

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 597 • L'enfant de Sibérie : un hominien inconnu ?
- 598 • Le cerveau des génies aurait bel et bien une case en moins
- 598 • Syndrome métabolique, flore microbienne et immunité innée
- 599 • Une mutation du gène codant pour NaPi-IIa à l'origine du syndrome de Fanconi
- 599 • Le cache-cache du VIH dans les cellules de la moelle osseuse
- 600 • Dépression : les yeux sont la couleur de l'âme
- 600 • Droite, gauche, le sexe des oiseaux
- 601 • Les nanoparticules seraient-elles de bons vecteurs pour « tuer » les tumeurs solides ?
- 601 • Le rythme circadien en zone arctique
- 602 • Le génome du diamant noir, *Tuber melanosporum*

> La sortie d'Afrique d'espèces humaines s'est sûrement faite en plusieurs temps. On datait celle d'*Homo erectus* à environ 1,9 million d'années. Ses descendants connus ont d'abord été l'homme de Néanderthal, identifié en Europe du Nord et en Asie, et l'homme moderne, *Homo sapiens*. Il y a quarante mille ans, *Homo sapiens sapiens* n'était pas seul sur cette planète. Non seulement les hommes de Néanderthal peuplaient une partie de l'Europe et le nord de l'Asie, mais d'autres hominidés (surnommés les *Hobbits*) vivaient dans l'île de Flores en Indonésie ; leur petite taille a suscité beaucoup de doutes et de controverses [1, 2]. Pourtant, depuis la découverte d'*Homo floresiensis* il y a plus de six ans, aucun élément n'est venu réfuter formellement son existence. Et voici qu'une publication dans *Nature*, largement reprise dans la grande presse, nous annonce un quatrième représentant du genre *Homo*. Il aurait cohabité avec les trois autres pendant plusieurs dizaines de milliers d'années. Au sud de la Sibérie, dans la chaîne de montagnes de l'Altaï, se trouve la grotte de Denisova, occupée épisodiquement par les humains pendant 125 000 ans : les fouilles ont exhumé des ossements et de nombreux outils de style moustérien datant de la transition entre le paléolithique moyen et le paléolithique supérieur (- 35 000 ans). Parmi ces ossements, bien conservés en raison des conditions climatiques (les ADN sont détruits en climat chaud), une phalange d'un enfant d'environ 7 ans a été trouvée en 2008 et envoyée à l'Institut Max Planck, au département d'anthropologie évolutionniste dirigé par Svante Pääbo. Ce biologiste suédois a mis au point des techniques performantes d'analyse d'ADN ancien, qui s'entourent de précautions techniques énormes pour éviter une contamination par un ADN moderne. Pour lui et son équipe, la surprise a été de taille : la séquence de l'ADN mitochondrial obtenu à

L'enfant de Sibérie : un hominien inconnu ?

1. Gilgenkrantz S. Med Sci (Paris) 2004 ; 20 : 1161.
2. Gilgenkrantz S. Med Sci (Paris) 2005 ; 21 : 482.
3. Krause J, et al. Nature 2010 ; 464 : 894-7.



Grotte de Denisova

partir de cette phalange a été établie avec une grande fiabilité (chaque nucléotide étant lu 156 fois), et comparée à l'ADNmt de l'homme de Néanderthal et de l'homme moderne ainsi que des grands anthropoïdes : elle appartient à un hominidé inconnu jusqu'à présent [3]. Alors que l'ADNmt de Néanderthal diffère de 202 nucléotides en moyenne de celui d'*Homo sapiens*, celui de l'hominidé de Denisova diffère de 385 nucléotides. Il serait issu d'une migration de représentants du genre *Homo* hors du continent africain différente de celles effectuées par les ancêtres de Néanderthal, il y a 300 000 à 500 000 ans, et par les hommes modernes, il y a 100 000 ans. Si on admet que la divergence entre *Homo* et *Pan* date de 6 millions d'années, l'ancêtre commun de ce nouveau venu *Denisov* serait approximativement d'un million d'années. Certes, ces résultats inattendus méritent confirmation. Il est surprenant qu'aucun reste fossilisé plus complet n'ait pour l'instant été retrouvé et seul l'ADNmt a pu être étudié. Comme le souhaite Michel Brunet : avant de conclure, il est urgent d'attendre. ♦

