

n'étaient pas satisfaits du centre sanitaire dans lequel les premiers soins thérapeutiques étaient fournis. Une proportion importante des participants (87 pour cent) était favorable à un dépistage passif. Après avoir testé le degré de signification statistique, plusieurs variables apparaissaient être des facteurs déterminants pour l'acquisition de connaissances sur la trypanosomose humaine africaine dans la ville de Kinshasa: le niveau d'éducation (élevé: 81 pour cent, faible: 19 pour cent;  $p < 0,0001$ ), l'âge ( $\geq 20$  ans: 89,9 pour cent,  $< 20$  ans: 10,1 pour cent;  $p < 0,0001$ ), le sexe (57,2 pour cent des patients étaient de sexe masculin et 42,8 pour cent de sexe féminin;  $p < 0,001$ ), le lieu de naissance (51,4 pour cent n'étaient pas originaires de Kinshasa et 48,6 pour cent étaient autochtones ou nés à Kinshasa;  $p < 0,05$ ) et les voyages/séjours dans des zones endémiques (oui: 56,3 pour cent, non: 43,7 pour cent;  $p < 0,0001$ ). En conclusion, les connaissances très limitées des participants montrent un manque d'intérêt généralisé. Leur comportement illustre leur manque de préoccupation pour la lutte contre la trypanosomose. Les croyances et pratiques des habitants de Kinshasa (provenant de leurs idées) sont également des obstacles aux plans visant à lutter contre la maladie. Il est nécessaire d'améliorer les connaissances des stratégies préventives et de lutter contre les préjugés sociaux et les croyances erronées en informant et en éduquant les populations.

## 6. TRYPANOSOMOSE ANIMALE

### (a) RELEVÉS ET RÉPARTITION

[Voir également 32: 14803]

14842. **Cordon-Obras, C., Berzosa, P., Ndong-Mabale, N., Bobuakasi, L., Buatiche, J. N., Ndongo-Asumu, P., Benito, A. et Cano, J., 2009.** *Trypanosoma brucei gambiense* in domestic livestock of Kogo and Mbini foci (Equatorial Guinea). [*T. b. gambiense* chez le bétail domestique dans les foyers de Kogo et de Mbini en Guinée équatoriale.] *Tropical Medicine and International Health*. **Publication électronique avant l'impression le 23 mars.**

National Centre of Tropical Medicine, Institute of Health Carlos III, Madrid, Espagne.

Afin d'évaluer une infection à *Trypanosoma brucei gambiense* dans le bétail péri-domestique des foyers de Kogo et de Mbini (Guinée équatoriale) pour étudier son implication possible dans le cycle de transmission de la maladie du sommeil dans ces foyers hypodémiques, des échantillons provenant de 698 animaux domestiques (caprins, ovins et porcins) dans des localités des foyers de Kogo et Mbini, où la trypanosomose est endémique, ont été testés pour les trypanosomes animaux et *T. b. gambiense* (groupe I) au moyen d'une amplification en chaîne par la polymérase spécifique à l'espèce. *Trypanosoma brucei s.l.*, l'espèce de trypanosome prédominante, a été détecté dans 182 (52,6 pour cent) échantillons du foyer de Mbini et dans 127 (36,1 pour cent) échantillons du foyer de Kogo. *T. b. gambiense* n'a été identifié que dans sept (2 pour cent) des échantillons de Mbini et une co-infection (avec *T. vivax*) a été observée. La présence de *T. b. gambiense* chez le bétail péri-domestique dans le foyer de Mbini et son absence dans le foyer de Kogo pourraient expliquer les différences épidémiologiques entre les deux foyers et pourraient avoir des implications significatives pour la lutte contre la maladie du sommeil en Guinée équatoriale.

14843. **Enwezor, F. N., Umoh, J. U., Esievo, K. A., Halid, I., Zaria, L. T. et Anere, J. I., 2009.** Survey of bovine trypanosomosis in the Kachia grazing reserve, Kaduna State, Nigeria. [Enquête sur la trypanosomose bovine dans la réserve de pâturage de Kachia, État de Kaduna, au Nigéria.] *Veterinary Parasitology*, **159** (2): 121-125.

Nigerian Institute for Trypanosomiasis and Onchocerciasis Research (NITOR), P. M. B. 2077, Kaduna, Kaduna State, Nigéria. [feliciaenwezor@yahoo.com].

La présente étude a évalué la prévalence des trypanosomes chez les bovins dans la réserve de pâturage de Kachia en mars et juin 2004 et en février 2005. Au total, 1 293 échantillons de sang de bovins ont été prélevés au hasard. Les échantillons ont été analysés à l'aide de la technique de la couche leucocytaire et des frotis minces avec coloration de Giemsa pour détecter et identifier les parasites. Les effets des distances de l'enclos du troupeau jusqu'au point d'eau et aux pâturages (en utilisant le système de positionnement mondial (GPS)) ont été déterminés et l'hématocrite a été évalué. Dans l'ensemble, la prévalence de trypanosomose détectée était de 8,4 pour cent, ce qui est beaucoup plus élevé que la prévalence précédente de 5,3 pour cent avant que l'étude actuelle ait été effectuée. Les prévalences au cours des mois de mars, juin (2004) et février (2005) étaient de 2,3 pour cent, 11,6 pour cent et 15,4 pour cent, respectivement. Une prévalence accrue était associée à la proximité des enclos du troupeau par rapport au point d'eau (khi carré pour la tendance linéaire=4,447,  $P<0,05$ ), mais il n'y avait pas d'association des distances des enclos du troupeau jusqu'aux pâturages (khi carré=2,186,  $P>0,05$ ); ce qui suggère que le réseau hydrologique jouait un rôle important dans la transmission de la trypanosomose. L'hématocrite moyen des bovins parasitémiques et aparasitémiques était respectivement de 25,99+/-1,82 pour cent et de 29,31+/-1,70 pour cent. La chute de l'hématocrite moyen se produisait principalement dans le groupe d'âge de 0 à 1 an, 23,47+/-3,10 pour cent et était significative du point de vue statistique ( $P<0,05$ ), ce qui suggère que l'anémie était la plus prononcée dans ce groupe d'âge. Les facteurs qui peuvent avoir contribué à la prévalence accrue obtenue étaient l'effondrement des mesures de lutte et la sensibilité de la race. Puisque les bovins Zébu sont les races prédominantes dans la réserve, l'étude préconise une utilisation efficace d'écrans imprégnés d'insecticide (pièges et cibles) avec une participation de la communauté à des fins de durabilité. Si le gouvernement intervient par le biais de la PATTEC, un traitement terrestre avec des insecticides dans la réserve est recommandé. En outre, une chimiothérapie et une chimioprophylaxie devraient être utilisées systématiquement pour lutter contre le problème de la trypanosomose dans la réserve de pâturage de Kachia afin d'améliorer la production du bétail.

14844. **Ezeani, M. C., Okoro, H., Anosa, V. O., Onyenekwe, C. C., Meludu, S. C., Dioka, C. E. et Azikiwe, C. C., 2008.** Immunodiagnosis of bovine trypanosomiasis in Anambra and Imo states, Nigeria, using enzyme-linked immunosorbent assay: zoonotic implications to human health. [Immunodiagnostic de la trypanosomose bovine dans les États d'Anambra et d'Imo, au Nigéria, au moyen du titrage d'immunosorbants à liaison enzymatique: implications zoonotiques pour la santé humaine.] *Journal of Vector Borne Diseases*, **45** (4): 292-300.

Department of Immunology, College of Health Sciences, Université d'Ibadan, Oyo State, Nigéria. [mikezeani@yahoo.com].

La prévalence de la trypanosomose a été étudiée chez les bovins, qui sont une source majeure de protéines animales au Nigéria et, par conséquent, une façon très probable de propager la trypanosomose humaine africaine (THA). Un titrage d'immunosorbants à liaison enzymatique (ELISA) a été utilisé pour diagnostiquer la trypanosomose bovine dans 264 échantillons prélevés chez des bovins adultes de races, âges et sexes mixtes dans les États d'Anambra et d'Imo, au Nigéria. Sur les 264 échantillons analysés, 21 (7,96 pour cent) étaient séropositifs pour *Trypanosoma congolense* alors que 20 (7,58 pour cent) étaient séropositifs pour *T. vivax* et 8 (3,03 pour cent) étaient séropositifs pour les infections à *T. brucei* dans les deux États. Par conséquent, l'espèce prédominante s'avérait être *T. congolense*. Une infection mixte avec les trois espèces, *T. vivax*, *T. congolense* et *T. brucei* s'avérait dominer les autres infections mixtes dans les deux États. Le test ELISA détectait l'infection des trois espèces de trypanosomes dans le même groupe d'animaux. L'utilité d'une ELISA de capture des antigènes dans le diagnostic de la trypanosomose humaine ou animale a été établie et la possibilité d'une propagation de la THA à *T. brucei gambiense* et à *T. b. rhodesiense* par le biais des bovins a été exprimée.

14845. **Mamabolo, M. V., Ntantiso, L., Latif, A. et Majiwa, P. A., 2009.** Natural infection of cattle and tsetse flies in South Africa with two genotypic groups of *Trypanosoma congolense*. [Infection naturelle des bovins et des glossines en Afrique du Sud avec deux groupes génotypiques de *T. congolense*.] *Parasitology*, **136** (4): 425-431.

ARC-Onderstepoort Veterinary Institute, Private Bag X5, Onderstepoort 0110, Afrique du Sud.

L'amplification en chaîne par la polymérase a été utilisée pour détecter les trypanosomes dans des échantillons prélevés sur des bovins, des animaux sauvages et des glossines dans la Province du KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud. Au total, 673 échantillons provenant de bovins et 266 provenant de glossines dans la zone d'étude située près de la réserve de chasse pour le gros gibier d'Hluhluwe-Umfolozi ont été analysés. *Trypanosoma congolense* et *T. vivax* ont tous les deux été trouvés sous forme d'infection simple ou mixte chez les bovins et les glossines. En outre, les *T. congolense* dans les infections se sont avérés comprendre deux groupes génotypiques: le type de savane et le type Kilif, qui étaient présents, soit sous forme d'infection simple, soit d'infections mixtes chez les bovins et les glossines.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir également 32: 114805]

14846. **Berlin, D., Loeb, E. et Baneth, G., 2009.** Disseminated central nervous system disease caused by *Trypanosoma evansi* in a horse. [Maladie diffuse du système nerveux central causée par *T. evansi* chez un cheval.] *Veterinary Parasitology*, **161** (3-4): 316-319.

School of Veterinary Medicine, Université hébraïque, P.O. Box 12, Rehovot 76100, Israël.

La trypanosomose causée par *Trypanosoma evansi* («Surra») est principalement une maladie débilitante qui affecte les équidés, les dromadaires et les bovins ainsi que d'autres espèces d'animaux domestiques et sauvages. Chez les chevaux, l'infection peut causer des anomalies neurologiques graves; toutefois, la progression clinique, la pathogénèse et la détection moléculaire avant le décès de cette forme de la maladie n'ont pas été décrites de façon approfondie. Une jument présentant une ataxie progressive, une inclinaison de la tête, un nystagmus et des troubles déficitaires des nerfs crâniens soumise à un traitement a été diagnostiquée comme étant atteinte d'une trypanosomose du système nerveux central suite à la détection de trypomastigotes *Trypanosoma* dans la cytologie du liquide céphalo-rachidien. L'histopathologie suite à l'autopsie indiquait que le cerveau, la moelle épinière et les reins étaient les principaux tissus affectés avec une méningoencéphalite multifocale non purulente diffuse du système nerveux central et une glomérulonéphrite membrano-proliférative. La sérologie pour *T. evansi* était positive et l'ACP indiquait la présence de l'ADN du parasite dans le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière et la moelle osseuse mais pas dans les autres organes et confirmait l'identité de l'agent causal comme étant *T. evansi*. Il s'agit de la première signalisation de la détection avant le décès de *T. evansi* dans le liquide céphalo-rachidien d'un cheval et de la première description de l'identification par ACP de l'ADN du parasite dans le système nerveux après le décès.

14847. **Mbaya, A. W., Aliyu, M. M. et Ibrahim, U. I., 2009.** The clinico-pathology and mechanisms of trypanosomosis in captive and free-living wild animals: a review. [L'anatomopathologie clinique et les mécanismes de la trypanosomose chez des animaux sauvages en captivité et dans leur milieu naturel: un examen.] *Veterinary Research Communications*. **Publication électronique avant l'impression le 2 avril.**

Department of Veterinary Microbiology and Parasitology, Université de Maiduguri, Maiduguri, Nigéria. [awmbaya@yahoo.com].

Les rapports sur l'anatomopathologie clinique et les mécanismes de la trypanosomose chez des animaux sauvages en captivité et dans leur milieu naturel ont indiqué que la maladie clinique et les poussées épidémiques surviennent plus fréquemment chez les animaux sauvages en captivité que chez les animaux sauvages dans leur milieu naturel parce que les animaux sauvages dans leur milieu naturel co-existent avec la maladie jusqu'à ce qu'ils soient mis en captivité. Dans des cas exceptionnels, la sécheresse, la famine et des maladies intercurrentes compromettent souvent la trypanotolérance, ce qui entraîne une trypanosomose

manifeste chez les animaux sauvages dans leur milieu naturel. D'un autre côté, en captivité, le manque d'espace, les interactions sociales réduites, le changement de structure sociale du troupeau, les comportements spécifiques réduits d'espèces à espèces, l'habitat modifié et la translocation étaient les principaux facteurs de stress qui précipitaient la maladie. L'effet cumulateur de ces facteurs produisait un stress physiologique et somatique grave conduisant à une réponse immunitaire atténuée due à une production accrue de cortisol dans le sang par la corticosurrénale. Les principaux symptômes manifestés étaient une pyrexie, une inappétence, une respiration accrue, une anémie, une cachexie et le décès. Lors de l'autopsie, un œdème pulmonaire, une splénomégalie, une hépatomégalie, une lymphadénopathie et une atrophie des tissus adipeux étaient les graves changements rencontrés. Au niveau ultra-structurel, les tissus manifestaient des changements dégénératifs, des hémorragies, une nécrose et des infiltrations cellulaires mononucléaires. Les mécanismes des lésions cellulaires et tissulaires étaient principalement associés aux activités physiques et métaboliques des organismes. D'après ce qui précède, il est évident que le stress est le mécanisme sous-jacent qui compromet la trypanotolérance chez les animaux sauvages, entraînant des effets clinico-pathologiques graves.

14848. **Saleh, M. A., Al-Salahy, M. B. et Sanousi, S. A., 2009.** Oxidative stress in blood of camels (*Camelus dromedaries*) naturally infected with *Trypanosoma evansi*. [Stress oxydatif dans le sang de dromadaires (*Camelus dromedaries*) infectés naturellement avec *T. evansi*.] *Veterinary Parasitology*, **162** (3-4): 192-199.

Biochemistry Unit, Regional Animal Health Research Laboratory, Animal Health Research Institute, El-Kharga, El-Wadi El-Gadid 725211, Égypte.

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre une activité générant des radicaux et une activités enlevant les radicaux, résultant en des produits d'oxydation et en des lésions tissulaires. La présente étude visait à estimer l'oxydation et la situation des antioxydants dans le sang de dromadaires infectés dans la nature avec *Trypanosoma evansi*. Les échantillons de sang de dromadaires femelles infectées avec *T. evansi* et de femelles saines (témoins) ont été utilisés pour déterminer la génération du radical libre, l'oxyde nitrique (NO), dans le sérum, la production de malondialdéhyde dans le sérum (sMDA) et dans les érythrocytes (eMDA) en tant que biomarqueur de la peroxydation des lipides, la formation de méthémoglobine dans le sang (MetHb, un biomarqueur de l'oxydation de l'hémoglobine), les niveaux des antioxydants, l'ascorbate et l'albumine, dans le sérum, la concentration de glutathione érythrocytaire (GSH), les activités de superoxyde dismutase (SOD) et de catalase (CAT). Les dromadaires infectés étaient caractérisés par une anémie hypochrome macrocytaire. La trypanosomose chez les dromadaires résultait en une stimulation significative ( $p < 0,001$ ) de NO dans le sérum (78,93 pour cent), de l'eMDA (110,04 pour cent), de sMDA (67,39 pour cent) et de MetHb ( $\times 1,5$ ) associée à une réduction significative ( $p < 0,001$ ) de l'albumine (27,6 pour cent), de l'ascorbate (25,38 pour cent), du GSH (43,36 pour cent), du SOD (32,47 pour cent) et à un accroissement non significatif de la CAT (7,06 pour cent,  $p = 0,322$ ) par rapport aux valeurs des témoins. Chez les dromadaires infectés, une corrélation positive significative de NO avec l'eMDA ( $r = 0,546$ ,  $p = 0,009$ ) et le MetHb ( $r = 0,490$ ,  $p = 0,021$ ) a été détectée. Par contre, NO était inversement corrélé aux GR ( $r = -0,546$ ,  $P = 0,009$ ), à l'hématocrite ( $r = -0,427$ ,  $p = 0,048$ ) et à Hb ( $r = -0,612$ ,  $p = 0,002$ ). D'autre part, l'eMDA était inversement corrélé aux GB ( $r = -0,596$ ,  $P = 0,003$ ), à l'hématocrite ( $r = -0,516$ ,  $p = 0,014$ ) et à Hb ( $r = -0,613$ ,  $p = 0,002$ ). En outre, la méthémoglobinémie était corrélée de façon négative aux

GB ( $r=-0,560$ ,  $p=0,007$ ), à l'hématocrite ( $r=-0,470$ ,  $p=0,027$ ) et à Hb ( $r=-0,585$ ,  $p=0,004$ ). Nos résultats suggèrent qu'une infection chronique à *T. evansi* chez les dromadaires est associée à un état de processus oxydatif.

14849. **Villa, A., Gutierrez, C., Gracia, E., Moreno, B., Chacon, G., Sanz, P. V., Buscher, P. et Touratier, L., 2008.** Presence of *Trypanosoma theileri* in Spanish cattle. [Présence de *T. theileri* chez des bovins espagnols.] *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1149**: 352-354.

Exopol Laboratory, Zaragoza, Espagne.

*Trypanosoma theileri* (Laveran, 1902) a été diagnostiqué dans de nombreux pays et est fréquemment considéré être un hémoparasite non pathogène bien que certains auteurs aient décrit des symptômes cliniques chez des bovins infectés avec *T. theileri*. En avril et mai 2005, 12 échantillons de sang, prélevés dans une exploitation espagnole de taureaux de corrida située dans la province de Séville, ont été reçus par le laboratoire de diagnostic d'Exopol (Zaragoza, Espagne). Un examen clinique des animaux a révélé une fièvre, une perte de poids progressive, une anémie et une position allongée fréquente. Un examen microscopique a indiqué *Theileria* spp. dans tous les cas (12) et, dans quatre d'entre eux, *T. theileri* a également été observé. Le tableau clinique observé chez les animaux pouvait être compatible avec une infection à *T. theileri*. Toutefois, la contribution de *T. theileri* aux symptômes cliniques observés dans quatre cas au moins est inconnue. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la pathogénicité de *T. theileri* dans différentes espèces animales. A notre connaissance, il s'agit du premier isolement de *T. theileri* en Espagne.

14850. **Watier-Grillot, S., 2008.** Outbreak of animal trypanosomiasis (*T. evansi*) in the Aveyron department of France: risk for implantation of an animal disease with zoonotic potential. [Flambée de trypanosomose animale (*T. evansi*) dans le département de l'Aveyron en France: risque d'implantation d'une maladie animale ayant un potentiel zoonotique.] *Médecine Tropicale (Mars)*, **68** (5): 468-470.

Secteur vétérinaire de Brest, BP 05 29240 Brest Armées, France  
[gillinghamvet@yahoo.fr].

#### **Pas de résumé disponible.**

14851. **Welburn, S., Picozzi, K., Coleman, P. G. et Packer, C., 2008.** Patterns in age-seroprevalence consistent with acquired immunity against *Trypanosoma brucei* in Serengeti lions. [Types de séroprévalence selon l'âge compatibles avec une immunité acquise à *T. brucei* chez les lions du Séréngéti.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **2** (12): e347.

Centre for Infectious Disease, College of Medicine and Veterinary Medicine,  
Université d'Édimbourg, Édimbourg, R-U.

Les trypanosomes causent des maladies chez les humains et le bétail dans toute l'Afrique subsaharienne. Bien que diverses espèces présentent des preuves de tolérance

clinique aux trypanosomes, jusqu'à présent il n'y a eu aucune indication d'immunité acquise aux infections naturelles. Nous avons découvert un pic et une diminution distincts de la prévalence selon l'âge d'une infection à *T. brucei s.l.* chez des lions sauvages d'Afrique qui peuvent être régis par un accroissement dépendant de l'exposition dans une immunité croisée suite à des infections avec l'espèce la plus diverse du point de vue génétique, *T. congolense sensu lato*. L'agent causal de la maladie du sommeil, *T. brucei rhodesiense*, disparaît avant l'âge de 6 ans apparemment en réponse à une immunité croisée à d'autres trypanosomes, y compris la sous-espèce non pathogène, *T. brucei brucei*. Ces conclusions peuvent suggérer de nouvelles voies pour des vaccinations contre la trypanosomose malgré les protéines de surface antigéniques notoirement complexe chez ces parasites.

### (c) TRYPANOTOLÉRANCE

[Voir également 32: 14802]

14852. **Berthier, D., Chantal, I., Thevenon, S., Sakande, H., Maillard, J. C., Bengaly, Z., Piquemal, D., Marti, J. et Cuny, G., 2008.** Study of bovine trypanotolerance by whole transcriptome analysis. [Étude de la trypanotolérance bovine au moyen d'une analyse de l'ensemble du transcriptome.] *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1149**: 71-76.

CIRAD, UMR 17 Trypanosomes, F-34398, Montpellier, France.  
[david.berthier@cirad.fr]

Les trypanosomoses africaines sont des maladies parasitaires transmises par les glossines et sont considérées comme le principal obstacle sanitaire au développement de la production animale en Afrique subsaharienne. Toutefois, si les trypanosomoses ont des conséquences spectaculaires sur les populations de zébus (*Bos indicus*), elles ont un impact plus faible sur les races taurines ouest-africaines (*Bos taurus*), qui sont connues pour leur tolérance naturelle à une infection trypanosomienne. Les mécanismes gouvernant ce caractère trypanotolérant sont encore mal compris mais aujourd'hui les biotechnologies postgénomiques récentes, telles que la technique SAGE (analyse en série de l'expression des gènes) nous permettent d'explorer l'ensemble du transcriptome. Douze collections de SAGE ont été construites à partir de deux animaux trypanotolérants (N'Dama et Baoulé) et d'une espèce de bovin sensible (le zébu soudanais) au cours d'une infection expérimentale à *Trypanosoma congolense*; 43 458 étiquettes différentes ont été obtenues à plusieurs points particuliers au cours de l'infection (avant l'infection, au pic de la parasitémie, au pic de l'anémie, et à la fin de l'expérience après la normalisation des valeurs). Les analyses de bio-informatique ont mis en évidence certaines variations de gènes intéressantes en ce qui concerne le statut de trypanotolérance de l'animal.

14853. **Dayo, G. K., Thevenon, S., Berthier, D., Moazami-Goudarzi, K., Denis, C., Cuny, G., Eggen, A. et Gautier, M., 2009.** Detection of selection signatures within candidate regions underlying trypanotolerance in outbred cattle populations. [Détection de signatures de sélection dans des régions candidates sous-jacentes à la trypanotolérance dans des populations de bovins exogames.] *Molecular Ecology*, **18** (8): 1801-1813.

Institut de Recherche pour le Développement, Unité Mixte de Recherche sur les Trypanosomes, TA A-17/A Campus international de Baillarguet, Montpellier cedex 5, France.

La sélection de bovins taurins africains indigènes tolérants à la trypanosomose est une approche directe au contrôle des coûts générés par cette maladie. Une étude récente a identifié des locus quantitatifs sous-jacents aux caractères de trypanotolérance dans des croisements expérimentaux entre les bovins N'Dama tolérants et les zébus Boran sensibles. Comme on pense que la trypanotolérance résulte d'une adaptation locale des races de bovins indigènes, nous proposons une approche alternative et complémentaire pour étudier l'architecture génétique de ce caractère sur la base de l'identification des signatures de sélection au sein des locus quantitatifs ou des gènes candidats. Un groupe de 92 marqueurs microsatellites a été génotypé sur 509 bovins appartenant à quatre races taurines ouest-africaines trypanotolérantes et à 10 races de bovins européennes ou africaines trypanosensibles. Certains de ces marqueurs étaient situés dans des régions de locus quantitatifs ou des gènes candidats identifiés auparavant alors que d'autres étaient choisis dans des régions supposées neutres. Une analyse approfondie de la structure génétique de ces différentes races a été effectuée pour confirmer le regroupement *a priori* des populations sur la base des données précédentes. Les tests basés sur la comparaison des hétérozygosités et des variances observées au niveau de la taille allélique dans les microsatellites chez les races trypanotolérantes et trypanosensibles ont conduit à l'identification de deux marqueurs de microsatellite significativement moins variables. BM4440, une de ces deux locus marginaux, est situé dans l'intervalle de confiance d'un locus quantitatif décrit précédemment sous-jacent à un caractère lié à la trypanotolérance. La détection de signatures de sélection apparaît être une approche directe pour élucider le déterminisme moléculaire de la pathogenèse de la trypanosomose. Nous nous attendons à ce que l'approche du génome entier aide à confirmer ces résultats et à parvenir à une puissance de résolution plus élevée.

14854. **Geerts, S., Osaer, S., Goossens, B. et Faye, D., 2009.** Trypanotolerance in small ruminants of sub-Saharan Africa. [Trypanotolérance chez les petits ruminants d'Afrique subsaharienne.] *Trends in Parasitology*, **25** (3): 132-138.

Institut de Médecine tropicale, Département de santé animale, Nationalestraat 155, B-2000 Anvers, Belgique; International Trypanotolerance Centre, PMB 14, Banjul, Gambie.

Bien que beaucoup d'information sur la trypanotolérance chez les bovins soit disponible actuellement, jusqu'à récemment la nature trypanotolérante des petits ruminants n'était pas bien connue. La trypanotolérance chez les petits ruminants est moins prononcée que chez les bovins et devrait être considéré comme résilience plutôt que comme résistance. Les caprins nains ouest-africains semblent être moins trypanotolérants que les ovins Djallonké. Toutefois, des études récentes ont montré qu'il existe une introgression importante de gènes des races trypanosensibles dans des populations de caprins nains ouest-africains, ce qui peut expliquer la perte de trypanotolérance chez ces animaux. Des mesures doivent être prises pour sauvegarder et promouvoir la pureté génétique des races de caprins et d'ovins trypanotolérants en Afrique.



14855. **Stein, J., Ayalew, W., Rege, J. E., Mulatu, W., Malmfors, B., Dessie, T. et Philipsson, J., 2009.** Livestock keeper perceptions of four indigenous cattle breeds in tsetse infested areas of Ethiopia. [Perceptions de quatre races de bovins indigènes par les éleveurs de bétail dans les zones infestées de glossines en Éthiopie.] *Tropical Animal Health and Production*. **Publication électronique avant l'impression le 23 février.**

Department of Animal Breeding and Genetics, Swedish University of Agricultural Sciences, P.O. Box 7023, 750 07, Uppsala, Suède. [jennie.stein@hgen.slu.se].

Quatre races de bovins indigènes à l'ouest et au sud-ouest de l'Éthiopie - Abigar, Gurage, Horro et Sheko – ont été incluses dans une étude des perceptions des petits éleveurs de bovins en ce qui concerne la gestion des bovins, les niveaux de production et les contraintes à la production. Un questionnaire semi-structuré a été utilisé et 60 éleveurs de bovins provenant de chacune des quatre zones ont été interviewés. Les maladies étaient signalées comme la principale contrainte à la production bovine par une majorité d'éleveurs de bétail dans toutes les zones à l'exception de celle de Sheko, où la surcharge était la principale contrainte. Parmi les maladies, la trypanosomose était la principale maladie du bétail selon plus de la moitié des éleveurs de Gurage, d'Horro et de Sheko, tandis que l'anthrax était la plus importante dans la région d'Abigar. La race Gurage avait l'âge le plus élevé au premier vêlage, l'intervalle le plus long entre les vêlages et la production laitière la plus faible, tandis que les races Sheko et Abigar avaient les caractéristiques les plus favorables à la fois pour la production laitière (600 à 700 kg) et la fertilité (âge au premier accouplement: 3 à 3 ans et demi et plus de 8 veaux par vache). Les éleveurs de bovins dans la région de Sheko signalaient relativement moins de problèmes avec les maladies des bovins que dans les autres régions, en particulier en ce qui concerne la trypanosomose. La race Abigar présentait un modèle différent de maladies par rapport aux autres races et peut également comporter des avantages en ce qui concerne la trypanotolérance.

#### (d) TRAITEMENT

14856. **Gutierrez, C., Corbera, J. A., Bayou, K. et van Gool, F., 2008.** Use of cymelarsan in goats chronically infected with *Trypanosoma evansi*. [Utilisation du cymélarsan chez des caprins infectés de façon chronique avec *T. evansi*.] *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1149**: 331-333.

Faculté vétérinaire, Université de Las Palmas, 35416, Las Palmas, Canaries, Espagne. [cgutierrez@dpat.ulpgc.es].

Des essais de toxicité et des essais thérapeutiques avec du Cymélarsan (un composé arsenical) contre une infection à *Trypanosoma evansi* ont été effectués sur des caprins infectés de façon chronique. En ce qui concerne l'essai de toxicité, 40 caprins ont été répartis en quatre groupes de 10 animaux chacun; les trois premiers groupes ont reçu des injections sous-cutanées de 5, 10 et 15 mg de Cymélarsan/kg de poids vif, respectivement et le dernier groupe servait de groupe témoin. Aucune réaction systémique n'a été observée chez aucun des caprins tout au long de l'expérience. En ce qui concerne l'essai thérapeutique, 15 caprins

adultes femelles ont été inoculés par voie intraveineuse avec au moins  $1 \times 10^5$  *T. evansi* isolés aux Canaries. Six mois après l'inoculation, les animaux ont été traités avec du Cymélarsan à raison d'une dose unique de 0,3 mg/kg (5 animaux), de 0,5 mg/kg (5 animaux) et de 0,625 mg/kg (5 animaux). Quatre et six semaines après le traitement, deux caprins du groupe recevant 0,3 mg/kg présentaient une récurrence des trypanosomes. Toutefois, la parasitémie était négative chez tous les animaux des groupes recevant 0,5 et 0,625 mg/kg jusqu'à la fin de l'expérience (6 mois après le traitement). Par conséquent, nous pouvons conclure que le Cymélarsan est un produit trypanocide sans danger pour les caprins et que la dose curative est de 0,5 mg/kg ou plus.

## 7. TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE

### (a) DIAGNOSTIC

[Voir également 32: 14820]

14857. **Chiliza, T. E., Van Wyngaardt, W. et Du Plessis, D. H., 2008.** Single-chain antibody fragments from a display library derived from chickens immunized with a mixture of parasite and viral antigens. [Fragments d'anticorps monocaténaires provenant d'une collection d'affichage tirée de poulets immunisés avec un mélange d'antigènes parasitaires et viraux.] *Hybridoma*, **27** (6): 413-421.

Immunology Section, ARC-Onderstepoort Veterinary Research Institute, Onderstepoort, République d'Afrique du Sud.

