



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- |   |  |
|---|--|
| <p>547 • Sérotonine et anxiété : une action... sous conditions</p> <p>548 • Le transport rétrograde du NGF survit mal</p> <p>548 • Globules rouges et neurones, même combat contre l'hypoxie ?</p> <p>549 • Quand les pigeons avaient des dents et que volaient les dodos</p> <p>549 • Bonne nouvelle en thérapeutique anti-cancéreuse</p> <p>550 • Sus au récepteur de l'EGF : Cox dans le cancer du côlon...</p> <p>550 • Microsatellite, mutations et levure</p> <p>551 • La voie Wnt tourne bien sur son axine</p> <p>551 • Les caméléons sont partis en croisière</p> <p>552 • Endocyter pour bien nager</p> | <p>552 • Le labyrinthe des vésicules et des tubules membranaires</p> <p>553 • Dynéine et syndrome d'immobilité ciliaire</p> <p>553 • Le collagène est un écheveau désorganisé à 37° C</p> <p>554 • Conflit familial chez angiotensinogène <i>and Co</i></p> <p>554 • Un cochon a le cœur gros</p> <p>555 • Un gène qui vient du froid</p> <p>555 • Faites l'amour, pas la guerre</p> <p>556 • Rate fertile après transplantation d'un ovaire congelé</p> <p>556 • Il faut tourner sept fois sa plume...</p> <p>557 • La délicieuse odeur de miel des jeunes éléphants mâles</p> <p>557 • Amateurs de randonnées en montagne, ne lisez pas cette brève</p> <p>558 • Rein, oreille et potassium : le rôle de <i>Kcc4</i></p> |
|---|--|

> **Le récepteur de la sérotonine<sub>1A</sub> est localisé de manière présynaptique** sur les neurones sérotoninergiques du raphé dorsal, mais il est également localisé au niveau post-synaptique dans le cerveau antérieur. Les agonistes du récepteur ont des propriétés anxiolytiques chez l'homme comme chez l'animal. Les souris dont le gène codant pour le récepteur de la sérotonine (5HT<sub>1A</sub>-R) a été invalidé apparaissent hyperanxieuses. Cependant, les antagonistes sérotonine<sub>1A</sub> n'augmentent pas l'anxiété des souris adultes. Cette apparente contradiction vient d'être élégamment expliquée à l'aide de souris chez lesquelles 5HT<sub>1A</sub>-R n'est exprimé que dans le cerveau antérieur des animaux, et à une période pré-

### Sérotonine et anxiété : une action... sous conditions

cise de la vie de l'animal. Gross *et al.* [1] ont commencé par placer le gène du récepteur sérotonine<sub>1A</sub> sous contrôle du système *tet-off* de manière à ce que son expression soit bloquée lorsque les animaux ingèrent la doxycycline. Puis une première souris transgénique a été construite de manière à ce que ce gène 5HT<sub>1A</sub>-R-inductible ne soit activé qu'en présence d'un facteur de transcription bactérien. Une seconde souris transgénique a été construite chez laquelle le gène codant pour ce facteur de transcription bactérien a été placé sous le contrôle du promoteur de la protéine kinase II calcium-calmoduline-dépendante qui est spécifiquement exprimée dans le cerveau antérieur. Il ne restait plus qu'à croiser les deux souches de souris pour obtenir un double transgène permettant l'expression du récepteur sérotonine<sub>1A</sub> exclusivement dans l'hippocampe et le cortex. Tout d'abord, la restauration sélective du récepteur sérotonine<sub>1A</sub> dans le cerveau

antérieur des souris inverse le phénotype hyperanxieux. Ce sont donc bien les récepteurs localisés dans le cerveau antérieur et non ceux qui ont une localisation pré-synaptique dans le raphé dorsal qui sont impliqués. L'extinction du récepteur chez de jeunes adultes par la doxycycline n'induit pas le phénotype anxieux. En revanche, l'administration de doxycycline aux femelles gestantes et jusqu'à 21 jours en période post-natale éteint les récepteurs sérotonine<sub>1A</sub> des souriceaux et produit le phénotype hyperanxieux. Ce qui démontre à l'évidence l'existence d'une période critique, au cours du développement anténatal, où s'expriment des récepteurs sérotonine<sub>1A</sub> du cerveau antérieur, conformément à l'expression transitoire de neurones sérotoninoceptifs dans ces régions [2]. Il est intéressant de rapprocher ces données de celles obtenues avec un autre modèle de double *knock-out*, les souris invalidées pour les deux récepteurs centraux du *corticotropin releasing factor* (CRF), CRFR1 et CRFR2 [3]. Celles-ci sont en effet moins sensibles au stress que les « simples » souris *CRFR1*<sup>-/-</sup> et leur comportement anxieux est lié au sexe (plus important chez le mâle que chez la femelle) et dépend du génotype CRFR2 de la mère ! En outre, la libération de sérotonine dans le cerveau antérieur est sous le contrôle du CRF [4]. Tout cela ne serait-il donc qu'une sordide histoire d'hormones ? ♦

1. Gross C, *et al.* *Nature* 2002 ; 416 : 396-400.
2. D'Amato RJ, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 4322-4.
3. Bale TL, *et al.* *J. Neurosci* 2002 ; 22 : 193-9.
4. Price ML, Lucki I. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 2833-41.

antérieur des souris inverse le phénotype hyperanxieux. Ce sont donc bien les récepteurs localisés dans le cerveau antérieur et non ceux qui ont une localisation pré-synaptique dans le raphé dorsal qui sont impliqués. L'extinction du récepteur chez de jeunes adultes par la doxycycline n'induit pas le phénotype anxieux. En revanche, l'administration de doxycycline aux femelles gestantes et jusqu'à 21 jours en période post-natale éteint les récepteurs sérotonine<sub>1A</sub> des souriceaux et produit le phénotype hyperanxieux. Ce qui démontre à l'évidence l'existence d'une période critique, au cours du développement anténatal, où s'expriment des récepteurs sérotonine<sub>1A</sub> du cerveau antérieur, conformément à l'expression transitoire de neurones sérotoninoceptifs dans ces régions [2]. Il est intéressant de rapprocher ces données de celles obtenues avec un autre modèle de double *knock-out*, les souris invalidées pour les deux récepteurs centraux du *corticotropin releasing factor* (CRF), CRFR1 et CRFR2 [3]. Celles-ci sont en effet moins sensibles au stress que les « simples » souris *CRFR1*<sup>-/-</sup> et leur comportement anxieux est lié au sexe (plus important chez le mâle que chez la femelle) et dépend du génotype CRFR2 de la mère ! En outre, la libération de sérotonine dans le cerveau antérieur est sous le contrôle du CRF [4]. Tout cela ne serait-il donc qu'une sordide histoire d'hormones ? ♦

> **B. McInnis et R. Campenot viennent de porter un coup** important au dogme selon lequel la survie neuronale dépend essentiellement du transport rétrograde de facteurs neurotrophiques, de la terminaison axonale au corps cellulaire [1]. Leur démonstration s'appuie sur un modèle de neurones sympathiques en culture dans lequel la partie distale de l'axone est physiquement séparée du corps cellulaire, et le NGF (*nerve growth factor*) utilisé couplé à des billes. Sous sa forme complexée, le NGF est capable d'activer la phosphorylation de son récepteur TrkA, mais est trop volumineux pour permettre l'internalisation du couple NGF-billes-TrkA. Or, si les billes couplées au NGF sont appliquées au contact des terminaisons axonales, donc à distance du corps cellulaire, la survie neuronale est très comparable (80 %) à celle de neurones dont les axones sont exposés à du NGF libre (95 %), alors qu'elle est beaucoup plus faible en l'absence

