



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 569 • L'ectodomaine clivé de l'APP déclenche l'apoptose axonale
- 570 • Bilirubine et glutathion, deux systèmes réducteurs complémentaires
- 570 • Le parasitisme métabolique : une nouvelle stratégie de résistance bactérienne aux antibiotiques
- 571 • Les microARN, marqueurs biologiques de l'intoxication hépatique
- 571 • Restriction calorique et longévité des primates
- 572 • Le vecteur du paludisme : quelles stratégies de contrôle ?
- 572 • Reprogrammation : les vecteurs ADN passent le relais aux protéines recombinantes
- 573 • Les facteurs de virulence du staphylocoque doré
- 573 • Un nouveau gène impliqué dans des insuffisances ovariennes
- 574 • Prolifération neuronale et maladies mentales : un nouveau rôle pour DISC1
- 574 • Le radical BH4^{••} régule l'activité des NO synthases
- 575 • Génome bovin, perspectives pour les prochains salons de l'agriculture

L'ectodomaine clivé de l'APP déclenche l'apoptose axonale

1. Wilquet V, de Strooper B. *Curr Opin Neurobiol* 2004 ; 14 : 582-8.
2. Reinhard C, et al. *EMBO J* 2005 ; 24 : 3996-4006.
3. Nikolaev A, et al. *Nature* 2009 ; 457 : 981-90.
4. Wang P, et al. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 1219-25.

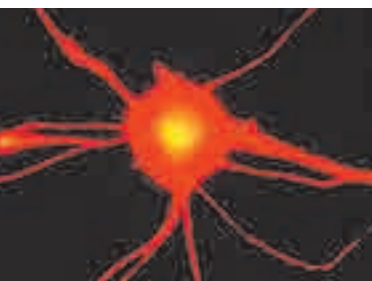
➤ **Le précurseur du peptide amyloïde (APP) est habituellement associé à**

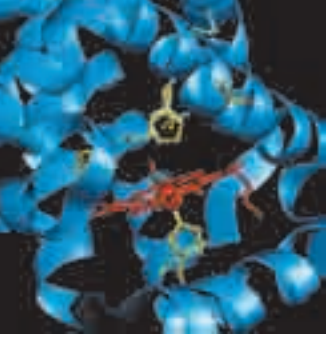
la maladie d'Alzheimer : son clivage par une β -sécrétase (BACE1) et une γ -sécrétase donne naissance au peptide amyloïde, constituant majeur des dépôts extracellulaires observés en pathologie. L'APP peut également être clivé par une α -sécrétase en une forme sécrétée sAPP α aux propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices. Cependant, la fonction de ce précurseur et de ses métabolites n'est pas clairement définie. Différentes propriétés leur ont été assignées depuis la migration neuronale au cours du développement, la prolifération des neuroblastes de la zone sous-ventriculaire, la croissance neuritique ou la synaptogenèse [1, 2]. Un article paru récemment dans *Nature* démontre une nouvelle fonction pour l'APP : son implication directe dans l'apoptose *in vitro* des neurones périphériques sevrés de facteur de croissance [3]. Les auteurs observent une activation de BACE1 dans ces conditions de sevrage, induisant la formation et la sécrétion du fragment amino-terminal, sAPP β . Or, sAPP β agit comme un ligand du récepteur DR6 (*death receptor 6*, de la famille des récepteurs du TNF) entraînant la cascade de signalisation délétère, et notamment la caspase 6 responsable de l'apoptose axonale (alors que la caspase 3 contrôle l'apoptose du corps neuronal). Le fragment amino-terminal de 35 kDa résultant du clivage de sAPP β peut aussi se fixer au récepteur DR6, avec les mêmes conséquences. Cette interaction avec DR6 peut aussi se faire avec l'ectodomaine clivé de l'APLP2 (*amyloid precursor protein like 2*),

présentant une forte homologie avec l'APP. Ce mécanisme observé *in vitro* existe aussi *in vivo*. En effet, les souris dépourvues du récepteur DR6 comme celles qui n'expriment pas l'APP et son homologue l'APLP2 présentent les mêmes extensions axonales aberrantes à la jonction neuromusculaire, caractéristiques d'un défaut de développement de ces terminaisons [4]. L'apoptose axonale est en effet un processus normal utilisé au cours du développement pour assurer des connexions synaptiques cohérentes. C'est la première fois que le domaine amino-terminal de l'APP libéré après clivage est impliqué dans un processus apoptotique. Dans la mesure où sAPP β ne diffère du sAPP α que par 16 acides aminés dans sa partie carboxy-terminale, on pourrait s'attendre à ce que le sAPP α ait les mêmes propriétés, mais il semble que contrairement à la β sécrétase, l' α -sécrétase soit peu activée dans les neurones périphériques sevrés de facteurs de croissance. Peut-être le fragment de 35 kDa issu du clivage de sAPP β est-il nécessaire à l'activation du récepteur DR6 ? Ce point n'est pas éclairci et l'enzyme permettant ce clivage reste à élucider. L'expression de DR6 étant observée à l'âge adulte dans l'hippocampe et le cortex et la caspase 6 étant activée dans ces mêmes régions chez les patients atteints d'Alzheimer, il est probable que des mécanismes très proches soient impliqués dans la déconnection synaptique et la perte neuronale survenant au cours du développement normal et dans la maladie d'Alzheimer. ♦

