

M/S : médecine sciences



USF : un régulateur essentiel de la transcription

USF as a key regulatory element of gene expression

Sébastien Corre and Marie-Dominique Galibert

Volume 22, Number 1, janvier 2006

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/012233ar>

[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

Corre, S. & Galibert, M.-D. (2006). USF : un régulateur essentiel de la transcription. *M/S : médecine sciences*, 22(1), 62–67.

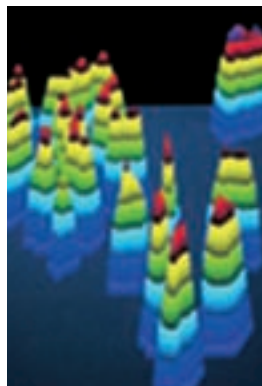
Article abstract

Upstream stimulating factors, USF-1 and -2, are members of the evolutionary conserved basic-Helix-Loop-Helix-Leucine Zipper transcription factor family. The ubiquitously expressed USF-1 and -2 proteins of respectively 43 kDa and 44 kDa interact with high affinity to cognate E-box regulatory elements (CANNTG) which are particularly represented over the genome. The USF transcription factors are key regulatory elements of the transcriptional machinery mediating recruitment of chromatin remodelling enzymes, interacting with co-activators and members of the pre-initiation complex (PIC). Furthermore, transcriptional activity and DNA-binding of the USF proteins can be modulated by multiple ways including phosphorylation by distinct kinases (p38, protein kinase A and C, cdk1 and PI3Kinase), homo or heterodimerization formation and DNA modification of the E-box binding motif (methylation, SNP). Taken together, these parameters render very complex the understanding of the USF-dependent gene expression regulation. USF transcription factors have thus been involved as key regulators of a wide number of gene regulation network including stress and immune response, cell cycle and proliferation. This review will thus focus on general aspect of the USF transcription factors and their implications in some regulatory networks.

USF : un régulateur essentiel de la transcription

Sébastien Corre, Marie-Dominique Galibert

> Les protéines USF-1 et -2 (*upstream stimulatory factor*) appartiennent à la super-famille de facteurs de transcription de type bHLH-LZ (*basic-helix-loop-helix-leucine zipper*) conservés au cours de l'évolution. Les protéines USF-1 et USF-2, respectivement de 43 et 44 kDa chez l'homme, sont ubiquitaires et se lient avec une haute affinité aux éléments de type « boîtes E » (CANNTG). Les facteurs de transcription USF participent à différents niveaux de la régulation de l'expression des gènes en permettant le recrutement des facteurs de remodelage de la chromatine et en interagissant avec les co-activateurs et les membres du complexe de pré-initiation. Les facteurs USF sont ainsi des régulateurs clés de l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués dans la réponse au stress, la réponse immunitaire, le cycle cellulaire et la prolifération. Cet article a pour objectif de présenter, de manière non exhaustive, les caractéristiques de ces facteurs ainsi que leur implication dans la transcription. <



CNRS UMR 6061,
Laboratoire de génétique
et développement,
Faculté de Médecine,
Université de Rennes 1,
2, avenue
du Professeur Léon Bernard,
35043 Rennes Cedex, France.
mgaliber@univ-rennes1.fr

souris) est élevé, pouvant atteindre 99 % d'identité [8]. De fait, les protéines USF font partie de la super-famille des b-HLH-LZ (*basic-helix-loop-helix-leucine zipper*) [9] qui comprend, entre autres, les protéines eucaryotes des sous-familles Myc (Myc, Max, Mad, Mxi1), TFE3 (*transcription factor binding to IGHM enhancer 3*) (TFE3, TFEB, TFEC) et Mitf (*microphthalmia-associated transcription factor*). Les protéines b-HLH-LZ se caractérisent par la présence d'un domaine de liaison à l'ADN (région basique) et de deux domaines de dimérisation (régions HLH et LZ) (Figure 1B, 1C). La présence des domaines HLH et LZ contigus distingue ces protéines des facteurs de transcription de type bHLH ou bZip qui ne possèdent qu'un seul domaine de dimérisation. La région basique est impliquée dans l'interaction avec l'ADN au niveau de boîtes E, de séquences consensus CANNTG [10]. Les structures de dimérisation HLH et LZ permettent l'établissement de liaisons spécifiques entre les membres d'une même famille, même si le domaine LZ participe également à la stabilisation du complexe ADN-protéines. L'établissement de la structure cristallographique des complexes b-HLH-LZ/ADN a permis de mettre en évidence les interactions spécifiques établies entre acides aminés et ADN, nécessaires au maintien du complexe transcriptionnel. Les protéines USF-1 et -2 interagissent principalement entre elles, conduisant à la formation d'homo- ou d'hétérodimères [11].

