Inhibition du couplage des récepteurs des catécholamines aux protéines G. De nombreux récepteurs membranaires sont couplés à un système effecteur intracellulaire par l'intermédiaire des protéines G. Les antagonistes de ces récepteurs fonctionnent en bloquant le site de fixation du ligand. Luttrell *et al.* (Durham, NC, USA) ont testé un nouveau type d'antagoniste qui inhibe l'interaction des récepteurs avec les protéines G. La mutagenèse dirigée de ces récepteurs indique que l'intégrité de la troisième boucle intracellulaire est indispensable au couplage fonctionnel récepteur-protéine G. Des minigènes ont été construits pour déterminer les effets du troisième segment intracellulaire du récepteur adrénergique α_{1B} (α_{1B}-AR) sur la production du second messager [1]. Les minigènes codent pour l'intégralité de la troisième boucle (α_{1B}-3) ou pour ses extrémités amino- ou carboxy-terminales (α_{1B}-3N, α_{1B}-3C). Les expériences de cotransfection de α_{1B}-AR et de α_{1B}-3 montrent que la production d'inositol triphosphate (IP) induite par l'adrénaline, et relayée par le récepteur adrénergique, est atténuée par la présence du troisième segment intracellulaire. Un maximum de 70 % d'inhibition de la production d'IP est obtenu par rapport au témoin. La coexpression des portions amino- et carboxy-terminales se traduit par une diminution importante de la production d'IP, mais, exprimés séparément, ces segments n'ont pas d'effet. L'effet antagoniste de α_{1B}-3 n'est pas spécifique du récepteur α_{1B} adrénergique car il est obtenu, avec une efficacité semblable, pour le récepteur α_{1C}. La coexpression du peptide α_{1B}-3 et du récepteur muscarinique de l'acétylcholine (M1-AchR) provoque une petite diminution de l'hydrolyse du phosphatidylinositol si le récepteur est faiblement exprimé. Le peptide α_{1B}-3 n'a pas d'effet antagoniste sur la production d'AMPc relayée par le recepteur D_{1A} de la dopamine qui est couplé à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire des protéines Gs. En revanche, le peptide du troisième segment intracellulaire du récepteur de la dopamine est inhibiteur de la production d'AMPc. L'antagonisme de la transmission des signaux semble donc spécifique des protéines G auxquelles les récepteurs sont couplés. Les peptides libres pourraient entrer en compétition avec le récepteur pour l'association avec la sous-unité Gα. L'alternative à cette hypothèse serait qu'une interaction directe des peptides avec le récepteur maintienne celui-ci dans une conformation inactive. Ces résultats montrent que l'interface récepteur-protéine G peut être une cible pour de nouveaux médicaments. [1. Luttrell LM, *et al. Science* 1993 ; 259 : 1453-6.]

