

produit au gène *RECQL* humain et *recQ* de *E. coli*. La leçon à tirer de cette aventure singulière du clonage de gène *WRN* est donc bien la place croissante prise par la recherche « *in silicio* » (informatique) et la force brutale du séquençage intensif dans la découverte des gènes. Une raison de plus justifiant la décision, prise maintenant aux États-Unis et par les partenaires du programme international HUGO, de déclarer ouverte la campagne de séquençage du génome humain [17]. Tout indique qu'elle devrait pouvoir être achevée en une dizaine d'années ■

Axel Kahn

Directeur de l'U. 129 de l'Inserm, directeur du Laboratoire de Génétique et Pathologie Moléculaires. Inserm U. 129, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

TIRÉS À PART

A. Kahn.

RÉFÉRENCES

1. Orgel LE. Ageing of clones of mammalian cells. *Nature* 1973; 243: 441-5.
2. Holliday R, Tarrant GM. Altered enzymes in ageing human fibroblasts. *Nature* 1972; 238: 26-30.
3. Kahn A, Guillozou A, Cottreau D, Marie J, Bourel M, Boivin P, Dreyfus JC. Accuracy of protein synthesis and *in vitro* aging. *Gerontology* 1975; 23: 174-84.
4. Harley CB, Pollard JW, Chamberlain JW, Stanners CP, Goldstein S. Protein synthetic errors do not increase during aging of cultured human fibroblasts. *Biochemistry* 1980; 77: 1885-9.
5. Shepherd JC, Wallford U, Hug P, Gehring WJ. Fruit flies with additional expression of the elongation factor EF-1 α live longer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7520-1.
6. Hart RW, Setlow RB. Correlation between deoxyribonucleic acid excision repair and life span in a number of mammalian species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 2169-3.
7. Sarasin A. La réparation de l'ADN au centre de la biologie de la cellule. *médecine/sciences* 1994; 10: 951-2.
8. Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, Matthews S, Nakura J, Miki T, Ouais S, Martin GM, Mulligan J, Schellenberg GD. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272: 258-2.
9. Burnet M. *Intrinsic mutagenesis: a genetic approach to ageing*. New York: Wiley, 1974.
10. Kruk P, Rampino N, Bohr V. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 258-2.
11. Noda A, Ning Y, Venable SF, Pereira-Smith OM. Cloning of senescent cell-derived inhibitors of DNA synthesis using an expression screen. *Exp Cell Res* 1994; 211: 90-8.
12. Kahn A. Cycle cellulaire, cancer, sénescence et p53. *médecine/sciences* 1994; 10: 206.
13. Wynford-Thomas D. Mutation de la p53 dans les cancers humains: existe-t-elle pour faire sauter l'obstacle de la sénescence cellulaire? *médecine/sciences* 1994; 10: 912.
14. Atadja P, Wong H, Garkavtsev I, Veillette C, Riabowol K. Increased activity of p53 in senescing fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8348-2.
15. Bond JA, Blaydes J P, Rowson J, Haughton MF, Smith JR, Wynford-Thomas D, Wylie F. Mutant p53 rescues human diploid cells from senescence without inhibiting the induction of SDI1/WAF1. *Cancer Res* 1995; 55: 2404-9.
16. Jordan B. La valse des étiquettes. *médecine/sciences* 1995; 11: 273-6.
17. Marshall E, Pennisc E. NIH launches the final push to sequence de genome. *Science* 1996; 272: 188-9.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Les souris transgéniques ayant reçu le gène de la chorée se portent bien.** La chorée de Huntington appartient à un groupe de maladies neurodégénératives à expansion de triplets CAG. On ignore encore le mécanisme biochimique des lésions neuronales, d'où l'intérêt des modèles animaux. Pour l'ataxie spino-cérébelleuse de type I (*m/s n° 8-9, vol. 9, p. 1003*), des manifestations analogues à celles de la maladie humaine sont apparues chez les souris transgéniques, mais sans qu'il soit possible de détecter la moindre trace de la protéine mutée dans les lysats de tissu cérébelleux. On sait aussi que les sujets homozygotes pour la chorée de Huntington ne sont pas plus atteints que les hétéro-

zygotes (*m/s n° 6, vol. 3, p. 370*). Des souris transgéniques ayant reçu la totalité de l'ADNc du gène *HD* (*m/s n° 4, vol. 9, p. 488*) avec 44 répétitions ont été suivies pendant un an [1]. Aucune modification n'est apparue ni dans leur comportement, ni dans leurs tissus cérébraux. Bien que l'ARNm *IT15* soit fortement exprimé, aucune trace de la protéine humaine n'a pu être décelée dans le cerveau de ces souris. Des études *ex vivo* suggèrent que la présence dans le transgène de 150 kb de UTR5' a entraîné la répression de la transcription. Il reste donc encore beaucoup à faire pour comprendre le mécanisme pathogénique de cette grave maladie humaine. L'absence de troubles neurologiques chez les

souris transgéniques renforce cependant l'idée que l'expansion des polyglutamines joue un rôle déterminant dans la survenue des lésions neurologiques chez l'homme. Par ailleurs, la transmission de la séquence CAG est remarquablement stable chez l'animal transgénique: la descendance des souris a permis d'étudier 97 méioses: une seule amplification fut observée, et encore, celle-ci n'était que d'un seul triplet. L'instabilité de la séquence CAG doit donc dépendre de facteurs génomiques qu'il est important de rechercher.

[1. Goldberg YP, et al. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 177-85.]