

Génétique, génétique des populations, évolution

■■■■ **Ushuaia ou les limites de l'extrême... d'où viennent les Américains.** Il est généralement admis que le peuplement du Nouveau Monde est le résultat de trois migrations successives, indépendantes les unes des autres, de groupes humains venus d'Asie par le détroit de Béring, la dernière en date étant celle des Inuits. La diversité phénotypique des Amérindiens, l'existence de trois langues originelles, sont en faveur de cette hypothèse mais de nombreuses incertitudes subsistent qui alimentent maintes controverses (*m/s n° 10, vol. 7, p. 1102*). L'étude de l'ADN mitochondrial a montré qu'il existait dans la population amérindienne contemporaine quatre groupes haplotypiques distincts (de A à D) différemment distribués selon les régions, le groupe B étant essentiellement confiné à la région centrale du continent, le groupe A diminuant au fur et à mesure qu'on descend vers le sud. Un fait est malheureusement certain : à l'arrivée des Européens, les Indiens furent décimés, en grande partie par les épidémies, surtout au Nord-Est et dans l'extrême Sud. Ainsi, ont complètement disparu les aborigènes de la Patagonie, les Aonikenk, dont le déclin commença au XVIII^e siècle, de même que les trois groupes distincts qui habitaient la Terre de Feu (Selknam, Yamana et Kaweskar). Les missionnaires anglais en avaient

dénombré entre 2 à 3 000 à la fin du XIX^e siècle mais les derniers survivants moururent au début du XX^e siècle. Ils peuplaient tout le Sud du continent depuis au moins 6 000 ans, et les études archéologiques ont retrouvé tout le long du canal de Beagle des traces d'une civilisation bien développée montrant qu'il s'agissait d'un peuple de marins utilisant des canots, les autres étant des chasseurs. Il était évidemment tentant de savoir s'ils avaient pu contribuer au peuplement du continent américain. Comme un certain nombre de squelettes de ces quatre groupes humains sont conservés dans différents musées chiliens et argentins, et qu'il est techniquement possible d'extraire de l'ADN de fragments d'os ou de momies (des momies précolombiennes ont ainsi pu être analysées [1]), des prélèvements de 71 individus (dents et fragments d'os costal) furent confiés à une équipe de Barcelone [2]. L'extraction de l'ADN mitochondrial fut réalisée avec succès pour 60 échantillons. L'amplification par PCR fut ensuite effectuée avec le plus grand soin (expérimentateurs et locaux différents, témoins positifs et négatifs). Après une digestion par les enzymes de restriction permettant de reconnaître les groupes haplotypiques amérindiens suivie d'une électrophorèse, il fut constaté que seuls les groupes C et D étaient retrouvés. On pourrait, pour expliquer l'absence des groupes A et B, invoquer une dérive génétique ou encore un biais dans le recrutement des échantillons recueillis. Cela est peu probable et il est plus logique de supposer que les hommes qui s'installèrent dans l'extrême Sud du continent américain ne possédaient pas ces deux groupes haplotypiques. Il s'agirait donc d'une vague différente d'immigrants qui seraient restés, pendant plus de 10 000 ans, confinés dans ces régions extrêmes, sans se mêler aux autres vagues migratoires qui se sont répandues sur l'ensemble du pays. Par conséquent, les aborigènes d'Ushuaia,

aujourd'hui disparus, n'auraient pas transmis leur lignage. Ajoutons qu'on vient de découvrir récemment dans des grottes préhistoriques de la forêt amazonienne les traces d'un groupe paléo-indien jusqu'alors inconnu [3]. L'histoire ancienne du Nouveau Monde n'a certainement pas dit son dernier mot.

[1. Salvo JJ, *et al. Am J Phys Anthropol* 1989; 78: 295.]

[2. Lalueza C, *et al. Hum Mol Genet* 1997; 6: 41-6.]

[3. Roosevelt AC, *et al. Science* 1996; 27: 373-84.]

