

■■■■ **Le récepteur Ctl4 des co-activateurs B7 est un inhibiteur de l'activation lymphocytaire.** L'activation lymphocytaire exige un double signal; l'un est spécifique et passe par l'interaction du récepteur pour l'antigène avec un épitope antigénique présenté dans le contexte des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité; l'autre est délivré, soit par des cytokines extérieures, soit par l'interaction non spécifique de molécules de co-activation présentées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à des récepteurs lymphocytaires. Les molécules B7-1 et B7-2 sont les mieux connues de ces co-activateurs; ils interagissent avec deux types de récepteurs, CD-28 et Ctl4. CD-28 est synthétisé en permanence par les lymphocytes et a une affinité relativement faible pour B7 alors que Ctl4 est très peu exprimé par les lymphocytes au repos et est induit fortement 2 à 3 jours après l'activation. De plus, l'affinité de Ctl4 pour B7 est beaucoup plus importante que celle de CD-28. Les résultats concernant le rôle physiologique de Ctl4 étaient jusqu'à présent contradictoires [1]. C'est l'invalidation génique par recombinaison homologue qui permet maintenant au laboratoire de Tac W. Mak (Toronto, Canada) de démontrer que la protéine Ctl4 relaie très probablement un signal inhibiteur s'opposant au signal activateur passant par CD-28 [2]. En effet, les souris homozygotes pour l'invalidation des gènes *Ctla-4* meurent entre 3 et 4 semaines d'un syndrome lymphoprolifératif avec infiltration lymphocytaire de la moelle, du poumon, du foie, du pancréas et du cœur. L'induction de la synthèse de Ctl4 à distance de l'activation joue donc probablement un rôle de régulateur négatif de celle-ci, en limitant la durée et les effets. En réalité, Ctl4 est également synthétisé à un niveau très faible par les lymphocytes T quiescents. On peut supposer que le rôle de la petite quantité de molécules Ctl4 présente à la surface

lymphocytaire est alors d'empêcher l'activation anormale des lymphocytes par des CPA ayant elles-mêmes à leur surface très peu de molécules B7. Cette élévation du seuil d'activation des lymphocytes T pourraient constituer une protection efficace contre des réactions auto-immunes généralisées. Les souris déficientes en Ctl4 perdant tout tonus inhibiteur pourraient alors être en permanence stimulées, soit sous l'effet d'un tonus activateur permanent, indépendant du ligand de CD-28, soit du fait de l'activation du signal passant par CD-28 par des cellules synthétisant de très faibles concentrations de B7. Le couple CD-28 et Ctl4 jouerait donc un rôle tout à fait essentiel dans le contrôle positif et négatif de la réaction d'activation lymphocytaire.

[1. Allison J, Krummel MF. *Science* 1995; 270: 932-3.]

[2. Waterhouse P. *et al. Science* 1995; 270: 985-8.]

■■■■ **La singulière splendeur de TFIIIA.** L'étude de la protéine TFIIIA, le tout premier facteur de transcription purifié, caractérisé et dont l'ADNc a été cloné, connaît un nouveau rebondissement. On se souvient que la découverte de cette protéine donna lieu à plusieurs observations majeures: c'est elle qui révéla l'existence d'un nouveau motif liant l'ADN, le « doigt de zinc », motif maintenant retrouvé dans plusieurs centaines d'autres protéines. De plus, TFIIIA possède la propriété de se lier non seulement à l'ADN, *via* des sites spécifiques, mais encore à l'ARN, par d'autres sites de liaison distincts des premiers. Les études menées *in vitro* ont montré que TFIIIA intervient avec deux autres facteurs, TFIIIB et TFIIIC, dans la synthèse par l'ARN polymérase III du petit ARN ribosomique 5S: TFIIIA et TFIIIC sont nécessaires à l'assem-

