

## Assemblage des membranes

Toutefois, dans trois groupes de complémentation, D, G et J, ces *ghosts* sont absents. Il était donc intéressant de connaître les gènes en cause, puisque ceux-ci, à l'état normal, devaient être responsables, non plus de l'import des protéines, mais de l'assemblage de la membrane peroxysomale. Deux d'entre eux ont déjà été décrits. Le premier, *PEX19*, à partir d'un malade atteint de syndrome de Zellweger correspondant au groupe CG-J, a permis de montrer que l'assemblage de la membrane précède l'importation des protéines solubles [4]. Puis *PEX16*, codant pour une protéine peroxysomale de 336 acides aminés, fut isolé grâce à son homologie avec *Pex16* de *Yarrowia lipolytica*. Son expression restaure les peroxysomes dans le groupe CG-D [3]. Le troisième gène, impliqué dans le groupe CG-G, vient d'être découvert [5, 6]. Il s'agit du gène *PEX3*, qui avait été identifié chez l'homme à partir de banques de données par analogie de séquences avec le gène *Pex3* de la levure *Pichia pastoris* [7]. Chez *Saccharomyces cerevisiae*, *Pex3* code pour une protéine intégrale de membrane peroxysomale nécessaire à la biogenèse et à l'intégrité des peroxysomes. La preuve de son implication est apportée par la présence de mutations du gène

*PEX3*, à l'état homozygote, chez deux nourrissons issus de familles consanguines, l'une hollandaise, l'autre italienne, atteints d'un sévère syndrome de Zellweger du groupe de complémentation G. Ces mutations ont été mises en évidence par séquençage direct des fragments génomiques et doivent avoir pour conséquence la perte de l'extrémité carboxy-terminale de la protéine. Les études *in vitro* semblent montrer que *PEX3*, *PEX16* et *PEX19* interagissent au stade initial de la biogenèse des peroxysomes. Contrairement à ce qui avait été initialement supposé, la formation des membranes des peroxysomes ne se fait pas à partir de celles du réticulum endoplasmique, car des travaux tout récents montrent: (1) que *Pex3p* n'est pas présente dans le réticulum endoplasmique, et (2) que l'inhibition de COP I (pour *coat protein*) par la bréfeldine A [8], ainsi que celle de COP II, n'empêchent pas l'action de *PEX3* sur la peroxygénèse [9]. On le voit, l'étude des maladies peroxysomales progresse et elle est d'autant plus précieuse qu'elle nous éclaire sur les mécanismes de régulation du trafic membranaire intracellulaire.

1. Subramani S. *PEX* gene on the rise. *Nat Genet* 1997; 15: 331-3.
2. Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, et al. Genetic basis of peroxisome-assembly mutants of humans, Chinese hamster ovary, and yeast: identification

- of a new complementation group of peroxisome-biogenesis disorders apparently lacking peroxisomal membrane ghosts. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1898-903.
3. South ST, Gould SJ. Peroxisome synthesis in the absence of preexisting peroxisomes. *J Cell Biol* 1999; 144: 255-66.
4. Matsuzono Y, Kinoshita N, Tamura S, et al. Human *PEX19*: cDNA cloning by functional complementation, mutation analysis in a patient with Zellweger syndrome and potential role in peroxisomal assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2116-21.
5. Muntau AC, Mayerhofer PU, Paton BC, Kammerer S, Roscher AA. Defective peroxisome membrane synthesis due to mutations in human *PEX3* causes Zellweger syndrome, complementation group G. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 967-75.
6. Ghaedi K, Masanori H, Shimozawa N, et al. *PEX3* is the causal gene responsible for peroxisome membrane assembly-defective Zellweger syndrome of complementation group G. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 976-81.
7. Kammerer S, Holzinger A, Welsch U, Roscher AA. Cloning and characterization of the gene encoding the human peroxisomal assembly protein *Pex3p*. *FEBS Lett* 1998; 429: 53-60.
8. Pauloin A. 1993. Bréfeldine A, protéines-G et transports membranaires golgiens. *Med Sci* 1993; 9: 917-25.
9. South ST, Sacksteder KA, Liu Y, Gould SJ. Inhibitors of COPI and COPII do not block *PEX3*-mediated peroxisome synthesis. *J Cell Biol* 2000; 149: 1345-60.
10. Fujiki Y. Peroxisome biogenesis and peroxisome biogenesis disorders. *FEBS letters* 2000; 476: 42-6.

### Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **De mémoire d'éléphant.** Dans l'arbre phylogénétique des éléphants d'Afrique (*Laxodonta*) et des éléphants d'Asie (*Elephas*) vivant de nos jours, lequel est le plus proche du mammoth (*mammuthus*), espèce aujourd'hui disparue, mais dont des ossements bien conservés ont été retrouvés en Sibérie et qui datent de 14 000 ans (*m/s* 1993, n°6-7, p. 812.) ? D'après les études paléontologiques, l'éléphant d'Asie semblait moins éloigné du mammoth que l'éléphant africain. Une récente étude comparative d'une

séquence d'ADN de 545 pb du cytochrome B, effectuée à partir de 5 mammouths, 14 éléphants d'Asie et 8 éléphants africains, semble pourtant montrer le contraire [1]. Par des méthodes de phylogénie moléculaire (méthode de distances et de parcimonie) et en utilisant le dugong (mammifère marin de l'ordre des Siréniens) comme espèce extérieure pour raciner l'arbre, il semble que l'éléphant d'Afrique soit plus proche du mammoth que l'éléphant d'Asie [2, 3]. En reprenant l'étude comparative

des ossements, cette hypothèse ne peut être exclue. Il faudra encore effectuer des études comparatives d'autres gènes avant d'avoir une certitude, mais, de toute façon, l'étude des mammouths apportera de précieux renseignements à la phylogénèse des Éléphantidés.

- [1. Philippe H, et al. *Med Sci* 1995; 11: p. I-XIII.]
- [2. Adoutte A, et al. *Med Sci* 1996; 12: p. I-XIX.]
- [3. Thomas MG, et al. *Proc Roy Soc B* 2000; 267: 2493-500.]