

M/S : médecine sciences



Les stratagèmes du *Plasmodium* pour se protéger dans l'organisme qu'il envahit

Plasmodium's stratagems to be protected in the invaded organisms

Dominique Labie

Volume 21, numéro 8-9, août–septembre 2005

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/011449ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Labie, D. (2005). Les stratagèmes du *Plasmodium* pour se protéger dans l'organisme qu'il envahit. *M/S : médecine sciences*, 21(8-9), 700–702.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

d'arguments persuasifs aux yeux des spécialistes pour attribuer à cette structure un véritable statut fonctionnel [6-9]. En revanche, l'organe sensoriel de l'odorat – l'épithélium olfactif – pourrait outre des molécules proprement olfactives, reconnaître les phéromones [10]. En regard des nombreux questionnements que suscitent l'existence et le fonctionnement de l'organe voméronasal chez l'homme, la récente étude de I. Savic *et al.*, si elle confirme l'idée d'une communication chimique entre sujets humains dans le cadre de leurs orientations sexuelles, ne permet toujours pas de spécifier quel système sensoriel et quel chemin emprunté sont responsables de la détection de ces phéromones présomptives et de l'activation des régions hypothalamiques en question. Les réponses comportementales des sujets sont également appelées à différer selon le genre et l'orientation sexuelle des sujets comme semble le préciser une étude également récente

du groupe de C.J. Wysocki [11]. Enfin, il reste encore à s'interroger sur la pertinence physiologique des effets observés dans l'activation des régions hypothalamiques des sujets utilisés dans l'étude de I. Savic *et al.* En effet, l'utilisation des échantillons de AND et EST en concentration pure nécessite d'apprécier à l'avenir l'existence d'effets comparables à des concentrations physiologiques.

Les structures héritées d'un lointain passé de vertébré font de l'homme un être sensible à l'autre. Les messages olfactifs pourraient ainsi donc parfois participer à son insu à cette construction interne de l'être désiré, mais toujours au milieu d'un flux d'informations dont la nature, les interactions et les effets demeurent depuis toujours beaucoup plus mystérieux, quelles que soient nos orientations sexuelles, que le rôle supposé de l'organe voméronasal et des phéromones que celui-ci conduirait jusqu'au cœur de notre cerveau. ♦

Brain response to putative pheromones in homosexual men

RÉFÉRENCES

1. Savic I, Berglund H, Lindström P. Brain response to putative pheromones in homosexual men. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 7356-61.
2. Savic I, Berglund H, Gulyas B, Roland P. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron* 2001 ; 31 : 661-8.
3. Gottlieb G. *Synthesizing nature-nurture. Prenatal roots of instinctive behaviour.* Mahwah, New Jersey : Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 1997.
4. Wysocki C, Preti G. Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *Anat Rec* 2004 ; 218A : 1201-11.
5. Halpern M, Martinez-Marcos A. Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Prog Neurobiol* 2003 ; 70 : 245-318.
6. Trotier D, Eloit C, Wassef M, *et al.* The vomeronasal cavity in adult humans. *Chem Senses* 2000 ; 25 : 369-80.
7. Meisami E, Bhatnagar KP. Structure and diversity in mammalian accessory olfactory bulb. *Microsc Res Tech* 1998 ; 43 : 476-99.
8. Liman E, Innan H. Relaxed selective pressure on an essential component of pheromone transduction in primate evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 3328-32.
9. Boehm N, Roos J, Gasser B. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells in the nasal septum of human fetuses. *Brain Res Dev Brain Res* 1994 ; 82 : 175-80.
10. Rodriguez I, Greer CA, Mok MY, Mombaerts P. A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 18-9.
11. Martins Y, Preti G, Crabtree CR, Wysocki CJ. Preference for human body odors is influenced by gender and sexual orientation. *Psychol Sci* 2005 (sous presse).

NOUVELLE

Les stratagèmes du *Plasmodium* pour se protéger dans l'organisme qu'il envahit

Dominique Labie

Département de génétique, développement et pathologie moléculaire, Institut Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
labie@cochin.inserm.fr

lée au niveau de l'initiation de transcription et un mécanisme épigénétique a été évoqué dans cette régulation. Ce phénomène permet une « évasion immunitaire » permanente qui est le problème majeur de toute stratégie vac-