Bernadette Allinquant

Inserm U894, Centre de recherche en psychiatrie et neurosciences, 2ter rue d'Alésia, 75014 Paris, France
bernadette.allinquant@inserm.fr





1. Sedlak TW, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 5171-6.
2. Baranano DE, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 15837-9.
3. Novotny L, Vitek L. *Exp Biol Med* 2003 ; 2208 : 568-71.

➤ **La bilirubine est le produit final du métabolisme**

de l'hème après : (1) formation de biliverdine linéaire par ouverture de l'anneau tétrapyrrolique de l'hème par l'hème oxygénase (HO) dont il existe 2 formes, HO1 inducible abondante dans la rate, et HO2 constitutive exprimée dans le cerveau ; (2) réduction par la biliverdine réductase (BVR). Produit insoluble et toxique, la bilirubine est glycuronidée avant son excrétion par la bile ; c'est aussi un anti-oxydant cytoprotecteur puissant. Cependant sa concentration tissulaire (20-50 nM) semble inapte à contrer une concentration mM des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). On sait par ailleurs que la concentration du glutathion (GSH), autre anti-oxydant cytoprotecteur, est de 5-10 mM. Une étude sur les rôles complémentaires de la bilirubine et du GSH a été menée dans des modèles murins par une équipe de la *John Hopkins school of medicine*, Baltimore, MD (États-Unis) [1]. L'invalidation de HO2 par interférence ARN (ARNi) révèle que la protection par la bilirubine intervient sur la peroxydation des lipides. Les mêmes auteurs avaient montré que cette action anti-oxydante est amplifiée jusqu'à 10 000 fois, et en permanence renouvelée par un cycle biliverdine/bilirubine [2]. Le peroxyde d'hydrogène oxyde (H₂O₂) oxyde aussi les protéines, oxydation réversible par le GSH ou un ascorbate, mais pas par la bilirubine. La mise en évidence de ces fonctions protectrices complémentaires a été faite en interrompant le cycle de formation de la bilirubine (invalidation de BVR), et en réduisant le GSH par l'inhibition de l'enzyme impliquée

Bilirubine et glutathion, deux systèmes réducteurs complémentaires

dans sa formation. Les auteurs ont ainsi vérifié l'action cytoprotectrice lipophile de la bilirubine vis-à-vis de H₂O₂, en particulier au niveau du cerveau, et la mort cellulaire là où l'environnement est hydrophobe. La déplétion du GSH, quant à elle, s'oppose à l'oxydation des protéines hydrosolubles sans modifier la sensibilité des lipides à H₂O₂. Les actions protectrices des deux systèmes se présentent comme additives, avec un certain degré de chevauchement. Du point de vue physiologique, il pourrait s'agir de protection de première ligne, suivie d'un second anti-oxydant ; les auteurs favorisent plutôt une mise en jeu de l'un ou l'autre mécanisme adaptée au microenvironnement et à la nature de l'agent ROS. Il y a des implications cliniques : dans les pathologies cardio-vasculaires, le traitement par anti-oxydants de type vitamine E a été décevant, alors qu'on a constaté une relation inverse entre athérosclérose et taux de bilirubine [3]. D'autres observations confirment ces données et pourraient suggérer un abord thérapeutique. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

Le parasitisme métabolique : une nouvelle stratégie de résistance bactérienne aux antibiotiques

1. Wang J, et al. *Nature* 2006 ; 441 : 358-61.
2. Wang J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 7612-6.
3. Brinster S, et al. *Nature* 2009 ; 458 : 83-6.