Les facteurs de transcription USF (*upstream stimulating factors*)

La purification biochimique des éléments de régulation en *trans* du promoteur majeur tardif de l'adénovirus (MLPA) [1] a permis d'identifier et de caractériser les facteurs de transcription USF-1 et -2 (*upstream stimulating factor 1, 2*), respectivement de 43 et 44 kDa [2, 3]. Ces protéines sont codées par deux gènes distincts *USF-1* et *USF-2*, localisés respectivement chez l'homme en 1q22-23 et 19q13 (Figure 1A) [4, 5]. L'organisation des gènes *USF-1* et -2 est comparable, avec 10 exons répartis sur 4 et 10 kb, respectivement (Figure 1A) [6]. Les facteurs USF-1 et -2 possèdent une homologie de séquence importante au niveau de leurs ADNc et de leurs protéines [7]. De même, le niveau de conservation des protéines entre espèces (homme, rat,

Article reçu le 8 juillet 2005, accepté le 9 septembre 2005.

Propriétés de liaison à l'ADN

La séquence palindromique des boîtes E (CANNTG) constitue le site de liaison spécifique des facteurs de transcription de type b-HLH et b-HLH-LZ. La petite taille du motif (six nucléotides) explique leur grande fréquence à travers le génome. Cependant, seul un nombre limité de motifs E constitue de véritables éléments régulateurs de l'expression des gènes. En effet, la spécificité

de reconnaissance et d'interaction des boîtes E avec les dimères protéiques est dépendante de la nature des deux nucléotides centraux qui sont généralement GC ou CG. Ainsi, le facteur de transcription USF-1 se lie au motif CACGTG avec une meilleure affinité qu'à la séquence CATGTG qui correspond au motif de liaison du facteur de transcription Mitf. De même, la variation du nombre de nucléotides entre les deux héli-sites CA et TG abolit les interactions protéines/ADN. Les nucléotides de part et d'autre de la séquence consensus, CANNTG, affectent également la fixation des facteurs de transcription. Ainsi, la présence d'un résidu thymidine en 5' du motif E est indispensable à la liaison spécifique du facteur de transcription Mitf, alors que ce même résidu empêche la liaison au motif E du facteur de transcription Myc. Une analyse *in silico* de la composition nucléotidique des boîtes E des promoteurs de gènes régulés par USF-1, avec, entre autres, le promoteur majeur tardif de l'adénovirus, celui de l'hème oxygénase, de la métallothionéine, du gène *APC*, de l'ADN topo-isomérase III α et de la désoxycytidine kinase, met en évidence la présence constante de résidus AC en position 3' de la boîte E. Cette observation suggère que le facteur de transcription USF-1 reconnaît spécifiquement les sites CACGTGAC. Enfin, l'affinité de la liaison du facteur de transcription USF-1 au motif E peut varier en présence de SNP (*single nucleotide polymorphism*) affectant le motif E [12] ou par méthylation de l'îlot CpG central à la boîte E [13], modulant ainsi l'activation transcriptionnelle de gènes cibles.

Régulateurs majeurs de la machinerie de transcription

L'épissage différentiel des transcrits *USF-1* et *-2* engendre différentes formes de protéines à activité transcriptionnelle distincte (présence ou non de domaine de transactivation). L'activité transcriptionnelle des dimères USF varie selon la nature du dimère formé qui est dépendante de la quantité d'isoformes USF présente au sein de chaque cellule [14] et des modifications post-traductionnelles propres à chaque isoforme. Ainsi, les variations protéiques quantitatives et qualitatives au sein de chaque tissu, induisent vraisemblablement une régulation distincte de l'expression des gènes dépendants de USF. La famille de protéines USF participe ainsi à différents niveaux de la régulation transcriptionnelle avec, premièrement, la reconnaissance et la liaison aux motifs E spécifiques présents au niveau des séquences de régulation de gènes cibles. Deuxièmement, les interactions protéines-protéines coopératives, impliquant les protéines

