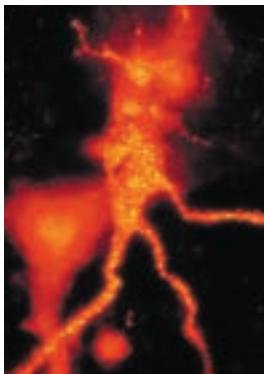


SOMMAIRE DES BRÈVES

- 31 • Pas de libération de neurotransmetteurs sans synaptobrévine
- 32 • La maladie de Huntington enfin mouchée ?
- 32 • Une lettre vous manque et le langage est désarticulé
- 33 • Le NO au secours de Frank, Starling et surtout Anrep !
- 34 • Après la prestine, la stéréociline
- 34 • Mégaline et cubiline réabsorbent les protéines
- 35 • Du bon cholestérol glial pour les synapses
- 35 • Téléphone portable = sthétoscope portable ?
- 36 • Hémoglobine C et protection contre le paludisme à *P. falciparum*
- 36 • TSIX, une vieille habitude inutile ?
- 37 • Victoria et Vicky se portent bien, mais cela ne suffit pas
- 37 • Attraction sexuelle et résistance aux infections : le parfum envoûtant de la diversité génétique
- 38 • Le propriétaire et le voleur : des animaux doués de raison ?
- 39 • Des mutations de la télomérase dans la dyskératose congénitale
- 40 • Des progrès en vue grâce à p53 de *C. elegans*



Pas de libération de neurotransmetteurs sans synaptobrévine

Thierry Galli

> **Les neurotransmetteurs sont libérés par les terminaisons pré-synaptiques des neurones sous l'effet de l'entrée de calcium consécutive à l'arrivée de potentiels d'action.** L'exocytose des neurotransmetteurs se fait par la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane pré-synaptique. La synaptobrévine est une petite protéine membranaire des vésicules synaptiques. Elle forme un complexe avec la syntaxine 1 et SNAP-25, deux protéines de la membrane plasmique pré-synaptique. Ce complexe est une tresse d'hélices dont l'assemblage rapprocherait intimement les membranes jusqu'à leur fusion. Chez la souris, l'inactivation du gène de la synaptobrévine provoque la mort dès la naissance et un blocage sévère de la libération de neurotransmetteurs des neurones obtenus à partir de l'hippocampe embryonnaire. Des potentiels miniatures sont toujours enregistrés mais leur fréquence

est fortement affaiblie. La composante de la libération de neurotransmetteurs dépendante du calcium est diminuée 100 fois, celle provoquée par une solution de sucrose hypertonique n'étant réduite que 10 fois. Sur la base de cette inhibition incomplète, les auteurs proposent que la synaptobrévine catalyse la fusion membranaire plutôt qu'elle n'en soit un acteur absolument requis. Cette hypothèse n'est pas formellement démontrée. Une autre interprétation des résultats pourrait conduire à l'idée qu'une aussi forte inhibition de la libération de neurotransmetteurs en l'absence de la synaptobrévine place cette dernière au cœur de la machinerie de l'exocytose des vésicules synaptiques. Cela était déjà l'interprétation du blocage de la libération de neurotransmetteurs par la neurotoxine tétanique et par les neurotoxines botuliniques qui protéolysent la synaptobrévine. La libération résiduelle, indépendante de la synaptobrévine, pourrait être relayée par des homologues, étudiés dans cette étude. En revanche, il est remarquable que le cerveau se développe normalement en l'absence de synaptobrévine. Voilà qui pourrait démontrer que la libération des neurotransmetteurs ne joue pas de rôle majeur avant la naissance. ♦

1. Schoch J, et al. *Science* 2001 ; 294 :11-7.

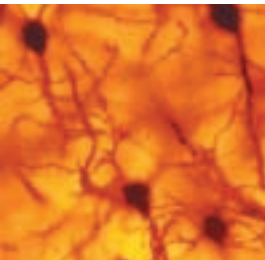
remarquable que le cerveau se développe normalement en l'absence de synaptobrévine. Voilà qui pourrait démontrer que la libération des neurotransmetteurs ne joue pas de rôle majeur avant la naissance. ♦



> Bien que le gène responsable de la maladie de Huntington (codant pour la huntingtine) ait été découvert dès 1993, le mécanisme exact de la dégénérescence neuronale qui caractérise cette maladie reste encore assez mystérieux. Un faisceau d'arguments récents

La maladie de Huntington enfin mouchée ?

