

■■■ **Épissage des protéines.** L'absence de co-linéarité entre les gènes et les protéines est maintenant une constatation banale, illustrée par l'épissage des transcrits primitifs, l'épissage en *trans*, l'édition des ARN précurseurs, les changements de phase de lecture d'origine ribosomique, les modifications post-synthétiques de la signification de certains codons, etc. Maintenant, un nouveau phénomène fait son apparition : l'épissage des protéines, invoqué dans trois cas : une sous-unité de l'ATPase vacuolaire de levure, VMA1/TFP1 ; l'ADN polymérase de l'archéobactérie thermophile *Thermococcus littoralis* ; la protéine rec A de *Mycobacterium tuberculosis*. Dans tous les cas, on se trouve devant un gène qui, au milieu de régions conservées avec des gènes de la même famille, possède une insertion tout à fait étrangère à cette famille. Cette insertion est en phase de lecture avec le reste du gène. L'ARN messager est une copie parfaite de ce gène, mais aboutit à la synthèse de deux protéines. L'une d'entre elles correspond à la séquence de la région centrale d'origine étrangère, alors que la seconde réunit l'information codante conservée, située de part et d'autre de l'insertion. Un décalage de phase de lecture dans la séquence centrale abolit la synthèse des deux protéines. De plus, alors que toutes les mutations neutres des codons au voisinage des points de jonction entre régions conservées et région étrangère sont fonctionnellement muettes, un changement précis d'acide aminé à ce niveau peut entraîner la synthèse d'une protéine aberrante, correspondant au produit de traduction du messager dans son entier [1]. Tous ces arguments sont très en faveur d'une réaction de clivage protéolytique d'un précurseur très instable, suivi de la re liaison des deux peptides conservés. L'insertion protéique code, dans les trois cas, pour une endonucléase spécifique de sites particuliers de l'ADN. De tels gènes codant pour des endonucléases sont

également trouvés isolément dans le génome, ou bien au sein d'introns de type 1. La fonction de ces endonucléases pourrait être l'ouverture de l'ADN en des sites particuliers, permettant l'insertion de nouveaux introns. Une fois ceux-ci liés aux séquences flanquantes, le site de reconnaissance serait perdu, assurant la stabilité de ce nouvel intron. L'hypothèse peut être faite que, parfois, des introns codant potentiellement pour de telles endonucléases se sont insérés au milieu de la séquence codante de certains gènes. Cette anomalie a pu être tolérée lorsque l'endonucléase a également acquis, au cours de l'évolution, une activité peptidasiq ue potentielle permettant son excision. Les mécanismes exacts de celles-ci, le rôle hypothétique de l'endonucléase comme autocatalyseur de cette réaction et le mécanisme du rétablissement de la continuité peptidique sont parfaitement inconnus [1]. Si le scénario proposé correspond bien à la réalité, il s'agit cependant là d'un nouveau mécanisme permettant à des micro-organismes de concilier la plasticité de leur génome avec la conservation de fonctions essentielles.

[1. Shub DA, Goodrich-Blair H. *Cell* 1992 ; 71 : 183-6.]

■■■ **Un polymorphisme oriente une mutation de la protéine prion vers deux maladies différentes.** En avril 1992, *m/s* a relaté (n° 4, vol. 8, p. 397) une observation génétique troublante. Une mutation sur la protéine prion en position 178 (Asp → Asn), déjà connue dans certains cas familiaux de maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJ), pouvait être à l'origine d'une autre maladie, l'insomnie familiale fatale (IFF). Or on sait que la région codante du gène des prions présente un polymorphisme au codon 129 ; il peut s'agir d'une Met (fréquence 62 %) ou d'une Val (38 %). Alors que certains auteurs voyaient là un polymorphisme normal, d'autres estimaient qu'une homozygotie pour l'un des deux allèles prédisposait à

une encéphalite spongiforme (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 813 et n° 6, vol. 8, p. 584). Grâce à une collaboration internationale (21 auteurs), Goldfarb *et al.* [1] ont collecté cinq familles avec IFF et six avec CJ, comprenant dans chaque catégorie 15 sujets atteints. Ils ont étudié le polymorphisme au codon 129, après avoir vérifié que tous les malades présentaient la mutation Asn 178. La réponse fut décisive : sur l'allèle portant la mutation pathogène 178, tous les sujets à IFF ont une Met en position 129, et tous ceux à CJ, une Val. L'analyse de l'autre allèle, normal, montrait trois hétérozygotes en 129 pour le groupe IFF et neuf pour le groupe CJ. La durée de l'évolution était significativement prolongée chez les hétérozygotes. La présence de Met en 129 sur l'allèle muté semble avoir pour effet une localisation des lésions neurologiques dans la région thalamique exclusivement, caractéristique de l'IFF ; au contraire, une Val conduit à une localisation plus diffuse observée dans la CJ. Les effets d'une mutation délétère comme Asn 178 sont donc modifiés par un polymorphisme apparemment non pathogène par lui-même. On peut penser qu'une interaction entre Met ou Val et Asn 178 modifie de façon différente la conformation de la molécule de prion et aboutit ainsi à deux maladies distinctes.

[1. Goldfarb LG, *et al.* *Science* 1992 ; 258 : 806-8.]

