

## **E**mpreinte génomique, comportement maternel et conflit d'intérêt reproductif

**A**vant d'entrer dans le vif du sujet et malgré l'abondante littérature déjà publiée dans *médecine/sciences* (*m/s* 1992, n° 7, p. 741; 1997, n° 8-9, p. 1039) [1-6] permettons-nous un bref rappel. Chez les mammifères, les génomes mâle et femelle apportent chacun une contribution unique au développement embryonnaire. A tel point que le développement normal d'un embryon ne peut se faire que lors de la présence à la fois d'un génome d'origine maternelle et d'un génome d'origine paternelle. Cette propriété, *a priori* restreinte aux mammifères, est connue sous le terme d'empreinte génomique, d'empreinte parentale ou, plus rarement, de sceau parental. Elle fut mise en évidence au début des années 1980 par des expériences d'embryologie et de génétique. Initialement découverte chez la souris, on en montra la conservation au cours de l'évolution puisqu'elle existe aussi chez l'homme et le rat [7].

### **Développement anormal des embryons uniparentaux**

L'empreinte génomique rend impossible la reproduction androgénique (absence de contribution maternelle) ou gynogénique (absence de contribution paternelle). En effet, dans ces deux cas d'embryons dits uniparentaux, une létalité embryonnaire se manifeste à la mi-gestation. Les embryons androgéniques (androgénotes) sont capables d'un développement préimplantatoire normal, au moins jusqu'au stade blastocyste; certains s'implantent mais meurent rapidement. L'analyse de ces sites d'implantations retrouve surtout des tissus extra-embryonnaires et, dans

de rares cas, des embryons peu développés (6 à 8 somites). Les embryons gynogéniques (gynogénotes) ont un développement préimplantatoire normal, ils sont capables de s'implanter mais meurent quelques jours plus tard. L'analyse des sites d'implantation retrouve des embryons de taille réduite mais apparemment normaux (25 somites) et une hypotrophie des tissus extra-embryonnaires (*figure 1*). Ces phénotypes montrent que les génomes d'origine maternelle et paternelle sont incapables d'assurer à eux seuls un développement normal et suggèrent une certaine complémentarité fonctionnelle des génomes parentaux. Le génome maternel contribuerait principalement au développement de l'embryon alors que le génome paternel serait indispensable au développement des annexes embryonnaires [8, 9].

### **Potentiel développemental des cellules embryonnaires souches (ES) uniparentales**

Étant donné le développement restreint de ces embryons uniparentaux, d'autres approches furent élaborées pour étudier les propriétés phénotypiques des cellules uniparentales. Ainsi, l'étude de souris chimériques obtenues à l'aide de cellules ES gynogéniques ou androgéniques, injectées à l'intérieur de blastocystes normaux, démontre un comportement différent de ces cellules dans leur contribution tissulaire (*figure 1*). Les cellules gynogéniques participent presque exclusivement à l'élaboration des dérivés de l'ectoderme; elles sont localisées au niveau du système nerveux central, principalement dans le cortex cérébral et le striatum [10].

En revanche, elles sont absentes des dérivés du mésoderme tels que les muscles squelettiques ou le foie [11]. En ce qui concerne les cellules androgéniques, on les retrouve principalement dans les dérivés du mésoderme tels que les muscles et le squelette [12]. Toutefois, elles peuvent aussi participer à la formation du système nerveux central mais elles sont confinées au système limbique, à l'hypothalamus, à l'amygdale et à l'aire préoptique [13]. Un tel résultat suggère que le génome maternel participe à l'édification des structures cérébrales impliquées dans les fonctions supérieures alors que le génome paternel est impliqué dans les fonctions instinctives et émotionnelles (*m/s* 1997, n° 8-9, p. 1039). En outre, les souris chimériques gynogéniques présentent un retard de croissance et, inversement, les chimères androgéniques présentent un excès de croissance par rapport à des animaux normaux [14].

### **La théorie du conflit d'intérêt parental**

Actuellement, il existe plusieurs hypothèses pour expliquer l'apparition chez les euthériens (animaux à placenta) de l'empreinte génomique [15]. La thèse la plus discutée fut proposée par Haig (Cambridge, MA, USA). Il explique l'apparition de l'empreinte génomique par une théorie qu'il appelle « le conflit d'intérêt parental » ou « la guerre des sexes » [16-18]. Cette « guerre » résulterait du conflit d'intérêt reproductif qui existe entre le mâle et la femelle chez les mammifères, plus particulièrement chez les espèces polyandres [18]. En effet, chez les mammifères,