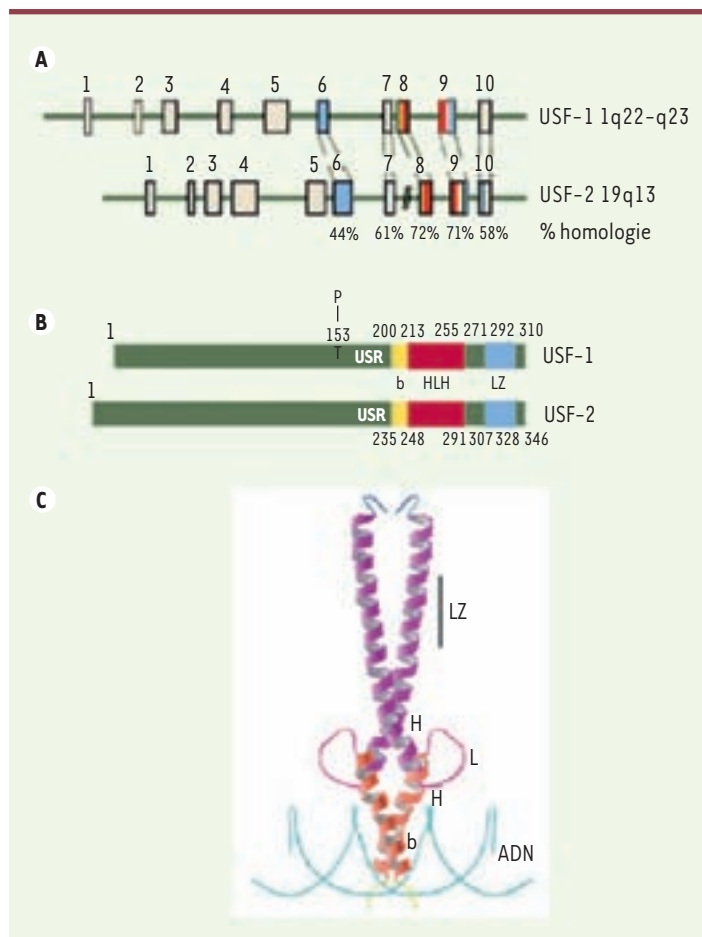


Figure 1. Structure des gènes et protéines des facteurs de transcription USF (upstream stimulating factor). **A.** Les gènes codant pour les facteurs USF-1 (1q22-q23) et USF-2 (19q13) sont composés de 10 exons répartis sur 4 et 10 kb respectivement, et présentent une bonne homologie de séquence, particulièrement dans la région carboxyterminale. **B.** USF-1 et USF-2 appartiennent à la famille conservée des facteurs de transcription de type b-HLH-LZ. Le domaine basique b (jaune) intervient dans la liaison à l'ADN alors que les domaines hélice-boucle-hélice HLH (rouge) et *leucine zipper* LZ (bleu) interviennent dans la dimérisation. La présence de l'USR (*USF specific region*) en amont de la région basique est nécessaire à l'activité transcriptionnelle. Pour être actif, USF-1 est phosphorylé par la kinase p38 sur la thréonine 153. **C.** Structure cristallographique des complexes b-HLH-LZ/ADN. Les protéines USF-1 et -2 interagissent entre elles formant des homo- ou des hétérodimères. LZ : *leucine zipper* ; bHLH : *basic helix-loop-helix*.

USF-1 et des facteurs de transcription ubiquitaires ou spécifiques de tissu avec, respectivement, les facteurs SP1 [15], PEA3 [16] ou MTF1 [17], permettent de moduler la régulation transcriptionnelle de gènes cibles. Troisièmement, le facteur de transcription USF-1 interagit directement avec le facteur TFIIID (*transcription factor II*) et certains TAF (*TATA binding protein-associated factor*) [18] présents dans le complexe de pré-initiation (PIC) de la transcription de gènes «TATA-plus». De même, dans les cas de promoteur de type «TATA-less», USF-1 est capable d'interagir avec le facteur TFII-1 impliqué dans la reconnaissance de la séquence initiatrice (Inr) ou directement avec la séquence Inr. Par ailleurs, les données structurales et biochimiques suggèrent que le facteur USF-1 existe sous forme de tétramère permettant la liaison simultanée de deux sites distincts. Finalement, les protéines USF-1 sont capables de recruter des enzymes (CAF et SET7/9) impliquées dans l'acétylation et la méthylation de certaines histones [19] à l'origine d'un remodelage de la chromatine, favorisant l'ouverture et l'accès de la machinerie de transcription. De même, la liaison des facteurs USF aux boîtes E du gène de la topo-isomérase III (*hTOP3α*) permet la régulation de son expression qui entraîne des changements topologiques de l'ADN. Les modifications des « supertours » de la structure favorisent ainsi l'accès des zones de régulation de la transcription par les facteurs de la machinerie de transcription, en permettant le déroulement de la double hélice.

Les facteurs USF sont donc largement impliqués dans la machinerie transcriptionnelle, en accord avec une expression ubiquitaire et une large distribution des motifs spécifiques de reconnaissance à travers le génome. Le rôle essentiel des protéines USF est d'ailleurs mis en évidence par le phénotype létal des souris double *knock-out USF-1* et *USF-2* [20]. L'activité transcriptionnelle des facteurs USF ne se limite toutefois pas aux gènes du développement embryonnaire ; ils ont été également impliqués dans l'activation transcriptionnelle d'un grand nombre de gènes intervenant dans une large variété de fonctions et systèmes dont certains seront décrits dans cet article.

