

## Génétique moléculaire

M. Pierre CHAMBON, membre de l'Institut  
(Académie des Sciences), professeur

### A. COURS

Ce cours, le premier d'une série qui sera consacrée aux mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression génétique au niveau transcriptionnel, a traité des relations qui existent entre la structure et la fonction des récepteurs nucléaires. L'accent a été porté d'une part sur le récepteur dont la dissection fonctionnelle est actuellement la plus poussée, le récepteur des oestrogènes, et d'autre part sur les récepteurs des rétinoïdes dont le rôle crucial au cours du développement embryonnaire précoce et de l'organogenèse a été récemment démontré grâce à des études génétiques chez la souris, faisant appel à la mutagenèse dirigée par recombinaison homologue. Une série de six heures de cours a été effectuée au Collège, et quatre cours ont été donnés à l'Université de Genève (département de Génétique et Microbiologie).

Les séminaires ont été organisés sous forme d'un colloque intitulé « Les Récepteurs Nucléaires » qui s'est déroulé à Strasbourg les 16 et 17 mai 1995, au cours duquel chaque intervenant a présenté un exposé d'une heure, suivi d'une discussion :

- V. LAUDET, Institut Pasteur Lille : Evolution of nuclear receptors.
- W. WAHLI, Université de Lausanne, Suisse : Peroxisome proliferator activated receptors and transcriptional control of lipid metabolism.
- B. VENNSTROM, Karolinska Institutet Stockholm, Suède : Thyroid hormone receptors.
- E. MILGROM, U135 INSERM, Kremlin-Bicêtre : Cellular trafficking of steroid hormone receptors. Cross-talk with other signalling pathways.
- S. RUSCONI, University of Fribourg, Suisse : Recessive and dominant glucocorticoid receptor mutations.
- R. RENKAWITZ, University of Giessen, Allemagne : Enhancement of nuclear receptor transcriptional signalling.

— H. GRONEMEYER, IGBMC, Strasbourg : Transcriptional activation and AP1 repression by synthetic retinoids.

— M. PARKER, Imperial Cancer Research Fund, Londres, G.B. : Identification of potential coactivators for nuclear receptors.

— R. LOSSON, IGBMC, Strasbourg : Putative transcriptional intermediary factors (mediators) interacting with nuclear receptors.

— L. TORA, IGBMC Strasbourg : Factors involved in activation of transcription by the oestrogen receptor.

— H. STUNNENBERG, EMBL, Heidelberg, Allemagne : Retinoid-induced transcriptional signalling pathways.

— D. MORAS, IGBMC Strasbourg : 3D structure of the ligand binding domain of RXR $\alpha$ .

— M. BEATO, University of Marburg, Allemagne : Hormone-dependent recruitment of transcription factors to chromatin.

— M. MARK, IGBMC Strasbourg : Genetic evidence for a functional convergence of RXRs and RARs in the mouse.

### *B. RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE*

Les travaux que je dirige au sein de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) à Strasbourg portent sur le contrôle transcriptionnel de l'expression génétique chez les mammifères et sont organisés autour de trois axes majeurs : (i) étude *in vitro* des mécanismes moléculaires contrôlant le démarrage de la transcription ; (ii) génétique moléculaire des récepteurs nucléaires et rôle des récepteurs des rétinoïdes au cours du développement ; (iii) rôle des gènes homéotiques dans la mise en place du plan d'organisation corporel chez la souris.

### LISTE DES PRINCIPALES PUBLICATIONS

*(i) Etude in vitro des mécanismes moléculaires contrôlant le démarrage de la transcription.*

— A. LESCURE, Y. LUTZ, D. EBERHARD, X. JACO, I. GRUMMT, A. KROL, I. DAVIDSON, P. CHAMBON, AND L. TORA : The N-terminal domain of the human TATA-binding protein plays a role in transcription from TATA-containing RNA polymerase II and III promoters. *EMBO J.* (1994) *13*, 1166-1175.

— S. CHAUDHARY, C. BROU, M.E. VALENTIN, N. BURTON, L. TORA, P. CHAMBON, AND I. DAVIDSON : A cell-specific factor represses stimulation of transcription *in vitro* by transcriptional enhancer factor-1. *Mol. and Cell Biol.* (1994) *14*, 5290-5299.

