Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Philippe Berta⁽¹⁾
Pascale Briand
Olivier Danos⁽²⁾
Jean-Claude Dreyfus
Nicolas Ferry⁽²⁾
Daniel Gautheret⁽³⁾
Hélène Gilgenkrantz⁽⁴⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Jean-Michel Heard⁽²⁾
Marc Jeanpierre⁽⁴⁾
Axel Kahn
Marc Lathrop⁽⁵⁾
Thierry
Lacaze-Masmonteil⁽⁴⁾
Claude Matuchansky
Marc Peschanski
Florent Soubrier⁽⁵⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Maturation des tomates et ARN antisens (p. 1087).

La CRH (*corticotropin-releasing hormone*) est aussi un médiateur de l'inflammation (p. 1089).

Mutations dans le promoteur du gène *Rb*, dans des cas de rétinoblastomes familiaux (p. 1097).

Une myxomatose contraceptive contre les lapins australiens (p. 1097).

Les bioréacteurs animaux s'améliorent (p. 1099).

Persistance du virus HIV-1 sous une forme extra-chromosomique dans les lymphocytes T non activés (p. 1099).

Néphropathie associée à l'expression de gènes du virus HIV-1

chez des souris transgéniques (p. 1101).

L'expression de molécules de classe I dans les oligodendrocytes de souris transgéniques provoque une dysmyélinisation (p. 1102).

Diversité de l'ADN mitochondrial (ADNmt) dans une tribu amérindienne (p. 1102).

Le chromosome 2 humain provient d'une fusion télomérique ancestrale (p. 1102).

Dans le cerveau, comme dans le système lymphocytaire, des recombinaisons de l'ADN peuvent survenir au cours du développement (p. 1103).

Gènes Hox, développement des mammifères et acide rétinoïque

Les gènes *Hox* des mammifères possèdent une séquence codant pour des homéo-domaines, similaires à ceux primitivement mis en évidence au niveau de gènes homéotiques de la drosophile. Ces gènes homéotiques ont été définis à partir des mutations homéotiques de cette mouche, transformant un segment de l'insecte en un autre segment. Pendant très longtemps, les embryologistes se sont demandé si les gènes *Hox* des mammifères et les homéogènes de drosophile pouvaient jouer des rôles similaires, déterminant la structure et la composition de segments corporels en fonction de la combinatoire d'homéogènes exprimés au niveau de chacun d'entre eux. Il existe, chez les mammifères comme chez la drosophile,

une relation entre la localisation des homéogènes et leur limite d'expression le long d'un axe antéro-postérieur. Chez la souris comme chez l'homme, les 38 gènes *Hox* sont organisés en quatre groupes de gènes adjacents situés sur des chromosomes différents. Les gènes le plus précocement exprimés sont situés à l'extrémité 3' de chaque groupe. Cette précocité est très étroitement corrélée à la sensibilité à l'acide rétinoïque. Les gènes les plus sensibles à l'acide rétinoïque sont ceux dont le domaine d'expression embryonnaire est le plus antérieur. Il existe donc, comme pour la drosophile, une corrélation entre la position dans le groupe de gènes et le domaine d'expression le long d'un axe antéro-postérieur. Le traitement

(1) Biochimie Cnrs-Inserm, BP 5051, 34033 Montpellier Cedex, France.

(2) Laboratoire Rétrovirus et transfert génétique, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France

(3) Département de biochimie, université de Montréal, Montréal, Québec, H3C 3J7 Canada.

(4) Institut Cochin de génétique moléculaire. Inserm U. 129, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(5) Inserm U.36, laboratoire de médecine expérimentale, Collège de France, 3, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ **Maturation des tomates et ARN antisens.** La biologie moléculaire s'était naguère intéressée à la sauce tomate (*m/s* n° 9, vol. 4, p. 597). Elle investit maintenant la tomate en personne. Des fruits comme la banane et la tomate, au cours de leur maturation, subissent une flambée respiratoire en même temps que s'élève la concentration en éthylène C_2H_4 , phénomène qui s'accroît de façon autocatalytique à partir du début de la maturation, dont l'éthylène pourrait ainsi être l'hormone naturelle. L'étape limitante de la synthèse de C_2H_4 est la conversion de la S-adénosylméthionine en acide 1-aminoglycopropène-1-carboxylique (ACC), précurseur immédiat de l'éthylène. Cette conversion est catalysée par un complexe enzymatique appelé ACC synthétase. Deux gènes de ce complexe s'expriment au cours de la maturation de la tomate, et leur ADNc a été isolé. Oeller *et al.* (Albany, CA, USA) ont préparé un ARN antisens pour un de ces gènes et fabriqué des plants de tomate transgéniques. Trois d'entre eux ont présenté une baisse de C_2H_4 et un retard de maturation. Un de ces plants antisens avait une inhibition de 99 % de la production d'éthylène. La coloration rouge normale, qui résulte de la dégradation de la chlorophylle suivie de synthèse de lycopène*, n'apparaît pas, ni la saveur du fruit mûr. Le traitement par l'éthylène ou le propylène C_3H_6 rétablit la flambée respiratoire et la maturation. Ces expériences montrent clairement le rôle de l'éthylène, tout en laissant mystérieux son mécanisme d'action. Elles indiquent également un moyen de ralentir la maturation. Bien entendu sa suppression totale n'est pas l'objectif visé. Mais une maturation trop rapide lors du transport ou du stockage est cause d'une perte importante de fruits « sénescents ». Des plantes transgéniques dont les fruits mûriraient plus lentement pourraient être d'un grand intérêt économique si l'on parvenait à en contrôler correctement l'évolution. [1. Oeller PW, *et al. Science* 1991 ; 254 : 437-9.]