Des collections de fragments d'anticorps monocaténaires de poulet à exposition sur phage peuvent fournir des réactifs utiles pour le diagnostic et la recherche. Utiliser des gènes d'immunoglobuline aviaires simplifie la construction de tels répertoires puisqu'un nombre bien moins élevé de jeux d'amorces est nécessaire pour accéder au répertoire des anticorps aviaires que cela est le cas avec les souris ou les humains. Les collections construites en utilisant de l'ARNm provenant d'une source immune sont enrichies en séquences avec maturation d'affinité et, par conséquent, n'ont pas besoin d'être aussi vastes que les répertoires non immuns «universels» pour avoir une probabilité raisonnable de générer des liants à affinité élevée. Des répertoires focalisés sur un nombre de cibles définies peuvent être construits en utilisant l'ARNm de lymphocytes de poulets immunisés avec un mélange de plusieurs antigènes différents. Cette approche a été évaluée avec pour objectif d'en tirer des réactifs de façon économique et rapide pour l'immunodiagnostic du paludisme, de la trypanosomose et de la fièvre catarrhale maligne, qui sont tous importants pour la santé ou la sécurité alimentaire en Afrique. Deux poulets ont été immunisés avec un mélange comprenant une protéine riche en histidine exprimée de façon recombinante et la déshydrogénase d'aldolase et de lactate de *Plasmodium falciparum*, la glycoprotéine variable de surface de *Trypanosoma* sp., et un virus de fièvre catarrhale maligne purifié, un herpèsvirus qui cause une maladie des bovins et d'autres ruminants importante du point de vue économique. Les réponses immunitaires à chacun des antigènes pris individuellement ont été déterminées en extrayant l'IgY du jaune d'œuf et en testant pour des anticorps spécifiques aux antigènes dans une ELISA. Les splénocytes des poulets ont ensuite été récupérés, l'ARN a été extrait et, après une transcription inverse, les régions VH et VL de l'immunoglobuline

ont été amplifiées par ACP et jointes au moyen d'un résidu de glycyl simple pour une expression en surface sur une collection de bactériophages filamenteux. La collection d'affichage qui en résulte a ensuite fait l'objet d'un criblage par la méthode d'adhérence sur plastique aux liants des isolats. Les poulets immunisés ne répondaient toutefois pas également bien à tous les antigènes différents et il n'était pas possible de tirer des fragments d'anticorps à toutes les cibles. Malgré ces limitations, plusieurs liants utiles avec le potentiel d'être utilisés dans le diagnostic du paludisme ont été obtenus.

14858. **Thumbi, S. M., McOdimba, F. A., Mosi, R. O. et Jung'a, J. O., 2008.** Comparative evaluation of three PCR base diagnostic assays for the detection of pathogenic trypanosomes in cattle blood. [Évaluation comparative de trois analyses de diagnostic à base d'ACP pour détecter les trypanosomes pathogènes dans le sang des bovins.] *Parasites and Vectors*, **1** (1): 46.

Department of Animal Production, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Nairobi, PO Box 29053, Nairobi, Kenya. [owinojj@hotmail.com].

Actuellement, plusieurs analyses de diagnostic basées sur l'ACP ont été mises au point pour améliorer la détection de trypanosomes pathogènes. Ces tests incluent l'utilisation d'amorces spécifiques à l'espèce, d'ACP simple et à emboîtements basées sur des amorces amplifiant les régions de l'espaceur interne transcrit de l'ADN ribosomal. La présente étude compare trois analyses de diagnostic basées sur l'ACP et évalue la concordance entre ces trois analyses en criblant 103 échantillons de sang de bovins prélevés de façon aléatoire dans des zones endémiques pour les trypanosomes dans l'ouest du Kenya. L'ACP à emboîtements basée sur l'espaceur interne transcrit, l'ACP simple basée sur l'espaceur interne transcrit et l'ACP basée sur des amorces spécifiques à l'espèce détectait 28,1 pour cent, 26,2 pour cent et 10,7 pour cent des échantillons respectivement comme étant positifs pour une infection trypanosomienne. Les ACP à emboîtements et simples basées sur l'espaceur interne transcrit détectaient 3,8 pour cent et 1,9 pour cent en tant qu'infections mixtes respectivement. Le Kappa de Cohen utilisé pour comparer les accords significatifs entre les analyses indiquait le degré d'accord le plus élevé (0,6) entre les deux tests basés sur l'espaceur interne transcrit et le moins élevé (0,2) entre le test d'ACP à emboîtements et l'ACP spécifique à l'espèce. Les analyses de diagnostic simples et à emboîtements basées sur l'espaceur interne transcrit détectaient des nombres plus élevés de cas positifs et réduisaient le nombre de réactions d'ACP par échantillon à une ou deux respectivement par rapport aux cinq réactions d'ACP effectuées en utilisant des amorces spécifiques aux espèces. Cela réduisait considérablement la main-d'œuvre, le temps et le coût d'exécution des tests d'ACP, ce qui indique la supériorité des techniques de détection d'espèces multiples par l'espaceur interne transcrit. Des études épidémiologiques fiables sont une condition préalable à la conception de programmes de lutte efficaces contre les glossines et la trypanosomose. La présente étude a établi le caractère approprié de l'utilisation d'analyses d'ACP basées sur l'espaceur interne transcrit pour des études épidémiologiques à grande échelle.

14859. **Tran, T., Claes, F., Verloo, D., De Greve, H. et Buscher, P., 2009.** Towards a new reference test for surra in camels. [Sur la voie d'un nouveau test de référence pour le surra chez les dromadaires.] *Clinical and Vaccine Immunology*. **Publication électronique avant l'impression le 29 avril.**

Département de Parasitologie, Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, 2000 Anvers, Belgique; Département des interactions moléculaires et cellulaires, VIB, Bruxelles, Belgique; Laboratoire d'immunologie moléculaire et cellulaire, Université Libre de Bruxelles, Pleinlaan 2, 1050 Bruxelles, Belgique; Département des Biosystèmes, Université catholique de Louvain, Kasteelpark Arenberg 30, B.P. 2456, B-3001 Heverlee, Belgique; Département de coopération et d'assistance scientifique, Autorité européenne de sécurité des aliments, Largo N. Palli 5/A, I-43100 Parme, Italie.

Actuellement le diagnostic sérologique d'une infection à *Trypanosoma evansi* chez les dromadaires est basé sur le type d'antigène variable natif RoTat 1.2. L'objectif de la présente étude est de développer un nouveau test de diagnostic sérologique basé sur une protéine non variable et dont la production ne nécessite pas l'utilisation de rats ni de souris. Un titrage d'immunosorbants à liaison enzymatique utilisant un domaine extracellulaire recombinant de la glycoprotéine invariable de surface 75 (ELISA/ISG75) a été développé et testé sur une collection de 184 sérums de dromadaires. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus à partir de trois tests de détection des anticorps établis basés sur RoTat 1.2 de la glycoprotéine variable de surface, une ELISA/*T. evansi*, un test d'agglutination sur carte pour la trypanosomose (CATT/*T. evansi*) et une analyse de trypanolyse immunitaire (TL). Les tests ELISA/ISG75 et ELISA/*T. evansi* présentaient une sensibilité de 94,6 pour cent (intervalle de confiance (IC) de 95 pour cent, 87,8 à 98,2, avec une valeur limite de cas positifs de 19 pour cent) et de 98,9 pour cent (IC de 95 pour cent 94,1 à 99,8, avec une valeur limite de cas positifs de 12 pour cent), respectivement. Le test ELISA/ISG75 avait une spécificité de 100 pour cent (IC 95,9 à 100) alors que le test ELISA/*T. evansi* présentait une spécificité de 98,9 pour cent (IC 95,9 à 100). Le test ELISA/ISG75 démontre un accord presque parfait avec TL, CATT/*T. evansi*, et ELISA/*T. evansi*, avec des valeurs de Kappa d'au moins 0,94. Le test ELISA/ISG75 ayant une performance comparable à l'étalon (TL) et étant indépendante d'une variation antigénique peut devenir un nouveau test de référence pour le surra chez les dromadaires. Il ouvre la voie au diagnostic des infections à *T. evansi* chez d'autres hôtes ainsi qu'au développement d'un test pan-*Trypanozoon* pour la détection de *T. b. brucei*, *T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense*, *T. evansi* et *T. equiperdum*.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

14860. **Boothroyd, C. E., Dreesen, O., Leonova, T., Ly, K. I., Figueiredo, L. M., Cross, G. A. et Papavasiliou, F. N., 2009.** A yeast-endonuclease-generated DNA break induces antigenic switching in *Trypanosoma brucei*. [Une cassure de l'ADN générée par une endonucléase de levure induit un changement antigénique dans *T. brucei*.] *Nature*, **459**: 278-281.

Laboratory of Lymphocyte Biology and Laboratory of Molecular Parasitology,  
Université Rockefeller, New York 10065, E-U. [papavas@rockefeller.edu].

*Trypanosoma brucei* est l'agent causant la maladie du sommeil africaine chez les humains et l'une des causes du nagana chez les bovins. Ce parasite protozoaire échappe au système immunitaire de l'hôte grâce à une variation antigénique, un changement périodique du revêtement des glycoprotéines variables de surface (VSG). Le changement de glycoprotéines variables de surface est spontané et survient à un rythme d'environ  $10^{-2}$  à  $10^{-3}$  par doublement de la population dans les isolats récents prélevés dans la nature mais à un rythme nettement réduit ( $10^{-5}$  à  $10^{-6}$ ) dans les souches adaptées au laboratoire. On pense que le changement des VSG survient surtout par le biais de la conversion des gènes, une forme de recombinaison homologue initiée par une lésion de l'ADN qui est utilisée par d'autres pathogènes (par exemple, *Candida albicans*, *Borrelia* sp. et *Neisseria gonorrhoeae*) pour générer une diversité de protéines de surface, et par des lymphocytes B du système immunitaire des vertébrés pour générer une diversité d'anticorps. On en sait très peu sur le mécanisme moléculaire du changement des VSG chez *T. brucei*. Nous démontrons ici que l'introduction d'une cassure à double brin de l'ADN adjacente aux répétitions de 70 paires de base environ en amont du gène transcrit des VSG accroît le changement *in vitro* d'environ 250 fois, produisant des clones modifiés avec une fréquence et des caractéristiques similaires à celles générées au début d'une infection. Nous avons également pu détecter des cassures à double brin de l'ADN spontanées dans les répétitions de 70 paires de base en amont du gène de VSG transcrit de façon active, ce qui indique qu'une cassure à double brin de l'ADN est un intermédiaire naturel de la conversion du gène de VSG et que le changement de VSG résulte de la résolution de cette cassure par une réplication induite par la cassure.

14861. **Chessler, A. D., Ferreira, L. R., Chang, T. H., Fitzgerald, K. A. et Burleigh, B. A., 2008.** A novel IFN regulatory factor 3-dependent pathway activated by trypanosomes triggers IFN-beta in macrophages and fibroblasts. [Une nouvelle voie dépendant du facteur 3 régulateur de l'interféron gamma activée par les trypanosomes déclenche l'interféron beta dans les macrophages et les fibroblastes.] *Journal of Immunology*, **181** (11): 7917-7924.

Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health, Boston, MA 02115, E-U.

La reconnaissance immunitaire innée des pathogènes intracellulaires implique à la fois des mécanismes de surveillance extracellulaires et cytosoliques. Le parasite protozoaire intracellulaire *Trypanosoma cruzi* déclenche une réponse robuste d'interféron de type 1 à la fois dans les types de cellules immunitaires et non immunitaires. Dans la présente étude, nous

signalons qu'une signalisation par le biais de TBK1 et du facteur 3 régulateur de l'interféron gamma est nécessaire pour l'expression d'interféron beta facilitée par *T. cruzi*. Les adaptateurs du TLR, MyD88 et TRIF, ainsi que TLR4 et TLR3, s'avéraient superflus, ce qui démontre que *T. cruzi* induit l'expression de l'interféron beta d'une façon indépendante de TLR. Le rôle potentiel pour les voies cytosoliques détectant l'ARN double brin agissant par le biais de RIG-I et de MDA5 a été exclu parce que *T. cruzi* s'avérait déclencher une expression robuste de l'interféron beta dans les macrophages dépourvus de la protéine lieuse de MAVS/IPS1/VISA/CARDif. L'échec de *T. cruzi* à activer les cellules de luciférase HEK293-Interféron beta, qui sont très sensibles aux déclencheurs cytosoliques de l'expression de l'interféron beta, y compris *Listeria*, le virus de *Sendai*, et l'ARN double brin et l'ADN double brin transfectés, indique de plus que le parasite n'utilise pas les voies de surveillance cytosolique reconnues actuellement. Ces conclusions combinées identifient l'existence d'un nouveau mécanisme de détection des pathogènes indépendant de TLR dans les cellules immunitaires et non immunitaires qui converge sur TBK1 et le facteur 3 régulateur de l'interféron gamma pour activer l'expression du gène d'interféron beta.

14862. **Delgado, M., Anderson, P., Garcia-Salcedo, J. A., Caro, M. et Gonzalez-Rey, E., 2009.** Neuropeptides kill African trypanosomes by targeting intracellular compartments and inducing autophagic-like cell death. [Les neuropeptides éliminent les trypanosomes africains en ciblant les compartiments intracellulaires et en induisant une mort des cellules similaire à une mort autophagique.] *Cell Death and Differentiation*, **16** (3): 406-416.

Instituto de Parasitologia y Biomedicina Lopez-Neyra, CSIC, Grenade, Espagne.

*Trypanosoma brucei* est l'agent causant la maladie du sommeil africaine. Les traitements disponibles sont inefficaces, toxiques et sujets à une résistance du parasite. Nous montrons ici que divers neuropeptides endogènes agissent en tant qu'agents antitrypanosomiens puissants. Les neuropeptides exercent leur activité trypanolytique par le biais d'un mécanisme peu commun qui implique l'absorption des peptides par le parasite, la perturbation de l'intégrité des lysosomes et l'accumulation cytosolique des enzymes glycolytiques. Cela promeut un échec du métabolisme de l'énergie qui initie une mort des cellules similaire à une mort autophagique. Un traitement basé sur des neuropeptides améliorait les symptômes cliniques dans un modèle chronique de trypanosomose en réduisant le fardeau de parasites dans divers organes cibles. Le fait que les hôtes répondent à une infection trypanosomienne en produisant des neuropeptides en tant que partie de leur défense naturelle innée est d'une importance physiologique. Du point de vue thérapeutique, le ciblage des compartiments intracellulaires par les neuropeptides fournit une nouvelle stratégie prometteuse pour le traitement de la trypanosomose.

14863. **Fatih, M. Y., Adamu, S., Umar, I. A., Ibrahim, N. D., Eduvie, L. O. et Esievo, K. A., 2008.** Studies on effects of lactose on experimental *Trypanosoma vivax* infection in Zebu cattle. 2. Packed cell volume. [Études des effets de la lactose sur une infection expérimentale à *T. vivax* chez des bovins Zébu.] *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, **75** (3): 181-187.

Department of Veterinary Pathology and Microbiology, Université Ahmadu Bello, Zaria, Nigéria. [myfathuy@yahoo.com].

La capacité de la lactose administrée par voie intraveineuse dans une solution saline normale à prévenir un déclin de l'hématocrite au cours d'une trypanosomose expérimentale a été étudiée chez des bovins Zébu. Au cours de la période d'infusion de lactose, l'hématocrite restait stable jusqu'au 5ème jour après l'infection dans un groupe infusé avec de la lactose, par rapport à celui d'un groupe non infusé dans lequel l'hématocrite chutait de façon significative ( $p < 0,05$ ) comme l'indiquent les valeurs du changement cumulé en pourcentage. En outre, le taux moyen de changement de l'hématocrite était significativement plus élevé ( $p < 0,05$ ) dans le groupe non infusé que dans le groupe infusé avec de la lactose pendant la même période. Alors que l'hématocrite chutait nettement dans le groupe infusé avec de la lactose un jour après l'arrêt de l'infusion (13 jours après l'infection), les valeurs subséquentes de l'hématocrite étaient significativement ( $p < 0,05$ ) plus élevées que celles du groupe non infusé, jusqu'à la fin de l'expérience 17 jours après l'infection. Toutefois, les taux moyens de changement de l'hématocrite ne variaient pas significativement ( $p > 0,05$ ) entre les groupes au cours de la période pendant laquelle l'infusion de lactose était arrêtée. Les niveaux moyens de vagues parasitémiques et la parasitémie étaient plus élevés, plus prolongés et plus fréquents dans le groupe infusé avec de la lactose. Nous déduisons que la lactose pouvait empêcher un début précoce de l'anémie dans les bovins Zébu infectés avec *Trypanosoma vivax*.

14864. **Grebaut, P., Chuchana, P., Brizard, J. P., Demetree, E., Seveno, M., Bossard, G., Jouin, P., Vincendeau, P., Bengaly, Z., Boulange, A., Cuny, G. et Holzmüller, P., 2009.** Identification of total and differentially expressed excreted-secreted proteins from *Trypanosoma congolense* strains exhibiting different virulence and pathogenicity. [Identification des protéines excrétées-sécrétées totales et exprimées de façon différentielle provenant de souches de *T. congolense* présentant une virulence et une pathogénicité différentes.] *International Journal of Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 13 mars.**

CIRAD UMR 17 Trypanosomes [UMR 177 IRD-CIRAD "Interactions Hôtes-Vecteurs-Parasites dans les Trypanosomoses"], TA A-17/G, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France.

La trypanosomose animale est une contrainte majeure à la productivité du bétail dans les tropiques et a un impact significatif sur la vie de millions de personnes dans le monde (principalement en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie du sud-est). En Afrique, la maladie chez le bétail est causée principalement par *Trypanosoma congolense*, *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma evansi* et *Trypanosoma brucei brucei*. L'emplacement extracellulaire des trypanosomes dans la circulation sanguine de leur hôte nécessite un examen à la fois du parasite et de ses facteurs excrétés-sécrétés naturellement (sécrétome) au cours des processus

pathophysiologiques. Nous avons, par conséquent, mis au point et normalisé une méthode pour produire des protéomes et des secrétomes purifiés des trypanosomes africains. Dans la présente étude, deux souches de *T. congolense* présentant des propriétés opposées à la fois en ce qui concerne la virulence et la pathogénicité ont été étudiées davantage au travers de leur expression du secrétome et de son implication dans les interactions hôte-parasite. Nous avons utilisé une approche protéomique combinée (électrophorèse unidimensionnelle SDS-PAGE et électrophorèse sur gel bidimensionnelle différentielle associée à une spectrométrie de masse) pour caractériser la teneur des secrétomes en protéines totales et en protéines exprimées de façon différentielle. L'identification moléculaire des molécules du trypanosome exprimées de façon différentielle et leur corrélation avec soit le processus de virulence, soit la pathogénicité sont discutées en ce qui concerne leur potentiel en tant que nouveaux outils de diagnostic ou thérapeutiques contre la trypanosomose animale.

14865. **Guilliams, M., Movahedi, K., Bosschaerts, T., VandenDriessche, T., Chuah, M. K., Herin, M., Acosta-Sanchez, A., Ma, L., Moser, M., Van Ginderachter, J. A., Brys, L., De Baetselier, P. et Beschin, A., 2009.** IL-10 dampens TNF/inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cell-mediated pathogenicity during parasitic infection. [IL-10 atténue la pathogénicité facilitée par les cellules dendritiques produisant une synthèse de l'oxyde nitrique inductible par le facteur de nécrose tumorale au cours d'une infection parasitaire.] *Journal of Immunology*, **182** (2): 1107-1118.

Département d'interactions moléculaires et cellulaires, VIB, Bruxelles, Belgique.

Les réponses antiparasitaires sont associées au recrutement des monocytes qui différencient les macrophages et les cellules dendritiques au site de l'infection. Bien que l'on suppose que les cellules monocytaïques activées de façon classique soient la source majeure du facteur de nécrose tumorale et de NO au cours d'une infection à *Trypanosoma brucei brucei*, leur origine cellulaire reste obscure. Dans la présente étude, nous montrons que les monocytes tirés de la moelle osseuse s'accumulent et se différencient en cellules dendritiques produisant une synthèse de NO inductible par le facteur de nécrose tumorale (TIP-DC) dans la rate, le foie et les ganglions lymphatiques de souris infectées avec *T. brucei brucei*. Bien que les TIP-DC se soient avérées jouer un rôle bénéfique dans l'élimination de plusieurs pathogènes intracellulaires, nous signalons que les TIP-DC, en tant que source majeure du facteur de nécrose tumorale et de NO dans les organes enflammés, pourraient contribuer activement à la lésion des tissus au cours du stade chronique d'une infection à *T. brucei brucei*. En outre, l'absence d'IL-10 conduit à une différenciation accrue des monocytes en TIP-DC, résultant en une pathogénicité exacerbée et en un décès précoce de l'hôte. Finalement, nous démontrons qu'une production soutenue d'IL-10 suite à un traitement du gène d'IL-10 avec un vecteur AAV à des souris chroniquement infectées limite la différenciation des monocytes en TIP-DC et protège les hôtes des lésions tissulaires.



14866. **Kibugu, J. K., Ngeranwa, J. J., Makumi, J. N., Gathumbi, J. K., Kagira, J. M., Mwangi, J. N., Muchiri, M. W. et Mdachi, R. E., 2009.** Aggravation of pathogenesis mediated by ochratoxin A in mice infected with *Trypanosoma brucei rhodesiense*. [Aggravation de la pathogénèse influencée par l'ochratoxine A chez des souris infectées avec *T. b. rhodesiense*.] *Parasitology*, **136** (3): 273-281.

Kenya Agricultural Research Institute, Trypanosomiasis Research Centre, P. O. Box 362, Kikuyu, Kenya. [jkkibugu@yahoo.com].

Des souris alimentées avec 1,5 mg d'ochratoxine A (OTA) par kg de poids vif et infectées avec *Trypanosoma brucei rhodesiense* ont été comparées à des souris témoins infectées avec des trypanosomes et alimentées avec un placebo et des souris témoins non infectées et alimentées avec de l'OTA. Les souris non infectées alimentées avec de l'OTA présentaient de la fièvre, une léthargie, des œdèmes sur le visage et les paupières, une légère hépatite et néphrite, et un taux de survie élevé. Les souris témoins infectées alimentées avec un placebo présentaient une période de prépatence de 3,26 days et une léthargie, une dyspnée, une fièvre, des œdèmes sur le visage et le scrotum, une survie de 33 à 65 jours, une numération érythrocytaire réduite ( $10,96-6,87 \times 10^6$  érythrocytes/ $\mu$ L de sang), un hématoците réduit (43,19 à 26,36 pour cent), des niveaux d'hémoglobine réduits (Hb: 13,37 à 7,92 g/dL) et un volume globulaire moyen réduit (VGM) de 37,96 à 41,31 fL, une hépatosplénomégalie, des œdèmes généralisés, une congestion cardiaque, une hépatite et une néphrite. Par rapport aux souris témoins infectées recevant un placebo, les souris infectées recevant de l'OTA présentaient une période de prépatence moyenne significativement ( $p < 0,05$ ) plus courte (2,58 jours), une survie réduite (6 à 47 jours), une fièvre et une dyspnée plus prononcées. Ces dernières présentaient une numération érythrocytaire significativement ( $p < 0,05$ ) réduite ( $10,74$  à  $4,56 \times 10^6$  érythrocytes/ $\mu$ L de sang), un hématoците réduit (43,90 à 20,78 pour cent), une Hb réduite (13,06 à 5,74 g/dL), un VGM accru (39,10 à 43,97 fL), de graves œdèmes généralisés, des hémorragies, une congestion, une hémosidérose hépatique, une hépatite, une néphrite, une endocardite, une péricardite et exclusivement, une hyperplasie des macrophages et des cellules géantes de la rate, une érythrophagocytose étendue de la pulpe rouge et de la rate. Nous avons conclu que l'OTA aggravait la pathogénèse d'une infection à *T. b. rhodesiense* chez les souris et devrait, par conséquent, être prise en considération au cours des programmes de lutte contre la trypanosomose.

14867. **Margolles-Clark, E., Jacques-Silva, M. C., Ganesan, L., Umland, O., Kenyon, N. S., Ricordi, C., Berggren, P. O. et Buchwald, P., 2009.** Suramin inhibits the CD40-CD154 co-stimulatory interaction: a possible mechanism for immunosuppressive effects. [La suramine inhibe l'interaction co-stimulatrice de CD40-CD154: un mécanisme possible pour les effets immunosuppresseurs.] *Biochemical Pharmacology*, **77** (7): 1236-1245.

Diabetes Research Institute, Miller School of Medicine, Université de Miami, FL, E-U.

La suramine est un dérivé symétrique polysulfoné de naphthylamine-benzamide urée approuvé pour le traitement de la trypanosomose et de l'onchocercose et un antagoniste P2 connu (récepteur de purine ATP/UTP). Nous signalons ici sa capacité à inhiber l'interaction co-stimulatrice importante de CD40-CD154 nécessaire pour l'activation des lymphocytes T

et le développement d'une réponse immunitaire efficace. *In vitro*, elle inhibait la liaison à la fois du CD154 (CD40L) humain et murin à leur récepteur (CD40) même en présence de milieux contenant des protéines et prévenait la prolifération des lymphocytes B humains induite par CD154 ainsi que l'accroissement correspondant de l'expression superficielle de CD86, CD80, CD40, et des molécules HLA de classe II d'une manière dépendant de la concentration. En outre, dans des îlots humains isolés, elle diminuait également la libération induite par CD154 des cytokines inflammatoires telles que l'IFN- $\gamma$ , l'interleukine-6 (IL-6), et l'IL-8. La suramine a été choisie à des fins d'étude car il a été signalé qu'elle inhibait l'interaction du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  avec son récepteur et que CD154 est un membre de la famille du facteur de nécrose tumorale. Cependant, elle s'est avérée être un inhibiteur considérablement (environ 30 fois) plus efficace de l'interaction protéine-protéine de CD40-CD154 que l'interaction correspondante du facteur de nécrose tumorale. Sa concentration inhibitrice médiane (CI50 50 mM) est quelque peu plus élevée que pour le récepteur P2, mais bien dans la gamme de ses niveaux de concentration thérapeutique. La suramine présente une polypharmacologie considérable mais son interférence avec l'interaction co-stimulatrice positive pourrait fournir un mécanisme possible, non identifié jusqu'à présent, pour sa capacité à supprimer l'activité des lymphocytes T et à induire une immunosuppression, qui pourrait également avoir limité son utilité clinique dans le traitement du SIDA et du cancer.

14868. **Namangala, B., De Baetselier, P. et Beschin, A., 2009.** Both type-I and type-II responses contribute to murine trypanotolerance. [Les réponses de type I et de type II contribuent toutes les deux à la trypanotolérance murine.] *Journal of Veterinary Medical Science*, **71** (3): 313-318.

Université de Zambie, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Paraclinical Studies, Lusaka, Zambie. [boniface\_1020@yahoo.com].

Il a été documenté que le système immunitaire de l'hôte influence l'évolution et le résultat d'une infection avec *Trypanosoma brucei brucei* déficient en phospholipase-C (PLC(-/-)). Nous avons abordé les mécanismes de la résistance au cours de la trypanosomose en comparant la réponse immunitaire à la glycoprotéine variable de surface spécifique (VSG) chez des souris C3H relativement sensibles et des souris (B6B-F1) trypanotolérantes (C57BL/6 x BALB/c)-F1 infectées avec des parasites PLC(-/-). Au cours du stade précoce de l'infection, les cellules lymphoïdes à la fois des souris C3H sensibles et des souris B6B-F1 tolérantes à PLC(-/-) sécrétaient principalement un interféron gamma spécifique à VSG. Bien que les souris C3H restent bloquées dans un environnement de cytokine de type I (interféron gamma, facteur de nécrose tumorale alpha) au cours du stade avancé de l'infection, les souris B6B-F1 passaient à la production de cytokines de type II (IL-4, IL-10) à partir du stade avancé de l'infection. Il semble que les réponses de cytokine spécifiques à la VSG, associées à la résistance à une trypanosomose murine africaine, dépendent du stade de l'infection, les réponses de cytokine de type I étant cruciales au cours du stade précoce de l'infection alors que les réponses de cytokine de type II semblent plus importantes au cours des phases avancées et chroniques de la maladie. A cause des similarités frappantes de l'évolution de l'infection avec PLC(-/-) chez les souris B6B-F1 avec celle des bovins N'Dama infectés naturellement avec *T. congolense*, les souris B6B-F1 infectées avec PLC(-/-) représentent un modèle approprié pour étudier l'évolution de l'infection et les réponses immunitaires au cours d'une trypanosomose bovine.

14869. **Ngure, R. M., Eckersall, P. D., Mungatana, N. K., Mburu, J. N., Jennings, F. W., Burke, J. et Murray, M., 2009.** Lipopolysaccharide binding protein in the acute phase response of experimental murine *Trypanosoma brucei brucei* infection. [La protéine liant la lipopolysaccharide dans la réponse en phase aiguë d'une infection murine expérimentale avec *T. b. brucei*.] *Research in Veterinary Science*, **86** (3): 394-398.

Department of Veterinary Medicine, Université de Glasgow, Bearsden Road, Bearsden, Glasgow G61 1QH, R-U; Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université d'Egerton, P.O. Box 536, Egerton, Kenya.

Les réponses cellulaires à la lipopolysaccharide (LPS) sont accrues par la protéine liant la LPS (LBP). La présente étude a exploré la réponse de LBP de phase aiguë au cours d'une infection à *Trypanosoma brucei brucei* chez les souris. Les concentrations moyennes de LBP dans le plasma doubleraient au septième jour après l'infection mais diminueraient à des niveaux intermédiaires au 14<sup>e</sup> jour. Il n'y avait pas de différences significatives des concentrations de LBP chez les souris infectées/traitées avec un antibiotique et les souris infectées/non traitées. 35 jours après l'infection, les souris infectées ont été traitées avec de l'acéturate de diminazène anti-trypanosomien (Bérénil). Les niveaux de LBP des souris diminuaient ensuite jusqu'aux niveaux d'avant l'infection au bout d'une semaine. Cela démontre que LBP est une protéine de phase aiguë au cours de la trypanosomose murine. En outre, une infection bactérienne secondaire opportuniste au cours de la trypanosomose ne semblait pas jouer un rôle important dans les modifications des niveaux de LBP dans le plasma. Nous spéculons que les accroissements concomitants marqués de LBP dans le plasma et d'une activité de type endotoxine suite à une infection trypanosomienne chez les souris pourraient jouer un rôle important dans la pathogénèse de la trypanosomose.

14870. **Oliveira, M. P., Cortez, M., Maeda, F. Y., Fernandes, M. C., Haapalainen, E. F., Yoshida, N. et Mortara, R. A., 2009.** Unique behaviour of *Trypanosoma dionisii* interacting with mammalian cells: invasion, intracellular growth, and nuclear localization. [Comportement unique de *T. dionisii* interagissant avec les cellules de mammifères: invasion, croissance intracellulaire et localisation nucléaire.] *Acta Tropica*, **110** (1): 65-74.

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Université fédérale de Sao Paulo, Rua Botucatu 862, Sao Paulo, Brésil.