blage du complexe de transcription et TFIIIB est un facteur d'initiation contenant la protéine ubiquitaire TBP (*TATA-box binding protein*) [1]. Les principales propriétés de TFIIIA se retrouvent dans les différentes protéines homologues isolées à partir de différents organismes, dont la levure. C'est précisément dans cet organisme que l'isolement et l'inactivation des gènes codant pour TFIIIA ont montré que ce facteur est essentiel à la survie cellulaire, ce qui a naturellement conduit à penser que TFIIIA était, au même titre que TFIIIB et C, un facteur commun à la transcription des gènes de classe III, c'est-à-dire ceux transcrits par la polymérase III. En réalité, ce fameux facteur semble jouer un rôle beaucoup plus modeste. En effet, une équipe du CEA-Saclay [2] s'est interrogée sur le rôle réel de TFIIIA dans la survie des cellules. Pour cela, un gène d'ARN 5S a été modifié pour que son expression ne requière plus la présence du facteur TFIIIA. Ce gène utilise un promoteur de type ADNt, cotranscrit avec l'ADN 5S puis éliminé après maturation. Il conduit à la production d'un ARN 5S qui, quoique légèrement modifié par rapport à l'ARN 5S endogène, reste fonctionnel. Or, la seule présence de ce gène permet la survie des cellules de levure pourtant totalement dépourvues du facteur TFIIIA. Le rôle essentiel de TFIIIA ne serait donc que d'activer la transcription des gènes d'ARN 5S. Son rôle éventuel dans le transport de l'ARN 5S et sa livraison au site d'assemblage des ribosomes ne serait pas essentiel. Il est probablement redondant avec celui d'autres protéines liant l'ARN 5S, la protéine ribosomique L1, par exemple. La raison de la liaison de TFIIIA à l'ARN 5S est encore mystérieuse. Il est possible que cette liaison puisse jouer un rôle de régulation de l'expression des gènes d'ARN 5S. L'aptitude de TFIIIA à activer la transcription en se liant à l'ADN, à se lier également au produit du gène et enfin à faire

la navette entre le noyau et le cytoplasme (quoique cela ne soit pas démontré chez la levure) pourrait constituer un moyen de maintenir un équilibre entre la synthèse d'ARN 5S et l'assemblage des ribosomes.

[1. White RJ. *RNA Polymerase III transcription*. Boca Raton, FL: CRC, 1994.]

[2. Camier S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9338-42.]

■■■■ **Drame et incertitudes sur les essais cliniques de l'interleukine 12.**

L'interleukine 12 (*m/s n° 1, vol. 10, p. 120*) est une cytokine aux propriétés immuno-stimulantes très prometteuses. Ses effets ressemblent à ceux de l'IL2, associés à une importante modification de l'équilibre entre les cellules auxiliaires T (*T Helper T_{H1}/T_{H2}*): *in vitro*, l'IL12 est ainsi capable de normaliser les fonctions T_{H1} des lymphocytes de malades atteints du SIDA, caractérisés par une commutation anormale de T_{H1} vers T_{H2}. Les lymphocytes T_{H1} sécrètent de l'IL2 et de l'interféron γ alors que les T_{H2} sécrètent de l'IL4 et de l'IL10, cette dernière cytokine ayant un effet inhibiteur sur les fonctions T_{H1} [1], (*m/s n° 1, vol. 10, p. 120*). L'IL12 semble bloquer cet effet inhibiteur de l'IL10 sur l'induction de la fonction T_{H1}. Ces effets combinés et le résultat d'essais précliniques sur l'animal ainsi que d'essais cliniques de phase I et II avaient conduit à l'organisation d'essais cliniques multicentriques chez des malades atteints de cancer du rein métastaté ou du SIDA. Malheureusement, l'une des firmes impliquées dans ces essais (*Genetic Institute* de Cambridge, MA, USA) rapporta que dix malades avaient présenté de très importants signes de toxicité, deux d'entre eux étant décédés. Ces effets secondaires n'avaient pas été observés dans les essais préalables

de phase I. Cependant, ceux-ci avaient obéi à un protocole de délivrance des doses différent de celui utilisé pour les essais multicentriques de phase II/III. Dans le premier cas, le malade avait reçu des doses croissantes afin de tester la tolérance, suivies, après un délai, de l'administration répétée des doses considérées comme étant potentiellement thérapeutiques. Dans les essais de phase II entrepris ultérieurement, les patients recevaient directement ces doses multiples relativement élevées. Or, il semble qu'un traitement préalable par de faibles doses prépare le système immunitaire à tolérer l'administration ultérieure de fortes doses alors que celles-ci, administrées de première intention, sont toxiques [2]. Peut-être la tolérance ultérieure induite par une dose préalable d'IL12 est-elle due à la commutation T_{H2}/T_{H1} provoquée par l'IL12 ? Quoi qu'il en soit, la FDA (*Food and Drug Administration*), satisfaite par les études entreprises pour déterminer la cause de la toxicité observée, a autorisé récemment la reprise des essais qui avaient été naturellement interrompus après l'annonce des incidents par *Genetic Institute*.

