

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Philippe Berta⁽¹⁾
Dominique Bonneau⁽²⁾
Pascale Briand
Jean-Claude Dreyfus
Hélène Gilgenkrantz⁽³⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Josseline Kaplan⁽²⁾
Dominique Labie⁽³⁾
Claude Matuchansky
Arnold Munnich⁽²⁾
Marc Peschanski

(1) Service de biochimie des régulations, Cnrs UPR 9008, Inserm U 249, CHU de Montpellier, BP 5051, 34033 Montpellier Cedex, France.

(2) Service de génétique médicale et Inserm U 12, unité de recherches sur les handicaps génétiques de l'enfant, Hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

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

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Translocation t (14 ; 11) dans la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant (p. 97).

La protéine SRY reconnaît aussi des structures d'ADN (p. 97).

Homosexualité génétique chez la drophile (p. 97).

Un nouveau gène de résistance aux produits cytolytiques (p. 99).

Cardiomyopathie hypertrophique sporadique et mutation *de novo* de la myosine (p. 100).

Ataxie-télangiectasie, instabilité génomique et p53 (p. 100).

Le *knock-out* du gène de l'inhibine est associé au développement de tumeurs gonadiques (p. 100).

Le gène codant pour la protéinase-3 est localisé sur le chromosome 19 (p. 100).

Les armes secrètes des myxomavirus : de faux récepteurs de cytokines (p. 101).

Les lymphocytes T des cancéreux ne répondent plus ! (p. 101).

Effet *in vivo* d'un oligonucléotide anti-sens anti-NF- κ B sur une tumeur transplantée de souris transgéniques HTLV-1-Tax (p. 101).

Action des immunosuppresseurs ciclosporines et FK506 sur la réponse des levures aux phéromones sexuelles (p. 106).

Des gènes gouvernant la transcription en agissant sur la structure chromatiniennne (p. 106).

Les séquences régulatrices de certaines souches du virus HIV-1 sont activées dans les neurones (p. 107).

Une seconde région pseudo-autosomique au voisinage des télomères Xq et Yq (p. 107).

L'hémoglobine de l'ascaris lui sert à synthétiser des stérols (p. 107).

Une mutation du précurseur de la protéine amyloïde augmente la production du peptide β -amyloïde (p. 108).

Récepteurs de la somatostatine au sein du tissu lymphoïde digestif de l'homme (p. 108).

Expression du gène XIST au cours de la spermatogenèse

Alors que chez les mammifères placentaires, l'X inactif des cellules germinales femelles est réactivé lors de l'entrée de l'ovogenèse en prophase méiotique, dans les cellules germinales mâles au contraire, le seul X présent, encore actif au cours de la vie fœtale et périnatale, subit une inactivation au moment de la méiose pour n'être réactivé que beaucoup plus tardivement, au cours de la fécondation (*m/s* n° 9, vol. 8, p. 972). Ce cycle d'inactivation-réactivation des spermatogonies a finalement comme effet de mettre au même niveau l'activité transcriptionnelle du spermatozoïde porteur d'un

chromosome X et celle du spermatozoïde porteur d'un chromosome Y. Il n'est pas exclu que l'inactivation du chromosome X dans les spermatogonies soit un prérequis indispensable au bon déroulement de la méiose. Trois équipes, deux américaines et une israélienne [1-3], viennent de rapporter l'étroite corrélation entre cette inactivation du chromosome X au cours de la spermatogenèse et l'expression du gène *XIST* (*X inactive specific transcripts*) (*m/s* n° 3, vol. 7, p. 375), seul gène connu à ce jour pour n'être exprimé qu'à partir de l'X inactif. Ces trois équipes observent en effet, par techni-

que PCR sur ARN, l'expression du gène *XIST* dans un seul tissu masculin : le testicule, à condition toutefois que celui-ci soit doté de cellules germinales. L'enrichissement de cellules des différentes étapes de la spermatogenèse montre que le gène *XIST* est exprimé dès le stade spermatogonies de type A préméiotiques (période post-natale). Les autres tissus mâles, y compris les cellules de Sertoli, qui sont également issues des tubes séminifères, n'expriment pas ce gène. Si ces observations corroborent une fois de plus le lien étroit entre l'expression du gène *XIST* et le processus d'inacti-

vation, le rôle précis de ce gène reste incompris. Intervient-il dans l'initiation ou dans le maintien de l'état inactivé ? Les équipes de Willard (Stanford, CA, USA) [4]) et de Rastan (Londres, GB, [5]) ont récemment rapporté la séquence de ce transcrit respectivement chez l'homme et la souris (15 et 17 kb). Cette séquence contient de nombreuses répétitions et est formée de 6 exons chez la souris et de 8 exons chez l'homme. Le premier et le sixième exon sont singulièrement longs (respectivement 9,5 kb et 5 kb). Plusieurs données suggèrent que ce transcrit n'est pas traduit. En effet :

- la seule phase de lecture ouverte conservée entre l'homme et la souris ne serait que de 25 résidus. Dans la séquence humaine, une phase de lecture ouverte de 400 pb a été notée, comprenant notamment un « ATG » dans un contexte favorable pour servir de codon initiateur de la traduction (séquence consensus de Kozack [6]), mais celle-ci n'est pas conservée chez la souris ;
- ce transcrit n'est pas associé aux polysomes. En revanche, sa localisation nucléaire avec le corpuscule

de Barr, spectre de l'X inactif, suggère une fois de plus son rôle dans l'inactivation.

Dans l'hypothèse où le gène *XIST* fournit l'étincelle du processus d'inactivation, deux modèles peuvent être proposés :

- le transcrit *XIST* est un ARN fonctionnel interagissant localement avec la chromatine du chromosome dont il est issu, peut-être par l'intermédiaire d'autres facteurs nucléaires qui propageront le processus d'hétérochromatization ;

- *XIST* est un organisateur chromatinien. Sa transcription entraîne une modification locale de la structure chromatinienne à la faveur de laquelle pourront se fixer des facteurs susceptibles de propager l'inactivation tout au long du chromosome.

Ces hypothèses non mutuellement exclusives n'expliquent pas, néanmoins, quel signal protège un des X de l'inactivation...

L'expression de ce transcrit n'est donc pas finalement l'apanage des tissus féminins puisqu'elle est également retrouvée dans les cellules germinales mâles. En revanche, l'ARN *XIST* peut

désormais être considéré comme un stigmaté de l'X inactif.

H. G.

1. Richler C, Soreq H, Wahrman J. X inactivation in mammalian testis is correlated with inactive X-specific transcription. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 192-5.
2. Salido EC, Yen PH, Mohandas TK, Shapiro LJ. Expression of the X-inactivation-associated gene *XIST* during spermatogenesis. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 196-9.
3. McCarrey JR, Dilworth DD. Expression of *XIST* in mouse germ cells correlates with X-chromosome inactivation. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 200-3.
4. Brockdorff N, Ashworth A, Kay GF, *et al.* The product of the mouse *XIST* gene is a 15 kb inactive-specific transcript containing no conserved ORF and located in the nucleus. *Cell* 1992 ; 71 : 515-26.
5. Brown CJ, Hendrich BD, Rupert JL, *et al.* The human *XIST* gene : analysis of a 17 kb inactive X-specific RNA that contains conserved repeats and is highly localized within the nucleus. *Cell* 1992 ; 71 : 527-42.
6. Kozack M. 5' untranslated sequence in 699 vertebrate messengers. *Nucleic Acids Res* 1987 ; 15 : 8125-48.