

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Pierre Bougnères⁽¹⁾
Elisabeth Bursaux
Jean-Claude Drapier⁽²⁾
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Dominique Langin⁽³⁾
Sophie Lotersztajn⁽⁴⁾
Vincent Lotteau
Marc Peschanski
Bernard Rouveix⁽⁵⁾

(1) Inserm U.342, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France.

(2) Inserm U.365, Institut Curie, section de biologie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

(3) Inserm U. 317, Institut Louis Bugnard, CHU Rangueil, 31054 Toulouse Cedex, France.

(4) Inserm U.99, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

(5) Inserm U. 13, 10, avenue de la Porte d'Aubervilliers, 75044 Paris Cedex 10, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Organisation du gène de la lipase hormonosensible et adaptation au froid de l'enzyme (p. 1126).

Des précisions sur le complexe de transmission du signal mis en jeu par l'insuline (p. 1126).

Les lésions moléculaires de la galactosialidose (p. 1126).

L'homologie, un biais dans la production de la diversité des anticorps et des récepteurs T (p. 1127).

L'emploi de l'hormone de croissance en dehors de son déficit (p. 1127).

Clonage d'une protéine permettant la correction des épreuves originales du transcrite de l'apolipoprotéine B (p. 1129).

Un liposarcome myxoïde avec translocation chromosomique et production d'un facteur de transcription hybride (p. 1132).

Les fonctions non enzymatiques des enzymes (p. 1132).

Les effets hypertrophiques de l'angiotensine II sont relayés par une production autocrine d'endothéline-1 dans des cardiomyocytes de rat (p. 1133).

Le diabète insipide néphrogénique héréditaire lié à l'X « revisité » plus de 200 ans après le débarquement du navire Hopewell (p. 1135).

La forme fonctionnelle du récepteur de l'érythropoïétine est une protéine glycosylée de 78 kDa (p. 1135).

SNAP-25 se partage entre transmission synaptique et croissance cellulaire (p. 1136).

Des fonctions immunitaires inhibées par un neuropeptide (p. 1136).

Récepteurs, activateur et inhibiteur de l'interleukine 1 (p. 1137).

Rôle d'un trouble génétique de l'insulino-sécrétion dans la genèse du diabète de type 1 (p. 1137).

Le gène de détermination du sexe SRY est peu conservé entre les espèces (p. 1137).

Transmission du signal par la cytokine IL6 (p. 1137).

Une forme de néphrolithiase récessive liée au sexe (p. 1138).

Un diabète insipide familial est dû à des anomalies du gène précurseur du nonapeptide AVP (arginine vasopressine) (p. 1138).

Un nouveau vibron cholérique, non O1, est apparu en 1992 : la huitième pandémie de choléra a-t-elle débuté ? (p. 1138).

L'ADP-ribose cyclique, un second messager régulateur du canal calcique du réticulum sarcoplasmique (p. 1138).

Les effets de l'absence complète du récepteur de l'insuline (p. 1139).

La protéine kinase C (PKC) contrôlerait la quantité de CFTR dans les cellules épithéliales (p. 1139).

Une mutation faux-sens de la dystrophine dans une myopathie de Duchenne (p. 1139).

La transmission de certains caractères acquis chez des rongeurs (p. 1140).

Les gènes soumis à l'empreinte génomique ont une réplication asynchrone sur les chromosomes homologues (p. 1140).

Démonstration par transgénèse de l'effet différentiel des HDL pauvres ou riches en apolipoprotéines A-II sur l'évolution de l'athérosclérose coronaire (p. 1147).

Hyperexpression de la protéine de transfert des esters de cholestérol, un nouveau modèle murin d'athérosclérose (p. 1147).

La production d'IgE *in vivo* est liée à l'expression du CD23 (p. 1149).

Une mutation de l'ADN mitochondrial explique la prédisposition à l'ototoxicité des aminosides et certaines surdités héréditaires (p. 1149).

Un courant chlore entrant est couplé au courant cationique lors de la stimulation des neurones olfactifs (p. 1151).