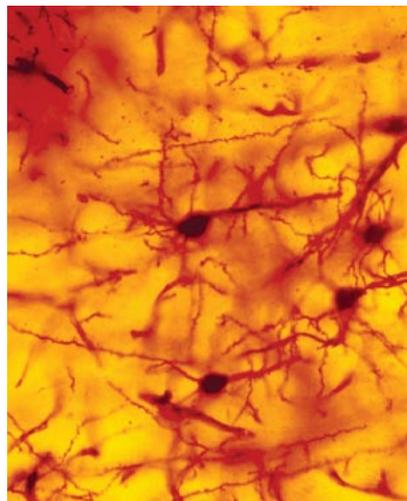
du facteur de croissance. Il n'y a aucun relargage de NGF à partir des billes, et aucun transport par voie rétrograde de ce facteur neurotrophique. Si les auteurs remettent en question ce dogme, ils n'excluent pas qu'un transport rétrograde, mais d'une autre molécule que le NGF, soit à l'œuvre. Parmi les hypothèses mécanistiques proposées, la phosphorylation de TrkA, une fois déclenchée par le ligand NGF, pourrait se propager de proche en proche ; autre possibilité, l'intervention de la PI3 kinase, nécessaire à l'activation de la voie de survie AKT/PKB, et qui est activée au niveau de l'axone distal en réponse au NGF. La controverse n'est pas close car, contrairement au NGF libre, le NGF lié aux billes n'est plus capable d'activer la MAP-kinase. Le transport rétrograde ne l'est donc peut-être pas autant que ça... ♦

1. McInnis B, Campenot R. *Science* 2002 ; 295 : 1536-8.

### Le transport rétrograde du NGF survit mal

### Globules rouges et neurones, même combat contre l'hypoxie ?

> **La neuroglobine est une globine monomérique** d'affinité élevée pour l'oxygène, récemment identifiée, et exprimée préférentiellement dans les neurones cérébraux (→). Sa fonction de réservoir d'oxygène et de neuroprotecteur n'était qu'une hypothèse : une protéine apte à se lier à l'oxygène pouvait en faciliter l'extraction et la rediffusion intracellulaire, mais aussi en neutraliser les formes réactives toxiques. L'intervention de la neuroglobine dans les troubles hypoxiques et ischémiques vient d'être démontrée par une équipe californienne de l'*Institute for Age Research* (Novato, CA, USA) [1]. *In vitro*, l'étude a été faite sur des cultures de neurones corticaux dans lesquelles 24 heures de désoxygénation induisent une augmentation d'expression de la neuroglobine, détectée grâce à un anticorps spécifique. Elle est induite spécifiquement par l'hypoxie, et se localise dans le cytoplasme. La surexpression de la neuroglobine dans une lignée immortalisée de neurones de l'hippocampe augmente la viabilité des cellules soumises à un stimulus hypoxique. La neuroglobine est aussi induite *in vivo* dans les



neurones de souris chez lesquelles on provoque une ischémie par l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne pendant 90 minutes, suivie d'une reperfusion pendant 4 à 24 heures. La survie neuronale après hypoxie

était nettement réduite en présence d'un oligodésoxynucleotide antisens inhibant l'expression de la neuroglobine. Le mécanisme de cette action protectrice reste incertain. Ni la diffusion d'oxygène aux mitochondries ni le captage de NO ne semblent en cause. On penserait plutôt à une sensibilité accrue à l'hypoxie, mettant en jeu des mécanismes protecteurs ou des médiateurs de détoxification autres que le NO. Il y a des précédents à ce type de fonction protectrice, qui ont été observés en étudiant des hémoglobines d'invertébrés [2]. Rappelons aussi que l'érythropoïétine et son récepteur sont exprimés et fonctionnels dans le cerveau (→). ♦

1. Sun Y, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 15306-11.
2. Weber RE, Vinogradov SN. *Physiol Rev* 2001 ; 81 : 569-628.

(→) m/s  
2000, n°12,  
p. 1455

(→) m/s  
2001, n°1,  
p. 126



> **Jusqu'au XVII<sup>e</sup> siècle vivait dans les îles Mascareignes** (archipel de l'Océan indien proche de Madagascar) un énorme oiseau incapable de voler qu'on appelait le dodo ou le dronte. Il fut découvert sur l'île Maurice par les marins hollandais, tandis que sur l'île de la Réunion existait un proche parent, le solitaire. Puis ces espèces disparurent, mais quelques croquis et quelques spécimens furent conservés dans des musées. Au XIX<sup>e</sup> siècle, on considéra que ces oiseaux devaient appartenir aux colombiformes (groupe qui comprend les pigeons et les colombes), mais leur place dans cet arbre phylogénétique restait incertaine. Une équipe d'Oxford (Royaume-Uni) vient de nous apporter la réponse [1] en étudiant l'ADN mitochondrial de 37 espèces de pigeons et de colombes disséminées à travers le monde. Des procédures spécifiques furent utilisées pour extraire dans de bonnes conditions l'ADN des animaux appartenant à des espèces disparues et conservés au Musée d'Histoire naturelle de Londres (Royaume-Uni). L'arbre phylogénétique établi à partir de l'étude comparative des ADN montre qu'effectivement le dronte et le solitaire sont très proches et qu'ils forment une sous-famille avec le pigeon (*Caloenas nicobarica*) des îles Nicobar (archipel

1. Shapiro B, et al. *Science* 2002 ; 295 : 1683.

indien du Golfe du Bengale) et de l'Asie du Sud-Est, ainsi qu'avec les trois

espèces de gouras des forêts de Nouvelle-Guinée (dont le *Goura victoria*, à plumage bleu et à huppe) et le diduncule (*Didunculus strigirostris*) des îles Samoa, qui a un bec énorme et crochu dont la mandibule porte des échancrures en forme de dents. La distribution phylogéographique suggère fortement que dodos et solitaires viennent d'Asie du Sud-Est et se seraient séparés des pigeons de Nicobar au cours de l'éocène moyen (46 millions d'années avant notre ère) tandis que la séparation entre dodos et solitaires se serait produite à l'éocène tardif (27,6 millions d'années). Or, cette séparation est infiniment plus ancienne que l'émergence des îles Mascareignes

apparues à la suite d'une série d'éruptions volcaniques il y a 7 millions d'années seulement. Elle n'est donc pas due à la séparation géographique des îles Bourbon (c'est-à-dire La Réunion) et de l'île Maurice, mais bien avant. Durant l'éocène, il existait en effet le plateau Mascareignes qui a progressivement été immergé, mais dont il a dû rester quelques îlots d'où sont partis dodos et solitaires pour rejoindre les îles de la Réunion, Maurice et Rodrigues nouvellement formées. Il est donc possible qu'ils étaient encore capables de voler il y a 1 à 2 millions d'années. ♦

\*\*\*\*\*



Le dodo femelle (d'après un croquis du XVII<sup>e</sup> siècle).

## Bonne nouvelle en thérapeutique anti-cancéreuse

1. Izumi Y, et al. *Nature* 2002 ; 416 : 279-80.
2. Vogel CL, et al. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 719-26.
3. Slamon DJ, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 783-92.

primaires et dans les métastases, une immunothérapie ciblée sur ce récepteur s'est développée. Elle a abouti à la production et à l'utilisation d'un anticorps monoclonal humanisé appelé herceptine, dont l'efficacité sur des cellules surexprimant ErbB-2 a été démontrée, ainsi que la spécificité puisqu'il n'affecte en rien les cellules normales ou celles qui sont extraites de carcinomes mammaires n'exprimant pas ErbB-2. La revue *Nature* publie les résultats d'une étude soulignant l'intérêt du traitement *in vivo* par l'herceptine

