



aux espèces pathogènes. Par exemple des mycobactéries environnementales non pathogènes, telle que *Mycobacterium smegmatis*, une lointaine cousine de *M. tuberculosis*, possède aussi certaines de ces pompes. On peut proposer que l'ancêtre de *M. tuberculosis*, qui était très vraisemblablement une espèce environnementale, utilisait ces pompes pour détoxifier les métaux présents dans les sols et les eaux, des milieux qui peuvent être soumis à de brusques variations de composition chimique. Au cours de son évolution vers sa forme actuelle de pathogène intracellulaire, *M. tuberculosis* a pu trouver « utile » de conserver ces pompes pour détoxifier les métaux présents dans un nouvel environnement : le phagosome. Cette idée rappelle la théorie de « l'exaptation » (ou préadaptation) proposée il y a une trentaine d'années par le paléontologue Stephen J. Gould, et qui décrit une forme d'évolution dans laquelle la fonction actuellement remplie par l'adaptation n'était pas celle remplie initialement. Les plumes des oiseaux par exemple ont sans doute d'abord servi à réguler la chaleur du corps avant d'être « exaptées » pour le vol.

### Vers des applications thérapeutiques ?

Comment les métaux atteignent-ils le phagosome ? Que transportent les autres ATPases de type P de *M. tuberculosis* et jouent-elles un rôle dans la virulence de la bactérie ? Dans quelle mesure pourrait-on manipuler ces mécanismes pour les rendre encore plus efficaces et envisager des applications thérapeutiques ? Pourrait-on développer des antibiotiques qui bloqueraient l'action des ATPases de type P chez les microbes et faciliteraient leur intoxication métallique et leur élimination ? Pourrait-on améliorer les traitements classiques avec des suppléments nutritionnels adaptés aux populations et en particulier à leur capacité relative à métaboliser le zinc (différences génétiques) ? De multiples questions se posent maintenant. L'avenir et la recherche diront si la manipulation de mécanismes aussi sophistiqués soutenant les interactions hôte-pathogène peut être envisagée à des fins thérapeutiques. ♦

### A novel role for transition metals in anti-microbial immunity

### RÉFÉRENCES

1. Pluddemann A, Mukhopadhyay S, Gordon S. Innate immunity to intracellular pathogens: macrophage receptors and responses to microbial entry. *Immunol Rev* 2011 ; 240 : 11-24.
2. Forbes JR, Gros P. Divalent-metal transport by NRAMP proteins at the interface of host-pathogen interactions. *Trends Microbiol* 2001 ; 9 : 397-403.
3. Skamene E, Schurr E, Gros P. Infection genomics: Nramp1 as a major determinant of natural resistance to intracellular infections. *Annu Rev Med* 2008 ; 49 : 275-87.
4. Cellier MF, Courville P, Campion C. Nramp1 phagocytosis intracellular metal withdrawal defense. *Microbes Infect* 2007 ; 9 : 1662-70.
5. White C, Lee J, Kambe T, Fritsche K, Petris MJ. A role for the ATP7A copper-transporting ATPase in macrophage bactericidal activity. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 33949-56.
6. Ward SK, Abomoelak B, Hoyer EA, Steinberg H, Talaat AM. CtpV: a putative copper exporter required for full virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2010 ; 77 : 1096-110.
7. Wolschendorf F, Ackart D, Shrestha TB, et al. Copper resistance is essential for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 1621-6.
8. Shafeeq S, Yesilkaya H, Kloosterman TG, et al. The cop operon is required for copper homeostasis and contributes to virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 2011 ; 81 : 1255-70.
9. Botella H, Peyron P, Levillain F, et al. Mycobacterial p(1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages. *Cell Host Microbe* 2011 ; 10 : 248-59.
10. Wagner D, Maser J, Lai B, et al. Elemental analysis of *Mycobacterium avium*-, *Mycobacterium tuberculosis*-, and *Mycobacterium smegmatis*-containing phagosomes indicates pathogen-induced microenvironments within the host cell's endosomal system. *J Immunol* 2005 ; 174 : 1491-500.