■■■■ **IL-9-R: un gène migrateur.**

Chez les mammifères, les gènes portés par le chromosome X le sont dans toutes les espèces. On ne connaissait que trois gènes ayant transgressé cette règle: le gène *Cln4* (codant pour un canal chlorure) qui, selon les espèces de souris, est porté soit par l'X, soit par un autosome (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1617*) et les gènes *CSF2RA* (*colony stimulating factor receptor A*) et *IL2RA* (codant pour un des récepteurs de l'interleukine-2), tous deux situés dans la région pseudoautosomique des bras courts de l'X et de l'Y chez l'homme, alors qu'ils sont autosomiques chez les souris. On vient de découvrir un quatrième gène: *IL-9-R*, autre récepteur d'une interleukine, qui est porté par le chromosome 16 chez les souris, alors que chez l'homme il se trouve dans l'autre région pseudoautosomique commune à l'X et à l'Y, située sur les bras longs ou XqPAR, de découverte plus récente et moins explorée que la XpPAR (*m/s n° 1, vol. 9, p. 107*). Il est probable que ce gène *IL-9-R* est autosomique chez les mammifères et que l'événement qui l'a transporté sur les gonosomes est récent puisqu'un groupe belge vient de démontrer par hybridation *in situ* qu'il était absent sur l'Y des

gorilles et des chimpanzés [1]. Les gènes des régions pseudoautosomiques ayant des statuts d'inactivation divers, il fallait donc voir sans tarder comment se comportait *IL-9R*. En étudiant les transcrits dans des lignées humaines, féminines et masculines, la même équipe belge put observer une expression aussi bien pour l'X inactif que pour l'X actif et pour l'Y. Ce mode de fonctionnement n'était pas prévisible puisque le gène *SYBL1* (codant pour un analogue de la synaptobrevine), porté par cette même région XqPAR, non seulement subit l'inactivation lorsqu'il est porté par l'X inactivé mais ne s'exprime pas non plus lorsqu'il est porté par l'Y. Il faut aussi retenir qu'il existe plusieurs pseudogènes chez l'homme et chez les grands singes, toujours situés dans des régions télomériques comme celle occupée par XqPAR. Pour retracer l'histoire du gène *IL-9R* au cours de l'évolution chez les mammifères, on peut se demander s'il n'existait pas d'abord un gène ancestral, autosomique, dans une région télomérique de ce qui deviendra le chromosome 16 humain. Des translocations terminales, avec perte de l'exon 1, auraient donné les pseudogènes que l'on retrouve aussi chez les singes supérieurs. Plus tard, au cours de l'évolution de l'homme, une translocation se serait produite sur le chromosome X, suivie d'une translocation entre les deux bras longs de l'X et de l'Y. Cette interprétation reste évidemment à vérifier, mais ce genre de recherche sur les migrations des gènes au cours de l'évolution peuvent nous apporter de nouvelles connaissances sur l'évolution des génomes et, dans le cas particulier que nous venons de relater, sur les modalités de contrôle du statut d'inactivation des gènes portés par l'X.

[1. Vermeersch JR, et al. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1-8.]

■■■ Vers un darwinisme moléculaire? Les singes colobes ne mangent que des feuilles et ils sont les seuls, parmi les primates, à digérer comme des ruminants. Ils ont, en effet, une panse œsophagienne dans laquelle leur nourriture végétale subit une décomposition par les bactéries anaérobies qui attaquent en particulier la cellulose. Les aliments passent ensuite dans l'estomac où des concentrations élevées de lysosyme arrêtent le processus bactérien. Et la séquence protéique de leur lysosyme a évolué dans le même sens que celui de la vache, par comparaison avec les autres primates (en particulier avec les cercopithèques) [1]. Voici qui semble aller dans le sens d'une évolution adaptative, concept fondamental de la théorie darwinienne. Or, jusqu'à présent, les tentatives pour trouver, à l'échelon moléculaire des confirmations d'une sélection directionnelle n'ont guère été couronnées de succès [2]. D'autant qu'il n'est pas facile d'en faire la démonstration. Reconstituer les séquences ancestrales, trouver à quel moment – et à quel rythme –, les mutations sélectives se sont produites nécessitent de recourir à des méthodes de reconstruction phylogénétique à la fois complexes et empiriques comme la méthode de distances et la méthode de parcimonie, déjà exposées dans *médecine/sciences* [3, 4]. Mais un modèle aussi tentant: les mêmes mutations survenant dans une enzyme de deux espèces aussi différentes que les singes colobes et les bovins méritait d'être analysé. L'équipe d'Albany (NY, USA) qui s'est donné la peine de le faire n'a pas eu à le regretter car elle vient de réussir une des premières démonstrations convaincantes de la réalité d'un «darwinisme moléculaire» [5]. Pour la comprendre, un bref rappel est nécessaire. Au cours du temps, des mutations, à type de substitutions d'un acide nucléique, surviennent fréquemment dans l'ADN. Comme le code est dégénéré, certaines substitutions n'entraînent aucune

