

taire pour les D2 — en utilisant une technique de double marquage, par hybridation *in situ* des ARNm des récepteurs D1 et D2 (ainsi que des neuropeptides indiqués ci-dessus) et par transport axonal rétrograde de fluorogold à partir d'injections dans la substance noire ou dans le *globus pallidus*. Les mêmes auteurs ont ensuite vérifié physiologiquement l'existence de modulations séparées de la dopamine sur les deux voies, aboutissant à un schéma finalement assez simplifié de cette modulation (figure 1). Dans ce schéma, les neurones striato-pallidiaux et striato-nigraux établissent des connexions aux effets antagonistes — au travers de connexions pluri- ou monosynaptiques — avec une voie finale commune nigro-thalamique. Ce système de balance est modulé par la dopamine qui, par l'intermédiaire des D1 et des D2, est capable d'appuyer sur l'un ou l'autre des deux plateaux. Cela n'exclut pas la possibilité d'une action en synergie des D1 et D2 au sein du striatum, dans une population de neurones possédant les deux sites, mais cela indique que toute intervention thérapeutique sur ce système doit tendre non pas à la restitution d'une modulation univoque, mais à celle, sans doute beaucoup plus difficile, d'un équilibre subtil entre deux systèmes antagonistes.

M. P.

1. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990 ; 13 : 266.
2. Creese I, Sibley DR, Hamblin MW, Leff SE. The classification of dopamine receptor. *Ann Rev Neurosci* 1984 ; 6 : 43-71.
3. Harrison MB, Wiley RG, Wooten GF. Selective localization of striatal D1 receptors to striatonigral neurons. *Brain Res* 1990 ; 528 : 317-22.
4. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, et al. D1 and D2 dopamine-receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990 ; 250 : 1429-32.

■■■ Les macrophages infectés par le virus HIV-1 peuvent produire une neurotoxine qui pourrait être à l'origine des effets du virus sur le système nerveux central. La plupart des études cliniques indiquent que plus de 60 % des patients atteints de SIDA développent une symptomatologie neurologique d'importance variable, pouvant aller jusqu'à la démence et à la paralysie. Les modifications cellulaires révélées à l'autopsie comprennent la formation de cellules géantes, la présence de virus dans les macrophages et la formation de nodules au sein de la microglie. Le virus n'infectant pas ou peu les neurones, la symptomatologie nerveuse fut successivement attribuée à une co-infection par un virus opportuniste ayant un tropisme neuronal, à l'action toxique directe de la protéine d'enveloppe gp120 du virus, à la libération de cytokines ou encore à la diminution de production d'un facteur de croissance. D. Giulan *et al.* (Houston, TX, USA) mettent aujourd'hui en évidence la sécrétion par les cellules monocytaires (THP-1) et promonocytaire (U937) infectées par le virus HIV-1, d'une toxine capable de détruire des neurones de rat ou de poulet en culture [1]. Cette neurotoxine est stable, de petite taille, résistante aux protéases et elle agit en impliquant les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ainsi, les cellules CD4⁺ de la microglie et les macrophages infectés pourraient sécréter de façon chronique des substances toxiques capables de perturber le fonctionnement du système nerveux central sans que soient nécessaire une réplication virale active ou la présence de fortes concentrations de protéines virales dans le compartiment extracellulaire. Les auteurs suggèrent que le mécanisme des atteintes nerveuses serait proche de celui impliqué dans les lésions post-traumatiques, les particularités étant liées à la chronicité des effets toxiques produits par les cellules infectées. L'action de la toxine passant par les récepteurs au NMDA, dont la structure est très

conservée chez les vertébrés, la compréhension des encéphalopathies observées chez les patients atteints de SIDA devraient rapidement évoluer grâce à l'utilisation de modèles animaux et cellulaires adaptés.

[1. Giulan D, *et al.* *Science* 1990 ; 25 : 1593-5.]

■■■ Une nouvelle adénylate cyclase spécifique des cellules olfactives ? Les cellules olfactives de l'épithélium cilié de la muqueuse nasale sont très riches en adénylate cyclase. Leur sensibilité aux molécules odorantes est très grande puisqu'elles peuvent en détecter à des dilutions de l'ordre de 1 pour plusieurs milliards. La réponse à certaines de ces molécules odorantes est une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire. Le groupe de R.R. Reed à Baltimore (MD, USA) a cloné deux types d'ADNc codant pour les adénylates cyclases I et II ; toutes deux sont fortement représentées dans le cerveau, mais non dans la muqueuse olfactive. De ce fait, une banque d'ADNc dérivée de muqueuse olfactive a été criblée à basse stringence à l'aide des sondes d'ADNc d'adénylate cyclase de types I et II. Une nouvelle espèce d'ADNc a été isolée, codant pour une adénylate cyclase de type III [1] de 1134 acides aminés, probablement glycosylée. Les propriétés de l'enzyme de type III ont été étudiées dans des cellules rénales en culture transfectées à l'aide d'un vecteur d'expression contenant l'ADNc correspondant. La grande différence entre les cyclases I et II, d'une part, et III, d'autre part, réside en la beaucoup plus grande amplitude de réponse à la stimulation de cette dernière, comparée aux deux autres, dont l'activité basale (non stimulée) est relativement élevée. Cette amplitude de stimulation pourrait expliquer l'extraordinaire sensibilité des cellules olfactives.

