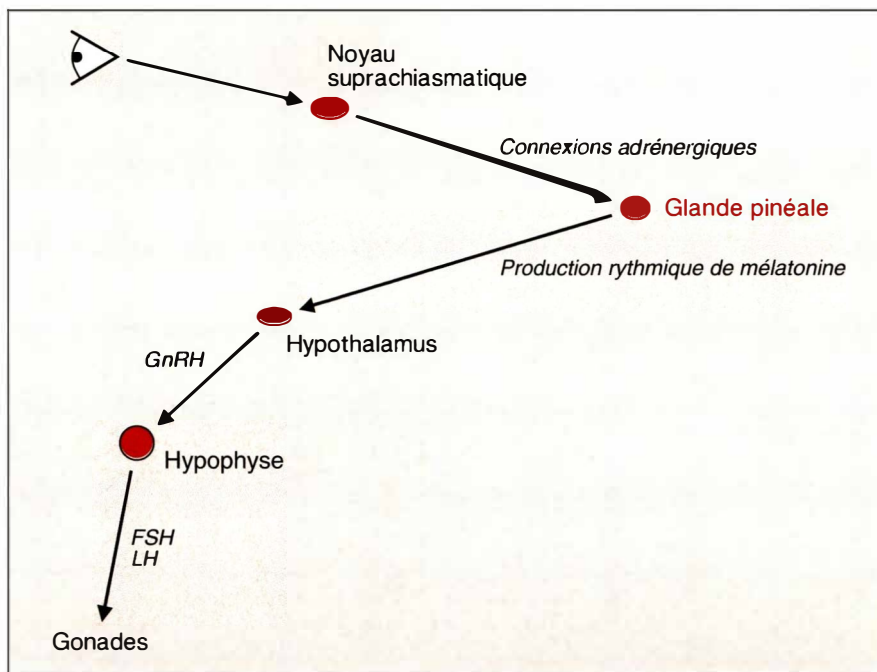


Figure 1. **Réseau neuronal permettant aux changements de luminosité d'influencer les processus endocriniens.** Le message photonique influence la production rythmique de signaux adrénergiques du noyau suprachiasmatique qui ciblent la glande pinéale. En réponse, celle-ci produit rythmiquement de l'hormone mélatonine. Cette dernière a un effet sur une série de mécanismes endocriniens. Par exemple, elle agit sur l'hypothalamus qui produit, entre autre, la gonadolibérine GnRH, stimulant de la production de FSH et de LH par l'anté-hypophyse. La FSH règle l'activité du facteur de transcription **CREM** dans le testicule, et ainsi la spermatogenèse.

bilisatrices, ce qui aboutit à un ARN messager beaucoup plus stable et, par conséquent, à une augmentation importante de la synthèse de l'activateur CREM τ (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 481, [6]).

Des résultats plus récents, obtenus dans le même laboratoire, indiquent maintenant un rôle de CREM dans les rythmes biologiques. Le sommeil, les variations d'activité physique, les changements d'humeur, les travaux nocturnes, les cycles menstruels, le décalage horaire sont autant d'exemples qui permettent à chaque individu de prendre conscience de l'importance des rythmes biologiques. Toute forme vivante est sous l'influence cyclique des variations saisonnières et circadiennes. Ces dernières ont un effet direct sur les rythmes biologiques et, par conséquent, un rôle central dans une série de processus physiologiques chez tous les vertébrés.

Il y a de cela quatre siècles, René Descartes présentait une théorie dans laquelle il affirmait que la glande pinéale était le centre de l'esprit. Cette glande, seule structure impaire dans le cerveau, a été longtemps considérée comme un « troisième œil ». Il est aujourd'hui montré que la glande pinéale est le pivot de l'horloge biologique car c'est elle qui traduit les messages neuronaux en réponses hormonales. Son activité est sous le contrôle des variations de lumière : les messages photoniques sur la rétine sont transmis au cerveau par l'intermédiaire du noyau suprachiasmatique ; celui-ci envoie des signaux rythmiques de type adrénergique vers la glande pinéale. Le relais entre les *stimuli* neuronaux et les réponses hormonales est assuré par l'AMP cyclique et la glande pinéale produit alors, de façon cyclique, une hormone, la mélatonine. Celle-ci a une fonction fondamentale dans l'axe hypothalamo-hypophysaire (*figure 1*) qui dirige, par le biais d'hormones, des phénomènes tels que la croissance, la lactation, la reproduction et la réponse aux stress. Une série de cascades réactionnelles aboutissant à

