

Génétique moléculaire

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

A. COURS

Mon cours s'est inscrit, comme l'an passé, dans une série consacrée aux mécanismes moléculaires qui sous-tendent le contrôle de l'expression de l'information génétique au niveau de la transcription. Il a porté sur le rôle joué par les facteurs généraux de la transcription et les facteurs dits intermédiaires (médiateurs transcriptionnels) qui transduisent les fonctions d'activation et de repression des régulateurs transcriptionnels, en mettant plus particulièrement l'accent sur les récepteurs nucléaires, et les mécanismes par lesquels ceux-ci modifient l'activité de la machinerie transcriptionnelle et l'accessibilité à la matrice chromatinienne.

Une série de :

— deux cours (3 heures) ont été dispensés à l'Université de Heidelberg (Professeur Günther Schütz, German Cancer Research Center, Allemagne),

— deux cours (3 heures) à l'Université de Nice Sophia Antipolis (Professeur François Cuzin, INSERM, U273),

— deux cours (3 heures) à l'Université de Zürich (Professeur Walter Schaffner, Institut für Molekularbiologie, Suisse), et

— deux cours (3 heures) à l'Université de Marburg (Professeur Miguel Beato, Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Allemagne).

Les séminaires (23 heures au total) ont été organisés sous forme d'un colloque intitulé : « Gènes et Morphogenèse » qui s'est déroulé à Strasbourg du 18 au 20 juin 1997 (en commun avec ma collègue, Nicole le Douarin).

Colloque « Gènes et Morphogenèse » (IGBMC, ULP, Strasbourg, 18-20 juin 1997, chaque exposé ayant duré environ 50 minutes)

— Andrew LUMSDEN, MRC, Londres, GB : Organisation du cerveau postérieur.

— David WILKINSON, MRC, Londres, GB : Rôle des récepteurs aux EPH et des ephrines dans l'organisation du cerveau postérieur et de la crête neurale.

— Anne GRAPIN-BOTTON, Institut d'Embryologie, Nogent/ Marne : Régulation de l'identité de position dans le cerveau postérieur et la crête neurale qui en dérive.

— Filippo RIJLI, IGBMC : Rôle fonctionnel des gènes Hox dans l'organisation du cerveau postérieur.

— Patrick CHARNAY, École Normale Supérieure, Paris : Fonction des facteurs de transcription Krox-20 et Krox-24 dans le développement et la physiologie de l'adénohypophyse.

— Siew Lan ANG, IGBMC : Facteurs de transcription impliqués dans la régionalisation du cerveau pendant l'embryogenèse de la souris.

— Salvador MARTINEZ, Université de Murcia, Espagne : Mécanismes moléculaires responsables de l'organisation du cerveau : rôle des inductions planaires dans la régionalisation du prosencéphale.

— Michael BRAND, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Allemagne : Formation de la frontière entre cerveau moyen et cerveau postérieur chez le poisson zèbre.

— Steve WILSON, Randall Institute, King's College, Londres, GB : Neurogenèse et organisation du cerveau antérieur chez l'embryon de poisson zèbre.

— Uwe STRÄHLE, IGBMC : Organisation dorso-ventrale du tube neural du poisson zèbre.

— Martin CATALA, Institut d'Embryologie, Nogent/ Marne : Organisation de la plaque neurale.

— Anne-Hélène MONSORO, Institut d'Embryologie, Nogent/ Marne : Rôle de la moelle épinière dorsale dans l'organisation dorso-ventrale de la vertèbre.

— Philippe BRULET, Institut Pasteur, Paris : Gènes Hox et identité des motoneurones.

— Julian LEWIS, ICRF, Londres, GB : Prévention de l'uniformité : rôle des signaux Delta-Notch dans le développement neural et sensoriel des vertébrés.

— François GUILLEMOT, IGBMC : Régulation de la neurogenèse chez la souris par des facteurs de transcription de type bHLH.