USF-1 dans les mélanocytes et la pigmentation UV-dépendante

Les cellules de la peau constituent la première barrière de protection de l'organisme contre les agressions physiques, chimiques ou biologiques de l'environnement. Parmi elles, les rayonnements ultraviolets constituent

le plus important de ces dangers, à l'origine de pathologies cutanées. La pigmentation permet la protection de la peau contre les rayonnements UV, la photo-carcérogénèse cutanée et le *photo-aging*. L'accumulation des pigments constitue une barrière vis-à-vis des effets néfastes provoqués par le soleil (dommages de l'ADN à type de dimères de cyclobutane pyrimidine et 6-4 pyrimidine pyrimidone, mais aussi d'anomalies des protéines). L'acquisition d'un

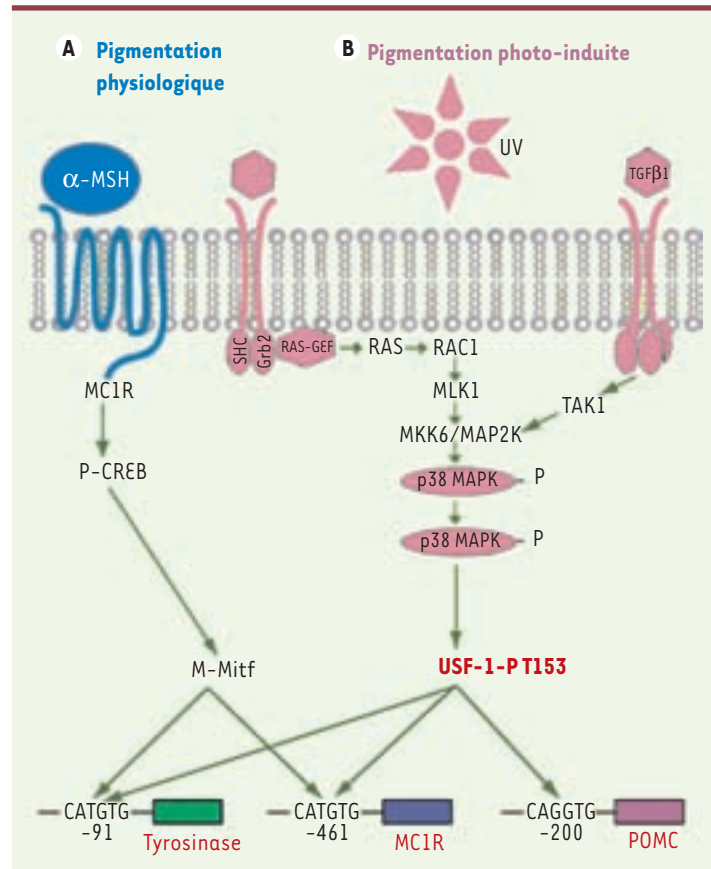


Figure 2. Régulation de la pigmentation photo-induite par USF-1. A. La pigmentation constitutive de la peau fait intervenir la voie AMPc activée par la fixation de l' α -MSH (α -melanocyte stimulating hormone) à son récepteur MC1R (*melanocortin 1 receptor*), et relayée par le facteur de transcription Mitf (*microphthalmia-associated transcription factor*). B. Le facteur USF-1 est, quant à lui, impliqué dans la réponse pigmentaire induite par les UV. À la suite d'une stimulation par les rayonnements solaires, la phosphorylation d'USF-1 par la kinase p38 est activée, permettant l'induction de l'expression des gènes de la pigmentation (*TYR*, *pro-opiomélanocortine* ou *POMC*, *MC1R*) par USF-1 après fixation aux boîtes E (CANNTG). TGF β 1 : *transforming growth factor β 1* ; SHC : *Src homology 2 domain containing* ; Grb2 : *Growth factor receptor-bound protein 2* ; RAS-GEF : protéines Ras-GEF (*guanine-nucleotide exchange factor*) ; RAC1 : *RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1* ; MLK1 : *mixed lineage kinase 1* ; TAK1 : *TGF- β -activated kinase 1* ; MKK6/MAP2K : *MAP kinase kinase 2* ; p38 MAPK : *p38 mitogen-activated protein kinase* ; P-CREB : *phosphorylated cAMP-responsive element-binding protein*.

