

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-

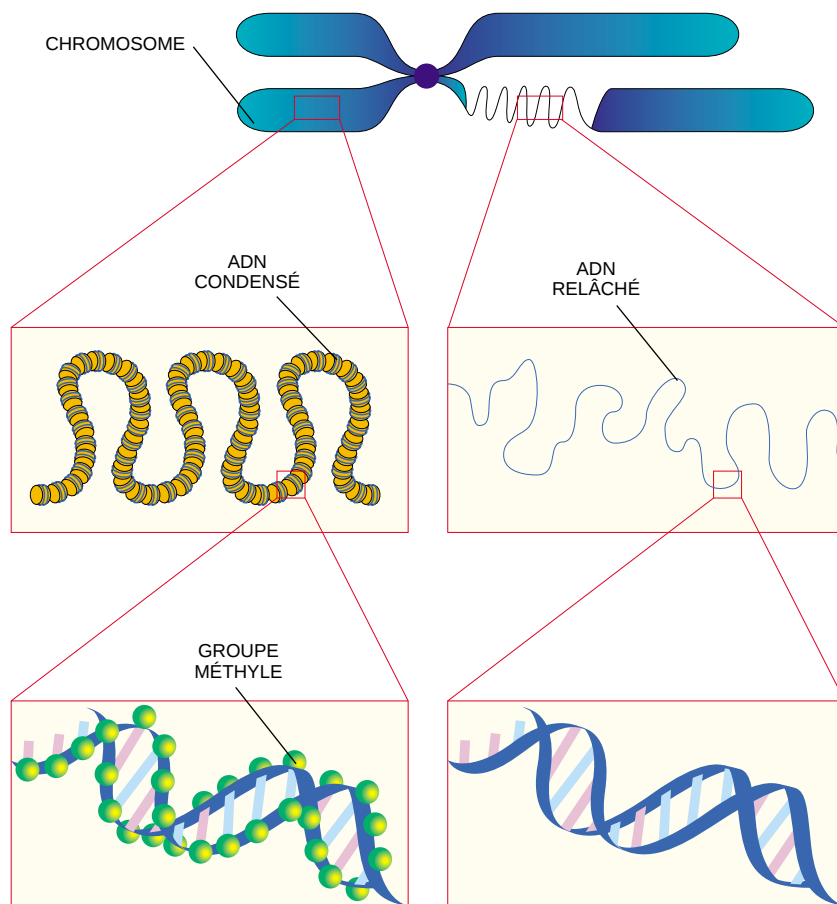
rent la maintenance de la méthylation, par exemple lorsque l'ADN déjà méthylé se duplique pendant la division cellulaire, d'autres, telle la méthyltransférase 3B, fixent des groupes méthyle sur l'ADN qui en est dépourvu. Comment cette méthylation contrôle-t-elle les gènes ? Comment la mutation entraîne-t-elle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

Fonte des glaces et montée des eaux

La diminution de l'immense réserve de glace de l'Antarctique déclencherait une montée des eaux inéluctable.

Durant des années, les scientifiques ont craint que le réchauffement global de la Terre n'entraîne une fonte de la banquise polaire, d'où résulterait une inondation des zones côtières. La partie Ouest de l'Antarctique est particulièrement surveillée : à elle seule, elle contient suffisamment d'eau pour faire monter le niveau des océans de plusieurs dizaines de mètres. De nouvelles données géologiques et des relevés radars montrent que, même si l'on arrêta de produire des gaz à effet de serre aujourd'hui, le manteau de glace continuerait à se réduire. Toutefois, le rythme de disparition serait lent et les populations auraient le temps de se mettre à l'abri.

Pourquoi la fonte de l'Ouest de l'Antarctique est-elle si inquiétante ? Parce que les roches y sont situées à une profondeur de 2 500 mètres. Ainsi

lorsque des icebergs flottent au-dessus de l'Antarctique Ouest, ils peuvent arracher la glace qui est accrochée au manteau rocheux sous-jacent. Au contact de l'air et chauffée par la soleil, cette glace fondrait alors plus facilement.

Depuis quand et à quelle vitesse, la glace de l'Antarctique de l'Ouest disparaît-elle ? À l'apogée de l'époque glaciaire, il y a 20 000 ans, la banquise s'étendait 1 300 kilomètres plus loin dans la mer. Lors du réchauffement, le manteau de glace qui couvrait la plus grande partie de l'Amérique du Nord a fondu. Le niveau des océans a monté et la banquise qui était ancrée sur le continent, à l'Ouest de l'Antarctique, a commencé à se détacher.

Les datations au carbone 14 des coquillages ramassés sur les plages les plus anciennes, dans la mer de Ross, montrent que la région n'était plus couverte de glace, il y a 7 600 ans. De surcroît, l'étude de deux points situés à l'intérieur des terres indique que depuis, la glace s'est retirée au rythme de 120 mètres par an.

Pour évaluer à quel moment ce retrait a commencé, Robert Ackert de l'Institut océanographique Woods Hole a mesuré la quantité de rayonnement cosmique absorbée par les rochers à mesure qu'ils étaient découverts par la glace. Le temps passé depuis la première exposition des rochers au rayonnement cosmique indique que la glace a commencé à se retirer il y a 10 000 ans au plus, soit près de 3 000 ans après que les océans ont commencé à monter.

