Document generated on 07/13/2025 3:24 a.m.

M/S : médecine sciences

Les multiples actions des facteurs de transcription FOXO
The multiple roles of FOXO transcription factors

Anne Brunet

Volume 20, Number 10, octobre 2004

URI: https://id.erudit.org/iderudit/009329ar

See table of contents

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

Explore this journal

Cite this article

Brunet, A. (2004). Les multiples actions des facteurs de transcription FOXO. *M/S : médecine sciences*, *20*(10), 856–859.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

niveau des ribosomes grâce à des adaptateurs, les ARN de transfert.

Un problème difficile à concilier avec ce modèle concernait sa réplication, et ce n'est que grâce aux travaux pionniers d'Arthur Kornberg qu'une image progressive se dégagea [3]. La détermination de la structure cristallographique de différentes ADN polymérases montra leur ressemblance au niveau de leur mécanisme assuré par trois acides aminés et des cations métalliques ; il en est de même pour les ARN polymérases *(Figure 1)* [4].

Les ADN polymérases allongent une amorce oligonucléotidique et répliquent le simple brin modèle par l'incorporation de désoxynucléotides monophosphates complémentaires des bases exposées de l'ADN en simple brin [5] et, par conséquent, on admet qu'elles ne contiennent dans leur centre catalytique que le simple brin à répliquer et l'amorce en cours de synthèse.

Nous avons démontré que, contrairement aux données connues, une séquence riche en poly d(G) formant une triple hélice peut servir d'amorce à la réplication dans une configuration non canonique par rapport aux données des différentes publications. En effet, cette amorce est parallèle au brin homologue, tandis qu'en règle générale elle est antiparallèle [6]. La réplication initiée à partir de l'amorce en triple brin avait été effectuée sur de l'ADN simple brin, conformément aux données de la littérature.

Cependant, dans une seconde étape, nous avons utilisé un ADN en double brin comme modèle et nous avons étudié sa réplication à partir de l'amorce en triple hélice. Contrairement à ce qui est connu depuis 40 ans, nous avons démontré que la réplication a lieu si une certaine instabilité est localisée à proximité du complexe d'initiation de la réplication, même à 5 nucléotides en amont de ce complexe de réplication [7].

Ces observations nouvelles signifient que les ADN polymérases peuvent rompre les liaisons hydrogènes formant les paires de bases situées en amont du complexe de réplication, et ne nécessitent donc pas toujours une activité hélicase de déroulement des brins. Elles démontrent pour la première fois que les ADN polymérases peuvent accomoder transitoirement 3 brins d'ADN dans leur centre catalytique, contre 2 dans les conditions communément admises [7].

Ces résultats montrent aussi que si une ADN polymérase est associée à une séquence capable de former une triple hélice, elle peut s'associer à une séquence homologue, et envahir un ADN double brin si une certaine instabilité est présente à proximité du site d'initiation ; celle-ci peut être due à une variation de la superhélicité de l'ADN, ou liée à une mutation, ou à l'action de protéines.

Ce nouveau mécanisme pourrait aussi rendre compte de réarrangements génomiques, sans coupure de brins ; il pourrait être à l'origine de la dernière étape de la recombinaison homologue lors de la phase de réplication.

Concernant l'évolution des amorces de réplication, un schéma récapitule les différentes étapes où, contrairement à ce qui est couramment admis, l'ADN en triple hélice - moins stable que la complémentarité avec l'ARN, mais celui-ci étant beaucoup plus instable biochimiquement - pourrait avoir initié la réplication dans des systèmes anciens, comme l'indique la *Figure 2*.

Three DNA strands in the catalytic center of DNA polymerases

RÉFÉRENCES

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 1953; 421: 737-8.
2. Felsenfeld G, Davies DR, Rich A. Formation of a three-stranded polynucleotide molecule. *J Am Chem Soc* 1957; 79: 2023-24.
3. Kornberg A. *DNA replication*. San Francisco: Freeman, 1960.
4. Steitz TA, Smerdon SJ, Jäger J, Joyce CM. A unified polymerase mechanism for non homologous DNA and RNA polymerases. *Science* 1994; 266; 2022-5.
5. Kool ET. Hydrogen bonding, base stacking, and steric effects in DNA replication. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2001; 301-22.
6. Rocher C, Dalibard R, Letellier T, *et al*. Initiation of DNA replication by DNA polymerases from primers forming a triple helix. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 3320-6.
7. Lestienne P, Pourquier P, Bonnet J. Elongation of oligonucleotide primers forming a triple helix on double-stranded DNA templates by purified DNA polymerases. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 380-5.

