

# Délétions géniques dans la myopathie de Duchenne

C'est sur le bras court du chromosome X (en X p 21) qu'a été localisé le locus de la myopathie de Duchenne. Un nombre croissant de sondes proches du locus ont été isolées. En exploitant une délétion de cette région chez un garçon atteint, Monaco et al. ont obtenu à Boston des résultats prometteurs [1]. Plusieurs sondes ont été préparées, dont certaines pourraient peut-être faire partie du locus lui-même. La mise en évidence dans plusieurs de ces sondes, de polymorphismes de restriction, renforce considérablement l'arsenal de sondes jusqu'alors utilisées pour la détection des conductrices et le diagnostic prénatal. Mieux encore, ces sondes ont déjà permis de reconnaître cinq délétions géniques sur 57 malades non apparentés. Voisine de 10%, cette proportion est à comparer à celles publiées dans le syndrome de Lesch-Nyhan (18%) et dans le déficit en ornithine transcarbamylase (6,6%); deux maladies dues, comme celle de Duchenne, à des anomalies de gènes portés par le chromosome X [2, 3].

J. C.-D.

1. Monaco A P, Bertelson C J, Middlesworth W, et al. Detection of deletions spanning the Duchenne muscular dystrophy locus using a tightly linked DNA segment. *Nature* 1985; 316 : 842-5.
2. Yang T P, Patel P I, Chinault A C, et al. Molecular evidence for new mutations at the hprt locus in Lesch-Nyhan patients. *Nature* 1984; 310 : 412-4.
3. Rozen R, Fox J, Fenton W A, Horwich A L, Rosenberg L E. Gene deletion and restriction fragment length polymorphism at the human ornithine transcarbamylase locus. *Nature* 1985; 313 : 815-7.

# Régulation de l'expression des gènes et différenciation

## Mécanismes pré et post-transcriptionnels

### 1. Remaniement des gènes.

Dans un petit nombre de cas, la transcription efficace d'un gène est précédée par son réarrangement. Chez les eucaryotes supérieurs, l'exemple le mieux connu est celui des immunoglobulines, où l'une des nombreuses copies codant pour les parties variables des anticorps se trouve sélectivement rapprochée des régions géniques codant pour les parties constantes, via un probable mécanisme délétionnel. Une séquence stimulatrice située dans l'intron, immédiatement en amont des gènes codant pour les parties constantes, se trouve alors suffisamment proche du promoteur du gène variable pour l'activer (figure 1).

### 2. Epissage alternatif.

Un même gène transcrit sous la forme d'un ARN précurseur unique peut, par épissage alternatif, donner deux ARN et deux protéines très différentes selon le tissu dans lequel il est transcrit. L'expression du gène de la calcitonine dans la thyroïde et le cerveau est le meilleur exemple de ce mécanisme (figure 2). Nombreux sont à présent les exemples similaires, où la diversité des ARN et parfois des protéines est due non à la transcription de gènes différents mais à la maturation (différente selon les tissus) du transcrit primitif d'un gène unique. C'est donc là un mécanisme important de la modulation de l'expression des gènes.

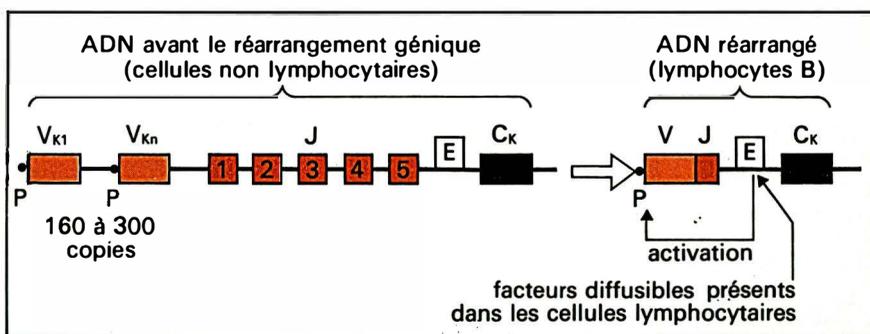


Figure 1. Réarrangement des gènes codant pour la chaîne légère K des immunoglobulines. Dans l'ADN non réarrangé, on trouve 160 à 300 copies de gènes  $V_k$  codant pour les régions variables, 5 éléments « J » (dont 4 sont fonctionnels) et une copie du gène  $C_k$  codant pour la partie constante. En amont de ce gène  $C_k$  se trouve une séquence stimulatrice E (enhancer) dont l'action sur le promoteur P nécessite d'une part une relative proximité, d'autre part la présence de facteurs diffusibles spécifiques de la différenciation B lymphocytaire. Au cours de cette différenciation, un gène  $V_k$  est réarrangé à proximité d'un élément J et ne reste séparé de  $C_k$  que par l'intron contenant l'enhancer qui, se trouvant désormais relativement proche du promoteur, l'active.