

l'horloge biologique. Se pose alors le problème de la coordination entre les différentes cellules, mais aussi de la transmission des signaux extérieurs vers les différents organes. On ne sait cependant pas si les horloges biologiques qui pourraient exister dans différents organes du thorax et du corps fonctionnent de façon autonome ou requièrent des messages venus du système nerveux ■

■ RÉFÉRENCES

1. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112-6.
2. Hardin PE, Hall JC, Rosbach M. Circadian oscillations in *period* gene mRNA levels are transcriptionally regulated. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11711-5.
3. Sehgal A, Price JL, Man B, Young MW. Loss of circadian behavioral rhythms and *per* RNA oscillations in the *Drosophila* mutant *timeless*. *Science* 1994; 263: 1603-6.
4. Myers MP, Wager-Smith K, Wesley CS, Young MW, Sehgal A. Positional cloning and sequence analysis of the *Drosophila* clock gene, *timeless*. *Science* 1995; 270: 805-8.
5. Sehgal A, Rothenfluh-Hilfiker A, Hunter-Enzor M, Chen Y, Myers MP, Young MW. Rhythmic expression of *timeless*: a basis for promoting circadian cycles in *period* gene autoregulation. *Science* 1995; 270: 808-10.
6. Gekakis N, Saez L, Delahaye-Brown, Myers MP, Sehgal A, Young MW, Weitz CJ. Isolation of *timeless* by PER protein interaction: defective interaction between *timeless* protein and long-period mutant *PER^L*. *Science* 1995; 270: 810-5.
7. Zeng H, Qian Z, Myers MP, Rosbach M. A light-entrainment mechanism for the *Drosophila* circadian clock. *Nature* 1996; 380: 129-35.
8. Hunter-Enzor M, Ousley A, Sehgal A. Regulation of the *Drosophila* protein Timeless suggests a mechanism for resetting the circadian clock by light. *Cell* 1996; 84: 677-685.
9. Crosthwaite SK, Loros JJ, Dunlap JC. Light-induces resetting of a circadian clock is mediated by a rapid increase in *frequency* transcript. *Cell* 1995; 81: 1003-12.

Jean-Louis Couderc

Inserm U. 384, 28, place Henri-Dunant, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand Cedex, France.

■ TIRÉS À PART

J.L. Couderc.

m/s n° 6-7, vol. 12, juin-juillet 96

■■■■ **L'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA) serait d'origine japonaise.** Alors que le nombre des maladies par expansion de triplets va toujours croissant, les recherches s'orientent aussi désormais sur l'origine, la répartition selon les ethnies, et les mécanismes favorisant l'instabilité des séquences répétées. On étudie la taille des séquences dans les populations normales et on examine la distribution des polymorphismes autour ou dans la séquence et/ou le gène. L'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA), une des maladies par expansion de triplets CAG (*m/s* n° 4, vol. 10, p. 472), est plus fréquente au Japon, ses manifestations cliniques y sont un peu différentes et l'anticipation* y est beaucoup plus marquée que dans les populations occidentales. C'est pourquoi plusieurs groupes japonais se sont associés à des équipes coréenne, danoise et américaine pour faire une étude comparative de la répartition des haplotypes chez les Orientaux, les Européens et les Afro-Américains [1]. Deux polymorphismes intragéniques bialléliques se sont révélés très utiles: A, qui est une substitution d'un nucléotide dans l'intron 1, et B, substitution analogue dans l'intron 3 (figure 1). Tous les malades japonais ont l'haplotype A1B1 retrouvés aussi chez les malades chinois et co-

réens. Dans les populations normales, on trouve plus fréquemment l'haplotype A1B1 chez les Japonais, souvent associé à une séquence longue (17 répétitions), A1B2 chez les Européens, et A2B2 chez les Africains. L'haplotype A2B1 n'est jamais observé. En revanche, dans les familles atteintes de DRPLA européenne (danoise) et nord-américaine on a retrouvé l'haplotype A1B1, ce qui suggère que le DRPLA serait d'origine très ancienne et japonaise, bien que les familles caucasiennes testées n'aient pas d'ascendant asiatique connu. D'après les analyses faites chez les rongeurs et les primates, l'haplotype A2B2 serait la forme ancestrale. Les auteurs tirent donc de leurs constatations les conclusions suivantes: la mutation A1 est survenue la première, puis a été suivie de la mutation B1. Elles seraient apparues au Japon et seraient corrélées à une expansion des triplets CAG. L'haplotype A1B1, rare chez les Européens, serait venu des Japonais, introduit par un mélange de populations, peut-être au temps des grandes invasions de l'empire mongol. On attend maintenant de connaître la distribution des haplotypes chez les Indiens d'Amérique, puisqu'ils sont considérés comme des descendants des Mongols.

[1. Yanagisawa H, et al. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 373-9.]

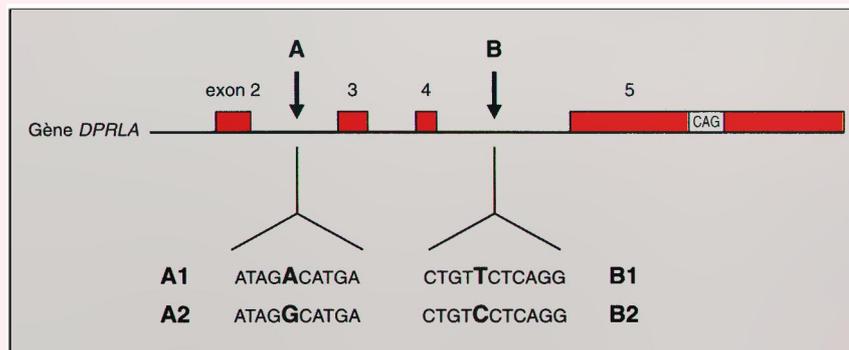


Figure 1. Gène DRPLA. Il existe deux polymorphismes intragéniques dans les introns 1 et 3 qui déterminent la possibilité de 4 haplotypes: A1B1, le plus fréquent chez les Japonais et toujours retrouvé chez les malades, quelle que soit leur origine géographique, A1B2 chez les Européens et A2B2 chez les Africains. L'haplotype A2B1 n'a jamais été trouvé.