

appliquée à d'autres maladies de la rétine. Les approches de thérapie cellulaire pour les pathologies rétinienne laissent donc entrevoir des perspectives thérapeutiques intéressantes. ♦

### Cell therapy for retinal diseases

4. Lund RD, Adamson P, Sauve Y, et al. Subretinal transplantation of genetically modified human cell lines attenuates loss of visual function in dystrophic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 9942-7.
5. Glodman AI, O'Brien PJ. Phagocytosis in the retinal pigment epithelium of the RCS rat. *Science* 1978 ; 201 : 1023-5.
6. Morimura H, Fishman GA, Grover SA, Fulton AB, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 3088-93.
7. Mohand-Said S, Deudon-Combe A, Hicks D, et al. Normal retina releases a diffusible factor stimulating cone survival in the retinal degeneration mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8357-62.
8. Pierce-Kelling SE, Rein D, Acland GM, et al. Encapsulated cell-based intraocular delivery of CNTF slows inherited retinal degeneration in the rcd1 dog model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : S542.

## NOUVELLE

### Les ARN modulent la transcription

Olivier Bensaude, Annemieke A. Michels, Van Trung Nguyen

Cnrs UMR 8541, Régulation de l'Expression Génétique, École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France.

moche pour stimuler l'acétylation des histones. En revanche, le mode d'action de *Xist* chez la souris n'est pas connu, mais il est lui-même réglé négativement (→) m/s par un transcrit antisens, *Tsix* (→). **2000, n°6-7, p. 818**

Des ARN modulent directement l'activité de facteurs de transcription spécifiques.

> De multiples fonctions sont attribuées aux ARN. Les plus connues concernent la synthèse protéique : les ARN ribosomiques forment l'ossature des ribosomes et catalysent l'allongement des chaînes polypeptidiques, les ARN de transfert amino-acylés reconnaissent les codons des ARN messagers, l'ARN 7SL chez les eucaryotes, fait partie de la particule SRP (*signal recognition particle*) qui entraîne vers le réticulum endoplasmique les peptides signaux sortant des ribosomes. Des ARN interviennent dans la maturation post-transcriptionnelle des ARN eux-mêmes, des petits ARN nucléaires (snARN) sont impliqués dans l'épissage des pré-messagers eucaryotes et des petits ARN nucléolaires (snoARN) servent de guide pour modifier des nucléotides sur les autres ARN (→) m/s **2001, n°6-7, p. 730** (→). Des ARN modulent spécifiquement la régulation de l'expression génétique : des micro-ARN antisens de 21 à 23 nucléotides limitent la traductibilité et la stabilité de transcrits [1, 2],

d'autres, plus grands, répriment la synthèse de protéines spécifiques, c'est le cas de l'ARN *OxyS* qui contrôle la synthèse des protéines induites en réponse à un stress oxydant chez *E. coli* en réprimant la synthèse de la sous-unité sigma S de l'ARN polymérase et de l'activateur transcriptionnel *fhIA* (pour revue, voir [3]). Une série de travaux récents introduit un nouveau type de fonction : certains co-facteurs de la transcription sont des ARN.

Des ARN non codants régulent la transcription de domaines chromosomiques voire de chromosomes entiers, c'est le cas du chromosome X dont il faut compenser le nombre de copies qui diffère entre mâles et femelles. Ainsi, les ARN *roX* activent la transcription du chromosome X chez les mouches mâles alors que l'ARN *Xist* inactive l'un des chromosome X chez les souris femelles (pour revue, voir [4]). Ces transcrits recouvrent les chromosomes X autour de leur site de transcription. Les ARN *roX* s'associent aux protéines MSL (*male-specific lethal*) de la

