HAL
open science

Interactions entre récepteur des glucocorticostéroïdes et facteurs de transcription

F. Gouilleux

To cite this version:

F. Gouilleux. Interactions entre récepteur des glucocorticostéroïdes et facteurs de transcription. Journal de la Société de Biologie, 1999, 193 (4-5), pp.369-73. hal-02427381

HAL Id: hal-02427381

https://univ-tours.hal.science/hal-02427381v1

Submitted on 4 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Journal de la Société de Biologie, 193 (4), 369-373 (1999)

Interactions entre récepteur des glucocorticostéroïdes et facteurs de transcription.

par Fabrice Gouilleux

Institut Cochin de Génétique Moléculaire (ICGM), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM U363), Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu le 18 novembre 1999

RÉSUMÉ

La régulation de l'expression des gènes par les glucocorticostéroïdes est médiée par un récepteur intracellulaire (GR) permettant la transduction du signal hormonal externe dans le noyau. De nombreuses études *in vitro* et plus récemment *in vivo* ont montré que cette régulation se fait par deux mécanismes distincts nécessitant soit l'interaction directe du complexe hormone-récepteur avec des éléments de réponse spécifiques présents dans les régions régulatrices de ces gènes et appelés GRE (Glucocorticoid Response Elements) ou indirectement par le biais d'une interaction protéine-protéine entre le récepteur et d'autres facteurs de transcription. Pour ces deux types de mécanismes, la régulation positive ou négative de l'expression des gènes par les glucocorticostéroides est déterminée par la configuration des régions régulatrices, de leur structure chromatinienne et des protéines composant les complexes transcriptionnels impliquées dans l'interaction avec le GR.

SUMMARY Interactions between the glucocorticoid receptor and transcription factors

Transcriptional regulation by glucocorticoids is mediated through an intracellular glucocorticoid receptor which transmits hormone signal to the nucleus. Two types of mechanisms have been attributed for the hormonal regulation of gene promoters. The first one requires DNA binding of the activated receptor to a specific element called GRE (Glucocorticoid Response Element) found in the promoter regions of target genes and the second one involves a direct cross-talk of the GR with transcription factors. Both mechanisms are dependent on the promoter configurations, their chromatin structure or the components of the transcriptional complexes involved in the interaction with the GR. These distinct features specify the activity of the GR as a repressor or activator of transcription.

INTRODUCTION

Les glucocorticostéroïdes ont diverses fonctions biologiques au sein des organismes des mammifères. Ces hormones ont des effets sur le métabolisme, sur le système immunitaire et le cerveau, et sont généralement cliniquement utilisées comme agents anti-inflammatoires et immuno-suppresseurs. Les propriétés biologiques de ces hormones sont médiées par un récepteur intracellulaire (GR), permettant la régulation de l'expression des gènes en réponse à ces hormones. En absence de ligand, le GR inactif est localisé dans le cytoplasme dans un complexe contenant les protéines HSP90 et HSP56 appartenant à la famille des protéines de choc thermique. La stimulation des cellules cibles par les glucocorticostéroïdes passe par la diffusion passive de l'hormone à travers la membrane, son interaction avec le récepteur conduisant à un changement conformationnel et à la dissociation des protéines HSP90 et HSP56 nécessaires à la translocation du récepteur dans le noyau (Bamberger *et al.*, 1996). Le complexe hormone-récepteur ainsi activé va réguler l'expression de gènes cibles soit directement par interaction avec les séquences GRE présents dans les régions régulatrices de gènes cibles soit indirectement par le biais d'interactions protéine-protéine (Beato *et al.*, 1996) (Fig. 1).