La proximité phylogénétique de *Trypanosoma cruzi* et de *Trypanosoma (Schizotrypanum) dionisii* suggère que ces parasites pourraient explorer des stratégies similaires pour achever leurs cycles biologiques. *T. cruzi* est l'agent étiologique de la maladie de Chagas mettant en danger la vie du malade tandis que *T. dionisii* est un trypanosome des chauves-souris et n'est probablement pas capable d'infecter les humains. Nous avons cherché à comparer ici l'invasion des cellules de mammifères et la circulation intracellulaire des deux trypanosomes et à déterminer les différences et les similarités dans ce processus. Les résultats présentés démontrent que *T. dionisii* est très infectieux *in vitro*, en particulier lorsque le processus de l'infection survient sans sérum et que l'invasion est affectée de façon similaire par les agents connus pour leur interférence avec le processus d'invasion de *T. cruzi*. Nos

résultats indiquent que la formation de compartiments lysosomaux enrichis fait partie d'un mécanisme d'invasion des cellules retenu par les trypanosomatides apparentés, et que la résidence dans et l'évasion ultérieure d'un compartiment lysosomal peuvent être une condition commune pour le succès d'une infection. Au cours de la croissance intracellulaire, les parasites partagent un petit nombre d'épitopes avec les amastigotes et les trypomastigotes de *T. cruzi*. De manière inattendue, dans les cellules fortement infectées, des amastigotes et des trypomastigotes ont été trouvés à l'intérieur du noyau des cellules de l'hôte. Ces conclusions suggèrent que *T. dionisii*, bien qu'il partage certaines caractéristiques de l'invasion des cellules de l'hôte avec *T. cruzi*, a des comportements uniques qui méritent d'être explorés davantage.

14871. **Rodgers, J., Stone, T. W., Barrett, M. P., Bradley, B. et Kennedy, P. G., 2009.**

Kynurenine pathway inhibition reduces central nervous system inflammation in a model of human African trypanosomiasis. [L'inhibition de la voie de la kynurénine réduit l'inflammation du système nerveux central dans un modèle de trypanosomose humaine africaine.] *Brain*. Publication électronique le 31 mars.

Institute of Comparative Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Glasgow, Glasgow, R-U.

La trypanosomose humaine africaine, ou maladie du sommeil, est causée par les parasites protozoaires *Trypanosoma brucei rhodesiense* ou *Trypanosoma brucei gambiense*, et est une cause majeure d'incapacité systémique et neurologique dans toute l'Afrique subsaharienne. Suite au stade précoce de la maladie, les trypanosomes traversent la barrière hémato-méningée pour envahir le système nerveux central, ce qui conduit à l'infection encéphalitique, ou de stade avancé. Le traitement de la trypanosomose humaine africaine repose actuellement sur un nombre limité de médicaments très toxiques mais, si elle n'est pas traitée, elle est invariablement létale. Le nélarisoprol, un produit arsénical trivalent, est le seul médicament qui peut être utilisé pour guérir les deux formes de l'infection une fois que le système nerveux central est impliqué mais, malheureusement, ce médicament induit une encéphalopathie de réaction au traitement extrêmement grave dans jusqu'à 10 pour cent patients traités, dont la moitié décèdera de cette complication. Puisqu'il est peu probable qu'un nouveau médicament moins toxique soit développé pour traiter la trypanosomose humaine africaine dans un avenir proche, une attention croissante est maintenant focalisée sur l'utilisation potentielle de composés existants, soit seuls, soit en polychimiothérapie pour une meilleure efficacité et sécurité. La voie de la kynurénine est la voie majeure du métabolisme du tryptophane. Un certain nombre de catabolites produits le long de cette voie présentent des activités neurotoxiques ou neuroprotectives et leur rôle dans la génération d'une inflammation du système nerveux central est bien documenté. Dans la présente étude, Ro-61-8048, un inhibiteur de kynurénine-3-monooxygénase à affinité élevée, a été utilisé pour déterminer l'effet de la manipulation de la voie de kynurénine dans un modèle murin de trypanosomose humaine africaine très reproductible. Nous avons trouvé que le traitement avec Ro-61-8048 n'a aucun effet significatif ( $P = 0,4445$ ) sur la gravité de la pathologie neuroinflammatoire chez les souris au cours du stade précoce de l'implication du système nerveux central de la maladie lorsqu'un faible niveau d'inflammation seulement était présent. Toutefois, une réduction significative ( $p = 0,0284$ ) de la gravité de la réponse neuroinflammatoire a été détectée lorsque l'inhibiteur était administré à des animaux présentant le stade tardif plus grave d'implication du système nerveux central de l'infection.

Les analyses *in vitro* ont indiqué que Ro-61-8048 n'avait aucun effet direct sur la prolifération des trypanosomes, ce qui suggère que l'action anti-inflammatoire est due à un effet direct de l'inhibiteur sur les cellules de l'hôte et non à une réponse secondaire à la destruction du parasite. Ces conclusions démontrent que les catabolites de la voie de kynurénine sont impliqués dans la génération de la réaction inflammatoire la plus grave associée au stade tardif de l'implication du système nerveux central de la maladie et suggèrent que Ro-61-8048 ou un médicament similaire peut s'avérer bénéfique pour prévenir ou atténuer l'encéphalopathie de réaction au traitement lorsqu'administré en association avec la chimiothérapie trypanocide conventionnelle.

14872. **Samanovic, M., Molina-Portela, M. P., Chessler, A. D., Burleigh, B. A. et Raper, J., 2009.** Trypanosome lytic factor, an antimicrobial high-density lipoprotein, ameliorates *Leishmania* infection. [Facteur lytique des trypanosomes, une lipoprotéine antimicrobienne à densité élevée atténue une infection à *Leishmania*.] *PLoS Pathogens*, **5** (1): e1000276.

Medical Parasitology, New York University Langone Medical Center, New York, New York, E-U.

L'immunité innée est la première ligne de défense contre les microorganismes envahissants. Le facteur lytique des trypanosomes est une sous-fraction mineure de la lipoprotéine humaine à densité élevée qui fournit une immunité innée en protégeant complètement les humains d'une infection par la plupart des espèces de trypanosomes africains, qui appartiennent à l'ordre des Kinetoplastida. Nous démontrons ici les effets protecteurs plus larges du facteur humain lytique des trypanosomes, qui inhibe une infection intracellulaire par *Leishmania*, un kinétoplastide qui se réplique dans les phagolysosomes des macrophages. Nous montrons que le facteur lytique des trypanosomes s'accumule dans la vacuole parasitophore des macrophages *in vitro* et réduit le nombre de promastigotes métacycliques de *Leishmania*, mais pas les amastigotes. Nous n'avons pas détecté d'activation des macrophages par le facteur lytique des trypanosomes en présence ou en l'absence de *Leishmania* et nous proposons, par conséquent, que le facteur lytique des trypanosomes endommage directement le parasite dans la vacuole parasitophore acide. Pour étudier la pertinence physiologique de cette observation, nous avons reconstitué l'activité lytique *in vivo* en générant des souris qui expriment les deux composants protéiques principaux du facteur lytique des trypanosomes: l'apolipoprotéine humaine L-I et la protéine apparentée à l'haptoglobine. Les deux protéines sont exprimées chez les souris à des niveaux équivalents à ceux trouvés chez les humains et circulent au sein des lipoprotéines à densité élevée. Nous avons trouvé que les souris avec le facteur lytique des trypanosomes peuvent atténuer une infection avec *Leishmania* en réduisant significativement le fardeau de pathogènes. Par contre, les souris avec le facteur lytique des trypanosomes n'étaient pas protégées contre une infection par le kinétoplastide *Trypanosoma cruzi*, qui infecte de nombreux types de cellules et passe de façon transitoire à travers un phagolysosome. Nous concluons que le facteur lytique des trypanosomes ne détermine pas seulement la spécificité des espèces pour les trypanosomes africains mais peut également atténuer une infection avec *Leishmania*, tout en n'ayant aucun effet sur *T. cruzi*. Nous proposons que les facteurs lytiques des trypanosomes sont un composant du système immunitaire inné qui peut limiter les infections par leur capacité à endommager sélectivement les pathogènes dans les phagolysosomes au sein du système réticulo-endothélial.

(c) CHIMIOTHÉRAPIE

14873. **Alloatti, A., Testero, S. A. et Uttaro, A. D., 2009.** Chemical evaluation of fatty acid desaturases as drug targets in *Trypanosoma cruzi*. [Évaluation chimique des désaturases des acides gras en tant que cibles de médicaments contre *T. cruzi*.] *International Journal of Parasitology*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR), CONICET, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad nacional de Rosario, Suipacha 531, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentine.

Quatre isomères positionnels de thiastéarate (TS) et d'isoxyle (thiocarlide) ont été analysés en tant qu'inhibiteurs de la désaturase des acides gras dans les épimastigotes de *Trypanosoma cruzi*. TS 9 n'exerçait pas d'effet significatif sur la croissance de *T. cruzi*, ni sur le profil des acides gras des cellules du parasite. Cent  $\mu\text{M}$  de TS 10 inhibaient totalement la croissance, avec une concentration efficace pour une inhibition de la croissance de 50 pour cent (CE(50)) de  $3,0 \pm 0,2 \mu\text{M}$ . L'inhibition de la croissance était annulée en ajoutant de l'oléate aux milieux de culture. Le profil des acides gras des cellules traitées révélait que la conversion du stéarate en oléate et du palmitate en palmitoléate était radicalement réduite et, qu'en conséquence, le niveau total d'acides gras non saturés diminuait de 60 pour cent à 32 pour cent. L'isoxyle, un inhibiteur connu de la stéaroyl-CoA Delta9 désaturase dans les mycobactéries, avait des effets similaires sur la croissance de *T. cruzi* (CE(50)  $2,0 \pm 0,3 \mu\text{M}$ ) et la teneur en acides gras, ce qui indique que la Delta9 désaturase était la cible des deux médicaments. TS 12 et 13 étaient des inhibiteurs de la croissance avec des valeurs CE(50) de  $50 \pm 2$  et de  $10 \pm 3 \mu\text{M}$ , respectivement, mais l'oléate ou le linoléate étaient incapables d'en annuler l'effet. Les deux médicaments accroissaient le pourcentage d'oléate et de palmitate dans la membrane des cellules et réduisaient radicalement la teneur en linoléate de 38 pour cent à 16 pour cent et 12 pour cent, respectivement, ce qui correspond à une inhibition spécifique de l'oléate Delta12 désaturase. L'absence d'activité enzymatique correspondante dans les cellules de mammifères et les différences structurelles significatives entre les Delta9 désaturases des trypanosomes et des mammifères ainsi que nos résultats soulignent le fait que ces enzymes sont des cibles prometteuses pour une intervention chimiothérapeutique sélective.

14874. **Bakunova, S. M., Bakunov, S. A., Patrick, D. A., Kumar, E. V., Ohemeng, K. A., Bridges, A. S., Wenzler, T., Barszcz, T., Jones, S. K., Werbovetz, K. A., Brun, R. et Tidwell, R. R., 2009.** Structure-activity study of pentamidine analogues as antiprotozoal agents. [Étude de la structure-activité des analogues de la pentamidine en tant qu'agents antiprotozoaires.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **52** (7): 2016-2035.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, School of Medicine, Université de Caroline du Nord, Chapel Hill, North Carolina 27599, E-U.

La diamidine 1 (pentamidine) et 65 analogues (2 à 66) ont été testés pour leurs activités antiprotozoaires *in vitro* contre *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Plasmodium*

*falciparum* et *Leishmania donovani* ainsi que pour leur cytotoxicité pour les cellules de mammifères. Les dications 32, 64 et 66 présentaient des puissances antitrypanosomiennes égales ou supérieures à celles du mélarsoprol (CI(50) = 4 nM). Neuf congénères (2 à 4, 12, 27, 30, et 64 à 66) étaient plus actifs contre *P. falciparum* que l'artémisinine (CI(50) = 6 nM). Huit composés (12, 32, 33, 44, 59, 62, 64, et 66) présentaient des activités antileishmaniales égales ou supérieures à 1 (CI(50) = 1,8 µM). Plusieurs congénères avaient une activité supérieure à 1 *in vivo*, guérissant au moins 2 des 4 animaux infectés dans le modèle murin aigu de trypanosomose. La diimidazoline 66 était le composé le plus prometteur dans la série, présentant des activités excellentes *in vitro* et des sélectivités élevées contre *T. b. rhodesiense*, *P. falciparum* et *L. donovani* combinées à une efficacité antitrypanosomienne élevée *in vivo*.

14875. **Baliani, A., Peal, V., Gros, L., Brun, R., Kaiser, M., Barrett, M. P. et Gilbert, I. H., 2009.** Novel functionalized melamine-based nitroheterocycles: synthesis and activity against trypanosomatid parasites. [Nouveaux nitrohétero cycles fonctionnalisés à base de mélamine: synthèse et activité contre les parasites trypanosomatides.] *Organic and Biomolecular Chemistry*, **7** (6): 1154-1166.

School of Life Sciences, Division of Biological Chemistry and Drug Discovery,  
College of Life Sciences, Université de Dundee, Sir James Black Centre,  
Dundee, DD1 5EH, R-U.

La trypanosomose humaine africaine (THA), causée par le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* sp., est un problème de santé majeur en Afrique subsaharienne. De nouveaux médicaments sont nécessaires d'urgence pour traiter la maladie. Une absorption sélective de composés toxiques dans les trypanosomes a été obtenue en exploitant les transporteurs de la membrane plasmique. Par exemple, le transporteur P2 d'aminopurine ainsi que les autres transporteurs, concentre sélectivement les fragments de mélamine et de benzamidine dans les trypanosomes. Nous avons signalé auparavant l'utilisation du motif de la mélamine pour cibler sélectivement le nitrofurane sur le trypanosome. Dans la présente communication, nous signalons l'étude ultérieure des relations structure-activité et de l'effet de l'introduction de différents substituants fonctionnalisés sur l'unité de mélamine. La plupart des composés testés *in vitro* pour leur activité trypanocide présentaient des activités dans la gamme submicromolaire contre *T. b. rhodesiense*.

14876. **Barker, R. H., Jr., Liu, H., Hirth, B., Celatka, C. A., Fitzpatrick, R., Xiang, Y., Willert, E. K., Phillips, M. A., Kaiser, M., Bacchi, C. J., Rodriguez, A., Yarlett, N., Klingler, J. D. et Sybertz, E., 2009.** Novel S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors for the treatment of human African trypanosomiasis. [Nouveaux inhibiteurs de S-adenosylméthionine décarboxylase pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine.] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53** (5): 2052-2058.

Genzyme Corporation, 153 Second Avenue, Waltham, MA 02451, E-U.  
[Robert.barker@genzyme.com].

La trypanosomose reste une maladie importante en Afrique subsaharienne avec 50 000 à 70 000 personnes infectées. L'utilité des thérapies actuelles est limitée par des

problèmes de toxicité et la nécessité d'administrer les composés par voie intraveineuse. Nous avons commencé un programme pour rechercher l'optimisation de têtes de série autour de MDL 73811, un inhibiteur irréversible de S-adénosylméthionine décarboxylase (AdoMetDC). Ce composé est puissant mais dans les études précédentes il était rapidement éliminé du sang des rats. Un des analogues synthétisés (Genz-644131) s'avérait être très actif contre *Trypanosoma brucei rhodesiense in vitro* (concentration d'inhibition de 50 pour cent, 400 pg/ml). Les études cinétiques des enzymes indiquaient que Genz-644131 était approximativement cinq fois plus puissant que MDL 73811 contre le complexe AdoMetDC-prozyme de *T. brucei brucei*. Ce composé était stable *in vitro* dans les analyses des microsomes et des hépatocytes du foie des rats et des humains, était stable dans les analyses de sang entier des rats, n'inhibait pas significativement les enzymes P450 du cytochrome humain, n'avait pas d'écoulement mesurable dans les cellules CaCo-2, et n'était lié qu'à 41 pour cent par les protéines du sérum. Des études pharmacocinétiques des souris suite à un dosage intrapéritonéal indiquaient que la demi-vie de Genz-644131 était trois fois plus grande que celle de MDL 73811 (7,4 h contre 2,5 h). En outre, la pénétration dans le cerveau de Genz-644131 était 4,3 fois supérieure à celle de MDL 73811. Finalement, les études d'efficacité *in vivo* de souris infectées avec la souche STIB 795 de *T. b. brucei* indiquaient que Genz-644131 prolongeait significativement la survie (de 6,75 jours pour les témoins à >30 jours pour les animaux traités) et guérissait les animaux infectés avec la souche LAB 110 EATRO de *T. b. brucei*. Combinées, les données renforcent la validation d'AdoMetDC en tant que cible importante des parasites et ces études ont montré que des analogues de MDL 73811 peuvent être synthétisés avec une puissance et une pénétration du cerveau améliorée.

14877. Benitez, J., Guggeri, L., Tomaz, I., Arrambide, G., Navarro, M., Pessoa, J. C., Garat, B. et Gambino, D., 2009. Design of vanadium mixed-ligand complexes as potential antiprotozoa agents. [Conception de complexes de ligands mélangés à du vanadium en tant qu'agents antiprotozoaires potentiels.] *Journal of Inorganic Biochemistry*, **103** (4): 609-616.

Catedra de Química Inorgánica, Facultad de Química, Université de la République, Gral. Flores 2124, C. C. 1157, Montevideo, Uruguay.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux outils thérapeutiques contre la maladie de Chagas (Trypanosomose américaine), quatre nouveaux complexes de ligands mélangés à du vanadyl [V(IV)O(L(2)-2H)(L(1))], y compris un intercalateur d'ADN de polypyridyle (L(1)) et un dérivé de salicylaldéhyde semicarbazone (L(2)) en tant que ligands ont été synthétisés, caractérisés par une combinaison de techniques et évalués *in vitro*. La RSE suggère une géométrie octaédrale déformée avec le ligand du semicarbazone occupant trois positions équatoriales et le ligand du polypyridyl coordonné dans un mode équatorial/axial. Les deux complexes, y compris dipyrido[3,2-a: 2',3'-c]phénazine (dppz) en tant que co-ligand du polypyridyl, présentaient des valeurs CI(50) dans la gamme  $\mu$ M contre la souche Dm28c (épimastigotes) de *Trypanosoma cruzi*, l'agent causant la maladie, et étaient aussi actifs que le médicament anti-trypanosomien de référence, le Nifurtimox. Pour obtenir un aperçu du mécanisme trypanocide d'action de ces composés, l'ADN a été évalué en tant que cible potentielle du parasite et la RSE ainsi que des expériences RMN (51)V ont également été effectuées sur des solutions aérées vieillissantes des complexes. Les données obtenues par analyse électrophorétique suggèrent que le mécanisme d'action de ces complexes pourrait inclure des interactions avec l'ADN.



14878. **Cameron, S., Martini, V. P., Iulek, J. et Hunter, W. N., 2009.** *Geobacillus stearothermophilus* 6-phosphogluconate dehydrogenase complexed with 6-phosphogluconate. [6-phosphogluconate déshydrogénase de *Geobacillus stearothermophilus* en complexe avec 6-phosphogluconate.] *Acta Crystallographia Section F Structural Biology and Crystalization Communications*, **65** (Pt 5): 450-454.

Université de Dundee, Écosse, R-U.

Deux structures cristallines de 6-phosphogluconate déshydrogénase recombinante de *Geobacillus stearothermophilus* (Gs6PDH) en complexe avec le substrat 6-phosphogluconate ont été déterminées à une résolution moyenne. Gs6PDH partage une identité de séquence et une similarité de structure significative avec les enzymes de *Lactococcus lactis*, du foie des ovins et le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*, pour lequel une gamme de structures a été signalée auparavant. Les comparaisons indiquent que la conservation de la séquence des acides aminés est plus prononcée dans les deux domaines qui contribuent à l'architecture du site actif, à savoir les domaines du N-terminal et du C-terminal, par rapport au domaine central, qui est surtout impliqué dans les associations de sous-unités-sous-unités nécessaires pour former un dimère stable. Les résidus du site actif sont fortement conservés tout comme les interactions avec le 6-phosphogluconate. 6PDH suscite un intérêt en tant que cible potentielle des médicaments contre le parasite protozoaire *T. brucei*, le pathogène responsable de la maladie du sommeil africaine. L'enzyme recombinant de *T. brucei* s'est avéré être récalcitrant aux études de ligands-enzymes et une protéine de substitution pourrait offrir de nouvelles opportunités pour étudier et caractériser les inhibiteurs de 6PDH. Le degré élevé de similarité structurelle, le niveau efficace d'expression et les conditions simples de cristallisation signifient que Gs6PDH peut s'avérer être un système de modèle approprié pour la conception d'un inhibiteur basé sur la structure ciblant l'enzyme des espèces *Trypanosoma*.

14879. **Chauhan, S. C., Padmanabhan, P. K. et Madhubala, R., 2008.** Glyoxalase pathway of trypanosomatid parasites: a promising chemotherapeutic target. [Voie de la glyoxalase des parasites trypanosomatides: une cible chimiothérapeutique prometteuse.] *Current Drug Targets*, **9** (11): 957-965.

School of Life Sciences, Université Jawaharlal Nehru, New Delhi-110067, Inde.

Les trypanosomatides sont des protozoaires pathogènes de l'ordre des Kinetoplastida. Une caractéristique unique de ces protozoaires parasitaires est la présence d'un dithiol trypanothion (N(1), N(8) -bis(glutathionyl)spermidine) unique et de la flavoenzyme trypanothion réductase, par opposition aux eucaryotes humains et autres, qui contiennent un système de glutathion/glutathion réductase. Une fonction importante des thiols est de protéger les cellules des sous-produits métaboliques toxiques tels que le méthylglyoxal, un 2-oxoaldéhyde réactif. Le méthylglyoxal est un composé mutagène et cytotoxique. Le système de glyoxalase est impliqué dans la détoxification du méthylglyoxal. Le caractère exceptionnel de l'enzyme glyoxalase chez les protozoaires parasitaires est la dépendance vis-à-vis du dithiol -trypanothion pour détoxifier le méthylglyoxal toxique. Le processus de détoxification par l'enzyme glyoxalase chez les eucaryotes et la plupart des autres organismes dépend du

glutathion tripeptide. L'enzyme glyoxalase des trypanosomatides est également exceptionnelle dans la façon dont elle utilise le nickel cationique divalent en tant que co-facteur comme l'enzyme glyoxalase de *E. coli* tandis que, chez les eucaryotes, le co-facteur est le zinc. Cela reflète le fait que le substrat ainsi que le co-facteur de l'enzyme glyoxalase des kinétoplastides sont distincts de ceux de l'enzyme glyoxalase des eucaryotes. Ces différences révèlent que le site actif de l'enzyme glyoxalase du parasite et de son homologue mammifère sont significativement différents et nous proposons donc que l'enzyme glyoxalase du parasite protozoaire peut être une cible chimiothérapeutique potentielle.

14880. **Chollet, C., Baliani, A., Wong, P. E., Barrett, M. P. et Gilbert, I. H., 2009.** Targeted delivery of compounds to *Trypanosoma brucei* using the melamine motif. [Délivrance ciblée de composés à *T. brucei* au moyen du motif de mélamine.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **17** (6): 2512-2523.

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, College of Life Sciences, Université de Dundee, Sir James Black Centre, Dundee DD1 5EH, R-U.

Il existe un besoin urgent de mettre au point de nouveaux médicaments pour traiter la trypanosomose humaine africaine. L'organisme causal, *Trypanosoma brucei*, s'est avéré comporter certains transporteurs de membrane plasmatique peu communs, en particulier le transporteur d'aminopurine P2 et les perméases apparentées, qui ont été utilisés pour le ciblage sélectif des composées trypanocides à l'organisme. Dans la présente communication, nous signalons l'ajout de motifs ciblant P2 basés sur la mélamine à trois catégories différentes de composés afin d'essayer d'améliorer l'activité par le biais d'une absorption sélective accrue. Les catégories signalées ici sont les fluoroquinolones, la difluorométhylornithine et les dérivés de l'artesunate.

14881. **Field, M. C., 2009.** Drug screening by crossing membranes: a novel approach to identification of trypanocides. [Criblage de médicaments par la pénétration des membranes: une nouvelle approche à l'identification de trypanocides.] *Biochemical Journal*, **419** (2): e1-3.

Department of Pathology, Université de Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QT, R-U. [mcf34@cam.ac.uk].

Les trypanosomes sont un groupe de parasites protozoaires qui sont responsables d'un énorme fardeau pour la santé et l'économie dans le monde entier. Le trypanosome africain, *Trypanosoma brucei*, l'agent causant la maladie du sommeil, comporte un mécanisme très sophistiqué de variation antigénique qui facilite sa survie chronique chez l'hôte mammifère et élimine aussi pratiquement tout espoir réaliste de lutte basée sur une vaccination. Toutefois, les trypanosomes sont également des organismes très divergents, comportant un grand nombre de processus biochimiques les distinguant de leurs hôtes et on reste très optimiste que ces caractéristiques peuvent être exploitées pour mettre au point de nouveaux médicaments. Malheureusement, les composés utilisés actuellement datent de décennies et une résistance est apparue. L'article dans le présent numéro du *Biochemical Journal* rédigé par Patham *et al.*, une équipe conjointe des universités de Pittsburgh et de Géorgie, représente une approche pour exploiter cette divergence. Les auteurs de l'étude ont exploité de nouveaux aspects de la

biochimie au sein du système pour la translocation des polypeptides naissants à travers la membrane du réticulum endoplasmique pour identifier trois composés qui sont capables d'inhiber le processus. Ils démontrent ensuite que ces composés sont à la fois trypanocides mais également bien tolérés par les cellules de tissu humains en culture. Ces observations peuvent présenter de nouvelles pistes intéressantes dans la lutte contre la trypanosomose et identifient potentiellement une nouvelle cible dont le potentiel thérapeutique peut être étudié.

14882. **Haines, L. R., Thomas, J. M., Jackson, A. M., Eyford, B. A., Razavi, M., Watson, C. N., Gowen, B., Hancock, R. E. et Pearson, T. W., 2009.** Killing of trypanosomatid parasites by a modified bovine host defence peptide, BMAP-18. [Élimination des parasites trypanosomatides par un peptide modifié de défense de l'hôte bovin, BMAP-18.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **3** (2): e373.

Department of Biochemistry and Microbiology, Université de Victoria, Victoria, British Columbia, Canada.

Les maladies tropicales causées par les parasites continuent à cause une dévastation socio-économique qui se propage dans le monde entier. Il existe un besoin croissant de nouvelles mesures de lutte pour un grand nombre de ces maladies à cause de la chimiorésistance croissante présentée par les parasites et des problèmes de toxicité des médicaments. Une approche nouvelle est d'appliquer les peptides de défense de l'hôte (autrefois appelés peptides antimicrobiens) à la lutte contre les maladies, soit pour traiter les hôtes infectés, soit pour prévenir la transmission des maladies en interférant avec les parasites dans leurs insectes vecteurs. Un effecteur antiparasitaire puissant est le peptide myéloïde antimicrobien bovin BMAP-27, membre de la famille de la cathélicidine. Bien que BMAP-27 soit un inhibiteur puissant de la croissance microbienne, il présente également une cytotoxicité pour les cellules de mammifères à des concentrations plus fortes. Nous avons testé l'activité antiparasitaire de BMAP-18, un peptide tronqué dépourvu de la séquence hydrophobe du C-terminal de la molécule mère BMAP-27, une altération qui confère une toxicité réduite pour les cellules de mammifères. BMAP-18 présentait une forte activité d'inhibition de la croissance contre plusieurs espèces et stades du cycle biologique des trypanosomes africains, des trypanosomes des poissons et des parasites *Leishmania in vitro*. Comparé au BMAP-27 natif, le peptide tronqué BMAP-18 présentait une cytotoxicité réduite pour une grande variété de cellules de mammifères et d'insectes et pour *Sodalis glossinidius*, un symbiote bactérien de la glossine vecteur. La coloration fluorescente rhodamine 123 a été utilisée dans l'immunofluorescence et des expériences de cytométrie en flux pour montrer que BMAP-18 à de faibles concentrations perturbait rapidement le potentiel mitochondrial sans altération évidente des membranes plasmiques du parasite, induisant de ce fait la mort par apoptose. Une microscopie électronique à balayage a révélé que des concentrations plus élevées de BMAP-18 induisaient des lésions des membranes chez les parasites au bout de 15 minutes d'exposition seulement, les éliminant par nécrose. En plus de l'élimination directe des parasites, BMAP-18 s'avérait inhiber la sécrétion induite par LPS du facteur de nécrose tumorale alpha, une cytokine associée à une inflammation et à une cachexie chez les patients atteints de maladie du sommeil. En prélude à des applications *in vivo*, des anticorps à affinité élevée à BMAP-18 ont été produits chez les lapins et utilisés dans des analyses d'immunoprecipitation de masse pour détecter le peptide intact dans le sang et le plasma humain. Pour conclure, BMAP-18, une forme tronquée du BMAP-27 antimicrobien puissant, présentait une faible toxicité pour les cellules de mammifères, les cellules d'insectes et le symbiote

bactérien de la glossine *Sodalis glossinidius* tout en conservant la capacité d'éliminer une variété d'espèces et de stades du cycle biologique des parasites kinétoplastides pathogènes *in vitro*. BMAP-18 inhibait également la sécrétion du facteur de nécrose tumorale alpha, une cytokine inflammatoire qui joue un rôle dans la cachexie associée à la maladie du sommeil africaine. Ces conclusions corroborent l'idée selon laquelle BMAP-18 devrait être étudié comme candidat pour la thérapie d'hôtes infectés avec des trypanosomes ayant une importance économique comme les bovins, les poissons et les humains et pour une expression paratransgénique dans *Sodalis glossinidius*, un symbiote bactérien dans la glossine vecteur, en tant que stratégie d'interférence avec la transmission des trypanosomes.

14883. Ishiyama, A., Otoguro, K., Namatame, M., Nishihara, A., Furusawa, T., Masuma, R., Shiomi, K., Takahashi, Y., Ichimura, M., Yamada, H. et Omura, S., 2008. *In vitro* and *in vivo* antitrypanosomal activity of two microbial metabolites, KS-505a and alazopeptin. [Activité antitrypanosomienne *in vitro* et *in vivo* de deux métabolites microbiens, le KS-505a et l'alazopeptine.] *Journal of Antibiotics (Tokyo)*, **61** (10): 627-632.

Research Center for Tropical Diseases, Center for Basic Research, Université Kitasato, Tokyo, Japon.

Notre programme de criblage en cours visant à découvrir de nouveaux antibiotiques antitrypanosomiens a évalué des composés isolés à partir de microorganismes du sol et étudié également les collections d'antibiotiques du Kitasato Institute for Life Sciences et de BioFrontier Laboratories de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. Nous avons maintenant découvert deux composés, le KS-505a et l'alazopeptine, qui présentent des caractéristiques antitrypanosomiennes modérées. Nous signalons ici les activités antitrypanosomiennes et les cytotoxicités *in vitro* et *in vivo* KS-505a et de l'alazopeptine, par rapport à certains médicaments antitrypanosomiens utilisés fréquemment. Il s'agit de la première signalisation d'activités antitrypanosomiennes *in vitro* et *in vivo* soit de KS-505a, soit de l'alazopeptine.

14884. Karioti, A., Skaltsa, H., Kaiser, M. et Tasdemir, D., 2009. Trypanocidal, leishmanicidal and cytotoxic effects of anthecotulide-type linear sesquiterpene lactones from *Anthemis auriculata*. [Effets trypanocides, leishmanicides et cytotoxiques de lactones de sesquiterpène linéaires de type anthecotulide provenant d'*A. auriculata*.] *Phytomedicine*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Department of Pharmacognosy and Chemistry of Natural Products, School of Pharmacy, Université d'Athènes, 157 71 Athènes, Grèce.

