



velles interrogations fascinantes. Ainsi peut-on se demander si cette activité neuronale nécessaire est simplement spontanée (ou aléatoire), ou bien si elle est coordonnée par certaines molécules, parmi lesquelles pourraient figurer les molécules odorantes. Le fait que l'activité neuronale soit dépendante de l'activité sensorielle pourrait ressembler à ce que l'on constate lors du raffinement des connexions olfactives qui s'effectue après la naissance [10].

Le modèle selon lequel des gradients moléculaires, puis des processus dépendants de l'activité sculptent les connexions rappellent les mécanismes décrits lors de la mise en place des cartes neurales des autres systèmes sensoriels. Cependant, si pour les systèmes visuel, auditif et somatosensoriel une carte topographique

précise est essentielle à la représentation des informations sensorielles, il n'est pas clairement établi si l'agencement spatial des glomérules a des implications fonctionnelles immédiates pour le traitement des informations olfactives. Reste qu'il est particulièrement satisfaisant pour les biologistes de s'apercevoir que la mise en place du système olfactif, malgré ses propriétés singulières, suit des règles analogues à celles qui régissent le développement des autres systèmes sensoriels. Quelle belle confirmation de l'unité du Vivant ! ♦

From nose to brain : a subtil connection

RÉFÉRENCES

1. Imai T, Suzuki M, Sakano H. Odorant receptor-derived cAMP signals direct axonal targeting. *Science* 2006 ; 314: 657-61.

2. Lledo PM, Gheusi G, Vincent JD. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev* 2005 ; 85: 281-317.
3. Buck LB. The search for odorant receptors. *Cell* 2004 ; 116: 117-9.
4. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991 ; 65 : 175-87.
5. MacLeod P. Le prix Nobel de Médecine 2004 à Richard Axel et Linda B. Buck. L'olfaction sous les projecteurs. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1045.
6. Wang F, Nemes A, Mendelsohn M, Axel R. Odorant receptors govern the formation of a precise topographic map. *Cell* 1998 ; 93 : 47-60.
7. Mombaerts P, Wang F, Dulac C, et al. Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 1996 ; 87 : 675-86.
8. Barnea G, O'Donnell S, Mancia F, et al. Odorant receptors on axon termini in the brain. *Science* 2004 ; 304 : 1468.
9. Serizawa S, Miyamichi K, Takeuchi H, et al. A neuronal identity code for the odorant receptor-specific and activity-dependent axon sorting. *Cell* 2006 ; 127: 1057-69.
10. Zou DJ, Feinstein P, Rivers AL, et al. Postnatal refinement of peripheral olfactory projections. *Science* 2004 ; 304 : 1976-9.

NOUVELLE

Du rôle de l'oxygène dans l'évolution

Peggy Baudouin-Cornu, Dominique Thomas

P. Baudouin-Cornu : Service de Biologie Intégrative et Génétique Moléculaire, Institut de Biologie et Technologies de Saclay, CEA Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette cedex, France.

peggy.baudouin@cea.fr

D. Thomas : IncubAlliance,

1 avenue de la Terrasse, 91190 Gif-sur-Yvette cedex, France.

d.thomas@incuballiance.fr

« Toute respiration propose un règne »

René Char

► Actuellement, la toute première description d'une protéine est généralement obtenue grâce au décryptage du gène qui la code. De la séquence de ce gène est déduite la chaîne d'acides aminés qui compose la protéine, information qui va alors être employée par le biologiste pour prédire sa fonction et, plus ou moins précisément, son repliement en structures secondaires, voire tertiaires. S'il est indéniable que cette démarche a été, et reste, particulièrement fructueuse, elle peut aussi obscurcir ce qu'est intrinsèquement une protéine : une molécule, autrement dit un assemblage d'atomes. Plusieurs travaux récents ont souligné l'intérêt de l'étude de la composition élé-

mentaire (atomique) des biopolymères, et notamment des protéines. Des découvertes intéressantes ont émergé de cette nouvelle approche, en particulier sur les mécanismes mis en jeu lors de l'évolution des protéines [1]. Les travaux les plus récents viennent d'être publiés par Acquisti *et al.*, dans la revue *Nature* [2]. En analysant les teneurs en atomes d'oxygène des protéines prédites de 19 organismes, Acquisti *et al.* observent que les protéines transmembranaires présentent des distributions particulières, contenant moins d'atomes d'oxygène que les autres protéines. Cela résulte de la présence au sein de ces protéines de domaines intramembranaires, riches en acides aminés hydrophobes, et de la forte corrélation entre l'hydrophobicité d'un acide aminé et son contenu en oxygène. En effet, plus