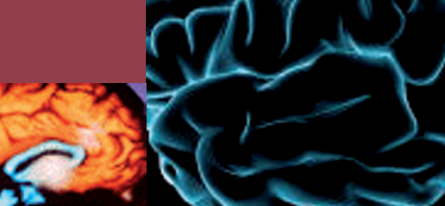
Simone Gilgenkrantz
Médecine/Sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr





> Le mythe populaire reconnaît volontiers

un lien entre folie et création, mais sans beaucoup de preuves. Cette croyance semble pourtant entérinée par une longue liste de musiciens (Mozart), peintres (Van Gogh), poètes (Hölderlin), écrivains (Lautréamont) et philosophes (Nietzsche). Même certains grands scientifiques (tels que Georg Cantor ou Isaac Newton) auraient flirté avec la démence. Selon une étude menée au Nouveau Mexique [1], les individus « créatifs » et les patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires présenteraient une raréfaction de leur matière blanche dans des zones similaires du cerveau. Grâce à la technique de la tractographie (ou DTI, pour *diffusion tensor imaging*), les chercheurs ont en effet constaté une réduction de l'anisotropie dans le faisceau unciné et les radiations thalamiques antérieures chez les sujets les plus « créatifs » et « ouverts d'esprit », comparativement aux individus jugés « standard » (ennuyeux ?). Or, les mêmes anomalies de la matière blanche avaient auparavant été identifiées chez les schizophrènes et les bipolaires. Si la matière grise a toujours été liée à l'intelligence (une autre croyance populaire), voici que les génies comme les malades de l'esprit souffriraient d'un même amincissement de leur substance blanche. La preuve n'est-elle donc pas enfin apportée que la folie est consubstantielle au génie créatif ? Et bien non, pas encore ! Plusieurs facteurs semblent indiquer qu'il est imprudent de considérer la création comme l'un des symptômes de la folie. D'abord, l'acte créatif exige souvent un travail titanesque et une pleine possession de ses moyens : tout comme peu d'artistes accouchent de leurs œuvres sous l'emprise de la drogue (mais seulement après en avoir « digéré » l'expérience), les malades mentaux, parce qu'ils sont principalement en souffrance, sont rarement en mesure de créer. Ensuite, il n'existe

Le cerveau des génies aurait bel et bien une case en moins

1. Jung RE, et al. *PLoS One* 2010 ; 5 : e9818.

pas de définition unique et encore moins

de mesure fiable de la « créativité », par nature multiforme : même s'ils doivent tous deux faire preuve d'imagination et d'inspiration, peut-on comparer la créativité d'un chercheur à celle d'un sculpteur ? Sans compter que beaucoup de savants et d'artistes géniaux se cachent sous des abords de Madame et Monsieur-tout-le-monde. Prudents, les auteurs concluent que les caractéristiques structurales de connectivité cérébrale mises en évidence dans l'étude pourraient soit s'exprimer au travers de capacités créatives accrues, soit se traduire par des désordres psychotiques, soutenant l'idée d'un continuum entre la normalité, la pensée divergente, l'esprit de création et l'ouverture d'esprit, le génie et la folie. ♦

Abdel Aouacheria

Institut de biologie et chimie des protéines

IBCP-CNRS UMR 5086

Laboratoire d'apoptose et oncogénèse

7 passage du Vercors

69367 Lyon Cedex 07, France

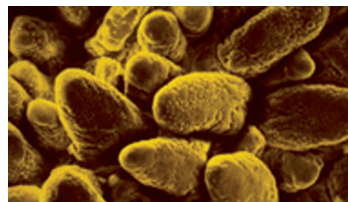
✉ a.aouacheria@ibcp.fr

Syndrome métabolique, flore microbienne et immunité innée

1. Turnbaugh PJ, et al. *Nature* 2009 ; 457 : 480-4.
2. Vijay-Kumar M, et al. *Science* 2010 ; 328 : 228-31.
3. Vijay-Kumar M, et al. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3909-21.
4. Yan QW et al. *Diabetes* 2007 ; 56 : 2533-40.