— Jack PRICE, SmithKline Beecham, Harlow, GB : Génération de la diversité cellulaire dans le cerveau antérieur.

— Michael GERSHON, Columbia University, New York, USA : Expression séquentielle de gènes et lignage au cours de la formation du système nerveux entérique.

— Masashi YANAGISAWA, Howard Hughes Medical Institute, Dallas, USA : L'endothéline dans le développement de la crête neurale.

— Heiner WESTPHAL, NIH, NICND, Bethesda, USA : Fonction des gènes à l'homéoboite de type Lim dans le développement du système nerveux central et de l'adénohypophyse.

— Peter GRUSS, Max Planck Institute, Göttingen, Allemagne : Les gènes Pax : régulateurs de l'organogénèse.

— Cliff TABIN, Harvard Medical School, Boston, USA : Les signaux organisateurs du membre des vertébrés.

— Patricia SIMPSON, IGBMC : La signalisation Notch au cours du développement : assymétrie au sein d'un groupe d'équivalence

B. RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE

Les travaux que je dirige et coordonne au sein de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) à Strasbourg-Illkirch ont porté, comme les années précédentes, sur la régulation transcriptionnelle de l'expression de l'information génétique chez les vertébrés. Ils visent à élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent (i) le démarrage de la transcription ; l'accent est mis sur la machinerie transcriptionnelle de base et les protéines qui y sont associées au sein de complexes (TFIID par exemple) qui transduisent les effets des transactivateurs ; (ii) la transactivation par les récepteurs nucléaires (en particulier des œstrogènes et des rétinoïdes) ; (iii) le rôle joué par les deux familles de récepteurs des rétinoïdes au cours de la différenciation de cellules de térato-carcinomes embryonnaires et au cours du développement de la souris, en faisant appel à la mutagenèse dirigée par recombinaison homologue ; (iv) la fonction des gènes homéotiques dans la mise en place du plan d'organisation corporelle chez la souris.

Au cours de l'année écoulée nous avons publié plus d'une trentaine d'articles dans ces différents domaines.

LISTE DES PRINCIPALES PUBLICATIONS

(i) Mécanismes contrôlant le démarrage de la transcription

— A. BERTOLOTTI, Y. LUTZ, P. CHAMBON, and L. TORA : hTAF_{II}68, a novel RNA/ss DNA binding protein with homology to the pro-oncoproteins TLS/FUS and EWS is associated with both TFIID and RNA polymerase II. *EMBO J.* (1996) 15, 5022-5031

— A.C. LAVIGNE, G. MENGUS, M. MAY, V. DUBROVSKAYA, J.M. WURTZ, L.P. CHAMBON, and I. DAVIDSON : Multiple interactions between hTAF_{II}55 and other TFIID subunits : requirements for the formation of stable ternary complexes between hTAF_{II}55 and the TATA binding protein. *J. Biol. Chem.* (1996) 271, 19774-19780.

— R.A. FRASER, M. ROSSIGNOL, D.J. HEARD, J.M. EGLY, and P. CHAMBON : SUG1, a putative transcriptional mediator and subunit of the PA700 proteasome regulatory complex, is a DNA helicase. *J. Biol. Chem.* (1997) *272*, 7122-7126.

(ii) *Mécanismes sous-tendant la transactivation par les récepteurs nucléaires*

— J.J. VOEGEL, M.J.S. HEINE, C. ZECHEL, P. CHAMBON, and H. GRONEMEYER : TIF2, a 160-kDa transcriptional mediator for the ligand-dependent activation function AF-2 of nuclear receptors. *EMBO J.* (1996) *15*, 3667-3675.

— S. ROUX, B. TÉROUANNE, P. BALAGUER, N. MOFFREDA-JAUSONS, M. PONS, P. CHAMBON, H. GRONEMEYER, and J.C. NICOLAS : Mutation of isoleucine 747 by a threonine alters the ligand responsiveness of the human glucocorticoid receptor. *Mol. Endocrinol.* (1996) *10*, 1214-1226.

