

■■■ **Le récepteur des spermatozoïdes sur l'ovocyte d'oursin.** Le premier temps de la fécondation est la fixation très spécifique du spermatozoïde à un ovocyte de la même espèce. Parallèlement à cette fixation, l'acrosome des spermatozoïdes subit, au contact des membranes de l'ovocyte, une modification particulière connue sous le nom de réaction acrosomiale. La fixation du spermatozoïde ainsi activé suivie très rapidement d'une dépolarisation de la membrane ovocytaire et de la fusion des gamètes, associée à une vague de libération de calcium dans le cytoplasme et à l'expulsion du deuxième globule polaire. Le mécanisme de l'augmentation intracytoplasmique du  $Ca^{2+}$  n'est pas parfaitement connu ; notamment, la responsabilité d'une transduction empruntant la voie du récepteur du spermatozoïde, ou bien celle d'un activateur véhiculé par le spermatozoïde lui-même n'a pu être déterminée. K.R. Foltz *et al.* (Santa Barbara, CA, USA et Stony Brook, NY, USA) viennent maintenant de cloner l'ADNc codant pour le récepteur des spermatozoïdes chez l'oursin. Un fragment protéolytique du récepteur, de 70 kDa, avait été préalablement purifié et utilisé pour préparer des anticorps spécifiques. Il avait été montré que ceux-ci permettaient de mimer en partie l'activation des ovocytes secondaire à la fécondation, ce qui était un fort argument en faveur du rôle du récepteur des spermatozoïdes dans la transmission de ce signal d'activation. Grâce aux anticorps, ces auteurs ont maintenant isolé des clones d'ADNc spécifiques dont la séquence montre qu'ils ont le potentiel de coder pour une protéine transmembranaire de 1 278 acides aminés (133 784 Da) comportant une grande partie extracellulaire dont le seul domaine analogue à une structure connue ressemble à la protéine de choc thermique hsp70. Ce récepteur se fixe spécifiquement à la bindine, protéine du spermatozoïde d'oursin et, ajouté en excès dans un milieu de fécondation, inhibe la fixation des spermatozoïdes. Des microbilles recouvertes de la protéine

réceptrice sont capables de fixer des spermatozoïdes ayant subi la réaction acrosomiale [1]. La possession de clones d'ADN complémentaires pour ce récepteur va permettre maintenant de tester sa responsabilité dans l'activation de l'œuf et également, peut-être, d'engendrer des sondes pour isoler les récepteurs équivalents de mammifère. En effet, l'étude d'une telle molécule a au moins deux intérêts pratiques : tester le mécanisme de certaines infertilités de causes non reconnues, et engendrer des contraceptifs spécifiques, par vaccination ou tout autre moyen permettant de disposer d'un ligand spécifique susceptible d'entrer en compétition avec la fixation des spermatozoïdes. [1. Foltz KR, *et al. Science* 1993 ; 259 : 1421-5.]

■■■ **Déficit familial en glucocorticoïdes et mutation du récepteur de l'ACTH.** Le déficit familial en glucocorticoïdes est une maladie récessive autosomique rare due à la résistance ou à l'insensibilité à l'ACTH. L'hypothèse d'une anomalie d'un récepteur a pu être testée grâce au clonage et au séquençage d'un récepteur présomptif [1]. Une équipe de Londres (G-B) [2] a étudié un jeune homme de 17 ans et sa sœur de 13 ans atteints de cette affection et maintenus en bonne santé par un traitement aux corticoïdes. L'analyse génomique a montré chez les deux sujets une mutation portant sur le codon 74, Ser → Ile (la molécule compte en tout 297 acides aminés) à l'état homozygote. Les parents étaient hétérozygotes, un frère indemne homozygote normal. Le récepteur de l'ACTH fait partie de la classe des récepteurs membranaires couplés aux protéines G, à sept segments transmembranaires [3] ; il active une adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G. La sérine mutée se trouve dans le deuxième domaine transmembranaire de la protéine. Le rôle causal de la

mutation devra naturellement être confirmé par des expériences d'expression.