La trypanosomose et la leishmaniose posent des menaces majeures à la santé publique dans de nombreux pays, en particulier en Afrique subsaharienne et en Amérique du Sud. Dans la présente étude, nous avons évalué l'activité antiprotozoaire *in vitro* de trois lactones de sesquiterpène linéaires et irrégulières isolés récemment à partir de l'*Anthemis auriculata* grecque, à savoir l'anthécotulide (1), le 4-hydroxyanthécotulide (2) et le 4-acétoxyanthécotulide (3). Les formes trypomastigotes de *Trypanosoma brucei rhodesiense* et de *T. cruzi* ainsi que les amastigotes axéniques de *Leishmania donovani* ont été utilisés pour les essais. Le potentiel cytotoxique des composés a également été évalué contre les myoblastes squelettiques (cellules L6) de mammifères (rat). Tous les composés présentaient

une activité trypanocide et leishmanicide puissante. Le 4-hydroxyanthécotulide (2) apparaissait être le composé le plus actif contre tous les parasites, en particulier contre *T. b. rhodesiense* (CI(50) 0,56µg/ml) tandis que le 4-acétoxyanthécotulide (3) était le moins actif. Les trois métabolites étaient toxiques pour les cellules de mammifères, ce qui pourrait limiter leur utilisation en tant qu'agents antiprotozoaires.

14885. **Kaur, S., Shivange, A. V. et Roy, N., 2009.** Structural analysis of trypanosomal sirtuin: an insight for selective drug design. [Analyse structurale de la sirtuine trypanosomienne: un aperçu pour la conception de médicaments sélectifs.] *MolecularDiversity*. **Publication électronique avant l'impression le 29 avril.**

Department of Biotechnology, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Sector 67, S.A.S Nagar, Mohali, Punjab, 160062, Inde.

La famille des Trypanosomatidae continue à imposer un fardeau de maladies infectieuses à des pays qui sont les moins équipés pour faire parvenir de nouveaux médicaments aux dispensaires. En ce qui concerne les maladies causées par cette famille de parasites (trypanosomose africaine, maladie de Chagas et leishmaniose), il n'existe aucun vaccin et les médicaments actuellement disponibles présentent une efficacité insuffisante, une toxicité excessive et une perte constante d'efficacité à cause de la résistance. La disponibilité de la séquence du génome des pathogènes de cette famille offre une piste unique pour identifier des cibles nouvelles de médicaments courants pour les trois pathogènes. La famille de la sirtuine de désacétylases dépendant de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) est remarquablement conservée tout au long de l'évolution des archéobactéries aux eucaryotes et joue un rôle important dans la biologie et la virulence des trypanosomatidae. Afin d'obtenir un aperçu pour la conception de médicaments sélectifs, des modèles tridimensionnels de sirtuine de *L. major*, *L. infantum*, *T. brucei* et de *T. cruzi* ont été construits par modélisation d'homologie et comparés à la sirtuine humaine. Les potentiels électrostatiques moléculaires et l'analyse de l'empreinte de ces modèles suggèrent que le domaine catalytique liant l'inhibiteur comporte diverses différences structurelles mineures dans le site actif de la sirtuine trypanosomienne et humaine, quelle que soit la similarité de la séquence. Les présentes études ont des implications pour la conception de stratégies efficaces visant à identifier des inhibiteurs qui puissent être développés en tant que nouveaux médicaments antitrypanosomiens à spectre large.

14886. **Kodama, H., Denso, Okazaki, F. et Ishida, S., 2008.** Protective effect of humus extract against *Trypanosoma brucei* infection in mice. [Effet protecteur de l'extrait d'humus contre une infection à *T. brucei* chez les souris.] *Journal of Veterinary Medical Science*, **70** (11): 1185-1190.

Laboratory of Veterinary Immunology, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Université de la Préfecture d'Osaka, Osaka, Japon. [kodama@vet.osakafu-u.ac.jp].

Les substances humiques sont formées au cours de la décomposition de la matière organique en humus et sont trouvées dans de nombreux environnements naturels dans lesquels des matériaux organiques et des microorganismes sont présents. Une administration par voie orale d'extrait d'humus à des souris a induit une protection efficace contre une

infection expérimentale avec les deux sous-espèces, *Trypanosoma brucei brucei* et *T. brucei gambiense*. La mortalité était la plus réduite parmi les souris qui recevaient un extrait de 3 pour cent d'humus pendant 21 jours dans l'eau potable *ad libitum*. Les cellules de la rate des souris recevant de l'humus présentaient une activité cytotoxique non spécifique significative contre des cellules cibles L1210 de leucémie des souris. Les cellules de la rate produisaient également des quantités significativement plus élevées d'interféron gamma lorsque stimulées *in vitro* avec de la Concanavaline A que les cellules de souris témoins normales. Ces résultats indiquent clairement que l'administration d'extrait d'humus aux souris induisait une résistance efficace à une infection avec *Trypanosoma*. Une stimulation du système immunitaire inné peut être impliquée dans la défense de l'hôte contre la trypanosomose.

14887. **Link, A., Heidler, P., Kaiser, M. et Brun, R., 2009.** Synthesis of a series of N(6)-substituted adenosines with activity against trypanosomatid parasites. [Synthèse d'une série d'adénosines substituées à la position N(6) présentant une activité contre les parasites trypanosomatides.] *European Journal of Medicinal Chemistry*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Institute of Pharmacy, Université Ernst-Moritz-Arndt, Friedrich-Ludwig-Jahn-Strasse 17, 17487 Greifswald, Allemagne.

L'implication de la récupération de la purine dans l'accumulation des médicaments trypanocides actuels est importante pour le traitement de la maladie du sommeil africaine. La spécificité du substrat des transporteurs essentiels de nucléoside présente, par conséquent, un intérêt physiologique et pharmacologique. Avec l'intention de contribuer aux connaissances de terrain, une série de 16 dérivés d'adénosine avec des substitués à la position N(6) a été préparée afin d'évaluer leur potentiel d'inhibition de *Trypanosoma brucei* sp. *in vitro*. Un fragment non modifié de ribose a été sélectionné pour conserver les motifs clés de reconnaissance moléculaires de l'arsenal des protéines de la membrane intégrale exprimées en grand nombre sur la membrane plasmique du protozoaire. Deux des nouveaux composés préparés au moyen d'un protocole d'acylation assistée par un polymère présentaient des activités antitrypanosomiennes dans la gamme micromolaire inférieure à 10.

14888. **Mdachi, R. E., Thuita, J. K., Kagira, J. M., Ngotho, J. M., Murilla, G. A., Ndung'u, J. M., Tidwell, R. R., Hall, J. E. et Brun, R., 2009.** Efficacy of the novel diamidine compound 2,5-Bis(4-amidinophenyl)-furan-bis-O-methylamidoxime (pafuramidine, DB289) against *Trypanosoma brucei rhodesiense* infection in vervet monkeys after oral administration. [Efficacité d'un nouveau composé de la diamidine, 2,5-Bis(4-amidinophényle)-furan-bis-O-méthylamidoxime (pafuramidine, DB289) contre une infection à *T. brucei* après une administration orale chez des singes vervet.] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53** (3): 953-957.

Kenya Agricultural Research Institute-Trypanosomiasis Research Centre, Kikuyu, Kenya. [elliemdachi1957@yahoo.com].

Étant donné le manque de médicaments à administration orale pour la trypanosomose humaine africaine, les patients doivent être hospitalisés pendant 10 à 30 jours pour faciliter le traitement avec des médicaments administrés par voie parentérale. L'efficacité d'un nouveau

promédicament administré par voie orale, 2,5-bis(4-amidinophényle)-furan-bis-O-méthylamidoxime (pafuramidine, DB289), a été testée dans le modèle de la maladie du sommeil chez les singes vervet (*Chlorocebus [Cercopithecus] aethiops*). Cinq groupes de trois animaux chacun ont été infectés par voie intraveineuse avec  $10^4$  cellules de *Trypanosoma brucei rhodesiense* KETRI 2537. Le septième jour après l'infection au cours du stade précoce de l'infection, les animaux des groupes 1, 2 et 3 ont reçu un traitement par voie orale avec de la pafuramidine à raison de 1, 3, ou 10 mg/kg de poids vif, respectivement, pendant cinq jours consécutifs. Les animaux des groupes 4 et 5 ont été traités avec 10 mg/kg pendant 10 jours consécutifs à partir du 14<sup>ème</sup> jour p.i. (groupe 4) ou du 28<sup>ème</sup> jour p.i. (groupe 5), au cours du stade avancé de la maladie. Dans les groupes traités au stade précoce, 10 mg/kg de pafuramidine guérissaient complètement les trois singes, alors que les doses de 3 mg/kg et de 1 mg/kg ne guérissaient qu'un des trois singes et ne guérissaient aucun des trois singes, respectivement. Le traitement des infections au stade avancé résultait en des taux de guérison d'un singe sur trois (groupe 4) et d'aucun des trois singes (groupe 5). Ces études ont démontré que la pafuramidine était active par voie orale chez les singes au stade précoce des infections à *T. brucei rhodesiense* à une dose supérieure à 3 mg/kg pendant 5 jours. Il était également évident que le médicament n'avait qu'une efficacité minime contre les infections au stade avancé, ce qui indique la capacité limitée de la molécule à traverser la barrière hémato-méningée. La présente étude a démontré que les diamidines par voie orale ont un potentiel pour le traitement du stade précoce de la maladie du sommeil.

14889. **Mogi, T., Ui, H., Shiomi, K., Omura, S., Miyoshi, H. et Kita, K., 2009.** Antibiotics LL-Z1272 identified as novel inhibitors discriminating bacterial and mitochondrial quinol oxidases. [Les antibiotiques LL-Z1272 identifiés en tant que nouveaux inhibiteurs distinguant entre les oxydases de quinol bactériennes et mitochondriales.] *Biochimica Biophysica Acta*, **1787** (2): 129-133.

Department of Biomedical Chemistry, Graduate School of Medicine, Université de Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japon. [tmogi@m.u-tokyo.ac.jp].

Pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques, nous avons criblé la collection chimique du Kitasato Institute for Life Sciences avec l'oxydase de quinol bactérienne, qui n'existe pas dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Nous avons identifié cinq prénylphénols, LL-Z1272beta, gamma, delta, varepsilon et zeta, en tant que nouveaux inhibiteurs pour le cytochrome bd d'*Escherichia coli*. Nous avons trouvé que ces composés inhibaient également l'oxydase d'ubiquinol de type bo d'*E. coli* et l'oxydase alternative du trypanosome bien que ces trois oxydases ne soient pas apparentées du point de vue structurel. LL-Z1272beta et varepsilon (dérivés déchlorés) étaient plus actifs contre le cytochrome bd alors que LL-Z1272gamma, delta, et zeta (dérivés chlorés) étaient des inhibiteurs puissants du cytochrome bo et de l'oxydase alternative du trypanosome. Par conséquent, les prénylphénols sont utiles pour l'inhibition sélective des oxydases de quinol et pour comprendre les mécanismes moléculaires des oxydases de quinol respiratoires en tant que sonde pour le site d'oxydation du quinol. Puisque les oxydases de quinol sont absentes des mitochondries des mammifères, LL-Z1272beta et delta, qui sont moins toxiques pour les cellules humaines, pourraient être utilisés en tant que composés têtes de série pour le développement de nouveaux agents chimiothérapeutiques contre les bactéries pathogènes et la trypanosomose africaine.

14890. **Moreira, O. C., Rios, P. F., Esteves, F. F., Meyer-Fernandes, J. R. et Barrabin, H., 2009.** CrATP as a new inhibitor of ecto-ATPases of trypanosomatids. [CrATP en tant que nouvel inhibiteur des ecto-ATPases des trypanosomatides.] *Parasitology*, **136** (1): 35-44.

Instituto de Bioquímica Médica, Programa de Biologia Estrutural, Centro de Ciências da Saúde, Université fédérale de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brésil.

Les protozoaires trypanosomatides incluent des espèces hétéroxéniques dont certaines sont pathogènes pour les humains, les animaux et les végétaux. La membrane des parasites contient des ecto-enzymes dont les sites actifs font face au milieu externe plutôt qu'au cytoplasme. *Herpetomonas* sp. présentait une activité d'ecto-ATPase dépendant de  $Mg^{2+}$ , une activité d'ecto-ADPase indépendante de Mg et une activité d'ecto-phosphatase. Les activités d'ecto-ADPase et de phosphatase étaient toutes deux activités insensibles à CrATP (chrome(III) adénosine 5'-complexe triphosphate). L'activité d'ecto-ATPase était inhibée de façon réversible. A une concentration d'ATP de 2  $\mu M$ , le  $K_i$  apparent était de  $4,7 \pm 1,0 \mu M$  mais une fraction de 40 à 50 pour cent environ était insensible à CrATP. Remarquablement, à une faible concentration du substrat (0,2 mM) plus de 90 pour cent de l'ecto-ATPase était inhibé avec  $K_i = 0,33 \pm 1,0 \mu M$ . Ces dépendances des paramètres sont interprétées comme la présence de 2 activités d'ecto-ATPases, l'une d'elles ayant une affinité apparente élevée à l'ATP et une sensibilité à CrATP. Le DIDS (4,4 diisothiocyanatostilbène 2,2' acide disulphonique), la suramine et l'ADP étaient également efficaces en tant qu'inhibiteurs. Seul l'ADP ne présentait aucune inhibition additive avec le CrATP. Le modèle d'inhibition partielle par CrATP était également observé pour les activités d'ecto-ATPase de *Leishmania amazonensis*, *Trypanosoma cruzi* et *Trypanosoma rangeli*. Le CrATP émerge en tant que nouvel inhibiteur des ecto-ATPases et en tant qu'outil pour mieux comprendre les propriétés et le rôle des ecto-ATPases dans la biologie des parasites.

14891. **Oluwafemi, A. J., Okanla, E. O., Camps, P., Munoz-Torrerob, D., Mackey, Z. B., Chiang, P. K., Seville, S. et Wright, C. W., 2009.** Evaluation of cryptolepine and huperzine derivatives as lead compounds towards new agents for the treatment of human African trypanosomiasis. [Évaluation des dérivés de cryptolepine et d'huperzine en tant que composés têtes de série sur la voie de nouveaux agents pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine.] *Natural Product Communications*, **4** (2): 193-198.

Department of Zoology, Université d'Ilorin, Ilorin, Nigéria.

Le cryptolépine alcaloïde (1) et huit analogues synthétiques (2 à 8) ont été évalués pour leurs activités *in vitro* contre *Trypanosoma brucei*. Quatre des analogues s'avéraient très puissants avec des valeurs de CI50 de moins de 3 nM et trois d'entre eux ont été évalués contre une infection à *T. brucei brucei* chez les rats. Le composé le plus efficace était 2, 7-dibromocryptolépine 7; une dose unique de 20 mg/kg administrée par voie orale supprimait la parasitémie et accroissait la durée moyenne de survie à 13,6 jours par rapport à 8,4 jours pour les témoins non traités. En outre, quatre dérivés de l'huperzine (9 à 12) s'avéraient avoir des activités antitrypanosomiennes *in vitro* avec des valeurs de CI50 allant de 303 à 377 nM.



14892. **Patham, B., Duffy, J., Lane, A., Davis, R. C., Wipf, P., Fewell, S. W., Brodsky, J. L. et Mensa-Wilmot, K., 2009.** Post-translational import of protein into the endoplasmic reticulum of a trypanosome: an *in vitro* system for discovery of anti-trypanosomal chemical entities. [Importation post-traductionnelle de protéine dans le réticulum endoplasmique d'un trypanosome: un système *in vitro* pour découvrir des entités chimiques antitrypanosomiennes.] *Biochemical Journal*, **419** (2): 507-517.

Department of Cellular Biology, Université de Géorgie, 724 Biological Sciences Building, Athens, GA 30602, E-U.

La THA (trypanosomose humaine africaine), causée par le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*, est une maladie émergente pour laquelle de nouveaux médicaments sont nécessaires. L'expression des protéines de la membrane plasmique, par exemple les glycoprotéines variables de surface (VSG), est essentielle pour l'établissement et le maintien d'une infection à *T. brucei*. Le transport d'une majorité de protéines à la membrane plasmique implique leur translocation dans le réticulum endoplasmique. Par conséquent, l'inhibition de l'importation de protéines dans le réticulum endoplasmique de *T. brucei* serait une cible logique pour découvrir des composés têtes de série contre les trypanosomes. Nous avons développé un système de *TbRM* (microsome de *T. brucei*) qui importe VSG\_117 de façon post-traductionnelle. En utilisant ce système, MAL3-101, l'équisétine et CJ-21 058 se sont avérés être des inhibiteurs à petites molécules de la translocation de VSG\_117 dans le réticulum endoplasmique. Ces agents éliminaient également les formes sanguines de *T. brucei in vitro*; les concentrations auxquelles 50 pour cent des parasites étaient éliminés (CI50) étaient de 1,5  $\mu\text{M}$  (MAL3-101), 3,3  $\mu\text{M}$  (équisétine) et 7  $\mu\text{M}$  (CJ-21 058). Par conséquent, l'importation de VSG\_117 dans le *TbRM* est une analyse rapide et nouvelle pour identifier de «nouvelles entités chimiques» (ex: MAL3-101, équisétine et CJ-21 058) pour développer des médicaments antitrypanosomiens.

14893. **Prasanna, S. et Doerksen, R. J., 2009.** Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. [Surface topologique polaire: un descripteur utile dans l'analyse bidimensionnelle des rapports quantitatifs structure-activité.] *Current Medicinal Chemistry*, **16** (1): 21-41.

Department of Medicinal Chemistry, Université du Mississippi, MS 38677-1848, E-U.

La surface topologique polaire qui utilise les contributions d'un groupe fonctionnel basées sur une vaste base de données de structures, est une mesure commode de la surface polaire qui évite la nécessité de calculer la structure tridimensionnelle des ligands ou de décider quelle(s) conformation(s) biologique(s) est(sont) pertinentes. Nous démontrons l'utilité de la surface topologique polaire dans l'analyse bidimensionnelle des rapports quantitatifs structure-activité pour 14 jeux de données diverses d'activité pharmacologique. Bien qu'une vaste collection de rapports indiquant l'importance des descripteurs bidimensionnels classiques tels que logP calculé (ClogP) et la réfractivité molaire calculée (CMR) existe dans la documentation sur l'analyse bidimensionnelle des rapports quantitatifs structure-activité, il s'agit du premier rapport démontrant la valeur de la surface topologique polaire en tant que descripteur pertinent pour un vaste ensemble divers du point de vue

structurel et pharmacologique de catégories de composés. Nous abordons également les limitations de l'applicabilité de ce descripteur pour une analyse bidimensionnelle des rapports quantitatifs structure-activité. Nous avons observé une corrélation négative de la surface topologique polaire avec les données d'activité pour les alcaloïdes anticancéreux, les agonistes MT1 et MT2, MAO-B et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha et une corrélation positive avec les données d'activité d'inhibition pour la télomérase, PDE-5, GSK-3, DNA-PK, l'aromatase, le paludisme, les trypanosomatides et les agonistes CB2.

14894. **Rubio, B. K., Tenney, K., Ang, K. H., Abdulla, M., Arkin, M., McKerrow, J. H. et Crews, P., 2009.** The marine sponge *Diacarnus bismarckensis* as a source of peroxiterpene inhibitors of *Trypanosoma brucei*, the causative agent of sleeping sickness. [L'éponge de mer *D. bismarckensis* en tant que source d'inhibiteurs de peroxyterpènes de *T. brucei*, l'agent causant la maladie du sommeil.] *Journal of Natural Products*, **72**(2):218-222.

Department of Chemistry and Biochemistry and Institute for Marine Sciences, Université de Californie Santa Cruz, Santa Cruz, Californie, E-U, Sandler Center for Basic Research in Parasitic Disease, Université de Californie San Francisco, San Francisco, Californie, E-U, and Small Molecule Discovery Center, Université de Californie San Francisco, San Francisco, Californie, E-U.

La trypanosomose humaine africaine, aussi connue sous le nom de maladie du sommeil africaine, est une maladie tropicale négligée pour laquelle les options thérapeutiques sont inadéquates. Nous avons lancé une entreprise en collaboration pour découvrir de nouvelles têtes de série en utilisant notre collection d'extraits et de composés de produits naturels pour notre criblage primaire de l'inhibition de la croissance de *Trypanosoma brucei*. Une évaluation soigneuse des données spectrales des produits naturels et de leurs dérivés a permis d'élucider la configuration absolue (avec la méthode de Mosher modifiée) de deux nouveaux peroxyterpènes: (+)-muquibilone B et (-)-ent-muquibilone. Cinq composés connus ont également été isolés: (+)-sigmosceptrelline A, (+)-ester méthylique de sigmosceptrelline A, (-)-sigmosceptrelline B, (+)-épi-muquibilline A, et (-)-ester méthylique d'épi-nuapapuine B. Les peroxyterpènes isolés démontraient des activités dans la gamme CI(50) = 0,2 à 2 µg/mL.

14895. **Sanderson, L., Dogruel, M., Rodgers, J., De Koning, H. et Thomas, S. A., 2009.** Pentamidine movement across the murine blood-brain and blood-CSF barriers; effect of trypanosome infection, combination therapy, P-glycoprotein and MRP. [Déplacement de la pentamidine à travers les barrières hémato-méningée et hémato-LCR murines; effet d'une infection trypanosomienne, polythérapie, glycoprotéine P et protéine associée à une chimiorésistance multiple.] *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **Publication électronique le 4 mars.**

King's College London and University of Glasgow Veterinary School, Université de Glasgow, Glasgow, R-U. [sarah.thomas@kcl.ac.uk].

Au cours du premier stade de la trypanosomose humaine africaine (THA), *T. b. gambiense* est trouvé principalement dans le sang et un traitement avec de la pentamidine est utilisé. La pentamidine est principalement inefficace lorsque les parasites ont envahi le SNC. On pense que ce manque d'efficacité est dû à l'incapacité de la pentamidine à traverser la

barrière hémato-méningée bien que cela n'ait jamais été étudié de façon directe. La présente étude aborde ce problème en utilisant une perfusion cérébrale chez des souris saines, des souris dépourvues de glycoprotéine P et dans un modèle murin de THA (*T. b. brucei*). L'influence de médicaments antitrypanosomiens supplémentaires sur l'acheminement de la pentamidine au SNC a également été étudiée. Les résultats ont révélé que  $^3\text{H}$  pentamidine peut traverser la barrière hémato-méningée bien qu'une proportion soit conservée par l'endothélium capillaire et échoue à atteindre le cerveau de souris saines ou infectées avec des trypanosomes (jusqu'à 21 jours p.i.). La répartition de la pentamidine dans le SNC était accrue au stade final (et peut-être terminal) d'une infection trypanosomienne en partie à cause de la perte de l'intégrité de la barrière (28 à 35 jours p.i.) telle que mesurée par  $^{14}\text{C}$  sucrose et  $^3\text{H}$  suramine. En outre, la répartition de la pentamidine dans le SNC impliquait des transporteurs d'afflux et d'écoulement (par le biais de la glycoprotéine P et de la protéine associée à la chimiorésistance multiple) et était affectée par les autres agents antitrypanosomiens, la suramine, le mélarsoprol et le nifurtimox mais pas par l'éflornithine. Ces interactions pourraient contribuer aux effets secondaires ou conduire au développement d'une chimiorésistance chez les parasites. Il faut, par conséquent, prendre des précautions lorsque l'on conçoit des polythérapies contenant de la pentamidine ou d'autres analogues de diamidine. Cependant, une administration simultanée de glycoprotéine P et/ou d'inhibiteurs de la protéine associée à une chimiorésistance multiple avec de la pentamidine, ou d'autres diamidines, pourrait fournir un moyen d'améliorer l'efficacité contre la THA au stade de l'implication du SNC.

**14896. Smith, T. K., Young, B. L., Denton, H., Hughes, D. L. et Wagner, G. K., 2009.**

First small molecular inhibitors of *T. brucei* dolicholphosphate mannose synthase (DPMS), a validated drug target in African sleeping sickness. [Premiers inhibiteurs à petite molécule de la dolicholphosphate mannose synthase (DPMS) de *T. brucei*, une cible de médicament validée dans la maladie du sommeil africaine.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **19** (6): 1749-1752.

Centre for Biomolecular Sciences, The North Haugh, The University, St. Andrews, Écosse, R-U.

Des molécules à effet de médicament ayant une activité contre *Trypanosoma brucei* sont nécessaires d'urgence en tant que produits thérapeutiques potentiels pour le traitement de la maladie du sommeil africaine. En partant d'inhibiteurs connus d'autres glycosyltransférases, nous avons développé les premiers inhibiteurs à petite molécule de dolicholphosphate mannose synthase (DPMS), une mannosyltransférase impliquée de façon cruciale dans la biosynthèse du glycoconjugat chez *T. brucei*. Nous montrons que ces inhibiteurs de DPMS empêchent la biosynthèse des ancres de glycosylphosphatidylinositol (GPI) et possèdent une activité trypanocide contre les trypanosomes vivants.

14897. **Steverding, D. et Wang, X., 2009.** Evaluation of anti-sleeping-sickness drugs and topoisomerase inhibitors in combination on *Trypanosoma brucei*. [Évaluation des médicaments contre la maladie du sommeil et des inhibiteurs de topoisomérase en combinaison sur *T. brucei*.] *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **63**:1293-1295.

BioMedical Research Centre, School of Medicine, Health Policy and Practice, Université d'East Anglia, Norwich NR4 7TJ, R-U.

**Pas de résumé disponible.**

14898. **Toriizuka, Y., Kinoshita, E., Kogure, N., Kitajima, M., Ishiyama, A., Otoguro, K., Yamada, H., Omura, S. et Takayama, H., 2008.** New lycorine-type alkaloid from *Lycoris traubii* and evaluation of antitrypanosomal and antimalarial activities of lycorine derivatives. [Nouvel alcaloïde de type lycorine provenant de *L. traubii* et évaluation des activités antitrypanosomiennes et antipaludiques des dérivés de la lycorine.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **16** (24): 10182-10189.

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Université Chiba, 1-33 Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japon.

Un nouveau dérivé de la lycorine LT1 (4) a été isolé de la partie aérienne et des bulbes de *Lycoris traubii* Hayward (*Amaryllidaceae*). Une analyse spectroscopique et une semi-synthèse ont établi que sa structure, incluant une configuration absolue, est 1-O-(3'S)-hydroxybutanoyllycorine. Certains dérivés d'ester de lycorine, y compris LT1, ont été examinés pour leur activité d'inhibition contre *Trypanosoma brucei brucei*, le parasite associé à la maladie du sommeil, et contre *Plasmodium falciparum*, l'agent causant le paludisme. Parmi eux, 2-O-acétyllycorine (6) présentait l'activité la plus puissante contre le parasite *T. b. brucei*, et LT1 (4), 1-O-(3'R)-hydroxybutanoyllycorine (8), 1,2-di-O-butanoyllycorine (11), et 1-O-propanoyllycorine (12) présentaient une activité significative contre *P. falciparum* dans une expérience *in vitro*.

14899. **Vanhamme, L., 2008.** Trypanosome RNA polymerases and transcription factors: sensible trypanocidal drug targets? [Polymérases de l'ARN des trypanosomes et facteurs de transcription: des cibles raisonnables pour les médicaments trypanocides?] *Current Drug Targets*, **9** (11): 979-996.

Laboratoire de Parasitologie Moléculaire, Institut de Biologie et Médecine Moléculaire (IBMM), Université Libre de Bruxelles (ULB), 12 rue des Professeurs Jeener et Brachet, 6041 Gosselies, Belgique.  
[luc.vanhamme@ulb.ac.be].

Les trypanosomes et *Leishmania* sont les agents de plusieurs maladies parasitaires importantes qui menacent des centaines de millions d'êtres humains dans le monde entier. Comme ils ont divergé tôt au cours de l'évolution, ils présentent des caractéristiques moléculaires originales. Ces particularités définissent chacune des cibles spécifiques putatives pour des médicaments antiparasitaires. La transcription affiche son lot de caractéristiques uniques dans les trypanosomes et sera prise comme exemple pour découvrir

ces cibles. Les caractéristiques uniques de la transcription chez les trypanosomes incluent une transcription constitutive et poly-cistronique par une polymérase II de l'ARN ainsi qu'une transcription des gènes codant les protéines par une polymérase I de l'ARN. Il est en train de devenir clair que ces mécanismes uniques sont accomplis par des protagonistes moléculaires spécialisés. Les premiers de ceux-ci ont été caractérisés récemment. Ils sont examinés et leur caractère approprié en tant que cibles de médicaments est commenté.

14900. **Weis, R. et Seebacher, W., 2009.** New bicyclic amines: synthesis and SARs of their action against the causative organisms of malaria and sleeping sickness. [Nouvelles amines bicycliques: synthèse et rapport structure-activité de leur action contre les organismes causant le paludisme et la maladie du sommeil.] *Current Medicinal Chemistry*, **16** (11): 1426-1441.

Institute of Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Chemistry, Université Karl-Franzens, Universitätsplatz 1, A-8010 Graz, Autriche. [we.seebacher@uni-graz.at].

Les amines bicycliques substituées au diaryl sont une catégorie de composés guère étudiée. Seul un petit nombre d'entre elles est décrit et leurs activités biologiques sont mal signalées. Au cours de notre travail dans le domaine de la chimie hétérocyclique, nous avons trouvé que 4-dialkylaminobicyclo[2.2.2]octan-2-ones et -ols présentent des propriétés antiprotozoaires contre *Plasmodium falciparum* K(1) et *Trypanosoma brucei rhodesiense*, les organismes causant le paludisme tropical et la trypanosomose humaine africaine. Par conséquent, nous avons synthétisé plus de 200 dérivés afin d'étudier leurs activités antitrypanosomiennes et antiplasmodiales ainsi que leur cytotoxicité en utilisant des analyses sur microplaque *in vitro*. Même si la cible et le mécanisme d'action de ces composés restent inconnus, nous pouvons au moins fournir plusieurs rapports de structure-activité pour cette catégorie intéressante de composés. En outre, nous avons obtenu une amélioration distincte de leurs propriétés antiplasmodiales et antitrypanosomiennes.

## 8. RECHERCHE SUR LES TRYPANOSOMES

### (a) CULTURE DE TRYPANOSOMES

### (b) TAXONOMIE, CARACTÉRISATION DES ISOLATS

14901. **Delespaux, V., Dinka, H., Masumu, J., Van den Bossche, P. et Geerts, S., 2008.** Five-fold increase in *Trypanosoma congolense* isolates resistant to diminazene aceturate over a seven-year period in Eastern Zambia. [Quintuplement des isolats de *T. congolense* résistant à l'acéturate de diminazène au cours d'une période de sept ans en Zambie orientale.] *Drug Resistance Updates*, **11** (6): 205-209.

Département de santé animale, Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, B-2000 Anvers, Belgique. [vdelespaux@itg.be].

