

Le chromosome X, comparaison homme-souris

De tous les chromosomes humains, c'est de loin le chromosome X qui est le mieux connu. Nombre de loci dont les altérations sont responsables de maladies liées au sexe ont pu lui être assignés, puis être localisés avec une précision croissante. Il serait très souhaitable de disposer, pour l'étude de ces maladies, d'un modèle animal génétiquement comparable. Récemment, des méthodes nouvelles ont fait envisager la création de tels modèles par modification ou insertion de gènes (*m/s* n° 6, vol. 3, p. 368). C'est une des raisons pour lesquelles on s'efforce de cartographier les chromosomes, en particulier chez la souris dont la carte génétique est la plus avancée avec celle de l'homme.

Les relations entre le chromosome X de l'homme et celui

d'autres mammifères sont dominées par deux observations complémentaires plutôt qu'opposées : la conservation de l'X, puisque jusqu'à présent on a trouvé les mêmes gènes portés par l'X dans l'ensemble des mammifères ; et les remaniements : la position relative des différents gènes peut varier d'une espèce à l'autre et, plus précisément, il semble que les remaniements portent sur des blocs entiers du génome qui ont changé de position les uns par rapport aux autres, alors qu'à l'intérieur de chaque bloc la séquence des gènes est restée la même ou ne s'est que très peu modifiée.

Remarquons d'emblée que la morphologie à elle seule laisse prévoir la nécessité de tels remaniements : les chromosomes humains sont métacentriques, leur bras

court représente environ un tiers du total ; ceux de la souris sont habituellement acrocentriques, leur bras court est beaucoup plus petit ou même absent, de sorte que les segments géniques situés sur le bras court chez l'homme sont nécessairement rejetés sur le bras long du chromosome murin. Parmi les problèmes posés, deux ont fait récemment l'objet de travaux importants.

La dystrophie musculaire. Le locus de la dystrophie musculaire humaine, dans sa forme grave (maladie de Duchenne de Boulogne) comme dans sa forme atténuée (maladie de Becker), a été localisée sur le bras court de l'X, en Xp21. Il s'agit d'un gène de taille considérable, de l'ordre de 2.10^6 paires de bases. On connaît une autre affection musculaire de gravité moindre, dite

