

dans d'autres espèces que l'homme et la souris. Le mécanisme le plus simple à envisager dans ce cas, est probablement la compétition pour des facteurs entre ces deux unités transcriptionnelles. En est-il de même pour le locus *Igfr2*? La dépendance du phénomène d'empreinte lié à la synthèse d'un antisens, elle-même dépendante de la présence d'une structure génomique particulière (un îlot CpG) est en faveur de cette hypothèse. Simplement le promoteur de cet antisens serait spatio-temporellement ubiquitaire, et n'aurait pas de spécificité d'organe. La mise en évidence de ce couple sens/antisens fait que l'on ne peut considérer l'expression dans ces locus comme strictement monoallélique, puisque les deux brins sont transcrits, même si la transcription de l'un exclut l'autre. On se rapproche probablement, dans ce cas, des phénomènes d'exclusion allélique, qui ne mettent pas en jeu un allèle particulier. On peut alors se demander si l'empreinte génomique et l'inactivation de l'X n'impliquent qu'un mécanisme moléculaire unique, ou si deux mécanismes différents interviennent. Le premier serait un phénomène d'empreinte

classique, impliquant la formation de structure particulière de la chromatine, liée à l'existence d'un centre d'empreinte, qui pourrait fonctionner comme un *polycomb response element*. Le second serait la présence dans tout ou partie de la région soumise à l'empreinte, de régions susceptibles de diriger la synthèse d'un ARN antisens, entrant en compétition avec celle des ARN des gènes sens. Ces deux mécanismes pourraient se retrouver aussi bien dans les phénomènes d'empreinte génomique parentale que dans l'inactivation de l'X.

Quoi qu'il en soit, ces données ne répondent pas directement à la question fondamentale: quel est le mécanisme qui fait qu'un seul des deux allèles, sens ou antisens, est exclusivement exprimé? Il n'existe pas de réponses satisfaisantes à l'heure actuelle, mais on peut se poser la question de l'«identité» parfaite des deux génomes paternels et maternels.

En effet, si elle est globalement vraie concernant la séquence primaire de l'ADN, elle ne l'est pas ni en ce qui concerne la structure de la chromatine des gamètes mâles et femelles, ni en ce qui concerne l'organisation tri-

dimensionnelle des génomes paternels et maternels lors des premières divisions de zygote, ni dans un certain nombre de phénomènes (réplication, transcription...). Ne devrait-on pas rechercher l'origine de l'«empreinte» dans ces différences entre le génome maternel et paternel? (pour revue, voir [4, 5]).

1. Lee JL, Davidow LS, D, W. Tsix, a gene antisense to Xist at the X-inactivation centre. *Nat Genet* 1999; 21: 400-4.
2. Wutz A, Smrška OW, Schweifer N, et al. Imprinted expression of the *Igf2r* gene depends on an intronic CpG island. *Nature* 1997; 389: 745-9.
3. Rougeulle C, Cardoso C, Fontés M, Colleaux L. An imprinted antisense RNA overlaps Ube3A and a second maternally expressed transcript. *Nat Genet* 1998; 19: 15-6.
4. Heard E, Lovell-Badge R, Avner P. Anti-Xistentialism. *Nat Genet* 1999; 21: 343-4.
5. Tilghman SM. The sins of the fathers and mothers: genomic imprinting in mammalian development. *Cell* 1999; 96: 185-93.

Michel Fontés

Inserm U. 491, Génétique médicale et développement, Faculté de médecine de la Timone, 27, boulevard Jean-Moulin, 13358 Marseille Cedex 5, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **SDC-2, un nouvel éclat du ver.** Les mécanismes responsables de la compensation du dosage génique des gonosomes (*m/s* 1997, n° 6/7, p. 912) procèdent de phénomènes très conservés au cours de l'évolution (*m/s* 1999, n° 1, p. 127). Chez les nématodes, les sous-unités d'un grand complexe protéique nécessaire au mécanisme compensateur appartiennent à la famille des protéines SMC (*segregation and mitotic compensation*) et sont analogues à celles qui interviennent dans la ségrégation des chromosomes et dans leur condensation au cours de la mitose [1]. Jusqu'à présent, les éléments-clés de la détermination sexuelle et du mécanisme compensateur restaient inconnus des nématodes, et en particulier pour *Caenorhabditis elegans* (chez lequel les sujets XX sont des hermaphrodites fertiles tandis que les mâles sont XO). Une équipe californienne vient de démontrer que les deux fonctions sont assurées par un des trois gènes

sdc (pour *sex and dosage compensation*), le gène *sdc-2*. La protéine SDC-2 détermine l'état hermaphrodite des sujets XX d'une part, et d'autre part, elle induit le mécanisme compensateur avec réduction de 50 % de l'expression des deux X [2]. Après avoir cloné *sdc-2*, l'équipe a réussi, dans une série d'expériences *in vivo*, à prouver que ces deux fonctions étaient indépendantes: (1) la détermination de l'état hermaphrodite des sujets XX s'effectue par la répression transcriptionnelle spécifique du gène *her-1* (pour hermaphrodite), gène autosomique nécessaire à la formation des mâles XO, en interaction avec la protéine SDC3; (2) l'effet compensateur nécessite aussi la présence d'autres protéines régulatrices déjà connues comme DPY-27, DPY-26 (pour *dumpy*), et MIX-1 (pour mitose et X) ainsi que de SDC3. Cette dernière intervient toutefois par des motifs à doigts de zinc qui ne sont pas impliqués dans la répression de *her-1*. La suite a

toute chance d'être passionnante car il reste à comprendre comment la protéine SDC-2 provoque le mécanisme compensateur. S'associe-t-elle avec les chromosomes X pour recruter ensuite d'autres composants, ou coordonne-t-elle d'abord le complexe protéique? On l'ignore encore mais une chose est sûre: elle sait reconnaître les chromosomes X puisque, même en l'absence des complexes de compensation, elle se fixe spécifiquement sur les X. Ainsi, parmi les solutions adoptées au cours de l'évolution pour réguler le dosage génique des gonosomes, SDC-2 vient se situer entre Xist (qui inactive, chez les mammifères), et roX (qui stimule, chez la drosophile) (*m/s* 1997, n° 6/7, p. 912).

[1. Lieb JD, et al. *Cell* 1998; 92: 265-77.]

[2. Dawes HE, et al. *Science* 1999; 284: 1800-4.]