

■■■ **Des mutations induites sous la pression de l'environnement ?** S'il est une notion très généralement admise, pratiquement consubstantielle à la vision darwinienne de l'évolution, c'est bien celle que les mutations sont des événements aléatoires, souvent individuellement « neutres » (c'est-à-dire ne conférant aucun avantage ou désavantage aux individus les portant), éventuellement désavantageuses ou avantageuses ; dans ce dernier cas, la population mutée va être sélectionnée et tendre à remplacer les autres individus. Selon ce schéma, en aucun cas la mutation n'est « adaptative », c'est-à-dire provoquée par le milieu pour permettre à l'organisme ou au microorganisme de s'adapter à des changements de l'environnement.

C'est dire le bruit que fit, en 1988, l'article de J. Cairns *et al.* [1], qui montrait que, en dehors de toute division cellulaire (donc sans possibilité de faire intervenir un processus de sélection naturelle « accéléré »), des *E. Coli* incapables d'utiliser le lactose (Lac⁻) avaient un très fort taux de mutations inverses (*reversions*) lorsqu'on les plaçait dans un milieu contenant du lactose comme source nutritive [1]. Ces résultats étaient si hétérodoxes qu'ils suscitaient, séquentiellement, incrédulité, puis hostilité.

Une plus récente publication de B.G. Hall arrive cependant aux mêmes conclusions que Cairns au terme d'expériences semblant plus convaincantes encore que celles de ce dernier [2]. Des mutants de *E. Coli* incapables de synthétiser du tryptophane (Try⁻), et donc de pousser sans tryptophane, ont un fort taux de mutations inverses lorsqu'on les fait croître sur un milieu sans Try. De même, des bactéries Cys⁻ « réversent » vers un phénotype Cys⁺ dans un milieu sans cystéine. Des doubles mutants Try⁻ et Cys⁻ engendrent des bactéries Try⁺ Cys⁻ sur un milieu sans tryptophane et Try⁻ Cys⁺ sur un milieu sans cystéine. En revanche, on n'observe pas d'accumulation de mutants Val^R (résistants à l'inhibition de la croissance par la valine), ce qui signifie

que l'augmentation des mutations adaptatives « profitables » n'est absolument pas associée à une augmentation de la fréquence des mutations neutres.

Le mécanisme de l'induction de mutations adaptées à des caractéristiques du milieu est tout à fait mystérieux. Si les résultats de Cairns et de Hall devaient être définitivement confirmés, cela déboucherait sur une importante remise en question d'un des dogmes majeurs de la génétique et vers un nouveau domaine d'investigation, celui des mécanismes de l'influence du milieu sur le génome [3].

[1. Cairns J, *et al.* *Nature* 1988 ; 335 : 142-5.]

[2. Hall BG, *et al.* *Genetics* 1990 ; 126 : 5-16.]

[3. Stahl FN, *Nature* 1990 ; 346 : 791.]

■■■ **Une nouvelle étape dans l'élucidation du mécanisme des déficits immunitaires combinés sévères (DICS).** Quarante années viennent de s'écouler depuis la première description des DICS : on sait maintenant que ce syndrome réunit un spectre assez large d'affections, en général génétiques (liées au sexe, ou transmises sur le mode autosomique), parfois sporadiques, de mécanismes divers. À côté du syndrome initial « d'agammaglobulinémie de type Suisse », 15 à 20 % des cas comportent un déficit en adénosine désaminase, enzyme indispensable à la différenciation des T-lymphocytes. La plupart des autres cas de DICS semble relever d'un déficit fonctionnel majeur de la voie d'activation des lymphocytes T, associé à une production déficiente de cytokines. Très récemment, des anomalies primaires pouvant aboutir à un syndrome de DICS ont été décrites, incluant des anomalies de l'expression des récepteurs à l'interleukine 1, de l'expression des récepteurs CD3, ou de la transduction du signal.