LE GR : DOMAINES STRUCTURAUX

Le GR appartient à la sous-classe des récepteurs aux hormones stéroidiennes dans la super famille des récepteurs nucléaires (Mangelsdorf *et al.*, 1995). Comme la plupart de ces récepteurs, le GR contient une structure

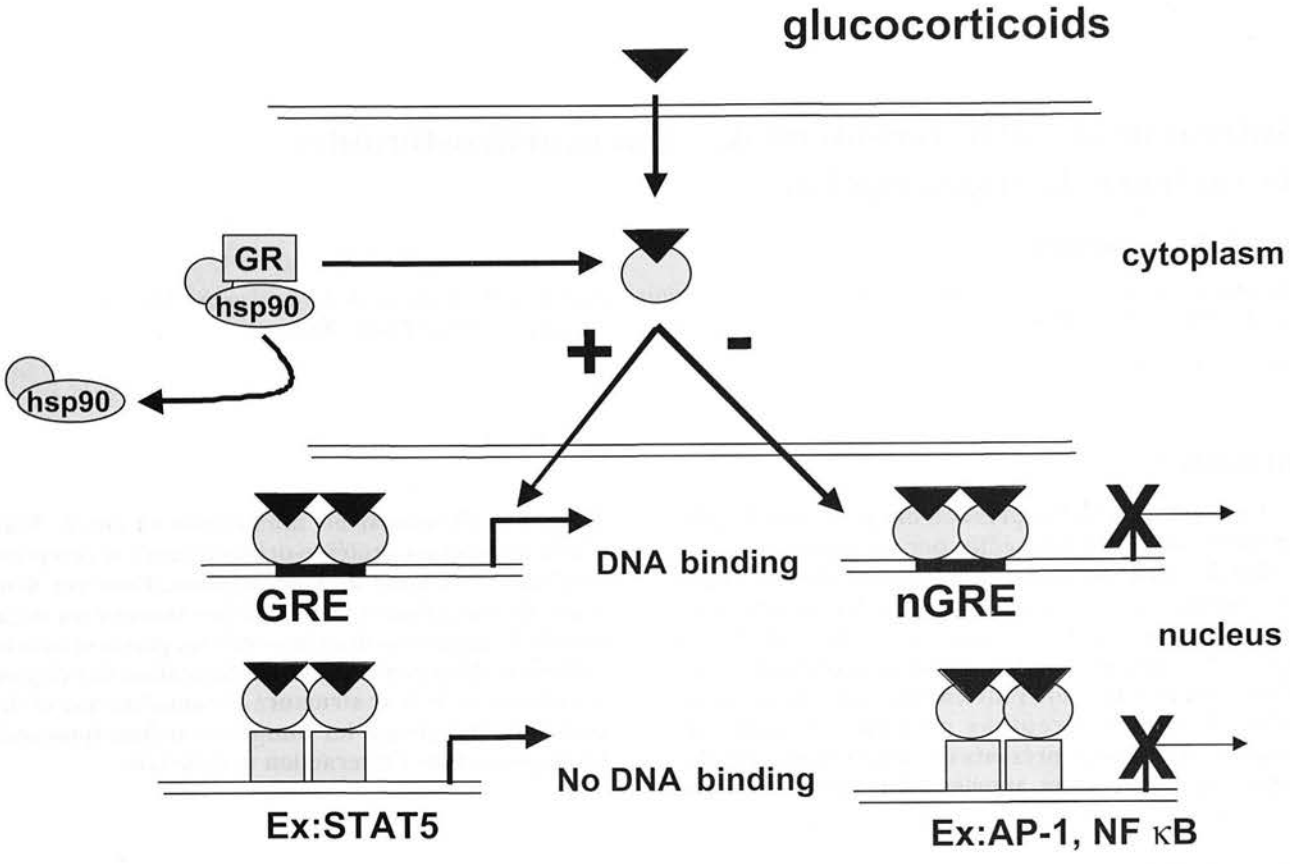

FIG. 1. – Différents mécanismes de régulation de l'expression des gènes par les glucocorticoïdes.

