

■■■■ **Oui, la souris peut vivre sans neuropeptide Y!** Une fois de plus, l'invalidation d'un gène dérange les idées acquises et remet en question l'importance fonctionnelle d'une molécule biologique. C'est ce qu'on peut conclure de l'étude de l'invalidation du gène du neuropeptide Y (NPY), neuropeptide qui, par sa présence et ses fonctions régulatrices au niveau du système nerveux central et périphérique, était supposé exercer un rôle physiologique majeur. Le phénotype des souris *Npy*^{-/-} n'étant pas manifestement différent de celui des témoins, seule une observation plus poussée a permis de mettre en évidence, chez certaines souris mutées de 6 à 8 semaines, la manifestation de « crises nerveuses » (balancement de la tête et du corps, vocalisations), de courte durée (60 secondes) et disparaissant avec l'âge [1]. A 9 semaines, les souris deviennent surexcitées et, sous l'effet d'un agent convulsivant, présentent des convulsions motrices plus sévères et plus soudaines que les souris témoins. Si cette hyperactivité nerveuse chez les souris *Npy*^{-/-} est en parfait accord avec le rôle inhibiteur du NPY sur la transmission excitatrice nerveuse, il en est tout autrement lorsque l'on prend en compte le comportement alimentaire. En effet, alors que le NPY est considéré comme un agent stimulant de la prise alimentaire, le comportement alimentaire, la prise de poids, la masse adipeuse, la glycémie, l'insulinémie et la corticostéronémie des souris *Npy*^{-/-}, en conditions normales ou après un jeûne de 48 heures, ne sont pas significativement différents de ceux des souris témoins. En revanche, des différences sont observées au niveau de l'action de la leptine, hormone adipocytaire essentielle au contrôle du poids corporel et dont l'action est relayée par une inhibition de la synthèse et de la sécrétion de NPY hypothalamique [2]. En effet, alors que des souris témoins et mutées traitées 5 jours par la leptine synthétique présentent toutes une diminution de leur prise alimentaire, du poids corporel et de la masse adipeuse, c'est au cours des deux premiers jours de traitement que le phénomène semble plus amplifié et plus rapide chez les souris mutées. Ces résultats indiquant que le NPY s'oppose aux effets propres de la leptine sur le comportement alimentaire, démontrent aussi que la leptine, outre son action relayée par le NPY, emprunte d'autre(s) voie(s) de signalisation. Quelles sont ces voies et jouent-elles un rôle additionnel indépendant

du NPY? Le modèle de souris *Npy*^{-/-} n'a pas encore livré tous ses secrets.

[1. Erickson JC, *et al. Nature* 1996; 381: 415-8.]

[2. Guerre-Millo M, *et al. médecine/sciences* 1996; 12: 383-5.]

■■■■ **Le nouveau mystère de l'action de l'insuline: la phosphorylation de IRS est nécessaire mais non suffisante.** Le mécanisme d'action de l'insuline qui constitue une des grandes énigmes de ces vingt dernières années implique la phosphorylation d'une protéine cytoplasmique spécifique de 185 kDa désignée IRS-1 (*insulin-receptor substrate-1*), protéine interagissant avec des protéines de la famille Src (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1126*) [1]. L'importance primordiale de cette étape dans l'action biologique finale de l'insuline a été fortement remise en question à la suite de l'étude de l'invalidation du gène *IRS-1* chez la souris, l'existence d'un autre substrat potentiel du récepteur de l'insuline, désigné IRS-2, ayant été pressentie au vu des altérations limitées et non dramatiques du phénotype des souris mutées [2]. L'étude de sujets porteurs d'une mutation ponctuelle (au niveau du résidu Arginine-1174 ou Proline-1178) du récepteur de l'insuline, mutation qui n'affecte pas la phosphorylation de IRS-1 par l'insuline mais présente une forte résistance à l'insuline [3], vient une nouvelle fois conforter l'hypothèse d'un mécanisme d'action de l'insuline à la fois dépendant et indépendant de IRS-1. C'est en analysant le récepteur de l'insuline recombinant présentant l'une de ces mutations, qu'il a été montré que, liant toujours l'insuline, il n'est plus capable de relayer, *in vivo* dans les cellules CHO transfectées, l'autophosphorylation de la sous-unité β du récepteur par l'insuline. En revanche, la capacité de phosphorylation de IRS-1 par l'insuline n'est pas du tout altérée, fait tout à fait inattendu au regard de l'incapacité de l'insuline d'exercer, dans ces cellules recombinantes, ses effets biologiques tels que l'induction de la synthèse de glycogène ou une action mitotique. En particulier, l'activation de la MAP kinase (*mitogen activated protein kinase*), qui participe à cette fonction mitotique, est totalement inexistante. Ces résultats, qui sont en contradiction avec des travaux antérieurs suggérant l'existence d'une corrélation étroite entre la phosphorylation de IRS-1 par l'insuline et la capacité de l'hormone d'induire un effet biologique, démontrent que la phosphorylation de IRS-1 n'est pas suffi-

sante (bien que limitante) pour rendre compte de l'action de l'insuline. Ils confirment, en outre, l'implication d'autres facteurs protéiques déterminants pour l'action de l'insuline.

[1. Kahn A. *médecine/sciences* 1992; 8: 1097-9.]

[2. Araki E, *et al. Nature* 1994; 372: 186-190.]

[3. Krook A, *et al. J Biol chem* 1996; 271: 7134-40.]

■■■■ **Un cinquième gène de l'obésité cloné chez la souris.** La technique du clonage positionnel vient une nouvelle fois de permettre l'identification d'un gène de l'obésité, le gène *tubby* [1, 2]. Ce dernier s'ajoute à *agouti*, *fat*, *ob* et *db* clonés antérieurement, tous responsables à l'état muté d'obésités massives chez la souris. La mutation *tubby* détermine une obésité d'apparition tardive, comparable en cela aux syndromes les plus couramment observés dans les populations humaines. Un homologue humain de *tubby* existe, qui présente un fort degré de conservation avec la séquence murine. La protéine TUB est homologue dans sa partie carboxyterminale de séquences identifiées dans le testicule de souris, chez la nématode *Caenorhabditis elegans*, chez la drosophile et certaines plantes. Cela suggère une fonction très ancienne qui reste mystérieuse car on ne connaît pas de rôle biologique pour ces séquences, clonées au hasard pour la plupart. La protéine est synthétisée en grande quantité dans plusieurs noyaux de l'hypothalamus où elle pourrait jouer un rôle dans la régulation de la prise alimentaire, de concert avec la leptine, le NPY et le GLP-1, puissants modulateurs de l'appétit (*m/s n° 3, vol. 12, p. 392*) [3]. Le phénotype obèse est dû à une mutation ponctuelle dans un site donneur d'épissage qui modifie et tronque la partie carboxyterminale de la protéine d'une vingtaine d'acides aminés. En résulte-t-il une perte de fonction et par quels mécanismes cela provoque-t-il une obésité? La réponse à ces questions pourrait conduire à l'identification de nouveaux mécanismes impliqués dans la régulation de la masse adipeuse, au même titre que la découverte de la leptine.

[1. Noben-Trauch K, *et al. Nature* 1996; 380: 534-8.]

[2. Klyen PW, *et al. Cell* 1996; 85: 281-90.]

[3. Guerre-Millo M. *médecine/sciences* 1996; 12: 386-7.]