

## Identification de gènes du développement par mutagenèse insertionnelle

**L'** injection de gènes étrangers dans un œuf fécondé de souris est une méthode de plus en plus utilisée aujourd'hui pour étudier l'expression des gènes ainsi transférés au cours du développement et analyser leur influence *in vivo* (voir *médecine/sciences*, n° 7, p. 393). L'insertion de l'ADN exogène dans le génome de l'organisme « transgénique » se fait au hasard et peut désorganiser la structure normale d'un gène important, ou

l'inactiver. Dans ce cas cependant, l'animal transgénique fondateur est hétérozygote pour l'inactivation de ce gène. Il est en effet hautement improbable qu'une telle inactivation, due à l'insertion aléatoire d'un fragment d'ADN dans un gène, intéresse les deux allèles. Cependant si des animaux transgéniques de première génération sont croisés, un quart de leurs descendants seront homozygotes pour le gène inactivé (*figure 1*), exprimant ainsi l'anomalie phénotypique qui

est la conséquence de l'absence de fonction du gène muté. Le clonage de ce gène sera alors chose facile puisqu'il possédera un marqueur spécifique, en l'occurrence un fragment d'ADN exogène inséré. Utilisant cette approche, Leder et Woychik [1] ont ainsi récemment isolé un gène dont l'inactivation homozygote, par insertion de l'oncogène *myc*, entraîne d'importants troubles du développement : membres raccourcis, avec fusions osseuses et réduction du nombre des doigts. Il existe chez la souris une mutation spontanée dont l'effet est identique, ainsi qu'une mutation ayant l'effet exactement inverse, notamment des membres longs et une augmentation du nombre des doigts. Ces deux anomalies spontanées sont probablement alléliques; la première serait due à l'inactivation des deux allèles (elle est récessive) et la seconde à l'hyperactivité de l'un d'entre eux (elle est dominante). Dans l'expérience de Leder, la mutation récessive a été expérimentalement reproduite par le mécanisme d'inactivation insertionnelle décrit plus haut. Inactiver au hasard des gènes par insertion de séquences exogènes et analyser l'effet de telles mutations, puis cloner les gènes mutés « marqués » par l'ADN exogène inséré, est une technique qui, quoique parfaitement aléatoire, pourrait s'avérer extrêmement utile pour identifier des gènes intervenant dans l'embryogenèse et qui semblaient jusqu'alors parfaitement réfractaires à l'analyse expérimentale.

A. K.

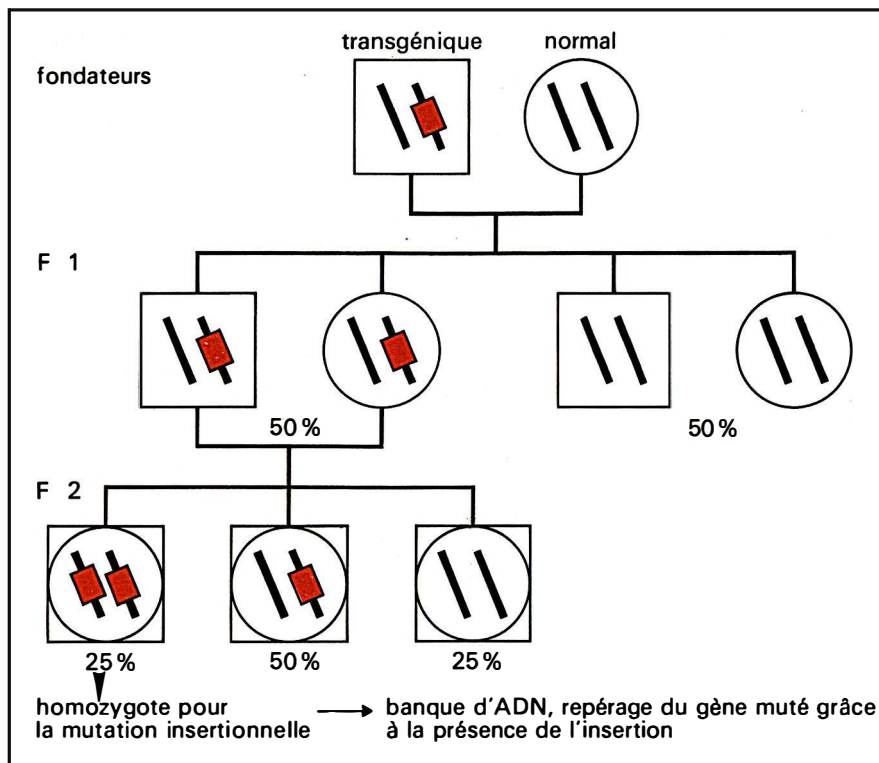


Figure 1. Schéma de la création d'homozygotes pour une mutation insertionnelle. L'un des fondateurs est un animal transgénique, hétérozygote pour une mutation insertionnelle à un locus donné (l'insertion est représentée en rouge). Après croisement avec un animal normal, 50 % des animaux de première génération (F 1) sont hétérozygotes. Le croisement de deux hétérozygotes donne en F 2 (deuxième génération) 25 % d'homozygotes pour l'insertion au locus muté chez le fondateur transgénique.

1. Marx JL. — Making mutant mice by gene transfer. *Science* 1985; 228 : 1516-17. (Compte-rendu d'un symposium sur « Thermolecular biology of the cancer cell » Harvard Medical School, mai 1985)