

■■■■ **La valse des parfums dans les régions subtélomériques.** Entre les télomères, avec leurs séries de séquences (TTAGGG)_n communes à tous les chromosomes, dont la longueur est corrélée à la longévité de la cellule [1], et les séquences d'ADN uniques spécifiques, se trouvent les régions subtélomériques. Elles sont encore mal caractérisées car elles contiennent des séquences donnant des hybridations croisées entre les différentes paires chromosomiques et éminemment variables d'un individu à l'autre. Leur étude est donc peu gratifiante, sauf éventuellement dans une perspective phylogénétique. Elles abritent cependant des familles de gènes intéressantes: hélicases, récepteurs d'interleukines, gènes à homéoboîte et, cela vient tout juste d'être démontré, des gènes codant pour des récepteurs olfactifs [2]. C'est à partir d'une séquence subtélomérique clonée et séquencée, provenant d'un chromosome 19, qu'un groupe international a entrepris l'étude comparative de son hybridation (par technique de FISH) avec l'ADN génomique de sujets de divers groupes humains (Amérindiens, Pygmées, Mélanésiens, Druzes, Khmers, Européens), et de primates. Chez les humains, outre une hybridation croisée avec les régions subtélomériques du bras long des chromosomes 3, 15, et 19, commune à tous les sujets étudiés, onze autres régions subtélomériques ont donné un signal d'hybridation, aléatoire mais dont la distribution dépend des groupes ethniques. En revanche, chez les chimpanzés et les gorilles, il n'existe qu'un seul signal, en un site qui n'est orthologue d'aucune des localisations observées dans le génome humain. Au cours de l'évolution, il y aurait donc eu des duplications de cette séquence initiale, avec intégration dans des régions subtélomériques. Des échanges interchromosomiques se seraient ensuite produits qui auraient contribué à une diffusion et une homogénéisation de ces segments inclus, expli-

quant ainsi les signaux d'hybridation croisée. Des analogies de séquences s'étendant sur plus de 34 kb (et même pour 3q et 19q sur plus de 85 kb) ont en effet été observées. Mais l'intérêt de cette étude réside surtout dans l'analyse de la région utilisée pour l'hybridation *in situ*. Elle révèle des analogies de séquence avec les gènes codant pour des récepteurs olfactifs, du chien et du rat, entre autres. Si certains segments semblent correspondre à des pseudogènes, il semble qu'il existe au moins un gène fonctionnel, avec régions conservées et cadre de lecture ouvert. Ainsi, d'après l'interprétation des auteurs, les régions subtélomériques, grâce à leur capacité de réarrangement, pourraient en quelque sorte être des pépinières pour des gènes devant s'adapter aux variations de l'environnement. Un tel mécanisme a déjà été observé dans des organismes plus simples, comme *Giardia duodenalis* [3] et *Plasmodium falciparum* [4], dont des gènes, codant pour des toxines ou des antigènes et situés dans des régions terminales, subissent des échanges engendrant un polymorphisme et une diversification des protéines produites. Cette situation conviendrait fort bien à des gènes codant pour des récepteurs olfactifs, contraints de faire face à d'innombrables combinaisons d'odorants. Observons, à l'appui de cette hypothèse, que les gènes codant pour des récepteurs olfactifs chez l'homme se trouvent à l'extrémité des chromosomes et que, chez la souris, ils sont dans des régions internalisées par fusions ou inversions, mais synténiques de régions subtélomériques du génome humain [5]. Peut-être est-il donc grand temps de s'intéresser à ces régions subtélomériques jusqu'alors un peu délaissées.

- [1. Marcand S, *et al. Med Sci* 1997; 13: 1250-8.]
 [2. Trask BJ, *et al. Hum Mol Genet* 1998; 7: 13-26.]

- [3. Upcroft P, *et al. Genome Res* 1997; 7: 37-46.]
 [4. Corcoran LM, *et al. Cell* 1988; 53: 708-13.]
 [5. Sullivan SL, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 884-8.]