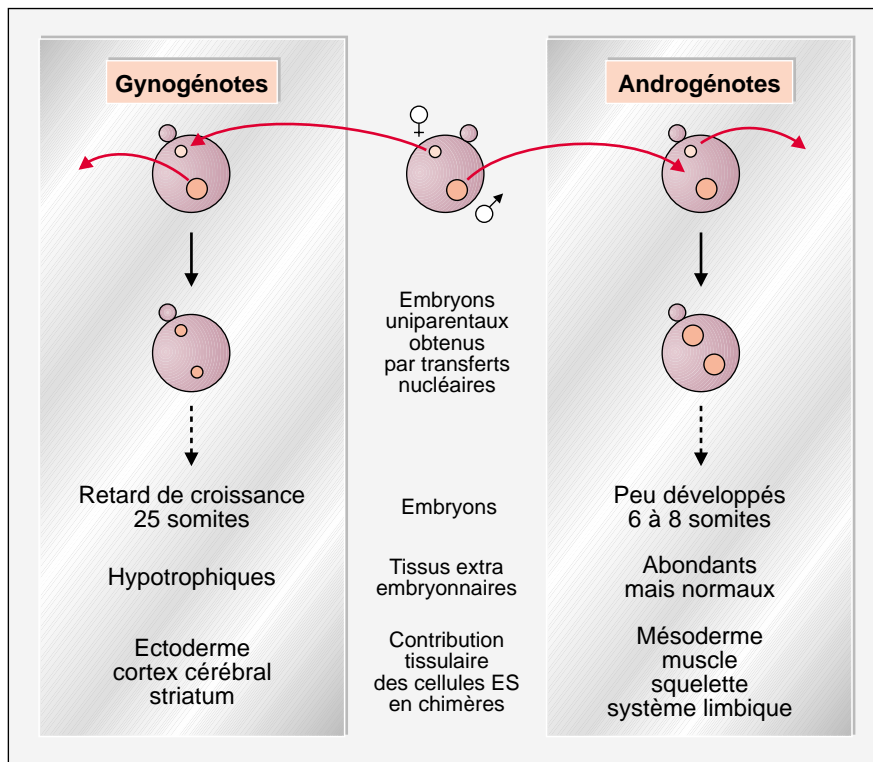


Figure 1. **Origine expérimentale et phénotypes des embryons uniparentaux.** Des transferts nucléaires par micromanipulation d'œufs fécondés (flèches rouges) mènent à la formation de nouveaux zygotes diploïdes uniparentaux, contenant soit deux génomes d'origine maternelle (gynogénotes), soit deux génomes d'origine paternelle (androgénotes). Lorsqu'ils sont transférés dans des femelles réceptrices (flèches pointillées), ces embryons peuvent parfois s'implanter dans l'utérus, mais ne passeront pas le stade de la mi-gestation. Chaque type d'embryons présente un phénotype léthal distinct et partiellement complémentaire quant au développement respectif des structures embryonnaires et extra-embryonnaires. De plus, les cellules ES uniparentales dérivées de ces embryons ont permis de révéler des différences importantes quant à leurs capacités respectives de contribuer à l'édification de différents tissus embryonnaires, lorsqu'elles sont combinées à des embryons pour ainsi former des embryons chimériques. Il est généralement accepté que ces différences phénotypiques reflètent le rôle cumulatif de gènes dont l'activité est réglée par l'empreinte génomique lors du développement.

l'embryon se développe comme un parasite aux dépens de la mère. Contrairement à ce qui se passe chez les ovipares, où la quantité de nutriments est déterminée par le contenu de l'œuf, chez les mammifères il s'établit, au cours de la gestation, un échange de nutriments permanent entre la mère et ses embryons. Il y a guerre des sexes dans la mesure où l'intérêt reproductif du mâle et celui de la femelle divergent. L'intérêt du mâle, surtout s'il a peu de chance de se reproduire à nouveau avec la

même femelle, est d'engendrer une progéniture la plus vigoureuse possible, qui puisera un maximum des ressources maternelles disponibles. En maximalisant la vigueur des portées, il assure ainsi la dispersion maximale de son patrimoine génétique. En revanche, l'intérêt de la femelle est de limiter, autant que possible, les échanges de nutriments avec ses embryons de façon à assurer non seulement sa propre survie mais aussi la possibilité de se reproduire à nouveau. Pour garantir la dispersion

maximale de son patrimoine génétique, une femelle doit pouvoir se reproduire à plusieurs reprises et donc limiter la perte de ses propres ressources à chaque portée.