[1. Bakalyar HA, Reed RR. *Science* 1990 ; 250 : 1403-6.]

■■■■ **Le déficit en déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD).** L'acyl CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD, *medium chain acyl CoA dehydrogenase*) est une enzyme mitochondriale à flavine, codée par le noyau, qui catalyse la réaction initiale de la β -oxydation des acides gras. Son déficit, connu depuis 1983, est une affection autosomique récessive qui atteint une personne sur 5 000 à 10 000. Il entraîne troubles hépatiques, coma hypoglycémique, et constitue une cause de mort subite. Certains porteurs du déficit restent asymptomatiques. Les fibroblastes des sujets déficients connus (plus de 20) ont une protéine immunoréactive de taille normale, ce qui suggère l'existence de mutations ponctuelles. Le clonage du gène humain (localisé sur le chromosome 1) a permis à une équipe internationale [1] d'étudier le foie d'un enfant mort en 1986, puis les lymphocytes de deux germains et des parents. La mesure de l'activité montra un taux d'hétérozygotes pour la mère, mais d'homozygotes déficients aussi bien pour le père et les deux enfants vivants que pour le proposant. A partir du messager préparé du foie du malade, des clones d'ADNc furent isolés et séquencés. Une mutation unique, A \rightarrow G, fut trouvée en position 985 de la région codante, avec comme conséquence un changement lys \rightarrow glu sur l'acide aminé 304. Après la mise au point d'une méthode de criblage à l'aide d'oligomères, les auteurs purent démontrer que la même mutation était présente à l'état homozygote chez le père et les deux enfants normaux, et à l'état hétérozygote chez la mère, mais aussi dans plusieurs autres familles indépendantes, suggérant qu'il s'agit d'une mutation commune dans le déficit en MCAD. Plus surprenante était la présence, en plus de la séquence mutée, de clones dérivés de l'ADNc du malade présentant des insertions et des délétions. Le mécanisme en était vraisemblablement une anomalie d'épissage, entraînant tantôt l'insertion de

séquences introniques, tantôt l'excision anormale d'exons. Le même phénomène fut retrouvé dans les lymphocytes du père et aussi, bien qu'à des taux plus faibles, dans des lymphocytes normaux. Aucun site cryptique nouveau apparent ne fut toutefois détecté au voisinage de la mutation. Les travaux de Kelly *et al.* permettent de caractériser pour la première fois la lésion moléculaire d'une affection relativement fréquente. L'examen de la famille princeps met en évidence un fait génétique inattendu : dans cette affection récessive, une famille de six personnes comprenait cinq homozygotes ; parmi eux, deux sont morts, mais trois sont apparemment bien portants, dont un adulte, père de quatre enfants — mais toujours menacés d'accidents. On ne saurait actuellement, de cette situation paradoxale, tirer de conclusions thérapeutiques, si ce n'est de ne pas laisser ces sujets longtemps à jeun en raison des risques d'hypoglycémie.

[1. Kelly DP, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 9236-40.]

■■■■ **Potentialisation à long terme, les gap se joignent au peloton.** Les processus de potentialisation à long terme de connexions dans le système nerveux central sont à présent familiers aux lecteurs de *m/s* (voir notamment *m/s* n° 3, vol. 6, p. 295). Le phénomène est relativement simple puisqu'il s'agit, schématiquement, de l'augmentation de l'efficacité de la transmission au niveau de la connexion entre deux neurones dans la période qui suit une première volée d'influx dite conditionnante. La potentialisation à long terme n'est pas, apparemment, un phénomène ubiquitaire dans le système nerveux. On l'a décrite tout d'abord, et encore essentiellement, dans l'hippocampe, mais on sait à présent qu'elle existe également dans de nombreuses autres régions, le cortex cérébral, le striatum, l'amygdale, etc. Une caractéristique commune des connexions au niveau desquelles avait été retrouvée

