

■■■ Le récepteur de l'hormone de croissance est une protéine de 620 acides aminés, probablement abondamment glycosylée. Sa séquence a été déduite de celle de clones d'ADNc récemment isolés de banques d'ADNc préparées à partir des ARNm de foies de lapin et d'homme. Le récepteur comporte un domaine carboxyterminal intracytoplasmique de 350 résidus, une courte région transmembranaire de 23 résidus et un domaine extracellulaire de 247 résidus situés du côté aminoterminal. La séquence protéique n'a aucune homologie avec celle des « tyrosines kinases », ni d'aucun autre type de récepteur. Rien n'est connu des mécanismes de la « transduction » du signal hormonal par l'intermédiaire de ce récepteur à chaîne unique. La liaison de l'hormone, comme cela a été suggéré dans d'autres cas, pourrait entraîner une agrégation de plusieurs récepteurs, indispensable à la transduction du signal. La possession d'un clone s'exprimant dans des cellules eucaryotes en un récepteur fonctionnel permettra, grâce aux expériences consistant à préciser les relations structure-fonction à l'aide de mutations variées de la séquence du récepteur, de déterminer ce qui est important pour la transmission du message hormonal et donc d'en éclairer probablement le mécanisme. [Leung DW, *et al. Nature* 1987; 330 : 521-2]

■■■ La perception du goût implique l'ouverture de canaux à potassium sous l'action d'une protéine-kinase stimulée par les nucléotides cycliques. L'ouverture ou la fermeture de canaux à sodium joue un rôle essentiel dans la perception visuelle et olfactive; dans les deux cas les canaux ioniques sont directement contrôlés par la fixation de nucléotides cycliques (GMPc et AMPc), sans intervention de protéine-kinase (*m/s n° 4, vol. 3, p. 232*). La transduction du signal gustatif provoqué par des substances sucrées semble nécessiter elle aussi l'action de nucléotides cycliques, AMPc ou (et ?) GMPc. Le

sucré, l'AMPc et le GMPc provoquent un blocage des canaux à potassium de la membrane basolatérale des cellules gustatives, et donc un signal de dépolarisation. Une étude en *patch clamp* d'un fragment de membrane montre que la sous-unité catalytique des protéine-kinases stimulées par l'AMPc reproduit l'effet d'inactivation des canaux potassiques [1, 2]. Il est donc probable que les molécules goûtées comme « sucrées » agissent en stimulant, via une G-protéine, l'adénylate cyclase, augmentant ainsi la concentration intracellulaire en nucléotides cycliques qui, stimulant une protéine-kinase, aboutirait à la phosphorylation des canaux ou d'une protéine régulatrice agissant sur eux. Ce mécanisme n'est d'ailleurs pas général pour toutes les sensations gustatives. Le goût « salé » pourrait être dû à une dépolarisation secondaire à l'entrée passive de sels dans la cellule, par l'intermédiaire de canaux non « contrôlés », sensibles à l'amiloride. Les ions H⁺ caractéristiques du goût « acide » pourraient directement inactiver les canaux potassiques de la membrane apicale. Les molécules perçues comme « amères » semblent, comme les molécules « sucrées », se lier à des récepteurs apicaux, mais couplés, par l'intermédiaire de G-protéine, à la phospholipase C et non à l'adénylate cyclase.

[1. Avenet P, *et al. Nature* 1988; 331 : 351-4]

[2. Tonosaki K, *et al. Nature* 1988; 331 : 354-6]

[3. Teeter J, Gold GH, *Nature* 1988; 331 : 298-9]