Mutations du récepteur de la *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) et couleurs de tout poil. La couleur du pelage chez de nombreuses espèces de mammifères est contrôlée génétiquement par au moins deux *loci*, « extension » et « agouti » qui déterminent, *via* la tyrosinase, le niveau de synthèse de deux pigments, la phaeomélanine de couleur rouge/jaune et l'eumélanine de couleur brun/noir [1]. Chez la souris, cinq allèles différents du locus « extension », récessifs ou dominants, sont connus et responsables des phénotypes Sauvage E^+, Récessif e, Tabac E^{tob}, Sombre E^{so} et $E^{so\text{-}3J}$. L'équipe de Roger D. Cone et Kathleen Mountjoy (Portland, OR, USA) vient de montrer, d'une part, que le *locus* « extension » contient le gène qui code pour le récepteur de la MSH ; d'autre part, que les différents variants alléliques correspondent à des mutations qui altèrent la fonction de ce récepteur [2]. Ainsi l'allèle récessif e correspond à une mutation décalante due à la délétion d'un nucléotide en position 549, codant pour un récepteur tronqué entre le quatrième et le cinquième domaine transmembranaire. *In vitro*, ce variant s'est avéré incapable de se coupler fonctionnellement à l'adénylate cyclase. Les autres allèles, E^{so}, $E^{so\text{-}3J}$ et E^{tob}, correspondent à des mutations faux sens entraînant respectivement le remplacement des résidus leucine 98 par une proline, acide glutamique 92 par une lysine et sérine 69 par une leucine. Les mutations E^{so} et $E^{so\text{-}3J}$ affectent le deuxième domaine transmembranaire et la mutation E^{tob}, la première boucle intracytoplasmique. Les auteurs ont montré que ces mutations ont des conséquences fonctionnelles différentes. Des cellules transfectées par une construction comportant le gène du récepteur $E^{so\text{-}3J}$ présentent une activité adénylate cyclase basale significativement élevée ainsi qu'une absence de réponse à la stimulation par l'αMSH. Le récepteur semble donc constitutivement activé. A l'inverse, dans les mêmes conditions, le récepteur E^{tob} reste stimulable par l'αMSH avec une réponse à la stimulation trois fois plus forte que celle obtenue avec le récepteur sauvage. Le récepteur E^{tob} semble donc être un récepteur hyperactif alors que l'activité adénylate cyclase basale reste normale. Ces résultats, au-delà du fait qu'ils viennent éclairer les mécanismes de contrôle génétique de la couleur du pelage chez la souris et vraisemblablement chez d'autres espèces de mammifères, fournissent des éléments remarquables pour la compréhension du mécanisme d'activation des récepteurs couplés aux protéines G, en particulier à la protéine Gs. Ils soulignent le rôle clé du deuxième domaine transmembranaire et de la première boucle intracytoplasmique. Par ailleurs, pour la première fois, la preuve de l'existence de mutations activatrices *in vivo* d'un récepteur couplé à une protéine Gs est apportée, ouvrant de nouvelles perspectives pour la compréhension de la genèse de certaines tumeurs endocrines humaines impliquant la voie de l'AMPc, tels que les adénomes somatotropes hypophysaires, les tumeurs de la corticosurrénale et de la thyroïde. Après les mutations acti-

vatrices des protéines Gs et Gi déjà décrites, celles du récepteur deviennent de nouvelles cibles à rechercher dans de nombreuses tumeurs endocrines humaines. Parions que les résultats ne tarderont pas à le confirmer.
[1. Bouchard B. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 425-30.]
[2. Robbins LS, *et al. Cell* 1993 ; 72 : 827-34.]

Diarrhée chronique, lambliase et anomalie de la réponse anticorps IgA chez des enfants sans hypo-γ-globulinémie. La prévalence de la lambliase est forte, en dehors de tout déficit immunitaire constitutionnel, chez les enfants du tiers-monde, notamment en Gambie : souvent associée à une malnutrition protéino-énergétique, elle est elle-même responsable de diarrhée chronique et d'aggravation de la malnutrition. S. Char *et al.* [1]. (*Saint-Bartholomew's Hospital*, Londres, GB, et université de Cambridge, GB) ont étudié la réponse immunitaire humorale du sérum, chez des enfants gambiens âgés de 16 à 29 mois, ayant une diarrhée associée à une lambliase chronique. Les concentrations sériques d'IgG, d'IgA et d'IgM étaient élevées. En revanche, la réponse anticorps spécifique anti-*lamblia*, titrée par ELISA, ne se traduisait que par une élévation de la classe IgM, alors que les anticorps de classes IgG et IgA avaient des titres similaires à ceux de sujets témoins. L'analyse des déterminants antigéniques de la réponse IgG et IgA par *immunoblot* a montré que les malades porteurs d'infection chronique n'avaient aucune réponse IgA à un antigène lamblien « immunodominant » de 57 kDa (dont l'importance a été soulignée dans un précédent travail [2]), alors que les sujets guéris d'une lambliase transitoire développent des anticorps à cet antigène. Ce travail suggère que, sur ce terrain, l'infection chronique à lamblia s'associe à un défaut de conversion IgM → IgG ou IgA de la réponse anticorps anti-*lamblia*. L'identification des déterminants antigéniques de la réponse IgA pourrait aider à mieux comprendre les facteurs gouvernant la clairance de ce parasite, qui est un problème majeur de santé publique dans le monde.
[1. Char S, *et al. Gut* 1993 ; 34 : 38-40.]
[2. Char S, *et al. Parasite Immunol* 1991 ; 13 : 329-37.]

