

Clonage et expression d'une protéine humaine anti-inflammatoire

Ils ont utilisé deux enzymes de restriction selon une technique déjà proposée en 1982 par Antonarakis *et coll.* [5]. On obtient ainsi cinq sites de coupure dont chacun peut être présent ou absent, ce qui donne un total théorique de 32 (soit 2^5) combinaisons possibles, que l'on nomme des haplotypes. Huit groupes ethniques ont été explorés, provenant de Grande-Bretagne, d'Italie, de Chypre, d'Inde, de Thaïlande, de Mélanésie (Nouvelle-Guinée), de Polynésie et d'Afrique Noire (surtout Nigéria, mais aussi Gambie et Kenya). Sur les 32 possibles, 14 haplotypes ont été trouvés; quatre types fréquents ont été mis en évidence, et pour passer de l'un à l'autre une mutation ou un *crossing over* unique ne sont pas suffisants. Un des haplotypes est spécifique des populations africaines; les trois autres sont répartis, bien qu'inégalement, dans toutes les autres populations. Il existe donc une très nette différence entre le modèle africain et les autres. Les résultats de cette étude, comme de celle portant sur l'ADNmt, confortent les idées actuelles désignant l'Afrique comme origine de l'homme moderne. Si l'on accepte ce modèle, pour expliquer l'ensemble des données il faut admettre qu'une population de « fondateurs » aurait quitté l'Afrique et essaimé ensuite dans le reste du monde. Pour que cet ensemble ait pu perdre entièrement l'haplotype originel il faut admettre que sa taille était petite, de sorte que des mutations aient pu rapidement devenir prédominantes. Petite, à quel point? C'est ce que se demandent Jones et Rouhani [4] qui appellent ce passage de l'Afrique aux autres continents un goulot d'étranglement (*bottleneck*). Une fois celui-ci franchi, l'expansion d'*Homo sapiens* aurait été rapide : à raison d'un kilomètre par an en moyenne il aurait pu parcourir la totalité de l'Amérique, ou de l'Europe, en un ou deux millénaires. Mais le passage lui-même pose bien des problèmes et sa solution dépend des données de base que l'on accepte pour appliquer la théorie de

la génétique des populations. Le temps nécessaire en principe pour qu'une population subisse une mutation neutre lui faisant perdre un haplotype est directement proportionnel à la taille de cette population. Le calcul de Jones et Rouhani, basé sur les données de l'ADN de globine, fixe à environ 600 le nombre d'individus en migration si la période de passage (pendant laquelle les migrants seraient restés groupés) est de 20 000 ans; si ce temps a été plus court la taille de la population doit être réduite en proportion. Les conditions sont toutefois moins drastiques si on se réfère à l'ADNmt, et encore moins quand on s'appuie sur les groupes sanguins ou sur la répartition des isozymes.

On le voit, bien des incertitudes demeurent. Il est toutefois probable que les données fournies par l'ADN soient les plus solides, mais l'on ne saurait se fier à un seul locus, comme celui de la β -globine, qui n'est peut-être pas représentatif de l'ensemble du génome, ni à des échantillons de populations sans doute encore trop restreints. Mais d'autres loci seront bientôt explorés. Aucune difficulté technique ne s'oppose en effet à la récolte d'une moisson de résultats qui entrainerait la conviction dans un avenir proche.

J.-C.D

1. Johnson MJ, Wallace DC, Ferris SD, Rattazzi MC, Cavalli-Sforza LL. Radiation of human mitochondria DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns. *J Mol Evol* 1983; 19 : 255-71.

2. Casanova M, Leroy P, Boucekine C, *et al.* A human Y-linked DNA polymorphism and its potential for estimating genetic and evolutionary distance. *Science* 1985; 230 : 1403-6.

3. Waiscoat JS, Hill ASV, Boyce AL, *et al.* Evolutionary relationships of human populations from an analysis of nuclear DNA polymorphisms. *Nature* 1986; 319 : 491-3.

4. Jones JS, Rouhani S. How small was the bottleneck? *Nature* 1986; 319 : 449-50.

5. Antonarakis SE, Boehm CD, Giardina PJV, Kazazian HH. Nonrandom association of polymorphic restriction sites in the β -globin gene cluster. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79 : 137-41.

La biosynthèse de médiateurs puissants de l'inflammation, prostaglandines et leucotriènes, est contre-carée par des protéines inhibitrices de la phospholipase A 2, protéines dont l'induction serait à l'origine de l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes. La forme principale de ces « lipocortines » est une protéine de 40 000 daltons. Une équipe comprenant onze auteurs [1] (Biogène, Cambridge, USA) vient de cloner l'ADN complémentaire (ADNc) correspondant à cette protéine, dans une banque préparée à partir d'une lignée humaine de lymphome histiocyttaire. La méthode, déjà connue, était celle des oligonucleotides dérivés de séquences partielles de la protéine de rat. La séquence d'un messenger de 1 500 bases environ et celle des 346 acides aminés ont été déterminées. Par *Northern blot* on a constaté que les organes les plus riches en messenger (chez le rat) sont le poumon, la rate, le thymus et le placenta, et que sa production, surtout dans les cellules péritonéales, est fortement accrue par la dexaméthasone. Enfin l'analyse par la méthode de *Southern* indique qu'il n'existe qu'un seul gène pour la lipocortine.

La partie codante de l'ADNc a été introduite en totalité dans le colibacille; on a obtenu un taux d'expression allant jusqu'à 4 % des protéines totales. La lipocortine recombinante se montre active comme inhibiteur de la phospholipase A 2. La disponibilité de quantités importantes de lipocortine obtenue par génie génétique devrait faciliter beaucoup l'analyse de son rôle au cours de l'inflammation.

J.-C. D.

1. Wallner BP, Matraliano RJ, Hession C, *et al.* Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A 2 inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature* 1986; 320 : 77-81.