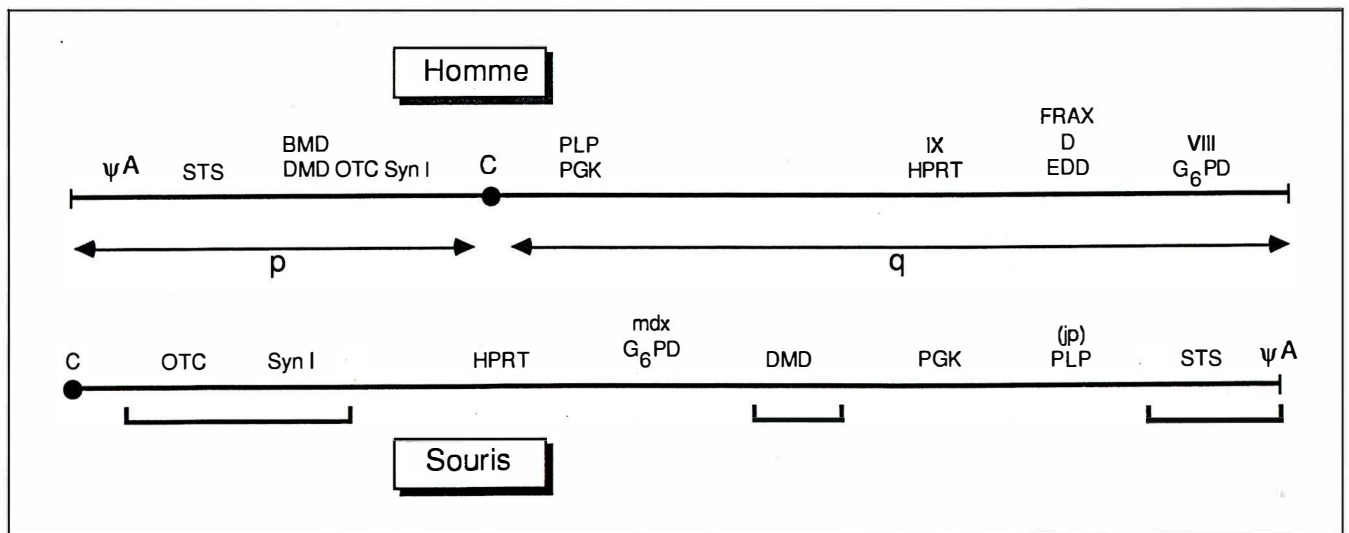


Figure 1. C : centromère ; p : bras court ; q : bras long ; STS : stéroïde sulfatase (*m/s* n° 3, vol. 2, p. 159) ; PLP : protéolipide (protéine cérébrale), son déficit chez la souris donne le type jimpy (*m/s* n° 9, vol. 2, p. 526) ; D : daltonisme (*m/s* n° 7, vol. 2, p. 402) ; DMD : myopathie de Duchenne (*m/s* n° 8, vol. 1, p. 442 et n° 9, vol. 2, p. 524 et n° 3, vol. 3, p. 177) ; BMD : myopathie de Becker ; FRAX : X fragile ; OTC : ornithine transcarbamylase (*m/s* n° 1, vol. 3, p. 38) ; HPRT : hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (*m/s* n° 3, vol. 1, p. 163) ; G₆PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase ; VIII : facteur antihémophilique A (*m/s* n° 1, vol. 1, p. 50 et n° 3, vol. 1, p. 161) ; IX : facteur antihémophilique B (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 330 et n° 8, vol. 2, p. 462) ; Syn I : synapsine I (*m/s* n° 7, vol. 3, p. 422) ; PGK : phosphoglycérate kinase ; ψA : région pseudo-autosomique (*m/s* n° 3, vol. 2, p. 157 et n° 4, vol. 3, p. 238) ; EDD : maladie d'Emery-Dreifuss.

maladie d'Emery-Dreifuss, elle aussi liée au sexe, mais dont des études de liaison génétique ont localisé le gène près de l'extrémité distale du bras long [1]. Chez la souris, on ne connaissait que des myopathies à transmission autosomique ; mais en 1984, une mutation spontanée a donné naissance à une dystrophie musculaire liée au sexe, appelé *mdx*. Son locus est proche de ceux de la G6PD et de HPRT [2]. Cette localisation a fait supposer que *mdx* correspond chez l'homme à la maladie d'Emery-Dreifuss. Récemment, deux groupes, l'un anglais [3], l'autre français [4] ont entrepris de localiser chez la souris le gène correspondant à celui de la DMD. Pour ce faire, ils ont eu recours à la même méthode. Des séquences d'ADN complémentaire provenant de la région Xp21 ont été hybridées à de l'ADN de souris enrichi en séquences provenant du chromosome X [5]. Les souris utilisées résultaient d'un croisement entre deux souches (*mus domesticus* et *mus spretus*), ce qui permet d'obtenir de nombreux polymorphismes de restriction et de suivre ainsi la liaison génétique de la sonde Xp21 sur plusieurs générations. Le résultat essentiel et inattendu est que les séquences murines qui s'hybrident avec le gène DMD humain sont proches de *mdx* et loin du gène OTC, étroitement lié à DMD chez l'homme (figure 1).

Une difficulté toutefois reste à surmonter : le gène *mdx* est voisin de G6PD ; mais selon qu'il lui est proximal ou distal, ce que l'on ignore encore, *mdx* et DMD se trouveraient distincts (à environ 10 cM de distance) ou très proches, et peut-être même confondus. On peut donc provisoirement imaginer que les loci de deux maladies musculaires, à distance l'un de l'autre chez l'homme, soient confondus chez la souris, bien qu'il s'agisse là sans doute d'une hérésie génétique.

