

Trois molécules de la superfamille des récepteurs nucléaires codées par un même locus d'ADN

Une banque d'ADN complémentaires des messagers d'une lignée cellulaire de rat a été criblée à l'aide d'une sonde spécifique d'un récepteur des hormones thyroïdiennes. Un clone, dénommé Rev-ERBA α , a été isolé. Sa séquence révèle qu'il code pour une protéine de la famille des récepteurs nucléaires. Il ressemble particulièrement aux ADNc des récepteurs de l'acide rétinoïque et des hormones thyroïdiennes. La protéine synthétisée *in vitro* à partir du clone d'ADNc ne fixe cependant aucun de ces ligands. Son messager

est d'expression ubiquitaire, mais particulièrement intense dans le muscle et le tissu adipeux. La plus grande surprise des chercheurs de Boston (MA, USA), auteurs de cet article [1], vint cependant de la découverte que le gène *Rev-ERBA α* était transcrit sur le brin complémentaire du gène *r-erbA α* codant pour deux types de récepteurs des hormones thyroïdiennes. Ce gène *r-erbA α* peut donner en effet deux types de messagers en fonction de l'utilisation de sites alternatifs de polyadénylation et de réactions alter-

natives d'épissage. Les ARNm *r-erbA α -1* et *r-erbA α -2* diffèrent par leurs extrémités 3' codantes et non codantes (figure 1); les protéines correspondantes ont donc des extrémités carboxyterminales différentes. La protéine *r-erbA α -2* (contrairement à *r-erbA α -1*) ne fixe pas les hormones thyroïdiennes (*m/s* n° 5, vol. 5, p. 351), mais se fixe à l'élément d'ADN situé à proximité des gènes contrôlés par ces hormones. Une partie du huitième exon de *rev-ERBA α* est codée par le brin d'ADN complémentaire de celui codant pour une partie de l'exon α -2 (figure 1). De ce fait, les messagers *r-erbA α -2* et *rev-ERBA α* étant simultanément présents dans certaines cellules, ils constituent l'un pour l'autre des « anti-messagers ». La signification et les conséquences de ce fait restent inconnus. Quoi qu'il en soit, nous nous trouvons là devant une extraordinaire organisation génétique où un même locus code pour trois protéines qui sont toutes trois des « récepteurs » hormonaux de la même famille, mais ayant probablement des ligands (et donc des fonctions) différents. Cela contraste avec les exemples connus jusqu'alors de « gènes intriqués » codés par des brins complémentaires d'ADN. Dans le cas des gènes d'une protéine de la cuticule larvaire et d'enzymes du métabolisme des purines de drosophile, les deux gènes n'ont aucun exon correspondant à deux brins complémentaires et codent pour des protéines structurellement sans rapport (*m/s* n° 7, vol. 2, p. 408) [2]. Dans le cas de la gonadolibérine de rat, un gène, là

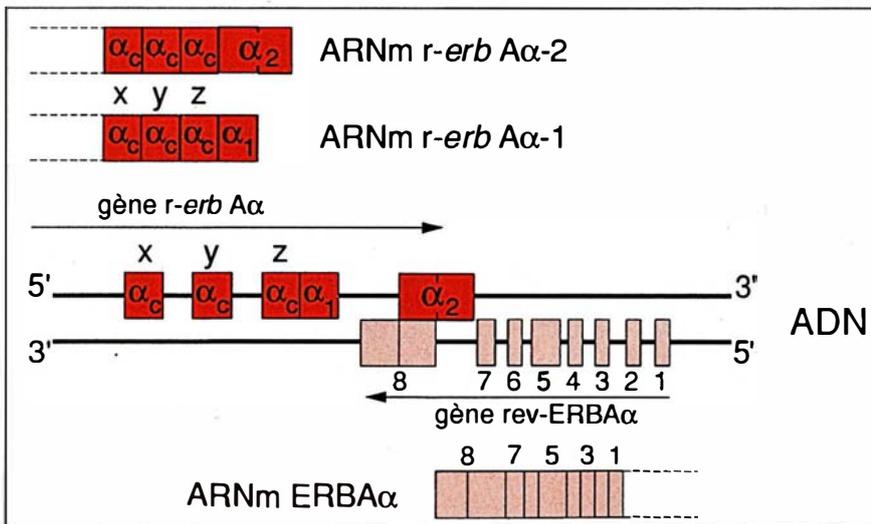


Figure 1. *erbA α /ERBA α* : organisation du locus. Le gène *r-erbA α* est représenté avec ses exons communs aux deux espèces de messagers, α_c , x, y et z, et ses exons spécifiques de chaque espèce, α_1 et α_2 . Selon qu'est utilisé un signal de polyadénylation situé après α_1 ou après α_2 , sont engendrés les messagers *r-erbA α 1* ou *r-erbA α 2*. Le gène *rev-ERBA α* est transcrit sur l'autre brin ; son messager est formé par l'épissage entre eux des exons 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. Une partie de l'exon α_2 du gène *r-erbA α* et de l'exon 8 du gène *rev-ERBA α* est formée des deux brins d'un même segment d'ADN. Les lignes pointillées précédant les ARNm indiquent que des incertitudes persistent quant à leur extrémité 5'.

