

étude exhaustive. L'un est un ganglioside appelé GM₁, qui serait un potentiateur de facteurs trophiques endogènes. L'autre est le NGF, dont les propriétés autorisent beaucoup d'espoirs. Jusqu'à une date récente, le NGF était considéré comme agissant sélectivement sur les neurones sympathiques et sensitifs du système nerveux périphérique. Hefti [3] a montré qu'il pouvait, après section de l'axe septum-hippocampe chez le rat, avoir une action salvatrice sur les neurones cholinergiques. Après transection bilatérale, l'injection intraventriculaire de NGF atténue fortement la perte de performances dans les tests de comportement du rat. A l'étape actuelle des connaissances toutefois, le NGF, comme les gangliosides, semble surtout permettre la survie des neurones épargnés par la lésion, plus que la régénération de nouveaux neurones. Ce serait déjà, par rapport à la situation antérieure, un progrès considérable.

Le même auteur [3] suggère enfin une application possible du NGF à la maladie d'Alzheimer, au cours de laquelle la perte de neurones cholinergiques reste l'anomalie biochimique la mieux caractérisée. Cette proposition reste valable bien que Goedert *et al.* [4] n'aient pas trouvé de diminution du taux de l'ARN messager du NGF dans le cortex de sujets atteints de maladie d'Alzheimer, car il pourrait exister chez certains sujets âgés une baisse de la sensibilité des cellules cérébrales au NGF.

J.-C. D.

1. Pharmacological approaches to the treatment of brain and spinal cord injury. Walferdange, Luxembourg, 7-11 juillet 1986.
2. Sabel BA, Stein DG. Pharmacological treatment of central nervous system injury. *Nature* 1986 ; 323 : 493.
3. Hefti F. Nerve growth factor promotes survival of septal cholinergic neurons after fimbrial transections. *J Neurosci* 1986 ; 6 : 2155-62.
4. Goedert M, Fine A, Hunt SP, Ulrich A *et al.* Nerve growth factor mRNA in peripheral and central rat tissues and in the human central nervous system: lesion effects and levels in Alzheimer disease. *Mol Brain Res* 1986 ; 1 : 85-92.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Le SIDA est-il, à terme, inéluctable chez les sujets infectés par le virus HIV ? La première étude prospective à long terme sur le devenir des sujets infectés par le virus du SIDA (HIV) vient d'être publiée en Allemagne. Elle est basée sur l'observation de 543 personnes, principalement les partenaires sexuels de malades atteints. Ces résultats sont proprement terrifiants puisqu'ils indiquent que, sur une période de 7 ans, les 3/4 de ces sujets entrent dans la phase terminale du SIDA. Ce que de nombreux scientifiques virologues, médecins et épidémiologistes, pressentaient depuis quelques temps pourrait être vrai : le SIDA et la mort pourraient bien être, en l'absence d'un traitement découvert d'ici là, le terme quasi inéluctable des infections par HIV. Oui, vraiment, depuis les grandes épidémies du Moyen Âge, nulle maladie infectieuse n'avait constitué un pareil danger pour l'humanité.

Brodth HR, *et al.* *Dtsch Med Wochenschr* 1986 ; 111 : 1175-80.

■■■ L'analyse des β thalassémies (37 mutations reconnues à ce jour) montre qu'une même mutation a pu apparaître indépendamment à plusieurs reprises, y compris dans des ethnies différentes. Le dernier exemple porte sur une mutation située dans la zone régulatrice (TATA box) : le remplacement d'une adénine par une guanine en position -29 provoque l'apparition d'une β^+ thalassémie dans des familles chinoises et chez des Noirs des USA. Ces observations sont en accord avec celles que rapporte D. Labie dans la drépanocytose (*m/s n°1, vol 3, p. 54*) Huang S. *et al.* *Hum Genet* 1986 ; 74 : 162-4.

La nature de l'acide

La durée de vie des protéines (mesurée par leur « demi-vie ») est extraordinairement variable dans un même organisme, allant de plusieurs jours à moins d'une minute. On ignore les mécanismes de ces différences, et on les imagine complexes. Une première réponse vient d'être fournie par le groupe de Varshavsky (Cambridge, USA) ; elle est d'une simplicité inattendue [1, 2].

Les recherches qui ont abouti à ce résultat n'avaient nullement pour objet la longévité des protéines. La question posée tenait au rôle de l'ubiquitine dans la dégradation des protéines. L'ubiquitine (*m/s n° 5, vol. 2, p. 283*) se lie par son COOH terminal à des groupes ϵ NH₂ de résidus lysine des protéines, en formant une structure branchée. Il est possible mais non démontré que l'ubiquitine se fixe également au groupement aminé terminal. Varshavsky *et al.* ont construit un gène chimérique en liant de l'ubiquitine de levure à de la β galactosidase d'*E. Coli*, et l'ont fait exprimer dans le colibacille et la levure. L'*E. Coli* exprime le gène chimérique dans son entier, car les bactéries ne possèdent ni ubiquitine ni enzymes pour la cliver. Dans la levure, on retrouve uniquement la β galactosidase libre, sa liaison avec l'ubiquitine étant immédiatement scindée. L'objectif initial - rôle de l'ubiquitine dans la dégradation des protéines - s'avérait hors de portée.

