

1. Pfeuffer E, Mollner S, Lancet D, *et al.* Olfactory adenylyl cyclase : identification and purification of a novel enzyme form. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 18803-7.
2. Dhallan RS, Yau KW, Shrader KA, Reid RR. Primary structure and functional expression of a cyclic nucleotide-activated channel from olfactory neurons. *Nature* 1990 ; 344 : 184-7.
3. Lazard D, Zupka K, Poria Y, *et al.* Odorant signal termination by olfactory UDP glucuronosyl transferase. *Nature* 1991 ; 349 : 790-3.

tives ont été la première étape dans l'analyse des mécanismes assurant l'inactivation du ligand odorifère. Cependant, les réactions chimiques catalysées par ces enzymes couplées à des cytochromes sont loin d'assurer une complète inactivation, suggérant, à l'image des processus microsomaux hépatiques de détoxification, l'existence d'enzymes de la phase II de biotransformation au niveau de l'épithélium olfactif. Cette hypothèse est maintenant confirmée avec la caractérisation et le clonage d'une UDP-glucuronyl transférase olfactive de rat [3]. L'ADN complémentaire isolé présente de 44 à 60 % d'analogie avec des ADN codant pour les enzymes hépatiques correspondantes, et reconnaît un ARN messager d'environ 2,5 kb présent spécifiquement dans l'épithélium olfactif. Exprimée dans des cellules COS-7, l'enzyme catalyse avec efficacité la glucurono-conjugaison de nombreux substrats odorifères. Dans un système de transduction *in vitro* et en présence d'UDP-glucuronate, la préincubation de l'enzyme avec un substrat supprime la capacité de ce dernier de stimuler la synthèse d'AMP cyclique. Une analyse immunohistochimique confirme la présence de l'enzyme essentielle dans les cellules des glandes sub-épithéliales de Bowman, où la substance odorifère, directement ou après hydroxylation, est glucurono-conjuguée avant d'être excrétée dans le mucus ou la circulation sanguine. L'importance fonctionnelle de cette enzyme pourrait ne pas être limitée à la perception sensorielle, en contribuant, par exemple, à protéger le système nerveux de l'action de substances toxiques véhiculées par l'air. Un polymorphisme génétique de ces systèmes de détoxification olfactifs pourrait aussi expliquer les variations individuelles du métabolisme de certains médicaments administrés par voie nasale.

T. L. M.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les CREB à la CREM : une nouvelle recette pour la modulation des effets de l'AMPc.** La modulation de l'action cellulaire de l'AMPc vient de s'enrichir d'un niveau de contrôle supplémentaire. La plupart des promoteurs de gènes induits par l'AMPc contiennent une séquence, appelée CRE (*cyclic AMP response element*), responsable des effets de ce médiateur. Cette séquence est reconnue par une protéine nucléaire CREB (*CRE binding protein*). En réalité, il existe toute une famille de facteurs transcriptionnels capables de se lier à la séquence CRE et d'activer ainsi les promoteurs correspondants. Les protéines CREM (*CRE modulators*) qui viennent d'être mises en évidence peuvent se lier à la séquence CRE mais n'activent pas la transcription des gènes [1]. Ces protéines présentent des homologies de structure avec les protéines CREB, surtout dans le domaine de liaison à l'ADN. Elles sont cependant plus

petites que les protéines CREB ; il leur manque, en particulier, le domaine d'activation de la transcription. Sur le plan fonctionnel, les protéines CREM se comportent comme des inhibiteurs endogènes de la transcription des gènes contenant le site CRE. Cet effet est obtenu soit par liaison de l'homodimère CREM-CREM au site CRE, soit par la formation de l'hétérodimère inactif CREB-CREM. Les protéines CREM sont donc des modulateurs des effets de l'AMPc au niveau du gène. Plusieurs isoformes sont produites par épissage alternatif, et, contrairement à la protéine CREB, leur expression présente une spécificité cellulaire. Ce mécanisme de contrôle des gènes n'est pas spécifique à la voie de l'AMPc. En effet, une forme tronquée de la protéine FosB vient d'être isolée [2]. Cette forme inhibe l'action de l'homodimère Jun-Jun et de l'hétérodimère Fos-Jun, en grande partie responsables des effets trans-

criptionnels des esters de phorbol. Dans ce cas aussi, la protéine tronquée garde la capacité de se lier à l'ADN et de constituer un dimère ; elle agit donc soit par compétition, soit par formation d'hétérodimères inactifs. Il est intéressant de noter que, comme la protéine Fos, cette forme tronquée est induite par le sérum et les facteurs de croissance. Elle pourrait servir à limiter dans le temps les effets de l'induction de la protéine cFos. Ces deux études ajoutent un degré de complexité supplémentaire au contrôle des gènes par l'AMPc et les esters de phorbol. Elles confirment l'importance, déjà bien établie, de la présence d'hétérodimères entre protéines nucléaires et assignent donc un rôle supplémentaire à la relative promiscuité des facteurs transcriptionnels.

[1. Foulkes NS, *et al.* *Cell* 1991 ; 64 : 739-49.]

[2. Nakabeppu Y, Nathans D. *Cell* 1991 ; 64 : 751-9.]