

Facteurs neurotrophiques, le cercle s'agrandit

La liste déjà longue des facteurs à activité neurotrophique vient de s'enrichir d'un nouveau membre baptisé, simultanément par deux équipes différentes (Y. A. Barde, RFA, et G. D. Yancopoulos, USA), neurotrophine-3 (NT-3). Forte du consensus (fortuit ?) qui semble s'être établi sur le choix du nom, l'Histoire conservera sans doute cette double paternité en oubliant les vingt-quatre heures d'écart entre les parutions des deux publications [1, 2]. Cette protéine s'inscrit donc en numéro 3 dans la famille du facteur neurotrophique prototype découvert en 1951 par R. Levi-Montalcini et V. Hamburger [3], le NGF (*nerve growth factor*). Une remarquable homologie de structure et de fonctions avait récemment permis d'adjoindre au NGF, le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* [4]) et il y avait tout lieu de penser que NGF et BDNF ne seraient que les premiers candidats d'une famille beaucoup plus large. Il suffisait pour cela de considérer le nombre de travaux qui suggèrent que la dépendance de l'infinie diversité de populations neuronales vis-à-vis des facteurs trophiques, d'abord durant leur développement puis pendant la vie adulte, est un phénomène général conditionnant leur survie.

Homologie structurale. La similitude de séquence protéique observée entre NGF et BDNF concerne plus particulièrement les régions flanquantes des six résidus cystéine impliqués dans la formation des ponts disulfures [4]. Ces mêmes régions sont également, en ce qui concerne le NGF, les mieux conservées dans la phylogénie. Cette double observation semble avoir servi de point de départ aux

études menées par Barde et Yancopoulos, puisque c'est en utilisant comme amorces de l'ADN en PCR (*polymerase chain reaction*) des oligonucléotides correspondant à deux de ces régions qu'ils ont effectué une analyse génomique de diverses espèces. Après sélection des séquences amplifiées par la PCR et hybridation avec de l'ADN génomique de rat, leurs résultats révélèrent, outre les gènes codant pour le NGF et le BDNF, un gène nouveau, conservé dans de nombreuses espèces, parmi lesquelles le rat, la souris, le poulet et l'homme : celui de NT-3.

La comparaison des séquences du gène *NT-3* avec celles de NGF et de BDNF montre, outre les cystéines initiatrices de ces travaux, une homologie significative (au-dessus de

20 %, *figure 1*) dans trois régions du gène, dont deux sont situées dans le précurseur et la troisième correspond à la partie mature présumptive de la protéine. L'alignement optimisé des séquences et la correspondance des sites de clivage permet en effet de penser que, de même que le NGF et le BDNF, NT-3 aurait deux précurseurs distincts, un court et un long. La protéine mature serait un polypeptide de 119 acides aminés présentant une identité structurale de 57 % avec le NGF et de 58 % avec le BDNF (*figure 2*).

Différences fonctionnelles. Bien que l'homologie structurale entre les trois protéines soit élevée (48 %), leurs effets biologiques sont en grande partie distincts. Cette distinction a déjà été faite entre NGF et BDNF qui,

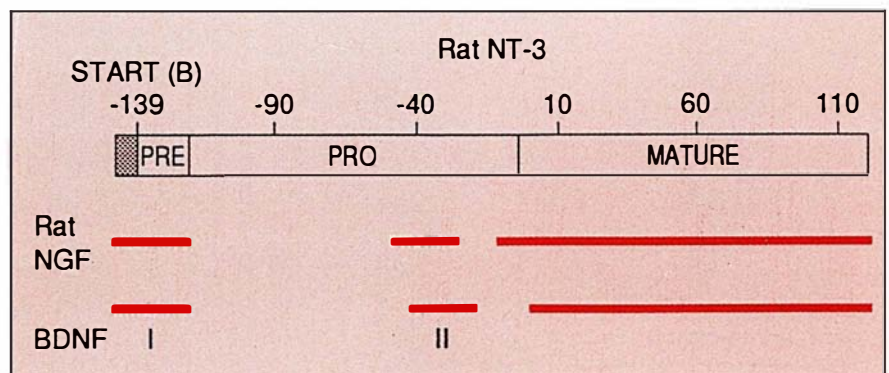


Figure 1. **Correspondances des séquences de NT-3, BDNF et NGF de rat.** Les parties soulignées montrent une correspondance d'au moins 20 %. Deux régions homologues (I et II) sont présentes dans les précurseurs ; la région I s'étend en deçà du point START (B) qui marque le début du précurseur court. D'après [2].

