

constitué de trois parties : l'une (correspondant à la chiroporphyrine) est droite, et les deux autres (correspondant aux deux acides aminés) sont soit droites, soit gauches. On obtient au total trois complexes différents en fonction de la forme des acides aminés (voir la figure) : aucun n'est l'image de l'un des deux autres dans un miroir. Grâce à cette propriété, on les distingue par résonance magnétique nucléaire (RMN). Cette technique permet d'identifier des molécules placées dans un champ magnétique, par l'analyse des signaux émis par leurs atomes d'hydrogène. Comme la RMN est aussi une méthode d'analyse quantitative, on détermine les proportions des trois complexes, c'est-à-dire des formes droites et gauches d'acide aminé.

On utilise couramment la chromatographie chirale (où les molécules droites et gauches sont séparées selon leur vitesse de migration sur un substrat, sous l'effet de la pression), mais certains acides aminés ne sont pas séparés d'autres constituants de l'échantillon. La nouvelle méthode est plus fiable, car elle permet d'identifier chaque molécule. Sa sensibilité, encore assez faible, sera améliorée par l'utilisation de champs magnétiques intenses.

Grâce à cette méthode, on espère répondre à une question encore ouverte : les acides aminés ont-ils une origine extra-terrestre ? En 1997, John Cronin et ses collègues ont mesuré, dans la météorite de Murchison, les proportions des deux formes d'un acide aminé qui n'existe pas sur la Terre, ce qui élimine les erreurs éventuelles dues à une contamination par la biosphère : ils ont trouvé un excès de la forme gauche, de l'ordre de dix pour cent. Or, en 1998, Jeremy Bailey et ses collègues ont découvert une source de lumière polarisée dans la nébuleuse d'Orion. Une telle lumière détruit préférentiellement certaines molécules droites, mais laisse les gauches intactes. Ainsi, un mécanisme photochimique pourrait enrichir en formes gauches les acides aminés qui se forment spontanément à partir de molécules simples dans certaines régions de l'espace interstellaire.

En 2003 et 2005, des engins spatiaux prélèveront et rapporteront des échantillons martiens. À leur retour sur Terre, en 2008, ils seront mis en quarantaine, afin d'éviter toute contamination. Les chimistes de Grenoble espèrent en obtenir un fragment, afin de l'analyser avec la méthode qu'ils ont mise au point. Contiennent-ils des acides aminés, en majorité de forme gauche ? Une telle découverte éclairerait les théories des origines de la vie, car elle suggérerait que les acides aminés terrestres sont venus de l'espace.

Le cœur a ses raisons...

Le cœur pourrait-il s'auto-protéger contre l'infarctus ?

Chaque année, en France, les maladies cardio-vasculaires tuent plus de 150 000 personnes, dont près de 50 000 pour le seul infarctus du myocarde (le muscle cardiaque). Lors d'un infarctus, l'arrêt de la circulation sanguine dans une artère entraîne la nécrose par privation d'oxygène des différents tissus, notamment du cœur. Dans notre laboratoire, nous avons montré qu'après un chauffage préalable des organes, des infarctus du myocarde déclenchés chez des rats étaient moins prononcés que sans chauffage.

Dans les années 1980, l'équipe de K. A. Remier et Robert Jennings, à l'Université Duke, a montré que, chez l'animal, le cœur a la capacité de s'auto-protéger contre l'ischémie (le manque d'oxygénation) et les dommages qu'elle engendre. Pour ce faire, ils ont déclenché un mini-infarctus chez certains animaux et comparé les conséquences d'un infarctus chez ces animaux et chez d'autres qui n'avaient pas été prétraités. Ils ont établi qu'un court arrêt de la circulation protège le myocarde contre une ischémie de plus longue durée (l'ischémie de longue durée est délétère, contrairement à l'ischémie de courte durée, bénéfique). Ce phénomène, nommé «préconditionnement ischémique», se traduit par une diminution de la taille de la partie nécrosée et par une meilleure récupération de la fonction cardiaque.

De la même façon, on pensait que le stress thermique prémunissait également le myocarde contre les conséquences d'une ischémie. Le stress thermique est de surcroît un bon modèle de stress, facile à mettre en œuvre et à quantifier. Nous avons d'abord élevé la température de lapins et de rats de 37 à 42 °C pendant 10 à 15 minutes à l'aide d'une lampe d'incubation. Après

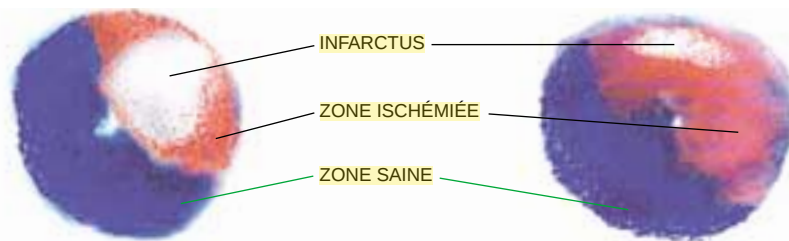
24 heures, nous avons provoqué un infarctus chez ces animaux par occlusion de l'artère coronaire et étudié leur cœur. La protection myocardique engendrée par le stress thermique préalable est spectaculaire : la taille de l'infarctus est réduite de moitié chez les animaux ayant subi l'hyperthermie par rapport aux animaux non chauffés (voir la figure). Ainsi, l'hyperthermie active un mécanisme d'auto-protection. Toutefois, l'auto-protection assurée par le traitement thermique disparaît au bout de 48 heures.