### L'empreinte génomique, arsenal de la guerre des sexes

Pour Haig, les armes de ce combat sont les gènes contrôlés par l'empreinte génomique. Un tel modèle prévoit que les gènes d'expression paternelle vont promouvoir la croissance des embryons alors que les gènes à expression maternelle vont inhiber leur croissance. Cela est parfaitement illustré par les gènes *Igf2*, d'expression paternelle, *H19*, *Igf2r* et *Grb10*, d'expression maternelle. En effet, le gène *Igf2* code pour un facteur de croissance fœtal dont l'inactivation chez la souris conduit à un défaut de croissance [19]. Inversement, l'inactivation du gène *H19* conduit à l'expression biallélique du gène *Igf2*, menant à un excès de croissance [20]. Bien qu'ici la compétition entre les génomes parentaux s'observe au niveau de la transcription, les chromosomes maternels dirigent également la production de deux protéines interférant avec la fonction proliférative de l'IGF2. Le gène *Igf2r* code pour un récepteur inactif du facteur de croissance IGF2; son inactivation augmente la concentration active de l'IGF2 et se traduit par un excès de croissance [16, 21]. Enfin, le gène *Grb10* code pour une protéine cytoplasmique qui inhibe la transmission du signal passant par IGF1R, le récepteur de IGF2 [22]. Nous avons donc là trois gènes d'expression maternelle qui inhibent l'activité d'un facteur de croissance d'expression paternel à différents niveaux moléculaires.

Les phénotypes observés lors des expériences d'androgenèse et de gynogenèse sont aussi en accord avec cette hypothèse. Dans le premier cas (absence de contribution maternelle), les annexes embryonnaires sont hypertrophiées, favorisant les échanges fœto-maternels. Au contraire, dans le deuxième cas (absence de contribution paternelle), il y a une hypotrophie des

annexes limitant ainsi ces échanges. De même, les souris chimériques androgéniques présentent un excès de croissance alors que les souris chimériques gynogéniques sont de taille réduite [14]. Si l'on admet cette hypothèse, trois prédictions peuvent être faites: (1) La conservation évolutive de l'empreinte génétique n'est pas une nécessité. Chaque espèce mammifère ayant pu développer ses propres armes. (2) Ce phénomène devrait dépendre des comportements sexuels de l'espèce. Ainsi, chez les espèces monogames, le combat pour la survie et la dissémination du patrimoine ne se justifie pas. Qu'en est-il de l'empreinte génomique dans une telle situation? (pour une discussion récente, voir [23]). (3) L'élimination complète de l'empreinte génomique devrait permettre un développement normal puisque les gènes d'origine paternelle et maternelle, dans une telle hypothèse, s'autocontrôlent [24]. Il est intéressant de rappeler que les souris chez lesquelles, soit les deux gènes *Igf2* et *H19*, soit *Igf2* et *Igf2r* ont été inactivés ne présentent pas de phénotype et se développent normalement [20, 21]. Pour Jaenisch (Cambridge, MA, USA) l'empreinte génomique ne serait donc pas primordiale pour le développement embryonnaire et résulterait uniquement d'une « course à l'armement » entre mâles et femelles. Il émet l'hypothèse selon laquelle, si toutes les marques étaient supprimées au niveau du zygote, la paix serait retrouvée et le développement se ferait sans problème [24].

### ***Peg1/Mest*, nouveau membre de la panoplie paternelle**

C'est dans un tel contexte que nous souhaitons présenter les résultats obtenus lors de l'étude du gène *Peg1/Mest*. Afin d'étudier le rôle de l'empreinte génomique chez la souris et d'élucider les mécanismes nécessaires à sa mise en place, le laboratoire de A. Surani (Cambridge, Angleterre) en collaboration avec le laboratoire de F. Ishino (Tokyo, Japon) a entrepris de cloner et d'étudier de nouveaux gènes gouvernés par ce phénomène. Plusieurs gènes

ont ainsi été identifiés à l'aide d'une stratégie de clonage différentiel fondée sur l'utilisation de la PCR [22, 25]. Le matériel utilisé, des embryons normaux comparés à des embryons gynogéniques, a permis le clonage de gènes dont l'expression est restreinte à l'allèle paternel [25]. Un des gènes ainsi obtenus, *Peg1* (*Peg* pour *paternally expressed gene*), fut aussi isolé indépendamment lors d'un criblage pour des gènes impliqués dans l'inactivation du chromosome X (*m/s 1997*, n° 8-9, p. 1073). Il fut alors nommé *Mest* pour son abondante expression dans le mésoderme lors du développement [26]. La caractérisation du gène *MEST* chez l'homme a permis de démontrer, là aussi, une expression monoallélique de l'allèle paternel [27]. *Peg1/Mest* (ou simplement *Mest*) présente un profil de méthylation différent entre l'allèle paternel et maternel, une caractéristique partagée par plusieurs gènes soumis à l'empreinte génomique (*m/s 1994*, n° 2, p. 216). L'allèle paternel exprimé est hypométhylé par rapport à l'allèle maternel [28]. Le cadre de lecture de *Mest* nous informe peu quant à la fonction de la protéine MEST ou à l'intérêt évolutif de son expression monoallélique. Il code pour une protéine qui présente des similitudes avec la famille des  $\alpha/\beta$ -hydrolases, famille enzymatique capable d'hydrolyser une grande variété de substrats. Le substrat de MEST reste, pour le moment, inconnu.