Jacques Epelbaum



La maladie de Huntington est une des neuf maladies neurodégénératives causées par l'expansion de triplets CAG. Les personnes présentant plus de 40 glutamines dans la séquence de la huntingtine développent invariablement la maladie. Cependant, de nombreuses protéines normales contiennent des régions riches en polyglutamine et en particulier de nombreux facteurs de transcription. Il y a deux ans, il avait été montré qu'une de ces protéines, la *CREB binding protein* (CBP), un co-activateur transcriptionnel présentant une activité histone acétylase, s'agrégait à des complexes de protéines à polyglutamine, en particulier à la huntingtine. Depuis cette date, la CBP a été retrouvée dans des agrégats intranucléaires de cel-

lules modèles de maladie de Huntington, dans le cerveau de souris transgéniques exprimant la huntingtine polyglutaminée et même dans le cerveau *post-mortem* de patients choréiques [2]. Steffan *et al.* viennent de montrer que la partie polyglutaminée de la huntingtine se lie non seulement à la CBP mais également à une autre protéine, la *p300/CBP-associated factor* (P/CAF), ce qui diminue l'acétylation des histones H3 et H4 [3] et, par conséquent, pourrait intervenir dans la diminution d'activité transcriptionnelle observée dans le striatum de souris Huntington. L'acétylation des histones est rétablie *in vitro* en présence d'inhibiteurs d'histone désacétylase. Enfin, dans deux modèles de drosophile, exprimant respectivement un fragment de huntingtine de 48 et 93 glutamines, la dégénérescence des rhabdomères, structures trapézoïdales des yeux à facettes, est considérablement réduite par des inhibiteurs d'histone désacétylase et la viabilité des mouches augmentée. Dans la mesure où plusieurs inhibiteurs de désacétylation des histones sont déjà évalués en cancérologie [4], les résultats de Steffan *et al.*

1. Cha JHJ. *Trends Neurol Sci* 2000 ; 23: 387-92.
2. Nucifora Jr FC, *et al. Science* 2001; 291: 2423-8.
3. Steffan S, *et al. Nature* 2001; 413: 739-43.
4. Marks PA, *et al. Curr Opin Oncol* 2001; 13: 477-83.

suggèrent une nouvelle voie d'approche thérapeutique dont il faudra confirmer les effets sur des modèles animaux plus proches de l'homme que la mouche du vinaigre. ♦

♦



♦

> L'identification pour la première fois d'une mutation

associée à la survenue d'un trouble de développement du langage se prête à la métaphore. L'hypothèse de Noam Chomski concernant les racines génétiques du langage vient de trouver une confirmation dans le travail de Lai *et al.*, quarante ans plus tard [1]. Les troubles spécifiques du langage, ou dysphasies, affectent spécifiquement le développement du langage. Ils ne s'accompagnent pas d'une altération plus globale de la communication comme dans l'autisme. Ils ne sont pas non plus la conséquence d'un retard global du développement comme dans le retard mental ou d'une baisse de l'audition. Ces troubles peuvent affecter le versant expressif du langage - on parle alors de dysphasie expressive - ou les versants expressif et réceptif de manière équivalente - on parle alors de dysphasie réceptive ou mixte. Dans certains cas,

Une lettre vous manque, et le langage est désarticulé

Laurence Robel

la dysphasie est associée à une dyspraxie verbale, c'est-à-dire à une altération des mouvements articulaires. Jusqu'ici, on savait que la fréquence de ces troubles était plus élevée dans la famille de sujets atteints. La description de la famille Ke, en 1990,

dont les membres sont atteints, sur trois générations, d'un trouble mixte du langage et d'une dyspraxie verbale a été déterminante pour l'identification du ou des gènes en cause. Fisher *et al.* ont ainsi montré, en 1998, une association entre le phénotype des sujets malades et un petit segment du chromosome 7, dénommé SPCH1 [2]. Grâce à l'identification, chez un autre patient présentant le même trouble, d'une translocation affectant ce même segment [3], Lai *et al.* ont pu identifier le gène muté : il s'agit du gène *FOXP2*, qui code pour un facteur de transcription [1]. *FOXP2* appartient à la famille des facteurs de transcription *forkhead*, caractérisés par la conservation d'un domaine de 80 acides aminés. Ce gène est exprimé dans plu-

1. Lai CSL, *et al. Nature* 2001 ; 413 : 519-22.
2. Fisher SE, *et al. Nat Genet* 1998 ; 18 : 168-70.
3. Lai CSL, *et al. Am J Hum Gen* 2000 ; 67, 357-68.



sieurs tissus, et plus particulièrement dans le cortex cérébral pendant le développement embryonnaire. La substitution d'une guanine par une adénine dans l'exon 14 du gène, entraîne la substitution d'une arginine par une histidine dans l'une des hélices du domaine *forkhead* impliqué dans l'interaction de ce facteur de transcription avec l'ADN. Tous les sujets atteints sont hétérozygotes pour l'allèle muté, alors que tous les sujets sains sont homozygotes pour l'allèle sauvage. Ceci permet d'éliminer l'éventualité d'un polymorphisme du gène, sans traduction pathologique. La description d'autres pathologies autosomiques dominantes liées à des mutations de gènes de la famille *forkhead*, suggère que le dosage de ces gènes est déterminant pour leur fonction. Le dosage insuffisant de FOXP2 à certaines périodes cruciales de l'embryogenèse pourrait entraîner des anomalies dans le développement des structures neurales contribuant à la mise en place de la parole et du langage. ♦



.....