- [1. Montjoy KG, *et al. Science* 1992 257 : 1248-51.]  
 [2. Clark AJL, *et al. Lancet* 1993 341 : 461-2.]  
 [3. Hibert MF, *et al. médecine/sciences* 1993 ; 9 : 31-40.]

■■■ **Goitre simple et mutations de la thyroglobuline.** Les facteurs, génétiques ou non, du goitre simple restent encore obscurs. L'implication de la thyroglobuline, une glycoprotéine de grande taille qui joue un rôle central dans la synthèse des hormones thyroïdes, a cependant été proposée, comme dans certains congénitaux avec hypothyroïdie (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1113*). Son gène couvre 300 kb et compte au moins 37 exons. Une équipe espagnole, de Salamanque et Madrid [1], a analysé l'ADNc de 30 malades atteints de goitre simple. Elle a trouvé dans l'exon 10, à la position du nucléotide 2610, une mutation qui change une Gln en His chez 25 individus dans deux familles, dont 14 présentaient un goitre. Celui-ci se développe en effet progressivement après 25 ans, pour atteindre une pénétrance de 95 % après 50 ans. La maladie est dominante et les sujets affectés sont hétérozygotes, portant à la fois l'allèle normal et le muté. Les auteurs disent avoir trouvé d'autres mutations du même exon 10 chez d'autres malades, ce qui montre l'importance de cet exon, riche en résidus tyrosine, pour la fonction de la thyroglobuline. Cette mutation s'ajoute donc à celles décrites récemment dans des cas d'hypothyroïdies congénitales par le groupe de Gilbert Vassart (Bruxelles, Belgique) : une mutation d'épissage entraînant la perte du 4<sup>e</sup> exon et une mutation non-sens au niveau du codon 1500 (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1113*).

- [1. Corral J, *et al. Lancet* 1993 ; 341 : 462-4.]

■■■■ **Récepteurs du glucagon et autocongratulation.** Les fidèles lecteurs de *m/s/sciences* et les fans de l'endocrinologie moléculaire se rappellent probablement que nous présentions, en janvier 1992, le clonage des ADNc codant pour les récepteurs de la calcitonine, de l'hormone parathyroïdienne et de la sécrétine (*m/s n° 1, vol. 8, p. 84*). Nous indiquions, dans cette brève, que ces trois récepteurs permettaient de définir une nouvelle classe au sein de la superfamille des récepteurs nucléaires, famille dont les membres étaient couplés à une protéine G<sub>s</sub>, avaient peu d'analogies avec les autres molécules de la famille mais présentaient de très grandes similitudes entre eux. Nous concluons cette nouvelle en indiquant : « Le récepteur du glucagon, non encore identifié malgré des recherches intenses, voir celui de l'ACTH, tous deux couplés à des protéines G<sub>s</sub> et fixant des hormones polypeptidiques, font-ils partie de cette famille ? Nul doute que de nombreux expérimentateurs dans le monde, armés de leurs oligonucléotides et de leurs machines à PCR, sont déjà en train de tenter d'amplifier les séquences correspondant aux régions les plus conservées entre les trois membres de ce nouveau type de récepteur activant l'adénylate cyclase. » Une importante équipe de Seattle (WA, USA) vient de publier la séquence complète de l'ADNc codant pour le récepteur du glucagon [1]. La technique utilisée pour parvenir à ce résultat n'a pas été celle que nous prévoyions et que Gilbert Vassart a largement popularisée, c'est-à-dire l'amplification par PCR de séquences d'ADN amorcées avec des oligonucléotides correspondant à des régions conservées entre des molécules d'une même famille [2]. De manière plus systématique, Jelinek *et al.* ont transfecté des cellules COS avec l'ADN d'une banque d'ADNc de foie de rat et analysé des pools de clones transfectés pour leur aptitude à fixer du glucagon marqué à l'iode radioactif [1]. L'ADNc codant pour le récepteur du glucagon de foie de rat possède une séquence codant pour