Les fibroblastes péritubulaires rénaux produisent l'érythropoïétine. L'identification des cellules qui, dans le rein, produisent l'érythropoïétine (Epo) reste incertaine *(m/s n°6, vol. 4, p. 366)* : C. Lacombe *et al* avaient montré, en 1988, que ces cellules étaient peritubulaires et correspondaient peut-être aux cellules endothéliales des capillaires péritubulaires. S. Bachmann *et al.* (Heidelberg, Allemagne ; Zurich, Suisse ; et Regensburg, Allemagne) [1] sont revenus sur ce problème, en étudiant des rats rendus anémiques par une saignée. Ils ont utilisé l'hybridation *in situ* à l'aide d'une sonde ARNc froide, marquée à la digoxigénine pour localiser les cellules produisant l'Epo. En outre ils ont identifié par immunohistochimie l'enzyme membranaire ecto-5'-nucléotidase (5'-Nu) qui caractérise les fibroblastes interstitiels du cortex rénal. Ainsi, grâce à ce double marquage, ils ont montré que les cellules contenant l'ARNc de l'Epo étaient situées exclusivement dans l'espace péritubulaire cortical, entre les tubes ou entre les tubes et les vaisseaux. La plupart de ces cellules contiennent également de la 5'-Nu, l'Epo étant localisée dans la portion centrale périnucléaire, la 5'-Nu à la surface cellulaire. Les fibroblastes péritubulaires représentent donc le site de production de l'Epo. Cependant, l'ARNc de l'Epo est détecté dans moins de 20 % des cellules contenant la 5'-Nu. Il reste à savoir si la synthèse de l'Epo est restreinte à un type particulier de fibroblastes péritubulaires ou si le recrutement des cellules produisant l'Epo est plus ou moins large, selon le *stimulus* et des facteurs locaux, comme la pression partielle d'O_2 dans le cortex rénal.
[1. Bachmann S, *et al. J Histochem Cytochem* 1993 ; 41 : 335-341.]

La biopsie de trophoblastes avant la 9e semaine de grossesse est-elle dangereuse ? C'est très généralement que la biopsie de trophoblastes a remplacé l'amniocentèse avec culture des cellules amniotiques pour le diagnostic prénatal. Un intérêt majeur de la biopsie trophoblastique est qu'elle peut être très précocement appliquée. Cependant, de nombreuses indications disent aujourd'hui qu'une biopsie trophoblastique avant 9,5 semaines pourrait comporter des risques de malformation des membres. Une équipe d'Oxford (GB), dirigée par Helen Firth, a ainsi noté cinq enfants ayant une importante anomalie du développement des membres, associée à des déformations faciales dans quatre cas, parmi 282 nouveau-nés dont la mère avait eu une biopsie de villosité choriale avant 9,5 semaines de grossesse. Cela donne, dans cette série, une incidence de malformations de 1,7 %, alors qu'elle est normalement de l'ordre de 0,5 ‰. Des résultats similaires ont été rapportés par une équipe italienne et les données les plus récentes de Helen Firth, portant sur 50 malformations, tendent à montrer que la sévérité de celles-ci pourrait croître avec la précocité du prélèvement. Après 9,5 semaines, la fréquence de malformations est la même chez les bébés dont les mères ont subi un prélèvement et dans la population générale. Une récente conférence qui s'est déroulée à Londres sous l'égide de la *Ciba Foundation* recommande de s'abstenir de biopsies trophoblastiques avant 10 semaines. Plus généralement, les participants à ce colloque convergent pour déconseiller toute intervention « de routine » très précocement durant la grossesse [1].
[1. Saul H. *New Scientist* 1993 ; 138 : 12-3.]