> On désigne par le terme syndrome métabolique un ensemble de désordres

métaboliques incluant hyperglycémie et hyperlipidémie, résistance à l'insuline, obésité et stéatose hépatique, et prédisposant au développement d'un diabète de type 2 et de troubles cardiovasculaires. On met en cause excès alimentaires et inactivité physique entraînant stress du réticulum endoplasmique et réactions pro-inflammatoires qui altèrent la sensibilité à l'insuline. L'hypothèse d'un rôle de modifications de la flore commensale intestinale dans la régulation énergétique et l'obésité a été proposée [1]. Une étude récente se fondant sur l'analyse de souris dont le gène codant TLR5 (*Toll-like receptor 5*) a été invalidé (souris T5KO), insiste sur le rôle de l'immunité innée dans l'ensemble de ces désordres [2]. Le TLR5 est fortement exprimé au niveau de la muqueuse intestinale et reconnaît normalement la flagelline, une protéine des flagelles bactériens. Un précédent article des mêmes auteurs avait montré que 40 % des souris T5KO développaient une colite symptomatique et les 60 % restants un syndrome inflammatoire biologique et que toutes acquéraient en 4 semaines une masse corporelle augmentée (15 %) [3]. L'étude est maintenant dupliquée chez des souris dont la flore microbienne a été très standardisée (*Jackson Laboratory*) ce qui atténue la colite ; mais l'augmentation de la masse grasse persiste



et l'on retrouve beaucoup des caractéristiques du syndrome métabolique dont un dérèglement de la régulation glucidique et une insulino-résistance, avec de nombreux et gros îlots de cellules β pancréatiques. Les souris ont été soumises à une alimentation riche en acides gras saturés pendant 8 semaines, qui chez l'homme favorise le syndrome métabolique. Le diabète est devenu patent, accompagné d'infiltrats inflammatoires pancréatiques et d'une stéatose hépatique. Comme les souris T5KO sont hyperphagiques, si on les soumet à un

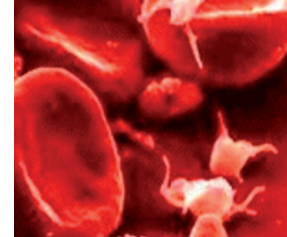
régime restrictif, on atténue les anomalies métaboliques, mais un certain degré d'insulino-résistance persiste ; peut-être l'hyperphagie est-elle la conséquence de l'insulino-résistance créée par le syndrome inflammatoire ? ce que montrent les auteurs est que l'invalidation de TLR5

entraîne une modification de la composition de la flore intestinale, et que le transfert de la flore intestinale de souris T5KO à des animaux sauvages *germ-free* entraîne chez eux des signes de syndrome métabolique. Il est donc probable que la perturbation de l'immunité innée est à l'origine d'un syndrome inflammatoire à bas bruit, responsable de l'insulino-résistance et, secondairement, du syndrome métabolique. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

✉ dominique.labie@inserm.fr



Une mutation du gène codant pour NaPi-IIa à l'origine du syndrome de Fanconi

1. Magen D, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1102-9.

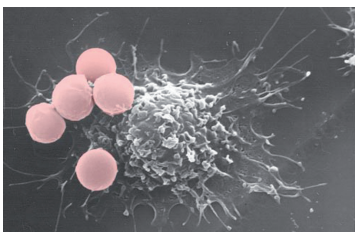
> **La majeure partie du phosphate** filtré (70 %-80 %) est réabsorbée dans le tube proximal par deux transporteurs, NaPi-IIa et NaPi-IIc. Aucune mutation du gène codant pour NaPi-IIa (*SLC34A1*) n'a été trouvée être à l'origine d'une tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi) ou d'un rachitisme hypophosphatémique héréditaire et le rôle des polymorphismes génétiques paraît également négligeable. En revanche, des mutations de *SLC34A3* qui code pour NaPi-IIc sont associées au rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie. Cet état de fait vient d'être contredit par Magen et al. [1] qui ont décrit des mutations de NaPi-IIa chez un frère et une sœur d'une famille consanguine atteints d'une tubulopathie proximale avec rachitisme hypophosphatémique sévère et insuffisance rénale ainsi que chez des apparentés en bonne santé. La tubulopathie se traduisait par une hyperphosphaturie et une hypercalciurie avec déminéralisation osseuse et augmentation de la concentration sérique du $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Elle s'accompagnait aussi de glycosurie, protéinurie et hyperaminoacidurie. Le traitement par un supplément de phosphates améliora l'état osseux, mais fut sans effets sur la tubulopathie. Une étude pangénomique cas-témoin identifia un locus associé à la maladie sur le chromosome 5 (5q35.1-q35.3) dans lequel *SLC34A1* codant pour NaPi-IIa paraissait être le meilleur gène candidat. Effectivement, une mutation à type de duplication de 21 paires de bases dans