L'association CD4-p56^{lck} n'est pas nécessaire au développement des lymphocytes T auxiliaires (p. 1151).

La trisomie 18 (p. 1152).

Uniquement du gène de la lissencéphalie, type syndrome de Miller-Dieker

Les lissencéphalies, ou agyries, résultent d'une absence de migration des neurones et aboutissent au manque de circonvolutions cérébrales. Dans le syndrome de Miller-Dieker (SMD) s'y ajoute une dysmorphie faciale. De travaux sur le type 1 de lissencéphalie publiés en 1991 par un groupe de Minneapolis (MN, USA) (voir *m/s* n° 5, vol. 7, p. 509), on déduisait qu'il existait une relation entre le SMD et des délétions du bras court du chromosome 17 en 17p13.3 ; les délétions étaient de grande taille et on

ne pouvait savoir si un seul gène ou plusieurs étaient en cause. Un nouveau travail de ce groupe associé à des chercheurs de Houston (TX, USA) a pu mettre à profit des malades, porteurs de délétions plus limitées, pour identifier un gène responsable unique [1]. Le point de jonction entre les travaux des deux équipes s'est trouvé dans une étude visant à identifier des gènes contenant des répétitions du type de la β -transducine. De telles séquences sont conservées ; des amorces furent pré-

parées pour les amplifier ; on les utilisa pour cribler une banque d'ADNc de cerveau fœtal humain. Parmi les produits obtenus figuraient deux ADNc presque identiques, dont les gènes purent être rapportés, l'un au chromosome 2, l'autre au 17. Plusieurs des clones émanant du 17 se trouvant dans la région en cause dans le SMD, on concentra la recherche sur ceux-ci. Deux clones d'ADNc, correspondant aux parties 5' et 3' du gène, furent hybridés à des hybrides cellulaires somatiques contenant un

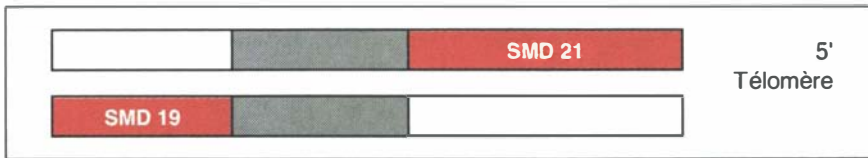


Figure 1. **Schéma des délétions des deux malades analysés.** En rouge, la partie non délétée ; en blanc, la partie délétée ; l'extrémité 5' est du côté du télomère. La partie grisée contient l'extrémité des délétions, qui ne se chevauchent pas. SMD : syndrome de Miller-Dieker. (D'après [1].)