> L'augmentation de la force de la contraction du cœur à la suite d'une augmentation de son remplissage (qui correspond, pour le myocarde et les myocytes, à un étirement) est le premier mécanisme d'adaptation à court terme de la fonction cardiaque que l'on enseigne aux étudiants sous le nom de loi de Frank-Starling. Il existe en fait deux mécanismes distincts agissant, l'un pratiquement instantanément après l'étirement, l'autre de façon légèrement différée (en quelques minutes). Le premier, qui correspond véritablement à la loi de Frank-Starling, est lié à une optimisation du recouvrement des filaments fins et épais du sarcomère et à une augmentation de la quantité de calcium fixée à la troponine C. Le second, connu sous le nom d'« effet Anrep » correspond à une augmentation de la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique. De nombreux arguments laissent suspecter l'implication du NO dans ce dernier mécanisme. Le mérite revient à des chercheurs de Baltimore et de l'Université de Louvain de l'avoir démontré [1] : l'augmentation du nombre d'étincelles calciques secondaires à l'étirement de myocytes ventriculaires de rats adultes piégés dans un gel d'agarose – chaque étincelle traduit la libération du calcium dans le cytosol par un seul RyR (récepteur de la ryanodine) – est liée à une

Le NO au secours de Frank, Starling et surtout Anrep !

Jean-Jacques Mercadier

production locale de NO puisqu'elle est abolie par le L-NAME, inhibiteur de la NO synthase (eNos) ainsi que chez des souris déficientes en eNOS. L'effet direct du NO sur le RyR ou une des nombreuses protéines qui lui sont associées [2] et non pas *via* l'activation de son effecteur habituel, la guanylate cyclase soluble – est prouvé par l'absence d'effet d'inhibiteurs de la guanylate cyclase et de la PKG tandis que le prétraitement des cellules par le dithiothréitol prévient l'effet d'un donneur de NO, le SNAP. De plus, les auteurs montrent que la produc-

tion de NO par les myocytes étirés est liée à une phosphorylation d'Akt (protéine kinase B) et de la eNOS par la PI(3)K. La boucle semble ainsi bouclée puisque PI(3)K et/ou Akt sont activées par l'angiotensine II et l'endothéline, toutes deux libérées par les myocytes cardiaques lors de leur étirement ! Les auteurs signalent que ce mécanisme pourrait, bien sur, être aussi responsable de l'induction de gènes impliqués dans l'hypertrophie et/ou la survie des myocytes. A l'inverse, une altération de ce mécanisme pourrait, au moins en partie, expliquer l'incapacité d'un courant calcique normal à stimuler la libération de calcium par les RyR au cours de l'hypertrophie et de l'insuffisance cardiaques (→). ♦

(→) m/s
1996, n°4,
p. 538

1. Vila Petroff MG, et al. *Nat Cell Biol* 2001 ; 3 : 867-73.

2. Hatem S et al. *Med Sci* 1999 ; 15 : 338-44.

> **Le retentissement de la découverte de**

la prestine (qui semble assurer l'électromobilité des cellules ciliées externes dans l'organe de Corti) ne s'est pas encore éteint, voici que résonne déjà l'annonce d'un nouveau gène impliqué dans une surdité non syndromique, de transmission récessive, situé au locus DFNB16. A partir d'une librairie d'ADNc de l'oreille interne de la souris, l'équipe de Christine Petit vient encore d'isoler un gène dont l'expression se situe uniquement dans l'oreille interne [1]. L'orthologue humain est situé en 15q15 (correspondant au locus DFNB16). Dans cette région, il est dupliqué en tandem dans une orientation télomère -> centromère à 100 kb de distance. Les deux copies A et B sont différentes dans leur région 3', avec un codon stop dans la copie B, si bien qu'on ignore actuellement si cette dernière est fonctionnelle ou si elle n'est qu'un pseudogène. La protéine est détectée dans les six régions sensorielles de l'oreille interne : vestibule, et organe de Corti. Dans ce dernier, les coupes montrent qu'elle est strictement localisée sur les touffes ciliaires des cellules sensorielles externes et internes, ces structures constituées de stéréocils indispensables à la mécano-réception du son. La protéine sera donc appelée stéréociline. Un suivi, par immunofluorescence sur coupe de cochlée au cours de son développement, montre que la stéréociline apparaît