conséquence: le même acide aminé est produit. On parle alors de substitutions synonymes. D'autres, les seules qui puissent servir l'évolution, se traduisent par le remplacement d'un acide aminé par un autre. Ce sont les substitutions non synonymes. Si les substitutions nucléotidiques vont dans le sens d'un processus de mutation-sélection, on doit observer une fréquence de substitutions non synonymes (ou KA) supérieure à la fréquence des substitutions synonymes (ou KS). Pour en faire la preuve, il faut disposer d'un arbre phylogénétique précis et fourni, et comparer entre elles les séquences protéiques des espèces les plus proches, par deux, puis en groupes. Les chercheurs, en se fondant sur l'arbre phylogénétique des primates, ont séquencé le lysosyme d'un certain nombre de colobes, de cercopithèques et d'hominoïdes (une dizaine d'espèces pour chaque phylum). Ils ont ensuite comparé les rapports KA/KS de toutes ces espèces et reconstitué la séquence ancestrale (selon les deux méthodes, de distances et de parcimonie) ainsi que l'histoire de l'évolution du lysosyme dans les trois phylums. Leurs résultats sont les suivants: des mutations adaptatives sont effectivement survenues pendant une brève période dans le lignage ancestral des colobidés, après qu'ils se furent séparés des cercopithèques, mais avant la division entre colobes africains et colobes du Sud-Est asiatique, ou entelles, ou langurs hanouman. En outre, chez les hominoïdes, il s'est aussi produit un épisode de mutation-sélection, sans qu'on puisse savoir avec certitude à quel mécanisme adaptatif il répondait. Les longs intervalles de sélection négative qui ont suivi auraient pu masquer ces brèves périodes d'évolution adaptative si les études comparatives des rapports KA/KS avaient été faites entre des espèces trop éloignées. L'avenir nous dira s'il s'agit d'un phénomène exceptionnel ou si d'autres évolutions moléculaires orientées ont accom-

pagné d'autres épisodes d'adaptation. Il existe certes bien d'autres exemples de protéines corrélées à des adaptations, morphologiques, par exemple. La méthode utilisée ici mérite vraiment d'être reprise par d'autres, à condition de faire les bons choix [6].

- [1. Stewart CB, *et al. Nature* 1986; 330: 401-4.]
- [2. Matic I, *et al. Med Sci* 1996; 12: 891-8.]
- [3. Philippe H, *et al. Med Sci* 1995; 11: I-XIII (n° 8).]
- [4. Adoutte A, *et al. Med Sci* 1996; 12: I-XIX (n° 2).]
- [5. Messier W, Stewart CB. *Nature* 1997; 385: 151-4.]
- [6. Sharp PM. *Nature* 1997; 385: 111-2.]

■■■■ **Out of Asia : une mutation privée chez les Tziganes devrait permettre de vérifier l'hypothèse de leur migration hors de l'Inde, il y a environ 10 siècles.** Une brève du numéro de janvier de *médecine/sciences (m/s n° 1, vol. 13, p. 130)* commentait la mise en évidence dans un isolat de Tziganes de Bulgarie d'un nouveau locus morbide de neuropathie périphérique démyélinisante localisé sur le chromosome 8. Par-delà son intérêt nosologique, ce travail mettait l'accent sur le fait que les outils de la génétique moléculaire n'ont jusqu'à présent guère été utilisés pour étudier les Tziganes. Dans sa livraison de décembre 1996 la revue *Human Molecular Genetics* publie la découverte d'une mutation dans le gène de la gamma-sarcoglycane (γ -SG) [1] exclusivement trouvée chez des Tziganes de France, Espagne et Italie [2]. Il s'agit d'une mutation faux-sens entraînant le remplacement d'une cystéine par une tyrosine (C283Y) dans une région très conservée de l'une des protéines du complexe sarcolemmique des sarcoglycane,

