

■■■ **Immunologie : la graisse étrangère.** L'essentiel de nos connaissances sur la réponse des lymphocytes T repose sur la reconnaissance de peptides liés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cependant, on sait qu'une réponse immune peut également être dirigée contre des molécules non protéiques, lipides ou glucides. Les mécanismes de la réponse des lymphocytes T à de tels antigènes restent mal connus. À côté des molécules très polymorphes du complexe majeur d'histocompatibilité, intervenant dans les différences individuelles de réponse à des antigènes donnés, existent des molécules non conventionnelles dont le rôle est beaucoup moins bien connu. Parmi elles se trouvent les molécules CD1, dont les gènes sont localisés sur le chromosome 1, c'est-à-dire en dehors du *locus* du CMH sur le chromosome 6. Chez l'homme, CD1b est l'un des gènes CD1 synthétisés seulement par des thymocytes corticaux et différentes cellules présentatrices professionnelles d'antigènes. Beckman *et al.*, de Boston (MA, USA), ont étudié particulièrement le rôle et la spécificité de cette molécule CD1b. Une lignée de cellules T reconnaissant CD1b a été caractérisée ; elle est manifestement atypique, puisque dépourvue des molécules de surface CD4 et CD8, alors qu'elle synthétise les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur T. Des cellules CD1<sup>+</sup> mises au contact d'un extrait de mycobactéries peuvent stimuler les cellules T spécifiques. Un travail de fractionnement biochimique classique a permis aux auteurs de démontrer que l'antigène présenté par CD1b était un lipide, l'acide mycolique, nom donné à une famille d'acides gras branchés à longue chaîne trouvés dans la paroi cellulaire des mycobactéries [1]. Cependant, on ne sait pas encore quel est le type d'association entre l'acide mycolique et la molécule CD1b. De même, le rôle de CD1b, en dehors de la réponse à l'infection par des mycobactéries, s'il existe, n'est pas

connu. On peut, en particulier, se demander si certains lipides endogènes sont également présentés par une telle molécule, éduquant des thymocytes spécialisés dans la reconnaissance d'un « soi » lipidique. Quoi qu'il en soit, et comme le remarque Peter Parham dans un éditorial sur le sujet [2], cette découverte ne va pas faciliter la tâche des immunologistes. Ceux-ci avaient appris à devenir de très bons biochimistes des peptides, capables de purifier des quantités infinitésimales de telles molécules éluées de leur molécules du CMH. Maintenant, ces spécialistes devront se remettre, peut-être, à un type de biochimie qu'ils avaient probablement oublié bien vite après leurs études, celle des lipides.

[1. Beckman EM, *et al. Nature* 1994 ; 372 : 691-4.]

[2. Parham P. *Nature* 1994 ; 372 : 615-6.]

■■■ **Régulation de l'aquaporine 2 par le récepteur V2 de la vasopressine.** L'aquaporine 2 est le canal de l'eau situé au pôle apical des cellules du canal collecteur rénal, sensibles à la vasopressine (*voir m/s n° 6-7, vol. 10, p. 727*). Hayashi *et al.* (Tokyo, Japon) ont établi que la distribution apicale et la quantité d'aquaporine 2 étaient contrôlées par le récepteur V2 de la vasopressine. L'étude a été faite chez le rat Wistar : la déshydratation qui s'accompagne d'une concentration de l'urine entraîne une augmentation de l'aquaporine (détectée par immunofluorescence) à la membrane apicale des cellules du canal collecteur. L'administration d'un antagoniste spécifique du récepteur V2 diminue l'expression de l'aquaporine 2 alors qu'un antagoniste V1 n'a pas d'effet. Les auteurs concluent que le récepteur V2 de la vasopressine détermine la perméabilité à l'eau *via* les modifications de la quantité d'aquaporine 2 à la membrane apicale [1].

[1. Hayashi M, *et al. J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1778-83.]

■■■ **Un peptidomimétique à puissante activité contre le virus de l'herpès.** Le génome du virus *Herpes simplex* code pour une ribonucléotide réductase qui convertit les ribonucléotides diphosphate en désoxyribonucléotides. Cette enzyme, essentielle pour la virulence du virus, est hétérotétramérique, constituée par l'association réversible de deux sous-unités homodimériques. La région carboxyterminale de la petite sous-unité est essentielle à la formation des dimères qui peut être inhibée par des peptides de synthèse reproduisant une courte région de cette extrémité carboxyterminale. Des chercheurs québécois de Laval, travaillant dans le laboratoire BioMega/Boeringer Ingelheim [1], sont partis d'un hexapeptide inhibiteur Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu pour en dériver une molécule peptidomimétique substituée par plusieurs radicaux cycliques, dénommé BILD 1263. À chaque étape de sa synthèse, cette molécule a été testée quant à son affinité pour l'extrémité carboxyterminale de la petite sous-unité de la ribonucléotide réductase. La molécule obtenue est 200 000 fois plus active que le peptide d'origine et a une forte activité antivirale *in vitro* et *in vivo*. *In vivo*, elle s'est révélée efficace dans un modèle oculaire murin de la kératite à virus herpès. Le BILD 1263 est actif sur des virus résistants à l'aciclovir et montre une forte synergie avec ce médicament classique de l'infection herpétique sur les souches sensibles. Il s'agit là de la première molécule antivirale ayant une structure peptidomimétique et agissant par inhibition d'une interaction entre deux protéines. L'efficacité *in vivo* de ce médicament suggère qu'il existe un avenir pour cette stratégie antivirale consistant à interférer avec la formation des complexes protéiques.

[1. Liuzzi M, *et al. Nature* 1994 ; 372 ; 695-8.]