

■■■ Un pseudogène fonctionnel... La phosphoglycérate-kinase existe sous forme de deux isozymes. Le principal, PGK1, dont le gène est porté par le chromosome X, est ubiquitaire. Le second, à transmission autosomique, n'est présent que dans les cellules spermatogènes du testicule. La PGK1 est bien connue ; son gène possède 11 exons séparés par 10 introns. Celui de la PGK2 vient d'être cloné : il a les caractères d'un rétrogène (*processed gene*, en anglais) ; il est dépourvu d'intron, sa région 3' contient une très forte proportion d'acide adénylique, qui semble être un souvenir de la polyadénylation du messager dont il aurait été une copie. Il est cependant fonctionnel, et s'hybride spécifiquement à un messager de 1,6 kb présent uniquement dans le testicule et codant pour une protéine de 417 acides aminés, qui présente 87 % d'homologie avec la PGK1. Pourquoi ce gène, qui ressemble à un pseudogène, est-il fonctionnel et pourquoi dans le testicule seul ? Au moment de la méiose, le chromosome X du gamète mâle est inactivé, mettant hors jeu la PGK1 ; or une PGK active est indispensable, notamment pour utiliser le fructose abondant dans le sperme. On peut donc supposer qu'un pseudogène, peut-être placé par hasard à proximité d'un promoteur actif dans les gamètes, a été fortement sélectionné au cours de l'évolution.

[McCarrey JR, Thomas K. *Nature* 1987 ; 326 : 501-5.]

■■■ Une séquence C-terminale de quatre acides aminés KDEL (lys-asp-glu-leu) caractérise les protéines destinées non pas à être sécrétées, mais à rester en solution dans la lumière du réticulum endoplasmique. Une délétion de cette portion C-terminale entraîne la sécrétion de ces protéines hors de la cellule. A l'inverse, si l'on

greffe à l'extrémité de la molécule du lysozyme, protéine normalement sécrétée, un hexapeptide terminé par KDEL, on le voit s'accumuler dans le réticulum endoplasmique. Ainsi, après la séquence RGDS qui confère à une protéine ses propriétés d'adhésion (*m/s n° 6, vol. 2, p. 337 et n° 6, vol. 3*), après la démonstration que l'acide aminé terminal régit la longévité d'une protéine (*m/s n° 2, vol. 3, p. 110*), cette nouvelle percée montre que l'on reconnaît peu à peu de courtes séquences, et même des acides aminés isolés, qui sont susceptibles d'exercer des rôles biologiques généraux.

[Munro S, Pelham HRB. *Cell* 1987 ; 48 : 899-907.]

■■■ Le gène de la tyrosine hydroxylase, première enzyme de la voie de synthèse des catécholamines, est localisé sur le chromosome 11, au voisinage des gènes H-ras et insuline. Son expression est sujette à une régulation complexe. Une équipe française qui vient de cloner son ADN complémentaire pense que cette régulation se fait en partie par un choix entre trois messagers différents, résultant d'un épissage alternatif de leur partie 5'. Ces trois messagers codent pour des protéines qui diffèrent entre elles par leur structure primaire, uniquement dans la région N-terminale. Le site catalytique de l'enzyme se trouvant dans la portion C-terminale, l'activité enzymatique est la même, mais sa modulation par des sites de phosphorylation dans la région N-terminale est modifiée. L'expression relative des ARN messagers varie selon les tissus, notamment dans différentes zones du cerveau, ainsi que dans la médullosurrénale normale ou pathologique (phéochromocytome).

[Grima B, et al. *Nature* 1987 ; 326 : 707-11.]

■■■ Le « ciblage » d'un antigène sur une molécule de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) augmente considérablement la réponse immune. Un tel « ciblage » a été obtenu par une équipe canadienne grâce au couplage de l'antigène (de l'avidine) à un anticorps monoclonal de spécificité anti-molécule de classe II du CMH. Alors que l'avidine seule est un très mauvais immunogène, inefficace aux doses employées dans l'expérience rapportée ici, elle déclenche une bonne réponse immunitaire lorsqu'elle est injectée sous cette forme couplée à l'anticorps anti-CMH. Ce résultat s'explique aisément par le rôle des molécules de classe II du CMH dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T *helper*, plaque tournante de la réponse immune (*lexique m/s n° 2, vol. 3, p. 106*).

L'utilisation d'antigènes couplés à des anticorps anti-CMH pourrait se révéler d'une grande utilité pour vacciner des animaux ou des hommes contre des substances pathogènes de faible antigénicité. [Carayanniotis G, Barber BH. *Nature* 1987 ; 327 : 59-61.]

■■■ L'augmentation de la concentration du messager codant pour l'oncogène *c-myc* aurait une importante valeur pronostique dans le cancer du col utérin. Une telle augmentation est observée dans 25 des 72 tumeurs étudiées. Les malades chez lesquelles une telle sur-expression de l'oncogène *c-myc* a été observée ont huit fois plus de rechutes précoces après traitement que les autres. La fréquence de rémissions prolongées au 18^e mois est de 49 % en cas de sur-expression de *c-myc* et 90 % dans les autres cas.

[Riou G, et al. *Lancet* 1987 ; i : 761-2.]

