

■■■ **Le plus petit gène connu semble être celui d'un peptide d'*E. coli*.** Il code pour un peptide de sept acides aminés, la microcine C7, capable d'inhiber la biosynthèse protéique chez les entérobactériacées. Les auteurs (de Madrid, Espagne) donnent des arguments qui tendent à prouver qu'il s'agit bien du produit direct du gène, et non le résultat de la protéolyse d'un précurseur. Ils font valoir que l'on connaît plusieurs exemples de phases ouvertes de lecture courtes, habituellement négligées et considérées comme non significatives, mais qui pourraient coder pour des produits biologiquement importants.

[Gonzales-Paster JE, *et al. Nature* 1994 ; 369 : 281.]

■■■ **Apolipoprotéine E2 et maladie d'Alzheimer.** *médecine/sciences* s'est fait l'écho (*n°10, vol. 9, p. 1142*) de travaux qui montraient le rôle aggravant de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E dans la maladie d'Alzheimer tardive, puis de l'intervention des isoformes de cette même APOE dans la longévité (*n°5, vol. 10, p. 592*). Ces travaux sont aujourd'hui complétés par ceux de l'équipe américaine, déjà responsable du premier article [1] ; elle montre maintenant que l'allèle le plus rare, E2, joue un rôle protecteur* [2]. Cet allèle E2 est rare, il n'est pratiquement présent qu'à l'état hétérozygote, E2/E3, chez 16 % des sujets témoins, et seulement 1 % à 2 % des membres atteints dans les familles d'Alzheimer. Dans l'état actuel des connaissances, APOE semble être le facteur de risque le plus important

pour la maladie d'Alzheimer. Une remarque s'impose toutefois : dans le premier travail de la même équipe [1], l'effet bénéfique de la combinaison E2/E3 par rapport à l'homozygotie E3 n'apparaissait pas clairement.

[1. Corder EH, *et al. Science* 1993 ; 261 : 921-3.]

[2. Corder EH, *et al. Nature Genet* 1994 ; 7 : 180-4.]

■■■ **La séquence du chromosome 11 de levure.** Un consortium européen vient de publier, dans la revue *Nature* [1], la séquence complète du chromosome 11 de levure, soit 666 448 paires de bases. Trois cent trente et une phases ouvertes de lecture, correspondant probablement à des gènes, ont été repérées : quatre-vingt-treize, dont la fonction a été déterminée, et quatre-vingt-treize autres semblent homologues de gènes de différentes espèces, également de fonction connue. Trente-sept phases ouvertes de lecture sont homologues de séquences d'autres organismes dont la fonction est inconnue. Cent huit de ces phases ouvertes, soit 33 % du total, n'ont pas de ressemblance notable avec des séquences présentes dans les différentes banques de données. En définitive, de 40 % à 44 % des gènes du chromosome 11 de levure ont une fonction parfaitement inconnue, un chiffre similaire à celui qui avait été rapporté lors de la publication de la séquence du chromosome 3 [2]. La densité des gènes sur les chromosomes 3 et 11 permet de prédire que le génome entier de *Saccharomyces cerevisiae*, de 13,5 mégabases, peut contenir de 6 000 à 8 000 gènes d'une taille moyenne de 1 464 paires de bases. Une observation singulière est l'alternance de régions riches en paires GC et de régions riches en paires AT. La séquence des chromosomes 1, 2 et 6 est maintenant presque achevée, si bien que l'on peut espérer connaître, dans les

années qui viennent, la séquence complète du génome d'un eucaryote. Le fait que le quart de toutes les phases ouvertes de lecture du chromosome 11 de levure ait des homologues avec des séquences totales ou partielles d'ADNc humain confirme bien la très grande conservation de la structure de certains gènes essentiels et illustre la puissance de l'approche du séquençage systématique du génome de levure pour hâter la connaissance des gènes des eucaryotes supérieurs, y compris des vertébrés et des mammifères.

[1. Dujon B, *et al.* (108 auteurs). *Nature* 1994 ; 369 : 371-8.]

[2. Oliver SG, *et al. Nature* 1992 ; 357 : 38-46.]

* APOE est une protéine de 34 kDa qui intervient dans la clairance de lipoprotéines plasmatiques. Les trois isoformes diffèrent par des acides aminés en deux positions, 112 et 158. Par rapport à E3 (Cys 112, Arg 158), E4 a une Arg en 112, E2 une Lys en 158.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Les hyperphénylalaninémies non dues au déficit en phénylalanine hydroxylase.

