

6. TRYPANOSOMOSE ANIMALE

(a) RELEVÉS ET RÉPARTITION

15260. **Abebe, R. et Wolde, A., 2010.** A cross-sectional study of trypanosomosis and its vectors in donkeys and mules in Northwest Ethiopia. [Étude en coupe transversale de la trypanosomose et de ses vecteurs chez les ânes et les mules dans le nord-est de l'Éthiopie.] *Parasitology Research*, **106** (4): 911-916.

Faculty of Veterinary Medicine, Université d'Hawassa, Hawassa, Éthiopie.
[rahmetoa@yahoo.com].

Une étude préliminaire a été effectuée en janvier 2009 dans quatre associations de paysans sélectionnées dans deux districts de l'état régional de Benishangul Gumuz, dans le nord-ouest de l'Éthiopie pour examiner la prévalence et les espèces de trypanosomes qui infectent les ânes et les mules et pour identifier les glossines vecteurs qui jouent un rôle dans la transmission de la trypanosomose. Des échantillons de sang ont été prélevés chez 334 ânes et 52 mules et examinés avec la technique de la couche leucocytaire avec contraste de phase/fond noir et des frottis sanguins colorés au Giemsa. Des espèces de trypanosomes ont été trouvées chez 6,3 pour cent des ânes examinés ($n = 21$) alors qu'aucune mule examinée ne testait positive pour une infection trypanosomienne. Des trypanosomes et des glossines ont été détectés dans deux des quatre associations de paysans faisant l'objet de l'enquête (Tsetsa adurno et Bamadone) avec une différence significative ($P = 0,004$) au niveau de la prévalence. L'incapacité à trouver des trypanosomes dans les deux autres associations de paysans (Ura et Ashura) était très probablement due à l'absence de glossines vecteurs appropriées. Trois espèces de trypanosomes ont été détectées chez les ânes, à savoir par ordre de prédominance, *Trypanosoma congolense* (52,4 pour cent), *Trypanosoma brucei* (28,6 pour cent) et *Trypanosoma vivax* (19,05 pour cent). Il existait une différence significative ($P = 0,008$) dans l'hématocrite moyen entre les ânes infectés avec des trypanosomes et les ânes non infectés. La note pour l'état corporel des ânes était associée de façon significative avec à la fois la prévalence de l'infection ($P = 0,009$) et l'hématocrite moyen ($P < 0,0001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les ânes et les ânesses en ce qui concerne la prévalence de l'infection ni l'hématocrite moyen ($P > 0,05$ pour chaque facteur). Les enquêtes entomologiques ont révélé la présence de *Glossina morsitans submorsitans* et d'autres mouches piqueuses des familles *Stomoxys*, *Tabanus* et *Haematopota*. Pour conclure, la prévalence de la trypanosomose obtenue dans la présente étude est généralement faible par rapport aux études précédentes. Comme le modèle d'étude actuel était une coupe transversale, qui ne donne qu'un tableau momentané de l'état d'infection dans le troupeau, une étude longitudinale supplémentaire utilisant des techniques plus sensibles et une enquête entomologique est recommandée.

15261. **Cordon-Obras, C., Garcia-Estebanez, C., Ndong-Mabale, N., Abaga, S., Ndong-Asumu, P., Benito, A. et Cano, J., 2010.** Screening of *Trypanosoma brucei gambiense* in domestic livestock and tsetse flies from an insular endemic focus (Luba, Equatorial Guinea). [Dépistage de *T. b. gambiense* chez le bétail domestique et les glossines dans un foyer endémique insulaire (Luba, Guinée équatoriale).] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **4** (6): e704.

Centre national de Médecine tropicale (Institut de santé Carlos III), Madrid, Espagne; Centre de référence pour la lutte contre les maladies endémiques en Guinée équatoriale, Ministère de la Santé et du Bien-être social, Malabo, Guinée équatoriale ; Programme national de lutte contre la maladie du sommeil, Ministère de la Santé et du Bien-être social, Bata, Guinée équatoriale et Programme national de lutte contre le paludisme, Ministère de la Santé et du Bien-être social, Malabo, Guinée équatoriale. [ccordon@isciii.es].

La maladie du sommeil s'étend à plus de 36 pays d'Afrique subsaharienne. En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, la maladie est causée par *Trypanosoma brucei gambiense*, qui produit une manifestation clinique chronique. Le foyer de Luba (île de Bioko, en Guinée équatoriale) n'a pas signalé de cas de maladie du sommeil autochtones depuis 1995, mais étant donné la complexité du cycle épidémiologique, il est difficile de garantir catégoriquement que le parasite a été éliminé dans l'environnement. L'objectif des présents travaux est d'évaluer par une approche moléculaire (amplification en chaîne par la polymérase, ACP) la permanence possible de *T. b. gambiense* dans le vecteur (*Glossina* spp.) et la faune domestique afin d'améliorer notre compréhension de la situation épidémiologique de la maladie dans un foyer isolé, jugé maîtrisé. Les résultats obtenus indiquent l'absence du parasite dans le bétail péri-domestique mais sa présence, bien qu'à un taux très faible, dans le vecteur. D'autre part, des données entomologiques intéressantes mettent en évidence une concentration élevée de glossines dans deux des dix villages considérés être dans le foyer. Ces conclusions démontrent que, même dans des conditions de contrôle apparent, l'élimination complète du parasite est difficile à réaliser. Des enquêtes supplémentaires doivent se focaliser sur les réservoirs animaux qui pourraient permettre aux parasites de persister sans entraîner de cas humains. A Luba, où le bétail domestique est plus rare que dans les autres foyers de Guinée équatoriale continentale, la signification épidémiologique de la faune sauvage devrait être évaluée pour établir leur rôle dans le maintien de l'infection.

15262. **Efrem, D. B., Yacob, H. T., Hagos, A. T. et Basu, A. K., 2010.** Bovine trypanosomosis in Gimbi district of Western Oromia, Ethiopia. [Trypanosomose bovine dans le district de Gimbi en Oromie occidentale, en Éthiopie.] *Animal Biology*, **60**, (2): 123–131

Department of Pathology and Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, Université d'Addis-Abeba, PO Box 34, Debre Zeit, Éthiopie. [asokebasu@gmail.com].

Une étude de l'épidémiologie de la trypanosomose bovine a été effectuée de septembre 2006 à avril 2007 dans six villages du district de Gimbi dans la zone occidentale de Wollega en Éthiopie. La prévalence de la maladie, les densités apparentes et la répartition des glossines et d'autres mouches piqueuses pendant la saison sèche et la saison des pluies ont été déterminées. Les résultats d'une enquête par questionnaire portant sur 80 cultivateurs a révélé que la trypanosomose était un problème de santé majeur affectant les animaux et entravant les activités agricoles. Au total, 568 échantillons de sang ont été prélevés chez des animaux sélectionnés de façon aléatoire (280 animaux pendant la saison des pluies et 288 pendant la saison sèche) et ont révélé la présence de *Trypanosoma congolense* Broden, 1904 et de *T. vivax* Ziemann, 1905 dans la région. *Trypanosoma congolense* était l'espèce dominante

comptant pour 66,2 pour cent des infections. Les concentrations moyennes d'hématocrite étaient de 22,77 pour cent (IC de 95 pour cent =19,99 à 21,55) chez les animaux parasitémiques et de 25,25 pour cent (IC de 95 pour cent =24,88 à 25,61) chez les animaux aparasitémiques avec une différence significative ($P < 0,005$). Il y avait une différence significative ($P < 0,012$) au niveau de l'infection trypanosomienne entre les groupes d'âges des bovins, l'infection étant plus élevée chez les animaux adultes. La prévalence globale de la trypanosomose était de 12,5 pour cent alors que la prévalence de la maladie était plus élevée pendant la saison des pluies (15 pour cent) que pendant la saison sèche (10,1 pour cent). Dans trois villages des zones de bas-fonds ($< 1\ 600$ m au-dessus du niveau de la mer), une prévalence plus élevée a été enregistrée à la fin de la saison des pluies et pendant la saison sèche, respectivement (20,9 pour cent et 7,9 pour cent) par rapport à 11,8 pour cent et 8,3 pour cent dans trois villages dans des zones d'altitude moyenne ($\geq 1\ 600$ m au-dessus du niveau moyen). Une enquête entomologique a été effectuée au moyen de 80 pièges pyramidaux monoconiques et a révélé que deux espèces de glossines, à savoir *Glossina morsitans sub morsitans* Newstead et *Glossina tachinoïdes* Westwood étaient présentes avec d'autres mouches piqueuses (espèces *Tabanus*, *Haematopota* et *Stomoxys*). Un plus grand nombre de captures de *Glossina* était enregistré à la fin de la saison des pluies et la densité apparente était corrélée de façon positive ($r = 0,5171$) à la prévalence de l'infection.

15263. **Gari, F. R., Ashenafi, H., Tola, A., Goddeeris, B. M. et Claes, F., 2010.** Comparative diagnosis of parasitological, serological, and molecular tests in dourine-suspected horses. [Diagnostic comparatif des tests parasitologiques, sérologiques et moléculaires chez des chevaux suspectés atteints de dourine.] *Tropical Animal Health & Production*. **Publié en ligne le 6 juin.**

Faculty of Veterinary Medicine, Université d'Addis-Abeba, P. O. Box 34, Debre Zeit, Éthiopie; Division de la Technologie des gènes, Département des Biosystèmes, Faculté d'Ingénierie des Biosciences, Université catholique de Louvain, Kasteelpark Arenberg 30, 3001 Louvain, Belgique et Département de Parasitologie, Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, 2000 Anvers, Belgique. [fikruregassa@yahoo.com].

Une étude de la sensibilité comparative de tests parasitologiques, sérologiques et moléculaires, portant sur 237 chevaux originaires de deux districts des hauts-plateaux d'Arsi-Bale en Éthiopie où l'on soupçonne que la dourine est présente, a été effectuée pour déterminer la prévalence de la maladie et le degré de concordance des tests de diagnostic. La prévalence de la maladie s'avérait être de 4,6 pour cent, de 36,7 pour cent et de 47,6 pour cent avec le test parasitologique de Woo, le test RoTat 1.2 et le test d'ACP 18S, respectivement. La séroprévalence de la maladie était de 27,6 pour cent avec le test CATT/*Trypanosoma evansi*. En Éthiopie, c'est la première fois que des trypanosomes provenant de chevaux suspectés atteints de dourine ont été démontrés chez 4,6 pour cent des animaux avec le test Woo. Les résultats de la présente étude ont révélé que la dourine est très prévalente et l'une des maladies majeures des chevaux dans cette région. Il n'y avait pas de différence significative du point de vue statistique ($P > 0,05$) de la prévalence de la maladie entre les districts, les sexes et les groupes d'âge des animaux. Cependant, il y avait une différence significative du point de vue statistique ($P < 0,05$) dans la prévalence de la maladie entre les animaux émaciés et ceux en bon état corporel. L'évaluation du degré de

concordance entre les tests de diagnostic utilisés a révélé qu'il était faible à assez bon avec une sensibilité significativement plus élevée de l'ACP par rapport aux autres tests.

15264. **Munang'andu, H. M., Siamudaala, V., Munyeme, M., Nambota, A., Mutoloki, S. et Matandiko, W., 2010.** *Trypanosoma brucei* infection in asymptomatic greater Kudus (*Tragelaphus strepsiceros*) on a game ranch in Zambia. [Infection à *T. brucei* chez des Grands Koudous (*Tragelaphus strepsiceros*) dans un ranch à gibier en Zambie.] *Korean Journal of Parasitology*, **48** (1): 67-69.

School of Veterinary Medicine, Université de Zambia, Lusaka, Zambie.
[HetroneMweemba.Munangandu@veths.no].

Des trypomastogotes de *Trypanosoma brucei* ont été détectés chez 4 koudous asymptomatiques (*Tragelaphus strepsiceros*) dans un ranch à gibier situé à 45 km environ au nord-east de Lusaka, en Zambie. Des frottis sanguins provenant de 14 espèces de faune sauvage comprenant l'impala (*Aepyceros melampus*), le cob lechwe (*Kobus leche kafuensis*), l'hippotrague noir (*Hippotragus niger*), le sassaby (*Damaliscus lunatus*), le phacochère (*Phacochoerus aethiopicus*), le puku (*Kobus vardoni*), le zèbre (*Equus burchelli*), le cobe des marais (*Kobus ellipsiprymnus*), le guib harnaché (*Tragelaphus scriptus*), le cobe des roseaux (*Redunca arundinum*), le gnou (*Connochaetes taurinus*), le bubale de Lichtenstein (*Alcephelus lichtensteini*), le buffle d'Afrique (*Syncerus caffer*) et le grand koudou (*Tragelaphus strepsiceros*) ont indiqué que seul le koudou était infecté avec *T. brucei*. Bien que les ranchs de gibier se soient avérés être une stratégie de conservation *ex situ* couronnée de succès visant à sauvegarder la population de faune sauvage en déclin dans les parcs nationaux, nos conclusions suggèrent qu'ils ont le potentiel de faciliter la re-distribution des maladies animales. Il est donc nécessaire d'intégrer des stratégies de lutte contre les maladies visant à réduire le risque de transmission des maladies entre la faune sauvage et les animaux domestiques dans la conservation de la faune sauvage.

15265. **Simukoko, H., Marcotty, T., Verduyze, J. et Van den Bossche, P., 2010.** Bovine trypanosomiasis risk in an endemic area on the eastern plateau of Zambia. *Research in Veterinary Science*. [Risque de trypanosomose bovine dans une zone endémique sur le plateau oriental de la Zambie.] **Sous presse, épreuve corrigée.**

Université de Zambie, School of Veterinary Medicine, Department of Biomedical Sciences, Lusaka, Zambie; Département de Santé animale, Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, B-2000 Anvers, Belgique; Département de Parasitologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgique et Department of Veterinary Tropical Diseases, Université de Prétoria, Onderstepoort, Afrique du Sud.
[pvdbossche@itg.be].

La lutte contre la trypanosomose bovine pourrait être améliorée en utilisant les outils de lutte disponibles au cours des périodes où l'incidence de la maladie est la plus élevée. La présente étude a évalué le risque mensuel de trypanosomose bovine chez 85 bovins sentinelles élevés sur le plateau oriental de la Zambie, infesté de glossines, au cours d'une période de 19 mois consécutifs. Pour éviter les problèmes associés à la persistance des infections à cause de la chimiorésistance et/ou du délai entre l'échantillonnage et l'analyse

moléculaire, une analyse de la survie et le calcul subséquent du risque ont été utilisés comme indicateur de l'exposition. Les résultats ont indiqué que le risque moyen d'infection (due à 92,3 pour cent à *Trypanosoma congolense*) était de 6 pour cent. Il était significativement plus élevé (7,7 pour cent) au début de la saison des pluies (de décembre à février). Conformément aux résultats de l'étude, la lutte contre la trypanosomose bovine dans la zone d'étude peut être améliorée par le biais d'efforts de lutte croissants au cours de cette période où l'exposition est la plus élevée.

15266. **Tadesse, A. et Tsegaye, B., 2010.** Bovine trypanosomosis and its vectors in two districts of Bench Maji zone, South Western Ethiopia. [La trypanosomose bovine et ses vecteurs dans deux districts de la zone de Bench Maji, dans le sud-ouest de l'Éthiopie.] *Tropical Animal Health & Production*. **Publié en ligne le 26 juin.**

Department of Parasitology and Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Université d'Hawassa, Hawassa, Éthiopie. [abutadesse2@yahoo.com].

Une étude transversale a été effectuée de novembre 2008 à février 2009 dans les districts de Guraferda et de Sheko de la zone de Bench Maji, dans le sud-ouest de l'Éthiopie. L'objectif de l'étude était de déterminer la prévalence de la trypanosomose bovine et la densité de ses vecteurs. La prévalence globale de l'infection trypanosomienne dans la zone d'étude était de 4,4 pour cent. *Trypanosoma congolense* (36,36 pour cent) était l'espèce dominante de trypanosome suivie par *Trypanosoma vivax* (18,18 pour cent) et *Trypanosoma brucei* (9,09 pour cent). L'hématocrite moyen des animaux parasitiques (21,8 pour cent) était significativement ($P < 0,05$) plus faible que celui des animaux aparasitiques (27,7 pour cent). Des pièges biconiques et NGU ont été déployés pendant 72 h et le résultat indiquait que *Glossina pallidipes* suivie par *Glossina fuscipes* étaient les seules espèces de glossines capturées dans la zone d'étude avec d'autres mouches piqueuses comme *Stomoxys* et *Tabanus*. La densité apparente des glossines était de 2,83 glossines piège⁻¹ jour⁻¹. Les pièges NGU capturaient plus de *G. pallidipes* alors que les pièges biconiques capturaient plus de *G. fuscipes* et la différence était significative ($P < 0,05$). Bien que l'étude actuelle indique une faible prévalence de la trypanosomose dans la zone d'étude, les impacts de la trypanosomose sur la production et la productivité bovine ne devraient pas être négligés. Il faudrait, par conséquent, accorder une attention à la lutte contre la maladie et ses vecteurs.

15267. **Thumbi, S. M., Jung'a, J. O., Mosi, R. O. et McOdimba, F. A., 2010.** Spatial distribution of African animal trypanosomiasis in Suba and Teso districts in Western Kenya. [Répartition spatiale de la trypanosomose animale africaine dans les districts de Suba et de Teso dans la région occidentale du Kenya.] *BMC Research Notes*, **3**: 6.

Centre for Infectious Diseases, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, Kings Buildings, West Mains Road, Édimbourg, EH9 3JT, R-U; Institut international de recherche sur l'élevage, P.O Box 30709-00100, Old Naivasha Road, Nairobi, Kenya; Department of Animal Production, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Nairobi, Kenya. P.O Box 29053-00100; Institute of Primate Research P.O Box 24481-00502 Nairobi, Kenya et Department of Pathology, Aga Khan University Hospital, P.O Box 30270-00100 Nairobi, Kenya. [sm.thumbi@cgiar.org].

Les études sur l'épidémiologie de la trypanosomose animale africaine (TAA) examinent rarement la dimension spatiale de la prévalence de la maladie. Ce problème est aggravé par l'utilisation de méthodes de diagnostic parasitologiques à faible sensibilité dans les enquêtes de terrain. Nous rapportons ici une étude associant des méthodes de diagnostic moléculaires très sensibles et spécifiques aux espèces et un système d'information géographique (SIG) pour l'analyse spatiale des profils d'infection trypanosomienne afin de mieux comprendre son épidémiologie. Des échantillons de sang prélevés chez 44 animaux du district de Teso et 59 animaux du district de Suba, sélectionnés de façon aléatoire, ont été examinés pour les trypanosomes à l'aide de tests de diagnostic ACP. La répartition spatiale des cas positifs a été mise sur carte et une analyse moyenne du plus proche voisin a été utilisée pour déterminer le profil spatial des cas de trypanosomes détectés. Une prévalence des trypanosomes de 41 pour cent et de 29 pour cent dans les districts de Suba et de Teso, respectivement, a été observée. Les infections à *T. vivax* étaient les plus prévalentes dans les deux districts. Des proportions plus élevées d'infections à *T. brucei* (12 pour cent) ont été observées dans le district de Suba, un foyer de maladie du sommeil connu, que dans le district de Teso (2 pour cent). L'analyse moyenne du plus proche voisin a indiqué que le profil des infections trypanosomiennes était aléatoire. La superposition de cartes de glossines indiquait des cas hors des zones infestées par les glossines, la plupart étant des cas de *T. vivax* qui, on le sait, est transmis à la fois biologiquement par les glossines et mécaniquement par les mouches piqueuses. Ces conclusions suggèrent la nécessité de concevoir des stratégies de lutte qui ciblent non seulement le vecteur biologique, la glossine, mais aussi le parasite chez les bovins afin d'éliminer les infections à *T. vivax* pouvant être transmises mécaniquement. Il est également nécessaire de réviser la précision des cartes de glossines disponibles.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir également 33: 15260, 15262, 15266].

15268. **Da Silva, A. S., Wolkmer, P., Costa, M. M., Tonin, A. A., Eilers, T. L., Gressler, L. T., Otto, M. A., Zanette, R. A., Santurio, J. M., Lopes, S. T. et Monteiro, S. G., 2010.** Biochemical changes in cats infected with *Trypanosoma evansi*. [Changements biochimiques chez des chats infectés avec *T. evansi*.] *Veterinary Parasitology*, **171** (1-2): 48-52.

Department of Microbiology and Parasitology, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS, Brésil. [aleksandro_ss@yahoo.com.br].

La présente étude visait à évaluer les changements biochimiques chez des chats (*Felis catus*) infectés expérimentalement avec *Trypanosoma evansi*. Sept chats ont été infectés avec 10⁸ trypomastigotes sanguins par animal et six chats ont été utilisés comme animaux témoins. Des frottis sanguins ont été effectués tous les jours pendant 56 jours et les paramètres hépatiques, rénaux et musculaires du sérum sanguin ont été évalués aux J0, J7, J21, J35 et J49. Le protozoaire était trouvé dans la circulation sanguine 24 à 48 h après l'inoculation et des pics irréguliers de parasitémie étaient observés tout au long de l'expérience. Les activités enzymatiques musculaires (aspartate aminotransférase et créatine kinase) étaient accrues chez les chats infectés par rapport aux chats témoins. Des concentrations accrues de protéines et de globulines totales et des niveaux réduits d'albumine et du rapport albumine/globuline ont été

observés dans le groupe infecté par rapport au groupe témoin ($P < 0,05$). Aucun changement de l'activité de l'alanine aminotransférase, de la gamma-glutamyltransférase, de la créatinine et de l'urée dans le sérum n'a été observé dans les deux groupes.

(c) TRYPANOTOLÉRANCE

[Voir également **33**: 15291, 15293, 15294, 15371].

15269. **Behnke, J. M., Chiejina, S. N., Musongong, G. A., Nnadi, P. A., Ngongeh, L. A., Abonyi, F. O. et Fakae, B. B., 2010.** Resistance and resilience of traditionally managed West African Dwarf goats from the savannah zone of northern Nigeria to naturally acquired trypanosome and gastrointestinal nematode infections. [Résistance et résilience des caprins nains d'Afrique de l'Ouest élevés de façon traditionnelle provenant de la zone de savane du nord du Nigéria à des infections trypanosomiennes et à des nématodoses gastro-intestinales contractées dans la nature.] *Journal of Helminthology*. **Publication électronique le 12 mai.**

School of Biology, Université de Nottingham, University Park, Nottingham NG7 2RD, R-U; Faculty of Veterinary Medicine, Université du Nigéria, Nsukka, Nigéria et Department of Zoology, Université de Maiduguri, Maiduguri, Bornu State, Nigéria. [jerzy.behnke@nottingham.ac.uk].

Une enquête sur les nématodoses gastro-intestinales et la trypanosomose chez des caprins nains d'Afrique de l'Ouest provenant de la région de savane du Nigéria a été effectuée. Les animaux ont fait l'objet d'un dépistage dans deux marchés, Gboko et Akpagher, du début du mois d'avril à la fin du mois de septembre, ce qui coïncide avec la fin de la saison sèche et les cinq premiers mois de la saison des pluies. Sur les 1 054 caprins examinés, 80,5 pour cent étaient porteurs de nématodes gastro-intestinaux appartenant aux genres *Haemonchus* (61,0 pour cent), *Oesophagostomum* (21,0 pour cent) et *Trichostrongylus* (17,9 pour cent). Le nombre d'œufs dans les fèces s'accroissait très lentement mais significativement à partir du mois d'avril pour atteindre des niveaux maximum en septembre, et variait de façon marginale entre les deux marchés. La majorité des caprins (68,8 et 70,1 pour cent dans les deux marchés) présentait un nombre faible d'œufs dans les fèces ne dépassant pas 50 œufs/g. Le nombre d'œufs dans les fèces ne différait pas significativement entre les sexes ni entre les groupes d'âge. L'hématocrite diminuait significativement aussi au cours des mois de l'étude mais était affecté par le sexe de l'hôte (interaction significative mois x sexe), étant généralement plus élevé chez les animaux mâles tout au long de la période. Il y avait une corrélation négative très significative entre \log_{10} (nombre d'œufs dans les fèces+1) et l'hématocrite, lorsque tous les autres facteurs étaient pris en compte. Les notes pour l'état corporel diminuaient également au cours des mois mais il y avait une différence marquée entre les sexes, les mâles présentant généralement une plus grande stabilité en ce qui concerne la note pour l'état corporel au cours des mois que les femelles. Des infections trypanosomiennes ont été trouvées chez 4 pour cent seulement des caprins et uniquement pendant la saison des pluies. La plupart des infections (92,86 pour cent) étaient causées par *Trypanosoma brucei*, bien que *T. vivax* et *T. congolense* soient détectés à l'occasion. Généralement, la majorité des caprins échantillonnés chaque mois maintenait un bon état corporel (note de 3,0 à 5,0), un hématocrite normal ou légèrement

réduit même lorsqu'ils étaient infectés simultanément avec des trypanosomes et des nématodes gastro-intestinaux. Toutefois, quatre caprins infectés simultanément présentaient des symptômes d'anémie manifeste au cours des périodes du pic de l'infection, à la fin de la saison des pluies, avec des réductions marquées de l'hématocrite (<15 pour cent). Deux des caprins infectés présentaient également un état corporel médiocre avec une note < 2,0. Il n'y avait pas d'indication d'effets pathogènes additifs ou synergiques des deux parasites. Ces résultats sont discutés dans le contexte du niveau inattendu de résistance et de résilience de l'écotype des caprins nains d'Afrique de l'Ouest de savane aux souches indigènes de nématodes gastro-intestinaux et de parasites trypanosomiens.

(d) TRAITEMENT

[Voir également 33: 15311].

7. TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE

(a) DIAGNOSTIC

[Voir également 33: 15198, 15203, 15205, 15263].

15270. **Camara, M., Camara, O., Iboudo, H., Sakande, H., Kabore, J., N'Dri, L., Jamonneau, V. et Bucheton, B., 2010.** Sleeping sickness diagnosis: use of buffy coats improves the sensitivity of the mini anion exchange centrifugation test. [Diagnostic de la maladie du sommeil : l'utilisation des couches leucocytaires améliore la sensibilité du test de centrifugation de la mini-colonne échangeuse d'anions.] *Tropical Medicine & International Health*, **15** (7): 796-799.

Programme national de Lutte contre la Trypanosomose Humaine Africaine, Conakry, Guinée.

La présente étude visait à évaluer une modification du test de centrifugation de la mini-colonne échangeuse d'anions (mAECT) pour le diagnostic de la trypanosomose humaine africaine (THA) à *Trypanosoma brucei gambiense*. Afin d'accroître sa sensibilité, ce test utilise 350 µL de couche leucocytaire tirée de 5 mL de sang au lieu de sang. Le nouveau protocole a d'abord été testé expérimentalement sur une dilution en série de trypanosomes et a ensuite été évalué dans des conditions de terrain sur 57 patients atteints de THA, diagnostiqués au cours d'une enquête médicale en Guinée. Du point de vue expérimental, l'utilisation des couches leucocytaires améliorait la sensibilité du mAECT de cinq fois au moins et permettait de détecter systématiquement les parasites dans le sang à une concentration de 10 trypanosomes/mL. Pendant l'évaluation sur le terrain, davantage de patients testaient positifs avec le mAECT-couche leucocytaire (96,5 pour cent) qu'avec le mAECT-sang (78,9 pour cent, $\chi^2 = 6,93$; $P = 0,008$) et l'examen du liquide lymphatique (77,2 pour cent, $\chi^2 = 7,67$; $P = 0,005$). En outre, le nombre de parasites par collecteur était significativement plus élevé (7,2 par rapport à 2,6 ; $P = 0,001$) lorsque des couches leucocytaires étaient utilisées au lieu de sang. L'utilisation du protocole de mAECT-couche leucocytaire permettait une amélioration significative du diagnostic parasitologique de la THA en Guinée, sans coûts supplémentaires. Il mérite d'être testé dans d'autres zones où *T. b. gambiense* est endémique.

15271. **de Clare Bronsvoort, B. M., von Wissmann, B., Fevre, E. M., Handel, I. G., Picozzi, K. et Welburn, S. C., 2010.** No gold standard estimation of the sensitivity and specificity of two molecular diagnostic protocols for *Trypanosoma brucei* spp. in Western Kenya. [Aucune référence absolue pour estimer la sensibilité et la spécificité de deux protocoles de diagnostic moléculaire pour *T. brucei* spp. dans la région orientale du Kenya.] *PLoS One*, **5** (1): e8628.

Centre for Infectious Diseases, Royal (Dick) School of Veterinary Studies, Université d'Édimbourg, Édimbourg, R-U; Centre for Infectious Diseases and Centre for Infection, Immunity and Evolution, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, Édimbourg, R-U et The Roslin Institute and The Royal (Dick) School of Veterinary Studies, Université d'Édimbourg, Roslin, Midlothian, R-U. [Mark.Bronsvoort@ed.ac.uk].

La trypanosomose animale africaine est causée par une gamme de parasites protozoaires transmis par des glossines comprenant *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma brucei*. Dans la région occidentale du Kenya et dans d'autres parties d'Afrique de l'Est, deux sous-espèces de *T. brucei*, *T. b. brucei* et *T. b. rhodesiense* zoonotique, circulent simultanément dans le bétail. Une gamme d'amplifications en chaîne par la polymérase (ACP) a été mise au point en tant qu'importants outils de diagnostic moléculaire pour des enquêtes épidémiologiques sur *T. brucei* s.l. dans le réservoir animal et sur son potentiel zoonotique. La quantification de la performance relative des différentes ACP de diagnostic est essentielle pour assurer la comparabilité des études. La présente communication décrit une évaluation de deux systèmes de tests de diagnostic pour *T. brucei* utilisant une ACP spécifique à *T. brucei* s.l. et une ACP simple nichée ciblant les régions de l'espaceur interne transcrit (ITS) de l'ADN ribosomal des trypanosomes. Une formulation bayésienne du modèle de structures latentes d'Hui-Walter a été utilisée pour estimer la performance des tests en l'absence d'une référence absolue pour détecter les infections à *T. brucei* s.l. dans des échantillons de sang prélevé sur l'oreille de populations de bovins, de porcins, d'ovins et de caprins dans la région occidentale du Kenya, stockés sur des cartes FTA de Whatman. Les résultats indiquent que le système utilisant l'ACP spécifique à *T. brucei* s.l. (Se1 = 0,760) était plus sensible que l'ACP-ITS (Se2 = 0,640); les deux tests avaient une spécificité élevée (Sp1 = 0,998; Sp2 = 0,997). Les prévalences véritables pour les populations de bétail ont été estimées (p.bovins=0,091, p.porcins = 0,066, p.caprins = 0,005, p.ovins = 0,006), en tenant compte des incertitudes au niveau de la spécificité et de la sensibilité des deux systèmes de test. Les implications de la performance des tests incluent la taille requise de l'échantillon de l'enquête; à cause de sa sensibilité et spécificité systématiquement plus élevée, l'ACP spécifique à *T. brucei* s.l. nécessite une taille d'échantillon toujours plus petite que l'ACP-ITS pour détecter *T. brucei* s.l. Toutefois, l'ACP-ITS est capable de dépister simultanément d'autres trypanosomes pathogènes dans les échantillons et peut, par conséquent, être un meilleur choix dans les études portant sur des organismes multiples.

15272. **Manful, T., Mulindwa, J., Frank, F. M., Clayton, C. E. et Matovu, E., 2010.** A search for *Trypanosoma brucei rhodesiense* diagnostic antigens by proteomic screening and targeted cloning. [Recherche d'antigènes pour le diagnostic de *T. b. rhodesiense* par criblage protéomique et clonage ciblé.] *PLoS One*, **5** (3): e9630.

Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg, DKFZ-ZMBH Alliance, Heidelberg, Allemagne; Faculty of Veterinary Medicine, Université Makerere, Kampala, Ouganda et Cátedra de Inmunología IDEHU (UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Buenos Aires, Argentine. [cclayton@zmbh.uni-heidelberg.de].

La seule méthode de diagnostic disponible pour la trypanosomose d'Afrique de l'Est est une microscopie photonique des échantillons de sang. Un immunodiagnostic simple faciliterait énormément la lutte contre la trypanosomose. Afin de trouver des protéines de trypanosome qui soient reconnues spécifiquement par le sérum de patients atteints de maladie du sommeil, nous avons criblé le protéome de *Trypanosoma brucei brucei* par transfert Western. Au moyen de fractions cytosoliques, cytosquelettiques et glycosomales, nous avons trouvé que la vaste majorité des protéines trypanosomiennes abondantes n'est pas reconnue spécifiquement par le sérum des patients. Nous avons identifié la phosphoglycérate kinase (PGKC), la protéine de choc thermique (HSP70) et les histones H2B et H3 en tant qu'antigènes candidats possibles pour le diagnostic. Ces protéines, plus la protéine 1 de la tige paraflagellaire, la rhodésaine (une cystéine protéase) et un fragment extracellulaire du transporteur de nucléoside de *Trypanosoma brucei*, TbNT10, ont été exprimés dans *E. coli* et ont fait l'objet de tests de réactivité avec le sérum de patients et le sérum de témoins. Seul TbHSP70 était reconnu de façon préférentielle par le sérum des patients mais la sensibilité et la spécificité étaient insuffisantes pour utiliser TbHSP70 seul pour le diagnostic. Une immunoprécipitation avec un extrait de protéine native n'a révélé aucune protéine réagissant spécifiquement. Nous concluons qu'aucune protéine soluble, glycosomale ou cytosquelettique abondante de *T. brucei* ne sera probablement utile pour le diagnostic. Il sera donc nécessaire d'utiliser des méthodes protéomiques plus sophistiquées ou de tester un très grand groupe de protéines candidates pour trouver des antigènes utiles pour le diagnostic.

15273. **Mugasa, C. M., Deborggraeve, S., Schoone, G. J., Laurent, T., Leeflang, M. M., Ekangu, R. A., El Safi, S., Saad, A. F., Basiye, F. L., De Doncker, S., Lubega, G. W., Kager, P. A., Buscher, P. et Schallig, H. D., 2010.** Accordance and concordance of PCR and NASBA followed by oligochromatography for the molecular diagnosis of *Trypanosoma brucei* and *Leishmania*. [Uniformité et concordance d'une ACP et d'une RT-ACP suivis par une oligochromatographie pour le diagnostic moléculaire de *T. brucei* et de *Leishmania*.] *Tropical Medicine & International Health*, **15** (7): 800-805.

Department of Veterinary Parasitology and Microbiology, Université Makerere, Kampala, Ouganda; Biomedical Research, Royal Tropical Institute, Amsterdam, Pays-Bas; Département de Parasitologie, Institut de Médecine tropicale, Anvers, Belgique; Coris BioConcept, Gembloux, Belgique; Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Université d'Amsterdam, Pays-Bas; Département de Parasitologie, Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, RDC; Medical Faculty, Université de Khartoum, Khartoum, Soudan; Kenya Medical Research Centre, Nairobi, Kenya et Academic Medical Centre, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine and AIDS, Amsterdam, Pays-Bas. [h.schallig@kit.nl].