1. Verpy E, et al. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 345-9.

Après la prestine, la stéréociline

Simone Gilgenkrantz

d'abord sur les touffes ciliaires des cellules sensorielles internes, puis sur celles des cellules sensorielles externes, reflet probable d'une différen-

ciation plus précoce des cellules ciliées internes. Elle n'a pas d'homologie de séquence avec les protéines déjà connues et ne possède pas de segments fortement hydrophobes comme les protéines intégrales de membrane. Il est donc difficile pour l'instant de savoir si elle est sécrétée ou si c'est une protéine de membrane. Quoi qu'il en soit, l'étude des familles correspondant au locus DFNB16 montre que le gène *STRC* est bien en cause puisqu'il est muté dans certaines d'entre elles, avec une localisation précise en 15q15.3, mais qu'il existe très probablement un autre gène en 15q15.1 pour des familles où *STRC* est intact. Ceux qui voudraient en savoir plus peuvent consulter le site <http://www.uia.ac.be/dnalab/hhh>. Quant aux amoureux des jolies images, ils peuvent faire une « promenade autour de la cochlée » à Montpellier, sur le site <http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition/index.html>. Mais on attend avec impatience une animation avec la participation des 24 gènes déjà identifiés dans les surdités non syndromiques. ♦

de une queue cytoplasmique permettant son internalisation, va se lier soit directement à la protéine filtrée, soit au complexe qu'elle a préalablement formé avec la cubiline. Trois modèles ont permis d'identifier ces fonctions : les souris dont le gène de la mégaline a été invalidé, une lignée de chiens porteurs de mutations du gène de la cubiline, et la maladie de Imlerslund-Gräsbeck due à des mutations

sur le gène de la cubiline. Dans tous les cas, la morphologie des reins est normale, mais il existe une protéinurie avec albuminurie associées à une atrophie de l'appareil endocytaire à l'apex des cellules du tube proximal et à l'absence de gouttelettes de réabsorption. Deux études récentes révèlent que la transferrine [1] et le complexe de la 25 (OH) -vitamine D3 avec sa protéine de transport [2] sont réabsorbés par la mégaline et la cubiline. Ce dernier résultat va à l'encontre du dogme selon lequel les hormones stéroïdes diffuseraient librement à travers les membranes cellulaires du fait de leur solubilité dans les lipides. Ce n'est manifes-

> **En dépit de la filtration par les glomérules de plusieurs**

grammes de protéines par jour, l'urine excrétée est pratiquement dépourvue de protéines. C'est, en partie, grâce à la mégaline et à la cubiline, deux glycoprotéines

coexprimées à la face apicale des cellules du tube contourné proximal, et responsables de la réabsorption de nombreuses protéines par endocytose, celles-ci étant ensuite dégradées dans les lysosomes. La cubiline, initialement considérée comme un transporteur endocytaire, agit en fait comme un capteur des protéines filtrées. La mégaline qui, à la différence de la cubiline, possè-

Mégaline et cubiline, réabsorbent les protéines

Raymond Ardaillou

1. Kozyraki R, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 12491-96.
2. Nykjaer A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 13985-90.



tement pas le cas pour la 25 (OH)-vitamine D3 et il est probable que des voies semblables d'internalisation existent pour d'autres stéroïdes hormonaux. Ces conclusions sont fondées sur la détection, chez les souris dont le gène de la mégaline a été invalidé et chez les chiens ou les humains porteurs de mutations du gène de la cubiline, de 25 (OH)-vitamine D3 et de sa protéine de transport dans les urines. On peut imaginer que la mégaline et la cubiline deviennent de nouvelles cibles thérapeutiques, si leur dysfonctionnement intervient dans le mécanisme de maladies impliquant les protéines qu'elles réabsorbent. ♦

Du bon cholestérol glial pour les synapses

Jacques Epelbaum

> **La controverse entre Golgi et Cajal sur contiguïté / continuité du**

réseau neuronal, résolue par la proposition du concept de synapse par le second, remonte à une centaine d'années, et pourtant les mécanismes de la synaptogenèse restent encore très mystérieux. On savait depuis 4 ans qu'un facteur diffusible d'origine astrocytaire augmentait considérablement l'activité électrique synaptique et, par conséquent, le nombre de synapses dans des

cultures de neurones en développement [1]. Il s'agit en fait du cholestérol : Mauch *et al.* [2] ont en effet purifié, à partir de milieu conditionné de cultures gliales, une fraction de haut poids moléculaire qui se lie à l'hépa-

rine et augmente l'activité synaptique dans des cultures de cellules ganglionnaires de rétine. Simultanément, ils ont identifié, dans les neurones exposés à ce milieu conditionné, une protéine qui s'est révélée être l'apolipoprotéine E (apoE), une lipoprotéine impliquée dans le transport des lipides. Dans le cerveau, l'apoE est effectivement synthétisée par les astrocytes et internalisée par

les neurones, ce qui suggérait son identité avec le facteur glial induisant la synaptogenèse. Cependant, lorsqu'elle est utilisée seule, l'apoE recombinante n'induit pas l'effet attendu sur l'activité synaptique. Sans se décourager, et comme l'apoE est le transporteur principal du cholestérol dans le cerveau, les auteurs ont incriminé ce dernier. Effectivement, le cholestérol reproduit presque intégralement l'effet du milieu conditionné, effet bloqué par la mévastatine, un inhibiteur de la synthèse du cholestérol. La stimulation de la

synaptogenèse ne se produit pas non plus si l'on bloque les récepteurs des LDL, démontrant l'importance du transport du cholestérol des astrocytes vers les neurones. On peut donc penser que l'astro-

cyte, en fournissant du cholestérol au neurone, contrôle la formation des synapses. Si l'apoE, d'origine gliale, est effectivement impliquée dans cette fonction, il devient tentant de faire un lien entre la perte synaptique, stigmate majeur observé dans la maladie d'Alzheimer, et la présence de l'allèle E4 de l'apoE, facteur de risque avéré des formes à début tardif de la maladie [3]. ♦

Téléphone portable = sthétoscope portable ?