> Le paludisme à *Plasmodium falciparum* reste une cause majeure de morbidité et de mortalité : 300 millions de malades, 2 à 3 millions de décès chaque année. On sait que la virulence est liée à l'adhérence de globules rouges parasités à l'endothélium et entre eux, pour former des rosettes. Cette adhérence est le fait de la protéine de surface PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane pro-

tein-1), codée par les gènes de la famille *var*, qui est aussi un facteur de virulence. Environ 60 gènes *var* répartis sur les 14 chromosomes du *Plasmodium* n'expriment jamais qu'une seule protéine par un système de commutation mutuellement exclusive [1-3]. Cette commutation peut atteindre une fréquence de 2 % par génération. Elle a lieu *in situ* au stade précoce d'anneaux, elle est apparemment contrô-

lée au niveau de l'initiation de transcription et un mécanisme épigénétique a été évoqué dans cette régulation. Ce phénomène permet une « évasion immunitaire » permanente qui est le problème majeur de toute stratégie vaccinale [4]. Les gènes *var* ont, à plus de 80 %, une localisation subtélomérique. Ils sont séparés du télomère par des séquences répétitives (rep20 ou TARE) en nombre variable (1 à 6) et il y a à leur proximité immédiate d'autres familles multigéniques (*rif*, *stevor*, *Pf60*) (Figures 1 et 2). Quelques gènes *var*, cependant, ont des localisations internes.



Une recherche intense est menée dans de nombreux laboratoires, dont une partie importante à l'Institut Pasteur (Paris, France) par l'équipe que dirige Arthur Scherf. On a montré que les télomères, à proximité desquels sont la majorité des gènes *var*, s'agglomèrent en 4 à 7 groupes (*clusters*) à la périphérie du noyau, ce qui pourrait faciliter des recombinaisons ectopiques. Une régulation au niveau de la chromatine a été envisagée qui expliquerait l'extinction d'un gène avec l'activation de l'expression d'un autre gène *var* [5]. Par ailleurs, une recherche menée au Danemark, opérant par des analyses de séquences, a mis en évidence l'existence de sous-groupes de gènes *var* [6]. Les auteurs décrivent trois sous-groupes (A, B, et C) qui se distinguent par leur localisation chromosomique, la direction de transcription, et la structure en domaines de la protéine codée. Le groupe C, en particulier, comporte les gènes *var* centromériques. Des différences de structure entre les groupes de gènes *var* se retrouvent au niveau des domaines DBL (*duffy binding like*) et CIDR (*cysteine-rich inter-domain*). Les auteurs montrent que les recombinaisons ont lieu préférentiellement à l'intérieur d'un de

ces sous-groupes. Ils font l'hypothèse selon laquelle des différences de structure pourraient refléter une diversification fonctionnelle. Les mêmes auteurs ont ensuite mis en évidence l'utilisation préférentielle de gènes télomériques du groupe A dans les formes graves de paludisme chez l'enfant [7]. C'est dans ce contexte que vient de paraître une série d'articles qui sont une avancée importante dans la compréhension du mécanisme de régulation des gènes *var* subtélomériques et de la transcription mutuellement exclusive qui s'effectue *in situ*. Un travail coopératif, coordonné à Melbourne (Australie), a procédé par comparaison avec des observations faites sur la levure [8]. Chez cet eucaryote, on a montré que, dans l'extinction de deux locus *HMR* et *HML*, de localisation télomérique, la protéine SIR2 (*silent information regulator 2*) joue un rôle majeur par désacétylation des histones. Or une protéine homologue, PfSir2, existe chez le *Plasmodium*. Les auteurs ont procédé en insérant entre le télomère et *var*, dans la région TARE6 du chromosome 3, un transgène *hDHFR* (*dihydrofolate réductase*) (Figure 3). Dans cette région subtélomérique, le transgène n'est pas exprimé et se présente donc comme soumis à un contrôle hétérochromatique de même que les gènes *var* endogènes et le gène *rifin*. Le rôle de PfSir2 est mis en évidence par le fait que les gènes éteints sont réactivés par interruption de PfSir2

(parasites Δ ir2) en même temps qu'il y a modification de la chromatine et repositionnement dans un site permissif. Le phénomène d'extinction est donc réversible par un mécanisme épigénétique et s'accompagne d'une localisation nucléaire différente, les gènes transcrits n'occupant pas la même position péri-nucléaire que les gènes éteints. Une recherche complémentaire, dont les résultats paraissent dans le même numéro de *Cell*, a été menée par les chercheurs de l'Institut Pasteur et a précisé comment agissent les facteurs épigénétiques qui contrôlent l'expression des gènes *var* qui sont situés respectivement entre 20 et 50 kb du télomère [9]. Les auteurs individualisent deux facteurs dans la régulation de l'activation ou de l'extinction des gènes : d'une part, une structure d'hétérochromatine, liée à la présence de PfSir2, se propage à partir du télomère ; d'autre part, la réversibilité de l'extinction des gènes est bien liée à l'acétylation des histones. Quand un gène *var* spécifique est activé, PfSir2 est détaché de la région promotrice du gène, et il y a acétylation des histones. On a observé aussi que des gènes *var* éteints peuvent être réactivés et transcrits quand on les soustrait de leur contexte chromosomique et qu'on les place sur des épisomes transfectés. En même temps que l'extinction d'un gène sur un chromosome, on constate la diffusion d'une structure hétérochromatique condensée qui part du télomère,

