

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,

dénoté *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).]