Il existe des hyperphénylalaninémies qui ne sont pas dues à un déficit en l'enzyme, phénylalanine hydroxylase, mais à l'absence ou l'insuffisance de la coenzyme de la réaction, la tétrahydrobioptérine ou BH₄, qui est responsable d'environ 2 % des cas. Le maintien d'un taux normal de BH₄ réclame au moins cinq protéines, dont trois sont nécessaires à la biosynthèse et deux à la régénération. Les deux tiers des cas de déficit en BH₄ sont dus à l'insuffisance de la deuxième enzyme de la biosynthèse, la 6-pyruvyl-tétrahydroptérine synthétase ou PTPS ; dans le tiers restant, existe un déficit en dihydroptéridine réductase, DHPR ; les autres déficits sont exceptionnels. Une caractérisation moléculaire des mutations a été réalisée dès 1987 pour la DHPR [1], et, récemment, pour un cas de l'autre enzyme de régénération, la ptérine-4 carbinolamine déshydratase [2]. L'étude de la forme la plus fréquente, le déficit en PTPS, a été abordée par l'équipe suisse de Thöny, qui avait, en 1992, cloné l'ADNc de PTPS de foie humain [3], et qui vient aussi de localiser le gène en 11q22-23 [4]. Le travail a porté sur deux enfants, l'un, né de parents consanguins, atteint d'une forme sévère, l'autre d'une forme plus bénigne [5]. L'activité PTPS, mesurée dans les fibroblastes en culture de ces deux malades, était très faible. L'analyse de l'ADNc a montré dans le premier cas une transition homozygote G → A au codon 25, provoquant un remplacement Arg → Gln ; le deuxième malade s'est révélé être un hétérozygote composite, un allèle ayant une mutation Arg → Cys en position 16, l'autre une délétion de 14 pb, entraînant un changement de phase de lecture après la lysine 120, puis un codon stop. Ces trois mutations affectent des acides aminés conservés ; elles donnent une activité réduite (ou même nulle pour la séquence tronquée) de la protéine exprimée dans *E. coli*. Il sera toute-

fois nécessaire d'analyser d'autres cas pour obtenir une relation claire entre génotype et phénotype.

[1. Dahl HHN, *et al. Nucleic Acids Res* 1987 ; 15 : 1921-32.]

[2. Citron BA, *et al. Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 768-74.]

[3. Thöny B, *et al. Biochem Biophys Res Commun* 1992 ; 189 : 1437-43.]

[4. Thöny B, *et al. Genomics* 1994 ; 19 : 365-8.]

[5. Thöny B, *et al. Am J Hum Genet* 1994 ; 54 : 782-92.]

■■■ Les lions du parc national Serengeti de Tanzanie sont victimes

d'une épidémie mystérieuse. Depuis février 1994, sur les 3 000 lions, 40 sont morts. Les symptômes ressemblent à des crises d'épilepsie généralisée [1]. Certaines formes apparaissent comme moins sévères et pourraient permettre la guérison. Il est actuellement impossible de prévoir l'évolution de cette épidémie. On ne sait même pas si la contagion se fait directement de lion à lion, ou par l'intermédiaire d'un vecteur. Quant à l'agent, on a pu éliminer la rage et la leucémie féline ; le meilleur candidat actuel est le virus de la maladie des jeunes chiens (*canine distemper virus*), retrouvé dans les tissus de plusieurs lions. Des anticorps contre le virus sont retrouvés en forte concentration chez 75 % des 60 lions testés [2]. Ce virus est capable d'infecter nombre d'espèces de carnivores (scoonses, rats laveurs, furets) mais l'épidémie chez les lions surprend car les chiens et les chats vivent ensemble depuis des temps immémoriaux et c'est la première fois que des grands félins sont infectés... ou, du moins, que l'on porte ce diagnostic !

[1. Morell V. *Science* 1994 ; 264 : 1404.]

[2. Morell V. *Science* 1994 ; 264 : 1664.]

■■■ Interrelations entre les voies de transmission du signal passant par les grandes et les petites protéines G.

Chez les mammifères, certains signaux mitogéniques passent par des récepteurs à sept passages transmembranaires couplés à des grandes protéines G trimériques ; ainsi en est-il de l'activation de la prolifération par la thrombine, des hormones peptidiques et l'acide lysophosphatidique [1]. Deux équipes viennent de montrer que les sous-unités $\beta\gamma$ des grandes protéines G trimériques intervenaient en couplant la stimulation des récepteurs à l'activation des MAP kinases *via* les protéines Ras et Raf [2, 3]. Le mécanisme en cause n'est pas connu. Cependant, on peut supposer que la dissociation de la sous-unité $G\alpha$ démasque un domaine de $\beta\gamma$ qui peut recruter à la membrane et activer des éléments de la cascade passant par Ras et Raf [4]. Il a, par ailleurs, été montré que le recrutement de Ras à la membrane, entraînant la protéine Raf, est la cause de l'activation de Raf [5, 6]. Ainsi, ces travaux présentent-ils un nouvel exemple du rôle fonctionnel propre du dimère $\beta\gamma$ qui, chez *Saccharomyces cerevisiae*, relaie l'action des phéromones sexuels et qui, chez les mammifères, peut régler l'ouverture de certains canaux potassium. De plus, nous voyons là une nouvelle illustration de l'interconnexion entre les différentes voies de transmission des signaux, déjà bien illustrées par les relations entre les effets de l'AMPc, de l'hydrolyse des phosphoinositides, du calcium et de l'activation des tyrosine kinases.

[1. Cook S, McCormick F. *Nature* 1994 ; 369 : 361-2.]

[2. Faure M, *et al. J Biol Chem* 1994 ; 269 : 7851-4.]

[3. Crespo B, *et al. Nature* 1994 ; 369 : 418-20.]

[4. Chardin P. *médecine/sciences* 1994 10 : 657-64]

[5. Leever SJ, *et al. Nature* 1994 ; 369 : 411-4.]

[6. Stokoe D, *et al. Science* 1994 ; 264 : 1463-7.]