

■■■■ **c-Kit intervient dans la régulation du facteur de transcription Microphthalmia par l'intermédiaire de la voie des MAP-kinases.** Les mutations des locus codant pour le facteur de transcription Microphthalmia (Mi), le récepteur c-Kit ou son ligand, le facteur Steel (Sl), entraînent toutes trois un dysfonctionnement des cellules mastocytaires et des mélanocytes. A ces anomalies s'ajoutent, dans le phénotype Mi, une ostéopétrose et un défaut des cellules NK (*natural killer*) et, chez l'homme, le syndrome de Waardenburg-2 (*m/s*, n° 1, vol. 11, p. 133); dans le cas d'un défaut des gènes *c-Kit* ou *Sl*, on observe des altérations de l'hématopoïèse et des gonades. L'association d'un défaut de pigmentation et d'une atteinte des mastocytes dans ces trois affections suggérerait que les trois protéines pouvaient utiliser des voies de signalisation communes. L'article de Hemesath *et al.* (Boston, MA, USA) dans *Nature* confirme cette hypothèse et montre que la phosphorylation et l'activation de Mi dans le noyau sont assurées par une kinase de la voie des MAP-kinases, elle-même activée en réponse à la fixation de Sl sur son récepteur c-Kit [1]. La protéine Mi ne contenant pas de résidus tyrosine, ne peut être un substrat direct pour l'activité tyrosine-kinase de c-Kit. Il fallait donc un intermédiaire, qui se trouve être Erk-2, une MAP-kinase. La fixation de Sl sur son récepteur c-Kit active la voie des MAP-kinases, et en particulier la kinase MEK, qui phosphoryle à son tour Erk-1 et Erk-2 en aval. Ces deux kinases Erk-1 et Erk-2 migrent alors dans le noyau où elles phosphorylent plusieurs facteurs de transcription, dont Mi, qui, dans les mélanocytes, stimule le promoteur d'une enzyme (tyrosinase) essentielle à la synthèse du pigment. En utilisant des techniques *in vitro* associant cartographie tryptique en deux dimensions des peptides phosphorylés, fractionnement par HPLC, et mesure de l'activité kinase *in vitro*, les auteurs montrent que Mi est directement phosphorylé par

Erk-2, elle-même activée en réponse à la fixation de Sl sur c-Kit. L'utilisation de mutants permet aux auteurs de déterminer que Mi est phosphorylée par Erk-2 au niveau du résidu sérine 73. Ces études biochimiques, réalisées à partir d'une lignée de cellules de mélanome humain (501 mel) sont complétées par un test fonctionnel de transactivation dans lequel l'ADN codant pour la protéine Mi normale ou la protéine mutée au niveau de la sérine 73, est cotransfecté avec le gène marqueur *luciférase* placé sous le contrôle du promoteur tyrosinase. Le promoteur tyrosinase est activé par la protéine Mi normale mais pas par une protéine mutée sur le résidu sérine 73. Cette interrelation entre les voies de signalisation de c-Kit et Mi explique que des altérations pigmentaires soient observées dans les mutations affectant c-Kit, Sl ou Mi. Plus généralement, cette étude prouve qu'une cytokine peut intervenir dans un processus de différenciation où on ne l'attendait pas en agissant sur la fonction d'un facteur de transcription nucléaire par l'intermédiaire des enzymes activées par la cascade de signalisation.

[1. Hemesath T, *et al. Nature* 1998; 391: 298-301.]

■■■■ **Mutant polyvariant de la mucoviscidose: un polymorphisme à la base d'une pénétrance variable.** La mucoviscidose est la maladie monogénique la plus fréquente dans les populations européennes. Plus de 720 mutations pathogènes ont déjà été décrites, auxquelles il faut ajouter plus de 120 polymorphismes considérés comme neutres. L'identification se fonde, cependant, sur le fait que 85 % des cas sont dus à quelques mutations fréquentes, dont une largement prédominante. Les ambiguïtés restantes sont le fait de sujets appartenant à divers groupes ethniques, de mutations rares, mais aussi de certaines mutations dont la pénétrance semble très variable, rendant aléatoire le conseil génétique. C'est le cas du

site polymorphe Tn situé à la fin du 8^e intron, T5, T7 ou T9, dont la conséquence est une proportion variable de perte de l'exon 9, et des effets fonctionnels eux aussi variables. Mais, là encore, la corrélation entre génotype et phénotype n'est pas claire. Un groupe de chercheurs belges, de Louvain, a fait l'hypothèse que la combinaison de polymorphismes intragéniques dits neutres pourrait se traduire par l'expression d'une protéine CFTR moins fonctionnelle ou même quantitativement insuffisante [1]. Les auteurs ont ainsi mis en évidence, par l'étude des transcrits chez différents malades, et par un système d'expression en cellules COS, le rôle modulateur en *cis* d'au moins deux polymorphismes, qui ne sont jamais pathogènes par eux-mêmes: un microsatellite (TG)_m, situé dans le même intron que le mutant Tn, et s'associant à lui de façon variable, un mutant méthionine → valine au codon 470 (M470V). Ces mutants, qualifiés de polyvariants, démontrent donc la nécessité fréquente d'un criblage exhaustif, identifiant la pénétrance d'un mutant dans le contexte de son haplotype.

[1. Cuppens H, *et al. J Clin Invest* 1998; 101: 487-96.]

SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Séance du 13 mai 1998 - 16 heures

La Mélatonine

Y. TOUITOU (Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris)

La mélatonine, un agent de synchronisation

A. D. STROSBERG (CNRS - Paris)

Récepteurs de la mélatonine, structure et fonctions

P. CHEMINEAU (INRA - Tours)

Mélatonine et reproduction

J. SERVIÈRE (INRA - Jouy-en-Josas)

Rôle des mitochondries dans le vieillissement

CHU Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France (salle 219)

Renseignements :

Secrétariat de la Société de Biologie,

Collège de France,
3, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05
Tél./Fax : 01 44 27 13 40