Laure Coulombel

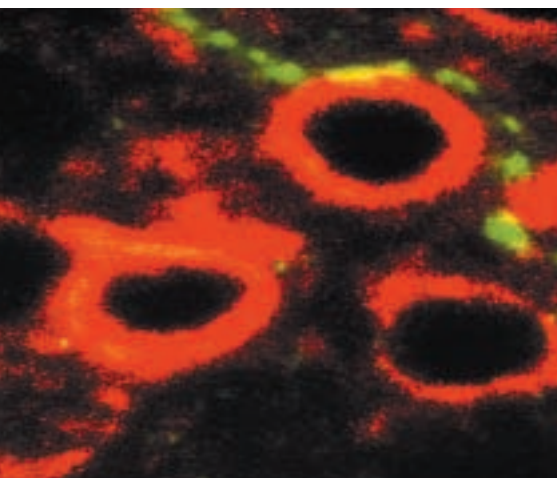
> **Inattendu mais semble-t-il très sérieux,**

un court texte du *Lancet* nous décrit l'intérêt d'un banal téléphone portable dans la surveillance, à distance, de patients asthmatiques [1]. La recette est simple : demander au patient de coller le microphone sur sa trachée, de respirer au moins 5 fois à fond par la bouche. A l'autre bout « du fil », les sons sont enregistrés sur une boîte vocale connectée à un ordinateur. Si l'enregistre-

ment est ensuite traduit sur une carte son, classique pour les pneumologues, le tour

est joué. Pour plus de renseignements, voyez la démonstration sonore sur le site internet www.lung-sounds.org.uk. Et voilà comment on peut surveiller à toute heure ses patients asthmatiques. ♦

1. Anderson K, *et al. Lancet* 2001 ; 358 : 1343-4.



Hémoglobinose C et protection contre le paludisme à *P. falciparum*

Dominique Labie

> **La coïncidence des distributions géographiques et des études épidémiologiques** suggère fortement l'hypothèse d'une sélection des hémoglobinopathies par le *Plasmodium falciparum*, celle-ci est également mise en évidence en cultivant *in vitro* les parasites dans des populations de globules rouges (GR) provenant de patients hétérozygotes AS (drépanocytose), AC ou homozygotes CC [1]. Une étude faite chez les Dogon, groupe ethnique dans lequel l'HbC a une incidence élevée, alors que l'HbS en est quasiment absente [2], suggère une protection par l'HbC contre les formes graves de paludisme, alors qu'il n'y en aurait pas contre les formes non compliquées. La présence du *Plasmodium* chez les homozygotes CC prouve son aptitude à se répliquer *in vivo* dans les GR CC. Plus récemment, une étude a été menée au Burkina Faso sur 4 348 individus dont 835 avec un paludisme clinique [3]. L'étude statistique montre une réduction très significative (29%) du risque de paludisme chez les hétérozy-

1. Nagel RL, Roth EF. *Blood* 1989 ; 74 : 1213-21.
2. Agarwal A, et al. *Blood* 2000 ; 96 : 2358-63.
3. Modiano D, et al. *Nature* 2001; 414 : 305-8.
4. Trabuchet G, et al. *Hum Genet* 1991 ; 87 : 597-601.
5. Sanchaisuriya K, et al. *Am J Hematol* 2001 ; 67 : 189-93.

gotes AC et de 93% chez les homozygotes CC sans aucune différence entre formes graves ou non. Les auteurs développent à partir de cette observation, et des notions connues de bénignité de l'hémoglobinose C, et de gravité des formes SS ou SC, une interprétation de génétique de populations. On sait que l'HbC a en Afrique une origine unicentrique [4]. À terme, dans ces régions où la pression du paludisme est forte, l'HbC, bénéfique à l'état homozygote et d'apparition plus récente, gagnerait du terrain et pourrait se substituer à l'HbS, l'avantage s'avérant proportionnel à la fréquence allé-

lique. Des cas d'HbC (AC ou EC) ont été récemment mis en évidence en Thaïlande, l'haplotype de restriction qui leur est associé démontre une origine non africaine [5]. Cette observation vient

conforter l'hypothèse d'une sélection positive de cet allèle dans un contexte de paludisme. Reste la différence entre les deux séries africaines, convaincantes l'une et l'autre, qui soulève la question d'un contexte génétique ou immunitaire différent qui reste à étudier. ♦

TSIX, une vieille habitude inutile ?