phénotype pigmenté repose sur la coopération entre deux types cellulaires, les kératinocytes et les mélanocytes. Ces derniers sont des cellules dendritiques où siège la synthèse de la mélanine. Ils reposent sur la membrane basale de l'épiderme et interagissent avec les kératinocytes adjacents. Le mélanocyte, isolé au sein d'une population de kératinocytes (environ un pour quarante), intègre les signaux émis par les kératinocytes et permet une protection efficace grâce à la synthèse du pigment photoprotecteur, la mélanine. Cette synthèse se déroule dans les mélanosomes, qui sont des organites spécifiques transférés vers les kératinocytes environnants, permettant ainsi une protection globale de la peau. La production de mélanine est le résultat d'un réseau complexe impliquant des facteurs paracrines sécrétés par les kératinocytes (α -melanocyte specific hormone) ou α -MSH codée par le gène de la pro-opiomélanocortine ou *POMC*, endothéline et FGF-2) et leurs récepteurs spécifiques (respectivement, *MC1R* [*melanocortin 1 receptor*], *EDNRB* [*endothelin receptor type B*] et récepteur tyrosine kinase). Ce réseau implique également plusieurs facteurs de transcription (Mitf, USF-1) ainsi que des gènes impliqués directement dans la synthèse du pigment (*tyrosinase*, *TRP-1* et *Dct*) [21]. Alors que le facteur de transcription Mitf intervient dans la pigmentation constitutive [22], le facteur de transcription USF-1, phosphorylé par la kinase p38 en réponse au stress UV, est impliqué dans la réponse pigmentaire [23, 24]. Le facteur de transcription USF-1 augmente l'expression des gènes de la pigmentation *POMC*, *MC1R*, *tyrosinase* (Figure 2), en réponse à une stimulation par les UV [23, 24]. Ainsi, les cellules MEL *USF1*^{-/-} établies à partir des souris *knock-out USF-1* ne répondent plus aux stimulations UV. Enfin, différentes boucles d'amplification, faisant intervenir la kinase p38 et le facteur de transcription USF-1, permettent d'augmenter le processus de pigmentation pour une protection efficace de la peau (Figure 2).

USF-1 et la réponse immunitaire

L'implication du facteur USF-1 comme élément de réponse aux stress permet de mieux comprendre son rôle dans la réponse immunitaire. En effet, de nombreux gènes exprimés en réponse à une infection virale ou bactérienne sont régulés par la protéine USF-1. Ainsi, USF-1 participe à la régulation transcriptionnelle de gènes de la réponse humorale et cellulaire (Figure 3). Les boîtes E sont des éléments régulateurs essentiels des promoteurs des chaînes d'immunoglobulines [25] et USF-1 a été impliqué dans la régulation de la transcription du gène codant la chaîne légère $\lambda 2$ [26]. De plus, au cours de la réponse immunitaire précoce, la formation de pentamère d'IgM dépend de la synthèse simultanée des chaînes J des immunoglobulines qui permettent l'assemblage des monomères. Ensuite, leur transport à travers l'épithélium muqueux et glandulaire est assuré par le récepteur polymérique des immunoglobulines (pIgR) [27]. L'expression concomitante des gènes codant l'IgJ et le

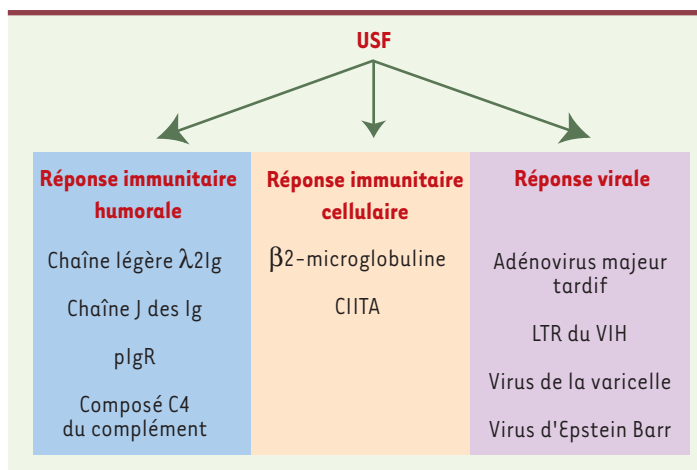


Figure 3. Régulation de la réponse immunitaire par USF. Les facteurs de transcription USF permettent la régulation de la réponse immunitaire humorale et cellulaire en régulant l'expression de différents gènes. Par ailleurs, les virus détournent ces facteurs à leur profit pour la transcription de leur génome. pIgR : récepteur polymérique des immunoglobulines ; CIITA : *class II transactivator*.

récepteur pIgR est essentielle pour une défense efficace et est en partie sous le contrôle du facteur USF-1. Enfin, l'élimination des antigènes pathogènes par cytolysse ou phagocytose est obtenue après reconnaissance et liaison spécifique des immunoglobulines. Le facteur USF-1 participe à cette phase de la réponse immunitaire en régulant l'expression d'un gène du système du complément, le C4 [7] et le gène de la $\beta 2$ -microglobuline [28], qui code la glycoprotéine impliquée dans la présentation de l'antigène, en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. USF-1 active également la transcription du gène *CIITA* [29] qui est un intermédiaire obligatoire de l'induction des gènes de CMH de classe II par l'interféron dans la réponse cellulaire. Par ailleurs, une dégradation spécifique d'USF-1 a été décrite en présence du pathogène intracellulaire *Chlamydia*, abolissant la reconnaissance par les lymphocytes T. Un détournement de la protéine USF-1 au profit de la machinerie transcriptionnelle virale a également été observé avec différents virus dont l'adénovirus majeur tardif, le LTR du VIH, le virus de la varicelle et le virus d'Epstein-Barr [30]. Le rôle des protéines USF est donc double, participant à la réponse immunitaire et à la prolifération virale.