L'équipe de William Currie, de l'Université de Dalhousie, à Halifax, a établi que l'hyperthermie engendre une production de protéines particulières, les protéines de choc thermique (ou *Heat Shock Proteins*, HSP), dans le cœur et dans de nombreux autres organes. Ces protéines protégeraient les autres protéines en préservant leur conformation, c'est-à-dire leur activité biologique ; elles assureraient peut-être aussi la réparation des protéines cellulaires endommagées lors de l'ischémie.

Cependant, d'autres mécanismes cardiaques seraient également mis en jeu dans ce phénomène d'auto-protection. Ainsi, nous avons mesuré l'activité d'une enzyme, la catalase, et nous avons montré qu'elle intervient dans cette protection. Cette enzyme est dite antioxydante, car elle s'oppose à l'effet toxique, sur les organes, des radicaux libres oxydants très réactifs et abondamment produits après l'ischémie. Comment ces différents facteurs interagissent-ils ? Peut-être les protéines de stress thermique protégeraient-elles la catalase lors de l'ischémie ?

Par ailleurs, nous avons montré que le «préchauffage» protège des conséquences de l'infarctus avec la même efficacité les animaux présentant une hypertension artérielle. Cette pathologie est, chez l'homme, l'un des principaux facteurs de risque de l'infarctus du myocarde. Si ces mécanismes sont validés chez l'homme, le stress thermique améliorerait la récupération des organes lors des transplantations cardiaques.

M. JOYEUX-FAURE et Ch. RIBUOT, Laboratoire de stress cardio-vasculaires et des pathologies associées, Grenoble



Coupe de deux cœurs de rats. Les cœurs sont congelés, coupés en minces tranches. Les tranches sont alors trempées dans un réactif qui colore différemment les zones nécrosées et les zones saines. À gauche, le cœur provient d'un animal chez lequel on a déclenché un infarctus, sans traitement préalable. À droite, la taille de l'infarctus, c'est-à-dire la zone où les cellules sont nécrosées (en blanc), est bien inférieure : l'animal avait été préalablement chauffé.

Régulation génétique

Des généticiens ont découvert le rôle du contrôle de l'expression des gènes dans les symptômes d'une maladie rare.

Les malades atteints du syndrome *ICF* (40 cas répertoriés dans le monde, dont trois en France) ont, d'une part, des anomalies faciales, tels des yeux écartés, des oreilles basses et une base du nez aplatie, et, d'autre part, des défenses immunitaires diminuées. De plus, au microscope, l'observation du caryotype (la carte des chromosomes) révèle que certains chromosomes sont plus allongés que ceux d'une cellule normale.

L'équipe d'Évani Viegas-Péguignot, de l'INSERM, en collaboration avec des équipes américaines, danoises et anglaises, a étudié les modifications génétiques liées à ce symptôme et localisé le

gène anormal dont la mutation explique ces symptômes : il s'agit du gène codant une enzyme, nommée méthyltransférase 3B, qui fixe ou retire des groupes méthyle ($-CH_3$) sur l'ADN. De surcroît, l'isolement de ce gène a permis une compréhension plus précise du contrôle de l'expression des gènes.

Une cellule a dans son noyau l'ensemble de l'information génétique, codée sous forme d'ADN, nécessaire au bon fonctionnement de l'ensemble de l'organisme ; cela signifie qu'une cellule, par exemple une cellule du foie, a également les gènes utilisés par un neurone ou par un globule blanc. Pourtant, au cours de son développement, pour acquérir sa forme et ses fonctions, la cellule n'exploite qu'une partie de son ADN. De plus, les gènes s'expriment, c'est-à-dire enclenchent la formation de protéines, selon une séquence temporelle qui dépend de l'organe à fabriquer. Les gènes «reconnaissent» le moment où ils doivent s'exprimer grâce au processus de méthylation, notamment dû à la méthyltransférase 3B.