Simone Gilgenkrantz

> **L'activation d'un des deux X chez les femelles de mammifères**, hypothèse proposée par Mary Lyon il y a 40 ans, a fait l'objet de nombreuses études qui, non seulement l'ont confirmée, mais ont révélé les agents moléculaires contribuant à l'extinction transcriptionnelle de la plupart des gènes d'un seul X, afin d'égaliser le dosage génique entre les mâles XY et les femelles XX. Les lecteurs de *médecine/sciences* ont, au fil des ans, été tenus au courant des mécanismes de l'inactivation de l'X, de la découverte du centre inactivateur : XIC (→) m/s 1996, n°6, p. 837

et du rôle du XIST humain et du Xist murin (→). L'ARN du Xist est exprimé uniquement sur le chromosome devant devenir inactif et il reste associé au domaine nucléaire de l'X inactivé. Après avoir confirmé, par des expériences d'inactivation chez la souris, le rôle effecteur de l'inactivation en *cis* joué par Xist, il restait à trouver d'autres agents assurant les autres fonctions du centre inactivateur Xic, tels que le comptage des X dans chaque cellule, la répression de l'inactivation d'un X dans les deux sexes, l'inactivation sélective de l'X paternel dans le placenta chez la souris - phénomène qui n'existe pas chez les humains- (→). La découverte d'une transcription antisens dans, et autour du gène *Xist*, soupçonnée depuis longtemps, faisait espérer un mécanisme de régulation croisée. Effectivement, grâce à une (→) m/s 1998, n° 8-9, p. 976 (→) m/s 1996, n°3, p. 409 et 1997, n°5, p. 723.

(→) m/s 1998, n°10, p. 1142



approche mutationnelle (avec des délétions dans différentes régions), le rôle de cet antisens Tsix a pu être élucidé l'an passé : Tsix n'a pas de cadre de lecture ouvert, son ARN se situe dans le noyau et il est associé au futur X actif.

1. Migeon B, et al. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 951-60.

(→) m/s
2000, n°6-7,
p. 818

Il est nécessaire à la répression du Xist maternel dans les tissus placentaires (→). Il pourrait être un facteur soumis à l'empreinte maternelle, mais il ne semble pas impliqué dans les processus de comptage relevant de Xce, un autre locus en amont de Xist. Restait alors à isoler le TSIX humain, ce qui vient d'être fait par une équipe de Baltimore (Maryland, USA). Mais, surprise !, il n'exerce pas les mêmes fonctions [1]. Comparativement au Tsix murin, il est tronqué à son extrémité 5' et ne possède pas la région riche en CpG essentielle à la fonction de Tsix. Cette perte s'est produite au cours de l'évolution avec un point de cassu-

re ayant entraîné la perte de l'exon 1 et la majeure partie de l'exon 2. Contrairement à Tsix, il ne couvre pas le promoteur de XIST et ne peut assurer son inhibition. Ces différences pourraient aller de pair avec le fait que l'inactivation de l'X dans le placenta humain n'est pas, comme chez la souris, soumise à empreinte. Dans les cellules ES de souris contenant un XIC humain, le TSIX est exprimé. Il l'est aussi dans les cellules d'origine fœtale, mais pas dans les cellules somatiques adultes humaines. A quoi peut-il servir ? Il n'est peut-être chez l'homme qu'une relique qui continue à s'exprimer pour rien dans les cellules embryonnaires, de même que l'expression de XIST se poursuit longtemps après qu'il ait fini de jouer son rôle. Dans ce cas, si l'inactivation de l'X de la souris utilise le verlan – comme le disait si joliment Philippe Clerc (→) – cet argot n'a plus cours chez l'X humain. ♦

(→) m/s
2000, n°6-7,
p. 818

Victoria et Vicky se portent bien, mais cela ne suffit pas

Laure Coulombel

> **Bulletin de santé dans Science de 24 bovins** (race Holstein) en âge de procréer, obtenus aux États-Unis par transfert de noyaux de cellules somatiques adultes. Rappelons la faible efficacité de cette technique, très en dessous de celle de la fécondation *in vitro* : 496 blastocystes obtenus et implantés dans 247 vaches, 50% de grossesses, 80 avortements, 30 naissances à terme, dont 6 décès rapides. Tout va bien pour ces 24 veaux 1 à 4 ans après leur naissance, et les

1. Lanza RP, et al. *Science* 2001 ; 294 : 1893-4.

auteurs insistent sur leur statut immunitaire normal, mais l'analyse est limitée. Deux des animaux adultes, dont Victoria, ont donné naissance à des veaux, dont Vicky, « apparemment » tout à fait normaux. La critique de J.P. Renard dont le laboratoire poursuit l'analyse de plusieurs clones bovins adultes et fertiles est qu'on ne peut conclure, sur les seules données d'« apparence », que ces nouveaux animaux sont bien tout à fait normaux. Il faudrait pour cela en connaître un peu plus sur leur descendance et aussi les comparer à un groupe témoin. mais lequel ? C'est là la difficulté ! De fait, ce texte semble plus être une réponse à une phrase de R. Jaenish qui en juillet avait écrit que toutes les souris clonées était « anormales », car leur profil de méthylation était modifié ! ♦

