

■■■■ **Un polymorphisme de l'insuline, la taille à la naissance, et l'évolution.** La taille d'un enfant à la naissance semble un facteur important de sa survie pendant les premières années, elle semblerait corrélée aussi à des affections chroniques de l'âge adulte, maladies cardiovasculaires et diabète. A la recherche de facteurs génétiques pouvant moduler la croissance fœtale, un groupe anglais, coordonné à Oxford, a montré l'existence d'une association entre la taille d'un enfant à la naissance et le polymorphisme d'un microsatellite situé à 596 pb en 5' du gène de l'insuline, susceptible d'influer sur la transcription du gène *INS* [1]. La corrélation, retrouvée sur la taille et le poids, est surtout nette au niveau du périmètre crânien ( $p = 0,004$ ). Afin d'éliminer les inégalités qui ne seraient dues qu'à l'environnement utérin maternel et à des facteurs placentaires, les auteurs ont vérifié que la corrélation persiste, et même s'accroît chez ceux des enfants (45 %) dont les dimensions ne se réalignent pas avec la moyenne, cela grâce au suivi pendant deux ans d'une cohorte de 758 enfants nés à terme. L'hypothèse est présentée selon laquelle ce polymorphisme, homozygotie III/III du microsatellite du gène *INS*, et ses conséquences nutritionnelles, pourraient avoir joué un rôle sélectif durable de survie périnatale pendant l'évolution de l'humanité.

[1. Dunger DB, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 98-100.]

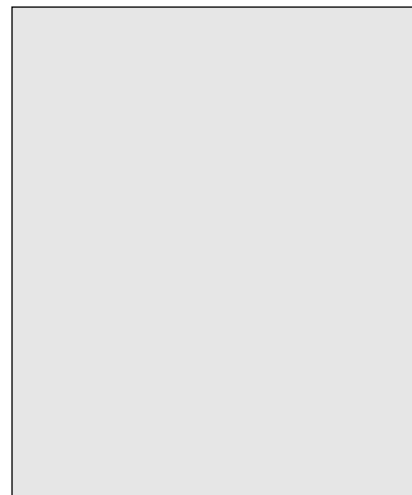
■■■■ **Tal/SCL est essentiel à l'angiogenèse.** L'inactivation du gène *Tal/SCL* (codant pour un facteur de transcription de structure hélice-boucle-hélice) entraîne des altérations majeures de l'hématopoïèse et du réseau vasculaire et la mort des embryons *SCL*<sup>-/-</sup> avant le jour embryonnaire 9,5. Après les études initiales, il était difficile d'affirmer que les anomalies vas-

culaires étaient imputables directement à l'absence de Tal/SCL compte tenu de la prédominance des troubles de l'hématopoïèse (*m/s n° 1, 1997, p. 125*). Deux articles parus dans *Genes and Development* apportent la preuve du rôle déterminant de Tal/SCL dans l'organisation d'un réseau vasculaire fonctionnel (angiogenèse). Afin d'analyser la contribution de Tal/SCL au seul développement endothélial, le groupe d'Orkin [1] a introduit dans des cellules ES ayant le gène *Tal/SCL* invalidé, un transgène codant pour Tal/SCL sous contrôle du promoteur de *GATA-1* dont l'expression est restreinte aux lignées hématopoïétiques. Dans les embryons issus de ces cellules ES *SCL*<sup>-/-</sup>(*GATA-1/SCL*), l'hématopoïèse vitelline est restaurée mais le réseau endothélial reste très anormal, et les animaux meurent rapidement. Ces anomalies vasculaires ne résultent pas de l'absence de cellules endothéliales, présentes en nombre presque normal, ni d'une altération majeure de leur phénotype, puisqu'elles expriment les transcrits spécifiques de cette lignée (*Flk-1, Tie-1, Flt-4*). En revanche, l'organisation du réseau vasculaire est très perturbée, et l'utilisation de cellules *SCL*<sup>-/-</sup> exprimant *lacZ* sous contrôle du promoteur endothélial *Tie2* montre que les cellules endothéliales *SCL*<sup>-/-</sup> contribuent à la formation des petits capillaires, mais ne peuvent pas s'organiser en vaisseaux vitellins de plus gros calibre. Tal/SCL jouerait donc un rôle, non pas dans la détermination/différenciation des précurseurs endothéliaux à partir des cellules du mésoderme, mais dans leur organisation ultérieure en un réseau vasculaire fonctionnel (angiogenèse). Une étude indépendante, analysant le phénotype des mutants *Cloche (clo)* du poisson zèbre, confirme le rôle primordial de Tal/SCL dans l'angiogenèse [2]. Ces mutants se caractérisent par des anomalies majeures du développement hématopoïétique et endothélial avec, à l'état homozygote, une absence d'expres-