un acide aminé est hydrophobe, moins il contient d'oxygène (Figure 1A). Les auteurs montrent aussi que, de façon surprenante, les protéines membranaires des bactéries et des archées contiennent moins d'atomes d'oxygène que les protéines membranaires des eucaryotes. Cette différence les conduit à émettre une nouvelle hypothèse sur le rôle majeur joué par l'oxygène atmosphérique (O₂) dans l'apparition d'organismes multicellulaires complexes.

Utilisant un logiciel de prédiction de structure, Acquisti *et al.* identifient deux grandes classes de protéines transmembranaires : la première comprend les protéines composées de multiples domaines transmembranaires liés par de courtes boucles extramembranaires. Ils appellent ces protéines des « canaux » (*chan-*

nels). La seconde classe est constituée des protéines composées de quelques domaines transmembranaires liés par de grandes boucles extra-membranaires, dénommées « récepteurs » (*receptors*, Figure 1B). Les deux populations ont des teneurs en oxygène clairement distinctes, les récepteurs étant construits avec plus d'atomes d'oxygène que les canaux en raison de leurs longues boucles hydrophiles.

Acquisti *et al.* montrent alors que les protéines transmembranaires des eucaryotes,

plus nombreuses que celles des procaryotes, sont principalement enrichies en récepteurs. De surcroît, plus la classe de l'organisme est d'apparition évolutive récente, plus les boucles extracellulaires de ses récepteurs sont longues. Parce que les boucles extracellulaires des récepteurs jouent un rôle essentiel dans le transfert d'information à travers les membranes, les auteurs proposent que leur présence et leur structure aient joué un rôle décisif lors de l'évolution de cellules non compartimentées vers des

cellules compartimentées, puis dans la transition d'organismes unicellulaires vers des organismes multicellulaires. Ces transitions évolutives majeures auraient ainsi été intimement liées à la possibilité d'incorporer des atomes d'oxygène dans les protéines transmembranaires, et plus précisément dans leurs boucles extracellulaires.

En corrélant la date d'émergence des différentes classes d'organismes et les compositions en atomes d'oxygène des récepteurs actuels, Acquisti *et al.* estiment que les conditions favorables à l'existence de récepteurs riches en atomes d'oxygène ne sont réunies que depuis environ deux milliards d'années (Ma). Cela correspond approximativement au premier grand événement d'oxygénation de l'atmosphère terrestre, il y a 2,2 Ma. Plusieurs événements d'oxygénation ont marqué l'histoire de notre planète et modelé notre biosphère [3]. Il a d'ailleurs été démontré qu'il existait une corrélation entre la complexification des organismes et le développement du métabolisme aérobie [4]. Jusqu'à présent, cette corrélation était généralement interprétée en termes d'efficacité métabolique : puisque la respiration aérobie permet de tirer le maximum d'énergie des nutriments, elle favoriserait le maintien de fonctions complexes. Les travaux d'Acquisti *et al.* fournissent une nouvelle explication, de nature physicochimique : une atmosphère réductrice, à faible teneur en O₂, n'aurait pas permis l'émergence des longues boucles extracellulaires propres aux récepteurs, nécessaires aux communications de part et d'autre des membranes, et donc, aurait été incompatible avec l'apparition d'architectures cellulaires complexes.

Le travail d'Acquisti *et al.* soulève plusieurs questions. Notamment, les membranes des différents organites étant au contact d'environnements divers, on s'attend à ce que la structure et la composition de leurs protéines transmembranaires soient différentes. Par exemple, comme les membranes de la mitochondrie baignent dans un environnement particulièrement pauvre en O₂, celui-ci étant consommé