modulaire contenant différents domaines de régulation : un domaine de liaison à l'ADN, un domaine de liaison du ligand et deux domaines de transactivation présents dans les extrémités NH2- et COOH-terminales. Le domaine de liaison à l'ADN (DBD) présente la plus grande homologie entre les membres de la famille des récepteurs aux hormones stéroïdes, et se caractérise pour le GR par la présence de deux doigts de zinc impliqués d'une part dans l'interaction du GR sur une séquence ADN palindromique ou GRE et, d'autre part, dans la dimérisation du récepteur (Beato *et al.*, 1995 ; Tsai & O'Malley, 1994). Ce domaine est également capable d'interagir avec des facteurs de transcription tels que AP-1 et NF-kB (McEwan *et al.*, 1997). Deux domaines de transactivation appelés AF-1 et AF-2 sont localisés respectivement dans les extrémités NH2- et COOH-terminales du récepteur. Contrairement au domaine AF-1, la fonction du domaine AF-2 localisé près du domaine de liaison à l'hormone est hormono-dépendante. Ces deux domaines seraient impliqués dans l'interaction directe avec la machinerie transcriptionnelle ou indirectement par le recrutement de co-facteurs tels que CBP ou SRC-1. Enfin le domaine de liaison au ligand ou LBD localisé dans la partie COOH du récepteur est le domaine le moins conservé entre les différents récepteurs bien qu'il ait été proposé que le LBD contienne une poche commune de liaison au ligand contenant des résidus acides aminés conservés et spécifiques de ces récepteurs. Une région susceptible d'interagir avec la protéine HSP90 a été définie dans le LBD (Mac Ewan *et al.*, 1997).

RÉPRESSION OU INDUCTION DE L'EXPRESSION DE GÈNES PAR LE GR

Au cours de ces dix dernières années, à l'issue de nombreuses études *in vitro*, il est apparu que le mécanisme d'action du GR sur la répression ou l'induction de l'expression des gènes se faisait par deux mécanismes complètement distincts nécessitant soit l'interaction du GR activé avec les GRE, soit avec d'autres facteurs de transcription indépendamment de sa liaison à l'ADN. Le point culminant de ces différentes études a été la démonstration *in vivo* de la pertinence de ces deux mécanismes. Bien que les souris chez lesquelles le gène codant pour le GR a été inactivé ne soient pas viables, le laboratoire de G. Shutz a montré que l'inactivation conditionnnelle de la dimérisation du récepteur chez la Souris n'est pas létale (Reichardt *et al.*, 1998). Par ailleurs les résultats obtenus chez ces souris ont permis

de distinguer les fonctions biologiques nécessitant ou non la dimérisation du récepteur et donc dans un proche avenir de définir plus précisément les gènes dont la régulation de l'expression requiert la liaison ou non du GR sur les séquences GRE (Tronche *et al.*, 1998).

RÉGULATION POSITIVE DE L'EXPRESSION DE GÈNES CIBLES

Dépendante de l'interaction du GR avec la séquence GRE

Il est généralement admis que l'interaction du GR avec ses séquences cibles GRE n'est pas suffisante pour activer la transcription de promoteurs adjacents et que celle-ci nécessite l'interaction directe ou indirecte du GR avec la machinerie transcriptionnelle. Ainsi l'interaction *in vitro* de la TBP (TATA Binding Protein) avec les domaines AF-1 et AF-2 du GR a été rapportée (Almlof *et al.*, 1998). Toutefois la signification de ces observations *in vivo* reste à déterminer. Par ailleurs, des expériences de transcription *in vitro* ont montré la nécessité de protéines dites co-activatrices généralement en quantité limitante dans la cellule permettant le pontage entre le récepteur et la machinerie transcriptionnelle. Plusieurs de ces co-facteurs interagissant avec le GR ont été identifiés tels que GRIP-1, un membre de la famille SRC-1 dont l'homologue murin est TIF-2 et CBP/P300 (McEwan *et al.*, 1997). L'interaction de ces deux co-facteurs avec le GR est dépendante de la présence d'hormone. Les domaines d'interaction de ces protéines avec le GR font intervenir les domaines AF-1 et AF-2. CBP et SRC-1 interagissent également et possèdent toutes deux des activités histone acétyl transférases soulignant la participation de ces deux protéines dans le remodelage de la chromatine. Il existe probablement d'autres partenaires non encore identifiés du GR. En effet, il faut citer en exemple pCAF1, un composant de la machinerie transcriptionnelle interagissant avec CPB et SRC-1 et d'autres récepteurs nucléaires (Freeman, 1999). Il est donc facile d'imaginer la complexité des interactions mises en jeu. La nature des complexes et les domaines d'interaction protéine-protéine dans le cas du GR restent encore à déterminer avec exactitude.