Deux groupes d'isolats de *Trypanosoma congolense* prélevés sur des bovins en 1996 (n=39) et en 2003 (n=38) dans la province orientale de la Zambie ont été analysés par BclI-

ACP-PLFR pour évaluer l'évolution de la résistance à l'acéturate de diminazène au cours d'une période de sept ans. Les résultats indiquent un accroissement significatif de la résistance à l'acéturate de diminazène au cours de cette période relativement courte. En 1996, sur les 39 isolats, 61,5 pour cent s'avéraient sensibles, 12,8 pour cent étaient résistants et 25,7 pour cent avaient un profil mixte par BcII-ACP-PLFR. En 2003, sur les 38 isolats, 10,5 pour cent s'avéraient sensibles, 63,2 pour cent étaient résistants et 26,3 pour cent présentaient un profil mixte par BcII-ACP-PLFR. Des tests *in vivo* chez des souris ont indiqué que les isolats avec un profil sensible ou mixte par PLFR étaient sensibles à l'acéturate de diminazène alors que les isolats avec un profil résistant par PLFR étaient résistants. Puisqu'il n'y a aucune indication que la pression de médicament se soit accrue entre 1996 et 2003, nous suggérons qu'un échange génétique de gènes de résistance pourrait expliquer la fréquence accrue d'une résistance à l'acéturate de diminazène.

14902. **Hamilton, P. B., Adams, E. R., Njiokou, F., Gibson, W. C., Cuny, G. et Herder, S., 2009.** Phylogenetic analysis reveals the presence of the *Trypanosoma cruzi* clade in African terrestrial mammals. [Une analyse phylogénétique révèle la présence du groupe monophylétique de *T. cruzi* chez des mammifères terrestres africains.] *Infection, Genetics and Evolution*, **9** (1): 81-86.

School of Biosciences, Université d'Exeter, Exeter, R-U.  
[p.b.hamilton@exeter.ac.uk].

Malgré l'impact de certaines espèces de trypanosomes sur la santé humaine et animale, la diversité totale des trypanosomes en Afrique est mal comprise. Une étude récente a examiné la prévalence des trypanosomes chez une grande variété de vertébrés sauvages au Cameroun au moyen de tests d'ACP spécifiques aux espèces mais six isolats de trypanosomes sont restés non identifiés. Ils sont été réexaminés ici à l'aide d'une codification fluorescente à barres de la longueur du fragment et d'une analyse phylogénétique de la glyceraldéhyde phosphate déshydrogénase glycosomale gGAPDH et des gènes 18S d'ARN ribosomal (ARNr). Les isolats provenant d'un singe (*Cercopithecus nictitans*) et d'un Nandinie (*Nandinia binotata*) appartenaient au groupe monophylétique de *Trypanosoma cruzi*, connu uniquement auparavant chez les mammifères terrestres du Nouveau Monde et d'Australie, et chez les chauves-souris d'Afrique, d'Europe et d'Amérique du Sud. Sur les quatre autres isolats, trois provenant d'antilopes ont été identifiés comme étant *Trypanosoma theileri*, et un isolat provenant d'un crocodile comme étant *T. grayi*. Il s'agit de la première signalisation de trypanosomes du groupe monophylétique de *T. cruzi* chez des mammifères terrestres africains et elle étend la répartition mondiale connue du groupe monophylétique chez les mammifères terrestres. Auparavant, on avait fait l'hypothèse que les trypanosomes d'Afrique et du Nouveau Monde avaient divergé après la séparation des continents, en datant la divergence à il y a environ 100 millions d'années. Les nouvelles indications suggèrent qu'un transfert intercontinental s'est produit bien après cette date, peut-être par le biais de chauves-souris ou de rongeurs, ce qui a permis à ces trypanosomes de s'établir et d'évoluer dans les mammifères terrestres africains, et mettent en question la validité de baser les arbres moléculaires des trypanosomes sur la séparation des continents.

14903. **Madeira, M. F., Sousa, M. A., Barros, J. H., Figueiredo, F. B., Fagundes, A., Schubach, A., CC, D. E. P., Faissal, B. N., Fonseca, T. S., Thoma, H. K. et Marzochi, M. C., 2009.** *Trypanosoma caninum* n. sp. (Protozoa: Kinetoplastida) isolated from intact skin of a domestic dog (*Canis familiaris*) captured in Rio de Janeiro, Brazil. [*T. caninum* n. sp. (Protozoa: Kinetoplastida) isolé de la peau intacte d'un chien domestique (*Canis familiaris*) capturé à Rio de Janeiro, au Brésil.] *Parasitology*, **136** (4): 411-423.

Laboratório de Vigilância em Leishmanioses, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brésil. [fatima.madeira@ipecc.fiocruz.br].

Une espèce inconnue de *Trypanosoma* a été isolée à partir d'une culture axénique de peau intacte d'un chien domestique capturé à Rio de Janeiro, au Brésil, qui était co-infecté avec *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Des frottis colorés au Giemsa de cultures dans différents milieux ont révélé la présence d'épimastigotes, de trypomastigotes, de sphéromastigotes, de phases de transition et de formes se divisant (épimastigotes ou sphéromastigotes). La fréquence la plus élevée de trypomastigotes était observée dans les milieux de RPMI (15,2 pour cent) et de DMEM (9,2 pour cent) contenant 5 pour cent de sérum fœtal de veau, la longueur moyenne de ces formes étant de 43,0 et de 36,0 µm, respectivement. Une analyse moléculaire par application séquentielle d'analyses d'ACP indiquait que ce trypanosome diffère de *Trypanosoma cruzi* et de *T. rangeli* quand des amorces spécifiques étaient appliquées. Par contre, une stratégie d'ACP ciblée sur le domaine D7 de 24salph ADN<sub>r</sub>, utilisant les amorces D75/D76, amplifiait des produits de 250 bp environ dans cet isolat (souche A-27), différents des produits d'amplification obtenus avec *T. cruzi* et *T. rangeli*. Cet organisme diffère de *T. cruzi* principalement par la taille de ses formes trypomastigotes et de ses kinétoplastes et par l'absence de pathogénicité pour les macrophages et les triatomas. Il est également distinct du point de vue morphologique des trypanosomes salivaires signalés au Brésil. L'analyse des isoenzymes à 8 loci démontrait un type de bande très particulier clairement distinct de ceux de *T. rangeli* et de *T. cruzi*. Nous concluons que cet isolat est une nouvelle espèce de *Trypanosoma*. Nous suggérons le nom *T. caninum*.

14904. **Masumu, J., Geysen, D. et Bossche, P. V., 2009.** Endemic type of animal trypanosomiasis is not associated with lower genotype variability of *Trypanosoma congolense* isolates circulating in livestock. [Le type endémique de trypanosomose animale n'est pas associé à la variabilité plus faible du génotype des isolats de *T. congolense* circulant dans le bétail.] *Research in Veterinary Science*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Université de Prétoria, Department of Veterinary Tropical Diseases, Onderstepoort, Prétoria, Gauteng 0110, Afrique du Sud.

Afin de vérifier si le faible impact sur la production du bétail dans les zones endémiques est lié au faible nombre de souches de trypanosomes circulant dans le bétail, 37 isolats de *Trypanosoma congolense* prélevés chez des bovins dans 11 sites d'une zone de trypanosomose endémique dans l'est de la Zambie ont été caractérisés pour la variabilité du génotype à l'aide d'une technique modifiée du polymorphisme amplifié de la longueur du

fragment. Les isolats ont ensuite été clonés pour évaluer la présence d'infections mixtes chez les bovins pris individuellement. Les résultats obtenus ont révélé une diversité élevée du génotype (94,6 pour cent) parmi ces isolats. A l'exception d'un site, tous les isolats avaient des profils différents de polymorphisme amplifié de la longueur du fragment dans chacun des sites. Lorsque l'on comparait les clones, trois (8 pour cent) des 37 isolats présentaient des infections mixtes. Ces résultats indiquent la circulation d'un nombre élevé de souches dans cette zone où la trypanosomose est endémique malgré le faible impact de cette maladie sur la production du bétail.

14905. **Poinar Jr, G., 2008.** *Leptoconops nosopheris* sp. n. (Diptera: *Ceratopogonidae*) and *Paleotrypanosoma burmanicus* gen. n., sp. n. (Kinetoplastida: *Trypanosomatidae*), a biting midge-trypanosome vector association from the Early Cretaceous. [*L. nosopheris* sp. n. (Diptera: *Ceratopogonidae*) et *P. burmanicus* gen. n., sp. n. (Kinetoplastida: *Trypanosomatidae*), une association entre un brûlot et un vecteur de trypanosomes de la période du Crétacé inférieur.] *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, **103** (5): 468-471.

Department of Zoology, Université de l'État d'Oregon, Corvallis, OR 97331, E-U. [poinarg@science.oregonstate.edu].

*Leptoconops nosopheris* sp. n., provenant d'un brûlot femelle rempli de sang dans de l'ambre birman du Crétacé inférieur, est décrit. La nouvelle espèce est caractérisée par un flagellomère terminal très allongé, des cerques allongés, et un éperon indistinct sur le métatibia. Le tube digestif et les glandes salivaires de ce brûlot contenaient des trypanosomes digénétiques (Kinetoplastida: *Trypanosomatidae*). Ces trypanosomes sont décrits en tant que *Paleotrypanosoma burmanicus* gen. n., sp. n., qui représente la première signalisation de fossile d'un lignage générique de *Trypanosoma*.

14906. **Sato, H., Takano, A., Kawabata, H., Une, Y., Watanabe, H. et Mukhtar, M. M., 2009.** *Trypanosoma cf. varani* in an imported ball python (*Python reginus*) from Ghana. [*T. cf. varani* chez un python royal (*P. reginus*) importé du Ghana.] *Journal of Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 12 janvier.**

Université de Yamaguchi and National Institute of Infectious Diseases, Japon et Université d'Azabu et Université de Khartoum, Soudan.

La sang périphérique d'un python royal (*Python reginus*) importé du Ghana a été cultivé dans un milieu de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) pour isoler *Borrelia* sp., ce qui a résulté en l'apparition prédominante de trypanosomes individuels et en grappes d'une variété de formes morphologiques. La caractérisation phylogénétique moléculaire de ces trypanosomes cultivés à l'aide de la petite sous-unité d'ADNr a indiqué que ce python était infecté avec une espèce étroitement apparentée à *Trypanosoma varani* Wenyon, 1908, décrit à l'origine chez le varan du Nil (*Varanus niloticus*) provenant du Soudan. En outre, les séquences de nucléotide du gène glycosomal de glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase des deux isolats présentaient peu de différences. Les frottis de sang colorés au Giemsa, préparés à partir du python infecté 8 mois après l'observation initiale des trypanosomes dans une hémoculture, contenaient des trypomastigotes ayant un corps large et un flagelle libre



court qui ressemblait le plus à la description originale de *T. varani*, ou de *T. voltariae* Macfie, 1919 signalé chez un cobra cracheur noir (*Naja nigricollis*) du Ghana. Il est très possible que les lézards et les serpents puissent partager une espèce de trypanosome identique dans la nature. Sinon, les lézards et les serpents dans la même région pourraient comporter des espèces de *Trypanosoma* étroitement apparentées mais distinctes suite à une spéciation sympatrique. A partir de multiples points de vue, y compris les analyses phylogénétiques moléculaires, il est nécessaire de réévaluer les espèces de trypanosomes d'une large gamme de reptiles en Afrique pour tirer au clair le lien de parenté de l'espèce signalée ou pour démasquer les espèces non signalées.

14907. **Yurchenko, V. Y., Lukes, J., Jirku, M. et Maslov, D. A., 2009.** Selective recovery of the cultivation-prone components from mixed trypanosomatid infections: a case of several novel species isolated from *Neotropical heteroptera*. [Récupération sélective des composants susceptibles d'être cultivés d'infections mixtes avec des trypanosomatides: le cas de plusieurs espèces nouvelles isolées de *N. heteroptera*.] *International Journal of Systemic Evolution and Microbiology*, **59** (4): 893-909.

Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, Bronx, NY 10461, E-U.

On soupçonne depuis longtemps que les infections mixtes avec des trypanosomatides (la présence simultanée de deux parasites ou plus chez le même hôte) représentent un obstacle à la récupération de cultures qui représenteraient fidèlement les descriptions originales des espèces. Toutefois, sans le moyen de comparer directement les parasites chez l'hôte et dans la culture, cela resterait seulement une possibilité. Nous avons utilisé ici un génotypage basé sur l'ACP des répétitions du gène d'ARN du leader épissé pour analyser plusieurs espèces nouvelles de trypanosomatides d'insectes isolés chez des hôtes hétéroptères et pour les comparer avec les parasites qui ont été détectés dans les frottis de l'intestin de ces hôtes. Nous avons trouvé qu'alors que les infections d'origine étaient dominées par certains parasites de type blastocrithidia, la plupart des cultures axéniques respectives contenaient de nouvelles espèces de *Crithidia* et de *Leptomonas*. Par conséquent, nous concluons que, dans chaque cas, ce remplacement était causé par des différences de propriétés de culture entre les blastocrithidia d'origine prédominantes et le parasite moins difficile qui était ultérieurement récupéré dans la culture. Les propriétés des nouveaux organismes, y compris leur morphologie et leur ultrastructure, ainsi que leurs affinités phylogénétiques au sein de la famille, ont été étudiées et utilisées pour décrire cinq nouvelles espèces.

#### (c) CYCLE BIOLOGIQUE, MORPHOLOGIE, BIOCHIMIE ET ÉTUDES MOLÉCULAIRES

14908. **Adhiambo, C., Blisnick, T., Toutirais, G., Delannoy, E. et Bastin, P., 2009.** A novel function for the atypical small G protein Rab-like 5 in the assembly of the trypanosome flagellum. [Une nouvelle fonction pour la petite protéine G atypique RABL5 dans l'assemblage du flagelle du trypanosome.] *Journal of Cell Science*, **122** (6): 834-841.

Unité de biologie cellulaire des trypanosomes, Institut Pasteur et CNRS, Paris, France.

La petite protéine G atypique RABL5 s'est avérée circuler dans les cils sensoriels de *Caenorhabditis elegans*, où elle participe aux processus de signalisation mais pas de construction des cils. Dans la présente communication, nous démontrons que RABL5 est localisée aux côtés des protéines de transport intraflagellaire dans l'organe basal et dans la matrice du flagelle du protiste *Trypanosoma brucei*. RABL5 fusionnée avec GFP présente un mouvement antérograde dans le flagelle des trypanosomes vivants, ce qui suggère qu'elle pourrait être associée au transport intraflagellaire (IFT). En conséquence, RABL5 s'accumule dans les flagelles courts du mutant rétrograde IFT140(ARNi) et est limitée à la région de l'organe basal dans le mutant antérograde IFT88(ARNi), un comportement identique aux autres protéines du transport intraflagellaire. Une désactivation de l'ARNi révèle de façon frappante un rôle essentiel pour RABL5 dans la construction du flagelle du trypanosome. La réduction immédiate de l'ARNi produit un phénotype similaire à l'inactivation du transport intraflagellaire rétrograde avec la formation de flagelles courts qui sont remplis d'une quantité élevée de protéines de transport intraflagellaire. Ces données révèlent pour la première fois une différence fonctionnelle pour une protéine conservée de la matrice flagellaire entre deux espèces ciliées différentes et soulèvent des questions liées à la diversité des cils.

14909. **Allen, J. W., Ferguson, S. J. et Ginger, M. L., 2008.** Distinctive biochemistry in the trypanosome mitochondrial intermembrane space suggests a model for stepwise evolution of the MIA pathway for import of cysteine-rich proteins. [La biochimie distinctive dans l'espace intermembranaire mitochondrial du trypanosome suggère un modèle pour une évolution par étapes de la voie MIA pour l'importation de protéines riches en cystéine.] *FEBS Letters*, **582** (19): 2817-2825.

Department of Biochemistry, Université d'Oxford, South Parks Road, Oxford, R-U. [james.allen@bioch.ox.ac.uk].

Un échange de la liaison disulfure dépendant de Mia 40 est utilisé par les animaux, la levure et probablement les végétaux pour importer les petites protéines riches en cystéine dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Au cours de l'importation, les électrons sont transférés du substrat importé à Mia 40 puis, par le biais de la sulphydryl oxydase Erv1, dans la chaîne respiratoire. Cependant, il existe curieusement des protozoaires qui contiennent des substrats pour une importation dépendant de Mia 40 mais qui sont dépourvus de Mia 40. Il existe également des organismes dans lesquels Erv1 est présente en l'absence des éléments de la chaîne respiratoire. En acceptant ces observations et d'autres observations pertinentes relatives à la biologie des cellules mitochondriales, nous faisons l'hypothèse que la voie d'importation ancestrale de l'espace intermembranaire mitochondrial pour les protéines liées au disulfure nécessitait seulement Erv1 (mais pas Mia 40) et nous identifions des parasites dans lesquels O<sub>2</sub> est l'oxydant physiologique probable pour Erv1.

14910. **Archer, S., Queiroz, R., Stewart, M. et Clayton, C., 2008.** Trypanosomes as a model to investigate mRNA decay pathways. [Les trypanosomes en tant que modèle pour étudier les voies de décomposition de l'ARNm.] *Methods in Enzymology*, **448**: 359-377.

Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg, Heidelberg, Allemagne.

Chez les trypanosomes, des ARNm individuels surviennent avec le traitement de transcriptions polycistroniques primaires. Par conséquent, les vitesses de dégradation de l'ARNm sont des facteurs déterminants essentiels de l'abondance de l'ARNm. Dans le présent chapitre, nous résumons les diverses options pour la manipulation génétique dans les trypanosomes avec pour objectif d'analyser la stabilité de l'ARNm, y compris l'interférence de l'ARN. Nous décrivons une méthode pour mesurer les demi-vies des ARNm des trypanosomes, y compris ceux qui sont très instables, et également l'isolement de complexes d'ARN-protéine étiquetée par chromatographie d'affinité à IgG. Finalement, nous décrivons en détail nos méthodes actuelles pour analyser l'ARN avec des microréseaux.

14911. **Barquilla, A., Crespo, J. L. et Navarro, M., 2008.** Rapamycin inhibits trypanosome cell growth by preventing TOR complex 2 formation. [La rapamycine inhibe la croissance des cellules des trypanosomes en empêchant la formation du complexe TORC2.] *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, **105** (38): 14579-14584.

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Avenida del Conocimiento s/n, 18100 Grenade, Espagne.

Les kinases cibles de la rapamycine (TOR) contrôlent la croissance des cellules par le biais de deux complexes de multiprotéines fonctionnellement distincts. Le complexe TORC1 contrôle la croissance temporelle des cellules et est sensible à la rapamycine, alors que le complexe TORC2 résiste à la rapamycine et régule la croissance spatiale des cellules. Nous avons identifié ici deux orthologues de TOR, *TbTOR1* et *TbTOR2*, chez le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*, ainsi que des orthologues des partenaires bien connus de TORC1 et de TORC2, KOG1/raptor et AVO3/riCTOR. Les protéines *TbTOR* diffèrent dans leurs fonctions, leur localisation subcellulaire et leur sensibilité à la rapamycine. *TbTOR1* contrôle la croissance des cellules en régulant le cycle des cellules, la structure du nucléole et la synthèse des protéines alors que *TbTOR2* coordonne la polarisation et la cytotokinèse des cellules. Un traitement des trypanosomes circulants avec de la rapamycine résultait en une réduction marquée de la prolifération des cellules avec une CE(50) de 152 nM. De façon unique pour un eucaryote, nous avons observé que la rapamycine agissait exclusivement en empêchant la formation de TORC2, sans aucun effet sur TORC1. Nos conclusions sur la signalisation par TOR dans ce protozoaire, qui est situé à une position distale dans le lignage des cellules eucaryotes, mettent en évidence les possibilités cliniques des dérivés de la rapamycine et fournissent un aperçu précieux pour comprendre l'inhibition de TORC2 facilitée par la rapamycine.

14912. **Barquilla, A. et Navarro, M., 2009.** TOR as a major regulator of cell growth and autophagy. [Les kinases TOR du trypanosome en tant que régulateur majeur de la croissance et de l'autophagie des cellules.] *Autophagy*, **5** (2): 256-258.

Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez-Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, (Spanish National Research Council), Grenade, Espagne.

Les parasites protozoaires trypanosomatides sont responsables de maladies tropicales et subissent des cycles biologiques complexes impliquant des formes du développement adaptées aux insectes vecteurs et aux hôtes vertébrés. Au cours de leur cycle biologique, ces parasites passent par différentes formes pour répondre à des changements environnementaux spectaculaires et/ou à des programmes régulés par le développement. La progression réussie du parasite à travers son cycle biologique dépend fortement de sa capacité d'adaptation à des stress distincts comprenant des processus tels que l'autophagie. Chez les eucaryotes, les kinases cibles de la rapamycine (TOR) agissent en tant que détecteur, qui intègre l'état nutritionnel et énergétique, ajustant le métabolisme et la croissance des cellules. Compromettre la viabilité des cellules dans la levure et chez les mammifères entraîne une réduction de la fonction de TOR, déclenchant des processus visant à surmonter des conditions défavorables. Cela est obtenu en partie par une régulation facilitée par TOR de la synthèse des protéines et du recyclage des composants cellulaires par autophagie. Au cours des dernières années, l'autophagie a été décrite au cours des processus de différenciation du développement chez les *Trypanosomatidae*. Cependant, aucun lien entre la signalisation par TOR, l'autophagie et la différenciation n'a été décrit jusqu'à présent. Cet addendum est un commentaire au travail publié par notre groupe, dans lequel nous discutons le rôle possible des kinases TOR en tant que contrôleur de la croissance des cellules et de l'autophagie, dans la régulation des processus de différenciation au cours des cycles biologiques des Trypanosomatides.

14913. **Barquilla, A. et Navarro, M., 2009.** Trypanosome TOR complex 2 functions in cytokinesis. [Le complexe TORC2 du trypanosome fonctionne dans une cytokinèse.] *Cell Cycle*, **8** (5): 697-699.

Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez-Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, (Spanish National Research Council), Avda. del Conocimiento s/n, Grenade, Espagne.

TOR (cible de la rapamycine) est une kinase de la famille apparentée à la phosphatidylinositol kinase (PIKK) qui contrôle la croissance des cellules chez les eucaryotes en réponse aux nutriments, aux conditions énergétiques et aux facteurs de croissance. Nous avons récemment identifié deux orthologues de TOR des trypanosomes, appelés *TbTOR1* et *TbTOR2*, et deux autres protéines comportant une homologie significative avec les TOR de la levure ou des mammifères, appelés *TbTOR* de type 1 et *TbTOR* de type 2. Un appauvrissement en *TbTOR1* résulte en un arrêt du développement des trypanosomes circulant dans G(1), concomitant à une inhibition de la synthèse des protéines; toutefois, un appauvrissement en *TbTOR2* entraîne des défauts morphologiques spectaculaires de la polarisation, de l'endocytose et de la cytokinèse des cellules. La rapamycine inhibe la croissance des cellules de *T. brucei* en prévenant la formation du complexe TORC2, sans

aucun effet sur TORC1 contrairement à ce qui se produit généralement chez les autres eucaryotes. Sur la base des caractéristiques uniques de *T. brucei* et de sa position distale dans le lignage des cellules eucaryotiques, nous décrivons nos opinions sur la fonction de la protéine TOR en tant que régulateur majeur de la croissance et de la cytokinèse des cellules et nous discutons d'un rôle possible dans les processus de différenciation au cours du développement.

14914. **Bercovich, N., Levin, M. J. et Vazquez, M. P., 2009.** The FIP-1 like polyadenylation factor in trypanosomes and the structural basis for its interaction with CPSF30. [Le facteur de polyadénylation de type FIP-1 chez les trypanosomes et la base structurale pour son interaction avec CPSF30.] *Biochemica and Biophysica Research Communications*, **380** (4): 850-855.

INGEBI-CONICET, Vta. de Obligado 2490, 2P, CP 1428, 1428 Buenos Aires, Argentine.

Chez les trypanosomes, la transcription est polycistronique et les ARNm individuels sont générés par une réaction associée de polyadénylation/transépissage. Nous avons identifié un facteur de type FIP1 divergent, un facteur nécessaire pour la formation de l'extrémité 3' de l'ARNm des levures aux humains. Nous montrons ici qu'il s'agit d'une protéine nucléaire avec une distribution éparsée essentielle à la viabilité des trypanosomes. Une forte interaction a été trouvée entre le facteur de type *TcFIP1* et *TcCPSF30*, un composant du complexe de polyadénylation. Nous avons déterminé les acides aminés spécifiques dans chaque protéine impliquée dans l'interaction. Des différences significatives ont été trouvées entre la surface d'interaction du trypanosome et son homologue humain. Bien qu'une interaction CPSF30/FIP1 soit connue chez d'autres organismes, il s'agit de la première signalisation cartographiant la surface d'interaction au niveau des acides aminés.

14915. **Casanova, M., Crobu, L., Blaineau, C., Bourgeois, N., Bastien, P. et Pages, M., 2009.** Microtubule-severing proteins are involved in flagellar length control and mitosis in Trypanosomatids. [Des protéines dépolymérisant les microtubules sont impliquées dans le contrôle de la longueur du flagelle et dans la mitose chez les Trypanosomatides.] *Molecular Microbiology*, **71** (6): 1353-1370.

Université Montpellier 1, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Montpellier, France.

Les microtubules sont des protagonistes clés dans la biologie des parasites Trypanosomatides, non seulement en tant que composants classiques du fuseau mitotique, des centres organisant les microtubules et du flagelle mais également en tant que composants essentiels du cytosquelette. Les dynamiques de longueur sont régulées, entre autres, par des protéines dépolymérisant les microtubules. Quatre et six gènes codant les protéines dépolymérisant les microtubules peuvent être trouvés par bioinformatique dans le génome de *Leishmania major* et de *Trypanosoma brucei*, respectivement. Nous avons étudié toutes ces protéines dans ces organismes, qui incluent la katanine, une protéine à effet de katanine, la spastine et la fidgetine, et nous avons observé leur localisation subcellulaire ainsi que leur fonction putative en examinant les phénotypes de «perte de fonction». KAT60b à effet de katanine s'avérerait impliquée dans la réduction de la longueur du flagelle mais pas dans

l'accroissement de sa taille alors que la sous-unité katanine p80 apparaissait clairement impliquée dans la cytokinèse. Des homologues de la fidetine et de la spastine étaient localisés dans le noyau: le premier en tant que nombre de points discrets et variable au cours de la plus grande partie du cycle cellulaire, se redistribuant dans le fuseau mitotique et la pièce intermédiaire au cours de la mitose; le deuxième se concentrait sous forme de  $\leq 5$  punctuations périnucléolaires similaires aux plaques denses en électrons identifiées chez *T. brucei*, qui étaient assimilées à des centromères. Cette première étude des protéines dépolymérisant les microtubules dans des eucaryotes «divergents» donne un aperçu supplémentaire des fonctions multiples de ces protéines identifiées dans les modèles étudiés jusqu'à présent.

14916. Charriere, F., O'Donoghue, P., Helgadottir, S., Marechal-Drouard, L., Cristodero, M., Horn, E. K., Soll, D. et Schneider, A., 2009. Dual targeting of a tRNA ASP requires two different aspartyl-tRNA synthetases in *Trypanosoma brucei*. [Le double ciblage d'ARNt ASP nécessite deux aspartyl-ARNt synthétases chez *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*. Publication électronique avant l'impression le 22 avril.

Université de Berne, Suisse. [andre.schneider@ibc.unibe.ch].

La mitochondrie du protozoaire parasite *Trypanosoma brucei* ne code pas d'ARNt. Cette déficience est compensée par une importation partielle de presque tous ses ARNt cytosoliques. La plupart des aminoacyl-ARNt synthétases trypanosomiennes sont codées par des gènes à un seul exemplaire, ce qui suggère l'utilisation du même enzyme dans le cytosol et dans la mitochondrie. Toutefois, le génome de *T. brucei* code deux gènes distincts pour l'aspartyl-ARNt synthétase (AspRS) eucaryote bien que la cellule ait un seul isoaccepteur d'ARNt (Asp). Une analyse phylogénétique a indiqué que les deux AspRS de *T. brucei* avaient évolué à partir d'une duplication tôt dans l'évolution des kinétoplastides et a également révélé que 8 autres duplications majeures de AspRS survenaient dans le domaine eucaryote. Une analyse d'ARNi a établi que *Tb*-AspRS1 et *Tb*-AspRS2 étaient toutes deux essentielles à la croissance et nécessaires pour la formation d'Asp-ARNt (Asp) cytosolique et mitochondrial, respectivement. Des analyses de charge *in vitro* ont démontré que *Tb*-AspRS2 mitochondriale aminoacyle à la fois l'ARNt(Asp) cytosolique et mitochondriale alors que *Tb*-AspRS1 cytosolique reconnaît sélectivement l'ARNt(Asp) cytosolique mais pas l'ARNt(Asp) mitochondrial. Cela indique l'ARNt(Asp) cytosolique et mitochondrial, bien qu'ils soient tirés du même gène nucléaire, sont différents physiquement très probablement à cause d'une modification du nucléotide spécifique aux mitochondries. *Tb*-AspRS2 mitochondrial définit un nouveau groupe d'AspRS eucaryotes avec une spécificité étendue du substrat qui est limitée aux trypanosomatides et qui, par conséquent, peut être exploitée en tant que nouvelle cible de médicament.

14917. **Cliffe, L. J., Kieft, R., Southern, T., Birkeland, S. R., Marshall, M., Sweeney, K. et Sabatini, R., 2009.** JBP1 and JBP2 are two distinct thymidine hydroxylases involved in J biosynthesis in genomic DNA of African trypanosomes. [JBP1 et JBP2 sont deux thymidine hydroxylases distinctes impliquées dans la biosynthèse de J dans l'ADN génomique des trypanosomes africains.] *Nucleic Acids Research*, **37** (5): 1452-1462.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Géorgie, Athens, Géorgie 30602, E-U.

L'ADN génomique des trypanosomes africains contient un résidu de thymidine hypermodifié appelée base J (beta-d-glucosyl-HOMedU). Cette base modifiée est située principalement dans l'ADN répétitif, à savoir les télomères, et est impliquée dans la régulation de la variation antigénique. La base est synthétisée dans une voie à deux étapes. Initialement, un résidu de thymidine dans l'ADN est hydroxylé par une thymidine hydroxylase (TH). Cet intermédiaire (HOMedU) est ensuite glucosylé pour former la base J. Deux protéines impliquées dans la synthèse de J, JBP1 (protéine 1 liant J) et JBP2, contiennent un domaine TH putatif apparenté à la famille d'hydroxylases dépendant de Fe(2+)/2-oxoglutarate. Nous avons précédemment montré que les mutations dans le domaine TH de JBP1 éliminent sa capacité à stimuler la synthèse de J. Nous montrons ici que la mutation des résidus clés dans le domaine TH de JBP2 élimine sa capacité à induire une synthèse de J *de novo*. Alors que les trypanosomes individuels dépourvus de JBP1 et de JBP2 ont des niveaux réduits de J, la délétion de JBP1 et de JBP2 génère une lignée de cellules complètement dépourvue de la base J mais contenant toujours une activité de glucosyl-transférase. La réintroduction de JBP2 dans le trypanosome dépourvu de J stimule la formation d'HOMedU et la synthèse spécifique au site de la base J. Nous concluons que JBP2 et JBP1 sont les enzymes de TH impliqués dans la biosynthèse de J.

14918. **Cordeiro, A. T., Thiemann, O. H. et Michels, P. A., 2009.** Inhibition of *Trypanosoma brucei* glucose-6-phosphate dehydrogenase by human steroids and their effects on the viability of cultured parasites. [Inhibition de la glucose-6-phosphate déshydrogénase de *T. brucei* par des stéroïdes humains et leurs effets sur la viabilité des parasites cultivés.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **17** (6): 2483-2489.

