

1998 une activité potentialisant celle de la nétrine, d'où son nom de NSA (*netrin synergizing activity*) qui n'avait pu être assimilée à une protéine connue. Or, Galko et Tessier-Lavigne [4] démontrent aujourd'hui qu'un inhibiteur chimique des métalloprotéases, IC-3, a une activité de type NSA. L'inhibiteur agit en s'opposant au clivage des molécules de récepteur DCC qui, spontanément, sont clivées de la surface axonale. L'enzyme responsable du clivage de DCC, présente dans les explants de moelle épinière, n'est pas identifiée et l'importance physiologique de ces résultats est encore peu claire. Qu'il s'agisse d'un effet direct sur DCC ou indirect par l'intermédiaire d'un autre protagoniste n'est pas encore déterminé. On peut cependant rapprocher ces données de celles d'une autre étude chez la drosophile, démontrant que UNC-6, l'orthologue de la nétrine chez la drosophile, est sous le contrôle d'une métallopro-

téase, MIG 17, indispensable à la migration correcte des cellules germinales. L'exemple décrit aujourd'hui pour la migration axonale sera certainement vrai demain pour d'autres systèmes cellulaires. On peut comprendre l'importance des processus protéolytiques: ils sont rapides, agissant en quelques minutes, indépendants de la machinerie transcriptionnelle, font intervenir de multiples enzymes, ce qui permet une extrême spécificité vis-à-vis du ligand, tous ces facteurs concourant à l'adaptation rapide du comportement des cellules à l'environnement qu'elles traversent.

1. Holder N, Klein R. Eph receptors and ephrins: effectors of morphogenesis. *Development* 1999; 126: 2033-44.
2. Duband JL. La longue marche des crêtes neurales. *Med Sci* 2000; 16: 776-83.
3. Hattori M, Osterfield M, Flanagan JG. regulated cleavage of a contact-mediated axon repellent. *Science* 2000; 289: 1360-4.

4. Galko MJ, Tessier-Lavigne M. Function of an axonal chemoattractant modulated by metalloprotease activity. *Science* 2000; 289: 1365-7.
5. Springer TA. Adhesion receptors in the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-31.
6. Massague J, Pandiella A. Membrane-anchored growth factors. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 515-41.
7. Schlondorff J, Blobel CP. Metalloprotease-disintegrins: modular proteins capable of promoting cell-cell interactions and triggering signals by protein-ectodomain shedding. *J Cell Sci* 1999; 112: 3603-17.
8. Qi H, Rand MD, Wu X, *et al.* Processing of the notch ligand delta by the metalloprotease Kuzbanian. *Science* 1999; 283: 91-4.
9. Corset V, Nguyen-Ba-Charvet KT, Forcet C, Moysse E, Chedotal A, Mehlen P. Netrin-1-mediated axon outgrowth and cAMP production requires interaction with adenosine A2b receptor. *Nature* 2000; 407: 747-50.

Je remercie A. Chédotal de sa relecture du texte.

Laure Coulombel

Inserm U. 474, Maternité Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Cappucino, moka, et oreille pâle.** Le syndrome de Hermansky-Pudlak, de transmission autosomique récessive, associe des altérations de trois organites cellulaires, mélanosomes, granules denses des plaquettes et lysosomes. Leur atteinte explique l'albinisme oculocutané, la thrombopathie, responsable de syndromes hémorragiques, et l'élévation des enzymes lysosomiales (*m/s 2000, n° 6-7 p. 745*). Cette affection se distingue de la maladie de Chediak-Higashi, qui résulte aussi d'un défaut de transport intracellulaire, et ces pathologies sont en plein démembrement car les mêmes conséquences phénotypiques et fonctionnelles traduisent de multiples atteintes des organites intracellulaires. Dans le cas de l'Hermansky-

Pudlak, les 16 mutants existants de souris qui miment la maladie humaine facilitent l'identification des gènes impliqués. C'est la couleur anormale de leur poil, souvent révélatrice, qui donne ces noms évocateurs aux mutants (*subtle gray, mocha, pale ear...*). Le petit dernier que nous décrit l'équipe du Jackson Laboratory se prénomme *Cappucino* [1]. La particularité de cette mutation est qu'elle n'atteint aucun des 7 gènes précédemment associés aux mutants Hermansky-Pudlak, et que l'anomalie se situe sur le chromosome 5, qui ne contient aucun des autres gènes incriminés dans d'autres mutants. Le gène est localisé mais pas encore cloné. Notamment, le complexe adaptateur AP-3, qui a un rôle actif dans le routage endosome-lysosome,

et qui est atteint dans les mutants *pearl* et *mocha*, n'est pas en cause dans le mutant *Cappucino*, ce que confirme l'internalisation normale des protéines lysosomiales de surface, CD63 et LAMP-1 (nous avons récemment rapporté le phénotype des souris *LAMP-1^{-/-}, m/s 2001, n° 1 p. 94*). Les taux d'enzymes lysosomiales (β -glucuronidase, α - et β -galactosidase) sont élevées dans le rein, ce qui est habituel, mais aussi dans le foie, ce qui est unique à ce mutant. La palette de la peinture sera-t-elle assez riche de nuances de gris et de marron pour pouvoir nommer tous les mutants de pigmentation témoins de maladies lysosomiales ?

[1. Gwynn B, *et al. Blood* 2000; 96: 4227-35.]

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Physiologie et pathologie du signal de l'insuline

Coordonnateur: Jacqueline Capeau (Biologie cellulaire - Faculté de Médecine Saint-Antoine)

Mercredi 21 février 2001, 16 heures

Institut des Cordeliers, Amphithéâtre Bilski-Pasquier, 15-21, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

Renseignements: Secrétariat de la Société de Biologie, Collège de France, 3, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France, Tél./Fax: 01 44 27 13 40