

peut être étudié avec les méthodes robustes de génétique quantitative et permet la détection d'une liaison génétique par la méthode de *lod score*. L'approche utilisée ici est bien différente des travaux précédents effectués chez le rat Dahl sensible au sel, chez qui le gène *renine* avait été impliqué. Les critères de signification statistique fixés dans le travail présenté ici sont beaucoup plus exigeants et évitent de faux résultats positifs dus à la multiplicité des observations. De plus, l'étude de marqueurs génétiquement localisés permet de comparer les résultats obtenus entre marqueurs proches et de raffiner une localisation. L'approche du gène candidat a le mérite de renseigner directement sur la fonction du gène impliquée, mais elle doit prendre en compte la localisation du gène et la possibilité d'une liaison avec un gène voisin.

De multiples questions se trouvent posées, auxquelles les travaux des prochaines années tenteront de répondre. Les études de liaison avec la PA seront-elles capables de mener jusqu'au gène ? Cette phase finale nécessitera de toute façon une puissante logistique à cause du grand nombre d'animaux qu'il faudra étudier. Les gènes impliqués chez le rat SHR/SP seront-ils également impliqués dans l'HTA d'autres souches de rats hypertendus et surtout chez l'homme ? En effet, il ne suffit pas que le gène soit impliqué dans la régulation de la PA, mais il faut aussi que des variants à effet phénotypique fort soient présents dans l'espèce. Seul le recensement et l'étude de familles d'hypertendus pourra donner une réponse. Ce type d'étude permettra-t-il de décrire une nouvelle physiologie de la PA, grâce à l'iden-

tification de nouveaux gènes ? C'est dans cet esprit que le physiologiste peut se réjouir du développement du projet génome.

F. S.
M. L.

1. Hilbert P, Lindpaintner K, Beckmann J, et al. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature* 1991 ; 353 : 521-6.
2. Jacob HJ, Lindpaintner K, Lincoln SE, et al. Genetic mapping of a gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Cell* 1991 ; 67 : 213-4.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Néphropathie associée à l'expression de gènes du virus HIV-1 chez des souris transgéniques.** La néphropathie associée au SIDA ou HAN pour *HIV-associated nephropathy*, caractérisée par une glomérulosclérose focale (FSGS : *focal segmental glomerulo-sclerose*), est relativement fréquente puisqu'elle affecte 10 % des patients, les complications rénales dans leur ensemble survenant chez 40 % des malades. De nombreux facteurs, incluant un effet direct du virus HIV-1 ou d'autres virus, la toxicité de certains traitements, l'usage de drogues... peuvent être à l'origine de l'atteinte rénale. Afin de tester le rôle direct de certaines protéines du virus HIV-1 sur l'apparition de la glomérulosclérose, P. Dickie et al. (NIH, Bethesda, MA, USA) [1] ont introduit chez la souris un transgène correspondant à un provirus HIV-1 délété d'une partie des gènes *gag* et *pol*. Ce transgène peut coder pour les glycoprotéines d'enveloppe, et les protéines régulatrices Tat, Nef, Rev, Vpu, Vpr, Vif. Les souris transgéniques obtenues expriment le transgène à des niveaux variables dans divers tissus, dont la peau, le muscle squelettique, le cer-

veau, les yeux, la rate, le thymus et les reins. L'expression élevée dans les reins est corrélée à l'apparition précoce d'une protéinurie accompagnée d'une glomérulosclérose diffuse, d'une dilatation des tubules avec dégénérescence des cellules épithéliales et d'une discrète néphrite interstitielle. Chez les animaux dont l'atteinte rénale n'entraîne pas la mort trop précocement, on observe par ailleurs, de façon sporadique, une dégénérescence musculaire, squelettique et myocardique, des artériopathies multiples, une atrophie thymique et des lésions papillomateuses de la peau. Certaines de ces lésions, et en particulier l'atteinte musculaire, pourraient participer, *via* l'accumulation de protéines cellulaires et/ou virales dans les glomérules, à la néphropathie dont le caractère sporadique ne permet pas d'affirmer qu'elle soit directement liée à l'expression de gènes viraux dans le rein. Cependant, un certain nombre d'arguments rendent cette hypothèse hautement probable : (1) les lignées de souris exprimant le transgène dans divers tissus à l'exception du rein ne sont pas atteintes de néphropathie ; (2) la protéinurie et la glomérulosclérose n'apparaissent qu'à

partir du moment où le transgène s'exprime dans le rein. Il faut par ailleurs rappeler que, chez l'homme, les cellules glomérulaires portent le récepteur CD4 [2], qui joue un rôle primordial dans le tropisme du virus HIV-1, et que de l'ADN viral a été détecté à ce niveau chez des patients atteints de néphropathie liée au SIDA [3]. Par conséquent, l'apparition, chez la souris transgénique « HIV », d'une néphropathie très similaire à celle observée chez l'homme infecté par le virus HIV-1, suggère fortement que l'expression des protéines virales joue un rôle direct dans l'apparition de la symptomatologie rénale.