— H. ICHINOSE, J.M. GARNIER, P. CHAMBON, and R. LOSSON : ligand-dependent interaction between the estrogen receptor and the human homologues of SW12/SNF2. *Gene* (1997) *188*, 95-100.

— B. LE DOUARIN, A.L. NIELSEN, J.M. GARNIER, H. ICHINOSE, F. JEANMOUGIN, R. LOSSON, and P. CHAMBON : A possible involvement of TIF1 α and TIF1 β in epigenetic control of transcription by nuclear receptors. *EMBO J.* (1996) *15*, 6701-6715.

— G. MENGUS, M. MAY, L. CARRÉ, P. CHAMBON, and I. DAVIDSON : Human TAF_{II}¹³⁵ potentiates transcriptional activation by the AF-2s of the retinoic acid, vitamin D3, and thyroid hormone receptors in mammalian cells. *Gene Develop.* (1997) *11*, 1381-1395.

— H. UMEMIYA, H. KAGECHIKA, H. FUKASAWA, E. KAWACHI, M. EBISAWA, Y. HASHIMOTO, G. EISENMANN, C. ERB, A. PORNON, P. CHAMBON, H. GRONEMEYER, and K. SHUDO : Action mechanism of retinoid-synergistic dibenzodiazepines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1997) *233*, 121-125.

— C. ROCHETTE-EGLY, S. ADAM, M. ROSSIGNOL, J.M. EGLY, and P. CHAMBON : Stimulation of RAR α activation function AF-1 through binding to the general transcription factor TFIID and phosphorylation by CDK7. *Cell* (1997) *90*, 1-20.

— V. VIVAT, C. ZECHEL, J.M. WURTZ, W. BOURGUET, H. KAGECHIKA, H. UMEMIYA, K. SHUDO, D. MORAS, H. GRONEMEYER, and P. CHAMBON : A mutation mimicking the ligand-induced transconformation yields a constitutive RXR that senses allosteric effect in heterodimers. *EMBO J.*, sous presse.

— J. BROCARD, P. KASTNER, and P. CHAMBON : Two novel RXR α isoforms from mouse testis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1996) *229*, 211-218.

— N. ROCHEL, J.P. RENAUD, M. RUFF, V. VIVAT, F. GRANGER, D. BONNIER, T. LEROUGE, P. CHAMBON, H. GRONEMEYER, and D. MORAS : Purification of the human RAR γ ligand-binding domain and crystallization of its complex with All-trans retinoic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1997) *230*, 293-296.

— F. JEANMOUGIN, J.M. WURTZ, B. LE DOUARIN, P. CHAMBON, and R. LOSSON : The bromodomain revisited. *Trends Biochem. Sci.* (1997) *22*, 151-153.

(iii) Rôle joué par les récepteurs des rétinoïdes in vivo

— J. CLIFFORD, H. CHIBA, D. SOBIESZCZUK, D. METZGER, and P. CHAMBON : RXR α -null F9 embryonal carcinoma cells are resistant to the differentiation, antiproliferative and apoptotic effects of retinoids. *EMBO J.* (1996) *15*, 4142-4155.

— R. TANEJA, B. THISSE, F. RIJLI, C. THISSE, P. BOUILLET, P. DOLLÉ, and P. CHAMBON : The expression pattern of the mouse receptor tyrosine kinase gene MDK1 is conserved through evolution and requires Hoxa-2 for rhombomere-specific expression in mouse embryos. *Develop. Biol.* (1996) *177*, 397-412.

— W. KREZEL, V. DUPÉ, M. MARK, A. DIERICH, P. KASTNER, and P. CHAMBON : RXR γ null mice are apparently normal and compound RXR α ^{+/}/RXR β ^{+/}/RXR γ ⁻ mutant mice are viable. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1996) *93*, 9010-9014.