### **Mutation du gène *Peg1/Mest* soumise à l'empreinte génomique**

Afin d'étudier la fonction du gène *Mest* chez la souris, une mutation remplaçant une partie de son cadre de lecture par les gènes *lacZ* et *neo* a été introduite à l'aide de la recombinaison homologuée dans des cellules ES [29]. Une telle stratégie permet non seulement de muter le gène étudié mais aussi de suivre son expression par un simple marquage biochimique révélant l'activité  $\beta$ -galactosidase [30]. Dans la mesure où seule la copie paternelle de *Mest* est active, la transmission de sa mutation se fait selon un mode dominant lorsqu'elle est héritée du père et récessif lors d'une transmission maternelle. Effectivement,

lors d'une transmission paternelle de la mutation, l'ARN messager de *Mest* est absent chez ces embryons hétérozygotes, qui expriment le marqueur *lacZ* selon le programme spatiotemporel dicté par le promoteur endogène du gène *Mest*. Inversement, le marqueur *lacZ* n'est pas exprimé lors d'une transmission maternelle de la mutation. L'étude de générations successives a permis de montrer que l'expression du gène *lacZ* répondait aux critères de l'empreinte génomique et que la mutation conserve donc les éléments nécessaires à l'établissement de l'empreinte du gène *Mest*. Deux aspects différents du phénotype causé par l'absence de la protéine MEST furent étudiés [29]. Ils confirment les prédictions offertes par la théorie du conflit d'intérêt parental, mais relancent également le débat.

### ***Peg1/Mest* et la croissance embryonnaire**

Il fut d'abord observé que tous les nouveau-nés portant l'allèle mutant de *Mest* sur le chromosome paternel présentaient un retard de croissance. Ce phénotype apparaît progressivement à partir du quinzième jour de gestation. Le déficit semble général, n'affecte pas un organe en particulier, et il concerne aussi bien le fœtus que les annexes extra-embryonnaires, qui sont par ailleurs fonctionnelles et normalement développées. Les nouveau-nés dépourvus de MEST ont un poids corporel entre 75 % et 85 % de celui des animaux normaux. Cette différence s'aggrave légèrement au cours des cinq premières semaines et près de la moitié des souris mutantes meurent avant le sevrage, au vingt-huitième jour. La cause exacte de cette létalité n'est pas connue, mais il est envisageable qu'elle reflète la faiblesse générale des souris mutantes, plus petites et moins vigoureuses, inaptes à lutter pour l'allaitement. Ces résultats démontrent un rôle du gène *Mest* dans la promotion de la croissance embryonnaire, en accord avec le conflit d'intérêt parental pour un gène exprimé uniquement à partir de l'allèle paternel. La fonction de la protéine MEST au niveau cellu-

laire reste toutefois à déterminer. Un scénario intéressant à explorer serait la possibilité que MEST agisse comme un des médiateurs intracellulaires transmettant le signal de croissance de l'IGF2 *via* le récepteur IGF1R, impliquant ainsi *Mest* dans le camp de *Igf2*, face aux forces maternelles (*H19*, *Igf2r*, *Grb10*).

Dans ce contexte, il est intéressant de mentionner quelques apports de la génétique humaine. Chez l'homme le gène *MEST* est localisé sur le chromosome 7, en 7q32. Or, le syndrome de Silver-Russell, caractérisé par un retard de croissance intra-utérin, est associé, dans 10 % des cas, à la perte du chromosome 7 d'origine paternelle et à une disomie maternelle de ce chromosome [31]. Comme les résultats chez la souris suggèrent que *MEST* est requis pour une croissance embryonnaire normale, il pourrait très bien en être de même chez l'humain. Néanmoins, il ne faudrait pas prétendre avoir là un modèle animal pour le syndrome de Silver-Russell. Seuls 10 % des cas semblent impliquer le chromosome 7, qui pourrait très bien contenir d'autres gènes soumis à l'empreinte génomique et participant à la régulation de la croissance embryonnaire (tel que *GRB10*). En outre, plusieurs patients présentent également des dysmorphies et disproportions absentes chez les souris mutantes. D'autres anomalies chromosomiques ont aussi été identifiées chez certains patients, reflétant ainsi la complexité génétique de ce syndrome et des voies régulatrices de la croissance embryonnaire. Il est toutefois opportun de mentionner que certains de ces cas impliquent le chromosome 15q et le gène *IGF1R* [32], établissant une fois de plus un lien entre les fonctions de *MEST* et de *IGF2*.