Centro de Biologia Molecular Estrutural, Instituto de Fisica de São Carlos, Université de São Paulo, Av. Trabalhador São Carlense 400, São Carlos, Brésil. [arturcor@gmail.com].

Le déshydroépiandrostérone (DHEA) est connu comme intermédiaire de la synthèse des stéroïdes des mammifères et comme un inhibiteur puissant non compétitif de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) des mammifères, mais pas de l'enzyme des végétaux et des eucaryotes inférieurs. La G6PDH catalyse la première étape de la voie de pentose-phosphate approvisionnant les cellules en ribose 5-phosphate, un précurseur de la synthèse de l'acide nucléique et en NADPH pour les processus biosynthétiques ainsi qu'une protection contre le stress oxydatif. Dans la présente communication, nous démontrons également que la G6PDH du parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* est inhibée de façon non compétitive par DHEA et l'épiandrostérone (EA), avec des valeurs K(i) dans la gamme micromolaire

inférieure. Une analyse de viabilité a confirmé l'effet toxique des deux stéroïdes sur les formes sanguines cultivées de *T. brucei*. En outre, une réduction facilitée par l'ARNi du niveau de G6PDH dans les formes sanguines de *T. brucei* validait cet enzyme en tant que cible des médicaments contre la trypanosomose humaine africaine. Ces deux conclusions combinées indiquent que l'inhibition de G6PDH par des dérivés de DHEA peut conduire au développement d'une nouvelle catégorie de composés anti-trypanosomatides.

14919. **Denninger, V., Koopmann, R., Muhammad, K., Barth, T., Bassarak, B., Schonfeld, C., Kilunga, B. K. et Duszenko, M., 2008.** Kinetoplastida: model organisms for simple autophagic pathways? [Kinetoplastida: des organismes modèles pour de simples voies autophages?] *Methods in Enzymology*, **451**: 373-408.

Interfaculty Institute of Biochemistry, Université de Tubingen, Tubingen, Allemagne.

Des analyses phylogénétiques basées sur des protéines définies ou différentes espèces d'ARN ont révélé que l'ordre des Kinetoplastida appartient aux eucaryotes à ramification précoce et peut, par conséquent, contenir des organismes dans lesquels des événements cellulaires complexes sont plus faciles à analyser. Cette opinion a été appuyée davantage par les résultats d'une enquête bioinformatique qui a suggéré que près de la moitié des protéines liées à l'autophagie existant dans la levure manquent dans les trypanosomatides. D'autre part, ces organismes ont évolué un mécanisme très sophistiqué pour échapper aux différentes stratégies de réponse immunitaire de l'hôte et ont appris à s'adapter à des conditions environnementales extrêmement variables par une réorganisation morphologique et fonctionnelle de la cellule. A la fois pour la réponse au stress et pour les processus de différenciation, l'autophagie semble être une condition préalable indispensable. Jusqu'à présent, l'autophagie n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les trypanosomatides. Nous présentons ici une information technique sur la façon de manipuler les différents parasites appartenant à cet ordre et nous donnons une vue d'ensemble de l'état actuel de la recherche sur l'autophagie dans ces organismes.

14920. **de Souza, W., Attias, M. et Rodrigues, J. C., 2009.** Particularities of mitochondrial structure in parasitic protozoa (Apicomplexa and Kinetoplastida). [Particularités de la structure mitochondriale chez les protozoaires parasitaires (Apicomplexa et Kinetoplastida).] *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Laboratório de Ultraestrutura Celular Hertha Meyer, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Université fédérale de Rio de Janeiro, CCS-Bloco G, Ilha do Fundao, 21941-902, Rio de Janeiro-RJ, Brésil; Diretoria de Programas, Instituto Nacional de Metrologia e Qualidade Industrial-INMETRO, Rio de Janeiro, Brésil.

Sans mitochondrie, les cellules eucaryotes dépendraient entièrement de la glycolyse anaérobie pour la génération d'ATP. Cela est également vrai pour les Protistes, non parasitaires et parasitaires. Les Protistes parasitaires incluent des agents de maladies humaines et animales qui ont un impact énorme sur les populations mondiales. Dans le



phylum Apicomplexa, plusieurs espèces de *Plasmodium* causent le paludisme alors que *Toxoplasma gondii* est un parasite cosmopolite trouvé sur tous les continents. Les flagellés de l'ordre des Kinetoplastida incluent les genres *Leishmania* et *Trypanosoma*, agents causant la leishmaniose humaine et (selon l'espèce) la trypanosomose africaine et la maladie de Chagas. Bien qu'ils soient clairement distincts en ce qui concerne de nombreux aspects, les membres de ces deux groupes comportent une mitochondrie unique généralement bien développée. La mitochondrie unique d'Apicomplexa a une matrice dense et de nombreuses crêtes avec un profil circulaire. L'organelle est encore plus bizarre dans l'ordre des kinetoplastida, présentant un réseau condensé d'ADN à un emplacement spécifique toujours proche du corps basal flagellaire. Cet arrangement est connu sous le nom de kinétoplaste et le nom de l'Ordre en est tiré. Les Kinétoplastides comportent également des glycosomes, des péroxisomes qui concentrent les enzymes du cycle glycolytique. Le volume et l'activité mitochondrials sont maximum lorsque l'activité glycosomale est faible et *vice versa*. Dans les Apicomplexa et les Trypanosomatides, les mitochondries présentent des caractéristiques particulières qui sont absentes dans les autres organismes eucaryotes. Ces caractéristiques bizarres en font une cible attrayante pour les médicaments thérapeutiques contre les maladies qu'ils causent.

14921. Duclert-Savatie, N., Poggi, L., Miclet, E., Lopes, P., Ouazzani, J., Chevalier, N., Nilges, M., Delarue, M. et Stoven, V., 2009. Insights into the enzymatic mechanism of 6-phosphogluconolactonase from *Trypanosoma brucei* using structural data and molecular dynamics simulation. [Aperçus du mécanisme enzymatique de la 6-phosphogluconolactonase de *Trypanosoma brucei* au moyen de données structurales et d'une simulation de la dynamique moléculaire.] *Journal of Molecular Biology*, **366** (3): 868-881.

Unité de Bioinformatique Structurale, Institut Pasteur, URA 2185 du CNRS, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

*Trypanosoma brucei* est l'agent causant la maladie du sommeil africaine. Les travaux actuels pour le développement de nouveaux médicaments contre cette pathologie incluent une évaluation des enzymes de la voie de pentose phosphate (PPP), qui nécessite d'abord une compréhension claire de leur fonction et de leur mécanisme d'action. Dans ce contexte, nous nous sommes concentrés sur la 6-phosphogluconolactonase de *T. brucei* (Tb6PGL) qui convertit la delta-6-phosphogluconolactone en 6-phosphogluconic acide lors de la deuxième étape de la PPP. Nous avons déterminé que la structure cristalline de Tb6PGL est complexe avec deux ligands, 6-phosphogluconic acide et citrate, à une résolution de 2,2 Å et de 2,0 Å, respectivement. Nous avons effectué des simulations de la dynamique moléculaire (DM) sur Tb6PGL dans sa forme vide et dans un complexe avec delta-6-phosphogluconolactone, son ligand naturel. L'analyse des données structurales et des simulations de la dynamique moléculaire nous a permis de proposer un mécanisme enzymatique détaillé pour les enzymes de 6PGL.

14922. **Dutra, P. M., Dias, F. A., Santos, M. A., Rodrigues, C. O., Romeiro, A., Attias, M., De Souza, W., Lopes, A. H. et Meyer-Fernandes, J. R., 2001.** Secreted phosphatase activities in trypanosomatid parasites of plants modulated by platelet-activating factor. [Activités de phosphatase secrétées dans les parasites trypanosomatides des végétaux modulées par un facteur d'activation plaquettaire.] *Phytopathology*, **91** (4): 408-414.

Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes, UFRJ, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, 21941-590, Brésil

Les activités de phosphatase secrétées de deux parasites trypanosomatides ont été caractérisées et comparées avec les surnageants des cellules vivantes. Le parasite des végétaux *Phytomonas francai* et le parasite des hémiptères phytophages, *Herpetomonas* sp., hydrolysaient p-nitrophénylphosphate à une vitesse de 15,54 et de 6,51 nmol Pi/mg de protéine par minute, respectivement. L'orthovanadate de sodium (N(a)VO(3)) et le fluorure de sodium (NaF) diminuaient les activités de phosphatase. L'activité de phosphatase de *P. francai* était réduite de façon spectaculaire (inhibition de 73 pour cent) en présence de tartrate de sodium, alors que l'activité de phosphatase d'*Herpetomonas* sp. était inhibée de 23 pour cent. Une analyse cytochimique a indiqué la localisation de ces enzymes sur la surface externe et dans la poche flagellaire des deux trypanosomatides. Le tartrate de sodium inhibait cette réaction, ce qui confirme les données biochimiques. Le facteur d'activation plaquettaire modulait les activités de phosphatase, inhibant l'activité de *P. francai* et stimulant l'activité de phosphatase d'*Herpetomonas* sp.

14923. **Farr, H. et Gull, K., 2009.** Functional studies of an evolutionarily conserved, cytochrome b5 domain protein reveal a specific role in axonemal organisation and the general phenomenon of post-division axonemal growth in trypanosomes. [Des études fonctionnelles d'une protéine conservée au cours de l'évolution du domaine du cytochrome b5 révèlent un rôle spécifique dans l'organisation axonémale et le phénomène général de croissance axonémale après la division dans les trypanosomes.] *Cell Motility and the Cytoskeleton*, **66** (1): 24-35.

Sir William Dunn School of Pathology, Université d'Oxford, South Parks Road, Oxford, R-U.

Les cils et les flagelles des eucaryotes sont des structures fortement conservées composées d'un axonème canonique de l'arrangement de microtubules 9+2. Plusieurs études protéomiques récentes de cils et de flagelles ont été publiées, incluant un protéome du flagelle du parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*. Une comparaison des protéomes révèle de nombreuses protéines nouvelles qui semblent largement conservées dans l'évolution. Parmi celles-ci, nous avons trouvé une protéine auparavant non caractérisée qui se situait dans l'axonème de *T. brucei* et nous l'avons donc appelée protéine axonémale du trypanosome, (TAX)-2. L'ablation de la protéine au moyen d'une interférence de l'ARN dans la forme procyclique du parasite n'a aucun effet sur la croissance mais cause une réduction de la motilité. Au moyen d'une microscopie électronique de transmission, divers défauts structuraux ont été observés dans certains axonèmes, le plus souvent l'absence de doublets de microtubules dans l'arrangement 9+2. Une réduction immédiate par l'ARNi de l'expression de TAX-2 dans la forme sanguine du parasite causait des défauts au niveau de la croissance et

de la cytokinèse, un exemple supplémentaire des effets causés par la perte de la fonction flagellaire dans la forme sanguine de *T. brucei*. Dans les cellules procycliques, nous avons utilisé un nouveau jeu de vecteurs pour éliminer l'expression de la protéine dans les cellules exprimant une protéine de fusion GFP:TAX-2, qui nous a permis de quantifier aisément la réduction de protéine et de visualiser les axonèmes fabriqués avant et après l'induction d'ARNi. Cela établit une technique générique utile mais a également révélé une observation spécifique que le nouveau flagelle sur le trypanosome sœur continue à croître après la cytokinèse. Nos résultats fournissent une indication pour la fonction de TAX-2 au sein de l'axonème, où nous suggérons qu'elle est impliquée dans les processus liant les microtubules doublets externes et la paire centrale.

14924. Fisk, J. C., Sayegh, J., Zurita-Lopez, C., Menon, S., Presnyak, V., Clarke, S. G. et Read, L. K., 2009. A type III protein arginine methyltransferase from the protozoan parasite *Trypanosoma brucei*. [Une arginine méthyltransférase de protéine de type III du parasite protozoaire *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **284** (17): 11590-11600.

Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine and Biomedical Sciences, Université de Buffalo, Buffalo, New York 14124, E-U.

La méthylation de l'arginine est une modification post-traductionnelle répandue des protéines catalysées par une famille d'arginine méthyltransférases dans la protéine (PRMT). Le parasite protozoaire ancien, *Trypanosoma brucei*, possède cinq PRMT putatives, un nombre relativement grand pour un eucaryote unicellulaire. Les trypanosomatides sont dépourvus de régulation des gènes au niveau de la transcription et dépendent plutôt de mécanismes de contrôle post-transcriptionnels qui agissent aux niveaux de la rotation, de la traduction et de l'édition de l'ARN, processus impliquant probablement de multiples protéines de liaison de l'ARN qui sont les cibles courantes de la méthylation de l'arginine. Nous signalons ici la caractérisation d'une PRMT de trypanosome, *TbPRMT7*, qui est l'homologue de la PRMT7 humaine. Fait intéressant, les trypanosomatides sont les seuls eucaryotes unicellulaires connus pour héberger un homologue de la PRMT7. *TbPRMT7* diffère spectaculairement de tous les homologues métazoaires de PRMT7 car elle est dépourvue du deuxième domaine à effet de liaison d'AdoMet qui est nécessaire pour l'activité de l'enzyme humaine. Néanmoins, la *TbPRMT7* exprimée de façon bactérienne présente une activité robuste de méthyltransférase vers des cibles multiples *in vitro*. Une analyse de chromatographie par échange d'ions à résolution élevée des substrats méthylés révèle que *TbPRMT7* est une PRMT de type III, catalysant la formation de la monométhylarginine seulement, représentant de ce fait la seule PRMT exclusivement de type III identifiée jusqu'à présent. *TbPRMT7* est exprimée à la fois dans le stade sanguin et le stade procyclique de *T. brucei* et est apparemment superflue pour la croissance dans les deux stades du cycle biologique. L'enzyme est situé dans le cytoplasme et est un composant de plusieurs complexes d'ordre supérieurs *in vivo*. Nos études combinées indiquent que *TbPRMT7* est une PRMT de type III et son activité robuste ainsi que sa présence dans de nombreux complexes suggèrent qu'elle joue des rôles multiples au cours du cycle biologique complexe de *T. brucei*.

14925. **Forsythe, G. R., McCulloch, R. et Hammarton, T. C., 2009.** Hydroxyurea-induced synchronisation of bloodstream stage *Trypanosoma brucei*. [Synchronisation du stade sanguin de *T. brucei* induite par l'hydroxyurée.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **164** (2): 131-136.

Division of Infection & Immunity and Wellcome Centre for Molecular Parasitology, Glasgow Biomedical Research Centre, Université de Glasgow, 120 University Place, Glasgow, Écosse, R-U.

La synchronisation du cycle cellulaire de *Trypanosoma brucei* s'est avérée insaisissable pendant de nombreuses années. Un rapport récent a démontré que la synchronisation des cellules de la forme procyclique était possible suite à un traitement avec de l'hydroxyurée. Ces travaux sont étendus ici au trypanosome de stade sanguin infectieux pour les mammifères, pertinent pour la maladie. Le traitement de cellules sanguines de *T. brucei* Lister 427 croissant *in vitro* avec  $10 \mu\text{g ml}^{-1}$  d'hydroxyurée pendant 6h a conduit à un enrichissement des cellules dans la phase S. Suite à la suppression du médicament, les cellules poursuivaient uniformément un tour du cycle cellulaire, fournissant un outil très nécessaire pour enrichir les stades spécifiques du cycle cellulaire, d'une façon similaire au traitement avec de l'hydroxyurée de la forme procyclique de *T. brucei*.

14926. **Gawryluk, R. M. et Gray, M. W., 2009.** A split and rearranged nuclear gene encoding the iron-sulphur subunit of mitochondrial succinate dehydrogenase in *Euglenozoa*. [Un gène nucléaire divisé et réorganisé codant la sous-unité de fer-sulfure d'une succinate déshydrogénase mitochondriale chez *Euglenozoa*.] *BMC Research Notes*, **2**: 16.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Dalhousie, Halifax, Nova Scotia B3H 1X5, Canada.[m.w.gray@dal.ca].

Des analyses basées sur des données phylogénétiques et ultrastructurales ont suggéré que les euglénides (tels que *Euglena gracilis*), les trypanosomatides et les diplonémides sont des membres d'un lignage monophylétique appelé Euglenozoa. Toutefois, de nombreuses incertitudes sont associées aux reconstructions phylogénétiques pour des groupes anciens et évoluant rapidement; par conséquent, des caractères génomiques rares deviennent de plus en plus importants pour renforcer des rapports phylogénétiques supposés. Nous avons découvert que la sous-unité de fer-sulfure (SdhB) de la succinate déshydrogénase mitochondriale est codée par un gène nucléaire divisé et réorganisé chez *Euglena gracilis* et chez les trypanosomatides, un exemple de caractère génomique rare. Les deux modules subgénomiques sont transcrits de façon indépendante et les ARNm en résultant semblent être traduits indépendamment, les deux produits des protéines étant importés dans les mitochondries, sur la base de la présence de peptides prédits de ciblage dans les mitochondries. Bien que les séquences de protéine supposées soient en général très divergentes de celles d'autres organismes, tous les résidus nécessaires pour coordonner la grappe de fer-sulfure sont présents. En outre, la discontinuité de la séquence de SdhB dans Euglenozoa se produit entre les deux domaines d'une SdhB typique et continue de façon covalente, qui correspond à la supposition que les «demi»-protéines d'Euglenozoa sont fonctionnelles. La découverte de ce marqueur moléculaire unique fournit une indication de la monophylie d'Euglenozoa qui est indépendante des modèles de l'évolution. Nos résultats soulèvent des questions au sujet de

l'origine et du moment de cette nouvelle organisation du gène ainsi que de la structure et de la fonction de SdhB chez Euglenozoa.

14927. **Greig, N., Wyllie, S., Patterson, S. et Fairlamb, A. H., 2009.** A comparative study of methylglyoxal metabolism in trypanosomatids. [Une étude comparative du métabolisme du méthyleglyoxal chez les trypanosomatides.] *Febs Journal*, **276** (2): 376-386.

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, Wellcome Trust Biocentre, College of Life Sciences, Université de Dundee, R-U.

Le système de glyoxalase, comprenant les métalloenzymes, la glyoxalase I (GLO1) et la glyoxalase II (GLO2), est une voie métabolique presque universelle impliquée dans la détoxification du sous-produit glycolytique, le méthyleglyoxal en d-lactate. Contrairement à la situation avec les parasites trypanosomatides *Leishmania major* et *Trypanosoma cruzi*, cette voie dépendant du trypanothion est moins bien comprise dans le trypanosome africain, *Trypanosoma brucei*. Bien que cet organisme possède une GLO2 fonctionnelle, aucun gène apparent de GLO1 ne pouvait être identifié dans le génome de *T. brucei*. L'absence de GLO1 dans *T. brucei* a été confirmée par l'absence d'activité de GLO1 dans les extraits de cellule entière, l'échec à détecter une protéine à effet de GLO1 sur les immunempreintes des lysats des cellules et l'absence de formation de lactate d à partir du méthyleglyoxal par rapport à *L. major* et à *T. cruzi*. Les formes procycliques de *T. brucei* se sont avérées être 2,4 fois et 5,7 fois plus sensibles à la toxicité du méthyleglyoxal que *T. cruzi* et *L. major*, respectivement. *T. brucei* s'avérerait également être le moins adepte des parasites «Tritryp» à métaboliser le méthyleglyoxal, produisant une lactate l plutôt qu'une lactate d. La restauration d'un système fonctionnel de glyoxalase par l'expression de GLO1 de *T. cruzi* GLO1 dans *T. brucei* résultait en une résistance accrue au méthyleglyoxal et en une conversion accrue du méthyleglyoxal en lactate d, ce qui démontre que GLO2 est fonctionnel *in vivo*. Les formes procycliques de *T. brucei* possèdent des activités de réductase du méthyleglyoxal dépendant de NADPH et de déshydrogénase de l-lactaldehyde dépendant de NAD(+) suffisantes pour expliquer tout le méthyleglyoxal métabolisé par ces cellules. Nous proposons que le mécanisme prédominant pour la détoxification du méthyleglyoxal dans le trypanosome africain s'effectue par la voie de la réductase du méthyleglyoxal en lactate l.

14928. **Harrington, J. M., Howell, S. et Hajduk, S. L., 2009.** Membrane permeabilization by trypanosome lytic factor, a cytolytic human high-density lipoprotein. [Perméabilisation de la membrane par le facteur lytique des trypanosomes, une lipoprotéine cytotytique humaine de haute densité.] *Journal of Biological Chemistry*, **284**(20): 13505-13512.

Biochemistry and Molecular Biology, Université de Géorgie, Athens, GA 30602, E-U.

Le facteur lytique des trypanosomes est une sous-catégorie de lipoprotéine humaine de haute densité (HDL) qui facilite l'élimination par le système immunitaire inné de certains trypanosomes de mammifères, notamment *Trypanosoma brucei brucei*, l'agent causant une maladie débilitante chez les bovins. Du point de vue mécaniste, l'élimination est initiée dans le lysosome du trypanosome cible où le pH acide facilite une activité de perturbation de la

membrane par le facteur lytique des trypanosomes. Nous utilisons ici un système de modèle de liposome pour caractériser l'activité de liaison et de perméabilisation de la membrane par le facteur lytique des trypanosomes et par ses composants protéiques, la protéine apparentée à l'haptoglobine (Hpr), l'apolipoprotéine L-1 (apoL-1) et l'apolipoprotéine A-1 (apoA-1). Nous montrons que le facteur lytique des trypanosomes lie et perméabilise efficacement les liposomes unilamellaires au pH lysosomal tandis que l'HDL humaine non lytique présente une activité de perméabilisation inefficace. Hpr et apoL-1 purifiées et sans lipide perméabilisent efficacement toutes les deux les bicouches des lipides à un pH faible. Le facteur lytique des trypanosomes, apoL-1 et apoA-1 présentent une spécificité pour les membranes anioniques alors que Hpr perméabilise à la fois les membranes anioniques et zwitterioniques. Une analyse de la dimension relative des particules des liposomes sensibles révèle un comportement distinctement différent actif au niveau de la membrane pour le facteur lytique natif des trypanosomes et les composants de protéine sans lipide. Nous proposons que les lésions de la membrane lysosomale dans le facteur lytique des trypanosomes sont initiées par l'association stable de la particule du facteur lytique des trypanosomes avec la membrane lysosomale et qu'il s'agit d'une propriété unique à cette sous-catégorie de HDL humaine.

14929. **Hart, S. R., Lau, K. W., Hao, Z., Broadhead, R., Portman, N., Huhmer, A., Gull, K., McKean, P. G., Hubbard, S. J. et Gaskell, S. J., 2009.** Analysis of the trypanosome flagellar proteome using a combined electron transfer/collisionally activated dissociation strategy. [Analyse du protéome flagellaire du trypanosome au moyen d'une stratégie combinée de dissociation activée par transfert d'électrons/collision.] *Journal of the American Society of Mass Spectrometry*, **20** (2): 167-175.

Michael Barber Centre for Mass Spectrometry, School of Chemistry and Manchester Interdisciplinary Biocentre, Université de Manchester, Manchester, R-U.

L'utilisation d'une dissociation par transfert d'électrons en tant que méthode alternative d'activation des ions de peptide pour générer une information sur la séquence des protéines est examinée ici en comparaison avec la méthode conventionnelle de prédilection, la dissociation activée par collision, au moyen d'un instrument de piégeage linéaire des ions. Une comparabilité directe entre les données sur les ions activés par collision et par transfert d'électrons a été assurée en employant une méthode de changement d'activation au cours de l'acquisition, activant de façon séquentielle précisément la même espèce d'ions précurseur avec chaque méthode de fragmentation à tour de rôle. La recherche de données sur les ions de Sequest (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA) a généré un réservoir se chevauchant mais distinct d'identifications des polypeptides provenant des produits de l'activation facilitée par la collision et par le transfert d'électrons. Afin de fournir un ensemble très sûr de reconnaissances de protéines, les données d'identification ont été filtrées au moyen de paramètres qui donnaient un taux de fausse découverte des peptides de 1 pour cent, deux affectations indépendantes de peptide ou plus étant nécessaires pour chaque protéine. L'utilisation de la dissociation par transfert d'électrons nous a permis d'identifier des peptides supplémentaires lorsque la qualité des données sur les ions générées par la dissociation activée par collision était insuffisante pour déduire la séquence des peptides. Par conséquent, une approche combinée de dissociation activée par transfert d'électrons/collision

a conduit à la reconnaissance de davantage de peptides et de protéines qu'avec une analyse des peptides par une seule spectrométrie de masse tandem basée sur la dissociation activée par collision ou par transfert d'électrons.

14930. **Helm, J. R., Wilson, M. E. et Donelson, J. E., 2009.** Differential expression of a protease gene family in African trypanosomes. [Expression différentielle d'une famille du gène de protéase dans les trypanosomes africains.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **163** (1): 8-18.

Department of Biochemistry, Université d'Iowa, 4-339 Bowen Science Bldg., Iowa City, IA 52242, E-U.

Au cours de leur cycle biologique, les trypanosomes africains doivent s'adapter rapidement aux environnements différents du mésogastre de la glossine et de la circulation sanguine des mammifères en modulant l'expression d'un grand nombre de leurs gènes. Un groupe de ces gènes exprimés de façon différentielle code différentes formes d'une protéase de surface majeure. En utilisant un gène indicateur de luciférase transfecté de façon transitoire ou permanente dans les trypanosomes, nous montrons ici que les régions non traduites 3' de ces gènes de protéase sont responsables de leur expression différentielle. Une analyse de la délétion des 389 paires de bases de la région non traduite 3' de l'un des gènes de protéase, MSP-B, a démontré qu'il contient une région régulatrice riche en U d'environ 23 paires de bases (UCGUCUGUUAUUUCUAGUCCAG), qui supprime l'expression de la protéine indicateur dans les trypanosomes sanguins jusqu'à 25 fois mais a peu d'effet sur l'expression de l'indicateur dans les trypanosomes procycliques (glossine). Le remplacement de l'ensemble de la région non traduite 3' avec seulement cet élément des 23 paires de bases imitait la plupart de l'effet de suppression de la région non traduite 3' complète. Le buvardage de northern a indiqué que l'élément des 23 paires de bases influence le niveau d'ARN à l'état d'équilibre mais pas suffisamment pour expliquer l'effet de suppression de 25 fois. Les analyses des polysomes ont indiqué que dans les trypanosomes procycliques, davantage de l'ARNm total de protéase est associé aux polysomes de taille moyenne et de grande taille que dans les trypanosomes sanguins. Par conséquent, l'élément des 23 paires de bases de ce gène de protéase affecte à la fois le niveau d'ARN et sa traduction.

14931. **Hertz-Fowler, C., Figueiredo, L. M., Quail, M. A., Becker, M., Jackson, A., Bason, N., Brooks, K., Churcher, C., Fahkro, S., Goodhead, I., Heath, P., Kartvelishvili, M., Mungall, K., Harris, D., Hauser, H., Sanders, M., Saunders, D., Seeger, K., Sharp, S., Taylor, J. E., Walker, D., White, B., Young, R., Cross, G. A., Rudenko, G., Barry, J. D., Louis, E. J. et Berriman, M., 2008.** Telomeric expression sites are highly conserved in *Trypanosoma brucei*. [Les sites d'expression télomériques sont fortement conservés chez *T. brucei*.] *PLoS ONE*, **3** (10): e3527.

Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, R-U. [chf@sanger.ac.uk].

Les régions sub-télomériques sont souvent sous-représentées dans les séquences du génome des eucaryotes. Un des exemples les plus connus de l'utilisation de la proximité des télomères pour des raisons d'adaptation consiste en les sites d'expression dans la circulation

sanguine du trypanosome africain, *Trypanosoma brucei*. Pour améliorer notre compréhension de la structure et de la fonction de ces sites d'expression dans l'adaptation à l'hôte et la dérobade au système immunitaire de l'hôte, le répertoire des sites d'expression de la souche Lister 427 de *T. brucei* a été étiqueté et séquencé de façon indépendante. La taille et la structure des sites d'expression sont polymorphes mais révèlent une architecture étonnamment conservée dans le contexte d'une recombinaison considérable. De très petits sites d'expression existent et de nombreux sites d'expression fonctionnant ne contiennent pas le complément complet des gènes associés au site d'expression (ESAG). Les conséquences d'ESAG dupliqués ou absents, y compris ESAG9, un ESAG12 récemment nommé, et des gènes supplémentaires de glycoprotéine variable de surface (VSG) ont été évaluées par des analyses fonctionnelles après avoir étiqueté les sites d'expression avec un gène de chimiorésistance. L'analyse phylogénétique des familles constituant les ESAG suggère que les sites d'expression sont des mosaïques de séquence et qu'une recombinaison considérable a façonné l'évolution du répertoire des sites d'expression. Ces travaux ouvrent des perspectives importantes pour comprendre les mécanismes moléculaires de la variation antigénique, une stratégie largement utilisée pour échapper au système immunitaire chez les pathogènes, ainsi que la biologie des télomères.

14932. **Holzmüller, P., Grebaut, P., Peltier, J. B., Brizard, J. P., Perrone, T., Gonzatti, M., Bengaly, Z., Rossignol, M., Aso, P. M., Vincendeau, P., Cuny, G., Boulange, A. et Frutos, R., 2008.** Secretome of animal trypanosomes. [Le sécrétome des trypanosomes animaux.] *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1149**: 337-342.

CIRAD UMR [UMR 177IRD-CIRAD], Montpellier, France.  
[philippe.holzmuller@cirad.fr].

La trypanosomose animale est l'une des plus graves contraintes au développement agricole en Afrique subsaharienne et est également une maladie importante du bétail en Amérique latine et en Asie. Les agents causant la maladie sont diverses espèces de parasites protozoaires appartenant au genre *Trypanosoma*, parmi lesquelles *T. congolense* et *T. evansi* sont les principales espèces pathogènes. L'emplacement extracellulaire des trypanosomes nous oblige à examiner à la fois le parasite et ses facteurs excrétés/secrétés au cours du processus physiopathologique. L'arrivée de la protéomique nous a conduit à proposer une approche comparative du protéome (c'est-à-dire le contenu entier du parasite) et du sécrétome (c'est-à-dire les molécules excrétées/secrétées naturellement) de *T. congolense* et de *T. evansi* en accordant une attention particulière aux molécules courantes et spécifiques entre des souches de virulence et de pathogénicité différente. L'identification moléculaire de molécules de trypanosome exprimées de façon différentielle corrélée soit avec le processus de virulence, soit la pathogénicité fournira de nouvelles cibles moléculaires potentielles pour un meilleur diagnostic de terrain et une meilleure chimiothérapie de la trypanosomose animale.



14933. **Hury, A., Goldshmidt, H., Tkacz, I. D. et Michaeli, S., 2009.** Trypanosome spliced-leader-associated RNA (SLA1) localization and implications for spliced-leader RNA biogenesis. [Localisation de l'ARN du trypanosome associé au leader épissé (SLA1) et implications pour la biogenèse de l'ARN du leader épissé.] *Eukaryotic Cell*, **8** (1): 56-68.

The Mina & Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Université Bar-Ilan, Ramat-Gan, Israël.