— H. NAKSHATRI, P. BOUILLET, P. BHAT-NAKSHATRI, and P. CHAMBON : Isolation of retinoic acid-repressed genes from P19 embryonal carcinoma cells. *Gene* (1996) *174*, 79-84.

— P. BOUILLET, M. OULAD-ABDELGHANI, S.J. WARD, S. BRONNER, P. CHAMBON, and P. DOLLÉ : A new mouse member of the *Wnt* gene family, *mWnt-8* expressed during early embryogenesis and is ectopically induced by retinoic acid. *Mech. Dev.* (1996) *58*, 141-152.

— R. FEIL, J. BROCARD, B. MASCREZ, M. LEMEUR, D. METZGER, and P. CHAMBON : Ligand-activated site-specific recombination in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1996) *98*, 10887-10890.

— J.Y. CHEN, J. CLIFFORD, C. ZUSI, J. STARRETT, D. TORTOLANI, J. OSTROWSKI, P.R. RECZEK, P. CHAMBON, and H. GRONEMEYER : Two distinct actions of retinoid-receptor ligands. *Nature* (1996) *382*, 819-822.

— M. OULAD-ABDELGHANI, P. BOUILLET, D. DÉCIMO, A. GANSMULLER, S. HEYBERGER, P. DOLLÉ, S. BRONNER, Y. LUTZ, and P. CHAMBON : Characterization of a pre-meiotic germ cell-specific cytoplasmic protein encoded by *stra8*, a novel Retinoic Acid-responsive gene. *J. Cell Biol.* (1996) *135*, 469-477.

— V. DUPÉ, M. DAVENNE, J. BROCARD, P. DOLLÉ, M. MARK, A. DIERICH, P. CHAMBON, and F. RIJLI : In vivo functional analysis of the *Hoxa-1* 3' retinoic acid response element (3'RARE) *Development* (1997) *124*, 399-410.

— P. KASTNER, M. MARK, N. GHYSELINCK, W. KREZEL, V. DUPÉ, J.M. GRONDONA, and P. CHAMBON : Genetic evidence that the retinoid signal is transduced by heterodimeric RXR/RAR functional units during mouse development. *Development* (1997) *124*, 313-326.

— X. FENG, Z.H. PENG, W. DI, X.Y. LI, C. ROCHETTE-EGLY, P. CHAMBON, J.J. VOORHEES, and J.H. XIAO : Subapical expression of a dominant-negative RXR α mutant in transgenic mouse epidermis impairs regulation of gene transcription and basal keratinocyte proliferation by RAR-selective retinoids. *Gene Develop.* (1997) *11*, 59-71.

— V. SAPIN, S.J. WARD, S. BRONNER, P. CHAMBON, and P. DOLLÉ : Differential expression of transcripts encoding retinoid binding proteins and retinoic acid receptors during placentation of the mouse. *Develop. Dynam.* (1997) 208, 199-210.

— H. CHIBA, J. CLIFFORD, D. METZGER, and P. CHAMBON : Distinct retinoid X receptor-retinoic acid receptor heterodimers are differentially involved in the control of expression of retinoid target genes in F9 embryonal carcinoma cells. *Mol. Cell. Biol.* (1997) 17, 3013-3020.

— P. BOUILLET, V. SAPIN, C. CHAZAUD, N. MESSADDEQ, D. DÉCIMO, P. DOLLÉ, and P. CHAMBON : Developmental expression pattern of *Stra6*, a retinoic acid-responsive gene encoding a new type of membrane protein. *Mech. Develop.* (1997) 63, 173-186.

— N.B. GHYSELINCK, V. DUPÉ, A. DIERICH, N. MESSADDEQ, J.M. GARNIER, C. ROCHETTE-EGLY, P. CHAMBON, and M. MARK : Role of retinoic acid receptor beta (RAR β) during mouse development. *Int. J. Dev. Biol.* (1997) 41, 425-447.