Weinberg et Parkman [1] rapportent un cas de DICS apparemment dû à

un défaut sélectif et primaire de production de l'interleukine 2 (IL2) chez un nourrisson : celui-ci avait bien des récepteurs de l'IL2 sur ses lymphocytes T circulants, mais le déficit était dû à une absence sélective d'ARN messager de l'IL2, le gène de celle-ci étant présent. Le mécanisme de ce défaut de production peut être plurifactoriel ; on ne sait pas clairement si les cellules sécrétant l'IL2 et celles exprimant les récepteurs à l'IL2 sont des populations différentes ou partiellement identiques. La possibilité d'une anomalie de la maturation des cellules T ou de la captation du calcium extracellulaire due à une transduction défectueuse du signal est évoquée. Des déficits, considérés comme secondaires, dans la production d'IL2 ont déjà été signalés dans des situations cliniques variées incluant le syndrome d'immunodéficience acquise, les maladies auto-immunes, et les suites de transplantation médullaire. Dans le cas de Weinberg et Parkman [1], l'hypothèse d'une mutation dans les séquences du gène de l'IL2 fixant le facteur nucléaire d'activation des lymphocytes T (NFAT) semble intéressante à évoquer, de même qu'un déficit fonctionnel de production de NFAT.

L'intérêt potentiel du traitement de certains cas de DICS par l'IL2 deviendra évident, lorsque l'hypothèse soulevée par ce travail aura été vérifiée dans d'autres cas similaires. [1. Weinberg K, Parkman R. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1718-23.]

■■■ **Un peptide intercalaire de la pro-thyrolibérine potentialise l'effet stimulateur de la TRH sur les cellules antéhypophysaires.** Le précurseur de la thyrolibérine (*thyrotropin-releasing hormone* ou TRH) est une protéine de 255 acides aminés qui contient cinq copies de la séquence Gln-His-Pro-Gly flanquées d'une paire d'acides aminés basiques (B : Lys ou Arg) [1]. Sous l'action conjuguée des endopeptidases et de l'enzyme d'amidation PAM (*peptidyl-*

glycine alpha-amidating mono oxygenase), le pro-TRH est donc susceptible d'engendrer 5 molécules de TRH (pGlu-His-Pro-NH₂) et 7 peptides cryptiques, dont 4 sont intercalés entre les séquences B-B-Gln-His-Pro-Gly-B-B, 2 sont dérivés de la séquence N-terminale et 1 est situé en C-terminal. Bien qu'au total les peptides cryptiques représentent 92 % de la masse moléculaire totale du pro-TRH, leur fonction, comme celle de très nombreux peptides résiduels issus des précurseurs protéiques, restait inconnue. Grâce à une active collaboration, trois équipes françaises (Rouen, Montpellier et Paris VII) viennent de démontrer que l'un des peptides intercalaires du pro-TRH, situé entre les 3^e et 4^e copies de la séquence Gln-His-Pro-Gly, potentialise l'effet de la TRH sur les cellules thyroïdes hypophysaires [2]. Il s'agit d'un cas tout à fait remarquable de coopérativité entre deux neuropeptides dérivés d'un même précurseur, ce qui va sans aucun doute provoquer un regain d'intérêt pour les fonctions éventuelles de nombreux autres peptides cryptiques.

[1. Lechan RM, *et al. Science* 1986 ; 231 : 159-61.]

[2. Bulant M, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4439-43.]

■■■ **Le recrutement des unités actives de Na⁺-K⁺-ATPase à partir d'un pool préexistant inactif : rôle du sodium intracellulaire et de l'aldostérone.** Le canal collecteur cortical (CCC) est un segment tubulaire rénal sensible à l'aldostérone, hormone qui augmente la réabsorption du sodium. L'aldostérone augmente l'entrée apicale du sodium dans la cellule ; la concentration intracellulaire de Na, [Na]_i, est accrue ; la Na⁺-K⁺-ATPase, située à la face basolatérale de la cellule, est stimulée, ce qui entraîne la sortie du Na. Deux équipes françaises, C. Barlet-bas *et al.* (au Collège de