### ***Peg1/Mest* et le comportement maternel**

Près de la moitié des souris mutantes atteignent l'âge adulte et les deux sexes sont fertiles. Un tel résultat a permis de montrer que, comme au cours du développement embryonnaire, seul l'allèle paternel s'exprime chez l'adulte. Cependant, le résultat le plus étonnant fut obtenu lors de

l'étude du potentiel reproductif des femelles mutantes [29]. Chez les mammifères, à l'exception des humains et de certains mammifères aquatiques, qu'ils soient herbivores ou carnivores, une des manifestations immédiates du comportement maternel normal post-partum est l'ingestion des annexes embryonnaires, notamment le placenta. La fonction précise de cette action, nommée placentophagie, est encore débattue. Il a été proposé que la mère veut ainsi protéger sa portée en éliminant un attrait pour un éventuel prédateur, ou que des substances placentaires stimulent les fonctions analgésiques endogènes chez la femelle.

Les femelles dépourvues de *MEST* accouchent à terme mais très peu de nouveau-nés survivent, quel que soit leur génotype. Ces femelles donnent de fait naissance à autant de souriceaux par portée que les femelles normales, mais on observe qu'en absence de *MEST*, les femelles semblent indifférentes à leurs nouveau-nés après l'accouchement. Les femelles mutantes ne présentent pas l'avidité caractérisant la placentophagie, et ne libèrent et ne nettoient qu'une fraction de leurs nouveau-nés en préparation pour l'allaitement. Plusieurs souriceaux sont ainsi délaissés et périssent s'ils ne sont pas débarrassés de leurs tissus extra-embryonnaires et présentés à une mère adoptive. Ce comportement maternel anormal ne se limite pas au contexte physiologique de la parturition, puisque les femelles mutantes nullipares présentent le même phénotype lorsqu'elles sont confrontées à des nouveau-nés. Ces résultats suggérant que la protéine *MEST* pourrait jouer un rôle chez l'adulte furent accueillis avec surprise dans la mesure où l'expression de *Mest* chez l'adulte n'était pas connue. En fait, bien que le niveau de transcription de *Mest* décroisse progressivement après la naissance, chez l'adulte le gène demeure actif dans le système nerveux, tel que prévu pour une protéine impliquée dans la régulation de comportements complexes. L'expression de *Mest* est particulièrement élevée dans les structures du système limbique, l'hypothalamus et l'amygdale temporale, traditionnellement

associées au contrôle du comportement maternel et où on retrouve en outre les cellules androgéniques dans l'analyse de souris chimériques.

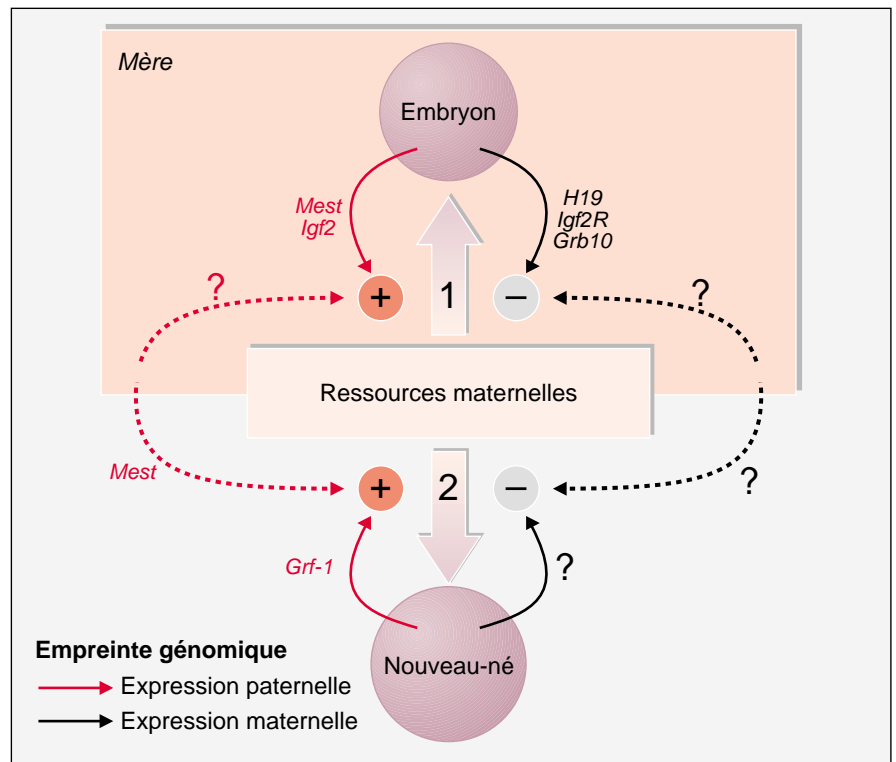
### **L'empreinte génomique, régulatrice des échanges énergétiques entre les femelles et leur progéniture**

