

L'élément d'ADN cible de la protéine Myc... et des autres protéines possédant le motif hélice-boucle-hélice (HLH)

Il existe une grande famille de protéines se liant à l'ADN, exerçant une activité d'inducteurs de différenciation et de modulateurs de transcription, caractérisée par la présence d'un motif protéique dit « hélice-boucle-hélice » localisé à proximité d'une région basique. Le motif hélice-boucle-hélice (HLH, *helix-loop-helix*) assure la dimérisation de ces protéines, qui se lient sous la forme de dimères à l'ADN par leurs régions basiques [1]. Les facteurs de différenciation myogénique de type Myo D, myogénine et *myf*, des protéines ubiquitaires se lient à des enhanceurs, telles E 12 et E 47, ou bien à des promoteurs, tel USF/MLTF, en font partie [1]. Les protéines Myc aussi, encore qu'il ait été très difficile jusqu'à très récemment de préciser quelles étaient réellement les interactions de Myc et du matériel génétique (*m/s* n° 2, vol. 6, p. 165 et n° 9, vol. 6, p. 323). L'équipe de Harold Weintraub, à Seattle (WA, USA), vient de développer une très performante méthode destinée à déterminer la séquence nucléotidique conférant la propriété à des oligonucléotides de se fixer à des protéines HLH [2]. On sait depuis plusieurs années que les protéines de la famille Myo D se lient à des séquences d'ADN portant le motif CANNTG, en plusieurs copies le plus souvent, motif où N représente n'importe quel nucléotide. Blackwell et Weintraub ont donc synthétisé des mélanges complexes d'oligonucléotides constituant toute une série de variations possibles de ce consensus CANNTG : les bases en amont, au milieu et en aval des dinucléotides invariants CA et TG pouvaient être extrêmement variables. Ces auteurs ont ensuite mis en

contact diverses protéines HLH, sous forme homo ou hétérodimérique, avec ces mélanges et ont amplifié par PCR l'espèce qui se fixait de façon privilégiée aux dimères protéiques (les oligonucléotides libres et liés étaient séparés par électrophorèse). Après plusieurs cycles de cette procédure, la séquence de l'oligonucléotide se liant avec une très forte affinité à la protéine pouvait être déterminée. Celle du site de la protéine Myc était CACGTG, assez différente de la séquence antérieurement proposée par une équipe japonaise en 1989 (*m/s* n° 2, vol. 6, p. 165). Il faut cependant remarquer que la méthode utilisée introduit un biais important dans la détermination de cette séquence consensus puisque les nucléotides CA et TG sont, *a priori*, fixés comme invariants. Des expériences actuellement en cours préciseront bientôt si ces éléments d'ADN confèrent à un gène la propriété d'être modulé par Myc. L'approche résumée ci-dessus devrait, de toutes façons, permettre de progresser rapidement dans la compréhension des phénomènes de régulation par les protéines HLH.

A.K.

1. Alonso S. Des facteurs de régulation spécifiques de la myogénèse. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 635-45.
2. Blackwell KT, Weintraub H. Differences and similarities in DNA-binding preferences of Myo D and E2A protein complexes revealed by binding site selection. *Science* 1990 ; 250 : 1104-10.
3. Blackwell KT, Kretzner L, Blackwood EM, Eisenman RN, Weintraub H. Sequence-specific DNA binding by the C-Myc protein. *Science* 1990 ; 250 : 1149-51.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ Des dangers de l'association cocaïne-alcool. La réunion de la *Society for Neurosciences* a rassemblé en octobre 1990 à Miami environ 12 000 participants. Parmi les multiples sujets traités, M. Barinaga relate dans *Science* [1] l'explication des dangers de la prise simultanée de cocaïne et d'alcool. Cette association augmente les effets euphorisants de la cocaïne. Dans ces conditions cette dernière est transformée dans le foie en un dérivé appelé cocaéthylène. Celui-ci, comme la cocaïne, bloque la reprise du neurotransmetteur dopamine aux synapses, ce qui est considéré comme responsable des effets recherchés de la drogue. En revanche le cocaéthylène ne bloque pas la reprise de la sérotonine, qui contre-carre normalement le renforcement à la base de l'accoutumance et de la dépendance vis-à-vis de la drogue. Le cocaéthylène, plus gratifiant que la cocaïne elle-même, est donc un métabolite dangereux. Deborah Mash, l'auteur de ce travail, a retrouvé du cocaéthylène dans les organes de la plupart des individus morts d'intoxication, dans les tissus desquels le taux de cocaïne et d'alcool étaient élevés au moment du décès. Il paraît toutefois nécessaire de confirmer ces résultats avant d'incriminer sélectivement le cocaéthylène dans l'intoxication. [Barinaga M. *Science* 1990 ; 250 : 758.]

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Les petites femmes de Loja.

