

## La souris little, un déficit en récepteur du facteur libérant l'hormone de croissance

Plusieurs déficits endocriniens peuvent aboutir à un nanisme : outre celui en hormone de croissance elle-même, on connaît une carence en son récepteur, responsable du nanisme de Laron. Des anomalies peuvent également affecter l'étage supérieur, celui du facteur libérant l'hormone de croissance (GRF) et de son récepteur. C'est ce dernier qui tient aujourd'hui la vedette, grâce à deux articles décrivant la lésion moléculaire en cause chez la souris *little*, qui, à l'état homozygote, *lit/lit*, n'atteint que 60 % de la taille des témoins.

Il existe chez la souris plusieurs types de nanisme, dont deux au moins sont connus en détail. La mutation *dwarf* ou naine se caractérise par l'absence simultanée d'hormone de croissance, de TSH et de prolactine (voir *m/s* n° 10, vol. 6, p. 1025). Elle est due à des mutations (réarrangements ou faux-sens) d'un facteur de contrôle appelé Pit1 (*pituitary factor 1*) ou GHF1 (*growth hormone factor 1*). Ce facteur possède un motif homéo et un motif POU de liaison à l'ADN. Chez l'homme, une mutation non-sens de Pit1 a été décrite chez un malade japonais dont les symptômes principaux découlaient d'une hypothyroïdie (*m/s* n° 6, vol. 8, p. 610).

Le déficit en hormone de croissance de la souris *little* peut être corrigé par l'apport d'hormone de croissance exogène ; il est dû à une résistance au Ghrh, peptide hypothalamique dont le récepteur Ghrhr a été récemment cloné [1]. C'est une protéine de 423 acides aminés dotée de sept domaines transmembranaires potentiels, caractéristiques des récepteurs couplés à des protéines G, capables d'activer l'adénylate cyclase. Pour découvrir la lésion moléculaire des

souris *little*, deux groupes américains [2,3] (Godfrey *et al.*, Evanston IL, Bar Harbor ME et Frederick MD ; Lin *et al.*, La Jolla et Los Angeles CA) ont employé des méthodes pratiquement identiques : on utilisa le croisement classique C57 BL et *M. spretus*, qui fournit de multiples marqueurs ; on a pu ainsi localiser le locus Ghrhr dans la région médiane du chromosome 6, alors que le gène du ligand Ghrh lui-même est sur le

chromosome 2 [2]. Ghrhr se trouve dans la région du locus *little* ; comme il n'y a pas de remaniements importants, il a fallu séquencer l'ensemble de la région codante. Les deux groupes ont ainsi simultanément découvert une mutation faux-sens, changeant un codon GAT (Asp) en GGT (Gly) au codon 60. Cet aspartate, situé dans la région N-terminale, est invariant, non seulement dans les Ghrhr connus (homme, rat, souris),

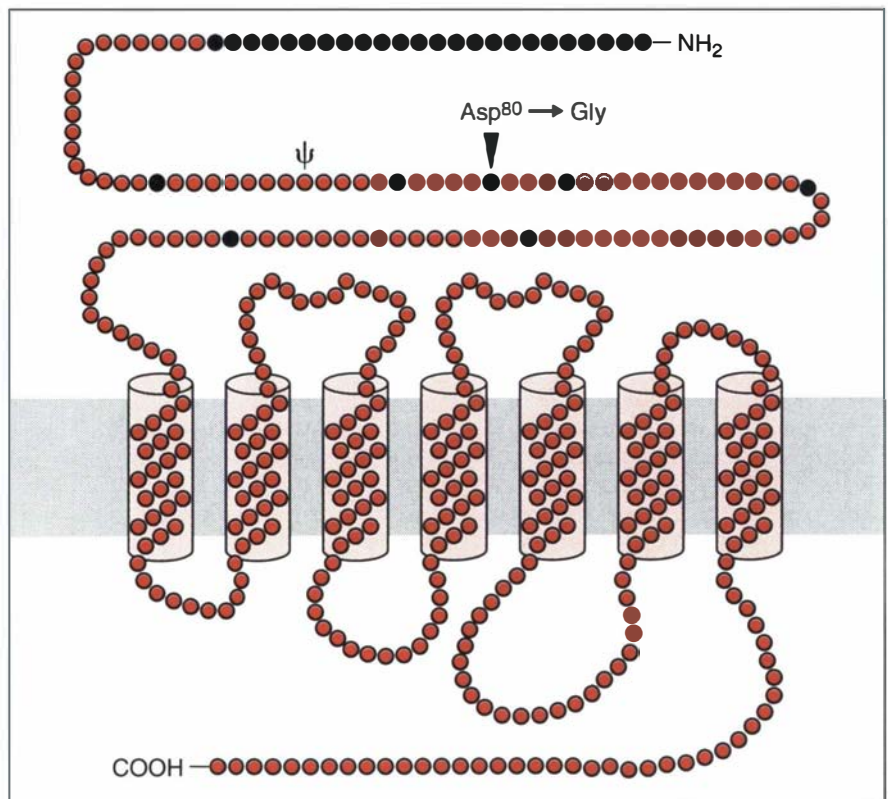


Figure 1. Schéma de la structure du récepteur, montrant la position de la mutation *little* dans la partie amino-terminale extracellulaire, le site de glycosylation  $\psi$  et les sept segments transmembranaires. (D'après [2].)

mais dans tous les récepteurs connus qui se couplent à des protéines G (figure 1).