— X. JACO, C. BROU, Y. LUTZ, I. DAVIDSON, P. CHAMBON, and L. TORA : Human TAFII30 is present in a distinct TFIID complex and is required for transcriptional activation by the estrogen receptor. *Cell* (1994) 79, 107-117.

— G. MENGUS, M. MAY, X. JACO, A. STAUB, L. TORA, P. CHAMBON, and I. DAVIDSON : Cloning and characterisation of hTAFII18, hTAFII20, and hTAFII28 : three subunits of the human transcription factor TFIID. *EMBO J.* (1995) 14, 1520-1531.

*(ii) Génétique moléculaire des récepteurs nucléaires et rôle des récepteurs des rétinoïdes au cours du développement.*

— P. CHAMBON : The retinoid signaling pathway : molecular and genetic analyses. In « Seminars in Cell Biology : Nuclear Hormone Receptors ». Ed Pentz, Associate Ed.(1994) 5, 115-125.

— P. KASTNER, M. LEID, and P. CHAMBON : The role of nuclear retinoic acid receptors in the regulation of gene expression. In « Vitamin A in health and disease ». R. Blomhoff, ed. Marcel dekker, inc. New York (1994) pp.189-238.

— B. PIERRAT, D.M. HEERY, P. CHAMBON, and R. LOSSON : A highly conserved region in the hormone binding domain of the human estrogen receptor functions as an efficient transactivation domain in yeast. *Gene* (1994) 143, 193-200.

— J.L. VONESCH, H. NAKSHATRI, M. PHILIPPE, P. CHAMBON, and P. DOLLÉ : Stage and tissue-specific expression of the alcohol dehydrogenase 1 (Adh-1) gene during mouse development. *Developmental dynamics* (1994) 199, 199-213.

— P. DOLLÉ, V. FRAULOB, P. KASTNER, and P. CHAMBON : Developmental expression of murine retinoid X receptor (RXR) genes. *Mechanisms of Development* (1994) 45, 91-104.

— H. NAKSHATRI, AND P. CHAMBON : The directly repeated RG (G/T) TCA motifs of the rat and mouse cellular retinol-binding proteinII genes are promiscuous binding sites for RAR, RXR, HNF-4 and ARP-1 homo- and heterodimers. *J. Biol. Chem.* (1994) 269, 890-902.

— C. ZECHEL, X.-Q. SHEN, J-Y CHEN, Z-P CHEN, P. CHAMBON, and H. GRONEMEYER : The dimerization interfaces formed between the DNA binding domains of RXR, RAR and TR determine the binding specificity and polarity of the full-length receptors to direct repeats. *EMBO J.* (1994) 13, 1425-1433.

— C. ZECHEL, X.-Q. SHEN, P. CHAMBON, and H. GRONEMEYER : Dimerization interfaces formed between the DNA binding domains determine the cooperative binding of RXR/RAR and RXR/TR heterodimers to DR5 and DR4 elements. *EMBO J.* (1994) 13, 1414-1424.

— D.M. HEERY, B. PIERRAT, H. GRONEMEYER, P. CHAMBON, and R. LOSSON : Homo- and heterodimers of the retinoid X receptor (RXR) activate transcription in yeast. *Nucl. Acids Res.* (1994) 22, 726-731.