USF et le contrôle de la prolifération cellulaire

La progression du cycle cellulaire est régulée de manière précise par les complexes cyclines-Cdk (*cyclin-dependent-kinase*) pour assurer le transfert de l'intégrité de l'information génétique des cellules

mères aux cellules filles [31]. Ainsi, la régulation de la transition G1/S est sous le contrôle des cyclines D et E, en combinaison avec les Cdk2, 4 et 6, alors que la transition G2/M est dépendante des cyclines A et B en combinaison avec la Cdk1 (Cdc2). Le facteur de transcription USF-1 est un régulateur de l'expression des gènes codant pour la cycline B1 et Cdk1, favorisant ainsi la transition G2/M [32, 33], et USF-2 régule l'expression du gène *Cdk4* (Figure 4). Par ailleurs, la phosphorylation de la protéine recombinante USF-1, en présence des complexes cyclineA2-cdk1 et cyclineB1-cdk1, augmente son affinité pour le motif E et stimule l'activité transcriptionnelle, ce qui suggère la présence d'une boucle d'amplification favorisant la transition G2/M. Le rôle des protéines USF dans la prolifération cellulaire ne se limite pas aux gènes du cycle cellulaire proprement dits. En effet, USF-1 permet de réguler l'expression du gène *hTERT* (*human telomerase reverse transcriptase*) impliqué dans le maintien de l'intégrité des extrémités télomériques [34]. Dans les cellules différenciées où le gène *hTERT* n'est plus exprimé, la taille des télomères est directement liée au nombre de divisions cellulaires, et donc à la durée de vie de la cellule, à l'inverse des cellules souches totipotentes qui possèdent une activité télomérase. De même, 85 % des cellules cancéreuses se caractérisent par la réactivation de l'expression du gène *hTERT*. Dans les cellules cancéreuses, USF-1 participerait au maintien de l'expression du gène *hTERT* sans pour autant être impliqué dans sa réactivation. Bien que USF-1 participe à la prolifération illimitée dans les cellules cancéreuses étudiées, son rôle dans la pathologie cancéreuse est controversé. En effet, une perte

d'activité transcriptionnelle de la protéine USF-1 a été observée dans trois lignées de carcinomes mammaires sur six étudiées. Cette modification d'activité, qui est de spécificité cellulaire, semble être dépendante de la perte de cofacteurs (*voir plus haut* TFIID, TAF), essentiels pour la machinerie transcriptionnelle. De même, l'implication d'USF-1 dans la régulation de l'expression de gènes suppresseur de tumeur (*p53*, *BRCA2*, *APC*) semble en opposition avec la régulation du gène *hTERT* [35] (Figure 4). Le débat sur le rôle d'USF-1 dans le processus cancéreux reste donc ouvert.

Conclusions

Les facteurs de transcription USF, de la famille des b-HLH-LZ, participent à la régulation d'un réseau de gènes se caractérisant par la présence d'éléments de régulation spécifiques appelés boîte E (CANNTG). Les travaux récents montrent que les gènes régulés par les facteurs USF sont de plus en plus nombreux, permettant d'impliquer USF dans de nouveaux processus cellulaires. Les fonctions des facteurs USF sont dépendantes du contexte cellulaire à l'origine d'interactions protéine/protéine spécifiques, de modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles distinctes. Ces paramètres, associés aux diverses modifications des motifs E (méthylation, SNP) spécifiques de tissu ou de patient, modulent l'activité transcriptionnelle des facteurs USF. La présence de ces nombreux paramètres rend compte de la réelle complexité et diversité des processus de régulation des gènes dépendants d'USF. ♦

SUMMARY

USF as a key regulatory element of gene expression

Upstream stimulating factors, USF-1 and -2, are members of the evolutionary conserved basic-Helix-Loop-Helix-Leucine Zipper transcription factor family. The ubiquitously expressed USF-1 and -2 proteins of respectively 43 kDa and 44 kDa interact with high affinity to cognate E-box regulatory elements (CANNTG) which are particularly represented over the genome. The USF transcription factors are key regulatory elements of the transcriptional machinery mediating recruitment of chromatin remodelling enzymes, interacting with co-activators and members of the pre-initiation complex (PIC). Furthermore, transcriptional activity and DNA-binding of the USF proteins can be modulated by multiple ways including phosphorylation by distinct kinases (*p38*, protein kinase A and C, *cdk1* and *PI3Kinase*), homo or heterodimerization formation and DNA modification of the E-box binding motif (methylation, SNP). Taken together, these parameters render very complex the understanding of the USF-dependent gene expression regulation. USF transcription factors have thus been involved as key regulators of a wide number of gene regulation network including stress and immune response, cell cycle and proliferation. This review will thus focus on general aspect of the USF transcription factors and their implications in some regulatory networks. ♦

