

knowlesi circumsporozoite protein. *Nature* 1983; 305: 29-33.

4. Mazier D, Beaudoin RL, Mellouk S, et al. Complete development of hepatic stages of *Plasmodium falciparum* in vitro. *Science* 1985;

227: 440-2.

5. Mazier D, Mellouk S, Beaudoin RL, et al. Effect of antibodies to recombinant and synthetic peptides on *P. falciparum* sporozoites in vitro. *Science* 1986; 231: 156-9.

Mais à quoi sert donc l'ubiquitine ?

L'ubiquitine est une protéine de 76 acides aminés (poids moléculaire : 8 500), présente dans toutes les cellules de pratiquement toutes les espèces eucaryotiques. Sa structure est extraordinairement conservée dans l'évolution : les protéines de certains amphibiens, de drosophile et d'homme sont identiques [1].

Son rôle le mieux connu est son intervention dans la dégradation protéolytique des protéines altérées ou à courte durée de vie (ce qui est le cas de la plupart des facteurs protéiques jouant un rôle de régulation). L'ubiquitine forme une liaison peptidique entre son radical COOH terminal et un radical ϵ -NH₂ d'un résidu lysine de la protéine à dégrader.

Une telle structure « branchée » existe également au niveau de l'histone 2A dont la liaison avec l'ubiquitine n'interviendrait pas ici dans la dégradation mais plutôt dans la régulation fonctionnelle.

Varschavsky et ses collègues (MIT, Cambridge, Mass, USA) ont en effet noté que l'histone 2A « ubiquitinée » était préférentiellement localisée dans des régions où les gènes sont activement transcrits; l'hypothèse peut donc être faite que la fixation d'une molécule d'ubiquitine sur l'histone 2A modifie la chromatine, provoquant peut-être un relâchement indispensable à l'expression du gène [1].

Il existe plusieurs gènes codant pour cette protéine; ils sont transcrits en des messages qui codent pour des pré-protéines contenant plusieurs motifs ubiquitine, pré-protéines qui

doivent donc subir une maturation protéolytique pour libérer les molécules isolées d'ubiquitine. Une lignée cellulaire incapable de catalyser la fixation de l'ubiquitine sur d'autres protéines, probablement par un déficit de l'activité enzymatique responsable de cette réaction, a été décrite [1]. Ces cellules meurent quand la température est augmentée de 32 à 39°C, ce qui renforce l'idée que ce système est notamment impliqué dans les défenses contre le choc thermique [2]. Le rôle de l'ubiquitine pourrait être ici de dégrader les protéines altérées par l'élévation de température, et peut-être aussi de permettre la régulation de l'expression d'autres gènes dont les produits jouent aussi un rôle dans les phénomènes de défense contre le choc thermique [2].

De récents travaux du laboratoire de I.L. Weissman (Stanford, Ca, USA) viennent, de façon absolument inattendue, d'attirer l'attention sur d'autres fonctions de l'ubiquitine. Cette équipe étudie le récepteur lymphocytaire qui reconnaît un motif situé sur les veinules post-capillaires des organes lymphoïdes et est ainsi responsable de la captation par ces organes des lymphocytes circulants. A l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur (dit de « domiciliation »), les chercheurs du laboratoire de Weissman criblèrent une banque d'expression d'ADN complémentaire et isolèrent ainsi trois clones d'ADNc dont la séquence révéla qu'ils codaient tous pour l'ubiquitine [3]. L'isolement

du récepteur montra qu'il était composé d'une protéine dont les sous-unités avaient un poids moléculaire de 90 000 et deux extrémités N-terminales, l'une d'entre elles correspondant à une molécule d'ubiquitine « branchée » sur le récepteur [4]. C'est contre un épitope antigénique de cette molécule d'ubiquitine qu'était dirigé l'anticorps monoclonal utilisé pour cribler la banque d'ADNc.

Ainsi l'ubiquitine est-elle non seulement présente dans toutes les cellules, mais aussi dans leurs différents compartiments : le noyau, le cytoplasme... et la face externe de la membrane. Son « ubiquité » pourrait ainsi être à la fois cellulaire, d'espèce, et fonctionnelle.

A. K.

1. Finley D, Varschavsky A. The ubiquitin system: functions and mechanisms. *Trends Biochem Sci* 1985; 10, 343-9.

2. Munro S, Pelham H. What turns on heat shock genes? *Nature* 1985; 317: 477-8.

3. St John T, Gallatin MW, Spiegelman M. Expression cloning of a lymphocyte homing receptor cDNA: ubiquitin is the reactive species. *Science* 1986; 231: 845-50.

4. Spiegelman M, Bond MN, Gallatin MW. Cell surface molecule associated with lymphocyte homing is a ubiquitinated branched-chain glycoprotein. *Science* 1986; 231: 823-9.

La mouche au secours des embryologistes

Les « homéoboxes » des mammifères sont situés dans des gènes exprimés au cours du développement.