l'exon 5 entraînant la duplication de 7 acides aminés dans la protéine fut observée. L'examen des membres de la

famille indiqua que l'hérédité suivait un mode de transmission autosomique récessif. L'étape suivante fut de montrer la perte de fonction du transporteur atteint de la mutation. Pour cela, les courants transmembranaires produits par l'adjonction de phosphates dans le milieu d'incubation d'œufs de *Xenopus laevis*, porteurs ou non de la mutation, furent mesurés avec pour résultat l'absence de tout courant induit chez les premiers. Enfin, l'expression du transporteur muté ou sauvage marqué par la protéine verte fluorescente dans des cellules épithéliales rénales de l'opossum montra la localisation à la membrane de la forme sauvage et l'accumulation dans le cytoplasme de la forme mutée. Ce travail est original à plusieurs égards : (1) il décrit un nouveau type de syndrome de Fanconi associé à une mutation de *SLC34A1* ; (2) il confirme le rôle de NaPi-IIa dans l'homéostasie du phosphate ; (3) il montre que l'absence de migration à la membrane d'un transporteur spécifique du phosphate entraîne un phénotype plus généralisé avec défaut de transport du glucose et des acides aminés et aboutit à l'insuffisance rénale. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



> **Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** cause une infection chronique caractérisée par la chute du nombre des lymphocytes CD4⁺, à l'origine d'une immunodépression qui favorise le développement des infections opportunistes. Les traitements antirétroviraux (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) inhibent efficacement la propagation

virale, diminuant ainsi la charge virale. Cependant, l'individu infecté ne guérit pas et le virus réapparaît rapidement lorsque le traitement est interrompu. Des réservoirs viraux profonds persistent en effet au sein de l'organisme sous la forme de cellules infectées de façon latente qui conservent le virus sous une forme « dormante », inaccessible à la HAART (qui cible les virus circulants) et aux cellules du système immunitaire. Des études récentes de génétique virale ont suggéré l'existence d'autres réservoirs cellulaires que les lymphocytes T CD4⁺ quiescents [1-4]. Où sont-ils localisés ? Les nouvelles recherches menées par l'équipe de K.L. Collins [5] montrent que les cellules progénitrices hématopoïétiques (CPH, englobant cellules souches multipotentes et leur descendance immédiate) localisées dans la moelle osseuse et auparavant considérées comme résistantes au VIH, constituent une cible de l'infection. En utilisant des CPH CD34⁺ isolées de la moelle osseuse et du sang du cordon, Carter et al. ont démontré *in vitro* et *in vivo* qu'une fraction (1-6 %) est infectée par le VIH de façon productive (avec production de particules virales), ce qui entraîne leur apoptose. Une autre sous-population de CPH est également infectée, mais de façon latente. Dans ce cas, le virus ne cause pas la mort des cellules qui restent capables de proliférer et de se différencier. Une preuve convaincante de l'infection des CPH résulte de l'utilisation d'un virus étiquette mis au point par le groupe, qui permet de distinguer les cellules infectées et produisant le virus de celles qui sont infectées

Le cache-cache du VIH dans les cellules de la moelle osseuse

1. Bukrinski MI, et al. *Science* 1991 ; 254 : 423-7.
2. Bailey JR, et al. *J Virol* 2006 ; 80 : 6441-57.
3. Schwartz C, et al. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 159-63.
4. Cherrier T, et al. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 291-5.
5. Carter CC, et al. *Nat Med* 2010 ; 16 : 446-51.

