

RÉFÉRENCES

20. Friguet B, Szweda LI. Inhibition of the multicatalytic proteinase (proteasome) by 4-hydroxy-2-nonenal cross-linked protein. *FEBS Lett* 1997 ; 405 : 21-5.
21. Goto S, Hasegawa A, Nakamoto H, Nakamura A, Takahashi R, Kurochkin IV. Age-associated changes of oxidative modification and turnover of proteins. In: Cutler RG, Packer L, Bertram J, Mori A, eds. *Oxidative stress and aging*. Basel: Birkhäuser Verlag, 1995 : 151-8.
22. Conconi M, Szweda LI, Levine RL, Stadtman ER, Friguet B. Age-related decline of rat liver multicatalytic proteinase activity and protection from oxidative inactivation by heat-shock protein 90. *Arch Biochem Biophys* 1996 ; 331 : 232-40.
23. Bulteau AL, Petropoulos I, Friguet B. Age-related alterations of proteasome structure and function in aging epidermis. *Exp Gerontol* 2000 ; 35 : 767-77.
24. Lee C-K, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 1999 ; 285 : 1390-3.
25. Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA, Schultz PG. Mitotic misregulation and human aging. *Science* 2000 ; 287 : 2486-92.
26. Chondrogianni N, Petropoulos I, Franceschi C, Friguet B, Gonos ES. Fibroblast cultures from healthy centenarians express an active proteasome. *Exp Gerontol* 2000 ; 35 : 721-8.

TIRÉS À PART

B. Friguet.

BRÈVES

■■■■ Bricoleurs du génome, attention ! Un phénotype peut en cacher un autre...

Si les modifications du génome de la souris ont permis d'éclairer la fonction de nombreux gènes, quelques exemples récents nous montrent combien l'interprétation des phénotypes observés doit parfois être prudente. On sait que les souris invalidées pour les deux facteurs myogéniques précoces, Myf5 et MyoD, naissent totalement dépourvues de fibres musculaires squelettiques, tandis que chez les embryons *Myf5^{-/-}*, le développement de la première masse musculaire, le myotome, est seulement retardé de deux jours et établi sous le contrôle de MyoD ([1] et *m/s* 2000, n° 12, p. 1428). Mais les animaux meurent à la naissance d'incapacité respiratoire due à un défaut de formation des côtes distales. Ce phénotype était totalement inattendu : l'expression de *Myf5* n'a en effet jamais été détectée dans les précurseurs des côtes. Or, le myotome (et plus tardivement les muscles intercostaux) et les précurseurs des côtes se développent dans des compartiments adja-

cents. Il a été initialement proposé que ce soit le délai de formation du myotome chez les mutants *Myf5* qui perturbe le développement des côtes sans qu'il y ait d'atteinte de la production des facteurs de croissance (par exemple les FGF, *fibroblast growth factors*) nécessaires au développement des côtes par les cellules du myotome. Cependant, l'obtention de souris avec de nouvelles mutations dans le locus *Myf5*, notamment celles éliminant la cassette (pgk-néomycine) permettant la sélection des événements de recombinaison homologue dans les cellules ES, montre que les mutants ne présentent plus de malformation des côtes et sont viables et fertiles [2]. Les phénotypes des côtes sont donc indépendants des phénotypes musculaires dus à l'absence seule de *Myf5*. L'hypothèse retenue est la suivante : l'introduction de la cassette de sélection perturberait l'expression d'un gène avoisinant impliqué dans la formation des côtes. Or, le gène *Mrf4* (un facteur myogénique tardif) se situe environ 9 kpb en amont de *Myf5*, et l'on ne

peut pas totalement exclure pour l'instant que l'expression du gène *Mrf4* ne soit pas perturbée par les manipulations du locus *Myf5*. Ces études montrent l'importance des séquences en *cis* qui pourraient potentiellement perturber l'expression des gènes avoisinants. Un autre exemple est fourni par l'inactivation du gène *radical fringe* : le phénotype observé était en fait dû à la cassette de sélection [3], ce qui était d'autant plus étonnant qu'il correspondait au phénotype attendu. Enfin, il apparaît que la cassette en question (pgk-néomycine) puisse perturber l'expression d'un autre gène situé à 100 kpb de la cassette [4].

[1. Tajbakhsh S, et al. *Curr Top Dev Biol* 2000 ; 48 : 225-68.]

[2. Kaul A, et al. *Cell* 2000 ; 102 : 17-19.]

[3. Moran JL, et al. *Nature* 1999 ; 399 : 742-3.]

[4. Pham CT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 13090-5.]