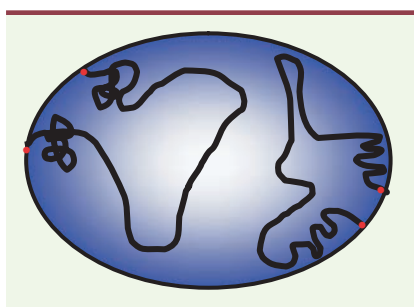


Figure 1. Organisation des chromosomes de *P. falciparum* étudiée par FISH. Il a été établi que les télomères se localisent à la périphérie du noyau et on a constaté une certaine condensation à proximité des télomères. Deux modèles d'organisation de la chromatine sont proposés qui expliqueraient cette condensation : hétérochromatine ou formation de boucles. Les télomères, fixés à la périphérie du noyau, sont représentés en rouge (d'après [9]).

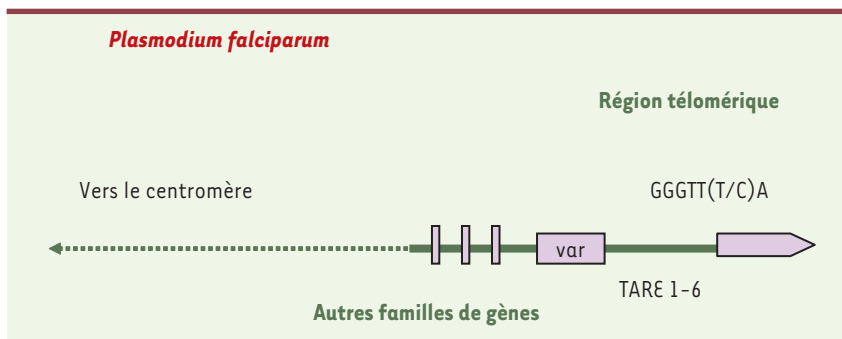


Figure 2. Organisation des gènes à l'extrémité télomérique des chromosomes du *Plasmodium*. Cette organisation montre d'une part la zone TARE 1-6 (ou Rep20) entre *var* et le télomère, et, d'autre part, les gènes situés à proximité immédiate de *var* (*rif*, *stevor*, *Pf60*) (voir texte).

s'étend plus ou moins loin sur les régions codantes et s'accompagne d'une désacétylation des promoteurs. Par comparaison avec la levure, on note cependant une différence. Chez la levure, l'effet d'extinction du télomère ne s'étend que sur environ 3 kb alors que, chez le *Plasmodium*, elle est de l'ordre de 55 kb, atteignant les régions codantes de *var* et du gène voisin *rifin*. On constate, sur toute cette longueur du chromosome, un gradient de structure d'hétérochromatine et d'hypoacétylation des histones. La transcription mutuellement exclusive des gènes est donc liée à un remodelage dynamique de la chromatine. Un dernier article, enfin, a montré que la variation antigénique du *Plasmodium* s'accompagne d'un déplacement dans la localisation nucléaire [10]. Les gènes, à l'état réprimé, sont positionnés à la périphérie du noyau. L'examen

de cette zone périphérique du noyau du *Plasmodium* montre une chromatine condensée dans laquelle on observe quelques brèches de chromatine non condensée. Lors de son activation, la région télomérique où se trouve le gène *var* se détache du *cluster* aggloméré dont il faisait partie, il reste à la périphérie, mais est déplacé vers des sites distincts, confirmant ainsi qu'il existe dans les zones périnucléaires des régions permissives pour la transcription (Figure 3).

Comme toujours, une telle série de résultats très informatifs laisse des questions ouvertes [11]. Quel est l'élément initiateur de tous ces processus ? Comment sont contrôlés les gènes *var* qui ne sont pas localisés à proximité des télomères ? Pourquoi, comment l'activation est-elle limitée à un seul gène ? Quels seraient les facteurs d'un contrôle additionnel ?