sion de *GATA-1, flk-1* et *tie-1*. Chez le poisson zèbre normal, il y a coexpression spatiale et temporelle des transcrits de *SCL, flk-1* et *GATA-1* alors que l'analyse par hybridation *in situ* des mutants *clo* ne détecte aucun transcrit de *SCL* dans les zones normalement hématopoïétiques ou vasculaires, à l'exception du cerveau. La mutation *clo* n'est pas située dans le locus *SCL*. La micro-injection dans les embryons au stade 1-4 cellules de l'ADNc codant pour SCL restaure non seulement l'expression du transcrit SCL, mais aussi le développement de cellules hématopoïétiques exprimant *GATA-1* et de cellules vasculaires exprimant *tie-1* et *flk-1* (hybridation *in situ*), même si la correction des altérations reste très partielle. Ces résultats suggèrent que *clo* agit en amont de *SCL*, *SCL* réglant en aval l'expression de *GATA-1, tie-1* et *flk-1*. Certains régulateurs clés du système hématopoïétique sont donc indispensables aussi à l'organisation du réseau vasculaire ce qui suggère à nouveau l'hypothèse d'un progéniteur ancestral commun aux deux lignées.

[1. Visvader JE, *et al. Genes Dev* 1998; 12: 473-9.]

[2. Liao EC, *et al. Genes Dev* 1998; 12: 621-6.]



■■■ **La lectine chaperon ERGIC-53 est responsable du déficit combiné en facteurs de coagulation V et VIII.** Les facteurs de coagulation V (FV) et VIII (FVIII) sont tous deux nécessaires pour assurer une coagulation sanguine normale. Les déficits génétiques en FVIII sont responsables de l'hémophilie classique dite de type A, liée au chromosome X et affectant environ 1 mâle sur 5 000, alors que l'anomalie autosomique récessive du gène du facteur V est la cause de la parahémophilie, qui présente le même phénotype hémorragique que l'hémophilie classique. Le déficit combiné en facteurs V et VIII est une maladie distincte cliniquement. Les patients affectés présentent une hémophilie modérée, en rapport avec le niveau plasmatique de ces facteurs allant de 5 % à 30 % du niveau normal. La transmission de la maladie est autosomique récessive et est distincte de la parahémophilie et de l'hémophilie de type A. Les individus atteints sont homozygotes au locus responsable qui semble régler l'expression de ces deux facteurs. Ce locus avait été localisé en 1997 par une équipe de l'Université de Michigan sur le bras long du chromosome 18. Cette même équipe a maintenant identifié le gène responsable par clonage positionnel [1]. Les auteurs décrivent deux mutations fondatrices distinctes qui conduisent à l'absence totale du produit du gène en question. Ce gène codé pour une protéine cytoplasmique, initialement identifiée comme un marqueur du compartiment intermédiaire situé entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC pour *endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment*) [2]. Il s'agit d'une protéine transmembranaire de type I indépendamment décrite comme une lectine spécifique des résidus mannose, appartenant à une nouvelle classe de lectines intracellulaires dont la

