

fait que ces mutations ne touchent pas des acides aminés essentiels laisse supposer un caractère létal potentiel. Ce remarquable travail expérimental suggère quelques réflexions. On est frappé de la traduction clinique univoque de mutations toutes différentes. On peut supposer que ce gène largement exprimé joue un rôle important dans le développement du système nerveux central, et sans doute aussi dans celui du système urogénital.

Des travaux antérieurs ont montré que le gène *XH2* est soumis à inactivation et n'est donc transcrit qu'à partir du chromosome X actif. Le biais d'inactivation observé chez les transmettrices serait dû à une sélection somatique négative, c'est-à-dire au développement préférentiel des cellules dont l'X actif porte le gène non muté, moins vraisemblablement à une action directe du centre d'inactivation *XIST* voisin ; le fait que la sélection soit retrouvée dans tous les tissus laisse supposer une expression embryonnaire de *XH2* précoce, antérieure à la différenciation de l'endoderme.

L'analyse de séquence rapproche *XH2* d'une superfamille très conservée d'hélicases qui présentent une grande variété de fonctions cellulaires [9]. Aucun domaine n'a cependant pu être relié directement à une fonction spécifique, et le meilleur guide reste sans doute l'observation des conséquences phénotypiques des mutations. Dans le cas présent, et par opposition à d'autres syndromes, on ne retrouve pas d'évolution vers la malignité. L'association retrouvée de façon constante avec une α -thalassémie fait supposer l'implication de *XH2* dans la régulation d'expression des gènes ; plus qu'à une inhibition de telle ou telle étape, ce qu'on observe ressemblerait à une désorganisation globale de la transcription, peut-être par interaction avec des facteurs spécifiques. Pourquoi certains gènes et pas d'autres, les gènes α -globine et pas les gènes β -globine ? Les facteurs d'activation, ubiquitaires ou spécifiques, sont les mêmes dans les deux familles de gènes, mais la configuration chromatiniennne est très différente [10] ; cela peut laisser supposer une interaction de *XH2* avec la

chromatine, nécessaire pour une régulation correcte des gènes α -globine et non des gènes β -globine.

Un dernier point, enfin, est la concentration de maladies génétiques sur cette zone limitée du chromosome X. L'étude dissociée des différents phénotypes devrait être très informative quant à la fonction des différents gènes.

D.L.

1. Neri G, Chiurazzi P, Arena JF, Lubs HA. *XLMP* genes: update 1994. *Am J Hum Genet* 1994 ; 51 : 542-9.

2. Wilkie AOM, Buckle VJ, Harris PC, Lamb J, Barton NJ, Reeders ST, Lindenbaum RH, Nicholls RD, Barrow M, Bethlenfalvai NC, Hutz MH, Tolmie JL, Weatherall DJ, Higgs DR. Clinical features and molecular analysis of the α thalassemia/mental retardation syndromes. I. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 1112-26.

3. Wilkie AOM, Zeitlin HC, Lindenbaum RH, Buckle VJ, Fischel-Ghodsian N, Chui DHK, Gardner-Medwin D, MacGillivray MH, Weatherall DJ, Higgs DR. Clinical features and molecular analysis of the α thalassemia/mental retardation syndromes. II. Cases without detectable abnormality of the α globin complex. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46 : 1127-40.

4. Gibbons RJ, Suthers GK, Wilkie AOM, Buckle VJ, Higgs DR. X-linked α -thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: localization to Xq12-q21.31 by X inactivation and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 1136-49.

5. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell* 1995 ; 80 : 837-45.

6. Geçez J, Villard L, Lossi AM, Millasseau P, Djabali M, Fontes M. Physical and transcriptional mapping of *DXS56-PGK1* 1 Mb region: identification of three new transcripts. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1389-96.

7. Geçez J, Pollard H, Consalez G, Villard L, Stayton C, Millasseau P, Khrestchatsky M, Fontes M. Cloning and expression of the murine homologue of a putative human X-linked nuclear protein gene closely linked to *PGK1* in Xq13.3. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 39-44.

8. Stayton CL, Dabovic B, Gulisano M, Geçez J, Broccoli V, Giovanazzi S, Bossolasco M, Monaco L, Rastan S, Boncinelli E, Bianchi ME, Consalez GG. Cloning and characterization of a new human Xq13 gene, encoding a putative helicase. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1957-64.

9. Kolstø AB, Bork P, Kvaløy K, Lindback T, Grønstadt A, Kristensen T, Sander C. Prokaryotic members of a new family of putative helicases with similarity to transcription activator SNF2. *J Mol Biol* 1993 ; 230 : 684-8.

10. Labie D. Les mécanismes de contrôle de l'expression des gènes α et β globine ne sont pas identiques. *médecine/sciences* 199 ; 8 : 848-51.

■■■ **Lithium et aquaporine-2.** Les sels de lithium sont largement utilisés dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives ; leur effet indésirable le plus fréquent est la polyurie, due à un diabète insipide néphrogénique (DIN), par résistance des cellules du canal collecteur rénal à l'action de la vasopressine (AVP). Un groupe de chercheurs danois [1] a exploré ce phénomène chez le rat. Chez cet animal, le traitement chronique par le lithium entraîne un DIN. L'expression du gène codant pour l'aquaporine-2 (*AQP2*), le canal de l'eau de la portion médullaire du canal collecteur (voir *m/s* n° 2, vol. 11, p. 299), est réduite de façon profonde par l'administration de lithium. Cette diminution d'expression se corrige partiellement à l'arrêt du lithium (comme chez l'homme chez lequel la capacité de concentration de l'urine se corrige lentement). La restriction en eau ou l'administration de dDAVP, un agoniste analogue de l'AVP, augmentent l'osmolalité urinaire et l'expression d'*AQP2* ; en effet, la dDAVP, dépourvue d'effets vasculaires sur les récepteurs V1, peut, de ce fait, être administrée à doses fortes, surmontant le blocage de l'adénylyl cyclase produit par le lithium. Marples *et al.* [1] ont étudié en immuno-microscopie électronique la distribution de l'*AQP2* : à l'état basal, *AQP2* est trouvée à la membrane apicale et dans des vésicules intracellulaires. L'AVP stimule la mobilisation des molécules d'*AQP2* des vésicules vers la membrane apicale où elles s'insèrent. Ainsi, chez les rats recevant du lithium, la restriction en eau augmente l'expression d'*AQP2* dans les vésicules intracytoplasmiques alors que la dDAVP concentre l'*AQP2* au pôle tout apical des cellules de canal collecteur.

[1. Marples D, *et al.* *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 1838-45.]