Afin d'évaluer la répétabilité et la reproductibilité de quatre essais moléculaires simplifiés pour le diagnostic de *Trypanosoma brucei* spp. ou de *Leishmania* ssp. dans un essai en anneau multicentrique avec la participation de sept laboratoires, des échantillons ont été testés avec une ACP ou une amplification des acides nucléiques du parasite par RT-ACP suivie d'un affichage rapide par bandelette oligochromatographique (ACP-OC et RT-ACP-OC). Sur des spécimens d'acides nucléiques purifiés, la répétabilité et la reproductibilité des tests étaient de 91,7 pour cent et de 95,5 pour cent pour la Tryp-ACP-OC; de 95,8 pour cent et de 100 pourcent pour la Tryp-RT-ACP-OC; de 95,9 pour cent et de 98,1 pour cent pour la Leish-ACP-OC et de 92,3 pour cent et de 98,2 pour cent pour la Leish-RT-ACP-OC. Sur des spécimens de sang dopés avec des parasites, la répétabilité et la reproductibilité des tests étaient de 78,4 pour cent et de 86,6 pour cent pour la Tryp-ACP-OC; de 81,5 pour cent et de 89,0 pour cent pour la Tryp-RT-ACP-OC; de 87,1 pour cent et de 91,7 pour cent pour la Leish-ACP-OC et de 74,8 pour cent et de 86,2 pour cent pour la Leish-RT-ACP-OC. Comme la répétabilité et la reproductibilité de ces tests étaient satisfaisantes, des évaluations de phase II et III dans des spécimens cliniques et dans la population de pays où la maladie est endémique sont justifiées.

15274. **Sengupta, P. P., Balumahendiran, M., Suryanaryana, V. V., Raghavendra, A. G., Shome, B. R., Gajendragad, M. R. et Prabhudas, K., 2010.** PCR-based diagnosis of surra-targeting VSG gene: experimental studies in small laboratory rodents and buffalo. [Diagnostic basé sur une ACP d'un gène de VSG ciblant le surra : études expérimentales chez des petits rongeurs au laboratoire et chez un buffle.] *Veterinary Parasitology*, **171** (1-2): 22-31.

Project Directorate on Animal Disease Monitoring and Surveillance, Hebbal, Bangalore 560024, Karnataka, Inde. [pinakiprasad_s@rediffmail.com].

Trypanosoma evansi, l'organisme causant le «surra», exprime sa glycoprotéine variable de surface (VSG) aux stades précoce, intermédiaire et tardif de l'infection chez les animaux. La nature antigénique variable de la VSG, causée par le changement de son type d'expression, favorise une dérobade à la réaction immunitaire de l'hôte et conduit à une infection chronique et persistante. On s'attend à ce que le développement d'un outil de diagnostic basé sur une ACP ciblant le gène de VSG soit très spécifique et très sensible pour le diagnostic du surra. Par conséquent, dans la présente étude, nous avons conçu une paire d'amorces EXP3F/4R, amplifié les 1,4 kb du gène de VSG de *T. evansi* et étudié la relation phylogénétique dans une analyse *in silico*. La méthode d'ACP a été normalisée au moyen d'un autre jeu d'amorces, DITRYF/R et 400 paires de bases ont été amplifiées à partir d'échantillons de sang et de tissu d'animaux infectés expérimentalement. Avec la méthode d'ACP, nous avons pu détecter des trypanosomes à des concentrations minimum de 0,15 trypanosomes/mL⁻¹. Étant donné le nombre de parasites et les concentrations d'ADN, la méthode ACP avait une sensibilité de 0,015 pg/mL⁻¹. L'ACP pouvait détecter la présence du parasite dès 24 h après l'infection et 72 h après l'infection, chez des rats et chez un buffle infectés expérimentalement. Aucune amplification n'a été observée avec l'ADN de *Babesia bigemina* et de *Theileria annulata*, ce qui indique que les amorces sont spécifiques à *T. evansi*. La méthode d'ACP pouvait détecter des isolats de *T. evansi* chez le chien, le lion et le léopard. De même, une amplification de l'ADN de tissus infectés expérimentalement s'avérait sensible. Par conséquent, les conclusions de la présente étude sont favorables à

l'application de l'ACP plutôt que des méthodes parasitologiques pour détecter le stade précoce et/ou chronique du surra chez les animaux domestiques et la faune sauvage.

(b) PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

[Voir également 33: 15371, 15399, 15401].

15275. **Amin, D. N., Ngoyi, D. M., Nkhwachi, G. M., Palomba, M., Rottenberg, M., Buscher, P., Kristensson, K. et Masocha, W., 2010.** Identification of stage biomarkers for human African trypanosomiasis. [Identification de biomarqueurs du stade de la trypanosomose humaine africaine.] *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, **82** (6): 983-990.

Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède; Institut national de Recherche Biomédicale, Kinshasa, République démocratique du Congo; Centre For Ticks and Tick-Borne Diseases, Lilongwe, Malawi; Section of Anatomy and Histology, Faculty of Medicine, Université de Vérone, Vérone, Italie; Institut de Médecine tropicale, Département de Parasitologie, Anvers, Belgique; Department of Applied Therapeutics and Faculty of Pharmacy, Université de Koweït, Koweït. [ndemamin@yahoo.co.uk].

La trypanosomose humaine africaine (THA), causée par une infection avec des sous-espèces de *Trypanosoma brucei*, se manifeste sous forme d'un stade hémolympatique suivi d'un stade encéphalitique. La distinction entre les deux stades nécessite d'être améliorée car les médicaments utilisés pour traiter le stade tardif sont très toxiques. Des produits de la transcription codant 16 protéines sécrétées, exprimées de façon différentielle dans les cerveaux de souris au stade tardif d'une infection à *T. b. brucei*, lorsque le médicament du stade précoce, la suramine, n'est plus efficace, et différentes des immunoglobulines, chimiokines et cytokines, ont été sélectionnés par une analyse de microréseau. La lipocaline 2 et l'ARNm inhibiteur de peptidase de leucocytes sécrétoires (SLPI) présentaient l'expression différentielle la plus élevée chez les souris. Ces produits de la transcription étaient également régulés à la hausse dans les cerveaux de rats infectés. La lipocaline 2 était accrue dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des rats au cours du stade tardif de l'infection à *T. b. brucei*. Nous avons trouvé que les niveaux de protéine de la lipocaline 2, de SLPI et de la chimiokine CXCL10 étaient accrus dans le LCR de patients au stade tardif de la THA à *Trypanosoma brucei gambiense* et à *Trypanosoma brucei rhodesiense* par rapport au stade précoce de la maladie.

15276. **Amrouni, D., Gautier-Sauvigne, S., Meiller, A., Vincendeau, P., Bouteille, B., Buguet, A. et Cespuglio, R., 2010.** Cerebral and peripheral changes occurring in nitric oxide (NO) synthesis in a rat model of sleeping sickness: identification of brain iNOS expressing cells. [Changements cérébraux et périphériques se produisant dans la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) dans un modèle de la maladie du sommeil chez le rat : identification des cellules exprimant NOSi dans le cerveau.] *PLoS One*, **5** (2): e9211.

Université de Lyon, Faculté de Médecine, EA 4170 Laboratoire de Radicaux libres, Substrats énergétiques et Physiopathologie cérébrale et Plateforme neurochimique, Lyon, France; Université de Bordeaux, EA 3677 Laboratoire de Parasitologie, Bordeaux, France; Université de Limoges, EA 3174 Laboratoire de Neuroépidémiologie tropicale et comparée et IFR 145 GEIST, et Faculté de Médecine, Limoges, France. [cespuglio@univ-lyon1.fr].

L'implication de l'oxyde nitrique (NO) dans le développement de la trypanosomose humaine africaine (THA) a été examinée à l'aide d'un modèle animal. La façon dont l'activité trypanocide de NO est entravée à la périphérie et dans le cerveau des rats infectés avec *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*) a été analysée par le biais : (i) des changements qui se produisent au niveau de la concentration de NO à la fois dans les compartiments périphériques (sang) et cérébraux; (ii) de l'activité des enzymes nNOS et NOSi; (iii) de l'identification des types de cellules cérébrales dans lesquelles les voies de NO sont particulièrement actives au cours du décours temporel de l'infection. La concentration de NO (mesures directes par voltamétrie) a été déterminée dans les compartiments centraux (cerveau) et périphériques (sang) chez des animaux sains et des animaux infectés les J5, J10, J16 et J22 après l'infection. Des changements opposés ont été observés dans les deux compartiments. La production de NO s'accroissait dans le cerveau (hypothalamus) à partir du J10 (+32 pour cent) jusqu'au J16 (+71 pour cent), mais diminuait dans le sang du J10 (-22 pour cent) au J16 (-46 pour cent) et au J22 (-60 pour cent). Parallèlement aux mesures de NO, l'activité de NOSi dans le cerveau augmentait et atteignait un pic significatif le J16 (jusqu'à +700 pour cent). Toutefois, l'activité de nNOS ne variait pas. Une coloration immunohistochimique confirmait l'activation de NOSi dans plusieurs régions du cerveau, en particulier dans l'hypothalamus. Dans les macrophages du péritoine, l'activité de NOSi diminuait à partir du J10 (-83 pour cent) jusqu'au J16 (-65 pour cent) et au J22 (-74 pour cent) de la même façon que le NO circulant. Les changements de NO observés dans notre modèle de rat dépendaient de l'activité de NOSi à la fois dans les compartiments périphériques et centraux. A la périphérie, la diminution de la production de NO peut refléter une synthèse facilitée par l'arginase des polyamines nécessaires à la croissance des trypanosomes. Dans le cerveau, la concentration accrue de NO peut résulter d'une activité accrue de NOSi présente dans les neurones et les cellules gliales. Elle peut être considérée comme un marqueur de réactions inflammatoires délétères.

15277. **Vankrunkelsven, A., De Ceulaer, K., Hsu, D., Liu, F-T., De Baetselier, P., et Stijlemans, B., 2010.** Lack of galectin-3 alleviates trypanosomiasis-associated anaemia of inflammation. [L'absence de galectine-3 réduit l'anémie de l'inflammation associée à la trypanosomose.] *Immunobiology*, **215** (9-10): 833-841.

Laboratoire d'Immunologie cellulaire et moléculaire, Université libre de Bruxelles, 1050 Bruxelles, Belgique; Département des interactions moléculaires et cellulaires, Institut interuniversitaire flamand de Biotechnologie (VIB), Belgique; Laboratoire d'Anatomie et d'Embryologie vétérinaire, Département de Médecine vétérinaire, Université d'Anvers, 2610 Anvers, Belgique et Department of Dermatology, School of Medicine, Université de Californie Davis, Sacramento, CA, E-U. [annvankrunkelsven@yahoo.com].

Une caractéristique pathologique typique associée à la trypanosomose africaine expérimentale (infection à *Trypanosoma brucei* chez des souris) est une anémie de maladie chronique, qui est due à une inflammation soutenue de type 1 facilitée par les cytokines et à une hyperactivation des macrophages M1. Il a été amplement documenté que la galectine-3 (Gal-3) contribue au déclenchement et à la persistance des réactions inflammatoires de type 1 et nous documentons ici que cette protéine est fortement régulée à la hausse au cours d'une infection à *T. brucei*. Nous avons évalué l'implication de Gal-3 dans l'anémie associée à la trypanosomose au moyen de souris déficientes en galectine-3 (Gal3(-/-)). Les souris Gal3(-/-) infectées avec *T. brucei* présentaient des niveaux d'anémie significativement plus faibles au cours de l'infection et survivaient deux fois plus longtemps que les souris de type sauvage. En outre, ces souris présentaient des niveaux accrus d'IL-10 dans le sérum et une pathologie hépatique réduite (comme le témoignaient les niveaux inférieurs de SGOT/GPT). En outre, il y avait également une expression accrue des gènes d'exportation du fer et une expression réduite des gènes associés à l'accumulation du fer cellulaire. Nos données indiquent que Gal-3 est impliquée dans le développement d'une anémie associée à l'inflammation au cours de la trypanosomose africaine, peut-être à cause d'un métabolisme du fer perturbé qui peut également conduire, à son tour, à un fonctionnement hépatique défectueux.

15278. **Bastos, I. M., Motta, F. N., Charneau, S., Santana, J. M., Dubost, L., Augustyns, K. et Grellier, P., 2010.** Prolyl oligopeptidase of *Trypanosoma brucei* hydrolyzes native collagen, peptide hormones and is active in the plasma of infected mice. [La prolyl oligopeptidase de *T. brucei* hydrolyse le collagène natif, les hormones de peptide et est active dans le plasma de souris infectées.] *Microbes & Infection*, **12** (6): 457-466.

Laboratorio de Interacao Parasito-Hospedeiro, Faculdade de Medicina, Université de Brasilia, 70910-900-DF, Brésil. [dourado@unb.br].

Les protéases jouent des rôles importants dans de nombreux processus biologiques des parasites, y compris leurs interactions avec les hôtes. Dans la maladie du sommeil, les protéases de *Trypanosoma brucei* libérées dans la circulation sanguine de l'hôte pouvaient hydrolyser les facteurs de l'hôte, tels que les hormones, contribuant au développement des symptômes de la maladie. Dans la présente étude, nous présentons l'identification du gène de prolyl oligopeptidase de *T. brucei* (popbt) et la caractérisation de son enzyme correspondant, POP Tb. Les prédictions de la structure secondaire de POP Tb indiquent une composition structurale très similaire aux autres POP. Le POP Tb recombinant produit dans *E. coli* était actif et très sensible aux inhibiteurs de POP Tc80 de *Trypanosoma cruzi*. Ces inhibiteurs, qui empêchent la pénétration de *T. cruzi* dans les cellules non phagocytaires, interrompaient la croissance de la forme sanguine de *T. brucei* d'une façon reliée à la dose. Le POP Tb hydrolyse les hormones de peptide contenant Pro ou Ala à la position P1 à un pH légèrement alcalin et clive également le collagène de type I *in vitro* et le collagène natif présent dans le mésentère des rats. En outre, le POP Tb est libéré dans la circulation sanguine des souris infectées avec *T. brucei* où il reste actif. Ces données suggèrent que le POP Tb pourrait contribuer à la pathogénèse de la maladie du sommeil.

15279. **Bocedi, A., Dawood, K. F., Fabrini, R., Federici, G., Gradoni, L., Pedersen, J. Z. et Ricci, G., 2010.** Trypanothione efficiently intercepts nitric oxide as a harmless iron complex in trypanosomatid parasites. [Le trypanothion intercepte efficacement

l'oxyde nitrique sous forme de complexe de fer inoffensif chez les parasites trypanosomatides.] *The FASEB Journal*, **24** (4): 1035-1042.

Department of Biology, Université de Rome, Roma Tre, Rome, Italie; Department of Chemical Sciences and Technologies and Department of Biology, Université de Rome, Tor Vergata, Rome, Italie; Children's Hospital Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Bambin Gesù, Rome, Italie et Department of Infectious, Parasitic and Immunomediated Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italie. [riccig@uniroma2.it].

Les trypanosomatides sont des organismes protozoaires qui causent des maladies graves, y compris la maladie du sommeil africaine, la maladie de Chagas et la leishmaniose, affectant 30 millions de personnes environ par le monde. Ces parasites contiennent le dithiol trypanothione [T(SH)(2)] inhabituel au lieu du glutathione (GSH) en tant que principal réducteur intracellulaire et ils ont remplacé le couple d'oxydoréduction GSH/glutathione réductase omniprésent ailleurs par un système de T(SH)(2)/trypanothione réductase (TR). La raison de l'existence de T(SH)(2) dans des organismes parasitaires est restée une énigme. Nous montrons ici que T(SH)(2) est capable d'intercepter l'oxyde nitrique et le fer labile et de former un complexe dinitrosyle-fer ayant une affinité 600 fois plus élevée au moins que le GSH. Une accumulation du complexe de fer dinitrosyle-trypanothionyle paramagnétique *in vivo* a été observée chez *Trypanosoma brucei* et *Leishmania infantum* exposés à l'oxyde nitrique. Alors que le complexe de fer dinitrosyle-diglutathionyle analogue formé dans les cellules des mammifères est un inhibiteur puissant irréversible de la glutathione réductase (CI₅₀ = 4 µM), le complexe T(SH)(2) ne désactive par la TR même aux niveaux millimolaires. La capacité propre à T(SH)(2) de séquestrer le NO et le fer dans un complexe stable inoffensif pourrait expliquer la prédominance de ce thiol chez des parasites régulièrement exposés au NO.

15280. **Costa, M. M., Silva, A. S., Wolkmer, P., Zanette, R. A., Franca, R. T., Monteiro, S. G. et Lopes, S. T., 2010.** Serum proteinogram of cats experimentally infected by *Trypanosoma evansi*. [Protéinogramme du sérum de chats infectés expérimentalement avec *T. evansi*.] *Preventive Veterinary Medicine*, **95** (3-4) 301-304.

Small Animals Department, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brésil et Department of Microbiology and Parasitology, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brésil. [marmcvet@yahoo.com.br].

La présente étude visait à évaluer le profil électrophorétique des protéines du sérum de chats infectés avec *Trypanosoma evansi* au cours de différentes périodes de l'infection. Treize chattes adultes non reproductrices (*Felis catus*) ont été divisées en deux groupes. Les animaux du groupe infecté (n=7) ont été inoculés par voie intrapéritonéale avec une souche de *T. evansi*; alors que les animaux du groupe témoin (n=6) recevaient une solution physiologique. Des échantillons de sang ont été prélevés aux J0, J7, J21 et J35 pour une évaluation des protéines totales et un fractionnement des protéines par électrophorèse. Les concentrations d'albumine (P < 0,01), d'alpha-2 globuline et de gamma globuline (P < 0,05) étaient statistiquement différentes à partir du 7^e jour suivant l'inoculation. Les niveaux de beta-globuline s'accroissaient à partir du 21^e jour (P < 0,05). La fraction d'alpha-1 globuline

ne différerait pas du point de vue statistique. Ces résultats indiquent que l'infection à *T. evansi* chez les chats modifie le profil électrophorétique des protéines du sérum.

15281. **Das, P., Lahiri, A., Lahiri, A. et Chakravorty, D., 2010.** Modulation of the arginase pathway in the context of microbial pathogenesis: a metabolic enzyme moonlighting as an immune modulator. [Modulation de la voie d'arginase dans le contexte de la pathogénèse microbienne : un enzyme métabolique travaillant clandestinement comme modulateur immun.] *PLoS Pathogens*, **6** (6): e1000899.

Center for Infectious Disease Research and Biosafety Laboratories, Department of Microbiology and Cell Biology, Indian Institute of Science, Bangalore, Inde.

L'arginine est un acide aminé essentiel qui sert à moduler la réaction immunitaire des cellules au cours d'une infection. L'arginine est également un substrat courant à la fois pour la synthase d'oxyde nitrique inductible (NOSi) et pour l'arginase. La génération d'oxyde nitrique à partir d'arginine est responsable d'une réaction immunitaire efficace et de la cytotoxicité des cellules hôtes pour éliminer les pathogènes qui les envahissent. D'autre part, la conversion de l'arginine en ornithine et en urée par la voie de l'arginase peut soutenir la croissance des pathogènes bactériens et parasitaires. La concurrence entre la NOSi et l'arginase pour l'arginine peut donc contribuer à l'issue de plusieurs infections parasitaires et bactériennes. Il existe deux isoformes d'arginase chez les vertébrés, qui catalysent tous les deux la conversion de l'arginine en ornithine et en urée mais ils diffèrent en ce qui concerne la répartition dans les tissus et la localisation subcellulaire. Dans le cas d'une infection avec une mycobactérie, *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Helicobacter*, *Schistosoma* et *Salmonella* spp., les isoformes de l'arginase se sont avérés moduler la pathologie de l'infection de façons variées. Malgré l'existence d'un ensemble considérable d'indications au sujet du métabolisme de l'arginine chez les mammifères et de son rôle dans l'immunologie, le choix crucial par des organismes pathogènes de détourner le réservoir d'arginine de l'hôte en tant que stratégie de survie reste un mystère dans la biologie de l'infection.

15282. **Emmer, B. T., Daniels, M. D., Taylor, J. M., Epting, C. L. et Engman, D. M., 2010.** Calflagin inhibition prolongs host survival and suppresses parasitaemia in *Trypanosoma brucei* infection. [L'inhibition de la calflagine prolonge la survie de l'hôte et supprime la parasitémie dans une infection à *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **9** (6): 934-942.

Departments of Pathology and Microbiology-Immunology, and Department of Pediatrics, Northwestern University, Chicago, Illinois, E-U. [c-epting@northwestern.edu].

Les trypanosomes africains expriment une famille de protéines doublement acylées à main EF liant le calcium, appelées calflagines. Ces protéines s'associent avec les microdomaines du radeau lipidique dans la membrane flagellaire, où elles fonctionnent de façon putative en tant que protéines signalant le calcium. Nous montrons ici que ces protéines lient le calcium avec une affinité élevée et que leur expression est régulée au cours du stade du cycle biologique du parasite, avec des niveaux de protéines environ 10 fois plus élevés dans la formes sanguine mammifère que dans le stade procyclique de l'insecte vecteur. Nous démontrons également un rôle pour les calflagines dans l'infection des mammifères puisque

l'inhibition de la famille entière des calflagines par une interférence de l'ARN accroissait de façon spectaculaire la survie de l'hôte et atténuait la parasitémie dans un modèle murin de la maladie du sommeil. Contrairement à une infection avec les parasites parents de type sauvage qui entraînait une parasitémie implacable et un décès au bout de 6 à 10 jours, une infection avec des parasites dépourvus de calflagine conduisait à une survie prolongée associée à une diminution soudaine de la parasitémie 8 jours environ après l'infection. La rechute subséquente et les vagues de parasitémie diminuant par la suite ont été associées à l'expression alternée de la glycoprotéine variable de surface, ce qui suggère que l'élimination initiale était spécifique à l'antigène. Curieusement, malgré le phénotype notable *in vivo* et la localisation flagellaire des calflagines, une analyse *in vitro* des parasites dépourvus de calflagine démontrait une prolifération, une motilité flagellaire et une morphologie normales. Une analyse ultérieure de la cinèse de l'élimination des anticorps de surface ne démontrait pas non plus un déficit chez les parasites dépourvus de calflagine; par conséquent, la base moléculaire pour le changement du cours de l'infection est indépendante d'un effet sur la progression du cycle cellulaire du parasite, sa motilité ou la dégradation des anticorps liés à la surface.

15283. **Geiger, A., Hirtz, C., Becue, T., Bellard, E., Centeno, D., Gargani, D., Rossignol, M., Cuny, G. et Peltier, J. B., 2010.** Exocytosis and protein secretion in *Trypanosoma*. [Exocytose et sécrétion de protéines chez *Trypanosoma*.] *BMC Microbiology*, **10**: 20.

UMR 177, IRD-CIRAD, CIRAD TA A-17/G, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France ; INRA, UR1199, LPF; 2, place Pierre Viala - Bât. 13; 34060 Montpellier Cedex 01, France ; UFR Odontologie, EA 4203, 545 Avenue du Pr Viala, 34193 Montpellier cedex 5, France ; UMR, Biologie et Génétique des interactions Plante-Parasite et INRA, CIRAD, SUPAGRO, TA A54/K, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier cedex 5, France. [anne.geiger@mpl.ird.fr].

La trypanosomose humaine africaine est une maladie létale causée par le parasite extracellulaire *Trypanosoma brucei*. Les protéines sécrétées par *T. brucei* inhibent la maturation des cellules dendritiques et leur capacité à induire des réactions allogéniques lymphocytaires. Pour mieux comprendre le processus pathogène, nous avons combiné des approches différentes pour caractériser ces protéines sécrétées. Globalement, 444 protéines ont été identifiées au moyen d'une spectrométrie de masse, le sécrétome de parasite le plus vaste décrit jusqu'à présent. Une analyse fonctionnelle de ces protéines a révélé un fort biais en faveur des processus de pliage et de dégradation et, dans une moindre mesure, du métabolisme de nucléotides. Ces caractéristiques étaient partagées par différentes souches de *T. brucei* mais distinguaient le sécrétome du protéome ou du glycosome entier de *T. brucei* publié. En outre, plusieurs protéines n'avaient pas été décrites auparavant chez *Trypanosoma* et certaines constituent de nouvelles cibles thérapeutiques ou marqueurs de diagnostic potentiels. Il est intéressant de noter qu'une proportion élevée de ces protéines sécrétées ont d'autres rôles une fois sécrétées. En outre, une analyse de bioinformatique a montré qu'une proportion significative des protéines dans le sécrétome est dépourvue du peptide de transit et n'est probablement pas sécrétée par la voie de tri classique. Les vésicules membranaires d'un tampon de sécrétion et du sérum de rats infestés ont été purifiées sur un gradient de sucrose et les images au microscope électronique ont montré des vésicules de 50 à 100 nm

bourgeonnant à partir de la membrane plasmique revêtue. Une spectrométrie de masse a confirmé la présence de protéines de *Trypanosoma* dans ces microvésicules, ce qui indique qu'une exocytose active pourrait avoir lieu au-delà de la poche flagellaire. La présente étude révèle plusieurs caractéristiques inattendues des protéines secrétées et propose de nouvelles perspectives en ce qui concerne la stratégie de survie de *Trypanosoma* ainsi que des façons possibles de lutter contre la maladie. En outre, des sources de résultats concordantes appuient l'hypothèse d'origine au sujet de l'implication d'organes de type microvésicule dans la stratégie de survie permettant à *Trypanosoma* d'échanger des protéines entre les parasites au moins et/ou de manipuler le système immunitaire de l'hôte.

15284. **Harrington, J. M., Widener, J., Stephens, N., Johnson, T., Francia, M., Capewell, P., Macleod, A. et Hajduk, S. L., 2010.** The plasma membrane of bloodstream form African trypanosomes confers susceptibility and specificity to killing by hydrophobic peptides. [La membrane plasmique de la forme sanguine des trypanosomes africains leur confère une vulnérabilité à et une spécificité pour une élimination par des peptides hydrophobes.] *Journal of Biological Chemistry*. **Sous presse, épreuve corrigée le 13 juillet.**

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Géorgie, Athens, GA 30602, E-U; Wellcome Centre for Molecular Parasitology, Glasgow Biomedical Research Centre, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Glasgow, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, R-U. [shajduk@bmb.uga.edu].

Trypanosoma brucei est l'organisme causant à la fois une maladie vétérinaire débilante et la trypanosomose humaine africaine, ou maladie du sommeil. La membrane cellulaire du stade de développement trouvé chez l'hôte mammifère, la forme sanguine, est très dynamique et présente des vitesses rapides d'endocytose et un flux latéral de protéines ancrées dans le GPI. Nous montrons ici que la membrane cellulaire de ces organismes est une cible pour une élimination par de petits peptides hydrophobes qui accroissent la rigidité des bicouches de lipides. En particulier, nous avons tiré des peptides trypanocides qui sont basés sur les séquences hydrophobes du signal du N terminal des apolipoprotéines humaines. Ces peptides rentrent dans la membrane plasmique des trypanosomes sanguins, ce qui résulte en un accroissement de la rigidité de la bicouche, en des changements spectaculaires de la mobilité des cellules et en la mort subséquente des cellules. Aucune élimination du stade de développement trouvé dans le mésogastre des insectes, la forme procyclique, n'a été observée. En outre, les peptides ne présentent aucune toxicité vis-à-vis de lignées de cellules de mammifères et n'induisent pas non plus d'hémolyse. Des études avec des liposomes modèles indiquent que la fluidité de la bicouche dicte la vulnérabilité des membranes à une manipulation par les peptides hydrophobes. Nous suggérons que la composition de la membrane cellulaire des trypanosomes sanguins confère un degré élevé de fluidité et une vulnérabilité unique à une élimination par les peptides hydrophobes et est, par conséquent, une cible pour le développement de médicaments trypanocides.

15285. **Inverso, J. A., Uphoff, T. S., Johnson, S. C., Paulnock, D. M. et Mansfield, J. M., 2010.** Biological variation among African trypanosomes: I. Clonal expression of virulence is not linked to the variant surface glycoprotein or the variant surface glycoprotein gene telomeric expression site. [Variation biologique entre les

trypanosomes africains: I. L'expression clonale de la virulence n'est pas liée à la glycoprotéine variable de surface ni au site d'expression télomérique du gène de la glycoprotéine variable de surface.] *DNA Cell Biology*, **29** (5): 215-227.

Department of Bacteriology, Université de Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin 53706, E-U.

L'association potentielle de l'expression des gènes de la glycoprotéine variable de surface (VSG) à une expression clonale de la virulence chez les trypanosomes africains a été étudiée. Deux populations de trypanosomes apparentés clonalement, dont la virulence diffère de façon spectaculaire pour l'hôte infecté mais qui présentent le même phénotype apparent de revêtement de surface de VSG, ont été caractérisées en ce qui concerne les gènes de glycoprotéine variable de surface exprimés ainsi que les sites télomériques d'expression des chromosomes utilisés pour la transcription du gène de VSG. Les séquences de gène de VSG exprimées par les clones LouTat 1 et LouTat 1A de *Trypanosoma brucei rhodesiense* étaient identiques et l'expression des gènes dans les deux clones se produisait précisément par le biais des mêmes événements de conversion de gènes (duplication et transposition) qui génèrent un exemplaire lié à l'expression du gène de VSG. Cet exemplaire était présent sur les mêmes fragments de restriction génomique dans les deux populations et résidait dans le télomère d'un chromosome de 330 kb ; un exemplaire de base unique du gène de VSG LouTat 1/1A, présent dans toutes les variantes du sérodème de LouTat 1, était situé dans un site interne d'un chromosome d'1,5 Mb. La cartographie de l'endonuclease de restriction du télomère du site d'expression a révélé que l'exemplaire lié à l'expression des clones LouTat 1 et 1A réside dans le même site. Par conséquent, ces résultats fournissent une indication que le site d'expression du gène de VSG et, potentiellement, tous les gènes cotranscrits associés au site d'expression ne jouent pas de rôle dans la régulation clonale de la virulence parce que les clones des trypanosomes LouTat 1 et 1A, dont les propriétés de virulence diffèrent nettement, expriment tous les deux des gènes de VSG identiques à partir du même site d'expression télomérique des chromosomes.

15286. **Jia, Y., Zhao, X., Zou, J. et Suo, X., 2010.** *Trypanosoma evansi*: identification and characterization of a variant surface glycoprotein lacking cysteine residues in its C-terminal domain. [*T. evansi* : identification et caractérisation d'une glycoprotéine variable de surface dépourvue de résidus de cystéine dans son domaine C-terminal.] *Experimental Parasitology*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Parasitology Laboratory, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing, 100193, Chine. [suoxun@cau.edu.cn].

Les trypanosomes africains sont des parasites unicellulaires flagellés qui prolifèrent de façon extracellulaire dans la circulation sanguine et dans les interstices des tissus de l'hôte mammifère. Ils échappent aux lyses causées par les anticorps de l'hôte en changeant leur glycoprotéine variable de surface (VSG) de façon séquentielle. La VSG revêt hermétiquement l'ensemble du corps du parasite, servant d'obstacle physique. Chez *Trypanosoma brucei* et les espèces étroitement apparentées *Trypanosoma evansi* et *Trypanosoma equiperdum*, chaque polypeptide de VSG peut être divisé dans les domaines du N- et du C-terminal, sur la base de la répartition des cystéines et de l'homologie de la séquence. Le domaine du N-terminal, base de la variation antigénique, est hypervariable et

contient tous les épitopes exposés; le domaine du C-terminal est relativement conservé et un jeu complet de 4 ou 8 cystéines était généralement observé. Nous avons cloné deux gènes provenant de deux variantes distinctes de *T. evansi*, au moyen d'une méthode RT-ACP avec des amorces spécifiques à la VSG. L'un contenait un domaine du N-terminal de VSG de type A suivi d'un domaine C-terminal dépourvu de résidus de cystéine. Pour confirmer que ce gène est exprimé sous forme de VSG fonctionnelle, l'expression et la localisation du produit de gène correspondant ont été caractérisées au moyen du transfert Western et de la coloration par immunofluorescence des trypanosomes vivants. L'analyse de l'expression a montré que cette protéine était très exprimée, spécifique à la variable et que sa localisation à la surface des cellules était omniprésente. Tous ces résultats indiquaient qu'elle était exprimée en tant que VSG fonctionnelle. Nos résultats ont montré que les résidus de cystéine dans le domaine du C-terminal des VSG n'étaient pas essentiels; le domaine conservé du C-terminal généralement dans des VSG de type *T. brucei* évolue peut-être pour réguler l'expression des VSG.

15287. **Koning, N., van Eijk, M., Pouwels, W., Brouwer, M. S., Voehringer, D., Huijtinga, I., Hoek, R. M., Raes, G. et Hamann, J., 2010.** Expression of the inhibitory CD200 receptor is associated with alternative macrophage activation. [L'expression du récepteur CD200 inhibitoire est associée à une activation alternative des macrophages.] *Journal of Innate Immunity*, **2** (2): 195-200.

Department of Neuroimmunology, Netherlands Institute for Neuroscience, Institute of the Royal Netherlands Academy for Arts and Sciences et Departments of Experimental Immunology and Medical Biochemistry, Academic Medical Center, and Netherlands Brain Bank, Amsterdam, Pays-Bas; Department of Medicine, Institute for Immunology, Université de Munich, Munich, Allemagne; Laboratoire d'Immunologie cellulaire et moléculaire, Université libre de Bruxelles et VIB, Département des interactions moléculaires et Cellulaires, Bruxelles, Belgique. [j.hamann@amc.nl]

L'activation classique des macrophages est inhibée par le récepteur CD200 (CD200R). Nous montrons ici que l'expression de CD200R était induite spécifiquement sur des macrophages humains polarisés *in vitro* du sous-type M2a activé de façon alternative, généré par une incubation avec IL-4 ou IL-13. Chez les souris, les macrophages M2 du péritoine, déclenchés au cours d'une infection avec les parasites *Taenia crassiceps* ou *Trypanosoma brucei brucei*, exprimaient des niveaux accrus de CD200R par rapport à ceux tirés de souris non infectées. Toutefois, une stimulation *in vitro* des macrophages du péritoine des souris et une infection à *T. crassiceps* chez des souris IL-4^{-/-} et IL-4R^{-/-} indiquaient que, contrairement aux humains, l'induction des CD200R chez les souris ne dépendait pas de IL-4 ni de IL-13. Nos données identifient CD200R en tant que marqueur approprié pour les macrophages activés de façon alternative chez les humains et corroborent les observations de mécanismes distincts spécifiques aux espèces et/ou au site régulant la polarisation des macrophages chez les souris et chez les humains.

15288. **Lanca, A. S., de Sousa, K. P., Atougua, J., Prazeres, D. M., Monteiro, G. A. et Silva, M. S., 2010.** *Trypanosoma brucei*: immunization with plasmid DNA encoding invariant surface glycoprotein gene is able to induce partial protection in experimental African trypanosomiasis. [*T. brucei*: une immunisation avec de

l'ADN plasmidique codant le gène de la glycoprotéine invariable de surface peut induire une protection partielle dans une trypanosomose africaine expérimentale.] *Experimental Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 18 juin.**

Unidade de Ensino e Investigacao de Clinica das Doencas Tropicais - Centro de Malaria e Outras Doencas Tropicais (CMDT) - Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Portugal.

Trypanosoma brucei est l'agent étiologique responsable de la trypanosomose africaine, une pathologie infectieuse qui est un grave problème pour la santé publique et entraîne des pertes économiques en Afrique subsaharienne. Étant une des maladies les plus négligées, peu de ressources ont été disponibles pour développer des vaccins ou de nouveaux médicaments malgré le fait que les produits thérapeutiques actuels présentent peu d'efficacité et une forte toxicité. Il est donc important d'accroître la thérapeutique efficace et les stratégies de prévention contre la trypanosomose africaine. Dans les présents travaux, nous avons utilisé le modèle de vaccin par ADN pour évaluer l'efficacité de l'immunisation chez des souris exposées à *Trypanosoma brucei brucei*. Nous démontrons que les souris Balb/C immunisées par voie intramusculaire avec une seule dose d'ADN plasmidique codant une glycoprotéine invariable de surface spécifique au stade sanguin sont partiellement protégées d'une dose létale de *Trypanosoma brucei brucei*. Il est intéressant de noter que les animaux survivants présentaient des niveaux élevés d'anticorps IgG2a aux trypanosomes, ce qui suggère que le profil de réponse des cellules Th1 semble important pour les mécanismes de protection immunitaire induits.