mais sous forme latente. Grâce à cet outil original, les auteurs ont pu ainsi confirmer la

présence de ces deux mécanismes d'infection dans les CPH. L'infection virale dormante peut être réactivée après l'exposition des cellules à des cytokines et des facteurs de différenciation (GM-CSF et TNF α). Cette réactivation avec production de particules virales pourrait avoir lieu *in vivo* chez les patients. Les auteurs ont analysé des échantillons de moelle osseuse issus de 15 personnes atteintes de Sida et traitées par les multithérapies anti-rétrovirales depuis plus de 6 mois. Lorsque la différenciation des CPH a été induite, l'expression de protéines du VIH a été identifiée. Ces études ouvrent des perspectives intéressantes sur la compréhension des mécanismes de persistance et sur les stratégies qui pourraient éradiquer ces réservoirs de virus persistants. L'induction avec des cytokines de la réactivation de l'infection latente chez les patients sous traitement permettrait peut-être de neutraliser le virus par les antiviraux. ♦

Cinzia Nobile

nobileci@libero.it

Dépression : les yeux sont la couleur de l'âme

1. Bubl E, et al. *Biol Psychiatry* 2010 ; 30 mars (online).

> Les ciels gris d'automne

sonnent creux, les murs bétonnés de nos villes sont désespérants, les silhouettes maussades des passants semblent des ombres, l'économie est dans la grisaille et on dit du mélancolique qu'il « sombre » dans la dépression. Hippocrate, cinq siècles avant notre ère, pensait d'ailleurs que cette tristesse provenait d'un excès de bile noire (d'où l'expression « broyer du noir »). Les couleurs ternes et mornes sont souvent associées à la tristesse, la solitude et la dépression. Une étude [1] du Département de psychiatrie et de psychothérapie de Fribourg apporte des précisions nouvelles (et un éclairage nouveau, serait-on tenté de dire) sur ce dernier point. L'équipe du Pr. Ludger Tebartz van Elst a comparé la fonction rétinienne de 40 patients souffrant de dépression (dont 20 sous traitement) à celle de 40



> Dans la religion hindoue, Ardhanarishvara est la fusion du Dieu Shiva et de Durga, son épouse. Il est bien précisé que la partie droite est masculine tandis que la partie gauche est féminine. Cette latéralisation chez les androgynes existe-elle dans la nature ? Pas chez les humains en tout cas : les rares cas de mosaïque XY/XX sont des hermaphrodites, avec *ovotestis* et état intersexuel résultant d'une imprégnation hormonale anormale. Mais en revanche, elle existe chez les oiseaux dont les chromosomes sexuels sont ZZ et ZW [1]. Dans un travail récent, une équipe britannique vient d'étudier soigneusement trois poulets gynandromorphes [2]. Leur caryotype est constitué d'une mosaïque ZZ/ZW. Mais les cellules se sont réparties de part et d'autre de la ligne médiane. Comme la couleur du plumage est liée au sexe, la latéralisation se voit au premier coup d'œil : le côté femelle (avec des cellules ZW) a des plumes brunes tandis que le côté mâle (Silver dominant, Ss) est blanc et correspond aux cellules ZZ. De plus, alors que chez les mammifères la détermination sexuelle semble résulter uniquement de l'imprégnation hormonale, chez ces oiseaux les cellules possèdent une identité sexuelle propre, dépendant de leur garniture chromosomique. Par exemple, la différenciation de leurs gonades repose sur la nature des cellules : une gonade composée de cellules ZZ donne un testicule, l'autre, avec ZW, devient un ovaire ; quand il y a mélange de ZZ/ZW, on obtient un *ovotestis*. Dans les tissus, la latéralisation n'est pas totale ; il existe seulement une prédominance de cellules ZZ à gauche et ZW à droite. Afin de vérifier expérimentalement le comportement autonome des cellules, les auteurs ont transplanté des tissus à des embryons de sexe opposé. Effectivement, - et contrairement à ce qui a été observé chez la souris [3] - ceux-ci restent exclus de la structure fonction-



Ardhanarishvara, dieu androgyne

normaux. À l'aide d'électrorétinogrammes par stimulation « pattern » (ou P-ERG, un tracé reflétant l'activité électrique des cellules ganglionnaires de la rétine), qui analysent la fonction de l'aire maculaire, cette équipe a mis en évidence que la sensibilité au contraste baissait chez les patients dépressifs alors que cette fonction rétinienne restait stable chez les individus normaux. Selon les auteurs, cette possibilité d'évaluation objective et non invasive de l'activité rétinienne démontrerait un intérêt potentiel pour le dépistage et le suivi des troubles dépressifs chez l'humain et pour l'élaboration de modèles animaux de la dépression. ♦

Abdel Ouacheria

Institut de biologie et chimie des protéines
IBCP-CNRS UMR 5086

Laboratoire d'apoptose et oncogénèse

7 passage du Vercors

69367 Lyon Cedex 07, France

✉ a.ouacheria@ibcp.fr

Droite, gauche, le sexe des oiseaux

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 :1004-8.