Le GR coopère fonctionnellement avec d'autres éléments régulateurs localisés à proximité des GRE au sein de promoteurs régulés par les hormones. Ainsi il a été montré que les facteurs de transcription oct-1, C-EBP, SP-1, HNF-3 et CREB agissent en synergie avec le GR (Bamberger *et al.* 1996 ; Chang *et al.*, 1998 ; Imai *et al.*, 1993). Dans ce schéma de régulation, il ne faut pas oublier le GR lui même, puisque la duplication artificielle de séquences GRE au sein de promoteurs hétérologues permet d'induire une synergie dans l'activation de la transcription en réponse aux glucocorticostéroïdes. L'interaction fonctionnelle positive entre le GR et d'autres facteurs de transcription dépend 1) de la configuration des promoteurs et de la distance séparant les séquences GRE des autres séquences régulatrices et 2) de la composition des complexes protéiques mis en jeu. Ainsi, dans le cas de la coopération AP-1/GR, il a été montré qu'une distance d'au moins 25 paires de bases entre le GRE et le site AP-1 est nécessaire pour obtenir une synergie dans l'activation de la transcription alors qu'en deça de cette distance, une interférence fonctionnelle est observée (Pearce *et al.*, 1998). D'autre part, la composition du complexe AP-1 détermine l'activité du GR (répression ou activation). Ainsi dans le cas du gène de la proliférine, le GR coopère positivement avec le facteur AP-1 si celui-ci est composé d'un homodimère de c-jun. De même, si le GR réprime l'activité d'un hétérodimère c-jun/c-fos, une synergie est obtenue dans le cas d'un hétérodimère c-jun/fra-1. Par l'utilisation de chimères fra-1/c-fos, quatre acides aminés ont été identifiés dans la région basique de ces deux protéines spécifiant cette activité différentielle du GR (Cato *et al.*, 1996).

Un autre niveau de régulation positive par le GR relativement bien décrit pour un certain nombre de promoteurs hormono-régulés est l'implication du GR dans le remodelage de la structure chromatinienne de ces promoteurs. Un des exemples le mieux étudié est le promoteur du virus murin de la tumeur mammaire (Adom *et al*, 1991 ; Beato *et al.*, 1996). L'interaction du GR avec les séquences GRE de ce promoteur conduit à un changement local de la structure chromatinienne permettant l'accessibilité et l'interaction de facteurs de transcription sur leurs sites ADN localisés juste en aval de ces GRE, et donc l'induction de la transcription à partir de ce promoteur. Les mécanismes de ce changement local de structure restent très mal compris mais pourraient faire intervenir les protéines swi/snf, protéines impliquées dans la dérepression de la chromatine dans la levure (Beato *et al.*, 1995 ; McEwan *et al.*, 1997). En effet, l'activité transcriptionnelle du GR dans des levures comportant des mutations des gènes codant pour les composants du complexe swi/snf, est extrêmement réduite. Par ailleurs, un de ces composants swi3 interagit *in vitro* et *in vivo* avec le GR (McEwan *et al.*, 1997). Cette interaction fait intervenir le DBD du récepteur GR. Par ailleurs, plusieurs protéines apparentées aux protéines swi ont été identifiés chez la Drosophile et l'Homme telles que les protéines brahma (brm et hbrm) et BRG1. Ces protéines, *in vitro*, affectent la structure chromatinienne. De plus, dans des cellules déficientes en hbrm, l'activité transcriptionnelle du GR est réduite et est augmentée après réintroduction dans ces cellules d'un vecteur d'expression du gène hbrm. Cette coopération fait intervenir le DBD du GR (Beato *et al.*, 1996). D'une manière générale, ces protéines, comme dans le cas des protéines swi, font partie d'un complexe très large et pourraient, en dehors de leur rôle dans le remodelage de la chromatine, servir de pont entre les co-facteurs, la machinerie transcriptionnelle et le GR.

Indépendante de la liaison du GR sur la séquence GRE

Indépendamment de son activité de liaison à l'ADN, le GR régule positivement la transcription de gènes par interaction protéine-protéine. La régulation de la trans-

cription du gène de la β-caséine constitue un des meilleurs exemples de ce modèle d'interaction. En effet, la prolactine et les glucocorticostéroïdes coopèrent pour réguler la transcription de ce gène dans les cellules épithéliales mammaires. Cette coopération fait intervenir une interaction physique et fonctionnelle entre le GR et le facteur de transcription STAT5 activé par la prolactine (Stoecklin *et al.*, 1996). Cette synergie nécessite la présence du domaine AF-1 du GR mais pas celle de son DBD (Stoecklin *et al.*, 1997).