➤ **La diffusion mondiale et rapide**

de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques pose des problèmes thérapeutiques majeurs et justifie le développement de nouveaux agents anti-bactériens. Les acides gras sont des constituants de la membrane bactérienne qui sont essentiels et indispensables à la survie des bactéries. Ils sont synthétisés par les bactéries via un cycle répété de réactions de condensation, réduction et déshydratation, catalysées par des enzymes distinctes et spécifiques (voie FASII, *fatty acid synthase II*). De ce fait, ces enzymes ont été proposées comme cibles potentielles pour le développement d'antibiotiques, dont certains ont été caractérisés et envisagés pour le traitement d'infections à bactéries à Gram positif [1, 2]. Nous avons, en collaboration avec des équipes de l'INRA et de l'Institut Pasteur, démontré que des bactéries à Gram positif pathogènes pour l'homme, exposés à des antibiotiques inhibant la voie FASII, sont capables de compenser leur défaut de croissance en présence d'un milieu supplémenté en acides gras ou de sérum humain riche en acides gras [3]. Les auteurs de cette étude [3]



(S. Brinster, G. Lamberet, B. Staels, P. Trieu-Cuot, A. Gruss, C. Poyart) ont confirmé ces résultats chez *Streptococcus agalactiae*, principal agent responsable d'infections bactériennes néonatales. Des mutants dépourvus des gènes codant pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse des acides gras sont incapables de croître dans les milieux de culture conventionnels. En revanche, ces mutants ne présentent aucun défaut de croissance dans des milieux supplémentés avec du sérum humain qui fournit à la membrane bactérienne les acides gras essentiels.

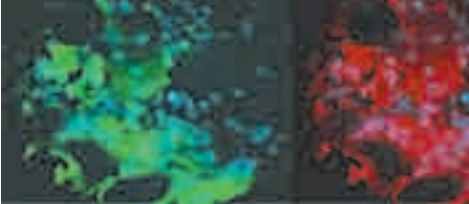
Par ailleurs, leur virulence est normale dans des modèles animaux. Ces résultats illustrent un « parasitisme » dans lequel les bactéries, en se servant des composants du sang de l'organisme humain, échappent à l'activité des antibiotiques qui ciblent la voie de biosynthèse des acides gras. Ils soulignent

l'importance d'évaluer l'activité des antibiotiques à l'aide de tests qui miment les conditions réelles de l'infection et du traitement. ♦

Sophie Brinster

Inserm, U567, Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS UMR 8104, Paris, France.

sophie.brinster@inserm.fr



> Des lésions hépatiques sont un effet

collatéral relativement fréquent d'une intoxication médicamenteuse. Les conséquences peuvent en être graves et coûteuses, et l'on a cherché à identifier des marqueurs biologiques précoces et fiables de cette toxicité. Le dosage des aminotransférases, utilisé depuis environ 30 ans, présente des limites : enzymes d'origine extra-hépatique, résultats dispersés et peu reproductibles. On a suggéré le dosage du toxique ou de ses adduits ainsi que de multiples dosages enzymatiques, toutes méthodes onéreuses et longues, alors que le diagnostic peut être urgent. Une équipe américaine de Seattle propose un diagnostic basé sur la présence de microARN (miARN) circulants et a testé cette stratégie dans un modèle murin d'intoxication par l'acétaminophène [1]. La toxicité de l'acétaminophène est connue ; en *overdose*, le produit de son métabolisme épuise les réserves de glutathion, altère les fonctions cellulaires et aboutit à la nécrose des hépatocytes. L'étude des miARN a été menée en parallèle avec le dosage de l'alanine aminotransférase (ALT). En utilisant des puces à ARN les auteurs ont mis en évidence dans le tissu hépatique et dans le plasma des souris traitées un spectre de miARN modifié par rapport à celui des témoins ; la variation, qualifiée de « dramatique » dans le plasma, se fait en sens inverse de celle du foie, mais les auteurs n'ont pour expliquer ce fait que des hypothèses. L'étude comparative de dif-

1. Wang K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 4402-7.
2. Mitchell PS, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 10513-8.
3. Liang Y, et al. *BMC Genomics* 2007 ; 8 : 166.

férents tissus (cerveau, cœur, poumons...) montre que

Restriction calorique et longévité des primates

ge la durée de vie chez plusieurs espèces tout en réduisant l'apparition de maladies liées à l'âge [1]. Cependant, sa validité chez les primates reste à démontrer. Des études sont nécessaires pour valider les mécanismes par lesquels la RC accroîtrait la longévité en interférant avec les mécanismes du vieillissement. Des recherches sont également requises pour tester des molécules mimétiques de la RC avec en perspective des applications potentielles à l'homme. Le resvératrol (RES), un polyphénol connu pour accroître la durée de vie de plusieurs espèces, semble être un bon candidat pour mimer les effets de la RC [2, 3]. Le RES activerait fortement la voie des sirtuines, molécules clés dans la régulation du métabolisme énergétique [4]. L'objectif est de tester, à long terme, l'efficacité du RES comme stimulant des voies métaboliques pour mimer les effets de la RC et d'en comprendre les mécanismes d'action. Une étude longitudinale est en cours sur un primate non humain (*Microcebus murinus*). Ce primate nocturne présente des rythmes biologiques marqués bien étudiés en captivité [5]. Trois groupes de 18 animaux sont soumis dès l'âge de 3 ans à un régime *ad libitum*, à une RC modérée ou à un régime *ad libitum*

