

Un oncogène comme fil d'Ariane vers le gène de la fibrose kystique du pancréas

Comme nous l'avons annoncé l'an dernier (m/s n° 8, vol. 1, p. 440), le gène de la fibrose kystique du pancréas a été localisé sur le chromosome 7, à proximité du gène codant pour l'oncogène met dont le mode d'activation est rapporté dans la nouvelle précédente. L'ADN de la lignée MNNG (voir nouvelle précédente) contenant le gène met activé a été transféré dans des fibroblastes de souris « NIH 3T3 » à l'aide d'une technique dite de « transfert de chromosome » [1]. Il s'agit d'introduire dans les cellules à transférer des fragments entiers de chromosome au lieu de l'ADN purifié, comme cela est pratiqué habituellement. L'intérêt de cette méthode est de transférer dans une cellule une large portion de génome comportant un marqueur de

sélection connu... et des gènes ou séquences intergéniques inconnus dont on sait seulement sur des arguments génétiques qu'ils sont proches du marqueur de sélection...

Dans le cas rapporté ici, le marqueur de sélection est l'oncogène met activé, qui provoque l'apparition de foyers de prolifération (m/s n° 7, vol. 2, p. 405). Ces foyers ont été « sous-clonés » pour obtenir des populations cellulaires dérivées d'une seule cellule transformée, puis injectés dans la souris immunodéprimée Nude, ayant pour effet l'apparition de tumeurs.

Une analyse de l'ADN humain intégré dans les cellules tumorales des souris révéla que sa taille variait de 2 à 10×10^6 kilobases et, dans la majorité des cas, semblait réarrangée par rap-

port à l'organisation normale du génome humain.

Dans un cas, cependant, les 5×10^6 kilobases intégrées semblaient non réarrangées. Ce fragment de génome humain étant composé d'ADN génétiquement lié au gène met, et donc au locus de la fibrose kystique du pancréas, il pourrait permettre de découvrir des fragments plus proches du locus morbide que met lui-même... et même, avec un peu de « chance », le gène de la fibrose kystique lui-même.

A.K.

1. Scambler PJ, Law HY, Williamson R, Cooper CS. Chromosome-mediated gene transfer of six DNA markers linked to the cystic fibrosis locus on human chromosome seven. *Nud Acids Res* 1986 ; 14 : 7159-14.

Les deux récepteurs du glucagon

L'AMPc ne serait pas le « second messenger » principal du glucagon

S'il est une certitude qui était bien ancrée dans l'esprit des endocrinologues et des physiologistes, c'est que le mode d'action du glucagon se faisait uniquement via l'activation de l'adénylate cyclase et la synthèse d'AMP cyclique. Un article récent de Wakelam *et al.* [1] vient de montrer que, dans les conditions physiologiques, il n'en était peut-être rien.

Le TH-glucagon est un analogue de l'hormone qui est incapable de stimuler l'adénylate cyclase mais qui, cependant, stimule complètement la glycogénolyse (hydrolyse du glycogène en glucose), la néoglycogénèse (synthèse de glucose à partir de métabolites des acides aminés) et la synthèse de l'urée au niveau des hépatocytes. Au cours du traitement par le TH-glucagon, la concentration cellulaire de l'AMPc ne change pas mais celle des inositol-phosphates

augmente. La constante d'activation de la production d'inositol-phosphate par le glucagon ou le TH-glucagon est voisine de 0,3 nM. alors que celle de la production d'AMPc par le glucagon n'est que de 6,3 nM.

A faible dose, le glucagon provoque une « désensibilisation » vis-à-vis de son effet ultérieur sur l'activation de l'adénylate cyclase, alors qu'à forte dose il provoque une désensibilisation vis-à-vis de la production ultérieure d'inositol-phosphate (figure 1). Ainsi existerait-il deux types de récepteurs du glucagon (figure 1).

La stimulation de l'un, que nous appellerons récepteur de type 1 par homologie avec les récepteurs de la vasopressine qui sont également de deux types, entraîne l'activation de la phospholipase C, l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5 diphosphate en inositol 3

phosphate (IP₃) et en diacylglycérol (DG).

L'IP₃ entraîne une libération de calcium des citernes de réticulum endoplasmique, le calcium pouvant être le « troisième messenger » responsable des effets métaboliques lors de la stimulation à faible dose de glucagon... comme cela est le cas dans les conditions physiologiques. Le DG stimule la protéine kinase C qui pourrait, par phosphorylation, inactiver la protéine Gs responsable de l'activation de l'adénylate cyclase. Le récepteur de type 2 serait impliqué à des concentrations supérieures de glucagon, conduisant à la stimulation de l'adénylate cyclase via une protéine Gs, comme indiqué dans la nouvelle de m/s n° 10, vol. 2, p. 583. L'activation de Gs pourrait inhiber la phospholipase C [2]. Si les faits rapportés par l'article de Wakelam *et al.* [1] semblent