



Enfin, pour compliquer le tout, parmi les gènes échappant à l'inactivation, en particulier ceux qui appartiennent à la région PAR1 et qui sont donc censés toujours s'exprimer, il en est qui ne s'expriment pas complètement, certains n'atteignant même pas 25 % de l'expression complète.

Conclusions

Le séquençage et l'analyse du profil d'inactivation du chromosome X pose plus de questions qu'il n'en résout. La concentration de certains gènes favorables en hémizygotie démontre la sollicitude de l'X vis-à-vis de la masculinité et de son compagnon, le chromosome Y ; sollicitude aussi dans l'extinction transcriptionnelle visant à obtenir une équivalence homme/femme dans le dosage des gènes portés par l'X. Mais avec tant d'insubordination, tant d'exceptions que le profil d'expression de chaque cellule XX en devient imprévisible. Nous le savions déjà : *la femme... ni tout à fait la même, ni tout à fait une autre...* ♦

Unpredictable and attentive human X chromosome

RÉFÉRENCES

1. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, et al. The DNA sequence of the X human chromosome *Nature* 2005 ; 434 : 325-37.
2. Ropers HH, Hamel BC. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 46-57.
3. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx P, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003 ; 423 : 825-37.
4. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X linked gene expression in females. *Nature* 2005 ; 434 : 400-4.
5. Vallender EJ, Pearson NM, Lahn BT. The X chromosome : not just her brother's keeper. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 343-5.
6. Gunter C. She moves in mysterious ways. *Nature* 2005 ; 434 : 279-80.



Figure 3. Lola, une chatte à robe calico. L'aspect tigré de type «écaille de tortue» est dû à l'allèle sauvage A. Il est modifié par un gène épistasique (avec les allèles O et o) qui est porté par le chromosome X. Du fait de l'inactivation au hasard des X, la fourrure qui en résulte est unique.

NOUVELLE

Mystère sur l'origine de la sélection du génotype $CCR5\Delta32$, protecteur contre le virus de l'immunodéficience humaine

Sébastien Janvier, Nikolaus Heveker

> Le récepteur de chimiokines CCR5 est utilisé par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) pour pénétrer dans les cellules du système immunitaire. Les porteurs de la mutation $CCR5\Delta32$ sont naturellement résistants au VIH-1 [1] car la délétion de 32 paires de bases dans le gène de ce corécepteur

empêche le virus de pénétrer dans les cellules cibles [2] (Figures 1 et 2).

La fréquence et la distribution du génotype $CCR5\Delta32$ dans la population suggèrent une sélection récente. Les individus homozygotes $CCR5\Delta32/CCR5\Delta32$ ne se distinguent par aucun phénotype autre que leur apparente résistance au VIH-1. De façon

Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, local 6737, Montréal, Québec, H3T 1C5 Canada.

nikolaus.heveker@

recherche-ste-justine.qc.ca

surprenante, le génotype $CCR5\Delta32$ n'est présent exclusivement que dans la population caucasienne : la fréquence moyenne est de 10 % (donc 1 % d'homozygotes) et va jusqu'à 16 % dans les populations de Finlande et de Russie. Ces

observations permettent donc de supposer que l'émergence de la mutation $CCR5\Delta32$ s'est produite en Europe assez récemment. Elle résulterait d'une sélection positive dont la cause fait l'objet d'une hypothèse audacieuse formulée par des chercheurs britanniques dans un article publié dans le *Journal of Medical Genetics* en 2005 [3].

