

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :

- Élisabeth Bursaux**
Bénédicte Durand ⁽¹⁾
Simone Gilgenkrantz
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Bertrand Knebelmann ⁽²⁾
Dominique Labie ⁽³⁾
Marie-Christine Lebrethon ⁽⁴⁾
Bernard Mach ⁽⁵⁾
Isabelle Morand ⁽⁶⁾
Yvonne Munari-Silem ⁽⁶⁾
Marc Peschanski
Christian de Rouffignac ⁽⁷⁾
Bernard Rousset ⁽⁶⁾
José Saez ⁽⁴⁾
Thierry Soussi ⁽⁸⁾
René St-Arnaud ⁽⁹⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

La notion de maladie de Marfan comme entité clinique bien définie doit être entièrement révisée (p. 1341).

Les transporteurs du cuivre nous réservent encore des surprises (p. 1341).

Deux pas en avant dans le domaine des greffes intracrânielles de neurones (p. 1351).

Un lien direct entre cassure chromosomique et site fragile du proto-oncogène *CBL2* (p. 1352).

Chaque épine dendritique est une unité d'intégration fonctionnelle du neurone (p. 1352).

Nous savons bien peu de choses sur les gènes intervenant dans le développement, le contrôle et la répartition de la pilosité chez les humains (p. 1353).

Il n'y a pas que l'art qui compte, il y a aussi la manière (p. 1353).

Un troisième gène de susceptibilité à la maladie d'Alzheimer (p. 1354).

L'ARN polymérase, une enzyme qui vient de loin (p. 1354).

Le récepteur de la dioxine et le complexe transcriptionnel répondant à l'hypoxie appartiennent à la même famille et ont des sous-unités communes (p. 1355).

Le facteur de transcription NF-E2 est indispensable aux stades ultimes de la plaquetogenèse (p. 1355).

Réponse adaptative au paludisme à *P. vivax*: la mutation spécifique, dans le globule rouge, de l'antigène qui en serait le récepteur (p. 1356).

Un gène, une queue (p. 1356).

Effet des œstrogènes sur l'érythropoïèse par modulation de l'action d'un facteur de transcription spécifique, GATA-1 (p. 1356).

Un possible mécanisme de la résistance au tamoxifène des cancers du sein: une phosphorylation activatrice du récepteur des œstrogènes (p. 1357).

Des syndromes thalassémiques dus à la mutation d'un gène de régulation? (p. 1357).

La protéine Rb est un inhibiteur transcriptionnel ciblé par E2F (p. 1358).

L'échange direct de molécules informatives entre les cellules corticosurrénales *via* les jonctions communicantes augmente la sensibilité de ces cellules à l'ACTH (p. 1358).

(1) Centre de génétique moléculaire et cellulaire, université Claude-Bernard Lyon-1, Cnrs Umr 106, 69622 Villeurbanne, France.

(2) Clinique néphrologique, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

(3) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(4) Inserm U. 307, hôpital Debrousse, 29, rue Sœur-Bouvier, 69322 Lyon Cedex 05, France.

(5) Département de génétique et microbiologie, centre médical universitaire, 1211 Genève 4, Suisse.

(6) Inserm U. 369, faculté de médecine A.-Carrel, rue Guillaume-Paradin, 69372 Lyon Cedex 08, France.

(7) CEA, département de biologie cellulaire et moléculaire, centre d'études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

(8) Institut de génétique moléculaire, Inserm U. 301, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France.

(9) Unité de génétique, hôpital Shriners, 1529, avenue Cedar, Montréal, Québec, H3G 1A6, Canada, et départements de chirurgie et de génétique humaine, université McGill, Montréal, Canada.

Une nouvelle vision de l'amertume

Les recherches sur le goût, c'est-à-dire la forme de chémosensibilité liée à la stimulation de récepteurs spécifiques par des ligands exogènes non volatiles (qui s'effectue exclusivement, chez les vertébrés, au niveau des papilles gustatives), ont depuis longtemps permis de distinguer quatre grands types de sensation: salé, acide, sucré et amer. La définition des systèmes de transduction pour ces quatre modalités se révèle toutefois particulièrement difficile. En ce qui concerne les sensations salées et acides, on implique des

canaux ioniques qui, activés par le ligand, modifient la polarisation cellulaire (entrée de Na⁺ dans le premier cas, dépolarisation par blocage des canaux K⁺ par des protons dans le second) [1]. Les cascades de signalisation intracellulaire restent inconnues. La transduction des stimulations créées et amères était encore plus mal connue, si ce n'est le fait qu'elle dépendait d'une protéine G. L'équipe de Robert Margolskee (Roche Inst., New Jersey, USA) nous offre aujourd'hui un nouveau regard sur l'amertume en disséquant une

voie de transduction qui implique, curieusement, une protéine fondamentale pour la transduction visuelle, la transducine [2, 3]. On ne connaissait jusque-là dans cette cascade qu'une autre protéine, que l'on avait appelée la « gustducine » par référence, justement, à la transducine des photorécepteurs. La gustducine possède en effet près de 80 % d'identité de séquence amino-acide avec la transducine et elle est, comme elle, la sous-unité α d'une protéine G. Le rôle de la gustducine dans les cellules du goût reste toutefois indéterminé alors que l'on sait que la transducine, elle, permet dans les cellules photoréceptrices le couplage de la rhodopsine à une phosphodiesterase du GMPc qui hydrolyse le nucléotide cyclique en GMP. Comme les canaux cationiques réglés par la lumière sont ouverts par le GMPc, l'action de la transducine aboutit à leur fermeture et à une hyperpolarisation transitoire de la cellule.