[1. Gérard C, et al. *médecine/science* 1995; 11: 1431-6.]

[2. Cohen J. *Science* 1995; 270: 908]

■■■■ **Une souche de VIH atténuée transmise par un donneur de sang.**

Plusieurs chercheurs australiens ont publié dans le numéro du 10 novembre de la revue *Science* l'intéressante observation de la transmission par un donneur de sang infecté d'une souche de VIH n'ayant entraîné aucune anomalie immunologique et aucun signe pathologique au bout de 10 à

14 ans [1]. Le virus isolé du donneur et de plusieurs receveurs est caractérisé par des délétions dans le gène *nef*, notamment dans sa partie chevauchant la région U3 du LTR (*long terminal repeat*) 3' du virus. Le donneur de sang, un homosexuel actif, est lui aussi en bonne santé alors que ses pratiques sexuelles l'exposaient à une infection par des souches virulentes du VIH. Cette observation indique, par conséquent, que le gène *nef* et (ou) la partie chevauchante de la région U3 du LTR 3' jouent un rôle essentiel dans la pathogénicité du VIH, et que les formes atténuées par modification de cette région *nef*/U3 pourraient avoir un pouvoir vaccinant.

[1. Deacon MG, et al. *Science* 1995; 270: 988-91.]

■■■■ **Économisez votre énergie :**

sautez! Les stratégies de la nature (comme les voies du seigneur) sont innombrables, sinon impénétrables: se déplacer rapidement, au moindre coût énergétique, a été résolu de multiples manières; une des plus étranges est le saut des marsupiaux. A faible allure, les kangourous utilisent un certain nombre de démarches, mais, dès que l'allure s'accélère, ils sautent sur deux pieds. Le coût de la locomotion est à peu près identique chez les mammifères quadrupèdes de taille similaire; mais, chez les grands kangourous, le coût métabolique aérobie devient indépendant de la vitesse. Une étude du phénomène (australienne, bien sûr) met l'accent sur les mécanismes de conservation de l'énergie dans les tendons des membres inférieurs [1]. Il s'agit des tendons des gastrocnémiens, des grands fléchisseurs des doigts superficiel et profond. La capacité de conservation de l'énergie élastique des tendons est toujours proportionnelle à la masse corporelle, mais avec un coef-

ficient très supérieur à celui mesuré chez les autres mammifères, si bien que plus le poids de l'animal est élevé, plus grande est la différence d'énergie stockée entre un marsupial et un mammifère quadrupède. En outre, le pied des marsupiaux reste fléchi quelle que soit leur taille, alors que chez les mammifères quadrupèdes, plus la masse corporelle croît, plus le pied se verticalise. Or la conservation d'énergie par les tendons ne peut survenir que si ceux-ci sont soumis à des stress importants pendant la phase de contact avec le sol. Le danger reste la rupture du tendon; c'est peut-être la raison pour laquelle les marsupiaux pèsent rarement plus de 50 kg... et pour laquelle les grands marsupiaux du pléistocène ont disparu. Reste à résoudre l'énigme de la puce.

[1. Bennett MB, Taylor GC. *Nature* 1995; 378: 56-9.]

■■■ **Un motif précis met transitoirement l'annexine humaine sous les verrous.** Comprendre le repliement d'une chaîne peptidique en une structure 3D bien définie est l'un des objectifs de la biochimie des protéines d'un point de vue non seulement fondamental mais aussi pratique, notamment par son implication dans l'ingénierie de ces molécules. L'apparition des structures secondaires, telles que les hélices α , constitue la première étape, dans les toutes premières millisecondes, du processus du repliement. Comment ce dernier s'initialise-t-il? Comment se propage-t-il le long de la chaîne polypeptidique? Comment se stabilise-t-il? etc., sont autant de questions que soulève ce processus. Deux équipes, du CEA et de l'Institut Pasteur, se sont associées pour y apporter des éléments de réponse au cours d'une étude en RMN 2D portant sur un peptide de 21 rési-