- C. MENDELSON, S. LARKIN, M. MARK, M. LEMEUR, J. CLIFFORD, A. ZELEN, and P. CHAMBON : RAR $\beta$  isoforms : distinct transcriptional control by retinoic acid and specific spatial patterns of promoter activity during mouse embryonic development. *Mechanisms of Development* (1994) 45, 227-241.
- P. GORRY, T. LUFKIN, A. DIERICH, C. ROCHETTE-EGLY, D. DÉCIMO, P. DOLLÉ, M. MARK, B. DURAND, and P. CHAMBON : The cellular retinoic acid binding protein I is dispensable. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1994) 91, 9032-9036.
- C. MENDELSON, M. MARK, P. DOLLÉ, A. DIERICH, M.P. GAUB, A. KRUST, C. LAMPRON, and P. CHAMBON : Retinoic acid receptor  $\beta$ 2 (RARb2) null mutant mice appear normal. *Development. Biol.* (1994) 166, 246-258.
- D. LOHNES, M. MARK, C. MENDELSON, P. DOLLÉ, A. DIERICH, P. GORRY, A. GANSMULLER, and P. CHAMBON : Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development. (I) Cranofacial and skeletal abnormalities in RAR double mutants. *Development* (1994) 120, 2723-2748.
- C. MENDELSON, D. LOHNES, D. DECIMO, T. LUFKIN, M. LEMEUR, P. CHAMBON, and M. MARK : Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development. (II) Multiple abnormalities at various stage of organogenesis in RAR double mutants. *Development* (1994) 120, 2749-2771.
- P. KASTNER, J. GRONDONA, M. MARK, A. GANSMULLER, M. LEMEUR, D. DÉCIMO, J.L. VONESCH, P. DOLLÉ, and P. CHAMBON : Genetic analysis of RXR $\alpha$  developmental function : convergence of RXR and RAR signalling pathways in heart and eye morphogenesis. *Cell* (1994) 78, 987-1003.
- G.J. FISHER, H.S. TALWAR, J.H. XIAO, S.C. DATTA, A.P. REDDY, M.P. GAUB, C. ROCHETTE-EGLY, P. CHAMBON, and J.J. VOORHEES : Immunological identification and functional quantitation of retinoic acid and retinoid X receptor proteins in human skin. *J. Biol. Chem.* (1994) 269, 20629-20635.
- B. DURAND, M. SAUNDERS, C. GAUDON, B. ROY, R. LOSSON, and P. CHAMBON : Activation function 2 (AF-2) of retinoic acid receptor and 9-cis retinoic acid receptor : presence of a conserved autonomous constitutive activating domain and influence of the nature of the response element on AF-2 activity. *EMBO J.* (1994) 13, 5370-5382.
- A. ASTRÖM, U. PETTERSSON, P. CHAMBON, and J. VOORHEES : Retinoic acid induction of human cellular retinoic acid-binding protein-II (CRABPII) gene transcription is mediated by retinoic acid receptor-retinoid X receptor (RAR-RXR) heterodimers bound to one far upstream retinoic acid responsive element (RARE) with 5 base-pair spacing. *J. Biol. Chem.* (1994) 269, 22334-22339.
- Z.-P. CHEN, L. SHEMSHEDINI, B. DURAND, N. NOY, P. CHAMBON, and H. GRONEMEYER : Pure and functionally homogeneous recombinant retinoid X receptor. *J. Biol. Chem.* (1994) 269, 25770-25776.

— C. ROCHETTE-EGLY, Y. LUTZ, V. PFISTER, S. HEIBERGER, I. SCHEUER, P. CHAMBON, and M.P. GAUB : Detection of retinoid X receptors using specific monoclonal and polyclonal antibodies. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) *204*, 525-536.

— J.F. BOYLAN, T. LUFKIN, C.C. ACHKAR, R. TANEJA, P. CHAMBON, and L.J. GUDAS : Targeted disruption of RAR  $\alpha$  and RAR  $\gamma$  results in receptor specific alterations in retinoic acid mediated differentiation and retinoic acid metabolism. *Mol. Cell Biol.* (1995) *15*, 843-851.

— C. LAMPON, C. ROCHETTE-EGLY, P. GORRY, P. DOLLÉ, M. MARK, T. LUFKIN, M. LEMEUR, and P. CHAMBON : Mice deficient in cellular retinoic acid binding protein II (CRABPII) or in both CRABPI and CRABPII are essentially normal. *Development* (1995) *121*, 539-548.

— J.H. XIAO, B. DURAND, P. CHAMBON, and J.J. VOORHEES : Endogenous retinoic acid receptor (RAR)-retinoid X receptor (RXR) heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in human keratinocytes. *J. Biol. Chem.* (1995) *270*, 3001-3011.

— J.Y. CHEN, S. PENCO, J. OSTROWSKI, P. BALAGUER, M. PONS, M. MANSURI, P. RECZEK, P. CHAMBON, and H. GRONEMEYER : RAR-specific agonist/antagonists which dissociate transactivation and API transrepression inhibit anchorage-independent cell proliferation. *EMBO J.* (1995) *14*, 1187-1197.

