

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Pascale Briand
Jean-Claude Dreyfus
Jacques Fantini⁽¹⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Dominique Labie⁽²⁾
Claude Matuchanski
Marc Peschanski

(1) Maître de conférences à l'université d'Aix-Marseille I, Faculté Saint-Charles, Case 31, place Victor-Hugo, 13331 Marseille Cedex 3, France.

(2) Institut Cochin de Génétique Moléculaire, Inserm U. 129, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Spermatogenèse et activation de l'ubiquitine (p. 170).

Aspirine et mortalité par cancer du côlon (p. 175).

Efficacité partielle, à long terme, d'une thérapie génique dans un modèle animal d'hypercholestérolémie (p. 175).

Arthrites provoquées par l'expression de TNF (*tumor necrosis factor*) dans les articulations de souris transgéniques (p. 179).

Réponse immune et hépatite chez des rats après transfert *in vivo* d'ADN du virus de l'hépatite B (p. 179).

Étiologie de la maladie d'Alzheimer : les pelotons neuro-fibrillaires semblent un phénomène secondaire à l'apparition des plaques amyloïdes (p. 180).

La protéine CFTR de la mucoviscidose : un canal à chlore nécessitant une activation par l'AMP cyclique et une utilisation d'ATP (p. 180).

Localisation d'un syndrome de retard mental lié à l'X, différent du *locus* habituel (p. 180).

Le syndrome de Di George et son diagnostic prénatal (p. 182).

Le monoxyde d'azote et la tendance hémorragique de l'urémie (p. 182).

Épissage en *trans* et ARN anti-sens codant : les surprises du gène *c-myc* (p. 182).

Une mutation somatique de la protéine G_sα au cours de l'embryogenèse est responsable du syndrome de McCune-Albright (p. 184).

L'anti-oncogène p53 inhibe l'activité des promoteurs de divers oncogènes (p. 184).

Monoxyde d'azote (NO) et pouvoir métastatique des cellules cancéreuses (p. 184).

Interactions ADN-protéines *in vitro* et *in vivo* (p. 187).

Inhiber la synthèse du monoxyde d'azote pour traiter le choc septique ? (p. 187).

Le ciblage incorrect d'une enzyme est responsable d'une forme d'hyperoxalurie (p. 188).

Liaison du syndrome cardiaque du long espace QT au proto-oncogène *Harvey RAS-1* : une confirmation (p. 188).

Rôle possible d'une séquence polypyrimidique dans la commutation périnatale de l'expression des gènes β-globine (p. 188).

Le nombre de répétitions codées par le gène des prions est une cause de maladie de Creutzfeldt-Jakob (p. 189).

Vers un modèle animal de la mucoviscidose (p. 189).

Un herbicide bien nourrissant ! (p. 190).

Liaison à l'ADN de la protéine SRY (p. 190).

Un transposon humain en action

1. Kazazian HH, Wong C, Youssoufian H, Scott AF, Phillips TG, Antonarakis SE. Haemophilia A resulting from *de novo* insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man. *Nature* 1988 ; 332 : 164-6.
2. Dombroski PA, Mathias SL, Nanthakumar, Scott AF, Kazazian HH. Isolation of an active human transposable element. *Science* 1991 ; 254 : 1805-8.
3. Mathias SL, Scott AF, Kazazian HH, Boeke JD, Gabriel A. Reverse transcriptase is coded by a human transposable element. *Science* 1991 ; 254 : 1808-10.
4. Heidmann T. Mobilité des rétrotransposons, des éléments LINE(s) et des rétrovirus chez les eucaryotes supérieurs. *Cahiers Oncologie* 1991 ; n° spécial ARC : 23.
5. Holzman D. A jumping gene caught in the act. *Science* 1991 ; 254 : 1728-9.

m/s n° 2, vol. 8, février 92

Comme leur nom l'indique, les transposons sont des séquences d'ADN transposables d'un point à un autre du génome. La transposition est un phénomène extrêmement actif chez nombre de procaryotes et d'eucaryotes, notamment les insectes et les plantes (*m/s* n° 9, vol. 7, p. 967). Les rétrotransposons sont une classe de ces éléments mobiles dont la transposition passe par des étapes de transcription et de transcription inverse et qui inclut les séquences de type rétroviral. Chez l'homme, il existe une famille de plus de 100 000 fragments d'ADN dénommés les éléments LINE (*long interspersed elements*). Ces éléments répétés sont plus

ou moins complets. Les plus complets d'entre eux ont une séquence évoquant un rétro-transposon, notamment une phase ouverte de lecture codant potentiellement pour une transcriptase inverse. La plupart de ces éléments sont cependant le siège de délétions importantes. Parmi cette grande famille multigénique, il est extraordinairement difficile de déterminer celles des copies qui sont potentiellement fonctionnelles, c'est-à-dire capables de transposer. Cependant, la réalité de la transposition chez l'homme a été attestée par l'étude de plusieurs maladies congénitales : une hémophilie A avec insertion d'un élément LINE dans le gène