> La restriction calorique (RC) modérée est le seul protocole connu qui allon-



Les microARN, marqueurs biologiques de l'intoxication hépatique

l'origine des miARN en circulation est multiple, faisant suspecter un effet toxique étendu pour l'acétaminophène. L'analyse de la spécificité de certains miARN et de la cinétique de leur variation a révélé que le taux de deux miARN, mir-122 et mir-192, s'élève rapidement en une heure, celui de mir-122 s'élève 470 fois en 3 heures. Les résultats ont été confirmés par PCR quantitative d'ADNc formés partir de 50 ng d'ARN. La stabilité des miARN dans le plasma a été montrée lors de la détection de processus malins [2] et la valeur du dosage contrôlée chez des témoins [3]. L'ensemble des résultats montre donc que mir-122 et mir-192 sont de bons marqueurs biologiques, plus précoces et plus spécifiques que l'ALT. Le dosage devrait en être simple, car ils ne subissent pas de processus modificateur. Il reste, cependant, à explorer d'autres toxiques, et aussi à évaluer la possibilité d'applications en pathologie humaine. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

1. Heilbronn LK, et al. *JAMA* 2006 ; 295 : 2482.
2. Howitz KT, et al. *Nature* 2003 ; 425 : 191-6.
3. Lagouge M, et al. *Cell* 2006 ; 127 : 1109-22.
4. Allard JS, et al. *Mol Cell Endocrinol* 2009 ; 299 : 58-63.
5. Perret M, Aujard F. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001 ; 281 : R1925-33.

supplémenté en RES. Les animaux sont suivis depuis deux ans et le seront jusqu'à leur mort naturelle. Les résultats obtenus lors de la première année d'étude confirment que ce primate répond à la RC de manière analogue à ce qui a été observé chez les rongeurs en termes d'amélioration de certains paramètres métaboliques. De manière inattendue, les premières données suggèrent des effets délétères de la RC sur les capacités cognitives des animaux. En revanche, ces résultats s'opposent aux effets bénéfiques du RES. À long terme, les résultats de ce projet RESTRIKAL devraient donner des indications précieuses pour définir des protocoles adaptés à des stratégies limitant les effets du vieillissement. ♦

Alexandre Dal-Pan

UMR7179 CNRS/MNHN, 91800 Brunoy, France.

dal-pan@mnhn.fr



Le vecteur du paludisme : quelles stratégies de contrôle ?

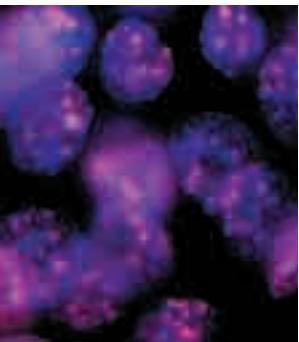
> **Le paludisme reste en Afrique, mais aussi dans le Sud-Est asiatique**, une cause majeure de morbidité et de mortalité. Le dernier rapport de l'OMS (2008) signale des progrès dans un nombre limité de pays, liés à une désinsectisation par le DDT à l'intérieur des habitats et à l'emploi thérapeutique de l'artémisine, et propose en même temps un nouveau plan d'éradication [1] associant un traitement d'attaque et une stratégie à long terme. On peut en théorie envisager de cibler le parasite ou son vecteur. L'attaque du parasite se heurte à son extraordinaire versatilité ; la protection vaccinale reste encore le plus souvent limitée à une souche unique, et la disponibilité d'un vaccin ne se profile que d'ici au moins 20 ans. Le *Plasmodium* développe, par ailleurs, une résistance contre tous les produits employés, et l'on peut redouter que l'artémisine ne perde aussi son efficacité. La lutte contre le moustique vecteur se présente-t-elle comme plus simple ? Des entomologistes néerlandais ont cherché à faire le tour de la question [2]. Le succès obtenu avec des moustiquaires imprégnées d'insecticide est évident, mais là aussi le développement d'une résistance requiert la recherche encore aléatoire de nouveaux produits efficaces et non toxiques. Les résultats d'un contrôle des larves par le *Bacillus thurigiensis israelensis* a fait explorer la possibilité d'utiliser des champignons entomopathogènes ou des virus, et l'on a aussi proposé d'utiliser des odeurs pour attirer ou repousser le moustique. Qu'en est-



1. Okita K, et al. *Science* 2008 ; 322 : 949-53.
2. Woltjen K, et al. *Nature* 2009 ; 458 : 766-70.
3. Zhou H, et al. *Cell Stem Cell* 2009 ; 4 : 381-4.