2. Zhao D, et al. *Nature* 2010 ; 464 : 237- 43.

3. Patek CE, et al. *Development* 1991 ; 113 : 311-25.

4. Agate RJ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ;
100 : 4873-8.

nelle de la
gonade hôte,
conservant
leur auto-

nomie, comme si leur identité sexuelle était déjà déterminée au moment où ils ont été greffés. Une étude plus ancienne, chez un pinson gynandromorphe, avait décrit la même latéralisation pour le plumage, les tissus, et surtout l'encéphale : l'hémisphère composé de cellules ZZ est plus développé, dans la région du chant, comme chez les mâles, tandis que l'autre, ZW, est plus petit [4]. Là encore, ce dimorphisme ne peut résulter d'une imprégnation hormonale. Mais bien des questions subsistent : sous quelle(s) influence(s) les cellules se répartissent-elles de part et d'autre de la ligne médiane ? S'il existe un facteur autonome dans les cellules, appartient-il uniquement aux cellules aviaires ou plutôt à tous les vertébrés ? Enfin, droite, gauche, y a-t-il un côté privilégié selon le sexe... chez les oiseaux et chez les mammifères ? ♦

Simone Gilgenkrantz

Médecine/Sciences

✉ sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Les nanoparticules seraient-elles de bons vecteurs pour « tuer » les tumeurs solides ?

> Dans des modèles murins [1] et même chez l'homme, l'introduction locale de petits (*s*, *small*) ARN interférents (ARNsi) dirigés contre des protéines « à éliminer » a pu se traduire par des thérapies efficaces [2]. Dans les essais chez l'homme, il n'avait pas été prouvé que le mode d'action des ARNsi passe bien par l'élimination de l'ARNm cible. Cinq équipes américaines viennent ensemble de répondre positivement à cette question [3]. En outre ces chercheurs ont réussi à cibler les ARNsi vers des cellules tumorales après injection intraveineuse, en utilisant comme vecteurs des nanoparticules (70 nm de diamètre). Celles-ci sont constituées de polymères de cyclodextrine dans lesquels ont été encapsulés des ARNsi qui, en réduisant l'expression de la sous-unité M2 de la ribonucléotide réductase (RRM2), étaient déjà connus en tant que molécules anti-prolifération, *in vivo* et *in vitro* [4]. Des molécules de polyéthylène glycol attachées à la surface, assurant la stabilité de l'ensemble, sont elles-mêmes couplées à un ligand (TF) du récepteur de la transferrine (TFR). La présence de TF a pour but de diriger les nanoparticules vers les cellules malignes à la surface desquelles TFR est surexprimé. Trois patients présentant des mélanomes ont reçu des doses différentes (18, 24, 30 mg/m²) d'ARNsi en 4 injections de 30 minutes s'étalant sur 10 jours. Dans les biopsies prélevées 21 jours après le début des injections, la présence de nano-

1. François JC, Trojan J. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 1343-8.
2. Leachman SA, et al. *Mol Ther* 2010 ; 18 : 442-6.
3. Davis ME, et al. *Nature* 2010 ; 464 : 1067-70.
4. Heidel JD, et al. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 2207-15.

particules au niveau des tumeurs (et non dans l'épiderme adjacent) a été observée en quantité croissante selon la dose administrée, l'ARNm codant RRM2 était dégradé et le taux de protéine diminué. Ces résultats prometteurs pour envisager une nouvelle thérapie anti-tumorale doivent cependant être approfondis, notamment en montrant que les tumeurs régressent après traitement. D'autre part, l'étude par microscopie électronique de l'une des biopsies réimplantées chez la souris montre un taux faible d'ARNsi capturé individuellement par les cellules. Il n'y a aucune donnée sur les effets de ceux-ci sur le long terme, ni sur leur internalisation par d'autres cellules exprimant TFR. Il semble donc crucial d'augmenter l'efficacité de capture des nanoparticules, en améliorant par exemple la nature des ligands à leur surface pour qu'elles trouvent leur chemin dans l'espace intercellulaire du tissu tumoral et soient spécifiquement internalisées par les cellules malignes. ♦