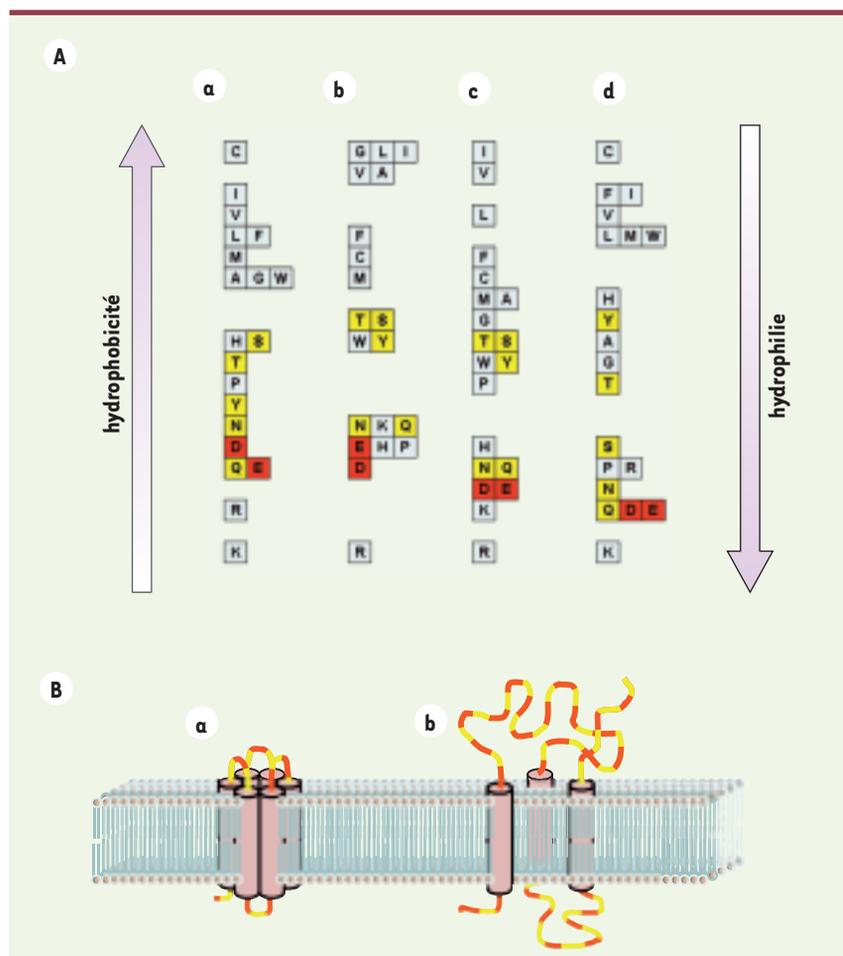


Figure 1. A. L'hydrophobicité des acides aminés est corrélée à leur contenu en atomes d'oxygène. Les acides aminés (désignés par le code à une lettre) sont colorés en fonction du nombre d'atomes d'oxygène de leur chaîne latérale : aucun atome, blanc ; un atome, jaune ; deux atomes, rouge. Les échelles d'hydrophobicité sont tirées de (a) [5], (b) [6], (c) [7] et (d) [8]. **B. Les protéines transmembranaires sont principalement de deux sortes : (a) « canaux » et (b) « récepteurs ».** Représentation schématique des deux types de protéines transmembranaires définis par Acquisti *et al.* [2]. Les parties hydrophobes, en rose, sont principalement constituées d'acides aminés contenant peu d'atomes d'oxygène, alors que les boucles hydrophiles, représentées en rouge et jaune, sont riches en acides aminés contenant de l'oxygène.



par la respiration, elles devraient contenir des protéines transmembranaires pauvres en oxygène. Ce même phénomène pourrait d'ailleurs expliquer le maintien de faibles teneurs en oxygène dans les protéines de la membrane plasmique des bactéries contemporaines, alors même qu'elles évoluent dans une atmosphère riche en O₂ : chez ces organismes, la membrane plasmique est le siège de la respiration, elle est donc en réalité immergées dans un environnement pauvre en O₂. Nous proposons que deux conditions aient été simultanément requises pour doter les

organismes des récepteurs nécessaires à l'établissement de la multicellularité : l'enrichissement en O₂ de l'atmosphère, comme proposé par Acquisti *et al.*, mais aussi l'absence de respiration dans les membranes séparant les cellules les unes des autres. ♦

On the role played by oxygen in evolution

RÉFÉRENCES

1. Baudouin-Cornu P, Surdin-Kerjan Y, Marlière P, Thomas D. Molecular evolution of protein atomic composition. *Science* 2001 ; 5528 : 297-300.