15289. **Lundkvist, G. B., Sellix, M. T., Nygard, M., Davis, E., Straume, M., Kristensson, K. et Block, G. D., 2010.** Clock gene expression during chronic inflammation induced by infection with *Trypanosoma brucei brucei* in rats. [Expression des gènes de l'horloge interne au cours d'une inflammation chronique induite par une infection à *T. b. brucei* chez les rats.] *Journal of Biological Rhythms*, **25** (2): 92-102.

Swedish Medical Nanoscience Center, Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède; Department of Biology, Université de Virginie, Charlottesville, VA, E-U; Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède; Customized Online Biomathematical Research Applications (COBRA), Charlottesville, VA, E-U et Department of Psychiatry and Biobehavioral Science, Université de Californie, Los Angeles, CA, E-U. [Gabriella.Lundkvist@ki.se].

La maladie du sommeil africaine est caractérisée par des changements des fonctions rythmiques. On ne sait pas si la maladie affecte l'expression des gènes de l'horloge interne, qui sont la base moléculaire de la génération du rythme. Nous avons utilisé un modèle de maladie du sommeil expérimentale chronique chez le rat, causée par le parasite extracellulaire *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*), pour étudier les effets sur l'expression des gènes de l'horloge interne. Dans des explants de tissu de glandes pituitaires provenant de rats transgéniques luciférase-Période 1 (luc-Per1) infectés avec *T. b. brucei*, la période d'expression de luc-Per1 était significativement plus courte. Dans les explants contenant les noyaux suprachiasmatiques, les rythmes de luc-Per1 étaient plats dans 21 pour

cent des tissus. Nous avons également examiné l'expression relative de l'ARNm de *Per1*, du gène de l'horloge interne et de *Bmal1* dans les noyaux suprachiasmatiques, la glande pinéale et la rate de rats témoins et de rats infectés au moyen d'une ACP quantitative. L'expression de l'ARNm à la fois des gènes de l'horloge interne et de *Bmal1* était réduite dans la glande pinéale et dans la rate suite à une infection à *T. b. brucei*. Les rats infectés avaient une température du corps et une activité locomotrice périodiques ; toutefois, au début de l'infection, nous avons observé un déclin significatif de l'amplitude du rythme d'activité locomotrice. En outre, les rythmes d'activité et de température du corps présentaient tous les deux une régularité et une «robustesse» réduite. Pour conclure, bien qu'une infection trypanosomienne expérimentale se soit auparavant avérée causer des perturbations fonctionnelles dans les neurones des noyaux suprachiasmatiques, 21 pour cent seulement des explants des noyaux suprachiasmatiques présentaient des rythmes perturbés de luc-*Per1*. Nos données indiquent cependant que l'infection modifie généralement la fonction moléculaire de l'horloge dans les horloges périphériques, y compris la glande pituitaire, la glande pinéale et la rate.

15290. **Magez, S., Caljon, G., Tran, T., Stijlemans, B. & Radwanska, M., 2010.** Current status of vaccination against African trypanosomiasis. [Situation actuelle de la vaccination contre la trypanosomose africaine.] *Parasitology*. **Publication électronique avant l'impression le 11 mai.**

Unité d'Immunologie cellulaire et moléculaire, Université libre de Bruxelles (VUB), Pleinlaan 2, B-1050 Bruxelles, Belgique; Département d'Interactions moléculaires et cellulaires, VIB, Rijvisschestraat 120, B-9052 Gand, Belgique ; Unité d'Entomologie, Institut de Médecine tropicale (ITM), Nationalestraat 155, B-2000 Anvers, Belgique et Bureau de COST, Avenue Louise 149, B-1050 Bruxelles, Belgique. [stemagez@vub.ac.be].

Une vaccination contre la trypanosomose reste la meilleure option théorique dans la lutte contre une maladie qui continue à fluctuer entre son réservoir de faune sauvage et son réservoir chez les humains et le bétail. Alors que la variation antigénique du revêtement de la surface du parasite a été considérée l'obstacle majeur au développement d'un vaccin fonctionnel, des recherches récentes dans la biologie des lymphocytes B ont indiqué que les problèmes pourraient être plus graves. La présente communication examine les tentatives passées et actuelles visant à concevoir à la fois des vaccins antitypanosomiens et des vaccins orientés vers l'inhibition de la pathologie associée à l'infection.

15291. **Morrison, L. J., McLellan, S., Sweeney, L., Chan, C. N., MacLeod, A., Tait, A. et Turner, C. M., 2010.** Role for parasite genetic diversity in differential host responses to *Trypanosoma brucei* infection. [Rôle de la diversité génétique du parasite dans les réactions différentielles de l'hôte à une infection avec *T. brucei*.] *Infection & Immunity*, **78** (3): 1096-1108.

Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Université de Glasgow, Biomedical Research Centre, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, R-U. [lm78y@udcf.gla.ac.uk].

L'ère postgénomique a révolutionné les approches visant à définir les interactions entre l'hôte et le pathogène et à étudier l'influence de la variation génétique chez l'un ou l'autre des protagonistes sur l'issue de l'infection. Nous avons analysé la pathologie induite par une infection avec deux souches de *Trypanosoma brucei* distinctes du point de vue génétique et nous avons trouvé que la pathogénèse est en partie spécifique à la souche et implique des mécanismes distincts chez l'hôte. Des infections de souris BALB/c avec une souche (927) résultaient en une anémie plus grave et en une plus grande production d'érythropoïétine que des infections avec la deuxième souche (247), qui, produisait une plus grande splénomégalie et réticulocytose. Les niveaux d'interleukine-10 (IL-10) et d'interféron gamma dans le plasma étaient significativement plus élevés chez les souris infectées avec la souche 927, alors qu'IL-12 était plus élevée chez les souris infectées avec la souche 247. Afin de définir les mécanismes sous-jacents à ces différences, une analyse de l'expression dans des microréseaux des gènes de l'hôte a été effectuée dans la rate 10 jours après l'infection. L'analyse des rangs des produits a indiqué que 40 pour cent des gènes exprimés de façon significativement différentielle étaient spécifiques à l'infection avec l'une ou l'autre des souches de trypanosomes. L'analyse des rangs des produits et l'analyse de la voie ont identifié une signalisation LXR/RXR, une signalisation IL-10 et une activation alternative des macrophages en tant que processus activés de la façon la plus significativement différentielle chez l'hôte. Ces données suggèrent que la modulation de la réponse immunitaire innée est un facteur déterminant clé dans les infections trypanosomiennes, dont le type peut varier selon la souche de trypanosome. Cela suggère fortement qu'une composante génétique chez le parasite est responsable de causer la maladie chez l'hôte. Notre compréhension des infections trypanosomiennes est en grande partie basée sur des études impliquant des souches uniques de parasite et nos résultats suggèrent qu'une approche intégrée hôte-parasite est nécessaire pour les études futures de la pathogénèse des trypanosomes. Il est en outre nécessaire d'incorporer la variation du parasite à la fois dans les systèmes expérimentaux et les modèles de pathogénèse.

15292. **Otto, M. A., da Silva, A. S., Gressler, L. T., Farret, M. H., Tavares, K. C., Zanette, R. A., Miletto, L. C. et Monteiro, S. G., 2010.** Susceptibility of *Trypanosoma evansi* to human blood and plasma in infected mice. [Sensibilité de *T. evansi* au sang et au plasma humain chez des souris infectées.] *Veterinary Parasitology*, **168** (1-2): 1-4.

Department of Microbiology and Parasitology, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, 9, Prédio 20, Sala 4232, CEP 97105900, Santa Maria, RS, Brésil et Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, SC, Brésil. [sgmonteiro@uol.com.br].

En 1900, Laveran et Mesnil ont découvert que des trypanosomes africains ne survivent pas dans le sang de certains primates et chez les humains. La nature du facteur trypanolytique présent dans ces sérums a été le centre d'un débat de longue date entre différents groupes. L'objectif de la présente étude était d'étudier la sensibilité d'isolats de *T. evansi* à une thérapie utilisant du sang et du plasma humain chez des souris infectées expérimentalement. Quarante huit souris (*Mus musculus*), âgées de 2 mois, ont été réparties en six groupes de huit animaux chacun (A, B, C, D, E et F). Le plasma a été obtenu après des prélèvements de sang afin d'effectuer la thérapie. Les animaux du groupe A (témoin positif) ont été inoculés avec *T. evansi* et traités avec 0,2mL de solution saline. Les animaux des groupes B et C ont été

infectés avec le flagellé et ont reçu un traitement curatif avec 0,2mL de sang humain (groupe B) et 0,2mL de plasma humain (groupe C), 24 heures après l'infection. Les animaux des groupes D et E ont reçu un traitement prophylactique avec 0,2mL de sang humain et 0,2mL de plasma humain, respectivement, 24 heures avant l'infection. Les animaux du groupe F (témoin négatif) n'étaient pas infectés et recevaient 0,2mL de solution saline. Quatre traitements (B, C, D et E) accroissaient la durée de vie des animaux par rapport au groupe A. La période de prépatence était plus longue dans les groupes D (15 jours) et E (37,7 jours) recevant une immunothérapie prophylactique. En outre, aucun parasite n'était trouvé dans la plupart des animaux 60 jours après l'inoculation. Outre la durée de vie plus longue, les traitements pouvaient guérir 50 pour cent des souris du groupe B, 37,5 pour cent des souris du groupe C, 37,5 pour cent des souris du groupe D et 25 pour cent des souris du groupe E.

15293. **Stijlemans, B., Vankrunkelsven, A., Brys, L., Raes, G., Magez, S. et De Baetselier, P., 2010.** Scrutinizing the mechanisms underlying the induction of anaemia of inflammation through GPI-mediated modulation of macrophage activation in a model of African trypanosomiasis. [Examen minutieux des mécanismes sous-jacents à l'induction d'une anémie d'inflammation par le biais de la modulation facilitée par le GPI de l'activation des macrophages dans un modèle de trypanosomose africaine.] *Microbes & Infection*, **12** (5): 389-399.

Département d'Interactions moléculaires et cellulaires, VIB, 1050 Bruxelles, Belgique et Laboratoire d'Immunologie cellulaire et moléculaire, Université libre de Bruxelles (VUB), B-1050 Bruxelles, Belgique. [bstijlem@vub.ac.be].

Dans la trypanosomose animale, la gravité de l'infection est reflétée par le degré d'anémie qui ressemble à une anémie d'inflammation, impliquant une homéostasie du fer asymétrique conduisant à une accumulation du fer dans le système réticuloendothélial. Les cellules myéloïdes (cellules M) ont été impliquées dans l'induction et le maintien de ce type d'anémie et la modulation des cellules M par le biais de l'ancre principale de glycosylphosphatidylinositol (GPI) tiré du trypanosome pouvait atténuer à la fois l'anémie et la sensibilité aux trypanosomes de souris infectées avec *Trypanosoma brucei*. C'est pour cela que le traitement basé sur le GPI, qui permet une comparaison directe entre la trypanotolérance et la sensibilité aux trypanosomes de souris C57Bl/6 infectées avec *T. brucei*, a été adopté pour examiner minutieusement les mécanismes/voies sous-jacents à une anémie provoquée par les trypanosomes. Les observations liées suivantes ont été faites chez des souris infectées avec *T. brucei* et traitées avec le GPI : (i) production réduite de cytokines inflammatoires et production accrue d'IL-10 associée à l'atténuation de l'anémie et à la restauration des niveaux de fer dans le sérum, (ii) un changement de l'expression hépatique accrue de stockage du fer en faveur de gènes d'exportation du fer, (iii) une érythropoïèse accrue dans la moëlle osseuse et les sites extramédullaires (rate) qui reflète probablement une homéostasie et une disponibilité normalisée du fer. Nos résultats démontrent collectivement qu'une reprogrammation des macrophages vers un état anti-inflammatoire atténue l'anémie d'inflammation en normalisant l'homéostasie du fer et en restaurant l'érythropoïèse.

15294. **Stijlemans, B., Vankrunkelsven, A., Caljon, G., Bockstal, V., Guilliams, M., Bosschaerts, T., Beschin, A., Raes, G., Magez, S. et De Baetselier, P., 2010.** The central role of macrophages in trypanosomiasis-associated anaemia: rationale for therapeutical approaches. [Le rôle crucial des macrophages dans une anémie

associée à la trypanosomose : justification pour des approches thérapeutiques.] *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, **10** (1): 71-82.

Département d'Interactions moléculaires et cellulaires, VIB, Bruxelles, Belgique. [bstijlem@vub.ac.be].

La trypanosomose bovine africaine cause de graves problèmes économiques sur le continent africain et l'un des paramètres immunopathologiques les plus importants associés à cette infection parasitaire est l'anémie. Dans le présent rapport, nous examinons les connaissances actuelles des mécanismes sous-jacents à l'anémie associée à la trypanosomose. Dans un premier temps, le rôle crucial des macrophages et, en particulier, leur état d'activation dans la détermination de l'issue de la maladie (c'est-à-dire trypanosensibilité par opposition à trypanotolérance) sera discuté. Essentiellement, alors que la persistance de macrophages activés de façon classique (M1) contribue au développement d'une anémie, passer à des macrophages activés de façon alternative (M2) atténue la pathologie, y compris l'anémie. Deuxièmement, alors que les glycolipides tirés du parasite tels que le glycosylphosphatidylinositol (GPI) induit les M1, l'IL-10 tirée de l'hôte bloque une inflammation facilitée par les M1, promeut le développement des M2 et prévient le développement de l'anémie. Dans ce contexte, les stratégies visant à induire un changement des M1 en M2, telles qu'un traitement basé sur le GPI, un vecteur adénoviral d'IL-10 et une induction d'IL-10 produisant des lymphocytes T régulateurs seront discutées. Finalement, le rôle crucial de l'homéostasie du fer dans le développement d'une anémie associée à la trypanosomose sera documenté pour souligner l'analogie avec une anémie de maladie chronique, fournissant de ce fait un nouvel aperçu qui pourrait contribuer au traitement de celle-ci.

(c) CHIMIOTHÉRAPIE

[Voir également **33**: 15294,].

15295. **Bakunov, S. A., Bakunova, S. M., Wenzler, T., Ghebri, M., Werbovetz, K. A., Brun, R. et Tidwell, R. R., 2010.** Synthesis and antiprotozoal activity of cationic 1,4-diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. [Synthèse et activité antiprotozoaire de 1,4-diphényl-1H-1,2,3-triazoles cationiques.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **53** (1): 254-272.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, School of Medicine, Université de Caroline du Nord, Chapel Hill, North Carolina 27599-7525, E-U. [Tidwell@med.unc.edu].

De nouveaux triazoles dicationiques 1 à 60 ont été synthétisés par la méthode de Pinner à partir des dinitriles correspondants, préparés par le biais de l'azide-alkyne cycloaddition catalysée par le cuivre(I) (CuAAC). Le type et l'emplacement des parties cationiques ainsi que la nature des substituants aromatiques influençaient les activités antiprotozoaires *in vitro* des composés 1 à 60 contre *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Plasmodium falciparum* et *Leishmania donovani* et leur cytotoxicité pour les cellules de mammifères. Huit congénères présentaient des valeurs CI_{50} antitrypanosomiennes inférieures à 10 nM. Trente neuf dicationiques

étaient plus puissants contre *P. falciparum* que la pentamidine (CI₅₀ = 58 nM) et huit analogues étaient plus actifs que l'artémisinine (CI₅₀ = 6 nM). Le diimidazoline 60 présentait une valeur CI₅₀ antiplasmodiale de 0,6 nM. Sept congénères administrés à raison de 4 x 5 mg/kg par voie intrapéritonéale guérissaient au moins trois animaux sur quatre dans le modèle de trypanosomose africaine aiguë chez la souris. A une posologie de 4 x 1 mg/kg, la diamidine 46 présentait une meilleure efficacité antitrypanosomienne que le mélarsoprol et guérissait toutes les souris infectées.

15296. **Bawm, S., Tiwananthagorn, S., Lin, K. S., Hirota, J., Irie, T., Htun, L. L., Maw, N. N., Myaing, T. T., Phay, N., Miyazaki, S., Sakurai, T., Oku, Y., Matsuura, H. et Katakura, K., 2010.** Evaluation of Myanmar medicinal plant extracts for antitrypanosomal and cytotoxic activities. [Évaluation des activités antitrypanosomiennes et cytotoxiques d'extraits de plantes médicinales de Myanmar.] *Journal of Veterinary Medical Science*, **72** (4): 525-528.

Laboratory of Parasitology, Department of Disease Control, Graduate School of Veterinary Medicine, Université d'Hokkaido, Japon.

Les options chimiothérapeutiques actuelles pour la trypanosomose africaine chez les humains et le bétail sont très limitées. Dans la présente étude, 71 spécimens de plantes médicinales au total, provenant de 60 espèces végétales prélevées au Myanmar, ont fait l'objet d'un criblage pour leur activité antitrypanosomienne contre les trypanostigotes de *Trypanosoma evansi* et leur cytotoxicité contre les cellules MRC-5 *in vitro*. L'extrait d'écorce de racine séchée de *Vitis repens* dans du méthanol présentait l'activité antitrypanosomienne la plus élevée avec une valeur CI₅₀ de 8,6 +/- 1,5 µg/mL et l'indice de sélectivité le plus élevé de 24,4. Les extraits de *Brucea javanica*, *Vitex arborea*, *Eucalyptus globulus* et *Jatropha podagrica* avaient également une activité remarquable avec des valeurs CI₅₀ et des indices de sélectivité dans la gamme de 27,2 à 52,6 µg/mL et de 11,4 à 15,1, respectivement.

15297. **Berg, M., Kohl, L., Van der Veken, P., Joossens, J., Al-Salabi, M. I., Castagna, V., Giannese, F., Cos, P., Versees, W., Steyaert, J., Grellier, P., Haemers, A., Degano, M., Maes, L., de Koning, H. P. et Augustyns, K., 2010.** Evaluation of nucleoside hydrolase inhibitors for treatment of African trypanosomiasis. [Évaluation des inhibiteurs de nucléoside hydrolase pour le traitement de la trypanosomose africaine.] *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, **54** (5): 1900-1908.

Laboratoire de Produits chimiques médicaux, Université d'Anvers, Anvers, Belgique. [koen.augustyns@ua.ac.be].

Dans la présente communication, nous présentons l'évaluation biochimique et biologique de dérivés d'iminoribitol avec substitution de N-arylméthyle en tant qu'agents chimiothérapeutiques contre la trypanosomose. Auparavant, une collection de 52 composés a été conçue et synthétisée en tant qu'inhibiteurs puissants et sélectifs de l'inosine-adenosine-guanosine nucléoside hydrolase (IAG-NH) de *Trypanosoma vivax*. Toutefois, lorsque l'on a testé les composés contre la forme sanguine de *Trypanosoma brucei brucei*, seul un inhibiteur, N-(9-deaza-adenine-9-yl)méthyle-1,4-didéoxy-1,4-imino-d-ribitol (UAMC-

00363), présentait une activité significative (CI_{50} +/- erreur type, 0,49 +/- 0,31 μ M). La validation d'un modèle de la trypanosomose africaine *in vivo* a donné des résultats prometteurs pour ce composé. Plusieurs expériences ont été effectuées pour étudier pourquoi UAMC-00363 seulement présentait une activité antiparasitaire. Premièrement, la collection de composés a été criblée contre l'IAG-NH et l'inosine-guanosine nucléoside hydrolase (IG-NH) de *T. b. brucei* afin de confirmer les effets inhibiteurs démontrés auparavant des composés sur l'IAG-NH de *T. vivax*. Deuxièmement, pour vérifier l'absorption de ces composés par *T. b. brucei*, leurs affinités pour le nucléoside P1 et les transporteurs P2 de nucléoside/nucléobase de *T. b. brucei* ont été testées. Seul UAMC-00363 présentait une affinité significative pour le transporteur P2. Il a également été démontré que UAMC-00363 est concentré dans la cellule par le biais d'au moins un transporteur supplémentaire, puisque des mutants de *T. b. brucei* dans lesquels P2 était désactivé ne présentaient aucune résistance au composé. Par conséquent, on ne s'attend à aucune résistance croisée à la diamidine ou aux catégories arsenicales du mélaminophényle des trypanocides. Troisièmement, trois enzymes de la voie de récupération de la purine de *T. b. brucei* procyclique (IAG-NH, IG-NH et la méthylethioadénosine phosphorylase [MTAP]) ont fait l'objet d'un examen au moyen de l'interférence de l'ARN. Les résultats de toutes ces études ont montré qu'il n'est probablement pas suffisant de cibler uniquement l'activité de nucléoside hydrolase pour bloquer la voie de récupération de la purine de *T. b. brucei* et qu'il est, par conséquent, possible que UAMC-00363 agisse sur une cible supplémentaire.

15298. **Berg, M., Van der Veken, P., Goeminne, A., Haemers, A. et Augustyns, K., 2010.** Inhibitors of the purine salvage pathway: a valuable approach for antiprotozoal chemotherapy? [Inhibiteurs de la voie de récupération de la purine : une approche précieuse pour une chimiothérapie antiprotozoaire ?] *Current Medicinal Chemistry*, **17** (23): 2456-2481.

Département de Sciences Pharmaceutiques, Unité de recherche de produits chimiques médicaux, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, BE-2610 Anvers (Wilrijk), Belgique. [Koen.Augustyns@ua.ac.b].

Depuis de nombreuses années, la voie de récupération de la purine chez les protozoaires parasitaires a été considérée comme une cible chimiothérapeutique attrayante. Les protozoaires parasitaires sont dépourvus d'une synthèse *de novo* et dépendent entièrement de la voie de récupération de la purine pour satisfaire leurs besoins en purine. A cause de la grande différence phylogénétique entre le parasite et l'hôte, il existe souvent des distinctions suffisantes que l'on peut exploiter pour concevoir des inhibiteurs spécifiques aux enzymes parasitaires. Par conséquent, cette voie a fait l'objet d'un examen approfondi au cours des vingt dernières années. Ce n'est que récemment que les études du génome de *Trypanosoma*, de *Leishmania* et de *Plasmodium* ont été publiées. Sur la base de ces données génomiques, l'existence de mécanismes d'évitement par d'autres enzymes et systèmes de transporteurs a pu être suggérée. Tenant compte d'une telle proposition, la question de savoir si l'inhibition d'un seul enzyme de récupération pourra ou non causer la mort du parasite ou arrêter sa croissance peut être posée. Dans la présente communication, les enzymes clés dans les voies de récupération de la purine d'espèces pathogènes pertinentes des genres *Trypanosoma*, *Leishmania* et *Plasmodium* sont examinés. Leur potentiel en tant que cibles chimiothérapeutiques est évalué d'un œil critique et, lorsque possible, corrélé aux données documentaires sur l'activité antiparasitaire de leurs inhibiteurs. Alors que de nombreuses

études au cours des dix dernières années ont donné des résultats contradictoires, le présent examen tente de tirer au clair ces conclusions en discutant les éléments de progrès les plus récents dans ce domaine. En outre, en tant que partie d'une discussion plus large sur les types analogues d'inhibiteurs dans le substrat, nous accordons une attention particulière aux dérivés de l'iminoribitol, servant d'analogues au stade de transition des enzymes transformant les nucléosides et comprenant les inhibiteurs les plus puissants qui aient été signalés en ce qui concerne les enzymes de récupération de la purine. Plus spécifiquement, le développement de trois générations d'immucillines et une série plus récente de dérivés d'iminoribitol avec substitution de N-(arylméthyl-) seront discutés. Finalement, le présent examen couvre également les substrats subversifs des enzymes de récupération : les composés qui sont transformés en agents cytotoxiques par une activité enzymatique. Bien qu'elle n'intervienne pas directement dans le processus de récupération de la purine, l'approche de substrats subversifs pourrait générer des composés antiprotozoaires dont l'activité dépend des enzymes de récupération.

15299. **Branowska, D., Farahat, A. A., Kumar, A., Wenzler, T., Brun, R., Liu, Y., Wilson, W. D. et Boykin, D. W., 2010.** Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5-bis[amidinoaryl]thiazoles. [Synthèse et activité antiprotozoaire des 2,5-bis[amidinoaryl]thiazoles.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18** (10): 3551-3558.

Department of Chemistry, Université de l'état de Géorgie, Atlanta, GA 30303-3083, E-U. [dboykin@gsu.edu].

Sept nouveaux diamidino 2,5-bis(aryl)thiazoles (5a à g) ont été synthétisés et évalués contre *Trypanosoma brucei rhodensiense* et *Plasmodium falciparum*. Les diamidines étaient obtenues directement à partir des bis-nitriles correspondants (4a à g) par l'action du lithium bis(triméthylsilyl)amide. Les bis-nitriles 4a à f ont été synthésisés en quatre étapes commençant avec le couplage Stille de 2-tributyltinthiazole avec le cyanoaryl halure approprié. Le bis-nitrile 5g a été obtenu par le couplage facilité par le palladium du réactif mixte étain-silyle 2-triméthylsilyl-5-triméthyltinthiazole avec 2-bromo-5-cyanopyridine. Les promédicaments potentiels d'amidoxime, 6a à e et 6g ont été obtenus par la réaction de l'hydroxylamine avec les bis-nitriles. L'O-méthylation des amidoximes a donné les N-méthoxyamidines correspondantes 7a à c, 7e, 7g. Les diamidines présentaient une forte affinité de liaison à l'ADN, telle que reflétée par les mesures ΔT_m . Quatre des diamidines, 5a, 5b, 5d et 5e, étaient très actives *in vitro* contre *P. falciparum* avec des valeurs CI_{50} de 1,1 à 2,5nM. Les quatre mêmes diamidines avaient des valeurs CI_{50} de 4 à 6nM contre *T. b. rhodensiense*. Les indices de sélectivité allaient de 233 à 9175. Une diamidine, 5a, produisait une des quatre guérisons à une dose intrapéritonéale de 4x5mg/kg dans le modèle de souris STIB900 pour une trypanosomose africaine aiguë. L'amidoxime et la N-méthoxyamidine de 5a étaient les seuls promédicaments à générer des guérisons (1 guérison sur 4) dans le même modèle murin avec une posologie orale de 4x25mg/kg.

15300. **Caceres, A. J., Michels, P. A. et Hannaert, V., 2010.** Genetic validation of aldolase and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as drug targets in *Trypanosoma brucei*. [Validation génétique de l'aldolase et de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase en tant que cibles chimiothérapeutiques dans *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **169** (1): 50-54.

Centro de Ingenieria Genetica, Universidad de Los Andes, Merida, Venezuela.
[veronique.hannaert@uclouvain.be].

L'aldolase (ALD) et la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) de *Trypanosoma brucei* sont considérées être des cibles prometteuses pour le traitement chimiothérapeutique de la maladie du sommeil africaine car la glycolyse est la seule source d'ATP pour le parasite lorsqu'il vit dans la circulation sanguine des humains. En outre, ces enzymes semblaient posséder des propriétés cinétiques et structurales distinctes qui ont déjà été exploitées pour la découverte d'inhibiteurs efficaces et sélectifs dotés d'une activité trypanocide. Nous présentons ici une évaluation quantitative expérimentale de l'importance de ces enzymes pour la voie glycolytique. Elle a été réalisée en réduisant les concentrations d'ALD et de GAPDH par interférence de l'ARN. Les effets de ces réductions immédiates sur la croissance du parasite, les niveaux de divers enzymes et de produits de la transcription, les activités des enzymes et la consommation de glucose ont été étudiés. Un appauvrissement partiel d'ALD et de GAPDH suffisait déjà à tuer rapidement les trypanosomes. Un effet sur l'activité de certains autres enzymes glycolytiques a également été observé.

15301. **Chavda, S., Babu, B., Yanow, S. K., Jardim, A., Spithill, T. W., Kiakos, K., Kluz, J., Hartley, J. A. et Lee, M., 2010.** A novel achiral seco-cyclopropylpyrido[e]indolone (CPyI) analogue of CC-1065 and the duocarmycins: synthesis, DNA interactions, *in vivo* anticancer and anti-parasitic evaluation. [Un nouvel analogue achiral seco-cyclopropylpyrido[e]indolone (CPyI) de CC-1065 et les duocarmycines : synthèse, interactions avec l'ADN, évaluation anticancéreuse et antiparasitaire *in vivo*.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18** (14): 5016-5024

Division of Natural Sciences and Department of Chemistry, Hope College, 35 East 12th Street, Holland, MI 49423, E-U. [lee@hope.edu].

15302. **Chen, C. K., Leung, S. S., Guilbert, C., Jacobson, M. P., McKerrow, J. H. et Podust, L. M., 2010.** Structural characterization of CYP51 from *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei* bound to the antifungal drugs posaconazole and fluconazole. [Caractérisation structurale de CYP51 provenant de *T. cruzi* et de *T. brucei* lié aux médicaments antifongiques, le posaconazole et le fluconazole.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **4** (4): e651.

Department of Pharmaceutical Chemistry, Université de Californie, San Francisco, Californie, E-U. [larissa.podust@ucsf.edu].

15303. **Cross, G. A., 2010.** Drug discovery: fat-free proteins kill parasites. [Découverte d'un médicament : les protéines sans acide gras éliminent les parasites.] *Nature*, **464** (7289): 689-690.

Université Rockefeller, New York 10065-6399, E-U.
[george.cross@rockefeller.edu].

L'ajout d'un acide gras à certaines protéines est essentiel à la survie des protozoaires qui causent la maladie du sommeil et à celle de leurs hôtes mammifères. Les composés qui ciblent ce processus dans les protozoaires sont maintenant rapportés.

15304. **Davis, R. A., Demirkiran, O., Sykes, M. L., Avery, V. M., Suraweera, L., Fechner, G. A. et Quinn, R. J., 2010.** 7,8'-Dihydroobolactone, a typanocidal alpha-pyrone from the rainforest tree *Cryptocarya obovata*. [7,8'-Dihydroobolactone, un alpha-pyrone trypanocide provenant de l'arbre de la forêt tropicale humide *C. obovata*.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20** (14): 4057-4059.

Eskitis Institute, Université Griffith, Brisbane, QLD 4111, Australie.

Un isolement de masse dirigé de l'extrait des feuilles de *Cryptocarya obovata* dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ résultait en la purification d'un nouveau alpha-pyrone trypanocide, 7,8'-dihydroobolactone (1). La structure chimique de (1) a été déterminée par RMN 1D/2D, SM et une analyse des données de CD. Le 7,8'-Dihydroobolactone s'avérait inhiber *Trypanosoma brucei brucei* avec une CI_{50} de 2,8 μM .

15305. **Debierre-Grockiego, F., 2010.** Glycolipids are potential targets for protozoan parasite diseases. [Les glycolipides sont des cibles potentielles pour les maladies causées par des parasites protozoaires.] *Trends in Parasitology*, **26** (8): 404-411.

UMR Université-INRA 0483, UFR Sciences Pharmaceutiques, Immunologie Parasitaire, Vaccinologie et Biothérapies anti-infectieuses, 31 Avenue Monge, F-37200 Tours, France. [francoise.debierre@univ-tours.fr].

Induire une immunité complète grâce à une vaccination est extrêmement difficile à cause des mécanismes de dérobade développés par les parasites et l'identification de nouvelles cibles chimiothérapeutiques est, par conséquent, importante. Les glycosylphosphatidylinositols (GPI) des parasites sont des glycolipides qui participent à la pathogénicité des maladies parasitaires. Les études de *Plasmodium falciparum* et de *Trypanosoma brucei* indiquent que les GPI sont de bons candidats pour mettre au point des vaccins contre le paludisme et la maladie du sommeil, respectivement. Par contre, les acides gras isolés de *P. falciparum* et de *Toxoplasma gondii* peuvent inhiber la production des cytokines inflammatoires induites par les GPI dans les macrophages. Les GPI sont considérés être des toxines qui, si elles sont présentes en grandes quantités, induisent des dégâts irréversibles à l'hôte et un traitement avec des acides gras pourrait réduire cet effet.

15306. **Durrant, J. D., Urbaniak, M. D., Ferguson, M. A. et McCammon, J. A., 2010.** Computer-aided identification of *Trypanosoma brucei* uridine diphosphate galactose 4'-epimerase inhibitors: toward the development of novel therapies for African sleeping sickness. [Identification assistée par ordinateur des inhibiteurs d'uridine diphosphate galactose 4'-épimérase de *T. brucei*: sur la voie du développement de nouvelles thérapies pour la maladie du sommeil.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **53** (13): 5025-5032.

Biomedical Sciences Program, Université de Californie San Diego, 9500 Gilman Drive, Mail Code 0365, La Jolla, Californie 92093-0365, E-U. [jduarrant@ucsd.edu].

Trypanosoma brucei, l'organisme causant la trypanosomose humaine africaine, affecte des dizaines de milliers de personnes en Afrique subsaharienne. Comme les thérapeutiques actuelles sont inadéquates à cause de leurs effets secondaires toxiques, d'une chimiorésistance et de leur efficacité limitée, de nouvelles thérapies sont requises d'urgence. L'UDP-galactose 4'-épimérase (TbGalE), un enzyme de la voie Leloir du métabolisme du galactose, est une cible chimiothérapeutique prometteuse contre *T. brucei*. Nous avons utilisé ici le schéma complexe élargi, une méthodologie avancée d'amarrage moléculaire par ordinateur qui représente la pleine souplesse des protéines pour identifier les inhibiteurs de TbGalE. Un taux initial de succès de 62 pour cent a été obtenu avec 100 μM et a finalement conduit à l'identification de 14 inhibiteurs avec une gamme μM faible. Treize de ces inhibiteurs appartiennent à une série distincte dotée d'un motif de liaison conservé qui peut s'avérer utile dans la conception et l'optimisation future de médicaments.

15307. **Fernandez, L. S., Sykes, M. L., Andrews, K. T. et Avery, V. M., 2010.** Antiparasitic activity of alkaloids from plant species of Papua New Guinea and Australia. [Activité antiparasitaire des alcaloïdes d'espèces végétales provenant de Papouasie-Nouvelle-Guinée et d'Australie.] *International Journal of Antimicrobial Agents*, **36** (3): 275-279.

Eskitis Institute for Cell and Molecular Therapies, Université Griffith, Brisbane, Australie et Griffith Medical Research College, un programme mixte de l'Université Griffith et du Queensland Institute of Medical Research, QIMR, Herston, QLD 4006, Australie. [v.avery@griffith.edu.au].

