

Des centromères créés de toute pièce

Alors que la structure et le rôle des télomères sont actuellement bien définis, la nature des centromères reste encore évasive [1]. Certes, la création de chromosomes artificiels incluant un centromère fonctionnel a pu être réalisée (*m/s n° 11, vol. 13, p. 1357*). Mais il n'a jamais été possible, en clonant l'ADN de centromères de différentes espèces animales, de trouver une structure homologue détenant en elle-même la capacité de séparer les chromatides d'un chromosome et de les faire migrer vers les pôles. On s'est même aperçu, au contraire, que des néocentromères pouvaient apparaître quasiment n'importe où dans les chromosomes humains (on en compte actuellement quinze, répartis sur onze chromosomes [2]), et qu'ils ne contenaient pas forcément de séquences alphoïdes (*m/s n° 8/9, vol. 13, p. 1066*) [3]. D'où l'hypothèse de centromères latents, cryptiques, activés dans certaines conditions, par exemple dans les petits chromosomes marqueurs ou les chromosomes en anneau [4], permettant à ceux-ci de perdurer à travers les divisions successives, à la différence des fragments acentriques qui, eux, ne peuvent se diviser et se transmettre aux cellules-filles.

Une équipe américaine vient de découvrir que la drosophile possédait aussi des néocentromères et l'on entrevoit dès lors toutes les possibilités qu'offre ce modèle animal. Les premiers résultats déjà obtenus fournissent des hypothèses nouvelles pour le mécanisme d'activation de centromères cryptiques [5]. Après avoir produit, par irradiation, un minichromosome constitué d'un fragment télomérique de l'X, les chercheurs constatèrent que ce petit fragment, de moins de 300 kb et apparemment acentrique, se mainte-

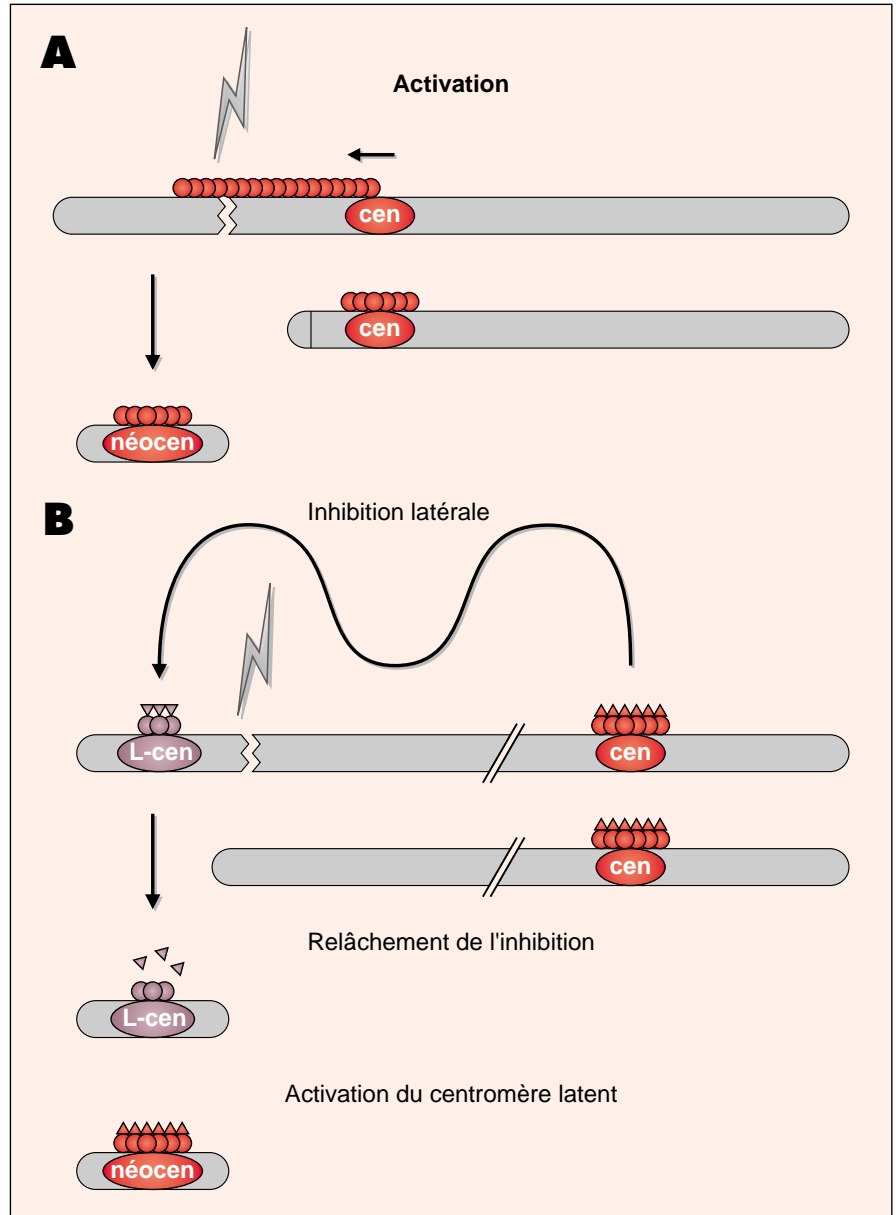


Figure 1. **A.** Propagation de substances à partir du centromère actif conférant la fonction de centromère au-delà d'une cassure avec formation d'un néocentromère (néocen) lorsque celle-ci se produit. **B.** Centromère latent (L-cen) inhibé à distance et activé après cassure en deux étapes : (1) relâchement de l'inhibition ; (2) activation sous certaines conditions. (D'après [2].)

nait de façon relativement stable, surtout chez les mâles, au cours de très nombreuses divisions mitotiques et méiotiques. Ils purent ensuite constater que ces minichromosomes se comportaient exactement comme s'ils possédaient un centromère fonctionnel: présence de protéine ZW10 (marqueur biochimique des centromères actifs), migration vers les pôles au moment de l'anaphase, et formation de kinétochores, sans qu'aucune séquence d'ADN centromérique, préexistante ou ultérieurement insérée, ne s'y trouvât.