France-Unité associée 219 du Cnrs [1]) et M. Blot-Chabaud *et al.* (Inserm U.246, au CEN Saclay [2]), ont analysé ce phénomène sur les cellules de CCC de rat et de lapin, respectivement. Leurs résultats sont bien concordants. L'augmentation de [Na]_i s'accompagne d'une augmentation de l'activité de la Na⁺-K⁺-ATPase et de la liaison spécifique de l'ouabaine marquée au tritium. Cet effet est rapide (en 15 à 60 minutes) et ne dépend pas de la synthèse *de novo* de la Na⁺-K⁺-ATPase, puisque ni l'actinomycine D ni la cycloheximide ne le suppriment. Cela suggère que l'augmentation de [Na]_i induit le recrutement de nouvelles unités de Na⁺-K⁺-ATPase à partir d'un pool préexistant. La surrénalectomie diminue le nombre de sites de liaison de l'ouabaine (sans modifier l'affinité) et supprime l'effet du [Na]_i. L'aldostérone est donc nécessaire à la constitution et/ou à l'activation de ce pool, réservoir disponible pour faire face à tout afflux intracellulaire de sodium. Il reste à savoir si ce pool est composé d'unités inactives situées dans la membrane cellulaire ou d'unités localisées dans la cellule elle-même, si d'autres segments tubulaires en disposent, enfin si le [Na]_i est le seul élément qui contrôle son recrutement.

[1. Barlet-Bas C, *et al. J Biol Chem* 1990 ; 265 : 7799-803.]

[2. Blot-Chabaud M, *et al. J Biol Chem* 1990 ; 265 : 11676-81.]

■■■ **Antioncogènes et sénescence : absence de phosphorylation du produit du gène du rétinoblastome dans des fibroblastes sénescents.** Le produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome, p110^{Rb}, semble capable de bloquer la division cellulaire lorsqu'il est déphosphorylé et non après la phosphorylation qui survient lorsque, de G₀ et G₁, la cellule passe en phase S (*m/s*, n° 4,

vol. 5, p. 259). Les produits d'oncogènes nucléaires viraux tels l'antigène T de SV40, E1A d'adénovirus et E7 de papillomavirus sont susceptibles de former des complexes avec p110^{Rb}. L'antigène T de SV40 ne peut se lier à p110^{Rb} que lorsque cette dernière protéine est déphosphorylée. Il est donc probable que l'entrée dans le cycle cellulaire nécessite l'inactivation de p110^{Rb}, que ce soit par phosphorylation ou par complexation avec des produits d'oncogènes.

G.H. Stein *et al.*, de Boulder (CO, USA), viennent de montrer que les fibroblastes humains cultivés en l'absence de sérum (c'est-à-dire en l'absence de facteur de croissance), ne se divisant donc pas, possédaient comme attendu une forme déphosphorylée de p110^{Rb}, qu'ils soient jeunes ou sénescents. En revanche, la stimulation par le sérum provoque la phosphorylation de p110^{Rb} dans les cellules jeunes, qui vont se diviser, mais non dans les cellules sénescents qui vont être incapables d'entrer dans le cycle mitotique. L'hypothèse que le maintien de p110^{Rb} dans sa forme déphosphorylée joue un rôle essentiel dans l'absence de réponse au sérum est renforcée par l'aptitude des oncogènes T de SV40 et E1A à stimuler la division des cellules sénescents ; on sait en effet que ces produits d'oncogènes peuvent inactiver p110^{Rb} déphosphorylée en la complexant. Formellement, ces résultats peuvent s'expliquer par une anomalie des systèmes de phosphorylation (protéine kinase) ou de déphosphorylation (protéine phosphatase) du produit du gène *Rb*. On ne peut non plus formellement exclure que le blocage de la division se fasse par altération d'un système situé en amont de l'intervention de p110^{Rb} dans la cascade des événements conduisant à la mitose ; dans ce cas, cependant, il faut supposer que les oncogènes T et E1A agiraient aussi en levant ce blocage.

[1. Stein GH, *et al. Science* 1990 ; 249 : 666-9.]