

Les nouvelles de ce numéro

ont été préparées par :

Robert Barouki (1)

Pascale Briand

Jean-Claude Dreyfus

Jean-Pierre Grünfeld

Axel Kahn

Bertrand Knebelmann (2)

Thierry

Lacaze-Masmonteil (3)

Claude Matuchansky

Marc Peschanski

Jacques Pouyssegur (4)

Alain Prochiantz (5)

(1) Inserm U.99, hôpital Henri-Mondor, 94010 Créteil, France.

(2) Inserm U. 192, hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

(3) Inserm U. 129, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(4) Cnrs UPR 7300, université de Nice, Sophia Antipolis, Parc Valrose, 06034 Nice, France.

(5) Cnrs, département de biologie, École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Les CREB à la CREM : une nouvelle recette pour la modulation des effets de l'AMPc (p. 506).

Un nouvel antibiotique actif contre la lèpre (p. 508).

Les surprises de la recombinaison homologue : rôle du proto-oncogène cellulaire *c-src* dans le développement osseux (p. 509).

La prohibitine, une protéine cytoplasmique inhibitrice de la prolifération cellulaire (p. 511).

Transfert génétique de caractéristiques comportementales chez la drosophile (p. 511).

Expression des molécules de classe II dans l'intestin humain normal et atteint de maladie inflammatoire chronique (p. 512).

La synapsine IIb, une protéine qui induit la formation de synapses (p. 512).

La dopamine joue un rôle dans la mémorisation (p. 513).

Immortalisation par effet anti-apoptose sous l'influence du virus EBV (p. 513).

La profiline, un modulateur de l'hydrolyse du PIP₂ induite par des facteurs de croissance (p. 513).

L'anti-oncogène *p53* est-il une ribonucléoprotéine ? (p. 514).

Les muscles squelettiques et myocardiques captent et expriment de façon très efficace de l'ADN nu, injecté *in vivo* (p. 514).

Stimulation permanente d'une protéine G_s chez les souris transgéniques (p. 514).

Une voie alternative pour activer le canal chlore dans des cellules de mucoviscidose (p. 514).

Des lymphocytes T auxiliaires Th2 impliqués dans la réponse allergique chez l'homme ? (p. 515).

Le virus herpès peut-il être un auxiliaire des virus HIV-1 ? (p. 515).

Le produit de l'oncogène *c-met* est le récepteur du facteur de croissance hépatocytaire HGF (p. 515).

La conquête du monde par les supermoustiques (p. 516).

Transplantation intrathymique : après les îlots pancréatiques, les glomérules rénaux (p. 517).

Un gène candidat pour la polyposité adénomateuse colique familiale (p. 518).

Les protéines oncogéniques Ras et anti-oncogéniques Rap-1/Krev-1 ont des localisations cellulaires différentes (p. 518).

L'encéphalite bovine spongiforme est-elle transmissible par la mère ? (p. 518).

Imagerie des récepteurs de la somatostatine pour la localisation des tumeurs endocrines (p. 519).

Le déficit en récepteur de l'hormone de croissance dans le nanisme de Laron (p. 519).

Endothéline et cellules mésangiales glomérulaires (p. 520).

Création de diversité des anticorps par hypermutation somatique (p. 520).

Origine parentale du chromosome surnuméraire dans la trisomie 21 (p. 520).

Le récepteur thrombine, une nouvelle surprise de la cascade protéolytique (p. 521).

Myopathie mitochondriale acquise chez des malades traités par l'AZT (zidovudine) (p. 521).

Des homéogènes chez les végétaux (p. 522).

Le syndrome de J.-B. Grenouille⁽¹⁾ : un déficit en UDP-glucuronyl transférase olfactive ?

Chez les mammifères, le neuroépithélium olfactif, le bulbe olfactif et les aires corticales correspondantes assurent la détection de plus de dix mille substances volatiles et leur identification en odeurs distinctes. La transduction du signal a lieu au niveau des cils de l'épithélium olfactif, et l'intégration aussi bien que le traitement de l'information s'effectuent dans le bulbe et les aires corticales. La plupart des substances odorifères augmentent la concentration en AMP cyclique de la cellule neuroépithéliale en stimulant une ou plusieurs adénylate cyclases couplées à des protéines G. L'une de ces cyclases a été purifiée et son expression est spécifique du neuroépithélium olfactif [1]. A l'instar des photorécepteurs des bâtonnets, des canaux ioniques fixant le nucléotide cyclique sont activés et le signal est conduit au bulbe olfactif [2].

L'identification et la caractérisation de plusieurs mono-oxygénases olfac-

(1) Süskind P, le Parfum, traduit de l'allemand, Fayard, 1986 : roman où sont contées les aventures, en plein XVIII^e siècle, d'un homme (J.-B. Grenouille) né doté d'un nez extraordinaire, et dont l'ambition était, en maîtrisant les odeurs, de maîtriser le cœur des hommes.