S
E
T
E
T
E
M
O
U
M

codant pour le facteur VIII [1] ; et, plus récemment décrite, une neufibromatose de type 1 due à l'insertion dans le gène *NFI* d'un élément répété de type Alu (*m/s n° 1, vol. 8, p. 76*). Les éléments Alu sont transcrits, mais, contrairement aux éléments LINE, ne possèdent aucune séquence propre codant pour une transcriptase inverse présomptive. Dombroski *et al.*, de l'équipe de Kazazian (*Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA*) [2] ont fait l'analyse que l'élément LINE responsable de la mutation du gène du facteur VIII devait être la copie d'un élément actif... puisqu'il avait été capable d'une transposition. Ils ont donc étudié complètement cette séquence et l'ont comparée à la séquence *consensus* d'une vingtaine d'éléments LINE localisés en des endroits variés du génome. Alors que la variabilité de séquences entre différents éléments LINE est au maximum de 5 %, Kazazian et ses collègues ont trouvé une région de 20 nucléotides différant en trois points entre l'élément interrompant le gène du facteur VIII et la séquence *consensus*, soit une variabilité de 15 %. Faisant l'hypothèse que cette séquence de 20 bases était spécifique des éléments LINE potentiellement actifs, Dombroski *et al.* ont d'abord criblé le génome de la mère de l'enfant hémo-

phile et trouvé cinq éléments LINE possédant ces mêmes vingt bases. La séquence de ces cinq éléments devait révéler que l'insertion inactivatrice du gène du facteur VIII de l'enfant était une version tronquée de l'un d'entre eux, localisée sur le chromosome 22. L'étape suivante logique était de vérifier que la séquence ouverte de cet élément du chromosome 22 codait effectivement pour une transcriptase inverse. Cela a été démontré par SL Mathias *et al.*, également de l'équipe de Kazazian, en collaboration avec le laboratoire de A Gabriel (Baltimore, MD, USA). La phase ouverte de l'élément LINE du chromosome 22 a été fusionnée avec le génome d'un transposon de levure (Ty1) dont le gène TYP codant pour une transcriptase inverse avait été délété. Ces rétrotransposons hybrides sont fonctionnels, à moins que la séquence LINE possède une mutation dans un motif extraordinairement conservé et supposé essentiel à l'activité enzymatique. Ils produisent des particules de type viral (VLP, *virus-like particles*) qui peuvent être purifiées et dont l'activité de transcriptase inverse peut être analysée et caractérisée par immuno-transfert. Cet élément LINE fonctionnel situé sur le chromosome 22, ainsi peut-être que d'autres éléments non encore identifiés, peu-

vent, par conséquent, être la source de l'activité transcriptase inverse nécessaire, non seulement à leur propre rétrotransposition, mais encore à celle d'autres éléments transcrits de type Alu. Les phénomènes de rétrotransposition n'ont peut-être pas pour seule conséquence de pouvoir, à l'occasion, provoquer des maladies héréditaires par mutagenèse insertionnelle ! Ils introduisent en effet une plasticité du génome qui est un facteur essentiel de l'évolution. Peut-être interviennent-ils aussi à un niveau encore indéterminé au cours du développement. Enfin, les phénomènes induits de rétrotransposition pourraient être l'un des facteurs de la labilité du matériel génétique au cours des cancers. Thierry Heidmann (Institut Gustave Roussy, Villejuif, France) a, en effet, démontré que les éléments LINE étaient hyper-exprimés dans les cellules prolifératives [4]. Les éléments transposables du maïs avaient valu le prix Nobel à Barbara Mac Clintock. L'intervention de ces éléments dans de nombreux processus requérant ou impliquant une grande plasticité génomique est maintenant suspectée dans la quasi-totalité du règne vivant. Cela devrait être à l'origine, dans les mois et années qui viennent, de découvertes spectaculaires [5].

A.K.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ **Spermatogenèse et activation de l'ubiquitine.** La mutation *sex-reversed* (Sxr) entraîne le développement de souris XX en mâles stériles. Le fragment d'ADN Sxr^a appartient au chromosome Y et il est transloqué sur le chromosome X chez les souris XXSxr ou XSxrO. Il contient le gène de détermination du sexe *Sry* et plusieurs autres gènes, dont un hypothétique gène indispensable à la survie et à la prolifération des spermatogonies durant la spermatogenèse. Une équipe américaine de Memphis (TE) et de Ann Harbor (MI), en collaboration avec un laboratoire de l'Institut Pasteur [1], et une équipe britannique de Harrow et de Londres [2] viennent maintenant de montrer que ce gène nécessaire à la spermatogenèse,

dénommé *Spy*, codait très probablement pour une isoforme de l'enzyme E1 intervenant dans l'activation de l'ubiquitine [3]. Ce gène semble être l'homologue du gène *AIS9* situé sur le chromosome X et dont il a été antérieurement démontré qu'il codait pour une autre isoenzyme E1. L'ADN *AIS9* est capable de compléter une mutation bloquant le cycle cellulaire à certaines températures dans les cellules murines L. On sait, par ailleurs, que l'ubiquitine et les enzymes, en assurant l'activation, sont indispensables, dans la levure, au déroulement normal du cycle cellulaire (*m/s n° 1, vol. 4, p. 59*). On peut donc faire l'hypothèse que la présence d'une isoforme d'enzyme activant l'ubiquitine (enzyme E1) est indispensable à la

gamétogenèse et, d'ailleurs, à la division de toutes les cellules. Le gène lié à l'X semble d'une expression ubiquitaire et pourrait agir dans toutes les cellules de l'organisme, y compris les gamètes femelles. En revanche, l'expression du gène lié à l'Y serait indispensable à la spermatogenèse.

[1. Mitchell MJ, *et al. Nature* 1991 ; 354 : 483-6.]

[2. Kay GF, *et al. Nature* 1991 ; 354 : 486-9.]

[3. Muller S. *médecine/sciences* 1992 (à paraître).]