

## Modèle murin de la drépanocytose

Comme nous le laissions prévoir dans une nouvelle récente (*m/s*, n° 9, vol. 5, p. 694), l'utilisation de l'élément de contrôle amont du locus  $\beta$  (DCR, *dominant control region*) dans des constructions portant les gènes codant pour les deux types de chaînes de globine humaine a permis à deux équipes, l'une de Londres (Laboratoire de Franck Grosveld et de Luccio Luzzato) l'autre des États-Unis (Laboratoire de T.M. Ryan, Birmingham, AL ; de M.P. Reilly, Philadelphie, PA ; de R.D. Palmiter, Seattle, WA ; et de R.J. Brinster, Philadelphie, PA) de créer des modèles murins de drépanocytose, les stratégies utilisées par les deux équipes étant légèrement différentes. La première a créé plusieurs lignées ayant intégré une construction génétique de 17,5 kpb contenant l'élément de contrôle DCR, deux gènes de globine humaine  $\alpha_2$  et le gène  $\beta^S$ . Les souris d'une des six lignées obtenues possèdent 83 % d'hémoglobine drépanocytaire  $\alpha_2\beta_2^S$ .

Chez ces animaux, il est possible de provoquer la falciformation des érythrocytes en les plaçant dans une atmosphère pauvre en oxygène. Cependant ces souris vont spontanément bien, ne présentant aucune anomalie hématologique. Tout se passe comme si la petite quantité d'hémoglobine murine persistant chez ces animaux permettait de protéger

l'animal des graves crises de falciformation, mimant en cela l'action de l'hémoglobine fœtale chez l'homme : les hétérozygotes composés pour l'allèle  $\beta^S$  et un allèle portant une mutation entraînant une persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale possèdent une concentration d'hémoglobine fœtale qui avoisine la concentration d'hémoglobine murine chez les souris transgéniques étudiées ; or ces malades sont pratiquement à l'abri de toute crise sévère de falciformation ; l'équipe américaine a utilisé deux constructions génétiques différentes, injectées ensemble dans l'œuf fécondé de souris pour créer les lignées d'animaux transgéniques. Ces constructions comportaient l'une le gène  $\alpha_1$  l'autre le gène  $\beta^S$ , tous deux sous le contrôle du DCR. Les deux constructions génétiques furent intégrées en tête-à-queue chez les animaux de trois lignées différentes ; tous exprimaient de fortes concentrations d'hémoglobine S. Pour diminuer encore la concentration d'hémoglobine murine résiduelle, ces équipes réalisèrent un croisement entre les souris de la lignée exprimant le plus fortement le transgène et des souris  $\beta$  thalassémiques. Un quart des descendants d'un tel croisement était hétérozygote à la fois pour le transgène et pour la mutation  $\beta$ -thal et possédait cinq fois plus d'hémoglobine S que d'hémoglobine de souris. Chez ces doubles hétérozygotes existait une discrète anémie avec une hyper-réticulocytose, mimant d'assez près les conditions hématologiques des sujets hétérozygotes pour la mutation drépanocytaire.

Comme les enfants atteints de cette maladie, les souris transgéniques avaient une splénomégalie. Les auteurs tentent à l'heure actuelle de reproduire chez ces animaux les crises de drépanocytose si caractéristiques de la condition humaine ; il s'agit d'épisodes aigus comportant

des infarctissements multiples, notamment de la rate et des os, en rapport avec une falciformation créant des obstructions de la microcirculation. Toute la gravité de la drépanocytose humaine est due à ces épisodes qui, chez les homozygotes, entraînent une mortalité extrêmement élevée. Depuis très longtemps, de nombreuses équipes tentent de mettre au point des médicaments capables de s'opposer à la falciformation des hématies drépanocytaires, c'est-à-dire à la précipitation de l'hémoglobine S désoxygénée. L'absence de modèle animal et les difficultés des essais cliniques ont cependant, jusqu'à présent, grandement compliqué cette recherche. Nul doute que les nouveaux modèles murins créés seront extraordinairement précieux pour toutes les études pharmacologiques à venir.

A.K.