485 acides aminés, ce qui permet de prédire un poids moléculaire de 54 962 daltons. Il existe d'importantes similitudes de séquence entre le récepteur du glucagon et ceux de la calcitonine, de la parathormone, de la sécrétine, du peptide intestinal vasoactif (VIP) et du GLPI (*glucagon-like peptide I*). Les auteurs ont également isolé, d'une banque de cellules pancréatiques insulaires humaines, un ADNc codant pour le récepteur du glucagon chez l'homme, à 83 % homologue à la molécule de rat. Les cellules COS transfectées avec un vecteur d'expression pour le récepteur de rat deviennent sensibles au glucagon, qui entraîne une rapide augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire, mais aussi, comme cela avait déjà été démontré [3], du calcium. La cinétique de cette réponse calcique au glucagon évoque un couplage à la voie des phosphoinositides. Une telle réponse couplée, de type AMP cyclique et Ca<sup>2+</sup>, caractérise également les récepteurs de la calcitonine et de la parathormone, et pourrait indiquer que ce type de récepteur agit sur l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G<sub>s</sub> et sur la phospholipase C par l'intermédiaire d'un second type de protéine G.

[1. Jelinek LJ, *et al. Science* 1993 ; 259 : 1614-6.]

[2. Vassart G, *et al. médecine/sciences* 1990 ; 6 : 985-90.]

[3. Wakelam MJO, *et al. Nature* 1986 ; 323 : 68-71.]

■■■■ **Empreinte génomique dans l'ostéodystrophie d'Albright.** L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright se manifeste par une petite taille, une brachydactylie et des ossifications sous-cutanées. Du fait d'une résistance fréquente à l'hormone parathyroïdienne, on emploie le terme de pseudohypoparathyroïdie. Certains malades, toutefois, ne présentent pas cette résistance, et on parle alors de pseudo-pseudohypoparathyroïdie. Cette différence de

comportement n'a pas encore reçu d'explication. *m/s* a relaté (*n° 7, vol. 6, p. 708*) que la lésion biochimique principale semble être une baisse d'activité, voisine de 50 %, d'une protéine G<sub>s</sub> activatrice de la formation d'AMP cyclique. Le gène de la sous-unité  $\alpha$  qui est en cause siège sur le chromosome 20, compte 13 exons et s'étend sur 20 kb. Plusieurs mutations en ont été décrites chez des malades [1]. Une même mutation au sein d'une famille peut s'accompagner de formes complètes ou incomplètes. Davies et Hughes [2] (Cardiff, GB) ont étudié 31 familles dont les caractéristiques étaient bien définies. En tout 36 transmissions parent-enfant ont été notées, compatibles avec une hérédité dominante autosomique. Trente-trois venaient de la mère, trois du père. Sur les 66 descendants, on comptait 36 filles et 30 garçons. Les 60 enfants à transmission maternelle avaient une expression complète de la maladie, incluant donc la résistance à l'hormone ; les six enfants à transmission paternelle avaient une expression partielle. L'interprétation des auteurs est que l'héritage maternel entraîne une expression totale de la maladie et que l'héritage paternel une expression atténuée, alors que dans une même fratrie garçons et filles ont une atteinte analogue. Le syndrome d'Albright rejoindrait ainsi la cohorte de ceux qui sont soumis à empreinte génomique auxquels *m/s* a déjà consacré plusieurs nouvelles. Rappelons enfin que le gène de la protéine G<sub>s</sub> mutée est localisé en 20q13-11, région homologue d'une région du chromosome 2 de la souris, connue pour comporter des *loci* à empreinte génomique [3]. Un tel phénomène mérite d'être envisagé systématiquement dans les affections dominantes à transmission inhabituelle et à expression variable.

[1. Weinstein LS, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 8287-90.]

[2. Davies SJ, Hughes HE. *J Med Genet* 1993 ; 30 : 101-3.]

[3. Hall JG. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 857-73.]