

■■■■ **Les canaux potassiques sensibles à l'ATP sont réglés par PIP₂.** PIP₂, le phosphatidyl-inositol 4,5 bis-phosphate, bien connu comme intermédiaire de la transmission des signaux des facteurs de croissance (dont la concentration dépend de l'activité de la phospholipase PLC), est aujourd'hui impliqué dans le fonctionnement des canaux potassiques sensibles à l'ATP ou K_{ATP} qui couplent le métabolisme cellulaire à l'activité électrique [1, 2]. Ceux-ci sont formés de deux types de sous-unités: Kir 6.2 qui a la structure H5 caractéristique des canaux potassiques et les sous-unités régulatrices SUR, dont le premier membre de la famille, SUR1, a été identifié comme le récepteur des sulfonylurées (*m/s* 1996, n° 2, p. 251) [2]. Dans la cellule β pancréatique, ces canaux permettent de coupler les variations du glucose sanguin à la sécrétion d'insuline (*m/s* 1997, n° 2, p. 276), dans le muscle lisse vasculaire ils règlent le tonus vasculaire et dans le muscle squelettique l'excitabilité, dans le cœur et le cerveau ils sont impliqués dans la protection tissulaire contre l'ischémie; ils participent au contrôle de l'appétit au niveau hypothalamique, à la maturation des ovocytes, au recyclage des ions K⁺ par l'épithélium rénal... Ces canaux tirent leur nom du fait qu'ils sont bloqués par l'ATP intracellulaire. Mais la concentration d'ATP nécessaire au blocage varie de façon considérable selon que l'on s'adresse à une préparation membranaire *in vitro* (patch) ou à une cellule entière. Baukowitz *et al.* (Tübingen, Allemagne et Oxford, GB) et Shyngh et Nichols (Saint Louis, MO, USA) montrent aujourd'hui que c'est la déplétion en PIP₂ qui augmente la sensibilité du canal à l'ATP, le Ki pour l'ATP passant de 1-3 mM à 10 μM [1, 2]. Le PIP₂ change la probabilité de liaison de l'ATP à son site récepteur sans affecter la stabilité de cette interaction. A l'aide de mutants de chaque sous-unité du complexe Kir 6.2-SUR les auteurs montrent que le PIP₂ exerce son effet sur l'inhibition par l'ATP en se liant à la

sous-unité Kir 6.2 et que la sous-unité SUR augmente la sensibilité à l'ATP et stabilise l'interaction Kir 6.2-PIP₂. Cette description d'un couplage entre un récepteur métabotropique et l'activité de la phospholipase PLC dont dépend la concentration de PIP₂ éclaire l'observation que la sensibilité à l'ATP des canaux K_{ATP} cardiaques est réglée par l'intermédiaire de la voie des protéines G [3].

[1. Baukowitz T, *et al. Science* 1998; 282: 1141-4.]

[2. Shyngh SL, Nichols CG. *Science* 1998; 282: 1138-41.]

[3. Thuringer D, Cavero I. *Med Sci* 1997; 13: 1049-52.]

■■■■ **Des nageoires aux membres: les secrets de HOXD13.** Le rôle des gènes *Hox*, et en particulier du complexe *HoxD* dans le développement des extrémités a été largement étudié au cours de ces dernières années [1]. La syndactylie de type II est la première malformation humaine causée par la mutation d'un gène *HOX*. Cette maladie dominante autosomique se caractérise par une atteinte des mains (syndactylie des troisième et quatrième doigts) et des pieds (syndactylie des quatrième et cinquième orteils). Dans les formes sévères, cette fusion des doigts ou des orteils s'accompagne d'anomalies osseuses avec polydactylie pré- ou post-axiale (d'où le nom de synpolydactylie [SPD] qui lui a aussi été donné). Le gène en cause, *HOXD13*, présente dans les familles étudiées une mutation tout à fait particulière: l'expansion d'une répétition de résidus polyalanine située dans l'exon 1, qui est normalement de 15, et qui va de 22 à 29 chez les malades. La sévérité du phénotype augmenterait avec l'importance de l'expansion, d'où l'hypothèse d'un progressif gain de fonction de la protéine mutée conféré par l'expansion de la répétition de polyalanine [2]. On sait par ailleurs que la délétion homozygote chez la souris de l'ensemble des gènes *Hoxd11*, *Hoxd12* et *Hoxd13* provoque des malformations assez voisines de celles de SPD [3]. On pour-

rait donc supposer que la protéine mutante *Hoxd13* exerce un effet dominant négatif sur les protéines normales *Hoxd13* et probablement aussi *Hoxd11* et *Hoxd12*. Mais, en poussant plus loin les investigations, deux mutations différentes ont été trouvées à l'état hétérozygote dans deux autres familles: il s'agit de deux délétions affectant l'exon 1 mais devant entraîner un codon stop avec perte complète de l'homéoboîte. Fait notable, les anomalies des pieds chez tous les sujets porteurs de ces mutations sont différentes de celles observées dans la SPD: les gros orteils sont anormalement larges, avec duplication des deuxième et quatrième métatarsiens [4]. S'agit-il encore ici d'un effet dominant négatif? on peut en douter car ces délétions devraient avoir plutôt pour conséquence l'absence de production d'une protéine fonctionnelle. Dans cette hypothèse, la différence de malformation au niveau des pieds prendrait tout son sens. Mais il convient de rester prudent. L'invalidation du gène *Hoxd13* chez la souris, réalisée par deux équipes différentes [2, 5] qui devrait aussi aboutir à une haploinsuffisance n'entraîne aucune modification phénotypique dans plus de 60% des cas. De plus, les remaniements mineurs observés dans les cas restants n'atteignent que les pattes postérieures avec uniquement une duplication du cinquième doigt. D'où la nécessité de poursuivre les investigations, tant du côté clinique en essayant de trouver d'autres familles de malades que du côté expérimental afin de mieux comparer chez l'homme et chez la souris le mécanisme d'interaction entre les trois gènes *HOXD11*, *12* et *13*.

[1. Duboule D, Sordino P. *Med Sci* 1996; 12: 147-54.]

[2. Davis AP, Capecchi MR. *Development* 1996; 122: 1175-85.]

[3. Zakany J, Duboule D. *Nature* 1996; 384: 69-71.]

[4. Goodman F, *et al. Am J Hum Genet* 1998; 63: 992-1000.]

[5. Dollé P, *et al. Cell* 1993; 75: 431-41.]