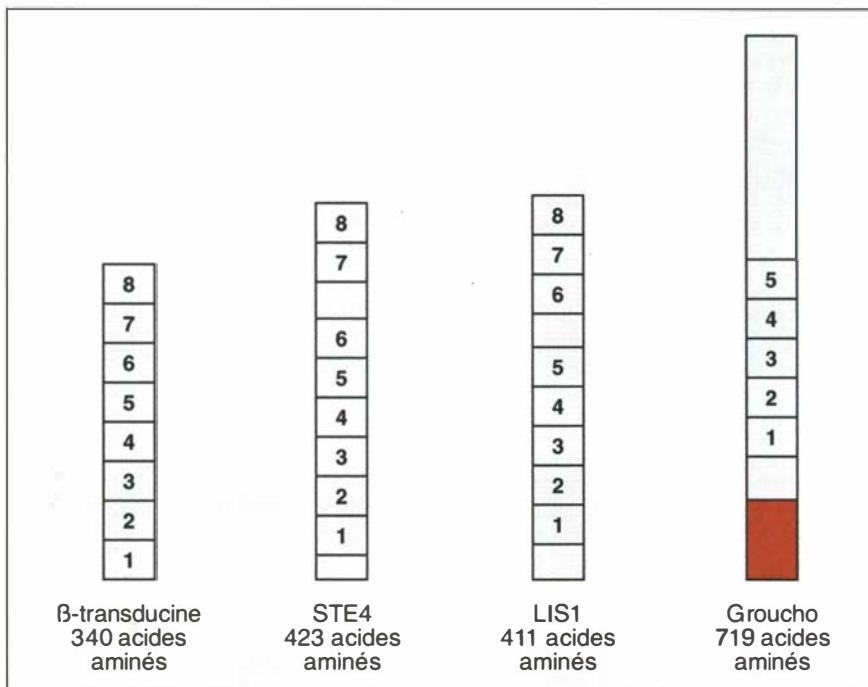


Figure 2. **Schéma des domaines répétitifs de la β transducine (entièrement répétitive) et de quelques autres sous-unités β .** La partie rouge de Groucho correspond à une région d'acides aminés chargés. (D'après [1].)

seul chromosome 17 provenant de malades atteints de SMD. Deux de ces malades se montrèrent particulièrement intéressants : l'un avait une délétion n'impliquant que la partie 3' du gène, l'autre que la partie 5' ; le point de cassure était dans la portion intermédiaire (figure 1) mais les deux délétions ne se chevauchaient pas. Comme, cependant, les deux sujets présentaient lissencéphalie et dysmorphie faciale, on en conclut qu'une délétion de chacune des extrémités provoque le syndrome.

Les Northern blots ont révélé chez l'homme normal une image complexe

avec au moins quatre bandes, de tailles allant de 2,2 à 7,5 kb, résultant probablement d'épissages alternatifs. De nombreux tissus montraient les transcrits, avec un maximum dans le cerveau, le cœur et le muscle strié. Une bande de 7,5 kb dominait chez la souris, intense dans le cerveau. La séquence d'acides aminés déduite de l'ADNc contenait 441 acides aminés. Son caractère essentiel était la présence de huit répétitions, du type trouvé dans les sous-unités β des protéines G. Chaque segment contient un motif de 40 résidus, avec fréquemment une paire Try-Asp (W D

en notation à une lettre), nommé pour cette raison motif WD-40 [2]. L'homologie de cette protéine, dénommée LIS-1, avec les autres sous-unités β des protéines G, est de l'ordre de 50 %. Elle partage ce caractère répétitif, qui s'étend sur l'ensemble de sa molécule à l'exception de la portion amino-terminale et d'une région charnière entre les répétitions 5 et 6, avec les sous-unités β de la protéine STE4 de la levure, et à un moindre degré avec des protéines comme Groucho de drosophile, qui contient cinq répétitions (figure 2). On ne connaît pas encore les fonctions de LIS-1. Les protéines G peuvent prendre part à la transduction du signal dans les neurones pyramidaux [3], impliquée dans la migration des neurones. La protéine LIS-1 pourrait donc agir en tant que signal de transduction au cours du développement cérébral. Les travaux décrits en [1] suggèrent fortement que LIS-1 est le gène dont l'altération est responsable de la lissencéphalie et des troubles qui lui sont associés. Comme les délétions ne portent que sur un des allèles, et que cet allèle n'est pas fonctionnel, une demi-dose de produit s'avère insuffisante. On peut faire l'hypothèse qu'un niveau trop bas de sous-unité β provoque la formation d'un complexe déséquilibré, comme dans l'exemple de l'hémoglobine H due à l'insuffisance de production de chaînes α de l'hémoglobine.

Plusieurs voies de recherche restent à explorer ; l'une est la corrélation éventuelle entre lésions moléculaires et variabilité clinique ; une autre est l'analyse des clones homologues émanant du chromosome 2, presque identiques à l'ADNc de LIS-1 porté par le 17, et dont l'importance fonctionnelle n'est pas connue.

J.C.D.

1. Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, Wehnert M, Faustinella F, Dobyns WB, Caskey CT, Ledbetter DH. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein β -subunit-like repeats. *Nature* 1993 ; 364 : 717-21.
2. Simon MI, Strahmann MP, Gautam N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science* 1991, 252 : 802-8.
3. Bourne HR, Nicholl R. Molecular machines integrate synaptic signals. *Neuron* 1993 ; 10 : 65-76.