

## ■■■ BRÈVES ■■■

8. Lyonnet S, Edery P, Attié T, Nihoul-Fékété C, Munnich A. Des mutations du proto-oncogène RET dans la maladie de Hirschsprung: un gène à tout faire! *médecine/sciences* 1994; 10: 450-3.
9. Pelet A, Attié T, Goulet O, Eng C, Ponder BAJ, Munnich A, Lyonnet S. *De novo* mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Lancet* 1994; 344: 1769-70.
10. Luo Y, Barone V, Seri M, Bolino A, Boccardi R, Ceccherini I, Pasini B, Tocco T, Lerone M, Cywes S, Moore S, Vanderwinden JM, Abramowicz MJ, Kristofferson U, Larsson LT, Hamel BCJ, Silengo M, Martucciello G, Romeo G. Heterogeneity and low detection rate of RET mutations in Hirschsprung disease. *Eur J Hum Genet* 1994; 2: 272-80.
11. Attié T, Pelet A, Edery P, Eng C, Mulligan L.M, Amiel J, Boutran L, Beljord C, Munnich M, Lyonnet S. Diversity of RET mutations in Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet* 1995 (sous presse).
12. Attié T, Till M, Pelet A, Edery P, Munnich A, Lyonnet S. Exclusion of the *RET* and *Pax3* loci in Waardenburg-Hirschsprung's disease. *J Med Genet* 1995; 32: 312-3.
13. Puffenberger EG, Kauffman ER, Bolk S, Matise TC, Washington SS, Angrist M, Weissenbach J, Garver KL, Mascari M, Ladda R, Slaugenhaupt SA, Chakravarti A. Identity-by-descent and association mapping of a recessive gene for Hirschsprung disease on human chromosome 13q22. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1217-25.
14. Puffenberger EG, Hosoda K, Washington SS, Nakao K, deWit D, Yanagisawa N, Chakravarti A. A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung's disease. *Cell* 1994; 79: 1257-66.
15. Lotersztajn S. Les endothélines. *médecine/sciences* 1993; 9: 1084-93.
16. Hibert MF, Hoflack J, Trumpp-Kallmeyer S, Bruinvels A. Modèles tridimensionnels des récepteurs couplés aux protéines G. *médecine/sciences* 1993; 9: 31-40.
17. Bockaert J. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires: physiologie et pathologie de la transduction. *médecine/sciences* 1995; 11: 382-94.
18. Hosada K, Hammer RE, Richardson JA, Baynash AG, Cheung JC, Giaid A, Yanagisawa M. Targeted and natural (Piebald-Lethal) mutations of endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color mice. *Cell* 1994; 79: 1267-76.
19. Baynash AG, Hosada K, Giaid A, Richardson RE, Emoto N, Hammer RE, Yanagisawa M. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell* 1994; 79: 1277-85.
20. Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, Kodama T, Maemura K, Nagai R, Oda H, Kuwaki T, Cao WH, Kamada N, Jishage K, Ouchi Y, Azuma S, Toyoda Y, Ishikawa T, Kumada M, Yazaki Y. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 1994; 368: 703-10.

*m/s n° 8, vol. 11, août 95*

■■■ AMP cyclique et mémoire (suite). Chez la drosophile, plusieurs mutations affectant la mémoire avaient déjà été reliées à des gènes codant pour des enzymes de la synthèse ou de la dégradation de l'AMPc: le gène *dunce*, le premier identifié, code pour une phosphodiesterase; le gène *rutabaga*, pour une adénylyl-cyclase (*m/s n° 5, vol. 8, p. 491*). Par la suite, d'autres mutations ont été caractérisées, parmi lesquelles *amnesiac*. Le crible utilisé pour détecter ces mutations consiste à associer une odeur à un choc électrique et à déterminer celles des mouches qui oublient rapidement cette association, et par conséquent n'ont plus tendance à éviter l'odeur conditionnante. Feany et Quinn, de Boston et Cambridge (MA, USA), ont utilisé la méthode de mutagenèse par insertion d'éléments P, ce qui permet aisément de repérer le gène inactivé par mutagenèse insertionnelle [1]. Un des mutants ainsi isolé avait un phénotype tout à fait similaire à *amnesiac*. Le gène correspondant code pour un peptide ressemblant à l'activateur pituitaire de l'adénylyl-cyclase, le PACAP (*pituitary adénylyl cyclase activating peptide*). Le rôle de l'AMP cyclique dans les phénomènes de mémoire a également été confirmé chez la drosophile en provoquant l'expression conditionnelle d'un inhibiteur de la protéine CREB, un activateur transcriptionnel activé par la protéine kinase A sous l'effet de l'AMPc [2]. Il est donc probable que, au moins chez la drosophile, la mémorisation soit associée à des phénomènes de phosphorylation dépendant de la protéine kinase A. Des neurotransmetteurs pourraient aboutir à un flux entrant de calcium qui activerait l'adénylyl cyclase Rutabaga, la teneur en AMPc étant contrôlée par l'action de la phosphodiesterase Dunce. Cette réaction pourrait être elle-même modulée par des terminaisons peptidergiques libérant des peptides de type PACAP. Il faut noter que, chez les vertébrés, les modifications post-traductionnelles associées aux phénomènes de

mémorisation pourraient être beaucoup plus compliquées que chez la drosophile et mettre en jeu de nombreux autres systèmes de protéine kinases et protéine phosphatases que ceux dépendant de l'AMPc.

[1. Feany MB, Quinn WG. *Science* 1995; 268: 869-73.]

[2. Yin JCP, et al. *Cell* 1995; 81: 107-16.]

■■■ Des plantes transgéniques utilisées comme vaccin oral. Nous avons vu, dans un tout récent numéro de *médecine/sciences*, que des plantes transgéniques synthétisant selon différents procédés des protéines vaccinales pourraient constituer, dans l'avenir, une source commode et bon marché de vaccins d'un nouveau type (*m/s n° 6, vol. 11, p. 926*). Cependant, la purification totale des protéines recombinantes à partir des extraits de plantes transgéniques reste complexe. Hak et al., de Houston (TX, USA), montrent que, dans certains cas, l'ingestion de plantes transgéniques pourrait conduire simplement au développement d'une immunité muqueuse [1]. Des plants de tabac transgénique sont construits, qui synthétisent l'entérotoxine sensible à la chaleur d'*Escherichia coli*. L'ingestion par des souris de la plante elle-même permet d'obtenir une immunisation, avec augmentation des anticorps spécifiques dans le sérum et dans les sécrétions muqueuses. Le même résultat est obtenu si l'antigène est synthétisé par des pommes de terre. Les auteurs ont également étendu ces résultats à un autre antigène, la protéine de capsid du virus de Norwalq. Quoique cette vision reste futuriste, on peut déjà imaginer la culture de plantes vaccinant leur consommateur contre une série de pathogènes, notamment en milieu tropical. [1. Haq TA, et al. *Science* 1995; 268: 414-6.]