■■■ **Action protéolytique des toxines botulique et tétanique.** L'action des neurotoxines tétaniques et botuliques est connue depuis très longtemps mais son mécanisme vient seulement d'être révélé grâce à la collaboration de chercheurs italiens de Padoue et de Modène, français de Gif-sur-Yvette et américains de Madison (WI). Dans les deux cas, le précurseur, de faible toxicité, est clivé en deux chaînes liées par un pont disulfure. La chaîne lourde est responsable de la liaison spécifique à des récepteurs de surface alors que la

chaîne légère est le support de l'effet toxique. Les symptomatologies différentes observées après infection par les bacilles du tétanos ou du botulisme reflètent la spécificité cellulaire de ces toxines, relayée par leur chaîne lourde : la toxine tétanique entraîne une paralysie spastique par blocage de la transmission de neurorécepteurs dans le système nerveux central alors que la toxine botulique provoque une paralysie flasque en empêchant la libération d'acétylcholine aux jonctions neuromusculaires. La structure des chaînes légères de ces toxines évoque celle d'endopeptidases dépendant du zinc. Schiavo *et al.* [1] viennent maintenant d'identifier la cible de ces endopeptidases : il s'agit de la synaptobrevine, une protéine de la membrane de petites vésicules synaptiques ; cette protéine est clivée en deux, au même site par les deux toxines. Le rôle de la synaptobrevine était complètement inconnu et reste, à vrai dire, obscur. Il semble bien, néanmoins, qu'elle joue un rôle essentiel dans la fusion des vésicules avec la membrane plasmique de l'extrémité axonale et empêche donc la libération des neurotransmetteurs. Outre leur intérêt dans l'élucidation des mécanismes de la transmission synaptique de l'influx nerveux, ces résultats pourraient permettre de mettre au point des analogues antagonistes de l'action des toxines.

[1. Schiavo G, *et al. Nature* 1992 ; 359 : 632-5.]

■■■ Un neuropeptide inhibe l'activité des neuroblastes cérébelleux pendant la période post-natale.

Un grand nombre de neuropeptides exercent des activités pléiotropes : neurohormones, neurotransmetteurs, neuromodulateurs et/ou facteurs de croissance. Divers travaux récents suggèrent que les neuropeptides pourraient jouer un rôle important dans la plasticité neuronale, mais les preuves directes d'une action des neuro-

peptides sur l'histogenèse du système nerveux central font actuellement défaut. Parmi tous les neuropeptides, la somatostatine suscite un intérêt particulier en raison de son abondance dans le cerveau et dans de nombreux organes périphériques d'une part, de son large spectre d'action et de ses indications thérapeutiques potentielles d'autre part. Pendant la période post-natale, la somatostatine et ses récepteurs sont exprimés de façon transitoire dans le cervelet, puis disparaissent presque totalement chez l'adulte, suggérant que ce neuropeptide pourrait être impliqué dans les processus de multiplication, de migration et/ou de différenciation des neuroblastes cérébelleux [1]. Des chercheurs de l'URA CNRS 650 (Rouen, France) viennent d'apporter la preuve d'une action directe de la somatostatine sur les cellules en grain du cervelet du rat [2]. Par une approche cytoautoradiographique, ils ont montré que les cellules en grain en culture primaire possèdent des récepteurs de haute affinité pour la somatostatine. L'application de somatostatine synthétique sur ces mêmes cellules entraîne une diminution importante de l'activité adényl cyclasique, et cette action est relayée par une protéine G sensible à la toxine de *Pertussis*. Enfin la somatostatine provoque une réduction immédiate des taux de calcium cytosolique. Ces données, qui sont à rapprocher des effets antiprolifératifs de la somatostatine sur les cellules tumorales [3], plaident en faveur d'un rôle physiologique de la somatostatine dans l'histogenèse du cortex cérébelleux.

[1. Gonzalez BJ, *et al. Neurosciences* 1990 ; 29 : 629-44.]

[2. Gonzalez BJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 9627-31.]

[3. Licbow C, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 2003-7.]

■■■ Quand *Hox-4.2* fait perdre la tête aux souris transgéniques. De nombreux résultats ont maintenant

démonstré que les gènes *Hox* des mammifères sont vraiment des gènes homéotiques : leur inactivation par recombinaison homologue [1] ou leur hyperactivation, notamment par traitement à l'acide rétinolique (*m/s n° 10, vol. 7, p. 1086*) provoque en effet parfois des transformations de segments corporels en autres segments, localisés au niveau de métamères différents. De ces travaux, il ressort que le destin d'une cellule sur l'axe antéro-postérieur dépend de la nature du gène *Hox* actif dans cette cellule et dont la limite antérieure d'expression est la plus postérieure. Cela a permis à D. Duboule de proposer une règle générale d'édification du schéma corporel sur l'axe antéro-postérieur intitulé le modèle de la prévalence postérieure [2]. Selon ce schéma, l'inactivation d'un gène *Hox* va transformer des structures postérieures en structure plus antérieures, l'inverse étant obtenu par une hyper-expression. C'est très exactement ce que vient d'obtenir T Lufkin, du laboratoire de P. Chambon (Strasbourg, France) [3]. Ces auteurs ont créé des souris transgéniques exprimant l'ADNc du gène *Hox-4.2* sous le contrôle du promoteur et des régions régulatrices du gène *Hox-1.6*. La limite antérieure d'expression de ce dernier gène est plus antérieure que celle d'*Hox-4.2*. Le résultat en est une transformation des os de la base du crâne en structure vertébrale, c'est-à-dire en structure plus postérieure. Il est à noter que, ce faisant, ces souris transgéniques semblent avoir reculé de plusieurs centaines de millions d'années dans l'évolution du monde animal, caractérisé par une transformation des vertèbres cervicales les plus antérieures en les os de la base du crâne.

[1. Le Mouellic H, *et al. médecine/sciences* 1992 ; 8 : 340-5]

[2. Duboule D. *Curr Op Gene Dev* 1992 ; 1 : 211-6.]

[3. Lufkin T, *et al. Nature* 1992 ; 359 : 835-41.]