affilié à la *dystrophin connection*. A l'état homozygote cette mutation entraîne une dystrophie musculaire progressive sévère, ressemblant par son évolution à une myopathie de Duchenne, mais frappant également garçons et filles (locus *LGMD2C* en 13q12). Cette mutation semble être « privée » dans la mesure où elle n'a été retrouvée dans aucune autre population normale ou myopathe. Surtout, cette mutation est en complet déséquilibre de liaison avec un allèle d'un marqueur microsatellite situé dans un intron du gène γ -SG (*D13S232*), suggérant fortement un effet fondateur [2]. Curieusement, alors que la diaspora des Tziganes a suscité l'intérêt des sociologues, des ethnologues, des historiens, des linguistes, elle a été assez peu étudiée par les généticiens des populations, et seulement à l'aide de marqueurs protéiques (groupes sanguins, groupes HLA). Or, malgré leur dispersion géographique, les Tziganes peuvent être considérés comme un isolat, d'une part à cause d'une origine ancestrale commune, d'autre part à cause de l'endogamie assez stricte pratiquée chez les descendants du noyau ancestral. On pense que celui-ci était constitué par des tribus nomades du Nord de l'Inde ayant entamé une migration vers l'Ouest au XI^e siècle de notre ère. Les mutations propres à un groupe ethnique peuvent être utilisées comme critère de parenté. Ainsi l'observation d'une mutation commune aux deux principaux groupes de Tziganes (les Roms et les Manouches) est un argument génétique en faveur de leur origine commune puisque certains historiens n'excluent pas l'existence de plusieurs vagues de migrations. La taille de l'haplotype ancestral conservé autour de la mutation permet d'estimer l'âge de cette mutation: plus l'haplotype est ancien plus la région conservée est petite. Les premières données permettent d'estimer que la mutation fondatrice C283Y est survenue il y a au moins 60 générations, soit environ 12 siècles, donc avant la date

présumée de la première vague de migration hors de l'Inde. Il est désormais possible de vérifier l'hypothèse des historiens, en analysant les autres Tziganes de l'Est de l'Europe, et en remontant la filière jusqu'à la population ancestrale.

- [1. Duclos F, *et al. Med Sci* 1995; 11: 1732-6.]
- [2. Piccolo F, *et al. Hum Mol Genet* 1996; 5: 2019-22.]

Première Annonce

IIFR
 Institut fédératif de recherche
 Cellules épithéliales
 Inserm – Université Paris 7
 Denis-Diderot – CHU X. Bichat

**Interactions structurales
 et fonctionnelles
 entre les cellules épithéliales
 et la matrice extracellulaire :
 rôle des protéines d'adhésion**

Paris, 23-24 avril 1997

Pour plus d'information,
 contacter E. Giesen
 au 01 44 85 63 97,
 télécopieur : 01 44 85 63 98,
 e-mail : colloque@bichat.inserm.fr.

**m/s ANNIVERSAIRE EN
 VIDÉO-CASSETTES**

Les conférences de la journée
 du 10^e anniversaire de *médecine/
 sciences* du 16 mars 1995 sont
 disponibles sur vidéo-cassettes
 auprès de :

ASSOCIATION DIFFUSION
 DES CONNAISSANCES
 2, avenue Léon-Bernard,
 35043 Rennes Cedex, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Un autre gène de prédisposition aux thromboses veineuses profondes.** La prédisposition aux thromboses veineuses profondes est souvent un problème grave pour lequel on ne dispose que d'explications partielles. On a pu démontrer l'existence d'allèles pathologiques de la protéine C, la protéine S, l'antithrombine ou du fibrinogène; ils restent peu fréquents. Un défaut d'activation de la protéine C par un variant du facteur V (facteur V Leiden) est, dans les populations européennes, un facteur de risque important (*m/s n° 2, vol. 10, p. 231*). Plusieurs observations ont suggéré dernièrement que la coexistence de mutations affectant différents gènes aurait un effet épistatique favorisant les thromboses. Cette hypothèse vient d'être confortée par une observation effectuée par le même groupe de RM Bertina (*Leiden University Hospital, Pays-Bas*) [1]. En explorant le gène de la prothrombine comme un candidat éventuel, les auteurs ont trouvé dans la partie 3' non traduite du gène une mutation G → A présente chez 18 % des sujets à risque familial et chez seulement 1 % des témoins. Cette mutation s'accompagne d'une augmentation de la concentration plasmatique de prothrombine, et multiplierait par 2,8 le risque de thrombose veineuse profonde. Parmi les sujets à risque et avec mutation de la prothrombine, enfin, la présence concomitante d'une mutation du facteur V Leiden est observée dans 40 % des cas. La fréquence réciproque d'une prothrombine mutée dans les familles porteuses du facteur Leiden n'est pour l'instant pas connue; la sélection simultanée des deux mutations mettrait sans doute l'accent sur le rôle initial de prévention des hémorragies par régulation de l'hémostase.

