

avec des souris *Hfe*^{-/-} et attendu que les souris issues de ces croisements (appelées ind/*Hfe*^{-/-}) atteignent l'âge de deux mois avant d'induire l'expression de l'hepcidine transgénique par traitement des souris avec l'inducteur doxycycline. Après trois semaines de traitement, nous montrons que la présence d'hepcidine transgénique entraîne la rétention du fer dans les macrophages du foie (*Figure 1D versus 1A*) et de la rate (*Figure 1E versus B*) ainsi que dans les entérocytes (*Figure 1F versus 1C*) [4].

La ferroportine, seul exporteur cellulaire de fer connu à ce jour, est une cible importante de l'hepcidine. E. Nemeth et ses collaborateurs ont en effet montré que l'hepcidine était capable de se lier à la ferroportine et de conduire à l'internalisation puis à la dégradation de ce transporteur de fer [5]. Dans notre modèle murin, nous montrons pour la première fois *in vivo*, qu'après induction de l'hepcidine, la quantité de ferroportine à la surface des macrophages et des entérocytes

est diminuée, expliquant très probablement la rétention du fer dans ces cellules. Enfin, nous observons que, sans modifier la quantité totale de fer présente dans le foie, la présence d'hepcidine transgénique semble toutefois entraîner un changement de distribution du fer. Dans le foie des souris malades *Hfe*^{-/-}, le fer s'accumule dans les hépatocytes alors que dans le foie des souris ind/*Hfe*^{-/-}, le fer des hépatocytes est diminué et le métal s'accumule préférentiellement dans les macrophages (*Figure 1D versus 1A*). La toxicité hépatique du fer étant liée à sa surabondance dans les hépatocytes, ce résultat confirme et élargit l'intérêt thérapeutique de l'hepcidine (ou des inducteurs de l'hepcidine) dans le traitement des surcharges en fer, en particulier des hémochromatoses communes. En effet, un tel traitement serait susceptible non seulement de corriger

l'hyperabsorption intestinale du fer, cause de la maladie, mais aussi d'induire une redistribution du fer déjà accumulé, et donc d'en réduire la toxicité (*Figure 2B*). ♦

To prevent and cure the iron overloads, the hopes of hepcidin

RÉFÉRENCES

1. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005 ; 106 : 3710-7.
2. Ganz T. Hpcidin: a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005 ; 18 : 171-82.
3. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 97-101.
4. Viatte L, Nicolas G, Lou DQ, et al. Chronic hepcidin induction causes hypsideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatotic mice. *Blood* 2006 ; 107 : 2952-8.
5. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hpcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004 ; 306 : 2090-3.

NOUVELLE

Tiktaalik, un pas décisif vers la terre ferme

Hervé Tostivint, Hubert Vaudry

Inserm U.413,
Laboratoire de Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire,
Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires
sur les Peptides n° 23,
76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.
hervé.tostivint@univ-rouen.fr
hubert.vaudry@univ-rouen.fr

> La conquête du milieu terrestre est certainement, pour nous, humains, l'une des étapes les plus marquantes de l'histoire des vertébrés, puisqu'elle a permis l'émergence des premiers tétrapodes, dont nous sommes précisément issus. On estime que cette conquête est le résultat de l'évolution de certains poissons dont les descendants actuels les plus proches appartiennent au groupe des dipneustes. Ces derniers possèdent en effet plusieurs caractères - comme par exemple l'existence de poumons fonctionnels, en plus de branchies, ou un début de cloisonnement du cœur - qu'ils partagent de façon exclusive avec les tétrapodes. De même, leurs nageoires présentent une organisation qui préfigure clairement celle des membres des tétrapodes. Toutefois, malgré ces particularités, les dip-

neustes sont totalement incapables de mener une vie active prolongée hors de l'eau.

La conquête du milieu terrestre

Il est donc légitime de penser que les espèces qui se sont affranchies du milieu aquatique avaient acquis de nombreux caractères supplémentaires. Leurs plus proches descendants actuels appartiennent au groupe des amphibiens qui, au moins à l'état adulte, présentent de très nettes adaptations au milieu aérien, même s'ils restent plus ou moins dépendants du milieu aquatique, notamment pour leur reproduction. Entre les dipneustes et les amphibiens, le fossé est donc très important et la simple étude de leurs caractéristiques mor-

pho-fonctionnelles ne permettra jamais de reconstituer l'ensemble des événements qui ont marqué la conquête du milieu terrestre. Certes, les amphibiens ont la particularité de subir une métamorphose qui les amène à effectuer au cours de leur développement ce même passage de l'eau à l'air, mais il serait illusoire de penser que la métamorphose récapitule fidèlement les étapes historiques de la sortie des eaux. La reconstitution des étapes de la conquête du milieu terrestre par les vertébrés est en réalité inconcevable sans l'étude des fossiles. Malheureusement, les fossiles capables de témoigner directement de cette période sont actuellement très peu



nombreux, à peine plus d'une dizaine [1]. La découverte récente de l'un d'eux, *Tiktaalik roseae*, dans l'Arctique canadien par une équipe américaine est donc un authentique événement [2].

Un « chaînon manquant »

*Tiktaalik*¹, dont la morphologie évoque un mélange de poisson et de crocodile (Figure 1), est d'abord intéressant par son âge. Il provient en effet de terrains vieux de 383 millions d'années (Ma), ce qui le situe exactement dans l'intervalle de temps séparant deux des fossiles les plus complets issus de cette période, à savoir *Panderichthys* (- 385 Ma), un animal encore muni de nageoires et donc clairement rattaché au monde des poissons, et *Acanthostega* (- 365 Ma), un tétrapode déjà bien différencié mais toujours aquatique, avec des membres munis de véritables doigts (Figure 2).

