

■■■ **L'hypométhylation active le gène *Xist*, ce qui conduit à l'inactivation des chromosomes X.**

Les cellules des mammifères ne possèdent qu'un seul chromosome X actif. Par conséquent, chez les femelles, l'un d'entre eux est inactivé par un processus restant en partie mystérieux. On sait cependant que l'activation du gène *Xist*, associé à sa déméthylation élective, est le prélude à l'inactivation du chromosome X à partir du centre d'inactivation de l'X (*Xic*). L'ARN *Xist* n'est pas codant et son mode d'action n'est pas connu. Au cours du développement embryonnaire des organismes femelles, les deux chromosomes X commencent à être actifs, exprimant tous deux très faiblement le gène *Xist*. Puis, les cellules totipotentes se différencient, le gène *Xist* est fortement activé au niveau d'un chromosome X sur deux, au hasard dans chacune des cellules de l'embryon. Le transcrit *Xist* interagit alors avec le chromosome X qui doit être inactivé, en commençant par le centre d'inactivation qui coïncide avec la localisation du gène *Xist* (*m/s n° 3, vol. 12, p. 409*) [1, 2]. Au niveau du chromosome X inactif, la chromatine est condensée sous la forme d'hétérochromatine et les îlots CpG sont hyperméthylés. Cependant, cette hyperméthylation apparaît être un phénomène relativement tardif, qui semble plus intervenir dans la stabilisation de l'inactivation au long cours, notamment dans les tissus différenciés, que dans le processus initial lui-même. C'est ce que viennent de démontrer très éloquemment Barbara Panning et Rudolf Jaenisch (Cambridge, MA, USA) [3]. En effet, ces auteurs ont étudié le processus d'inactivation du chromosome X dans des cellules souches embryonnaires (cellules ES) déficientes en ADN méthyltransférase à la suite d'une recombinaison homologue invalidant les deux allèles du gène. Rappelons que ce déficit entraîne une létalité embryonnaire précoce chez la souris. Avant différenciation, les cellules ES déficientes (*Dnmt^{-/-}*) ont un ou des chromosomes X exprimant très faiblement le gène *Xist*,

comme les cellules ES normales. Par conséquent, le déficit en méthyltransférase ne suffit pas à déréguler, à ce stade, l'expression du gène *Xist*. Après différenciation, l'expression du gène *Xist* est augmentée au niveau des deux X des cellules femelles, conduisant à une inactivation des gènes de ces chromosomes sur lesquels se fixe le transcrit *Xist*. Le même phénomène est observé au niveau du chromosome X unique des cellules mâles. Cette inactivation des chromosomes X s'accompagne d'une apoptose intense, qui peut expliquer la mortalité embryonnaire précoce. Ces résultats montrent que l'activité du gène *Dnmt* est indispensable à la méthylation du gène *Xist*, prélude à son extinction caractéristique de l'X actif. En revanche, cette activité n'est pas requise pour l'inactivation du chromosome X. Cela peut suggérer que la méthylation n'est effectivement qu'un phénomène secondaire, jouant un rôle de sécurité supplémentaire dans l'inactivation de l'X, ou bien que persiste – ce qui est le cas – une certaine activité méthyltransférase gouvernée par un autre gène que celui inactivé dans ces expériences, et qui interviendrait dans le processus d'inactivation de l'X.

[1. Gilgenkrantz H. *médecine/sciences* 1991; 7: 375-7.]

[2. Gilgenkrantz S. *médecine/sciences* 1996; 12: 636-8.]

[3. Panning B, Jaenisch R. *Genes Dev* 1996; 10: 1991-2002.]

■■■ **Fréquence des cellules maternelles dans le sang de cordon. Quelle importance?**

Le sang de cordon prélevé à la naissance contenant autant de cellules souches hématopoïétiques que la moelle osseuse, cette source a été largement utilisée ces dernières années pour les greffes de moelle, tant en France qu'aux États-Unis. Deux avantages semblent justifier cette technique. Le premier est la disponibilité immédiate de lots parfaitement typés, réduisant ainsi le temps d'attente et fournissant même le lot