Des molécules portées par la membrane des oligodendrocytes inhibent la croissance axonale en augmentant le calcium cytosolique. Deux antigènes de ce type, NI-35 et NI-250, ont été identifiés il y a quelques années par l'équipe de Martin Schwab (université de Zurich, Suisse) [1]. L'absence de régénération axonale dans le système nerveux central — contrairement à celle que l'on observe pour les nerfs périphériques — est un obstacle majeur sur le chemin de thérapeutiques visant à limiter les conséquences de traumatismes, en particulier de la moelle épinière. L'identification des mécanismes de ces effets inhibiteurs permettrait éventuellement d'intervenir sur la cascade d'événements provoquée par le contact entre le cône de croissance axonal et la membrane oligodendrocytaire. Les équipes de Martin Schwab [2] et de Mark Fishman (Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA) [3] ont mis en évidence certains de ces mécanismes liés à l'action de NI-35, le mieux caractérisé des deux antigènes. La combinaison des résultats obtenus par les deux équipes permet de conclure que NI-35 agit en se liant à un récepteur associé à une protéine G ; cette liaison déclenche l'activation d'un système de seconds messagers dont la conséquence est l'augmentation de la concentration du calcium cytosolique par libération des stocks du réticulum endoplasmique. Plusieurs points sont à relever. L'activation de la protéine G (ou de plusieurs, il est impossible de le dire à ce stade) est réalisée aussi bien par contact intermembranaire que par des ligands solubles. Un blocage de la pousse axonale pourrait donc ne pas même requérir le contact avec un oligodendrocyte si les molécules peuvent être sécrétées. Par ailleurs, NI-35 ne semble pas modifier l'activité des canaux calciques de la membrane plasmique, la régulation du calcium cytosolique s'effectuant strictement au niveau intracellulaire. Les auteurs ne s'avancent pas à indiquer comment ces mécanismes pourraient être affectés, même s'ils signalent le potentiel important d'une telle recherche. Gageons toutefois que cette absence de précision sera rapidement effacée car, depuis leur découverte, NI-35 et NI-250 sont des vedettes fort courtisées.

[1. Schwab ME. *Trends Neurosci* 1990 ; 13 : 452-7.]
[2. Brandtlow CE, *et al. Science* 1993 ; 259 : 80-3.]
[3. Igarashi M, *et al. Science* 1993 ; 259 : 77-9.]

L'interleukine 13 : une nouvelle cytokine impliquée dans l'inflammation et la réponse immunitaire. L'antigène de surface CD28 transmet un signal d'activation aux lymphocytes T lorsqu'il est couplé à l'antigène B7/BB-1 porté par les monocytes et les lymphocytes B activés. L'activation des lymphocytes T par l'intermédiaire du CD28 conduit, en particulier, à la synthèse de lymphokines. Par soustraction de banques d'ADNc de cellules mononucléées périphériques, les auteurs ont isolé un clone exprimé par les lymphocytes T activés par les anticorps anti-CD28 [1]. Ce clone code pour une nouvelle interleukine (IL-13). Le clone IL-13 contient deux sites d'initiation de la traduction et la région amino-terminale de la protéine fournirait le signal de translocation dans le réticulum endoplasmique. L'IL-13 présente des homologies de séquence avec les régions actives de l'IL-4 et possède 60 % d'homologie avec la protéine murine p600, exprimée par la sous-population lymphocytaire Th2. La transfection du clone IL-13 dans les cellules COS montre que cette protéine est sécrétée et largement glycosylée. L'IL-13 recombinante agit sur les monocytes, stimulés par le lipopolysaccharide, en bloquant la sécrétion de l'IL-6 et en diminuant sensiblement la production d'autres cytokines telles que l'IL-1 et le facteur nécrosant les tumeurs (TNFα). L'IL-13 semble donc produire un effet inhibiteur sur la synthèse des cytokines de l'inflammation. La synthèse d'interféron γ par les grands lymphocytes granuleux est aussi réglée par l'IL-13 seule ou en synergie avec l'IL-2. La prolifération des lymphocytes B et l'expression de l'antigène de surface CD23 sont augmentées par l'IL-13. Enfin, l'IL-13 ralentit la réplication du virus du SIDA dans les macrophages. Cette nouvelle interleukine possède donc une activité anti-inflammatoire et pourrait stimuler la composante humorale de la réponse immunitaire. Ces caractéristiques rangent l'IL-13 dans la catégorie des cytokines utiles en thérapeutique.

[1. Minty A, *et al. Nature* 1993 ; 362 : 248-50.]

Des mammouths nains au temps des pharaons. Durant l'ère glacière du quaternaire, il y a environ 20 000 ans, les mammouths règnaient sur les trois continents. Ils disparaissaient à la fin du Pleistocène, il y a 10 000 ans, lors de la période d'extinction massive des grands mammifères. Des modifications importantes du climat et de la végétation ainsi que le développement de la chasse par les populations humaines ont été proposés pour expliquer ce mystère. Deux équipes russes apportent maintenant les preuves que des mammouths vivaient il y a 4 000 ans sur l'île Wrangel, au large de la Sibérie [1, 2]. Les fossiles découverts correspondent à des dents de taille et d'âge différents. Bien qu'ayant appartenu à des animaux adultes, certaines dents sont environ 30 % plus petites que celles d'une autre espèce de petite taille. Ces mammouths n'auraient mesuré que 1,80 m de haut et pesé 2 tonnes. Ils étaient donc nains par rapport aux 3,20 m et 6 tonnes de l'espèce commune européenne *M. primigenius*. La datation ^{14}C de ces fossiles précise que ces mammouths vivaient pendant la période de l'Holocène (– 3 730 à – 7 620 ans). La réduction de la taille de ces mammouths a probablement débuté, il y a 12 000 ans, lors-