La très bonne préservation du squelette de *Tiktaalik* permet de reconstituer avec précision son mode de vie. Comme *Panderichthys*, *Tiktaalik* était un animal aquatique qui possédait des nageoires ainsi qu'un appareil branchial bien développé. Néanmoins, il pouvait respirer à l'air libre comme en témoigne la présence d'un spiracle (sorte de siphon) relativement large sur la face supérieure de son crâne. *Tiktaalik* était en revanche dépourvu d'opercules, ce qui implique un mécanisme de renouvellement de l'eau au contact des branchies différent de celui décrit chez *Panderichthys* où les ouïes sont encore présentes. La ventilation aurait été dans ce cas assurée de façon prépondérante par des mouvements de la cavité buccale agissant à la manière d'une pompe, comme chez les amphibiens actuels. L'absence des opercules est par ailleurs à mettre en relation avec la disparition des os reliant la tête à la ceinture scapulaire. De fait, chez *Tiktaalik*, la tête est séparée du reste du corps par un cou flexible, ce qui lui conférait une mobilité propre.

Des nageoires pour sortir la tête de l'eau

L'analyse du squelette interne des nageoires antérieures de *Tiktaalik* permet d'avancer d'in-

téressantes hypothèses sur l'origine des membres des tétrapodes [3]. De façon intéressante, plusieurs pièces de ce squelette peuvent être reconnues comme homologues de celles constituant le membre antérieur des tétrapodes, notamment au niveau du coude et du poignet; seule la partie équivalente aux doigts s'avère manquante. L'examen des surfaces de contact entre les différentes pièces ainsi que des zones d'insertion musculaire, indique que ces nageoires pouvaient réaliser des mouvements relativement diversifiés d'extension et de flexion, parfaitement compatibles avec une fonction de soutien du corps. Les caractéristiques des vertèbres, emboîtées entre elles et beaucoup plus robustes que chez les autres poissons, sont parfaitement compatibles avec cette hypothèse. Il est donc clair que les nageoires de *Tiktaalik* étaient beaucoup plus que de simples

palettes natatoires. On peut penser qu'elles pouvaient lui servir à se soulever pour hisser sa tête hors de l'eau. Cette posture, facilitée par la mobilité de la tête évoquée précédemment, devait avoir un intérêt principalement respiratoire car les eaux fluviales dans lesquelles il vivait étaient peu profondes, chaudes et donc faiblement oxygénées. En revanche, il est peu probable que *Tiktaalik* ait pu utiliser ses nageoires pour se déplacer sur la terre ferme. *Tiktaalik* combine donc tout un ensemble de caractéristiques qui font de lui un authentique intermédiaire structural [4] entre les poissons et les premiers tétrapodes. L'étude de ce nouveau fossile montre que la conquête du milieu terrestre est associée à l'acquisition de caractères nouveaux qui sont apparus progressivement au cours de l'évolution. Elle con-

firme également que les tétrapodes ont développé une grande partie de leurs adaptations à la vie terrestre alors qu'ils étaient encore aquatiques. La mise à jour d'autres fossiles sera évidemment nécessaire pour permettre de reconstituer la chronologie de ces événements de façon encore plus détaillée. ♦

Tiktaalik:

a breakthrough towards firm land

RÉFÉRENCES

1. Clack J. Le premier pas à terre. *Pour la Science* 2006 ; 340 : 30-6.
2. Daeschler EB, Shubin NH, Jenkins FA Jr. A devonian tetrapod-like fish and the evolution of the tetrapod body plan. *Nature* 2006 ; 440 : 757-63.
3. Shubin NH, Daeschler EB, Jenkins FA Jr. The pectoral fin of *Tiktaalik roseae* and the origin of the tetrapod limb. *Nature* 2006 ; 440 : 764-71.
4. Lecointre G, Le Guyader H. *Classification phylogénétique du vivant*. Paris : Belin, 2001.



Figure 1. Spécimen de *Tiktaalik roseae* avec son schéma interprétatif. 1 : orbites ; 2 : spiracle ; 3 : mandibule ; 4 : ceinture scapulaire ; 5 : nageoires antérieures.

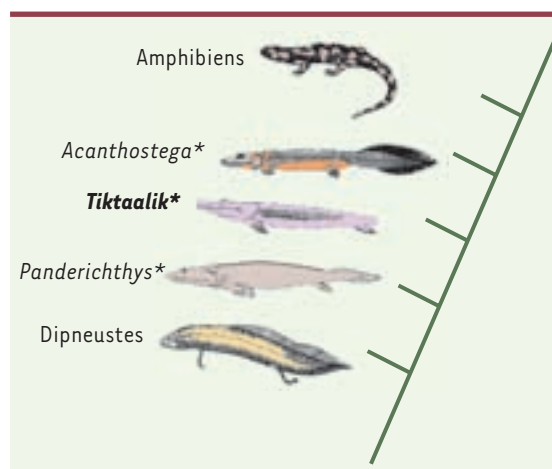


Figure 2. Arbre simplifié traduisant les relations phylogénétiques entre *Tiktaalik* et ses plus proches parents fossiles* et actuels.

¹ *Tiktaalik* a reçu, du Conseil des sages de Nunavut, l'état arctique canadien, son nom qui signifie « grand poisson de basses eaux »