

Recombinaisons inégales dans la région pseudoautosomique chez la souris

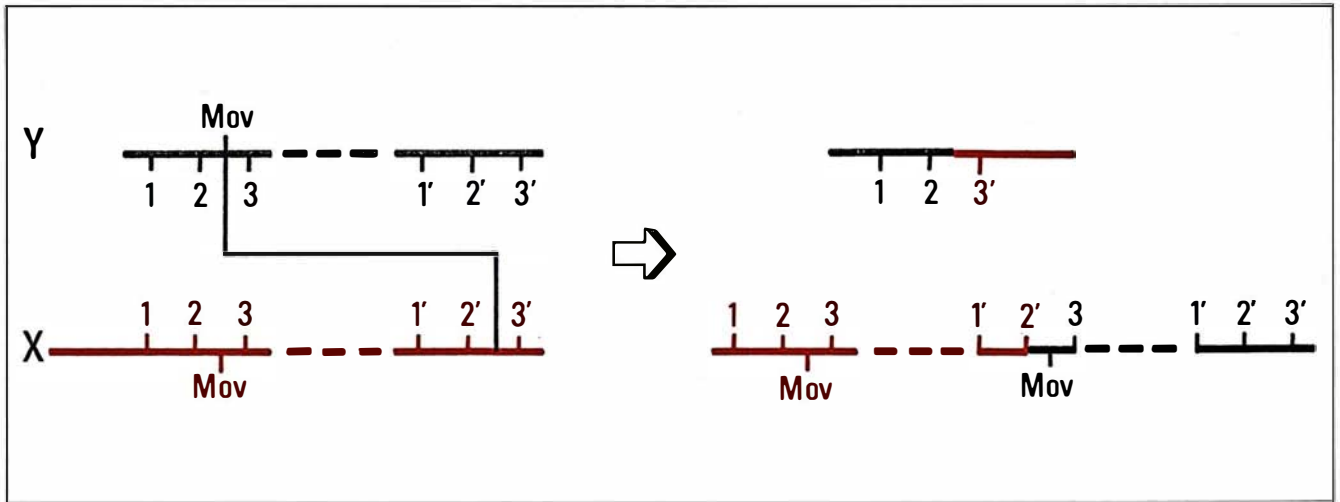


Figure 1. **Recombinaison non équationnelle dans la zone pseudoautosomique des chromosomes X et Y.** Les portions du génome qui proviennent de l'X sont représentées en rouge, celles de l'Y en noir. Les zones répétitives 1, 2, 3 et 1', 2', 3' sont homologues et peuvent s'apparier. Dans l'exemple de la figure, le locus Mov 15 du chromosome Y est transféré sur l'X. A la suite du crossing over non équationnel, le chromosome Y a perdu son locus Mov 15 alors que le chromosome X en possède désormais deux. La situation réciproque (transfert du Mov 15 de l'X sur l'Y) n'est pas représentée.

médecine/sciences a relaté l'existence de régions homologues entre les bras courts des chromosomes X et Y (*m/s* n° 6, vol. 1, p. 331). Au cours de la méiose mâle, une recombinaison obligatoire entre ces deux chromosomes se produit. La partie située en aval est transmise selon un mode pseudoautosomique (n° 3, vol. 2, p. 157). Selon la position, on observe un gradient de liaison au sexe : un caractère paternel se retrouve chez 50 % de ses descendants mâles et femelles s'il est localisé dans la région la plus distale ; la proportion de transmission aux filles d'un caractère situé sur le chromosome Y diminue à mesure qu'on se rapproche de la zone de recombinaison. Une telle recombinaison est beaucoup moins fréquente (environ dix fois moins) entre deux X qu'entre X et Y. Une équipe franco-germano-américaine [1] a pu faire avancer

l'étude de la région pseudoautosomique grâce à l'emploi d'un virus comme marqueur. Des embryons transgéniques de souris BALB/c infectés par le virus de Moloney de la leucémie murine avant réimplantation (souche Mov 15) ont montré dans leur transmission génétique une liaison partielle au sexe : en effet, lorsque l'on croise des mâles Mov 15 à des femelles BALB/c, on retrouvait chez les descendants 90 % de mâles et 10 % de femelles porteurs du provirus Mov 15, suggérant que le provirus est porté par le chromosome Y et qu'il est transféré sur le X dans 10 % des cas. Cette hypothèse est corroborée par des expériences portant sur plusieurs générations successives, qui ont montré que le provirus peut être transféré de l'X sur l'Y et réciproquement dans 10 à 20 % des méioses mâles : ceci localiserait le génome dans la par-

tie proximale de la zone d'appariement X-Y. Pour analyser l'organisation du locus Mov 15, les auteurs ont préparé une sonde génomique capable de s'hybrider au locus, mais aussi aux séquences cellulaires qui le flanquent. La sonde a été digérée par l'enzyme SmaI. Chacun des produits de digestion a pu être hybridé aux mêmes portions du génome, ce qui démontre l'existence de séquences répétitives de l'ordre de 1 kb dans cette région. Les bandes obtenues sont spécifiques de la souris et varient selon les souches de souris. Des séquences répétitives et polymorphes ont d'ailleurs été décrites antérieurement dans la région pseudoautosomique chez l'homme et la souris. Les expériences cruciales sont parties d'animaux homozygotes pour le locus Mov 15. Pour les obtenir, on a croisé des mâles hété-

rozygotes, portant le provirus sur leur chromosome Y, avec des femelles hétérozygotes. Les animaux mâles porteurs de deux provirus ont été classés comme homozygotes. Lorsque de tels mâles étaient couplés à des femelles BALB/c de type sauvage, 7 % des descendants étaient totalement dépourvus de virus, alors qu'une proportion voisine en possédait deux copies : le pourcentage des descendants ayant perdu ou gagné une copie était presque aussi élevé que celui des recombinaisons entre X et Y au locus Mov 15.

