

rat. On connaît un certain nombre d'inhibiteurs de la synthèse du cholestérol, de spécificités différentes. En 1986, fut rapporté que le BM.766, un dérivé de la pipérazine, inhibe la conversion du 7-déhydro- en cholestérol dans les hépatocytes du rat [4]. En trois jours de traitement *in vivo*, le cholestérol plasmatique baisse de près de moitié, et le précurseur s'élevé fortement. Dans la bile se produisent les mêmes phénomènes, avec baisse de la concentration des acides biliaires. L'addition de cholestérol au régime atténue l'ensemble des symptômes et restaure les concentrations normales. En revanche, la stimulation de la synthèse endogène par la choléstyramine aggrave la situation en augmentant le taux du précurseur. La transposition de ces essais thérapeutiques à la maladie humaine ne peut produire qu'un effet partiel; on peut en effet améliorer la cholestérolémie, mais aucun effet sur le système nerveux ne peut être espéré.

L'interprétation métabolique des observations que nous venons de rapporter doit tenir compte des étapes de la biosynthèse du cholestérol, que rappelle la *figure 1*, qui évite les formules. Partant d'un dérivé du coenzyme A, on passe du mévalonate au squalène, qui va se cycliser; le premier composé cyclique est le lanostérol; à partir de là, deux voies semblent pouvoir mener au cholestérol: l'une passe par le desmostérol, qui porte une deuxième double liaison sur la chaîne latérale, l'autre par le 7-déhydrocholestérol, qui porte deux doubles liaisons sur le deuxième cycle. En fait, ces deux voies mettent chacune en jeu la même enzyme, une 7-déhydrocholestérol réductase dont le déficit est la cause du syndrome. D'ailleurs, chez le rat traité, le desmostérol n'augmente pas, alors qu'il s'accumulerait s'il se trouvait sur une voie indépendante. Un dernier enseignement de ces travaux est que, surtout chez l'enfant, il faut se

méfier des agents capables de bloquer les dernières étapes de la synthèse du cholestérol [5]. Ils pourraient provoquer l'accumulation de 7-déhydrocholestérol ou de desmostérol avec des conséquences graves pendant la phase de maturation cérébrale.

J.C.D.

1. Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964 ; 64 : 210-7.
2. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, Salen G. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 107-13.
3. Xu G, Salen G, Shefer S, Ness C, Chen TS, Zhao Z, Tint GS. Reproducing abnormal cholesterol biosynthesis as seen in the Smith-Lemli-Opitz syndrome by inhibiting the conversion of 7-dehydrocholesterol to cholesterol in rats. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 76-81.
4. Aufenanger J, Pill J, Schmidt FH, Stegmeier K. The effects of BM.766, an inhibitor of 7-dehydrocholesterol Δ^7 reductase, on cholesterol biosynthesis in primary rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1986 ; 35 : 911-6.
5. Connor WE. A cholesterol deficiency syndrome in humans. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 2.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Clonage et caractérisation d'un transporteur de l'urée humain.** Le transport massif et rapide d'urée à travers la membrane de certaines cellules rénales et notamment celles qui, dans la médullaire interne, composent les derniers segments des canaux collecteurs, joue un rôle déterminant dans les mécanismes de concentration urinaire. Ce transport intervient pour une large part dans l'établissement du gradient tissulaire longitudinal (cortico-papillaire) de pression osmotique qui, en présence d'hormone antidiurétique, rend compte de l'osmolalité de l'urine excrétée. D'autres types cellulaires ont aussi cette capacité. Les globules rouges, en particulier, ont, comme ces cellules rénales, une membrane plasmique cent à mille fois plus perméable à l'urée qu'une simple bicouche lipidique. Le fait que ce transport puisse être satu-

nable, inhibé par la phlorétine et les agents mercuriels, et puisse faire l'objet d'inhibitions compétitives par des analogues de l'urée, suggère l'existence de protéines de transport spécifiques dans les membranes de ces cellules. Il existe, cependant, une différence fondamentale entre les deux types cellulaires à cet égard; la capacité de transport de l'urée par les globules rouges est permanente, alors qu'elle n'est exprimée par les cellules des canaux collecteurs de la médullaire interne qu'en présence d'hormone antidiurétique. Une équipe du CEA, en collaboration avec des chercheurs de l'INSERM-INTS et de la Harvard Medical School (Boston, MA, USA), vient de cloner et de caractériser à partir d'une banque de moelle osseuse humaine le gène codant pour un transporteur de l'urée (HUT11). Il s'agit d'un polypeptide de 43 kDa,

de 391 acides aminés. Lorsqu'il est exprimé dans les ovocytes de xénope, il fait apparaître un transport facilité d'urée qui présente toutes les caractéristiques énoncées ci-dessus. De plus, la fixation par photo-affinité d'un analogue de l'urée inhibe de 73 %, et de façon irréversible, la perméabilité à l'urée des ovocytes. En revanche, ni la perméabilité osmotique, ni la conductance électrique ne sont modifiées, ce qui exclut la formation ou la mise en place par HUT11 de canaux de nature hydrique ou ionique. Enfin, une sonde HUT11 a mis en évidence par *Northern blot* deux bandes très franches, exclusivement obtenues à partir des ARN extraits de tissus ou de lignées cellulaires, qui sont le siège d'un transport d'urée.

- [1. Olives B, *et al.* *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 31649-52.]