

## Génétique moléculaire

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

### A. COURS

Mon cours s'est inscrit, comme les années précédentes, 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 (médiators transcriptionnels) qui transduisent les fonctions d'activation et de repression des régulateurs transcriptionnels, en mettant une fois encore 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

— cinq cours (5 heures) ont été dispensés à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (à l'IGBMC),

— quatre cours (4 heures) à l'Université de Montréal, Canada (Dr. Sylvie Mader, Dept. de Biochimie, Université de Montréal, Canada).

Les séminaires (9 au total) ont été organisés à l'IGBMC, ULP, Strasbourg, au cours de l'année universitaire 97-98, chaque exposé ayant duré environ 60 minutes sur le thème : Dynamisme de la Chromatine et Transcription.

— Déroulement des séminaires :

- \* 07 octobre 1997    **Marc MONTMINY**, HARVARD UNIVERSITY, BOSTON, USA. How CBP mediates the induction of signal dependent genes
- \* 24 octobre 1997    **Pr. Stuart ORKIN**, HARVARD UNIVERSITY, BOSTON, USA. Genetic dissection of blood cell development in embryonic stem cells and mice

- \* 07 novembre 1997 **Dr. Ueli SCHIBLER**, *UNIVERSITY OF GENEVA, SUISSE*. PAR leucine zipper transcription factors and circadian timing in mammals
- \* 04 décembre 1997 **Dr. Peter GRUSS**, *MAX PLANCK-INSTITUT, GÖTTINGEN, ALLEMAGNE*. Genes involved in the development of the mammalian nervous system
- \* 13 janvier 1998 **Dr. Geneviève ALMOUZNI**, *INSTITUT CURIE, PARIS*. Chromatin assembly and genome integrity
- \* 23 janvier 1998 **Pr. Herbert JÄCKLE**, *MAX-PLANCK INSTITUT, GÖTTINGEN, ALLEMAGNE*. From gradients to stripes : a cascade of transcription factors in the *Drosophila* blastoderm
- \* 06 février 1998 **Dr. Richard TREISMAN**, *IMPERIAL CANCER RESEARCH FUND LAB., LONDON, UK*. Rho-family GTPases and the regulation of SRF activity
- \* 16 mars 1998 **Dr. C. David ALLIS**, *UNIVERSITY OF ROCHESTER, NY, USA*. Linking histone acetylation and phosphorylation to gene activation
- \* 17 mars 1998 **Dr. Charles B. KIMMEL**, *INSTITUTE OF NEUROSCIENCE, UNIVERSITY OF OREGON, EUGENE, USA*. Genetic studies of organizer development in zebrafish

### *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-Ilkirch 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 de transactivateurs, en particulier des récepteurs nucléaires (notamment des œstrogènes et des rétinoïdes) ; (ii) le rôle joué par les deux familles de récepteurs des rétinoïdes au cours de la différenciation de cellules de tératocarcinomes embryonnaires et au cours du développement de la souris, en faisant appel à la mutagenèse dirigée par recombinaison homologue ; (iii) la fonction des gènes homéotiques dans la mise en place du plan d'organisation corporelle chez la souris. Par ailleurs (iv) nous avons démarré des travaux visant à la réalisation de mutations somatiques inductibles dans des tissus donnés à des moments bien définis de la vie de 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 sous-tendant la transactivation par les récepteurs nucléaires.*

— 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.

— 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.* (1997) **16**, 5697-5709.

— C. Sumi-Ichinose, H. Ichinose, D. Metzger, and P. Chambon : SNF2 $\beta$ /BRG1 is essential for the viability of F9 murine embryonal carcinoma cells. *Mol. Cell. Biol.* (1997) **17**, 5976-5986.

— R. Taneja, C. Rochette-Egly, J. L. Plassat, L. Penna, M. P. Gaub, and P. Chambon : Phosphorylation of activation functions AF-1 and AF-2 of RAR $\alpha$  and RAR $\gamma$  is indispensable for differentiation of F9 cells upon retinoic acid and cAMP treatment. *EMBO J.*, (1997) **16**, 6452-6565.

— Z. P. Chen, J. Iyer, W. Bourguet, P. Held, C. Mioskowski, L. Lebeau, N. Noy, P. Chambon, and H. Gronemeyer : Ligand-and DNA-induced dissociation of RXR tetramers. *J. Mol. Biol.* (1998) **275**, 55-65.

— J. J. Voegel, M. J. S. Heine, M. Tini, P. Chambon, and H. Gronemeyer : The coactivator TIF2 contains three nuclear receptor binding motifs and mediates transactivation through CBP binding-dependent and -independent pathways. *EMBO J.* (1998) **17**, 507-512.

— B. P. Klaholz, J. P. Renaud, A. Mitschler, C. Zusi, P. Chambon, H. Gronemeyer, and D. Moras : Conformational adaptation of agonists to the human nuclear receptor RAR $\gamma$ . *Nature Struct. Biology* (1998) **5**, 199-201.