On connaît trois autres enzymes qui ont la même fonction. Certaines assu-

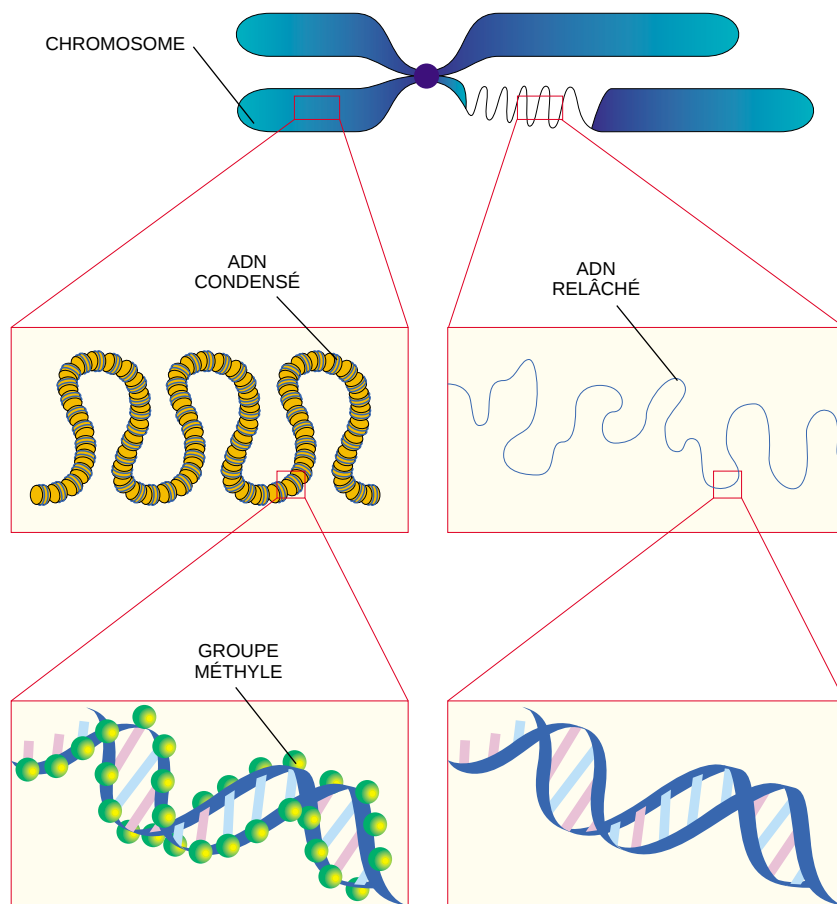
rent la maintenance de la méthylation, par exemple lorsque l'ADN déjà méthylé se duplique pendant la division cellulaire, d'autres, telle la méthyltransférase 3B, fixent des groupes méthyle sur l'ADN qui en est dépourvu. Comment cette méthylation contrôle-t-elle les gènes ? Comment la mutation entraîne-t-elle les symptômes décrits ?

Par leur affinité avec des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, les groupes méthyle favorisent la condensation, c'est-à-dire le repliement et l'agglutination, de la région d'ADN à laquelle ils sont fixés. Les gènes méthylés sont enfouis et inaccessibles, tandis que les gènes non méthylés restent exposés aux enzymes, et les gènes s'expriment. Outre ce contrôle direct, la méthylation intervient également dans l'expression des gènes en favorisant la formation d'hétérochromatine : gendarme de l'ADN, cette hétérochromatine empêche l'expression des gènes avec lesquels elle est en contact. Un défaut de méthylation nuit à la formation de l'hétérochromatine.

Dans le syndrome *ICF*, l'absence de cette enzyme empêche la condensation de l'ADN, les chromosomes sont donc plus allongés. Ils sont plus fragiles et se rompent facilement : les remaniements chromosomiques anarchiques, tels des délétions, des duplications et des échanges d'ADN entre chromosomes, sont fréquents et perturbent le bon fonctionnement des cellules, notamment des globules blancs qui produisent moins d'anticorps : le système immunitaire des malades est défectueux.

Ces mécanismes de méthylation participent également du bon développement de l'embryon. Au moment de sa formation, l'œuf reçoit les gènes méthylés – ou non – de ses parents. Au bout de la première semaine, lorsqu'il s'implante dans la muqueuse utérine, la totalité de son génome est déméthylé, «mis à nu», puis reméthylé selon un schéma adapté au développement de l'embryon. La méthyltransférase 3B est particulièrement active dans ce processus de reméthylation : lorsqu'elle est anormale, la croissance est perturbée et des malformations, par exemple faciales, apparaissent.

Ces résultats ont permis l'élaboration d'un test fiable de dépistage prénatal du syndrome *ICF*. Cette maladie appartient à un genre nouveau de maladies, dites à composante épigénétique, où la mutation d'un gène n'est pas la cause directe du dysfonctionnement : ici, la protéine défectueuse n'est qu'un intermédiaire dans les conséquences de la mutation.



Les chromosomes d'une cellule sont une forme condensée de l'ADN (en bleu). Cette condensation requiert la méthylation de l'ADN (à gauche), qui augmente ainsi son affinité avec des protéines de repliement (en orange). La mutation du gène de l'enzyme méthyltransférase 3B empêche cette méthylation : l'ADN non méthylé (à droite) est relâché et les chromosomes en sont fragilisés.