

Le gène de l' α -adducine, un candidat pour la maladie de Huntington ?

Depuis 1983, date où J. Gusella (Boston, MA, USA) a localisé le gène de la maladie de Huntington (MH) sur le chromosome 4, son groupe — et il n'est pas le seul — tourne autour de ce gène sans parvenir à le caractériser. Peut-être a-t-il enfin franchi un pas décisif [1]. Les travaux récents fixaient la position du gène dans une fourchette de 2,2 Mb en 4p16-3, avec une probabilité pour une zone de 500 kb entre deux marqueurs D4S180 et D4S182. La méthode utilisée a été celle d'un vecteur permettant la sélection et l'amplification d'exons flanqués par des sites fonctionnels d'épissage 5' et 3' à partir de l'ADN génomique [2]. Elle a été appliquée à un cosmide de la région la mieux liée au locus MH. Des séquences potentiellement codantes ont été utilisées pour cribler une banque d'ADN de cortex frontal. Deux clones ont pu être isolés ; ils se sont avérés être des versions dues à un épissage alternatif d'un même gène ; la comparaison avec des séquences de Genbank décèle une origine commune avec une protéine décrite en 1986 [3] dans le globule rouge et appelée α -adducine, dont le message a été séquencé en 1991 [4]. L'adducine est une protéine de 737 acides aminés ; elle possède [4] trois domaines, un segment N-terminal de 39 kDa globulaire, résistant aux protéases, connecté par un domaine de 9 kDa à un segment C-terminal de 33 kDa sensible aux protéases. L'adducine se lie à la calmoduline et est un substrat des protéines kinases A et C. L'adducine est sous forme d'un hétérodimère formé d'une chaîne α codée par un gène situé en 4p, et une d'adducine β , protéine très voisine, de 726 acides aminés, mais codée par un autre gène, probablement sur le chromosome 2. Dans le globule rouge, l'adducine semble jouer un rôle dans l'assemblée du réseau spectrine-actine ; dans les autres tissus, on suppose qu'elle intervient dans l'organisation du cytosquelette. C'est le cerveau qui en possède la plus forte concentration

après les globules rouges, mais le messager, de 4 kb environ, est présent dans de nombreux tissus y compris les lymphoblastes. Joshi *et al.* [4] avaient trouvé des produits d'épissage différentiel seulement pour l'adducine β , mais le travail de Taylor *et al.* [1] montre que l'adducine α possède également deux formes, dont une plus courte, de 662 acides aminés, à côté de celle de 737 acides aminés, la première découverte. L'existence de plusieurs formes des deux adducines fait penser que beaucoup de combinaisons, hétéro- ou homodimériques, pourraient exercer des fonctions différentes. L'identification d'un gène fonctionnel au voisinage immédiat du locus MH est donc certaine, et permet de lui attribuer le statut de gène candidat. Reste le plus difficile, la démonstration, ou la réfutation, de la véracité de ce gène à l'origine de la maladie de Huntington. On peut, certes, aisément imaginer un mécanisme endommageant sélectivement le cytosquelette de cellules spécifiques. Un précédent est fourni par la souris *nb* (normoblastose), chez laquelle le déficit en une forme d'ankyrine conduit à la dégénérescence d'un sous-groupe de cellules de Purkinje [5]. Mais la décision exige la recherche de mutations dans le gène de l'adducine, d'abord dans les exons, puis éventuellement dans les régions flanquantes. La seule observation fournie par l'article est négative : l'ARNm de lymphoblastes d'un sujet homozygote pour la maladie de Huntington a même taille et abondance que celui d'un témoin. Ce résultat, s'il élimine un remaniement grossier, n'écarte évidemment pas la possibilité de mutations ponctuelles. De plus, des altérations de la protéine pourraient consister en anomalies de sa localisation ou de sa régulation au cours du développement. En dehors de la découverte d'une recombinaison entre maladie de Huntington et adducine, ou de l'émergence d'un autre candidat plus probant, il peut s'avérer difficile d'exclure le gène de

l'adducine α , qui devra donc faire l'objet d'un examen attentif.

J.C. D.

1. Taylor SAM, Snell RB, Buckler A. Cloning of the α -adducin gene from the Huntington's disease candidate region of chromosome 4 by exon amplification. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 223-7.
2. Buckler AJ, Chang DD, Sharon L, *et al.* Exon amplification : a strategy to isolate mammalian genes based on RNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4005-9.
3. Gardner K, Bennett V. A new erythrocyte membrane-associated protein with calmodulin binding activity. Identification and purification. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 1339-48.
4. Joshi R, Gilligan DM, Otto E, McLaughlin T, Bennett V. Primary structure and domain organization of human alpha and beta adducin. *J Cell Biol* 1991 ; 115 : 665-76.
5. Peters LL, *et al.* Purkinje cell degeneration associated with erythroid ankyrin deficiency in *nb/nb* mice. *J Cell Biol* 1991 ; 114 : 1233-41.

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 17 février 1993

Stress oxydatif et antioxydants

Pr. Roger Nordmann (*Université René Descartes*)

Radicaux libres, stress oxydatif et vitamines antioxydantes

Pr. Jacques Hakim (*Université Paris VII*)

Formes réactives de l'oxygène et inflammation

Pr. Alain Favier (*Université de Grenoble*)

Tumor necrosis factor et radicaux libres ; conséquences potentielles pour l'immunité cellulaire

Dr. Irène Ceballos-Picot (*CNRS URA 1335, Hôpital Necker*)

Les souris transgéniques surexprimant la superoxyde dismutase cuivre-zinc : un modèle d'étude des mécanismes radicalaires et du vieillissement

Dr. Christian Auclair (*Institut Gustave Roussy, Villejuif*)

Domages oxydatifs induits par les agents carcinogènes et antimoraux.

La séance aura lieu à 16 h 30, au Collège de France

11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris