Déficit partiel du transporteur de glucose GLUT-2 dans un modèle animal de diabète non insulinodépendant. Il existe plusieurs types de transporteurs de glucose, plus ou moins spécifiques de tissus et répondant, ou non, à l'insuline [1]. Dans le foie et les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas se trouve le transporteur GLUT-2, à haute constante de Michaelis (10 mM), qui assure un équilibre entre le glucose extra- et intracellulaire, le transport étant grossièrement proportionnel à la glycémie [2]. Les cellules β langerhansiennes du rat Zucker, qui constitue un modèle de diabète non insulino-dépendant associé à une résistance à l'insuline et à une obésité, ont une densité extrêmement faible de molécules GLUT-2 [3], qui provoque probablement leur insuffisance de réponse secrétoire insulinique au glucose. Il vient maintenant d'être démontré par des équipes suisse (Genève) et américaines (Indianapolis, IN, et Dallas, TX) que cette insuffisance d'expression de la protéine GLUT-2 préexistait chez le rat Zucker à toute hyperglycémie, et ne pouvait donc être attribuée à une glucotoxicité comme d'autres anomalies de ce type de diabète [4]. Sans que le mécanisme du déficit partiel de GLUT-2 soit à cette heure connu, il pourrait s'agir là d'un désordre causal dans l'apparition du diabète. En effet, l'insulinosécrétion de la cellule β langerhansienne est normalement contrôlée par la concentration de glucose extracellulaire, en équilibre grâce à GLUT-2 avec le glucose intracellulaire. Ce sucre, une fois entré dans la cellule, est métabolisé après avoir été phosphorylé par la glucokinase, ce qui conduit à la production d'énergie stockée sous forme d'ATP. L'ATP agit alors sur des canaux K^+ sensibles à ce trinucléotide, qui sont fermés, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux calciques dépendants du voltage [5]. La sécrétion d'insuline serait secondaire à l'augmentation de la concentration cytosolique du Ca^{2+}. Une diminution de l'efficacité de la première étape, l'entrée du glucose, peut donc expliquer la résistance au glucose de la cellule β langerhansienne, l'insuffisance de la sécrétion d'insuline et l'hyperglycémie qui pourrait à son tour, par le mécanisme de la glucotoxicité évoqué plus haut, aboutir à la résistance à l'insuline [6].

[1. Assimacopoulos F, Jeanrenaud B. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 32-41.]
[2. Thorens B, *et al. Cell* 1988 ; 55 : 281-90.]
[3. Johnson JH, *et al. Science* 1990 ; 250 : 546-9.]
[4. Orci L, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 9953-7.]
[5. Lazdunski M. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 279-85.]
[6. Portha B. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 212-25.]

Contrôle du sexe de l'enfant à naître. Du régime alimentaire précédant la fécondation aux tentatives diverses de fractionnement des spermatozoïdes, nombreuses sont les méthodes qui ont été rapportées comme étant capables de maîtriser le sexe des embryons, c'est-à-dire la nature du spermatozoïde fécondant. Ces derniers diffèrent en effet selon qu'ils contiennent un chromosome Y ou un chromosome X, les premiers aboutissant à un embryon mâle et les seconds à un embryon femelle. Jusqu'à présent, cependant, aucune technique de fécondation avec contrôle du sexe n'a jamais donné significativement plus de 50 % de succès... C'est sur des bases totalement nouvelles que reposent deux brevets récemment déposés par des sociétés américaines, l'une gouvernementale (le département du Commerce) et l'autre privée, Cytogam, de Chandler en Arizona. Le principe du tri de spermatozoïdes selon le sexe que décrivent ces brevets est leur marquage par un fluorochrome vital de type benzimide, puis leur séparation en trieur de cellules (cytométrie en flux, *m/s n° 10, vol. 6, p. 1000*). Les spermatozoïdes X sont légèrement plus fluorescents que les spermatozoïdes Y, et peuvent ainsi être séparés de ces derniers. Les premiers essais de ces méthodes chez l'animal (lapins et porcs) seraient extrêmement encourageants. Cytogam a aussi développé d'autres approches, complémentaires ou alternatives du tri en cytométrie de flux. Il existe des « protéines associées au sexe » à la surface des spermatozoïdes qui sont spécifiques des gamètes mâles ou femelles. Des anticorps appropriés ont été développés qui, ajoutés au sperme, inactivent la classe de spermatozoïdes contre laquelle ils sont dirigés, augmentant ainsi la chance d'obtenir, après fécondation, des embryons du sexe désiré. On peut même envisager d'immuniser des animaux femelles contre ces antigènes, créant ainsi des génitrices exclusives de descendants d'un sexe. Toutes ces nouveautés ont un grand intérêt dans le domaine de l'élevage. Appliquées à l'espèce humaine, elles soulèvent bien évidemment de très importantes questions éthiques qu'il ne faudra pas éluder. Cette application à l'homme pourrait d'ailleurs être assez difficile, la différence entre les masses d'ADN des spermatozoïdes mâles et femelles étant moins importante que chez les animaux domestiques (2,9 % dans le premier cas, de 3 à 4,5 % dans le second). Les familles à risque pour des maladies liées à au X (myopathie du Duchenne, hémophilie, par exemple) représentent de possibles indications d'une fécondation artificielle après tri de spermatozoïdes.

[Fox B, Joyce C. *New Scientist* 12 janvier 1991, 23.]