> **La surexpression et/ou** l'amplification du récepteur ErbB-2 (alias HER-2 ou neu), un membre de la famille des récepteurs de l'EGF (*epidermal growth factor*), sont associées à un

pronostic très défavorable dans plusieurs types de cancers dont le cancer du sein où il est surexprimé dans 25 % des cas. Compte tenu des niveaux d'expression de ErbB-2,

stables et homogènes dans les tumeurs primaires et dans les métastases, une immunothérapie ciblée sur ce récepteur s'est développée. Elle a abouti à la production et à l'utilisation d'un anticorps monoclonal humanisé appelé herceptine, dont l'efficacité sur des cellules surexprimant ErbB-2 a été démontrée, ainsi que la spécificité puisqu'il n'affecte en rien les cellules normales ou celles qui sont extraites de carcinomes mammaires n'exprimant pas ErbB-2. La revue *Nature* publie les résultats d'une étude soulignant l'intérêt du traitement *in vivo* par l'herceptine

qui réduit considérablement le développement d'une néo-angiogenèse tumorale induite par l'injection à l'animal d'une lignée de cellules provenant d'un carcinome mammaire humain [1]. D'un point de vue mécanistique, l'herceptine stimule la formation d'un inhibiteur de l'angiogenèse, la thrombospondine-1, mais inhibe aussi l'expression de molécules pro-angiogéniques comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), le TGF- $\alpha$  (*transforming growth factor- $\alpha$* ), proche de l'EGF et souvent produit par les cellules tumorales, le PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) et l'Ang-1 (angiopoïétine 1), participant à la structuration des vaisseaux. En 1998, une étape importante avait été franchie, avec l'obtention de l'agrément par la FDA (*Food and Drug Administration*) pour l'utilisation en clinique de l'herceptine, sous le nom de Trastuzumab<sup>®</sup> dans le traitement du cancer du sein métastatique. Depuis lors, plusieurs essais cliniques ont montré sa bonne tolérance et son efficacité sur le ralentissement de la progression de la maladie, qu'il soit utilisé seul en première intention [2], ou associé à une chimiothérapie [3]. ♦

\*\*\*\*\*

> **Le traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens** (indométacine, ibuprofène...) qui inhibent les cyclo-oxygénases constitutive (COX-1) et inducible (COX-2), réduit le nombre et la taille des adénomes chez les malades atteints de polypose familiale adénomateuse et ralentit la croissance des cancers du côlon. Cette constatation clinique, déjà ancienne, vient de trouver récemment son explication [1]. En effet, Les COX stimulent la production des prostaglandines, en particulier la PGE<sub>2</sub>; or, celle-ci transactive le récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) (EGF-R), facteur de croissance fréquemment surexprimé dans les tumeurs coliques et actif sur les cellules épithéliales de la muqueuse gastro-intestinale. La succession des étapes, décryptée à partir de lignées de cellules issues de cancers coliques humains, peut être schématisée ainsi : la PGE<sub>2</sub> phosphoryle EGF-R sur ses résidus tyrosine et stimule également en aval plusieurs des intermédiaires de la voie de signalisation de l'EGF-R, dont

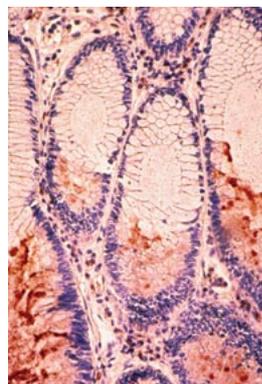
1. Pai R, et al. *Nat Med* 2002 ; 8 : 289-93.

la kinase ERK2 (*extracellular regulated kinase-2*), et la transcription du proto-oncogène *c-fos*. Mais la PGE<sub>2</sub> agit indirectement sur EGF-R : elle se fixe d'abord à son propre récepteur, ce qui stimule Src, qui, à son tour, active une protéase qui détache de la cellule un ligand endogène de EGF-R qui va activer ce récepteur. Or ce ligand n'est autre que le TGF- $\alpha$  (*transforming growth factor  $\alpha$* ) dont on sait qu'il est surexprimé dans les tumeurs coliques parce que seuls les anticorps anti-TGF- $\alpha$ , à l'exclusion des anticorps anti-EGF et des anticorps anti-HB-EGF (*heparin-binding epidermal growth factor*), bloquent l'action de la PGE<sub>2</sub>. Un tel schéma pourrait également s'appliquer à la transactivation de l'EGF par d'autres ligands tels que l'endothéline-1 et l'angiotensine II qui, comme la PGE<sub>2</sub>, reconnaissent des récepteurs à sept domaines transmembranaires liés à une protéine G.  $\diamond$

### Sus au récepteur de l'EGF : Cox dans le cancer du côlon...

### Microsatellite, mutations et levure

> **Les séquences codantes de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs** comportent des microsatellites qui sont des séquences fortement sujettes aux mutations lorsque le système de réparation des mésappariements (système MMR ou *mismatch repair*) est altéré. Des chercheurs du département de génétique médicale de l'université de l'État de Washington à Seattle (USA) ont tiré partie de la remarquable conservation des gènes *MLH1* et *MSH2* du système MMR entre l'homme et la levure en plaçant les séquences microsatellites de plusieurs suppresseurs de tumeurs (TGF- $\beta$ 2, récepteur de type 2 du TGF- $\beta$  ; PTEN, phosphatase s'opposant à l'effet anti-apoptotique de la PI3 kinase ; ou APC, co-facteur transcriptionnel impliqué dans les formes sporadiques et familiales du cancer du côlon) dans un vecteur d'expression de levure [1]. Ils ont ensuite comparé le taux des mutations des microsatellites exogènes dans la souche sauvage *Saccharomyces cerevisiae*, à celui obtenu chez les souches de levure dépourvues des deux principaux gènes du système MMR, *MLH1* et *MSH2*. S'étant assurés que les types de mutations retrouvés chez la levure correspondaient à ceux qui étaient observés dans des biopsies de tumeurs humaines présentant



1. Ji HP, King MC. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 2737-43.

une instabilité microsatellitaire déclarée (tumeurs MSI, *microsatellite instability*), les auteurs ont établi que la séquence microsatellite de TGF- $\beta$ 2 subit un taux de mutation 100 fois moins élevé dans la levure sauvage que dans la levure ayant un système MMR déficient ( $1,4 \times 10^{-6}$  contre  $1,7 \times 10^{-4}$ ). Les taux de mutation pour PTEN et APC sont parallèlement plus élevés, quoique de façon moins spectaculaire, chez les souches mutées soit pour le gène *MLH1*, soit pour le gène *MSH2*. Cette technique pourrait désormais être étendue à la quantification du taux de mutations de n'importe quelle séquence microsatellitaire sensible au système MMR. Vu la puissance génétique qu'offre le système levure, il est même envisageable d'utiliser ce test fonctionnel pour effectuer un crible génétique afin d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans le phénotype MSI des tumeurs.  $\diamond$



## La voie Wnt tourne bien sur son axine

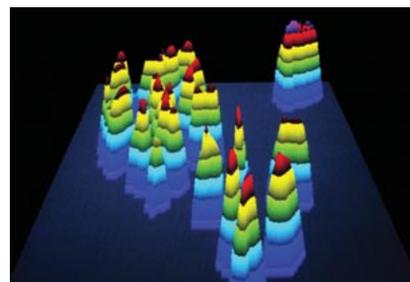
> **La voie de signalisation** de Wnt est activée dans différents types de cancers, tumeurs du côlon et du rectum ou du foie en particulier. La cause en est souvent

une mutation inactivatrice du gène codant pour la protéine suppresseur de tumeurs APC (*adenomatous polyposis coli*). Son inactivité a pour conséquence la persistance, sous forme libre, de la  $\beta$ -caténine, qui, au lieu d'être entraînée par APC vers le protéasome pour y être dégradée, migre dans le noyau et active le facteur de transcription Tcf. Ce dernier n'a alors d'autre idée que d'aller stimuler, entre autres, le proto-oncogène *myc* (voir [1] pour revue). La conductine (alias axine-2), associée au complexe APC/ $\beta$ -caténine, était considérée comme un possible modulateur de la signalisation Wnt. Une étude réalisée en 2000 [2] avait montré que la conductine était mutée dans une proportion non négligeable (25 %) de

cancers colo-rectaux dont le génotype était de type MMR (c'est-à-dire comportant des mutations dans les gènes impliqués dans le système de réparation de l'ADN, *mismatch repair*). Or, il s'avère que cette conductine est systématiquement présente à des taux élevés [3] dans les tumeurs colo-rectales et hépatiques, alors que sa concentration est normale dans d'autres types de tumeurs et dans les cellules normales. Un mutant dominant-négatif du facteur nucléaire Tcf abaisse les niveaux de conductine/axine-2 sans affecter l'axine-1 [3] ; de même, la délétion des sites Tcf sur le promoteur du gène de la conductine/axine-2 empêche l'apparition de cette protéine [4]. Il semble donc bien que la conductine soit un inhibiteur endogène direct de la voie Wnt. ♦

\*\*\*\*\*

1. Behrens J, et al. *Ann NY Acad Sci* 2000 ; 910 : 21-33.
2. Liu W, et al. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 146-7.
3. Lustig B, et al. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 1184-93.
4. Jho EH, et al. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 1172-83.



