

structure de la chromatine induite par la délétion de la séquence de 13 kb. Il est difficile à ce stade de déterminer les rôles respectifs de la région flanquante (10 kb) et du gène *H19* lui-même. Il serait nécessaire pour cela de réaliser une mutation nulle du gène seul, respectant les régions flanquantes.

L'expression biallélique du gène adjacent *Igf2* suggère que l'empreinte parentale est un mécanisme de régulation de l'expression qui toucherait un locus plutôt qu'un gène individuel. Cette hypothèse semble se vérifier également pour une autre région chromosomique soumise à l'empreinte parentale, comprenant les gènes responsables des syndromes de Prader-Willi et d'Angelman et localisés en 15q11-13 chez l'homme (*m/s* n° 9, vol. 7, p. 974 ; n° 2, vol. 9, p. 232) [8].

L.D.

1. Babinet C. L'empreinte génomique parentale. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 65-70.
2. Dreyfus JC. Un point sur les « empreintes génomiques ». *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 1006-10.
3. Pachnis V, Brannan CI, Tilghman SM. The structure and expression of a novel gene activated in early mouse embryogenesis. *EMBO J* 1988 ; 7 : 673-81.
4. Poirier F, Chan CTJ, Timmons PM, Robertson EJ, Evans MJ, Rigby PWJ. The murine *H19* gene is activated during embryonic stem cell differentiation *in vitro* and at the time of implantation in the developing embryo. *Development* 1991 ; 113 : 1105-14.
5. Bartolomei M, Webber AL, Brunkow ME, Tilghman SM. Epigenetic mechanisms underlying the imprinting of the mouse *H19* gene. *Genes Dev* 1993 ; 7 : 1663-73.
6. 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.
7. De Chiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by gene targeting. *Nature* 1990 ; 345 : 78-80.
8. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittich B, Schwartz S, Nicholls RD, Horsthemke B. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting center on human chromosome 15. *Nature Genet* 1995 ; 9 : 395-400.

■■■■ Remplacer un gène par un autre: une approche expérimentale de la signification biologique des familles multigéniques. Au cours de l'évolution, de nombreux gènes se sont dupliqués un certain nombre de fois, donnant naissance à des familles multigéniques dont tous les membres conservent de fortes analogies. La signification fonctionnelle de ces familles multigéniques est encore souvent peu claire. Dans certains cas, l'absence totale d'effet de l'inactivation homozygote d'un membre de ces familles plaide en faveur d'une redondance fonctionnelle complète. Dans d'autres cas, il n'en est rien. Par exemple, il existe une famille de gènes de développement de type *Engrailed* (*En*) chez la souris, reliée au gène *engrailed* de segmentation de la drosophile. L'inactivation des gènes de souris *En-1* et *En-2* conduit à des phénotypes tout à fait différents : mortalité néonatale associée à une aplasie de la région moyenne du cerveau postérieur pour *En-1* et animaux viables et fertiles ayant une hypoplasie cérébelleuse dans le cas de *En-2*. La plus grande sévérité de la mutation *En-1* est probablement due à ce que le gène correspondant est exprimé dès le stade de l'embryon à 1 somite alors que l'expression de *En-2* débute ultérieurement, au stade 5 somites ; de plus, ces deux gènes exprimés dans la région moyenne du cerveau postérieur n'ont pas exactement le même territoire d'expression. Cependant, il était aussi possible de se demander si les différences de structure des protéines *En-1* et *En-2* ne jouaient pas un rôle dans les phénotypes associés aux déficits correspondants : en effet, les protéines *En-1* et *En-2* n'ont que 55 % d'identité en termes d'acides aminés. Cette question a été résolue de manière très élégante par le laboratoire de AL Joyner (New York, USA) [1]. En effet, Hanks *et al* ont

réalisé une recombinaison homologue du gène *En-1* de telle sorte que ce gène soit remplacé par *En-2*, placé sous le contrôle des séquences régulatrices endogènes du locus *En-1*. En d'autres termes, les animaux ainsi obtenus n'expriment que la protéine *En-2* selon la cinétique caractéristique du gène *En-1*, puis du gène *En-2*. Les animaux naissent parfaitement normaux, indiquant que *En-1* et *En-2* sont fonctionnellement équivalentes. La réponse est donc ici parfaitement claire : la duplication génique a abouti à placer des gènes codant pour des protéines fonctionnellement redondantes sous le contrôle de régions régulatrices différentes, assurant une expression différenciée dans le temps et l'espace. En réalité, une telle réponse pourra probablement être apportée dans bon nombre de cas où la nécessité de faire face à une complexification croissante au cours de l'évolution amène à exprimer la même fonction biologique dans des contextes différents. Les solutions pour obtenir ce résultat sont multiples : duplication génique et création d'isoformes ; gènes à promoteurs multiples ; gènes à promoteur unique dont les régions régulatrices modulaires se sont enrichies d'éléments spécifiques d'un groupe de cellules particulières à un moment donné du développement. A la lumière de ces résultats et des commentaires qu'ils suscitent, le lecteur pourra alimenter sa réflexion sur la source maximale d'originalité, entre le bricolage insensé de la nature et de l'évolution qui n'aboutit en fait que lorsqu'il donne sens, et l'inventivité des hommes se donnant les moyens de connaître la réalité et les conséquences de ce bricolage.

[1. Hanks M, *et al*. *Science* 1995 ; 269 : 679-82.]