■■■ Le gène du rétinoblastome est fréquemment délété dans des tumeurs d'origine mésenchymateuse. Le clonage du gène RB1 a été rapporté récemment (*m/s n° 6, vol. 3, p. 363*). Ce gène est impliqué dans les formes familiales et sporadiques de rétinoblastome. La découverte de sa fréquente délétion dans ces tumeurs est l'un des premiers exemples connus du rôle joué dans la cancérisation par la perte d'un matériel

génétique codant peut-être pour des substances contrôlant la prolifération cellulaire. Une récente étude vient de montrer que le gène RB1 était également délété dans un certain nombre de tumeurs mésenchymateuses comme des ostéosarcomes et des sarcomes des tissus mous. Le gène RB1 pourrait donc jouer un rôle d'anti-oncogène dans des cellules d'origine neuroectodermique (la rétine) aussi bien que mésodermique (le mésenchyme). [Friend SH, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84 : 9059-63]

■■■ Des familles d'endosomes. Les endosomes sont des organites subcellulaires; ils jouent un rôle central dans la circulation des macromolécules captées lors de l'endocytose, comme les récepteurs et leurs ligands (*m/s n° 6, vol. 2, p. 334*). Séparés des autres organites par ultracentrifugation, ils sont eux-mêmes hétérogènes. Leur analyse, pratiquée à partir de cellules CHO de hamster chinois, vient d'aboutir à la séparation de deux sous-populations par électrophorèse: les endosomes précoces incorporent un marqueur comme la peroxydase de raifort en trois minutes, alors que ce même marqueur n'atteint les endosomes tardifs qu'en plus de dix minutes. Sur le plan biochimique, les deux types diffèrent par leur composition protéique et par le pH, plus acide dans les endosomes tardifs. Mais la principale différence est fonctionnelle. Les métabolites passent obligatoirement d'abord par les endosomes précoces; ils peuvent ensuite suivre deux voies: les uns se rendent des précoces aux tardifs et ces derniers les livrent aux lysosomes pour y être dégradés. D'autres, qui font l'objet d'un recyclage, sont entièrement traités par les endosomes précoces: par exemple, la transferrine pénètre dans les endosomes, liée à son récepteur, décharge son fer en une réaction qui dépend de l'acidification, puis repart vers la membrane et la surface de la cellule, sous forme d'apotransferrine toujours liée au récepteur. Les obser-

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les G-protéines, une seconde cible du lithium!** Le lithium est largement utilisé dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive. A faible concentration, il inhibe le recyclage de l'inositol provenant de l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate, provoquant ainsi une déplétion en phospholipides à inositol et une inhibition de l'action des hormones et neuropeptides passant par l'activation de la phospholipase C. Sa cible précise d'action est l'inositol 1-phosphate-phosphatase, enzyme produisant de l'inositol libre à partir de l'inositol 1-phosphate. La spécificité de son action pour des cellules cérébrales serait due au fait que le cerveau ne recevant pas d'inositol « alimentaire » est très dépendant du recyclage de l'inositol endogène pour régénérer ses stocks de phospho-inositides. Une équipe israélienne vient de montrer que, à des concentrations atteintes lors du traitement de malades par le lithium (0,6 à 1 mM), cet agent inhibe l'augmentation de la fixation du GTP à des protéines de membrane que provoquent des hormones et transmetteurs, agonistes adrénergiques et muscariniques. Ce phénomène de fixation du GTP induite par les agonistes est dû à l'activation des G-protéines par les récepteurs liés à leur ligand. Les récepteurs adrénergiques sont couplés à l'adénylate cyclase via une protéine G_s , alors que les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine sont couplés tout à la fois à l'adénylate cyclase via la G-protéine inhibitrice G_i et, probablement, à la phospholipase C. Il apparaît ainsi que le lithium puisse inhiber différentes protéines G et ainsi différentes voies de stimulation par les neurotransmetteurs, notamment adrénergiques et cholinergiques.

