

■■■■ **Action des immunosuppresseurs ciclosporines et FK506 sur la réponse des levures aux phéromones sexuelles.** Les immunosuppresseurs ciclosporine et FK 506, liés à leurs récepteurs spécifiques, la cyclophilline et le FKBP (*FK binding protein*), semblent inhiber l'activation des cellules T et l'augmentation de la transcription du gène de l'interleukine 2 en inactivant l'activité phosphatase de la calcineurine [1]. F. Foor *et al.* (laboratoires Merck, NJ, USA), viennent de montrer une étonnante conservation de l'effet de ces immunosuppresseurs entre les mammifères et la levure. Chez cet eucaryote inférieur, la croissance de levures haploïdes du type sexuel « a » peut être inhibée en phase G1 par la phéromone de type sexuel opposé « α ». Cette inhibition requiert la présence des sous-unités catalytiques et régulatrices de la calcineurine de levure, puisqu'elle n'est plus observée lorsque les gènes codant pour ces protéines ont été inactivés par recombinaison homologue. L'inhibition est également levée par la calcineurine et le FK506, à moins que les levures aient subi auparavant, également par recombinaison homologue, une inactivation des gènes codant pour, respectivement, la cyclophilline et la FKBP. Enfin, le FK506 se lie à son récepteur de levure FKBP-12 et, par son intermédiaire, à la calcineurine [2]. L'intérêt de ces observations est de démontrer l'étonnante conservation du rôle des immunophilines et de la calcineurine dans la transduction des signaux d'origine extracellulaire. Cette conservation pourrait faire de la levure un outil extrêmement précieux pour tester, dans l'avenir, d'autres molécules potentiellement douées d'activités immunosuppressives.

■■■■ **Des gènes gouvernant la transcription en agissant sur la structure chromatinienne.** On connaît, chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, une série de gènes (*SWI1*, *SWI2*, *SWI3*, *SFL2*, *SFL5*, *SFL6*) qui sont indispensables à l'induction de certains gènes spécifiques alors qu'ils codent pour des protéines dont la fixation à l'ADN est dépourvue de toute spécificité. Chez la levure, les défauts transcriptionnels associés à l'inactivation par recombinaison homologue de ces gènes peuvent être compensés par l'inactivation d'autres gènes, par exemple *SIN1* et *SIN2* qui codent tous deux pour des protéines de la chromatine, de type HMG1 (*high mobility group 1*) pour *SIN 1* et identique à l'histone H3 pour *SIN 2*. Chez *Drosophila melanogaster*, le gène *brahma* semble l'équivalent de *SWI2* ; son déficit compense la mutation *polycombs* qui inactive la protéine Polycomb ressemblant à HP1, une protéine de drosophile spécifique de l'hétérochromatine. Tous ces résultats suggèrent que les gènes *SWI* et *SNF* s'opposent à l'action d'autres gènes dont la fonction est d'induire la condensation de la chromatine en une forme incompatible avec la transcription. S.K. Yoshinaga *et al.*, du laboratoire de K.R. Yamamoto, à San Francisco (CA, USA) viennent de démontrer que les protéines *SWI1*, *SWI2* et *SWI3* étaient également indispensables à l'activation de gènes par le complexe entre l'hormone et des récepteurs de stéroïdes [1]. Pour ce faire, les auteurs ont introduit dans la levure un gène codant pour le récepteur de rat des glucocorticoïdes ou des œstrogènes, ainsi qu'un gène test contrôlé par des séquences de régulation répondant à ces hormones (*GRE*, *glucocorticoid response element* ; *ERE*, *estrogen response element*). Dans ces conditions, la réponse des gènes tests aux hormones est bloquée par des mutations des gènes *SWI* et est partiellement rétablie chez les double-mutants *SWI/SIN2*. Les mutations des gènes *SNF5* et *6* perturbent, elles aussi, la réponse aux hormones. Un complexe multimoléculaire semble exister entre des protéines *SWI* et