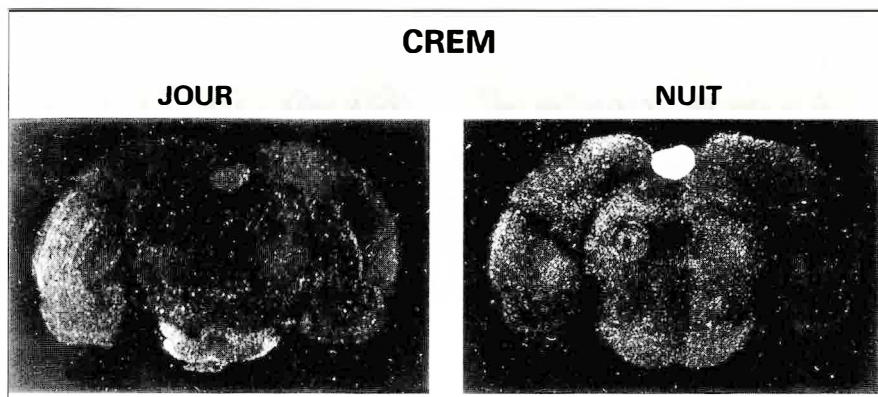


Figure 2. **Hybridation in situ de cerveaux de rats adultes avec une sonde CREM.** La glande pinéale montre un signal très fort durant la nuit et l'absence de transcrite durant le jour.

des modifications de l'expression génique sont relayées par différents facteurs de transcription dont l'abondance et (ou) l'état de phosphorylation dépendent de la concentration cellulaire de l'AMP cyclique. L'équipe strasbourgeoise a, notamment, montré que l'activité transcriptionnelle du gène CREM dans la glande pinéale était très forte la nuit et pratiquement indétectable le jour (*figure 2*). Sous l'influence des stimulations adrénergiques, le gène CREM est transcrit à partir d'un promoteur interne sensible à l'AMP cyclique, aboutissant à un messager tronqué codant pour une protéine de 120 acides aminés, ICER (*inducible cAMP early repressor*). ICER, probablement l'un des plus petits facteurs de transcription connus à ce jour, possède l'élément de liaison à l'ADN de CREM, mais est dépourvu de toute la partie aminoterminal qui contient le domaine d'activation et la boîte P, domaine de phosphorylation. L'activité d'ICER dépend donc essentiellement de son niveau d'expression. ICER est un très puissant inhibiteur des gènes activés par l'AMP cyclique

que [7], car il se fixe aux éléments de réponse CRE de manière compétitive vis-à-vis des transactivateurs que sont les facteurs CREB/ATF (*CRE-binding/activator transcription factor*), et certaines isoformes de CREM. Ce faisant, ICER inhibe probablement aussi la transcription du gène CREM dans la glande pinéale, ce qui pourrait contribuer à son extinction diurne après la phase d'accumulation nocturne. Les oscillations de ICER sont parallèles à celles de la mélatonine, produite abondamment la nuit et très peu le jour. La production de mélatonine est sous la direction de l'arylalkylamine N-acétyltransférase (NAT), une enzyme elle-même contrôlée par l'AMP cyclique à différents niveaux (probablement transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel). On peut donc supposer que ICER inhibe à la fois la transcription de son propre gène et, directement ou indirectement, celle du gène de la NAT (*figure 3*). Ainsi, ICER pourrait être un rouage essentiel de l'horloge biologique interne contrôlant les rythmes biologiques, avant tout le rythme circadien ■