L'analyse phénotypique de souris portant une mutation du gène *Mest* établit donc, pour la première fois, un lien entre la fonction d'un gène soumis à l'empreinte génomique et la régulation d'un comportement. Il ne faudrait tout de même pas croire que *Mest* soit le seul gène affectant le comportement maternel, qui est la manifestation d'un système neurophysiologique encore mal caractérisé. Ainsi, d'autres mutations créées chez la souris, comme celles des gènes *fosB*, codant pour un facteur de transcription, et *Dbh*, codant pour la dopamine  $\beta$ -hydroxylase, semblent aussi interférer avec le comportement maternel normal (*m/s* 1998, n° 3, p. 372), bien que dans ces trois cas, il soit difficile de juger de la spécificité des phénotypes observés [33, 34]. Ce rôle de la dopamine  $\beta$ -hydroxylase, l'enzyme menant à la synthèse du neurotransmetteur noradrénaline, implique le système sympathique dans ces comportements, et propose de plus un mécanisme expliquant comment la perte d'une enzyme, fonction probable de *MEST*, peut mener à de telles manifestations phénotypiques. *Mest* est cependant le seul de ces gènes, jusqu'à présent, à être réglé par l'empreinte génomique.

L'apport principal de l'étude de la mutation du gène *Mest* a été d'établir un lien entre l'empreinte génomique et la régulation d'un comportement, et d'autres résultats suggèrent que les deux ne sont pas sans relation. Nous avons mentionné que les cellules uniparentales androgéniques et gynogéniques ont des potentiels développementaux différents quant aux structures cérébrales auxquelles elles participent (*figure 2*). Ces différences reflètent certaines propriétés des gènes exprimés seulement à partir du chromosome hérité du père ou de la mère, collectivement, face au dévelop-

**Figure 2. L’empreinte génomique et la régulation des échanges énergétiques entre la mère et sa progéniture.**

Ce modèle de l’action des gènes subissant l’empreinte génomique est centré sur la régulation des échanges énergétiques ayant lieu entre la mère (rectangle rose) et sa portée (sphères) à deux niveaux différents, in utero (flèche 1) et post partum (flèche 2). Par simplification, seule l’action des gènes subissant l’empreinte génomique (expression paternelle en rouge, maternelle en noir) est représentée ici, bien que plusieurs autres gènes soient impliqués dans ce processus. L’empreinte génomique est communément associée à l’action de gènes embryonnaires (flèches solides) dans la régulation des échanges ayant lieu in utero (niveau 1): le mitogène IGF2, d’expression paternelle, promeut la croissance embryonnaire tandis que trois gènes d’expression maternelle, H19, Igf2R et Grb10 restreignent cet effet. L’étude du gène *Mest/Peg1* a permis d’identifier un nouveau gène d’expression paternelle impliqué dans ces échanges intra-utérins. Puisque *Mest/Peg1* joue aussi un rôle chez la femelle après l’accouchement (niveau 2) et modifie les interactions entre celle-ci et sa nouvelle portée, le modèle propose que les gènes de la femelle subissant l’empreinte génomique (flèches pointillées) peuvent aussi participer à la régulation de ces échanges. Par rapport à la nouvelle génération, ce sont donc les gènes des grands-parents qui interviennent, de sorte que l’empreinte génomique représente une manifestation non seulement du conflit direct des gènes parentaux chez l’embryon, mais aussi des intérêts reproductifs propres aux mâles et aux femelles d’une population. Bien que plusieurs niveaux d’action postulés par ce modèle n’ont toujours pas été associés à l’empreinte génomique (points d’interrogation), l’étude du gène *Grf-1* donne un exemple de la participation des gènes paternels dans la croissance postnatale.



pement et à la fonction du cerveau. Plus spécifiquement, des anomalies comportementales ont été observées chez les souris chimériques portant un fort pourcentage de cellules gynogéniques [10] ou chez des souris disomiques pour certaines régions chromosomiques [35]. De même chez l’homme, des patients atteints de syndromes liés à des défauts situés dans des gènes contrôlés par l’empreinte génomique comme, par exemple, les syndromes de Prader-Willi et d’Angelman, présentent des comportements anormaux (*m/s* 1997, n° 8-9, p. 1039). Mais quelle est la relation entre l’empreinte génomique et la fonction du cerveau, et comment expliquer l’évolution d’une telle relation? Il est possible, face aux résultats des travaux sur le gène *Mest*, d’esquisser un élément de réponse à la première