De nouveaux médicaments sont requis pour aider à surmonter le problème croissant de la chimiorésistance dans des parasites qui causent des maladies telles que le paludisme et la trypanosomose. Dans la présente étude, nous avons examiné des composés alcaloïdes isolés à partir d'extraits des plantes *Flindersia amboinensis*, *Stephania zippeliana* et *Voacanga papuana* originaires de Papouasie-Nouvelle-Guinée et *Flindersia acuminata* provenant d'Australie pour leur activité antiparasitaire contre des souches de *Plasmodium falciparum* et de *Trypanosoma brucei brucei* ainsi que pour leur cytotoxicité contre les lignées de cellules de mammifères HEK 293 et HeLa. Le composé le plus actif, la diméthylisoborreverine (DMIB), présentait une activité sub-micromolaire avec des valeurs CI_{50} de 20nM à 810nM à la fois contre les souches de *P. falciparum* sensibles aux médicaments et chimiorésistantes ainsi qu'une sélectivité modérée contre *T. b. brucei* et les cellules de mammifères. Des études sur la spécificité au stade ont révélé que les parasites *P. falciparum* au stade trophozoïte étaient plus sensibles à la DMIB que les parasites au stade annulaire ou de la schizonte. Les trophozoïtes traités avec la DMIB présentaient des modifications de la morphologie des vacuoles d'aliments, avec une réduction apparente de la formation d'hémozoïne qui ne semble pas être inhibée par la liaison directe de l'hème. Ces résultats suggèrent un potentiel pour les alcaloïdes indoliques provenant de *Flindersia* spp. en tant que nouveaux agents antiparasitaires.

15308. **Fotie, J., Kaiser, M., Delfin, D. A., Manley, J., Reid, C. S., Paris, J. M., Wenzler, T., Maes, L., Mahasanen, K. V., Li, C. et Werbovetz, K. A., 2010.** Antitrypanosomal activity of 1,2-dihydroquinolin-6-ols and their ester derivatives. [Activité antitrypanosomienne de 1,2-dihydroquinolin-6-ols et de leurs dérivés d'ester.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **53** (3): 966-982.

Division of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, Université de l'État d'Ohio, 500 West 12th Avenue, Columbus, Ohio 43210, E-U. [werbovetz.1@osu.edu].

La chimiothérapie actuelle pour le deuxième stade de la trypanosomose humaine africaine est peu satisfaisante. Une étude d'optimisation synthétique basée sur le composé antitrypanosomien tête de série 1,2-dihydro-2,2,4-triméthylquinoline-6-yl 3,5-diméthoxybenzoate (TDR20364, 1a) a été effectuée pour essayer de découvrir de nouveaux trypanocides ayant une activité puissante *in vivo*. Alors que les dérivés d'éther à la position 6 étaient moins actifs que le composé tête de série, plusieurs dérivés avec substitution à la position N1 présentaient des valeurs CI₅₀ nanomolaires contre *T. b. rhodesiense* STIB900 *in vitro*, avec des indices de sélectivité pouvant atteindre >18 000. Le 1-Benzyl-1,2-dihydro-2,2,4-triméthylquinolin-6-yl acétate (10a) présentait une valeur CI₅₀ de 0,014 µM contre ces parasites et un indice de sélectivité de 1 700. Une administration intrapéritonéale de 10a à raison de 50 mg/kg/jour pendant 4 jours prolongeait de façon prometteuse la durée de vie chez des souris infectées avec *T. b. brucei* STIB795 (>14 jours par rapport à 7,75 jours pour les souris témoins). Des espèces réactives de l'oxygène ont été produites lorsque *T. b. brucei* était exposé à 10a *in vitro*, ce qui implique un stress oxydatif dans le mode d'action trypanocide de ces dérivés de 1,2-dihydroquinoline.

15309. **Frearson, J. A., Brand, S., McElroy, S. P., Cleghorn, L. A., Smid, O., Stojanovski, L., Price, H. P., Guther, M. L., Torrie, L. S., Robinson, D. A., Hallyburton, I., Mpanhanga, C. P., Brannigan, J. A., Wilkinson, A. J., Hodgkinson, M., Hui, R., Qiu, W., Raimi, O. G., van Aalten, D. M., Brenk, R., Gilbert, I. H., Read, K. D., Fairlamb, A. H., Ferguson, M. A., Smith, D. F. et Wyatt, P. G., 2010.** N-myristoyltransferase inhibitors as new leads to treat sleeping sickness. [Des inhibiteurs de la N-myristoyltransférase en tant que nouvelles têtes de série pour traiter la maladie du sommeil.] *Nature*, **464** (7289): 728-732.

Drug Discovery Unit, Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, Université de Dundee, Dundee DD1 5EH, R-U. [p.g.wyatt@dundee.ac.uk].

La maladie du sommeil africaine ou trypanosomose humaine africaine, causée par *Trypanosoma brucei* spp., est responsable d'environ 30 000 décès chaque année. Les traitements disponibles pour cette maladie sont médiocres, avec des profils d'efficacité et d'innocuité inacceptables, en particulier au stade tardif de la maladie lorsque le parasite a infecté le système nerveux central. Nous signalons ici la validation d'une cible moléculaire et la découverte de composés têtes de série associés ayant le potentiel d'aborder cette absence de traitements appropriés. L'inhibition de cette cible – la N-myristoyltransférase de *T. brucei* – entraîne une élimination rapide des trypanosomes à la fois *in vitro* et *in vivo* et guérit la trypanosomose chez les souris. Ces inhibiteurs à affinité élevée se lient à la poche de

l'enzyme dans le substrat de peptides et inhibent la N-myristoylation des protéines dans les trypanosomes. Les composés identifiés ont des propriétés pharmaceutiques prometteuses et représentent une opportunité de développer des médicaments à administration orale pour traiter cette maladie dévastatrice. Nos études valident la N-myristoyltransférase de *T. brucei* en tant que cible thérapeutique prometteuse pour la trypanosomose humaine africaine.

15310. **Goldsmith, R. B., Gray, D. R., Yan, Z., Generaux, C. N., Tidwell, R. R. et Reisner, H. M., 2010.** Application of monoclonal antibodies to measure metabolism of an anti-trypanosomal compound *in vitro* and *in vivo*. [Application d'anticorps monoclonaux pour mesurer le métabolisme d'un composé antitrypanosomien *in vitro* et *in vivo*.] *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **24** (3): 187-194.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, School of Medicine, Université de Caroline du Nord, Chapel Hill, North Carolina 27599-7525, E-U.

La trypanosomose humaine africaine (THA), aussi appelée maladie du sommeil africaine, est une maladie parasitaire tropicale négligée indigène de l'Afrique subsaharienne. Les composés de diamidine, y compris la pentamidine et le CPD-0801, sont des molécules antitrypanosomiennes puissantes. Ce dernier est un médicament potentiel en cours de développement par le Consortium for Parasitic Drug Development basé à l'Université de Caroline du Nord. Un promédicament de CPD-0801 biodisponible par voie orale, le DB868, est métabolisé principalement dans le foie en une forme active. Un anticorps monoclonal développé contre un dérivé de la pentamidine a présenté une réactivité significative avec le CPD-0801 (CE₅₀ 65,1 nM), mais pas avec le promédicament (CE₅₀ > 18 000 nM). Un titrage d'immunosorbants à liaison enzymatique inhibitoire (ELISAI) a été utilisé pour surveiller quantitativement le métabolisme du promédicament en détectant la production du composé actif dans un système de culture en sandwich d'hépatocyte de rats et chez les rats. Ces résultats ont été comparés aux résultats obtenus avec le titrage normalisé par CPL/SM/SM. Les coefficients de Spearman de 0,96 et de 0,933 (*in vitro* et *in vivo*, respectivement) indiquent une corrélation élevée entre ces deux méthodes de mesure. Cette nouvelle ELISAI fournit une méthode facile, bon marché et précise de détecter les médicaments qui peut aider à élucider les mécanismes d'action et la toxicité des composés de diamidine existants et futurs.

15311. **Hagos, A., Goddeeris, B. M., Yilkal, K., Alemu, T., Fikru, R., Yacob, H. T., Feseha, G. et Claes, F., 2010.** Efficacy of Cymelarsan® and Diminasan® against *Trypanosoma equiperdum* infections in mice and horses. [Efficacité du Cymelarsan® et du Diminasan® contre des infections à *T. equiperdum* chez les souris et les chevaux.] *Veterinary Parasitology*, 171 (3-4): 200-206.

Université d'Addis-Abebba, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology and Parasitology, P.O. Box 34, Debre Zeit, Ethiopie et Université catholique de Louvain, Faculté d'Ingénierie biologique, Département des Biosystèmes, Division de technologie des gènes, Kasteelpark Arenberg 30, B-3001 Louvain, Belgique. [fclaes@itg.be].

Des études de sensibilité aux produits trypanocides ont été effectuées pour évaluer l'efficacité du diacéturate de diminazène (Diminasan®) et du bis (aminoéthylthio) 4-méthylaminophénylarsine dihydrochloride (Cymélarсан®) contre les souches Dodola 713/943 et 834/940 de *Trypanosoma equiperdum* (isolé chez deux juments présentant des cas chroniques de dourine) chez des souris et des chevaux infectés expérimentalement. Le Diminasan® à des doses de 3,5mg/kg à 28mg/kg et le Cymélarсан® à des doses de 0,25mg/kg et de 0,5mg/kg de poids corporel échouaient à guérir les souris, indiquant un rapport clair proportionnel à la dose dans la durée moyenne de rechute observée chez les souris. En fait, les souris traitées avec les doses plus faibles rechutaient après une période plus courte que les souris traitées avec des doses plus fortes. Toutefois, les souris traitées avec du Cymélarсан® à des doses d'1,0mg/kg et de 2,0mg/kg de poids corporel étaient guéries et aucune parasitémie n'était observée pendant 60 jours. L'efficacité du Cymélarсан® a également été testée chez les chevaux. Deux groupes de chevaux, comprenant deux animaux chacun, ont été infectés avec la souche Dodola 834/940 de *T. equiperdum* et traités avec du Cymélarсан® à une dose de 0,25mg/kg et de 0,5mg/kg, respectivement. Le Cymélarсан® à raison de 0,25mg/kg et de 0,5mg/kg de poids corporel éliminait la parasitémie au bout de 24 heures après le traitement et aucun animal ne rechutait au cours des 320 jours d'observation. La sensibilité de la souche particulière de trypanosome au Cymélarсан® a également été corroborée par l'amélioration relative des niveaux d'hématocrite moyens chez les chevaux suite au traitement. Une différence significative du point de vue statistique ($P < 0,01$) dans les niveaux moyens d'hématocrite chez les chevaux traités avec du Cymélarсан® a été observée entre le J20 au pic de la parasitémie et les J40 et J60 d'observation. Les niveaux moyens d'hématocrite chez les chevaux du groupe témoin diminuaient progressivement au bout des 60 premiers jours suivant l'infection. Deux des chevaux dans le groupe témoin développaient une forme chronique de dourine qui se manifestait par des symptômes génitaux et nerveux accompagnés d'une perte progressive de l'état corporel au bout des 320 jours suivant l'infection. L'efficacité du Cymélarсан® contre la forme chronique de la dourine a été confirmée après le traitement d'un des chevaux témoins avec du Cymélarсан® à une dose de 0,25mg/kg de poids corporel 282 jours après l'infection. Il a été remarqué que le cheval traité présentait une amélioration générale de l'état corporel et les symptômes cliniques tels que le manque de coordination des pattes arrière, la faiblesse et l'œdème ventral disparaissaient au bout de 10 jours de traitement. Par conséquent, le Cymélarсан® s'avérait très efficace pour guérir les chevaux atteints de la forme aiguë et de la forme chronique de la dourine. Les résultats obtenus dans la présente étude seront importants pour concevoir des mesures de lutte efficaces contre la dourine.

15312. **Hwang, J. Y., Smithson, D., Connelly, M., Maier, J., Zhu, F. et Guy, K. R., 2010.** Discovery of halo-nitrobenzamides with potential application against human African trypanosomiasis. [Découverte d'halo-nitrobenzamides avec une application potentielle contre la trypanosomose humaine africaine.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20** (1): 149-152.

St Jude Children's Hospital, Department of Chemical Biology and Therapeutics,
262 Danny Thomas Place, Memphis, TN 38105-3678, E-U.
[kip.guy@stjude.org].

Une série d'halo-nitrobenzamides a été synthétisée et évaluée pour leur capacité de bloquer la prolifération de *Trypanosoma brucei brucei*. Un certain nombre de composés avait

une activité significative contre le parasite, en particulier le 2-chloro-N-(4-chlorophényle)-5-nitrobenzamide 17 qui présentait une puissance inhibitoire dans la gamme μM faible contre *T. brucei* et une sélectivité à la fois pour le paludisme et les cellules de mammifères.

15313. **Jones, D. C., Ariza, A., Chow, W. H., Oza, S. L. et Fairlamb, A. H., 2010.** Comparative structural, kinetic and inhibitor studies of *Trypanosoma brucei* trypanothione reductase with *T. cruzi*. [Études comparatives structurales, cinétiques et des inhibiteurs de la trypanothione réductase de *T. brucei* avec *T. cruzi*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **169** (1): 12-19.

The Wellcome Trust Biocentre, Université de Dundee, Écosse, R-U.
[a.h.fairlamb@dundee.ac.uk].

En tant que partie d'un programme de découverte de médicaments visant à trouver de nouveaux traitements pour la trypanosomose humaine africaine, une trypanothione réductase recombinante de *Trypanosoma brucei* a été exprimée, purifiée et caractérisée. La structure cristalline a été résolue par un remplacement moléculaire à une résolution de 2,3Å et s'avérait presque identique à l'enzyme de *T. cruzi* (écart-type de 0,6Å sur 482 atomes C α). Du point de vue cinétique, la valeur K_m pour le trypanothione disulphide pour l'enzyme de *T. brucei* était 4,4 fois plus faible que pour *T. cruzi* mesuré, soit par titrage direct (oxydation par NADPH) ou par titrage couplé avec DTNB. La valeur $K(m)$ pour NADPH pour l'enzyme de *T. brucei* s'avérait être de 0,77 μM en utilisant un système régénérant le NADPH associé à une réduction de DTNB. Les deux enzymes ont été testés pour une inhibition à leurs valeurs respectives $S=K_m$ en ce qui concerne la trypanothione disulphide avec une gamme de chimiotypes, y compris des médicaments actifs dans le SNC tels que la clomipramine, la trifluopérazine, la thioridazine et le citalopram. Les valeurs CI_{50} relatives pour les deux enzymes s'avéraient varier de trois fois maximum. Par conséquent, les trypanothione réductases de ces espèces sont très similaires sous tous les aspects, ce qui indique qu'elles pourraient être utilisées de façon interchangeable pour concevoir des inhibiteurs sur la base de la structure et pour un criblage à haut débit.

15314. **Kerr, I. D., Wu, P., Marion-Tsukamaki, R., Mackey, Z. B. et Brinen, L. S., 2010.** Crystal structures of TbCatB and rhodesain, potential chemotherapeutic targets and major cysteine proteases of *Trypanosoma brucei*. [Structures cristallines de TbCatB et de la rodhesaïne, cibles chimiothérapeutiques potentielles et principales cystéine protéases de *T. brucei*.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **4** (6): e701.

Department of Cellular and Molecular Pharmacology, Université de Californie, San Francisco, Californie, E-U. [brinen@cmp.ucsf.edu].

15315. **Kido, Y., Sakamoto, K., Nakamura, K., Harada, M., Suzuki, T., Yabu, Y., Saimoto, H., Yamakura, F., Ohmori, D., Moore, A., Harada, S. et Kita, K., 2010.** Purification and kinetic characterization of recombinant alternative oxidase from *Trypanosoma brucei brucei*. [Purification et caractérisation cinétique d'une oxydase alternative recombinante de *T. b. brucei*.] *Biochimica et Biophysica Acta*, **1797** (4): 443-450.

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

15316. **Kido, Y., Shiba, T., Inaoka, D. K., Sakamoto, K., Nara, T., Aoki, T., Honma, T., Tanaka, A., Inoue, M., Matsuoka, S., Moore, A., Harada, S. et Kita, K., 2010.** Crystallization and preliminary crystallographic analysis of cyanide-insensitive alternative oxidase from *Trypanosoma brucei brucei*. [Cristallisation et analyse cristallographique préliminaire de l'oxydase alternative insensible au cyanure de *T. b. brucei*.] *Acta Crystallographica Section F Structural Biology & Crystalization Communications*, **66** (Pt 3): 275-278.

Department of Biomedical Chemistry, Graduate School of Medicine, Université de Tokyo, Tokyo 113-0033, Japon.

15317. **Klee, N., Wong, P. E., Baragana, B., Mazouni, F. E., Phillips, M. A., Barrett, M. P. et Gilbert, I. H., 2010.** Selective delivery of 2-hydroxy APA to *Trypanosoma brucei* using the melamine motif. [Libération sélective de 2-hydroxy APA à *Trypanosoma brucei* au moyen du motif de mélamine.] *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **20** (15): 4364-4366.

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, College of Life Science, Université de Dundee, Sir James Black Centre, Dundee DD1 5EH, R-U; Division of Infection and Immunity and Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Glasgow Biomedical Research Centre, Université de Glasgow G12 8TA, R-U et UT Southwestern Medical Center at Dallas 6001 Forest Park, Dallas, TX 75390-9041, E-U. [i.h.gilbert@dundee.ac.uk].

Trypanosoma brucei, le parasite qui cause la trypanosomose humaine africaine, est auxotrophe pour les purines et comporte des transporteurs de nucléosides spécialistes pour importer ces métabolites. En particulier, le transporteur P2 d'aminopurine peut également accumuler sélectivement les dérivés de mélamine. Dans la présente communication, nous rapportons le couplage de la part de mélamine à 2-hydroxy APA, un inhibiteur puissant de l'ornithine décarboxylase, avec l'objectif de distribuer sélectivement ce composé dans le parasite. Le meilleur composé décrit ici présente une activité trypanocide accrue *in vitro* par rapport au composé d'origine.

15318. **Lepesheva, G. I., Park, H. W., Hargrove, T. Y., Vanhollebeke, B., Wawrzak, Z., Harp, J. M., Sundaramoorthy, M., Nes, W. D., Pays, E., Chaudhuri, M., Villalta, F. et Waterman, M. R., 2010.** Crystal structures of *Trypanosoma brucei* sterol 14alpha-demethylase and implications for selective treatment of human infections. [Structures cristallines de la sterol 14alpha-déméthylase de *T. brucei* et implications pour le traitement sélectif d'infections chez les humains.] *Journal of Biological Chemistry*, **285** (3): 1773-1780.

Department of Biochemistry, Université Vanderbilt Nashville, Tennessee 37232, E-U. [galina.i.lepesheva@vanderbilt.edu].

15319. **Mott, B. T., Ferreira, R. S., Simeonov, A., Jadhav, A., Ang, K. K., Leister, W., Shen, M., Silveira, J. T., Doyle, P. S., Arkin, M. R., McKerrow, J. H., Inglese, J., Austin, C. P., Thomas, C. J., Shoichet, B. K. et Maloney, D. J., 2010.** Identification and optimization of inhibitors of trypanosomal cysteine proteases: cruzain, rhodesain, and TbCatB. [Identification et optimisation des inhibiteurs de cystéine protéases des trypanosomes : cruzaine, rhodésaine et TbCatB.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **53** (1): 52-60.

NIH Chemical Genomics Center, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, 9800 Medical Center Drive, MSC 3370 Bethesda, Maryland 20892-3370, E-U. [maloneyd@mail.nih.gov].

Trypanosoma cruzi et *Trypanosoma brucei* sont les parasites qui causent la maladie de Chagas et la maladie du sommeil africaine, respectivement. Les deux parasites dépendent de cystéine protéases essentielles pour leur survie : la cruzaine pour *T. cruzi* et la TbCatB/rhodésaine pour *T. brucei*. Un récent criblage quantitatif à haut débit de la cruzaine a identifié des triazine nitriles, qui sont des inhibiteurs connus d'autres cystéine protéases, en tant qu'inhibiteurs réversibles de cet enzyme. Les modifications structurales décrites en détail ici, y compris une modification de l'échafaudage central de la triazine en purine, améliorait de 350 fois la puissance *in vitro* à la fois contre la cruzaine et la rhodésaine, tout en obtenant également une activité contre les parasites *T. brucei*. Les composés sélectionnés ont été criblés par rapport à un groupe de cystéine et de sérine protéases humaines afin de déterminer la sélectivité et un cocristal a été obtenu de notre analogue le plus puissant lié à la cruzaine.

15320. **Ngantchou, I., Nyasse, B., Denier, C., Blonski, C., Hannaert, V. et Schneider, B., 2010.** Antitrypanosomal alkaloids from *Polyalthia suaveolens* (Annonaceae): their effects on three selected glycolytic enzymes of *Trypanosoma brucei*. [Alcaloïdes antitrypanosomiens de *Polyalthia suaveolens* (Annonaceae) : leurs effets sur trois enzymes glycolytiques de *T. brucei* sélectionnés.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20** (12): 3495-3498.

Département de Chimie organique, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, Yaoundé, Cameroun. [nwete@yahoo.fr].

Poursuivant notre étude sur les plantes médicinales du Cameroun, les écorces des tiges de *Polyalthia suaveolens* ont été étudiées de façon phytochimique. Cet examen a généré un nouvel indolosesquiterpène alcaloïde, appelé polysine (1) et quatre alcaloïdes (2 à 5) connus. La polysine (1) semblait être un inhibiteur réversible compétitif ($K_i = 10 \mu\text{M}$) de la phosphofructo kinase (PFK) de *Trypanosoma brucei* en ce qui concerne le fructose-6-phosphate ($K_i/K_M = 0,05$) et pourrait être utilisée dans la conception de nouveaux médicaments trypanocides. Les autres composés isolés (2 à 5) présentaient également des effets inhibitoires intéressants sur des enzymes glycolytiques sélectionnés (PFK, glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase et aldolase).

15321. **Nour, A. M., Khalid, S. A., Kaiser, M., Brun, R., Abdalla, W. E. et Schmidt, T. J., 2010.** The antiprotozoal activity of methylated flavonoids from *Ageratum conyzoides* L. [Activité antiprotozoaire des flavonoïdes méthylés provenant d'*Ageratum conyzoides* L.] *Journal of Ethnopharmacology*, **129** (1): 127-130.

Institut für Pharmazeutische Biologie und Phytochemie IPBP, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstrasse 56, D-48149, Münster, Allemagne. [thomschm@uni-muenster.de].

L'extrait des parties aériennes d'*Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) préparé avec du dichlorométhane, une plante fréquemment utilisée dans les remèdes traditionnels pour traiter un certain nombre de maladies, y compris la maladie du sommeil, s'est récemment avéré présenter une activité importante (CI₅₀ = 0,78 µg/mL) contre les formes sanguines de *Trypanosoma brucei rhodesiense*, l'agent étiologique de la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil d'Afrique de l'Est). Cet extrait présentait également des activités visibles contre *Leishmania donovani* (Kala-Azar, CI₅₀ = 3,4 µg/mL) ainsi que contre *Plasmodium falciparum* (CI₅₀ = 8,0 µg/mL). Dans la présente étude, nous avons cherché les constituants potentiellement actifs d'*Ageratum conyzoides*. Les extraits préparés avec des solvants de polarité différente ont été testés pour leur activité contre les parasites susmentionnés ainsi que contre *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas) et pour leur cytotoxicité au moyen de protocoles établis. L'extrait dans du dichlorométhane présentait le niveau d'activité le plus élevé et a été choisi pour des études phytochimiques visant à isoler les constituants actifs potentiels. Cinq flavonoïdes fortement méthoxylés ainsi que le dérivé du chromène, l'encecalol oxyde de diméthyle, ont été isolés. Tous les composés isolés avaient été signalés auparavant provenir d'*Ageratum conyzoides*. Alors que le chromène s'avérait inactif contre les parasites testés, les flavonoïdes présentaient une activité contre les pathogènes protozoaires, certains dans la gamme µM inférieure. Toutefois, aucun de ces composés isolés n'était aussi actif que l'extrait brut. Il s'agit du premier rapport d'une activité antiprotozoaire de cette espèce végétale et de certains de ses constituants. Le principe chimique expliquant la forte activité de l'extrait brut reste toutefois à identifier.

15322. **Oldfield, E., 2010.** Targeting isoprenoid biosynthesis for drug discovery: bench to bedside. [Cibler la biosynthèse des isoprenoïdes pour la découverte de médicaments : de la paillasse de laboratoire au chevet des patients.] *Accounts of Chemical Research*. **Publication électronique le 18 juin.**

Department of Chemistry, Université d'Illinois, Urbana-Champaign, Urbana, Illinois 61801, E-U.

15323. **Otoguro, K., Ishiyama, A., Iwatsuki, M., Namatame, M., Nishihara-Tukashima, A., Nakashima, T., Shibahara, S., Kondo, S., Yamada, H. et Omura, S., 2010.** *In vitro* and *in vivo* anti-*Trypanosoma brucei* activities of phenazinomycin and related compounds. [Activités *in vitro* et *in vivo* contre *T. brucei* de la phénazinomycine et de composés apparentés.] *Journal of Antibiotics (Tokyo)*. **Publication électronique le 30 juin.**

Research Center for Tropical Diseases, Kitasato Institute for Life Sciences, Université de Kitasato, Tokyo, Japon. [otoguro@lisci.kitasato-u.ac.jp].

Au cours de notre programme de criblage visant à découvrir de nouveaux composés antitrypanosomiens, nous avons évalué des isolats de microorganismes du sol ainsi que des composés des collections d'antibiotiques du Kitasato Institute for Life Sciences et de

Bioscience Associates. Nous avons rapporté auparavant divers métabolites microbiens qui présentent des propriétés puissantes contre *Trypanosoma brucei*, définies en tant que propriétés antitrypanosomiennes.

15324. **Regalado, E. L., Tasdemir, D., Kaiser, M., Cachet, N., Amade, P. et Thomas, O. P., 2010.** Antiprotozoal steroidal saponins from the marine sponge *Pandaros acanthifolium*. [Saponines stéroïdales antiprotozoaires provenant de l'éponge de mer *Pandaros acanthifolium*.] *Journal of Natural Products*. **Publication sur le web le 8 juillet.**

Department of Chemistry, Center of Marine Bioproducts (CEBIMAR), Loma y 37 Alturas del Vedado, C.P. 10400 Havana, Cuba; Centre for Pharmacognosy and Phytotherapy, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, School of Pharmacy, Université de Londres, 29-39 Brunswick Square, Londres WC1N 1AX, R-U; Département de Parasitologie médicale et de Biologie des infections, Institut Tropical Suisse, 4002, Bâle, Suisse et Laboratoire de Chimie des Molécules Bioactives et des Arômes, UMR 6001 CNRS, Institut de Chimie de Nice, Faculté des Sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 2, France. [olivier.thomas@unice.fr].

La composition chimique de l'éponge caribéenne *Pandaros acanthifolium* a fait l'objet d'une nouvelle étude et a conduit à l'isolement de 12 nouveaux glycosides stéroïdiques, à savoir les pandarosides E à J (1 à 6) et leurs esters méthyliques (7 à 12). Leurs structures ont été déterminées sur la base d'analyses spectroscopiques approfondies, comprenant une RMN bi-dimensionnelle et des données de HRESIMS. Comme les pandarosides A à D (13 à 16) isolés auparavant, les nouveaux composés 1 à 12 partagent un anneau D oxydé peu commun et une jonction *cis* entre les anneaux C/D. Les configurations absolues des aglycones ont été assignées par l'interprétation des spectres de CD, tandis que les configurations absolues des unités de monosaccharide ont été déterminées par des analyses de chromatographie chirale des méthanolysats acides. La majorité des métabolites présentait une activité *in vitro* contre trois ou quatre protozoaires parasitaires. Les composés 3 (pandaroside G) et son ester méthylique (9), qui inhibaient fortement la croissance de *Trypanosoma brucei rhodesiense* (valeurs CI_{50} : 0,78 et 0,038 μ M, respectivement) et de *Leishmania donovani* (valeurs CI_{50} : 1,3 et 0,051 μ M, respectivement) étaient particulièrement actifs.

15325. **Rodrigues, C., Batista, A. A., Ellena, J., Castellano, E. E., Benitez, D., Cerecetto, H., Gonzalez, M., Teixeira, L. R. et Beraldo, H., 2010.** Coordination of nitro-thiosemicarbazones to ruthenium (II) as a strategy for anti-trypanosomal activity improvement. [Coordination des nitro-thiosemicarbazones avec le ruthénium (II) en tant que stratégie pour une amélioration de l'activité antitrypanosomienne.] *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45** (7): 2847-2853.

Departamento de Quimica, Université Fédérale de Sao Carlos, 13565-905 Sao Carlos (SP), Brésil. [lregina@qui.ufmg.br].

15326. **Rodriguez-Soca, Y., Munteanu, C. R., Dorado, J., Pazos, A., Prado-Prado, F. J. et Gonzalez-Diaz, H., 2010.** Trypano-PPI: a web server for prediction of unique targets in the trypanosome proteome by using electrostatic parameters of protein-

protein interactions. [Trypano-PPI : un serveur Web pour prédire des cibles uniques dans le protéome du trypanosome en utilisant des paramètres électrostatiques des interactions protéine-protéine.] *Journal of Proteome Research*, **9** (2): 1182-1190.

Département de Microbiologie et de Parasitologie, Faculté de Pharmacie, Université de St Jacques de Compostelle, 15782, St Jacques de Compostelle, Espagne. [humberto.gonzalez@usc.es].

Trypanosoma brucei cause la trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil et le nagana chez les bovins. La maladie menace plus de 60 millions de personnes et des effectifs innombrables de bovins dans 36 pays d'Afrique subsaharienne et a un impact dévastateur sur la santé humaine et sur l'économie. *Trypanosoma cruzi*, pour sa part, est responsable de la maladie de Chagas en Amérique du Sud, qui peut causer une maladie aiguë et un décès, en particulier chez les enfants en bas âge. Dans ce contexte, la découverte de nouvelles cibles chimiothérapeutiques dans le protéome du trypanosome est un centre d'intérêt majeur pour la communauté scientifique. Récemment, de nombreux chercheurs ont déployé des efforts considérables pour étudier les interactions protéine-protéine (IPP) dans les espèces de trypanosomes pathogènes et ont conclu que les faibles identités de séquence entre certaines protéines du parasite et leur hôte humain font de ces interactions protéine-protéine des cibles chimiothérapeutiques prometteuses. A notre connaissance, il n'existe pas de modèles généraux pour prédire les interactions protéine-protéine uniques dans les trypanosomes (IPPT). D'autre part, la structure tridimensionnelle d'un nombre croissant de protéines de trypanosome est signalée dans des bases de données. A cet égard, l'introduction d'un nouveau modèle pour prédire les IPPT à partir de la structure tridimensionnelle des protéines impliquées dans les IPP est très importante. Dans ce but, nous avons introduit de nouvelles invariants du complexe protéine-protéine basées sur le potentiel électrostatique moyen de Markov pour les acides aminés situés dans différentes régions (R_i) d'une protéine i et placés à une distance k l'un de l'autre. Nous avons calculé plus de 30 types différents de paramètres pour 7 866 paires de protéines (1 023 IPPT et 6 823 non IPPT) provenant de plus de 20 organismes, y compris des parasites et des hôtes humains ou bovins. Nous avons trouvé un modèle linéaire très simple qui prédit plus de 90 pour cent des IPPT et des non IPPT à la fois lors de l'entraînement et dans des sous-ensembles de tests indépendants à l'aide de deux paramètres seulement. Nous avons également testé des modèles RNA à des fins de comparaison mais le modèle linéaire donne les meilleurs résultats. Nous avons appliqué ce prédicteur dans le serveur Web appelé TrypanoPPI qui est disponible gratuitement au public à <http://miaja.tic.udc.es/Bio-AIMS/TrypanoPPI.php>. Il s'agit du premier modèle qui prédit à quel point un complexe protéine-protéine dans le protéome du trypanosome est unique par rapport à d'autres parasites et hôtes, offrant de nouvelles opportunités pour la découverte de cibles chimiothérapeutiques contre les trypanosomes.

15327. Ruda, G. F., Campbell, G., Alibu, V. P., Barrett, M. P., Brenk, R. et Gilbert, I. H., 2010. Virtual fragment screening for novel inhibitors of 6-phosphogluconate dehydrogenase. [Criblage virtuel des fragments pour de nouveaux inhibiteurs de la 6-phosphogluconate déshydrogénase.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18** (14): 5056-5062.

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

L'enzyme, 6-phosphogluconate déshydrogénase, est une cible chimiothérapeutique potentielle pour le protozoaire parasitaire *Trypanosoma brucei*, l'organisme causant la trypanosomose humaine africaine. Cet enzyme comporte un site polaire actif pour héberger les groupes de phosphate, d'hydroxyle et de carboxylate du substrat, 6-phosphogluconate. Un criblage virtuel des fragments de l'enzyme a été effectué afin de découvrir les points de départ pour le développement d'inhibiteurs qui ont probablement des propriétés physicochimiques appropriées à un composé biodisponible par voie orale. Une collection de criblage virtuel a été mise au point et consiste en composés avec des groupes fonctionnels qui pouvaient imiter le groupe de phosphate du substrat mais dont le pK_a est plus élevé. Suite à un amarrage moléculaire, les têtes de série ont été regroupées et les composés appropriés achetés et testés contre l'enzyme. Trois fragments, qui avaient des valeurs CI₅₀ dans la gamme μM faible et une bonne efficacité en tant que ligands, ont été identifiés. Sur la base de ces têtes de série initiales, des analogues ont été obtenus et des composés actifs supplémentaires ont été identifiés. Certains des fragments identifiés représentent des points de départ potentiels pour un programme de chimie médicinale visant à développer des inhibiteurs puissants de type médicament de l'enzyme.

15328. **Sharlow, E. R., Lyda, T. A., Dodson, H. C., Mustata, G., Morris, M. T., Leimgruber, S. S., Lee, K. H., Kashiwada, Y., Close, D., Lazo, J. S. et Morris, J. 2010.** A target-based high throughput screen yields *Trypanosoma brucei* hexokinase small molecule inhibitors with antiparasitic activity. [Un criblage à haut débit basé sur les cibles génère des inhibiteurs à petites molécules de l'hexokinase de *T. brucei* ayant une activité antiparasitaire.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4 (4): e659.

University of Pittsburgh Drug Discovery Institute and Pittsburgh Molecular Libraries Screening Center, Université de Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvanie, E-U. [jmorri2@clemson].

Le protozoaire parasitaire *Trypanosoma brucei* utilise une glycolyse exclusivement pour la production d'ATP au cours de l'infection de l'hôte mammifère. La première étape dans cette voie métabolique est facilitée par l'hexokinase (TbHK), un enzyme essentiel au parasite qui transfère le groupe phosphate-gamma de l'ATP à un hexose. Nous décrivons ici l'identification et la confirmation de nouveaux inhibiteurs à petites molécules de TbHK1 exprimée par les bactéries, une de deux TbHK exprimées par *T. brucei*, à l'aide d'un test de criblage à haut débit. En exploitant des procédures optimisées de test de criblage à haut débit, nous avons interrogé 220 233 composés uniques et identifié 239 composés actifs à partir desquels dix petites molécules ont été ensuite caractérisées. Des analyses de calcul des regroupements chimiques ont indiqué que la structure de six composés était apparentée alors que les quatre composés restants étaient classés en tant que composés non apparentés ou singletons. Les dix composés étaient environ 20 à 17 000 fois plus puissants que la lonidamine, un inhibiteur de TbHK1 identifié auparavant. Sept composés inhibaient la croissance de la forme sanguine du parasite *T. brucei* ($0,03 \leq CE_{50} < 3 \mu M$), la spécificité des composés pour le parasite étant démontrée en utilisant la forme procyclique du parasite *T. brucei*, les promastigotes de *Leishmanias* et des lignées de cellules de mammifères. L'analyse

de deux composés dont la structure est apparentée, ebselen et SID 17387000, a révélé qu'ils étaient tous deux des inhibiteurs mixtes de TbHK1 en ce qui concerne l'ATP. En outre, les deux composés inhibaient l'activité d'hexokinase tirée du lysat du parasite. Aucun des composés ne présentait de similarité structurale aux inhibiteurs de l'hexokinase ou aux thérapeutiques de la trypanosomose humaine africaine connus. Les nouveaux chimiotypes identifiés ici pourraient représenter des têtes de série pour le développement de thérapeutiques futures contre le trypanosome africain.