V 1	V 2	
YAEHKSHRGEYSVCDSESLWVT**DKSSAIDIRGHQVTVLGEIKTGNSPVKQYFYETRC		NT-3
SSTHPVFHMGFEFSVCDSSVSVVW**GDKTTATDIKQKEVTVLAEVNIINNSVFRQYFFETKC		NGF
HSDPARRGELSVCDSEWVTAADKKTAVDMSGGTVTVLEKNPVSQGLKQYFYETKC		BDNF
V 3	V 4	
KEARPVKNCGRIGDDKHWSQCKTSQTYVRALTSENNKLVGWRWIRIDTSCVCALSRKIGRT		NT-3
RASNPVESGCRIGDSKHWSYCTTTHTFVKALTTDEKQ*AAWRFIRIDTACVCLSRKATRRG		NGF
NPMGYTKEGCRIGDKRHWNSQCRTTQSYVRALTMDSKKRIGWRFIRIDTSCVCTLTIKRGR		BDNF

Figure 2. Comparaison des séquences d'acides aminés des trois protéines (NT-3, BDNF et NGF) de souris après optimisation de l'alignement (indiqué par les astérisques). Les lettres en gras montrent les acides aminés trouvés aux mêmes positions dans les trois protéines. V1 à V4 correspondent aux domaines variables de plus de trois acides aminés successifs. D'après [1].

s'ils sont largement connus pour avoir des effets neurotrophique et de survie similaires, s'adressent à des populations cellulaires spécifiques. C'est ainsi qu'*in vitro* les cellules des ganglions des racines dorsales répondent aux deux facteurs par une impressionnante pousse neuritique [5], alors que seul le BDNF peut induire cette pousse sur les neurones sensoriels du ganglion du nerf vague [6]. En revanche, le BDNF est sans effet sur les ganglions de la chaîne sympathique sur lesquels l'action du NGF a été mise en évidence. A l'inverse des précédents, l'effet de NT-3 semble plus ubiquitaire. La neurotrophine-3 est susceptible d'induire la pousse neuritique des neurones des trois ganglions, avec pourtant une dose efficace plus élevée dans le dernier cas (ganglions sympathiques) et des réponses maximales différentes de celles des autres facteurs dans chaque cas.

Ubiquitaire encore, mais à une autre échelle, la NT-3 est synthétisée chez le rat dans la totalité des tissus périphériques analysés — y compris le poumon, le muscle et l'intestin, dans lesquels le NGF est inexistant — avec, pour le rein et la rate, des concentrations en ARN messagers supérieures aux concentrations cérébrales. La comparaison avec le BDNF est encore plus parlante, celui-ci n'ayant

été mis en évidence que dans le cerveau, le cœur et, en très légères quantités, dans le poumon et le muscle. Il est intéressant de noter que la NT-3 se trouve synthétisée dans les cibles viscérales du ganglion sensitif du nerf vague et du noyau trigéminal mésencéphalique dont les neurones en culture sont extrêmement sensibles à un apport de NT-3 [1]. Bien qu'aucune donnée ne soit encore apparue dans la littérature à ce sujet, il est très probable que la NT-3 agisse par un mode d'action autocrine — synthèse par la cible et action par internalisation des récepteurs après liaison de la molécule — identique à celui du NGF et du BDNF.

Ces données soulignent encore l'importance d'une diversité des facteurs trophiques en réponse à celle des types cellulaires du système nerveux. Le nombre absolu des facteurs trophiques ou à activité trophique connus est actuellement très insuffisant pour correspondre à cette diversité. Une explication traditionnellement admise réside en une différence d'expression spatio-temporelle des différents facteurs qui viendrait s'ajouter à une sensibilité différentielle des populations neuronales pour chacune de ces molécules. La spécificité des réponses physiologiques observées dépendrait ainsi à la fois de

la somme des stimulations, redondantes ou complémentaires, provoquées par les facteurs présents à un instant donné et de la capacité des cellules à y répondre.

En attendant de nouvelles informations, gageons que l'astucieuse association d'idées qui a conduit ces deux équipes à ce nouveau résultat sera rapidement mise à profit pour la mise en évidence d'autres molécules.

B. O.

1. Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 1990 ; 344 : 339-41.
2. Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, et al. Neurotrophin-3 : a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science* 1990 : 247 : 1446-51.
3. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth-stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* 1951 ; 116 : 321-61.
4. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 1989 ; 341 : 149-52.
5. Davies AM, Thoenen H, Barde YA. The response of chick sensory neurons to brain-derived neurotrophic factors. *J Neurosci* 1986 ; 6 : 1897-904.
6. Snider WD, Johnson EM Jr. Neurotrophic molecules. *Ann Neurol* 1989 ; 26 : 489-505.