NOUVELLE

Les multiples actions des facteurs de transcription FOXO

Anne Brunet

Department of Genetics,
Stanford University,
Stanford CA 94305,
États-Unis.
anne.brunet@stanford.edu

> Les facteurs de transcription de type *Forkhead* constituent un groupe d'une centaine de membres chez l'homme et possèdent des fonctions biologiques variées qui vont de la formation des organes à l'acquisition du langage. Au sein de ce groupe, la famille FOXO comprend quatre membres: FOXO1, FOXO3, FOXO4 et FOXO6. Les FOXO ont été particulièrement étudiés ces dernières années en raison de leur rôle pivot dans la voie de signalisation de l'insuline et des facteurs de croissance.

FOXO : des cibles cruciales de la voie PI3K-Akt

En réponse à l'insuline ou aux facteurs de croissance (IGF1, *insulin growth factor 1*), la protéine kinase Akt est activée et phosphoryle directement les FOXO sur trois sites régulateurs (Thr32, Ser253 et Ser315 pour FOXO3), conduisant ainsi à la séquestration de ces facteurs de transcription dans le cytoplasme [1]. À l'inverse, en l'absence d'insuline ou de facteurs de croissance, Akt est inactive et les FOXO migrent dans le noyau où ils agissent comme activateurs de la transcription, déclenchant ainsi une multitude de réponses cellulaires (pour revue, *voir* [2]). Les FOXO contrôlent l'arrêt du cycle cellulaire à la fois en phase G1 et en phase G2. Ces facteurs de transcription permettent également la réparation des dommages de l'ADN ainsi que la détoxication cellulaire des radicaux libres produits par le stress oxydatif. Enfin, dans certaines cellules comme les neurones ou les lymphocytes, les FOXO peuvent déclencher la mort cellulaire par apoptose.

Fonction conservée des FOXO dans la longévité des organismes

Les facteurs de transcription FOXO sont remarquablement conservés au cours de l'évolution. Chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, le gène orthologue du gène codant pour les FOXO de mammifères (nommé *Daf-16*) est impliqué dans le contrôle de la durée de vie globale de l'organisme. En effet, les nématodes chez lesquels une mutation du récepteur de l'insuline a induit l'activation de FOXO ont une durée de vie trois fois supérieure aux nématodes témoins [3]. La capacité de FOXO d'accroître la longévité chez *C. elegans* semble être liée à l'induction, par ce facteur de transcription, de gènes de résistance au stress oxydatif. Les fonctions de FOXO dans la longévité et dans la résistance au stress oxydatif sont conservées au cours de l'évolution puisque l'activation de FOXO accroît aussi la durée de vie de la drosophile comme le montrent deux études récentes utilisant la production de drosophiles transgéniques pour FOXO [4, 5]. Chez les mammifères, le rôle des FOXO dans la longévité n'a pas encore été étudié mais l'accroissement de la longévité des souris déficientes pour le récepteur de l'IGF-1 ou de l'insuline suggère que, chez les mammifères, tout comme chez le ver ou la mouche, les FOXO pourraient être impliqués dans le contrôle de la durée de vie [6, 7].