> **La reprogrammation, cette** transmutation cellulaire contrôlée qui transforme une banale cellule somatique en cellule sou-

che pluripotente induite (iPS) capable d'enfanter n'importe quel type cellulaire était jusque-là entachée d'un lourd handicap pour d'éventuels projets cliniques : l'intégration des vecteurs viraux surexprimant les gènes exécutant le travail de la reprogrammation. Ces vecteurs modifiaient irréversiblement le génome des iPS et les condamnaient à être des organismes génétiquement modifiés (OGM), avec en particulier le risque de mutagenèse insertionnelle. Récemment, des aménagements de la technique initiale avaient conduit à la création d'iPS non OGM, soit par excision des transgènes, soit par utilisation de vecteurs non intégratifs [1, 2]. Mais comme ces techniques continuaient à utiliser des molécules d'ADN, le risque d'altération génétique comme effet secondaire collatéral restait très prégnant. L'équipe de Sheng Ding du *Scripps Institute* vient de rapporter une technique de reprogrammation par l'utilisation de 4 protéines recombinantes (Oct4, Sox2, Klf4 et C-myc) modifiées par l'ajout d'une séquence riche en arginine facilitant leur pénétration transmembranaire [3]. La technique



1. Feacham R, Sabot O. *Lancet* 2008 ; 371 ; 1633-5.
2. Takken W, Knols BGJ. *Trends Parasitol* 2009 ; 25 : 101-4.

il des modifications génétiques de l'anophèle qui serait porteur d'un gène ne permettant pas le développement du *Plasmodium* ? Aucun essai pilote de ce type n'a encore été pratiqué, mais l'utilisation d'insectes stériles (SIT), employée depuis 50 ans en Amérique contre la larve de la lucilie bouchère, est actuellement en cours d'essai au Soudan avec l'aide de l'Agence internationale pour l'énergie atomique. Toutes ces stratégies sont encore du domaine de la recherche, elles posent des questions de production et de commercialisation, elles nécessiteront des essais de terrain. Il est important d'y ajouter des procédés de base que sont l'hygiène et l'amélioration de l'habitat ; le drainage périodique des rizières s'est avéré efficace à Java où le paludisme a disparu. Il est clair aussi que ces méthodes sont complémentaires, doivent être employées simultanément et modulées selon les conditions de chaque région. On peut cependant penser qu'à l'heure actuelle le contrôle de l'anophèle vecteur est une part importante de la stratégie de lutte contre le paludisme. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

Reprogrammation : les vecteurs ADN passent le relais aux protéines recombinantes

employée est d'une simplicité biblique : des fibroblastes embryonnaires murins subissent 4 cycles de 48 heures d'exposition aux protéines reprogrammantes, avec l'action adjuvante d'acide valproïque. Des colonies de cellules iPS apparaissent un mois plus tard avec une fréquence de 10^{-4} par rapport aux cellules de départ. À l'évidence, le risque d'iPS OGM disparaît par cette technique protéique. Il faut dorénavant transposer cette approche à des cellules humaines adultes, mais une étape technique importante vient d'être franchie dans la course vers un usage clinique des iPS. ♦

John De Vos

Institut de recherche en biothérapie, Inserm U847,
CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France.

john.devos@inserm.fr

Les facteurs de virulence du staphylocoque doré

1. Li M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 5883-8.
2. Kennedy AD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 1327-32.
3. Wang R, et al. *Nat Med* 2009 ; 713 : 1510-4.
4. Diep BA, Otto M. *Trends Microbiol* 2008 ; 16 : 161-9.

La résistance à la pénicilline du *Staphylococcus aureus* (MRSA), en particulier, est responsable d'une maladie infectieuse émergente d'évolution sévère, parfois létale. Cette pathologie se répand actuellement hors des hôpitaux où elle a initialement été confinée, et touche des individus sans déficit sous-jacent. Un travail mené au NIH a recherché les causes moléculaires de cette virulence accrue [1]. Des travaux épidémiologiques menés par la même équipe avaient déjà identifié des isolats particulièrement virulents et contagieux, appelés USA300 et présents dans des sites différents [2]. L'étude génomique avait montré que 8 sur 10 d'entre eux étaient semblables, une différence mineure chez les 2 autres entraînant chez la souris une mortalité par sepsis beaucoup moindre ($p = 0,0002$). Les mêmes auteurs avaient montré que des isolats MRSA sécrétaient des peptides PSM (*phenol soluble modulins*) qui pouvaient recruter, activer, puis détruire les neutrophiles, éliminant ainsi le pouvoir de défense de l'organisme hôte [3]. Ils ont voulu cette fois-ci comparer l'évolution phylogénique de la souche A300, et l'apparition de clones bactériens hautement virulents, à celle d'autres MRSA. Le rôle d'un élément génétique mobile (MGE), le *Panton-Valentine leucocidine* (PVL) avait été suggéré [4], mais n'a été retrouvé que de façon inconstante. Dans le cas

