

■■■■ **Invalidation du gène de l'aquaporine-4.** Dans la famille des aquaporines [1], l'aquaporine-4 (AQP4) est insensible à l'effet inhibiteur du mercure et sa perméabilité à l'eau est 3 à 4 fois supérieure à celle des autres aquaporines. Elle est exprimée fortement dans le cerveau et est coexprimée avec l'AQP3, notamment à la membrane basolatérale des cellules principales du canal collecteur rénal, plus spécifiquement dans la médulla interne. Le gène *AQP4* a été cloné et localisé au chromosome 18. Ma *et al.* (San Francisco, CA, USA) ont produit des souris transgéniques homozygotes déficientes en *AQP4* [2]. Ces souris synthétisent de faibles quantités de transcrit d'*AQP4* tronqué mais aucune protéine AQP4 n'est détectée par immunotransfert et immunocytochimie. L'expression tissulaire des autres aquaporines n'est pas affectée par la délétion d'*AQP4*. Fait remarquable, l'invalidation de *AQP4* n'entraîne aucune létalité ni aucune conséquence sur la croissance, le développement, la morphologie des organes, la fonction neuromusculaire ou les phénomènes d'osmorégulation, mais des études plus fines sont nécessaires avant de tirer des conclusions définitives. En revanche, les souris déficientes ont un léger défaut de concentration de l'urine qui n'apparaît pas à l'état basal mais se révèle après 36 heures de déshydratation.

Cette observation confirme bien que c'est l'AQP2 localisée à la membrane apicale du canal collecteur, contrôlée par la vasopressine, qui est le déterminant principal de la concentration de l'urine [3]. L'AQP4 joue un rôle pour faciliter la sortie de l'eau à la face basolatérale des cellules. Cependant la plus grande quantité d'eau extraite a lieu dans le canal collecteur du cortex et de la médulla externe du rein où, probablement, l'AQP3 est le canal à l'eau prédominant. L'AQP4 dans la médulla interne joue donc un rôle plus limité dans la concentration finale de l'urine bien que les études faites *in vitro* sur des segments de canal collecteur médulla interne aient montré que les souris déficientes avaient une perméabilité à l'eau, sous l'effet de la vasopressine, quatre fois moindre que les souris témoins.

- [1. Benoit E, *et al. Med Sci* 1996; 12: 787-94.]
- [2. Ma T, *et al. J Clin Invest* 1997; 100: 957-62.]
- [3. Bichet D. *Med Sci* 1997; 13: 11-7.]

■■■■ **Un récepteur endothélial des LDL oxydées.** L'hypothèse dite des « LDL oxydées » dans l'athérosclérose propose que l'épaississement de l'intima et le dépôt de lipides dans les artères seraient directement liés aux LDL oxydées. Parmi

leurs nombreuses actions répertoirees, on peut noter l'induction d'une activation et d'un mauvais fonctionnement des cellules endothéliales. En particulier, les LDL oxydées et leurs constituants lipidiques modifient la production de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales et induisent la synthèse de molécules d'adhérence pour les leucocytes et de facteurs de croissance pour les cellules musculaires lisses. *In vitro*, l'internalisation et la dégradation des LDL oxydées par les cellules endothéliales vasculaires ne fait pas intervenir les récepteurs *scavengers* classiquement définis. Un nouveau récepteur de LDL oxydées synthétisé par les cellules endothéliales vasculaires, dont l'ADNc a été cloné (*Lox-1*), serait impliqué dans ce phénomène [1]. Il s'agit d'une protéine membranaire de type II appartenant à la famille des lectines type C. Il est exprimé *in vivo* sur l'endothélium vasculaire et les organes fortement vascularisés. Ce récepteur ne présente aucune analogie structurale avec les autres récepteurs de LDL oxydées connus, mais sa synthèse augmente sous l'action de certaines cytokines inflammatoires, des LDL oxydées et de leurs lipides athérogènes. Reste à évaluer le rôle *in vivo* de ce nouveau récepteur dans l'athérogenèse.

- [1. Sawamura T, *et al. Nature* 1997; 386: 73-7.]

DIPLOME D'UNIVERSITÉ DE CHRONOBIOLOGIE

Année Universitaire 1997-1998

- Un enseignement de Chronobiologie est organisé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, sous la direction du Professeur Yvan Touitou. Il a pour but de donner une formation théorique et pratique aux étudiants pour leur permettre l'utilisation des méthodes chronobiologiques. Le diplôme est ouvert aux médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, internes des hôpitaux, maîtres ès sciences et, sur proposition du directeur d'enseignement, aux candidats intéressés par la Chronobiologie ayant tous autres titres et travaux. L'enseignement se déroule sous la forme de 5 séminaires de 2 jours chacun, en novembre, décembre, janvier, février et mars. Il est dispensé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière à Paris. Les étudiants salariés peuvent s'inscrire dans le cadre de la formation permanente (prise en charge de l'inscription par l'employeur). La date limite des inscriptions est fixée au 12 novembre 1997.
- L'enseignement porte sur les aspects fondamentaux et appliqués des rythmes biologiques, de la cellule à l'homme. Il est sanctionné par un examen écrit et oral permettant l'obtention du Diplôme d'Université.

Le programme des cours est le suivant :

- Lundi 8 et mardi 9 décembre 1997 : Rythmes à l'échelon cellulaire et moléculaire : mécanismes. Rythmes endocriniens et neuroendocriniens.
- Lundi 12 et mardi 13 janvier 1998 : Rythmes en pharmacologie et toxicologie.
- Lundi 9 et mardi 10 février 1998 : Pathologie et chronothérapie en endocrinologie, en cancérologie, en psychiatrie, etc.
- Lundi 9 et mardi 10 mars 1998 : Développement, vieillissement et adaptation. Photopériodisme et régulation des rythmes biologiques.

Les candidats intéressés doivent faire une demande écrite précisant leur formation universitaire
au Professeur Yvan Touitou, DU de Chronobiologie, Faculté de médecine, Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.