Ainsi, dans l'œuf de xénope, l'association avec un (des) ARN maintiendrait dans le cytoplasme le facteur de transcription CBTF (*CCAAT-box transcription factor*) [5] et l'association avec des ARN messagers polyadénylés supprime la capacité de liaison à l'ADN du facteur de transcription Yin Yang 1 (*YY1*) [6]. En utilisant un crible double-hybride, l'équipe de Bert O'Malley (Houston, TX, USA), a découvert de façon inattendue un ARN, le SRA (*steroid receptor RNA activator*), co-activateur de la transcription des gènes activés par les récepteurs des stéroïdes [7] (→). Cet ARN polyadénylé présente (→) m/s de courtes phases de lecture ouverte, mais la destruction des codons potentiellement initiateurs de ces phases n'a pas de conséquence fonctionnelle. L'ARN SRA peut s'associer à une protéine à « boîte DEAD »\* du complexe co-activateur des récepteurs des stéroïdes [8]. Plus récem-

\* Famille de protéines se liant aux ARN et dont la séquence comprend le motif d'acides aminés : -D-E-A-D-.



ment, l'équipe de Ron Evans (La Jolla, CA, USA), a caractérisé une protéine (SHARP ou *SMRT/HDAC1 associated repressor protein*) qui se lie à l'ARN SRA et à SMRT, le co-répresseur des récepteurs stéroïdiens [9]. Selon que l'ARN SRA s'associe à SHARP ou au complexe co-activateur, il y aurait soit répression, soit activation de la transcription. Puisque l'expression de SHARP est induite par les stéroïdes, l'interaction de l'ARN SRA avec SHARP pourrait contribuer au rétrocontrôle de la réponse hormonale (Figure 1 A).

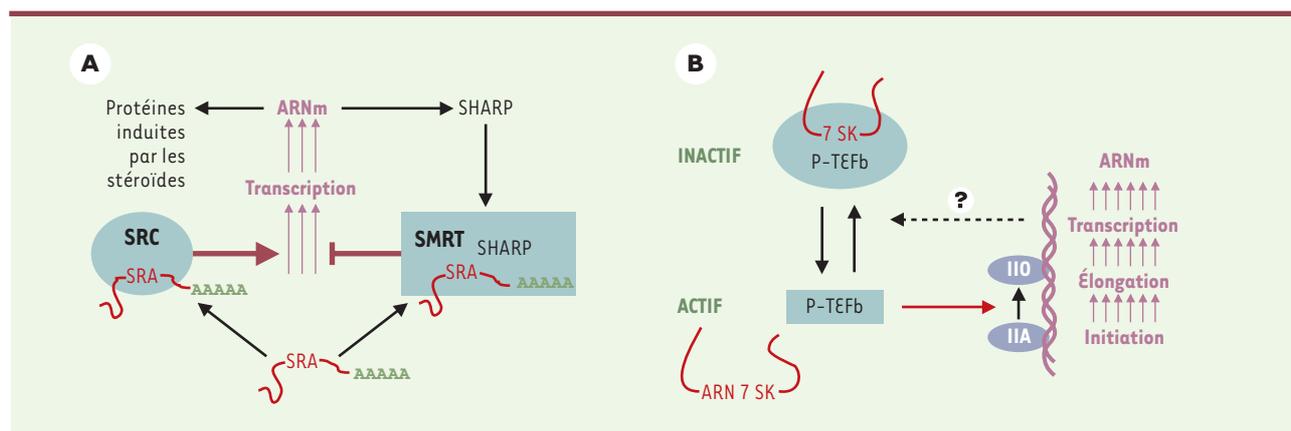
Des petits ARN règlent directement l'activité de la machinerie générale de transcription. Ainsi, le petit ARN 6S s'associe à l'ARN polymérase bactérienne et en diminue l'activité [10]. Chez les mammifères, un petit ARN nucléaire module l'efficacité de l'allongement des transcrits. En effet, deux complexes du facteur P-TEFb (*positive transcription elongation factor b*) viennent d'être isolés simultanément à partir de cellules en culture par le groupe de Qiang Zhou (Berkeley, CA, USA), et par notre équipe, à Paris (France) avec la collaboration de Tamás Kiss à Toulouse (France) [11, 12]. L'un de ces complexes est actif ; il est constitué de la