[1. Poort SR, *et al. Blood* 1996; 88: 3698-703.]

FONDATION FYSSEN

194, RUE DE RIVOLI – 75001 PARIS, FRANCE
TÉL. : 33 01 42 97 53 16
FAX : 33 01 42 60 17 95

PRIX INTERNATIONAL

Comme chaque année depuis sa création en 1979, la Fondation Fyssen décerne son **Prix International** - d'un montant de 200 000 francs - à une personnalité qui s'est distinguée par ses activités de recherches fondamentales dans le domaine des sciences cognitives.

Le Prix International 1996
sera remis
le vendredi 4 avril 1997
à Monsieur
le Professeur Colin RENFREW

Directeur de l'Institut McDonald pour la Recherche Archéologique à Cambridge, en l'honneur de ses travaux dans le domaine des sciences cognitives et de son prestige reconnu qui a profondément marqué, dans la façon même de s'interroger sur les symboles de notre passé, des générations de préhistoriens du xx^e siècle.

Cette cérémonie aura lieu le **vendredi 4 avril 1997, à 18 h 00, à la Maison des Polytechniciens, 12, rue de Poitiers, 75007 Paris, France.**

Cancer

■■■■ **BRCA1 est bien un activateur transcriptionnel.** La fréquence de l'implication du gène *BRCA1* dans les cas familiaux de cancer du sein est un fait établi. Une étude récente structurale et fonctionnelle vient de confirmer et de localiser sur la protéine le caractère suppresseur de tumeur du produit de ce gène [1]. Outre une extrémité amino-terminale en doigt de zinc et deux sites de localisation nucléaire, la protéine comporte un excès d'acides aminés chargés négativement à l'extrémité carboxy-terminale. Les auteurs ont démontré l'existence d'une fonction d'activation transcriptionnelle dans la région codée par les exons 16 à 24, et même, de façon minimale, 21 à 24 (*m/s n° 11, vol. 12, p. 1271*) [2]. Cette activation transcriptionnelle est démontrée dans la levure, mais aussi dans des cellules de mammifères, par l'usage de gènes rapporteurs différents, *lacZ* ou luciférase. Elle est abolie par quatre mutants de l'extrémité carboxy-terminale traduits en protéine tronquée, mais aussi par une mutation extérieure au domaine d'activation qui semble intervenir dans le repliement tridimensionnel. Cet élégant travail pourrait fournir un instrument de discrimination entre mutations pathogènes et polymorphismes neutres, ou permettre l'essai de molécules susceptibles de restaurer la fonction de la molécule mutée. Cependant, la démonstration définitive de ce rôle d'activateur transcriptionnel ne pourra venir que de sa confirmation *in vivo* et de la détermination de ses gènes cibles qui restent mystérieux.

[1. Monteiro ANA, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13595-9.]

[2. Chapman MS, Verma IM. *Nature* 1996; 382: 678-9.]

■■■■ **Cancer du côlon et anti-inflammatoires.** Des essais cliniques ont montré de façon concluante que l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui sont des inhibiteurs des cyclo-oxygénases, ont un effet protecteur sur la progression des polypes et des cancers colorectaux. Il existe deux formes de cyclo-oxygénases, COX-1 et COX-2, la première de synthèse constitutive et la seconde, synthétisée dans des cellules inflammatoires, inductible (*m/s n° 2, vol. 12, p. 263*). Des chercheurs japonais et québécois des laboratoires Merck ont testé, sur un modèle murin, le rôle de COX-2 dans la polyposé colorectale. Les souris utilisées sont hétérozygotes pour une invalidation du gène *Apc* et, selon les cas, ont des allèles *Cox-2* normaux, ou invalidés de façon hétéro- ou homozygote. Oshima *et al.* démontrent que le nombre de polypes observés est réduit chez les animaux *Cox-2^{-/-}*, et plus encore chez des animaux *Cox-2^{-/-}* [1]. Un même effet de réduction du nombre des polypes est observé sous l'effet d'un anti-inflammatoire qui inhibe spécifiquement l'enzyme COX-2. Les cyclo-oxygénases 1 et 2 catalysent successivement la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine G2, puis en prostaglandine H2. Les résultats de l'équipe des laboratoires Merck suggèrent donc que la synthèse de prostaglandine H2, activée dans les tissus tumoraux, se comporte comme un co-facteur de la progression tumorale. On peut également se demander s'il existe des rapports entre ces résultats et ceux identifiant de manière putative un gène modificateur des effets d'une mutation du gène *Apc* chez la souris. La souris *Min* est un modèle de la polyposé colorectale familiale, avec mutation du gène *Apc*. L'évolution de la polyposé dépend d'un gène modificateur appelé *Mom1*. MacPhee *et al.* ont proposé en 1995 que le produit du gène actif au locus *Mom1* était la phospholipase sécrétée A2 (Pla2s) [2]. Or la phospholipase provoque la dégradation