— E. vom Baur, M. Harbers, S-J Um, A. Benecke, P. Chambon, and R. Losson : The yeast ada complex mediates the ligand-dependent activation function AF-2 of retinoid X and estrogen receptors. *Gene Develop.* (1998) **12**, 1278-1289.

— N. Huang, E. vom Baur, J. M. Garnier, T. Lerouge, J. L. Vonesch, Y. Lutz, P. Chambon, and R. Losson : Two distinct nuclear receptor interaction domains in NSD1, a novel set protein that exhibits characteristics of both corepressors and coactivators. *EMBO J.* (1998) **17**, 3398-3412.

— R. A. Fraser, D. J. Heard, S. Adam, A. C. Lavigne, B. Le Douarin, L. Tora, R. Losson, C. Rochette-Egly, and P. Chambon : The putative factor TIF $\alpha$  is a protein kinase which is hyperphosphorylated upon interaction with liganded nuclear receptors. *J. Biol. Chem.* (1998) **273**, 16199-16204.

— S. Um, M. Harbers, A. Benecke, B. Pierrat, R. Losson, and P. Chambon : Retinoic acid receptors interact physically and functionally with the T:G mismatch-specific thymine-DNA glycosylase. *J. Biol. Chem.* (1998) **273**, 20728-20736.

(ii) *Rôle joué par les récepteurs des rétinoïdes in vivo*

— S. J. Ward, P. Chambon, D. E Ong, and C. Bavik : A retinol binding protein-receptor mediated mechanism for uptake of vitamin A to post-implantation rat embryos. *Biol. Reprod.* (1997) **57**, 751-755.

— V. Subbarayan, P. Kastner, M. Mark, A. Dierich, P. Gorry, and P. Chambon : Limited specificity and large overlap of the functions of the mouse RAR $\gamma$ 1 and RAR $\gamma$ 2 isoforms. *Mech. Develop.* (1997) **66**, 131-142.

— V. Sapin, P. Dollé, C. Hindelang, P. Kastner, and P. Chambon : Defects of the choriollantoic placenta in mouse RXR  $\alpha$  null fetuses. *Develop. Biol.* (1997) **191**, 29-41.

— H. Chiba, J. Clifford, D. Metzger, and P. Chambon : Specific and redundant functions of retinoid X receptor/retinoic acid receptor heterodimers in differentiation, proliferation and apoptosis of F9 embryonal carcinoma cells. *J. Cell Biol.* (1997) **139**, 735-747.

— M. Oulad-Abdelghani, C. Chazaud, P. Bouillet, M. G. Mattei, P. Dollé, and P. Chambon : *Stra3/lefty*, a retinoic acid-inducible novel member of the transforming growth factor- $\beta$  superfamily. *Int. J. Dev. Biol.* (1998) **42**, 23-32.

— P. Kastner, N. Messaddeq, M. Mark, O. Wendling, J.M. Grondona, S. Ward, N. Ghyselinck, and P. Chambon : Vitamin A deficiency and mutations of RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  and RAR  $\alpha$  lead to early differentiation of embryonic ventricular cardiomyocytes. *Development* (1997) **124**, 4749-4758.

— T.A. Samad, W. Krezel, P. Chambon, E. Borrelli : Regulation of dopaminergic pathways by retinoids : activation of the D2 receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid X family. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997) **94**, 14349-14354.

— W. Krezel, N. Ghyselinck, T. Abdel-Samad, V. Dupé, P. Kastner, E. Borrelli, and P. Chambon : Impaired locomotion and dopamine signaling in retinoid receptor mutant mice. *Science* (1998) **279**, 863-867.

— S. S. Abu-Abed, B. R. Beckett, H. Chiba, J. V. Chithalen, G. Jones, D. Metzger, P. Chambon, and M. Petkovich : Mouse p450rai (*cyp26*) expression and retinoic acid-inducible retinoic acid metabolism in F9 cells are regulated by RAR $\gamma$  and RXR $\alpha$ . *J. Biol. Chem.* (1998) **273**, 2409-2415.

— N. B. Ghyselinck, O. Wendling, N. Messaddeq, A. Dierich, C. Lampron, D. Décimo, S. Viville, P. Chambon, and M. Mark : Contribution of retinoic acid receptor beta isoforms to the formation of the conotruncal septum of the embryonic heart. *Develop. Biol.* (1998) **198**, 303-318.

— S. Blanchet, B. Favier, G. Chevalier, P. Kastner, J. J. Michaille, P. Chambon, and D. Dhouailly : Both retinoic acid receptors  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) and  $\gamma$  (RAR $\gamma$ ) are able to initiate mouse upper-lip skin glandular metaplasia. *J. Invest. Dermatol.* (1998) **111**, 206-212.

— K. Niederreither, M. Harbers, P. Chambon, and P. Dollé : Expression of T:G mismatch-specific thymidine-DNA glycosylase and DNA methyl transferase genes during development and tumorigenesis. *Oncogene*, In Press.

