

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

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 (IP_3) et en diacylglycérol (DG).

L' IP_3 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

■■■ BRÈVES ■■■

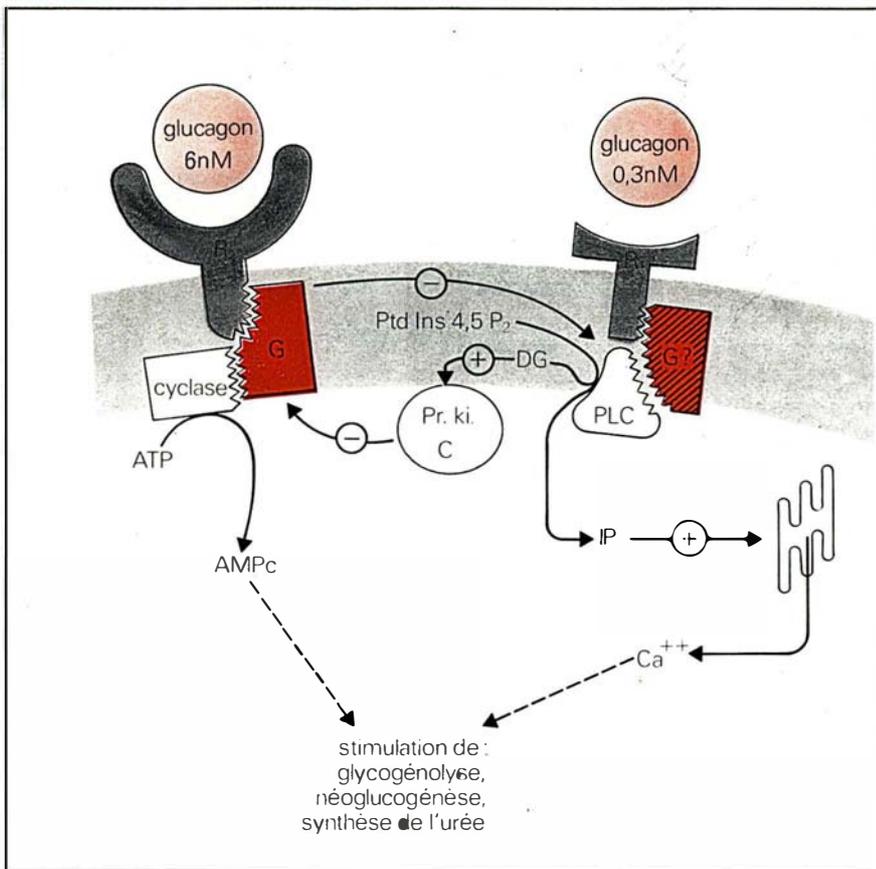


Figure 1. **Les deux types de récepteur du glucagon et leurs rôles.** Cyclase = adénylate cyclase ; Pr. ki. C = protéine kinase C ; Ptd Ins 4,5 P₂ = phosphatidyl-Inositol 4,5 diphosphate ; DG = diacylglycérol ; IP₃ = inositol triphosphate ; R₁ et R₂ = récepteurs du glucagon de type 1 et 2 ; G_s = protéine G_s ; G ? = protéine G hypothétique.

A faible concentration en glucagon, la stimulation de R₁ provoque l'activation de la PLC qui hydrolyse le Ptd Ins 4,5 P₂ en DG et IP₃. L'IP₃ provoque la sortie de calcium ionisé (Ca⁺⁺) des citernes de réticulum endoplasmique. Le Ca⁺⁺ serait ici le « troisième messager » de l'action hormonale. Le DG stimule la Pr. ki. C qui pourrait phosphoryler et inactiver G_s, provoquant la « désensibilisation » du système aboutissant à l'activation de l'adénylate cyclase.

A plus forte concentration de glucagon, les récepteurs R₂ sont stimulés, activant, via la protéine G_s, l'adénylate cyclase et donc la synthèse d'AMPc, second messager de l'action hormonale. G_s activé pourrait désensibiliser la PLC vis-à-vis de la stimulation des récepteurs R₁.

indiscutables, de nombreux travaux ultérieurs seront nécessaires pour comprendre la signification de l'existence de ces deux systèmes de stimulation hormonale aboutissant apparemment aux mêmes conséquences métaboliques, les conditions de mise en jeu de l'un ou de l'autre, et leurs interactions. De même, il sera passionnant de déterminer si une telle dualité de récepteurs et de systèmes de « seconds messagers »

est également vraie pour les nombreuses autres hormones considérées comme agissant exclusivement via l'activation de l'adénylate cyclase.

A.K.

1. Wakelam MJO, Murphy GJ, Hruby VJ, Houslay MD. Activation of two signal-transduction systems in hepatocytes by glucagon. *Nature* 1986 ; 323 : 68-70.
2. Petersen OH, Bear C. Two glucagon transducing systems. *Nature* 1986 ; 323 : 18.

■■■ Une transplantation de moelle osseuse chez des chiens adultes atteints d'une maladie de surcharge, la fucosidose, a montré qu'une activité enzymatique notable se retrouvait dans les cellules nerveuses des receveurs. Ces résultats suggèrent qu'un traitement précoce par greffe de moelle chez des malades porteurs de maladies de surcharge affectant le système nerveux central pourrait peut-être se montrer efficace dans certains cas.

[Taylor RM *et al.* *Lancet* 1986 ; ii : 772-4.]

■■■ Le facteur natriurétique cardiaque est synthétisé non seulement dans les oreillettes mais aussi dans les ventricules chez le rat. C'est ce que viennent de démontrer A.-L. Lattion *et al.*, en utilisant une sonde complémentaire de l'ARN messager codant pour la portion C-terminale du facteur natriurétique. Cependant, l'ARN messager est environ cinquante fois moins abondant dans les ventricules que dans les oreillettes. Dans quatre modèles expérimentaux différents, où augmente le volume plasmatique, l'ARN messager s'élève dans les oreillettes et les ventricules, principalement le ventricule gauche.

[Lattion AL *et al.* *Am J Physiol* 1986, sous presse.]

■■■ La culture de cellules musculaires humaines vient de faire un progrès décisif. Jusqu'à présent, bien que formant des myotubes, ces cellules ne contenaient que des isoenzymes de type fœtal. En les faisant innover in vitro par des explants de moelle épinière de rat, on obtient des fibres qui, non seulement, se contractent, mais possèdent aussi les protéines et isoenzymes spécifiques du muscle adulte. L'étude in vitro des maladies musculaires devrait donc devenir enfin possible.

[Martinuzzi A *et al.* *J Cell Biol* 1986 ; 103 : 1423-9.]