

l'expression des deux allèles. On a ainsi pu démontrer que les mutations délétionnelles du promoteur β s'accompagnent d'une augmentation de l'hémoglobine A_2 très largement majoritaire en *cis*, alors que d'autres mutations retiennent de façon égale en *cis* et en *trans* [4, 5].

C'est à partir de toutes ces données que Smithies propose un modèle, faisant l'hypothèse que cette similitude d'expression entre maladie animale et maladie humaine évoque un mécanisme commun. Il est admis que les séquences stimulatrices du LCR situées loin en amont de l'ensemble des gènes du complexe β -globine, et conservées à travers les espèces, agissent successivement sur les promoteurs des différents gènes de globine (*m/s n° 3, vol. 8, p. 255*). Ces séquences du LCR peuvent également interagir avec des promoteurs hétérologues, et donc ceux des gènes insérés artificiellement. Dans le cas d'une β -thalassémie murine délétionnelle, son action peut s'exercer sur le gène *b2* sans compétition et stimuler la transcription. En présence d'un gène interrompu par

une insertion, aucune séquence promotrice n'est supprimée, et il y a même addition d'un promoteur inséré. Il y aurait donc compétition pour les facteurs transcriptionnels. Au niveau de la traduction, l'ARNm utile entrerait en compétition pour différents facteurs, non seulement avec l'ARNm α , mais aussi avec les ARNm non traduisibles, d'où une exacerbation possible du syndrome thalassémique (*figure 1*). Le même raisonnement peut être transposé aux données de la pathologie humaine.

Il est évident que des études précises de production des ARNm provenant des différents cas de figure sont encore nécessaires. Le modèle semble cependant séduisant. Evoquant un mécanisme de même type, on serait également tenté d'expliquer les observations bien connues faites en ce qui concerne les α -thalassémies. La forme délétionnelle la plus fréquente $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ ne s'accompagne, à l'état hétérozygote, d'aucune symptomatologie; il y a spontanément augmentation de production du gène hybride unique

formé. Chez les hétérozygotes pour le mutant du gène α_2 , Constant Spring, $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$, on observe, en revanche, un syndrome thalassémique mineur, le gène α_1 en 3' maintenant une synthèse faible.

D.L.

1. Smithies O, Gregg RG, Boggs SS, *et al.* Insertion of DNA sequences into the human chromosomal β -globin locus by homologous recombination. *Nature* 1985; 317: 230-4.
2. Nandi AK, Roginski RS, Gregg RG, *et al.* Regulated expression of genes inserted at the human chromosomal β -globin locus by homologous recombination. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3845-9.
3. Shehee WR, Oliver P, Smithies O. Lethal thalassemia after insertional disruption of the mouse major adult β -globin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3177-81.
4. Codrington JF, Li HW, Kutlar F, *et al.* Observations on the levels of Hb A_2 in patients with different β -thalassemia mutations and a δ chain variant. *Blood* 1990; 76: 1246-9.
5. Craig JE, Kelly SJ, Barnetson R, Thein SL. Molecular characterization of a novel 10.3 kb deletion causing β -thalassemia with unusually high Hb A_2 . *Br J Haematol* 1992; 82: 735-44.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Le gène de l'ataxie de type Friedreich avec avitaminose E est sur le chromosome 8.** Le gène de la forme commune de l'ataxie de Friedreich est localisé sur le chromosome 9 en 9q13-q21. Un syndrome très proche, d'hérédité autosomique récessive, englobe, avec les mêmes symptômes, une avitaminose E. Il a suffi à une équipe internationale (Tunis, Strasbourg, CEPH, Milan, Rome, Tirana) de trois grandes familles consanguines tunisiennes pour établir la localisation du gène sur le bras long du chromosome 8 [1]. Cette localisation a ensuite été confirmée par trois autres familles, une tunisienne, une italienne, une albanaise. La méthode utilisée, qui permet de déterminer

un locus génétique avec un nombre très restreint de familles, est appelée « cartographie d'homozygotie » (*homozygoty mapping*). Elle a été théorisée en 1987 [2] et à nouveau récemment [3] car elle n'avait pas encore eu d'applications pratiques. Nous nous bornerons ici à en donner le principe. Quand un sujet présente sur un de ses allèles un déficit récessif, il transmet à sa descendance, outre cet allèle déficient, le segment d'ADN voisin dans son ensemble; un consanguin, frère ou cousin, a des chances, s'il est porteur du même gène déficient récessif, de posséder autour du gène ce même segment; si, après une ou deux générations, à la suite d'un mariage consanguin, le gène se

retrouve à l'état homozygote, il y a des chances que le segment soit lui aussi transmis à l'état homozygote; la présence de plusieurs marqueurs homozygotes augmente beaucoup la probabilité de signification. On conçoit que la condition indispensable de cette recherche soit la possession de marqueurs d'hétérozygotie à proximité du gène d'intérêt, condition qui commence maintenant à être remplie.

- [1. Ben Hamida CB, *et al.* *Nature Genet* 1993; 5: 195-200.]
- [2. Lander ES, Botstein D. *Science* 1987; 236: 1567-70.]
- [3. Farrall M. *Nature Genet* 1993; 5: 107-8.]