> **Le Gondwana, qui est actuellement un** territoire de l'Inde, était jadis un super-continent comprenant l'Amérique du Sud, l'Afrique, l'Inde, l'Antarctique, et les îles de l'hémisphère sud, dont Madagascar. Il s'est fracturé il



y a plus de 200 millions d'années et les continents sont partis à la dérive pour occuper peu à peu les positions actuelles sur le globe terrestre. L'étude des espèces vicariantes, c'est-à-dire de celles qui se sont trouvées séparées lors de l'éloignement des continents, permet de reconstituer la biogéographie historique de la terre. Concernant les caméléons (famille des Chamæléonidés), l'hypothèse généralement admise jusqu'à présent était justement un phénomène gondwarien, avec présence des nombreuses espèces

vicariantes en Afrique, en Inde et aux Seychelles. Mais un travail récent, reposant sur l'étude morphologique et moléculaire de 52 espèces vivant à travers le monde, propose une autre hypothèse, qui semble beaucoup

## Les caméléons sont partis en croisière

plus cohérente par rapport aux trois principaux arbres phylogénétiques [1]. Les caméléons auraient une

origine unique qui se situerait à Madagascar et remonterait à 26 millions d'années environ. Puis, ils se seraient dispersés par mer, à plusieurs reprises et seraient allés en Afrique (par trois vagues successives), en Inde et dans les Seychelles (en une vague). Si cette hypothèse était confirmée, la dispersion des animaux terrestres par voie océane (qui a déjà été démontrée pour d'autres espèces et en particulier pour les rongeurs de Madagascar [2]) aurait plus d'importance qu'on ne l'imaginait jusqu'à présent et jouerait un rôle considérable dans la spéciation. Reste à comprendre, puisque les caméléons ne sont pas de bons nageurs, par quels moyens de navigation (radeaux de lambeaux de terre, débris de troncs d'arbre ?) ils ont réussi cet exploit. On peut aussi se demander, puisque ces animaux voisins des

iguanes ont un grand pouvoir d'homochromie, quelle couleur ils ont adoptée pour leur traversée. ♦

1. Raxworthy CJ, et al. *Nature* 2002 ; 415 : 784-7.
2. Jansa SA, et al. *Cladistics* 1999 ; 15 : 253-70.

\*\*\*\*\*

**> La libération des neurotransmetteurs se**

fait par l'intermédiaire du recyclage des vésicules synaptiques. Ce processus met en jeu l'exocytose puis l'endocytose. Parmi les protéines impliquées dans le recyclage des vésicules synaptiques, beaucoup sont connues, et certaines de leurs fonctions ont été identifiées à l'échelle de la cellule ou du réseau de neurones. Qu'en est-il au niveau de l'organisme entier ? Plus précisément, quels sont les effets, sur le comportement, de modifications génétiques qui affectent les machineries cellulaires d'endocytose ? Une étude du groupe de Pietro de Camilli analyse l'effet, à tous les niveaux, de la molécule au comportement, de la suppression par recombinaison homologue du gène codant pour l'amphiphysine 1 chez la souris [1]. L'inactivation du gène de l'amphiphysine 1 empêche le recrutement, sur les lipides, d'un échafaudage moléculaire impliqué dans l'endocytose, et comprenant notamment la clathrine et ses adaptateurs. Chez la souris, la libération

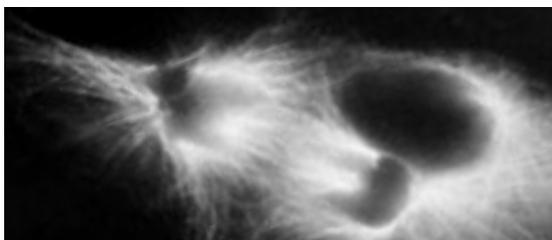
1. Di Paolo G, et al. *Neuron* 2002 ; 33 : 789-804.

de glutamate à partir de terminaisons nerveuses isolées est apparemment normale mais l'endocytose est fortement affectée. En fait, le nombre de vésicules participant au recyclage est moindre et leur ré-amorçage entre deux stimulations est ralenti. Les souris ont une viabilité plus faible car elles meurent souvent de crises d'épilepsie. Enfin, l'endocytose peu performante de ces souris retentit sur leur comportement. Dans le test classique de Morris, qui examine le comportement de souris déposées dans une « piscine » où flotte une plate-forme émergée, les souris sauvages nagent vers cette planche de salut en s'aidant d'informations visuelles. Si on retire ensuite la plate-forme, les souris ont tendance à rester dans le secteur où se situait précédemment leur planche de salut. Les souris déficitaires en amphiphysine ont plus de mal à apprendre à trouver la plate-forme et, lorsqu'on la retire, oublient complètement où elle se trouvait. D'une manière générale, les altérations de l'apprentissage chez ces souris sont subtiles. Cela est d'autant plus intéressant si l'on songe que des maladies mentales pourraient avoir pour substrat des altérations de gènes codant pour une ou plusieurs protéines contrôlant le recyclage des vésicules synaptiques. ♦

**Endocyter pour bien nager**

**> Les membranes intracellulaires, caractéristiques des**

cellules eucaryotes, ont une structure complexe. On trouve de nombreuses structures vésiculaires, grossièrement sphériques, comme les vésicules et les grains de sécrétion ou les lysosomes. On observe aussi des structures complexes comme l'appareil de Golgi composé d'un empilement de saccules fenestrés. Enfin, le réticulum endoplasmique est un réseau tubulaire qui s'étend dans tout l'espace intracellulaire, noyau excepté, à la manière d'une toile d'araignée tridimensionnelle. Des échanges permanents s'opèrent entre ces compartiments sous la forme de petites vésicules et de tubules. Comment de telles structures, notamment les tubules de membrane, se forment-elles ? Les équipes de Patricia Bassereau et de Bruno Goud apportent une première réponse, en reconstituant pour la première fois *in vitro* la genèse de tubules membranaires à partir de vésicules lipidiques géantes. On savait déjà que les moteurs moléculaires comme les kinésines jouent un rôle important dans le mouvement des membranes le long des microtubules. Les auteurs ont donc préparé des vésicules géantes à base de phospholipides modifiés par l'ajout d'une biotine, ainsi qu'une kinésine, elle aussi recouverte de biotine. Ils



**Le labyrinthe des vésicules et des tubules membranaires**

1. Roux A., et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 5394-9.

ajoutent des petites billes de polystyrène recouvertes de streptavidine, le ligand de la biotine. Ces billes permettent à la kinésine de s'accrocher sur les vésicules géantes. Lorsque ce système est déposé sur un réseau de microtubules reconstitués *in vitro*, les auteurs observent la formation de tubules qui sont produits à partir des vésicules géantes, par l'activité dépendante de l'ATP de la kinésine. Ces tubules croissent et donnent naissance à un réseau complexe qui suit les microtubules. Ce réseau ressemble à celui du réticulum endoplasmique tel qu'on le voit dans une cellule [1]. Par conséquent ce système minimal qui permet la formation de tubules membranaires mime, à partir de très peu d'éléments (membranes, kinésine, microtubules), un phénomène cellulaire qui jusqu'à présent pouvait nous sembler très sophistiqué. Un nouveau champ d'investigation s'ouvre... ♦



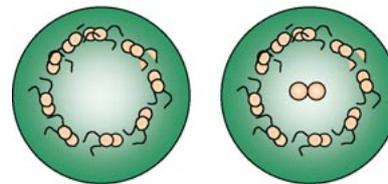
## Dynéine et syndrome d'immobilité ciliaire

