

***L* La mortelle randonnée de la protéine US2 de cytomégalovirus et des molécules de classe I du CMH**

Les virus se sont adaptés aux défenses immunitaires des organismes qu'ils infectent par différents moyens, par exemple en inhibant la synthèse des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-I), ou leur transport à la membrane. D'autre fois, c'est le transport des peptides antigéniques dans le réticulum endoplasmique qui semble être inhibé (*Tableau I*). Un nouveau mécanisme que met en œuvre le cytomégalovirus vient d'être décrit par Wiertz *et al.* (Boston, MA et Pearl River, NY, USA) [1]. En effet, des gènes de ce virus, *US2* et *US11*, codent pour des protéines capables d'entraîner contre leur gré les molécules du CMH-I à l'extérieur de l'atmosphère protectrice du réticulum endoplasmique, vers un monde plein de dangers,

celui du cytoplasme où elles sont alors sauvagement agressées par le monstrueux complexe du protéasome. Ce complexe protéasique multimoléculaire intervient dans plusieurs réactions importantes qui ont été passées en revue récemment dans *médecine/sciences* [2]: la dégradation des protéines malformées ou dénaturées marquée par l'addition d'une chaîne de poly-ubiquitine, et l'apprêtement des épitopes antigéniques qui seront présentés au système immunitaire par les molécules du CMH. Normalement, les molécules du CMH-I sont synthétisées par le réticulum endoplasmique rugueux et, grâce à leur peptide signal, sont transférées à l'intérieur de la lumière du réticulum endoplasmique de façon co-traductionnelle, en emprun-

tant un pore dénommé translocon dont le constituant principal est la molécule Sec61 [3]. La mortelle randonnée à laquelle *US2* et *US11* convient les molécules du CMH-I emprunte le translocon à rebours. Il faut noter que le « désir » du cytomégalovirus de rester ignoré du système immunitaire est tel qu'il a non seulement « imaginé » la stratégie relayée par les molécules *US2* et *US11*, mais aussi un autre moyen d'empêcher l'acheminement du complexe entre l'épitope antigénique et CMH-I à la membrane, son blocage dans le réticulum endoplasmique, un « truc » également utilisé par l'adénovirus grâce à sa protéine E3-19K (*Tableau I*). En fait, il semble que le transport inverse de certaines protéines du réticulum endoplasmique vers le cyto-

Tableau I

DIFFÉRENTS MÉCANISMES VIRAUX INHIBANT LA PRÉSENTATION
DE PEPTIDES VIRAUX PAR LE CMH-I AU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Virus	Protéine virale	Effet primaire
Adénovirus	E3-19K	Retient le CMH-I dans le RE
Virus <i>Herpes simplex</i> 1 et 2	ICP47	Bloque le transport des peptides du cytosol dans le RE
Virus d'Epstein-Barr	EBNA4	Interfère avec l'apprêtement ou le transport des peptides
Cytomégalovirus	US3 US11 et US2	Retient le CMH-I dans le RE Convoie le CMH-I du RE vers le cytosol

RE : réticulum endoplasmique. (D'après [3].)

plasme joue un rôle physiologique important en dehors de toute infection virale. Ainsi, des protéines anormales (immunoglobuline dans des myélomes, α 1-antitrypsine mutante), incapables de suivre la voie sécrétoire normale passant par l'appareil de Golgi, le réseau du *trans*-Golgi puis les vésicules d'exocytose, pourraient être dégradées par ce moyen. En somme, comme bien souvent, le virus

pour échapper au système immunitaire n'aurait fait que prendre parti d'un système physiologique instauré par la cellule pour ses propres besoins.

A.K.

1. Wiertz EJHJ, Domenico Tortorella D, Matthew Bogoy M, Joyce YU, Mothes W, Jones TR, Rapo-

port TA, Ploegh HL Sec61-mediated transfer of a membrane protein from the endoplasmic reticulum to the proteasome for destruction. *Nature* 1996; 384: 432-8.

2. Carillo S, Pariat M, Jariel-Encontre I, Steff A, Piechaczyk M. Le catabolisme protéique intracellulaire : une fonction biologique majeure. Partie I: les mécanismes de dégradation. *Med Sci* 1995; 11: 723-34.

