

DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J. *Cell* 1995; 83 : 655-66.

4. Yu CE, Oshima J, Fu YH, *et al.* Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272 : 258-62.

5. Kitao S, Shimamoto A, Goto M, *et al.* Mutations in *RECQL4* cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet* 1999; 22 : 82-4.

6. Gangloff S, Soustelle C, Fabre F. Homologous recombination is responsible for cell death in the absence of the Sgs1 and Srs2 helicases. *Nat Genet* 2000; 25 : 192-4.

7. Rothstein R, Gangloff S. Hyper-recombination and Bloom's syndrome : microbes again provide clues about cancer. *Genome Res* 1995; 5 : 421-6.

8. Yamagata K, Kato J, Shimamoto A, Goto M, Furuichi Y, Ikeda H. Bloom's and Werner's syndrome genes suppress hyperrecombination in yeast *sgs1* mutant: implication for genomic instability in human diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 8733-8.

9. Gangloff S, McDonald JP, Bendixen C, Arthur L, Rothstein R, Gangloff, S. The yeast type I topoisomerase Top3 interacts with Sgs1, a DNA helicase homolog: a potential eukaryotic reverse gyrase. *Mol Cell Biol* 1994; 14 : 8391-8.

10. Watt PM, Hickson ID, Borts RH, Louis EJ. SGS1, a homologue of the Bloom's and Werner's

syndrome genes, is required for maintenance of genome stability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1996; 144 : 935-45.

11. Spellman PT, Sherlock G, Zhang MQ, Iyer VR, Anders K, Eisen MB, Brown PO, Botstein D, Futcher B. Comprehensive identification of cell cycle-regulated genes of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* by microarray hybridization. *Mol Biol Cell* 1998; 9 : 3273-97.

12. Watt PM, Louis EJ, Borts RH, Hickson ID. Sgs1: a eukaryotic homolog of *E. coli* RecQ that interacts with topoisomerase II *in vivo* and is required for faithful chromosome segregation. *Cell* 1995; 81 : 253-60.

13. Rong L, Palladino F, Aguilera A, Klein HL. The hyper-gene conversion *hpr5-1* mutation of *Saccharomyces cerevisiae* is an allele of the *SRS2/RADH* gene. *Genetics* 1991; 127 : 75-85.

14. Heude M, Chanet R, Fabre F. Regulation of the *Saccharomyces cerevisiae* Srs2 helicase during the mitotic cell cycle, meiosis and after irradiation. *Mol Gen Genet* 1995; 248 : 59-68.

15. Aboussekhra A, Chanet R, Zgaga Z, Cassier-Chauvat C, Heude M, Fabre F. *RADH*, a gene of *Saccharomyces cerevisiae* encoding a putative DNA helicase involved in DNA repair. Characteristics

of *radH* mutants and sequence of the gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17 : 7211-9.

16. Lu J, Mullen JR, Brill SJ, Kleff S, Romeo AM, Sternglanz R. Human homologues of yeast helicase. *Nature* 1996; 383 : 678-9.

17. Rong L, Klein HL. Purification and characterization of the SRS2 DNA helicase of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 1993; 268 : 1252-9.

18. Chanet R, Heude M, Adjiri A, Maloisel L, Fabre F. Semidominant mutations in the yeast Rad51 protein and their relationships with the Srs2 helicase. *Mol Cell Biol* 1996; 16 : 4782-9.

19. Lee SK, Johnson RE, Yu SL, Prakash L, Prakash S. Requirement of yeast *SGS1* and *SRS2* genes for replication and transcription. *Science* 1999; 286 : 2339-42.

Serge Gangloff
Christine Soustelle
Francis Fabre

CEA de Fontenay-aux-Roses, UMR 217
CNRS, CEA/DSV/DRR/LERA, BP 6,
92265 Fontenay-aux-Roses, France.

BRÈVES

■ ■ ■ **Les sauts, qualitatifs, du tissu élastique.** La clinique du pseudoxanthome élastique (PXE) est multiforme. Les papules qui apparaissent dans les régions cervicales, axillaires et inguinales sont pathognomoniques, mais les atteintes ophtalmologiques (stries angioides) et artérielles (calcifications, obstructions) sont des éléments essentiels dans l'évolution de la maladie, en raison des hémorragies rétinienues et des complications cardiovasculaires (hypertension, lésions endocardiques) qu'elles entraînent. Souvent sporadique, le PXE peut être transmis en récessivité ou en dominance. Des analyses de ségrégation familiale ont permis de situer le locus en 16p13.1, puis la région candidate fut réduite à un segment d'ADN de 820 kb. C'est dans ce segment (où se trouvaient au moins six gènes) que tout récemment, et de façon indépendante, trois équipes ont identifié le gène en cause [1-3]. Des mutations très variées (faux-sens, non-sens, sur site d'épissage, insertions, délétions) ont été observées aussi bien dans des cas sporadiques que dans des familles avec transmission dominante ou réces-

sive. Ce gène code pour un transporteur à *ATP binding cassette* (ABC). Cette superfamille ABC est bien connue des lecteurs de *médecine/sciences* [4]. Il s'agit de gènes codant pour des protéines de membrane dont la surexpression peut conférer à certaines cellules tumorales une résistance croisée à des médicaments (d'où le nom de *multidrug resistance-associated protein* ou MRP, et de *multidrug resistance* ou MDR, donné à certaines d'entre elles). Sur le chromosome 16, à 9 kb de distance, se trouvent les gènes *MRP* et *ARA* (pour: associé à la résistance à l'anthracycline), transcrits dans des directions opposées. C'est ce gène *ARA* ou *MRP6* ou encore (de préférence) *ABCC6*, de la sous-famille C qui comporte aussi le gène *CFTR*, qui est impliqué dans le PXE. La protéine déduite contient 17 domaines transmembranaires, une terminaison NH₂ extracellulaire et une terminaison COOH intracellulaire, avec deux sites de liaison à l'ATP. L'expression d'*ABCC6* est détectée dans la rétine, la peau, et les parois vasculaires, mais elle est surtout très forte dans le foie et le rein (où la pro-

téine *ABCC6* pourrait être synthétisée). L'implication d'*ABCC6* dans le pseudoxanthome élastique soulève bien des questions. Pourquoi une même mutation peut-elle être associée aux différentes formes de PXE: sporadiques, dominantes ou récessives? *ABCC6* agit-elle par détoxification? Dans certains cas d'insuffisance rénale chronique, des changements cutanés et parfois oculaires et artériels de type PXE apparaissent chez des malades. Une atteinte de la protéine *ABCC6* pourrait modifier le transport de molécules essentielles pour l'assemblage ou la réparation du tissu élastique. Après les progrès obtenus dans la compréhension des maladies d'Elhers-Danlos, voici un pas de plus dans la connaissance des pathologies du tissu élastique.

[1. Ringfeil F, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 : 6001-6.]

[2. Bergen AAB, *et al.* *Nat Genet* 2000; 25 : 228-31.]

[3. Le Saux O, *et al.* *Nat Genet* 2000; 25 : 223-7.]

[4. Mourez M, *et al.* *Med Sci* 2000; 16 : 386-94.]