que l'île Wrangel s'est séparée du continent. La découverte de ces fossiles prolonge la survie des mammouths de quelque 6 000 ans. Cette nouvelle, révolutionnaire pour le spécialiste, est d'autant plus fascinante pour le novice qu'à cette époque l'homme était sur le point d'inventer la roue et la charrue.

[1. Vattanyan SL, *et al. Nature* 1993 ; 362 : 337-40.]
[2. Lister AM. *Nature* 1993 ; 362 : 288-9.]

Rôle du CD8 dans l'activation lymphocytaire par *Trypanosoma brucei*. Le parasite intracellulaire *T. brucei* stimule la production d'interféron γ (IFNγ) par l'intermédiaire d'un facteur stimulant les lymphocytes (TLTF). En retour, la croissance du parasite est stimulée par l'IFNγ. Dans cette étude, il est montré [1] que le parasite provoque la sécrétion d'IFNγ et de TGFβ *(transforming growth factor β)* par les cellules CD8, car les molécules CD8 sont la cible du TLTF. Des anticorps monoclonaux anti-CD8 et le CD8 soluble purifié bloquent la production d'IFNγ par les splénocytes de rat ou par des cellules mononucléées humaines du sang périphérique, normalement induite par le TLTF. Le TLTF n'a pas d'action sur les lymphocytes T CD4. En revanche, prolifération et production d'IFNγ sont observées pour des lymphocytes T CD8 purifiés, indiquant que les cellules accessoires ne sont pas indispensables à l'effet du TLTF. Les auteurs estiment que, dans une population lymphoïde mononucléée, environ 1 lymphocyte CD8 sur 10 ou 20 produit de l'IFNγ en réponse au TLTF. L'expression du TGFβ, souvent associée à l'immunosuppression, mais pas celle de l'IL-4, est aussi induite par le TLTF. Les souris $CD8^{-/-}$ infectées montrent une évolution beaucoup plus lente de la maladie avec une reproduction atténuée du parasite. Les cellules spléniques mononucléées de ces souris ne produisent pas d'IFNγ ni de TGFβ en présence de *in vitro*. L'ensemble de ces résultats dévoile l'importance de la population lymphocytaire CD8 dans le développement de la maladie et suggère fortement que le TLTF stimule la production de cytokines en se fixant sur le CD8. La démonstration directe de l'interaction TLTF-CD8 n'a cependant pas été effectuée. La caractérisation de la voie d'activation des cellules CD8 fournissant les cytokines et la compréhension des mécanismes d'action de l'IFNγ sur le parasite sont des objectifs majeurs de la recherche sur la maladie du sommeil.

[1. Olsson T, *et al. Cell* 1993 ; 72 : 715-22.]

Mort cellulaire programmée induite par le céramide. La production de céramide par hydrolyse de la sphingomyéline est provoquée, dans certaines cellules, par des agents de différenciation dont le facteur nécrosant des tumeurs (TNFα) *(m/s n°3, vol. 9, p. 339)*. L'action du TNFα pouvant conduire à la mort cellulaire, Obeid *et al.* (Durham, NC, USA) [1] ont pensé que le céramide pourrait être un médiateur intracellulaire de ce phénomène. L'apoptose des cellules de leucémie monoblastique U937 est induite par le TNFα, qui provoque une augmentation rapide de la concentration en céramide intracellulaire en activant le cycle de la sphingomyéline. Pour ces cellules, l'apoptose n'est pas une conséquence de l'activation de la protéine kinase C. La fragmentation de l'ADN est observée après traitement par le TNFα ou le C2-céramide, analogue court du céramide qui pénètre dans les cellules. Les concentrations effectives du C2-céramide sont semblables à celles du céramide intracellulaire obtenues après traitement par le TNFα. L'effet du TNFα et du C2-céramide sur la dégradation de l'ADN est inhibé par le zinc. La spécificité d'action du C2-céramide est montrée par l'incapacité de certains acides gras et d'un analogue structural du C2-céramide à induire la fragmentation de l'ADN. Des cellules différentes répondant à diverses stimulations par une augmentation de la concentration intracellulaire du céramide, il est possible que cet intermédiaire métabolique de la sphingomyéline soit un médiateur fréquent de l'apoptose dont le mécanisme reste à préciser.