de ces questions. A cette fin, nous trouvons utile de conceptualiser le rôle de l’empreinte génomique en tant que régulatrice des échanges d’énergie entre pourvoyeur(s) et progéniture chez les mammifères euthériens (figure 2). Nous avons présenté ci-dessus une discussion de la situation intra-utérine et de la façon dont on peut rationaliser l’évolution de l’empreinte génomique face à un conflit génétique parental, manifeste chez la progéniture lors du développement. Nous proposons, d’une part, que la même dynamique puisse s’opérer *post partum* où, là encore, la femelle mammifère doit investir son énergie pour la croissance et la survie des nouveau-nés, et, d’autre part, que l’empreinte génomique protège également les mêmes intérêts conflictuels entre mâles et femelles de la

population, en réglant l’environnement et les comportements maternels impliqués dans les échanges avec sa progéniture. Ainsi, il semble probable que les gènes d’expression paternelle, tout comme pour la régulation de la croissance embryonnaire, contribuent à favoriser les échanges d’énergie entre la mère et sa portée en contrôlant, par exemple, différents aspects des fonctions et des comportements, aussi bien ceux des nouveau-nés que ceux de la mère, qui régissent les échanges de nutriments entre la mère et sa portée. Selon cette hypothèse, on pourrait donc, lors de l’analyse de nouveaux gènes soumis à l’empreinte génomique, identifier des gènes assurant chez les souris le contrôle de l’appétit, autre fonction du système limbique, de l’allaitement, des fonc-

tions vocales, ou chez la mère, de l'olfaction, du comportement maternel, etc. Bien que pour le gène *Mest* les deux niveaux d'échange, intra-utérin et *post partum*, soient impliqués, il est possible que certains gènes agissent seulement à l'un (comme *Igf2*) ou l'autre de ces deux niveaux. Il semble que le gène d'expression paternelle *Grf-1* puisse faire partie de cette seconde catégorie. En effet, des souris déficientes pour ce facteur neuronal impliqué dans l'activation de la protéine Ras ne présentent aucun phénotype anormal à la naissance, mais souffrent plutôt d'un retard de croissance postnatal [36]. Les antagonistes de la théorie du conflit d'intérêt parental présentent souvent l'argument voulant que plusieurs gènes soumis à l'empreinte génomique ne semblent pas être régulateurs de la croissance chez l'embryon. Il semblerait donc valable, dans la poursuite de l'étude de ces gènes, de vérifier s'ils ne seraient pas plutôt impliqués au deuxième niveau, celui de la régulation des échanges ayant lieu après la naissance, ou alors chez la mère elle-même ■

### Stéphane Viville

*Maître de conférence, praticien hospitalier.*

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, 1, rue Laurent-Fries, BP 63, 67404 Illkirch, France, et Service de biologie de la reproduction, SIHCUS - CMCO, 19, rue Louis-Pasteur, BP 120, 67300 Schiltigheim, France.*

### Louis Lefebvre

*Chercheur post-doctoral.*

*Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, 600 University Avenue, Toronto, Ontario, M5G 1X5, Canada.*