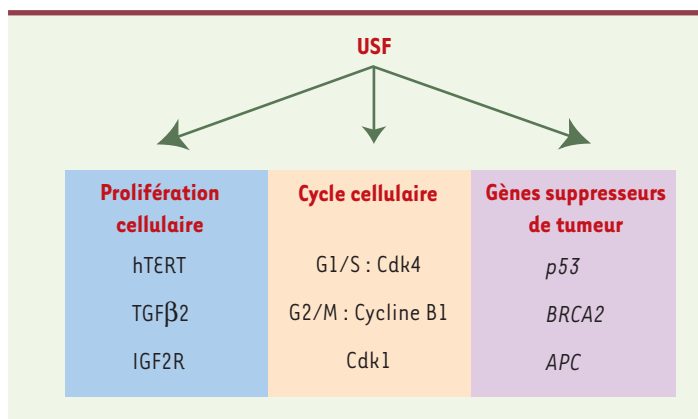


Figure 4. Régulation de la prolifération cellulaire et du cycle par USF. Les facteurs de transcription USF régulent positivement l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. USF intervient également dans les transitions G1/S et G2/M en régulant l'expression de cyclines et de Cdk. Il est également impliqué dans la régulation de gènes suppresseurs de tumeur.

RÉFÉRENCES

1. Sawadogo M, Roeder RG. Interaction of a gene-specific transcription factor with the adenovirus major late promoter upstream of the TATA box region. *Cell* 1985 ; 43 : 165-75.
2. Sawadogo M. Multiple forms of the human gene-specific transcription factor USF. II. DNA binding properties and transcriptional activity of the purified HeLa USF. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 11994-2001.
3. Sawadogo M, Van Dyke MW, Gregor PD, Roeder RG. Multiple forms of the human gene-specific transcription factor USF. I. Complete purification and identification of USF from HeLa cell nuclei. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 11985-93.
4. Shieh BH, Sparkes RS, Gaynor RB, Lusic AJ. Localization of the gene-encoding upstream stimulatory factor (USF) to human chromosome 1q22-q23. *Genomics* 1993 ; 16 : 266-8.
5. Groenen PM, Garcia E, Debeer P, et al. Structure, sequence, and chromosome 19 localization of human USF2 and its rearrangement in a patient with multicystic renal dysplasia. *Genomics* 1996 ; 38 : 141-8.
6. Lin Q, Luo X, Sawadogo M. Archaic structure of the gene encoding transcription factor USF. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 23894-903.
7. Galibert MD, Boucontet L, Goding CR, Meo T. Recognition of the E-C4 element from the C4 complement gene promoter by the upstream stimulatory factor-1 transcription factor. *J Immunol* 1997 ; 159 : 6176-83.
8. Henrion AA, Vaulont S, Raymondjean M, Kahn A. Mouse USF1 gene cloning : comparative organization within the c-myc gene family. *Mamm Genome* 1996 ; 7 : 803-9.
9. Atchley WR, Fitch WM. A natural classification of the basic helix-loop-helix class of transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 5172-6.
10. Baxevasis AD, Vinson CR. Interactions of coiled coils in transcription factors : where is the specificity? *Curr Opin Genet Dev* 1993 ; 3 : 278-85.
11. Sirtio M, Walker S, Lin Q, et al. Members of the USF family of helix-loop-helix proteins bind DNA as homo- as well as heterodimers. *Gene Expr* 1992 ; 2 : 231-40.
12. Mandola MV, Stoecklacher J, Muller-Weeks S, et al. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 2898-904.
13. Prendergast GC, Ziff EB. Methylation-sensitive sequence-specific DNA binding by the c-Myc basic region. *Science* 1991 ; 251 : 186-9.
14. Viollet B, Lefrançois-Martinez AM, Henrion A, et al. Immunochemical characterization and transacting properties of upstream stimulatory factor isoforms. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 1405-15.
15. Liu M, Whetstone JR, Payton SG, et al. Roles of USF, Ikaros and Sp proteins in the transcriptional regulation of the human reduced folate carrier B promoter. *Biochem J* 2004 ; 383 : 249-57.
16. Firlej V, Bocquet B, Desbiens X, et al. Pea3 Transcription factor cooperates with USF-1 in regulation of the murine bax transcription without binding to an Ets-binding site. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 887-98.
17. Andrews GK, Lee DK, Ravindra R, et al. The transcription factors MTF-1 and USF1 cooperate to regulate mouse metallothionein-I expression in response to the essential metal zinc in visceral endoderm cells during early development. *EMBO J* 2001 ; 20 : 1114-22.
18. Chiang CM, Roeder RG. Cloning of an intrinsic human TFIIID subunit that interacts with multiple transcriptional activators. *Science* 1995 ; 267 : 531-6.
19. West AG, Huang S, Gaszner M, et al. Recruitment of histone modifications by USF proteins at a vertebrate barrier element. *Mol Cell* 2004 ; 16 : 453-63.