[1. Obeid LM, *et al. Science* 1993 ; 259 : 1769-71.]

Lysozyme et amylose. L'hétérogénéité biochimique des amyloses systémiques héréditaires avec atteinte rénale prédominante (type Ostertag) *(m/s n° 4, vol. 9, p. 480)* est flagrante : en un an à peine, on a rapporté que les fibrilles amyloïdes peuvent dériver, selon les familles, de l'apoliprotéine A1, de la chaîne α du fibrinogène et tout récemment du lysozyme dans deux familles anglaises [1]. Le lysozyme est une enzyme bactériolytique présente dans les sécrétions externes, les polynucléaires et les macrophages. Pepys *et al.* (Londres, GB) ont étudié deux familles atteintes d'amylose systémique, sans neuropathie. Les sujets atteints sont hétérozygotes pour une mutation ponctuelle dans l'exon 2 du gène du lysozyme, avec substitution d'une isoleucine par une thréonine en position 56 dans une famille, et d'un acide aspartique par une histidine dans l'autre. La fibrille amyloïde contient des molécules entières du variant du lysozyme, mais celles-ci sont beaucoup moins solubles et beaucoup plus résistantes à la dégradation par les protéinases que la molécule de lysozyme normal. Comme la structure du lysozyme humain est bien connue, ce type d'amylose pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de l'amyloïdogène. Il est à remarquer que le lysozyme normal, de type sauvage, n'est pas amyloïdogène alors que la transthyrétine et la β2-microglobuline normales, qui sont les constituants de certaines amyloses, le sont.

[1. Pepys MB. *Nature* 1993 ; 362 : 553-7.]

Existe-t-il une isoforme rénale des récepteurs V_2 de l'arginine-vasopressine ? L'arginine-vasopressine (AVP) se lie aux récepteurs V_1, qui activent la phospholipase C et libèrent du calcium intracellulaire *via* l'hydrolyse du phosphatidylinositol et les récepteurs V_2, couplés à l'adénylate cyclase, qui engendrent la formation intracellulaire de l'AMP cyclique. Ces derniers ont été longtemps considérés comme les seuls récepteurs de la vasopressine exprimés dans les structures tubulaires rénales, mais la présence de récepteurs V_1 est maintenant admise. L'équipe de M. Imbert-Teboul (Collège de France, Paris) vient de localiser des récepteurs V_1 sur toute la longueur des canaux collecteurs, aussi bien corticaux que médullaires. Dans les canaux collecteurs situés dans la médullaire interne du rein (IMCD), une équipe de NIH avait décrit un effet de la dDAVP, un agoniste V_2 sur la voie du calcium, mais une action croisée du ligand sur des récepteurs de l'ocytocine avait été invoquée pour interpréter cette observation. L'utilisation d'agonistes et d'antagonistes de l'AVP et de l'ocytocine montre que tel n'est pas le cas et que les récepteurs V_2 sont capables, au même titre que les récepteurs V_1 déjà identifiés, d'activer la voie du calcium dans ce segment tubulaire. En outre, les agonistes V_1 et V_2 exercent des effets non additifs sur l'augmentation du calcium intracellulaire. Les récepteurs V_2 pourraient donc activer une voie de transduction autre que celle de l'adénylate cyclase. Cette voie partagerait une branche commune avec celle des récepteurs V_1. Les résultats de ce travail permettent d'envisager l'existence d'une isoforme du récepteur V_2 dans les canaux collecteurs de la médullaire interne.

[1. Champigneulle A, *et al. Am J Physiol* 1993 (sous presse).]

