

■■■ Un peptide transforme la sélectivité cationique d'un canal membranaire. Le peptide atrionatriurétique (ANP) est libéré par les cellules atriales en réponse à des modifications du volume de liquide extracellulaire. Ce peptide bloque les canaux membranaires au sodium dans les myocytes cardiaques par des mécanismes restés jusqu'alors inconnus. Des expériences réalisées en « patch-clamp » de cellules entières (voir l'article de Rémy Sawé, *m/s* n° 9, vol. 3, p. 538) démontrent aujourd'hui que le peptide agit, après s'être lié vraisemblablement à un récepteur porté par la surface membranaire, en modifiant la sélectivité ionique du canal : la suppression des courants sodium est liée à une augmentation de la perméabilité du canal pour les ions calcium [1]. L'effet est très rapide et tout aussi aisément réversible après élimination du peptide. L'explication proposée pour ce phénomène est la compétition des deux ions pour un canal dont la sélectivité serait liée à un état conformationnel que l'ANP ou d'autres hormones circulantes pourraient modifier. On peut se demander si un mécanisme régulateur d'une telle simplicité apparente ne sera pas identifié au niveau de nombreux systèmes excitables, dans le système nerveux en particulier.

[1. Sorbera LA, et al., *Science* 1990 ; 247 : 969-72.]

■■■ Des enzymes « chevelues » stables dans le sang. Le déficit immunitaire lié à l'inactivité de l'enzyme adénosine désaminase (ADA), bien que rare, fait l'objet de travaux multiples. Il est un des premiers candidats à la thérapie génique. En attendant, la greffe de moelle, bien que curative dans certains cas, comporte bien des aléas, et les injections d'ADA purifiée sont inefficaces en raison de la très rapide destruction de l'enzyme. La firme Enzo Inc. (South Plainfield, NJ,

USA) a eu l'idée d'envelopper l'ADA dans un réseau de molécules de polyéthylène glycol (PEG). Les propriétés de ce complexe PEG-ADA tiennent du miracle, puisqu'il est stable dans le sang pendant 1 à 2 semaines, garde une activité de plus de 50 % de celle de l'ADA initiale et, surtout, il est masqué, tant à l'égard des récepteurs tissulaires, notamment hépatiques, que du système immunitaire — ce qui n'est pas nécessaire dans le cas du déficit en ADA mais deviendra capital pour d'autres applications. Ce traitement, suivi pendant 3 ans par une petite fille, lui permet de mener une vie normale et le plus souvent libre d'infections. Le seul défaut est un prix très élevé, qui s'explique par le très petit nombre de malades susceptibles d'en bénéficier. Mais les espoirs que soulève ce traitement débordent largement le cadre du déficit en ADA. Des essais sont en cours avec la L-asparaginase, qu'on utilise contre la leucémie aiguë lymphoblastique : la demi-vie de la PEG-asparaginase est de 2 semaines au lieu de 18 heures pour l'enzyme seule, et les réactions allergiques devraient s'atténuer. On a enfin commencé à préparer de la PEG-hémoglobine, stable et active dans le sang et qui peut servir de substitut sanguin temporaire en cas d'urgence, car on peut la stocker un an à 4°. Il est probable que bien d'autres usages pourront être imaginés, fondés sur le même principe de stabilisation d'une molécule par le PEG.

[Pool R. *Science* 1990 ; 248 : 305.]

■■■ Des axones à géométrie variable dans le système nerveux central, c'est le résultat inattendu auquel aboutit une analyse combinée, électrophysiologique et anatomique, du nerf optique [1]. Le calibre d'un axone et l'épaisseur (corrélée à ce calibre) de la gaine myélinique qui l'entoure déterminent la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Plus

le calibre de l'axone est grand, plus sa vitesse de conduction est rapide. Il était admis par les neurophysiologistes que l'on pouvait considérer un axone donné (dans le système nerveux central) comme un cylindre régulier sur l'essentiel de son trajet, c'est-à-dire en éliminant sa courte région terminale. Le calcul des vitesses de conduction s'effectuait donc simplement en extrapolant à partir du temps mis par une impulsion nerveuse pour parcourir la distance séparant deux électrodes placées le long de son trajet, une pour la stimulation et l'autre pour l'enregistrement. Pour le nerf optique — en attendant sans doute que d'autres voies soient étudiées —, une telle technique ne permet en réalité d'obtenir qu'un chiffre approximatif, car les vitesses de conduction sont différentes selon les segments du nerf. En plaçant des électrodes de stimulation et d'enregistrement entre la rétine et le chiasma optique d'une part, entre le chiasma optique et le thalamus d'autre part, les auteurs démontrent en effet que les vitesses de conduction sont nettement plus faibles dans la partie proximale du nerf optique que dans sa partie distale. Une étude en microscopie électronique des axones dans les deux segments donne une base anatomique à ce constat électrophysiologique puisque le diamètre des axones subit un accroissement de près d'un micromètre entre les deux régions (les plus gros axones du nerf optique ont un calibre voisin de 5 à 6 micromètres). Outre ses conséquences sur l'interprétation des calculs de vitesses de conduction réalisés jusqu'alors, cette étude pose le problème des mécanismes qui déterminent le calibre axonal au cours du développement. Il est vraisemblable que l'environnement glial dans lequel s'effectue la croissance axonale joue ici un rôle dont les conséquences sont majeures pour le fonctionnement des circuits nerveux.

[1. Baker GE et Stryker MP, *Nature*, 1990 ; 344 : 342-5.]