RÉFÉRENCES .

- 6. Lòpez-Lòpez JR, Shacklock PS, Balke CW, Wier WG. Local calcium transients triggered by single L-type calcium channel curents in cardiac cells. *Science* 1995; 268: 1042-5.
- 7. Cannell MB, Cheng H, Lederer WJ. The control of calcium release in heart muscle. *Science* 1995; 268: 1045-9.
- 8. Gwathmey JK, Morgan JP. Altered calcium handling in experimental pressure-overload hypertrophy in the ferret. *Circ Res* 1985; 57: 836-43.
- 9. Beuckelmann DJ, Näbauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1046-55.

- 10. Hatem SN, Sham JSK, Morad M. Na-Ca exchange activity is enhanced in cardiomyopathic Syrian hamster. *Circ Res* 1994; 74: 253-61.
- 11. Ito Y, Suko J, Chidsey CA. Intracellular calcium and myocardial contractility: calcium uptake of sarcoplasmic reticulum fractions in hypertrophied and failing rabbit hearts. J Mol Cell Cardiol 1974; 6: 237-42.
- 12. De la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, Mercadier JJ, Marotte F, Wisnewsky C, Brovkovich V, Schwartz K, Lompré AM. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca²⁺-ATPase gene in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1990; 66: 554-64.
- 13. Mercadier JJ, Lompré AM, Duc P, Boheler KR, Fraysse JB, Wisnewsky C,

- Allen PD, Komajda M, Schwartz K. Altered sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 1990; 85: 305-9.
- 14. Rannou F, Sainte-Beuve C, Oliviero P, Do E, Trouvé P, Charlemagne D. The effects of compensated cardiac hypertrophy on dihydropiridine and ryanodine receptors in rat, ferret and guinea-pig hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1225-34.
- 15. Go LO, Moschella MC, Watras J, Handa KK, Fyfe BS, Marks AR. Differential regulation of two types of intracellular calcium release channels during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 1995; 95: 888-94.

BRÈVES BRÈVES

Le métabolisme de la vitamine D astucieusement éclairé. L'homéostasie calcique et la croissance osseuse sont sous la dépendance étroite de la vitamine D. Parce qu'elle participe à l'étape ultime de l'activation de la vitamine D, la 25-hydroxyvitamine D₃ 1αhydroxylase $[1\alpha(OH)ase]$ joue un rôle crucial dans l'organisme. Dans le tubule proximal rénal, lieu de sa synthèse, cette enzyme est présente en quantité limitée; le gène codant pour cette enzyme est inhibé par son substrat, la vitamine D active liée à son récepteur nucléaire. Contournant cet obstacle, une équipe japonaise a réalisé le clonage de l'ADNc de l'enzyme en utilisant un modèle de souris transgéniques dépourvues du récepteur VDR (VDR pour vitamin D receptor) [1]. Chez les animaux *VDR*-/- de 7 semaines avait été enregistrée une forte concentration de vitamine D sérique, conséquence probable de l'activité importante de la 1α(OH)ase; le gène codant pour

l'enzyme n'étant plus sous le contrôle négatif de la vitamine D était sans doute surexprimé. L'ADNc de l'enzyme a été cloné par une stratégie d'expression dans les cellules COS 1 transfectées avec une banque d'ADNc de rein de souris *VDR*^{-/-}. Un clone a été isolé codant pour une protéine de 507 acides aminés (55 kDa) qui comporte un signal de ciblage à la mitochondrie et présente une forte analogie avec les membres de la famille des enzymes P450, caractérisés par un domaine de liaison des stérols et un domaine de liaison de l'hème très conservés. Alors qu'un transcrit est détecté uniquement dans le rein des souris $V\widehat{D}R^{+/-}$ et $VDR^{-/-}$, chez ces dernières, il est toujours plus abondant (2,5 fois plus à 3 semaines, et 50 fois plus à 7 semaines). Phénomène attendu et confirmé, les souris *VDR*^{+/-} traitées par la vitamine D voient l'expression du gène de 1α(OH)ase fortement réprimée, ce qui n'est pas le cas des souris *VDR*^{-/-}. Ces résultats apportent la

démonstration définitive que l'expression de la 1α(OH)ase, en conditions physiologiques, est totalement sous le contrôle négatif du récepteur VDR activé par son ligand, la vitamine D. A l'inverse, une autre enzyme participant à la synthèse de vitamine D active, la 24(OH)ase, qui convertit le 25(OH)D₃ en 24R25(OH)₂D₃, est absente chez les souris *VDR*^{-/-}, et on peut penser que son gène est, quant à lui, activé par le récepteur VDR et l'hormone. La synthèse de vitamine D active fait donc appel à des mécanismes de régulation complexes encore mal connus, que les résultats récents contribueront à élucider. Déjà, chez l'homme, certains cas de rachitisme sont attribués à la probable mutation du gène codant pour la 1α(OH)ase. La confirmation d'un tel phénomène ne tardera sans doute pas à venir!

[1. Takeyama KI, et al. Science 1997; 277: 1827-30.]

Symposium international Strategies in virus-host relationships Lyon, France 16-18 février 1998

organisé par la Fondation Mérieux

Informations-inscriptions: Betty Dodet, Fondation Mérieux, 17, rue Bourgelat, 69002 Lyon, France

Tél.: 04 72 73 78 44 - Fax: 04 72 73 79 93

e-mail: 100765.1401@compuserve.com web: www.fond-merieux.org