1. Dickie P. et al. *Virology* 1991 ; 185 : 109-19.]
2. Parra AK, et al. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 741.]
3. Cohen AH, et al. *Mod Pathol* 1989 ; 2 : 125-8.]

■■■ L'expression de molécules de classe I dans les oligodendrocytes de souris transgéniques provoque une dysmyélinisation. Les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ne sont normalement pas exprimées dans le cerveau. Des expressions aberrantes sont cependant observées dans la sclérose en plaques sans que pour autant une relation claire ait pu être démontrée entre la destruction de la myéline et des oligodendrocytes qui caractérise cette maladie, et l'expression des molécules du CMH. Des chercheurs australiens (Victoria) et japonais (Osaka) ont ciblé l'expression de molécules de classe I (H-2K^b) dans les oligodendrocytes, en introduisant chez l'embryon de souris un transgène comportant les séquences codantes des molécules H-2K^b placées sous le contrôle des séquences régulatrices du gène codant pour la protéine basique de la myéline. Les souris transgéniques homozygotes ont un phénotype « tremblant » (*shiverer*) et meurent entre 15 et 22 jours. Aucun infiltrat lymphocytaire n'est observé chez ces animaux. En revanche, il existe une hypomyélinisation majeure sans diminution du nombre des oligodendrocytes. La dysmyélinisation pourrait être liée à un dysfonctionnement cellulaire provoqué par l'accumulation des protéines de classe I dans les oligodendrocytes. Une telle perturbation du fonctionnement cellulaire a été observée dans divers modèles de transgénèse : anomalie de la sécrétion d'insuline chez des souris exprimant une molécule du CMH dans les îlots bêta du pancréas, cytotoxicité hépatocytaire induite par l'accumulation de protéine pré-S du virus HBV, etc. On ne peut cependant formellement éliminer l'hypothèse selon laquelle un phénomène aléatoire de mutagenèse insertionnelle est ici en cause. Si, néanmoins, l'explication proposée par les auteurs est juste, de telles anomalies de la myélinisation provoquées par la synthèse des molécules de classe I dans les oligodendrocytes des souris transgéniques permettraient de mieux comprendre pourquoi l'apparition de scléroses en plaques chez

l'homme n'est pas associée à la présence d'un virus particulier ou à l'expression d'auto-antigènes spécifiques. Il suffirait, en effet, qu'une surexpression des molécules de classe I se trouve induite par un mécanisme quelconque (infection, cytokines...) pour que l'effet cytopathogène survienne. Un tel mécanisme pourrait aussi expliquer l'exacerbation des symptômes observée après administration d'interféron gamma à des malades atteints de scléroses multiples.

[1. Turnley AM, *et al. Nature* 1991 ; 353 : 566-9.]

■■■ Diversité de l'ADN mitochondrial (ADNmt) dans une tribu amérindienne. Illustrant la *nouvelle* sur la diversité du génome humain (*m/s n° 9, vol. 7, p.975*) Ward *et al.* (Salt Lake City, UT, et Munich, Allemagne) ont étudié la séquence de la région contrôle de l'ADNmt dans une tribu amérindienne. Les Nun-Chah-Nulth vivent dans l'ouest de l'île de Vancouver ; ils se divisent en 15 sous-groupes. Il semble y avoir une continuité culturelle dans cette région depuis au moins 4 000 ans, et le taux de mélange avec des Blancs ne dépasse pas 5 %. Une séquence de 360 nucléotides (positions 16024 à 16383) a été analysée chez 63 sujets non apparentés par leur mère, et provenant de 13 sous-groupes. Les auteurs ont trouvé 28 lignages différents, définis par 26 positions variables. Cette proportion semble élevée pour une population locale, puisqu'elle représente plus de 60 % de la diversité observée dans des ethnies importantes, comme les Japonais et les Africains subsahariens. Elle fait penser que cette variabilité remonte à une date antérieure à celle de l'arrivée des hommes en Amérique. Une telle constatation n'est pas en faveur de l'hypothèse d'un « effet fondateur » d'un très petit groupe à l'origine du peuplement de l'Amérique, ni de celle d'un « goulet d'étranglement » lors de la formation des groupes ethniques contemporains.