L'interprétation des résultats est que la région des chromosomes X et Y dans laquelle s'intègre le provirus peut subir un échange inégal (ou inéquationnel, voir *lexique m/s n° 4, vol. 1, p. 214*), aboutissant à la perte du provirus et de sa région flanquante (70 kb environ) par un des chromosomes sexuels et à son gain par l'autre. Ce *crossing over* non équationnel a lieu probablement au cours de la méiose mâle.

L'apparition de ce type de *crossing over* est sans doute due à la présence de séquences répétitives créant des zones possibles d'hybridation. Partant d'individus possesseurs de deux copies sur un même chromosome, on peut imaginer la sélection d'animaux porteurs d'un nombre croissant de copies du provirus ou de tout autre marqueur éventuel.

Jusqu'à présent, la démonstration expérimentale de *crossing over* inégal était limitée à la levure et à la drosophile. Chez les mammifères, on suppose que ce mécanisme est à l'origine de familles multigéniques, d'ADN satellites et de diverses mutations. Mais il semble que ce soit la première fois que, grâce à un marqueur proviral unique, l'on ait pu en faire la démonstration et en évaluer directement la fréquence chez un mammifère.

J.-C.D.

1. Harbers K, Soriano P, Müller U, Jaenisch R. High frequency of unequal recombination in pseudoautosomal region shown by proviral insertion in transgenic mouse. *Nature* 1986 ; 324 : 682-5.

La fluorimétrie laser du NADH

Une nouvelle méthode d'étude du métabolisme énergétique du myocarde

L'accès des cardiologues à des données directes sur le métabolisme énergétique du myocarde, c'est-à-dire sur l'équilibre entre formation et consommation intracellulaire en ATP, est limité par la complexité et le coût des méthodes actuellement disponibles. Ces méthodes isotopiques ou par spectroscopie en résonance magnétique nucléaire ou encore par tomographie d'émission de positrons ont par ailleurs permis de démontrer l'énorme potentiel clinique de ce type d'information en cardiologie. La fluorimétrie laser du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduite) a été développée sous notre direction, en collaboration avec la Compagnie Industrielle des Lasers (CILAS-ALCATEL), dans le laboratoire Inserm U13 de Jean-Jacques Pocidalo, pour fournir un moyen simple d'exploration du métabolisme énergétique, en cardiologie tout d'abord puis dans d'autres spécialités.

D'emblée, l'objectif était la réalisation d'un appareillage de large diffusion aussi bien en unités de soins qu'en laboratoires de recherche appliquée, essentiellement en pharmacologie. Trois prototypes opérationnels viennent d'être expérimentés pendant une période d'un an en pharmacologie (Inserm U13, hôpital Claude-Bernard), en cardiologie clinique (Service du Professeur Degeorges, Hôpital Cochin), en chirurgie cardiaque expérimentale (Service du Professeur Binet, Hôpital Marie-Lannelongue), en neurophysiologie (Inserm U182, Dir. J. Seylaz), en anesthésiologie expérimentale (Service du Professeur Conseiller, Hôpital Cochin) notamment. Les résultats de ces expérimentations confirment pleinement les possibilités de la fluorimétrie laser du NADH comme outil d'investigation du métabolisme énergétique in situ. Le principe de la fluorimétrie laser du

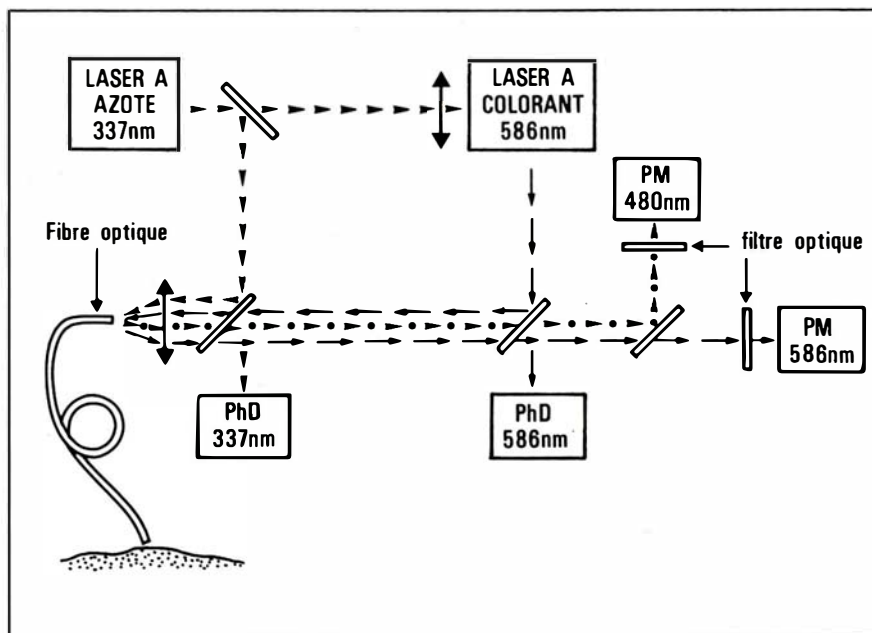


Figure 1. Schéma fonctionnel du fluorimètre laser.