RÉGULATION NÉGATIVE DE L'EXPRESSION DE GÈNES CIBLES

Dépendante de la liaison du GR sur la séquence GRE

Ce modèle est illustré par la régulation négative de l'expression du gène de la pro-opiomélanocortine (POMC). Elle requiert l'interaction du GR sur une séquence dite nGRE (pour négative GRE) présente dans le promoteur de ce gène. Les mécanismes moléculaires de cette régulation ne sont pas connus avec exactitude mais feraient intervenir une interférence fonctionnelle avec des facteurs de transcription interagissant avec des séquences voisines de ce nGRE (Beato *et al.*, 1996; Bamberger *et al.*, 1996).

Des interférences fonctionnelles avec les facteurs de transcription GATA-1 et AP-1 dans la régulation négative de l'expression des gènes de la β-globine et de la proliférine ont également été observées (Chang *et al.*, 1993; Cato *et al.*, 1996). Dans ce dernier cas, la liaison à l'ADN du GR ne perturbe pas celle du facteur AP-1. De même, le GR seul ne régule pas l'activité transcriptionnelle du gène de la proliférine suggérant ainsi que la séquence reconnue par le GR n'est pas un GRE classique et que la répression observée nécessite en plus une interaction protéine-protéine.

Indépendante de la liaison du GR sur la séquence GRE

Par interaction protéine-protéine, le GR bloque l'activité transcriptionnelle de facteurs de transcription et, par conséquent, régule négativement l'expression de gènes cibles de ces facteurs. Le mécanisme exact n'est pas connu mais, parmi les différentes hypothèses retenues, impliquerait une compétition pour des co-facteurs nécessaires dans la transactivation des gènes cibles ou un blocage de l'interaction de ces co-facteurs avec les facteurs de transcription concernés (Gottlicher *et al.*, 1996). Dans tous les cas, l'activité de liaison à l'ADN du GR n'est pas requise. Il existe de nombreux exemples dans la littérature correspondant à ce modèle. Ainsi, le GR inhibe l'activité du facteur Oct-1 dans la régulation de l'expression du gène de la GnRH, du facteur Spi-1/Pu-1, et du facteur CREB dans la régulation de l'expression du gène de la sous-unité α de l' hormone glycoprotéique (Chandran *et al.*, 1996; Gauthier *et al.*, 1993; Cato *et al.*, 1996). Cependant, les deux exemples les mieux étudiés sont ceux de la répression de l'activité des facteurs AP-1 et NF-κB par le GR. Ces deux modèles ont retenu plus particulièrement l'attention car ces deux facteurs sont impliqués dans la régulation de l'expression de gènes au cours de l'inflammation et ont permis de préciser les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticostéroïdes (Cato *et al.*, 1996; Gottlicher *et al.*, 1996). Le gène de la collagénase I dont l'expression est régulée par le facteur AP-1 a été le premier modèle d'étude de l'interférence du GR avec ce facteur. Comme dans le cas du gène de la proliférine, la composition homodimérique ou hétérodimérique du complexe AP-1 détermine l'activité du GR (répression ou synergie). La synergie du GR avec AP-1 sur la transactivation de l'expression de ce gène est observée dans le cas d'homodimère de c-jun alors que le GR réprime l'activité d' AP-1 lorsqu'il est constitué d'hétérodimère c-jun/c-fos (Gottlicher *et al.*, 1996). Bien que la liaison à l'ADN du GR ne soit pas requise pour observer cette répression, il a été rapporté que le DBD du récepteur est nécessaire à cet effet et pourrait constituer une interface d'interaction avec les protéines c-jun et c-fos du complexe AP-1(McEwan *et al.*, 1997). Parmi les mécanismes moléculaires de la répression de l'activité du complexe AP-1 par le GR, outre la compétition pour des co-activateurs ou l'inhibition de l'interaction de co-activateurs avec AP-1, il a été proposé que le GR inhiberait l'activité de la protéine kinase JNK phosphorylant c-jun ou encore empêcherait la phosphorylation de c-jun par JNK et bloquerait ainsi le recrutement du co-facteur CBP au niveau du complexe AP-1 (Caelles *et al.*, 1997).