cus correspondant à l'hélice A du second domaine de l'annexine I humaine. Il s'agit d'une protéine de petite taille (35 kDa) entièrement constituée d'hélices α , organisée en 4 domaines homologues de 70 résidus environ, formant chacun un motif à 5 hélices identifiées de A à E. Elle appartient à une famille de protéines de 13 membres à l'heure actuelle, dont le rôle physiologique est encore mal connu. Certaines d'entre elles interviendraient au cours d'événements aussi divers que l'hémostase, l'inflammation ou la fusion membranaire. Les auteurs ont mis en évidence l'existence transitoire d'un « verrou », constitué d'un réseau particulier de liaisons hydrogène et complété d'un pont salin et d'une zone d'interactions hydrophobes. Situé approximativement au milieu de l'hélice A du second domaine, il interdit l'extension de l'hélice, au cours de sa formation, dans la direction du N terminal. La séquence de ce verrou, DxxE, est conservée dans toute la famille des annexines. Pendant le repliement, ce motif pourrait constituer une sorte de « stabilisateur conformationnel » capable d'intervenir à certaines étapes bien précises du repliement. Il pourrait jouer un rôle très précoce au cours de l'étape traductionnelle de la synthèse protéique en favorisant la formation de structures compactes qui minimiseraient le risque d'apparition d'impasses structurales au cours du processus de repliement. Ce travail apporte les premiers éléments expérimentaux en faveur de la participation transitoire, au cours de la synthèse des protéines, d'un motif explicitement codé, afin d'en organiser le repliement, structure dont l'existence n'était envisagée jusque-là que d'un point de vue purement théorique.

[1. Odaert B, *et al.* *Biochemistry* 1995; 34:12820-9.]

■■■ **La protéine CFTR est aussi une ATPase qui règle le volume des cellules intestinales.** Deux faits marquants concernant la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), régulatrice de la conductance membranaire dans les cellules épithéliales et impliquée dans la mucoviscidose, viennent d'être rapportés. A ce jour, les bases moléculaires de cette maladie autosomique récessive, qui touche une personne sur 2 000 dans les populations d'origine européenne, ne sont pas encore totalement élucidées. Il vient d'être démontré que la protéine CFTR, outre sa fonction de canal chlorure activé par l'AMPC, possède une activité ATPasique dont la localisation a été mise en évidence au niveau d'un domaine spécifique de la protéine (siège des mutations les plus fréquentes dans la mucoviscidose), domaine que l'on retrouve dans la famille des transporteurs membranaires à cassette ABC, en particulier la protéine MDR (*multidrug resistance protein*) [1]. Il est rapporté par ailleurs que l'inactivation du gène codant pour la protéine CFTR chez des souris transgéniques s'accompagne d'une perte de la capacité de leur épithélium intestinal cryptique de contrôler le volume cellulaire en réponse à certaines variations osmotiques [2]. La phosphorylation de CFTR, d'une part, et son interaction avec l'ATP suivie de l'hydrolyse du nucléotide, d'autre part, sont des étapes nécessaires à l'activité de transporteur de la protéine CFTR. En utilisant des préparations purifiées de NBF1 (un des deux domaines de liaison des nucléotides identifiés sur la protéine CFTR) et d'une protéine de fusion recombinante constituée de NBF1 et de la protéine MBP (*maltose-binding protein*) qui stabilise NBF1 et augmente sa solubilité, Ko et Pedersen (Baltimore, MD, USA) montrent que le domaine NBF1 de CFTR fonctionne comme une ATPase dont l'activité peut être, en outre, inhibée par des mutations ponctuelles au niveau du site. En