15329. **Smithson, D. C., Lee, J., Shelat, A. A., Phillips, M. A. et Guy, R. K., 2010.** Discovery of potent and selective inhibitors of *Trypanosoma brucei* ornithine decarboxylase. [Découverte d'inhibiteurs puissants et sélectifs de l'ornithine décarboxylase de *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **285** (22): 16771-16781.

Department of Chemical Biology and Therapeutics, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee 38105, E-U. [kip.guy@stjude.org].

La trypanosomose humaine africaine, causée par le parasite eucaryote *Trypanosoma brucei*, est un problème de santé grave dans une grande partie de l'Afrique centrale. La seule cible moléculaire validée pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine est l'ornithine décarboxylase (ODC), qui catalyse la première étape du métabolisme de la polyamine. Nous décrivons ici l'utilisation d'un criblage enzymatique à haut débit de 316 114 molécules uniques pour identifier des inhibiteurs puissants et sélectifs de l'ODC. Ce criblage a identifié quatre nouvelles familles d'inhibiteurs de l'ODC, y compris les premiers inhibiteurs sélectifs pour l'enzyme du parasite. Ces composés présentent des modes de liaison uniques, ce qui suggère la présence de sites régulateurs allostériques sur l'enzyme. L'amarrage moléculaire d'un sous-ensemble de ces inhibiteurs, associé à une mutagenèse, corrobore également l'existence de ces sites allostériques.

15330. **Sokolova, A. Y., Wyllie, S., Patterson, S., Oza, S. L., Read, K. D. et Fairlamb, A. H., 2010.** Cross-resistance to nitro drugs and implications for treatment of human African trypanosomiasis. [Résistance croisée aux médicaments nitrés et implications pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine.] *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, **54** (7): 2893-2900.

Division of Biological Chemistry & Drug Discovery, Wellcome Trust Biocentre, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee DD1 5EH, R-U. [a.h.fairlamb@dundee.ac.uk].

Le succès de la polythérapie nifurtimox-éflornithine (NECT) pour le traitement de la trypanosomose humaine africaine (THA) a accru l'intérêt pour le potentiel des médicaments nitrés en tant que produits chimiothérapeutiques. Afin d'étudier les implications de l'utilisation plus répandue de médicaments nitrés contre ces parasites, nous avons examiné le potentiel de résistance *in vivo* et *in vitro* du nifurtimox et du fexinidazole et de ses métabolites. Suite à une sélection *in vitro* par exposition à des concentrations croissantes de nifurtimox, des clones de *Trypanosoma brucei brucei* résistant au nifurtimox, appelés NfxR1 et NfxR2, ont été générés. Les deux lignées de cellules s'avéraient 8 fois moins sensibles au nifurtimox que les cellules parentales et démontraient une résistance croisée à un nombre

d'autres médicaments nitrés, en particulier le candidat à un essai clinique, le fexinidazole (environ 27 fois plus résistantes que les cellules parentales). Des études sur des souris ont confirmé que la génération d'une résistance au nifurtimox chez ces parasites ne compromettait pas la virulence et NfxR1 restait résistant à la fois au nifurtimox et au fexinidazole *in vivo*. Dans le cas du fexinidazole, le métabolisme du médicament et les études pharmacocinétiques indiquent que le médicament d'origine est rapidement métabolisé en sulfoxyde et en une forme sulfonée de ce composé. Ces métabolites conservaient une activité trypanocide mais étaient moins efficaces dans les lignées résistantes au nifurtimox. Fait significatif, les trypanosomes sélectionnés pour leur résistance au fexinidazole étaient 10 fois plus résistants au nifurtimox que les cellules parentales. Cette résistance croisée réciproque a des implications importantes pour l'utilisation thérapeutique du nifurtimox dans un cadre clinique et met en évidence le danger potentiel de l'utilisation du fexinidazole en tant que monothérapie.

15331. **Spavieri, J., Allmendinger, A., Kaiser, M., Casey, R., Hingley-Wilson, S., Lalvani, A., Guiry, M. D., Blunden, G. et Tasdemir, D., 2010.** Antimycobacterial, antiprotozoal and cytotoxic potential of twenty-one brown algae (Phaeophyceae) from British and Irish waters. [Potentiel antimycobactérien, antiprotozoaire et cytotoxique de vingt-et-une algues brunes (Phaeophyceae) provenant des eaux britanniques et irlandaises.] *Phytotherapy Research*. **Publication électronique avant l'impression le 17 juin.**

Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Centre for Pharmacognosy and Phytotherapy, School of Pharmacy, Université de Londres, Londres WC1N 1AX, R-U.

Poursuivant nos recherches sur les algues marines, des extraits bruts de 21 algues brunes, recueillies sur la côte du sud de l'Angleterre et sur la côte occidentale de l'Irlande, ont fait l'objet d'un criblage pour leurs activités trypanocides, leishmanicides et antimycobactériennes *in vitro*. Les stades des mammifères d'un petit jeu de protozoaires parasitaires, à savoir *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. cruzi* et *Leishmania donovani* ainsi que le bacille de la tuberculose *Mycobacterium tuberculosis* ont été utilisés en tant qu'organismes du test. Les extraits ont également été évalués pour leur sélectivité en les testant sur une lignée de cellules de mammifères (cellules L6). Quatre extraits seulement avaient une activité modérée contre *T. cruzi*, alors que tous les extraits d'algues présentaient une activité significative contre *T. brucei rhodesiense*, *Halidrys siliquosa* et *Bifurcaria bifurcata* (Sargassaceae) étant les plus puissantes (valeurs CI₅₀: 1,2 et 1,9 µg/mL). Tous les extraits d'algues présentaient également une activité leishmanicide, *H. siliquosa* et *B. bifurcata* étant de nouveau les plus actives (valeurs CI₅₀: 6,4 et 8,6 µg/mL). Lorsqu'ils étaient testés contre *M. tuberculosis*, seul l'extrait de *B. bifurcata* s'avérait avoir un certain potentiel antituberculaire (valeur CMI: 64,0 µg/mL). Trois extraits d'algues marines seulement, *H. siliquosa*, *B. bifurcata* et *Cystoseira tamariscifolia* présentaient une certaine cytotoxicité. A notre connaissance, il s'agit de la première étude portant sur l'activité antiprotozoaire et antimycobactérienne des algues brunes provenant des eaux britanniques et irlandaises.

15332. **Tang, S. C. et Shapiro, T. A., 2010.** Newly identified antibacterial compounds are topoisomerase poisons in African trypanosomes. [Des composés antibactériens

récemment identifiés sont des poisons de la topoisomérase chez les trypanosomes africains.] *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, **54** (2): 620-626.

Department of Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, 301 Hunterian Building, 725 North Wolfe Street, Baltimore, MD 21205, E-U. [tshapiro@jhmi.edu].

La trypanosomose humaine africaine, causée par le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*, est létale si elle n'est pas traitée. Les traitements actuels sont vétustes et il existe un besoin de nouveaux agents pharmacologiques contre des cibles dans *T. brucei* qui n'ont pas d'orthologue humain. Les trypanosomes ont une mitochondrie simple avec un ADN mitochondrial unique, connu sous le nom d'ADN du cinétoplaste (ADNc), un réseau topologiquement complexe qui contient des milliers d'ADN circulaires imbriqués, appelés minicercles (environ 1 kb) et maxicercles (environ 23 kb). La réplication de l'ADNc dépend des topoisomérases, des enzymes qui catalysent des réactions qui modifient la topologie de l'ADN. *T. brucei* a un type inhabituel de topoisomérase IA qui se consacre au métabolisme de l'ADNc. Cet enzyme n'a pas d'orthologue chez les humains et des études de l'interférence de l'ARN (ARNi) ont montré qu'il est essentiel à la survie du parasite, ce qui en fait une cible chimiothérapeutique idéale. Au cours du criblage d'une large collection de produits chimiques, deux composés ont récemment été identifiés comme poisons de la topoisomérase IA bactérienne. Nous avons trouvé que ces composés sont trypanocides dans la gamme μM faible et qu'ils promeuvent la formation de minicercles linéarisés liés de façon covalente à la protéine à l'extrémité 5', ce qui correspond à l'empoisonnement de la topoisomérase IA mitochondriale. Curieusement, les études de déplétion de la bande ont toutefois indiqué que c'est la topoisomérase II_{mt}, et non la topoisomérase IA_{mt}, qui est piégée. Les deux composés ont des structures polycycliques aromatiques planaires qui s'intercalent dans l'ADN et le déroulent. Ces résultats renforcent l'utilité de la topoisomérase II_{mt} en tant que cible pour le développement de nouveaux médicaments contre la maladie du sommeil africaine.

15333. **Tulloch, L. B., Martini, V. P., Iulek, J., Huggan, J. K., Lee, J. H., Gibson, C. L., Smith, T. K., Suckling, C. J. et Hunter, W. N., 2010.** Structure-based design of pteridine reductase inhibitors targeting African sleeping sickness and the leishmaniasis. [Conception d'inhibiteurs de la ptéridine réductase basés sur la structure ciblant la maladie du sommeil et les leishmanioses.] *Journal of Medicinal Chemistry*, **53** (1): 221-229.

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee DD15EH, R-U. [w.n.hunter@dundee.ac.uk].

La ptéridine reductase (PTR1) est une cible pour le développement de médicaments contre les espèces *Trypanosoma* et *Leishmania*, parasites qui causent des maladies tropicales graves pour lesquelles les traitements sont inadéquats. Nous avons adopté une approche basée sur la structure à la conception de nouveaux inhibiteurs de la PTR1, fondés sur trois échafaudages moléculaires. Une série de composés, la plupart récemment synthétisés, a été identifiée comme inhibiteurs avec des propriétés spécifiques à l'espèce de PTR1 expliquées par des différences structurales entre les enzymes de *T. brucei* et de *L. major*. Les inhibiteurs les plus puissants ciblent la PTR1 de *T. brucei*, et deux composés présentaient une activité

antiparasitaire contre la forme sanguine du parasite. La PTR1 contribue à la chimiorésistance antifolique en fournissant un contournement moléculaire de l'inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR). Par conséquent, combiner les inhibiteurs de PTR1 et de DHFR pourrait améliorer l'efficacité thérapeutique. Nous avons testé deux nouveaux composés avec des inhibiteurs connus de la DHFR. Un effet synergique a été observé pour une combinaison particulière mettant en évidence le potentiel d'une telle approche pour le traitement de la maladie du sommeil africaine.

15334. **Watts, K. R., Ratnam, J., Ang, K. H., Tenney, K., Compton, J. E., McKerrow, J. et Crews, P., 2010.** Assessing the trypanocidal potential of natural and semi-synthetic diketopiperazines from two deep water marine-derived fungi. [Évaluation du potentiel trypanocide de dikétopipérazines naturelles et semi-synthétiques provenant de deux champignons tirés de sédiments marins en eau profonde.] *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18** (7): 2566-2574.

Department of Chemistry and Biochemistry, Université de Californie, Santa Cruz, CA 95064, E-U. [phil@chemistry.ucsc.edu].

La trypanosomose humaine africaine (THA, appelée généralement maladie du sommeil africaine) appartient à la catégorie des maladies négligées car elle affecte 50 000 personnes par an en Afrique subsaharienne et peu de programmes officiels dans le monde se concentrant sur des approches de découverte de médicaments existent pour cette maladie. Dans la présente étude, nous avons examiné les extraits bruts de deux souches fongiques (*Aspergillus fumigatus* et *Nectria inventa*), isolées à partir du sédiment en eau profonde, qui présentaient une inhibition >99 pour cent de la croissance de *Trypanosoma brucei*, le parasite causant la THA, à 1 µg/mL. Six dérivés semi-synthétiques et un composé disponible dans le commerce ont été ajoutés à une collection de quinze produits naturels. Douze des composés, contenant chacun un noyau de dikétopipérazine, présentaient une activité excellente contre *T. brucei* (CI₅₀ = 0,002-40 µM), avec une sélectivité pouvant atteindre 20 fois par rapport aux cellules de mammifères. Les dikétopipérazines trypanocides ont également été testées contre deux cibles de la cystéine protéase, Rhodésaïne et TbCatB. Cinq composés présentaient une activité d'inhibition à des concentrations inférieures à 20 µM. Un mode d'activité préliminaire est décrit et analysé.

8. RECHERCHE SUR LES TRYPANOSOMES

(a) CULTURE DE TRYPANOSOMES

15335. **Tavares, K. C., Da Silva, A. S., Wolkmer, P., Monteiro, S. G. et Miletto, L. C., 2010.** Cryopreservation of *Trypanosoma evansi* after DEAE-cellulose purification: Evaluation of infective parameters. [Cryoconservation de *T. evansi* après une purification par DEAE-cellulose : Évaluation des paramètres infectieux.] *Research in Veterinary Science*. **Publication électronique avant l'impression le 7 juin.**

Universidade do Estado de Santa Catarina, Laboratório de Bioquímica de Hemoparasitas e Vetores - LABHEV, Avenida Luiz de Camões, 2090, Bairro Conta Dinheiro Lages 88520-000, SC, Brésil.

La cryoconservation est une méthode permettant de garder les parasites vivants au laboratoire. Toutefois, cette technique peut également endommager le parasite. Autrement, il est possible de maintenir les parasites par une culture *in vitro*. Malheureusement, aucun milieu de culture efficace pouvant maintenir le parasite pendant plus de 4 mois n'a été décrit pour *Trypanosoma evansi*. Dans la présente étude, nous avons examiné l'effet de purifier les trypomastigotes par le biais d'une chromatographie avec DEAE-cellulose avant et après la cryoconservation, en analysant la période prépatente, la longévité, la parasitémie et le nombre de parasites viables. Nos résultats ont indiqué un triplement de la concentration de trypomastigotes viables chez les parasites cryoconservés après une purification par DEAE par rapport à des parasites cryoconservés sans purification par DEAE. Cela indique que la chromatographie avec DEAE-cellulose suivie par une cryoconservation est une méthode efficace pour l'entreposage et la conservation de *T. evansi*, et présente l'avantage que les parasites entreposés seront prêts à être utilisés dans des procédures de biologie moléculaire.

(b) TAXONOMIE, CARACTÉRISATION D'ISOLATS

[Voir également **33**: 15337, 15350, 15352, 15358, 15359, 15382].

15336. **Adams, E. R., Hamilton, P. B. et Gibson, W. C., 2010.** African trypanosomes: celebrating diversity. [Trypanosomes africains: célébrant la diversité.] *Trends in Parasitology*, **26** (7): 324-328.

Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT) Biomedical Research, Amsterdam
1105 AZ, Pays-Bas. [e.adams@kit.nl].

Des progrès récents dans les techniques d'identification moléculaire et l'analyse phylogénétique ont révélé la présence de trypanosomes auparavant non identifiés, transmis par les glossines en Afrique. Cela est surprenant dans un groupe de pathogènes comparativement bien connu qui inclut les organismes causant la trypanosomose humaine et animale. Malgré des niveaux de divergence génétique qui justifient une reconnaissance taxonomique, seul un de ces nouveaux trypanosomes a été nommé en tant que nouvelle espèce; la diversité accrue est en grande partie ignorée ou considérée comme une complication gênante. Pourtant, certains de ces trypanosomes ont démontré une pathogénicité, alors que d'autres sont étroitement apparentés à des pathogènes connus et pourraient partager cette caractéristique. Nous devrions d'abord reconnaître que ces nouveaux trypanosomes existent puis prendre des mesures pour étudier l'aire de répartition de leurs hôtes, leur pathogénicité pour le bétail et leur réaction à la chimiothérapie.

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

[Voir également **33**: 15300, 15306, 15311, 15315, 15328].

15337. **Adams, E. R., Hamilton, P. B., Rodrigues, A. C., Malele, H., Delespaux, V., Teixeira, M. M. et Gibson, W., 2010.** New *Trypanosoma (Duttonella) vivax* genotypes from tsetse flies in East Africa. [De nouveaux génotypes de *T.*

(*Duttonella*) *vivax* provenant de glossines en Afrique de l'Est.] *Parasitology*, **137** (4): 641-650.

School of Biological Sciences, Université de Bristol, Bristol BS8 1UG, R-U.
[w.gibson@bris.ac.uk].

Les trypanosomes salivaires posent une menace considérable pour le bétail mais leur diversité totale n'est pas connue. Pour étudier les trypanosomes transmis par des glossines en Tanzanie, des échantillons d'ADN des proboscis de *Glossina pallidipes* et de *G. swynnertoni* ont été identifiés à l'aide d'un codage à barres fluorescent de la longueur du fragment (FFLB), qui distingue les espèces par les polymorphismes de taille dans des régions multiples du locus de l'ARN ribosomal. Le FFLB identifiait les trypanosomes dans 65 des 105 (61,9 pour cent) proboscis infectés, révélant 9 infections mixtes. Sur les 7 profils FFLB différents, 2 étaient similaires mais pas identiques à la référence, *Trypanosoma vivax* d'Afrique de l'Ouest; 5 autres profils appartenaient à des espèces connues aussi identifiées dans le mésogastre des glossines. Une analyse phylogénétique du gène glycosomal de glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase a révélé que les échantillons tanzaniens de *T. vivax* tombaient dans 2 groupes distincts, qui étaient tous les deux à l'extérieur du principal groupe monophylétique de *T. vivax* d'Afrique et d'Amérique du Sud. Ces nouveaux génotypes de *T. vivax* étaient courants et largement répandus chez les glossines en Tanzanie. Le trypanosome de type *T. brucei* décrit auparavant et provenant de mésogastres de glossines a été également trouvé dans 2 proboscis, ce qui démontre la voie de transmission salivaire. Une étude de l'aire de répartition des hôtes mammifères et de la pathogénicité révélera l'importance de ces nouveaux trypanosomes pour l'épidémiologie et la lutte contre la trypanosomose animale en Afrique de l'Est.

15338. **Aeby, E., Ullu, E., Yepiskoposyan, H., Schimanski, B., Roditi, I., Muhlemann, O. et Schneider, A., 2010.** tRNasec is transcribed by RNA polymerase II in *Trypanosoma brucei* but not in humans. [L'ARNt(Sec) est transcrit par l'ARN polymérase II chez *T. brucei* mais pas chez les humains.] *Nucleic Acids Research*.
Publié en ligne le 5 mai.

Département de Chimie et de Biochimie, Université de Berne, Freiestrasse 3, CH-3012 Berne, Suisse; Departments of Internal Medicine and Cell Biology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06536-0812, E-U et Institut de Biologie cellulaire, Université de Berne, Baltzerstrasse 4, CH-3012 Berne, Suisse. [andre.schneider@ibc.unibe.ch].

Les ARNt codés dans le noyau sont transcrits universellement par l'ARN polymérase III (Pol-III) et contiennent des promoteurs intragéniques. La transcription de l'ARNt(Sec) des vertébrés nécessite toutefois des promoteurs extragéniques similaires à l'ARNp_n U6 transcrit par la Pol-III. Nous présentons ici une analyse comparative de la transcription de l'ARNt(Sec) chez les humains et chez le protozoaire parasite *Trypanosoma brucei*, deux eucaryotes qui ont beaucoup divergé au cours de l'évolution. L'élimination de Pol-II et de Pol-III facilitée par l'ARNi ainsi que l'arrêt de la transcription induit par oligo-dT indiquent que l'ARNt(Sec) humain est un produit de la transcription de la Pol-III. Chez *T. brucei*, les gènes codant les protéines sont transcrits de façon polycistronique par la Pol-II et traités par trans-épissage et polyadénylation. Les gènes d'ARNt sont généralement rassemblés en

grappes entre les polycistrons. Toutefois, les gènes d'ARNt(Sec) du trypanosome sont intégrés dans un polycistron. Leur transcription est sensible à une élimination de la Pol-II facilitée par l'alpha-amanitine et l'ARNi mais pas à celle de Pol-III. L'expression ectopique de l'ARNt(Sec) à l'extérieur mais pas à l'intérieur d'un polycistron requière un promoteur externe supplémentaire. Ces expériences démontrent que l'ARNt(Sec) du trypanosome, contrairement à son homologue chez les humains, est transcrit par une Pol-II. Une analyse de la synténie indique que chez les trypanosomatides, le gène d'ARNt(Sec) peut être trouvé dans deux polycistrons différents, ce qui suggère qu'il a évolué indépendamment à deux reprises. En outre, des ARNt codés dans les introns sont présents dans un certain nombre de génomes d'eucaryotes, ce qui indique que la transcription des ARNt par la Pol-II peut ne pas être limitée aux trypanosomatides.

15339. **Alves-Silva, J., Ribeiro, J. M., Van Den Abbeele, J., Attardo, G., Hao, Z., Haines, L. R., Soares, M. B., Berriman, M., Aksoy, S. et Lehane, M. J., 2010.** An insight into the sialome of *Glossina morsitans morsitans*. [Aperçu du sialome de *G. m. morsitans*.] *BMC Genomics*, **11**: 213.

Vector Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, L3 5QA, R-U. [jribeiro@niaid.nih.gov].

L'hématophagie a évolué de façon indépendante chez les vers, les arthropodes et les mammifères. Parmi les adaptations à ce régime alimentaire bizarre, ces animaux ont développé une panoplie de molécules salivaires qui désarment les défenses de leurs hôtes contre l'hémorragie (hémostase) ainsi que leurs réactions inflammatoires et immunitaires. Des analyses récentes du sialotranscriptome (du grec sialo = salive) des insectes et des tiques hématophages ont révélé que la salive contient des centaines de polypeptides, dont un grand nombre est unique au genre ou à la famille. Les glossines adultes se nourrissent exclusivement de sang de vertébrés et sont des vecteurs importants de maladies humaine et animale. Jusqu'à présent, une information limitée existe en ce qui concerne le sialome de *Glossina* ou de toute autre mouche appartenant à la famille des Hippoboscidae. En tant que partie de l'effort visant à séquencer le génome de *Glossina morsitans morsitans*, plusieurs collections normalisées et de grande qualité d'ADNc spécifique à l'organe ont été construites, à partir desquelles plus de 20 000 étiquettes de séquence transcrite (EST) de la collection de glandes salivaires adultes ont été séquencées. Ces EST ont été assemblées en utilisant des EST décrites auparavant à partir des collections de corps gras et de mésogastres de la même glossine, totalisant ainsi 62 251 EST, qui ont été réunies dans 16 743 grappes (dont 8506 comportaient une EST ou davantage de la collection de glandes salivaires). Des séquences de codage ont été obtenues pour 2 509 nouvelles protéines, dont 1 792 comportaient au moins une EST exprimée dans les glandes salivaires. Malgré la normalisation des collections, 59 produits de la transcription étaient surreprésentés dans la collection salivaire, ce qui indique des niveaux d'expression élevés. Les présents travaux présentent une analyse approfondie des familles de protéines salivaires identifiées. L'expression des protéines a été confirmée par une électrophorèse bidimensionnelle sur gel, une digestion enzymatique et une spectrométrie de masse. Simultanément, une tentative initiale de déterminer les propriétés immunogènes de protéines salivaires sélectionnées a été effectuée. Le sialome de *G. m. morsitans* contient plus de 250 protéines qui sont peut-être associées à l'hématophagie. Ce jeu inclut des allèles de produits de gènes décrits auparavant, révèle de nouvelles indications que plusieurs protéines salivaires sont multigéniques et identifie au moins sept nouvelles familles de polypeptides

uniques à *Glossina*. La plupart de ces protéines n'ont pas de fonctions connues et fournissent donc une plateforme de découverte pour l'identification de nouveaux composés actifs du point de vue pharmacologique, de cibles novatrices pour des vaccins basés sur le vecteur et de marqueurs immunologiques de l'exposition du vecteur.

15340. **Atyame Nten, C. M., Sommerer, N., Rofidal, V., Hirtz, C., Rossignol, M., Cuny, G., Peltier, J. B. et Geiger, A., 2010.** Excreted/secreted proteins from trypanosome procyclic strains. [Protéines excrétées/secrétées provenant de souches procycliques du trypanosome.] *Journal of Biomedical Biotechnology*, **2010**: 212817.

UMR 177, IRD-CIRAD, CIRAD TA A-17 / G, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France. [anne.geiger@mpl.ird.fr].

Le secrétome de *Trypanosoma* s'est avéré être impliqué dans la virulence du parasite et est soupçonné d'interférer dans les étapes du cycle biologique du parasite telles que l'établissement dans le mésogastre de *Glossina*, la métacyclogenèse. Nous avons, par conséquent, tenté d'identifier les protéines secrétées par des souches procycliques de *T. brucei gambiense* et de *T. brucei brucei*, responsables de la trypanosomose humaine et animale, respectivement. Au moyen d'une spectrométrie de masse, 427 et 483 protéines non redondantes ont été caractérisées dans les secrétomes de *T. brucei brucei* et de *T. brucei gambiense*, respectivement; 35 pour cent et 42 pour cent des protéines des secrétomes correspondants étaient secrétées spécifiquement par *T. brucei brucei* et par *T. brucei gambiense*, respectivement alors que 279 protéines étaient communes aux deux sous-espèces. Les protéines ont été affectées à 12 catégories fonctionnelles. Une attention particulière a été accordée aux protéases les plus abondantes (14 familles) à cause de leur implication potentielle dans le processus de l'infection et l'apport d'éléments nutritifs. La présence de protéines normalement secrétées par une voie d'exosomes suggère que ce type de processus est impliqué dans la sécrétion d'ESP des trypanosomes. Les résultats globaux fournissent des pistes pour une recherche ultérieure afin de développer de nouveaux outils pour bloquer la transmission des trypanosomes.

15341. **Bodyl, A., Mackiewicz, P. et Milanowski, R., 2010.** Did trypanosomatid parasites contain a eukaryotic alga-derived plastid in their evolutionary past? [Les parasites trypanosomatides contenaient-ils un plaste eucaryote tiré des algues dans leur passé évolutif ?] *Journal of Parasitology*, **96** (2): 465-475.

Department of Biodiversity and Evolutionary Taxonomy, Zoological Institute, Université de Wrocław, Wrocław, Pologne. [bodyl@biol.uni.wroc.pl].

La famille des Trypanosomatidae est étroitement apparentée aux euglénides qui hébergent des plastes acquis d'une algue verte par le biais d'une endosymbiose secondaire. Cette découverte a conduit à l'idée que les parasites trypanosomatides contenaient un plaste tiré d'une algue verte dans leur passé évolutif, un scénario évolutif qui a été critiqué sur la base de la rareté des gènes de type végétal/plaste/cyanobactérie dans les génomes entièrement séquencés des espèces *Trypanosoma* et *Leishmania*. Il est difficile d'identifier de tels gènes mais leur rareté apparente n'exclut toutefois pas une endosymbiose précédente des plastes chez les Trypanosomatidae. Le génome de l'apicomplexa *Cryptosporidium parvum* dépourvu

de plaste conserve seulement une poignée de gènes de type végétal/plaste/cyanobactérie, ce qui suggère une perte massive de gènes plastidiaux après l'élimination de son plaste. Une corroboration supplémentaire d'une telle perte systématique de gènes provient des dinoflagellés contenant de la fucoxanthine. Les génomes nucléaires des trypanosomatides contiennent des gènes tirés de cyanobactéries, de plantes vertes et d'algues haptophytes, ce qui suggère qu'ils pourraient avoir possédé un plaste dans leur passé évolutif; toutefois, ces gènes pourraient également représenter des exemples d'un transfert de gène horizontal plus typique qui n'accompagnait pas une endosymbiose du plaste. Par conséquent, la présence de gènes des cellules d'hôtes adaptés à une utilisation dans le plaste serait une indication beaucoup plus forte d'une endosymbiose passée du plaste dans les Trypanosomatidae. De bons exemples de tels gènes sont ceux qui codent les superoxyde dismutases (SOD). Les parasites trypanosomatides possèdent 4 SOD contenant du fer, et 2 d'entre elles, SODA et SODC, ciblent la mitochondrie. Contrairement aux SODA dotées de signaux classiques ciblant le domaine unique de la mitochondrie, les SODC comportent des pré-séquences bipartites composées d'un peptide signal, suivies par un peptide de transit. Il est intéressant de noter que ces prolongements du N-terminal présentent des similarités frappantes en ce qui concerne la longueur, les profils d'hydrophatie, la composition en acides aminés et les propriétés de ciblage avec les pré-séquences des protéines ciblées aux plastes eucaryotes tirés des algues des euglénides et des dinoflagellés. Les analyses phylogénétiques, à leur tour, indiquent que les SODC sont originaires d'une SOD ciblée sur la mitochondrie par le biais d'une duplication de gènes et ont été héritées verticalement dans le lignage des trypanosomatides. Ces données représentent un nouveau type d'indication d'une endosymbiose du plaste dans le passé chez les Trypanosomatidae mais la nature de ce plaste reste à élucider. On suppose généralement que le plaste des trypanosomatides partageait une origine commune avec celui des euglénides, mais les phylogénies de désaturase Delta 4 suggèrent qu'il aurait pu provenir d'une endosymbiose tertiaire indépendante impliquant une algue haptophyte. Il est également possible que les ancêtres des Trypanosomatidae possédaient initialement un plaste primaire, qui a été remplacé plus tard par un plaste secondaire ou tertiaire.

15342. **Brenndorfer, M. et Boshart, M., 2010.** Selection of reference genes for mRNA quantification in *Trypanosoma brucei*. [Sélection de gènes de référence pour la quantification de l'ARNm chez *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **172** (1): 52-55.

Biozentrum, Department Biologie I, Genetik, Ludwig-Maximilians-Universität München, D-82152 Martinsried, Allemagne. [boshart@lmu.de].

La normalisation interne est une procédure établie qui est nécessaire pour une quantification exacte et fiable des ARNm régulés de façon différentielle. Les modifications profondes de l'expression des gènes dans les cycles biologiques parasitaires posent un défi particulier à la sélection de gènes de référence appropriés pour la normalisation, surtout lorsque l'on utilise une ACP quantitative en temps réel (ACPq). Nous utilisons ici l'algorithme de classement mis en œuvre dans l'application geNorm pour identifier des gènes de référence de *Trypanosoma brucei* appropriés à des fins de comparaison entre les stades sanguins et procycliques du développement et à des fins d'analyse de l'induction de l'ARNm par des conditions environnementales. En ce qui concerne ces conditions, le gène TERT est un bon choix pour une normalisation valide de l'ACPq et est clairement supérieur à certains

autres gènes de référence signalés dans la documentation. A des fins de comparaison avec d'autres conditions, l'algorithme de classement est recommandé pour vérifier une normalisation fiable et valide qui contribue à une analyse quantitative de l'expression des gènes.

15343. **Butikofer, P., Greganova, E., Liu, Y. C., Edwards, I. J., Lehane, M. J. et Acosta-Serrano, A., 2010.** Lipid remodelling of glycosylphosphatidylinositol (GPI) glycoconjugates in procyclic-form trypanosomes: biosynthesis and processing of GPIs revisited. [Remodélisation des lipides des glycoconjugués du glycosylphosphatidylinositol (GPI) dans les trypanosomes procycliques: la biosynthèse et le traitement des GPI sont revus.] *Biochemical Journal*, **428** (3): 409-418.

Institut de Biochimie et de Médecine moléculaire, Université de Berne, Buhlstrasse 28, 3012 Berne, Suisse. [peter.buetikofer@mci.unibe.ch].

Le trypanosome africain, *Trypanosoma brucei*, a été utilisé comme modèle pour étudier la biosynthèse des ancres de GPI (glycosylphosphatidylinositol). Dans les formes sanguines (mammifère) du parasite, les précurseurs de GPI de type diacycle sont remodelés dans leurs parties lipides avant leur fixation à des glycoprotéines variables de surface. Par contre, les précurseurs de GPI des formes procycliques (insecte) du parasite, consistant en espèces de lyso-(acyle)PI (acyle-lyso-phosphatidylinositol acylé par l'inositol), restent non altérés avant leur fixation aux protéines. En utilisation une combinaison d'étiquetage métabolique, d'essais acellulaires et d'analyses de SM, nous montrons dans la présente étude que les glycoconjugués ancrés dans le GPI dans les formes procycliques de *T. congolense* reçoivent unialement des précurseurs de GPI triacylés, qui sont par la suite désacylés soit au niveau de la chaîne principale du glycérol ou sur l'anneau de l'inositol. Des traitements chimiques et enzymatiques des lipides étiquetés par ^3H myristate en combinaison avec des analyses d'ESI-MS/MS (ES-MS en tandem avec ionisation) et de MALDI-QIT-TOF-MS3 (SM de désorption-ionisation par impact laser assistée par matrice- de masse quadripolaire- à temps de vol) indiquent que la structure des parties lipides des lipides de GPI à l'état d'équilibre des formes procycliques de *T. congolense* consiste en un mélange d'espèces lyso-(acyle)PI, diacycle-PI et diacycle-(acyle)PI. Il est intéressant de noter que certaines de ces espèces sont myristoylées à la position sn-2. A notre connaissance, il s'agit de la première démonstration d'une remodelisation des lipides au niveau des ancres de GPI liées aux protéines ou au polysaccharide dans les formes procycliques des trypanosomes.

15344. **Chou, S., Jensen, B. C., Parsons, M., Alber, T. et Grundner, C., 2010.** The *Trypanosoma brucei* life cycle switch TbPTP1 is structurally conserved and dephosphorylates the nucleolar protein, NOPP44/46. [Le changement de TbPTP1 au cours du cycle biologique de *T. brucei* est conservé de façon structurale et déphosphoryle la protéine nucléolaire, NOPP44/46.] *Journal of Biological Chemistry*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Université de Californie, Berkeley, E-U. [christoph.grundner@sbri.org].

Trypanosoma brucei s'adapte à des environnements au cours de son cycle à travers des stades arrêtés et proliférants chez les hôtes humains et les glossines hôtes. Des changements

au niveau de la protéine tyrosine phosphorylation de plusieurs protéines, y compris NOPP44/46, accompagnent le développement de *T. brucei*. En outre, une inactivation de la protéine tyrosine phosphatase 1 de *T. brucei* (TbPTP1) déclenche la différenciation des formes sanguines trapues en formes procycliques chez la glossine par le biais d'effets en aval inconnus. Ici, nous liions ces événements en montrant que NOPP44/46 est un substrat majeur de TbPTP1. Des mutants piégeant le substrat de TbPTP1 enrichissent sélectivement NOPP44/46 à partir des lysats des cellules au stade procyclique et TbPTP1 déphosphoryle efficacement et sélectivement NOPP44/46 *in vitro*. Pour fournir un aperçu du mécanisme de reconnaissance de NOPP44/46, nous avons déterminé la structure cristalline de TbPTP1. La structure de TbPTP1, qui est la première d'une PTP de kinétoplastes, souligne la conservation du pli de protéine tyrosine phosphatase (PTP), s'étendant à l'un des eucaryotes qui a le plus divergé. La structure révèle des surfaces peuvent influencer la spécificité du substrat et fournit un modèle pour la conception d'inhibiteurs sélectifs afin d'interférer avec la transmission de *T. brucei*.

15345. **Cliffe, L. J., Siegel, T. N., Marshall, M., Cross, G. A. et Sabatini, R., 2010.** Two thymidine hydroxylases differentially regulate the formation of glucosylated DNA at regions flanking polymerase II polycistronic transcription units throughout the genome of *Trypanosoma brucei*. [Deux thymidine hydroxylases régulent de façon différentielle la formation de l'ADN glucosylé dans des régions flanquant les unités de transcription polycistroniques de la polymérase II dans l'ensemble du génome de *T. brucei*.] *Nucleic Acids Research*, **38** (12): 3923-3935.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Université de Géorgie, Athens, GA, E-US. [rsabatini@bmb.uga.edu].