Dans le cas de la répression de NF-κB par le GR, deux modèles ont été proposés. Le premier est basé sur le fait que les glucocorticostéroïdes régulent positivement l'expression de Iκ-B, un inhibiteur de NF-κB et permettraient ansi de bloquer l'interaction de NF-κB constitué d'un héterodimère p50 et p65 (relA) avec ses séquences ADN. Toutefois ce modèle n'est pas généralisable et plusieurs études ont montré que l'inhibition de l'activité de NF-κB par le GR n' était pas systématiquement reliée à une augmentation de l'expression de Iκ-B. Dans le deuxième modèle, une interaction directe protéine-protéine a été proposée. Elle repose sur les faits que d'une part, l'interaction NF-κB/GR est observée *in vitro* et requiert le DBD du GR et, d'autre part, que le GR inhibe l'activité transcriptionnelle de protéine de fusion comportant le domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription GAL4 et le domaine de transactivation de la sous-unité p65 de NF-κB (Dumont *et al.*, 1998). A l'inverse, NF-κB est également capable de bloquer l'activité transcriptionnelle du GR suggérant que les mécanismes de cette répression,comme dans le cas du complexe AP-1, impliquent une compétition pour des co-facteurs, une inhibition de recrutement de co-facteurs ou de modifications post-traductionnelles (telles que des phosphorylations). Bien que ces deux modèles ne soient pas mutuellement exclusifs, Il sera important de déterminer quelle est l'importance relative de l'un ou de l'autre dans différents types cellulaires.

CONCLUSIONS

Le GR est un facteur de transcription à multiples faces. Son action sur l'activation ou la répression de la transcription de gènes cibles fait intervenir de multiples scénarios dans lesquels la liaison à l'ADN du GR, son interaction avec des facteurs de transcription, des co-activateurs ou des co-répresseurs et son action sur le remodelage de la chromatine prennent une place prépondérante. Il faut noter que la configuration du promoteur, la nature des complexes transcriptionnels mis en jeu détermineront l'activité du GR (répression ou activation). Il sera donc important dans l'avenir d'identifier les protéines composant ces complexes, les domaines d'interaction du GR avec ces protéines et les mécanismes de régulation de ces interactions tels que les phosphorylations. En effet, plusieurs groupes ont montré que la phosphorylation sur des résidus sérines du domaine AF-1 du récepteur des oestrogènes et de récepteurs nucléaires orphelins stimule le recrutement de co-facteurs (Freedman, 1999). Il sera donc crucial de déterminer si la phosphorylation de résidus sérine/thréonine également observée dans le domaine AF-1 du GR régule le recrutement de co-facteurs ou d' autres facteurs de transcription (Orti *et al.*, 1992). L'inactivation conditionnelle de la dimérisation du GR chez la Souris permet de discerner ses différentes fonctions et par voie de conséquence d'identifier les gènes cibles nécessitant ou non l'interaction du GR avec l'ADN. La compréhension des mécanismes d'interaction du GR avec les complexes transcriptionnels et de la régulation de ces interactions sera donc un outil précieux dans l'avenir pour développer des composés à usage thérapeutique hautement spécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

Adom J., Carr K. D., Gouilleux F., Marsaud V. & Richard-Foy H., Chromatin Structure of hormono dependent promoters. *J. Steroid Biochem.*,1991, *40*, 325-332.

Almlof T., Wallberg A. E., Gustafsson J.-A. & Wright A. P., Role of important hydrophobic amino acids in the interaction between the glucocorticoid receptor tau-1 core activation domain and target factors. *Biochemistry*, 1998, *37*, 9586-9594.

Bamberger C. M., Schulte H. M. & Chrousos G. P., Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocrine reviews*, 1996, *17*, 245-261.

Beato M., Herrlich P. & Schutz G., Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot. *Cell*, 1995, *83*, 851-857.

Beato M., Truss M. & Chavez S., Control of transcription by steroid hormones. *Annals New York Academy of Sciences*, 1996, *784*, 93-123.