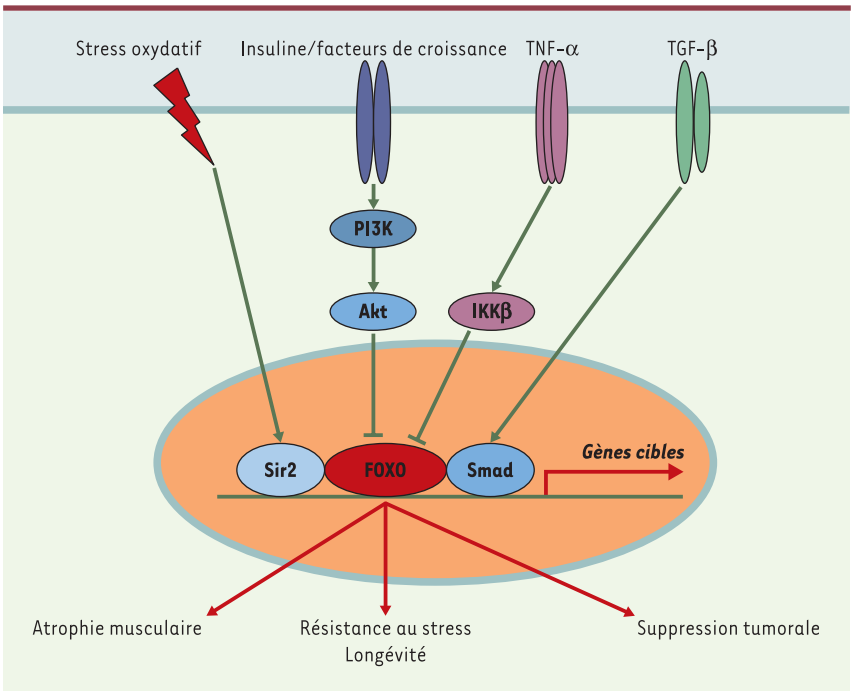

Figure 1. ***Régulation, partenaires protéiques et rôles des protéines FOXO.*** TNF-α : *tumor necrosis factor-α* ; TGF-β : *transforming growth factor-β* ; PI3K : *phospho-inositide 3-kinase* ; IKKβ : *I*

Connexion entre les FOXO et le gène de longévité *Sir2*

En accord avec un rôle probable de FOXO dans le contrôle de la longévité, une série d'études récentes a révélé une nouvelle connexion entre les FOXO et le produit du gène *Sir2* (SIRT1) [8-10]. La surexpression de *Sir2* induit un prolongement de la durée de la vie chez la levure et le nématode [11]. De manière intéressante, *Sir2* relaie les effets bénéfiques sur la longévité de la réduction de l'apport calorique (➜) ou même du resvératrol, un composé présent dans le vin rouge [12]. Le gène *Sir2* code pour une protéine à activité désacétylase. *Sir2* désacétyle non seulement les histones mais aussi des facteurs de transcription comme p53 [13, 14], suggérant ainsi une connexion possible entre *Sir2* et les facteurs de transcription FOXO. Notre groupe, ainsi que deux autres équipes, ont montré que *Sir2* et FOXO interagissaient au sein d'un même complexe protéique en réponse au stress oxydatif *(Figure 1)*. En outre, *Sir2* désacétyle directement les FOXO *in vitro* et *in vivo*. Les effets de *Sir2* sur la capacité qu'ont les FOXO de contrôler leurs gènes cibles semblent différer selon les gènes et peut-être selon les types cellulaires [8-10]. L'analyse comparative des trois études publiées indique que *Sir2* inhibe la capacité des FOXO à promouvoir la mort cellulaire tout en facilitant leur déclenchement de la résistance cellulaire au stress. En d'autres termes, *Sir2* serait un élément crucial pour faire pencher la balance en faveur de la résistance au stress et au détriment de la

(➜) m/s 2004, n° 1 p. 7

mort cellulaire [15]. Sachant que l'augmentation de résistance au stress est intimement liée à l'accroissement de la durée de vie, cette capacité de *Sir2* de modifier les fonctions de FOXO en faveur de la résistance au stress pourrait expliquer l'effet positif de ces deux protéines sur la durée de vie. Il reste à déterminer si l'interaction physique entre *Sir2* et les FOXO joue un rôle important dans le contrôle de la longévité de l'organisme entier chez les mammifères. Cela semble être le cas au moins chez le nématode, puisque que la capacité de *Sir2* d'accroître la durée de vie nécessite la présence de *Daf-16*, l'orthologue de FOXO chez *C. elegans* [16].

Les FOXO sont-ils de nouveaux gènes suppresseurs de tumeurs ?