cette potentialisation était, jusqu'à présent, leur nature de synapses « chimiques » (voir *m/s* n° 6, vol. 5, p. 419). La potentialisation à long terme n'avait pas encore été démontrée au niveau de l'autre type de synapses, les jonctions électrotoniques (*gap-junctions*). C'est à présent chose faite grâce au travail d'une équipe franco-américaine [1] sur les connexions entre le nerf VIII et la cellule de Mauthner chez le poisson rouge. Cette connexion a la particularité d'associer, au niveau du même bouton terminal, des *gap-junctions* et des synapses chimiques glutamatergiques, les conséquences post-synaptiques de leur mise en jeu pouvant être identifiées indépendamment. Les auteurs ont ainsi pu déterminer qu'une volée afférente conditionnante dans le nerf VIII provoquait une potentialisation aussi bien des effets associés aux synapses chimiques qu'à ceux liés aux jonctions électrotoniques. Cette dernière potentialisation requiert, comme celle des synapses chimiques, une augmentation du calcium intracellulaire post-synaptique et elle est spécifique de la voie dans laquelle a été appliquée la volée conditionnante. La transmission électrotonique peut donc, elle aussi, être potentialisée. Pour les mêmes auteurs elle ne le peut cependant, dans leurs conditions, que lorsqu'elle est associée à un phénomène de potentialisation d'une synapse chimiqu. Un des mécanismes originels de la potentialisation à long terme dans de nombreux systèmes — quoique pas dans tous — est en effet une entrée de calcium intracellulaire liée à la mise en jeu de canaux au glutamate associés au récepteur NMDA. Les auteurs ont effectivement identifié, dans leur système, le rôle essentiel de ce complexe récepteur NMDA dans l'induction du phénomène. La potentialisation de la transmission électrotonique dépend ainsi de l'activation de synapses chimiques qui restent donc seules (pour l'instant ?) à être « potentialisantes ».

[1. Yang XD, *et al. Nature* 1990 ; 348 : 542-5.]

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ « Appuyez-vous fermement sur vos principes, ils finiront bien par céder ! » S'il était un principe qui, en neurobiologie, semblait narguer la maxime de Talleyrand, c'était bien celui de Dale, établi en 1935, selon lequel un neurone a une « unité métabolique », ce qui, transcrit en langage moderne, se traduit par : un neurone qui produit un (des) neurotransmetteur(s) le(s) contient au niveau de toutes ses terminaisons axonales. La découverte, dans les vingt dernières années, de riches familles de neurotransmetteurs potentiels n'avait pas jusque-là remis en cause le fameux principe. Sossin

et al. [1] jouent donc les iconoclastes en révélant que chez l'aplysie, un mollusque fameux chez les neurobiologistes pour ses énormes neurones, des régions terminales d'un même neurone contiennent deux fragments peptidiques différents du précurseur de l'*egg-laying hormone*. Issus du clivage du précurseur au niveau du Golgi, ces deux fragments ségrègent alors topographiquement vers des sites de connexions distincts au niveau desquels ils jouent des rôles fort différents : l'un a une activité autocrine excitatrice et paracrine sur les neurones du ganglion abdominal, alors que l'autre est une neuro-

hormone agissant, notamment, sur les tissus périphériques. Il est donc démontré que des neurotransmetteurs potentiels peuvent ségréger dans le cytoplasme, sans doute grâce à des peptides signaux. Il reste à déterminer jusqu'à quel point cette possibilité, ouverte, est utilisée par les neurones. Cela nous dira si le vieux principe a fait son temps ou si, exception confirmant la règle, le résultat obtenu aujourd'hui ne lui rend qu'un nouvel hommage.

[1. Sossin WS, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4845-8.]

■■■ **Un gène muté de « prion » provoque par transgénèse une maladie neurologique chez la souris.** Les prions sont des protéines normalement synthétisées par l'organisme et dont le gène est porté par le chromosome 20. Depuis dix ans, l'équipe de Stanley Prusiner (San Francisco, CA, USA) s'efforce de montrer que ces protéines possèdent par elles-mêmes un pouvoir infectieux et sont responsables de maladies humaines, comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob, et animales, comme la tremblante. Ces travaux et les controverses qu'ils soulèvent ont été régulièrement rapportés dans *m/s* depuis 1986 (voir liste ci-jointe [1]). Le fait le mieux établi est qu'une maladie grave à hérédité dominante autosomique, la maladie de Gerstmann-Straüssler, s'accompagne dans la plupart des cas d'une mutation ponctuelle du codon 102 de la protéine-prion (pro → leu). L'équipe californienne [2] a postulé que cette mutation peut suffire à provoquer une maladie similaire chez des souris transgéniques. Ils n'ont pas eu recours au gène humain muté, car ils avaient constaté auparavant que des souris ayant reçu le gène d'une autre espèce (en l'occurrence du hamster) devenaient régulièrement malades. Il fallait donc utiliser des gènes de souris. Ces gènes ont été modifiés de façon à provoquer une substitution dans le codon 101, homologue du codon 102 humain, une proline étant remplacée par une leucine. Un gène, soit normal, soit modifié, a été ensuite injecté dans des ovocytes fertilisés. Trois souris transgéniques furent obtenues, contenant respectivement 64, 9 et 6 copies haploïdes du gène. Des descendants de la première, un mâle, ont montré des symptômes neurologiques pour 35 d'entre eux. Ataxie, rigidité et léthargie apparurent entre 7 et 39 semaines après la naissance, la mort survenant 3 à 36 jours après le début clinique. Le cerveau présentait un