[1. Ward RH, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 8720-4.]

■■■ Le chromosome 2 humain provient d'une fusion télomérique ancestrale. Dans une nouvelle de 1989, nous décrivions l'existence de télomères interstitiels et émettions l'hypothèse que le chromosome 2 humain, qui dérive de la fusion de deux acrocentriques présents chez les grands singes, pouvait en représenter un exemple (*m/s n° 10, vol. 5, p. 784*). Ce n'était cependant pas la seule possibilité, car cette fusion, dans la région 2q1, pourrait être centromérique. Une équipe de New Haven, (CT, USA) [1] vient de trancher en faveur de l'origine télomérique. Elle a identifié deux cosmides génomiques alléliques, contenant deux rangées de répétitions de type télomérique en situation tête à tête, 5' (TTAGGG)-(CCCTAA) 3'. De plus, les séquences qui flanquent ces répétitions sont caractéristiques des zones pré-télomériques humaines. Ces séquences ainsi que les répétitions s'hybrident à la bande 2q13 ; on peut ainsi conclure que le locus cloné dans les deux cosmides est le reliquat d'une fusion ancienne entre les télomères de deux chromosomes et indique le point de fusion. L'union de deux chromosomes a dû entraîner l'inactivation de l'un des centromères, et, de fait, des études d'hybridation suggèrent l'existence d'un résidu de centromère ancestral en 2q21. Ces observations conduisent à soulever plusieurs problèmes : (a) la fusion télomérique entraîne-t-elle une fragilité du site ? On connaît un site fragile dans cette région 2q13, sensible aux folates, dit FRA2B, beaucoup moins fréquent cependant que celui que porte le chromosome X. Une telle fragilité existe aussi dans le seul cas connu chez l'homme d'une fusion télomère-télomère, entre les chromosomes 6 et 19 (*m/s cité ci-dessus* et [2]) ; (b) la fusion télomérique est cependant un phénomène rare, sauf dans certaines cellules tumorales, bien qu'elle puisse être à l'origine de translocations robertsoniennes, chez les rongeurs, en particulier. Mais, contrairement à la date récente de l'apparition du chromosome 2 (quelques millions d'années), les traces

■■■ BRÈVES ■■■

d'autres fusions, plus anciennes, ont pu être masquées par des remaniements intercurrents.

[1. Ijdo JW, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 9051-5.]

[2. Hastie ND, Allshire KC. *Trends Genet* 1989 ; 5 : 326-31.]

■■■ Dans le cerveau comme dans le système lymphocytaire, des recombinaisons de l'ADN peuvent survenir au cours du développement. Sakano *et al.* (Berkeley, CA, USA) ont introduit dans l'œuf fécondé de souris un transgène comportant le gène rapporteur codant pour la β -galactosidase bactérienne (*lacZ*), bordé de deux séquences de recombinaison des segments de gènes des immunoglobulines et placé en orientation inverse par rapport aux séquences régulatrices du gène de la β -actine [1]. Un tel transgène ne peut en principe être actif que dans des cellules où une activité recombinase peut permettre la restauration, par recombinaison, d'une séquence comportant le gène *lacZ* correctement orienté par rapport au promoteur utilisé. De ce fait, le transgène devient une sonde de détection d'une activité recombinase. Les auteurs rapportent qu'une telle activité n'est pas uniquement présente dans le système lymphoïde, mais aussi dans de nombreux secteurs du cerveau. La localisation de ces secteurs varie au cours du développement, ce qui suggère que des processus de recombinaison somatiques pourraient être impliqués dans les processus de développement du cerveau, voire dans la plasticité. L'activité recombinase est particulièrement importante dans les zones sensibles, par exemple au niveau des voies auditives et visuelles. En outre, ce sont les voies non primitives, c'est-à-dire celles qui reçoivent des *stimuli* variés à partir de vastes champs récepteurs, qui présentent les plus forts niveaux d'activité recombinase. [1. Matsuoka M, *et al. Science* 1991 ; 254 : 81-6.]