### > Les dynéines sont des complexes protéiques associés

aux microtubules qui jouent le rôle de moteur dans les cellules. Elles comprennent des chaînes lourdes, des chaînes intermédiaires et des chaînes légères. Il existe deux types de dynéines : axonales et cytoplasmiques. Elles sont indispensables à la motilité cellulaire dans de nombreux tissus de l'organisme et participent à l'instauration de l'asymétrie gauche-droite au cours du développement chez tous les vertébrés (→) et dont on connaît à présent les principaux agents moléculaires [1]. La dyskésie ciliaire primitive (ou syndrome d'immobilité ciliaire) se manifeste par des infections broncho-pulmonaires récurrentes qui entraînent une dilatation des bronches. Environ 50 % des malades ont un syndrome de Kartagener (association d'une dextrocardie à la bronchectasie), conséquence d'une asymétrie s'installant au hasard au cours des premiers stades de l'embryogenèse. Bien que cette maladie récessive autosomique soit sans doute hétérogène, la diminution ou l'absence

(→) m/s  
1999, n°3,  
p. 417

des bras de dynéine est fréquemment observée. Quelques mutations dans le gène *DNAI1* (chaîne intermédiaire 1 de dynéine axonale) furent rapportées [2]. Mais ce gène ne semblait pas impliqué dans la plupart des familles car l'analyse de ségrégation indiquait un locus en 5p15-p14, alors que *DNAI1* est situé en 9p21-p13 [3]. Récemment, et dans plusieurs familles non apparentées, de diverses origines (libanaise, allemande, écossaise), une équipe internationale vient de montrer que chez les malades, le gène *DNAH5* (codant pour la chaîne lourde de dynéine axonale) était porteur de mutations entraînant une perte de fonction [4]. Au microscope électronique, les bras externes de dynéine sont absents dans les cils respiratoires et la visualisation directe des cils bronchiques confirme leur immobilité. Pour terminer, signalons que chez *Chlamydomonas reinhardtii*, des mutations de l'orthologue de *DNAH5* ont pour conséquence un ralentissement considérable des mouvements de l'algue, ce qui prouve que la fonction de *DNAH5* est très conservée au cours de l'évolution. ♦



Cils avec microtubules et bras de dynéine.

## Le collagène est un écheveau désorganisé à 37° C

> Le collagène I est une protéine formée de trois chaînes polypeptidiques : deux chaînes  $\alpha 1$  et une chaîne  $\alpha 2$ . Ces trois chaînes sont enroulées en

une triple hélice dont la stabilité est assurée par des liaisons hydrogènes fournies par l'hydroxyproline. Les molécules de collagène I s'associent en fibrilles qui constituent la matrice extracellulaire du derme, de l'os et des tendons. La stabilité de la triple hélice dépend de la température. Le collagène I se dissocie lorsque la température s'élève. On pensait jusqu'à présent que le collagène sécrété à 37° C était en triple hélice et se dissociait à une température de quelques degrés au-dessus de la température corporelle. En fait, il n'en est rien [1]. Les travaux de Leikina *et al* montrent en effet que la dénaturation thermique du collagène I est un processus très lent, supérieur à dix jours. A la température corporelle, l'état d'équilibre de la molécule est déplacé du côté de la structure en écheveau désorganisé aux dépens de celle en triple hélice, la restructuration en triple hélice ne survenant qu'à des températures de l'ordre de 30° C. Ces résultats

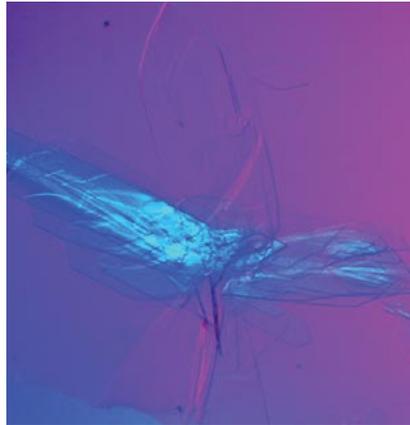
obtenus *in vitro* permettent d'imaginer le déroulement du processus de formation de

la matrice extracellulaire *in vivo*. Le collagène I est sécrété sous forme de procollagène en triple hélice stabilisé grâce à une protéine chaperon présente dans la cellule. Il se dissocie ensuite lentement dans le milieu extracellulaire en commençant par les domaines les moins stables. Simultanément, les molécules de collagène, après avoir perdu les propeptides N- et C-terminaux, s'associent en fibrilles à l'intérieur desquelles la structure en hélice est conservée. Quel est l'intérêt physiologique d'un collagène qui se dissocie à la température corporelle ? il est double : les molécules de collagène isolées se dénaturent complètement, ce qui les rend plus facilement clivables par les collagénases ; la coexistence de molécules stabilisées et de molécules dissociées assure un équilibre force-élasticité plus stable. On comprend mieux aussi, à partir de ces travaux, le mécanisme de la fragilité osseuse chez les sujets atteints d'*osteogenesis imperfecta*, maladie héréditaire due à une mutation du collagène I, qui entraîne un raccourcissement marqué, de plusieurs jours à quelques heures, du temps de dissociation du collagène sécrété. Il s'ensuit une altération de la formation des fibrilles et du réseau qu'elles constituent, à l'origine d'une mauvaise minéralisation. ♦

1. Leikina E, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 1314-8.

## Conflit familial chez angiotensinogène and Co

> **L'angiotensinogène (AGT) est une protéine de 452 acides aminés** sécrétée essentiellement par le foie, et clivée par la rénine. Les deux produits de la réaction sont l'angiotensine I, décapeptide inactif précurseur de l'angiotensine II, ce dernier étant le principal effecteur du système rénine-angiotensine, et un fragment représentant les 97,8 % restants de la molécule et appelé des(angiotensine I)angiotensinogène (des[Ang I]AGT). L'AGT et son produit de dégradation ont une structure voisine de celle des inhibiteurs des sérine protéases dénommés serpinés sans cependant posséder d'activité inhibitrice propre. Plusieurs de ces serpinés dont le PEDF (*pigment epithelium-derived factor*), la maspin, connue pour son activité anti-tumorale, et une forme d'antithrombine tronquée (sans sa boucle centrale réactive) sont des facteurs inhibiteurs de l'angiogenèse. Célérier *et al.* [1] viennent de montrer qu'il en était de même pour l'AGT, le des[Ang



> **Deux articles ont récemment attiré l'attention** sur la responsabilité de mutations de la sous-unité régulatrice  $\gamma$  (*PRKAG2*) de la protéine kinase activée par l'AMP

dans le développement d'une cardiomyopathie hypertrophique fréquemment associée à des anomalies électrophysiologiques consistant en une préexcitation des ventricules (syndrome de Wolff-Parkinson-White), une fibrillation auriculaire ou le développement de troubles de conduction auriculo-ventriculaire [1,2]. En étudiant 6 nouvelles familles, l'équipe de Christine Seidman, grande spécialiste des cardiomyopathies hypertrophiques, identifie trois nouvelles mutations faux-sens de *PRKAG2* associées à une hypertrophie cardiaque, une préexcitation des ventricules et une altération progressive de la conduction auriculo-ventriculaire. Mais de cardiomyopathie hypertrophique *stricto sensu* - maladie liée à

1. Blair E, *et al. Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 1215-20.
2. Gollob MH, *et al. N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1823-31.
3. Arad M, *et al. J Clin Invest* 2002 ; 109 : 357-62.