S
E
T
T
E
N
O
M

encore sans ressemblance de structure et de fonction inconnue, est transcrit sur le brin opposé avec présence, dans ce cas, comme dans celui des gènes *r-erbA α* et *rev-ERBA α* , de séquences complémentaires au niveau des messagers (*m/s n°7, vol. 3, p. 247*)[3]. Le mécanisme responsable d'un tel arrangement est probablement, dans le cas des gènes codant pour des récepteurs présentés ici, une duplication-inversion d'un gène ancestral, par exemple de type *rev-ERBA α* . Dans ce cas, le brin complémentaire du huitième exon serait devenu, pour le gène dupliqué-inversé, un exon 3' terminal alternatif co-évoluant, dès lors, avec l'exon 3' terminal du gène ancestral.

A.K.

1. Lazar MA, Hodin RA, Darling DS, Chin WW. A novel member of the thyroid-steroid hormone receptor family is encoded by the opposite strand of the rat *c-erbA α* transcriptional unit. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 1128-36.
2. Adelman JP, Bond JC, Douglass J, Herbert E. Two mammalian genes transcribed from opposite strands of the same DNA locus. *Science* 1987; 235: 1514-7.
3. Henikoff S, Keene MA, Fechtel K, Fristrom JW. Gene within a gene: nested drosophila genes encode unrelated proteins on opposite DNA strands. *Cell* 1986; 47: 33-42.

FLASH

Myopathie et facteur de croissance

Le FGF (*fibroblast growth factor*) basique est présent dans la matrice extracellulaire des fibres musculaires squelettiques de souris. Sa concentration est augmentée chez la souris *mdx* qui, quoique dépourvue de dystrophine, ne souffre que d'une forme bénigne de myopathie car ses cellules musculaires régénèrent continuellement. Le FGF est-il responsable de cette régénération? Dans ce cas, les facteurs de croissance représentent-ils une possible thérapeutique des malades atteints de myopathie de Duchenne?
[Di Mario J, et al. *Science* 1989; 244: 688-90.]

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Ubiquitine et protéine ribosomique: une mystérieuse symbiose.

L'ubiquitine est cette mystérieuse protéine... ubiquitaire chez tous les eucaryotes dont la séquence est extraordinairement conservée au cours de l'évolution et dont *médecine/sciences* vous a parlé à plusieurs reprises (*n° 5, vol. 2, p. 282 et n° 1, vol. 4, p. 59*). Elle se fixe par son extrémité carboxyterminale à des radicaux ϵ -lysine de certaines protéines nucléaires (histones), cytoplasmiques et membranaires. Elle intervient dans le « marquage » de protéines destinées à être dégradées par les protéases, peut-être dans la conformation de la chromatine nucléaire et dans les phénomènes de réparation de l'ADN; fixée à des protéines de domiciliation des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes et à divers récepteurs membranaires pour des facteurs de croissance, son rôle y est plus incertain. Dans toutes les espèces, l'ubiquitine est codée par plusieurs gènes qui peuvent être rangés en deux classes. Dans la première, le gène code pour un précurseur composé de plusieurs séquences d'ubiquitine, probablement libérées par protéolyse. La seconde classe est composée de gènes dans lesquels une seule séquence d'ubiquitine est fusionnée à son extrémité carboxyterminale avec une séquence peptidique d'à peu près la même taille. L'équipe de A. Varshavsky (MIT, Cambridge, MA, USA) vient de montrer que les deux extensions carboxyterminales trouvées dans les précurseurs d'ubiquitine chez la levure étaient en fait des protéines ribosomiques, l'une de la grande sous-unité et l'autre de la petite sous-unité du ribosome [1]. Chez l'homme, le laboratoire de M. Rechsteiner (Salt Lake City, UT, USA) a également démontré que l'une des extensions carboxyterminales des précurseurs d'ubiquitine était une protéine ribosomique [2]. Cette association des deux protéines, aux fonctions très différentes dans un même précurseur

polyprotéique, a été conservée tout au long de l'évolution, ce qui semble indiquer que cet arrangement correspond à une logique fonctionnellement avantageuse. Ce peut être que l'ubiquitine stabilise la protéine ribonucléique, voire la dirige vers les particules en cours d'assemblage. Une autre hypothèse est que le maintien de l'équilibre entre synthèse et dégradation exige que soient toujours présents, en quantités équivalentes, les systèmes de synthèse protéique (à laquelle concourent les protéines ribosomiques) et ceux de dégradation protéolytique (stimulée par l'ubiquitine).

[1. Finley D, et al. *Nature* 1989; 338: 394-401.]

[2. Redman KL, Rechsteiner M. *Nature* 1989; 338: 438-40.]

■■■ Attraction chimiothérapique des précurseurs médullaires des cellules thymiques.

La différenciation des lymphocytes T comporte la migration de cellules médullaires vers l'épithélium thymique où elles se transforment en thymocytes qui acquièrent la compétence immunologique. Un peptide d'environ 11 kDa, normalement produit par les cellules épithéliales thymiques, a été caractérisé à partir du milieu de culture de cellules thymiques de rat. Cette substance (qui n'a pas été complètement purifiée et qui pourrait être en fait hétérogène) est capable d'attirer par chimiotactisme une population médullaire, très minoritaire, portant le marqueur de membrane *thy-1* mais ni CD4, ni CD8, ni immunoglobulines. *In vitro*, ces cellules vont subir, au contact d'un stroma thymique, une différenciation progressive en thymocytes (cellules CD8⁺, puis CD8⁺, CD4⁺) [1]. Le chimio-attractant a été dénommé thymotaxine [1-2].

[1. Deugnier MA, et al. *Cell* 1989; 56: 1073-83.]

[2. Champion, et al. *Cell* 1986; 44: 781-90.]