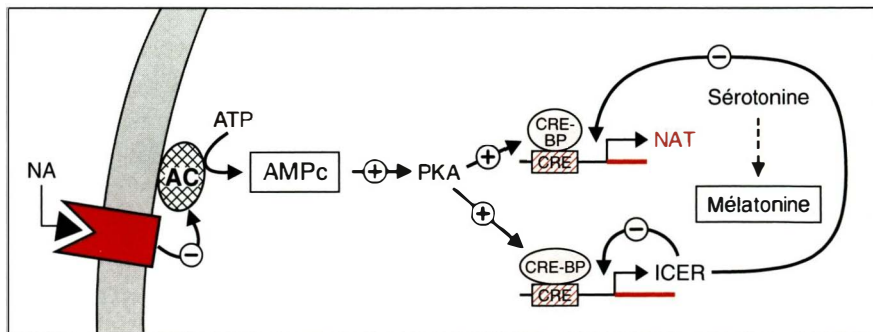


Figure 3. **Schéma de la biosynthèse de la mélatonine dans la glande pinéale.** L'horloge circadienne du noyau suprachiasmatique envoie, la nuit, des influx de noradrénaline (NA) vers la glande pinéale. L'activation des récepteurs β -adrénergiques stimule l'adénylate cyclase (AC) qui entraîne l'élévation de la concentration d'AMP cyclique et l'activation de la protéine kinase A (PKA). Celle-ci phosphoryle des facteurs de transcription CRE-BP (CRE binding protein) qui se fixent à une séquence spécifique (CRE) de l'ADN et stimulent l'expression du gène codant pour l'enzyme arylalkylamine N-acétyltransférase (NAT). Cette enzyme est indispensable à la synthèse de la mélatonine. Le gène CREM est lui aussi activé et produit des quantités importantes du très puissant facteur inhibiteur de transcription ICER (inducible cAMP early repressor). ICER, dont la concentration est maximale lorsque celle de NAT commence à décliner, pourrait être le répresseur de l'expression du gène régulateur de NAT, et celui de sa propre expression.

RÉFÉRENCES

1. De Groot R, Sassone-Corsi P. Hormonal control of gene expression: multiplicity and versatility of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate-responsive nuclear regulators. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 145-53.
2. Foulkes NS, Borrelli E, Sassone-Corsi P. CREM gene: use of alternative DNA binding domains generates multiple antagonists of cAMP-induced transcription. *Cell* 1991; 64: 739-49.
3. Foulkes NS, Sassone-Corsi P. More is better: activators and repressors from the same gene. *Cell* 1992; 68: 411-4.
4. Laoide BM, Foulkes NS, Schlotter F, Sassone-Corsi P. The functional versatility of CREM is determined by its modular structure. *EMBO J* 1993; 12: 1179-91.
5. Foulkes NS, Mellström B, Benusiglio E, Sassone-Corsi P. Developmental switch of CREM function during spermatogenesis: from antagonist to transcriptional activator. *Nature* 1992; 355: 80-4.
6. Foulkes NS, Schlotter F, Pévet P, Sassone-Corsi P. Pituitary hormone FSH directs the CREM functional switch during spermatogenesis. *Nature* 1993; 362: 264-7.
7. Stehle JH, Foulkes NS, Molina CA, Simonneaux V, Pévet P, Sassone-Corsi P. Adrenergic signals direct rhythmic expression of transcriptional repressor CREM in the pineal gland. *Nature* 1993; 365: 314-20.

Les recherches conduites au laboratoire de Paolo Sassone-Corsi à Strasbourg, France, sont effectuées par: Nicholas S. Foulkes, Florence Schlotter, Carlos A. Molina, Enzo Lalli, Denis Masquillier et Janet S. Lee. Le travail sur la glande pinéale est réalisé en collaboration avec Jorg H. Stehle et Paul Pévet, neurobiologie des fonctions rythmiques et saisonnières du Cnrs à Strasbourg, France.

Paolo Sassone-Corsi

Directeur de recherche au Cnrs. Laboratoire de génétique moléculaire des eucaryotes, Cnrs, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg, France.

TIRÉS A PART

P. Sassone-Corsi.