

patients with type I neurofibromatosis. *Genes Chrom Cancer* 1992; 4: 337-42.

7. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type I neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 597-601.

8. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type I neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet* 1995; 11: 90-2.

9. Jacks T, Shih TS, Schmitt EM, Bronson RT, Bernards A, Weinberg RA. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in NF1. *Nat Genet* 1994; 7: 353-61.

10. Jacks T. Tumor suppressor gene mutations in mice. *Annu Rev Genet* 1996; 30: 603-36.

11. Brannan GI, Perkins AS, Vogel KS, et al. Targeted disruption of the neurofibromatosis type-1 gene leads to developmental abnormalities in heart and various neural crest-derived tissues [published erratum appears in *Genes Dev* 1994; 15: 2792]. *Genes Dev* 1994; 8: 1019-29.

12. Cichowski K, Shih TS, Schmitt E, et al. Mouse models of tumor development in neurofibromatosis type 1. *Science* 1999; 286: 2172-6.

13. Vogel KS, Klesse LJ, Velasco-Miguel S, Meyers K, Rushing EJ, Parada LF. Mouse tumor model for neurofibromatosis type 1. *Science* 1999; 286: 2176-9.

Remerciements

Je remercie R. Berger et M. Kalamarides pour la relecture de ce manuscrit.

Marco Giovannini

Inserm U.434, Fondation Jean-Dausset, CEPH, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ HMGIC: une nouvelle cible anti-obésité ? Dès 1995, deux articles ([1, 2] et *m/s* 1996, n° 8-9, p. 885) ont révélé le rôle inattendu de l'un des membres de la famille des protéines HMG (*High Mobility Group*) connues pour leur capacité à modifier l'architecture de la chromatine. En effet, c'est l'inactivation de HMGIC par la mutation « pygmy » qui est responsable d'un phénotype de maigreur chez la souris, alors qu'à l'inverse, des réarrangements chromosomiques entraînent fréquemment un gain de fonction de cette même protéine dans les lipomes. Il s'avère maintenant que l'expression du gène *Hmgic* est induite spécifiquement dans le tissu adipeux, d'une part par un régime enrichi en graisse, et d'autre part chez la souris génétiquement obèse (*Lep^{ob}/Lep^{ob}*) [3]. De plus, l'inactivation du gène *Hmgic* protège de l'obésité induite par le régime gras et réduit très significativement l'obésité massive des souris *Lep^{ob}/Lep^{ob}* [3]. Cette diminution du poids de tissu adipeux est due à une réduction du nombre des cellules adipeuses. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs suggèrent que HMGIC est nécessaire à la prolifération des pré-adipocytes, en accord avec le rôle connu de cette protéine dans les fibroblastes. En l'absence d'HMGIC, les adipocytes matures seraient moins nombreux du fait de la réduction du nombre de pré-adipocytes, bien que restant capables d'hypertrophie dans un contexte obésitogène. HMGIC serait-elle la cible à atteindre pour tenter de réduire l'obésité, en diminuant localement le développement du tissu adipeux ? Si tel était le cas, d'éventuels inhibiteurs d'HMGIC devraient être administrés précocement chez les sujets à risque (qui restent à déterminer !) et en complément à d'autres traitements ou régimes. En effet, bien qu'ayant une action spectaculaire sur le tissu adipeux, l'inactivation de *Hmgic* n'améliore pas les anomalies métaboliques associées à l'obésité !

[1. Zhou X, et al. *Nature* 1995; 376: 771-4.]

[2. Ashar HR, et al. *Cell* 1995; 82: 57-65.]

[3. Anand A, Chada K. *Nat Genet* 2000; 24: 377-80.]

■■■■ Comment modifier la sélectivité des canaux ioniques ? Une des caractéristiques des canaux ioniques est leur perméabilité plus ou moins importante aux différents ions. L'étude des mécanismes de cette sélectivité ionique, qui reposait jusqu'à récemment sur les techniques de mutagenèse dirigée, bénéficie à présent des premières données structurales (*m/s* 2000, n° 6/7, p. 823). Le groupe de H. Bayley vient de décrire une nouvelle approche: l'utilisation d'adaptateurs [1]. On savait déjà que des oligosaccharides cycliques

comme les cyclodextrines (CD) jouaient un rôle d'adaptateur pour le pore formé par une cytotoxine du staphylocoque doré, l'hémolysine α (α HL). Ce pore est constitué de sept sous-unités identiques assemblées dans la membrane cellulaire pour former un véritable canal faiblement sélectif pour les anions. Les CD diminuent la conductance du pore en se logeant dans le canal formé par celui-ci, à l'endroit même où son diamètre est le plus étroit [2]. D'où l'idée que le flux ionique passe au centre de la molécule CD nichée dans le pore, et que celle-ci puisse modifier la sélectivité ionique du pore α HL. La β CD augmente en effet la sélectivité anionique du pore α HL tandis que l'utilisation d'un adaptateur chargé négativement, le $S7\beta$ CD, induit une sélectivité pour les cations. Si ces molécules sont placées dans un pore α HL mutant perméable non plus aux anions mais aux cations, elles vont aussi imposer leur propre sélectivité, anionique pour β CD et cationique pour $S7\beta$ CD [1]. On peut donc considérer ces adaptateurs comme des filtres de sélectivité qui réduisent le diamètre du canal et gouvernent sa sélectivité ionique. Cette approche pourrait s'avérer utile pour l'analyse des mécanismes de la perméabilité ionique ou pour modifier la sélectivité de certains ionophores.

[1. Gu LQ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3959-64.]

[2. Gu LQ, et al. *Nature* 1999; 398: 686-90.]