Il reste donc encore à résoudre de multiples problèmes. ♦

Plasmodium's stratagems to be protected in the invaded organisms

RÉFÉRENCES

1. Chen Q, Fernandez V, Sundström A, et al. Developmental selection of *var* gene expression in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1998 ; 394 : 392-5.
2. Scherf A, Hernandez-Rivas R, Buffet P, et al. Antigenic variation in malaria : *in situ* switching, relaxed and mutually exclusive transcription of *var* genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. *EMBO J* 1998 ; 17 : 5418-26.
3. Deitsch KW, Del Pinal A, Wellems TE. Intra-cluster recombination and *var* transcription switches in the antigenic variation of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1999 ; 101 : 107-16.
4. Kyes S, Horrocks P, Newbold C. Antigenic variation at the infected red cell surface in malaria. *Ann Rev Microbiol* 2001 ; 55 : 673-707.
5. Scherf A, Figueiredo LM, Freitas-Junior LH. *Plasmodium* telomeres : a pathogen's perspective. *Curr Opin Microbiol* 2003 ; 4 : 409-14.
6. Lavstsen T, Salanti A, Jensen ATR, et al. Sub-grouping of *Plasmodium falciparum* 3D7 *var* genes based on sequence analysis of coding and non-coding regions. *Malaria J* 2003 ; 2 : 27.
7. Jensen ATR, Magistrado P, Sharp S, et al. *Plasmodium falciparum* associated with severe childhood malaria preferentially expresses PFEMP4 encoded by group A *var* genes. *J Exp Med* 2004 ; 199 : 1179-90.
8. Duraisingh MT, Viss TS, Marty AJ, et al. Heterochromatin silencing and locus repositioning linked to regulation of virulence genes in *Plasmodium falciparum*. *Cell* 2005 ; 121 : 13-24.
9. Freitas-Junior LH, Hernandez-Rivas R, Ralph SA, et al. Telomeric heterochromatin propagation and histone acetylation control mutually exclusive expression of antigenic variation genes in malaria parasites. *Cell* 2005 ; 121 : 25-36.
10. Ralph SA, Scheidig-Benatar C, Scherf A. Antigenic variation in *Plasmodium falciparum* is associated with movement of *var* loci between subnuclear locations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 5414-9.
11. Deitsch KW. Malaria virulence genes : controlling expression through chromatin modification. *Cell* 2005 ; 121 : 1-2.

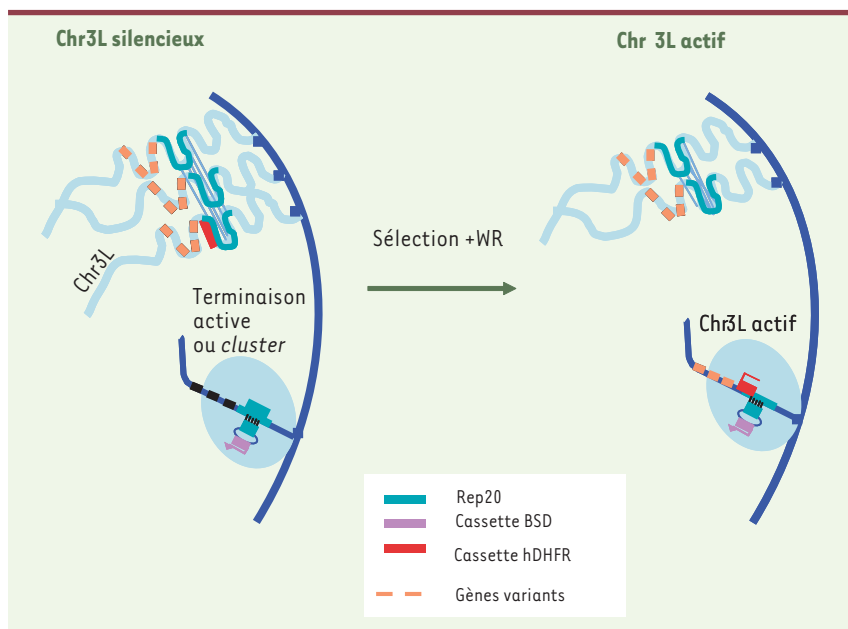


Figure 3. Modèle proposé pour expliquer l'extinction ou l'activation de gènes subtélomériques et leur repositionnement dans le noyau. À l'extrémité du chromosome 3, un transgène *hDHFR* est inséré dans une région hétérochromatique, entre le gène *var* et le télomère, et n'est donc pas exprimé. Par ailleurs, un plasmide (BSD) est fixé à la région Rep20 d'un autre chromosome. Son activité transcriptionnelle montre qu'il est situé dans une zone différente de celle du gène silencieux. Une sélection par un antifolate, WR, active la transcription de *hDHFR*, dont le promoteur se trouve alors dans une conformation ouverte. L'extrémité du chromosome 3 activée se serait délocalisée de la région hétérochromatique dont il faisait partie pour se colocaliser avec le plasmide épisomique dans un compartiment du noyau transcriptionnellement compétent (d'après [8]).