des mutations des gènes codant pour les protéines du sarcomère - que nenni : certes des gros myocytes mais pas de désorganisation myofibrillaire ni de

l'AGT et l'AGT privé de sa boucle centrale réactive après exposition à la protéase V8 (AGT tronqué). Les trois produits testés inhibent la capillarisation de la membrane chorioallantoïdienne d'embryon de poulet. Ils inhibent également la croissance de cellules endothéliales humaines provenant de la veine ombilicale et la migration de ces mêmes cellules en présence de VEGF (*vascular endothelial growth factor*). En outre, ils inhibent la formation et l'arborisation de tubes capillaires formés par les cellules endothéliales dans une matrice artificielle (Matrigel), et ces effets se produisent aux concentrations observées dans le plasma (1  $\mu\text{mol}$ ). La boucle réactive centrale caractéristique de la structure des serpinés n'est donc pas indispensable à l'activité anti-angiogénique de l'AGT et de ses dérivés. Outre le foie, l'aorte, le tissu adipeux et les cellules gliales, lieux d'une angiogenèse active, produisent aussi de l'AGT qui pourrait donc avoir des effets autocrines et paracrines

dans ces tissus. Ces résultats soulignent la complexité et les multiples actions du système rénine-angiotensine, et ce d'autant que l'AGT est le précurseur de l'Ang II qui possède, à l'inverse, des propriétés proangiogéniques. ♦

\*\*\*\*\*

## Un cochon a le cœur gros

fibrose interstitielle significative. En revanche, on observe dans les myocytes de grosses vacuoles cytosoliques contenant un matériel granuleux inhomogène de type polyglucan et amylopectine, produit du métabolisme du glycogène analogue à celui qu'on observe dans les glycogénoses de type IV. L'expression dans la levure d'une des trois mutations, qui conduit à une activation constitutive de la kinase, plaide en faveur d'un processus favorisant l'accumulation de glycogène dans les myocytes. Une des trois mutations est identique à celle des cochons *RN<sup>-</sup>* qui produisent une « viande acide » de médiocre qualité car riche en glycogène ! On peut imaginer le mécanisme de l'hypertrophie cardiaque ou de la détérioration de la conduction auriculo-ventriculaire, mais comment expliquer le syndrome de préexcitation dû à la présence de voies accessoires de conduction entre les oreillettes et les ventricules ? ♦

\*\*\*\*\*



> **Les découvertes se succèdent à un rythme rapide dans le domaine des fièvres récurrentes héréditaires** qui ont fait l'objet d'une récente synthèse dans *médecine/sciences* (→). Le locus situé en 1q44 est responsable de deux affections à transmission autosomique dominante, l'urticaire familiale au froid (UFF) (OMIM 120100), et le syndrome de Muckle-Wells (MW) (OMIM 191900) [1, 2]. Toutes deux se caractérisent par des

### Un gène qui vient du froid

accès fébriles accompagnés d'arthralgies et d'urticaire, mais le lien avec une exposition au froid n'existe que dans la première. Une amylose est rare dans la première, plus fréquente dans la seconde. Hoffman *et al* viennent d'identifier quatre mutations distinctes dans un gène qui ségrégeait avec l'affection dans trois familles atteintes d'UFF et une famille atteinte de syndrome de MW [3]. Ce gène, *CIAS1* (pour *cold-induced autoinflammatory syndrome*), comporte 9 exons et de nombreux sites d'épissage alternatif. A l'instar de MEFV, le gène responsable de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), *CIAS1*, est exprimé de manière prédominante dans les leucocytes. Les quatre mutations, dont

(→) *m/s*  
2001, n°10,  
p. 1008

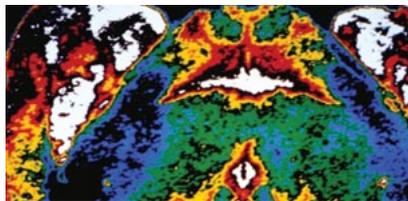
aucune n'était retrouvée chez les sujets sains, étaient toutes des mutations faux-sens localisées dans l'exon 3. Compte tenu de la symptomatologie différente de ces

deux affections, il faut donc imaginer que ces mutations s'accompagnent d'autres facteurs, soit génétiques, soit environnementaux. La protéine (105,7 kDa, 920 acides aminés) codée par ce gène a été dénommée cryopyrine, pour signifier sa relation à la fois avec le froid et la fièvre. Sa fonction demeure encore inconnue. Elle comporte à son extrémité N-terminale un domaine pyrine, homologue aux résidus 1-95 de la pyrine de l'homme, de la souris et du rat, et qui est également présent à l'extrémité N-terminale de trois autres protéines impliquées dans l'inflammation et l'apoptose (*death domains, death domains effector et caspase activation and recruitments domains*) [4]. Cryopyrine et pyrine [dont les mutations sont, chez l'homme, responsables de la FMF (→)] agiraient l'une et l'autre en contrôlant l'apoptose d'un sous-groupe de leucocytes impliqués dans les étapes précoces de la cascade inflammatoire [5]. ♦

1. Cuisset L, *et al. Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 1054-9.
2. Hoffman HM, *et al. Am J Hum Genet* 2000 ; 66 : 1693-8.
3. Hoffman HM, *et al. Nat Genet* 2001 ; 29 : 301-5.
4. Fairbrother WJ, *et al. Protein Sci* 2001 ; 10 : 1911-8.
5. Kastner DL, O'Shea JJ. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 241-2.

### > L'organe voméro-nasal (OVN) du mammifère

joue un rôle essentiel dans certains comportements sociaux comme la décision de s'accoupler ou l'agressivité entre mâles. Les phéromones ne stimulent pas moins de 400 cellules nerveuses situées dans l'OVN et ce dernier relaye des signaux vers l'hypothalamus pour induire la réponse à l'environnement social de l'individu. Or l'inactivation du seul gène *Trp2* (*transient receptor potential*), exprimé uniquement dans les neurones de l'OVN, et codant pour une protéine de la famille des canaux ioniques impliqués dans la transduction de signaux sensoriels, suffit à modifier ce comportement comme le montre l'équipe de C. Dulac et G. Koentges (Cambridge, Massachusetts, USA) [1]. Ainsi, un mâle sauvage s'accouplera avec toute femelle en œstrus introduite dans sa cage. Il adoptera en revanche un comportement agressif vis-à-vis de tout rival mâle potentiel. *A contrario*, un mâle *Trp2*<sup>-/-</sup> tentera de s'accoupler avec l'intrus qu'il soit de sexe mâle ou femelle. Si un mâle castré (pour éviter le comportement d'emblée agressif d'un mâle intrus non castré) et une femelle sont introduits ensemble dans la cage d'un mâle *Trp2*<sup>-/-</sup>, ce dernier passera autant de temps avec l'un et l'autre à tenter de s'accoupler. Les mâles mutants ne sont pas pour autant dépourvus de comportements agressifs puisqu'ils se battent lorsqu'ils sont eux-mêmes



### Faites l'amour, pas la guerre

agressés. Les neurones de l'OVN des animaux *Trp2*<sup>-/-</sup> ont une activité électrique normale lorsqu'ils sont stimulés et aucune anomalie anatomo-pathologique n'a été détectée chez les nouveau-nés *Trp2*<sup>-/-</sup>. Cependant, une diminution des projections axonales des neurones de l'OVN est observée 1 mois après la naissance et on note une diminution de certains neurones sensoriels chez l'adulte, probablement en raison de la nécessité d'une stimulation pour la survie neuronale dans cet organe. L'essentiel dans cette histoire comportementale reste de comprendre la composition chimique des phéromones et la voie de signalisation qu'ils empruntent dans cette discrimination sexuelle ? Quant à notre propre comportement sexuel, pas de conclusions hâtives car nous n'avons qu'un rudiment vestigial de l'OVN des rongeurs et notre gène *TRP2*, criblé de mutations ponctuelles non-sens, n'a plus que l'apparence d'un pseudogène ! ♦