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

— X. Warot, C. Fromental-Ramain, V. Fraulob, P. Chambon, and P. Dollé : Gene dosage-dependent effects of the *Hoxa-13* and *Hoxd-13* mutations on morphogenesis of the terminal parts of the digestive and urogenital tracts. *Development* (1997) **124**, 4781-4791.

— A. Gavalas, M. Davenne, A. Lumsden, P. Chambon, and P. Rijli : Role of *Hoxa-2* in axon pathfinding and rostral hindbrain patterning. *Development* (1997) **124**, 3693-3702.

— A. Gavalas, M. Studer, A. Lumsden, F. M. Rijli, R. Krumlauf, and P. Chambon : *Hoxa1* and *Hoxb1* synergize in patterning the hindbrain, cranial nerves and second pharyngeal arch. *Development* (1998) **125**, 1123-1136.

— M. Studer, A. Gavalas, H. Marshall, L. Ariza-McNaughton, F.M. Rijli, P. Chambon, and R. Krumlauf : Genetic interactions between *Hoxa1* and *Hoxb1* reveal new roles in regulation of early hindbrain patterning. *Development* (1998) **125**, 1025-1036.

— P.M. Rijli, A. Gavalas, and P. Chambon : Segmentation and specification in the branchial region of the head : the role of the *hox* selector gene. *Int. J. Dev. Biol.* (1998) **42**, 398-401.

(iv) *Mutagenèse somatique contrôlée dans l'espace et le temps*

— R. Feil, J. Wagner, D. Metzger, and P. Chambon : Regulation of Cre recombinase activity by mutated oestrogen receptor ligand-binding domains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1997) **237**, 752-757.

— P. Chambon, J. Brocard, N. Messaddeq, D. Metzger, J.L. Vonesch, X. Warot, and O. Wendling : Engineering spatio-temporally-controlled somatic mutations in the mouse skin. In « *Excerpta Medica International Congress Series* ». Elsevier Science (1998).

— P. Chambon : The new mouse genetics : progress in engineering spatio-temporally-controlled somatic mutations. Mechanism of control of transcription by nuclear receptors. In « *International Bone Forum* » Yokohama Meeting (1997) pp. 6-11.

— J. Brocard, X. Warot, O. Wendling, N. Messaddeq, J. L. Vonesch, P. Chambon, and D. Metzger : Spatio-temporally controlled site-specific somatic mutagenesis in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997) **94**, 14559-14563.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR PIERRE CHAMBON  
JUILLET 1997 — JUIN 1998

— Shiseido Science Symposium 97, Tokyo (Japon) 05 juillet 1997 (special speaker) « Retinoid acid and retinoid X receptor proteins in the human skin ».

— Retinoids 97, Nice (France) 28 septembre — 01 octobre 1997 (conférence d'ouverture) « Transduction of the retinoid signal by receptors ».

— Meeting « Société Française d'Endocrinologie », Paris (France) 8-11 octobre 1997 (conférence plénière) « Rôle du récepteur des rétinoïdes au cours du développement ».

— VIth International Bone Forum, Yokohama (Japon) 17-18 novembre 1997. « Structure and function of nuclear receptors ».

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

— Yale University, New Haven, USA, le 13 octobre 1997 — Dr. Paul Sigler (Conférence speciale HHMI) « Mechanism of control of transcription by retinoids ».

— BIOMÉGA, Montréal, Canada, le 15 octobre 1997 « Molecular Genetics of the retinoid pathway ».

— Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Canada, Dr. J. Drouin (dans le cadre du symposium 30<sup>e</sup> anniversaire de l'IRCM), le 17 octobre 1997 « Mécanismes du contrôle de la transcription par les rétinoïdes ».

— Fondation Recherche Médicale, Paris, France, le 15 décembre 1997 « discours à l'occasion du 50<sup>e</sup> anniversaire de la FRM » École Normale Supérieure de Lyon, France, le 21 janvier 1998, 10<sup>e</sup> anniversaire de l'ENS « Génétique moléculaire des récepteurs des rétinoïdes ».

— Boehringer Ingelheim Lecture : Institut für Physiologische Chemie & Pathobiochemie — Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Allemagne, le 12 février 1998 « Control of gene expression by retinoids ».

— Keystone Symposia on Molecular & Cellular Biology, Lake Tahoe, USA, 28 mars au 3 avril 1998 « Molecular Genetics of Retinoid Receptors ».

— VIth Symposium on Human Genetics, Paris (France) 15-16 mai 1998 « Spatio-temporally controlled somatic mutagenesis in the mouse ».

— 800<sup>e</sup> Anniversaire de l'Université de Paris, Sorbonne 24-25 mai 1998, Colloque Vers une Université Européenne Table ronde : recherche universitaire européenne.

— Réunion Scientifique « Chromatine : structure et fonctions », Paris le 16 juin 1998.

« Chromatin and Control of Transcription by Nuclear Receptors ».

— Dopamine 98, Strasbourg, France, le 24 juillet 1998 (conférence plénière) « Retinoid signaling hits the brain ».