le récepteur des glucocorticoïdes. La constitution et (ou) la fonction de ce complexe pourrait nécessiter la présence des trois protéines *SWI* et des protéines *SNF5* et *6*. La nature de l'effet coopératif entre le récepteur des glucocorticoïdes et les produits des gènes *SWI* semble se situer au niveau de l'activation transcriptionnelle et non de la fixation de l'hormone au récepteur ou du récepteur à l'ADN. L'hypothèse la plus attrayante est que les protéines de type *SWI* ou *SNF*, aptes à s'opposer à une compaction de la chromatine incompatible avec l'activation transcriptionnelle, seraient ainsi ciblées vers des régions géniques particulières par l'intermédiaire de leur interaction avec des facteurs de transcription donnés, par exemple les récepteurs des stéroïdes. Un tel mécanisme s'intégrerait dans le pouvoir, maintenant bien reconnu, du complexe hormone/récepteur de se lier à la surface d'un nucléosome et, ce faisant, de déstabiliser sa structure, rendant accessible de nouveaux sites de fixation pour des facteurs de transcription. La cible précise des protéines *SWI/SNF* ne serait d'ailleurs pas, obligatoirement, les nucléosomes eux-mêmes. En effet, ces protéines peuvent se révéler fonctionnelles dans des systèmes de transcription *in vitro* dans lesquels l'ADN n'adopte pas de structure nucléosomique. Dans ces conditions de test *in vitro*, cependant, les extraits contiennent d'autres composants de la chromatine, notamment l'histone H1, dont le pouvoir de répression de la transcription a été particulièrement bien étudié [2]. Ces très beaux résultats sont particulièrement intéressants en ce qu'ils permettent, la convergence des recherches sur les déterminants de la structure chromatinienne et sur l'activation des gènes spécifiques, deux approches qui restent trop souvent parallèles sans chercher à se rapprocher.

[1. Baumann G, Borel JF, *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 366-71.]
[2. Foor F, *et al. Nature* 1992 ; 360 682-4.]

[1. Yoshinaga SK, *et al. Science* 1992 ; 258 : 1598-1604.]
[2. Laybourn PJ, Kadonaga JT. *Science* 1991 ; 254 : 238-45.]

■■■ Les séquences régulatrices de certaines souches du virus HIV-1 sont activées dans les neurones. Au cours du SIDA, on peut détecter chez un même patient des souches virales différentes dont le rôle dans les diverses symptomatologies qui apparaissent au décours de la maladie n'a jamais été établi. Les divergences entre ces souches affectent non seulement les séquences codantes des gènes viraux, mais aussi les séquences régulatrices ou LTR, ce qui pourrait alors conduire à ce que les types cellulaires dans lesquels les virus auraient la capacité de s'exprimer, différeraient en fonction de la souche. Parmi les maladies fréquemment associées au SIDA, la démence ou ADC (*AIDS dementia complex*), caractérisée par une perte progressive de mémoire, une dégradation cognitive, des troubles du comportement et des anomalies motrices, est liée à une perte de neurones dont l'origine demeure inexplicquée. Corboy *et al.* de l'université Johns Hopkins (Baltimore, MD, USA) ont cloné les LTR de deux virus (HIV-1_{JR-CSF} et HIV-1_{JR-FL}) isolés à partir du cerveau de patients atteints de ce type de démence, et produit des souris transgéniques comportant le gène traceur LacZ mis sous le contrôle de ces LTR [1]. Les animaux transgéniques obtenus expriment le transgène dans différents organes et, de façon intéressante, dans le cerveau alors qu'une telle localisation n'est jamais observée chez les souris transgéniques obtenues par divers auteurs avec le LTR correspondant à la souche HIV-1_{LAV} [2-6]. Les profils d'expression conférés, dans le cerveau, par les LTR HIV-1_{JR-CSP} et _{JR-FI} sont différents mais, dans les deux cas, l'activité β -galactosidase est retrouvée dans les neurones. Les conséquences physiopathologiques potentielles d'une telle propriété ne sont pas évidentes puisque les autopsies de malades atteints de démence associée au SIDA révèlent, dans la majorité des cas, la présence du virus dans les macrophages et la microglie alors que les cellules endothéliales, les astrocytes et les neurones sont très rarement infectés.

Néanmoins, les résultats obtenus suggèrent que, dans ce dernier cas, certains virus HIV-1 pourraient trouver dans les neurones les facteurs transcriptionnels autorisant leur fonctionnement.

- [1. Corboy JR, *et al. Science* 1992 ; 258 : 1804-8.]
- [2. Cavard C, *et al. J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1369-74.]
- [3. Leonard JM, *et al. Science* 1988 ; 242 : 1665-70.]
- [4. Leonard JM, *et al. Hum Retrovir* 1989 ; 54 : 421-30.]
- [5. Skowronski J, *et al. J Virol* 1991 65 : 754-62.]
- [6. Vogel J, *et al. Nature* 1988 ; 335 606-10.]