1. Stowers L, *et al. Science* 2002 ; 295 : 1493-500.

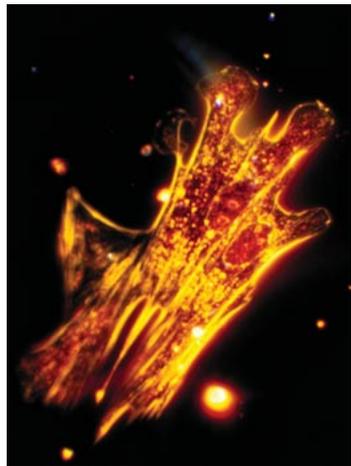
> **La chirurgie de transplantation, en progrès permanent**, se heurte à une limite : le nombre insuffisant des organes frais et leur trop brève viabilité. La gestation chez des rates auxquelles a été greffé un ovaire cryopréservé dans l'azote liquide, obtenue par une équipe scientifique de Montréal (Canada) représente dans ce domaine une étape importante [1]. Chez un certain nombre de femelles de rats Lewis, les auteurs ont prélevé l'ovaire droit, la trompe de Fallope et un segment de l'utérus. Huit de ces prélèvements ont été greffés à des receveurs syngéniques ovariectomisés dans un délai de moins de deux heures. Sept autres ovaires prélevés ont d'abord été perfusés avec un milieu approprié concentré, puis progressivement

**Rate fertile après transplantation d'un ovaire congelé**

1. Wang X, et al. *Nature* 2002 ; 415 : 385.

congelés et conservés dans l'azote liquide. La greffe a été effectuée le lendemain, après décongélation et perfusion avec un milieu dont la concentration était progressivement diminuée, selon une procédure inverse de celle utilisée pour la congélation. La fonction ovarienne a été contrôlée par frottis vaginaux un mois plus tard, et les femelles ainsi greffées accouplées à des mâles. Un cycle ovarien normal a été observé chez tous les animaux greffés avec des organes frais ; mais on a aussi constaté les signes folliculaires d'une ovulation récente chez 4 des 7 animaux greffés avec des ovaires cryopréservés, ainsi qu'une gestation normale de deux fœtus bien-portants chez l'un des animaux. Si la morphologie utérine et tubaire était normale, un taux bas d'œstradiol, et trop élevé de FSH montraient cependant une atteinte de la fonction ovarienne, ce qui demande une amélioration de la technique. Ces résultats sont cependant encourageants pour certains cas difficiles où la conservation de l'ovaire semblerait s'imposer. ♦

\*\*\*\*\*



**Il faut tourner sept fois sa plume ...**

> **Depuis plus de deux ans**, la littérature scientifique fleurit d'observations

tendant à démontrer que des cellules adultes, présentes dans différents tissus, sont douées d'une étonnante plasticité lorsqu'elles sont transplantées dans un autre environnement tissulaire. Il avait ainsi été rapporté en 1999 que des cellules issues de muscle adulte de rongeur étaient capables de reconstituer leur moelle [1, 2]. Bien que les auteurs aient voulu y voir une « *trans-différenciation* » de cellules satellites dans un contexte médullaire, la nature et l'origine de ces cellules n'étaient pas déterminées. Une première piste a été apportée par H. Kawada et M. Ogawa (Charleston, Caroline du Sud, USA) suggérant, grâce à l'utilisation de marqueurs divergents chez des animaux transplantés, l'origine médullaire des progéniteurs hématopoïétiques présents dans le muscle [3]. Ces résultats sont désormais confirmés par l'équipe de Margaret Goodell (Houston, TX, USA), auteur d'une des publications initiales [4]. Celle-ci a en effet émis l'hypothèse selon laquelle les marqueurs hématopoïétiques Sca-1 (*stem cell antigen-1*)

et CD45 - ce dernier étant considéré jusqu'à présent comme un marqueur exclusif du lignage hématopoïétique - permettraient de distinguer population myogénique et population hématopoïétique. Parmi les cellules issues de muscle adulte, seules celles qui expriment ces marqueurs présentent effectivement une activité hématopoïétique *in vitro* et peuvent reconstituer le système hématopoïétique d'animaux irradiés. En revanche, celles-ci sont incapables d'engendrer des cellules myogéniques *in vitro*. *In vivo*, les cellules issues du muscle, et qui sont positives pour le marqueur CD45 (avec 99,5 % de pureté) ont toutefois un potentiel myogénique après transplantation dans un muscle lésé, quoique très faible en comparaison de la population CD45<sup>-</sup>, qui contient les cellules satellites musculaires. Ces travaux suggèrent donc que le potentiel hématopoïétique détecté initialement dans le muscle adulte ne correspond pas à une « reprogrammation » d'une cellule musculaire vers une cellule souche hématopoïétique (CSH) mais à une cellule portant des marqueurs hématopoïétiques déjà présente dans le muscle adulte. S'agit-il d'une CSH circulante implantée dans le muscle (→) ou d'une cellule d'origine mésodermique ayant gardé une bipotentialité musculaire et sanguine ? Il sera nécessaire d'établir une analyse clonale afin de confirmer que les cellules CD45<sup>+</sup> dérivées du muscle adulte ont une réelle activité myogénique. Après l'enthousiasme déclenché par les premières observations, voici venue la période des confirmations, ou peut-être des démentis. ♦

(→) m/s 2002, n°3, p. 290

- 1. Gussoni E, et al. *Nature* 1999 ; 401 : 390-4.
- 2. Jacson KA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 14482-6.
- 3. Kawada H, et al. *Blood* 2001 ; 98 : 2008-13.
- 4. McKinney-Freeman SL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 1341-6.

et CD45 - ce dernier étant considéré jusqu'à présent comme un marqueur exclusif du lignage hématopoïétique - permettraient de distinguer population myogénique et population hématopoïétique. Parmi les cellules issues de muscle adulte, seules celles qui expriment ces marqueurs présentent effectivement une

\*\*\*\*\*



## La délicieuse odeur de miel des jeunes éléphants mâles

> Dans les troupes d'éléphants d'Asie (*Elephas maximus*), chaque année les grands mâles entrent en rut (ou *musth*), période au cours de laquelle l'élévation de la production d'androgènes va de pair avec une augmentation de l'agressivité (→). Ils dégagent alors une odeur forte et déplaisante qui émane des sécrétions s'écoulant de la glande temporale, située près de l'œil. Ces pestilences, évoquant celles du bouc ou de la mouffette, ont été analysées chimiquement. Elles proviennent d'un mélange de cétones et de cyclohexanes (frontaline ou 1,5-diméthyl-6, 8-dioxabicyclo[3.2.1] octane et 3-méthyl-2-cyclohexène-1), substances volatiles sécrétées aussi comme phéromones par un coléoptère de la famille des Scolytidés, le *Dendroctonus tenebrans*. Mais récemment un groupe de chercheurs a remarqué qu'un jeune éléphant de 11 ans en captivité dégageait

1. Ramussen LEL, et al. *Nature* 2002 ; 415 : 975-6.

une douce senteur de miel. Ils se sont souvenus d'un ancien poème hindou célébrant le ballet des abeilles autour des tempes embaumées des jeunes éléphants en rut (cette période, chez les éléphants en période pubertaire, ne s'appelle pas *musth* mais *moda* en Inde). Ils ont donc entrepris une étude comparative entre les sécrétions de plusieurs éléphants adultes (entre 25 et 35 ans), post-pubères (entre 14 et 18 ans) et en période pubertaire

(8 à 13 ans) [1]. Pour ce faire, ils ont recueilli les substances volatiles dans des bouteilles et effectué des analyses chimiques par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse. Effectivement, les sécrétions des glandes temporales des éléphants en *moda* contiennent des substances odorantes que l'on trouve aussi dans le miel et dans les phéromones sécrétées par les abeilles : des acétates comme l'isoamyl acétate, des cétones comme le 2-heptanone et de l'acétophénone, ainsi que du 3-hexène-1-ol. Chez les éléphants en post-*moda*, qui ont des périodes plus longues et un comportement plus agressif, on observe une diminution de ces substances auxquelles se substituent peu à peu celles trouvées chez les éléphants mâles. Ces observations ont ensuite été corrélées au comportement des mâles dans les troupes à l'état sauvage en Inde (à Bangalore). Certains jeunes mâles ont peur des adultes en rut et les évitent. Il peut parfois arriver qu'un mâle adulte attaque un jeune en période post-*moda*, mais le plus souvent, il l'ignore et passe son chemin pour attaquer d'autres adultes. Fallait-il ainsi réduire les émois du poète hindou à quelques molécules chimiques ? Si oui, il conviendra d'étudier aussi *Laxodonta africana* afin de savoir si les éléphants d'Afrique passent eux aussi par cette douce étape melliflue. ♦