### NOUVELLE

## L'étude des connexions cérébrales révèle les bases anatomiques de la dominance de l'hémisphère droit pour l'attention spatiale

Michel Thiebaut de Schotten<sup>1,2</sup>

► Contempler une œuvre d'art, chercher un ami dans la foule ou éviter un danger soudain sont des mécanismes qui reposent sur l'efficacité de notre cerveau pour le traitement visuospatial. Plusieurs décennies de recherche en neuropsychologie [1] et en neuro-imagerie [2] ont

révélé que le traitement visuospatial est une fonction dominante de l'hémisphère cérébral droit, construite grâce à l'interaction du lobe frontal avec le lobe pariétal [3]. Cependant, l'anatomie précise de cette dominance et l'organisation des connexions frontopariétales

<sup>1</sup> Natbrainlab, Department of Forensic and Neurodevelopmental Sciences, Institute of Psychiatry, King's College London, London, Royaume-Uni.

<sup>2</sup> INSERM, université Pierre et Marie Curie Paris 6, UMR S 975, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Institut du cerveau et de la moelle (ICM) 47 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13 France [michel.thiebaut@gmail.com](mailto:michel.thiebaut@gmail.com)

chez l'homme restaient jusqu'à ce jour inconnues [4, 5].

### Explorer les connexions cérébrales chez l'être vivant

Afin d'étudier plus en détail ces deux questions, nous avons scanné le cerveau

de 20 participants sains avec une nouvelle technologie d'imagerie par résonance magnétique qui permet d'explorer les connexions cérébrales chez l'être vivant : la tractographie des déconvolutions sphériques (SD) calculées à partir de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée par la diffusion (DWI) [6, 7] (voir encadré). En parallèle, nous avons mesuré le degré de dominance de l'hémisphère cérébral droit avec des tests neuropsychologiques comme la bissection de ligne et une expérience simple de détection de cibles dans les champs visuels gauche et droit.

La tractographie des déconvolutions sphériques a révélé trois connexions majeures entre le lobe frontal et le lobe pariétal, similaires à celles que l'on met en évidence chez le singe [8] et appelées faisceaux longitudinaux supérieurs I, II et III (Figure 1). Le faisceau longitudinal supérieur I connecte le gyrus frontal supérieur et le sillon frontal supérieur au lobule pariétal supérieur et au précunéus. Le faisceau longitudinal supérieur II connecte le gyrus frontal moyen et la *frontal eye field* avec le gyrus angulaire et le sillon intrapariétal. Le faisceau longitudinal supérieur III connecte tout le gyrus frontal inférieur (incluant les pars orbitalis, triangularis et opercularis) et le sillon frontal inférieur avec la jonction temporopariétale et le gyrus supramarginal.

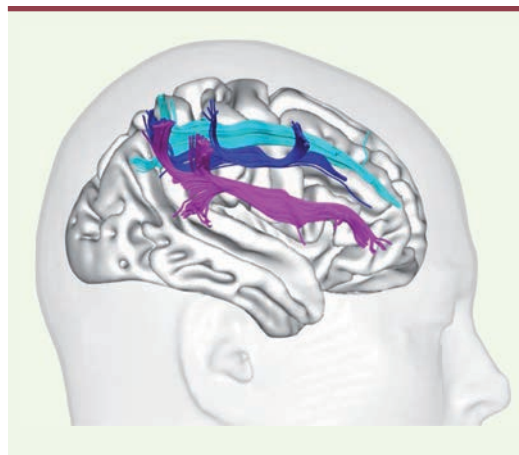
**Le volume des faisceaux longitudinaux est corrélé à la dominance de l'hémisphère cérébral droit dans le traitement visuospatial**

Le test de la bissection de ligne est une tâche durant laquelle les participants doivent marquer à l'aide d'un crayon le centre d'une ligne de 20 cm de long. Il est fréquent que le centre de la ligne indiqué par les participants soit décalé à gauche du centre réel de cette ligne. Cet effet est dû à la meilleure performance de l'hémisphère droit dans le traitement visuospatial de la moitié gauche de la ligne. Notre étude révèle que cette déviation est corrélée au volume du fais-

