

deux familles de chaque pays, en séquencant directement l'ADN amplifié. Ils trouvèrent dans une famille américaine une mutation homozygote G → A, provoquant un changement Arg¹⁴¹ → His dans l'exon 3. Dans une autre famille une autre transition G → A provoquait le même changement Arg → His, mais dans le codon voisin 142. En revanche, ces mutations n'ont pas été retrouvées dans onze autres familles, pas plus que chez les membres normaux des premières familles ou chez les témoins. Les auteurs, dans une note ajoutée aux épreuves, rapportent un nouveau cas homozygote, par introduction d'un codon stop dans l'exon 3, la protéine tronquée éventuellement produite étant ainsi interrompue avant le site actif.

La deuxième équipe [5] réunissait des chercheurs suisses et néerlandais. Elle a analysé trois familles. Dans la première, les malades étaient porteurs d'une délétion homozygote d'un nucléotide dans l'exon 8, créant par décalage du cadre de lecture une protéine de 442 acides aminés, qui pourrait contenir le site actif mais non celui de liaison du calcium. Dans la deuxième, on trouvait une mutation homozygote A → G au site accepteur de l'intron 5; l'ADNc contenait la séquence de cet intron 5, ce qui expliquait la taille un peu augmentée du message, mais créait un décalage et une interruption avant le site actif. Enfin, la troisième famille cumulait trois mutations: deux venaient du père, C → A dans l'exon 2, d'où un changement Ser⁴² → Tyr, et C → T dans l'exon 3, donnant Arg¹⁴² → Cys; une venait de la mère, G → A dans l'exon 6 d'où Arg²²³ → Gln. Dans tous les cas de codon stop, le transcrit était peu abondant ou absent.

Le nombre de mutants collectés par les deux équipes est donc relativement important; parmi eux, trois aboutissaient à des protéines tronquées donc probablement dépourvues d'activité enzymatique, ou très instables. Sur les cinq mutations ponctuelles (dont trois chez un même malade), trois portaient sur des arginines du troisième exon, en

positions 141 et 142, qui sont invariantes et probablement importantes pour la formation des liens intra- et intermoléculaires.

La structure des transglutaminases a été reconstituée à partir du modèle du facteur XIIIa. La TGM1 [4] compte 816 acides aminés, probablement répartis en cinq domaines principaux: un domaine d'activation qui doit être enlevé pour que s'active l'enzyme, un domaine en sandwich β (environ 140 acides aminés); le cœur de la protéine (300 acides aminés), qui contient le site actif; et deux domaines en cylindre (*barrel*) 1 et 2 de 100 acides aminés chacun.

De même que l'on a trouvé de nombreux mutants dans le facteur XIIIa, on peut s'attendre à ce que de nouveaux travaux étendent le champ des anomalies de la TGM1. On peut même prévoir que des mutations seront découvertes dans des maladies voisines de l'ichthyose lamellaire, et aussi pour d'autres transglutaminases, comme les TGM2 et 3, dont le gène siège sur le chromosome 20 [6, 7].

J.C.D.

1. Philips MA, Stewart BE, Rice RH. Genomic structure of keratinocyte transglutaminase. *J Biol Chem* 1992; 267: 2282-6.
2. Kim SY, Kim IG, Chung SI, Steinert PM. The structure of the transglutaminase 1 enzyme. *J Biol Chem* 1994; 269: 27979-86.
3. Russell LJ, DiGiovanna JJ, Hashem N, Compton JG, Bale SJ. Linkage of autosomal recessive lamellar ichthyosis to chromosome 14q. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 1146-52.
4. Russell LJ, DiGiovanna JJ, Rogers GR, Steinert PM, Hashem N, Compton JG, Bale SJ. Mutations in the gene for transglutaminase 1 in autosomal recessive lamellar ichthyosis. *Nature Genet* 1995; 9: 279-83.
5. Huber M, Rettler I, Bernasconi K, Frenk E, Lavrijsen SPM, Ponc M, Bon A, Lautenschlager S, Schorderet DF, Hohl D. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995; 267: 525-8.
6. Gentile V, Davies P, Baldini A. The human tissue transglutaminase gene maps on chromosome 20 by *in situ* fluorescence hybridization. *Genomics* 1994; 20: 295-7.
7. Wang M, Kim IG, Steinert PM, McBride CW. Assignment of the human transglutaminase 2 (TGM2) and transglutaminase 3 (TGM3) genes to chromosome 20q 11. *Genomics* 1994; 23: 721-2.

■■■ De nouvelles maladies des jonctions communicantes? Les connexines sont des constituants essentiels des jonctions communicantes (*gap junctions*). Une des formes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, liée à l'X, est la première maladie qui ait pu être associée à la mutation d'une isoforme de connexine, la connexine 32 dont le gène est situé sur le chromosome X (*m/s n° 2, vol. 10, p. 222*). La connexine 43 (32 et 43 se réfèrent au poids moléculaire des protéines) est également exprimée dans de nombreux tissus au cours du développement. Afin d'étudier son rôle, son gène a été invalidé de façon homozygote par recombinaison homologue par l'équipe de Janet Rossant, de Toronto, Canada [1]. Contrairement à toute attente, le développement des embryons déficients en connexine 43 est tout à fait normal, mais les animaux meurent quelques heures après la naissance dans un tableau de cyanose et d'insuffisance cardio-respiratoire. La cause de ces symptômes est une malformation cardiaque du ventricule droit avec hyperplasie du cône d'éjection en direction de l'artère pulmonaire, créant une obstruction de l'origine de cette artère. Ce désordre rappelle les sténoses congénitales de l'artère pulmonaire observées chez certains nouveau-nés. L'absence d'autre anomalie indique que doit exister une considérable redondance entre les différentes connexines permettant de pallier l'absence de connexine 43 et de réaliser ainsi les jonctions communicantes essentielles aux interactions intercellulaires. Les résultats de Reaume *et al.* incitent à rechercher des mutations du gène de la connexine 43 dans des malformations cardiaques congénitales chez l'homme. D'ailleurs, ce gène a déjà été trouvé muté dans certains cas d'hétérotaxie viscéro-atriale [2].

[1. Reaume AG, *et al.* *Science* 1995; 267: 1831-4.]

[2. Britz-Cunningham FH, *et al.* *Mol Biol Cell* 1993; 4: 329-37.]