La base J est une base d'ADN hypermodifiée qui est localisée principalement dans les régions télomériques du génome de *Trypanosoma brucei*. Nous avons caractérisé auparavant deux thymidine-hydroxylases (TH), JBP1 et JBP2, qui régulent la biosynthèse de J. JBP2 est une protéine remodelisant la chromatine qui induit une synthèse de J *de novo*, permettant à JBP1, une protéine liant l'ADN de J, de stimuler une synthèse supplémentaire de J. Ici, nous montrons que JBP2 et JBP1 sont toutes deux capables de stimuler une synthèse de J *de novo*. Nous avons localisé la base J stimulée par JBP1 et JBP2 par une immunoprécipitation contre la base J et un séquençage à haut débit. Cette analyse au niveau du génome a révélé un enrichissement de la base J dans des régions flanquant les unités de transcription polycistroniques de la polymérase II (Pol II PTU) dans l'ensemble du génome de *T. brucei*. Le dépôt de la base J dans le chromosome est influencé principalement par JBP1, alors que la JBP2 stimulait le dépôt de la base J dans les régions télomériques. Toutefois, le maintien de la base J dans des régions spécifiques à JBP1 dépend de SWI/SNF de JP 2 et de l'activité de TH. Le fait que des régions similaires de *Leishmania major* contiennent également une base J met en évidence l'importance fonctionnelle de la base modifiée dans les Pol II PTU chez les membres de la famille des kinétoplastidés. La régulation de la synthèse/localisation de la base J par deux TH et une fonction biologique potentielle de la base J dans la régulation de l'expression des gènes des kinétoplastidés sont discutées.

15346. **de Jesus, T. C., Tonelli, R. R., Nardelli, S. C., Augusto, L. D., Motta, M. C., Girard-Dias, W., Miranda, K., Ulrich, P., Jimenez, V., Barquilla, A., Navarro, M., Docampo, R. et Schenkman, S., 2010.** Tor-like 1 kinase is involved in the

control of polyphosphate levels and acidocalcisome maintenance in *Trypanosoma brucei*. [Une kinase appelée Tor-like 1 est impliquée dans le contrôle des niveaux de polyphosphate et le maintien de l'acidocalcisome chez *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Universidade Federal de Sao Paulo, Brésil. [sschenkman@unifesp.br].

Les kinases cibles de la rapamycine (TOR) sont des kinases de protéine fortement conservées qui intègrent les signaux des éléments nutritifs et des facteurs de croissance pour coordonner la croissance des cellules et la progression du cycle cellulaire. Il a été décrit précédemment que deux kinases TOR contrôlent la croissance des cellules dans le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei*, l'organisme causant la trypanosomose africaine. Ici, nous avons étudié une protéine peu commune de type TOR, appelée TbTOR-like 1, contenant un domaine PDZ et trouvée exclusivement chez les kinétoplastidés. La TbTOR-like 1 se localise dans des granules cytosoliques uniques. Suite à un stress hyperosmotique, la localisation de la protéine passe à la périphérie de la cellule, différemment d'autres marqueurs d'organelles. Une élimination de TbTOR-like 1 cause une inhibition progressive de la prolifération des cellules, produisant des parasites qui s'accumulent dans la phase S/G2 du cycle cellulaire. Les cellules, dans lesquelles TbTOR-like 1 était réduite, présentent une surface accrue occupée par des vacuoles acides, appelées acidocalcisomes, et sont enrichies en polyphosphate et en pyrophosphate. Ces résultats suggèrent que la TbTOR-like 1 pourrait être impliquée dans le contrôle du métabolisme des acidocalcisomes et du polyphosphate chez *T. brucei*.

15347. de Sousa, K. P., Atougua, J. et Silva, M. S., 2010. Partial biochemical characterization of a metalloproteinase from the bloodstream forms of *Trypanosoma brucei brucei* parasites. [Caractérisation biochimique partielle d'une métalloprotéinase provenant des formes sanguines du parasite *T. b. brucei*.] *Protein Journal*, **29** (4): 283-289.

Unidade de Ensino e Investigacao de Clinica das Doencas Tropicais, Centro de Malaria e Outras Doencas Tropicais, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Rua da Junqueira, Lisbonne, Portugal.

Les métalloprotéinases (MMP) appartiennent à la famille des endopeptidases dépendant des cations qui dégradent les matrices à un pH physiologique et clivent les protéines extracellulaires des matrices. Elles jouent un rôle important dans divers processus physiologiques et pathologiques; non seulement les types divers de MMP diffèrent au niveau de la structure et du point de vue fonctionnel mais leur activité enzymatique est également régulée à des niveaux multiples. Essayant de tirer au clair les processus qui régissent la pathologie de la trypanosomose africaine, l'objectif de la présente étude était d'examiner l'activité protéolytique de l'extrait de protéine brute des trypanosomes obtenu à partir des formes sanguines du parasite *Trypanosoma brucei brucei*. Nous signalons donc la caractérisation biochimique partielle d'une métalloprotéinase neutre de *Trypanosoma brucei* qui présente des activités protéolytiques marquées sur la gélatine et la caséine, avec une masse moléculaire de 40 kDa environ, dont l'activité dépend fortement du pH et de la température. En outre, nous montrons que cette activité peut être inhibée par des inhibiteurs classiques de MMP tels que l'EDTA, l'EGTA, la phénantroline, et également par la

tétracycline et ses dérivés. La présente étude a un rôle pertinent dans la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, pour l'utilisation d'inhibiteurs des métalloprotéinases en tant que stratégies de traitement, ou pour améliorer l'activité des produits trypanocides utilisés dans le traitement de la maladie.

15348. **Denton, H., Fyffe, S. et Smith, T. K., 2010.** GDP-mannose pyrophosphorylase is essential in the bloodstream form of *Trypanosoma brucei*. [La GDP-mannose pyrophosphorylase est essentielle dans la forme sanguine de *T. brucei*.] *Biochemical Journal*, **425** (3): 603-614.

Biomolecular Sciences Research Complex, The North Haugh, Université de St Andrews, Fife KY16 9ST, Écosse, R-U. [tks1@st-andrews.ac.uk].

Un gène putatif de GDP-Man PP (guanidine diphosphomannose pyrophosphorylase) de *Trypanosoma brucei* (TbGDP-Man PP) a été identifié dans le génome et ensuite cloné, séquencé et exprimé de façon recombinante. Il s'avérait être un dimère actif du point de vue catalytique. Une analyse cinétique a révélé une V_{max} de 0,34 $\mu\text{M}/\text{min}/\text{mg}$ de protéine et des valeurs K_m de 67 μM et de 12 μM pour la GTP et le mannose 1-phosphate, respectivement. Des études cinétiques supplémentaires ont montré que GDP-Man était un inhibiteur puissant du feedback du produit. Une ARNi (interférence d'ARN) de TbGDP-Man PP cytosolique montrait que les niveaux d'ARNm étaient réduits à ~20 pour cent des niveaux de type sauvage, causant la mort des cellules après 3 à 4 jours, ce qui démontre que le TbGDP-Man PP est essentiel dans la forme sanguine de *T. brucei* et est, par conséquent, une cible chimiothérapeutique potentielle. Les parasites induits par ARNi avaient une capacité fortement réduite de former GDP-Man, conduisant au bout du compte à une réduction de leur capacité de synthétiser leurs ancres essentielles de GPI (glycosylphosphatidylinositol). Les parasites induits par ARNi présentaient également une N-glycosylation aberrante de leur principale glycoprotéine à la surface des cellules, la glycoprotéine variable de surface, avec une perte de Man9GlcNAc2 N-glycosylation à teneur en mannose élevée à Asn428 et la formation de N-glycans complexes à Asn263.

15349. **Erben, E. D., Valguarnera, E., Nardelli, S., Chung, J., Daum, S., Potenza, M., Schenkman, S. et Tellez-Inon, M. T., 2010.** Identification of an atypical peptidyl-prolyl cis/trans isomerase from trypanosomatids. [Identification d'une peptidyl-prolyl cis/trans isomérase atypique chez les trypanosomatides.] *Biochimica et Biophysica Acta*, **1803** (9): 1028-1037.

Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI-CONICET) Buenos Aires, Argentine. [mtellez@dna.uba.ar].

15350. **Fisher, P., Noyes, H., Kemp, S., Stevens, R. et Brass, A., 2009.** A systematic strategy for the discovery of candidate genes responsible for phenotypic variation. [Stratégie systématique pour découvrir les gènes candidats responsables de la variation phénotypique.] *Methods in Molecular Biology*, **573**: 329-345.

School of Computer Science, Université de Manchester, Manchester, R-U. [pfisher@cs.manchester.ac.uk].

Il est de plus en plus fréquent de combiner les données d'expression au niveau du génome à des données quantitatives de cartographie des caractéristiques pour faciliter la recherche de polymorphismes de séquences responsables de la variation phénotypique. En reliant ces types de données complexes mais différents au niveau de la voie biologique, nous pouvons tirer parti des connaissances biologiques existantes pour identifier systématiquement les mécanismes possibles de l'interaction génotype-phénotype. Ce processus peut être rendu rapide et systématique grâce au développement des services Web et des flux de travaux. Notre méthodologie a été appliquée à un cas de résistance à la trypanosomose africaine chez des souris. Les flux de travaux développés dans cette investigation, y compris un guide pour les télécharger et les exécuter avec des exemples, sont disponibles à <http://www.myexperiment.org/users/43/workflows>.

15351. **Fisk, J. C., Zurita-Lopez, C., Sayegh, J., Tomasello, D. L., Clarke, S. G. et Read, L. K., 2010.** TbPRMT6 is a type I protein arginine methyltransferase that contributes to cytokinesis in *Trypanosoma brucei*. [TbPRMT6 est une protéine arginine méthyltransférase de type I qui contribue à la cytokinèse chez *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **9** (6): 866-877.

Department of Microbiology & Immunology, School of Medicine and Biomedical Sciences, Université de Buffalo, Buffalo, NY 14214, E-U. [lread@buffalo.edu].

La méthylation de l'arginine est une modification post-traductionnelle largement répandue des protéines catalysées par une famille de protéine arginine méthyltransférases (PRMT). Chez *Saccharomyces cerevisiae* et chez les mammifères, cette modification affecte des processus cellulaires multiples, tels que la remodelisation de la chromatine conduisant à la régulation de la transcription, au traitement de l'ARN, à la réparation de l'ADN et à la transmission des signaux extracellulaires et intracellulaires. Le génome du parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* comporte cinq PRMT putatives. C'est un grand nombre de PRMT par rapport aux autres eucaryotes unicellulaires, ce qui suggère un rôle important pour la méthylation de l'arginine chez les trypanosomes. Nous présentons ici la caractérisation *in vitro* et *in vivo* d'un enzyme de *T. brucei* homologue de l'enzyme humain PRMT6, que nous appellerons TbPRMT6. Comme le PRMT6 humain, le TbPRMT6 est un PRMT de type I, catalysant la production de monométhylarginine et de résidus asymétriques de diméthylarginine. Dans les essais de méthylation *in vitro*, le TbPRMT6 utilise des histones bovines comme substrat, mais il ne méthyle pas plusieurs protéines riches en glycine/arginine de *T. brucei*. En tant que tel, il présente une spécificité du substrat relativement étroite par rapport à d'autres PRMT de *T. brucei*. Une réduction immédiate de TbPRMT6 à la fois dans la forme procyclique et dans la forme sanguine de *T. brucei* entraîne un effet modeste mais reproductible sur la croissance du parasite en milieu de culture. En outre, après un appauvrissement en TbPRMT6, les formes procycliques et les formes sanguines présentent des morphologies aberrantes indiquant des défauts de division cellulaire et ces défauts diffèrent dans les deux stades du cycle biologique. Une spectrométrie de masse des protéines associées à TbPRMT6 révèle des histones, des éléments du complexe de pores nucléaires et des protéines flagellaires qui peuvent représenter les substrats de TbPRMT6 contribuant aux anomalies de la croissance et de la morphologie observées.

15352. **Gibson, W., Nemetschke, L. et Ndung'u, J., 2010.** Conserved sequence of the TgsGP gene in Group 1 *Trypanosoma brucei gambiense*. [Séquence conservée du gène TgsGP dans *T. b. gambiense* de Groupe 1.] *Infection, Genetics & Evolution*, **10** (4): 453-458.

School of Biological Sciences, Université de Bristol, Woodland Road, Bristol BS8 1UG, R-U. [w.gibson@bris.ac.uk].

Le trypanosome responsable de la plupart des cas de trypanosomose humaine en Afrique est *Trypanosoma brucei gambiense* de Groupe 1. Actuellement, le test le plus fiable pour le parasite est basé sur un seul gène, qui code une glycoprotéine de 47kDa, de type récepteur, spécifique à *T. b. gambiense*, TgsGP, exprimé dans la poche flagellaire des formes sanguines. Bien que le TgsGP ait été démontré chez *T. b. gambiense* dans l'ensemble de son aire de répartition géographique, des gènes similaires ont été démontrés dans d'autres isolats de *T. brucei* spp., et il n'existe pas de données sur la portée de la variation de la séquence dans le TgsGP. Ici, nous avons effectué une comparaison des séquences de TgsGP dans une gamme d'isolats de *T. b. gambiense* de Groupe 1 et nous avons comparé le gène à des homologues dans d'autres *T. brucei* spp. afin de fournir une information pour appuyer l'utilisation de ce gène en tant que cible clé d'identification pour *T. b. gambiense* de Groupe 1. Nous démontrons que la séquence de TgsGP est bien conservée chez *T. b. gambiense* de Groupe 1 dans toute l'aire de répartition endémique de la trypanosomose humaine africaine *gambiense* et nous confirmons que ce gène est une cible appropriée pour la détection spécifique de ce parasite. Les gènes de type TgsGp dans certains isolats de *T. b. brucei*, de *T. b. rhodesiense* et de *T. b. gambiense* de Groupe 2 sont très similaires à la VSG Tb10.v4.0178, qui peut être le gène ancestral dont le TgsGP est issu.

15353. **Goh, J. Y., Lai, C. Y., Tan, L. C., Yang, D., He, C. Y. et Liou, Y. C., 2010.** Functional characterization of two novel parvulins in *Trypanosoma brucei*. [Caractérisation fonctionnelle de deux nouvelles parvulines chez *T. brucei*.] *FEBS Letters*, **584** (13): 2901-2908.

NUS Graduate School for Integrative Sciences and Engineering, Université nationale de Singapour, Singapour. [dbshyc@nus.edu.sg].

Les parvulines appartiennent à une famille de peptidyl-prolyl cis/trans isomérase (PPIase) qui catalyse les conformations cis/trans des liaisons prolyl-peptidyl. Ici, nous avons caractérisé deux nouvelles parvulines, TbPIN1 et TbPAR42, chez *Trypanosoma brucei*. La TbPIN1, une protéine comprenant 115 acides aminés, contient un seul domaine de PPIase mais est dépourvue du domaine WW du N-terminal. À l'aide d'une spectroscopie RMN, la TbPIN1 s'avérerait présenter une activité de PPIase vis-à-vis d'un substrat phosphorylé. Une surexpression de TbPIN1 peut sauver le phénotype endommagé sensible à la température dans une souche de levure mutante. La TbPAR42, contenant 383 acides aminés, constitue un nouveau domaine de FHA à son terminal N et un domaine de PPIase au C-terminal mais est une PPIase de type non-Pin1. Du point de vue fonctionnel, une réduction immédiate de la TbPAR42 dans sa forme procyclique résulte en des taux de prolifération réduits, ce qui suggère un rôle important dans la croissance des cellules.

15354. **Gunzl, A., 2010.** The pre-mRNA splicing machinery of trypanosomes: complex or simplified? [Le mécanisme d'épissage de l'ARN prémessager des trypanosomes : complexe ou simplifié ?] *Eukaryot Cell*. **Publié en ligne avant l'impression le 25 juin.**

Department of Genetics and Developmental Biology and Department of Molecular, Microbial and Structural Biology, University of Connecticut Health Center, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030-3301, E-U. [gunzl@uchc.edu].

Les trypanosomatides sont des paratistes protistes à divergence précoce parmi lesquels *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* et plusieurs espèces de *Leishmania* causent des maladies graves souvent létales chez les humains. Pour mieux lutter contre ces parasites, leur biologie moléculaire a été le centre d'intérêt de la recherche depuis plus de trois décennies et la découverte du transépissage du leader épissé (SL) chez *T. brucei* a établi une différence clé entre les parasites et les hôtes. Dans le trans-épissage du SL, la région terminale 5' coiffée du petit ARN nucléaire du SL est fusionné sur l'extrémité 5' de chaque ARNm. Ce processus, en conjonction avec une polyadénylation, génère des ARNm individuels à partir des précurseurs polycistroniques et crée un ARNm fonctionnel en fournissant la structure de coiffe. La réaction consiste en un processus de transestérification en deux étapes analogue au retrait d'un intron par cis-épissage qui, chez les trypanosomatides, est limité à un très petit nombre d'ARN prémessagers. Les deux types d'épissage de l'ARN prémessager sont effectués par le spliceosome consistant en cinq ARNp riches en U et, chez les humains, en un maximum de 170 protéines différentes environ. Alors que les trypanosomatides possèdent un jeu complet d'ARNp du complexe d'épissage riches en U, un petit nombre de facteurs d'épissage seulement a été identifié par l'annotation normalisée du génome car les séquences d'acides aminés des trypanosomatides sont parmi les plus divergentes dans le règne des eucaryotes. Le présent examen se concentre sur les progrès récents effectués dans la caractérisation du répertoire de facteurs d'épissage chez *T. brucei* qui ont été réalisés par une purification par affinité en tandem des complexes d'épissage, par une analyse systématique des protéines contenant des motifs de reconnaissance de l'ARN et par une exploitation de la base de données sur le génome. En outre, des résultats récents sur les différences fonctionnelles entre les facteurs d'épissage de l'ARN prémessager du trypanosome et des humains sont discutés.

15355. **Gupta, S. K., Hury, A., Ziporen, Y., Shi, H., Ullu, E. et Michaeli, S., 2010.** Small nucleolar RNA interference in *Trypanosoma brucei*: mechanism and utilization for elucidating the function of snoRNAs. [Interférence du petit ARN nucléolaire chez *T. brucei* : mécanisme et utilisation pour élucider la fonction des petits ARN nucléolaires.] *Nucleic Acids Research*. **Publié en ligne le 3 juillet.**

The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences and Advanced Materials and Nanotechnology Institute, Université Bar-Ilan, Ramat-Gan 52900 Israël et Department of Internal Medicine and Department of Cell Biology, Yale University Medical School, New Haven, CT 06536-0812, E-U. [michaes@mail.biu.ac.il].

15356. **Hill, K. L., 2010.** Parasites in motion: flagellum-driven cell motility in African trypanosomes. [Parasites en mouvement : la motilité des cellules régie par le

flagelle dans les trypanosomes africains.] *Current Opinion in Microbiology*, **13** (4): 459-465

Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics, Université de Californie, Los Angeles, 609 Charles E. Young Drive, Los Angeles, CA 90095, E-U. [kenthill@mednet.ucla.edu].

La motilité du parasite causant la maladie du sommeil, *Trypanosoma brucei*, a un impact sur la transmission et la pathogénèse de la maladie. La motilité des trypanosomes est régie par un flagelle qui héberge un anoxème canonique 9+2, ainsi que des élaborations spécifiques au trypanosome. La biologie et la motilité du flagelle du trypanosome ont fait l'objet d'une recherche intense au cours des deux dernières années. Ces études ont conduit à la découverte d'une nouvelle forme de motilité, appelée motilité sociale et a fourni une révision de modèles de longue date pour la propulsion des cellules. De récents travaux ont également dévoilé de nouvelles caractéristiques structurales et des protéines motrices associées à l'appareil flagellaire et ont identifié des molécules candidates de signalisation qui sont prédites réguler la motilité flagellaire. Avec les inventaires précédents des protéines flagellaires provenant des études protéomiques et génomiques, le terrain est maintenant préparé pour passer à des études fonctionnelles afin d'élucider les mécanismes moléculaire et d'étudier la motilité du parasite dans le contexte des interactions hôte-parasite.

15357. **Holzmueller, P., Herder, S., Cuny, G. et De Meeus, T., 2010.** From clonal to sexual: a step in *T. congolense* evolution? [De clonal à sexuel : une étape dans l'évolution de *T. congolense* ?] *Trends in Parasitology*, **26** (2): 56-60.

CIRAD UMR 17 Trypanosomes, TA A-17/G, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France. [philippe.holzmueller@cirad.fr].

Bien que clairement démontré chez *Trypanosoma brucei*, l'échange génétique reste controversé dans d'autres espèces de trypanosomes. Récemment, Morrison et ses collègues ont appliqué une analyse de la génétique de population et établi l'existence d'un accouplement chez *Trypanosoma congolense*. Partant de cette découverte originale, nous nous concentrons ici sur la question importante de savoir comment un accouplement est induit au cours du cycle biologique des trypanosomes et nous discutons l'utilisation des statistiques pour prouver ce type de processus biologique non obligatoire.

15358. **Jackson, A. P., Sanders, M., Berry, A., McQuillan, J., Aslett, M. A., Quail, M. A., Chukualim, B., Capewell, P., MacLeod, A., Melville, S. E., Gibson, W., Barry, J. D., Berriman, M. et Hertz-Fowler, C., 2010.** The genome sequence of *Trypanosoma brucei gambiense*, causative agent of chronic human African trypanosomiasis. [La séquence du génome de *T. b. gambiense*, l'organisme causant la trypanosomose humaine africaine chronique.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **4** (4): e658.

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

Trypanosoma brucei gambiense est l'organisme causant la trypanosomose humaine africaine chronique ou maladie du sommeil, une maladie endémique dans des régions souvent rurales et pauvres d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale. Nous avons publié auparavant la séquence du génome d'un isolat de *T. b. brucei* et nous avons maintenant employé une approche de génomique comparative pour comprendre l'échelle de la variation génomique entre *T. b. gambiense* et le génome de référence. Nous avons cherché à identifier les caractéristiques qui sont uniquement associées à *T. b. gambiense* et à sa capacité à infecter les humains. Une séquence préliminaire améliorée du génome pour l'isolat DAL 972 de *T. b. gambiense* de groupe 1 a été produite en utilisant une stratégie de séquençage aléatoire pour l'ensemble du génome. Une comparaison avec *T. b. brucei* a montré que l'identité de la séquence est de 99,2 pour cent en moyenne dans les régions de codage et que l'ordre des gènes est principalement colinéaire. Cependant, la variation associée aux duplications segmentales et aux jeux ordonnés de gènes en tandem suggère une certaine réduction du répertoire fonctionnel dans l'isolat DAL 972 de *T. b. gambiense*. Une comparaison des glycoprotéines variables de surface (VSG) chez *T. b. brucei* avec toutes les lectures de la séquence de *T. b. gambiense* a indiqué que le répertoire structural essentiel des domaines de VSG est conservé dans l'ensemble de *T. brucei*. La présente étude fournit la première estimation d'une variation génomique intraspécifique au sein de *T. brucei* et a donc des conséquences importantes pour les études génomiques futures de la population. Nous avons montré que le génome de *T. b. gambiense* correspond de près à la référence, qui devrait donc être un échafaudage efficace pour toute donnée sur la séquence du génome de *T. brucei*. Comme le répertoire de VSG est également bien conservé, il peut être faisable de décrire la diversité totale des antigènes variants. Alors que nous décrivons plusieurs familles de gènes jusqu'à présent non caractérisées avec des rôles prédits à la surface des cellules dont le nombre était accru chez *T. b. brucei*, aucun gène spécifique à *T. b. gambiense* pouvant expliquer la capacité à infecter les humains n'a été identifié à l'extérieur des subtélomères.

15359. **Kabani, S., Waterfall, M. et Matthews, K. R., 2010.** Cell-cycle synchronisation of bloodstream forms of *Trypanosoma brucei* using Vybrant DyeCycle Violet-based sorting. [Synchronisation du cycle cellulaire des formes sanguines de *T. brucei* au moyen d'un tri basé sur une coloration Vybrant DyeCycle Violet.] *Molecular and Biochemical Parasitology*, **169** (1): 59-62.

Centre for Immunity, Infection and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, Université d'Édimbourg, R-U.

Des études sur le cycle cellulaire de *Trypanosoma brucei* ont révélé plusieurs caractéristiques inhabituelles qui diffèrent des organismes eucaryotes modèles. Toutefois, l'incapacité à isoler des populations homogènes de parasites aux stades distincts du cycle cellulaire a limité l'analyse de la division cellulaire chez le trypanosome et compliqué la compréhension des phénotypes mutants ayant un impact possible sur les événements liés au cycle cellulaire. Bien qu'une interruption du cycle cellulaire induite par l'hydroxyurée dans les formes procycliques et sanguines ait été appliquée récemment avec succès, de tels protocoles de distribution en bloc peuvent compliquer l'analyse des événements du cycle cellulaire régulés et ont le potentiel de perturber des points de contrôle importants du cycle cellulaire. Une approche alternative basée sur la cytométrie des flux des parasites colorés avec Vybrant DyeCycle Orange contourne ce problème mais est limitée à la forme procyclique des parasites. Nous appliquons ici une coloration à Vybrant DyeCycle Violet

accompagnée d'une cytométrie de flux pour sélectionner efficacement différents stades du cycle cellulaire des formes sanguines des trypanosomes. En outre, les parasites faisant l'objet du tri restent viables, bien que la synchronie soit perdue rapidement. Cette méthode permet un accroissement pendant le cycle cellulaire des populations de trypanosomes au stade infectieux pour les mammifères, en particulier dans la phase G1.

15360. **Kramer, S., Kimblin, N. C. et Carrington, M., 2010.** Genome-wide *in silico* screen for CCCH-type zinc finger proteins of *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania major*. [Criblage *in silico* au niveau du génome pour les protéines en doigt de zinc de type CCCH de *T. brucei*, *T. cruzi* et *L. major*.] *BMC Genomics*, **11**: 283.

Department of Biochemistry, Université de Cambridge, Cambridge, R-U.
[sk503@cam.ac.uk].

Les protéines en doigt de zinc de type CCCH sont des protéines liant l'ARN ayant des fonctions régulatrices à tous les stades du métabolisme de l'ARNm. Le membre le mieux caractérisé, la tritétraproline (TTP), se lie aux éléments riches en adénylate et uridylylate (AU) dans les séquences non traduites 3' des ARNm instables, facilitant leur dégradation. Chez les kinétoplastidés, les protéines en doigt de zinc de type CCCH ont été identifiées comme étant impliquées dans la régulation du cycle biologique et peut-être du cycle cellulaire. Jusqu'à présent, aucune liste systématique des protéines CCCH dans les kinétoplastidés n'est disponible. Nous avons identifié le jeu complet de protéines en doigt de zinc de type CCCH dans les génomes disponibles des protozoaires kinétoplastidés *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania major*. Un cinquième (20 pour cent) de tous les motifs CCCH tombe dans des catégories non conventionnelles et un grand nombre n'avait pas été identifié auparavant. Un tiers de toutes les protéines CCCH comportait plus d'un motif CCCH, ce qui suggère une liaison multivalente à l'ARN. Un tiers comportait des domaines reconnaissables supplémentaires. La vaste majorité est unique à l'ordre des Kinetoplastida ou à un sous-groupe de cet ordre. Deux exceptions sont intéressantes : l'orthologue putatif du facteur Mex67 d'exportation nucléaire de l'ARNm et une exoribonucléase 3' à 5' limitée à l'espèce *Leishmania*. Les motifs CCCH sont absents de ces protéines dans d'autres organismes et pourraient être des caractéristiques uniques nouvelles des homologues de Kinetoplastida. Parmi les autres, plusieurs avaient une connexion prédite, et dans un cas confirmée expérimentalement, aux voies d'ubiquitination, par exemple, une E3 ubiquitine ligase de type HECT. Le nombre total de protéines CCCH chez les kinétoplastidés est similaire au nombre dans les eucaryotes supérieurs mais inférieur à celui de la levure. Une comparaison des loci génomiques entre les homologues des Trypanosomatidae fournit un aperçu à la fois de l'évolution des protéines CCCH ainsi que des motifs CCCH. La présente étude fournit la première liste systématique de protéines CCCH chez les Kinetoplastida. Le nombre de protéines CCCH avec plus d'un motif CCCH est plus élevé qu'estimé auparavant à cause de l'identification de motifs CCCH non conventionnels. Des approches expérimentales sont maintenant nécessaires pour examiner les fonctions de nombreuses protéines CCCH uniques ainsi que la fonction du Mex67 putatif et de l'exoribonucléase 3' à 5' de *Leishmania*.

15361. **Li, Z., Umeyama, T., Li, Z. et Wang, C. C., 2010.** Polo-like kinase guides cytokinesis in *Trypanosoma brucei* through an indirect means. [Une kinase de type

polo guide la cytokinèse de façon indirecte chez *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **9** (5): 705-716.

Department of Pharmaceutical Chemistry, Université de Californie, San Francisco, CA 94158-2280, E-U. [ccwang@cgl.ucsf.edu].

La kinase de type polo chez *Trypanosoma brucei* (TbPLK) est limitée à la zone de fixation du flagelle (FAZ) et régule seulement l'initiation cytokinétique. Toutefois, elle se diffuse apparemment dans le cytoplasme avant la trans-localisation du complexe passager chromosomique (CPC) de la zone moyenne du fuseau central à la FAZ, qui est nécessaire, on le sait, pour initier la cytokinèse. Des cellules procycliques synchronisées de *T. brucei* traitées avec un inhibiteur de la TbPLK, le GW843682X (GW), à la fin de la phase S s'avéraient passer par un cycle cellulaire complet au rythme normal avant d'être arrêtées à l'initiation cytokinétique dans le deuxième cycle. Toutefois, des cellules synchronisées traitées avec le GW dans la phase en G(1) étaient arrêtées à l'initiation cytokinétique au cours du premier cycle cellulaire, ce qui suggère que l'inhibition de la TbPLK à son émergence bloque la cytokinèse au cours du même cycle cellulaire. Afin d'écartier les effets potentiels non visés de GW, une interférence de l'ARN (ARNi) dans la TbPLK a été induite pour appauvrir la TbPLK, et la progression des cellules synchronisées à partir de la fin de la phase S s'avérait également arrêtée à l'initiation cytokinétique au cours du premier cycle cellulaire. Apparemment, la TbPLK a accompli son rôle de guide de la cytokinèse avant la fin de la phase S, supposément en phosphorylant un ou des substrat(s) au cours de la phase S, ce qui peut jouer un rôle crucial dans l'initiation de la cytokinèse subséquente.

15362. **Louw, C. A., Ludewig, M. H. et Blatch, G. L., 2010.** Overproduction, purification and characterisation of Tbj1, a novel Type III Hsp40 from *Trypanosoma brucei*, the African sleeping sickness parasite. [Surproduction, purification et caractérisation de Tbj1, une nouvelle Hsp40 de Type III de *T. brucei*, le parasite causant la maladie du sommeil.] *Protein Expression and Purification*, **69** (2): 168-177.

Biomedical Biotechnology Research Unit, Department of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology, Université de Rhodes, Grahamstown 6140, Afrique du Sud. [G.Blatch@ru.ac.za].

15363. **Lun, Z. R., Lai, D. H., Li, F. J., Lukes, J. et Ayala, F. J., 2010.** *Trypanosoma brucei*: two steps to spread out from Africa. [*T. brucei*: deux étapes pour se propager hors d'Afrique.] *Trends in Parasitology*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Center for Parasitic Organisms, State Key Laboratory of Biocontrol, School of Life Sciences, Key Laboratory of Tropical Diseases Control of the Ministry of Education, Zhongshan Medical School, Université Sun Yat-Sen, Guangzhou 510275, République populaire de Chine. [lsslzr@mail.sysu.edu.cn].

Trypanosoma brucei equiperdum et *Trypanosoma brucei evansi* sont des espèces normalement considérées séparées bien qu'une étude récente, dont nous sommes en faveur, ait suggéré que ces organismes peuvent être classés en tant que sous-espèces de *Trypanosoma brucei*. Nous présentons ici un scénario qui tente d'expliquer l'évolution continue des

souches dyskinétoplastiques et akinétoplastiques en tant que conséquence de la perte de pression(s) sélective(s) qui a conduit à la perte d'ADN de kinétoplaste.

15364. **Ma, J., Benz, C., Grimaldi, R., Stockdale, C., Wyatt, P., Frearson, J. et Hammarton, T. C., 2010.** Nuclear DBF-2-related kinases are essential regulators of cytokinesis in bloodstream stage *Trypanosoma brucei*. [Les kinases nucléaires liées à DBF 2 sont des régulateurs essentiels de la cytokinèse dans la forme sanguine de *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **285** (20): 15356-15368.

Division of Infection & Immunity, Faculty of Biomedical and Life Sciences and Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology, Université de Glasgow, Glasgow G12 8QQ, Écosse, R-U. [t.hammarton@bio.gla.ac.uk].

Les kinases nucléaires liées à DBF 2 (NDR) sont des régulateurs essentiels de la progression du cycle cellulaire, de la croissance et du développement dans de nombreux organismes et sont activées par la liaison d'un partenaire MOB (Mps One Binder) de la protéine, une autophosphorylation et une phosphorylation par une kinase en amont de la famille STE20. Chez le parasite protozoaire, *Trypanosoma brucei*, l'organisme causant la trypanosomose humaine africaine, la kinase NDR, PK50, est exprimée aux stades prolifératifs du cycle biologique et s'avérait complémenter une lignée de cellules mutantes avec une kinase NDR dans la levure. Toutefois, la fonction de PK50 et d'une deuxième kinase NDR, PK53, chez *T. brucei* n'a pas été déterminée jusqu'à présent, bien que l'on sache que le MOB1 du trypanosome est essentiel pour la cytokinèse, ce qui suggère que les kinases NDR peuvent également être impliquées dans ce processus. Nous montrons ici qu'un appauvrissement spécifique en PK50 ou en PK53 dans des formes sanguines du trypanosome résultait en l'accumulation rapide de cellules avec deux noyaux et deux kinétoplastes, ce qui indique que la cytokinèse était inhibée spécifiquement. Cela a conduit à une dérégulation du cycle cellulaire et en la mort des cellules et cela fournit une validation génétique de ces kinases en tant que nouvelles cibles chimiothérapeutiques potentielles pour la trypanosomose humaine africaine. Une PK50 et une PK53 recombinantes actives ont été produites et caractérisées du point de vue biochimique. Les deux enzymes autophosphorylaient, étaient capables de trans-phosphoryler les substrats génériques de la kinase *in vitro* et étaient actifs en l'absence d'une phosphorylation par une kinase en amont. En outre, les deux enzymes étaient actifs en l'absence d'une liaison de MOB1, ce qui était également démontré être une caractéristique probable des kinases *in vivo*. La caractérisation biochimique de PK50 et de PK53 recombinantes a révélé des différences cinétiques clés entre elles et l'identification de substrats de peptides *in vitro* dans la présente étude prépare le terrain pour un criblage à haut débit d'inhibiteurs de ces kinases.