2. Acquisti C, Kleffe J, Collins S. Oxygen content of transmembrane proteins over macroevolutionary time scales. *Nature* 2007 ; 7123 : 47-52.
3. Knoll A. *Life on a young planet: the first three billion years of evolution on earth*. Princeton, New Jersey : Princeton University Press, 2003.
4. Hedges S, Blair J, Venturi M, Shoe JA. Molecular timescale of eukaryote evolution and the rise of complex multicellular life. *BMC Evol Biol* 2004 ; 4 : 2.
5. Janin J. Surface and inside volumes in globular proteins. *Nature* 1979 ; 5696 : 491-2.
6. Wolfenden R, Andersson L, Cullis P, Southgate C. Affinities of amino acid side chains for solvent water. *Biochemistry* 1981 ; 4 : 849-55.
7. Kyte J, Doolittle R. A simple method for displaying the hydrophobic character of a protein. *J Mol Biol* 1982 ; 1 : 105-32.
8. Rose G, Geselowitz A, Lesser G, *et al.* Hydrophobicity of amino acid residues in globular proteins. *Science* 1985 ; 4716 : 834-8.

NOUVELLE

La calréticuline détermine l'immunogénicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie antitumorales

Lionel Apetoh, François Ghiringhelli, Laurence Zitvogel

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U805, Immunologie et immunothérapie des tumeurs, CIC BT507, IGR/Curie/Inserm, Faculté Paris Sud-Université Paris XI, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France. zitvogel@igr.fr

> La chimiothérapie est utilisée en clinique afin d'induire la mort des cellules cancéreuses et parvenir ainsi à faire régresser les tumeurs. Bien que les effets cytotoxiques antitumoraux directs de la chimiothérapie soient bien connus, les conséquences indirectes de l'action des agents cytotoxiques et en particulier le déclenchement d'une réponse immunitaire de l'hôte contre sa tumeur n'ont été que très récemment décrits. C'est l'objectif de ce texte d'expliquer cette nouvelle notion de chimiothérapie immunogène puis d'évoquer les implications cliniques potentielles d'une découverte très récente qui a permis de mettre en évidence les mécanismes moléculaires responsables de l'immunogénicité des cellules cancéreuses mourantes.

La chimiothérapie immunogène

La chimiothérapie entraîne la mort des cellules cancéreuses. Cependant, afin d'éliminer les cellules tumorales résiduelles résistantes à ce traitement et les

cellules souches cancéreuses, l'induction d'une mort cellulaire « immunogène », c'est-à-dire capable de déclencher une réponse immunitaire de l'hôte contre sa propre tumeur, est également un objectif des traitements anticancéreux [1-3]. Le concept de « chimiothérapie immunogène » a récemment été introduit par les études menées chez la souris par l'équipe de G. Kroemer [4]. En utilisant des modèles de cancer colique chez les rongeurs, cette équipe a montré la capacité qu'ont certains agents anticancéreux de déclencher une réponse immunitaire. Ainsi, alors que des cellules tumorales tuées par la mitomycine C sont incapables de déclencher une réponse immunitaire, les cellules traitées par les anthracyclines (par exemple doxorubicine, idarubicine, mitoxantrone) sont capables d'activer le système immunitaire. En effet, les cellules dendritiques de l'hôte vont pouvoir activer les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ qui deviennent alors cytotoxiques et

producteurs d'IFN γ , ces deux propriétés étant corrélées à la fonte tumorale. Dans ce cas, l'effet thérapeutique observé est non seulement attribuable à l'effet cytotoxique direct de la chimiothérapie, mais aussi à l'intervention du système immunitaire de l'hôte (Figure 1A). Cette réponse immunitaire est toutefois nettement diminuée en présence d'inhibiteurs de caspases, ce qui souligne le rôle majeur de la mort cellulaire, et plus précisément de l'apoptose, dans ce mécanisme. Il a enfin été montré que l'événement clé responsable de l'immunogénicité des cellules cancéreuses mourantes est la phagocytose de ces cellules tumorales par les cellules dendritiques. Toutefois, l'équipe de G. Kroemer n'a découvert que très récemment la molécule responsable de la phagocytose des corps apoptotiques : il s'agit d'une protéine appelée « calréticuline », cruciale pour l'immunogénicité des cellules cancéreuses apoptotiques [5].