

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 les récepteurs nucléaires en mettant l'accent sur les relations structure-fonction et sur le rôle joué par les facteurs intermédiaires (médiateurs transcriptionnels) qui transduisent les fonctions d'activation et de repression de ces récepteurs et plus généralement des régulateurs transcriptionnels. Les mécanismes par lesquels ceux-ci modifient l'activité de la machinerie transcriptionnelle et l'accessibilité à la matrice chromatinienne ont été exposés et discutés dans le contexte général du contrôle de l'expression de l'information génétique chez les organismes eucaryotes.

Une série de trois cours (8 heures au total) ont été dispensés au Collège de France.

Les séminaires (6 au total) ont été organisés à l'IGBMC, ULP, Strasbourg, au cours de l'année universitaire 98-99, chaque exposé ayant duré environ 90 minutes sur le thème général : Développement et Récepteurs Nucléaires.

— Déroutement des séminaires :

- * 27 novembre 1998 **Pr. Lewis WOLPERT**, *UCL Medical School, Londres, GB*. Positional information and pattern formation in development
- * 4 décembre 1998 **Dr. Johan AUWERX**, *Institut Pasteur, Lille*. PPAR γ , a versatile metabolic regulator
- * 19 janvier 1999 **Dr. Robb KRUMLAUF**, *National Institute for Medical Research, Londres, GB*. Hox genes and patterning of the cranial neural crest

- * 5 février 1999 **Pr. Jim SMITH** *National Institute for Medical Research, Londres, GB.* Upstream and downstream of brachyury
- * 20 mai 1999 **Dr. Ming-Jer TSAI**, *Baylor college of medicine, Houston, USA.* Role of orphan nuclear receptor COUP-TFI in neural development
- * 20 mai 1999 **Dr. Sophia TSAI**, *Baylor college of medicine, Houston, USA.* COUP-TFII : its role in angiogenesis and heart development

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, notamment par des études *in vitro*, sur la machinerie transcriptionnelle de base et les protéines qui y sont associées au sein des multiples complexes (TFIID par exemple) qui transduisent les effets de transactivateurs, en particulier des récepteurs nucléaires (notamment des œstrogènes et des rétinoïdes). Nous nous intéressons également aux constituants de la chromatine qui en interagissant avec les récepteurs nucléaires, interviennent dans son remodelage, et ainsi participent au contrôle de la transcription en régulant positivement ou négativement l'accès à la matrice chromatinienne. (ii) Le rôle joué par les deux familles de récepteurs des rétinoïdes durant 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 poursuivi les travaux qui visent à réaliser des mutations somatiques ciblées inductibles dans des tissus déterminés 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

— N. Huang, E. vom Baur, J.M. Garnier, T. Lerouge, J.L. Vonesch, Y. Lutz, P. Chambon, 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 $\text{tif } \alpha$ 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.

— W. Di, X.Y. Li, S. Datta, A. Astrom, G.J. Fisher, P. Chambon, J.J. Voorhees, and J.H. Xiao : Keratinocyte-specific retinoid regulation of human cellular retinoic acid binding protein II (hCRABP-II) gene promoter requires an evolutionarily conserved DR1 retinoic acid-responsive element. *J. Invest. Dermatol.* (1998) **111**, 1109-1115.

— B. Le Douarin, J. You, L. Nielsen, P. Chambon, and R. Losson : $\text{TF1 } \alpha$: a possible link between KRAB zinc finger proteins and nuclear receptors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (1998) **65**, 43-50.

— F.J. Dilworth, C. Fromental-Ramain, E. Remboutsika, A. Benecke, and P. Chambon : Ligand-dependent activation of transcription *in vitro* by retinoic acid receptor α /retinoid X receptor α heterodimers that mimics transactivation by retinoids *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1999) **96**, 1995-2000.

— L. Venturini, J. You, M. Stadler, R. Galien, V. Lallemand, M.H.M. Koken, M.G. Mattei, A. Ganser, P. Chambon, R. Losson, and H. De Thé : $\text{TIF1 } \gamma$, a novel member of the transcriptional intermediary factor 1 family. *Oncogene* (1999) **18**, 1209-1217.

— C. Gaudon, P. Chambon, and R. Losson : Role of the essential yeast protein PSU1 in transcriptional enhancement by the ligand-dependent activation function AF-2 of nuclear receptors. *Embo J.* (1999) **18**, 2229-2240.

— E. Remboutsika, Y. Lutz, A. Gansmuller, J.L. Vonesch, R. Losson, and P. Chambon : The putative nuclear receptor mediator $\text{TIF1 } \alpha$ is tightly associated with euchromatin. *J. Cell. Sci.*, in press.

— S. Adam-Stitah, L. Penna, P. Chambon, and C. Rochette-Egly : Hyperphosphorylation of the retinoid X receptor alpha (RXR α) by activated c-jun N-terminal kinases (JNKs). *J. Biol. Chem.*, in press.

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

— 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 α (rar α) and γ (rar γ) 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 glycolsylase and dna methyl transferase genes during development and tumorigenesis. *Oncogene* (1998) **17**, 1477-1585.

— M.P. Gaub, Y. Lutz, N.B. Ghyselinck, I. Scheuer, V. Pfister, P. Chambon, and C. Rochette-Egly : Nuclear detection of cellular retinoic acid binding proteins I and II with new antibodies. *J. Histochem. Cytochem.* (1998) **46**, 1103-1111.

