

nale. L'anandamide, les acides aminés excitateurs ou d'autres neurotransmetteurs, entraînant tous une augmentation de la phosphorylation de FAK, celle-ci pourrait constituer un mécanisme commun permettant à ces facteurs de moduler la plasticité synaptique et la trophicité neuronale.

**M.T.
P.D.
J.-A.G.**

1. Pawson T. Protein modules and signalling networks. *Nature* 1995; 373: 573-80.
2. Huang XY, Morielli AD, Peralta EG. Tyrosine kinase-dependent suppression of a potassium channel by the G protein-coupled m1 muscarinic acetylcholine receptor. *Cell* 1993; 75: 1145-56.
3. Holmes TC, Fadool DA, Levitan DA. Tyrosine phosphorylation of the Kv1.3 potassium channel. *J Neurosci* 1996; 16: 1581-90.
4. Moss SJ, Gorrie GH, Amato A, Smart TG. Modulation of GABA-A receptors by tyrosine phosphorylation. *Nature* 1995; 377: 344-8.
5. Wang YT, Salter MW. Regulation of NMDA receptors by tyrosine kinases and phosphatases. *Nature* 1994; 369: 233-5.
6. O'Dell TJ, Kandel ER, Grant SG. Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase inhibitors. *Nature* 1991; 353: 558-60.
7. Schaller MD, Borgman CA, Cobb BS, Vines RR, Reynolds AB, Parsons JT. pp125-FAK, a structurally distinctive protein-tyrosine kinase associated with focal adhesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5192-6.
8. Hanks SK, Calalb MB, Harper MC, Patel SK. Focal adhesion protein-tyrosine kinase phosphorylated in response to cell attachment to fibronectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8487-91.
9. Lev S, Moreno H, Martinez R, Canoll P, Peles E, Musachio JM, Plowman GD, Rudy B, Schlessinger J. Protein tyrosine kinase PYK2 involved in Ca²⁺-induced regulation of ion channel and MAP kinase functions. *Nature* 1995; 376: 737-45.
10. Sasaki H, Nagura K, Ishino M, Tobioka H, Kotani K, Sasaki T. Cloning and characterization of cell adhesion kinase β , a novel protein-tyrosine kinase of the focal adhesion kinase subfamily. *J Biol Chem* 1995; 270: 21206-19.
11. Schaller MD. The focal adhesion kinase. *J Endocrinol* 1996; 150: 1-7.
12. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, Piomelli D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 1994; 372: 686-91.
13. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffing G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-9.
14. Derkinderen P, Toutant M, Burgaya F, Le Bert M, Siciliano JC, de Franciscis V, Gelman M, Girault JA. Regulation of a neuronal form of focal adhesion kinase by anandamide. *Science* 1996; 273: 1719-22.
15. Siciliano JC, Toutant M, Derkinderen P, Sasaki T, Girault JA. Differential regulation of PYK2/CAK β and pp125-FAK by glutamate and depolarization in rat hippocampus. *J Biol Chem* 1996 (sous presse).

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Pathogénie de la maladie d'Alzheimer avec mutation de la préséniline-1 : accumulation accélérée du peptide β -amyloïde. Les plaques séniles, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, sont avant tout formées d'un dépôt de peptide amyloïde lié à un clivage particulier du précurseur, aboutissant au peptide A β 42 [1]. Par ailleurs, il existe des formes familiales de maladie d'Alzheimer, de survenue précoce, liées à des mutations touchant les gènes des présénilines 1 et 2, protéines à sept passages transmembranaires et aux fonctions inconnues (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1610*). Quelles relations y a-t-il entre l'accumulation du peptide β -amyloïde de type A β 42 et ces mutations de protéines membranaires ? Deux articles récemment publiés dans *Nature Medicine* et dans *Nature* s'accordent sur une même réponse : la préséniline-1 mutante semble se comporter comme une protéine capable de favoriser l'accumulation du peptide amyloïdogène A β 42. Dans le premier article, Lemere *et al.* montrent, par des techniques immunohistologiques classiques, que quatre malades avec la mutation transformant l'acide glutamique 280 en alanine dans la préséniline-1 accumulent des dépôts de peptide A β 42 [2]. De manière encore plus démonstrative, K. Duff *et al.* confirment que ce mutant est doué par lui-même d'un pouvoir amyloïdogène [3]. En effet, ces auteurs ont créé des souris transgéniques exprimant, sous le contrôle des régions régulatrices du gène du PDGF, des

constructions codant pour des présénilines normales ou mutées. Ici, les deux mutations testées touchent la méthionine 146, remplacée une fois par une leucine et une autre fois par une valine [3]. Les lignées de souris transgéniques exprimant le gène muté accumulent de manière anormale le peptide A β 42 alors que la quantité du peptide A β 40, non lié à la maladie d'Alzheimer, n'est pas modifiée. La mutation de la préséniline-1 semble donc aboutir à une augmentation de la production de A β 42 qui pourrait être la cause directe du développement de la maladie d'Alzheimer. Les relations entre les présénilines et la maturation protéolytique du précurseur APP du peptide amyloïde ne sont pas connues. Cependant, les présénilines, qui sont associées aux membranes de l'appareil de Golgi, semblent similaires à deux protéines de *C. elegans*, *Sel-12* et *Spe-4*. Cette dernière protéine paraît jouer un rôle dans l'acheminement des protéines entre les différents compartiments du Golgi au cours de la spermatogénèse du nématode *C. elegans*. Les présénilines interviennent-elles également dans le « routage » de la protéine APP et de ses dérivés protéolytiques dans le Golgi ?

[1. Octave J, *et al. Med Sci* 1995; 11: 1251-9.]

[2. Lemere CA, *et al. Nature Med* 1996; 2: 1146-50.]

[3. Duff K, *et al. Nature* 1996; 383: 710-3.]

Première Annonce

IFR

Institut fédératif de recherche
Cellules épithéliales
Inserm - Université Paris 7 Denis Diderot - CHU X. Bichat

Interactions structurales et fonctionnelles entre les cellules épithéliales et la matrice extracellulaire : rôle des protéines d'adhésion

Paris, 23-24 avril 1997

Pour plus d'information, contacter E. Giesen au 01 44 85 63 97, télécopieur : 01 44 85 63 98, e-mail : colloque@bichat.inserm.fr.