Un ADN monocaténaire détecté par microscopie électronique dans le cerveau d'animaux atteints de tremblante. La cause des encéphalopathies spongiformes — représentées typiquement par la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme et par la tremblante (scrapie) chez les animaux — reste incon-

nue. Devant l'impossibilité de mettre en évidence un ADN responsable, on a surtout discuté du pouvoir infectieux de protéines appelées prions *(voir m/s n° 2, vol. 7, p. 186)*. Un chercheur de Newcastle (Royaume-Uni) ouvre une voie intéressante par des méthodes morphologiques. Le travail de Narang [1] est fondé sur l'examen de 50 hamsters inoculés avec une suspension de cerveaux infectés qui provoque une tremblante clinique en deux à trois mois. Le cerveau de ces animaux présente des particules de tubulofilaments. Si on prépare l'ADN et qu'on l'examine en microscopie électronique après étalement sur des grilles recouvertes de collodion, on voit surtout, chez les malades comme chez les témoins, des molécules d'ADN double brin d'environ 16 kb qui ont tous les caractères de l'ADN mitochondrial. Mais en plus, chez les malades seuls, on peut voir des molécules d'ADN simple brin, dont on peut évaluer, d'après leur taille, le poids moléculaire à environ $0,5 \times 10^6$. Ni les témoins ni des animaux porteurs d'autres encéphalopathies n'ont montré une telle image. Ces molécules résistent à l' ARNase, mais sont digérées par une combinaison de protéase et d'ADNase. Cette dernière enzyme seule est inefficace. On peut donc admettre que l'ADN monocaténaire mis ici en évidence est protégé par une couche de protéines. Si l'ensemble ADN-protéine est nécessaire à l'infectivité, on conçoit que celle-ci puisse disparaître sous l'action d'agents qui détruisent ou inactivent les protéines, mais non sous celle des nucléases, qui n'auraient pas accès à l'ADN enfoui dans son manteau protéique. Ce travail est purement morphologique et la nature de l'ADN et de la protéine n'a pas été déterminée. Il peut cependant constituer un point de départ pour une attaque décisive sur la pathogénie de ces redoutables maladies.

[1. Narang HK. *J Mol Biol* 1990 ; 216 : 469-73.]

Empreinte parentale : expression exclusive du gène maternel du récepteur d'IGF-2

Un ensemble d'observations remarquables effectuées ces dernières années [1, 2] a permis de mettre en évidence le fait que, chez la souris et sans doute chez les mammifères en général, le développement embryonnaire ne peut se dérouler normalement que si les cellules de l'embryon contiennent à la fois un génome d'origine maternelle et un génome d'origine paternelle. En d'autres termes, aucun embryon uniparental, parthénote (avec des chromosomes d'origine uniquement maternelle) ou androgénote (avec des chromosomes d'origine uniquement paternelle) ne se développe à terme.

On en a déduit que les génomes paternel et maternel subissent une « empreinte » entraînant une expression différentielle de certains gènes essentiels selon qu'ils sont portés par un chromosome d'origine paternelle ou maternelle. La nature de l'empreinte, le mode de régulation qu'elle entraîne restent cependant à découvrir. Il est donc essentiel d'isoler les gènes soumis à cette empreinte et de démontrer leur rôle dans le développement. S'il a été montré que certains transgènes paraissent se comporter, au moins approximativement, comme on l'attendrait de gènes soumis à l'empreinte parentale [3], aucun gène endogène subissant ce type de régulation n'avait été repéré jusqu'à présent. D'où l'intérêt de l'article de Barlow *et al* de Vienne (Autriche), Tübingen (Allemagne) et Nashville (TE, USA) paru dans le numéro de *Nature* du 3 janvier 1991 [4], décrivant la caractérisation d'un gène murin dont l'expression dépend de l'origine parentale du chromosome qui le porte. Les auteurs ont mis à profit l'existence de deux mutations T^{hp} et t^{Lub2}, des délétions chevauchantes situées dans la même région du chromosome 17. Ces mutations entraînent la mort de l'embryon qui les porte, mais seulement si elles ont été transmises par la mère. Le comportement de ces mutations s'interprète aisément si l'on admet que le *locus* délété contient un gène qui ne s'exprime que s'il est porté par le chromosome d'origine maternelle et donc est soumis à une empreinte génomique parentale. C'est exactement ce qu'ont trouvé les auteurs en combinant de manière élégante une approche génétique et moléculaire, ce qui *a posteriori* rend encore plus judicieux le nom qui avait été donné à ce *locus* : Tme pour *T associated maternel effect.*

Ils ont d'abord observé qu'un gène, Tcp1, est délété dans les deux chromosomes t^{Lub-2} et T^{hp} et que son équivalent humain est très lié sur la carte génétique à trois autres gènes : ceux du plasminogène *(Plg)*, de la superoxyde dismutase mitochondriale *(Sod-2)* et du récepteur de l'IGF-2 *(insulin-like growth factor 2) (IGF-2-r)*. La localisation de ces trois gènes a alors été effectuée sur le chromosome de souris et a permis d'établir les bornes de la délétion t^{Lub-2} (la plus petite des deux délétions) définissant ainsi une région minimale où se trouve le *locus* Tme. Le résultat de cette analyse est indiqué sur la *figure 1* et montre que les gènes *IGF-2-r, Tcp1* et *Sod-2* sont délétés dans le chromosome t^{Lub-2}, un gène supplémentaire *Plg* étant délété dans le chromosome T^{hp}. Muni de ces données les auteurs ont effectué les deux croisements réciproques $T^{hp}/+ \times$