

caractère fonctionnel. Ce modèle rappelle le mécanisme de complémentarité interallélique observé chez les organismes inférieurs comme la drosophile et la levure [10, 11] et est analogue au mécanisme d'interférence métabolique suggéré par Johnson en 1980 [12]. Il est certain qu'à l'heure actuelle plusieurs laboratoires travaillent pour élucider la fonction de TIGR/MYOC et ainsi comprendre ce phénomène.

En outre, cette observation va susciter la recherche d'autres maladies sujettes à dominance spécifique de l'hétérozygote... en étudiant les sujets normaux dans les familles atteintes.

V.R.

1. Wilkie AO. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet* 1994; 31: 89-98.
2. Wexler NS, Young AB, Tanzi RE, et al. Homozygotes for Huntington's disease. *Nature* 1987; 326: 194-7.
3. Brandi ML, Weber G, Svensson A, et al. Homozygotes for the autosomal dominant neoplasia syndrome (MEN1). *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1167-72.
4. Morissette J, Clépet C, Moisan S, et al. Homozygotes carrying an autosomal dominant TIGR mutation do not manifest glaucoma. *Nat Genet* 1998; 19: 319-21.
5. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The glaucomas*, 2nd ed St-Louis: Mosby, 1996; 2: 717-25.
6. Raymond V. Molecular genetics of the glaucomas: mapping of the first five GLC loci. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 272-7.
7. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275: 668-70.
8. Kubota R, Noda S, Wang Y, Minoshima S, Asakawa S, Kudoh J, Mashima Y, Oguchi Y, Shimizu N. A novel myosin-like protein (myocilin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics* 1997; 41: 360-9.
9. Morissette J, Côté G, Anctil JL, Plante M, Amyot M, Héon E, Trope GE, Weissenbach J, Raymond V. A common gene for juvenile and adult-onset primary open-angle glaucomas confined on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1431-42.
10. Crick FHC, Orgel LE. The theory of inter-allelic complementation. *J Mol Biol* 1964; 8: 161-5.
11. Fincham JRS. *Genetic complementation*. New York: Benjamin WA, 1966.
12. Johnson WG. Metabolic interference and the +/- heterozygote, a hypothetical form of simple inheritance which is neither dominant nor recessive. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 374-86.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Pour ne pas vieillir, corrigez vos copies!** Les gènes impliqués dans le syndrome de Werner (WS) et le syndrome de Bloom (BS) – deux maladies avec instabilité génétique – codent chacun pour un domaine hélicase, ce qui semble logique puisque les hélicases interviennent dans la réparation de l'ADN (*m/s* 1996, n° 3, p. 403 et n° 6-7, p. 802). En dehors de ce domaine, l'analyse séquentielle comparative montre que les gènes *WRN* et *BLM* n'ont pas d'autre région d'homologie. Or, bien que WS et BS soient deux maladies classées dans les réparatoses, elles se caractérisent par des tableaux cliniques fort différents : vieillissement prématuré de tous les tissus pour WS et survenue de cancers multiples pour BS. Il était donc essentiel de poursuivre l'étude comparative de ces deux gènes dont les mutations n'entraînent pas du tout les mêmes conséquences. Une équipe américaine vient de découvrir une nouvelle fonctionnalité au produit du gène *WRN* : il agit aussi comme une exonucléase [1]. En effet, après avoir constaté qu'il existait

une homologie de séquence entre la partie amino-terminale de la protéine *WRN* et certaines exonucléases 3' → 5', cette équipe a démontré, à partir de fragments d'ADN dont les régions 3' et 5' étaient marquées de façon différente, que la protéine *WRN* normale était capable d'effectuer efficacement des excisions de nucléotides du côté 3'. En étudiant l'activité de gènes *WRN* porteurs de différentes mutations (*m/s* 1997, n° 3, p. 411), il apparaît qu'en fonction du domaine touché, c'est tantôt la fonction hélicase, tantôt la fonction exonucléase qui est perdue. On ne sait pas encore comment fonctionne cette exonucléase *in vivo*. L'hypersensibilité au mutagène NQO (4-nitroquinone-1-oxyde) des cellules de WS en culture laisse supposer qu'elle pourrait intervenir au moment de la réparation de l'ADN. Comme il a été démontré récemment que *WRN* est l'homologue humain du gène *FFA-1* du xénope (pour *replication focus-forming activity 1*), il a de fortes chances d'être impliqué dans la réplication (*m/s* 1998, n° 11, p. 1267). Dans ces

conditions, l'hypothèse d'une exonucléase ayant pour rôle la correction d'épreuves pour des polymérasés qui en seraient dépourvues est séduisante. Ainsi pourrait s'expliquer la divergence entre sénescence et cancers (voir figure 2 dans *m/s* 1996, n° 6-7, p. 803), qui caractérise les deux syndromes, WS et BS, car, à la différence de *WRN*, le gène *BLM* n'a pas de région codant pour une exonucléase. En attendant de vérifier cette hypothèse, on voit combien l'étude du gène *WRN* est passionnante puisque, de toute façon, on peut déjà affirmer qu'il agit en permanence sur le maintien de l'intégrité du génome de l'ensemble des cellules de l'organisme. La connaissance complète de ses fonctions sera donc capitale, non seulement pour comprendre la pathologie moléculaire du syndrome de Werner mais aussi, de façon plus générale, celle des processus de vieillissement.

[1. Huang S, et al. *Nat Genet* 1998; 20: 114-6.]