Dans ce cas, une région quelconque du chromosome pourrait être dotée d'une activité centromérique. Mais par quelle procédure? La production de fragments ne permettant pas d'obtenir des centromères à volonté, l'alternative suivante est proposée: ou bien des facteurs situés dans les régions centromériques se propagent à partir du centromère actif le long du chromosome (*figure 1A*); ou bien, sur toute la longueur de celui-ci, il

existerait des potentialités de centromères normalement inhibés (on sait que dans les chromosomes dicentriques, un seul centromère est actif). Cette deuxième éventualité conviendrait mieux aux néocentromères humains dont la position est souvent trop éloignée du centromère actif pour que l'hypothèse d'une propagation de voisinage soit vraisemblable. Mais, puisque les néocentromères n'apparaissent pas systématiquement, il faudrait alors supposer deux étapes: d'abord le relâchement de l'inhibition, ensuite une activation conférant la fonction de centromère actif, sous l'influence de facteurs qui restent encore à déterminer comme la nature du tissu, le stade du cycle cellulaire, ou un certain nombre de divisions mitotiques préalables (*figure 1B*).

L'éventualité d'un tel mécanisme fut invoquée il y a déjà longtemps par Bernard Dutrillaux pour expliquer les changements caryotypiques au cours de l'évolution des espèces. La

drosophile apportera peut-être une confirmation de ces hypothèses mais, en l'absence de motifs nucléotidiques spécifiques des centromères, il faudra encore de nombreuses expériences de mécanique chromosomique (production de cassures, remaniements, étude du comportement des minichromosomes au cours des mitoses et méioses) pour obtenir des certitudes.

S.G.

1. Roizès G, Marçais B, Yurov Y. Les centromères des chromosomes de mammifères. *Med Sci* 1994; 10: 282-95.
2. Choo KHA. Turning on the centromere. *Nat Genet* 1998; 18: 3-4.
3. du Sart D, Cancilla MR, Earle E, Mao J, Saffery R, et al. A functional neocentromere formed through activation of a latent human centromere and consisting of non-alpha-satellite DNA. *Nat Genet* 1997; 16: 144-53.
4. Pedetour F, Turc-Carel C. Des chromosomes sans fin: les chromosomes en anneau. *Med Sci* 1997; 13: 1239-49.
5. Williams BC, Murphy T, Goldberg ML, Karpen GH. Neocentromere activity of structurally acentric mini-chromosomes in *Drosophila*. *Nat Genet* 1998; 18: 30-7.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ « Elle est retrouvée. Quoi? L'éternité. » (A. Rimbaud, *Derniers Vers.*) Le passage en lignée continue des cellules en culture recèle encore bien des secrets que le Diable connaît sans doute puisqu'ils sont ceux de l'immortalité. Pour s'emparer de celle-ci, il ne sera bientôt plus nécessaire de vendre son âme car, coup sur coup, deux récentes découvertes nous laissent entrevoir les clés de l'éternelle jeunesse. Côté télomérase, l'existence d'une horloge mitotique cellulaire [1] vient d'être confirmée. Les télomères humains raccourcissent d'environ 100 pb par division cellulaire et, lorsque l'ADN télomérique a perdu plusieurs kilobases, les cellules en culture primaire entrent en sénescence répliquative. Mais, en revanche, si on les transfecte avec le

gène *hTRT*, codant pour une transcriptase inverse permettant la reconstitution de la télomérase, les cellules continuent à se diviser imperturbablement tout en conservant un caryotype normal, et ce, dans toutes sortes de cultures primaires, attestant ainsi le caractère universel du raccourcissement des télomères dans la sénescence cellulaire humaine [2]. Mais ce n'est pas tout. Une équipe de Houston (Texas, USA) vient de découvrir un des gènes qui empêche l'immortalisation des cellules en culture [3]. Il a été démontré que les lignées continues se subdivisent en plusieurs groupes. Dans le groupe B (lignées provenant de cancers cervicaux et de tumeurs cérébrales), un gène porté par le chromosome 4 est muté. Si une copie normale de ce

gène est transférée dans des lignées immortalisées de ce groupe, elles redeviennent sénescentes en perdant leur pouvoir répliquatif illimité. Ce gène, baptisé *MORF4* (pour *mortality factor from chromosome 4*) doit coder pour un facteur de transcription et se comporter comme un suppresseur de tumeur. Il serait surexprimé dans les cellules quiescentes et sous-exprimé dans les cellules se divisant activement. La chasse aux gènes de « mortalité » vient de commencer.

- [1. S. Marcand, et al. *Med Sci* 1997; 13: 1250-8.]
- [2. Bodmar AG, et al. *Science* 1998; 279: 349-52.]
- [3. Ehrenstein D. *Science* 1998; 279: 177.]