■■■ Une seconde région pseudo-autosomique au voisinage des télomères Xq et Yq. Il existe, à l'extrémité des bras courts des chromosomes X et Y, une région appelée pseudo-autosomique, homologue sur X et Y. Par son intermédiaire les deux chromosomes sexuels s'appariaient au début de la méiose masculine et donnent naissance à des recombinaisons (*m/s n° 3, vol. 2, p. 157 et n° 4, vol. 3, p. 238*). Il existe également une zone d'homologie à l'extrémité distale du bras long de X et de Y, et ces régions peuvent s'associer lors de la méiose. Une équipe de St-Louis (MO, USA) a construit un YAC (*yeast artificial chromosome*) de 1,6 Mb à l'extrémité distale de l'X. Deux marqueurs polymorphes ont été caractérisés ; l'un, sDF-1, le plus distal, est présent dans le génome de l'homme en deux exemplaires ; l'autre, sDF-2, en un seul. L'analyse génotypique de ces marqueurs a été effectuée dans 32 familles répertoriées du CEPH de Paris [1]. Sur un total de 195 méioses masculines informatives, quatre recombinaisons se sont produites, dans quatre familles, entre sDF1 et sDF2 ; par exemple, un fils héritant d'un allèle provenant de l'X paternel, ou une fille portant un allèle issu de l'Y paternel. Il peut donc se produire une recombinaison entre les segments

les plus distaux du bras long des chromosomes sexuels ; quant au mécanisme, il est actuellement impossible de trancher entre deux possibilités, conversion génique ou échange réciproque. La région d'homologie est inférieure à 500 kb ; la distance entre les deux marqueurs n'excède pas 100 kb. Sur cette distance, le taux apparent de recombinaison chez l'homme (4 pour 195 soit 2 %) est relativement élevé. Par comparaison, sur 238 méioses féminines informatives étudiées, une seule recombinaison, a été observée. Ce taux devrait être suffisant pour maintenir l'homologie sur les deux chromosomes. On peut donc admettre l'existence d'une seconde zone pseudo-autosomique, située à l'extrémité des bras longs des chromosomes sexuels ; mais on ne peut encore qu'émettre des hypothèses sur le rôle éventuel de cet appariement dans la méiose masculine.

- [1. Freije D, *et al. Science* 1992 ; 258 1784-7.]

■■■ L'hémoglobine de l'ascaris lui sert à synthétiser des stérols. Le nématode *Ascaris lumbricoides* infeste environ un milliard d'êtres humains et est responsable de 20 000 décès annuels. Les femelles pondent jusqu'à 10⁶ œufs par jour, représentant 10 % du poids du corps. Ces œufs sont riches en stérols destinés aux membranes des larves. Leur synthèse réclame de l'oxygène. Or les ascaris vivent dans l'intestin en milieu pauvre en oxygène. Dans cette situation, il semble qu'ils aient recours à l'hémoglobine. En plus d'une myoglobine musculaire, ces nématodes possèdent une hémoglobine libre dans le liquide péri-entérique. Cette hémoglobine a une affinité pour l'oxygène 25 000 fois supérieure à celle des mammifères. Elle est donc incapable de livrer de l'oxygène aux tissus. Sherman *et al.* (St-Louis, MO, USA) [1] ont isolé l'hémoglobine d'ascaris sous forme d'une protéine formée de huit sous-unités de 40 000 Da. Avec elle, on co-purifie un composé de

formule C₃₀ H₅₀, qui s'est avéré être du squalène. Ce composé est époxydé (un époxyde porte un atome d'oxygène reliant deux atomes de carbone) pour donner naissance aux stérols. L'époxydation réclame la présence de O₂ et d'une ferriprotéine réductase à NADPH. L'hémoglobine d'*ascaris* s'est montrée capable de réduire le cytochrome c en présence de NADPH. L'ensemble de ces données fait penser que les constituants nécessaires à l'époxydation du squalène peuvent s'assembler sur la molécule d'hémoglobine. A l'appui de l'hypothèse du rôle de l'hémoglobine, on remarque que, chez l'*ascaris*, la femelle est beaucoup plus riche en hémoglobine que le mâle. Ces parasites — d'autres peut-être également — ont ainsi résolu le problème d'élaborer une molécule d'hémoglobine capable de séquestrer l'oxygène dans un milieu qui en est pauvre, et de l'aiguiller directement vers la synthèse des stérols.

[1. Sherman DR, *et al. Science* 1992 258 : 1930-2.]