Attraction sexuelle et résistance aux infections: le parfum envoûtant de la diversité génétique

Jean-Claude Ameisen

> **Un problème thérapeutique majeur lors des greffes** d'organe ou de cellules souches est le rejet de la greffe quand donneur et receveur ne sont pas génétiquement identiques ou apparentés. Ce problème découle du

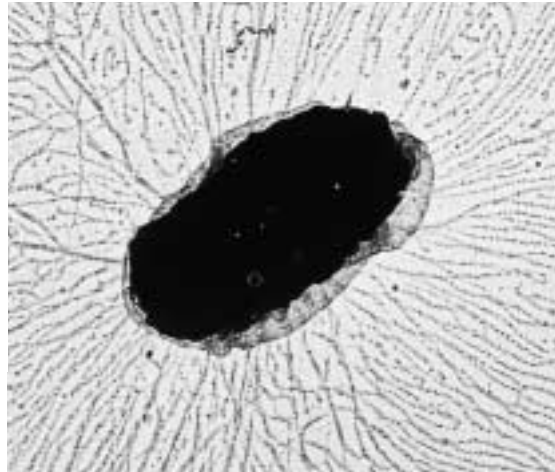
polymorphisme des allèles codant pour chacune de nos molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA). Mais quelle est l'origine de ce polymorphisme, et comment a-t-il été maintenu au cours de l'évolution, chez la plupart des vertébrés? Les molécules CMH présentent aux lymphocytes T des fragments de protéines provenant des microbes qui envahissent le corps. Ainsi, plus la diversité des allèles CMH est grande, et plus est grande la probabilité de répondre, et donc de survivre, à un nombre important de microbes.

Un processus de sélection naturelle par les microbes est donc une explication *a priori* suffisante pour l'émergence et le maintien de ce polymorphisme.

Mais comme souvent, la réalité est plus complexe : dans certaines espèces au moins, ce processus de sélection négative par les microbes a été renforcé par un processus de sélection sexuelle positive.

Les protéines CMH codées par différents allèles se traduisent par des odeurs corporelles distinctes. Chez la souris, le mâle est attiré par le parfum des femelles qui possèdent des allèles CMH différents des siens, phénomène qui contre-sélectionne la consanguinité et favorise ainsi le maintien d'un polymorphisme CMH. Mais un article récent suggère l'existence, chez de petits poissons d'eau douce, les épinoches, d'un mécanisme de sélection plus direct de la diversité [1, 2]. La femelle épinoche est d'autant plus atti-

rée par un mâle que le nombre d'allèles CMH qu'il possède est grand, et ce indépendamment du fait qu'elle les partage ou non avec lui. En d'autres termes, cette découverte suggère que la sélection sexuelle peut parfois s'exercer sur des critères apparemment très secrets : un nombre d'allèles. Quand la diversité génétique a un parfum envoûtant, ce parfum favorise la propagation de cette diversité à travers les générations. ♦



1. Reusch TB, *et al. Nature* 2001 ; 414 : 300-2.
2. Bakker T, Zbinden M. *Nature* 2001 ; 414 : 262-3.



> **Comme beaucoup d'oiseaux, certains geais** (les *western scrub jays*) enfouissent leurs réserves de nourriture dans des caches individuelles qu'ils mémorisent. Ils dérobent aussi, quand ils le peuvent, les réserves de leurs congénères et se protègent contre les vols en déplaçant leurs réserves dans des caches nouvelles. Mais cette

stratégie de protection serait extrêmement coûteuse en temps et énergie si elle était développée en permanence. Un article récent [1] décrit les circonstances qui condui-

sent un individu à la mettre en œuvre. Première découverte : c'est la présence de congénères en train de l'observer alors qu'il est en train de cacher sa nourriture qui provoque, dès qu'il n'y a plus d'observateur, le changement de cache. Deuxième découverte : ce comportement n'est pas spontané, mais résulte d'un apprentissage. Quelle est sa nature ? Avoir observé un autre en

train de cacher ses réserves ne joue aucun rôle. En revanche, avoir dérobé les réserves d'un autre transforme soudain le voleur en propriétaire inquiet. Ce changement ne nécessite pas que le voleur ait observé sa victime : il suffit simplement qu'il ait dérobé des réserves.