[Avissar S, *et al. Nature* 1988 ; 331 : 440-2]

■■■ **Base moléculaire du phénotype « métaboliseurs lents de la débrisoquine », le plus fréquent des déficits enzymatiques.** Comme *m/s* l'a analysé en détail dans un numéro consacré à ce sujet (*m/s* n° 7, vol. 2), il existe de grandes variations entre les

individus quant à leur aptitude à métaboliser les « xénobiotiques ». La débrisoquine, par exemple, un anti-hypertenseur, est métabolisée de 10 à 200 fois plus activement par certaines personnes que par d'autres. Ces dernières, appelées « métaboliseurs lents » sont très susceptibles aux effets secondaires de la débrisoquine... et peut-être d'autres substances. Les métaboliseurs lents sont pratiquement dépourvus d'une isoforme de cytochrome P450, le cytochrome P450 db 1. L'ADNc codant pour le cytochrome P450 db 1 normal a été cloné et utilisé comme sonde pour analyser le gène et le messenger correspondant chez les sujets déficients. Le déficit semble dû à différentes anomalies génétiques entraînant toutes une réaction d'excision-épissage anormale et la production d'un ARN non fonctionnel. Le phénotype « métaboliseur lent » se transmet sur un mode autosomique récessif ; sa fréquence est de 5 à 10% dans les populations blanches d'origine européenne, ce qui correspond à un allèle muté dont la fréquence est de 35 à 43%... constituant probablement le plus fréquent des gènes mutés non fonctionnels trouvés dans une population naturelle. Une telle fréquence implique pratiquement que cette mutation confère un avantage à ceux qui en sont porteurs. La métabolisation des xénobiotiques est une arme à double tranchant : certes, elle permet de détoxifier les drogues... mais elle crée aussi, ce faisant, des molécules réactives pouvant être hépatotoxiques par elles-mêmes, voire cancérogènes. Il n'est peut-être pas désavantageux d'avoir un tel déficit !

[Humphries CG, *et al. Nature* 1988 ; 331 : 446-9]

■■■ **Le TNF α (tumor necrosis factor) protège-t-il contre le lupus ?** Une souche de souris (hybrides NZB/NZW) développe une maladie auto-immune sévère qui ressemble au lupus érythémateux. Chez l'homme, comme chez la souris, la maladie montre une forte association avec les produits de certains allèles du complexe majeur d'histocompati-

bilité. Le gène du *tumor necrosis factor* α (TNF α) est localisé au sein de ce complexe H2 de la souris et pourrait intervenir dans la pathogénie de la néphrite du lupus chez ces souris : en effet un polymorphisme de restriction situé dans le gène du TNF α est corrélé à des taux faibles de TNF α produit par les souris NZW [1]. De plus, l'injection de TNF α recombiné retarde l'apparition de la néphrite. Au contraire, un traitement par l'interféron γ , qui, pourtant, présente par ailleurs des synergies avec le TNF α , accélère l'apparition des symptômes [2].

[1. Jacob CO, Mc Devitt HO. *Nature* 1988 ; 331 : 356-8]

[2. Jacob CO, *et al. J Exp Med* 1987 ; 166 : 798-802]

■■■ **Des anticorps anti-acétylcholine dans la maladie d'Alzheimer.**

L'atteinte des neurones cholinergiques est une des lésions essentielles du cerveau des sujets ayant une maladie d'Alzheimer. Chez huit patients, une équipe franco-suédoise vient de démontrer six fois la présence, dans le liquide céphalorachidien, d'anticorps reconnaissant des épitopes antigéniques de type acétylcholine au niveau de neurones de rat. Rappelons que le rôle déterminant joué par l'atteinte du système cholinergique dans cette affection a été récemment illustré par la création d'un modèle animal de maladie d'Alzheimer par destruction élective de certains neurones de ce système (*m/s* n° 4, vol. 4, p. 197). Dans certains cas, l'origine de cette atteinte pourrait être immunologique.

[Mc Rae-Degueurce A, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 9214-8]

■■■ **Une nouvelle lignée d'hépatocytes en culture produisant de l'antigène HBs a été établie.** Cette lignée, appelée Tong/HCC, est dérivée d'un carcinome hépatocellulaire humain et produit également de l' α -foetoprotéine, de l'albumine et de l' α_1 -antitrypsine. Les synthèses protéiques spécifiques sont stimulées par les glucocorticoïdes. Enfin, l'ADN du virus B est intégré au génome.

[Stevenson D, *et al. Hepatology* 1987 ; 7 : 1291-5]