La zone pseudo-autosomique. Il existe chez l'homme une région dite pseudo-autosomique, d'environ

5 000 kilobases, qui subit une recombinaison obligatoire au cours de la méiose mâle (voir *m/s* n° 3, vol. 2, p. 157 et n° 4, vol. 3, p. 238) et qui est située à l'extrémité du bras court des chromosomes X et Y. Chez la souris, la zone correspondante est localisée à l'extrémité distale de ces chromosomes, donc tout à fait à l'opposé.

D'après les données actuellement connues, on peut, avec Heilig *et al.* [4], conclure que les gènes du bras court de l'X humain sont représentés chez la souris par trois blocs de matériel génétique : le premier, équivalent à la région centromère-Xp21, s'étend du centromère au locus HPRT et inclut le gène de l'OTC. Le second, équivalent au matériel Xp21-Xp22, contient le gène DMD et vient au contact de la G6PD. Le troisième se localise dans la région télomérique de la souris et correspond à la partie télomérique du bras court de l'X humain. Particulièrement remarquable est la coupure qui s'est produite chez la souris entre l'OTC et le gène DMD, qui sont au voisinage immédiat chez l'homme. La figure 1 représente de façon simplifiée les principales correspondances entre les chromosomes X de l'homme et de la souris.

Jean-Claude Dreyfus

RÉFÉRENCES

1. Hodgson S, Boswinkel E, Cole C, *et al.* A linkage study of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Human Genet* 1986 ; 74 : 409-16.
2. Bulfield G, Siller WG, Wight PAL, Moore KJ. X-chromosome-linked muscular dystrophy (*mdx*) in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 1189-92.
3. Brockdorff N, Cross GS, Cavanna JS, *et al.* The mapping of a cDNA from the human X-linked DMD gene to the mouse X chromosome. *Nature* 1987 ; 328 : 166-8.
4. Heilig R, Lemaire C, Mandel JL, Dandolo L, Amar L, Avner P. Localization of the region homologous to the DMD locus on the mouse X chromosome. *Nature* 1987 ; 328 : 168-70.
5. Fisher EMC, Cavanna JS, Brown SDS. Microdissection and microcloning of the mouse X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 5846-9.

■■■ Pourra-t-on vacciner demain contre l'hypertension artérielle ? C'est à cette question qu'ont voulu répondre les chercheurs du laboratoire de Pierre Corvol et Joël Ménard en vaccinant des marmosets (petits singes) contre la rénine humaine. Les animaux vaccinés développèrent des anticorps anti-rénine et leur tension systolique moyenne s'abaisse de 43 mmHg en moyenne. Leur rénine plasmatique s'effondra. A partir du deuxième mois après l'immunisation, les marmosets présentèrent tous les signes d'une insuffisance rénale évolutive aboutissant à la mort en quelques semaines. Histologiquement, la maladie évoquait une atteinte immune du tissu rénal, avec notamment dépôt de complexes antigène-anticorps, rénine-immunoglobuline. A défaut de constituer, dans l'état actuel des connaissances, une perspective thérapeutique pour le traitement de l'hypertension, la vaccination anti-rénine par le protocole choisi par les auteurs, aboutit donc à un modèle original de néphropathie auto-immune.

[Michel JB, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 4346-50]

■■■ Une alternative à l'épandage d'insecticides sur les récoltes est la création de plantes résistantes aux insectes. Cela vient d'être réalisé par la société belge *Plant genetic system*, grâce à la création de plants de tabac transgéniques. Le transgène code pour une toxine insecticide de la bactérie à gram positif *Bacillus thuringiensis*. Il devrait être possible, en modulant le niveau d'expression du transgène et, peut-être, en en modifiant par mutagenèse dirigée la spécificité et l'activité spécifique, d'élargir le spectre insecticide obtenu.

[Vaeck M, *et al.* *Nature* 1987 ; 328 : 33-7]