— J.F. BOYLAN, T. LUFKIN, C.C. ACHKAR, R. TANEJA, P. CHAMBON, and L.J. GUDAS : Targeted disruption of RAR  $\alpha$  and RAR  $\gamma$  results in receptor specific alterations in retinoic acid mediated differentiation and retinoic acid metabolism. *Mol. Cell Biol.* (1995) *15*, 843-851.

— B. LE DOUARIN, B. PIERRAT, E. VOM BAUR, P. CHAMBON, and R. LOSSON : A new version of the two-hybrid assay for detection of protein-protein interactions. *Nucl. Acids Res.* (1995) *23*, 876-878.

— B. LE DOUARIN, C. ZECHEL, J.M. GARNIER, Y. LUTZ, L. TORA, B. PIERRAT, D. HEERY, H. GRONEMEYER, P. CHAMBON, and R. LOSSON : The N-Terminal part of TIF1, a putative mediator of the ligand-dependent activation function (AF-2) of nuclear receptors, is fused to B-raf in the oncogenic protein T18. *EMBO J.* (1995) *14*, 2020-2033.

— D. METZGER, S. ALI, J.M. BORNERT, and P. CHAMBON : Characterization of the N-terminal transcriptional activation function of the human oestrogen receptor in animal and yeast cells. *J. Biol. Chem.* (1995) *270*, 9535-9542.

— D. METZGER, M. BERRY, S. ALI, and P. CHAMBON : Effect of antagonists on DNA binding properties of the human oestrogen receptor *in vitro* and *in vivo*. *Mol. Endocrinol.* (1995) *9*, 579-591.

(iii) *Rôle des gènes homéotiques dans la mise en place du plan d'organisation corporel chez la souris*

— M. MARK, F.M. RIJLI, T. LUFKIN, P. DOLLÉ, P. GORRY, and P. CHAMBON : Hox gene function and the development of the head. In « Proceedings of the Third Altschul Symposium ». B.H.J. Juurlinck, ed., in press.

— F.M. RIJLI, P. DOLLÉ, V. FRAULOB, M. LEMEURE, and P. CHAMBON : Insertion of a targeting construct in a *Hoxd-10* allele results in abnormal *Hoxd-9* expression pattern. *Dev. Dynamics* (1994) 201, 366-377.

— B. FAVIER, M. LEMEURE, P. CHAMBON, and P. DOLLÉ : Axial skeleton homeosis and forelimb malformations in *Hoxd-11* mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1995) 92, 310-314.

— M. MARK, F.M. RIJLI, and P. CHAMBON : Alteration of Hox gene expression in the branchial region of the head causes homeotic transformations, hind-brain segmentation defects and atavistic changes. *Seminars in Developmental Biol.*, in press.

— M. MARK, D. LOHNES, C. MENDELSON, V. DUPÉ, J.L. VONESCH, P. KASTNER, F. RIJLI, A. BLOCH-ZUPAN, and P. CHAMBON : Roles of retinoic acid receptors and of Hox genes in the patterning of the teeth and of the jaw skeleton. *Int. J. Dev. Biol.* (1995) 39, 111-121.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR PIERRE CHAMBON

— Keystone Symposium on Steroid/Thyroid/Retinoic Acid Super Gene Family, Taos, USA, 7-13 février 1994 ; conférence plénière d'ouverture : Molecular Genetics of Retinoid Actions.

— American Association for Cancer Research : Special Conference on Mechanism of Action of Retinoids, Vitamin D, and Steroid Hormones, Whistler, Canada, 14-19 Janvier 1995 ; conférence plénière d'ouverture : Retinoids, Recent Molecular and Developmental Studies.

— Karolinska Research Lectures at Nobel Forum, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède, 20 avril 1995. Retinoids : Recent Molecular and Developmental Studies.

— UCSD/American Heart Association - Bugher Foundation — Center for Molecular Biology ; 1994-1995 Lecture Series, San Diego, 30 mai 1995. The Retinoid Signaling Pathway.