Danièle Kerbiriou-Nabias

Médecine/Sciences

daniele.kerbiriou-nabias@inserm.fr

> Chez la majorité des mammifères, la synthèse de

mélatonine par l'épiphyse est périodique, sous le contrôle d'un *pacemaker* interne au niveau du noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus, lui-même en partie sous le contrôle de l'alternance jour/nuit [1]. La lumière inhibe le courant sympathique du NSC à la glande pinéale ce qui inhibe l'enzyme N-acétyltransférase. Un travail effectué par des chercheurs anglais et norvégiens montre que le renne (*Rangifer tarandus*) vivant en pays arctique échappe à cette règle et n'est sensible qu'au photopériodisme [2]. À l'appui de leur hypothèse, les auteurs ont mesuré la concentration de mélatonine chez des rennes soumis à des rythmes artificiels d'éclairage (L/D pour *light/dark*), le choix de 2,5 h évitant toute confusion avec le rythme endogène de 24 h. La mélatonine, indétectable en période L, est immédiatement induite (< 15 min) dès l'obscurité, s'abaissant à nouveau et tout aussi rapidement lors du second cycle. Cette régulation hormonale, excluant un *pacemaker* interne et uniquement sensible au stimulus lumineux, n'est connue que chez la truite et le lézard, mais pas chez les mammifères. Une rythmicité circadienne serait, cependant, observée au moment des équinoxes. Pour confirmer ces observations faites *in vivo*, les auteurs ont étudié dans des cultures de fibroblastes l'expression des gènes *Bmal1* et *Per2* impliqués en antiphase dans les rythmes circadiens, après leur transduction dans les fibroblastes. Dans les cellules de souris ou de hamster l'oscillation circadienne de ces deux gènes persiste. Chez le

Le rythme circadien en zone arctique



1. Goldman BD. *J Biol Rhythms* 2001 ; 16 : 283-301.
2. Lu W, et al. *Curr Biol* 2010 ; 20 : 533-7.
3. Van Oort BE, et al. *Naturwissenschaften* 2007 ; 94 : 183-94.

renne, en revanche, la synchronisation par la forskoline n'entraîne aucune oscillation circadienne (quelquefois 2/3 cycles, suivis d'extinction), mais seulement des intervalles prolongés de 19 à 36 h. L'essai d'une synchronisation différente par les corticoïdes donne des résultats analogues et permet de conclure à une absence de rythme circadien dans les fibroblastes du renne. La signalisation endogène par une horloge biologique est donc absente ou très faible chez cette espèce, la sécrétion de mélatonine y serait sous l'influence directe de la stimulation photique exogène. C'est probablement le résultat d'une évolution adaptative à la « nuit polaire » et au « jour polaire », chacun durant plusieurs mois, et aux quelques semaines d'équinoxe du printemps et de l'automne, durant lesquelles les animaux retrouvent un rythme de 24 h. L'étude comparative de 2 espèces de rennes (*R. tarandus tarandus* et *R. tarandus platyrhynchus*) a confirmé une diminution progressive de l'organisation circadienne quand la latitude augmente [3]. Pourrait-on parler d'une « horloge circa-annuelle » ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

Le génome du diamant noir, *Tuber melanosporum*

1. Douet JP, et al. *Anal Bioanal Chem* 2004 ; 379 : 668-73.
2. Marin F, et al. *Nature* 2010 ; 28 mars (online).
3. www.genoscope.cns.fr/tuber
4. Martin F, et al. *Nature* 2008 ; 452 : 88-92.