de phospholipides en acide arachidonique, le précurseur des prostaglandines. Cependant, il se pourrait que les mécanismes d'action des gènes *Mom1* et *Cox-2* sur la tumorigénicité d'une mutation du gène *Apc* fussent différents, la phospholipase A2 sécrétée agissant plutôt en modifiant les lipides membranaires: en effet, dans certaines souches de souris, l'expression du gène *Pla2s* inhibe plutôt qu'elle n'augmente la progression tumorale.

[1. Oshima M, *et al. Cell* 1996; 87: 803-9.]

[2. MacPhee M, *et al. Cell* 1995; 81: 957-66.]

■■■■ **Gène APC et tumeurs desmoïdes.** Le gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*), isolé en 1991 (*m/s n° 7, vol. 7, p. 718*), est désormais bien exploré et nombreuses sont les mutations qui furent répertoriées dans la lignée germinale de patients atteints de polyposé rectocolique familiale [1]. Les sites préférentiels de ces mutations germinales (ainsi que de celles des tumeurs colorectales sporadiques) sont repérés. Celles qui affectent les codons 1285 à 1465 sont cliniquement associées à une polyposé profuse [2]. Les lésions de l'épithélium de la rétine ne seraient observées que lorsque les mutations se situent au-delà de l'exon 9 [3]. Quant aux tumeurs desmoïdes, elles peuvent survenir dans la polyposé adénomateuse familiale mais, dans certains cas, elles forment l'essentiel du tableau clinique (fibromatose infiltrante familiale ou FIF) sans s'accompagner de polyposé colique. Deux récentes études de familles de FIF viennent d'apporter quelques renseignements supplémentaires sur la protéine APC [4, 5]. Dans la première étude [4], les malades de trois familles ne présentaient que de rares polypes apparus tardivement

et étaient indemnes de l'hypertrophie congénitale de l'épithélium rétinien. Ils étaient tous porteurs de la même mutation, une délétion au codon 1962 avec décalage du cadre de lecture. Bien qu'aucune parenté n'ait été trouvée entre ces familles originaires de l'Est de l'Angleterre, l'étude des haplotypes laisse cependant supposer que la mutation procède d'une même origine. Dans un second travail [5] concernant une famille indemne de polypose, la mutation, transmise sur trois générations, est toute proche de la précédente : une insertion de deux pb au codon 1924. Ces mutations se situent donc dans la région 3' du gène, au-delà de la partie codant pour le domaine de liaison à la β -caténine. On sait que cette importante partenaire d'APC intervient dans les mécanismes de régulation et de prolifération cellulaire (*m/s n° 2, vol. 10, p. 228*). Il était logique de supposer que de telles mutations eussent pour conséquence la production de protéines tronquées mais ayant conservé leur domaine de liaison à la β -caténine. Elles auraient perdu la région riche en acides aminés « basiques » interagissant avec la tubuline, la région de liaison avec EBI, une nouvelle protéine de fonction encore inconnue [6] et, enfin, la région interagissant, d'une part, avec la DLG, produit de l'analogue humain du gène suppresseur de tumeur *drosophila disc large* (qui interviendrait aussi dans le contrôle de la prolifération cellulaire [7, 8]) et, d'autre part, avec la glycogène synthase kinase 3b [9]. Malheureusement, les analyses en *Western blot* de lignées fibroblastiques provenant de malades ne permettent aucunement de déceler la présence de protéines tronquées. Celles-ci sont-elles indiscernables par les techniques utilisées? Ou bien sont-elles dépendantes de certains tissus? Ou encore, autre hypothèse, un gène modificateur situé en *cis* de ces mutations existe-t-il? L'étude cartographique comparative de la région synténique du chromosome 5 humain chez la souris ne semble pas en

faveur de cette idée. Mais il faut attendre. D'autres familles analogues sont encore à l'étude [10] et une analyse soigneuse de toutes les mutations du gène APC, qui viennent d'être enregistrées dans une base de données [11], sera très éclairante sur l'ensemble des mécanismes d'action de la protéine APC et sur leurs conséquences cliniques.