Hypothèses sur la nature de la pression sélective favorisant CCR5 Δ 32

Selon les estimations, la peste noire tua 40 % de la population européenne au XIV^e siècle, et continua de sévir par flambées récurrentes sporadiques pendant 400 ans. Une autre hypothèse, soutenue par un modèle mathématique publié en 2003 par Alison P. Galvani et Montgomery Slatkin, désigne la variole comme origine probable de la pression de sélection en faveur de CCR5 Δ 32 [4]. Causée par un virus de la famille des *Poxviridae*, la variole a provoqué des épidémies importantes en Europe au XVII^e et XVIII^e siècles. La distribution de la variole représenterait mieux, selon les auteurs, le gradient de distribution nord-est/sud-ouest de CCR5 Δ 32 en Europe que la peste, qui, elle, aurait sévi plus fortement en Europe centrale. De plus, le rôle facilitateur des récepteurs de chimiokines pour l'entrée virale de certains *poxvirus* dans des cellules cibles a certes été suggéré, mais uniquement dans un rapport isolé en 1999 [5]. En revanche, l'analyse de souris dont le gène *ccr5* est inactivé a donné des résultats ambigus sur une éventuelle implication de la bactérie *Yersinia pestis*, l'agent de la peste. En effet, la délétion de *ccr5* n'affecte pas les taux de survie après inoculation à dose létale [6, 7], même si l'absence du récepteur semble réduire le taux de phagocytose [6]. L'ensemble de ces données serait donc en faveur des vagues de variole à l'origine de la sélection positive de CCR5 Δ 32, plutôt que des épidémies de peste.

Mais cette hypothèse est actuellement remise en question par un travail de réévaluation des pressions sélectives historiques exercées par les différentes épidémies lors des siècles passés. Un groupe de chercheurs de l'Université de Liverpool (Royaume-Uni) avance que la durée des épidémies de variole et leur taux de mortalité, supposés par Alison P. Galvani et Montgomery Slatkin pour leur modèle de simulation mathématique, ne correspondraient pas aux données épidémiologiques documentées recueillies à partir d'archives [3]. Selon Christopher

Duncan et ses collègues, la sélection initiale serait due aux épidémies documentées, rapportées sous le nom de « pestes ». Mais ces infections seraient pour la plupart des fièvres hémorragiques d'origine virale, et appelées « pestes hémorragiques ». Ce serait alors un virus (non identifié) déclencheur de la peste hémorragique, et non *Yersinia pestis*, qui aurait causé la plupart des « pestes » épidémiques européennes et qui serait à l'origine de la sélection de CCR5 Δ 32. Le virus aurait utilisé le récepteur des chimiokines CCR5 comme porte d'entrée pour atteindre ses cibles, tout comme

le VIH, épargnant alors les porteurs de CCR5 Δ 32 et favorisant ainsi la fréquence du gène mutant. L'importance du virus de la variole se limiterait donc au maintien d'un taux élevé de la mutation dans la population caucasienne après l'extinction des pestes hémorragiques.

Pour stimulante qu'elle soit, l'hypothèse de C. Duncan *et al.* à la recherche des causes de la fréquence de CCR5 Δ 32 risque de rester controversée. Car supposer que certaines des épidémies de peste historiquement célèbres aient pu être provoquées par d'autres agents que *Yersinia* demeure sujet à débats [8], d'autant

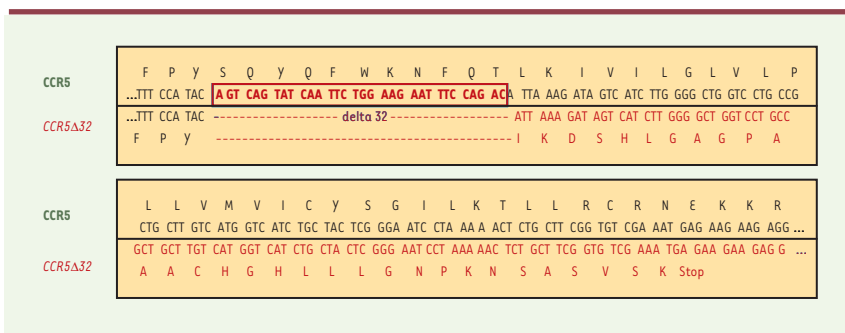


Figure 1. La mutation Δ 32 se traduit par la délétion de 32 paires de bases, ce qui introduit un décalage dans le cadre de lecture et conduit à l'arrêt prématuré de la synthèse du récepteur CCR5.