**Tractographie des déconvolutions sphériques des images de diffusion**

La tractographie des images de diffusion a permis l'identification de nombreux faisceaux de connexions de substance blanche [11, 12]. Il s'agit d'une nouvelle méthode en neuro-imagerie qui permet de mesurer l'orientation de la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau [13]. En l'absence de contraintes physiques, plusieurs milliards de molécules d'eau se déplacent aléatoirement dans l'équivalent d'une goutte d'eau. Ce mouvement aléatoire est appelé mouvement brownien or encore diffusion [14]. Dans le cerveau, les contraintes physiques exercées par les fibres de connexions sur les molécules d'eau limitent les possibilités de diffusion à une direction générale. La tractographie des DWI construit alors un « tube » qui suit cette direction générale de voxel à voxel [13]. L'ensemble de ces tubes reproduisent l'organisation des grands faisceaux assurant la connectivité d'une zone cérébrale à une autre [15]. Cependant un même voxel peut contenir plusieurs populations de fibres qui se croisent et ainsi biaiser la direction générale suivie par la tractographie.

C'est pourquoi le modèle des déconvolutions sphériques est utilisé afin de modéliser les croisements de fibres et de reproduire une anatomie des connexions cérébrales plus précise que celle que peuvent offrir les méthodes standard.



**Figure 1. Reconstruction en 3 dimensions des connexions cérébrales découvertes chez l'homme par tractographie des images de diffusion.** Les faisceaux longitudinal supérieur I (en bleu clair), II (en bleu foncé) et III (en rose) sont figurés.

ceau longitudinal II dans les hémisphères gauche et droit. Un faisceau longitudinal supérieur II plus gros dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche amène donc à surestimer la taille des événements apparaissant dans le champ visuel gauche comparé avec ceux apparaissant dans le champ visuel droit. Quelles sont alors les bases biologiques déterminant la taille de nos faisceaux cérébraux ? Le volume des faisceaux que nous avons mesuré peut varier selon le diamètre des axones, le nombre d'axones ou la quantité de myéline. Ces trois paramètres augmentent la vitesse de propagation des potentiels d'action le long des connexions cérébrales [9]. C'est pourquoi dans une seconde expérience nous avons comparé la vitesse de traitement

visuospatial par les hémisphères gauche et droit en utilisant une tâche durant laquelle les participants

devaient détecter le plus rapidement possible des cibles apparaissant dans leurs champs visuels gauche et droit. À nouveau, la vitesse de détection des cibles apparaissant dans les champs visuels gauche et droit était corrélée à la taille du faisceau longitudinal supérieur II dans les hémisphères gauche et droit. Un faisceau longitudinal supérieur II plus gros dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche est donc associé avec un traitement visuospatial plus rapide des événements survenant à gauche comparé à ceux survenant à droite.

En conclusion le degré de dominance de l'hémisphère droit pour le traitement visuospatial est associé à la taille du faisceau longitudinal supérieur II dans



les hémisphères gauche et droit [10]. Ces nouvelles données pourraient être des paramètres déterminants prédictifs de la récupération fonctionnelle des patients souffrant de problèmes visuospatiaux comme par exemple, l'héminégligence. **Right brain dominance in visuospatial attention analysed by DTI tractography**

## RÉFÉRENCES

1. Sperry RW. *Lateral specialization in the surgically separated hemispheres*. The Neurosciences. 3<sup>rd</sup> Study Program 1974. New York: Rockefeller University Press, 1974.
2. Heilman KM, Van Den Abell T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology* 1980 ; 30 : 327-30.
3. Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science* 2005 ; 309 : 2226-8.
4. Thiebaut de Schotten M, Kinkingnéhun S, Delmaire C, et al. Visualization of disconnection syndromes in humans. *Cortex* 2008 ; 44 : 1097-103.
5. Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, et al. Atlas location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage* 2011 ; 54 : 49-59.
6. Dell'acqua F, Scifo P, Rizzo G, et al. A modified damped Richardson-Lucy algorithm to reduce isotropic background effects in spherical deconvolution. *Neuroimage* 2010 ; 49 : 1446-58.
7. Dell'Acqua F, Rizzo G, Scifo P, et al. A model-based deconvolution approach to solve fiber crossing in diffusion-weighted MR imaging. *IEEE Transactions Bio-Medical Engineering* 2007 ; 54 : 462-72.
8. Thiebaut de Schotten M, Dell'acqua F, Valabregue R, Catani M. The monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex* 2011 ; 12 octobre (online).
9. Waxman SG, Bennett MV. Relative conduction velocities of small myelinated and non-myelinated fibres in the central nervous system. *Nat New Biol* 1972 ; 238 : 217-9.
10. Thiebaut de Schotten M, Dell'acqua F, Forkel SJ, et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci* 2011 ; 14 : 1245-6.
11. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual *in vivo* interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002 ; 17 : 77-94.
12. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, et al. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004 ; 230 : 77-87.
13. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994 ; 66 : 259-67.
14. Brown R. A brief account of microscopical observations. On the particles contained in the pollen of plants. *The miscellaneous botanical works of Robert Brown*, volume 1 ; 1829.
15. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual *in vivo* dissections. *Cortex* 2008 ; 44 : 1105-32.