L'ARN associé au leader épissé (SLA1) guide la pseudouridylation à la position -12 (relative au site d'épissage 5') de l'ARN du leader épissé (SL) dans toutes les espèces de trypanosomatides. Néanmoins, le rôle exact de cet ARN est inconnu actuellement. Nous démontrons ici que l'absence de pseudouridine sur l'ARN SL de *Leptomonas collosoma* n'a qu'un effet mineur sur la capacité de cet ARN à fonctionner dans le trans-épissage *in vivo*. Pour étudier le rôle possible de SLA1 au cours de la biogenèse de l'ARN SL, la structure de l'ARN SL a été examinée dans des cellules perméables de *Trypanosoma brucei* appauvries en CBF5, la synthase de pseudouridine H/ACA, manquant de SLA1. Nos résultats suggèrent qu'en l'absence de SLA1, la structure secondaire de l'ARN SL est modifiée, telle que détectée par la sensibilité différentielle au clivage de RNase H dirigé par les oligonucléotides, ce qui suggère que l'association de SLA1 maintient l'ARN SL dans une forme structurale distincte de la structure de l'ARN SL à l'état d'équilibre. Dans les cellules de *T. brucei* appauvries en protéine centrale SmD1 de l'ARN SL, l'ARN SL s'accumule d'abord en grande quantité dans le noyau et est ensuite expulsé vers le cytoplasme. Nous démontrons ici par des études de réticulation par UV de l'aminométhyletriméthyle *in vivo* que dans des conditions d'appauvrissement en SmD1, SLA1 reste lié à l'ARN SL et escorte l'ARN SL vers le cytoplasme. Une hybridation *in situ* avec l'ARN SLA1 et SL démontre une colocalisation entre SLA1 et le facteur de transcription de l'ARN SL, tSNAP42, ainsi qu'avec les protéines Sm, ce qui suggère que SLA1 s'associe avec l'ARN SL tôt dans sa biogenèse. Ces résultats démontrent que SLA1 est un ARN chaperon unique qui fonctionne au cours de la biogenèse précoce de l'ARN SL pour maintenir une structure qui convient probablement à la modification du capuchon 4.

14934. **Izquierdo, L., Atrih, A., Rodrigues, J. A., Jones, D. C. et Ferguson, M. A., 2009.** *Trypanosoma brucei* UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase has unusual substrate specificity and protects the parasite from stress. [L'UDP-glucose:glycoprotéine glucosyltransférase de *T. brucei* a une spécificité inhabituelle du substrat et protège le parasite du stress.] *Eukaryotic Cell*, **8** (2): 230-240.

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee DD1 5EH, R-U.

Dans la présente communication, nous décrivons la gamme de structures de glycan liées à N produite par la forme sanguine de parasites *Trypanosoma brucei* de type sauvage et d'un mutant dépourvu de glucosidase II ainsi que la création et la caractérisation d'un mutant de la forme sanguine de *Trypanosoma brucei* dépourvu d'UDP-glucose:glycoprotéine glucosyltransférase. Ces analyses ont mis en évidence les particularités de l'UDP-glucose:glycoprotéine glucosyltransférase de *Trypanosoma brucei*, y compris une spécificité

particulièrement large du substrat, allant de glycans Man(5)GlcNAc(2) aux glycans Man(9)GlcNAc(2), et une efficacité exceptionnellement élevée *in vivo*, glucosylant quantitativement l'Asn263 N-glycan de la glycoprotéine variable de surface (VSG) 221 et 75 pour cent de tous les sites de glycosylation N autres que les VSG. Nous montrons également que bien que l'UDP-glucose:glycoprotéine glucosyltransférase de *Trypanosoma brucei* ne soit pas essentielle à la croissance du parasite à 37°C, elle est essentielle à la croissance et à la survie du parasite à 40°C. Le mutant nul s'avérait également être hypersensible aux effets de l'inhibiteur de glycosylation N, la tunicamycine. Une analyse ultérieure de la forme sanguine de *Trypanosoma brucei* dans des conditions normales et des conditions de stress suggère qu'elle n'a pas la réponse classique de protéine dépliée déclenchée par la détection de protéines dépliées dans le réticulum endoplasmique. Plutôt, si l'on en juge par ses niveaux uniformes de Grp78/BiP, elle apparaît avoir un système de repliement des protéines non régulé et actif constitutivement dans le réticulum endoplasmique. Nous suggérons que ce dernier système peut être particulièrement approprié pour cet organisme qui comporte un flux extrêmement élevé de glycoprotéines durant sa voie sécrétoire.

14935. **Jackson, A. P., Quail, M. A. et Berriman, M., 2008.** Insights into the genome sequence of a free-living Kinetoplastid: *Bodo saltans* (Kinetoplastida: Euglenozoa). [Aperçus de la séquence du génome d'un kinétoplastide non parasite: *B. saltans* (Kinetoplastida: Euglenozoa).] *BMC Genomics*, 9: 594.

Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire, R-U. [aj4@sanger.ac.uk].

*Bodo saltans* est un kinétoplastide non parasitaire et un des parents les plus proches des parasites trypanosomatides qui causent des maladies humaines telles que la maladie du sommeil africaine, la leishmaniose et la maladie de Chagas. Une séquence du génome de *B. saltans* fournira une comparaison d'organisme non parasitaire avec des génomes de parasites nécessaire pour des analyses comparatives des ressources génomiques trypanosomatides existantes et futures. Diverses régions de codage ont été séquencées pour fournir un aperçu préliminaire de la séquence du génome bodonide par rapport aux séquences des trypanosomatides. 0,4 million de paires de bases du génome de *B. saltans* a été séquencé à partir de 12 régions distinctes et contenait 178 séquences de codage. Comme dans les trypanosomatides, les introns étaient absents et le pourcentage de GC était élevé dans les régions de codage, facilitant considérablement la découverte de gènes. Dans les régions étudiées, approximativement 60 pour cent de tous les gènes avaient des homologues dans les trypanosomatides, alors que 28 pour cent étaient spécifiques à *Bodo*. Les séquences intergéniques étaient typiquement courtes, ce qui résultait en une densité de gènes plus élevée que dans les trypanosomatides. Bien que la synténie soit typiquement conservée pour ces gènes avec les homologues trypanosomatides, une co-linéarité stricte était rarement observée parce que l'ordre des gènes était régulièrement perturbé par des gènes spécifiques à *Bodo*. Les résultats indiquent que le génome de *B. saltans* contient à la fois des séquences homologues aux trypanosomatides et des séquences qui n'avaient jamais été observées auparavant. Les similarités structurales suggèrent que son assemblage devrait pouvoir être résolu et que, bien qu'un assemblage *de novo* soit nécessaire, les projets existant sur les trypanosomatides fourniront un guide pour l'annotation. Une séquence complète du génome fournira un modèle ancestral efficace pour comprendre les caractéristiques partagées et dérivées des génomes de trypanosomatides connus mais elle identifiera également les

caractéristiques du génome des kinétoplastides qui ont été perdues au cours de l'évolution du parasitisme.

14936. **Jetton, N., Rothberg, K. G., Hubbard, J. G., Wise, J., Li, Y., Ball, H. L. et Ruben, L., 2009.** The cell cycle as a therapeutic target against *Trypanosoma brucei*: hesperadin inhibits Aurora kinase-1 and blocks mitotic progression in bloodstream forms. [Le cycle cellulaire en tant que cible thérapeutique contre *T. brucei*: l'hésperadine inhibe la kinase-1 Aurora et bloque la progression mitotique dans les formes sanguines.] *Molecular Microbiology*, **72** (2): 442-458.

Department of Biological Sciences, Université méthodiste du sud, Dallas, TX 75275, E-U.

Les membres de la famille de kinase Aurora coordonnent une gamme d'évènements associés à la mitose et à la cytokinèse. Des thérapies anti-cancéreuses sont en train d'être développées contre eux. Nous évaluons ici si la kinase-1 Aurora (*TbAUK1*) de *Trypanosoma brucei* pathogène pourrait être ciblée également dans des thérapies antiparasitaires. La réduction conditionnelle immédiate de *TbAUK1* dans des souris infectées a démontré sa contribution essentielle à une infection. Une analyse de kinase *in vitro*, qui utilisait un histone H3 recombinant du trypanosome comme substrat, a été mise au point. Une spectroscopie de masse tandem a identifié un nouveau site de phosphorylation dans l'extrémité de carboxyl de l'histone H3 recombinant du trypanosome. L'hésperadine, un inhibiteur de la kinase Aurora B humaine, empêchait la phosphorylation du substrat avec une CI(50) de 40 nM. La croissance des formes sanguines cultivées était également sensible à l'hésperadine (CI(50) de 50 nM). L'hésperadine bloquait la division nucléaire et la cytokinèse mais pas les autres aspects du cycle cellulaire. Par conséquent, les cellules dont la croissance était interrompue accumulaient des kinétoplastes, des flagelles et des nucléoles multiples, similaires aux effets de la réduction immédiate de *TbAUK1* dépendant de l'ARNi dans les cellules des formes sanguines cultivées. Les modèles moléculaires prédisaient une liaison à affinité élevée de l'hésperadine à la fois aux sites conservés et aux nouveaux sites dans *TbAUK1*. Collectivement, ces données démontrent qu'une progression du cycle cellulaire est essentielle pour les infections à *T. brucei* et que les kinases Aurora du parasite peuvent être ciblées avec des inhibiteurs à petites molécules.

14937. **Kawahara, T., Siegel, T. N., Ingram, A. K., Alsford, S., Cross, G. A. et Horn, D., 2008.** Two essential MYST-family proteins display distinct roles in histone H4K10 acetylation and telomeric silencing in trypanosomes. [Deux protéines essentielles de la famille MYST présentent des rôles distincts dans l'acétylation de l'histone H4K10 et la désactivation des télomères dans les trypanosomes.] *Molecular Microbiology*, **69** (4): 1054-1068.

London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, R-U.

Une modification de la chromatine est importante pour virtuellement tous les aspects du métabolisme de l'ADN mais on en sait peu sur les conséquences d'une telle modification chez les trypanosomatides, des protozoaires à ramification précoce présentant une importance médicale et vétérinaire significative. Les histone acétyltransférases de la famille MYST dans d'autres espèces fonctionnent dans la régulation de la transcription, la réplication, la

recombinaison et la réparation de l'ADN. HAT3 de *Trypanosoma brucei* s'est récemment avérée acétyler l'histone H4K4 et nous signalons maintenant la caractérisation des trois acétyltransférases (HAT1 à 3) MYST de *T. brucei*. Premièrement, les HAT1-3 étiquetées par GFP se localisent toutes dans le noyau du trypanosome. Alors que HAT3 est superflue, HAT1 et HAT2 sont essentielles à la croissance. Des souches avec une réduction immédiate de HAT1 présentent une mitose sans réplication d'ADN nucléaire ainsi qu'une dé-répression spécifique d'un gène indicateur télomérique, un exemple rare de contrôle de la transcription dans un organisme avec une transcription polycistronique constitutive répandue. Finalement, nous montrons que HAT2 est responsable de l'acétylation de H4K10. Par analogie à la situation dans *Saccharomyces cerevisiae*, nous discutons la redondance à niveau faible de la fonction d'acétyltransférase dans *T. brucei* et nous suggérons que deux acétyltransférases de la famille MYST sont essentielles à cause de l'absence d'un homologue de Gcn5. Les résultats sont également compatibles avec l'idée que l'HAT1 contribue à établir des limites entre les domaines télomériques actifs du point de vue la transcription et réprimés dans *T. brucei*.

14938. **Lee, J. H., Jung, H. S. et Gunzl, A., 2009.** Transcriptionally active TFIIF of the early-diverged eukaryote *Trypanosoma brucei* harbours two novel core subunits but not a cyclin-activating kinase complex. [Un TFIIF actif du point de vue transcriptionnel de l'eucaryote à divergence précoce *T. brucei* héberge deux nouvelles sous-unités centrales mais pas un complexe de kinase activant la cycline.] *Nucleic Acids Research*. **Publication électronique le 22 avril.**

Department of Genetics and Developmental Biology, Department of Molecular, Microbial and Structural Biology, University of Connecticut Health Center, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030-3301 and Department of Cell Biology, Université du Massachusetts, 55 Lake Ave, North, Worcester, MA 01655, E-U.

*Trypanosoma brucei* est un membre de la famille de protistes *Trypanosomatidae* à divergence précoce et un parasite létal qui cause la maladie du sommeil africaine chez les humains. Des études récentes ont révélé que *T. brucei* héberge des orthologues extrêmement divergents des facteurs de transcription généraux TBP, TFIIA, TFIIB et TFIIF et ont indiqué que ces facteurs sont essentiels pour initier la synthèse de l'ARN du leader épissé (SL) facilitée par la polymérase II de l'ARN, un substrat du trans-épissage et une molécule clé dans la maturation de l'ARNm du trypanosome. Dans la levure et dans les métazoaires, TFIIF est composé d'un noyau de sept sous-unités conservées et du complexe ternaire de kinase activant la cycline (CAK). Inversement, seules quatre sous-unités de TFIIF ont été identifiées dans *T. brucei*. Nous caractérisons ici le premier TFIIF protiste qui a été purifié dans sa forme active du point de vue transcriptionnel à partir d'extraits de *T. brucei*. Le complexe consistait en l'ensemble des sept sous-unités centrales mais était dépourvu du sous-complexe CAK; il contenait plutôt deux sous-unités spécifiques aux trypanosomatides, qui étaient indispensables à la viabilité du parasite et à la transcription du gène d'ARN SL. Ces conclusions ont été corroborées en comparant les structures moléculaires du TFIIF trypanosomien et humain. Alors que le domaine central en forme d'anneau était étonnamment congruent entre les deux structures, le TFIIF trypanosomien était dépourvu du fragment de CAK de type bouton et présentait des densités supplémentaires des deux côtés de l'anneau, sans doute à cause des sous-unités spécifiques.

14939. **Leite, M. S., Thomaz, R., Oliveira, J. H., Oliveira, P. L. et Meyer-Fernandes, J. R., 2009.** *Trypanosoma brucei brucei*: effects of ferrous iron and haeme on ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase activity. [*T. b. brucei*: effets du fer ferreux et de l'hème sur l'activité de triphosphate diphosphohydrolase d'ecto-nucléoside.] *Experimental Parasitology*, **121** (2): 137-143.

Laboratório de Bioquímica Celular, Instituto de Bioquímica Medica, Centro de Ciências da Saúde, Université Fédérale de Rio de Janeiro, UFRJ, Cidade Universitaria, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brésil.

*Trypanosoma brucei brucei* est l'agent causant la trypanosomose animale africaine aussi appelée le nagana. La forme procyclique du vecteur réside dans le mésogastre de la glossine, qui se nourrit exclusivement de sang. La digestion de l'hémoglobine a lieu dans le mésogastre et résulte en une libération intense d'hème libre. Dans la présente étude, nous montrons que l'activité de triphosphate diphosphohydrolase d'ecto-nucléoside (E-NTPDase) dépendant du magnésium des formes procycliques de *T. brucei brucei* est inhibée par le fer ferreux et l'hème. L'inhibition de l'activité d'E-NTPDase par le fer ferreux, mais pas par l'hème, était empêchée par une incubation préalable des cellules avec la catalase. Toutefois, les antioxydants qui s'infiltrèrent dans les cellules, tels que la PEG-catalase et la N-acétylcystéine empêchaient l'inhibition d'E-NTPDase par l'hème. Le fer ferreux était capable d'induire un accroissement de la peroxydation des lipides mais pas l'hème. Par conséquent, le fer ferreux et l'hème peuvent tous deux inhiber l'activité d'E-NTPDase de *T. brucei brucei* au moyen de la formation d'espèces réactives d'oxygène mais agissent apparemment par le biais de mécanismes distincts.

14940. **Maia da Silva, F., Marcili, A., Lima, L., Cavazzana, M., Jr., Ortiz, P. A., Campaner, M., Takeda, G. F., Paiva, F., Nunes, V. L., Camargo, E. P. et Teixeira, M. M., 2009.** *Trypanosoma rangeli* isolates of bats from Central Brazil: genotyping and phylogenetic analysis enable description of a new lineage using spliced-leader gene sequences. [Isolats de *T. rangeli* provenant de chauves-souris du centre du Brésil: le génotypage et l'analyse phylogénétique permettent la description d'un nouveau lignage utilisant les séquences du gène du leader épissé.] *Acta Tropica*, **109** (3): 199-207.

Departamento de Parasitologia, Université de São Paulo, São Paulo, SP, Brésil.

*Trypanosoma rangeli* infecte plusieurs ordres de mammifères mais n'a jamais été décrit avec assurance chez *Chiroptera*, qui est souvent parasitée par de nombreuses espèces de trypanosomes. Nous avons décrit ici les trypanosomes de chauves-souris capturées dans le centre du Brésil, identifiés comme étant *T. rangeli*, *T. dionisii*, *T. cruzimarinikellei* et *T. cruzi*. Deux isolats, Tra643 de *Platyrrhinus lineatus* et Tra1719 d'*Artibeus planirostris* ont été identifiés comme *T. rangeli* par des méthodes morphologiques, biologiques et moléculaires et confirmés par des analyses phylogénétiques. Une analyse utilisant des séquences de l'ADNr de la petite sous-unité a regroupé ces trypanosomes de chauves-souris avec *T. rangeli* d'autres hôtes et les a séparé d'autres trypanosomes de chauves-souris. Le génotypage basé sur la longueur et le polymorphisme de la séquence de séquences intergéniques du gène du leader épissé amplifiées par ACP a affecté Tra1719 au lignage A tandis que Tra643 s'avérait

être un nouveau génotype et était affecté au nouveau lignage E. A notre connaissance, ces deux isolats sont les premiers *T. rangeli* de chauves-souris et les premiers isolats du centre du Brésil à être caractérisés de façon moléculaire. *Rhodnius stali* capturé pour la présente étude s'avérait infecté par *T. rangeli* et *T. cruzi*.

14941. **Marin, C., Dollet, M., Pages, M. et Bastien, P., 2009.** Large differences in the genome organization of different plant Trypanosomatid parasites (*Phytomonas* sp.) reveal wide evolutionary divergences between taxa. [Les grandes différences de l'organisation du génome de différents parasites trypanosomatides de végétaux (*Phytomonas* sp.) révèlent de vastes divergences de l'évolution entre les taxons.] *Infection, Genetics and Evolution*, **9** (2): 235-240.

CIRAD, Département de Systèmes biologiques, Unité de recherche 29 «Étiologie-Dépérissements» TA A-29/F, 34398 Montpellier Cedex 5, France.

Tous les trypanosomes des végétaux connus actuellement ont été regroupés dans le genre *Phytomonas* sp., bien qu'ils puissent différer considérablement en termes de leurs propriétés biologiques et de leurs effets sur l'hôte. Ceux qui parasitent la sève élaborée sont associés spécifiquement aux syndromes létaux en Amérique latine tels que la nécrose du liber du café, la pourriture du cœur de la noix de coco et «Marchitez sorpresiva» du palmier à huile, qui infligent des pertes économiques considérables dans les pays endémiques. L'organisation génomique d'un groupe de *Phytomonas* (D) considéré être représentatif du genre a été publiée auparavant. Les travaux actuels présentent la structure génomique de deux isolats représentatifs du groupe (H) pathogène limité au liber de *Phytomonas*, analysés par électrophorèse de gel sur gradient de champ pulsé suivie d'une hybridation avec des marqueurs d'ADN spécifiques aux chromosomes. Nous avons été surpris d'observer une organisation génomique extrêmement différente dans ce groupe par rapport à celle du groupe D. Notamment, le nombre de chromosomes s'élève à 7 dans ce groupe (avec une taille de génome de 10 Mb) contre 21 dans le groupe D (s'élevant à 25 Mb). Ces données révèlent une diversité génomique insoupçonnée dans les trypanosomatides des végétaux qui peut justifier un débat ultérieur au sujet de leur division en genres différents.

14942. **Monnerat, S., Clucas, C., Brown, E., Mottram, J. C. et Hammarton, T. C., 2009.** Searching for novel cell cycle regulators in *Trypanosoma brucei* with an RNA interference screen. [Recherche de nouveaux régulateurs du cycle cellulaire dans *T. brucei* avec un criblage de l'interférence de l'ARN.] *BMC Research Notes*, **2**: 46.

Division of Infection & Immunity, Faculty of Biomedical and Life Sciences and Wellcome Centre for Molecular Parasitology, Université de Glasgow, Glasgow, R-U. [t.hammarton@bio.gla.ac.uk].

Le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* est propagé par la glossine et cause la trypanosomose humaine africaine. Son cycle cellulaire est complexe et n'est pas pleinement compris au niveau moléculaire. Le génome de *T. brucei* contient plus de 6 000 gènes codant les protéines dont >50 pour cent n'ont pas de fonction prédite. Un criblage de l'interférence de l'ARN (ARNi) à petite échelle a été effectué dans *Trypanosoma brucei* pour évaluer les perspectives d'identification de nouveaux régulateurs du cycle. La forme procyclique de *T. brucei* a été transfectée avec une collection génomique d'ARNi et 204 clones ont été isolés.

Cependant, 76 clones d'ARNi seulement se sont avérés cibler un gène codant les protéines présentant un intérêt potentiel. Ces clones ont fait l'objet d'un criblage pour détecter les défauts de prolifération et de progression du cycle cellulaire suite à une induction d'ARNi. Seize clones présentaient des défauts de prolifération après l'induction d'ARNi, et huit clones présentaient des défauts potentiels du cycle cellulaire. Pour confirmer les phénotypes, de nouvelles lignées de cellules d'ARNi ont été générées et caractérisées pour cinq gènes ciblés dans ces clones. Alors que nous avons confirmé que les gènes ciblés sont essentiels à la prolifération, nous n'avons pas pu les classer sans ambiguïté en tant que régulateurs du cycle cellulaire. Notre étude a identifié des gènes essentiels à la prolifération mais pas de nouveaux régulateurs du cycle cellulaire, comme nous l'avions espéré. Le criblage de la collection d'ARNi pour des gènes essentiels a nécessité une main-d'œuvre très importante, situation aggravée par la qualité non optimale de la collection. Pour qu'une méthode de criblage soit viable pour un criblage à grande échelle ou au niveau du génome, une nouvelle collection d'ARNi améliorée significativement sera nécessaire et des approches de phénotypage automatisées devront être incorporées.

14943. **Mugasa, C. M., Laurent, T., Schoone, G. J., Kager, P. A., Lubega, G. W. et Schallig, H. D., 2009.** Nucleic acid sequence-based amplification with oligochromatography for detection of *Trypanosoma brucei* in clinical samples. [Amplification basée sur la séquence de l'acide nucléique avec une oligochromatographie pour détecter *T. brucei* dans les échantillons cliniques.] *Journal of Clinical Microbiology*, **47** (3): 630-635.

Department of Veterinary Parasitology and Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Makerere, Kampala, Ouganda.

Des outils moléculaires tels que l'amplification en temps réel basée sur la séquence de l'acide nucléique (NASBA) et l'ACP ont été développés pour détecter les parasites *Trypanosoma brucei* dans le sang pour le diagnostic de la trypanosomose humaine africaine (THA). Malgré leur bonne sensibilité, ces techniques ne sont pas appliquées dans les programmes de lutte contre la THA à cause du coût élevé de l'équipement, qui est inabordable pour les laboratoires des pays en développement dans lesquels la THA est endémique. Dans la présente étude, une technique simplifiée, l'oligochromatographie (OC), a été développée pour détecter les produits d'amplification de l'ARNr 18S de *T. brucei* par le biais de la NASBA. Le test NASBA-OC de *T. brucei* avait une sensibilité analytique de 1 à 10 parasites/ml sur les acides nucléiques extraits de la culture des parasites et de 10 parasites/ml sur du sang étudié en solution. Le test n'a indiqué aucune réaction avec des pathogènes non cibles, ni avec le sang de témoins sains. Par rapport à la norme composite appliquée dans la présente étude, c'est-à-dire la confirmation parasitologique d'un cas de THA par microscopie directe ou par microscopie après une concentration des parasites à l'aide soit d'une technique de centrifugation du micro-hématocrite, soit d'une technique de centrifugation avec mini-échange d'anions, la NASBA-OC sur des échantillons de sang avait une sensibilité de 73,0 pour cent (intervalle de confiance de 95 pour cent, 60 à 83 pour cent), alors que la microscopie standard avait une sensibilité de 57,1 pour cent (intervalle de confiance de 95 pour cent, 44 à 69 pour cent). Pour les échantillons de liquide céphalorachidien, la NASBA-OC avait une sensibilité de 88,2 pour cent (intervalle de confiance de 95 pour cent, 75 à 95 pour cent) et la microscopie standard avait une sensibilité de 86,2 pour cent (intervalle de confiance de 95 pour cent, 64 à 88 pour cent). Le test de

NASBA-OC sur *T. brucei* développé dans la présente étude peut être employé dans des laboratoires de terrain car elle ne nécessite pas de thermocycleur; un simple bloc de chauffage ou un bain-marie maintenu à deux températures différentes suffit pour l'amplification.

14944. **Myslyuk, I., Doniger, T., Horesh, Y., Hury, A., Hoffer, R., Ziporen, Y., Michaeli, S. et Unger, R., 2008.** Psiscan: a computational approach to identify H/ACA-like and AGA-like non-coding RNA in trypanosomatid genomes. [Psiscan: une approche informatique pour identifier l'ARN non codant de type H/ACA et de type AGA dans les génomes des trypanosomatides.] *BMC Bioinformatics*, **9**: 471.

Faculty of Life Science, Université Bar-Ilan, Ramat-Gan, Israël.  
[myslyuk@hotmail.com].

La détection des molécules d'ARN non codant (ARNnc) est un défi majeur pour la bioinformatique. Ce défi est particulièrement difficile lorsque l'on essaie de détecter les molécules H/ACA qui sont impliquées dans la conversion de l'uridine en pseudouridine sur l'ARNr dans les trypanosomes, car ces organismes ont des molécules H/ACA uniques (appelées de type H/ACA) qui sont dépourvues de plusieurs des caractéristiques qui caractérisent les molécules H/ACA dans la plupart des autres organismes. Nous présentons ici un outil de calcul appelé Psiscan, qui a été conçu pour détecter les molécules de type H/ACA dans les trypanosomes. Nous avons commencé en analysant les molécules de type H/ACA connues et nous avons caractérisé leurs éléments essentiels à la fois de façon informatique et expérimentale. Nous avons ensuite établi les contraintes basées sur cette analyse et des données phylogéniques et fonctionnelles supplémentaires pour examiner rapidement par balayage les trois génomes de trypanosomes (*T. brucei*, *T. cruzi* et *L. major*) pour détecter les séquences qui observent ces contraintes et qui sont conservées entre les espèces. Lors de l'étape suivante, nous avons utilisé le calcul de l'énergie minimum pour sélectionner les molécules prédites pour se plier en une structure à la plus faible compatible avec les contraintes. Lors de l'étape informatique finale, nous avons utilisé une machine à vecteurs de support (SVM) qui a été formée sur les molécules de type H/ACA connues comme exemples positifs et sur des exemples négatifs de molécules identifiées par les analyses informatiques mais qui s'avéraient ne pas être des molécules de type H/ACA par la méthode expérimentale. Les molécules candidates de premier plan prédites par le modèle SVM ont ensuite été soumises à une validation expérimentale. La validation expérimentale a montré que 11 molécules étaient exprimées (4 sur 25 au stade intermédiaire et 7 sur 19 au cours de la validation finale après le stade d'apprentissage de la machine). Cinq de ces 11 molécules se sont ultérieurement avérées être des molécules *bona fide* de type H/ACA. Comme les ARNsno dans les trypanosomes sont organisés en grappes, les nouvelles molécules de type H/ACA pourraient être utilisées comme point de départ pour chercher manuellement des molécules supplémentaires aux environs. La présente étude a accru notre répertoire de quatorze molécules de type H/ACA et de six molécules d'ARNsno C/D de *T. brucei* et de *L. major*. En outre, l'analyse expérimentale a révélé que six molécules d'ARNnc qui sont exprimées ne sont pas régulées à la baisse dans les cellules désactivées de CBF5, ce qui suggère qu'elles ont les caractéristiques structurales des molécules de type H/ACA mais pas leur fonction standard. Nous avons appelé cette nouvelle catégorie les molécules de type AGA et nous avons exploré leur fonction. La présente étude démontre le pouvoir d'une collaboration étroite entre les approches informatique et expérimentale lors d'un effort combiné visant à révéler le répertoire des molécules d'ARNnc.



14945. **Nett, I. R., Martin, D. M., Miranda-Saavedra, D., Lamont, D., Barber, J. D., Mehlert, A. et Ferguson, M. A., 2009.** The phosphoproteome of bloodstream form *Trypanosoma brucei*, causative agent of African sleeping sickness.[Le phosphoprotéome de la forme sanguine de *T. brucei*, l'agent causant la maladie du sommeil africaine.] *Molecular and Cellular Proteomics*. **Publication électronique avant l'impression le 4 avril.**

Division of Biological Chemistry & Drug Discovery, Université de Dundee, Dundee, DD1 5EH, R-U.

Le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* est l'agent causant la maladie du sommeil africaine chez les humains et des maladies animales apparentées et il comporte plus de 170 protéine kinases prédites. La phosphorylation des protéines est un mécanisme régulateur clé pour la fonction cellulaire qui a été, jusqu'à présent, étudiée dans *T. brucei* principalement par le biais d'une réduction immédiate de l'ARNm de kinase putatif et de l'observation du phénotype en résultant. Cependant, malgré le kinome relativement grand de cet organisme et le caractère essentiel démontré de plusieurs kinases de *T. brucei*, 8 sites de phosphorylation spécifiques seulement ont été déterminés dans cet organisme. Au moyen d'une approche protéomique basée sur un enrichissement en phosphopeptide sans gel, nous avons effectué les premières analyses à grande échelle du site de phosphorylation pour *T. brucei*. Les sites de phosphorylation de la sérine, de la thréonine et de la tyrosine ont été déterminés pour une fraction cytosolique des protéines de la forme sanguine du parasite, résultant en l'identification de 491 phosphoprotéines basée sur l'identification de 852 phosphopeptides uniques et de 1 204 sites de phosphorylation. A partir des annotations de leur génome, on prédit que les phosphoprotéines détectées dans la présente étude participent à une large variété de processus biologiques, y compris la transduction du signal, le traitement de l'ADN et de l'ARN, la synthèse et la dégradation des protéines et, dans une moindre mesure, dans les voies métaboliques. L'analyse des phosphopeptides et des sites de phosphorylation a été facilitée par un logiciel maison et cette approche informatisée a été validée par une annotation manuelle des spectres du sous-ensemble des kinases de protéines. L'analyse du kinome cytosolique de la forme sanguine de *T. brucei* a révélé la présence de 44 protéine kinases phosphorylées dans notre jeu de données, qui pouvaient être classées dans les groupes eucaryotes majeurs de protéine kinases en appliquant une collection du modèle de Markov caché (MMC) à plusieurs niveaux du domaine catalytique de la kinase. L'identification des sites de phosphorylation de la kinase indiquait des motifs conservés de la séquence de phosphorylation dans plusieurs segments d'activation de la kinase, ce qui appuie l'opinion selon laquelle la signalisation basée sur la phosphorylation est un processus régulateur général et fondamental qui s'étend à cet eucaryote inférieur très divergent.

14946. **Niemann, M., Kaibel, H., Schluter, E., Weitzel, K., Brecht, M. et Goring, H. U., 2009.** Kinetoplastid RNA editing involves a 3' nucleotidyl phosphatase activity. [L'édition de l'ARN des kinétoplastides implique une activité de 3' nucléotidyl phosphatase.] *Nucleic Acids Research*, **37** (6): 1897-1906.