Ainsi la glace de l'Ouest de l'Antarctique est lente à réagir et continue

à bouger longtemps après l'arrêt de la cause externe, ici la montée des eaux. De surcroît, le recul du manteau de glace ne montre pas de signe de ralentissement : à la vitesse actuelle, le manteau de glace qui couvre cette partie de l'Antarctique aura complètement disparu dans 7 000 ans, indépendamment du réchauffement global.

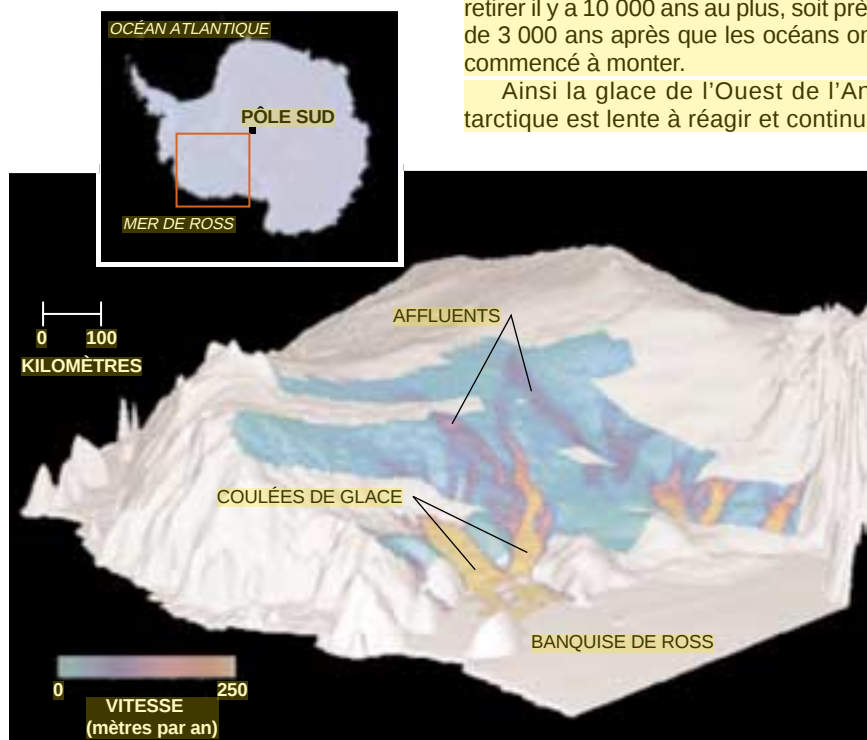
Les retraits brusques sont particulièrement difficiles à prévoir en raison des mécanismes de déstabilisation du continent. Même si la couverture de glace de l'Antarctique diminue, curieusement, la glace ne fond pas, du moins pas sur place.

Au Groenland, la glace fond et quitte le continent sous forme d'eau, mais dans l'Ouest de l'Antarctique, où il fait beaucoup plus froid, la glace quitte le continent sous forme de « coulées » solides. La neige tombe à l'intérieur des terres et les coulées transportent lentement la glace vers la mer où elle se brise en icebergs.

Jusqu'à aujourd'hui, personne ne savait ce qui se passait à la source des coulées, mais grâce à de nouvelles données obtenues par *Radarsat*, un satellite radar canadien lancé en novembre 1995, les chercheurs élucident le mystère. Au cours de l'automne 1997, le satellite a mesuré la réflexion d'un faisceau radar sur la majeure partie du continent. En comparant les réflexions de la glace lors de deux passages, les géophysiciens ont établi la vitesse et la direction de la glace sur ce manteau.

Les géologues soupçonnaient l'existence d'un réservoir de neige stable qui alimenterait les coulées : les mesures ont montré que deux longs affluents nourrissent les coulées à partir des régions intérieures. Ces affluents coulent à une vitesse de 100 mètres par an, dix fois plus rapidement que le manteau de glace lui-même. Cette vitesse est si grande que les frottements pourraient faire fondre la glace à la base de l'écoulement solide. Les données satellitaires révèlent également que les affluents alimentent encore une coulée qui s'était endiguée il y a 140 ans. Si le réchauffement global fait fondre la glace ailleurs, la montée des eaux pourrait briser la digue, d'où une évacuation encore plus rapide de la glace de l'intérieur des terres.

Les scientifiques sont toutefois loin de pouvoir prédire le destin de l'Ouest de l'Antarctique. D'autres études, telle l'analyse d'une carotte glaciaire d'un kilomètre de long, révéleront si oui ou non le manteau de glace a disparu durant les moments les plus chauds de la dernière période glaciaire.



De longs affluents de glaces qui proviennent de l'intérieur de l'Antarctique alimentent des coulées solides de glace qui tombent sur la banquise de Ross. Les géophysiciens ont cartographié la vitesse de la glace en comparant les réflexions d'un faisceau radar émis par un satellite situé à 800 kilomètres d'altitude.