Myopathie de Fukuyama et glycoprotéines associées à la dystrophine. La dystrophine, dont l'absence est responsable de la myopathie de Duchenne (DMD), est associée au niveau du sarcolemme musculaire à un complexe de glycoprotéines membranaires. En l'absence de dystrophine, l'expression de ces protéines est considérablement diminuée *(m/s n°10, vol. 7, p. 1090)*. Dans un second type de dystrophie musculaire, la myopathie récessive autosomique, on note l'absence de la protéine de 50 kDa, associée à une diminution de la protéine de 35kDa *(m/s n°8, vol. 8, p. 985)*. L'équipe de Campbell, qui est à l'origine de la découverte de ce complexe glycoprotéique, vient de montrer qu'un troisième type d'affection, la myopathie de Fukuyama, très fréquente myopathie récessive autosomique au Japon, était également accompagné d'une très forte diminution des glycoprotéines membranaires, notamment de celle de 43 kDa [1]. Des travaux sont en cours pour rechercher des anomalies du gène codant pour la glycoprotéine de 43 kDa chez les malades. Rappelons d'ailleurs que ce gène est normalement exprimé dans le cerveau et le muscle, les deux tissus touchés par cette maladie. Une relation entre la dystrophine et la protéine impliquée dans la maladie de Fukuyama avait déjà été pressentie par l'équipe de Kunkel *(m/s n°4, vol. 8, p. 404)*. Si l'effondrement de l'expression de la protéine de 43 kDa est associé à une nécrose musculaire dans la maladie de Fukuyama comme dans la DMD, en revanche, la séméiologie cérébrale est fort différente dans ces deux affections. Il sera donc intéressant de savoir si l'altération de la protéine de 43 kDa constitue le défaut princeps de la maladie de Fukuyama ou si un autre type de protéine, capable d'interaction à la fois avec la dystrophine et la protéine de 43 kDa, est impliqué dans cette maladie.

[1. Matsumara K, *et al. Lancet* 1993 ; 341 : 521-2.]

Au pays des neurones dormants, l'épilepsie s'éveille. Les mécanismes cellulaires impliqués dans l'entretien d'un foyer épileptique restent mal connus malgré les nombreux résultats obtenus ces dernières années sur le fonctionnement des circuits neuronaux, notamment dans l'hippocampe *(m/s n° 9, vol. 6, p. 876)*. Un des paradoxes qui posent problème est le maintien, histologique, des interneurones GABAergiques conjugué avec l'interruption, physiologique, de leur action inhibitrice sur les cellules pyramidales de l'hippocampe au sein d'un foyer permanent. Bekenstein et Lothman [1] (université de Virginie, USA) apportent une solution à ce paradoxe en validant l'hypothèse selon laquelle les interneurones présents seraient potentiellement efficaces mais n'interviendraient plus dans le foyer dans lequel ils apparaîtraient comme « dormants ». Leur démonstration s'appuie sur l'enregistrement de tranches d'hippocampe dans lesquelles les neurones pyramidaux sont soumis normalement au contrôle inhibiteur. Ce contrôle se traduit par la formation de longs potentiels postsynaptiques d'inhibition (PPSI) lors de la stimulation des voies longues afférentes à l'hippocampe. Dans un foyer épileptique permanent créé expérimentalement, ces PPSI sont perdus. Au contraire, cependant, la stimulation directe des interneurones GABAergiques provoque tout à fait normalement des PPSI dans les neurones pyramidaux. Les interneurones sont donc présents et potentiellement fonctionnels mais ils ne sont plus activés efficacement par les circuits normaux. Ces résultats confirment l'importance du mauvais fonctionnement de l'inhibition locale dans l'entretien d'un foyer épileptique hippocampique. Parallèlement, ils démontrent toutefois que cette atteinte est indirecte puisque les neurones restent, eux-mêmes, potentiellement fonctionnels. C'est donc plus vers une réactivation de systèmes existants que vers leur remplacement que pourraient s'orienter de futures recherches thérapeutiques.

[1. Bekenstein JW, Lothman EW, *Science* 1993 ; 259 : 97-100.]