■■■■ **Les gènes des récepteurs olfactifs fourrent leur nez partout.** C'est ce qui ressort d'une très belle étude du CRBM-Cnrs de Montpellier [1]: les gènes codant pour les récepteurs olfactifs, qui constituent une des plus riches familles géniques [2], sont distribués sur quasiment tous les chromosomes humains. Autre particularité, ils sont volontiers situés près des centromères ou des télomères: les localisations télomériques et péricentromériques comptent pour plus de la moitié du total. Les gènes ayant le plus de similitudes entre eux sont physiquement proches les uns des autres, suggérant une origine par duplication. Enfin cette famille de gènes comporte une énorme proportion de pseudogènes (72%) qui ont tous accumulé une ou plusieurs mutations délétères. Nombre de ces pseudogènes sont déjà présents dans le génome des chimpanzés et des macaques, sans doute acquis au cours de l'évolution d'un ancêtre commun, il y a 5 à 25 millions d'années.

- [1. Rouquier S, *et al. Nat Genet* 1998; 18: 243-50.]
 [2. Parmentier M, *et al. Med Sci* 1994; 10: 1083-90.]

■■■■ **L'expression ectopique d'une expansion de CAG/polyglutamine induit la formation d'inclusions intranucléaires neuronales et l'apparition d'un phénotype tardif et progressif.** L'expansion d'un trinucléotide CAG situé dans la région codante du gène est la mutation responsable de huit affections neurodégénératives: le syndrome de Kennedy, la maladie de Huntington (MH), l'atrophie dentatorubropallidolusienne et cinq formes d'ataxies

cérébelleuses autosomiques dominantes, appelées SCA1 pour *spinocerebellar ataxia 1*, SCA2, SCA3 ou maladie de Machado-Joseph (MJD), SCA6 et SCA7 [1]. Ces affections se caractérisent par la perte sélective et progressive de populations neuronales spécifiques de chaque locus. De façon à mettre en évidence le rôle du contexte génétique, une répétition de 146 CAG a été introduite par recombinaison homologue dans la région codante du gène de l'hypoxanthine phosphoribosyl transférase (*HPRT*) [1]. L'introduction de cette séquence CAG qui est transcrite et traduite en polyglutamines s'accompagne de la perte de l'activité de l'enzyme HPRT. Les souris porteuses de cette expansion présentent de sévères anomalies qui incluent une réduction de leur activité, une diminution importante des performances au cours de tests comportementaux, un tremblement de repos, une ataxie ainsi qu'une susceptibilité aux crises épileptiques qui surviennent si on pend les animaux par la queue. Comme on l'observe dans les mala-

dies causées par l'expansion d'une séquence trinuécléotidique CAG dans la région codante d'un gène, l'affection présente un début tardif, s'aggrave progressivement et conduit à la mort prématurée de ces souris. En outre, malgré l'absence de dégénérescence neuronale, ces souris présentent dans le noyau des neurones de nombreuses régions cérébrales une masse dense et sphérique. Des structures identiques, appelées inclusions intranucléaires, qui semblent spécifiques des neurones atteints au cours de ces affections, ont été décrites chez des patients SCA1, SCA3/MJD et MH et dans des modèles de souris transgéniques de MH et SCA1. Très récemment, elles ont également été observées chez un patient SCA7 [3]. Ces inclusions, comme celles présentes dans les noyaux de neurones des souris qui ont une répétition CAG dans la région codante du gène *HPRT*, sont reconnues par un anticorps dirigé contre l'ubiquitine. Indépendamment du contexte génétique, la présence de la répétition CAG traduite est donc suffi-

sante pour conduire à la formation d'inclusions intranucléaires neuronales et à l'apparition d'un phénotype neurologique progressif. Ces souris montrent que la répétition de polyglutamine n'a pas besoin d'être dans une des protéines spécifiques de ces affections pour conduire à l'apparition d'inclusions intranucléaires. En revanche, le contexte génétique jouerait un rôle pour conférer la spécificité tissulaire observée au cours de ces affections. Si ce modèle de souris ne semble donc pas un outil de choix pour comprendre les spécificités de chaque locus, il devrait être très important pour aborder les mécanismes physiopathologiques communs à ces affections et, en premier lieu, pour étudier les étapes qui conduisent à la formation des inclusions intranucléaires neuronales.

[1. Mandel J. *Med Sci* 1996; 12 (suppl 10): 100-8.]

[2. Ordway JM, et al. *Cell* 1997; 91: 753-63.]

[3. Johansson J, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 171-6.]

**5^e NAT (Nantes/Actualités/Transplantation) 11-12 juin 1998 - Nantes (France)
Gene Transfer in Transplantation**

ORATEURS INVITÉS