

■■■ **Hélicité et fonction du domaine transmembranaire du récepteur de l'insuline.** Les domaines transmembranaires des protéines intégrales jouent-ils un rôle fonctionnel en plus de leur rôle structural d'ancrage dans la membrane ? C'est la question que se sont posée deux équipes de Boston (MA, USA) qui ont pris pour modèle le récepteur de l'insuline [1]. Ce récepteur ne traverse qu'une fois la membrane, et les acides aminés hydrophobes de ce domaine transmembranaire adoptent une structure en hélice α . Une séquence Gly-Pro dans ce domaine est surprenante car le résidu Pro induit un coude dans l'hélice α , et le résidu Gly déstabilise les hélices dans les protéines globulaires. Pourquoi la nature a-t-elle sélectionné dans toutes les espèces une telle séquence dans l'hélice α du domaine transmembranaire du récepteur de l'insuline ? Pour tester l'hypothèse d'un rôle fonctionnel pour ces déstabilisateurs d'hélice, les auteurs ont substitué, par mutagenèse dirigée, à la séquence Gly-Pro une séquence Ala-Ala. L'hélicité est augmentée, comme l'indique le spectre de dichroïsme circulaire. L'expression du récepteur muté dans des cellules CHO et l'affinité de la liaison de l'insuline ne sont pas différentes de celles mesurées avec le récepteur sauvage, non plus que son autophosphorylation lors de la liaison de l'insuline ni son activité kinasique. En revanche, la mobilité latérale du récepteur muté est plus que doublée et son internalisation stimulée par l'insuline deux fois plus rapide que celle du récepteur sauvage ou de récepteurs n'ayant qu'une seule mutation (Gly-Ala ou Pro-Ala). L'optimalisation de la structure hélicoïdale augmente donc la mobilité latérale qui, elle-même, accélère l'internalisation du récepteur et la dégradation de l'insuline dans les cellules exprimant le récepteur Ala-Ala. La résolution de la structure de domaines protéiques transmembranaires par cristallographie a montré que les hélices α contenant un résidu Pro forment toujours un coude. La mutagenèse des résidus Pro dans les

domaines transmembranaires peut avoir des effets délétères sur la croissance et les diverses fonctions de transport et de transfert d'énergie protonique des protéines mutées [2]. La corrélation entre diminution de la résistance à la mobilité latérale et vitesse d'internalisation suggère une influence de la vitesse de diffusion sur le processus d'internalisation. Quel avantage y a-t-il à le retarder ? Une vitesse sous-maximale d'internalisation du récepteur pourrait permettre une durée d'effet plus longue du signal insuline, par diminution de la clairance métabolique de l'insuline et augmentation du nombre de récepteurs exposés à la surface de la cellule. Ce qui est décrit ici pour le récepteur de l'insuline pourrait être un mécanisme général pour la régulation du trafic des récepteurs.

[1. Goncalves E, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 5762-66.]

[2. Kühlbrandt W, *et al. Nature* 1991 ; 350 : 130-4.]

■■■ **Les greffes de moelle seraient-elles faisables chez des sujets non irradiés ?** Une idée communément admise est que les cellules hématopoïétiques primitives, pour se multiplier et se différencier, ont besoin d'un microenvironnement spécifique, ou « niche ». C'est l'existence de ce microenvironnement, dans lequel préexistent les cellules du sujet receveur, qui conférerait à ces cellules un avantage compétitif par rapport aux cellules du donneur dans une greffe de moelle, et qui nécessiterait donc leur suppression préalable, en général par irradiation, pour assurer le succès d'une greffe. Dans le même ordre d'idées, il est admis que, pour assurer une repopulation satisfaisante, il est préférable que les cellules greffées aient été traitées préalablement par le 5-fluoro-uracile (5-FU), ce qui enrichirait la moelle en cellules à haut potentiel de régénération. Des expériences pratiquées récemment chez la souris semblent remettre ce dogme en question. Des animaux receveurs y ont reçu en plusieurs jours une quantité de cellules

médullaires, et sans doute de cellules souches, correspondant à environ deux tiers de leur propre volume médullaire, et cela sans traitement préalable. Afin de pouvoir suivre le devenir de cette repopulation compétitive, les donneurs étaient des mâles, les receveurs des femelles, et le suivi a porté sur le chromosome Y exploré en cytogénétique et par les marqueurs de l'ADN. Après plusieurs mois, la lignée cellulaire greffée a constamment été retrouvée dans une proportion voisine sinon supérieure à celle de l'origine. On l'a aussi mise en évidence dans la rate et le thymus. Les variations observées d'un animal à l'autre pourraient sans doute s'expliquer par la réaction immunologique mâle-femelle, différente selon les cas. Curieusement, des moelles préalablement traitées par le 5-FU ont dans tous les cas démontré une capacité moindre à repeupler la moelle des animaux receveurs. Le désavantage classiquement observé au cours des greffes de moelle au détriment des cellules du donneur trouverait une explication dans le stimulus anormal que représente une irradiation et la repopulation accélérée qui en résulte, et il est particulièrement intéressant de suivre une greffe dénuée de tels stimuli anormaux. Ces expériences semblent en contradiction avec la notion que des cellules greffées ne pourraient se développer que si on leur prévoit un microenvironnement. Plusieurs hypothèses sont possibles : ces « niches » seraient inutiles, elles existeraient en excès ; ou leur rôle dynamique ne procurerait aucun avantage particulier aux cellules déjà présentes ; enfin les cellules greffées pourraient apporter avec elles le microenvironnement nécessaire. Il est toujours hasardeux de transposer chez l'homme ce qui a été observé dans un modèle animal. La perspective d'une transplantation possible de cellules souches sans irradiation préalable pourrait cependant avoir des implications cliniques directes.

[1. Harrison DE, *Blood* 1993 ; 81 : 2473-4.]

[2. Stewart FM, *et al. Blood* 1993 ; 81 : 2566-71.]