L'expression des récepteurs normal et muté a été examinée après transfection dans des cellules COS ; le taux de l'AMPc y fut mesuré après traitement par Ghrh. Celui-ci provoque une élévation de l'AMPc avec un récepteur normal, non avec du récepteur muté, confirmant le déficit fonctionnel de ce dernier. En plus de ce travail moléculaire, Lin *et al.* [3] ont suivi le développement des cellules pituitaires. Ils ont constaté que pendant la vie embryonnaire aucune anomalie n'apparaissait chez la souris *little*, mais qu'une hypoplasie se manifestait après la naissance. Son stigmata principal était la perte de cellules somatotrophes exprimant l'hormone de croissance ; la distribution des cellules somatotrophes résiduelles était particulière : elles se maintenaient dans la portion antéro-

latérale, mais disparaissaient dans les zones médiane et postérieure de la glande.

Cet ensemble d'observations explique que la taille de la souris *little*, bien qu'inférieure à la normale, ne soit pas aussi réduite que celle de la souris *dwarf*. Un GRF actif par l'intermédiaire de son récepteur n'apparaît pas indispensable à une production résiduelle d'hormone de croissance [4]. Un second récepteur [5], passant par la voie des inositolphosphates, pourrait suppléer en partie à l'absence du Ghrh, notamment dans les cellules pituitaires antéro-latérales. Reste la question qui intéresse les médecins : existe-t-il des équivalents humains de la souris *little* ? On connaît une condition décrite sous le nom de « déficit isolé en hormone de croissance de type I », dont l'évolution évoque celle de la souris *little*. Une première indication sur la région du génome humain qui pourrait être

en cause est fournie par les homologues entre la partie médiane du chromosome 6 de la souris et des zones des chromosomes 2 et 7 humains.

J.C.D

1. Mayo KE. Molecular cloning and expression of a pituitary-specific receptor for growth hormone-releasing factor. *Mol Endocrinol* 1992 ; 6 : 1734-44.
2. Godfrey P, Rahal JO, Beamer WG, Copeland NG, Jenkins NA, Mayo KE. GHRH receptor of little mice contains a missense mutation in the extracellular domain that disrupts receptor function. *Nature Genet* 1993 ; 4 : 227-32.
3. Lin SC, Lin CR, Gukowsky I, Lulis AJ, Sawchenko PE, Rosenfeld MG. Molecular basis of the little mouse phenotype and implications for cell type-specific growth. *Nature* 1993 ; 364 : 208-13.
4. Montminy M. The road not taken. *Nature* 1993 ; 364 : 190-1.
5. Smith RG, Cheng K, Schoen WR, *et al.* A nonpeptidyl growth hormone secretagogue. *Science* 1993 ; 260 : 1640-3.

## ■■■ BRÈVE ■■■

■■■ Clonage d'une protéine permettant la correction des épreuves originales du transcrit de l'apolipoprotéine B. L'apolipoprotéine B existe sous deux formes. Dans le foie, il s'agit d'une molécule de haut poids moléculaire, dont les sous-unités B 100 font environ 550 kDa (4 536 acides aminés). En revanche, les entérocytes de l'intestin grêle synthétisent une forme tronquée apo B 48 limitée aux 2 152 acides aminés aminotermiaux de l'apo B 100. Cette forme est le résultat de la modification post-transcriptionnelle d'un codon CAA, codant pour une glutamine dans l'apo B 100, en un codon stop UAA dans le messenger de l'apo B 48. L'équipe de N.O. Davidson (Chicago, MC, USA) [1] vient de réussir à cloner un ADN complémentaire d'intestin de rat intervenant dans ce phénomène. Ces auteurs avaient préalablement démontré qu'il était possible de reconstituer un système *in vitro* de correction sur

épreuve (*editing*) à l'aide d'un surnageant S 100 d'ultracentrifugation d'entérocytes de poulet, ce qui était un résultat surprenant puisqu'il n'existe pas de synthèse d'apo B 48 dans l'intestin du poulet. De l'ARN poly-adenylé d'intestin de rat a été fractionné, chacune des fractions étant injectées dans des œufs de xénope. En présence de surnageant S 100 de poulet, une fraction de cet ARN induisait l'apparition dans les œufs d'une activité d'*editing* du messenger de l'apo B. Cette fraction fut utilisée pour réaliser un clonage, aboutissant à la caractérisation d'un transcrit codant pour une protéine de 229 acides aminés et de 27 277 daltons. La séquence déduite de ce clone ne présente aucune similitude particulière avec les séquences des protéines connues à ce jour. Cependant, cette protéine comporte deux motifs à glissière de leucine (*leucine zipper*) ainsi que des sites présomptifs de phosphorylation par la protéine

kinase stimulée par l'AMP cyclique et par la caséine kinase. La délétion des motifs *leucine zipper* abolit toute activité « coéditoriale » de cette protéine qui a été dénommée REPR (*RNA editing protein*) ; elle est traduite à partir d'un messenger de 1 kb abondant dans l'intestin, un transcrit de 1,24 kb étant trouvé dans le foie et dans plusieurs autres tissus. Il est clair que cette protéine REPR n'est qu'un des éléments de la machinerie responsable de l'*editing*, puisque celui-ci nécessite la présence du surnageant S 100 de poulet. Néanmoins, il s'agit là d'un progrès très considérable dans l'élucidation d'un phénomène qui reste à ce jour mystérieux. De plus, cette séquence pourrait donner accès à d'autres gènes dont il sera intéressant d'analyser les fonctions probables chez les mammifères.

- [1. Teng C, *et al.* *Science* 1993 ; 260 : 1816-9.]