L'acide aminé N-terminal de la β galactosidase est la méthionine. Pouvaient-on tourner la difficulté et obtenir un produit stable ubiquitine-gal en remplaçant la méthionine par d'autres acides aminés ? Par mutagenèse dirigée sur le codon ATG initiateur de la méthionine, Bachmair parvint à remplacer la méthionine initiale par 15 acides aminés différents. A l'exception de la proline, tous ces mutants se débarrassaient de l'ubiquitine et libéraient de la β

aminé N-terminal gouverne la longévité des protéines

galactosidase. Encore une fois la réponse à la question posée se dérobait, mais le mérite des auteurs est d'avoir reconnu une réponse à une question qui n'était pas posée, et qui s'est révélée d'une importance capitale.

La β galactosidase compte 1 045 acides aminés et les mutants préparés ne diffèrent que par leur seule extrémité N-terminale. Or les demi-vies des mutants varient, selon la nature de cet acide aminé, de plus de 20 heures à moins de 2 minutes, permettant dans l'ensemble d'opposer des formes de vie longue (plus de 20 heures) à d'autres de vie courte (moins de 30 minutes). On remarque que dans le seul cas où l'ubiquitine n'est pas détachée, celui de la proline, la demi-vie est de 7 minutes (Tableau I).

De ces résultats les auteurs déduisent la règle du N-terminal (*N end rule*). La nature de l'acide aminé N-terminal gouverne la longévité des protéines. Il existerait une « enzyme de lecture aminoterminal », ébauchant le processus de dégradation, qui se fixerait avec une avidité variable selon les acides aminés. L'examen de 208 protéines cytoplasmiques à vie longue de séquence connue a montré que, sans exception, elles possèdent à leur extrémité N-terminale un résidu stabilisateur. La contre épreuve n'a pu être faite, trop peu de protéines instables ayant été séquencées. La règle du N-terminal permet encore d'interpréter deux phénomènes surprenants. Toute synthèse protéique commence par une méthionine ; selon les cas, cette méthionine est ensuite détachée ou non. Or ce choix ne semble pas le fait du hasard : une compilation des séquences connues [3] montre que lorsque la méthionine est retenue dans une protéine à vie longue, le résidu suivant est du type déstabilisateur. A l'opposé, il existe une réaction d'addition post-traductionnelle d'acides aminés à

l'extrémité N-terminale sur certaines protéines, réaction qui s'accélère lors de situations de stress ou de régénération tissulaire [4]. La stabilité des protéines est diminuée dans ces conditions ; or il est frappant de constater que les acides aminés ainsi ajoutés sont essentiellement du type déstabilisant. La règle pourrait enfin s'appliquer à la dégradation de protéines anormales qui, sous l'action d'une protéase, exposeraient ensuite un acide aminé déstabilisant.

La règle du N-terminal semble donc établie sur des bases solides. Elle laisse cependant plusieurs faits inexpliqués. D'abord, elle est valable pour les protéines dont le groupe aminé terminal reste libre. Si le NH₂ est bloqué (le plus souvent par acétylation) il en va peut-être autrement ; les auteurs ne fournissent pas de données sur ce point. Ensuite, elle est valable pour les protéines intracellulaires. Pour d'autres, celles qui sont sécrétées dans le plasma par exemple, elle ne l'est plus, notamment pour les immunoglobulines, dont l'acide aminé N-terminal est le plus souvent du type « déstabilisant ». On n'a pas d'explication pour ce contraste, sinon l'hypothèse, quelque peu finaliste, que si une protéine extracellulaire s'avisait de vouloir rester dans la phase intracellulaire, elle y serait rapidement dégradée. Enfin, existe-t-il un rôle défini pour l'ubiquitine ? Remarquons d'abord

que la règle est valable chez les procaryotes qui n'en possèdent pas. L'ubiquitine n'est donc pas indispensable. Chez les eucaryotes au contraire la structure branchée due à la fixation de l'ubiquitine sur les lysines semble constante, et sur une seule molécule de β galactosidase on peut compter jusqu'à 15 ubiquitines. Cette fixation serait consécutive à la « décision » d'attaque de la portion N-terminale de la protéine. L'ubiquitine pourrait alors servir de signal de reconnaissance pour une enzyme de dégradation.

On peut conclure avec Bachmair *et al.* que la nature de l'acide aminé N-terminal régit à la fois la stabilité in vivo de la protéine et les potentialités de régulation de cette stabilité. Il reste à reconnaître les modalités de ce pouvoir étonnant dévolu à un seul résidu d'acide aminé.

J.-C. D.

1. Bachmair A, Finlay D, Varshavsky A. In vivo half-life of a protein is a function of its amino-terminal residue. *Science* 1986 ; 234 : 179-86.
2. Kolata G. New rule proposed for protein degradation. *Science* 1986 ; 234 : 151-2.
3. Tsunasawa S, Stewart JW, Sherman F. Aminoterminal processing of mutant form of yeast iso 1 cytochrome c. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 5382-91.
4. Shyne-Atwal S, Riccio RV, Chakraborty G, Ingolia NA. Protein modification by aminoacid addition is increased in crushed sciatic but not optic nerves. *Science* 1986 ; 231 : 603-5.

Tableau I
LONGÉVITÉ DE LA β GALACTOSIDASE EN FONCTION DE LA NATURE DE L'ACIDE AMINÉ N-TERMINAL

Acide aminé	Demi-vie
Met — Ser — Ala — Thr — Val — Gly	> 20 heures
Ile — Glu	≈ 30 minutes
Tyr — Gln	≈ 10 minutes
Phe — Leu — Asp — Lys	≈ 3 minutes
Arg	≈ 2 minutes
Pro (seul cas où l'ubiquitine est restée attachée)	≈ 7 minutes