### ■■■■ BRÈVE ■■■■

■■■■ La légendaire fidélité... des oiseaux. Les sondes minisatellites sont utilisées chez l'homme pour réaliser les « empreintes génétiques » dont une des applications possibles est l'exclusion ou la confirmation de paternité. Exactement la même chose peut être faite chez les oiseaux, mono- ou polygames, pour vérifier la fréquence des naissances issues des œuvres de mâles étrangers au couple... ou à la famille polygame. Sur 176 oisillons examinés par une équipe américano-suédoise (Berkeley, CA et Stockholm), aucun ne provenait d'une infidélité maternelle, même dans les groupes polygames, ce qui témoigne tout de même d'une belle fidélité [1] !

[1. Gyllensten UB, et al. *Nature* 1990 ; 343 : 168-70.]

1. Greaves DR, Fraser P, Vidal MA, et al. Transgenic mouse model of sickle cell disorder. *Nature* 1990 ; 343 : 183-5.

2. Ryan TM, Towners TM, Reilly MP, et al. Human sickle hemoglobin in transgenic mice. *Science* 1990 ; 247 : 566-8.

■■■ **Un gène de fusion dans la maladie de Gaucher.** La maladie de Gaucher est probablement la plus fréquente des maladies du lysosome. Elle est due au déficit en glucocérobrosidase, une  $\beta$ -glucosidase capable de dégrader les cérébrosides à glucose, et dont le gène est situé sur le chromosome 1. On en connaissait jusqu'à présent quatre mutations ponctuelles différentes. Une lésion moléculaire d'un tout autre type vient d'être découverte par l'équipe de Beutler (La Jolla, CA, USA). Ces auteurs avaient analysé le gène et montré que, à côté du gène fonctionnel et en étroite liaison avec lui, se trouve un pseudogène ; il existe 95 % d'homologie entre les deux, mais le pseudogène présente des délétions et mutations qui lui interdisent d'être traductible, une situation qui rappelle celle de la stéroïde 21-hydroxylase, dont le déficit est responsable de l'hypertrophie des surrénales (*m/s* n° 4, vol. 6, avril 1990, à paraître). Zimran *et al.* [1] ont montré chez une malade la présence d'un gène de fusion, dont la partie 5' est celle du gène fonctionnel et la partie 3', celle du pseudogène. L'existence d'un gène de fusion n'avait été détec-

tée jusqu'à présent que dans le cas de l'hémoglobine Lepore, dont la partie 5' est celle de la chaîne de globine  $\delta$  et la partie 3', celle de la chaîne  $\beta$ , et qui provoque une forme de thalassémie. Dans le déficit en 21-hydroxylase, où l'on pourrait s'attendre à trouver un gène de fusion, le mécanisme invoqué est en général celui d'une conversion génique.

[1. Zimran A, *et al.* *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 219-27.]

■■■ **MOM 19, un récepteur spécifique pour l'importation des protéines mitochondriales.** La pénétration des protéines dans les différents compartiments cellulaires réclame des changements de conformation de ces protéines (*m/s* n° 9, vol. 5, p. 678). Le rôle des protéines « chaperons » a été également discuté dans *m/s* (n° 9, vol. 5, p. 691). L'identification de récepteurs spécifiques pour l'importation de protéines dans des organismes n'avait, en revanche, pas encore été réalisée. Un groupe allemand [1] vient d'y parvenir en isolant une pro-

téine de la membrane externe de mitochondries de *Neurospora crassa*, de 19 kDa, appelée MOM 19. Des anticorps préparés contre MOM 19 empêchent la pénétration de certaines protéines destinées aux mitochondries, dont la porine, le cytochrome c1, et plusieurs sous-unités de l'ATPase. Les précurseurs des protéines mitochondriales exigent la présence de MOM 19 pour pouvoir se lier à la membrane. MOM 19 est exposé à la surface des mitochondries et est sensible aux protéases. La protéine d'importation a une spécificité précise et d'autres protéines échappent à son action : le transporteur d'ADP/ATP par exemple n'est pas sensible aux anticorps anti-MOM 19. D'après les conclusions des auteurs, l'importation des protéines mitochondriales peut suivre au moins trois voies distinctes : reconnaissance par MOM 19 ; reconnaissance du transporteur d'ADP/ATP et des protéines apparentées par un autre récepteur spécifique non encore isolé ; importation du cytochrome c qui semble indépendante de tout récepteur spécifique.

[1. Söliner T, *et al.* *Cell* 1989 ; 59 : 1061-70.]