■■■ **Les neurinomes de l'acoustique**, tumeurs dérivées des cellules de Schwann des branches vestibulaires du nerf auditif, ainsi que leur forme familiale dénommée « neurofibromatose bilatérale de l'acoustique », pourraient être liés à des anomalies génétiques d'un locus situé dans la région distale du bras long du chromosome 22 (bande 22 q 11). L'utilisation de sondes d'ADN reconnaissant des sites polymorphes permet en effet, dans la majorité des cas étudiés, de mettre en évidence, au niveau des tumeurs, des pertes de segments d'un des deux chromosomes 22 : les malades analysés sont constitutionnellement hétérozygotes pour les loci étudiés et hémizygotés au niveau de la tumeur dont les cellules ne contiennent plus qu'un des deux allèles. Cette situation rappelle celle des rétinoblastomes et néphroblastomes familiaux qui ont pu être attribués à des anomalies génétiques délétales des régions des chromosomes 13 et 11, respectivement. Dans ces cas, on a fait l'hypothèse que les loci délétales codaient pour des « antioncogènes ». Peut-être la même notion peut-elle s'appliquer aux neurinomes de l'acoustique, étendant alors le concept d'antioncogène puisque ces tumeurs ne sont généralement pas considérées comme malignes.
[Seizinger BR, *et al. Science* 1987 ; 236 : 317-9.]

■■■ **Les actines cytoplasmiques jouent-elle un rôle dans la transformation cellulaire ?** Plusieurs travaux, démontrant que les gènes codant pour les actines β [1] ou γ [2] pouvaient être mutés au niveau de leurs exons codant dans les lignées cellulaires transformées, le suggèrent. La désorganisation du cytosquelette est une consé-

quence importante de la transformation cellulaire ; elle est probablement impliquée dans des phénomènes tels la perte d'inhibition de contact et le potentiel invasif et métastasiant de ces cellules. On pense que la phosphorylation sur des résidus tyrosines de certaines des protéines du cytosquelette pourrait jouer un rôle essentiel dans les modifications précoces de ce cytosquelette observées après transformation des cellules par des virus oncogènes tels que le virus de Rous. Des mutations ponctuelles de ces protéines pourraient altérer leur fonction et faciliter ainsi la désorganisation du cytosquelette, conférant peut-être aux cellules un avantage prolifératif. En ce sens, il s'agirait là d'une nouvelle classe d'oncogènes, toute différente des deux catégories connues jusqu'alors, celle des oncogènes à localisation nucléaire et celle des oncogènes membranaires. Cette catégorie nouvelle pourrait inclure aussi des oncogènes constitués d'une protéine hybride entre une tyrosine kinase et une protéine fibrillaire, l'actine γ (oncogène *v-fgr* [3]) et la tropomyosine (oncogène *trk* [4]).

- [1. Leavitt J, *et al. Mol Cell Biol* 1984 ; 4 : 1961-9.]
- [2. Chou CC, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 2575-9.]
- [3. Naharro G, *et al. Science* 1984 ; 223 : 63-6.]
- [4. Martin-Zanca D, *et al. Nature* 1986 ; 319 : 743-8.]

■■■ **L'ADN complémentaire du messenger codant pour le récepteur de la vitamine D a été cloné.** La séquence en acides aminés déduite de la séquence nucléotidique confirme une notion déjà ancienne : le récepteur de la vitamine D appartient à la grande famille des récepteurs des hormones stéroïdes, des hormones

thyroïdiennes et de l'oncogène *v-erb A*. Il existe deux messagers de 2,6 et 3,2 kilobases dont la concentration est maximale dans les cellules de la muqueuse intestinale où ils ne représentent néanmoins que 0,0001 % des messagers totaux. La quantité des messagers augmente lorsque les cellules sont traitées par la vitamine D.
[McDonnell DP, *et al. Science* 1987 ; 235 : 1214-7.]

■■■ **Le récepteur de l'hormone natriurétique auriculaire (ANF) coexiste avec la guanylate cyclase dans une protéine de 180 000 de poids moléculaire.** Cette protéine a été purifiée 273 000 fois par chromatographie d'affinité. Elle possède l'activité « guanylate cyclase » particulière et un seul site de fixation pour l'ANF par molécule d'enzyme. La stimulation de la guanylate cyclase par l'ANF était déjà connue. Les résultats publiés par Paul *et al.* indiquent que cette stimulation est probablement directe, par fixation de l'ANF sur la protéine enzymatique, et ne passe pas par un système de récepteur membranaire couplé par une G-protéine, comme dans le cas de la modulation de l'adénylate cyclase.
[Paul J, *et al. Science* 1987 ; 235 : 1224-6.]

■■■ **La stimulation de la protéine kinase C aboutit à une phosphorylation de la sous-unité catalytique de l'adénylate cyclase et à une « sensibilisation »** de cette enzyme aux stimulations, hormonales ou autres. Ces résultats, obtenus sur des érythrocytes de grenouille, sont un nouvel exemple des interrelations existant entre les différents types de transmission des signaux cellulaires.
[Yoshimasa T, *et al. Nature* 1987 ; 327 : 67-70.]