15365. **Macgregor, P. & Matthews, K. R., 2010.** New discoveries in the transmission biology of sleeping sickness parasites: applying the basics. [Nouvelles découvertes dans la biologie de la transmission des parasites de la maladie du sommeil : appliquer les principes fondamentaux.] *Journal of Molecular Medicine*. **Publié en ligne le 5 juin.**

Centre for Immunity, Infection and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg,

Kings Buildings, West Mains Road, Édimbourg, EH9 3JT, R-U.
[keith.matthews@ed.ac.uk].

Le parasite causant la maladie du sommeil, *Trypanosoma brucei*, doit se différencier pour répondre aux environnements changeants qu'il rencontre au cours de son cycle biologique complexe. Un stade du développement, la forme sanguine trapue, joue un rôle important dans la dynamique de l'infection et dans la transmission du parasite. De récents progrès ont fait la lumière sur les mécanismes moléculaires grâce auxquels ces formes sanguines trapues se différencient lorsqu'elles sont transmises de l'hôte mammifère à l'insecte vecteur de la maladie du sommeil, les glossines. Ces progrès moléculaires fournissent maintenant des outils expérimentaux pour étudier la formation et la fonction des formes sanguines trapues dans la circulation sanguine des mammifères. Ils ouvrent également de nouvelles voies pour le traitement par le biais de criblages à haut débit afin de trouver des agents qui accélèrent le développement des parasites. Nous discuterons ici les progrès récents réalisés et les perspectives actuelles pour une recherche future.

15366. **Marcoux, V., Wei, G., Tabel, H. et Bull, H. J., 2010.** Characterization of major surface protease homologues of *Trypanosoma congolense*. [Caractérisation d'homologues majeurs de la protéase de surface de *T. congolense*.] *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, **2010**: 418157.

Department of Microbiology and Immunology, Université de Saskatchewan, Saskatoon, SK, Canada S7N 5E5.

Les trypanosomes codent une famille de protéines appelées métalloprotéases majeures de surface (MSP). Nous avons identifié six MSP putatives codées dans le génome partiellement séquencé de *T. congolense*. Une analyse phylogénétique indique que les MSP de *T. congolense* appartiennent à cinq sous-familles qui sont conservées dans les espèces africaines de trypanosomes. Une modélisation moléculaire, basée sur la structure connue de GP63 de *Leishmania major*, révèle des variations structurales spécifiques aux sous-familles autour du site actif putatif malgré la conservation d'une structure globale, ce qui suggère que chaque sous-famille de MSP a évolué pour reconnaître des substrats distincts. Nous avons cloné et purifié une protéine codant le domaine N terminal de l'homologue TcoMSP-D de *T. congolense* (apparenté le plus étroitement à GP63 de *Leishmania*). Nous avons détecté le TcoMSP-D dans le sérum de souris infectées avec *T. congolense*. Les souris immunisées avec le domaine N terminal de TcoMSP-D génèrent une réaction persistante d'anticorps IgG₁. Curieusement, une exposition à une faible dose des souris immunisées avec *T. congolense* accroît significativement la sensibilité à l'infection, ce qui indique qu'une immunité à TcoMSP-D est un facteur affectant la virulence.

15367. **Martinez-Calvillo, S., Vizuet-de-Rueda, J. C., Florencio-Martinez, L. E., Manning-Cela, R. G. et Figueroa-Angulo, E. E., 2010.** Gene expression in trypanosomatid parasites. [Expression des gènes chez les parasites trypanosomatides.] *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2010**: 525241.

Unidad de Biomedicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Av. De los Barrios 1, Col. Los Reyes Iztacala,

Tlalnepantla, Edo. de Mexico, CP 54090, Mexique.
[scalv@campus.iztacala.unam.mx].

Les parasites *Leishmania* spp., *Trypanosoma brucei* et *Trypanosoma cruzi* sont les protozoaires trypanosomatides qui causent les maladies humaines létales, la leishmaniose, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas, respectivement. Ces organismes possèdent des mécanismes uniques pour exprimer les gènes tels qu'une transcription polycistronique constitutive des gènes codant les protéines et un trans-épissage. On en sait peu sur les séquences d'ADN ou sur les protéines qui sont impliquées dans l'initiation et la terminaison de la transcription chez les trypanosomatides. Des analyses *in silico* des bases de données du génome de ces parasites ont conduit à l'identification d'un petit nombre de protéines impliquées dans l'expression des gènes. Toutefois, les études fonctionnelles ont révélé que les trypanosomatides ont des facteurs de transcription plus généraux qu'estimé à l'origine. De nombreuses modifications posttraductionnelles de l'histone, des variantes de l'histone et des enzymes modifiant la chromatine ont été identifiés chez les trypanosomatides, et des études récentes au niveau du génome ont montré qu'une régulation épigénétique pourrait jouer un rôle très important dans l'expression des gènes dans ce groupe de parasites. Nous examinons et commentons ici les résultats les plus récents liés à l'initiation et la terminaison de la transcription chez les protozoaires trypanosomatides.

15368. **Mehlert, A., Sullivan, L. et Ferguson, M. A., 2010.** Glycotyping of *Trypanosoma brucei* variant surface glycoprotein MITat1.8. [Glycotypage de la glycoprotéine variable de surface MITat1.8 de *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee DD1 5EH, R-U.
[m.a.j.ferguson@dundee.ac.uk].

Suite au changement de l'expression d'une glycoprotéine variable de surface MITat1.4 en une glycoprotéine variable de surface MITat1.8 par une souche Lister 427 de *Trypanosoma brucei brucei*, cette glycoprotéine variable de surface non caractérisée a été analysée. La glycoprotéine variable de surface MITat1.8 s'avérait être un homodimère lié au disulphide, contenant un glycan complexe lié à N à Asn58 et une ancre membranaire de glycosylphosphatidylinositol fixée à Asp419. Des analyses de spectrométrie de masse ont démontré que le N-glycan est exclusivement Galbeta1-4GlcNAc beta1-2Manalpha1-3(Galbeta1-4GlcNAc beta1-2Manalpha1-6)Manbeta1-4GlcNAc beta1-4GlcNAc et que le noyau conservé de glycan de l'ancre de Man(3)GlcN-myo-inositol glycosylphosphatidylinositol est substitué par des résidus de 4 hexose, très probablement de galactose, en moyenne. La présence d'un N-glycan complexe à Asn58 est compatible avec l'environnement relativement acide du séquen de N-glycosylation Asn58, qui prédit une N-glycosylation par l'oligosaccharyltransférase TbSTT3A de *T. brucei* avec une structure Man(5)GlcNAc(2) destinée au traitement d'une paucimannose et/ou d'un N-glycan complexe.

15369. **Mohd Ismail, N. I., Yuasa, T., Yuasa, K., Nambu, Y., Nisimoto, M., Goto, M., Matsuki, H., Inoue, M., Nagahama, M. et Tsuji, A., 2010.** A critical role for highly conserved Glu(610) residue of oligopeptidase B from *Trypanosoma brucei*

in thermal stability. [Un rôle essentiel pour le résidu Glu(610) fortement conservé d'une oligopeptidase B de *T. brucei* dans la stabilité thermique.] *Journal of Biochemistry*, **147** (2): 201-211.

Department of Biological Science and Technology, University of Tokushima Graduate School, 2-1 Minamijosanjima, Tokushima 770-8506, Japon. [tsuji@bio.tokushima-u.ac.jp].

15370. **Mosimann, M., Goshima, S., Wenzler, T., Luscher, A., Uozumi, N. et Maser, P., 2010.** A Trk/HKT-type K⁺ transporter from *Trypanosoma brucei*. [Un transporteur K⁺ de type Trk/HKT de *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **9** (4): 539-546.

Institut de Biologie cellulaire, Université de Berne, Berne, Suisse. [pascal.maeser@unibas.ch].

15371. **Nganga, J. K., Soller, M. et Iraqi, F. A., 2010.** High resolution mapping of trypanosomosis resistance loci Tir2 and Tir3 using F12 advanced intercross lines with major locus Tir1 fixed for the susceptible allele. [Cartographie de haute résolution des loci de résistance à la trypanosomose Tir2 et Tir3 en utilisant des lignées d'intercroisement avancées avec un locus majeur Tir1 fixé pour l'allèle sensible.] *BMC Genomics*, **11**: 394.

Institut international de recherche sur l'élevage, P, O, Box 30709, Nairobi, Kenya. [fuadi@post.tau.ac.il].

La trypanosomose est la maladie représentant la contrainte la plus importante du point de vue économique à la productivité du bétail en Afrique. Un certain nombre de races bovines trypanotolérantes est trouvé en Afrique de l'Ouest et l'identification des gènes conférant une trypanotolérance pourrait conduire à des moyens efficaces de sélectionner des gènes pour la trypanotolérance. Dans ce contexte, une cartographie de haute résolution dans des modèles murins est une approche prometteuse pour identifier les gènes associés à la trypanotolérance. Dans des études précédentes, utilisant des populations de souris F2 C57BL/6J x A/J et C57BL/6J x BALB/cJ, les QTL de la trypanotolérance ont été cartographiés au sein de grands intervalles génomiques de 20 à 40 cM sur les chromosomes MMU17, 5 et 1, et ont été appelés Tir1, Tir2 et Tir3, respectivement. Par la suite, utilisant des lignées d'intercroisement avancées (AIL) F6 C57BL/6J x A/J et C57BL/6J x BALB/cJ F6, Tir1 a été cartographié finement à un intervalle de confiance (IC) inférieur à 1 cM, alors que Tir2 et Tir3 ont été cartographiés dans 5 à 12 cM. Tir1 représente le principal locus de la trypanotolérance. Afin d'améliorer les résolutions de la cartographie de Tir2 et de Tir3, une population AIL F12 C57BL/6J x A/J fixée pour les allèles sensibles au QTL Tir1 a été générée. Une population AIL F12 C57BL/6J x A/J, fixée pour les allèles résistants au QTL Tir1 a également été générée pour fournir une estimation supplémentaire de l'effet de Tir1 sur les gènes. Les populations AIL homozygotes pour les allèles à Tir1 résistants et sensibles et les témoins parents ont été exposés à *T. congolense* et ont fait l'objet d'un suivi de la durée de survie pendant 180 jours. Les souris des deux extrêmes de survie de la population AIL F12 fixée pour les allèles sensibles à Tir1 ont été génotypées avec un groupe dense de marqueurs microsatellites couvrant les régions génomiques de Tir2 et de Tir3 et une cartographie des QTL a été effectuée. Tir2 a fait l'objet d'une cartographie fine avec un IC inférieur à 1 cM

alors que Tir3 a été cartographié à trois intervalles nommés Tir3a, Tir3b et Tir3c avec des intervalles de confiance (IC) de 95 pour cent de 6 ; 7,2 et 2,2 cM, respectivement. Les régions de QTL cartographiées incluent les gènes qui sont cruciaux pour la réaction immunitaire innée et peuvent être des gènes candidats potentiels pour les QTL sous-jacents.

15372. **Paris, Z., Changmai, P., Rubio, M. A., Zikova, A., Stuart, K. D., Alfonso, J. D. et Lukes, J., 2010.** The Fe/S cluster assembly protein Isd11 is essential for tRNA thiolation in *Trypanosoma brucei*. [La protéine Isd11 d'assemblage du groupe Fe/S est essentielle à la tARN thiolation chez *T. brucei*.] *Journal of Biological Chemistry*, **285** (29): July 16.

Institute of Parasitology, République tchèque. [jula@paru.cas.cz].

15373. **Pillay, D., Boulange, A. F. et Coetzer, T. H., 2010.** Expression, purification and characterisation of two variant cysteine peptidases from *Trypanosoma congolense* with active site substitutions. [Expression, purification et caractérisation de deux cystéine peptidases variantes de *T. congolense* avec des substitutions au site actif.] *Protein Expression & Purification*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

School of Biochemistry, Genetics and Microbiology, Université de KwaZulu-Natal, Private Bag X01, Scottsville 3209, Afrique du Sud. [Coetzer@ukzn.zc.za].

La congopaïne, la cystéine peptidase majeure de *Trypanosoma congolense* est un candidat attrayant pour un vaccin contre la maladie et une cible pour concevoir des inhibiteurs spécifiques. Un facteur compliquant l'inclusion de la congopaïne dans un vaccin est le fait que des variantes multiples de la congopaïne sont présentes dans le génome du parasite. Afin de déterminer si les gènes variants de type congopaïne codent les peptidases avec des activités différentes de celles de la congopaïne, deux variantes ont été clonées et exprimées. Deux variantes tronquées du domaine catalytique ont été exprimées de façon recombinante chez *Pichia pastoris*. Les deux variantes du domaine catalytique exprimées différaient légèrement l'une de l'autre en ce qui concerne les préférences de substrat et aussi de la préférence de substrat de C2 (la forme tronquée recombinante de la congopaïne). Curieusement, une variante avec la triade catalytique Ser(25), His(159) et Asn(175) s'avérait être active contre les substrats classiques de cystéine peptidase et inhibée par E-64, un inhibiteur de cystéine protéase spécifique à la catégorie. Les deux clones du domaine catalytique et C2 avaient des pH optimums de 6,0 ou de 6,5, ce qui implique que ces protéases de type congopaïne sont probablement exprimées et actives dans la circulation sanguine de l'animal hôte.

15374. **Price, H. P., Guther, M. L., Ferguson, M. A. et Smith, D. F., 2010.** Myristoyl-CoA:protein N-myristoyltransferase depletion in trypanosomes causes avirulence and endocytic defects. [Un appauvrissement en Myristoyl-CoA:protéine N-myristoyltransférase chez les trypanosomes cause une avirulence et des anomalies endocytaires.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **169** (1): 55-58.

Centre for Immunology and Infection, Department of Biology, Université de York, R-U. [hp502@york.ac.uk].

L'enzyme myristoyl-CoA:protéine N-myristoyltransférase (NMT) catalyse la fixation covalente co-traductionnelle du myristat des acides gras au N-terminal des protéines cibles. On sait que NMT est essentiel à la viabilité chez *Trypanosoma brucei* et *Leishmania major*. Nous décrivons ici une analyse phénotypique des cellules de la forme sanguine de *T. brucei* suite à une réduction immédiate de l'expression de NMT par une interférence d'ARN inductible par la tétracycline. Une mort des cellules avait lieu à partir de 72h après l'induction, approximativement 50 pour cent des cellules présentant alors une anomalie de l'absorption endocyttaire. La plupart de ces cellules induites ne présentent pas de poche flagellaire hypertrophiée typique d'un blocage de l'endocytose mais une accumulation de vésicules autour de la poche flagellaire indique une anomalie de la progression vésiculaire suite à une fusion endocyttaire. Les parasites induits présentaient un appareil de Golgi de type sauvage ou légèrement hypertrophié, contrairement au phénotype des cellules avec une expression réduite d'une protéine N-myristoylée majeure, ARL1. Ce qui est important est que nous montrons que, suite à une réduction immédiate de la NMT, les cellules des formes sanguines de *T. brucei* sont incapables d'établir une infection dans un modèle murin, ce qui fournit donc une validation supplémentaire de cet enzyme en tant que cible pour le développement de médicaments.

15375. **Richmond, G. S., Gibellini, F., Young, S. A., Major, L., Denton, H., Lilley, A. et Smith, T. K., 2010.** Lipidomic analysis of bloodstream and procyclic form *Trypanosoma brucei*. [Analyse lipidomique de la forme sanguine et de la forme procyclique de *T. brucei*.] *Parasitology*, **137** (9): 1357-1392.

Centre for Biomolecular Sciences, The North Haugh, Université St. Andrews, KY16 9ST, Écosse, R-U. [tks1@st-andrews.ac.uk].

Les membranes biologiques de *Trypanosoma brucei* contiennent une gamme complexe de phospholipides qui sont synthétisés *de novo* à partir de précurseurs obtenus soit directement de l'hôte, soit en tant que lipides endocytosés catabolisés. La présente communication décrit l'utilisation d'une méthode ES-MS en tandem à nanoflux et d'une spectrométrie de masse à haute résolution à la fois dans des modes d'ions positifs et négatifs, permettant l'identification d'environ 500 espèces individuelles de phospholipides moléculaires à partir des extraits de lipides totaux des formes sanguines et procycliques cultivées de *T. brucei*. Diverses espèces moléculaires de toutes les sous-catégories majeures de glycérophospholipides ont été identifiées, y compris la phosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine, la phosphatidylsérine et le phosphatidylinositol ainsi que l'acide phosphatidique, le phosphatidylglycérol et la cardiolipine, et les sphingolipides, sphingomyéline, inositol phosphocéramide et éthanolamine phosphocéramide. Les données lipidomiques obtenues dans cette étude faciliteront un phénotypage biochimique futur de souches sanguines et procycliques de *Trypanosoma brucei* utilisées généralement et manipulées soit génétiquement, soit chimiquement. Cela permettra, on l'espère, de mieux comprendre le monde bizarre des lipides dans ce pathogène important pour les humains.

15376. **Richterova, L., Vavrova, Z. et Lukes, J., 2010.** DEAD-box RNA helicase is dispensable for mitochondrial translation in *Trypanosoma brucei*. *Experimental Parasitology*. [L'hélicase de l'ARN de la case DEAD est superflue pour la traduction mitochondriale chez *T. brucei*.] **Sous presse, épreuve corrigée.**

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, and Faculty of Sciences, Université de Bohémie du sud, Ceske Budejovice (Budweis), République tchèque. [jula@paru.cas.cz].

15377. **Roy, N., Nageshan, R. K., Pallavi, R., Chakravarthy, H., Chandran, S., Kumar, R., Gupta, A. K., Singh, R. K., Yadav, S. C. et Tatu, U., 2010.** Proteomics of *Trypanosoma evansi* infection in rodents. [Protéomique d'une infection à *T. evansi* chez les rongeurs.] *PLoS One*, **5** (3): e9796.

Department of Biochemistry, Indian Institute of Science, Bangalore, Inde. [tatu@biochem.iisc.ernet.in].

Les infections à *Trypanosoma evansi*, généralement appelées «surra», causent des pertes économiques significatives à l'industrie de l'élevage. Alors que cette infection est principalement limitée aux animaux de grande taille comme les dromadaires, les ânes et les équins, des rapports récents indiquent leur capacité à infecter les humains. Il n'existe pas de tests de diagnostic prescrits par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) ni de vaccins contre cette maladie et les médicaments disponibles présentent une toxicité significative. Il existe un besoin urgent de développer de meilleures méthodes de diagnostic et mesures de lutte contre cette maladie. Contrairement aux parasites humains apparentés *T. brucei* et *T. cruzi* dont les génomes ont été entièrement séquencés, la séquence du génome de *T. evansi* n'est pas disponible et très peu d'efforts sont en train d'être déployés pour développer des méthodes améliorées de prévention, de diagnostic et de traitement. En vue d'identifier des marqueurs de diagnostic et des cibles chimiothérapeutiques potentiels, nous avons étudié le protéome clinique d'une infection à *T. evansi* au moyen d'une spectrométrie de masse (MS). A l'aide d'une approche protéomique de séquençage aléatoire impliquant une spectrométrie de masse quadripolaire à temps de vol (QTOF), nous avons identifié plus de 160 protéines exprimées par *T. evansi* chez des souris infectées avec un isolat de dromadaire. Des recherches régies par l'homologie pour identifier des protéines à partir des données de MS/MS ont conduit à la plupart des appariements provenant d'espèces de *Trypanosoma* apparentées. Les protéines identifiées appartenaient à diverses catégories fonctionnelles incluant les enzymes métaboliques; le métabolisme de l'ADN; la transcription; la traduction ainsi que la communication cellule-cellule et la transduction de signaux. Les enzymes du cycle TCA étaient remarquablement absents, ce qui suggère peut-être leur faible abondance. Le protéome clinique a révélé la présence de cibles chimiothérapeutiques connues et potentielles telles que les oligopeptidases, les kinases, les cystéine protéases, etc. Les études protéomiques précédentes sur les infections trypanosomiennes, y compris les parasites pour les humains *T. brucei* et *T. cruzi*, avaient été effectuées à partir de cultures au laboratoire. Pour une infection à *T. evansi*, il s'agit en fait de la première étude protéomique signalée jusqu'à présent. En plus de fournir un aperçu de la biologie de cette maladie négligée, notre étude est un premier pas sur la voie de l'identification de biomarqueurs de diagnostic, de nouvelles cibles chimiothérapeutiques ainsi que de candidats vaccins potentiels pour lutter contre les infections à *T. evansi*.

15378. **Sevova, E. S., Goren, M. A., Schwartz, K. J., Hsu, F. F., Turk, J., Fox, B. G. et Bangs, J. D., 2010.** Cell-free synthesis and functional characterization of sphingolipid synthases from parasitic trypanosomatid protozoa. [Synthèse

acellulaire et caractérisation fonctionnelle des synthèses de sphingolipides de protozoaires trypanosomatides parasitaires.] *Journal of Biological Chemistry*, **285** (27): 20580-20587.

Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI 53706, E-U. [jdbangs@wisc.edu].

Le génome de *Trypanosoma brucei* comporte quatre gènes très similaires codant les synthèses de sphingolipides (TbSLS1 à 4). Les TbSLS sont des protéines polytopiques de la membrane qui sont essentielles à la viabilité du stade pathogène des formes sanguines de ce parasite protozoaire des humains et, par conséquent, peuvent être considérées comme des cibles chimiothérapeutiques potentielles. La TbSLS4 s'était avérée auparavant être une sphingomyéline/éthanolamine phosphorylcéramide synthase bifonctionnelle, alors que les fonctions des autres n'avaient pas été caractérisées. Au moyen d'un système de synthèse acellulaire enrichi de liposome récemment décrit qui élimine les complications dues aux activités cellulaires de base, nous définissons sans ambiguïté la spécificité enzymatique de la famille multigénique entière. La TbSLS1 produit une inositol phosphorylcéramide, la TbSLS2 produit une éthanolamine phosphorylcéramide et la TbSLS3 est bifonctionnelle comme la TbSLS4. Ces résultats indiquent que la TbSLS1 est exclusivement responsable de la synthèse de l'inositol phosphorylcéramide dans les formes procycliques des parasites, conformément aux données publiées sur les jeux d'expression des gènes. Cette approche a également révélé que l'orthologue de *Trypanosoma cruzi* (TcSLS1) est une inositol phosphorylcéramide synthase spécialisée. Le système de synthèse acellulaire a permis une optimisation rapide des conditions de réaction pour ces enzymes et une mutagenèse spécifique au site pour modifier la spécificité du produit final. Un seul résidu à la position 252 (TbSLS1, Ser(252); TbSLS3, Phe(252)) influence fortement la spécificité enzymatique. Nous avons également utilisé ce système pour démontrer que l'auréobasidine A, un inhibiteur puissant des inositol phosphorylcéramide synthases fongiques, n'affecte significativement aucune des activités de TbSLS, ce qui est compatible avec la distance phylogénétique de ces deux groupes monophylétiques de synthèses de sphingolipides. Ces résultats représentent la première application d'une synthèse acellulaire pour la préparation rapide et l'annotation fonctionnelle de protéines intégrales de la membrane et illustrent, par conséquent, son utilité dans l'étude de systèmes d'enzymes autrement réfractaires.

15379. Siegel, T. N., Hekstra, D. R., Wang, X., Dewell, S. et Cross, G. A., 2010. Genome-wide analysis of mRNA abundance in two life-cycle stages of *Trypanosoma brucei* and identification of splicing and polyadenylation sites. [Analyse au niveau du génome de l'abondance d'ARNm dans les deux stades du cycle biologique de *T. brucei* et identification des sites d'épissage et de polyadénylation.] *Nucleic Acids Research*. **Publié en ligne le 12 avril.**

Laboratory of Molecular Parasitology, Laboratory of Living Matter and Genomics Resource Center, Université Rockefeller, 1230 York Avenue, New York, NY 10065, E-U. [george.cross@rockefeller.edu].

La transcription des gènes codant les protéines dans les trypanosomes est polycistronique et l'expression des gènes est principalement régulée par des mécanismes

post-transcriptionnels. Les motifs de la séquence dans les régions non traduites régulent le trans-épissage de l'ARNm et la stabilité de l'ARN, pourtant on sait où les séquences non traduites commencent et finissent pour très peu de gènes. Nous avons utilisé un séquençage de l'ARN à haut débit pour déterminer les niveaux d'ARNm au niveau du génome à l'état d'équilibre («transcriptomes») pour environ 90 pour cent du génome dans les deux stades du cycle biologique de *Trypanosoma brucei* cultivés *in vitro*. Près de 6 pour cent des gènes étaient exprimés de façon différentielle entre les deux stades du cycle biologique. Nous avons identifié des sites accepteurs d'épissage 5' (SAS) et des sites de polyadénylation (PAS) pour 6959 et 5948 gènes, respectivement. La plupart des gènes comporte entre un et trois SAS alternatifs mais les PAS sont plus dispersés. Pour 488 gènes, des SAS ont été identifiés en aval de l'ATG initiateur assigné à l'origine, de telle façon qu'un ATG suivant dans le cadre de lecture désigne supposément le début d'une véritable séquence de codage. Dans certains cas, un SAS alternatif donnera lieu à des ARNm codant des protéines avec des séquences différentes au N terminal. Nous avons pu identifier les introns de deux gènes qui, on le savait, en contenaient mais nous n'avons pas trouvé de gènes supplémentaires avec les introns. Notre étude démontre l'utilité de la technologie de séquençage de l'ARN pour étudier le paysage transcriptionnel d'un organisme dont le génome n'a pas été entièrement annoté.

15380. **Sienkiewicz, N., Ong, H. B. et Fairlamb, A. H., 2010.** *Trypanosoma brucei* pteridine reductase 1 is essential for survival *in vitro* and for virulence in mice. [La ptéridine réductase 1 de *T. brucei* est essentielle pour la survie *in vitro* et pour la virulence chez les souris.] *Molecular Microbiology*, **77** (3): 658-671.

Division of Biological Chemistry & Drug Discovery, College of Life Sciences, Université de Dundee, Dundee, R-U. [a.h.fairlamb@dundee.ac.uk].

Des méthodes de désactivation et de réduction immédiate des gènes ont été utilisées pour examiner le caractère essentiel de la ptéridine réductase (PTR1) dans le métabolisme de la ptéridine chez le trypanosome africain. Les tentatives visant à générer des mutants nuls pour la PTR1 dans les formes sanguines de *T. brucei* ont échoué; malgré l'intégration d'agents de sélection spécifiques au médicament dans le locus cible, le gène pour la PTR1 était soit conservé au même locus, soit ailleurs dans le génome. Toutefois, une interférence de l'ARN (ARNi) résultait en une réduction immédiate complète d'une protéine endogène après 48 h, suivie par la mort de la cellule au bout de 4 jours. Ce phénotype létal était supprimé par l'expression de la PTR1 de *Leishmania major* active du point de vue enzymatique dans les lignées avec ARNi ou par ajout de tétrahydrobioptérine aux cultures. La perte de la PTR1 était associée à des modifications morphologiques graves dues à une anomalie de la cytokinèse, qui résultait en des cellules comportant des noyaux et des kinétoplastes multiples ainsi que des flagelles détachés multiples. La microscopie électronique a également révélé un nombre accru de glycosomes, alors que la microscopie avec immunofluorescence a montré une coloration accrue et plus diffuse pour les enzymes de la matrice glycosomale, ce qui indique une erreur de localisation au cytosol. Cette erreur de localisation a été confirmée par des expériences de fractionnement avec de la digitonine. Les lignées de cellules avec ARNi étaient nettement moins virulentes que les parasites de type sauvage chez les souris et la virulence était restaurée dans la lignée (oe) désactivée par ARNi. Par conséquent, la PTR1 peut être une cible chimiothérapeutique pour la trypanosomose humaine africaine.

15381. **Simo, G., Herder, S., Cuny, G. et Hoheisel, J., 2010.** Identification of subspecies specific genes differentially expressed in procyclic forms of *Trypanosoma brucei* subspecies. [Identification des gènes spécifiques aux sous-espèces exprimés de façon différentielle dans les formes procycliques des sous-espèces de *T. brucei*.] *Infection, Genetics & Evolution*, **10** (2): 229-237.

Deutsches Krebsforschungszentrum, Division of Functional Genome Analysis (B070), Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg, Allemagne. [gsimoca@yahoo.fr].

Les sous-espèces de *Trypanosoma brucei* subissent un établissement et une maturation dans le mésogastre et dans les glandes salivaires des glossines, respectivement. Le succès de l'établissement des trypanosomes dans le mésogastre des glossines ainsi que leur migration vers les glandes salivaires dépendent de la capacité de ces parasites à s'adapter rapidement à leurs nouvelles conditions environnementales et à négocier les obstacles physiques. Pour identifier les gènes spécifiques aux sous-espèces qui sont régulés de façon différentielle au cours de l'établissement des sous-espèces de *T. brucei* dans le mésogastre des glossines, une analyse génomique comparative entre différentes sous-espèces de *T. brucei* a été effectuée au moyen de microréseaux contenant environ 23 040 fragments aléatoires de *T. brucei*. Les analyses de l'ensemble du génome des profils d'expression de l'ARN ont révélé environ 274 gènes exprimés de façon différentielle entre les sous-espèces de *T. brucei*. Approximativement 7 pour cent des clones régulés de façon différentielle ne correspondaient à aucun des gènes prédits de *T. brucei*. La plupart des produits de la transcription régulés de façon différentielle sont impliqués dans le transport à travers la membrane des cellules et aussi dans le métabolisme des purines. Les gènes régulés à la hausse de façon sélective dans *T. brucei gambiense* et dans *T. brucei rhodesiense* (*T. brucei* infectieux pour les humains) tels que snoRNA et HSP70 sont exprimés en réponse à un stress. Le taux élevé d'échec du processus d'établissement et de maturation de *T. brucei gambiense* au cours de la transmission cyclique chez les glossines peut résulter de l'incapacité de ce parasite à réguler sa croissance à cause de l'expression d'une variété de chaperons ou de protéines de choc thermique. Les gènes régulés à la hausse de façon sélective chez *T. brucei brucei* tels que les transporteurs NT8.1 de nucléosides/nucléobases et la S-adénosylméthionine synthétase peuvent favoriser l'établissement de cette sous-espèce dans le mésogastre des glossines. Ces gènes paraissent être des cibles potentielles pour des recherches portant sur le développement d'un vaccin bloquant la transmission des trypanosomes chez les glossines.

15382. **Simo, G., Njiokou, F., Tume, C., Lueong, S., De Meeus, T., Cuny, G. et Asonganyi, T., 2010.** Population genetic structure of Central African *Trypanosoma brucei gambiense* isolates using microsatellite DNA markers. [Structure génétique de la population d'isolats centrafricains de *T. b. gambiense* à l'aide de marqueurs d'ADN microsatellite.] *Infection, Genetics & Evolution*, **10** (1): 68-76.

Centre de recherches médicales, Institut de Recherches médicales et d'études des plantes médicinales (IMPM/MINRESI), PO Box 6163, Yaoundé, Cameroun. [gsimoca@yahoo.fr].

La variation génétique des loci des microsatellites est une méthode largement utilisée pour analyser la structure génétique de la population de microorganismes. Sept marqueurs microsatellites ont été utilisés ici pour caractériser des isolats de *Trypanosoma brucei gambiense* provenant de la sous-région d'Afrique centrale afin d'améliorer les connaissances sur la structure génétique de la population de cette sous-espèce. Ces marqueurs ont confirmé le faible polymorphisme génétique qui existe au sein des isolats centrafricains de *T. b. gambiense* provenant du même foyer et la forte différenciation entre des loci différents. La présence de nombreux génotypes de *T. b. gambiense* dans plusieurs locus et l'excès d'hétérozygotes trouvés dans la présente étude sont en faveur d'une reproduction clonale de ce parasite. Mais certaines données peuvent indiquer un événement de recombinaison unique dans un sous-échantillon. La valeur élevée de F_{ST} indique de faibles taux de migration entre les sous-populations de *T. b. gambiense* (foyers). Une valeur F_{IS} très négative suggère des tailles relativement petites de la population clonale de ce pathogène dans les différents foyers de la trypanosomose humaine en Afrique centrale.

15383. **Smith, T. K. et Butikofer, P., 2010.** Lipid metabolism in *Trypanosoma brucei*. [Le métabolisme des lipides chez *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **172** (2): 66-79.

Centre for Biomolecular Sciences, The North Haugh, Université St. Andrews, Écosse KY16 9ST, R-U. [tks1@st-andrews.ac.uk].

Les membranes de *Trypanosoma brucei* consistent en toutes les catégories eucaryotes majeures de glycérophospholipides et de sphingolipides. Celles-ci sont synthétisées *de novo* à partir de précurseurs obtenus soit de l'hôte, soit de lipides endocytosés catabolisés. Au cours des années récentes, un progrès considérable a été fait dans la caractérisation moléculaire et biochimique de plusieurs de ces voies biosynthétiques des lipides, au moyen de stratégies de désactivation des gènes ou d'interférence de l'ARN ou par une caractérisation enzymatique des réactions individuelles. Avec le génome achevé, ces études ont mis en évidence plusieurs différences possibles entre la biosynthèse des lipides chez les mammifères et chez les trypanosomes qui pourraient être exploitées pour développer des médicaments contre les maladies causées par ces parasites.

15384. **Sprehe, M., Fisk, J. C., McEvoy, S. M., Read, L. K. et Schumacher, M. A., 2010.** Structure of the *Trypanosoma brucei* p22 protein, a cytochrome oxidase subunit II-specific RNA-editing accessory factor. [Structure de la protéine p22 de *T. brucei*, un facteur accessoire d'édition de l'ARN spécifique à la sous-unité II de cytochrome oxydase.] *Journal of Biological Chemistry*, **285** (24): 18899-18908.

Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030, E-U. [maschuma@mdanderson.org].

15385. **Stagno, J., Aphasizheva, I., Bruystens, J., Luecke, H. et Aphasizhev, R., 2010.** Structure of the mitochondrial editosome-like complex associated TUTase 1 reveals divergent mechanisms of UTP selection and domain organization. [La structure de la TUTase 1 mitochondriale associée au complexe de type éditosome

règle des mécanismes divergents de sélection d'UTP et d'organisation du domaine.] *Journal of Molecular Biology*, **399** (3): 464-475.

Department of Molecular Biology and Biochemistry, Université de Californie, Irvine, CA 92697, E-U, et Center for Biomembrane Systems, Université de Californie, Irvine, CA 92697, E-U. [hudel@uci.edu].

Les réactions d'uridylylation de l'ARN catalysées par les transférases terminales de l'uridylyle (TUTase) jouent un rôle crucial dans la formation du transcriptome mitochondrial chez les trypanosomes. Deux TUTases mitochondriales éditant l'ARN ont été décrites : la TUTase 1 éditant l'ARN catalyse l'ARN guide, l'ARN ribosomal et la 3'-uridylylation de l'ARNm, et la TUTase 2 éditant l'ARN agit en tant que sous-unité du complexe central d'édition de l'ARN (appelé également l'éditosome 20S) pour effectuer l'édition guidée de l'ARNm par insertion d'U. Bien que la TUTase 1 d'édition de l'ARN et la TUTase 2 d'édition de l'ARN aient des fonctions distinctes et possèdent des propriétés enzymatiques différentes, leur domaine N-terminal catalytique et leur domaine C-terminal de reconnaissance des bases présentent un degré élevé de similarité, alors que leurs domaines intermédiaires sont moins conservés. La MEAT1 (TUTase 1 mitochondriale associée à un complexe de type éditosome), qui interagit avec un assemblage de type éditosome et est exclusivement spécifique à U, présente néanmoins une similarité limitée avec les TUTases d'édition et est dépourvue du domaine intermédiaire. Les structures cristallines d'apo MEAT1 et de MEAT1 liée à UTP raffinées à 1,56 Å et à 1,95 Å, respectivement, révèlent un mécanisme inhabituel de sélection d'UTP et d'organisation du domaine qui n'avait pas été observé auparavant dans les TUTases. En plus des facteurs déterminants établis de liaison invariable à l'UTP, nous avons identifié et vérifié des contributions cruciales de résidus spécifiques à la MEAT1 au moyen de la mutagenèse. En outre, la MEAT1 possède un nouveau domaine de pontage, qui s'étend du domaine C-terminal et établit des contacts hydrophobes avec le domaine du N-terminal, créant de ce fait une cavité adjacente au site de liaison de l'UTP. Contrairement à la TUT4 TUTase minimale, la MEAT1 ne présente aucune modification appréciable de sa conformation lors de la liaison de l'UTP et ne nécessite apparemment pas un substrat d'ARN pour sélectionner un triphosphate de nucléosides parent. Comme la MEAT1 est essentielle à la viabilité des formes sanguines et procycliques de *Trypanosoma brucei*, l'organisation unique de son site actif fait de cette protéine une cible attrayante pour le développement de trypanocides.