> **L'acquisition par** les micro-organismes de résistance aux antibiotiques est une préoccupation majeure. La résistance à la

présent, l'étude de 8 lignages, venant de différentes parties du monde, ainsi que de plusieurs souches américaines dont USA300, montre que, plutôt qu'à un MGE, la virulence est liée à une modification d'expression de déterminants codés par le core persistant du génome. (1) La virulence existe dans le progéniteur de USA300 avant l'acquisition de MGE ; (2) les facteurs de virulence sont les mêmes dans tous les clones issus de ce lignage ; (3) dans les 8 lignages de l'étude aucune différence de virulence n'a pu être expliquée par une différence génétique. On ne peut exclure tout à fait le rôle d'un MGE codant PVL et des entérotoxines. Mais l'hypothèse du rôle très actif d'un système de *quorum sensing regulator* « agr » (*accessory gene regulator*) pour la sécrétion de peptides cytolitiques PSM est la plus probable [3]. L'émergence de souches multirésistantes, et non plus seulement pénicilline-résistantes indique que l'effort thérapeutique doit s'orienter, plutôt que vers un MGE spécifique, vers la neutralisation de ces déterminants de virulence dont le rôle est crucial et aussi plus général. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

1. Lourenço D, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1200-2.
2. Luo X, et al. *Cell* 1994 ; 77 : 481-90.

> **Les insuffisances ovariennes précoces** (IOP) correspondent

à des dysfonctionnements ovariens primitifs caractérisés par une déplétion prématurée des follicules ovariens avant l'âge de 40 ans (aménorrhée secondaire). Ce syndrome atteint environ 1 % des femmes de moins de 40 ans, ce qui pose problème dans les sociétés du monde occidental où la décision de procréer est prise de plus en plus tardivement. Parmi les insuffisances ovariennes d'origine génétique, certaines font partie de formes syndromiques (dans le syndrome de Turner, la galactosémie congénitale ou chez les vectrices d'X fragile par exemple). Dans les formes non syndromiques, des mutations dans les gènes récepteurs de la FSH (*follicle stimulating hormone*) ou de la LH (*luteinizing hormone*) ont été identifiées, mais dans de rares cas seulement, ce qui laisse supposer qu'il reste encore de nombreux autres gènes à découvrir. L'un d'entre eux vient d'être mis en évidence grâce à quatre familles avec cas d'aménorrhée secondaire très précoce (parfois avant l'âge de 20 ans) chez des femmes, associées à des états intersexuels chez des sujets à caryotype XY [1]. Il s'agit de *NR5A1*, un récepteur nucléaire orphelin encore appelé facteur 1 stéroïdogénique, important régulateur de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique. Dès 1994, il a été démontré que son inactivation entraînait chez les souriceaux nouveau-nés une absence de surrénales et de gonades, une diminution des gonadotrophines et des anomalies de structure du noyau hypothalamique ventromédian [2]. L'inactivation condition-



Un nouveau gène impliqué dans des insuffisances ovariennes

nelle de *Nr5a1* dans les cellules de la granulosa entraîne une infertilité et une hypoplasie ovarienne. Enfin, les ovaires *Nr5a1*^{-/-} ont des follicules mais l'absence de corps jaunes indique une absence d'ovulation. Jusqu'à présent, une vingtaine de mutations de *NR5A1* avaient été découvertes dans des insuffisances surrénales ou des dysgénésies testiculaires, mais on sait maintenant que des mutations de *NR5A1* peuvent aussi être responsables d'aménorrhées primaires ou secondaires. En plus des cas familiaux observés, l'étude a été complétée par une recherche de mutations de *NR5A1* dans 25 cas sporadiques, et 2 nouvelles mutations ont été trouvées.