Caelles C., Gonzalez-Sancho J. M. & Munoz A., Nuclear hormone receptor antagonism with AP-1 by inhibition of the JNK pathway. *Genes Dev.*, 1997, *11*, 3351-3364.

Cato A. C. B. & Wade E., Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Bioassays*, 1996, *18*, 371-378.

Chandran U. R., Attardi B., Friedman R., Zheng Z. W., Roberts J. L. & De Franco D. B., Glucocorticoid repression of the mouse gonadotropin releasing hormone gene is mediated by promoter elements that are recognized by heterodimeric complexes containing glucocorticoid receptor. *J. Biol. Chem.*, 1996, *271*, 20412-20420.

Chang C. J., Chen Y. L. & Lee S. C. Coactivator TIF1-β interacts with transcription factor C/EBP-β and glucocorticoid receptor to induce α1-acid glycoprotein gene expression. *Mol. Cell. Biol.*, 1998, *18*, 5880-5887.

Chang T. J. Scher B. M., Waxman S. & Scher W., Inhibition of mouse GATA-1 function by the glucocorticoid receptor: possible mechanism of steroid inhibition of erythroleukemia cell differentiation. *Mol. Endocrinol*, 1993, *7*, 528-542.

Dumont A , Hehner S. P., Schmitz M. L., Gustafsson J.-A., Liden J., Okret S., Van der Saag P. T., Wissink S., Van der Burg B., Herrlich P., Haegeman G., De Bosscher K. & Fiers W., Cross-talk between steroids and NF-κB: what language? *TIBS*, 1998, *23*, 233-235.

Freedman L. P. Increasing the complexity of coactivation in nuclear receptor signaling. *Cell*, 1999, *97*, 5-8.

Gauthier J. M., Bourachot B., Doucas V., Yaniv M.& Moreau-Gachelin F., Functional interference between Spi-PU-1 oncoprotein and steroid hormone or vitamine receptors. *EMBO J.*, 1993, *12*, 5089-5096

Gottlicher M., Heck S. & Herrlich P., Transcriptional cross-talk, the second mode of steroid hormone receptor action. *J. Mol. Medicine*, 1998, *76*, 480-489

Imai E., Miner J. N ., Mitchell J. A., Yamamoto K. R. & Granner D. K., Glucocorticoid receptor-cAMP response element binding protein interaction and the response of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene to glucocorticoids. *J. Biol. Chem.*, 1993, *268*, 5353-5356.

McEwan I. J., Wright A. P. H. & Gustafsson J.-A., Mechanism of gene expression by the glucocorticoid receptor: role of protein-protein interactions. *Bioassays*, 1997, 153-160.

Mangelsdorf D. J., Thummel C., Beato M., Herrlich P., Schutz G., Umesono K., Blumberg B., Kastner P., Mark M., Chambon P. & Evans R. M., The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1995, *83*, 835-839.

Orti E., Bodwell J. E. & Munck A., Phosphorylation of steroid hormone receptors. *Endocrine Reviews*, 1992, *13*, 105-128

Pearce D., Matsui W., Miner J. N. & Yamamoto K. R., Glucocorticoid receptor transcriptional activity determined by spacing of receptor and non receptor DNA sites. *J. Biol. Chem.*, 1998, *273*, 30081-30085.

Reichardt H. M., Kaestner K. H., Tuckermann J., Kretz O., Wessely O., Bock R., Gas P., Schmid W., Herrlich P., Angel P. & Schutz G., DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. *Cell*, 1998, *93*, 531-541.

Stoecklin E., Wissler M., Moriggl R. & Groner B., Specific DNA binding of STAT5, but not of glucocorticoid receptor is required for their functional cooperation in the regulation of gene transcription. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, *17*, 6708-6716.

Stoecklin E., Wissler M., Gouilleux F. & Groner B., Functional interactions between STAT5 and the glucocorticoid receptor. *Nature*, 1996, *383*, 726-728.

Tronche F., Kellendonk C., Reichardt H. M. & Schutz G., Genetic dissection of glucocorticoid receptor function in mice. *Current Op. in Gen. and Dev.*, 1998, *8*, 532-538.

Tsai M.-J. & O'Malley B. W., Molecular mechanisms of action of steroid-thyroid receptor superfamily members. *Annu. Rev. Biochem.*, 1994, *63*, 451-486.