Margolskee et son équipe ont mis en évidence la transducine dans les cellules du goût [2] du rat et du bœuf. Il s'agit d'une transducine identique, à 99,7 %, à celle que l'on rencontre dans les bâtonnets de souris (mais pas celle des cônes). Les analyses des taux de transcrits montrent que le gène est exprimé plusieurs centaines de fois moins dans les papilles que dans la rétine et que le gène de la transducine est 25 fois moins exprimé dans les papilles que celui de la gustducine, mais, étant donné les taux considérables d'ARNm correspondant à ces deux éléments de comparaison, le gène de la transducine papillaire reste fortement exprimé.

A partir de cette observation, une série de travaux a été réalisé pour établir la cascade d'événements impliquant cette transducine, en profitant des connaissances accumulées sur la photoréception. Dans les cellules papillaires, la transducine active aussi une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, GMPc et AMPc, et est très vraisemblablement impliquée dans un système de transduction lié à un récepteur à 7 hélices transmembranaires activé par des ligands amers. Au total, on retrouve dans les cellules papillaires la cascade

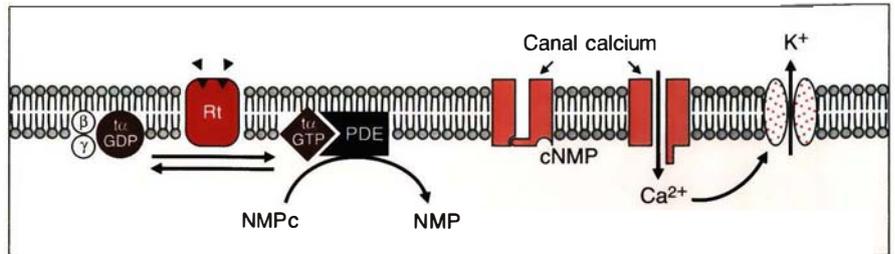


Figure 1. La liaison d'un ligand amer (denatonium, par exemple) sur le récepteur transmembranaire Rt provoque la liaison du GTP à la protéine G (t-GDP), dans laquelle la transducine forme la sous-unité α , et l'activation de la phosphodiesterase PDE qui hydrolyse un nucléotide cyclique (NMPc) susceptible de bloquer un canal calcique. L'ouverture du canal, et le passage d'ions Ca^{2+} , provoque une cascade d'événements parmi lesquels l'activation d'un canal potassique, ce qui entraîne la dépolarisation de la cellule.

photoréceptrice. L'activation de la phosphodiesterase aboutit à la baisse des taux de nucléotides cycliques et c'est là apparemment que vision et goût se dissocient car, dans leur second article [3], Kolesnikov et Margolskee montrent que les cellules du goût possèdent un courant cationique entrant lors d'une baisse des nucléotides cycliques c'est-à-dire que, au contraire des photorécepteurs, les cellules papillaires sont dépolarisées par l'action de la phosphodiesterase stimulée par la transducine. De façon originale par rapport à ce qui avait été rapporté jusqu'à présent sur le rôle des nucléotides cycliques vis-à-vis de récepteurs membranaires, les cellules papillaires posséderaient donc un canal (perméable au calcium) réglé négativement par des nucléotides cycliques, l'AMPc plus probablement que le GMPc. Il faut noter que si la transmission du signal des saveurs sucrées passe, comme on le pense, par l'activation de la protéine G, et donc de l'adénylyl cyclase conduisant à la synthèse d'AMPc, ces résultats constituent la base moléculaire d'un antagonisme fonctionnel entre la perception des saveurs amères et sucrées.

Sur la base de cet ensemble de travaux, Margolskee et son équipe proposent le schéma d'une cascade dans laquelle la transducine jouerait un rôle essentiel dans la transduction des stimuli amers (figure 1). C'est sans doute une avancée importante dans la dissection des mécanismes de transduction sensorielle, pour le goût mais aussi au-delà puisqu'il s'agit de la démonstration d'une utilisation commune, par deux organes très différents, de cascades identiques aboutissant à des résultats physiologiques diamétralement opposés. On attend avec impatience, maintenant, les travaux que la même équipe annonce sur la gustducine mais dont elle se garde de dévoiler les résultats... juste question de donner un petit goût de « revenez-y » ?

M.P.

1. Roper SD. The cell biology of vertebrate taste receptors. *Annu Rev Neurosci* 1989; 12: 329-53.
2. Ruiz-Avila L, McLaughlin SK, Wildman D, et al. Coupling of bitter receptor to phosphodiesterase through transducin in taste receptor cells. *Nature* 1995; 376: 80-5.
3. Kolesnikov SS, Margolskee RF. A cyclic-nucleotide-suppressible conductance activated by transducin in taste cells. *Nature* 1995; 376: 85-8.