- [1. Denis MG, Lustenberger P. *Med Sci* 1995; 11: 443-7.]
- [2. Olschwang S, et al. *Cell* 1993; 75: 959-68.]
- [3. Olschwang S, et al. *Med Sci* 1994; 10: 454-6.]
- [4. Scott RJ, et al. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1921-4.]
- [5. Eccles DM, et al. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1193-201.]
- [6. Su LK, et al. *Cancer Res* 1995; 55: 2972-7.]
- [7. Romagnolo B. *Med Sci* 1996; 12: 1109-10.]
- [8. Matsumine A, et al. *Science* 1996; 272: 1020-3.]
- [9. Rubinfeld B, et al. *Science* 1996; 272: 1023-6.]
- [10. Van der Lijjt RB, et al. *Hum Genet* 1997 (sous presse).]
- [11. Beroud C, Soussi T. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 121-4.]



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE
XIV^e JOURNÉE
JEAN-CLAUDE DREYFUS
DE GÉNÉTIQUE
ET DE PATHOLOGIE MOLÉCULAIRES
RÉCEPTEURS
et MALADIES
RECEPTORS and DISEASES
Vendredi 19 septembre 1997
 Grand Amphithéâtre
 de la Faculté de Médecine
 Cochin Port-Royal
 24, rue du Faubourg-St-Jacques
 75014 PARIS, France

Réunion interface Inserm/Génétique
 Institut Pasteur

23-24 mai 1997

Organisateurs : M. Fellous, B. Grandchamp,
 A. Nicolas, C. Stoll, G. Thomas

Vendredi 23 mai

- Analyse fonctionnelle du génome de la levure
- Variabilités phénotypiques dans les maladies génétiques

Samedi 24 mai

- Phénotypes et diversité génétique
- Pathologies plurifactorielles

Information et inscriptions :

Secrétariat de la SFG
 Immunogénétique humaine, Institut Pasteur,
 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris
 Cedex 15, France

VIIIth INTERNATIONAL SYMPOSIUM
 ON LUMINESCENCE SPECTROMETRY
 IN BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL
 ANALYSIS-DETECTION TECHNIQUES
 AND APPLICATIONS
 IN CHROMATOGRAPHY
 AND CAPILLARY ELECTROPHORESIS

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
 (CANARY ISLANDS)

Espagne

26-29 mai 1998

organisé par l'Université de Las Palmas de G.C. (Espagne)
 en collaboration avec l'Université de Ghent (Belgique),
 l'Université de Tokyo (Japon)
 et la Complutense Université de Madrid (Espagne)

Dr José Juan Santana Rodríguez, Symposium Chairman,
 University of Las Palmas de G.C., Department of Chemistry
 Faculty of Marine Sciences,
 35017 Las Palmas de G.C. (Canary Islands), Spain
 Fax : + 34 (9) 28 45 29 22; Tél. : + 34 (9) 28 45 29 15/45 29 00
 E-mail: josejuan.santana@quimica.ulpgc.es

**Cours de génétique
 de la souris
 du 8 septembre
 au 3 octobre 1997**

Organisé par l'Institut Pasteur
 et l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

**Clôture des inscriptions
 1^{er} juin 1997**

Inscriptions :
 Service des enseignements
 et des stages, Institut Pasteur,
 25, rue du Docteur-Roux,
 75724 Paris Cedex 15, France

Divers

■■■ Rats transgéniques exprimant la prorénine exclusivement dans le foie.