Une des observations très attrayantes résultant des études sur la longévité en général est que les mécanismes qui induisent une longue durée de vie semblent aussi protéger contre une série de maladies liées à l'âge, comme le cancer ou les maladies neurodégénératives. La première indication que les FOXO pouvaient jouer un rôle dans la tumorigenèse découle de l'observation selon laquelle FOXO1, FOXO3 et FOXO4 sont présents aux points de cassures chromosomiques impliqués dans des rhabdomyosarcomes (pour FOXO1) et des leucémies aiguës myéloïdes (pour FOXO3 et FOXO4). Les fonctions cellulaires des FOXO (arrêt du cycle cellulaire et apoptose) sont également en faveur d'une fonction de « suppresseur de tumeurs » de ces facteurs de transcription. Enfin, la phosphatase nommée PTEN, un suppresseur de tumeur connu, s'est révélée être un très bon activateur des FOXO. Mais ces données n'étaient que des arguments indirects, et le rôle direct des FOXO dans la tumorigenèse n'avait pas encore été étudié jusqu'à deux travaux récents. La première étude révèle une corrélation entre la présence de FOXO3 dans le cytoplasme de cellules cancéreuses dans des biopsies de cancer du sein et un pronostic défavorable pour ce cancer [17]. Ce résultat suggère que, lorsque FOXO3 est inactivé, la tumorigenèse est accélérée, probablement parce que les FOXO ne peuvent plus induire l'arrêt du cycle et l'apoptose. En parallèle, cette étude propose une nouvelle voie de signalisation contrôlant FOXO3 dans le contexte des cellules cancéreuses [17]. En effet, en réponse au TNF-α, la protéine kinase IKKβ (*I kappaB kinase*) phosphoryle FOXO3 et inhibe FOXO3 en induisant sa séquestration dans le cytoplasme et sa dégradation par la voie du protéasome *(Figure 1)*. L'implication de FOXO3 dans la tumorigenèse est également suggérée par une étude du groupe de Joan Massagué démontrant que FOXO3 participe à la fonction cytostatique du TGF-β, une fonction essentielle pour empêcher l'apparition de tumeurs [18]. En effet, en réponse au TGF-β, FOXO3 interagit avec les facteurs de transcription de type Smad *(Figure 1)*. Cette interaction entre les facteurs FOXO et Smad conduit à l'expression du gène codant pour p21, un inhibiteur du cycle cellulaire et par conséquent arrête la prolifération. Une forme constitutivement activée de FOXO empêche la prolifération cancéreuse de glioblastomes et restaure l'effet cytostatique du TGF-β dans ces cellules [18]. Les FOXO pourraient donc jouer un rôle crucial dans le cancer du sein et le glioblastome, deux types de cancer dans lesquels le gène suppresseur de tumeur *PTEN* est très fréquemment muté. Ces observations suggèrent que la famille FOXO joue un rôle majeur en aval de *PTEN*.

Rôle des FOXO dans l'atrophie musculaire

Ces rôles positifs de FOXO dans l'allongement de la durée de vie ou la protection contre le développement tumoral sont tempérés par la nouvelle fonction décrite pour les FOXO dans l'atrophie musculaire [19, 20]. Ces protéines sont exprimées dans les muscles striés et sont déphosphorylées et par conséquent activées par de nombreux stimulus conduisant à l'atrophie musculaire, comme les glucocorticoïdes ou le déficit en facteurs de croissance. L'expression d'une forme constitutivement activée des FOXO dans les fibres squelettiques *in vivo* induit l'atrophie de ces fibres musculaires *(Figure 1)*. Un des gènes cibles de FOXO potentiellement impliqué dans cette atrophie musculaire est la protéine Atrogin-1. Atrogin-1 est une ubiquitine ligase qui induit la dégradation de nombreux substrats *via* la voie du protéasome, et conduit ainsi à l'atrophie musculaire.

Conclusions

Au vu de ces travaux, il semble donc que les FOXO ont de multiples actions en fonction des tissus et des organes cibles dans lesquels ces protéines s'expriment. Il sera donc intéressant de déterminer quelles sont les fonctions primordiales de chacun des membres de la famille FOXO, et ce dans chaque organe, et au cours du temps. Il est aussi fort possible que ces facteurs de transcription jouent des rôles différents lors de l'embryogenèse ou chez l'adulte. L'inactivation fonctionnelle de FOXO1, FOXO3 et FOXO4 chez la souris a récemment été réalisée [21, 22], mais ces études offrent pour le moment peu de réponses aux questions posées en raison de la redondance des membres de la famille FOXO et de la présence d'un quatrième membre, FOXO6. Comprendre les mécanismes moléculaires qui gouvernent l'action des FOXO sera une prochaine étape cruciale qui pourrait permettre de découpler les diverses fonctions physiologiques des FOXO et ainsi, peut-être, permettre de vivre longtemps tout en gardant ses muscles ! ◊

The multiple roles of FOXO transcription factors

RÉFÉRENCES

1. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, *et al.* Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999; 96: 857-68.
2. Tran H, Brunet A, Griffith EC, Greenberg ME. The many forks in FOXO's road. *Science STKE* 2003; RE5.
3. Lin K, Dorman JB, Rodan A, Kenyon C. Daf-16: an HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. *Science* 1997; 278: 1319-22.

