

marquent manifestement une date importante dans les études de génétique pathologique ; il est en effet très souvent possible, grâce à la mise au point de systèmes sélectifs particuliers, de sélectionner des phénotypes cellulaires rares, conséquences de mutations spontanées ou provoquées qui peuvent n'intéresser qu'une cellule sur plusieurs millions. La possibilité maintenant démontrée de produire des animaux à partir de ces cellules mutées augmente dans des proportions immenses le champ de la génétique des mammifères [5].

A.K.

1. Cavard C, Grimbert G, Chasse JF, *et al.* Correction d'un déficit enzymatique murin par transfert de gène. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 38-40.
2. Sifers RN, Carlson JA, M Clift S, *et al.* Tissue-specific expression of the human α 1-antitrypsin gene in transgenic mice. *Nucl Acid Res* 1987 ; 15 : 1459-74.
3. Hooper M, Hardy K, Handyside A, Hunter S, Monk M. HGPRT-deficient (Lesch-Nyhan) mouse embryos derived from germline colonization by cultured cells. *Nature* 1987 ; 326 : 292-5.
4. Kuehn M, Bradley A, Robertson EJ, Evans MJ. A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HGPRT mutations into mice. *Nature* 1987 ; 326 : 295-8.
5. Hogan B. Engineering mutant mice. *Nature* 1987 ; 326 : 240-1.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ Le réarrangement préalable des gènes d'immunoglobuline n'est pas indispensable à l'accumulation des mutations somatiques. De telles mutations s'accumulent en effet au niveau d'un transgène kappa non réarrangé ; elles n'intéressent cependant que les segments codant pour les régions variables, et non ceux codant pour les régions constantes. Ces résultats suggèrent la présence, au niveau des gènes d'immunoglobuline, d'un « mutateur » spécifique de certaines séquences.

[O'Brien PL, *et al.* *Nature* 1987 ; 326 : 405-9.]

m/s n° 6 vol. 3, juin 87

Le locus de la fibrose kystique identifié ?

Le gène de la mucoviscidose (fibrose kystique du pancréas, CF), a été localisé en 1985 par plusieurs groupes sur le chromosome 7 en 7 q22-31. Les marqueurs les plus proches connus jusqu'à présent (J3.11 et l'oncogène met) encadrent probablement le locus CF. Le groupe londonien de Williamson a transféré de l'ADN contenant le gène met activé et vraisemblablement le locus CF dans des fibroblastes de souris par la technique de « transfert de chromosome ». Relatant ces résultats en janvier dernier (m/s n° 1, vol. 3, p. 47), nous laissons espérer des progrès qui ont été encore plus rapides que prévu. La même équipe [1] a en effet réussi à préparer une lignée de cellules CIId, dont la contribution humaine est limitée à 10⁶ paires de bases, provenant du chromosome 7 et contenant met. Pour éviter une fastidieuse « marche sur le chromosome » à partir de met, les auteurs ont mis en œuvre une technique basée sur une hypothèse de Bird [2]. De nombreux gènes codant pour des protéines sont précédés par une région d'ADN riche en dinucléotides CpG non méthylés, sensibles à des enzymes de restriction spécifiques dont le modèle est HpaII, d'où leur nom d'îlots HTF (HpaII tiny fragments). On peut ainsi obtenir électivement des segments d'ADN contenant des gènes, que l'on insère dans des cosmides. Au terme d'une procédure complexe, deux clones XV-2a et CS7 ont été isolés ; ils répondaient aux critères des îlots HTF et pouvaient être localisés entre J3.11 et met. Présentant un polymorphisme de restriction, ils ont permis une étude de liaison génétique dans des familles porteuses du gène CF. Le taux de recombinaison très faible, surtout pour le marqueur CS7, conduit à penser que la distance de CF à chacun des deux marqueurs ne dépasse pas 10 kilobases.

Deux arguments sont en faveur de l'existence d'un locus fonctionnel dans la région d'ADN étudiée. Les deux clones isolés s'hybrident à l'ADN de nombreux mammifères et du poulet, mon-

trant que ces séquences sont bien conservées. Surtout, un cosmide contenant ces clones s'hybride en Northern blot à des messagers abondants dans le poumon, le rein et l'intestin, distribution tissulaire qu'on pourrait attendre d'un gène CF. Il reste à en pratiquer l'identification définitive, et à en analyser les anomalies dans la mucoviscidose. Notons que, parmi ces anomalies, ne semblent pas figurer de délétions, contrairement à ce que l'on a trouvé dans la myopathie de Duchenne.

J.-C.D.

1. Estivill X, Farrall M, Scambler PJ, *et al.* A candidate for the cystic fibrosis locus isolated by selection for methylation-free islands. *Nature* 1987 ; 326 : 840-5.
2. Bird AP. CpG rich islands and the function of DNA methylation. *Nature* 1986 ; 321 : 209-13.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ La protéine kinase C est inhibée par les lysosphingolipides, qui dérivent des sphingolipides correspondants par hydrolyse de l'acide gras couplé à la sphingosine. La protéine kinase C (m/s n° 5, vol. 1, p. 255) est très abondante dans le système nerveux. Au cours des sphingolipidoses, maladies dues à des déficits en enzymes des lysosomes qui dégradent les sphingolipides, les lysodérivés s'accumulent en même temps que les sphingolipides d'origine qui, par eux-mêmes, ne sont pas toxiques. Hannun et Bell proposent donc comme hypothèse générale l'inhibition de la protéine kinase C pour expliquer les troubles graves, souvent neurologiques, que provoquent ces maladies.

[Hannun YA, Bell RM. *Science* 1987 ; 235 : 670-4.]