

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.]