1. Pfeuffer E, Mollner S, Lancet D, *et al.* Olfactory adenylyl cyclase : identification and purification of a novel enzyme form. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 18803-7.
2. Dhallan RS, Yau KW, Shrader KA, Reid RR. Primary structure and functional expression of a cyclic nucleotide-activated channel from olfactory neurons. *Nature* 1990 ; 344 : 184-7.
3. Lazard D, Zupka K, Poria Y, *et al.* Odorant signal termination by olfactory UDP glucuronosyl transferase. *Nature* 1991 ; 349 : 790-3.

tives ont été la première étape dans l'analyse des mécanismes assurant l'inactivation du ligand odorifère. Cependant, les réactions chimiques catalysées par ces enzymes couplées à des cytochromes sont loin d'assurer une complète inactivation, suggérant, à l'image des processus microsomaux hépatiques de détoxification, l'existence d'enzymes de la phase II de biotransformation au niveau de l'épithélium olfactif. Cette hypothèse est maintenant confirmée avec la caractérisation et le clonage d'une UDP-glucuronosyl transférase olfactive de rat [3]. L'ADN complémentaire isolé présente de 44 à 60 % d'analogie avec des ADN codant pour les enzymes hépatiques correspondantes, et reconnaît un ARN messager d'environ 2,5 kb présent spécifiquement dans l'épithélium olfactif. Exprimée dans des cellules COS-7, l'enzyme catalyse avec efficacité la glucurono-conjugaison de nombreux substrats odorifères. Dans un système de transduction *in vitro* et en présence d'UDP-glucuronate, la préincubation de l'enzyme avec un substrat supprime la capacité de ce dernier de stimuler la synthèse d'AMP cyclique. Une analyse immunohistochimique confirme la présence de l'enzyme essentielle dans les cellules des glandes sub-épithéliales de Bowman, où la substance odorifère, directement ou après hydroxylation, est glucurono-conjuguée avant d'être excrétée dans le mucus ou la circulation sanguine. L'importance fonctionnelle de cette enzyme pourrait ne pas être limitée à la perception sensorielle, en contribuant, par exemple, à protéger le système nerveux de l'action de substances toxiques véhiculées par l'air. Un polymorphisme génétique de ces systèmes de détoxification olfactifs pourrait aussi expliquer les variations individuelles du métabolisme de certains médicaments administrés par voie nasale.

T. L. M.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les CREB à la CREM : une nouvelle recette pour la modulation des effets de l'AMPc.** La modulation de l'action cellulaire de l'AMPc vient de s'enrichir d'un niveau de contrôle supplémentaire. La plupart des promoteurs de gènes induits par l'AMPc contiennent une séquence, appelée CRE (*cyclic AMP response element*), responsable des effets de ce médiateur. Cette séquence est reconnue par une protéine nucléaire CREB (*CRE binding protein*). En réalité, il existe toute une famille de facteurs transcriptionnels capables de se lier à la séquence CRE et d'activer ainsi les promoteurs correspondants. Les protéines CREM (*CRE modulators*) qui viennent d'être mises en évidence peuvent se lier à la séquence CRE mais n'activent pas la transcription des gènes [1]. Ces protéines présentent des homologies de structure avec les protéines CREB, surtout dans le domaine de liaison à l'ADN. Elles sont cependant plus

petites que les protéines CREB ; il leur manque, en particulier, le domaine d'activation de la transcription. Sur le plan fonctionnel, les protéines CREM se comportent comme des inhibiteurs endogènes de la transcription des gènes contenant le site CRE. Cet effet est obtenu soit par liaison de l'homodimère CREM-CREM au site CRE, soit par la formation de l'hétérodimère inactif CREB-CREM. Les protéines CREM sont donc des modulateurs des effets de l'AMPc au niveau du gène. Plusieurs isoformes sont produites par épissage alternatif, et, contrairement à la protéine CREB, leur expression présente une spécificité cellulaire. Ce mécanisme de contrôle des gènes n'est pas spécifique à la voie de l'AMPc. En effet, une forme tronquée de la protéine FosB vient d'être isolée [2]. Cette forme inhibe l'action de l'homodimère Jun-Jun et de l'hétérodimère Fos-Jun, en grande partie responsables des effets trans-

criptionnels des esters de phorbol. Dans ce cas aussi, la protéine tronquée garde la capacité de se lier à l'ADN et de constituer un dimère ; elle agit donc soit par compétition, soit par formation d'hétérodimères inactifs. Il est intéressant de noter que, comme la protéine Fos, cette forme tronquée est induite par le sérum et les facteurs de croissance. Elle pourrait servir à limiter dans le temps les effets de l'induction de la protéine cFos. Ces deux études ajoutent un degré de complexité supplémentaire au contrôle des gènes par l'AMPc et les esters de phorbol. Elles confirment l'importance, déjà bien établie, de la présence d'hétérodimères entre protéines nucléaires et assignent donc un rôle supplémentaire à la relative promiscuité des facteurs transcriptionnels.

[1. Foulkes NS, *et al.* *Cell* 1991 ; 64 : 739-49.]

[2. Nakabeppu Y, Nathans D. *Cell* 1991 ; 64 : 751-9.]