## NOUVELLE

### La mitochondrie

#### Un nouvel acteur de la régulation par ARN interférence

Simonetta Bandiera<sup>1</sup>, Eric Barrey<sup>2-4</sup>, Michèle Ernout-Lange<sup>5</sup>, Xavier Gidrol<sup>3,6,7</sup>, Alexandra Henrion-Caude<sup>1</sup>, Lue Huang<sup>8</sup>, Gaëlle Saint-Auret<sup>3,6,7</sup>, Dominique Weil<sup>5</sup>

> Les mitochondries assurent deux fonctions vitales de la cellule : la production d'énergie sous forme d'ATP par la voie aérobie et le déclenchement de l'apoptose en cas de dysfonctionnement grave de la cellule. Ces fonctions mitochondriales doivent être modulées avec l'ensemble de la machinerie cellulaire selon un mode de communication concertée. De récentes publications, réalisées indépendamment par trois équipes françaises [1-3], indiquent un rôle probable de la mitochondrie dans la régulation des gènes par ARN interférence. Cette nouvelle fonction mitochondriale découverte dans des cellules humaines semble être un processus général, avec des spécificités liées au tissu et à l'état cellulaire. Elle

met en jeu la protéine Argonaute 2 localisée dans les *P-bodies* jusque dans la mitochondrie où des microARN (miR) ont aussi été mis en évidence. La découverte de ces miR mitochondriaux présente un intérêt biologique particulier du fait de leurs rôles multiples dans le développement, dans l'entretien des tissus mais aussi dans l'étiologie des pathologies humaines comme les cancers ou les maladies dégénératives du système nerveux. Cette *Nouvelle* expose les dernières connaissances acquises sur la localisation mitochondriale des miR et leur activation au contact des *P-bodies* dans la cellule humaine.

- <sup>1</sup> UMR5781 Inserm, université Paris Descartes, fondation Imagine, hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France ;  
<sup>2</sup> unité de biologie intégrative des adaptations à l'exercice - Inserm U902, Genopole Évry, France ;  
<sup>3</sup> laboratoire de biologie à grande échelle, CEA, Grenoble, France ;  
<sup>4</sup> génétique animale et biologie intégrative, UMR 1313, INRA, Jouy-en-Josas, France ;  
<sup>5</sup> UPMC université Paris 6, CNRS-FRE 3402, 9, quai Saint-Bernard, Paris, France ;  
<sup>6</sup> Inserm U1038, Grenoble France ;  
<sup>7</sup> université Joseph Fourier, Grenoble France ;  
<sup>8</sup> laboratoire de biologie et pharmacologie appliquée, CNRS, École normale supérieure de Cachan, Cachan, France.  
[eric.barrey@inserm.fr](mailto:eric.barrey@inserm.fr),  
[alexandra.caude@inserm.fr](mailto:alexandra.caude@inserm.fr),  
[dominique.weil@upmc.fr](mailto:dominique.weil@upmc.fr)

Tous les auteurs ont contribué de manière équivalente à cette Nouvelle et sont cités par ordre alphabétique.

#### Interaction des mitochondries avec les *P-bodies* et rôle dans l'ARN interférence

Les *P-bodies* sont des granules cytoplasmiques qui contiennent des ARNm, les protéines nécessaires à leur dégradation, et certaines protéines régulant le stockage de ces ARNm sous forme non traduite. Ils contiennent aussi les effecteurs de l'ARN interférence que sont les miR et les protéines du complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) associé à ces miARN [4]. Cependant, le rôle exact des *P-bodies*