* Le lycopène est un pigment dérivé des caroténoïdes.

d'embryons par l'acide rétinolique a des effets tératogènes connus depuis fort longtemps dans de nombreux systèmes. Les effets d'une telle administration, à différents temps du développement, viennent d'être analysés à nouveau en détail par le laboratoire de P. Gruss (Göttingen, Allemagne) [1] qui a démontré qu'elle entraînait une altération du diagramme d'expression des gènes *Hox*. La différenciation des vertèbres à partir du mésoderme para-axial se fait normalement dans le sens antéro-postérieur, un plus grand nombre de gènes *Hox* étant activé lorsque l'on progresse dans le développement et, par conséquent, vers la partie caudale de l'embryon. L'effet prédominant de l'administration d'acide rétinolique va ainsi être d'activer précocement des gènes *Hox*, entraînant une transformation de structures antérieures en structures plus postérieures. C'est ainsi que la dernière vertèbre cervicale sera transformée en première vertèbre thoracique avec un développement costal. Cette observation est à rapprocher de l'extrême conservation de la structure vertébrale chez les mammifères : la souris, la girafe, l'homme ou la baleine ont tous sept vertèbres cervicales. Leur poids et leur longueur variera énormément, mais leur nombre sera conservé. Les deux premières vertèbres cervicales ont la même structure chez tous les mammifères, la première (atlas) n'ayant pas de corps vertébral et servant de réceptacle à l'axe de la seconde (axis). Il avait déjà été montré par l'équipe de P. Gruss que l'expression ectopique de *Hox 1.1* chez la souris est associée à la transformation de la première vertèbre en deuxième vertèbre cervicale [2]. En réalité, les phénotypes obtenus sont complexes suivant le moment et la dose de l'application et l'on peut même observer, dans certains cas, le phénomène inverse, c'est-à-dire des transformations homéotiques de structures postérieures en structures plus antérieures. Ces résultats ne sont pas surprenants puisque certains gènes *Hox* situés en aval des quatre ensembles chromosomiques sont insensibles à l'acide rétinolique voire sont inhibés par lui. En conclusion, l'acide rétinolique entraîne, chez la souris,

des transformations homéotiques, indiquant que le rôle des gènes *Hox* est bien, chez les mammifères, du même ordre que celui des gènes homéotiques de la drosophile. Il est probable qu'au moment de la gastrulation un signal similaire ou identique à celui produit par l'acide rétinolique stimule des gènes *Hox* et que la combinaison de l'expression de ceux-ci entraîne le développement de structures de plus en plus postérieures à mesure que sont recrutés de nouveaux gènes *Hox*. Une perturbation concertée de cette combinaison peut entraîner des transformations homéotiques. En revanche, les effets de l'inactivation par recombinaison homologue (*m/s* n° 6, vol. 7, p. 618 et [3]) ne sont pas toujours simplement interprétables en termes de modification homéotique, probablement à cause de la redondance fonctionnelle partielle des gènes *Hox* homologues au niveau de chacun des quatre groupes chromosomiques. Cependant, l'équipe de P. Brûlet, dans le laboratoire de François Jacob à l'Institut Pasteur de Paris, vient de montrer que l'inactivation de *Hox 3.1* par recombinaison homologue chez la souris est associée à la transformation d'une vertèbre lombaire en vertèbre thoracique, ce qui est bien une modification homéotique. Notons que cette formation d'une vertèbre supplémentaire n'est pas rare chez l'homme : peut-être ces personnes ont-elles une mutation d'un gène *Hox*... une mutation homéotique qui achèverait de compléter l'évidente analogie entre la fonction des gènes *Hox* chez les mou-

M. J.
A. K.

1. Kessel M, Gruss P. Homeotic transformations of murine vertebrae and concomitant alteration of *Hox* codes induced by retinoic acid. *Cell* 1991 ; 67 : 89-104.
2. Kessel M, Balling R, Gruss P. Variations of cervical vertebrae after expression of a *Hox 1.1* transgene in mice. *Cell* 1990 ; 61 : 301-8.
3. Lufkin T, Dierich A, Le Meur M, Mark M, Chambon P. Disruption of the *Hox-1.6* homeobox gene results in defects in a region corresponding to its rostral domain of expression. *Cell* 1991 ; 66 : 1105-19.