4. Giannakou ME, Goss M, Junger MA, *et al.* Long-lived Drosophila with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science* 2004; 305: 361.
5. Hwangbo DS, Gersham B, Tu MP, *et al.* Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature* 2004; 429: 562-6.
6. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, *et al.* IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421: 182-7.
7. Bluher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003; 299: 572-4.
8. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, *et al.* Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303: 2011-5.
9. Motta MC, Divecha N, Lemieux M, *et al.* Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell* 2004; 116: 551-63.
10. Van Der Horst A, Tertoolen LG, De Vries-Smits LM, *et al.* FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2SIRT1. *J Biol Chem* 2004; 279: 28873-9.
11. Guarente L. Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging. *Genes Dev* 2000; 14: 1021-6.
12. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425: 191-6.
13. Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, *et al.* hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; 107: 149-59.
14. Luo J, Nikolaev AY, Imai S, *et al.* Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell* 2001; 107: 137-48.
15. Antebi A. Tipping the balance toward longevity. *Dev Cell* 2004; 6: 315-6.
16. Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2001; 410: 227-30.
17. Hu MC, Lee DF, Xia W, *et al.* IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3a. *Cell* 2004; 117: 225-37.
18. Seoane J, Le HV, Shen L, *et al.* Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation. *Cell* 2004; 117: 211-23.
19. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, *et al.* Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* 2004; 117: 399-412.
20. Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, *et al.* The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* 2004; 14: 395-403.
21. Castrillon DH, Miao L, Kollipara R, *et al.* Suppression of ovarian follicle activation in mice by the transcription factor Foxo3a. *Science* 2003; 301: 215-8.
22. Hosaka T, Biggs WH 3rd, Tieu D, *et al.* Disruption of forkhead transcription factor (FOXO) family members in mice reveals their functional diversification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2975-80.

NOUVELLE

Ces 1,4 % qui nous séparent des chimpanzés !

Véronique Barriel

Département d'Histoire de la terre, USM 0203-UMR 5143, Paléobiodiversité, Case postale n° 38, Muséum National d'Histoire Naturelle, 57, rue Cuvier, 75231 Paris Cedex 05, France.
barriel@mnhn.fr

> Depuis des décennies, les relations de parenté entre l'homme et les grands singes (chimpanzés, gorilles et orangs-outans) suscitent de nombreux débats, controverses et une pléthore de publications; deux faits principaux ont longtemps agité la communauté scientifique des primatologues. Dans les années 1960, alors que la classification traditionnelle restreignait la famille *Hominidae* à l'homme (les grands singes africains et asiatiques étant regroupés dans la famille des *Pongidae*), l'analyse de certaines protéines sérologiques suggérait l'existence d'un ancêtre commun à l'homme et au chimpanzé, qui excluait le gorille [1]. Le chimpanzé était donc plus proche de l'homme qu'il ne l'était du gorille, ce que confirma la grande ressemblance génétique (98% d'homologie) entre l'homme (*Homo sapiens*) et le chimpanzé commun (*Pan troglodytes*) [2]. Ces différents travaux, et bien d'autres, conduisirent à regrouper dans la famille *Hominidae* l'homme et les grands singes africains (chimpanzés et gorilles), les orangs-outans devenant les seuls représentants actuels de la famille *Pongidae*.

Si la ressemblance génétique entre *Homo* et *Pan*, estimée à 98-99%, a été au centre du débat pendant longtemps, la question de la différence génétique, donc des 1 à 2%, s'y est insinuée plus récemment. En effet, ce sont bien ces 1,4% de différence qui font que l'homme est homme, et les recherches se sont orientées à la fin du XXe siècle dans cette direction [3]. Ces premiers résultats montraient par exemple que les cellules humaines avaient perdu une forme particulière de l'acide sialique (acide N-acétyl-neuraminique), présent à la surface de toutes les cellules, et jouant un rôle dans la transmission de pathogènes comme le choléra, la grippe, la malaria... maladies auxquelles les chimpanzés sont moins sensibles que l'homme, ce qui pourrait être le fait de la modification de cette molécule. À partir des années 2000, la comparaison des génomes humain et de grands singes a confirmé la faible di-vergence génétique - évaluée à 1,2%-1,75% selon le type de données [4-9], voire 0,6% pour des sites non synonymes [10] - entre l'homme et le chimpanzé commun. Le temps de divergence (ancêtre commun) est alors estimé à 4,6-6,2 millions d'années (MA) pour l'homme et les chimpanzés, et à 6,2-8,4 MA pour le gorille [5].

Par ailleurs, le séquençage du génome complet de chimpanzé commun[1], débuté dès 1998, vient de se terminer, et une version préliminaire est désormais publiée et accessible sur Internet (*GenBank*). Une comparaison des deux génomes - chimpanzé et homme - est également effectuée par une équipe internationale de

[1] Ce *Primate Genome Project* impliquait plusieurs centres de recherche, sous la direction de l'Institut national de recherche sur le génome humain (NHGRI), qui dépend des *National Institutes of Health* (NIH) basés à Bethesda (Maryland, USA).