■■■■ Une mutation du précurseur de la protéine amyloïde augmente la production du peptide β-amyloïde. Les mutations de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) à l'origine de maladies d'Alzheimer familiales, dont nous avons récemment donné la liste (*m/s n° 8, vol. 8, p. 866*) sont très rares (*m/s n° 9, vol. 8, p. 1004*). Leur étude peut cependant être très instructive pour comprendre par quel mécanisme peut s'accumuler le peptide β-amyloïde dans les plaques cérébrales. Une équipe américaine (Boston, MA et San Francisco, CA) a examiné [1] les effets expérimentaux en culture de la mutation suédoise [2]. Il s'agit d'une mutation portant sur deux acides aminés successifs, Lys 670 → Asn et Met 671 → Leu. Des cellules rénales ont été transfectées avec un ADNc d'APP, soit normal, soit muté. La quantité de peptide β-amyloïde sécrétée dans le milieu était six à sept fois plus élevée en présence du mutant que du normal. Le peptide sécrété

était reconnu par immunoprécipitation. A l'opposé, le fragment peptidique dit p3, provenant d'une coupure sécrétoire normale de l'APP, était diminué. Lorsque l'on étudie séparément les deux mutations observées dans la famille suédoise, on constate que c'est la mutation Met 671 → Leu qui est seule responsable de l'augmentation. Vraisemblablement donc, la liaison peptidique Leu-Asp résultant de la mutation favorise une coupure protéolytique plus efficace que le peptide normal Met-Asp. Un intérêt supplémentaire de ce travail est la démonstration que la culture de cellules est un outil remarquable pour la recherche des effets des mutations. Il est évident que s'impose l'étude des autres mutations connues de l'APP, notamment la plus commune, en 717, étude que l'on peut supposer déjà en cours. En outre, il devrait être possible de préparer des mutations ciblées, susceptibles d'avoir l'effet opposé c'est-à-dire de diminuer la sécrétion du peptide β-amyloïde.

[1. Citron M, *et al. Nature* 1992 ; 360 : 672-4.]

[2. Mullan M, *et al. Nature Genet* 1992 ; 1 : 345-7.]

■■■■ Récepteurs de la somatostatine au sein du tissu lymphoïde digestif de l'homme. Des récepteurs de la somatostatine (ST) ont été identifiés *in vitro* dans diverses cellules lymphoïdes humaines et animales. Mais la présence de tels récepteurs, spécifiques et de haute affinité, n'a pas été démontrée — par les techniques classiques de couplage — dans le tissu lymphoïde associé au tractus digestif humain. Par autoradiographie utilisant l'octréotide-[Tyr³]I¹²⁵ comme radioligand, Reubi *et al.* (Berne, Suisse) [1] ont caractérisé et précisé, chez l'homme, la localisation tissulaire de récepteurs ST de haute affinité dans les amygdales palatines, les plaques de Peyer iléales, l'appendice et les follicules lymphoïdes coliques ; les tissus ont été obtenus à l'occasion d'interventions chirurgicales. Présents dans ces quatre sites, les récepteurs ST étaient préférentiellement localisés

dans les centres germinatifs des follicules lymphoïdes, le marquage étant plus intense sur le versant luminal que sur le versant basal ; il n'y avait pas de marquage au niveau du manteau folliculaire, ni dans les follicules primaires dépourvus de centre germinatif. Les récepteurs étaient de haute affinité [constante de dissociation (K_d) 1,3 ± 0,6 nmol/l dans les centres germinatifs de l'appendice] et spécifiques pour la ST, avec déplacement du radioligand par des concentrations nanomolaires de somatostatine 14, 28 et d'octréotide. La liaison était également dépendante du GTP, des concentrations croissantes de GTP inhibant, en fonction de la dose, la liaison de l'octréotide-[Tyr³]I¹²⁵ dans l'amygdale : cela suggère que les sites de liaison de la ST dans le tissu lymphoïde digestif sont couplés à une protéine G et représentent de vrais récepteurs à cette hormone. Ainsi, selon ces résultats, le tractus gastro-intestinal peut exprimer des récepteurs de la somatostatine à trois niveaux tissulaires, à savoir non seulement la muqueuse et les structures nerveuses — ce qui était connu — mais aussi le tissu lymphoïde. Certains travaux ont suggéré que la ST pourrait jouer un rôle anti-prolifératif et/ou inhiber la synthèse d'immunoglobulines dans les cellules lymphoïdes activées. La caractérisation de récepteurs de cette hormone dans les centres germinatifs du tissu lymphoïde normal est intéressante en matière de syndromes lympho-prolifératifs digestifs ; elle suggère que les récepteurs ST, détectés au cours de divers lymphomes malins humains [2], ne sont pas le résultat direct du processus néoplasique, mais, plutôt, apparaissent au cours du processus d'activation des lymphocytes — comme ce qui a été observé pour les récepteurs de la transferrine ou de l'interleukine 2. Cet intéressant sujet fera vraisemblablement l'objet de développements ultérieurs.

[1. Reubi JC, *et al. Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1207-14.]

[2. Reubi JC, *et al. Int J Cancer* 1992 ; 50 : 895-900.]