Il convient donc désormais d'y penser, surtout dans des cas familiaux d'IOP, avant d'envisager tout traitement de l'insuffisance ovarienne. ♦

Simone Gilgenkrantz

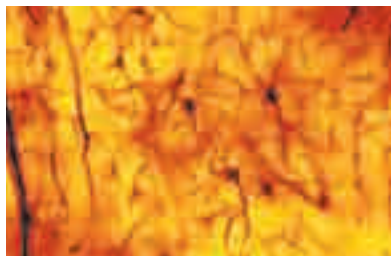
Médecine/Sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Prolifération neuronale et maladies mentales : un nouveau rôle pour DISC1

> **DISC1**, littéralement *disrupted in schizophrenia 1*, est l'un des principaux gènes candidats dans la psychose. Son histoire commence au début des années 1990 avec la découverte d'une mutation dans une famille écossaise dont un nombre élevé de membres présentaient des troubles psychiatriques. Son possible rôle a été confirmé par la mise en évidence de polymorphismes de *DISC1* associés à la schizophrénie, à l'autisme, aux troubles bipolaires et à la schizotypie [1], et de la fréquence de CNV (*copy number variation*) dans cette région chromosomique dans la schizophrénie et l'autisme [2]. Néanmoins, le rôle de *DISC1* dans le système nerveux central et dans son développement restait à comprendre. Des chercheurs du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) comblent cette lacune en montrant que *DISC1* serait nécessaire à la prolifération neuronale [3]. Le Pr Tsai et ses collègues ont montré en effet que, chez la souris, *DISC1* est fortement exprimé durant la vie fœtale lors de la neurogenèse corticale, puis à l'âge adulte, dans les régions du cerveau où persiste une neurogenèse (bulbe olfactif et gyrus denté de l'hippocampe). L'inactivation spécifique de *DISC1* diminue

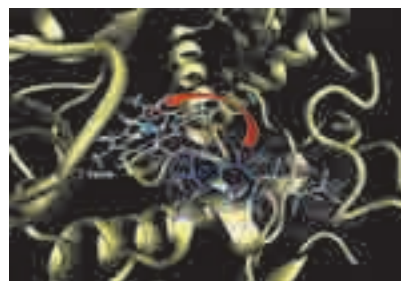


1. Mayer B, et al. *FEBS Lett* 1991 ; 288 : 187-91.
2. Timothy R, et al. *Ann Surg* 1994 ; 221 : 339-49.
3. Schmidt PP, et al. *J Biol Inorg Chem* 2001 ; 6 : 151-8.
4. Bec N, et al. *J Inorg Biochem* 2000 ; 81 : 207-11.
5. Garcin E. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 562-4.

> Les **nitric oxide synthase** (NOS) sont une famille de protéines enzymatiques qui synthétisent un gaz « messager »

le monoxyde d'azote (NO^*), à partir de la L-arginine et du NADPH [1]. L'étude des relations structure/activité des NOS est fondamentale dans la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques ; des perturbations du taux de NO^* cellulaire étant à l'origine de pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, le choc septique, les maladies neurodégénératives, etc. [2]. La (6R,1'R,2'S)-5,6,7,8-tétrahydrobioptérine (BH_4) est un cofacteur primordial de l'activité des NOS par son rôle de donneur d'électrons et prend de ce fait une forme radicalaire transitoire dont la nature est toujours controversée.

Afin de la déterminer, nous avons réalisé par chimie quantique une analyse conformationnelle des formes neutre, radical cation ($\text{BH}_3^{+\bullet}$, $\text{BH}_4^{+\bullet}$) de la BH_4 , sur lesquelles des études de la distribution électronique et des transferts de charges ont été menées. Nous confrontons nos résultats aux tenseurs g obtenus par résonance paramagnétique nucléaire. Le tenseur g correspond au champ magnétique auquel une molécule entre en résonance. Nos calculs sont en accord avec les données expérimentales, montrant pour $\text{BH}_4^{+\bullet}$ régulant l'activité des NOS, un tenseur g de $2,0042 \pm 0,0003$ [3] pour une valeur théorique de $2,0035 \pm 0,0005$. Ceci invalide l'hypothèse de Bec et al. qui asso-



1. Chubb JE, et al. *Mol Psychiatry* 2008 ; 13 : 36-64.
2. Krebs MO. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 219-21.
3. Mao Y, et al. *Cell* 2009 ; 136 : 1017-31.

la prolifération de lignées neuronales *in vitro*

et des cellules de la zone proliférative périventriculaire *in vivo* chez le fœtus. À l'âge adulte, l'injection de *DISC1* dans le gyrus denté induit également une diminution de la prolifération, associée à des caractéristiques comportementales observées dans les modèles animaux pour la schizophrénie ou la dépression. Enfin, ces effets sont relayés par la voie GSK3 β (*glycogen synthase kinase 3*)/ β -caténine et peuvent être inhibés par un inhibiteur de la GSK3. Ainsi, les travaux de cette équipe montrent la convergence de *DISC1* et de la voie canonique Wnt, dont la β -caténine est l'effecteur central. Même si le lien entre *DISC1*, schizophrénie et dépression n'est pas complètement élucidé, ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension de ces troubles. ♦

Alfredo Bellon, Marie-Odile Krebs

Inserm U894, Hôpital Sainte-Anne, 7, rue Cabanis, 75014 Paris, France.