3. Bonifacio JS. Reversal of fortune for nascent proteins. *Nature* 1996; 384: 405-6.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le mode d'action des recombinaisons Rag.** La recombinaison des segments de gènes codant pour les immunoglobulines et pour le récepteur de l'antigène des lymphocytes T exige les produits des gènes *Rag-1* et *Rag-2*, en *trans*, et les séquences signal de recombinaison (RSS, *recombinations signal sequences*) flanquant chaque segment de gènes, en *cis* [1]. Ces RSS sont composées d'un heptamère (CACAGTG) adjacent à l'élément codant et, 12 ou 23 paires de bases plus loin, d'un nonamère (ACAAAACC). La recombinaison se fait entre une RSS avec un espaceur de 12 pb et une RSS avec un espaceur de 23 pb. Deux articles parus dans la revue *Cell* précisent maintenant le mode d'action des recombinaisons *Rag-1* et *Rag-2*. *Rag-1* semble se fixer au nonamère et cette fixation est renforcée par la présence de l'heptamère, plus efficacement avec un espaceur de 12 qu'avec d'un espaceur de 23 pb. *Rag-2* ne se fixe pas directement à l'ADN mais interagit avec *Rag-1* une fois fixé à ses séquences cibles. La région de *Rag-1* qui se lie à l'ADN présente de nombreuses analogies avec le domaine de liaison des invertases bactériennes de la famille *Hin* et de protéines à boîte homéo [2, 3]. Dans un test *in vitro*, la région de type boîte homéo d'une protéine *Hin* peut d'ailleurs remplacer le domaine similaire de *Rag-1*. L'inver-

tase *Hin* de *Salmonella typhimurium* catalyse une réaction d'inversion d'un fragment chromosomique qui joue un rôle fondamental dans la virulence de l'agent. D'autre part, des résultats antérieurs avaient noté de grandes similitudes entre les réactions biochimiques de recombinaison des segments de gènes d'immunoglobuline et les phénomènes de transposition chez les procaryotes aussi bien que chez les eucaryotes. Il semble donc que les recombinaisons *Rag-1* et *Rag-2* soient des équivalents fonctionnels de transposases et d'invertases bactériennes qui ont continué d'être utilisées pour différents propos tout au long de l'évolution des espèces.

[1. Sigaux F. *Med Sci* 1994; 10: 995-1005.]

[2. Spanopoulou E, et al. *Cell* 1996; 87: 263-76.]

[3. Difilippantonio MJ, et al. *Cell* 1996; 87: 253-62.]

■■■■ **Un organe ou un gène pour la différenciation des lymphocytes T.** Normalement, la différenciation lymphocytaire T se déroule dans le thymus. Cependant, plusieurs indications suggèrent qu'une différenciation des lymphocytes T peut également se faire dans les centres germinatifs des ganglions [1]. Clegg et al. (Seattle, WA, USA) montrent que ce processus pourrait être stimulé par une cytokine, l'oncosta-

tine M (OM), appartenant à la même famille que l'interleukine 6. En effet, des souris transgéniques exprimant le gène de l'oncostatine sous le contrôle du promoteur d'un gène actif dans les lymphocytes T (le gène de la kinase *p56^{lck}*) ont une très importante augmentation des lymphocytes T ganglionnaires dont le phénotype ressemble à celui de thymocytes immatures ($CD4^+ CD8^+ CD3^-$). Ce même phénomène est observé chez des souris *nude*, et est donc tout à fait indépendant du thymus. Des souris *nude* transgéniques récupèrent une certaine immunité cellulaire et peuvent répondre à la greffe de cellules de mélanome. L'effet du transgène peut être reproduit par des injections répétées d'oncostatine [2]. Ainsi, la différenciation des lymphocytes T apparemment tout à fait fonctionnels et semblables à ceux qui subsistent leur maturation dans le thymus peut être stimulée par une cytokine. Cette découverte suggère que l'oncostatine pourrait être très intéressante chez des malades immunodéprimés adultes, par exemple atteints du SIDA, puisqu'elle permettrait, malgré l'involution thymique, de reconstituer une immunité cellulaire solide.

[1. Zheng B, et al. *Nature* 1996; 384: 263-6.]

[2. Clegg CH, et al. *Nature* 1996; 384: 261-3.]