kinase CDK9 et d'une cycline T. L'autre complexe, inactif, comprend en outre un petit ARN nucléaire transcrit par l'ARN polymérase III, le snARN 7SK. La dégradation *in vitro* de l'ARN 7SK convertit le complexe inactif en complexe actif (Figure 1B). Ces deux complexes sont en équilibre *in vivo* ; un traitement des cellules avec des inhibiteurs de la transcription ou une irradiation aux UV augmente la proportion de forme active du P-TEFb par un mécanisme encore inconnu. Le P-TEFb phosphoryle le domaine carboxy-terminal (CTD) de l'ARN polymérase II, il est nécessaire pour transcrire la plupart des ARN messagers (→) [13], il serait recruté sur les complexes de transcription par les facteurs de transcription [14, 15]. Aucune fonction n'avait été proposée jusqu'ici pour le snARN 7SK. Pourtant, c'est un ARN abondant de 331 nucléotides, décrit depuis plus de 25 ans [16, 17]. Comme l'ARN 7SK est dissocié du P-TEFb en réponse à une inhibition, cette interaction pourrait constituer l'un des éléments d'une boucle de rétrocontrôle global de la transcription (Figure 1 B).

L'existence d'un complexe cellulaire ARN/P-TEFb éclaire d'un jour nouveau l'activation transcriptionnelle du virus de l'immunodéficience humaine. En effet, le recrutement du P-TEFb sur le promoteur est une étape clé de cette activation (→), elle utilise la formation d'un complexe ribonucléoprotéique entre le P-TEFb, la protéine virale Tat et l'ARN TAR situé à l'extrémité 5' du transcrit viral. Or, on peut obtenir une activation du promoteur du VIH, indépendante de TAR, en soumettant des cellules à des traitements qui perturbent globalement la transcription [18]. Puisque ceux-ci provoquent l'activation du P-TEFb, il est plausible qu'ils favorisent son recrutement sans l'assistance du complexe TAR/Tat.

Ces travaux illustrent l'existence de rétrocontrôles de l'efficacité de la transcription des ARN messagers, ils s'inscrivent dans une évolution très récente de la biologie moléculaire tendant à attribuer une importance fonctionnelle croissante aux ARN qui ne codent pas pour des protéines. ♦

### RNAs modulate transcription



**Figure 1. Deux exemples d'ARN modulant la transcription.** **A.** La transcription des gènes induits par les stéroïdes est activée par un complexe activateur (SRC) comprenant le récepteur des stéroïdes et l'ARN polyadénylé SRA. Cependant, cette transcription est inhibée lorsque le même ARN SRA s'associe au complexe répresseur SMRT à travers la protéine SHARP. Puisque la synthèse de SHARP est elle-même induite par les stéroïdes, l'interaction de SHARP avec l'ARN SRA pourrait contribuer à une rétro-inhibition de l'induction. **B.** La transcription des ARN messagers débute (initiation) avec l'ARN polymérase IIA (non phosphorylée), celle-ci doit ensuite être phosphorylée (IIO) par le facteur de transcription P-TEFb pour que les transcrits soient allongés (élongation). L'activité kinase du P-TEFb est inhibée par son association avec l'ARN 7SK, un petit transcrit de l'ARN polymérase III. Cette association est réversible, elle dépend de l'activité transcriptionnelle globale par un mécanisme encore inconnu, et pourrait constituer l'un des éléments d'une boucle de rétrocontrôle global de la transcription des ARN messagers.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Benoît Palancade et Marie-Noëlle Prioleau pour leur lecture critique et leurs suggestions.