de cellules compatible avec un groupe rare. Il est reconnu, par ailleurs, que les rejets de la greffe par l'hôte seraient moins fréquents. La sécurité de la greffe implique évidemment d'évaluer la possibilité de contamination du sang fœtal par des lymphocytes T maternels susceptibles de déclencher une réaction immunologique d'incompatibilité. Les premières recherches, utilisant l'analyse caryotypique, les polymorphismes de restriction ou le typage HLA se sont avérées négatives. Des méthodes plus sensibles, cependant, (polymorphismes de microsatellites, hybridation *in situ*) ont permis d'identifier des cellules maternelles dans le sang de cordon. Il devenait donc nécessaire de préciser la proportion de ces cellules contaminantes et leur concentration relative. Ce travail a été mené par le groupe de Pablo Rubinstein au *New York Blood Center* (NY, USA) [1]. Les auteurs ont, pour ce faire, utilisé une technique extrêmement sensible: la mise en évidence par PCR d'une séquence spécifique du locus HLA, le gène *DRB4*, présent chez des mères hétérozygotes pour cet allèle, mais non hérité par l'enfant. Ils ont ainsi pu comparer 213 échantillons informatifs (sang du placenta et sang de la mère) à une série de témoins négatifs ainsi qu'à des témoins positifs de dilution connue. Le contrôle a été effectué par deux méthodes, après électrophorèse et par la technique des *dot blots*, plus sensible. Ils ont ainsi identifié la présence de cellules maternelles dans 81 échantillons (38%), avec cependant des sensibilités différentes interprétables en terme de concentrations (entre 1:10³ et 1:10⁵). Une étude rétrospective a montré que ces échantillons avaient été prélevés au terme de grossesses parfaitement normales et sans complication, éliminant toute cause traumatique. Il est à remarquer que cette proportion de 38% soit très voisine de celle dans laquelle sont retrouvées des cellules maternelles chez les enfants présentant un déficit immunitaire grave (SCID), chez lesquels cette contamination se traduit par un chimérisme,

et quelquefois une réaction de rejet. Il semblerait donc que, chez le nouveau-né normal, ces cellules T maternelles soient inactivées par les lymphocytes fœtaux. On peut aussi faire l'hypothèse que les cellules maternelles contribuent à l'effet antileucémique d'une greffe allogénique de sang de cordon. Deux phénomènes connus trouveraient enfin leur explication dans ce transfert de cellules T maternelles au nouveau-né: la tolérance fréquente de sujets polytransfusés en attente de greffe rénale aux antigènes HLA maternels dont ils n'ont pas hérité, appelé effet de Claas et Van Rood [2]; la transmission possible de maladie virale de la mère à l'enfant, indépendamment de la charge virale [3].

[1. Scaradavou A, *et al. Blood* 1996; 88: 1494-500.]

[2. Claas FHJ, *et al. Science* 1988; 241: 1815-7.]

[3. Perkhani C, *et al. N Engl J Med* 1995; 333: 298-302.]

■■■■ **Le plus petit génome eucaryote connu.** Une espèce de protozoaires flagellés, les algues Chlorarachniophytes, est le résultat de l'endosymbiose d'une algue eucaryote par une espèce d'amibe. L'endosymbionte était probablement une algue verte unicellulaire dont il existe encore aujourd'hui des formes apparentées libres. Une équipe australienne vient de caractériser le génome de cette endosymbionte [1]. Il s'agit du plus petit génome eucaryote connu puisqu'il ne comporte que 380 kb. De plus, ce génome apparaît être incroyablement compact. L'analyse d'un fragment de ce génome montre des gènes chevauchants, des gènes transcrits sous la forme d'ARN polycistronique. Les gènes semblent avoir des introns, probablement les plus petits introns connus, de 18 à 20 bases. Il sera donc extrêmement intéressant d'étudier les espèces libres ressemblant le plus à ces endosymbiontes pour se faire une idée des mécanismes de ce compactage du génome: ces petits introns, notamment, existaient-ils à l'origine, ou

bien la vie endosymbiotique s'est-elle accompagnée d'un compactage supplémentaire du génome, avec diminution de la taille des introns ?

[1. Gilson PR, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7737-42.]

■■■■ **Une même sémantique pour les mots et pour les images.**

Les patients qui souffrent d'aphasie visuelle, présentent une difficulté sélective à nommer un objet qui leur est présenté, alors qu'ils n'ont aucune difficulté à le faire si l'objet leur est mis dans la main, ou en réponse à une définition verbale. Le déficit neurologique sous-jacent ne peut être attribué à un problème de perception visuelle, car les patients sont parfaitement capables de recopier, sous forme de dessin, l'objet qu'ils ne peuvent nommer, de même qu'ils sont capables de mimer son mode d'utilisation. Deux modèles peuvent rendre compte du trouble. Le premier modèle propose deux systèmes sémantiques distincts, l'un pour les informations verbales représentées par les mots, et l'autre pour les informations visuelles représentées par les objets et les images. Le système sémantique visuel serait responsable de la reconnaissance des propriétés visuelles d'un objet, par exemple qu'une table possède des pieds et un plateau, tandis que la sémantique verbale serait associée aux propriétés fonctionnelles du même objet, dans notre exemple qu'une table est un meuble qui est utilisé pour déjeuner ou dîner. L'idée générale associée à ce modèle est celle d'une sémantique verbale uniquement localisée dans l'hémisphère gauche, et associée à la rationalité, tandis que la sémantique visuelle serait distribuée dans les deux hémisphères, et liée à une logique intuitive. Au contraire, le second modèle, propose un système sémantique unique et localisé dans l'hémisphère gauche, ce système pouvant être activé de façon indépendante par les mots et les images. Vandenberghe *et al.* (Londres, GB) ont analysé par tomographie à émission

de positrons l'activité neuronale au cours de processus sémantiques faisant appel à des mots ou à des images [1, 2]. Au cours d'une première épreuve, trois objets de même catégorie devaient être associés par leur usage (des outils par exemple), pour tester la sémantique d'association. Au cours de la seconde épreuve le sujet devait se référer à la taille réelle des objets présentés, pour analyser la sémantique visuelle. Dans chaque cas le stimulus était un triplet d'images ou les mots correspondants. Les résultats sont largement en faveur d'un système unique sémantique, localisé dans l'hémisphère gauche. En effet, mots et images activent un vaste ensemble de structures cérébrales allant du gyrus occipital supérieur gauche jusqu'au gyrus frontal inférieur gauche en passant par le cortex temporal moyen et inférieur. De plus, les images induisent l'activation de la région temporale inférieure et postérieure gauche, tandis que les mots activent la région temporale supérieure, la région temporale antérieure et moyenne et la région inférieure de la circonvolution frontale, toujours à gauche. Chez les singes, la partie inférieure du lobe temporal et la partie ventrale du lobe frontal sont activées lors des processus de reconnaissance des objets. Les résultats obtenus aujourd'hui suggèrent donc qu'un processus sémantique ancien a été adapté à partir d'un système de reconnaissance des objets pour permettre celui des mots lors de l'acquisition du langage, et de l'attribution d'un sens aux mots.

[1. Vandenberghe R, *et al. Nature* 1996; 383: 254-6.]

[2. Caramazza A. *Nature* 1996; 383: 216-7.]

■■■■ **La mort en ce jardin...** Les plantes ont de bien délicates façons de réagir aux agressions des insectes: elles dégagent des odeurs qui les protègent [1]. Pourtant l'olfaction des insectes est très rudimentaire. Le puceron, par exemple, ne possède

que quelques centaines de cellules olfactives au bout de ses antennes. Du parfum d'une rose, qui mobilise en nous des millions de cellules nerveuses, il ne décode que quelques substances volatiles élémentaires. Il devrait donc être facile de le tromper, de reproduire artificiellement des odeurs qui l'attirent ou le repoussent. Les phéromones sexuelles, par exemple, déjà utilisées, mais coûteuses, pour fabriquer un cocktail mortifère, ou la phéromone d'alarme, que libère le puceron attaqué, et qui fait fuir toute la tribu. Malheureusement, de ces phéromones, celle-ci n'a pas d'effet durable, et celle-là n'est guère d'utilité, le puceron étant asexué durant le plus clair de son âge, ce qui ne l'empêche pas de se multiplier. Les plantes sont plus subtiles encore. Les phénoliques (odeur de goudron) et les terpénoïdes (odeur de térébenthine) qu'elles exhalent font bien mieux que de repousser les insectes. Ils en attirent d'autres, eux-mêmes dévoreurs d'insectes herbivores [2]. Les plantes les convient au festin. Des études sur le maïs et le coton ont montré la libération chronologiquement étalée de nombreuses substances conservées dans des réservoirs contenus dans les feuilles. Elle débute dès l'attaque des chenilles puis, après plusieurs heures, de grandes quantités (plusieurs microgrammes par heure) de terpénoïdes différents (α -trans-bergamotène, β -farnésène) et d'indole sont libérées, à condition qu'il s'agisse bien d'une attaque de chenilles. Car des feuilles, blessées par des lames de rasoir par exemple, n'en libèrent que très peu. Mais si des déjections de chenilles sont appliquées sur les lésions, la plante exhale des doses de produits volatils identiques à celles causées par une attaque de chenilles [3]. Et il s'agit d'une réponse systémique car les substances sont aussi libérées par les feuilles indemnes. Ces découvertes récentes peuvent-elles apporter une alternative douce aux pesticides utilisés en agriculture ? N'oublions pas que certains insectes, comme le doryphore de la pomme de terre du Colorado, sont en train de

devenir résistants à pratiquement tous les insecticides existant sur le marché. Et quel marché ! Le marché mondial actuel des pesticides est de sept milliards de dollars. Mais, si, par les temps qui courent, ce que disent les plantes peut encore être entendu, hâtons-nous avant qu'il ne soit trop tard. Car en ce moment même, sur toutes les terres labourables du globe, les pesticides détruisent les insectes, herbivores ou prédateurs, sans faire le détail.

- [1. Day S. *New Scientist* 1996; 151: 28-31.]
- [2. Turlings TC, et al. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 4169-74.]
- [3. Turlings TC, et al. *Science* 1990; 250: 1251-3.]

■■■ **Les effets nocturnes de l'alcool: la croissance en danger!** La consommation d'alcool est une pratique sociale plutôt vespérale ou nocturne dont les conséquences immédiates sur les fonctions biologiques de l'organisme restent difficiles à évaluer. Une équipe finlandaise vient de confirmer, chez l'homme, l'effet dramatique de l'absorption « tardive » d'alcool sur les sécrétions nocturnes de l'hormone de croissance (GH) et de la thyrotropine (TSH) [1]. Chez des sujets de 21-23 ans, ayant ingéré, à 19 h, de l'éthanol (à raison de 0,5 g et 1 g/kg de poids corporel), la concentration sérique des hormones hypophysaires a été évaluée toutes les 1 à 2 heures au cours de la nuit. Si la sécrétion de prolactine, en augmentation régulière au cours de la nuit, n'est pas modifiée par l'absorption l'alcool, il en est tout autrement des sécrétions de GH et de TSH. Dans le cas de la GH, alors que les sujets témoins présentent un pic de sécrétion vers 1 h du matin (40 fois la concentration basale), ce pic nocturne de GH est fortement diminué chez les sujets faiblement alcoolisés et quasiment absent chez les sujets à forte imprégnation d'alcool. L'hormone hypothalamique stimulatrice de la sécrétion de GH, la GHRH (*growth hormone releasing hormone*),

quant à elle, ne subit pas de modifications. Les effets dramatiques de l'éthanol sur la sécrétion nocturne de GH, d'une acuité spectaculaire dans cette étude et observés longtemps après l'absorption d'alcool, mettent en jeu probablement un mécanisme à long terme, n'impliquant pas le GHRH. La sécrétion nocturne de TSH, elle aussi altérée par l'alcool, est diminuée de moitié au plateau de sécrétion de 1 h du matin, qui caractérise les sujets témoins. Chez les sujets alcoolisés, les hormones thyroïdiennes T4 et T3, susceptibles d'exercer un effet de rétrocontrôle sur la sécrétion de TSH, ne sont pas modifiées, non plus que l'effet stimulateur de l'injection de TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) sur les sécrétions de TSH et de prolactine. Cette étude confirme aujourd'hui les effets nocifs de l'alcool ingéré le soir, et met en exergue l'importance du phénomène qui touche plus particulièrement deux hormones essentielles au développement. A l'heure où l'inquiétude monte quant à la consommation croissante d'alcool par les adolescents, ce rapport ne peut laisser indifférent.

- [1. Ekman AC, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2627-32.]

■■■ **La protéine p53 peut-elle aussi protéger les cellules de l'apoptose?** Le rôle très important de la protéine p53 dans l'apoptose a été amplement démontré dans une masse considérable d'articles scientifiques. Schématiquement, p53 semble jouer un double rôle dans des cellules dont l'ADN a été endommagé ou qui sont soumises à l'activation incontrôlée d'un oncogène: un blocage du cycle cellulaire en phase G1, et l'apoptose lorsque cet arrêt de prolifération n'a pas été mis à profit pour réparer les lésions initiales. De ce fait, le déficit, quantitatif ou qualitatif, en protéine p53 est rencontré dans près de 50 % des cancers humains à un certain stade de leur évolution. Cependant, une certaine forme d'apoptose peut survenir en l'absence totale de p53.

■■■ BRÈVES ■■■

C'est ainsi que les fibroblastes de souris dont les deux allèles du gène *p53* ont été invalidés par recombinaison homologue meurent par apoptose dans des conditions de privation en sérum. Patrice Lassus, du laboratoire de Urszula Hibner (Montpellier, France) ont observé que cette apoptose déclenchée par la carence en sérum pouvait être prévenue en assurant dans ces cellules fibroblastiques une synthèse de protéine *p53* à un niveau modéré, proche de celui rencontré dans les conditions normales [1]. Ce résultat est cohérent avec l'observation que le Taxol, un produit anticancéreux dérivé de l'if et entraînant une dépolymérisation de la tubuline, est plus toxique sur des fibroblastes déficients en *p53* que sur des fibroblastes normaux [2]. Ainsi, dans certaines conditions et dans certaines cellules, *p53* pourrait jouer un rôle régulateur très subtil, provoquant l'apoptose en cas de synthèse

augmentée, mais aussi sensibilisant à cette même apoptose en cas de déficit total.

[1. Lassus P, *et al. EMBO J* 1996; 15: 4566-73.]

[2. Wahl AF, *et al. Nature Med* 1996; 2: 72-9.]

■■■ Nos cousins, les archéobactéries du genre *Sulfolobus*. Deux équipes viennent d'établir un tronc phylogénique des espèces vivantes fondé sur l'évolution moléculaire de deux gènes codant pour des facteurs d'élongation de la synthèse protéique, *EF-Tu* et *EF-G* [1, 2]. Ces deux gènes proviennent, selon toute évidence, d'une duplication extrêmement ancienne, probablement antérieure à la division entre tous les lignages des organismes vivants actuels. L'étude a consisté à tracer l'arbre fondé sur l'évolution de l'un des gènes, l'autre étant considéré

comme l'élément de référence extérieure. Deux arbres phylogéniques peuvent ainsi être tracés, qui sont remarquablement convergents: ils confirment tous deux la division très ancienne de deux clades, l'un aboutissant aux eubactéries, et l'autre composé des archéobactéries et des eucaryotes. Dans les deux cas, les archéobactéries les plus proches des eucaryotes sont les crénarchaeotes, comprenant les espèces *Sulfolobus acidocaldarius*, *Sulfolobus Solfataricus* et *Desulfurococcus*. Rappelons que ces archéobactéries pourraient être des fossiles vivants d'espèces qui vivaient dans les conditions de la terre il y a plusieurs milliards d'années, à forte température et puisant leur énergie de l'oxydation du sulfure d'hydrogène.

[1. Baldauf SF, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7749-54.]

[2. Hashimoto T, *et al. Adv Biophys* 1996; 32: 73-120.]

LE DIABÈTE ET SES COMPLICATIONS DANS LA POPULATION FRANÇAISE

C. Delcourt, L. Papoz
1996, 108 p., 110 F

LA BIOPSIE RÉNALE

D. Droz, B. Lantz (Ed)
1996, 624 p., 660 F

MALE GAMETES : PRODUCTION AND QUALITY

S. Hamamah, R. Mleusset (Ed)
Collection Research in...
Ouvrage en anglais avec résumés en français
1996, relié, 350 p., 360 F

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE OU L'IMMUNITÉ 100 ANS APRÈS PASTEUR

Dossiers documentaires
Collection suivre la science - INSERM/Nathan
1996, 192 p., 120 F

MÉTHODES D'ENREGISTREMENT ET D'ANALYSE DES STADES VEILLE-SOMMEIL CHEZ LES ENFANTS PRÉMATURÉS ET À TERME / METHODS FOR RECORDING AND ANALYZING SLEEP-WAKEFULNESS STATES IN PRETERM AND FULL-TERM INFANT

L. Curzi-Dascalova, M. Mirman
Collection Techniques en...
Ouvrage bilingue : français-anglais, 1996, 136 p., 140 F

NOUVELLES TECHNOLOGIES DANS L'ÉDUCATION DES DÉFICIENTS VISUELS / NEW TECHNOLOGIES IN THE EDUCATION OF THE VISUALLY HANDICAPPED

D. Burger (Ed)
Coédition INSERM/John Libbey
Ouvrage en anglais avec résumés en français
Colloque, vol. 237, 1996, 350 p., 290 F.

HANDICAP ET VIEILLISSEMENT Politiques publiques et pratiques sociales

S. Aymé, J.C. Henrard, A. Colvez, J.F. Ravaud,
O. Sabouraud, A. Triomphe (Ed)
Collection Questions en santé publique
1996, 356 p., 280 F

En vente dans
les librairies
spécialisées

LES ÉDITIONS
INSERM

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE

101, rue de Tolbiac - 75654 Paris cedex 13
Tél. : 44 23 60 82/60 81 - Fax : 44 23 60 99