20. Casado M, Vallet VS, Kahn A, Vaulont S. Essential role in vivo of upstream stimulatory factors for a normal dietary response of the fatty acid synthase gene in the liver. *J Biol Chem* 1999 274 : 2009-13.
21. Kadekaro AL, Kavanagh RJ, Wakamatsu K, et al. Cutaneous photobiology. The melanocyte versus the sun : who will win the final round ? *Pigment Cell Res* 2003 ; 16 : 434-47.
22. Busca R, Ballotti R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res* 2000 ; 13 : 60-9.
23. Galibert MD, Carreira S, Goding CR. The USF-1 transcription factor is a novel target for the stress-responsive p38 kinase and mediates UV-induced tyrosinase expression. *EMBO J* 2001 ; 20 : 5022-31.
24. Corre S, Primot A, Sviderskaya E, et al. UV-induced expression of key component of the tanning process, the POMC and MC1R genes, is dependent on the p-38 activated upstream stimulating factor-1 (USF-1). *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 51226-33.
25. Ephrussi A, Church GM, Tonegawa S, Gilbert W. B lineage : specific interactions of an immunoglobulin enhancer with cellular factors *in vivo*. *Science* 1985 ; 227 : 134-40.
26. Chang LA, Smith T, Pognonec P, et al. Identification of USF as the ubiquitous murine factor that binds to and stimulates transcription from the immunoglobulin lambda 2-chain promoter. *Nucleic Acids Res* 1992 ; 20 : 287-93.
27. Wallin JJ, Rinkenberger JL, Rao S, et al. B cell-specific activator protein prevents two activator factors from binding to the immunoglobulin J chain promoter until the antigen-driven stages of B cell development. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 15959-65.
28. Gobin SJ, Biesta P, Van den Elsen PJ. Regulation of human beta 2-microglobulin transactivation in hematopoietic cells. *Blood* 2003 ; 101 : 3058-64.
29. Muhlethaler-Mottet A, Di Berardino W, Otten LA, Mach B. Activation of the MHC class II transactivator CIITA by interferon-gamma requires cooperative interaction between Stat1 and USF-1. *Immunity* 1998 ; 8 : 157-66.
30. Liu C, Sista ND, Pagano JS. Activation of the Epstein-Barr virus DNA polymerase promoter by the BRLF1 immediate-early protein is mediated through USF and E2F. *J Virol* 1996 ; 70 : 2545-55.
31. Hunt T. Cyclins and their partners : from a simple idea to complicated reality. *Semin Cell Biol* 1991 ; 2 : 213-22.
32. Cogswell JP, Godlevski MM, Bonham M, et al. Upstream stimulatory factor regulates expression of the cell cycle-dependent cyclin B1 gene promoter. *Mol Cell Biol* 1995 ; 15 : 2782-90.
33. North S, Espanel X, Bantignies F, et al. Regulation of cdc2 gene expression by the upstream stimulatory factors (USFs). *Oncogene* 1999 ; 18 : 1945-55.
34. Goueli BS, Janknecht R. Regulation of telomerase reverse transcriptase gene activity by upstream stimulatory factor. *Oncogene* 2003 ; 22 : 8042-7.
35. Reisman D, Rotter V. The helix-loop-helix containing transcription factor USF binds to and transactivates the promoter of the p53 tumor suppressor gene. *Nucleic Acids Res* 1993 ; 21 : 345-50.

TIRÉS À PART
M.D. Galibert



La Fondation Jérôme Lejeune, reconnue d'utilité publique, a pour objectif la recherche sur les maladies génétiques de l'intelligence (déficiences intellectuelles).
« Chercher, Soigner, Défendre »

SUBVENTIONS

La Fondation Jérôme Lejeune appelle les équipes et chercheurs intéressés à soumettre à son Conseil Scientifique des projets de recherche fondamentale ou appliquée (génétique, biologie moléculaire, neurosciences, cellules souches adultes ou du cordon, clinique, thérapeutique, comportement, etc.), destinés à conduire à la découverte de traitements améliorant les symptômes des maladies génétiques de l'intelligence, dont la trisomie 21. L'organisation de congrès est aussi subventionnée.

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

Formulaire à remplir « en ligne » sur www.fondationlejeune.org ou à demander à :
conseil.scientifique@fondationlejeune.org (à envoyer avant le 24/03/2006) :
Conseil Scientifique - Fondation Jérôme Lejeune
48, rue Galande - 75005 PARIS - France
Tél : +33 1 53 10 08 30 - Fax : +33 1 53 10 85 98