

Des souris sibériennes défient les lois de Mendel

Dans le numéro de *Nature* du 3 juin 1993 est rapporté un travail [1] russe publié dans *Genetical Research* [2]. Agulnik *et al.* ont examiné des souris sibériennes porteuses d'un chromosome 1 anormal, dont la taille est supérieure de 30 % à la normale du fait de deux grandes insertions en position inversée, qu'ils ont dénommées In. Leur comportement est inhabituel durant la méiose femelle : si des mâles homozygotes normaux sont accouplés à des femelles hétérozygotes In/+, l'insertion est héritée non par 50 %, mais par 85 % des descendants. Ce biais n'est pas imputable à une surmortalité des embryons de type sauvage, mais à une ségrégation particulière de In au cours de l'ovogenèse. On sait que celle-ci aboutit en deux temps à l'obtention d'un seul gamète haploïde et à la disparition des autres chromatides. Dans le cas de la souris In on obtient une proportion anormalement élevée de gamètes viables de type In. Il s'agit là d'un exemple d'« expansion génétique » (*genetic drive*) par laquelle un gène se répand dans une population en provoquant un biais de la méiose en sa faveur. Les exemples les mieux étudiés sont ceux du complexe t de la souris et du *segregation distorter* (SD) de la drosophile. Contrairement à l'exemple de la souris, ces complexes géniques agissent sur la spermatogenèse, en défavorisant les spermatozoïdes de type sauvage. Dans le cas de In, les mécanismes sont encore mal connus ; cependant on sait que les homozygotes sont défavorisés : leur viabilité (et leur fertilité pour les femelles) sont médiocres. Les auteurs [1] sont tentés de

comparer cette situation à celle de la drépanocytose, où les hétérozygotes ont un avantage, la résistance à la malaria, alors que les homozygotes sont défavorisés : cette situation, toutefois, ne change en rien la proportion d'homozygotes conçus. C'est là qu'est l'innovation de la souris In : nous l'avons dit au début, l'union de mâles normaux et de femelles hétérozygotes aboutit à une descendance portant In à 85 %. Au contraire, si les mâles sont homozygotes pour In et les femelles hétérozygotes, loin de voir favoriser l'apparition d'homozygotes In/In, on obtient 65 % de souris In/+. Le biais en faveur de In ne joue plus s'il conduit à des homozygotes In défavorisés. On a pu éliminer l'interprétation qui paraissait la plus plausible, une surmortalité *in utero*, dont l'absence a pu être prouvée ; la surmortalité existe, mais n'apparaît qu'après la naissance.

L'explication qu'invoquent Agulnik *et al.* est que l'effet sur la femelle hétérozygote dépend du génotype des spermatozoïdes ; si celui-ci est normal, la déviation a lieu, avec comme conséquence un excès d'hétérozygotes ; si, au contraire, le spermatozoïde est In, elle est abolie et peut-être même inversée. Ce modèle fournit une prédiction correcte des résultats lorsque mâles et femelles sont hétérozygotes. L'hypothèse que le spermatozoïde affecte l'ovogenèse implique que la deuxième division méiotique n'ait lieu qu'après son entrée, ce qui semble être le cas chez la souris. Mais, dans cette hypothèse, la « subversion » ne devrait porter que sur la deuxième division méiotique, puisque la première se passe

avant la fécondation. L'article ne dit pas si une tentative de dissociation des deux divisions a été faite. Reste à comprendre comment le gamète mâle fait connaître sa constitution à l'ovocyte en voie de division. Reste aussi à savoir si on doit adopter un point de vue finaliste, en admettant que ce processus mystérieux a pour objet d'éviter la production d'homozygotes défavorisés, ce qui n'est pas habituel en génétique pathologique. Une dernière question est d'importance capitale : cette déviation par rapport aux règles mendéliennes est-elle un phénomène exceptionnel, comme peut le faire penser la rareté des exemples connus ; ou doit-on se demander si des cas de proportions non mendéliennes de naissances n'ont pas été hâtivement mis sur le compte d'une mortalité précoce d'embryons non récupérables, même si celle-ci n'a pas été démontrée. L'hypothèse d'une déviation, ou d'un choix de la chromatide la plus compatible avec le pronucléus mâle, devrait être explorée plus systématiquement.

J.-C. D.

1. Pomiankowski A, Hurst LD. Siberian mice upset Mendel. *Nature* 1993 ; 363 : 396-7.
2. Agulnik SI, Agulnik AI, Ruvinski AO. *Genet Res* 1993 ; 61 : 97-100 (in [1]).