

■■■ La génétique du déficit en phosphorylase kinase élucidée. L'enzyme phosphorylase kinase (PhK) (*voir m/s n° 1, vol. 6, p. 61*) est une protéine complexe contenant quatre sous-unités : deux sous-unités régulatrices α et β , une catalytique γ et une sous-unité δ qui est une molécule de calmoduline. Des trois sous-unités spécifiques, deux ont leur gène codé par des autosomes (16 pour β , 7 pour γ), alors que la sous-unité α est codée par le chromosome X. Parmi les maladies dues à l'inactivité de la PhK, on a décrit de rares formes autosomiques récessives par anomalies de β et de γ . Mais les deux formes de déficit les mieux connues sont à hérédité récessive liée au sexe. L'une est une maladie de la souris (souche I) où l'enzyme musculaire est totalement déficiente ; d'où une activité nulle dans le muscle, basse dans le cœur, normale dans le foie ; l'autre est la glycogénose type VIII, une des glycogénoses les plus fréquentes, où l'activité est très faible dans le foie et les globules rouges, normale dans le muscle. On ignorait si la base moléculaire de cette différence était l'existence de deux gènes ou une régulation différente d'un même gène, par épissage différentiel par exemple. Le problème est désormais résolu. Il y a trois ans avait été localisé le gène de la sous-unité α musculaire (PHKA1 codant pour αM) en Xq12-q13. Récemment [1], des études de liaison génétique attiraient l'attention sur la région Xp22 ; une équipe germano-américano-belge [2] vient d'obtenir un ADNc de lapin de la sous-unité αL et de le séquencer. Grâce à l'emploi d'hybrides somatiques homme-rongeurs contenant des fragments de l'X humain, le gène PHKA2 codant pour αL a pu être localisé en Xp22.1-22.2, sur le bras court, et donc à bonne distance du gène musculaire. De ce travail découlent deux conclusions importantes : (a) sur le plan de l'évolution, la comparaison des séquences des sous-unités montre qu' α et β dérivent d'un même ancêtre, mais que leur

séparation est très antérieure à celle des deux types α ; ceux-ci ont des séquences très semblables, mais les différences entre elles sont réparties tout au long de la molécule, confirmant l'existence de deux gènes indépendants ; (b) sur le plan de la génétique pathologique, on comprend désormais le mécanisme de ces glycogénoses : l'ARNm de l' αL est abondant dans le foie et le cerveau, moins dans le cœur, absent du muscle ; la répartition est inverse pour le messager d' αM . La symptomatologie hépatique de la glycogénose de type VIII s'explique ainsi par un déficit en αL spécifique. Deux points mineurs restent à élucider, ce que les méthodes disponibles rendent possible : (1) dans la maladie humaine, le déficit n'est pas total ; l'activité résiduelle de 10 % pourrait être due à un reste d'activité de la forme L ou à la présence d'une faible activité M ; (2) dans la souche I de la souris, on trouve à la naissance une activité PhK non négligeable [3] qui disparaît par la suite. Elle pourrait tenir à la présence d'une forme foetale spécifique et encore méconnue, ou à une activité du type L présente chez le fœtus et régressive après la naissance. [1. Williams PJ, *et al. Genomics* 1991 ; 9 : 565-9.] [2. Davidson JJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 2096-100.] [3. Daegelen-Proux D, *et al. Eur J Biochem* 1978 ; 90 : 369-75.]

■■■ Mutations ponctuelles du gène de la dystrophine. Les mécanismes qui sont à l'origine des maladies génétiques varient d'un gène à l'autre. Tantôt prédominent les mutations ponctuelles, un seul changement d'acide aminé suffisant à inactiver la protéine ; tantôt les délétions jouent un rôle majeur. Dans les myopathies de Duchenne et de Becker, on trouve une délétion de l'ADN dans les deux tiers des cas. Pour le dernier tiers, on présume qu'il s'agit de mutations ponctuelles, mais la taille de l'ADNc (11 kb) avait jusqu'à présent découragé la recherche, et seul un cas avait

été analysé [1]. Roberts *et al.* (Londres, GB) ont analysé la totalité de l'ADNc de la dystrophine dans les lymphocytes de sujets choisis sur le seul critère de l'absence de délétions décelables de l'ADN, et atteints de formes graves ou modérées [2]. L'utilisation ici de cellules sanguines pour analyser un ARNm spécifique des cellules musculaires est une illustration du phénomène de la transcription illégitime, décrit par J. Chelly *et al.* (ICGM, Paris, France) (*m/s n° 1, vol. 6, p. 55*), selon lequel tous les gènes, mêmes ceux considérés comme étant spécifiques de tissus, sont en fait transcrits, au moins à un très bas niveau, dans toutes les cellules. Chez deux malades seulement fut entreprise une recherche immunologique de dystrophine, qui en a révélé l'absence. L'analyse, mettant en jeu toutes les méthodes actuellement disponibles, détecta dans tous les cas une mutation ponctuelle. Et, dans tous les cas, cette mutation aboutissait à l'apparition d'un codon de terminaison, qui interrompait la synthèse de la protéine en des points allant des acides aminés 931 à 3485. Donc, dans les huit cas étudiés — car il en était de même chez le malade décrit dans [1] —, si l'ADN n'est pas délété, la protéine est néanmoins tronquée. Bien entendu, ces cas sont aussi sévères que lors des délétions de l'ADN, et le seul de gravité modérée est celui auquel ne manquent que les 201 derniers acides aminés. Jusqu'à présent donc, aucune mutation « faux-sens » n'a été reconnue parmi les atteintes du gène dystrophine. Cela n'est pas surprenant en raison des caractères physico-chimiques et de la localisation subcellulaire de cette protéine ; encore était-il nécessaire de s'en assurer. Peut-être en découvrira-t-on à l'avenir dans des formes très atténuées, si l'on sait les identifier.

[1. Bulman DE, *et al. Genomics* 1991 ; 10 : 457-60.] [2. Roberts RG, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 2331-5.]