## RÉFÉRENCES

- Babinet C, Barra J, Renard JP. Le marquage et l'expression différentiels des génomes paternel et maternel. *Med Sci* 1989; 5: 8-15.
- Junien C, Henry I. Bras court du chromosome 11: empreinte parentale différentielle, tumorigenèse et pertes d'allèles. *Med Sci* 1989; 5: 480-8.
- Paldi A, Jami J. L'empreinte génomique: complémentarité fonctionnelle des deux génomes parentaux. *Med Sci* 1991; 7: 247-54.
- Babinet C. L'empreinte génomique parentale. *Med Sci* 1992; 8: 65-70.
- Dreyfus JC. Un point sur les « empreintes génomiques ». *Med Sci* 1994; 10: 1006-10.
- Paldi A, Jami J. Éléments chromosomiques contrôlant l'empreinte parentale des gènes. *Med Sci* 1996; 12: 189-91.
- Bartolomei MS, Tilghman SM. Genomic imprinting in mammals. *Annu Rev Genet* 1997; 31: 493-525.
- McGrath J, Solter D. Complementation of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 1984; 37: 179-83.
- Surani M, Barton S, Norris M. Development of reconstituted mouse eggs suggest imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 1984; 308: 548-50.
- Allen ND, Logan K, Lally G, Drage DJ, Norris ML, Keverne EB. Distribution of parthenogenetic cells in the mouse brain and their influence on brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10782-6.
- Fundele R, Norris ML, Barton SC, Reik W, Surani MA. Systematic elimination of parthenogenetic cells in mouse chimeras. *Development* 1989; 106: 29-35.
- Mann JR, Gadi I, Harbison ML, Abbondanzo SJ, Stewart CL. Androgenetic mouse embryonic stem cells are pluripotent and cause skeletal defects in chimeras: implications for genetic imprinting. *Cell* 1990; 62: 251-60.
- Keverne EB, Fundele R, Narasimha M, Barton SC, Surani MA. Genomic imprinting and the differential roles of parental genomes in brain development. *Dev Brain Res* 1996; 92: 91-100.
- Barton SC, Ferguson-Smith AC, Fundele R, Surani A. Influence of paternally imprinted genes on development. *Development* 1991; 113: 679-88.
- Hurst L. Evolutionary theories of genomic imprinting. In: Reik W, Surani A, eds. *Genomic imprinting*. Oxford: IRL Press, 1997; 211-37.
- Haig D, Graham C. Genomic imprinting and the strange case of the insulin-like growth factor II receptor. *Cell* 1991; 64: 1045-6.
- Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991; 7: 45-9.
- Haig D. Genomic imprinting and the theory of parent-offspring conflict. *Semin Dev Biol* 1992; 3: 153-60.
- DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 1991; 64: 849-59.
- Leighton PA, Ingram RS, Eggenschwiler J, Efstratiadis A, Tilghman SM. Disruption of imprinting caused by deletion of the H19 gene region in mice. *Nature* 1995; 375: 34-9.
- Wang ZQ, Fung MR, Barlow DP, Wagner EF. Regulation of embryonic growth and lysosomal targeting by the imprinted *Igf2/Mpr* gene. *Nature* 1994; 372: 464-7.
- Miyoshi N, Kuroiwa Y, Kohda T, Shitara H, Yonekawa H, Kawabe T, Hasegawa H, Barton SC, Surani MA, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Identification of the *Meg1/Grb10* imprinted gene on mouse proximal chromosome 11, a candidate for the Silver-Russell syndrome gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1102-7.
- Vrana PB, Guan X-J, Ingram RS, Tilghman SM. Genomic imprinting is disrupted in interspecific *Peromyscus* hybrids. *Nat Genet* 1998; 20: 362-5.
- Jaenisch R. DNA methylation and imprinting: why bother? *Trends Genet* 1997; 13: 323-9.
- Kaneko-Ishino T, Kuroiwa Y, Miyoshi N, Kohda T, Suzuki R, Yokoyama M, Viville S, Barton SC, Surani MA. *Peg1/Mest* imprinted gene on chromosome 6 identified by cDNA subtraction hybridization. *Nat Genet* 1995; 11: 52-9.
- Sado T, Nakajima N, Tada M, Takagi N. A novel mesoderm-specific cDNA isolated from a mouse embryonal carcinoma cell line. *Dev Growth Differ* 1993; 35: 551-60.
- Kobayashi S, Kohda T, Miyoshi N, Kuroiwa Y, Aisaka K, Tsutsumi O, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Human *PEG1/MEST*, an imprinted gene on chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 781-6.
- Lefebvre L, Viville S, Barton SC, Ishino F, Surani MA. Genomic structure and parent of origin specific methylation of *Peg1*. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1907-15.
- Lefebvre L, Viville S, Barton S, Ishino F, Keverne E, Surani MA. Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene *Mest*. *Nat Genet* 1998; 20: 163-9.
- Viville S. Recombinaison homologue: nouveaux vecteurs, nouvelles perspectives. *Med Sci* 1995; 11: 735-46.
- Preece MA, Price SM, Davies V, Clough L, Stanier P, Trembath RC, Moore GE. Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 6-9.

---

## RÉFÉRENCES

32. Tamura T, Tohma T, Ohta T, Soejima H, Harada N, Abe K, Niikawa N. Ring chromosome 15 involving deletion of the insulin-like growth factor 1 receptor gene in a patient with features of Silver-Russell syndrome. *Clin Dysmorphol* 1993; 2: 106-13.
33. Brown JR, Ye H, Bronson RT, Dikkes P, Greenberg ME. A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene fosB. *Cell* 1996; 86: 297-309.
34. Thomas SA, Palmiter RD. Impaired maternal behavior in mice lacking norepinephrine and epinephrine. *Cell* 1997; 91: 583-92.
35. Cattanach BM, Beechey CV. Genomic imprinting in the mouse: possible final analysis. In: Reik W, Surani A, eds. *Genomic imprinting*. Oxford: IRL Press, 1997; 118-45.
36. Itier JM, Tremp GL, Léonard JF, Multon MC, Ret G, Schweighoffer F, Tocqué B, Bluet-Pajot MT, Cormier V, Dautry F. Imprinted gene in postnatal growth role. *Nature* 1998; 393: 125-6.

## TIRÉS À PART

S. Viville.