Une observation faite en Équateur réveille l'intérêt pour une forme de nanisme décrite en Israël par Laron en 1966. Ce nanisme ressemble cliniquement à un déficit en hormone de croissance, mais le taux sérique de cette hormone est élevé, alors que sont abaissés ceux des facteurs de croissance voisins de l'insuline IGF1 et IGF2. La cause en est un déficit en récepteur de l'hormone de croissance, dont le gène a été localisé sur le chromosome 5 et analysé [1] : dans 5 cas sur 12 de déficit, on a trouvé une délétion ; l'origine moléculaire est donc hétérogène. La transmission est récessive autosomique, l'atteinte des deux sexes est égale et la consanguinité très fréquente. Rosenbloom *et al.* [2] ont étudié un village, à haut degré de consanguinité, à Loja, au sud de l'Équateur : 75 personnes appartenant à des familles atteintes ont été examinées. Un nanisme (taille des adultes de 106 à 120 cm) a été reconnu chez 24 ; celles-ci possédaient un taux sérique élevé d'hormone de croissance et abaissé d'IGF1 et IGF2. Cliniquement ces malades ne différaient pas des cas décrits de déficit en récepteur de l'hormone de croissance. Le *Tableau ci-dessous* montre cependant une anomalie considérable de la répartition entre les sexes. Les hommes normaux sont aussi nombreux que les femmes, alors qu'on ne trouve que 2 hommes atteints contre 22 femmes, ce qui conduit aussi à un déficit global important du sexe masculin. La conclusion la plus vraisemblable est l'existence d'une létalité *in utero* pour la presque totalité des garçons atteints du déficit.

	Hommes	Femmes
Total	27	48
Normaux	25	26
Atteints	2	22

[1. Godowski PJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8083-7.]
 [2. Rosenbloom AL, *et al. N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1367-74.]

■■■ Syndrome d'Alagille et chromosome 20.

Le syndrome d'Alagille ou paucité ductulaire syndromique (*arteriohepatic dysplasia*) est, avec les cholestases fibrosantes familiales (maladie de Byler) et le déficit en α -1 antitrypsine, l'étiologie la plus fréquente des cholestases intrahépatiques de l'enfant, période néonatale exclue. L'intensité et la précocité de la cholestase, son retentissement nutritionnel, la mauvaise tolérance du prurit, les risques vasculaires potentiels des anomalies des lipides sériques à long terme et l'apparition secondaire d'altérations des fonctions tubulaires rénales sont les raisons pour lesquelles une transplantation hépatique est rapidement proposée. Celle-ci est en effet actuellement le seul traitement de cette affection. Dans sa forme complète, ce syndrome associe à une paucité des voies biliaires de gravité variable, des anomalies vertébrales (vertèbres « en aile de papillon ») une sténose artérielle pulmonaire, un embryotoxon postérieur (présence d'un anneau translucide sur la face postérieure de la cornée) et une morphologie faciale particulière. L'analyse des familles des patients atteints et l'existence de formes syndromiques partielles suggèrent une transmission autosomique dominante avec expressivité variable. Une étude cytogénétique et par hybridation *in situ* a récemment permis à plusieurs équipes [1, 3] de mettre en évidence chez un petit nombre de leurs malades, une microdélétion du bras court du chromosome 20 — del (20p12) — absente chez les deux parents. La plupart des enfants a cependant un caryotype normal. Le caractère pléiotropique de cette affection et la fréquence de syndromes incomplets suggèrent que sa pathogénie soit une délétion emportant un nombre variable de gènes contigus plutôt qu'une mutation ponctuelle. L'atteinte d'un gène unique impliqué dans le développement de tissus très divers n'est cependant pas exclue. L'existence de plusieurs sondes à proximité des microdélétions rapportées devrait permettre par « marche sur le chromo-

some » de confirmer l'une ou l'autre de ces hypothèses et de caractériser l'un des gènes contrôlant la différenciation des canaux biliaires intrahépatiques.

[1. Zhang F, *et al. J Pediatr* 1990 ; 116 : 73-7.]

[2. Legius F, *et al. Am J Med Genet* 1990 ; 35 : 532-5.]

[3. Anad F, *et al. J Med Genet* 1990 ; 27 : 729-37.]

■■■ Les activines, des inducteurs du mésoderme axial chez le xénope et le poulet.

Nous avons rapporté, dans une brève récente, que l'inducteur mésodermique XTC-MIF (*mésoderme inducing factor* dérivé de la lignée de xénope XTC), appartenant à la famille TGF β , était l'équivalent de l'activine chez *Xenopus*. Les deux activines naturelles connues, A et B (de formules respectives $\beta_A\beta_A$ et $\beta_A\beta_B$), ainsi que l'homodimère artificiel $\beta_B\beta_B$, semblent actifs sur l'induction du mésoderme axial dorsal, notamment des régions céphaliques, alors que le FGF basique (*fibroblast growth factor*) induit plutôt le mésoderme ventral. L'équipe de D.A. Melton, de l'université Harvard (Cambridge, MA, USA) montre maintenant que c'est le gène activine β_B qui est exprimé le plus précocément, dans les blastula de xénope, alors que le gène β_A n'est actif que plus tard, après l'induction de la différenciation mésodermique [1]. Cette même équipe, en collaboration avec des chercheurs israéliens de Jérusalem, montre aussi que l'activine B a globalement le même effet d'induction du mésoderme axial chez le poulet que chez les amphibiens [2] et est exprimée dans l'embryon au moment où survient cette induction. Les activines pourraient donc être des inducteurs du mésoderme axial dans les différentes espèces, le gène β_B jouant le rôle moteur dans ce phénomène.

[1. Thomsen G, *et al. Cell* 1990 ; 63 : 485-93.]
 [2. Mitrani E, *et al. Cell* 1990 ; 63 : 495-501.]