

■■■■ Un polymorphisme génétique permet l'analyse de l'inactivation du chromosome X. Dans les tissus féminins, l'inactivation d'un chromosome X suit dans l'ensemble les lois statistiques, et la proportion des cellules dont l'X actif provient du père et de la mère est voisine. Il peut arriver qu'il n'en soit pas ainsi, et que la totalité des X actifs d'un tissu ou de l'organisme entier dérive d'un seul parent, soit par suite d'un hasard statistique, soit parce qu'un des deux X possède un avantage sélectif. Dans ces conditions, une femme pourra exprimer complètement un caractère pathologique lié à l'X. Lorsqu'il en est ainsi, on peut parfois distinguer entre les deux X quand il existe une anomalie chromosomique, cytologiquement reconnaissable (translocation, délétion), ou submicroscopique. Dans le cas contraire, la distinction est en général impossible. En 1990, l'équipe de E. Beutler (La Jolla, CA, USA) décrivait [1] un polymorphisme commun porté par l'ADNc de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, en position du nucléotide 1311, entre un T et un C. Comme seul l'X actif donne naissance à un ARNm, on peut par amplification (PCR) déterminer la proportion des X actifs dans un tissu donné, à condition que la femme soit hétérozygote pour ce polymorphisme. Une application de cette méthode vient d'être fournie par la même équipe [2] chez une femme atteinte de granulomatose chronique liée à l'X, dont les leucocytes semblent uniformément incapables de produire des superoxydes et sont non réactifs au test au bleu de tétrazolium. L'amplification de l'ADNc provenant de ses leucocytes révéla uniquement l'allèle 1311 T, hérité du père, alors que la mère était homozygote pour 1311 C, et que cette femme était donc génétiquement hétérozygote. La mutation responsable de la granulomatose a été identi-

fiée. Elle provenait de l'allèle paternel, et, puisque le père ne la présentait pas, elle était due à une mutation de la lignée germinale paternelle. L'article ne précise pas la situation des autres tissus de la malade vis-à-vis de ce polymorphisme. Comme 20 à 50 % des femmes sont hétérozygotes, ce polymorphisme devrait fournir un moyen puissant pour étudier l'origine clonale d'un tissu ou d'une maladie. Il devrait également permettre de préciser la fréquence, actuellement méconnue, de situations où l'X actif provient d'un seul parent, en l'absence de toute anomalie chromosomique capable de les faire prévoir.

[1. Beutler E, Kuhl W. *Am J Hum Genet* 1990 ; 47 : 1008-12.]

[2. Curnutte JT, et al. *Lancet* 1992 ; 337 : 749.]

■■■■ Les catécholamines sont-elles interchangeables ? Sans tirer des conclusions outrées des travaux publiés par l'équipe de T. Nagatsu [1] (université Fujita, Japon), c'est une hypothèse à considérer. A partir de la L-tyrosine, la chaîne de biosynthèse des catécholamines aboutit, dans des groupes de cellules différents, à la synthèse de dopamine, noradrénaline et adrénaline grâce, respectivement, à l'intervention de la tyrosine hydroxylase et de l'*aromatic L-amino-acid decarboxylase*, de la dopamine β -hydroxylase (DBH) et, enfin, de la phényléthanolamine N-méthyltransférase (PNMT). Les gènes codant pour chacune de ces enzymes possèdent des systèmes de régulation propres. Les cellules qui synthétisent l'adrénaline expriment les gènes codant pour l'ensemble de la machinerie enzymatique alors que les cellules noradrénergiques n'expriment pas celui de la PNMT et les cellules dopaminérgiques, ni PNMT ni DBH. Les chercheurs japonais ont recherché les effets d'une altération de cette chaîne en soumettant, par

transgénèse, un gène codant pour la PNMT à une partie du promoteur de la DBH. Potentiellement, une telle construction devait contourner les systèmes de contrôle à la PNMT et entraîner la transformation des cellules noradrénergiques en cellules adrénérgiques. Effectivement, ce travail a abouti à la confection de souches de souris transgéniques chez lesquelles l'activité PNMT et les concentrations d'adrénaline sont nettement accrues dans le système nerveux central — qui contient normalement beaucoup de noradrénaline mais seulement des traces d'adrénaline sauf dans une petite région bulbaire — et à la périphérie, dans le ganglion cervical supérieur (normalement strictement noradrénergique) et dans la glande médullosurrénale. Le cas de cette dernière glande est très intéressant car la synthèse de noradrénaline (normalement un tiers des catécholamines) est totalement interrompue, ce qui suggère non seulement une expression du gène de la PNMT dans toutes les cellules mais aussi une efficacité totale de cette nouvelle chaîne de synthèse. Face à ces résultats biochimiques majeurs, on est frappé par l'absence d'altérations rapportées sur le plan physiologique. Non seulement les souris sont viables et leurs constantes sont normales, mais encore rien n'est dit de leur comportement, ce qui permet de penser qu'il est à première vue normal. Les conclusions doivent sans doute rester prudentes quant à cette absence de résultats physiologiques peut-être liée à une étude trop partielle. Il n'en reste pas moins que l'absence d'effets physiologiques majeurs lors de bouleversements aussi importants dans la famille des catécholamines éclaire différemment la question du rôle spécifique joué par chacune d'elles dans la neurotransmission.

[1. Kobayashi K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 1631-5.]