Ainsi, le voleur, sans avoir eu besoin de jouer lui-même le rôle d'observateur, a appris à "voir" dans tout observateur un voleur potentiel. "Il ne faudrait pas qu'autrui me fasse ce que je lui ai fait" semble soudain réaliser le voleur. La

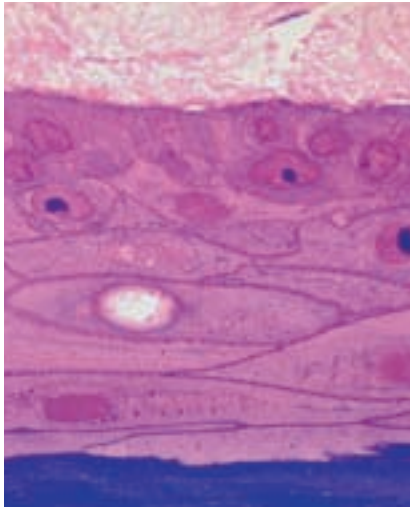
capacité d'attribuer à autrui des intentions, non pas à partir de ce qu'on l'a vu faire, mais en projetant sur lui une expérience personnelle - en le considérant capable d'actes qu'on a soi-même accomplis - est une opération mentale dont nous pensons habituellement qu'elle est propre à l'espèce humaine. Pourtant, cette découverte [1], comme la découverte de l'existence de comportements culturels chez les primates non humains [2], nous suggère une attitude plus ouverte et plus humble. Combien d'autres comportements que nous considérons comme spécifiquement humains sont aussi présents, sous des formes variées, chez nos lointains parents du règne animal ? ♦



1. Emery NJ, Clayton NS. *Nature* 2001 ; 414 : 443-6.
2. De Waal F. *Nature* 1999 ; 399 : 635-6.

Le propriétaire et le voleur : des animaux doués de raison ?

Jean-Claude Ameisen



Des mutations de la télomérase dans la dyskératose congénitale

Pascale Borensztein

> La dyskératose congénitale (DKC) atteint les tissus à renouvellement rapide (peau, muqueuses, intestin, système hématopoïétique) et les patients meurent avant 30 ans, souvent d'aplasie médullaire. La forme de DKC liée au chromosome X est liée

à des mutations du gène *DKC1*, dont le produit, la dyskératine, est associée aux petits ARN nucléolaires; si son rôle dans la biogenèse des ribosomes n'est pas écarté (→), en revanche elle s'avère importante pour la stabilité de la composante ARN du complexe enzymatique télomérase (→). Or le lien DKC-altération de la télomérase est confirmé par une étude publiée dans *Nature* [1] révélant que l'autre forme

(→) m/s
1999, n°12,
p. 1467
(→) m/s
2000, n°4,
p. 562

de la maladie, de transmission autosomique dominante, est associée à des mutations dans l'un des allèles du gène *hTER*. La télomérase associe une sous-unité catalytique hTERT et un ARN matrice hTER, et ajoute des répétitions d'ADN aux extrémités des chromosomes compensant leur érosion progressive lors des divisions cellulaires. Chez l'homme, elle n'est active que dans les cellules germinales et certaines cellules somatiques, dont les progéniteurs immatures hématopoïétiques et les cellules souches des épithéliums à renouvellement rapide, peau et intestin. Or les télomères des leucocytes et des fibroblastes cutanés des patients atteints de DKC sont anormalement courts, deux éléments orientant naturellement vers la recherche d'anomalies de fonctionnement de la télomérase. Une délétion des 74 dernières bases de la région codante de *hTER* (chromosome 3q) a été identifiée dans une des 3 familles étudiées, et une ou deux mutations faux-sens susceptibles de déstabiliser la structure de l'ARN du complexe enzymatique dans les deux autres. Comme il s'agit de la première affection humaine liée à un défaut de télomérase, il était intéressant d'en comparer le phénotype avec celui des souris *mTR*^{-/-} : les tissus atteints sont les mêmes, mais il n'y a

1. Vulliamy T, et al. *Nature* 2001 ; 413 : 432-5.
2. Ancellin K, et al. *Med Sci* 2000 ; 4 : 481-6.

pas chez les patients les signes patents d'un vieillissement précoce observés chez la souris. Autre différence, ce n'est qu'à partir de la sixième génération que les anomalies des souris *mTR*^{-/-} se démasquent, alors que l'expression clinique est très précoce chez les patients DKC. La longueur des télomères des souris (de laboratoire), beaucoup plus importante que celle des télomères humains explique peut-être la latence de la maladie de la souris. Enfin, une activité télomérase persiste chez les patients, puisque qu'un seul allèle *hTER* est atteint, alors que les souris sont homozygotes pour la délétion. Ceci souligne l'importance du taux de la protéine ou son éventuel effet dominant-négatif sur le produit de l'allèle intact. A ce propos, il est intéressant de souligner que, dans la forme DKC liée à l'X, le chromosome X anormal est systématiquement inactivé, et donc seules les cellules hématopoïétiques portant le gène *DKC1* normal, qui ont un avantage prolifératif certain, sont détectables dans le sang périphérique. L'augmentation de la fréquence de pathologies malignes, notamment des leucémies et des cancers de la peau et des muqueuses, peut sembler paradoxale puisque les cellules cancéreuses expriment en général une forte activité télomérase : dans ce cas, l'événement tumoral résulte probablement d'une instabilité génétique accrue. ♦
