

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Il existe au moins deux types de sous-unité catalytique des protéines kinases stimulées par l'AMP cyclique. Un premier clone d'ADN complémentaire codant pour une sous-unité C α reconnaît un messenger de 2,4 kilobases (kb) [1]. Ce clone a ensuite été utilisé comme sonde pour cribler à nouveau une banque d'ADN complémentaire d'où a été isolé un second clone codant pour une sous-unité C β dont la séquence protéique est homologue à 91 % de celle de C α [2]. Le messenger C β a 4,3 kb, il est particulièrement abondant dans le cerveau. L'existence de plusieurs types de sous-unités C pourrait expliquer la multiplicité des régulations mettant en jeu les protéines kinases stimulées par l'AMP cyclique.

[1. Uhler MD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 1300-3.]
[2. Uhler MD, et al. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 15360-3.]

■■■ Le traitement moderne de l'hypercholestérolémie repose principalement sur le régime alimentaire, les résines inhibant la réabsorption intestinale des acides biliaires et surtout, depuis peu, sur les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (mévinolin et synvinolin).

La récente découverte d'un thyromimétique (SK & FL-94901), actif sur le métabolisme hépatique du cholestérol mais non sur le myocarde, pourrait constituer un progrès supplémentaire. Ce produit entraîne en effet, comme les hormones thyroïdiennes naturelles, une diminution notable du cholestérol et une augmentation des récepteurs des LDL, mais ne provoque pas de tachycardie. Associé aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, il pourrait donc se révéler très efficace dans le traitement des hypercholestérolémies sévères.

[Underwood AH, et al. *Nature* 1986 ; 324 : 425-9.]

m/s n° 3 vol. 3, mars 87

La nébuline : une protéine musculaire candidate pour le gène de la myopathie de Duchenne

Les lecteurs de *médecine/science* ont lu dans un numéro récent (*m/s* n° 9, vol. 2, p. 524) que l'équipe de L. Kunkel (Boston) venait de mettre en évidence dans le muscle fœtal un ARN messenger de 16 kb correspondant au gène DMD. A gène géant, messenger géant... et protéine géante, la taille prévisible de la protéine codée devant être de l'ordre de 5 à 600 000 daltons. L'attention s'est donc portée sur les très grosses protéines du sarcomère. K. Wang (Austin, Texas), dès 1979, avait décrit deux protéines de structure migrant en électrophorèse dénaturante monodimensionnelle bien au-delà de la chaîne lourde de la myosine (200 000 daltons) et donnant l'une un doublet au-delà de 10⁶ daltons, appelée *titine* (par référence au géant Titan), l'autre une bande à 600 000 daltons appelée *nébuline*.

Ce ne sont pas des constituants mineurs puisque la *titine* représente 10 % et la *nébuline* 5 % des protéines myofibrillaires. L'une et l'autre participeraient à la formation d'un réseau de filaments élastiques conférant à la myofibrille son élasticité, et maintenant la cohésion des filaments d'actine et de myosine. Curieusement, ces protéines n'avaient jamais encore été étudiées chez l'homme. Dans une lettre qui vient d'être publiée le 8 janvier 1987 (*D. Wood, et al. N Engl J Med* 1987 ; 316 : 107-8), une équipe de New York rapporte les résultats préliminaires d'une étude pratiquée sur des biopsies musculaires de 30 myopathes de Duchenne. Dans tous les cas, une

bande de 600 000 daltons, migrant comme la *nébuline*, était soit absente, soit diminuée, alors que dans des spécimens de contrôle provenant d'autres variétés de myopathies, cette bande était normale. Le seul critère d'identification étant la mobilité électrophorétique, il convient d'être prudent, et les auteurs le sont puisqu'ils intitulent leur travail : « *Is nebulin the defective gene product in Duchenne muscular dystrophy ?* » Cette observation est très intéressante, même si elle surprend *a priori*. On ne peut en effet s'empêcher d'être étonné qu'une protéine aussi abondante ait pu échapper à l'attention des nombreuses équipes travaillant sur les protéines du muscle myopathe. Il est urgent de confirmer que la *nébuline* est bien la protéine codée par le gène DMD. La preuve directe et ultime serait de comparer la séquence de la protéine et celle du gène. Malheureusement, la première est encore totalement inconnue, et la seconde ne livre le secret de ses exons que très lentement (environ 2 kb, séquencés par L. Kunkel et A. Monaco, correspondant à un domaine polypeptidique possédant une structure d'hélice α). En attendant que la confrontation des séquences soit possible, il convient de mobiliser tous les autres moyens existants, même s'ils sont indirects, pour trancher le dilemme : l'effondrement de la *nébuline* dans les muscles de myopathes de Duchenne est-il un phénomène primaire ou secondaire ?

J.-C. K.