marie-odile.krebs@inserm.fr

Le radical $\text{BH}_4^{+\bullet}$ régule l'activité des NO synthases

ciait un tenseur g de 2,0037 à la forme radical neutre BH_3^* [4]. Nous confirmons aussi la localisation de l'électron libre sur l'azote N_5 (voir photo ci-dessous) qui change d'hybridation lors du passage de la forme neutre à radical cation. Ceci peut affecter l'orientation du transfert électronique au sein de la NOS. Notre étude est une base à la simulation par dynamique moléculaire de la BH_4 sous différents degrés d'oxydation au sein des NOS. Sur les modèles ainsi obtenus nous pourrions concevoir des molécules modulant l'activité des NOS qui seront une base à l'élaboration de composés thérapeutiques [5] (→). ♦

(→) Voir la Nouvelle de Elsa Garcin, page 562 de ce numéro

Véronique Legrand

Inserm U894, Centre de recherche en psychiatrie et neurosciences, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France veronique.legrand@inserm.fr



Génome bovin, perspectives pour les prochains salons de l'agriculture

> **Les bovins domestiques, *Bos Taurus* et *Bos indicus* (zébu),** appartiennent à l'ordre des artiodactyles et au sous-ordre des ruminants. Apparus il y a environ 60 millions d'années, ils sont phylogénétiquement distants des humains et des rongeurs. Ils s'en différencient par leur capacité à assimiler le fourrage, nourriture pauvre, et à la transformer, entre autres, en lait, ce qui est une des raisons de leur domestication. Celle-ci a débuté au Proche-Orient, il y a environ 10 000 ans, et les quelques 800 races de bovins existant aujourd'hui fournissent lait et viande à une grande partie des humains. Le *bovine genome sequencing and analysis consortium* vient de terminer le séquençage du génome bovin (90 % sur l'ensemble des 29 autosomes et de l'X) et publie ses résultats dans la revue *Science* [1]. La comparaison du génome bovin avec celui de l'homme, du chien, des rongeurs (mammifères placentaires) d'une part, ainsi que de l'opossum et du platypus [2] (mammifères non placentaires) d'autre part, est basée sur le nombre de gènes orthologues, les modes de diversification des transcrits, les régions synténiques et les zones de points de cassure évolutives. Le génome bovin est plus proche de celui de l'homme que de la souris, et l'ancêtre commun aux deux espèces remonterait à environ 95 millions d'années. Les réarrangements ultérieurs sont surtout survenus dans les gènes impliqués dans l'immunité, le métabolisme et la digestion. Par exemple, on observe une sélection positive des gènes liés à l'immunité (β -défensine, interféron) qui peuvent être en relation soit avec la rumination (l'estomac a quatre compartiments : la panse, qui représente 80 % du volume total de l'estomac, le bonnet, le feuillet et la caillette, et durant la rumination les aliments sont régurgités dans la bouche, remâchés, puis retournent à l'estomac, et ce plusieurs fois de suite, jusqu'à ce que, finement broyés, ils passent dans la caillette où a lieu la vraie digestion), soit avec le mode de vie en troupeau.



1. The bovine genome sequencing and analysing consortium, et al. *Science* 2009 ; 324 : 522-8.
2. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 918-20.
3. The bovine HapMap consortium. *Science* 2009 ; 324 : 528-32.

Il existe aussi une réorganisation des familles de gènes codant les protéines du lait. De plus, certains gènes interviennent pour le transfert des IgG, immunoglobulines prédominantes dans le lait de vache qui apportent au veau une immunité passive (alors que le lait humain est riche en IgA et que l'immunité passive du nourrisson vient du transfert des Ig à travers le placenta durant la grossesse). Par ailleurs, le *Bovine haplo-*

type map a analysé les variations des SNP de l'ensemble du génome dans une vingtaine de races bovines parmi lesquelles la française Limousine, la Hereford (d'origine anglaise) rustique et adaptée aux intempéries, la Sheko, native d'Éthiopie et résistante à la sécheresse et au trypanosome¹[3]. Il existe une grande diversité entre les races et, selon les qualités en viande ou en lait, les profils génétiques sont différents. Ces connaissances auront des implications importantes pour les filières bovines et l'optimisation des meilleures populations (en matière de rentabilité, mais aussi de reproduction, d'adaptation et d'impacts environnementaux). Nul doute que, sur la base de la « valeur génétique » des taureaux, le prix des paillettes de sperme des meilleurs va s'envoler... ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ Le fameux bœuf de Kobe, le Wagyu (hybride de plusieurs races élevées au Japon) si réputé pour la tendresse et la saveur de sa viande, n'a pas fait partie de l'étude.

.....



Tarifs d'abonnement M/S - 2009

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 568 dans ce numéro de *m/s*