structure est proche de celle des lectines de légumineuses [3]. Étant donné sa localisation intracellulaire et son affinité pour le mannose, l'hypothèse selon laquelle cette lectine jouait un rôle dans le transport des glycoprotéines sécrétées au niveau des compartiments intracellulaires profonds avait alors été proposée. Plus récemment, plusieurs études ont suggéré que ERGIC-53 serait indispensable à l'échange du complexe mantelé COPII pour COPI au moment où se fait le choix entre un transport antérograde et rétrograde [4, 5]. D'après ces données, le rôle de ERGIC-53 semblait être général dans le transport des protéines sécrétées, alors que les résultats présentés ici montrent que ERGIC-53 serait indispensable au transport de certaines protéines très spécifiques. Il faut noter que, chez les malades, les concentrations d'autres protéines plasmatiques sont normales; en outre, celles des facteurs de coagulation sont variables, non nulles. Il reste donc un transport résiduel des deux facteurs de coagulation indépendant de ERGIC-53. Quelle est la nature de l'interaction entre ERGIC-53 et les facteurs V et FVIII? Se fait-elle *via* les glycoconjugués? Ces questions essentielles restent sans réponse. En faveur d'une interaction oseprotéine, il faut noter que les deux facteurs de coagulation comportent un domaine central de même longueur, très fortement glycosylé, dont la fonction est encore inconnue.

[1. Nichols W, *et al. Cell* 1998; 93: 61-70.]  
 [2. Schweizer A, *et al. J Cell Biol* 1988; 107: 1643-53.]  
 [3. Arar C, *et al. J Biol Chem* 1995; 270: 3551-3.]  
 [4. Tisdale EJ, *et al. J Cell Biol* 1997; 137: 581-93.]  
 [5. Kappeler F, *et al. J Biol Chem* 1997; 273: 31801-8.]



TENTH INTERNATIONAL  
 SYMPOSIUM  
 ON CHOLINERGIC  
 MECHANISMS  
 DIXIÈME SYMPOSIUM  
 INTERNATIONAL  
 SUR LES MÉCANISMES  
 CHOLINÉRGIQUES  
 Arcachon, France,  
 1<sup>er</sup>-5 septembre 1998

• Les Symposiums Internationaux sur les Mécanismes Cholinergiques (ISCM) permettent de faire le point tous les trois ans sur les avancées de la recherche fondamentale, du niveau moléculaire au niveau intégré, et sur leurs implications, notamment en pharmacologie et médecine. Le Dixième Symposium de cette série aura lieu pour la première fois en France, au Palais des Congrès d'Arcachon, du 1<sup>er</sup> au 5 septembre 1998. C'est à la station marine d'Arcachon que David Nachmansohn découvrit, en 1938, l'utilité des organes électriques de torpille pour l'analyse des synapses cholinergiques. Les sujets principaux concerneront l'organisation moléculaire, la régulation et la pharmacologie des récepteurs nicotiniques et muscariniques; les mécanismes de la dépendance nicotinique; la structure et l'ancrage de l'acétylcholinestérase; le locus cholinergique des gènes de la choline acétyltransférase et du transporteur vésiculaire d'acétylcholine; le mécanisme de libération de l'acétylcholine; les facteurs trophiques des neurones cholinergiques; le rôle des neurones cholinergiques dans l'apprentissage et la mémoire; la maladie d'Alzheimer, les syndromes myasthéniques et autres pathologies cholinergiques; la toxicologie cholinergique (pesticides et agents neurotoxiques). Des tables rondes seront organisées sur différents thèmes (thérapies cholinergiques de la maladie d'Alzheimer, régulation du système cholinergique par d'autres transmetteurs, etc.).

• Les contributions affichées pourront être incluses dans un numéro spécial du *Journal of Physiology Paris*.

**INFORMATIONS**

Dr Jean Massoulié, Laboratoire de Neurobiologie Moléculaire et Cellulaire, Cnrs URA 1857, École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France  
 Téléphone : (33) 1 44 32 38 91  
 Fax : (33) 1 44 32 38 87  
 e-mail: jean.massoulie@biologie.ens.fr  
<http://www.ensam.inra.fr/ISCM.Arcachon>