Les boîtes homéotiques ou « homéoboxes » sont ces séquences codantes de 180 paires de bases (pb) qui se retrouvent dans la drosophile au niveau des gènes homéotiques (c'est-à-dire de gènes impliqués dans la segmentation de l'animal [1]).

médecine/sciences 1986; 2 : 284-5

La découverte de séquences homologues existant chez les mammifères, notamment la souris et l'homme, avait fait naître l'espoir qu'il pouvait s'agir là d'un fil d'ariane menant à l'identification de gènes contrôlant le développement embryonnaire de ces espèces. La chose n'était cependant pas évidente et, chez la levure par exemple, de semblables boîtes homéotiques étaient détectées au niveau d'un gène n'ayant rien à voir avec les processus de développement des animaux supérieurs mais plutôt avec le phénomène de détermination sexuelle de la levure [2]. Trois articles parus dans le numéro de novembre de la revue *Cell* [3, 4, 5] démontrent qu'en fait les gènes de souris et d'homme au niveau desquels sont retrouvées ces boîtes homéotiques sont homologues entre les deux espèces et qu'ils codent pour de nombreux ARN dont la plupart sont spécifiquement exprimés au cours du développement embryonnaire et(ou) in vitro, au cours de la différenciation de cellules de carcinome embryonnaire. Mieux même, un de ces gènes (ils sont au nombre de 10 à 20, formant plusieurs groupes au niveau desquels ils sont proches les uns des autres sur le même fragment d'ADN) possède une séquence qui ressemble à celle d'un gène homéotique de la drosophile, et pourrait donc exercer une fonction similaire * [6].

Ainsi, grâce aux biologistes et généticiens moléculaires de la drosophile, les embryologistes des mammifères sont-ils maintenant en possession de cet outil qui leur faisait auparavant si cruellement défaut, une sonde permettant d'identifier des gènes jouant un rôle dans le contrôle du développement embryonnaire et de la morphogénèse. En l'absence des mutants de ces gènes qui ont permis d'avancer si vite sur le modèle de la drosophile, peut-être la technique des souris transgéniques permettant d'étudier l'effet de leur hyp-

rexpression ou de leur inactivation par des ARN anti-sens [7] permettra-t-elle de définir leurs fonctions exactes.

A.K.

1. Jarry B, Grau Y. Les gènes du développement. *médecine-science* 1985; 1 : 248-54.
2. Robertson M. Mice, mating types and molecular mechanisms of morphogenesis. *Nature* 1985; 318 : 12-3.
3. Hart CP, Awgulewitsch A, Fainsod A, et al. Homeo-Box Gene Complex on Mouse Chromosome 11: Molecular cloning, expression in Embryogenesis, and Homology to a Human Homeo-Box Locus. *Cell* 1985; 43 : 9-18.

4. Hauser A, Joyner AL, Klein D, et al. Expression of Homologous Homeo-Box Containing Genes in Differentiated Human Teratocarcinoma Cells and Mouse Embryos. *Cell* 1985; 43 : 19-28.
5. Colberg-Poley AM, Voss SD, Chowdhury K, et al. Clustered Homeo-Boxes are differentially Expressed during Murine Development. *Cell* 1985; 43 : 39-45.
6. Joyner AL, Kornberg T, Coleman KG, et al. Expression during Embryogenesis of a Mouse Gene with Sequence Homology to the Drosophila engrailed Gene. *Cell* 1985; 43 : 29-37.
7. Izant JG, Weintraub H. Constitutive and conditional suppression of exogenous and endogenous genes by antisense RNA. *Science* 1985; 229 : 345-52.

AMP cyclique, protéine kinase et contrôles transcriptionnels

Les mécanismes de l'action de l'AMP cyclique sur la transcription des gènes eucaryotiques ont été analysés dans un congrès organisé en novembre 1985 par l'Académie des Sciences de New York et dans quelques articles récemment publiés. Les résultats les plus nouveaux ont été rapportés par le laboratoire du Pr Jungmann à Chicago.

L'AMP cyclique se fixe normalement aux sous-unités régulatrices des protéines kinases, entraînant leur dissociation d'avec les sous-unités catalytiques ainsi activées. La réaction peut s'écrire $R_2C_2 + 4 AMPc \rightarrow 2 R(AMPc)_2 + 2 C$ [1]. Il existe plusieurs types de sous-unités régulatrices (probablement trois). La sous-unité R_{II} est phosphorylée par la sous-unité C libérée au cours de la réaction. Le Professeur Jungmann et ses collaborateurs [2] ont démontré que la sous-unité R_{II} purifiée se comportait au niveau de l'ADN comme une « topoisomérase ». Cette enzyme a comme propriété de « détordre » l'ADN double brin qui a, in vivo, une structure super-enroulée; au cours de cette réaction un brin d'ADN est clivé, désenroulé, et lié à nouveau de

façon très spécifique. Les topoisomérases jouent probablement un rôle important chez les microorganismes aussi bien que dans les cellules animales, dans le contrôle de la réplication et de la transcription de l'ADN.

L'activité topoisomérasiq ue de R_{II} n'est détectable que lorsque la sous-unité est phosphorylée et liée à l'AMP cyclique et, de plus, est au moins deux fois plus rapide sur un segment d'ADN contenant un promoteur régulé par l'AMP cyclique que sur de l'ADN tout-venant. Ces résultats suggèrent que l'AMP cyclique pourrait agir en induisant tout d'abord la phosphorylation de R_{II} par la sous-unité catalytique C; le complexe R_{II} phosphorylé-AMPc serait alors « transloqué » dans le noyau, se fixerait au niveau des promoteurs sensibles à l'AMPc et provoquerait une détorsion locale de l'ADN qui pourrait constituer la base moléculaire de l'effet transcriptionnel.

Ce schéma, quoique attrayant, reste cependant très spéculatif et aurait pour être confirmé à être réconcilié avec d'autres données divergentes. D'une part Nigg et al [3] ont rapporté que le traitement de cellules par

* La fonction du gène en question, le gène « engrailed » est, chez la drosophile, de déterminer la structure des compartiments postérieurs de chaque segment de l'animal.