

■■■■ **Facteurs d'échange, petites G-protéines et oncogènes.** Les protéines de la famille p21^{ras} sont des petites G-protéines qui interviennent de manière encore non précisée dans la transduction de signaux impliqués dans la division cellulaire, les phénomènes sécrétoires et le transit intracellulaire des protéines. Ces protéines, dont il existe probablement au moins une centaine d'espèces, sont actives lorsqu'elles lient le GTP et inactives sous leur forme liée au GDP. Elles sont douées d'une faible activité GTPase qui est très stimulée par leur liaison à des protéines GAP (*GTPase activating protein*). La forme inactive, liée au GDP, est soumise à deux influences opposées qui ont été particulièrement bien étudiées dans le système de levure (*m/s n° 7, vol. 6, p. 703*). Un facteur d'échange catalyse le remplacement du GDP par le GTP, c'est-à-dire l'activation de la petite G-protéine. En revanche, un facteur stabilisant du complexe p21^{ras}/GDP a également été caractérisé et dénommé GDI (*GDP-dissociation inhibiting protein*). Les activités de facteurs d'échange et de GDI semblent exister également dans les cellules de vertébrés, mais n'avaient pas, jusqu'à très récemment, reçu de *substratum* moléculaire. En fonction de leur mécanisme, l'on pouvait supposer que d'éventuels facteurs d'échange de cellules animales pourraient se comporter comme des oncogènes, alors que des protéines GDI devraient plutôt avoir un effet anti-oncogénique. Des équipes américaines associées de New York (NY), Bethesda (MD) et San Francisco (CA) viennent de démontrer qu'un oncogène décrit en 1985, *dbl*, était un facteur d'échange, confirmant par conséquent l'une des prévisions rappelées ci-dessus. *dbl* est altéré par des phénomènes de recombinaison dans des lymphomes humains [1, 2, 3]. Hart *et al.* viennent de montrer que la protéine cytosolique Dbl jouait le rôle de facteur d'échange pour une protéine de la famille Ras, Gp, maintenant désignée CDC 42Hs du fait de

son homologie avec la protéine liée au cycle cellulaire CDC42 Sc (*cell-division-cycle protein*). Dbl a, en effet, de nettes analogies de séquences avec la protéine de levure CDC24 qui contrôle l'activité de CDC42Sc. Dbl, une protéine de 66 kDa, stimule très fortement le remplacement du GDP de CDC42Hs par du GTP [4]. Le rôle précis de cette régulation de l'activité de CDC42Hs ne peut être décrit puisque l'on ne sait pas du tout ce qu'est la fonction physiologique de cette protéine. L'importance de la découverte est qu'elle annonce probablement que toute une série de facteurs d'échange d'autres protéines de la famille Ras seront découverts et que plusieurs d'entre eux seront des oncogènes avérés ou potentiels.

[1. Eva A, Aaronson SA. *Nature* 1985 ; 316 : 273-5.]

[2. Ron D, *et al.* *EMBO J* 1988 ; 7 : 2465-73.]

[3. Eva A, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 2061-5.]

[4. Hart MJ, *et al.* *Nature* 1991 ; 354 : 311-14.]

■■■■ **Un point chaud de mutation au niveau du gène précurseur de la protéine amyloïde chez les individus atteints de la maladie d'Alzheimer.** Nous avons déjà signalé (*m/s n° 3, vol. 7, p. 294*) l'importante découverte de Goate *et al.* (Londres, GB) [1] relative à la mutation ponctuelle au nucléotide 2149 de l'ADNc codant pour le précurseur de la protéine amyloïde (APP), remplaçant une valine par une isoleucine (en position 717) dans un petit nombre d'individus atteints appartenant à des familles présentant la maladie d'Alzheimer. L'hypothèse initiale relative à l'influence de cette substitution était qu'elle augmentait l'hydrophobicité du domaine transmembranaire (au niveau de l'exon 17

de l'APP, où elle est située), renforçant ainsi l'ancrage de la protéine à la membrane. Dans une deuxième publication [2], le groupe d'Indianapolis de M. Benson a montré par la suite qu'une deuxième mutation à ce site (la valine est alors remplacée par une phénylalanine) était présente dans une famille américaine particulière d'Alzheimer ; c'est maintenant [3] une troisième mutation à ce même site qui est décrite par le groupe londonien, dans une nouvelle famille, et où la valine est remplacée par une glycine. Il est donc à présent très peu probable que le fait que ces trois mutations surviennent au même codon soit pure coïncidence. Une seconde hypothèse explicative concernant le mode d'action des mutations est qu'elles déstabiliseraient, au niveau ARN correspondant, une structure en tige-boucle semblable aux éléments responsables de la régulation post-transcriptionnelle par le fer de la synthèse de la ferritine et du récepteur de la transferrine (*m/s n° 6, vol. 7, p. 631*). Cependant, dans le cas de la mutation APP717, la substitution Val → Ile ne semble pas s'accompagner d'un quelconque changement (comme montré par des expériences d'hybridation *in situ*) dans le taux de l'ARNm de l'APP, et, de plus, la structure tige-boucle postulée pour les séquences humaines n'est pas conservée dans la plupart des espèces animales étudiées. L'explication retenue par les auteurs anglais est maintenant que les diverses mutations décrites aboutiraient à une augmentation des phénomènes de protéolyse du β -amyloïde à partir de l'APP, favorisant ainsi de façon accrue le dépôt de cette substance chez les malades.

[1. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, *et al.* *Nature* 1991 ; 349 : 704-6.]

[2. Murrell J, Farlow M, Ghetti B, Benson MD. *Science* 1991 ; 254 : 97-8.]

[3. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, *et al.* *Nature* 1991 ; 353 : 844-5.]