

■■■■ **Acidoses tubulaires rénales distales héréditaires.**

Ces acidoses sont dues à l'incapacité du rein à produire une urine suffisamment acide (à abaisser suffisamment le pH urinaire) en cas d'acidose métabolique systémique ou en cas de surcharge acide. L'acidose se complique d'hypokaliémie, de lithiase urinaire calcique et de néphrocalcinose. Le mécanisme en est l'insuffisance de sécrétion des ions H^+ dans le néphron distal, plus spécialement dans les cellules intercalaires α du canal collecteur. Dans ce dernier segment, l'anhydrase carbonique intracellulaire assure la formation d' H^+ et de HCO_3^- ; à la face apicale, les protons sont sécrétés grâce aux ATPases (H^+ et $H^+ - K^+$); à la membrane basolatérale, le bicarbonate est réabsorbé par un système d'échange $Cl^- - HCO_3^-$ (ou protéine bande-3, AE1, constituée de 911 acides aminés, le gène correspondant est localisé en 17 q 21-22). Le Cl^- sort également de la cellule par un canal indépendant. Bruce *et al.* [1] puis Karet *et al.* [2] à New Haven, Connecticut, ont trouvé, dans les formes autosomiques dominantes, des mutations touchant le gène *AE1*; dans 5 familles sur 7, les mutations touchent l'Arg-589 (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 979). Il reste à préciser le rôle exact de ces mutations. En effet l'expression d'un mutant d'Arg-589 dans l'ovocyte de xénope n'a pas entraîné l'abolition attendue du transport de chlorure [1]. D'autre part, la protéine AE1 est également présente à la membrane des hématies. Plusieurs mutations de cette protéine ont été décrites dans la sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski-Chauffard) et dans l'ovalocytose en Asie du Sud-Est. Habituellement, ces malades n'ont pas d'acidose tubulaire, à l'exception de quelques très rares cas (qui ont d'ailleurs amené à tester *AE1* comme gène candidat dans les acidoses tubulaires distales héréditaires). Ainsi, la mutation d'*AE1* ne suffit probablement pas: certaines mutations seulement pourraient altérer la localisation tubu-

laire baso-latérale de la protéine; certaines interactions intracellulaires pourraient expliquer *in vivo* le défaut d'acidification. En revanche, dans les formes autosomiques récessives (qui sont les plus graves et de révélation plus précoce), aucune mutation d'*AE1* n'a été identifiée et les études ont exclu toute liaison à ce locus [2]. Il reste donc à déterminer le gène en cause dans les acidoses tubulaires distales autosomiques récessives, avec ou sans surdité. En effet une surdité de perception, parfois grave et précoce, s'associe à l'acidose dans certaines familles. Dans ce dernier cas, les gènes candidats sont ceux exprimés à la fois dans le canal collecteur rénal et l'oreille interne, impliqués dans le contrôle de la sécrétion des ions H^+ .

[1. Bruce LJ, *et al. J Clin Invest* 1997; 100: 1693-707.]

[2. Karet FE, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6337-42.]

■■■■ **Aquaporines, globules rouges et glycérol.**

Les globules rouges sont des cellules très perméables à l'eau, à l'urée et au glycérol. Si l'on commence à connaître un certain nombre de protéines responsables du transport facilité de l'eau (l'aquaporine-1 est un canal hydrique très abondant dans ces cellules, *m/s* 1996, n° 6-7, p. 787) et de l'urée (HUT11 est un transporteur spécifique de l'urée, *m/s* 1995, n° 3, p. 471), il n'en va pas de même pour le glycérol, petit soluté neutre issu du métabolisme intermédiaire. L'existence d'une protéine membranaire responsable du transport de glycérol dans ces cellules était envisagée car ce transport pouvait être inhibé par des agents pharmacologiques connus pour moduler l'activité de protéines, tels que les réactifs sulfhydryl, la phlorétine ou encore les ions cuivre. Chez certains

organismes, comme les bactéries ou la levure, il existe des protéines, appartenant toutes à la grande famille des *major intrinsic protein* (MIP), qui facilitent le transport de glycérol. Chez les mammifères, on trouve dans plusieurs organes tels que le rein, l'intestin, l'estomac..., une protéine « MIP », l'aquaporine-3 (AQP3), très perméable au glycérol et probablement à l'urée, mais dont la perméabilité hydrique est relativement modeste. Une étude récente réalisée par deux équipes (CEA et CNRS) vient d'établir que la protéine AQP3 est exprimée dans les érythrocytes humains, où elle pourrait rendre compte du transport de glycérol. AQP3 est également retrouvée, avec le même niveau d'expression et une sensibilité analogue aux mêmes agents pharmacologiques, dans les membranes de globules rouges dépourvues d'aquaporine-1. Ces cellules présentent un défaut d'expression de l'antigène « Colton » (Co (a-b)), antigène qui n'est autre que l'aquaporine-1 (*m/s* 1995, n° 10, p. 1497). En revanche, les érythrocytes bovins, qui ne possèdent pas de transporteur de glycérol, sont 100 fois moins perméables à ce soluté que les globules rouges humains. En résumé, AQP3 pourrait donc bien être le transporteur du glycérol dans les érythrocytes humains. S'agissant du rôle physiologique de cette porine, il se pourrait qu'elle intervienne au cours des importantes variations d'osmolarité auxquelles le globule rouge doit s'adapter, en particulier lors de sa traversée des régions hypertoniques du rein. Cela expliquerait l'absence de signes cliniques chez les individus dont les hématies présentent un défaut d'expression de l'antigène Kidd (*m/s* 1995, n° 10, p. 1497), c'est-à-dire n'exprimant pas le transporteur de l'urée HUT11 censé assurer, dans ces circonstances, la même fonction.