raison de la faible V_{max} de cette enzyme, il a été suggéré que cette activité d'hydrolyse de l'ATP au niveau de CFTR était probablement « réservée » à l'ouverture du canal chlorure, et ne serait probablement pas en relation directe avec la capacité de CFTR de transporter l'ATP, comme c'est le cas pour le même domaine de MDR (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1612*). Dans la mucoviscidose, les anomalies du transport ionique par la protéine CFTR des cellules intestinales ont conduit à analyser la capacité de contrôle du volume de ces cellules. En effet, les cellules intestinales épithéliales cryptiques, lieu de sécrétions hydroélectrolytiques importantes, sont, à l'état normal, le siège permanent d'ajustements de régulation de volume en réponse à des changements rapides et importants de tonicité des milieux environnants. Des souris transgéniques dont le gène *CFTR* a été détruit (souris *CFTR*^{-/-}) voient leurs cellules intestinales cryptiques perdre la capacité de retrouver leur volume initial en réponse à un choc hypotonique. Chez le cobaye, il a été démontré que cette fonction régulatrice de réponse à une diminution de volume (*regulatory volume decrease*, RVD) est due au flux sortant des ions potassiques et chlorures par l'intermédiaire de canaux spécifiques. L'hypothèse de l'absence de flux sortant K^+ dans la réponse RVD défectueuse chez les souris transgéniques a pu être confirmée à l'aide de la valinomycine, ionophore sélectif des canaux K^+ qui, lorsqu'elle est appliquée dans le milieu hypotonique des cryptes intestinales de ces souris, restaure le RVD. Ces éléments suggèrent fortement que c'est le canal potassique plutôt que le canal chlorure qui est limitant dans la fonction RVD des souris *CFTR*^{-/-}. Chez l'homme, la protéine CFTR pourrait contrôler, directement ou indirectement, un canal K^+ activé par une variation de volume intracellulaire [3]. L'identification d'un défaut supplémentaire dans la

mucoviscidose contribuera probablement à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la maladie.

- [1. Ko YH, Pedersen PL. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 22093-6.]
 [2. Valverde MA *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 9038-41.]
 [3. Hue L, *et al. médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1243-9.]

■■■■ **Comment se parlent les batraciens.** A l'heure où les échanges se font par Internet, il peut être intéressant de retrouver les stratégies de la nature en matière de communications. Dans un article récent P. Narins (Los Angeles, CA, USA) résume vingt-cinq ans d'études faites sur les anoues de la forêt tropicale [1]. La caractéristique du milieu ambiant étant un bruit assourdissant et permanent, il fallait savoir comment s'établit la communication dans une espèce donnée. L'animal le plus étudié a été le coqui, batracien de 36 mm. On a pu démontrer qu'il existe un partage de fréquences et de temps d'émission. Le coqui émet sur deux fréquences : *co* (1 160 Hz) indique aux autres mâles les frontières d'un territoire, *qui* (2 090 Hz) attire les femelles chez lesquelles existe un système de neurones auditifs exclusivement adaptés. Le temps d'émission par ailleurs est périodique (2-4 secondes), un circuit neuronal de réinitiation permettant son déclenchement dès l'apparition d'un silence ou même d'une variation d'intensité très faible. Cette différence (4 à 6 décibels, dB) est sans commune mesure avec l'intensité du cri, environ 100 dB, comparable à celle d'un marteau piqueur, à la limite de la nocivité. Par l'utilisation sophistiquée d'un vibromètre, on a su comment l'animal se protège de son propre vacarme. Un système de voies aériennes à gradient de pression fait que le son est transmis au tympan qui se bombe, amortissant ainsi la pression acoustique du cri ; celui-ci

atteint donc les deux faces du tympan qui vibre très peu, et c'est la différence de pression qui est mesurée. Ce mode de communication n'est pas unique : le leptodactyle, espèce fouisseuse, réagit avec une sensibilité extrême à des fréquences très différentes (20 et 160 Hz). Cette sensibilité, localisée au saccule de l'oreille interne, réagit à un signal sismique autant qu'acoustique. L'animal, après la pluie, s'enterre dans la boue. Son sac vocal, quand il coasse, frappe le sol, l'onde de vibrations verticales produite se propageant à la surface du sol à la vitesse d'environ 100 mètres par seconde.

- [1. Narins P. *Pour la Science* 1995 ; 216 : 78-85.]

