

synaptique, la dépression à long terme. Cela nous a permis de valider pour la première fois, au niveau physiologique, le modèle que constitue la LTD dans le cervelet.

Par ailleurs, l'étude comportementale de ces souris mutantes a définitivement apporté la preuve que les mGluR en général et mGluR1 en particulier étaient impliqués dans les processus de mémorisation et d'apprentissage. A ce propos, il a été récemment montré, à l'aide d'antagonistes, que mGluR2 était responsable de la mémoire olfactive chez le rat. Le fait que la mFLTP soit absente chez les souris mutantes apporte un élément supplémentaire d'information concernant la région de l'hippocampe responsable de l'apprentissage spatial. Il est à noter,

en outre, que les deux types de renforcement synaptique que sont la LTD dans le cervelet et la mFLTP dans l'hippocampe sont induits selon un mécanisme indépendant de l'activation des récepteurs sensibles au NMDA, alors que les autres types de LTP impliquent l'activation de ces mêmes récepteurs (figure 3). Cela pourrait suggérer un processus général d'association avec les récepteurs sensibles au NMDA impliquant un autre sous-type de mGluR tel que mGluR5. Cette hypothèse sur le rôle de mGluR1 dans la plasticité synaptique nous amène donc à penser que ce récepteur serait phylogénétiquement plus primitif que mGluR5 qui ne fonctionnerait, quant à lui, que selon un mode associatif. MGLuR1 serait alors le récepteur res-

ponsable de la plasticité homosynaptique, que l'on a décrit comme étant responsable du processus d'apprentissage chez d'autres espèces animales telles que la mouche ou certains mollusques.

F.C.

1. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 1992 ; 258 : 597-603.
2. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993 ; 361 : 31-9.
3. Conquet F, Bashir ZI, Davies CH, et al. Motor deficit and impairment of synaptic plasticity in mice lacking mGluR1. *Nature* 1994 ; 372 : 237-43.
4. Babinet C. Les cellules souches embryonnaires de souris : une voie privilégiée de transformation génétique à l'échelle de l'animal. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 268-75.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Polyadénylation du messager : de la drosophile à l'homme.** Nous sommes loin de connaître toutes les étapes nécessaires et tous les facteurs impliqués dans la maturation des précurseurs des ARN messagers. Dans un article paru récemment dans *Nature*, Takagaki et Manley (New York, USA) identifient différents partenaires protéiques nécessaires au clivage du pré-messager suivi de sa polyadénylation. L'un d'entre eux est le *cleavage stimulating factor* (CstF), composé de trois sous-unités de 50, 64 et 77 kDa. L'ADNc de la sous-unité 77 kDa humaine, dont le rôle est d'établir un pont entre les deux autres sous-unités, a été cloné. L'analyse de sa séquence montre que cette sous-unité est homologue de la protéine codée par le gène *suppressor of forked* (*Su(f)*) chez *Drosophila melanogaster*. *Su(f)* est un exemple de gènes dits modificateurs. Ces dernières années, chez *Drosophila melanogaster*, l'identification de tels gènes impliqués dans les fonctions de base de la cellule a été menée en étudiant les conséquences de leur mutation sur l'expression de

gènes rapporteurs indépendants. L'approche a été la suivante : il existe de nombreux allèles hypomorphes dus à l'insertion d'éléments transposables qui apportent avec eux de nouveaux signaux d'épissage ou de polyadénylation reconnus par la machinerie cellulaire de l'hôte. Si une mutation touche l'un des gènes modificateurs sous le contrôle desquels s'est établie l'expression du gène muté par l'élément transposable, alors l'expression de ce dernier est modifiée et, par voie de conséquence, le phénotype de l'individu. Ainsi, en contexte *Su(f)* sauvage, le gène *forked*, muté par l'insertion d'un élément transposable nommé *Gypsy*, confère à la drosophile des soies fourchues. Ce phénotype mutant disparaît en contexte *Su(f)* muté. Avec la mise en évidence du rôle joué par la protéine codée par *Su(f)*, Takagaki et Manley montrent que, au-delà du phénomène de transcription, les différents événements conduisant à la maturation de l'ARN, tels que la polyadénylation ou l'épissage, jouent un rôle important dans la régulation de l'ex-

pression génique. Ce travail suscite plusieurs remarques : (1) les mécanismes conduisant à la maturation des messagers sont très conservés de la drosophile à l'homme ; (2) l'isolement des facteurs et des gènes contrôlant de telles fonctions cellulaires pourrait, par conséquent, permettre de comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu lors de la dérégulation d'un gène produite par l'insertion *de novo* d'un élément transposable chez l'homme, situation dont on sait aujourd'hui qu'elle se rencontre dans certaines maladies humaines (*m/s* n° 2, vol. 8, p. 169) ; (3) à terme, cela pourrait aboutir à fournir des outils pour comprendre des situations pathologiques jusque-là inexplorées ; (4) la connaissance du rôle des produits de gènes modificateurs identifiés chez la drosophile pourrait être à l'origine d'un chapitre nouveau de « modulation génétique à visée thérapeutique ».

[Takagaki Y, Manley JL. *Nature* 1994 ; 372 : 471-4.]