Chromatine et transcription des gènes de classe III. Le gène du SnARN U6 *(small nuclear ARN)* (SNR6) de la levure *(Saccharomyces*

cerevisiae transcrit par l'ARN polymérase III (ou C) possède deux régions de contrôle, un motif TATA en position – 30, comme les gènes transcrits par la polymérase II et un élément B reconnu par le facteur de transcription TFIIIC, situé en aval du signal stop, riche en T. Une fois lié à l'ADN, le facteur TFIIIC agit comme facteur d'assemblage du complexe de transcription et induit secondairement la liaison du facteur de transcription TFIIIB, qui positionne alors la liaison de la polymérase III pour qu'elle accomplisse la transcription du gène. *In vivo*, l'élément B est indispensable à la transcription de ce gène alors que, paradoxalement, *in vitro*, il ne l'est pas lorsqu'on utilise un système de transcription reconstitué avec une ARN polymérase III hautement purifiée, la *tata box binding protein* (TBP) et une fraction de TFIIIB. La chromatine pouvant agir comme un répresseur général de la transcription, il était possible que TFIIIC eût une fonction d'antirépresseur plutôt qu'un rôle limité à l'assemblage des complexes de transcription. L'équipe d'André Sentenac [1] (à Saclay France), en collaboration avec Marcel Méchali (Institut Jacques Monod, Paris, France), vient de montrer qu'après reconstitution des nucléosomes et assemblage de la chromatine sur le gène SNR6, la transcription du gène devenait dépendante de la présence du facteur TFIIIC et de l'élément B. Cette observation résoud donc le paradoxe des données *in vivo* et *in vitro*. La liaison de TFIIIC à l'élément B pourrait pertuber la structure de la chromatine et permettre ainsi l'assemblage de la protéine TBP et du facteur TFIIIB en amont du promoteur. Ces résultats montrent, pour la première fois, que TFIIIC est capable d'activer des matrices chromatiniennes inertes d'un point de vue transcriptionnel. Le mode d'activation des gènes de classes II et III apparaît de plus en plus semblable.

[1. Burnol AF, *et al.* *Nature* 1993 (sous presse).]

COURRIER

J'ai lu, avec un vif intérêt, les remarquables textes consacrés à la recherche médicale du Québec dans la dernière livraison de *médecine/sciences*.

Permettez-moi cependant d'exprimer un regret. Certes la brillante expansion de la médecine québécoise pendant les quarante dernières années est expliquée par de nombreux facteurs, mais l'action de Roméo Boucher ne doit pas être méconnue.

Roméo Boucher était, après la fin de la Seconde Guerre mondiale, professeur à l'université de Montréal et médecin chef de service à l'hôpital Saint-Luc.

Il va, à partir de 1948, inviter chaque année un jeune agrégé français à le remplacer dans ses fonctions d'enseignant et de médecin pendant quelques mois. Je fus l'un d'eux, après Paul Milliez qui fut le premier et avec Charles Debray, Albert Netter, Fred Siguier, Raymond Villey, Henri Bricaire, Pierre Royer, Paul Castaigne.

Des liens très forts furent ainsi établis entre la médecine du Québec et la médecine française. Après mon séjour à Montréal, j'ai accueilli chaque année à Paris un jeune chercheur québécois. Roméo Boucher fut, dans ce domaine, un pionnier.

Je remercie *médecine/sciences* de me permettre d'apporter ici mon témoignage ■

Jean Bernard

La première réunion scientifique de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GÉNÉTIQUE HUMAINE aura lieu le **15 décembre 1993** à Paris. Le programme comprendra trois sessions sur : Utilité et difficultés des études de liaison en Génétique Humaine, Empreinte Génomique, Mutations Instables, et des séances de Communications Libres. Pour ces dernières, nous vous invitons à adresser un résumé **avant le 3 novembre 1993** à Claude Stoll.
Renseignements et inscriptions : Professeur Claude Stoll, Institut de Puériculture, Service de Génétique Médicale, 23, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France.
Tél. : 88.16.10.12 - Fax : 88.16.13.30.

PRIX FRANQUI 1993

Le Professeur G. Vassart a reçu le prix Franqui 1993 pour la Biologie et la Médecine. Ce prix d'un montant de 3 000 000 Francs Belges est attribué tous les 3 ans pour la Biologie-Médecine à un chercheur belge de moins de cinquante ans. Il récompense, dans le cas de G. Vassart, sa contribution à la biologie moléculaire de la thyroïde et des récepteurs. En particulier, G. Vassart et son équipe ont les premiers cloné les protéines spécifiques de la thyroïde (thyroglobuline, thyroperoxydase, récepteur de la TSH) défini la lésion moléculaire de goitres congénitaux et cloné et caractérisé plusieurs récepteurs couplés aux protéines G (dont les récepteurs adénosine et le récepteur $5HT_{1D}$ sont impliqués dans la migraine).