aspect de dégénérescence spongiforme. Il ne contenait toutefois pas de prions infectieux décelables, puisque l'injection d'homogénats de cerveau de ces souris dans des cerveaux de souris ou de hamsters ne provoquait pas l'apparition de lésions, contrairement à ce qui se passe dans la tremblante. L'obtention chez l'animal d'une maladie neurodégénérative par transgénèse d'un mutant homologue de celui qui provoque une maladie humaine constitue un modèle remarquable. Elle représente aussi [3] un argument de premier ordre pour penser qu'une protéine mutée peut suffire à déclencher l'ensemble des symptômes d'une maladie. En revanche, elle n'apporte pas la preuve de la théorie de Prusiner qui considère la protéine-prion elle-même comme un agent infectieux.

[1. Références antérieures de nouvelles ou brèves de *m/s* sur les prions : n° 10, vol. 2, p. 588 ; n° 6, vol. 5, p. 429 ; n° 1, vol. 6, p. 77 ; n° 3, vol. 6, p. 311 ; n° 8, vol. 6, p. 813.]

[2. Hsiao KK, et al. *Science* 1990 ; 250 : 1587-90.]

[3. Marx J. *Science* 1990 ; 250 : 1509-10.]

■■■ **La greffe de foie dans la glycogénose de type IV.** Parmi les glycogénoses, une des plus rares mais des plus graves est le type IV ou déficit en enzyme branchante. Il est paradoxal que ce déficit en une enzyme de synthèse provoque une glycogénose. La cause en est que le glycogène, devenu du type amylopectine car insuffisamment branché, est insoluble et s'accumule dans les cellules. Les signes cliniques sont avant tout hépatiques, aboutissant à une hypertension portale, une cirrhose, et à la mort vers 2 à 4 ans. Des formes retardées peuvent avoir comme symptôme principal une cardiomyopathie. Le déficit enzymatique est ubiquitaire, il est habituellement recherché, soit dans une biopsie hépatique, soit sur des fibroblastes en

culture. Il était naturel de proposer la greffe hépatique dans cette maladie. Un premier essai en 1972 aboutit à un rejet. Depuis lors, une équipe américaine (Pittsburgh, PA, et Saint Louis, MO, USA) a effectué sept transplantations [1]. Deux décès ont eu lieu à 7 et 30 jours, mais cinq enfants sont vivants et bien portants avec un recul de 16 à 73 mois ; notamment le retard de croissance, constant au moment de l'intervention (effectuée entre 11 et 46 mois), s'est résorbé presque complètement. On ne saurait certes être surpris que le greffon hépatique lui-même ne porte aucune surcharge en amylopectine ; mais l'intérêt fondamental de ces observations [2] est qu'aucune complication extrahépatique ne se soit déclarée. Dans tous les tissus collectés au cours de l'opération — une biopsie du myocarde avait été pratiquée dans quatre cas — on avait trouvé une accumulation d'amylopectine, témoignant notamment d'une atteinte myocardique. Dans les trois cas réexaminés à une date ultérieure, le dépôt avait diminué. Le problème se pose donc de comprendre le mécanisme de cet effet à distance d'un foie contenant l'enzyme normale sur des tissus qui, eux, sont restés déficients : envoi d'enzyme sécrétée « en continu », ou information génétique de nature mystérieuse ? Une difficulté pour explorer la maladie est que le gène de l'enzyme branchante n'a pas encore été cloné. Mais la leçon tirée de cet exemple pourrait être étendue à des affections plus fréquentes. Une hypothèse toutefois a été soulevée qui, pour intéressante qu'elle soit, pourrait encore brouiller les pistes : un traitement prolongé à la ciclosporine pourrait avoir une action trophique sur différents tissus et être responsable des améliorations observées. [1. Selby R, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 39-42.] [2. Howell RR. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 55-6.]