



RESEARCH MODELS

Comment rafraîchir vos lignées de souris mutantes ou transgéniques

Auteur :

Peter Kelmenson, Technicien de l'information scientifique, The Jackson Laboratory

Le maintien des colonies de souris transgéniques nécessite une grande coordination. Il est nécessaire d'évaluer constamment la performance reproductive, d'ajuster la taille des colonies pour répondre aux besoins de production, de génotyper les souris, puis de planifier et de réaliser les expériences. Dans ce contexte, il est facile de reléguer les soucis de dérive génétique en fin de liste des priorités. Cependant, pour les lignées de souris mutantes ou transgéniques sur fond consanguin, éviter une éventuelle dérive génétique doit être une priorité.

Pourquoi les modèles de souris doivent-ils être rafraîchis ?

Des mutations spontanées continueront à se produire dans toute colonie de souris et, parmi ces événements

aléatoires, certaines mutations se répandront pour devenir homozygotes chez toutes les souris. Si certaines de ces mutations modifient le phénotype de la lignée, cela peut entraîner des problèmes significatifs pour la recherche. Les petites colonies de souris telles qu'une colonie destinée à la recherche, seront plus affectées par la dérive génétique que les plus grandes colonies (Figure 1).

Il existe de nombreux exemples de la manière dont certaines modifications génétiques peuvent modifier le phénotype de modèles de souris mutantes et transgéniques. Afin de réduire l'impact de la dérive génétique sur une lignée de souris mutantes ou transgéniques, il convient de rafraîchir le patrimoine génétique de la lignée toutes les 5 à 10 générations par backcross avec la lignée consanguine de contrôle.

Figure 1

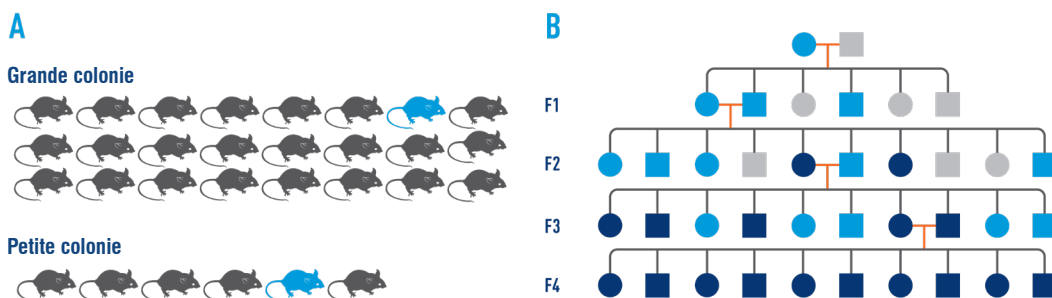


Figure 1. Le risque de propager une mutation spontanée est plus élevé dans les petites colonies que dans les grandes. A) La probabilité d'utiliser une souris porteuse d'une mutation donnée (bleu clair) dans un élevage est plus élevée dans une petite colonie que dans une grande. B) A chaque génération, la probabilité qu'une nouvelle mutation s'établisse d'avantage dans la population est de 25%. Par exemple, l'hérédité mendélienne prédit que la génération F1 sera composée de 50% de wildtype (gris) et de 50% d'hétérozygotes pour la mutation (bleu clair). Si, par hasard, deux hétérozygotes sont utilisés comme reproducteurs, la génération F2 sera composée de 25% de wildtype, 50% d'hétérozygotes et 25% d'homozygotes (bleu foncé). Ceci peut continuer jusqu'à ce que la colonie entière devienne homozygote pour cette mutation (F3, F4). Cependant, le génome peut dériver dans une direction comme dans l'autre en fonction du génotype des souris reproductrices utilisées ; la probabilité que la mutation se fixe est équivalente à la probabilité qu'elle soit complètement éliminée de la colonie.

8 étapes pour rafraîchir le patrimoine génétique de vos colonies (Figure 2)

Les étapes permettant de rafraîchir les lignées de souris mutantes et transgéniques sont détaillées ci-dessous : la lignée C57BL/6J est utilisée à titre d'exemple mais toute lignée consanguine appropriée pourrait également s'appliquer.

1. Croiser les femelles de votre lignée mutante ou transgénique avec des mâles C57BL/6J.
2. Les mâles issus de ce croisement auront un chromosome Y « rafraîchi ».
3. Croiser ces mâles, qui portent votre mutation ou votre transgène, avec des femelles C57BL/6J.
4. Les mâles issus de ce deuxième backcross auront un chromosome X, un chromosome Y et un génome mitochondrial « rafraîchis ».
5. Croiser ces mâles issus du deuxième backcross, qui portent votre mutation ou votre transgène, avec des femelles C57BL/6J.
6. Croiser les mâles et les femelles de ce backcross ensemble pour obtenir des homozygotes (si vous avez besoin d'homozygotes).
7. Élever ces souris de manière consanguine afin de maintenir/agrandir la colonie rafraîchie.
8. Apporter progressivement des souris rafraîchies à la colonie existante au fur et à mesure que les anciens reproducteurs sont retirés (voir la figure 2).

Si votre colonie est consanguine depuis cinq générations seulement, deux backcross devraient suffire (et l'étape no. 5 n'est pas nécessaire), mais si votre colonie est à au moins 10 générations consanguines, il est préférable d'effectuer trois backcross. En rafraîchissant régulièrement le patrimoine génétique de vos lignées, vous les garderez aussi génétiquement similaires que possible à votre lignée de contrôle, assurant ainsi la reproductibilité et la validité de vos études.

La dérive génétique est inexorable et aura un impact sur le phénotype de chaque colonie de souris vivantes si elle n'est pas correctement entretenue. Bien qu'elle ne puisse pas être éliminée, la dérive génétique peut être limitée. The Jackson Laboratory a mis en œuvre un programme unique de stabilité génétique (Genetic Stability Program ou GSP) afin de limiter la dérive génétique cumulative chez ses souris les plus couramment utilisées, telles que les C57BL/6J, en reconstruisant les stocks fondateurs toutes les cinq générations à partir d'embryons à pedigree cryopréservés. Si les lignées que vous rafraîchissez sont des lignées GSP, vos souris seront aussi génétiquement similaires aujourd'hui que dans 5 ou 10 ans.

Les souris JAX™ élevées par Charles River en Europe et au Japon

The Jackson Laboratory et Charles River ont conclu un accord de coopération pour la fourniture locale de souches JAX™ aux chercheurs du domaine biomédical en Europe, au Japon, en Corée et à Taïwan. En suivant rigoureusement les protocoles d'élevage et les directives de contrôle de qualité génétique du Jackson Laboratory, Charles River élève en Europe et au Japon des souches JAX™ Mice de qualité génétique équivalente à celles qui sont élevées à The Jackson Laboratory. Pour plus d'informations, consultez www.criver.com/jaxmice.

Charles River assure en exclusivité l'élevage et la distribution des souches JAX™ Mice dans les pays suivants : Albanie, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, Danemark, Finlande, France, Grèce, Allemagne, Hongrie, Irlande, Italie, Luxembourg, Macédoine, Monténégro, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Serbie, Slovaquie, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni.

Figure 2