15386. **Stewart, M., Haile, S., Jha, B. A., Cristodero, M., Li, C. H. et Clayton, C., 2010.**

Processing of a phosphoglycerate kinase reporter mRNA in *Trypanosoma brucei* is not coupled to transcription by RNA polymerase II. [Le traitement d'un ARNm rapporteur de phosphoglycérate kinase chez *T. brucei* n'est pas associé à une transcription par la polymérase II de l'ARN.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **172** (2): 99-106.

Zentrum für Molekularbiologie der Universität Heidelberg, ZMBH-DKFZ Alliance, Im Neuenheimer Feld 282, 69120 Heidelberg, Allemagne. [ccclayton@zmbh.uni-heidelberg.de].

15387. **Subramanya, S., Armah, D. A. et Mensa-Wilmot, K., 2010.** *Trypanosoma brucei*: reduction of GPI-phospholipase C protein during differentiation is dependent on

replication of newly transformed cells. [*T. brucei* : la réduction de la protéine GPI-phospholipase C au cours de la différenciation dépend de la réplication de cellules récemment transformées.] *Experimental Parasitology*, **125** (3): 222-229.

Department of Cellular Biology, Université de Géorgie, 724 Biological Sciences, Athens, GA 30602, E-U. [mensawil@uga.edu].

Le parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* vit dans la circulation sanguine des vertébrés ou dans une glossine. L'expression d'un polypeptide GPI-phospholipase C (GPI-PLCp) dans le parasite est limitée à la forme sanguine. Les événements contrôlant la quantité de GPI-PLCp exprimée au cours de la différenciation ne sont pas pleinement compris. Notre analyse de «marquage et chasse» métabolique révèle que le GPI-PLCp est stable dans la forme sanguine. Toutefois, au cours de la différenciation du stade sanguin au stade procyclique de *T. brucei*, la traduction de l'ARNm codant le GPI-PLC cesse au bout de 8 h du début de la transformation. Le GPI-PLCp n'est pas perdu rapidement par les trypanosomes procycliques récemment transformés. Les nouvelles formes procycliques contiennent 400 fois plus de GPI-PLCp que les formes procycliques établies de *T. brucei*. La réduction de GPI-PLCp dans les formes procycliques au stade précoce est liée à la réplication du parasite. Seize divisions cellulaires sont nécessaires pour réduire la quantité de GPI-PLCp dans les formes procycliques récemment différenciées aux niveaux présents dans les formes procycliques établies. Le GPI-PLCp est conservé dans les souches de *T. brucei* qui échouent à se répliquer après la différenciation de la forme sanguine en la forme procyclique. Par conséquent, deux facteurs au moins contrôlent les niveaux de GPI-PLCp au cours de la différenciation de la forme sanguine de *T. brucei* : (i) une répression de la traduction de l'ARNm codant le GPI-PLC et (ii) une réplication soutenue de la forme procyclique récemment transformée de *T. brucei*. Les présentes études illustrent l'importance des divisions cellulaires répétées dans le contrôle de la quantité de GPI-PLCp à l'état d'équilibre au cours de la différenciation du trypanosome africain.

15388. **Swift, R. V. et Amaro, R. E., 2009.** Discovery and design of DNA and RNA ligase inhibitors in infectious microorganisms. [Découverte et conception des inhibiteurs de ligase de l'ADN et de l'ARN dans des microorganismes infectieux.] *Expert Opinion on Drug Discovery*, **4** (12): 1281-1294.

Department of Pharmaceutical Sciences, Université de Californie, Irvine, CA 92697, E-U. [ramaro@uci.edu].

Les membres de la superfamille de nucléotidyltransférase connue sous le nom de ligases de l'ADN et de l'ARN effectuent le processus enzymatique de ligature des polynucléotides. Ces gardiens de l'intégrité génomique partagent un mécanisme de ligature en trois étapes ainsi que des éléments structuraux centraux communs. Les ligases de l'ADN et de l'ARN ont toutes deux suscité une poussée d'intérêt en tant que cibles chimiothérapeutiques pour le traitement d'une gamme de maladies, y compris une infection bactérienne, le cancer et les maladies causées par les parasites protozoaires appelés trypanosomes. Dans le présent examen, nous concentrerons nos efforts sur le ciblage de microorganismes pathogènes; spécifiquement, les ligases bactériennes d'ADN dépendant de NAD⁺, qui sont des cibles prometteuses pour des antibiotiques à spectre large et les ligases d'édition de l'ARN dépendant de l'ATP provenant de *Trypanosoma brucei*, l'espèce

responsable de la maladie neurodégénérative dévastatrice, la maladie du sommeil africaine. Les structures cristallines de bonne qualité de la ligase de l'ADN dépendant de NAD⁺ et de la ligase d'édition de l'ARN de *Trypanosoma brucei* ont facilité le développement d'un certain nombre de pistes prometteuses. Pour les deux cibles, des progrès ultérieurs nécessiteront de surmonter les problèmes de perméabilité et d'améliorer la sélectivité et l'affinité.

15389. **Szoor, B., 2010.** Trypanosomatid protein phosphatases. [Les protéine phosphatases des trypanosomatides.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **173** (2): 53-63.

Centre for Immunity, Infection and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, King's Building, West Mains Road, Édimbourg EH9 3JT, R-U. [Balazs.Szoor@ed.ac.uk].

La phosphorylation des protéines est une des modifications post-traductionnelles les plus importantes qui régule divers processus de signalisation dans tous les organismes vivants connus. Dans la cellule, les protéine phosphatases et les protéine kinases jouent un rôle antagoniste dynamique, contrôlant l'état de phosphorylation des chaînes latérales des protéines contenant de la tyrosine (Tyr), de la sérine (Ser) et de la thréonine (Thr). La phosphorylation réversible module la fonction des protéines en initiant des modifications de la conformation, qui influence la formation de complexes de protéines, l'altération de l'activité des enzymes et des changements au niveau de la stabilité des protéines et de la localisation subcellulaire. Ces changements moléculaires affectent les cascades de signalisation qui régulent le cycle cellulaire, la différenciation, les interactions cellule-cellule et cellule-substrat, la motilité des cellules, la réaction immunitaire, les activités des canaux ioniques et des transporteurs, la transcription des gènes, la traduction de l'ARNm et le métabolisme fondamental. En plus de ces processus, dans les parasites unicellulaires comme *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi* et *Leishmania* spp., des voies de signalisation supplémentaires ont évolué pour permettre la survie des parasites dans l'environnement changeant de l'organisme du vecteur et de l'hôte. Au cours des récentes années, cinq génomes de trypanosomatides ont été séquencés et annotés, ce qui a permis de définir complètement la composition des phosphatomes des trypanosomatides. Les environnements très divers impliqués dans les différents stades du cycle biologique des kinétoplastidés pourraient avoir joué un rôle dans le développement d'un jeu de phosphatases spécifiques aux trypanosomatides en plus des orthologues de nombreuses protéine phosphatases d'eucaryotes supérieurs présentes dans les phosphatomes des kinétoplastidés. Malgré leurs phosphatomes bien décrits, peu de protéine phosphatases des trypanosomatides ont été caractérisées et étudiées *in vivo*. L'objectif du présent examen est de mettre à jour la portée de la recherche qui a été effectuée sur les protéine phosphatases des trypanosomatides.

15390. **Szoor, B., Ruberto, I., Burchmore, R. et Matthews, K. R., 2010.** A novel phosphatase cascade regulates differentiation in *Trypanosoma brucei* via a glycosomal signalling pathway. [Une nouvelle cascade de phosphatase régule la différenciation chez *T. brucei* par le biais d'une voie glycosomale de signalisation.] *Genes and Development*, **24** (12): 1306-1316.

Centre for Immunity, Infection, and Evolution, Institute of Immunology and Infection Research, School of Biological Sciences, Université d'Édimbourg, Édimbourg EH9 3JT, R-U. [Balazs.Szoor@ed.ac.uk].

Dans la circulation sanguine des mammifères, l'activité d'une tyrosine phosphatase, la TbPTP1, garde le parasite de la maladie du sommeil *Trypanosoma brucei* prêt à la transmission. Cela empêche la différenciation des formes trapues transmissibles jusqu'à l'entrée dans la glossine à la suite de quoi la TbPTP1 est désactivée et des changements majeurs au niveau de la physiologie du parasite sont initiés pour permettre la colonisation du vecteur arthropode. Au moyen d'une approche de piégeage du substrat, nous avons identifié l'étape en aval de cette voie de signalisation du développement en tant que DxTxT phosphatase, TbPIP39, qui est activée lors de la phosphorylation de la tyrosine et est, de ce fait, régulée négativement par la TbPTP1. *In vitro*, la TbPIP39 promeut l'activité de la TbPTP1, renforçant de ce fait sa propre répression, qui est atténuée par les déclencheurs de la différenciation chez les trypanosomes, le citrate et le cis-aconitate, générant une commutation régulatoire potentiellement bistable. Appuyant un rôle dans la transduction des signaux, la TbPIP39 devient rapidement phosphorylée par la tyrosine au cours de la différenciation et une élimination du produit de la transcription facilitée par un ARNi dans les formes trapues inhibe le développement du parasite. Il est intéressant de noter que la TbPIP39 se localise dans les glycosomes, des organelles de type péroxisome qui cloisonnent les réactions glycolitiques des trypanosomes parmi d'autres activités enzymatiques. Nos résultats invoquent une cascade de signalisation de la phosphatase dans laquelle le signal du développement est circulé à une organelle métabolique unique dans le parasite: le glycosome. Il s'agit de la première voie de signalisation de l'environnement prenant directement pour cible une organelle de type péroxisome dans une cellule eucaryote.

15391. **Takcz, I. D., Gupta, S. K., Volkov, V., Romano, M., Haham, T., Tulinski, P., Lebenthal, I. et Michaeli, S., 2010.** Analysis of spliceosomal proteins in trypanosomatids reveals novel functions in mRNA processing. [L'analyse des protéines du complexe d'épissage chez les trypanosomatides révèle de nouvelles fonctions dans le traitement de l'ARNm.] *Journal of Biological Chemistry*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Bar-Ilan University, Israël. [michael@mail.biu.ac.il].

Chez les trypanosomatides, tous les ARNm sont traités par le biais d'un trans-épissage bien qu'un cis-épissage se produise également. Dans le trans-épissage, un petit exon commun, le leader épissé qui est issu d'une petite espèce d'ARN du leader épissé, est ajouté à tous les ARNm. Les protéines Sm et Lsm sont des protéines noyaux qui se lient aux ARNpn d'U et sont essentielles à ces deux processus d'épissage. Dans la présente étude, les complexes associés SmD3 et Lsm3 ont été purifiés jusqu'à une homogénéité à partir de *Leishmania tarentolae*. Les complexes purifiés ont été analysés par spectrométrie de masse et 54 et 39 protéines ont été purifiées à partir des complexes SmD3 et Lsm, respectivement. Il est intéressant de noter que parmi les protéines purifiées à partir de Lsm3, aucun facteur de dégradation de l'ARNm n'a été détecté, comme dans les complexes Lsm d'autres eucaryotes. Le complexe U1A a été purifié et une analyse par spectrométrie de masse a identifié en plus des protéines de la petite ribonucléoprotéine nucléaire (snRNP) U1, des protéines co-purifiées comprenant le facteur de polyadénylation, le CPSF73. Les anomalies observées dans les

cellules où les protéines de la petite ribonucléoprotéine nucléaire U1 ont été désactivées suggèrent que la snRNP U1 fonctionne exclusivement dans le cis-épissage bien que l'U1A participe également à la polyadénylation et affecte le trans-épissage. L'étude a caractérisé plusieurs facteurs nucléaires spécifiques aux trypanosomes impliqués dans la biogénèse de snRNP, dont la fonction a été élucidée dans *Trypanosoma brucei*. Les facteurs conservés tels que PRP19, qui fonctionne au cœur de chaque cis-spliceosome, affectent également la modification de l'ARN du leader épissé ; GEMIN2, une protéine associée à la survie des neurones moteurs et impliquée dans une association sélective d'ARNpn d'U avec des protéines noyaux Sm chez les trypanosomes, est un régulateur principal de l'assemblage de la snRNP. La présente étude démontre l'existence de facteurs d'épissage spécifiques aux trypanosomatides mais également que les protéines snRNP conservées possèdent des fonctions spécifiques aux trypanosomes.

15392. **Tyc, J., Faktorova, D., Kriegova, E., Jirku, M., Vavrova, Z., Maslov, D. A. et Lukes, J., 2010.** Probing for primary functions of prohibitin in *Trypanosoma brucei*. [Recherche des fonctions principales de la prohibitine chez *T. brucei*.] *International Journal of Parasitology*, **40** (1): 73-83.

Biology Centre, Institute of Parasitology, Czech Academy of Sciences, and Faculty of Natural Sciences, Université de Bohême du sud, Ceske Budejovice (Budweis), République tchèque. [jula@paru.cas.cz].

Les prohibitines (PHB) 1 et 2 sont de petites protéines conservées impliquées dans un certain nombre de fonctions dans la mitochondrie ainsi que dans le noyau des cellules eucaryotes. Notre compréhension actuelle des fonctions des PHB provient des études d'organismes modèles tels que la levure, les vers et les souris mais un débat considérable subsiste en ce qui concerne les fonctions principales de ces protéines omniprésentes. Nous exploitons la génétique inverse facile à aborder de *Trypanosoma brucei*, l'organisme causant la maladie du sommeil africaine, afin d'analyser spécifiquement la fonction des PHB dans cet eucaryote fortement divergent. Au moyen d'une interférence de l'ARN (ARNi) inductible, nous montrons que la PHB1 est essentielle dans *T. brucei*, où elle est limitée à la seule mitochondrie de la cellule formant un complexe avec un poids moléculaire élevé. La PHB1 et la PHB2 semblent indispensables à la traduction mitochondriale. Leur élimination conduit à une diminution du potentiel de la membrane mitochondriale, toutefois aucun effet n'a été observé sur le niveau des espèces réactives de l'oxygène. Les flagellés dépourvus soit de la PHB1 ou de la PHB1 et de la PHB2 présentent des modifications morphologiques significatives de leur organelle, notamment son hypertrophie. Même longtemps après la perte des protéines PHB, l'ADNmt restait non altéré et des crêtes mitochondriales restaient présentes, bien que déplacées à la périphérie de la mitochondrie, contrairement aux autres eucaryotes.

15393. **Tyc, J., Long, S., Jirku, M. et Lukes, J., 2010.** YCF45 protein, usually associated with plastids, is targeted into the mitochondrion of *Trypanosoma brucei*. [La protéine YCF45, normalement associée aux plastides, est ciblée dans la mitochondrie de *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **173** (1): 43-47.

Biology Centre, Institute of Parasitology, Université de Bohême du sud, Ceske Budejovice, Budweis, République tchèque. [jula@paru.cas.cz].

15394. **Vanhollebeke, B., Uzureau, P., Monteyne, D., Perez-Morga, D. et Pays, E., 2010.** Cellular and molecular remodelling of the endocytic pathway during differentiation of *Trypanosoma brucei* bloodstream forms. [Remodélisation cellulaire et moléculaire de la voie endocytaire au cours de la différenciation des formes sanguines de *T. brucei*.] *Eukaryotic Cell*, **9** (8) 1272-1282.

Laboratoire de Parasitologie moléculaire, Institut de Biologie moléculaire et de Médecine, Université Libre de Bruxelles, 12 rue des Professeurs Jeener et Brachet, B-6041 Gosselies, Belgique et Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, 1550 Fourth Street, San Francisco CA 94158-2328, E-U. [epays@ulb.ac.be].

Au cours d'une infection chez les mammifères, les trypanosomes africains subissent une différenciation cellulaire considérable, puisque les formes longues et minces (SL) se divisant activement se transforment progressivement en formes intermédiaires et finalement en formes courtes et trapues (ST) quiescentes bloquées aux phases G1/G0. Les formes ST conservent des adaptations compatibles avec leur survie dans la circulation sanguine des mammifères telles qu'une activité endocytaire élevée mais elles présentent déjà des pré-adaptations aux conditions dans le mésogastre des insectes. Les besoins nutritionnels des formes ST doivent différer de ceux des formes SL parce qu'elles ne se multiplient plus. Nous signalons que dans les formes ST l'absorption de plusieurs ligands était réduite par rapport aux formes SL. En particulier, le complexe d'haptoglobine-hémoglobine (Hp-Hb) n'était plus absorbé à cause d'une régulation à la baisse spectaculaire de son récepteur parent TbHpHbR. Comme ce récepteur permet également l'absorption des particules trypanolytiques provenant du sérum humain, les formes ST étaient résistantes à la trypanolyse par les lipoprotéines du sérum humain. Ces observations ont permis à la fois une analyse par cytométrie de flux de la différenciation des SL en ST et la génération de populations de ST homogènes après une sélection positive suite à une exposition à des particules trypanolytiques. En outre, nous avons observé que dans les formes ST le lysosome se relocalise avant le noyau. Nous avons identifié de nouvelles particularités morphologiques et moléculaires qui caractérisent la différenciation des SL en ST.

15395. **Vaughan, S., 2010.** Assembly of the flagellum and its role in cell morphogenesis in *Trypanosoma brucei*. [Assemblage du flagelle et son rôle dans la morphogénèse des cellules chez *T. brucei*.] *Current Opinion in Microbiology*, **13** (4): 453-458.

School of Life Sciences, Université d'Oxford Brookes, Gipsy Lane, Oxford OX3 0BP, R-U. [svaughan@brookes.ac.uk].

Les flagelles eucaryotes sont des structures basées sur des microtubules nécessaires pour diverses fonctions, y compris la motilité des cellules et la perception sensorielle. La plupart des flagelles eucaryotes croissent à partir d'une cellule dans le milieu environnant mais lorsque le flagelle du parasite protozoaire *Trypanosoma brucei* sort de la cellule par le biais de la poche flagellaire, il est fixé le long de la longueur du corps cellulaire par une structure cytosquelettique appelée zone de fixation du flagelle. Les raisons exactes de la fixation du flagelle sont restées difficiles à trouver mais des observations selon lesquelles le flagelle fixé joue un rôle majeur dans la morphogénèse des cellules de cet organisme sont en

train d'émerger. Dans le présent examen, nous discutons les observations publiées au cours des quatre dernières années qui sont en train d'élucider le rôle du flagelle dans la ségrégation des organelles, l'héritage de la forme des cellules et la cytotokinèse.

15396. **Veitch, N. J., Johnson, P. C., Trivedi, U., Terry, S., Wildridge, D. et MacLeod, A., 2010.** Digital gene expression analysis of two life cycle stages of the human-infective parasite, *Trypanosoma brucei gambiense* reveals differentially expressed clusters of co-regulated genes. [L'analyse numérique de l'expression des gènes des deux stades du cycle biologique du parasite infectieux pour les humains, *T. b. gambiense*, révèle des grappes de gènes co-régulés exprimés de façon différentielle.] *BMC Genomics*, **11**: 124.

Wellcome Centre for Molecular Parasitology, Glasgow Biomedical Research Centre, Université de Glasgow, Glasgow, G12 8TA, R-UK. [nveit002@udcf.gla.ac.uk].

Le parasite ancien du point de vue de l'évolution, *Trypanosoma brucei*, est inhabituel dans la mesure où la plupart de ses gènes sont régulés de façon post-transcriptionnelle, ce qui conduit à la suggestion selon laquelle l'abondance des produits de la transcription de la plupart des gènes ne varie pas de façon significative entre les différents stades du cycle biologique malgré le fait que le parasite subit une remodelisation cellulaire et des modifications métaboliques considérables au cours de son cycle biologique complexe. Afin d'étudier cette question dans la sous-espèce pertinente du point de vue clinique, *Trypanosoma brucei gambiense*, qui est l'organisme causant la maladie létale humaine, la maladie du sommeil africaine, nous avons comparé le transcriptome des deux stades différents du cycle biologique, les formes sanguines potentiellement infectieuses pour les humains et les formes procycliques non infectieuses pour les humains au moyen d'une analyse numérique de l'expression des gènes (DGE). Plus d'onze millions d'étiquettes uniques ont été générés, produisant des données d'expression pour 7 360 gènes, couvrant 81 pour cent des gènes dans le génome. Par rapport à l'analyse de microréseau du parasite apparenté *T. b. brucei*, dix fois plus de gènes environ avec un changement de 2,5 fois des niveaux d'expression ont été détectés. L'analyse du transcriptome a révélé l'existence de plusieurs grappes de gènes exprimés de façon différentielle au sein du génome, ce qui indique que des gènes contigus, provenant sans doute de la même unité polycistronique, sont co-régulés soit au niveau de la transcription, soit au niveau de la stabilité du produit de la transcription. L'analyse DGE est extrêmement sensible pour détecter les différences d'expression des gènes, révélant premièrement qu'un nombre de gènes beaucoup plus grand qu'identifié auparavant est régulé par le stade et, deuxièmement et de façon plus importante, cette analyse a révélé l'existence de plusieurs grappes de gènes exprimés de façon différentielle présentes sur ce qui semble être les mêmes unités polycistroniques, un phénomène qui n'avait pas été observé auparavant dans les études de microréseau. Ces grappes de gènes régulés de façon différentielle s'ajoutent aux unités polycistroniques d'ARN polymérase I des glycoprotéines variables de surface identifiées auparavant et aux sites d'expression de la procycline qui codent les principales protéines de surface du parasite. Cela soulève un certain nombre de questions au sujet de la fonction et de la régulation des grappes de gènes qui justifient clairement des études ultérieures.

15397. **Worthen, C., Jensen, B. C. et Parsons, M., 2010.** Diverse effects on mitochondrial and nuclear functions elicited by drugs and genetic knockdowns in bloodstream stage *Trypanosoma brucei*. [Effets divers sur les fonctions mitochondriales et nucléaires suscités par des médicaments et des réductions génétiques immédiates dans le stade des formes sanguines de *T. brucei*.] *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **4** (5): e678.

Seattle Biomedical Research Institute, Seattle, Washington, E-U.
[marilyn.parsons@sbri.org].

Les options en ce qui concerne le traitement de la maladie létale pour les humains, la trypanosomose humaine africaine, sont limitées à un petit nombre de médicaments qui sont toxiques ou qui font l'objet d'une résistance croissante. De nouveaux médicaments éliminant les organismes causant la maladie, des sous-espèces de *Trypanosoma brucei*, sont donc nécessaires d'urgence. On en sait peu sur les mécanismes cellulaires qui entraînent la mort de la forme sanguine pathogène. Nous avons, par conséquent, effectué la première comparaison côte à côte des effets cellulaires d'inducteurs multiples d'élimination qui ciblent différents systèmes dans les formes sanguines des parasites, y compris six médicaments (la pentamidine, la prostaglandine D₂, la quercétine, l'étoposide, la camptothécine et une tétrahydroquinoline) et six réductions immédiates par ARNi qui ciblent des fonctions cellulaires distinctes. Tous les composés testés étaient statiques à de faibles concentrations et létaux à des concentrations élevées. Les parasites morts ont été quantifiés rapidement par une diffusion vers l'avant et sur le côté au cours d'une cytométrie de flux, tels que confirmés par une coloration avec un homodimère de l'éthidium et une estérase, rendant ces essais commodes pour quantifier la mort des parasites. Les divers traitements ont généré des combinaisons différentes d'anomalies dans le potentiel mitochondrial, les espèces réactives de l'oxygène, le cycle cellulaire et la ségrégation du génome. Aucune indication d'une exposition à la phosphatidylsérine, un marqueur de l'apoptose, n'a été observée. La réduction des niveaux d'ATP était à la traîne de la diminution du nombre de cellules vivantes. Même lorsque l'impact sur la croissance était similaire au bout de 24 h, les cellules traitées avec les médicaments présentaient des différences spectaculaires au niveau de leur capacité à proliférer davantage, ce qui démontre des différences de la réversibilité des effets induits par les divers composés. Les parasites présentaient des phénotypes différents selon le traitement mais aucun de ceux-ci ne pouvait prédire clairement si des cellules apparemment vivantes pouvaient continuer à proliférer après le retrait des médicaments ou non. Nous suggérons, par conséquent, que des essais de prolifération clonale peuvent être une étape utile dans la sélection des composés antitrypanosomiens à développer davantage. Élucider les événements génétiques ou biochimiques entamés par les composés ayant les effets les plus profonds sur la prolifération subséquente peut identifier de nouveaux moyens d'activer des voies de mort cellulaire.

15398. **Wright, J. R., Siegel, T. N. et Cross, G. A., 2010.** Histone H3 trimethylated at lysine 4 is enriched at probable transcription start sites in *Trypanosoma brucei*. [L'histone H3 triméthylée à lysine 4 est enrichie à des sites probables de l'initiation de la transcription chez *T. brucei*.] *Molecular & Biochemical Parasitology*, **172** (2): 141-144.

Laboratory of Molecular Parasitology, Université Rockefeller, 1230 York Avenue, New York, NY 10065, E-U. [george.cross@rockefeller.edu].

Des études récentes ont identifié des modifications de l'histone et suggéré un rôle pour la régulation épigénétique des gènes chez *Trypanosoma brucei*. La modification de l'histone H4K10ac et des variants de l'histone, H2AZ et H2BV, se situe dans des sites probables de l'initiation de la transcription. Bien que toutes les histones de *T. brucei* aient des extrémités du N-terminal très divergentes du point de vue de l'évolution, l'histone H3 présente une conservation avec d'autres organismes eucaryotes dans 6 des 8 acides aminés comprenant la lysine 4. Une tri-méthylation de H3K4 est généralement associée à une transcription. Nous avons donc généré un anticorps spécifique à H3K4me3 de *T. brucei* et effectué une immunoprécipitation et un séquençage à haut débit dans les chromosomes. Nous montrons que H3K4me3 est enrichie au début des unités polycistroniques de transcription dans des régions divergentes de commutation des brins et dans d'autres sites de redéclenchement de la transcription l'ARN polymérase II. H3K4me3 se co-localise en grande partie avec H4K10ac, mais avec une obliquité vers le côté en amont du pic de H4K10ac, ce qui suggère qu'elle est une composante de nucléosomes spécifiques qui jouent un rôle dans l'initiation de la transcription par Pol II.

15399. **Xia, Y., Zhang, Y., Jiang, S. et Cheng, H., 2010.** CD4(+) T-cell anergy induced by lin(-)CD117(c-kit⁺) stem cell-derived immature dendritic cells loaded with nuclear antigen derived from *Trypanosoma equiperdum*. [Anergie des lymphocytes T induite par des cellules dendritiques immatures issues de cellules souches lin(-)CD117(c-kit⁺) chargées d'antigène nucléaire provenant de *T. equiperdum*.] **Autoimmunity. Publication électronique avant l'impression le 7 avril.**

Department of Dermatology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, R. P. de Chine.

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices de l'antigène professionnelles, qui ont la capacité extraordinaire d'initier les principales réactions immunitaires facilitées par des lymphocytes T naïfs. Afin d'étudier le rôle des CD dans l'induction de la tolérance spécifique à l'antigène, les CD immatures (CDim) et matures (CDm) ont été générées *in vitro* à partir de cellules souches lin(-)CD117(c-kit⁺) isolées dans de la moelle osseuse de souris. Une cytométrie de flux et une microscopie confocale ont été utilisées pour caractériser les phénotypes des CD. Ces cellules étaient chargées d'un antigène nucléaire issu de *Trypanosoma equiperdum* puis co-cultivées avec des lymphocytes T CD4⁺ naïfs. Nous avons trouvé que les lymphocytes T traités avec les CDim présentaient des niveaux de prolifération et une expression de l'interleukine (IL)-2, IL-4, IL-12 dans la cytokine et de l'interféron gamma plus faibles que les lymphocytes T traités avec des CDm. Ces résultats ont démontré que l'état de maturation des CD est crucial pour empêcher la production d'autoanticorps.

15400. **Yao, Y., Gao, G. et Li, D., 2010.** Cloning, expression, purification and activity assay of *Trypanosoma brucei* phenylalanyl-tRNA synthetase in *Escherichia coli*. [Essai de clonage, d'expression, de purification et d'activité de la phénylalanyl-ARNt synthétase de *T. brucei* dans *E. coli*.] *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, **26** (1): 130-135.

School of Pharmacy, Université Shanghai Jiaotong, Shanghai 200240, Chine.

15401. **Young, S. A. et Smith, T. K., 2010.** The essential neutral sphingomyelinase is involved in the trafficking of the variant surface glycoprotein in the bloodstream form of *Trypanosoma brucei*. [La sphingomyélinase neutre essentielle est impliquée dans la circulation de la glycoprotéine variable de surface dans la forme sanguine de *T. brucei*.] *Molecular Microbiology*, **76** (6): 1461-1482.

Biomolecular Science, The North Haugh, Université St. Andrews, Fife, Écosse KY16 9ST, R-U.

La sphingomyéline est le principal sphingolipide chez *Trypanosoma brucei*, l'organisme causant la maladie du sommeil africaine. Une caractérisation *in vitro* et *in vivo* de la sphingomyélinase neutre de *T. brucei* démontre qu'elle est directement impliquée dans le catabolisme de la sphingomyéline. Des études de la désactivation des gènes dans la forme sanguine du parasite indiquent que la sphingomyélinase neutre est essentielle à la croissance et à la survie, mettant en évidence que la biosynthèse *de novo* de la céramide est incapable de compenser la perte de catabolisme de la sphingomyéline. Le phénotype de la désactivation conditionnelle a fourni un nouvel aperçu des voies endocytaires et exocytaires très actives dans la forme sanguine de *T. brucei*. Par conséquent, la formation de céramide dans le réticulum endoplasmique affecte le tri après l'appareil de Golgi et le rythme de dépôt de glycoprotéine variable de surface ancrée dans le GPI récemment synthétisée sur la surface des cellules. Cela influence directement la vitesse correspondante de l'endocytose, par le biais des endosomes de recyclage, de la glycoprotéine variante de surface pré-existant à la surface des cellules. Les trypanosomes utilisent ce mécanisme endocyttaire et exocyttaire couplé pour maintenir la densité cellulaire de son revêtement protecteur crucial en glycoprotéine variable de surface. La TbnSMase est, par conséquent, validée génétiquement en tant que cible chimiothérapeutique contre les trypanosomes africains et suggère qu'interférer avec le transport endocyttaire de la glycoprotéine variable de surface est une stratégie très souhaitable pour le développement de médicaments contre la trypanosomose africaine.

15402. **Zhou, Q., Gheiratmand, L., Chen, Y., Lim, T. K., Zhang, J., Li, S., Xia, N., Liu, B., Lin, Q. et He, C. Y., 2010.** A comparative proteomic analysis reveals a new bilobe protein required for bi-lobe duplication and cell division in *Trypanosoma brucei*. [Une analyse protéomique comparative révèle une nouvelle protéine bilobée nécessaire pour la duplication du bi-lobe et la division cellulaire chez *T. brucei*.] *PLoS One*, **5** (3): e9660.

Department of Biological Sciences, Université nationale de Singapour, Singapour. [dbshyc@nus.edu.sg].

Une structure bilobée associée à l'appareil de Golgi s'était auparavant avérée importante pour la duplication de l'appareil de Golgi et la division cellulaire chez *Trypanosoma brucei*. Pour mieux comprendre ses fonctions, une protéomique comparative a été effectuée sur des complexes flagellaires extraits (y compris le flagelle et les structures associées au flagelle telles que les corps basaux et le bilobe) et des flagelles purifiés afin

d'identifier de nouvelles protéines du bilobe. Une protéine contenant des répétitions riches en leucine, TbLRRP1, a été caractérisée en tant que nouveau composant du bilobe. La partie antérieure du bilobe étiqueté par la TbLRRP1 est adjacente à l'appareil de Golgi et la partie postérieure est étroitement associée au collier de la poche flagellaire marqué par la TbBILBO1. Un appauvrissement inductible de TbLRRP1 par une interférence de l'ARN inhibait la duplication du bilobe ainsi que l'appareil de Golgi adjacent et le collier de la poche flagellaire. La formation d'une nouvelle zone de fixation du flagelle et la division des cellules subséquentes étaient également inhibées, ce qui suggère un rôle crucial du bilobe dans la biogenèse de l'appareil de Golgi, du collier de la poche flagellaire et de la zone de fixation du flagelle.

15403. **Zimmermann, R., Eyrisch, S., Ahmad, M. et Helms, V., 2010.** Protein translocation across the ER membrane. [Translocation des protéines à travers la membrane du réticulum endoplasmique.] *Biochimica et Biophysica Acta*. **Sous presse, épreuve corrigée.**

Medical Biochemistry & Molecular Biology, Université de Saarland, D-66041 Homburg, Allemagne. [bcrzim@uks.eu].

La translocation des protéines dans le réticulum endoplasmique (RE) est la première étape décisive dans la biogenèse de la plupart des protéines des organelles extracellulaires et de nombreuses protéines solubles dans les cellules eucaryotes. Elle est apparentée du point de vue mécaniste à l'exportation de protéines des eubactéries et des archées et à l'intégration de protéines membranaires récemment synthétisées dans la membrane du RE et les membranes plasmiques des eubactéries et des archées (à l'exception des protéines membranaires ancrées dans l'extrémité). Typiquement, la translocation des protéines dans le RE implique des peptides signaux clivables du N terminal dans les protéines précurseurs et des composants sophistiqués du mécanisme de transport dans le cytosol, la membrane du RE et la lumière du RE. Selon l'hydrophobicité et/ou la teneur globale en acides aminés de la protéine précurseur, le transport peut avoir lieu co- ou posttraductionnellement. Le mécanisme respectif détermine les besoins pour certains composants cytosoliques du transport. Les deux mécanismes fusionnent au niveau de la membrane du RE, spécifiquement dans le complexe hétérotrimère Sec61 présent dans la membrane. Le complexe Sec61 fournit un site de reconnaissance des peptides signaux et forme un canal conduisant les polypeptides. Apparemment, le complexe Sec61 est dépendant de divers ligands, tels que les peptides signaux des substrats du transport, les ribosomes (dans le transport cotraductionnel), et le chaperon moléculaire de la lumière de RE, BiP. La liaison de BiP au nouveau polypeptide contribue à l'efficacité et au caractère unidirectionnel du transport. Des aperçus récents de la structure du complexe Sec61 et la comparaison des mécanismes de transport dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*, le parasite pour les humains *Trypanosoma brucei*, et les mammifères ont diverses implications mécanistes et médicales potentielles importantes.

ISBN 978-92-5-206758-0 ISSN 1812-2450



I2014F/1/01.11