1. Zamore P. D. RNA interference: listening to the sound of silence. *Nat Struct Biol* 2001 ; 8 : 746-50.
2. Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell* 2001 ; 107 : 823-6.
3. Wassarman KM, Storz G. Small RNAs in *Escherichia coli*. *Trends Microbiol* 1999 ; 7 : 37-45.
4. Kelley RL, Kuroda MI. Noncoding RNA genes in dosage compensation and imprinting. *Cell* 2001 ; 103 : 9-12.
5. Brzostowski J, Robinson C, Orford R, et al. RNA-dependent cytoplasmic anchoring of a transcription factor subunit during *Xenopus* development. *EMBO J* 2000 ; 19 : 3683-93.
6. Ficzyz A, Ovsenek N. The Yin Yang 1 transcription factor associates with ribonucleoprotein (mRNP) complexes in the cytoplasm of *xenopus* oocytes. *J Biol Chem* 2001 (sous presse).
7. 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.
8. Watanabe M, Yanagisawa J, Kitagawa H, et al. A subfamily of RNA-binding DEAD-box proteins acts as an estrogen receptor alpha coactivator through the N-terminal activation domain (AF-1) with an RNA coactivator, SRA. *EMBO J* 2001 ; 15 : 1341-52.
9. Shi Y, Downes M, Xie W, et al. Sharp, an inducible cofactor that integrates nuclear receptor repression and activation. *Genes Dev* 2001 ; 15 : 1140-51.
10. Montzka Wassarman K, Storz G. 6S RNA regulates *E. coli* RNA polymerase activity. *Cell* 2000 ; 101 : 613-23.
11. Yang Z, Zhu Q, Luo K, Zhou Q. The 7SK small nuclear RNA inhibits the CDK9/cyclin T1 kinase to control transcription. *Nature* 2001 ; 414 : 317-22.
12. Nguyen VT, Kiss T, Michels AA, Bensaude O. 7SK snRNA binds to and inhibits the activity of Cdk9/cyclin T complexes. *Nature* 2001 ; 414 : 322-5.
13. Price DH. P-TEFb, a cyclin-dependent kinase controlling elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 2629-34.
14. Lee DK, Duan HO, Chang C. Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 9978-84.
15. Barboric M, Nissen RM, Kanazawa S, Jabrane-Ferrat N, Peterlin BM. NF-kappaB binds P-TEFb to stimulate transcriptional elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell* 2001 ; 8 : 327-37.
16. Zieve G, Penman S. Small RNA species of the HeLa cell: metabolism and subcellular localization. *Cell* 1976 ; 8 : 19-31.
17. Wassarman DA, Steitz JA. Structural analyses of the 7SK ribonucleoprotein (RNP), the most abundant human small RNP of unknown function. *Mol Cell Biol* 1991 ; 11 : 3432-45.
18. Cassé C, Giannoni F, Nguyen VT, Dubois MF, Bensaude O. The transcriptional inhibitors, actinomycin D and  $\alpha$ -amanitin, activate the HIV-1 promoter and favor phosphorylation of the RNA polymerase II C-terminal domain. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 16097-106.

## NOUVELLE

### hairless : il s'en est fallu d'un cheveu

Bruno A. Bernard

Groupe  
« Biologie du Cheveu »  
L'Oréal, Centre de Recherche C. Zviak,  
90, rue du Général Roguet,  
92110 Clichy, France.

> La mutation du gène *hairless* a été découverte chez la souris il y a 75 ans. L'insertion d'un rétrovirus endogène, responsable de cette mutation, a permis en 1994 le clonage de ce gène [1]. En 1998, son orthologue humain, situé en 8p21-22 entre D8S261 et D8S1771, a aussi été cloné

et séquencé [2]. Le gène *hairless* humain comporte, comme celui de la souris, 19 exons ; Il est exprimé dans la plupart des tissus, plus fortement dans la peau et l'intestin grêle, mais aussi dans le cerveau, le testicule et le côlon [2]. Il est intéressant de noter que la peau est le seul tissu qui

exprime un variant où l'exon 17 est manquant, à la suite d'un épissage alternatif. Le gène *hairless* est fortement conservé chez l'homme puisque le pourcentage d'homologie avec le gène du rat et de la