— K. NIEDERREITHER, P. MCCAFFERY, U.C. DRÄGER, P. CHAMBON, and P. DOLLÉ : Restricted expression and retinoic acid-induced downregulation of the retinaldehyde dehydrogenase type 2 (RALDH-2) gene during mouse development. *Mech. Develop.* (1997) 62, 67-78.

— M. BOUDJELAL, R. TANEJA, S. MATSIBARA, P. BOUILLET, P. DOLLÉ, and P. CHAMBON : Overexpression of *STRA13*, a novel retinoic acid-inducible gene of the basic helix-loop-helix family, inhibits mesodermal, and promotes neuronal differentiation of P19 cells. *Gene Develop.*, sous presse.

— M. OULAD-ABDELGHANI, C. CHAZAUD, P. BOUILLET, P. CHAMBON, and P. DOLLÉ : *Meis2*, a novel mouse *Pbx*-related homeobox gene induced by retinoic acid during differentiation of P19 embryonal carcinoma cells. *Develop. Dynam.*, sous presse.

(iv) Fonction des gènes homéotiques dans la mise en place du plan d'organisation corporelle chez la souris

— M. GÉRARD, J.Y. CHEN, H. GRONEMEYER, P. CHAMBON, D. DUBOULE, and J. ZAKANY : *In vivo* targeted mutagenesis of a regulatory element required for positioning the *Hoxd-11* and *Hoxd-10* expression boundaries. *Gene Develop.* (1996) 10, 2326-2334.

— C. FROMENTAL-RAMAIN, X. WAROT, N. MESSADDEQ, M. LEMEUR, P. DOLLÉ, and P. CHAMBON : *Hoxa-13* and *Hoxd-13* play a crucial role in the patterning of the limb autopod. *Development* (1996) 122, 2997-3011.

Revues

— P. CHAMBON : A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. In *The FASEB Journal « the retinoid revolution »*. W.J. Whelan, ed. vol. 10, 940-954.

— F. RUIJI, and P. CHAMBON : Genetic interactions of Hox genes in limb development : learning from compound mutants. *Curr. Opin. Genet. Develop.*, sous presse.

— M. MARK, and P. CHAMBON : Récepteurs de l'acide rétinoïque et morphogénèse. *Ann. Institut Pasteur*, sous presse.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR PIERRE CHAMBON

OCTOBRE 1996 — JUIN 1997

— Saitama Medical School, Department of Biochemistry, Prof. M. Muramatsu, Saitama, Japon, le 24 octobre 1996. « How do nuclear receptors control gene expression ? »

— Institut of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo, Dr. S. Kato, Tokyo, Japon, le 28 octobre 1996. « How do nuclear receptors control transcription ? »

— Fondation ERASME, Université Libre de Bruxelles, Belgique, le 21 février 1997. « Les récepteurs nucléaires »

— 41st Annual meeting of the Japan Society for Agricultural Chemistry, Tokyo (Japon) le 1^{er} avril 1997 — Conférence Inaugurale. « What have we learnt from the genetic dissection of the retinoid signalling pathway using knock-out mice ? »

— Journées de Neurologie de Langue Française, Strasbourg, le 11 avril 1997. « Comment fonctionnent les récepteurs nucléaires des hormones et des dérivés de la vitamine A ».

— EMBO Workshop on Steroid and Nuclear Receptors, Erice (Sicile), 2-5 mai 1997. « What have we learnt from genetic studies of retinoid receptors ? »

— Tenth Workshop on Vitamin D, Strasbourg, 24-29 mai 1997 — Conférence Inaugurale. « Molecular biology and genetics of the retinoid signalling pathway »

— Meeting on Chromatin and Nuclear Dynamics, Institut Jacques Monod, Paris, le 13 juin 1997. « Chromatin proteins interacting with nuclear receptors ».

— Meeting on Conditional Mutagenesis, Cologne (Allemagne) 27-28 juin 1997. « Ligand-induced Cre-mediated somatic mutations ».