Genetics, Darmstadt University of Technology, Darmstadt, Allemagne.

Les ARN pré-messagers (ARNpre-m) mitochondriaux dans les trypanosomes africains nécessitent une édition de l'ARN pour se développer en produits de la transcription fonctionnels. Le processus implique l'ajout et/ou la suppression des nucléotides U et est facilité par un complexe à masse moléculaire élevée, l'éditosome. Les éditosomes catalysent la réaction par le biais d'une voie régie par les enzymes qui inclut des activités d'endo/exoribonucléase, d'uridylyl transférase terminale et d'ARN ligase. Nous montrons ici que l'édition implique une étape de réaction supplémentaire, une activité de 3' nucléotidyl phosphatase. L'activité est associée au complexe d'édition et nous démontrons que les protéines éditosomales *TbMP99* et *TbMP100* contribuent à l'activité. Les deux polypeptides contiennent des domaines d'endo-exonucléase-phosphatase et nous montrons que l'ablation du gène de l'un ou l'autre des deux polypeptides est compensée par l'autre protéine. Cependant, une réduction immédiate simultanée des deux gènes résulte en des cellules trypanosomiennes avec une 3' nucléotidyl phosphatase réduite et une activité d'édition réduite. Les données fournissent une justification pour l'activité d'exoUase de la protéine éditosomale *TbMP42*, qui génère des terminaux 3' phosphate non ligaturables. Les phosphates opposés dans les deux fragments du clivage de l'ARNpre-m fonctionnent probablement comme un barrage routier pour empêcher une ligature prématurée.

14947. **Pereira, F. M., Bernardo, P. S., Dias Junior, P. F., Silva, B. A., Romanos, M. T., d'Avila-Levy, C. M., Branquinho, M. H. et Santos, A. L., 2009.** Differential influence of gp63-like molecules in three distinct *Leptomonas* species on the adhesion to insect cells. [Influence différentielle des molécules de type gp63 dans trois espèces distinctes de *Leptomonas* sur l'adhésion à des cellules d'insecte.] *Parasitology Research*, **104** (2): 347-353.

Laboratório de Estudos Integrados em Bioquímica Microbiana, Departamento de Microbiologia Geral, Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes, Centro de Ciências da Saúde, Bloco E-subsolo, Université Fédérale de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brésil.

Des parasites appartenant au genre *Leptomonas* ont été utilisés en tant qu'organismes modèles pour étudier les processus biochimiques, cellulaires et génétiques uniques aux membres de la famille des Trypanosomatidae. Dans la présente étude, les peptidases associées aux cellules et extracellulaires de trois espèces de *Leptomonas*, *Leptomonas collosoma*, *Leptomonas samueli* et *Leptomonas wallacei*, ont été analysées et caractérisées par SDS-PAGE. Tous les parasites libéraient des métallopeptidases, alors qu'aucune activité protéolytique associée aux cellules ne pouvait être détectée dans les extraits cellulaires de *L. collosoma*. La technique de Western sondée avec un anticorps polyclonal à gp63 produit contre *Leishmania amazonensis* a révélé deux polypeptides réactifs majeurs de masses moléculaires apparentes de 63 et de 52 kDa, avec des intensités différentes au niveau des extraits cellulaires et des protéines libérées des trypanosomatides étudiés. Les analyses de cytométrie du flux et de microscopie par fluorescence ont indiqué que les molécules de type gp63 sont localisées sur la surface. Il s'agit de la première signalisation de la présence de molécules de type gp63 dans *L. collosoma*, *L. samueli* et *L. wallacei*. Le traitement préalable de *L. samueli* et de *L. wallacei* avec un anticorps à gp63 diminuait significativement leur indice d'association à la lignée cellulaire (C6/36) d'*Aedes albopictus*, ce qui suggère une implication potentielle des molécules de type gp63 dans le processus d'interaction de ces trypanosomatides des insectes avec le vecteur.

14948. **Prohaska, K. et Williams, N., 2009.** Assembly of the *Trypanosoma brucei* 60S ribosomal subunit nuclear export complex requires trypanosome-specific proteins P34 and P37. [L'assemblage du complexe d'exportation nucléaire de la sous-unité ribosomale 60S de *T. brucei* nécessite les protéines P34 et P37 spécifiques au trypanosome.] *Eukaryotic Cell*, **8** (1): 77-87.

Department of Microbiology and Immunology & Witebsky Center for Microbial Pathogenesis and Immunology, University at Buffalo, New York 14214, E-U.

Nous avons identifié auparavant deux protéines liant l'ARN de *Trypanosoma brucei*, P34 et P37, et déterminé qu'elles sont essentielles pour un assemblage ribosomal correct dans cet organisme. La perte de ces protéines par le biais d'une interférence de l'ARN est létale et cause une diminution à la fois des niveaux d'ARNr 5S et de la formation des ribosomes 80S, concomitante à une réduction de la synthèse totale des protéines cellulaires. Ces données suggèrent que ces protéines sont impliquées à un certain moment dans la voie de la biogenèse ribosomale. Dans la présente étude, nous avons effectué un fractionnement subcellulaire en conjonction avec des expériences de capture immunitaire spécifiques aux protéines ribosomales 60S et aux facteurs accessoires afin de déterminer à quel moment et à quel endroit P34 et P37 sont impliquées dans la voie de biogenèse ribosomale. Ces études démontrent que P34 et P37 s'associent avec la sous-unité ribosomale 60S au stade de la particule nucléolaire 90S et restent associées suite à l'exportation nucléaire. En outre, P34 et P37 s'associent avec les facteurs d'exportation nucléaire de la sous-unité ribosomale 60S conservée, exportin 1 et Nmd3, ce qui suggère qu'elles sont des composantes du complexe d'exportation nucléaire de la sous-unité ribosomale 60S dans *T. brucei*. Ce qui est très significatif, le complexe préalable à 60S ne s'associe pas à l'exportin 1 ou à Nmd3 en l'absence de P34 et de P37. Ces résultats démontrent que bien que les sous-unités ribosomales 60S de *T. brucei* utilisent un complexe d'exportation nucléaire similaire à celui décrit pour d'autres organismes, des facteurs spécifiques au trypanosome sont essentiels au processus.

14949. **Rotureau, B., Morales, M. A., Bastin, P. et Spath, G. F., 2009.** The flagellum-MAP kinase connection in Trypanosomatids: a key sensory role in parasite signaling and development? [La connection flagelle-MAP kinase dans les Trypanosomatides: un rôle sensoriel dans la signalisation et le développement des parasites?] *Cellular Microbiology*. **Publication électronique avant l'impression le 4 février.**

Institut Pasteur, CNRS URA 2581, 75015 Paris, France.

Les parasites trypanosomatides sont les agents causant des maladies humaines graves telles que la maladie du sommeil, la maladie de Chagas et les leishmanioses. Ces microorganismes sont transmis par différents insectes vecteurs et sont donc confrontés à des environnements changeants au cours de leur cycle infectieux pendant lequel ils activent des types spécifiques et complexes de différenciation. Plusieurs études portant sur *Trypanosoma brucei* et différentes sous-espèces de *Leishmania* ont élucidé le rôle des protéine kinases activées par le mitogène (MAP) dans ces processus. Curieusement, plusieurs MAP kinases s'avéraient impliquées dans le contrôle de la longueur du flagelle à l'étape promastigote de

*Leishmania*. Récemment, une fonction sensorielle a été reconnue pour les cils et les flagelles dans des eucaryotes unicellulaires et pluricellulaires. Le présent examen vise à stimuler des discussions sur la possibilité que le flagelle des Trypanosomatides agit en tant qu'organe sensoriel par le biais de la voie de MAP kinase, avec pour objectif d'encourager des recherches sur cette nouvelle hypothèse par le biais d'une série d'approches expérimentales proposées.

14950. **Sakurai, T., Tanaka, M., Kawazu, S. et Inoue, N., 2009.** Establishment of an *in vitro* transgene expression system in epimastigotes of *Trypanosoma congolense*. [Établissement d'un système d'expression transgénique *in vitro* dans les épimastigotes de *T. congolense*.] *Parasitology International*, **58** (1): 110-113.

National Research Center for Protozoan Diseases, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Hokkaido 080-8555, Japon.

Les formes épimastigotes (EMF) de *Trypanosoma congolense* adhèrent au proboscis de la glossine, prolifèrent et se différencient en formes métacycliques (MCF) infectieuses pour les animaux. Cette étape de différenciation, appelée métacyclogenèse, est indispensable pour la transmission cyclique du parasite. Bien qu'un système de métacyclogenèse en milieu de culture ait été établi *in vitro* il y a plusieurs décennies, peu d'outils génétiques ont été utilisés pour étudier les mécanismes moléculaires sous-jacents à la métacyclogenèse de *T. congolense*. La présente étude a établi un système d'expression transgénique au moyen d'une EMF tirée *in vitro* de *T. congolense* IL3000, et l'EMF transgénique a effectué avec succès une métacyclogenèse *in vitro*. Le vecteur d'expression pSAK récemment construit a été conçu pour une intégration dans le locus de la tubuline alpha-beta, qui est organisé en tandem dans le génome de *T. congolense*. La cassette d'expression de pSAK/protéine fluorescente verte améliorée (eGFP) a été transfectée dans l'EMF par électroporation. Une EMF exprimant eGFP a été générée avec succès et se différenciait en une MCF qui exprimait eGFP de façon constitutive. Le système de la métacyclogenèse *in vitro* en combinaison avec la technique transgénique d'EMF seront des outils importants pour étudier les mécanismes moléculaires de la métacyclogenèse.

14951. **Sela, D., Yaffe, N. et Shlomai, J., 2008.** Enzymatic mechanism controls redox-mediated protein-DNA interactions at the replication origin of kinetoplast DNA minicircles. [Le mécanisme enzymatique contrôle les interactions entre l'ADN et les protéines facilités par l'oxydoréduction à l'origine de la réplication des minicercles d'ADN du kinétoplaste.] *Journal of Biological Chemistry*, **283** (46): 32034-32044.

Department of Parasitology, Kuvim Center for the Study of Infectious and Tropical Diseases, Université Hébraïque-Hadassah Medical School, Jerusalem 91120, Israël.

L'ADN du kinétoplaste (ADNk) est l'ADN mitochondrial des trypanosomatides. Ses éléments majeurs consistent en plusieurs milliers de minicercles d'ADN accouplés de façon topologique. Les origines de leur réplication sont reconnues par la protéine universelle liant la séquence des minicercles (UMSBP), une protéine à doigt de zinc de type CCHC, qui a été impliquée dans l'initiation de la réplication des minicercles et la ségrégation de l'ADNk. Des

interactions de l'UMSBP avec les séquences d'origine *in vitro* se sont avérées affectées par l'état d'oxydoréduction de la protéine. Une réduction de l'UMSBP active sa liaison à l'origine tandis que l'oxydation de l'UMSBP dérègle cette activité. Le rôle de l'oxydoréduction dans la régulation de l'UMSBP *in vivo* a été étudié ici dans des cultures de cellules synchronisées, surveillant à la fois l'activité de liaison à l'origine de l'UMSBP et son état d'oxydoréduction, tout au long du cycle cellulaire des trypanosomatides. Ces études ont indiqué que l'activité de l'UMSBP est régulée *in vivo* par le biais du contrôle de l'état d'oxydoréduction de la protéine dépendant du cycle cellulaire. L'hypothèse selon laquelle l'état d'oxydoréduction de l'UMSBP est contrôlé par un mécanisme enzymatique qui facilite sa réduction et son oxydation directe, a été mise en question dans une réaction d'enzymes multiples reconstituée avec des enzymes purs de la voie majeure de régulation de l'oxydoréduction dans les trypanosomes. Une association *in vitro* de cette réaction avec une réaction de liaison à l'origine de l'UMSBP a révélé la régulation de l'activité de l'UMSBP par le biais des effets opposés de la tryparédoxine et de la tryparédoxine peroxydase. Au cours de cette réaction, la tryparédoxine peroxydase oxyde directement l'UMSBP, ce qui révèle un nouveau mécanisme régulateur pour l'activation d'une protéine de liaison à l'origine, basé sur une modulation réversible de l'état d'oxydoréduction de la protéine facilitée par les enzymes. Ce mode de régulation peut représenter un mécanisme régulateur fonctionnant comme un commutateur biologique basé sur l'oxydoréduction, facilité par les enzymes.

14952. **Smith, E. E. et Malik, H. S., 2009.** The apolipoprotein L family of programmed cell death and immunity genes rapidly evolved in primates at discrete sites of host-pathogen interactions. [La famille de l'apolipoprotéine L de mort cellulaire régulée et les gènes immunitaires ont évolué rapidement chez les primates dans des sites discrets des interactions hôte-pathogène.] *Genome Research*, **19**(5) 850-858.

Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington 98109, E-U.

L'apolipoprotéine L1 (APOL1) est une protéine humaine qui confère une immunité aux infections à *Trypanosoma brucei* mais peut être contrée par un antagoniste SRA codé par le trypanosome. APOL1 appartient à une famille de gènes de mort cellulaire régulée dont les protéines peuvent initier l'apoptose ou la mort autophage chez l'hôte. Nous signalons ici que les six membres de la famille du gène APOL (APOL1 à 6) présents chez les humains ont évolué rapidement chez les primates simiens. APOL6, en outre, présente des indications d'une mutation d'adaptation étendue au cours de l'évolution humaine récente. Dans chaque gène APOL testé, nous avons trouvé des codons évoluant rapidement dans ou près du domaine de protéine interagissant avec SRA (SID), qui est le domaine d'APOL1 qui interagit avec SRA. Dans APOL6, nous avons également trouvé une grappe de 13 acides aminés changeant rapidement dans le domaine MAD, qui fonctionne putativement en tant que détecteur du pH et régulateur de la mort des cellules. Nous prédisons que les gènes APOL sont antagonisés par les pathogènes au moyen de deux mécanismes distincts au moins: les antagonistes SID qui incluent SRA interagissant avec le SID de diverses protéines APOL, et les antagonistes MAD qui interagissent avec la base charnière MAD d'APOL6. Ces antagonistes soit bloquent, soit causent la mort cellulaire régulée prématurée, facilitée par APOL, des cellules de l'hôte dans l'intérêt du pathogène infectieux. Ces interactions putatives doivent survenir à l'intérieur des cellules de l'hôte contrairement à APOL1 sécrétée qui circule vers le lysosome du trypanosome. Par conséquent, la famille dynamique du gène

APOL apparaît être un lien important entre la mort cellulaire régulée des cellules de l'hôte et une immunité aux pathogènes.

14953. **Stern, M. Z., Gupta, S. K., Salmon-Divon, M., Haham, T., Barda, O., Levi, S., Wachtel, C., Nilsen, T. W. et Michaeli, S., 2009.** Multiple roles for polypyrimidine tract binding (PTB) proteins in trypanosome RNA metabolism. [Rôles multiples pour les protéines PTB dans le métabolisme de l'ARN du trypanosome.] *Rna*, **15** (4): 648-665.

Université Bar-Ilan, Ramat-Gan, Israël.

Les génomes des trypanosomatides codent de nombreuses protéines contenant un motif de reconnaissance de l'ARN (RRM) mais la fonction de la plupart de ces protéines dans le métabolisme de l'ARNm est actuellement inconnue. Nous signalons ici la fonction de deux protéines de ce type que nous avons appelé PTB1 et PTB2, qui ressemblent aux protéines PTB chez les mammifères. La désactivation de l'ARNi de ces facteurs indique qu'ils sont tous deux essentiels à la vie. PTB1 et PTB2 résident principalement dans le noyau mais sont trouvées également dans le cytoplasme. Une analyse de microréseau effectuée sur les cellules désactivées par l'ARNi de PTB1 et PTB2 indique que chacun de ces facteurs affecte de façon différentielle le transcriptome, régulant ainsi un sous-ensemble différent d'ARNm. Les substrats de PTB1 et de PTB2 ont été caractérisés de façon bioinformatique, sur la base de la présence des sites de liaison de PTB dans leurs séquences de flanquement 5' et 3'. Les deux protéines se sont avérées réguler la stabilité de l'ARNm. Il est intéressant de noter que les protéines PTB sont essentielles pour le trans-épissage des gènes contenant des appareils de polypyrimidine riches en C. PTB1 affecte également le cis-épissage mais pas PTB2. La spécificité de la liaison de PTB1 a été établie *in vivo* et *in vitro* à l'aide d'un substrat modèle. La présente étude démontre pour la première fois que le trans-épissage de certains substrats seulement nécessite des facteurs spécifiques tels que les protéines PTB pour leur épissage. Les protéines PTB du trypanosome, comme leurs homologues mammifères, représentent des protéines polyvalentes de liaison de l'ARN qui régulent les ARNm de leur synthèse à leur dégradation.

14954. **Stevens, J. R., 2008.** Kinetoplastid phylogenetics, with special reference to the evolution of parasitic trypanosomes.[Phylogénétique des kinétoplastides, avec une référence particulière à l'évolution des trypanosomes parasitaires.] *Parasite*, **15** (3): 226-232.

School of Biosciences, Université d'Exeter, Exeter EX4 4PS, R-U.  
[j.r.stevens@ex.ac.uk].

Pour comprendre pleinement l'histoire de l'évolution des kinétoplastides parasitaires et le contexte dans lequel l'évolution de chaque groupe de parasites s'est développé, il est nécessaire de comprendre non seulement les parasites mais aussi tous les kinétoplastides. Par conséquent, la présente communication fournit une vue d'ensemble de l'évolution et de la systématique des kinétoplastides, et couvre la proposition de Moreira *et al.* (2004) de diviser les kinétoplastes en Prokinetoplastina (Ichthyobodo et Perkinsiella) et en Metakinetoplastina (autres bodonides et trypanosomatides). Les implications d'une telle révision, en ce qui concerne l'identification correcte des taxons des groupes externes à des fins d'études de

l'évolution dans les taxons d'importance médicale, sont abordées et un examen plus approfondi de l'évolution et des origines des trypanosomes à la lumière des nouvelles phylogénies, des nouvelles approches et des révisions de la systématique des kinétoplastides est effectué.

14955. **Vazquez, M. P., Muallem, D., Bercovich, N., Stern, M. Z., Nyambega, B., Barda, O., Nasiga, D., Gupta, S. K., Michaeli, S. et Levin, M. J., 2009.** Functional characterization and protein-protein interactions of trypanosome splicing factors U2AF35, U2AF65 and SF1. [Caractérisation fonctionnelle et interactions protéine-protéine des facteurs d'épissage du trypanosome, U2AF35, U2AF65 et SF1.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **164** (2): 137-146.

Laboratorio de Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas, INGBI-CONICET, Buenos Aires, Argentine.

Tôt dans l'assemblage des eucaryotes, la protéine liant le point de ramification (BBP, aussi appelée SF1) reconnaît la séquence du point de ramification alors que l'hétérodimère U2AF, consistant en une sous-unité de 65 et de 35 kDa, contacte l'appareil de polypyrimidine et le site d'épissage d'AG, respectivement. Nous avons identifié, cloné et exprimé ici U2AF35, U2AF65 et SF1 de *Trypanosoma cruzi* et de *Trypanosoma brucei*. U2AF65 des trypanosomatides divergeait fortement des homologues de la levure et humains. Par contre, SF1 des trypanosomatides était conservé mais était dépourvu de la séquence du C-terminal présente dans la protéine des mammifères. Des approches Y2H de la levure ont été utilisées pour évaluer leurs interactions. L'interaction entre U2AF35 et U2AF65 était très faible ou non décelable. Cependant, comme dans les autres eucaryotes, l'interaction entre U2AF65 et SF1 était forte. Au niveau cellulaire, ces résultats ont été confirmés par des expériences de fractionnement et de sélection par affinité dans lesquelles SF1 et U2AF65 étaient sélectionnés par affinité avec SF1 étiqueté par TAP, mais pas avec U2AF35 étiqueté par TAP. La désactivation de l'un de ces trois facteurs affectait la croissance et le trans-épissage dans la première étape de cette réaction. Les trypanosomes sont le premier exemple décrit de cellules eucaryotes dans lequel l'interaction de deux facteurs U2AF exprimés semblait très faible ou non décelable.

14956. **Verplaetse, E., Rigden, D. J. et Michels, P. A., 2009.** Identification, characterization and essentiality of the unusual peroxin 13 from *Trypanosoma brucei*. [Identification, caractérisation et essentialité d'une péroxine 13 inhabituelle de *T. brucei*.] *Biochimica et Biophysica Acta*, **1793** (3): 516-527.

Unité de recherche pour les maladies tropicales, Institut de Duve, Bruxelles, Belgique.

La péroxine 13 (PEX13) est un des éléments d'un complexe des péroxisomes membranaires impliqué dans l'importation des protéines dans la matrice des organelles et a été caractérisée auparavant dans divers organismes. Les trypanosomatides (*Trypanosoma*, *Leishmania*) sont des parasites protozoaires avec des organelles de type péroxisome appelés glycosomes et possèdent une PEX13 inhabituelle qui partage une identité de séquence très faible avec les autres et est dépourvue de certaines caractéristiques typiques de PEX13. Elle a été identifiée dans les bases de données par le biais de ses motifs YGx multiples, présents

dans une région du N-terminal riche en glycine d'une faible complexité de séquence. Comme les autres PEX13s, elle contient des segments de transmembranes prédits et un domaine SH3 dans sa moitié du C-terminal. La localisation de PEX13 de *T. brucei* dans la membrane glycosomale a été confirmée par l'expression d'un construct de fusion avec une protéine fluorescente verte, une analyse de buvardage de Western des organelles et des membranes purifiés. La moitié du C-terminal de la protéine s'avérait interagir avec le tiers des trois répétitions de pentapeptide de la PEX5 caractérisée auparavant, le récepteur des protéines glycosomales avec un signal ciblant le péroxisome de type 1 et avec la PEX14, un autre élément du même complexe péroxisomal d'importation des protéines dans la membrane. La PEX13 est essentielle pour le parasite; un appauvrissement par interférence de l'ARN résulte en une localisation erronée des protéines glycosomales et en la mort des parasites.

14957. **Walrad, P., Paterou, A., Acosta-Serrano, A. et Matthews, K. R., 2009.** Differential trypanosome surface coat regulation by a CCCH protein that co-associates with procyclin mRNA cis-elements. [Régulation différentielle du revêtement de surface du trypanosome par une protéine CCCH qui s'associe avec des cis-éléments de l'ARNm de la procycline.] *PLoS Pathogens*, **5** (2): e1000317.

Centre for Immunology, Infection and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Ashworth Laboratories, Université d'Édimbourg, Édimbourg, R-U.

Le génome de *Trypanosoma brucei* est inhabituel car il est régulé presque entièrement au niveau post-transcriptionnel. En termes de régulation, les gènes les mieux étudiés sont les procyclines, qui codent une famille de glycoprotéines majeures ancrées dans le GPI (EP1, EP2, EP3, GPEET) qui présentent une expression différentielle dans la glossine vecteur du parasite. Bien que les séquences cis-régulatrices de l'ARNm de la procycline aient fourni le paradigme pour le contrôle post-transcriptionnel dans les parasites kinétoplastides, les facteurs trans-régulateurs des ARNm de la procycline restent non identifiés, malgré des efforts intensifs pendant 15 années. Nous identifions ici le régulateur du développement, *TbZFP3*, une protéine de catégorie CCCH de liaison prédite à l'ARN, comme un régulateur spécifique aux isoformes de l'expression du revêtement de surface de la procycline chez les trypanosomes. Nous démontrons (i) que *TbZFP3* endogène présente une co-précipitation de EP1 et de GPEET spécifique à la séquence, mais pas de EP2 et de EP3, les isoformes de l'ARNm de la procycline, (ii) que la surexpression ectopique de *TbZFP3* ne perturbe pas l'abondance de l'ARNm des transcriptions de procycline mais plutôt que (iii) leur expression des protéines est régulée d'une façon spécifique aux isoformes, comme le prouve une analyse spectrométrique de masse de la signature de l'expression de la procycline dans les lignées cellulaires transgéniques. Le complexe protéine-ARNm de *TbZFP3* (*TbZFP3*mRNP) est identifié en tant que trans-régulateur de l'expression différentielle de la protéine de surface dans les trypanosomes. En outre, ses interactions spécifiques à la séquence avec les ARNm de la procycline sont compatibles avec les prédictions établies depuis longtemps pour la régulation de la procycline. Combinée à l'association connue de *TbZFP3* avec l'appareil traductionnel, la présente étude fournit un lien manquant recherché depuis longtemps entre les signaux cis-régulateurs de la protéine de surface et le mécanisme d'expression des gènes dans les trypanosomes.



14958. **Weng, J., Aphasizheva, I., Etheridge, R. D., Huang, L., Wang, X., Falick, A. M. et Aphasizhev, R., 2008.** Guide RNA-binding complex from mitochondria of trypanosomatids. [Le complexe liant l'ARN guide des mitochondries des trypanosomatides.] *Molecular Cell*, **32** (2): 198-209.

Department of Microbiology and Molecular Genetics, School of Medicine, Université de Californie, Irvine, CA 92697, E-U.

Dans les mitochondries des trypanosomatides, la majorité des ARNm subissent une édition massive par insertion/délétion d'uracil. Tout au long du processus de polyadénylation de l'ARNpre-m, d'uridylylation de l'ARN guide (ARNg) et de l'annelage à l'ARNm, et des réactions d'édition, plusieurs complexes de protéines multiples doivent s'engager dans des interactions transitoires pour produire un modèle pour la synthèse des protéines. Nous signalons ici l'identification d'un complexe de protéines essentiel à la stabilité de l'ARNg. Le complexe liant l'ARNg (GRBC) interagit avec les mécanismes de traitement, d'édition et de polyadénylation de l'ARNg et avec le facteur mitochondrial de stabilité de l'ARNm édité (MERS1). Une réduction immédiate par ARNi des sous-unités centrales, GRBC1 et GRBC2, a conduit à l'élimination des ARNg, inhibant ainsi l'édition de l'ARNm. Une inhibition de l'expression de MERS1 abrogeait sélectivement les ARNm édités. Les protéines homologues uniques à l'ordre des Kinetoplastida, GRBC1 et GRBC2, forment une particule stable de 200 kDa qui lie directement les ARNg. Une analyse systématique des interactions facilitées par l'ARN et indépendantes de l'ARN impliquant GRBC et MERS1 suggère un modèle unifié pour le traitement de l'ARN dans les mitochondries du kinétoplaste.

14959. **Xiao, Y., McCloskey, D. E. et Phillips, M. A., 2009.** Ornithine decarboxylase and spermidine synthase RNAi-mediated gene silencing in *Trypanosoma brucei* provides insight into the regulation of polyamine biosynthesis. [La désactivation du gène facilitée par une décarboxylase de l'ornithine et une synthèse de la spermidine par ARNi dans *T. brucei* fournit un aperçu de la régulation de la biosynthèse de la polyamine.] *Eukaryotic Cell*, **8**(5): 747-755.

Dept. of Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, 6001 Forest Park Rd, Dallas, TX 75390-9041; and Department of Cellular and Molecular Physiology, Pennsylvania State University College of Medicine, 500 University Drive, Hershey, PA 17033, E-U.  
[margaret.phillips@UTSouthwestern.edu].

La biosynthèse de la polyamine est une cible des médicaments pour le traitement de la maladie du sommeil africaine, cependant les mécanismes régulant la voie dans *Trypanosoma brucei* ne sont pas bien compris. Nous avons montré récemment que la désactivation du gène facilitée par l'ARNi ou que l'inhibition de la S-adenosylméthionine décarboxylase (AdoMetDC) entraînait une régulation à la hausse de l'activateur d'AdoMetDC, un prozyme, et des protéines d'ornithine décarboxylase (ODC). Afin de déterminer si cette réponse régulatrice est spécifique à AdoMetDC, nous avons étudié les effets de la désactivation induite par l'ARNi des gènes de spermidine synthase (SpdSyn) et d'ODC dans la forme sanguine de *T. brucei*. Une réduction immédiate du produit de l'un ou l'autre de ces gènes entraînait la déplétion des réservoirs de polyamine et de trypanothion et la mort cellulaire. Les niveaux d'AdoMet décarboxylé étaient élevés alors qu'AdoMet n'était

pas affectée. Il n'y avait aucun effet significatif sur les niveaux de protéines d'autres enzymes de la voie de la polyamine. Le traitement des parasites avec l'inhibiteur d'ODC, alpha-difluorométhylornithine (DFMO), donnait des résultats similaires à ceux observés pour la réduction immédiate d'ODC. Par conséquent, la réponse cellulaire à une perte d'activité d'AdoMetDC est distinctive, ce qui suggère que l'activité d'AdoMetDC contrôle les niveaux d'expression des autres enzymes biosynthétiques de spermidine. La mort de cellules contenant ODC facilitée par ARNi survenait plus rapidement que pour SpdSyn. En outre, les cellules contenant ODC avec ARNi étaient sauvées par la putrescine, mais pas par la spermidine, ce qui suggère que la déplétion à la fois de la putrescine et de la spermidine est plus préjudiciable que la déplétion de la spermidine seule. Cette conclusion peut contribuer à l'efficacité de l'ODC en tant que cible pour le traitement de la maladie du sommeil africaine, fournissant ainsi un aperçu important du mécanisme d'action d'un agent antitrypanosomien clé.

14960. **Zhaorigetu, S., Wan, G., Kaini, R., Jiang, Z. et Hu, C. A., 2008.** ApoL1, a BH3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death. [ApoL1, une protéine de type BH3 seulement liant les lipides, induit la mort cellulaire autophagique.] *Autophagy*, **4** (8): 1079-1082.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université du Nouveau-Mexique, School of Medicine, Albuquerque, Nouveau-Mexique 87131-0001, E-U.

Nous avons récemment signalé l'identification et la caractérisation d'une nouvelle protéine apoptotique de type BH3 seulement, l'apolipoprotéine L1 (ApoL1), qui, lorsqu'elle est surexprimée, induit une mort cellulaire autophagique (ACD) dans diverses cellules, y compris celles provenant de tissus normaux et cancéreux. ApoL1 échouait à induire une ACD dans des cellules MEF *Atg5(-/-)* et *Atg7(-/-)* dépourvues d'autophagie, ce qui suggère que la mort cellulaire induite par l'ApoL1 est réellement dépendante de l'autophagie. En outre, un allèle d'ApoL1 de délétion du domaine BH3 était incapable d'induire une ACD, ce qui démontre qu'ApoL1 est une protéine apoptotique *bona fide* de type BH3 seulement. Afin d'étudier davantage la régulation de l'expression d'ApoL1, nous avons montré qu'ApoL1 peut être induite par l'interféron gamma et le facteur alpha de nécrose tumorale dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine, ce qui suggère qu'ApoL1 peut jouer un rôle dans la réponse inflammatoire induite par la cytokine. En outre, nous avons observé qu'ApoL1 est une protéine liant les lipides avec une affinité élevée pour l'acide phosphatidique et la cardiolipine et moins d'affinité pour diverses phosphoinositides. Une analyse génomique fonctionnelle a identifié 5 SNP non synonymes (NSNP) dans les exons codant du gène structural humain d'ApoL1 - les 5 NSNP peuvent causer des altérations délétères de l'activité d'ApoL1. Finalement, nous discutons le lien entre ApoL1 et diverses maladies humaines.