[1. Roudier N, *et al. J Biol Chem* 1998; 273: 8407-12.]

■■■■ « Vois sur ces canaux »... **deux nouvelles canalopathies rétinienne**s. La cécité nocturne congénitale (*congenital stationary night blindness*, CSNB) liée à l'X se caractérise par une vision défectueuse avec diminution de l'acuité visuelle, myopie, nystagmus et strabisme. Deux formes cliniques avaient été identifiées : la forme complète avec absence totale de fonction des bâtonnets et la forme incomplète dans laquelle la réponse des bâtonnets est seulement diminuée. Il est désormais certain que trois gènes sont en cause [1]. Le premier, situé en Xp11.4 pour la forme complète (CSNB1), est encore inconnu. Le deuxième, *OED*, situé en Xp21.3 code pour la dystrophine [2]. Le troisième, en Xp11.23, correspondant à la forme incomplète (CSNB2), vient d'être isolé indépendamment par deux équipes [3, 4]. Il a été appelé *CACNA1F* car il code pour un nouveau type de sous-unité $\alpha 1$ d'un canal calcique de type L, dépendant du potentiel [5]. Les diverses mutations observées dans les familles étudiées sont réparties sur l'ensemble du gène. L'une d'elles est commune à quinze familles mennonites émigrées au Canada au siècle dernier, ce qui est en faveur d'un effet fondateur. La position de ces mutations est telle qu'elles doivent toutes avoir pour conséquence la production d'une protéine tronquée. D'où l'hypothèse selon laquelle un défaut de transport calcique inhiberait la libération par les bâtonnets d'un neurotransmetteur relayant le signal vers les cellules bipolaires. L'étude du mécanisme de cette canalopathie sera, si l'on peut dire, singulièrement éclairante pour la compréhension de la vision nocturne. Une seconde canalopathie a pour conséquence l'achromatopsie complète, ou RM pour *rod monochromacy*. De transmission autosomique récessive cette absence totale de vision des couleurs se manifeste d'abord par une photophobie intense, un nystagmus et une vision très faible à la lumière du

jour. La fonction des photorécepteurs des bâtonnets est normale alors que celle des cônes est abolie. Contrairement au daltonisme, la RM est une maladie très peu fréquente. Mais, grâce à quelques grandes familles consanguines (en particulier une famille juive iranienne), le locus a pu être situé en 2q11 [6]. Le gène, *CNGA3*, (pour *cyclic nucleotide gated-3*) récemment isolé, code lui aussi pour une sous-unité α de canal cationique, caractérisé quant à lui par sa dépendance envers le GMP cyclique ; le site intracellulaire liant le GMPc est situé dans sa partie carboxy-terminale [7]. Les diverses mutations trouvées dans des familles européennes et américaines sont dispersées sur l'ensemble du gène, dont trois dans la région codant pour le domaine de liaison au GMPc. Il est donc possible que cette incapacité de lier le GMPc entraîne la fermeture permanente du canal, d'où une hyperpolarisation permanente empêchant toute sensibilité à la lumière [8]. D'après les signes cliniques, on est en droit de penser que ce canal est nécessaire à la fonction des trois types de photorécepteurs des cônes (sensibles au bleu, au rouge et au vert). La découverte de ces deux canalopathies rétinienne était attendue (*m/s 1997, n° 4, p. 581*) en raison du rôle, connu depuis longtemps, des canaux calciques et cationiques dans la transduction du signal visuel.

- [1. Boycott KM, *et al. Am J Hum Genet* 1998; 62: 865-75.]
- [2. D'Souza, *et al. Hum Mol Genet* 1995; 4: 837-42.]
- [3. Strom T, *et al. Nat Genet* 1998; 19 : 260-3.]
- [4. Bech-Hansen NT, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 264-7.]
- [5. Nargeot J, Charnet P. *Med Sci* 1994; 10: 1293-308.]
- [6. Arbour NC, *et al. Hum Molec Genet* 1997; 6: 689-94.]
- [7. Kohl S, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 257-9.]
- [8. Lolley RN, *et al. FASEB J* 1990; 4: 3001-8.]