La prorénine est le précurseur de la rénine. Elle a été tout d'abord détectée dans le liquide amniotique puis dans le plasma où elle est transformée en rénine par le froid, l'acidification ou la protéolyse. La prorénine représente 90% de la rénine totale du plasma. Elle provient des cellules juxta-glomérulaires rénales, site exclusif où se forme normalement la rénine active; cependant, la prorénine plasmatique persiste chez l'animal binéphrectomisé, montrant que dans cette condition, elle peut provenir de sources extrarénales. Véniant *et al.* (Edimbourg, GB, et Inserm U. 430, Paris) ont obtenu des rats transgéniques exprimant la prorénine exclusivement dans le foie, sous le contrôle du promoteur de l' α 1-antitrypsine humaine. L'expression hépatique du transgène est 60 fois plus élevée chez les mâles que chez les femelles. De même la concentration plasmatique de prorénine est 400 fois plus élevée chez les mâles alors qu'elle n'est que 2 à 3 fois plus élevée chez les femelles que chez les témoins. Fait remarquable, la pression artérielle des rats transgéniques est identique à celle des témoins. Cependant, il existe une augmentation du poids du cœur, une hypertrophie des cardiomyocytes et des lésions rénales (vasculaires et glomérulaires) chez les rats mâles transgéniques [1]. Ces résultats montrent le rôle probable de la prorénine dans le développement de ces lésions, cardiaques et rénales, indépendamment de toute hypertension artérielle. Cela rappelle diverses observations faites chez l'homme et chez l'animal: l'élévation de la concentration plasmatique de prorénine est un prédicteur de la microangiopathie chez les sujets ayant un diabète insulino-dépendant. Comme nous l'avons indiqué dans ces colonnes (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1496*), chez des souris transgéniques dont le génome contient plusieurs copies du gène de l'angiotensinogène, se développent des lésions vas-

culaires rénales sévères, alors que la pression artérielle est plus basse que chez des souris normales. L'hypertension artérielle n'est donc pas le seul facteur qui détermine le développement de ces lésions, comme l'ont rappelé récemment Meyrier *et al.* [2].

[1. Véniant M, *et al. J Clin Invest* 1996; 98: 1966-70.]

[2. Meyrier A, *et al. Actualités Néphrologiques Jean Hamburger, Hôpital Necker*. Paris: Flammarion, 1996; 145-83.]

CERLIB

3^{es} Conférences
de Recherche Hivernales

9-14 mars 1997

Les Arcs 1800

Latitudes/l'Hôtel du Golf
Les Arcs 1800

73700 Bourg-St-Maurice -
France

Tél.: (33) 04 79 41 43 34

Fax: (33) 04 79 07 34 28

9-10 mars

*Proteins and free radicals, from
radical enzymes to damages*
Marc Fontecave - Jean-Louis Pierre

11-12 mars

*Oxidative effects of radiations on
biomolecules and cells*
Jean Cadet - Jean-Claude Beani

13-14 mars

Oxidative Stress and apoptosis
Alain Favier - Jacques Mathieu

Pour tout renseignement
sur le CERLIB, contacter:

Arlette Alcaraz

Laboratoire de Biochimie C

CHU Grenoble BP 217

38043 Grenoble Cedex 9

Tél.: (33) 04 76 76 57 54

Fax: (33) 04 76 76 56 64

CERLIB@ujf-grenoble.fr

GÉNÉTIQUE DE LA FERTILITÉ MASCULINE COLLIOURE, FRANCE 4-6 septembre 1997

Jeudi 4 septembre

GENETIC CONTROL OF SPERMATOGENESIS

Genetic of sexual differentiation: C. Sultan (F)

Genetic control of spermatogenesis: N. Hecht (USA)

Mapping of the Y: D. Page (USA)

Epidemiology of oligo and azoospermia: A. Spira (F)

Genetic aspects of flagellar dyskinesia, globozoospermia: C. Gagnon (C)

Urogenital dysgenesis and male infertility: P.N. Schlegel (USA)

Karyotype and oligospermia: A. Chandley (UK)

Heritability of sterility: H. Tournaye (B)

Vendredi 5 septembre

GENETIC OF THE SPERMATOZOA

DNA packaging: S. Ward (USA)

Detection and characterization of chromosome abnormalities: R. H. Martin (C)

X/Y separation: J.D. Schulman (USA)

Oxydative damages of chromatin: D. Sakkas (S)

SESSION DE POSTERS

TABLE RONDE ÉTHIQUE

McDonough (USA), M. Serres (F), F. Collins (USA), A. Kahn (F)

Samedi 6 septembre

ROLE OF SPERMATOZOA IN EMBRYOGENESIS

Paternal effects on early embryogenesis: L. Janny (F)

Paternal inheritance of the centrosome: G. Schatten (USA)

Gene imprinting: N. De Groot (IL)

Mitochondrial DNA: J. Cummins (Aus)

Renseignements:

**Hélène Moutaffian, CHU la Grave,
Laboratoire de FIV,**

31052 Toulouse Cedex, France

Tél.: 05 61 77 78 58

Fax: 05 61 59 24 83