■■■■ **Invalidation du récepteur AT₂ de l'angiotensine : premières informations sur les fonctions d'un récepteur énigmatique.** L'angiotensine II est une hormone peptidique qui joue un rôle important dans le contrôle de l'équilibre hydrominéral et de la pression artérielle. L'angiotensine est également un neuropeptide synthétisé dans de nombreuses régions du cerveau [1]. L'angiotensine peut se lier à deux types de récepteurs couplés aux protéines G : le récepteur AT₁ est responsable des effets vasoconstricteur et endocrinien (stimulation de la sécrétion d'aldostérone) de l'angiotensine II ; en revanche, le rôle du récepteur AT₂, qui est présent à la fois dans les organes périphériques et dans le système nerveux central, était jusqu'à présent inconnu. La production de souris transgéniques déficientes en récepteurs AT₂ constituait donc une méthode de choix pour rechercher les fonctions éventuelles de ce récepteur. Deux équipes viennent de montrer de façon indépendante que l'inactivation du gène codant pour le récepteur AT₂ n'a pas de conséquence sur la survie des embryons mais provoque divers effets comportementaux, notamment une diminu-

tion de la prise de boisson après déshydratation et une réduction de l'activité locomotrice [2, 3]. Les récepteurs de type AT₂ étant exprimés en abondance au niveau du locus coeruleus, la baisse de l'activité exploratrice pourrait s'expliquer par une diminution de la transmission noradrénergique. Paradoxalement, alors que l'angiotensine II est un puissant agent hypertenseur, la destruction du récepteur AT₂ provoque une élévation de la pression artérielle [2], ce qui indique que l'activation des récepteurs AT₁ et AT₂ entraîne des effets opposés, respectivement hypertenseurs et hypotenseurs. L'ensemble de ces résultats suggère que des agonistes sélectifs de l'angiotensine II, passant ou non la barrière hématoencéphalique, pourraient avoir de multiples applications thérapeutiques.

- [1. Phillips M. *Ann Rev Physiol* 1987 ; 49: 413-35.]
 [2. Ichiki T, et al. *Nature* 1995 ; 377: 748-50.]
 [3. Hein L, et al. *Nature* 1995 ; 377: 744-7.]

■■■■ **Le protozoaire, fabrique de protéines humaines: encore une idée farfelue?** Depuis l'utilisation de la bactérie pour synthétiser l'in-

suline humaine, on devient de plus en plus exigeant quant à la prestation attendue par l'homme de ces cellules « étrangères ». Aujourd'hui, on voudrait produire des protéines humaines complexes, actives et en quantité suffisamment importante pour que la stratégie soit rentable. Ainsi, après l'utilisation des bactéries, de la levure, du baculovirus, de cellules d'insectes ou de mammifères, on s'intéresse actuellement à un parasite eucaryote, un protozoaire qui, comme une équipe canadienne vient de le montrer, semble remplir les critères de qualité et de quantité requis pour la production de protéines humaines biologiquement fonctionnelles [1]. Ainsi, des cellules de la souche de protozoaire *Leishmania*, souche non infectieuse pour l'homme et rendue avirulente après une longue période de culture, sont capables d'exprimer la protéine humaine antitumorale p53 après transfection avec un plasmide contenant l'ADNc codant pour cette protéine. La protéine p53 recombinante, identifiée principalement au niveau du cytoplasme, peut être synthétisée en grande quantité par le protozoaire. Toutes les caractéristiques étudiées sont identiques à celles de la protéine naturelle: elle est phosphorylée, de même poids moléculaire et biologiquement active, comme en té-

moigne sa capacité de reconnaître spécifiquement sa séquence cible au niveau de l'ADN, et cela uniquement dans les conditions où la protéine naturelle elle-même se lie à l'ADN. Les résultats de cette étude démontrent clairement que le protozoaire, ou au moins *Leishmania*, constitue un modèle de choix pour l'expression de protéines humaines. La simplicité des techniques mises en œuvre (culture sans incubateur à CO₂, vecteur d'expression simple, électroporation classique) et le fort rendement obtenu (au moins identique à celui observé avec *E. coli*) sont des avantages non négligeables. En outre, la disponibilité d'un système permettant de produire des protéines humaines complexes, phosphorylées voire glycosylées (*Leishmania* est riche en glycoprotéines et possède donc la fonction de glycosylation), système non sensible à la protéine recombinante d'intérêt (ce qui est vrai pour p53), constitue un avantage certain. Il pourrait surpasser largement les systèmes d'expression procaryotes et eucaryotes utilisés jusqu'à présent. On peut parier que l'exploitation du protozoaire pour l'expression de protéines humaines biologiquement actives n'en restera pas là.

- [1. Zhang WW, et al. *Nucleic Acids Res* 1995 ; 23: 4073-80.]