

représentant l'activité du ^{14}C du sang, de cheveux et d'organes humains en fonction du temps depuis 1950. Au total, 59 échantillons de calculs ont été analysés. L'âge des calculs a été corrélé à la date du début des symptômes et à d'autres données cliniques. Les symptômes (ou les complications) de la lithiase ne sont jamais apparus moins de deux ans après la formation des calculs; ils sont apparus, en moyenne, huit ans après (écart-type: 5,1 ans). Chez les malades opérés, la cholécystectomie a été faite en moyenne $11,7 \pm 4,6$ ans après la formation des calculs. Chez quatre malades, existaient des calculs de taille différente: chez deux d'entre eux, tous les calculs avaient le même âge; certains calculs avaient donc cessé de croître, tandis que d'autres avaient continué. A l'inverse, chez deux autres malades, les plus petits calculs étaient manifestement les plus jeunes. La vitesse de croissance des calculs était assez voisine pour tous et pratiquement identique chez les malades symptomatiques et les malades asymptomatiques ($2,6 \pm 1,4$ et $2,6 \pm 1,1$ mm par an). Enfin, des renseignements ont pu être obtenus pour deux calculs cholédociens. L'un avait le même âge que les calculs vésiculaires prélevés simultanément; l'autre, enlevé deux ans après la cholécystectomie, avait apparemment grossi dans la voie biliaire principale. Ces résultats sont encore fragmentaires. Ils démontrent cependant la possibilité de dater les calculs par cette méthode avec une assez grande précision. Appliquée à un plus grand nombre de malades, la méthode peut fournir de précieux renseignements sur l'histoire naturelle de la lithiase, avant qu'elle ne devienne symptomatique. La période de latence assez longue entre la formation des calculs et les premiers symptômes permet d'espérer que l'on puisse interrompre la progression de la maladie au moyen d'un traitement de dissolution.

S. E.

1. Mok HYI, Druffel ERM, Rampone WM. Chronology of cholelithiasis. Dating gallstones from atmospheric radiocarbon produced by nuclear bomb explosions. *N Engl J Med* 1986; 314: 1075-7.

AMP cyclique, apprentissage et mémoire

La mutation dnc de la drosophile

Le gène *dunce* (*dnc*) de la drosophile semble contrôler de nombreux paramètres comportementaux dépendant de l'apprentissage. Ses mutations entraînent principalement une extraordinaire propension à l'oubli: les insectes peuvent être conditionnés mais oublient bien vite ce qu'ils ont appris. D'autres comportements plus instinctifs sont eux-mêmes modifiés, tels ceux des prémices nuptiaux [1].

Au point de vue biochimique, la principale anomalie observée chez les mutants semble être un déficit plus ou moins complet en l'activité d'une AMPc phosphodiesterase, enzyme qui dégrade l'AMP cyclique, et par conséquent une forte augmentation de la concentration intracellulaire en cette substance [2]. Ces constatations suggèrent fortement que, au moins chez la drosophile, l'AMP cyclique intervient dans les processus biochimiques qui sont à la base de l'apprentissage et de la mémoire.

L'étude de différents types de mutants ayant des délétions variables du chromosome X permet de localiser le gène *dnc* au niveau d'un fragment de 50 kilobases (kb) de ce chromosome. L'utilisation de sites polymorphes pour la coupure par des enzymes de restriction conduisit, par une étude génétique de la liaison entre ces polymorphismes et la transmission du phénotype muté, à la localisation plus fine du gène au niveau d'un fragment de 12 kb [3]. Des clones génomiques contenant ce fragment furent ensuite obtenus et utilisés comme sondes pour analyser l'expression d'ARN messagers spécifiques au cours du développement. Le gène *dnc* semble être exprimé

sous la forme d'au moins six transcrits différents, de 4,5 à 9,6 kb, dont les concentrations varient considérablement selon les tissus et les stades de développement. Certains de ces transcrits sont qualitativement modifiés chez les mutants [3]. Une telle complexité est inattendue si l'on fait l'hypothèse que le gène *dnc* code seulement pour la phosphodiesterase déficiente chez les mutants. L'activité de cette enzyme au cours du développement des insectes normaux ne suit d'ailleurs pas fidèlement les modifications des ARNm codés par le gène *dnc* [3].

Les liens existant entre le locus *dunce*, l'AMPc-phosphodiesterase, l'augmentation cellulaire en AMP cyclique et les troubles de la mémoire sont donc peut-être moins simples que ne semblaient l'indiquer de premières hypothèses. Il n'en reste pas moins que ce modèle génétique des drosophiles porteuses d'une mutation monogénique, ayant un trouble biochimique parfaitement caractérisé et des anomalies complexes portant sur les processus neurobiologiques de l'apprentissage et de la mémoire, pourrait bien constituer le moyen d'une « percée » des connaissances dans ce domaine si complexe.

A. K.

1. Aceves-Pina EO, Booker R, Duerr JS, et al. Learning and memory in drosophila, studied with mutants. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1984; 48: 831-40.

2. Davis RL, Kiger JA. *Dunce* mutants of drosophila melanogaster: mutants defective in the cyclic AMP phosphodiesterase enzyme system. *J Cell Biol* 1981; 90: 101-7.

3. Davis RL, Davidson N. The memory gene *dunce** encodes a remarkable set of RNAs with internal heterogeneity. *Mol Cell Biol* 1986; 6: 1464-70.