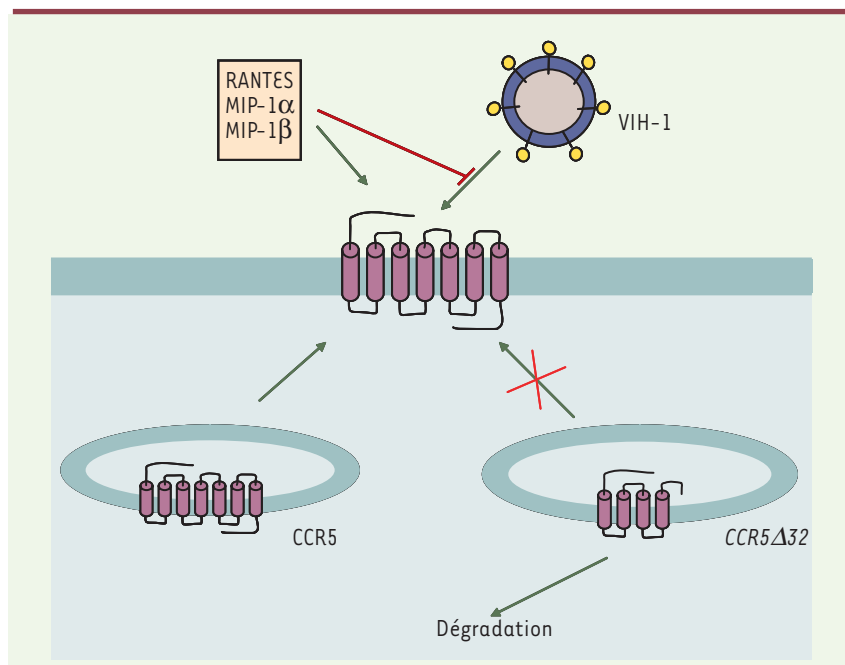


Figure 2. Trois des sept domaines transmembranaires sont absents dans la protéine CCR5 Δ 32. Il en résulte que la protéine est mal repliée et se dégrade, au lieu d'être transportée dans la membrane plasmique. MIP-1 α , MIP-1 β : macrophage inflammatory protein 1 α , β ; RANTES : chimiokine.



plus que des traces d'ADN de *Yersinia* ont été trouvées dans la pulpe dentaire d'ossements humains provenant de nécropoles où furent rassemblées des victimes de la peste en France et en Allemagne [9, 10]. En outre, les fièvres hémorragiques historiques, données en exemple par les auteurs, ne sont pas confinées à l'Europe mais ont frappé l'Égypte pharaonique, la Mésopotamie, les Empires byzantin et islamique. De surcroît, on ne connaît aucun exemple de virus, agent de fièvre hémorragique, ayant accès aux cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs des chimiokines. On peut, par ailleurs, s'interroger sur le rôle de CCR5 dans l'épidémie ayant imposé la sélection positive de CCR5Δ32 : se limiterait-il, comme pour le VIH, à l'entrée du pathogène dans des cellules cibles, ou ne pourrait-il pas également contribuer à la montée d'une réaction immunitaire exagérée ou inefficace en réponse à une infection, quel que soit l'agent infectieux, ce qui influencerait le taux de mortalité ?

Enfin, une nouvelle publication allemande semble doublement réfuter le rôle de *Yersinia pestis*, du virus de la variole et du virus évoqué par les Britanniques [11]. D'une part, en analysant des squelettes d'anciens cimetières allemands et italiens, il apparaît que la fréquence de CCR5Δ32 n'est pas moins importante parmi les victimes de la peste que parmi des victimes de famines. D'autre part, la mutation CCR5Δ32 était déjà prévalente dans des groupes humains beaucoup plus anciens, provenant de l'âge de bronze.

On le voit, la plus grande fréquence de CCR5Δ32 dans les populations européennes n'a pas encore trouvé son explication. ♦

Mystery upon the origin for the selection of AIDS-protective CCR5Δ32

RÉFÉRENCES

1. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996 ; 381 : 667-73.

2. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996 ; 86 : 367-77.
3. Duncan SR, Scott S, Duncan CJ. Reappraisal of the historical selective pressures for the CCR5Δ32 mutation. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 205-8.
4. Galvani AP, Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-Delta 32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 15276-9.
5. Lalani AS, Masters J, Zeng W, et al. Use of chemokine receptors by poxviruses. *Science* 1999 ; 286 : 1968-71.
6. Elvin SJ, Williamson ED, Scott JC, et al. Evolutionary genetics : ambiguous role of CCR5 in *Y. pestis* infection. *Nature* 2004 ; 430 : 417.
7. Meccas J, Franklin G, Kuziel WA, et al. Evolutionary genetics : CCR5 mutation and plague protection. *Nature* 2004 ; 427 : 606.
8. Paterson R. *Yersinia* seeks pardon for black death. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 323.
9. Raoult D, Aboudharam G, Crubezy E, et al. Molecular identification by suicide PCR of *Yersinia pestis* as the agent of medieval black death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 12800-3.
10. Wiechmann I, Grupe G. Detection of *Yersinia pestis* DNA in two early medieval skeletal finds from Aschheim (Upper Bavaria, 6th century AD). *Am J Phys Anthropol* 2005 ; 126 : 48-55.
11. Hummel S, Schmidt D, Kremeyer B, et al. Detection of the CCR5Δ32 HIV resistance gene in bronze age skeletons. *Genes Immun* 2005 online.

NOUVELLE

Fait nouveau : la méthylation des arginines joue un rôle dans la réparation de l'ADN

François-Michel Boisvert, Ugo Déry, Jean-Yves Masson, Stéphane Richard

> L'ajout d'un ou de deux groupements méthylés à l'azote terminal de l'acide aminé arginine (Figure 1) [1] est ce que l'on appelle la méthylation des arginines ; elle a pour propriété de modifier des protéines. Que ce processus joue un rôle dans la régulation du cycle cellulaire liée aux mécanismes de réparation de l'ADN constitue un fait nouveau. Il a été établi que le complexe protéique MRE11/RAD50/

NBS1¹ (MRN) participe à la réparation de l'ADN et nous avons démontré que le domaine riche en glycines et en arginines (GAR) de MRE11 est méthylé en propre par l'enzyme PRMT1 (protein arginine methyltransferase 1). La mutation des arginines méthylées de MRE11 entraîne une sévère diminution de son activité nucléase nécessaire à sa fonction dans la réparation des

F.M. Boisvert, S. Richard :
Groupe d'oncologie moléculaire
Terry Fox, Centre Bloomfield
sur le vieillissement et
Départements d'oncologie et
de médecine, Université McGill,
Institut Lady Davis de recherches
médicales, 3755, chemin
de la Côte Sainte-Catherine,
Montréal, Québec, H3T 1E2
Canada.

stephane.richard@mcgill.ca

U. Déry, J.Y. Masson :
Laboratoire de la Stabilité du
génom, Centre de recherche
en cancérologie de l'Université
Laval, Hôtel-Dieu de Québec,
CHUQ, Québec, G1R 2J6 Canada.

cassures double-brin de l'ADN. De même, l'absence de méthylation dans MRE11 entraîne une défaillance de la signalisation des bris aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire. Ces données révèlent pour la première fois le rôle que joue la méthylation des arginines dans la régulation des mécanismes de réparation de l'ADN et suggèrent que la méthylation de MRE11 est requise pour maintenir la stabilité du génome au fil des nombreuses divisions cellulaires.

Chez les humains, les arginines méthyltransférases (PRMT) font partie d'une famille de huit enzymes qui se servent de la S- adénosyl-

¹ MRE11 : meiotic recombination mutant 11 ; RAD50 : radiation sensitive gene 50 ; NBS1 : Nijmegen breakage syndrome-1.