— J. Labrecque, D. Allan, P. Chambon, N.N. Iscove, D. Lohnes, and T. Hoang : Impaired granulocytic differentiation in vitro in hematopoietic cells lacking retinoic acid receptors $\alpha 1$ and γ . *Blood* (1998) **92**, 607-615.

— B. Mascrez, M. Mark, A. Dierich, N. Ghyselinck, P. Kastner, and P. Chambon : The RXR α ligand-dependent activation function 2 (AF-2) is important for mouse development. *Development* (1998) **125**, 4691-4707.

— A. Campos Barros, L.C. Erway, W. Krezel, T. Curran, P. Kastner, P. Chambon, and D. Forrest : Absence of thyroid hormone receptor β -retinoid X receptor interactions in auditory function and in the pituitary-thyroid axis. *Neuroreport* (1998) **9**, 2933-2937.

— M. Mark, N.B. Ghyselinck, P. Kastner, V. Dupé, O. Wendling, W. Krezel, B. Mascrez, and P. Chambon : Mesectoderm is a major target of retinoic acid action. *Eur. J. Oral Sci.* (1998) **106**, 24-31.

— O. Wendling, P. Chambon, and M. Mark : RXRs are essential for early mouse development and placentogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1999) **96**, 547-551.

— W. Krezel, P. Kastner, and P. Chambon : Differential expression of retinoid receptors in the adult mouse central nervous system. *Neuroscience* (1999) **89**, 1291-1300.

— J.H. Xiao, X. Feng, W. Di, Z.H. Peng, L.A. Li, P. Chambon, and J.J. Voorhees : Identification of heparin-binding EGF-like growth factor as a target in intercellular regulation of epidermal basal cell growth by *suprabasal* retinoic acid receptors. *Embo J.* (1999) **18**, 1539-1548.

— V. Dupé, N. Ghyselinck, L. Nagy, P.J.A. Davies, P. Chambon, and M. Mark : Essential roles of retinoic acid signaling in interdigital apoptosis and control of BMP-7 expression in mouse autopods. *Develop. Biol.* (1999) **208**, 30-43.

— K. Niederreither, V. Subbarayan, P. Dollé, and P. Chambon : Embryonic retinoic acid synthesis is essential for mouse early post-implantation development. *Nature Genetics* (1999) **21**, 444-448.

— C. Chazaud, O. Wendling, P. Chambon, and P. Dollé : Retinoic acid is required in the mouse embryo for left-right asymmetry determination and heart morphogenesis. *Development.*, in press.

— M. Mark, N. Ghyselinck, O. Wendling, V. Dupé, B. Mascrez, P. Kastner, and P. Chambon : A genetic dissection of the retinoid signaling pathway in the mouse. *Proc. Nutr. Soc.*, in press.

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

— M. Davenne, M.K. Maconochie, R. Neun, A. Pattyn, P. Chambon, R. Krumlauf, and F.M. Rijli : *Hoxa2* and *Hoxb2* control dorsoventral patterns of neuronal development in the rostral hindbrain. *Neuron* (1999) **22**, 677-691.

— F. Helmbacher, C. Pujades, C. Desmarquet, M. Frain, F.M. Rijli, P. Chambon, and P. Charnay : *Hoxa1* and *Krox-20* synergize to control the development of rhombomere 3. *Development* (1998) **125**, 4739-4748.

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

J. Brocard, R. Feil, P. Chambon, and D. Metzger : A chimeric Cre recombinase inducible by synthetic, but not by natural ligands of the glucocorticoid receptor. *Nucl. Acids Res.* (1998) **26**, 4086-4090.

— P. Chambon : Mutagenèse somatique sous contrôle spatio-temporel chez la souris. 6^e Symposium de Génétique Humaine à Paris les 15 et 16 mai 1998. *Path. Biol.* (1998) **46**, 671-673.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR PIERRE CHAMBON

JUILLET 1998 — JUIN 1999

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

— XIIIUPHAR world congress, Munich (Allemagne) 26-31 juillet 1998 (*conférence plénière*) « Gene regulation by retinoic acid receptors ».

— Third EMBL Transcription meeting, Heidelberg (Allemagne) 22-26 août 1998 (*Zeneca plenary Lecture*) « Coregulators, chromatin and chromatin of transcription by nuclear receptors ».

— 23rd Meeting on hormones and cell regulation, Ste-Odile (France) 25-28 septembre 1998 (*keynote speaker*) « Control of transcription by nuclear receptors ».

— 10th International conference of the International Society of Differentiation, Houston (USA) 3-7 octobre 1998 (*Jean Brachet Memorial Lecture*) « Retinoid signaling in development ».

— The Welch conference on new biochemistry : macromolecular machines, Houston (USA) 26-27 octobre 1998 (*distinguished guest lecture*) « 1998 Welch Award Lecture ».

— Baylor College of Medicine, Houston (USA) 28 octobre 1998 (*distinguished guest lecture*) « The retinoid signaling pathway ».

— Symposium ULP-Weizmann, Strasbourg (France) 23-24 novembre 1998 (*conférence plénière*) « Retinoid receptors ».

— HFSP Workshop on Global transcription regulators of eukaryotes, Strasbourg (France) 3-5 décembre 1998 « Discours d'Introduction ».

— Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase (USA) 21-24 mars 1999 (*keynote speaker*) « The retinoid signaling pathway ».

— EMBO Workshop, Villefranche-sur-Mer (France) 25-27 mai 1999 (*co-organisateur*) « Germ line and spatio-temporally-controlled somatic mutations in the mouse retinoid signalling pathway »