(→) m/s  
2001, n°6-7,  
p. 817

\*\*\*\*\*



façon très complète (examen clinique, électrocardiogramme, radiographie pulmonaire et analyse spirométrique) 262 randonneurs escaladant le mont Rose : ceux-ci étaient examinés au départ du téléphérique (1 200 m), et à l'arrivée au sommet à 4 559 m le lendemain, après une nuit en

refuge et environ 4-5 heures de marche difficile avec un sac à dos pesant environ 10 kg. Des signes physiques ou radiologiques d'œdème pulmonaire étaient présents chez 15 % des participants, mais sans traduction clinique. En revanche, 74 % des participants avaient une élévation du « volume résiduel » mesuré par spirométrie, résultat d'une hypertension pulmonaire intravasculaire entraînant un œdème interstitiel n'ayant aucune traduction radiologique ou clinique. L'équilibre fluïdique pulmonaire est donc très précaire dans ces conditions. C'est la conjonction de l'effort physique et de l'hypoxie due à l'altitude qui explique ces anomalies et, à moins que vous n'ayez des poumons particulièrement larges, vous n'avez aucune raison d'échapper à cette réaction. En dehors d'une attitude raisonnable qui consiste à ne pas jouer les « Fangio » et à redescendre en cas de signes cliniques évocateurs d'œdème, il n'y a pas d'autre précaution. Mais à l'heure où le tourisme de masse se développe apportant son lot d'inconscients, cette étude incite à rechercher des critères qui distingueraient les sujets à risque. Bonnes vacances ! ♦

\*\*\*\*\*

## Amateurs de randonnées en montagne, ne lisez pas cette brève

1. Cremona G, et al. *The Lancet* 2002 ; 359 : 303-9. ressentent le malaise général et transitoire du « mal d'altitude », mais sans aller jusqu'à l'œdème pulmonaire d'altitude, complication redoutable mais exceptionnelle chez les sujets sains. Des facteurs génétiques détectables prédisposent à cette complication (petite cage thoracique), qui sont sans conséquences cliniques au niveau de la mer. Mais l'absence de cette symptomatologie extrême n'élimine pas une atteinte infra-clinique de la barrière alvéolaire chez les amateurs de courses en montagne. Une étude prospective très documentée dont les résultats viennent d'être publiés dans le *Lancet* [1] nous apprend que notre organisme n'apprécie pas forcément le spectacle des 3 000, surtout quand des téléphériques puissants nous hissent au sommet en moins de deux ! Les auteurs ont étudié de

> Passer rapidement du niveau de la mer à 2 500 mètres d'altitude, par exemple si vous allez à un congrès à Keystone, ou aux sports d'hiver, n'est pas sans risque... Beaucoup

## Rein, oreille et potassium : le rôle de Kcc4

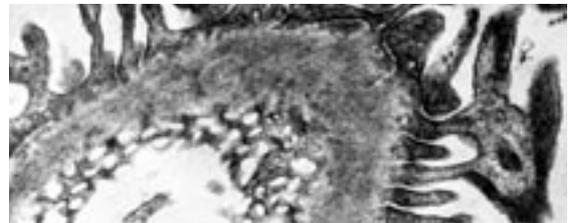
> **Le rôle crucial du potassium dans l'audition est attesté** par les exemples de surdités génétiques liées à des mutations de canaux potassiques. Les cellules sensorielles de la cochlée, cellules ciliées dont le pôle apical baigne dans une endolymph riche en potassium, sont équipées de canaux cationiques mécano-sensibles. L'ouverture de ces canaux, qui permet l'entrée rapide de potassium, déclenche le temps « neuro-sensoriel » de l'audition. Le retour à l'état de base suppose que ces cellules expulsent le potassium à leur pôle basal et la capture de cet ion par les cellules de soutien. Le potassium est ensuite transféré aux cellules épithéliales adjacentes *via* des jonctions *gap* et enfin sécrété dans l'endolymph par la strie vasculaire. Le groupe de Thomas Jentsch vient de montrer que le co-transport potassium-chlore Kcc4 est un élément indispensable dans cette chaîne [1]. Kcc4 permet l'entrée de potassium dans les cellules de soutien ; il est localisé dans les membranes latérales de ces cellules qui jouxtent les cellules ciliées. L'absence de Kcc4, obtenue par recombinaison homologique chez la souris, entraîne une surdité qui s'installe peu après la naissance et devient quasi complète à trois semaines de vie. Les cellules ciliées externes sont alors presque toutes détruites, ainsi que l'organe de

Corti et le ganglion spiral. Curieusement, l'invalidation du gène *Kcc4* n'affecte ni le développement

1. Boettger T, et al. *Nature* 2002 ; 416 : 874-8.

cochléaire, ni la fonction vestibulaire. Si la présence de Kcc4 dans le rein était déjà connue, cette étude a également éclairé la fonction rénale de cette protéine. Les animaux dont le gène *Kcc4* a été invalidé ont une acidose métabolique associée à des urines alcalines. Kcc4 est localisé au pôle basal des cellules intercalaires  $\alpha$  qui sécrètent des protons dans la lumière tubulaire. Ce phénomène est concomitant de la sortie basale de bicarbonate, elle-même couplée à l'entrée de chlore par un échangeur anionique. Reste à éliminer le chlore, avec du potassium, ce que fait Kcc4. En son absence, la sortie apicale de protons est diminuée. Surdité et acidose tubulaire ont déjà été associées, chez l'homme, à des mutations de la  $H^+$ -ATPase. Des mutations de Kcc4, dont le rôle majeur vient d'être mis en lumière, pourraient également être responsables d'un tel syndrome  $\diamond$

\*\*\*\*\*



Page 549 : le dodo femelle (d'après un croquis du XVII<sup>e</sup> siècle)  
Page 551 : caméléon  
Page 553 : cils avec microtubules et bras de dynéine

### Quand la science rejoint l'art

Collection photographique de l'Inserm

(© Photothèque Inserm, Michel Depardieu)

Page 548 : Migration de têtards (neurones de l'hippocampe)

Page 550 : Empreintes (adénome du côlon)

Page 551 : Stalagmites (chromosomes en fluorescence)

Page 552 : Trajectoire (division cellulaire)

Page 554 : Libellule (cristaux de rénine humaine)

Page 555 : Masque (coupe frontale d'un cerveau de rat)

Page 556 : Aéronef (cellules déciduales de l'utérus)

Page 558 : Fossile (capillaire de glomérule de rein)

Les brèves de ce numéro ont été préparées par :

**Jean-Claude Ameisen** EMI U.492, Hôpital Bichat, Inserm-Université Paris VII, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Robert Barouki** Inserm U.490, Toxicologie moléculaire, Faculté de médecine, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. **Pascal Borensztein** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Hervé Chneiweiss** Inserm U.114, Collège de France, 11, place Marcellin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France. **Laure Coulombel** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Alain Ehrenberg** Cesames (Centre de recherche psychotropes, santé mentale, société), FRE 2321, Cnrs-Université René Descartes Paris V, Iresco, 59-61, rue Pouchet, 75849 Paris Cedex 17, France. **Jacques Epelbaum** IFR Broca-Sainte Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Gérard Friedlander** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75870 Paris Cedex 18, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Hélène Gilgenkrantz** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567 - UMR 8104 Cnrs, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France. **Gilles L'Allemain** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, France. **Dominique Labie** Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Jean-Jacques Mercadier** Inserm U.460, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France. **Jean-Philippe Méry** 59, rue Madame, 75006 Paris, France. **Anne-Marie Moulin** IRD, Département société et santé, 213, rue Lafayette, 75010 Paris, France. **Philippe Ravaut** Département d'épidémiologie, de biostatistique et de recherche clinique, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France. **Jean-Claude Stoclet** Faculté de Pharmacie, UMR Cnrs 7034, 74, route de Rhin, 67401 Illkirch Cedex, France.