

■■■ **Un peu d'ordre dans la chromatine.** L'altération structurale et vraisemblablement la dérégulation du gène *LAZ3/BCL6* sont fréquemment associées aux lymphomes non Hodgkiniens [1]. Ce gène code un facteur de transcription dont la structure, comparable à celle de la protéine PLZF impliquée notamment dans une protéine de fusion avec RAR (*retinoic acid receptor*) dans certaines leucémies promyélocytaires (voir p. 14 de ce numéro), comprend un domaine conservé d'interaction protéines/protéines baptisé BTB/POZ, et des doigts de zinc liant une séquence ciblée sur l'ADN (*m/s 1998, n° 14, p.219*). *LAZ3/BCL6*, comme PLZF ou d'autres protéines apparentées, réprime la transcription en recrutant des complexes capables de désacétyler les histones, et se localise dans des sous-structures nucléaires ponctiformes. Les sous-structures contenant *LAZ3/BCL6* sont étroitement associées aux foyers de réplication de l'ADN visualisés après une incorporation de bromodésoxyuridine [2]. Plus précisément, une analyse par microscopie électronique montre que ces sous-structures sont progressivement entourées par l'ADN néosynthétisé. Lorsque *LAZ3/BCL6* est surexprimé, l'agrégation des molécules entraîne la réorganisation des sites de synthèse de l'ADN [2]. On peut alors imaginer qu'en plus de contrôler la transcription de ses gènes cibles, *LAZ3/BCL6* joue un rôle « architectural » sur la réplication en rassemblant l'ADN répliqué au sein d'un foyer donné et/ou en fixant ce foyer dans une région nucléaire. Il est également possible que ces deux fonctions de *LAZ3/BCL6* soient liées si, par exemple, la présence de *LAZ3/BCL6* au niveau des foyers de réplication lui permet de mettre en place ou de maintenir des régulations transcriptionnelles « stables » en influençant la structure chromatinienne de l'ADN néosynthétisé. Ce « double-jeu » de *LAZ3/BCL6*, qui rappelle celui proposé pour le

facteur IKAROS (voir *m/s 2000, n° 16, p. 685*) [3] impliquerait le domaine BTB/POZ qui permet à la fois l'auto-association de *LAZ3/BCL6* et le recrutement de plusieurs de ses co-répresseurs transcriptionnels [2] (voir *m/s 1998, n° 14, p. 219*).

- [1. Kerckaert JP, et al. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 66-70.]
- [2. Albagli O, et al. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 8560-70.]
- [3. Avithal N, et al. *Immunity* 1999 ; 10 : 333-43.]

■■■ **Héméralope ou nyctalope ? On y voit plus clair.** La cécité nocturne congénitale stationnaire (CSNB) correspond à un groupe de rétinopathies génétiquement hétérogènes dont l'héméralopie est un des signes cliniques distinctifs, comme on pouvait s'en douter par son nom. Ce terme d'héméralopie risque toutefois de tomber en désuétude parce que la littérature anglo-saxonne utilise, pour désigner la cécité nocturne, le mot « nyctalopie » qui, en français, signifie le contraire : les animaux nyctalopes sont ceux qui voient la nuit. Comme nous allons le voir, cette querelle sémantique vient de se terminer par la défaite complète de la terminologie française car la protéine en cause dans le type I de CSNB a été baptisée nyctalopine. Rappelons que, parmi les CSNB, il existe, à côté de la forme autosomique, une forme incomplète liée à l'X, CSNB2, dont la cause moléculaire a été identifiée en 1998 : des mutations du gène *CACNA1F*, codant pour une sous-unité d'un canal calcique, avaient été découvertes chez les malades (*m/s 1998, n° 10, p. 1136*). L'origine moléculaire de la forme complète liée à l'X, ignorée jusqu'à présent, vient d'être

mise en évidence par deux groupes de chercheurs [1, 2]. Localisé en Xp11.4, le gène a été identifié. Il code pour une protéine à ancrage GPI (*glycosyl phosphatidyl inositol*) dans sa partie carboxy-terminale. Cette protéine appartient à la famille des petits protéoglycanes riches en leucine. Elle comporte des homologies de séquences avec le produit du gène *Slit* de la drosophile, ainsi qu'avec la sous-unité labile du facteur de croissance proche de l'insuline (*insuline-like*). Elle comporte onze domaines LRR (*leucine rich repeat*) qui sont modifiés par les mutations observées chez les sujets atteints de CSNB1. L'équipe américaine a étudié 22 familles et identifié 14 mutations. L'une d'elles, qui entraîne une protéine tronquée ayant perdu son domaine d'ancrage-GPI, a été retrouvée dans deux grandes familles originaires du Costa Rica. L'équipe européenne a découvert dans 22 familles des mutations très diverses (insertion, délétion intragénique, non-sens, faux-sens). Si, comme on le suppose, la mutation *nob* chez la souris correspond à CSNB1 [3], il sera possible de vérifier l'action de la nyctalopine dans l'information visuelle. On sait que certaines protéines de la même famille jouent un rôle dans l'adhérence cellulaire et/ou le guidage axonal ; on peut donc imaginer que la nyctalopine établit ou maintient les contacts entre les bâtonnets photorécepteurs et les neurones post synaptiques, en particulier les cellules amacrines et bipolaires. Enfin, le gène *NYX* (pour nyctalopine sur le chromosome X) est exprimé dans d'autres tissus, en particulier dans le rein, ce qui laisse supposer qu'il pourrait avoir d'autres rôles au cours du développement et de la différenciation.

- [1. Bech-Hansen NT, et al. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 319-23.]
- [2. Pusch CM, et al. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 324-7.]
- [3. Candille SI, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 2748-51.]