

eux-mêmes sur la protéine Ste6p de la levure, qui appartient à la même famille de transporteurs à cassette de fixation de l'ATP (ABC) [4]. La recherche était partie d'une réflexion sur les mêmes mutations *CFTR* et leur localisation à l'extrémité 3' du segment exprimant la première séquence de fixation de l'ATP (*figure 1A*). Cette séquence est extrêmement conservée à travers les espèces et retrouvée avec une grande similitude dans la protéine de la levure, comportant, en particulier, une séquence identique de cinq acides aminés (LSGGQ) (*figure 1B*). les auteurs avaient modifié le gène *Ste6p* en introduisant à la position équivalant à la mutation R553X les différents codons stop, *amber*, *ochre* et *opal*. Ils avaient pu alors mettre en évidence une suppression partielle, variant de 1 à 10 %, de la terminaison de traduction. Le contrôle avait été immunologique, et fonctionnel.

La détermination de séquence de la protéine synthétisée avait montré l'incorporation, à la place du codon stop, de lysine, tyrosine ou tryptophane. Une reprogrammation avait donc eu lieu, qui nécessite une séquence stimulatrice au voisinage du site de reprogrammation, prouvant ainsi l'utilisation d'un ARNt dont la structure permettait un appariement légèrement erroné.

Il ne s'agit pour l'instant que d'un système expérimental, dont les conséquences toxiques éventuelles ont à être explorées. Les deux mutations étudiées sont par ailleurs minoritaires dans le spectre des mutations connues du gène *CFTR*, du moins dans nos pays, mais pourraient être plus fréquentes dans certaines populations. Certains aminoglycosides sont actuellement utilisés en aérosols dans le traitement de la mucoviscidose. Si elle entraînait dans le cas de certains génotypes une syn-

thèse de la protéine déficiente, cette approche thérapeutique serait la toute première de son espèce, justifiant évidemment ce type d'exploration.

D.L.

1. McCaughan KK, Brown CM, Dalphin ME, Berry MJ, Tate WP. Translational termination efficiency in mammals is influenced by the base following the stop codon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5431-5.
2. Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nature Med* 1996; 2: 467-9.
3. Cutting G, Kasch L, Rosenstein B, Tsui LC, Kazazian H Jr, Antonarakis S. Two patients with cystic fibrosis, nonsense mutations in each cystic fibrosis gene, and mild pulmonary disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1685-9.
4. Fearon K, McClendon V, Bonetti B, Bedwell DM. Premature translation termination mutations are efficiently suppressed in a highly conserved region of yeast Ste6p, a member of the ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *J Biol Chem* 1994; 269: 17802-8.