Selon Galien, elle prédisposerait à la volupté. Est-ce parce qu'on lui attribuait des vertus aphrodisiaques qu'au Moyen-Âge elle était pour l'Église le « champignon du diable » et qu'à Séville le *muhtasib* (inspecteur des marchés) en avait interdit la vente autour des mosquées ? Son mystère repose sur sa rareté, sa croissance souterraine - la truffe faisant partie des Ascomycètes hypogées¹ - mais ce sont surtout ses saveurs qui lui confèrent son prestige. De la famille des *Tubéracées*, elle est le fruit d'un mycélium vivant en association avec les racines d'un arbre, chêne, noisetier, tilleul ou charme selon les espèces de *Tuber* et selon les régions. Les hyphes² colonisent les racines, et les truffes se développent à partir de cet ectomycorhize dans les sols calcaires durant l'hiver. Le dialogue chimique entre le champignon et l'arbre est encore mal connu. Le champignon a des outils diversifiés pour interagir avec l'arbre hôte. Il tue les plantes qui l'entourent (ronds de sorcière) et lui facilite l'accès aux sels minéraux. L'arbre lui fournit en retour des sucres obtenus grâce à la photosynthèse. Nombreuses sont les espèces du genre *Tuber* n'ayant aucune valeur culinaire. En Europe, parmi les truffes gastronomiques de réputation désormais mondiale, six espèces sont appréciées, parmi lesquelles *Tuber melanosporum*, la truffe noire du Périgord, *Tuber uncinatum* en Bourgogne, *Tuber mesentericum* en Lorraine, et en Italie, *Tuber Magnatum*, la fameuse truffe blanche du Piémont. Tout le monde voulant manger des truffes, la production est devenue insuffisante malgré le développement de la trufficulture. Dès 1970, l'Inra a produit des plants mycorhizés pour créer des truffières dans les régions propices. Puis, vers 1980, la culture s'est implantée aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande. En retour, la truffe chinoise, *Tuber indicum*, de plus en plus consommée dans le monde, a fait son apparition en 1994 sur le marché européen (20 à 30 tonnes officiellement importées en France chaque année). C'est une truffe *melanosporum* « *Canada dry* », car si elle en a l'apparence, elle n'en a pas la saveur. La DGCCRF³ utilise un test ADN [1] permettant

> La truffe, produit de luxe ou produit du terroir, est connue depuis l'Antiquité.



de différencier les deux espèces. Mais désormais, on en saura beaucoup plus sur la truffe *melanosporum* puisque son génome (analysé à partir d'un spécimen de Saint-Rémy de Provence) est désormais connu [2]. Il a été séquencé et assemblé au Genoscope [3]. Puis les données ont été analysées par un groupe de chercheurs français et italiens - dont l'équipe de l'UMR 1136 « Interactions arbres/micro-organismes » (à Nancy-Champenoux, en Lorraine) qui avait déjà effectué l'analyse du génome de *Laccaria bicolor*, Basidiomycète formant aussi un mycorhize avec la plupart des arbres de nos forêts [4]. Chez ce champignon, l'ensemble des gènes intervenant dans la colonisation et la symbiose avec la rhizosphère avait déjà été étudié - dont une intéressante batterie de SSP (*small secreted proteins*) exprimées dans les tissus symbiotiques. Les résultats comparatifs montrent que le génome de *Tuber melanosporum* a 125 Mb (dont 58 % correspondent à des éléments transposables), 7 500 gènes (dont 6 000 sont communs avec les autres champignons). Les gènes participant à la symbiose attestent une évolution différente entre Ascomycètes et Basidiomycètes. La distribution et l'expression des gènes codant des enzymes sont également différentes chez ces deux espèces. Entre autres, *T. melanosporum* possède un gène codant une invertase, dont *Laccaria bicolor* est dépourvue ; elle peut donc catalyser des sucres provenant de l'hôte. On croyait *T. melanosporum* homothallique, alors qu'en fait, l'étude des gènes de type sexuel, appelés gènes *MAT*, montre que ce champignon est hétérothallique : la reproduction sexuelle est contrôlée par deux gènes *MAT* différents et complémentaires (d'où l'intérêt du choix de plants de type opposé en trufficulture). Enfin l'augmentation de l'expression des gènes codant les lipases et les oxydases multicuivre suggère que pendant la colocalisation, *T. melanosporum* peut dégrader les parois de la cellule hôte. Il reste encore sans doute beaucoup à découvrir dans la biochimie des saveurs. Mais, même si la truffe perd de son mystère, nous gagnerons à la mieux connaître et à la faire fructifier pour le bonheur du plus grand nombre. ♦

Simone Gilgenkrantz
Médecine/Sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ Dont les spores sont enclos dans des sacs (asques).

² Les *hyphes* sont des cellules uniques en forme de filament plus ou moins ramifiés, qui sont les véritables appareils végétatifs des champignons.

³ La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.