

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les diadénosine polyphosphates: seconds messagers du glucose?** On les appelle les « alarmones »; ces molécules formées de deux adénosines liées par une chaîne de trois à six phosphates, ubiquitaires et présentes à faible concentration dans la cellule, augmentent en cas de stress métabolique ou d'exposition aux oxydants. L'inhibition des canaux  $K^+$  sensibles à l'ATP du muscle cardiaque, le contrôle du  $Ca^{2+}$  cytosolique dans les cellules musculaires vasculaires et du potentiel de membrane dans les cellules musculaires lisses des glomérules rénaux, sont quelques-unes des actions attribuées à ces petites molécules chimiques. Aujourd'hui, au moins dans la cellule  $\beta$  pancréatique sécrétrice d'insuline, c'est en tant que second messenger du glucose (ce qui n'est pas

un moindre rôle!) que sont reconnues les diadénosine polyphosphates. Deux types de molécules,  $Ap_4A$  et  $Ap_3A$ , ont ainsi été identifiées et évaluées dans des cellules  $\beta$  pancréatiques de souris, leurs concentrations avoisinant respectivement 0,2 et 0,3mM dans des conditions d'incubation de glucose à faible concentration (3mM). Lorsque ces cellules sont traitées par le glucose (à 22 mM, concentration induisant la sécrétion d'insuline, et pendant 90 min), les concentrations cellulaires de  $Ap_4A$  et  $Ap_3A$  se trouvent augmentées respectivement de 70fois et 30 fois; le rapport ATP/ADP, quant à lui, est augmenté 6fois sous l'effet du glucose. Appliquées à la face interne de la membrane cellulaire,  $Ap_4A$  et  $Ap_3A$  inhibent fortement l'activité des canaux  $K^+$  sensibles à l'ATP.  $Ap_4A$  et

$Ap_3A$  sont actifs aux concentrations que l'on retrouve dans les cellules lors de leur exposition au glucose. Deux conclusions majeures peuvent être tirées de ces observations: (1) les diadénosine polyphosphates jouent probablement un rôle important dans la régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose; (2) le statut du rapport ATP/ADP en tant que meilleur candidat comme second messenger physiologique dans la relation métabolisme/ canaux  $K^+$  est dorénavant fortement menacé par l'arrivée des diadénosine polyphosphates sur la scène. L'avenir nous dira si cette menace est réelle et s'étend à d'autres types cellulaires.

[1. Ripoll C, et al. *Diabetes* 1996; 45: 1431-4.]

## FLASH

### MUTATION À SATURATION CHEZ LE POISSON ZÈBRE

**Le prix Nobel 1995 a été décerné à Christiane Nüsslein-Volhard et à Eric Wieschaus, notamment pour leurs travaux, datant du début des années 1970, sur le criblage de nombreuses mutations provoquées chez la drosophile, capables de perturber son développement [1]. On sait quel rôle fondamental a joué la création par Nüsslein-Volhard et par Wieschaus de ces milliers de mutants dans la compréhension des mécanismes du développement, non seulement des insectes, mais aussi des vertébrés. Cependant, les vertébrés possèdent de nombreuses structures originales dont il n'existe pas l'équivalent chez les insectes, si bien que les mécanismes de leur morphogénèse ne peuvent être déduits des travaux réalisés chez la drosophile. C'est la raison pour laquelle Christiane Nüsslein-Volhard et l'un de ses collaborateurs, Wolfgang Driever, respectivement à Tübingen en Allemagne et à Boston aux États-Unis, ont réalisé chez le poisson zèbre, un vertébré constituant un excellent modèle de développement dont nous avons déjà parlé [2], une mutagenèse à saturation suivie d'un criblage extensif et intensif des mutants obtenus. L'opération a véritablement été industrielle: Nüsslein-Volhard a installé, dans son laboratoire, environ 6000 aquariums de tailles variées disposant de toutes les conditions sanitaires nécessaires et pouvant accueillir 350000 poissons! Des mâles ont été exposés à un mutagène chimique, puis croisés à des femelles normales. Les descendants F1, comportant des individus hétérozygotes pour des mutations, ont été croisés entre eux, aboutissant à des embryons F2 dont le développement a été observé, en Allemagne, par une équipe d'une douzaine**

**de personnes travaillant de 60 à 70 heures par semaine pendant près d'une année. Ont été sélectionnées des mutations précoces, intervenant notamment à partir de la gastrulation. Plus de 1 800 nouveaux mutants ont ainsi été observés, dont la description occupe un volume entier de la revue *Development* (livraison de décembre 1996) [3, 4]. Les noms des mutants ont été choisis selon l'inspiration du moment, et comportent souvent un clin d'œil ironique ou humoristique, comme cela est, en fait, la règle dans la désignation des mutants de développement chez la drosophile: on trouve ainsi des mutations bouillabaisse, chardonnay, sleepy, doc, space cadet, etc. Outre les anomalies de la gastrulation, des désordres dans le développement de la notochorde, des muscles, des oreilles, du cerveau, du cœur et du sang ont ainsi été identifiés. De plus, des anomalies des circuits neuronaux ont ainsi été obtenues. Reste maintenant, naturellement, à cloner les quelque 500 gènes responsables de toutes les mutations décrites, tel que le nombre en a été apprécié par des tests de complémentation consistant à croiser des animaux hétérozygotes provenant de progénies différentes [5]! De quoi occuper plusieurs dizaines de laboratoires à travers le monde pendant plusieurs décennies! Leur travail sera facilité par la mise à disposition par les groupes de Nüsslein-Volhard et de Wieschaus de sperme congelé des mâles porteurs, associé à une description détaillée du phénotype mutant. Au terme de l'exploitation du fabuleux matériel ainsi préparé, des progrès considérables auront obligatoirement été faits dans la compréhension du contrôle géné-**

**tique du développement des vertébrés... c'est-à-dire notamment des mammifères et de l'homme. Cependant, malgré son extensivité, l'effort conjoint de Nüsslein-Volhard et de Wieschaus n'épuise manifestement pas le champ des mutations de développement. En effet, de par le crible qu'ils ont utilisé, ils n'ont pu isoler les mutants à létalité très précoce, ni ceux à effet maternel qui correspondent pourtant souvent à des gènes jouant le rôle de commutateurs précoces des voies de différenciation, notamment d'établissement des polarités. De plus, le simple examen visuel des embryons ne peut, malgré leur transparence [2], avoir la prétention de tout détecter. Une question supplémentaire qui reste ouverte est de savoir s'il est possible pour un biologiste d'avoir deux fois le prix Nobel pour des travaux différents mais portant l'un et l'autre sur la biologie du développement?**

1. Deutsch J, Lamour-Isnard C, Lepesant J. Le prix Nobel 95 attribué à Ed Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus: la reconnaissance de la génétique du développement. *Med Sci* 1995; 11: 1625-8.

2. Ekker M, Akimenkko M. Le poisson zèbre (*Danio rerio*), un modèle en biologie du développement. *Med Sci* 1991; 7: 553-60.

3. Roush W. A new embryo zoo. *Science* 1996; 274: 1608-9.

4. Grunwald DJ. A Fin-de-Siècle achievement: charting new waters in vertebrate biology. *Science* 1996; 274: 1634-5.

5. Holder N. Genes from zebrafish screens. *Nature* 1996; 384: 515-6.

A.K.