

■■■■ **Sur les traces de l’empreinte génétique.** L’empreinte génétique (*imprinting*) est un phénomène encore mal expliqué par lequel un gène est exprimé ou non selon qu’il est porté par le chromosome d’origine paternelle ou maternelle [1]. Une quinzaine de gènes sont ainsi exprimés de façon différentielle dans la génération F1 chez les mammifères. L’expression ou non du gène paternel ou maternel est directement corrélée à l’état de méthylation des CpG. Ainsi la méthylation de ces séquences en 5’ du gène est-elle mise en parallèle avec la non-expression du gène (*m/s n° 2, vol. 10, p. 216*). Cependant la méthylation des CpG dans des régions intragéniques (exon ou intron) peut aboutir à une conséquence inverse : l’on admet dans ce cas que la méthylation empêche la fixation d’un facteur répresseur de la transcription et autorise ainsi l’expression génique. Mais, si la méthylation des cytosines est au cœur du phénomène, il n’est pas encore clairement établi si elle est la cause de l’empreinte ou la conséquence d’un événement entraînant alors la méthylation. Le gène *H19* est fortement exprimé au cours du développement embryonnaire et fœtal de la souris mais son rôle reste encore mystérieux. Sa surexpression provoque la létalité des embryons transgéniques. Il est exclusivement exprimé à partir du gène transmis par la mère (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1483*). L’équipe de M.S. Bartolomei (Philadelphie, PA, USA) a récemment démontré chez la souris qu’un transgène *H19* (porteur d’une délétion intragénique) démunie de sa région 5’ est transcrit et non méthylé quelle que soit l’origine parentale, alors que la délétion de 8 kb en 3’ du gène (la région contient deux séquences *enhancer*) empêche expression et méthylation, établissant ainsi le rôle-clé que jouent ces régions dans l’expression et la méthylation [2]. Renato Paro et son équipe (Heidelberg, RFA) viennent d’apporter des éléments nouveaux dans la connaissance de

la régulation de l’expression du gène *H19* [3]. Utilisant le fait que la drosophile ne méthyle pas la cytosine, une construction comportant le gène *LacZ* entouré des séquences 5’ et 3’ du gène *H19* murin a été introduite dans des drosophiles à œil blanc à l’aide du transposon P. Le vecteur comporte en outre, accolé aux séquences 5’, mais à l’opposé de *LacZ*, un gène *mini-white* dont l’expression peut être visualisée par la coloration de l’œil. Les auteurs constatent alors que les séquences 5’ du gène *H19* fonctionnent comme un *silencer* : aucune expression du gène *LacZ* n’est observée et celle du gène *mini-white* reste très faible, quel que soit le sens du croisement. On ne détecte comme attendu aucune méthylation. La restauration de l’expression du gène *mini-white* et de *LacZ* dépend de l’induction de diverses délétions dans la région du *silencer* ce qui a permis de le localiser dans la séquence 5’. Ces résultats peuvent avoir des conséquences importantes dans la façon dont on peut maintenant aborder les problèmes de l’empreinte génétique. Plutôt que d’envisager une extinction sélective du gène d’origine paternelle (en ce qui concerne *H19*), une autre possibilité s’offre qui consiste à suspecter l’activation sélective du gène maternel. Reste encore, naturellement, à définir les facteurs du *silencing* et surtout les éléments qui participent à l’activation spécifique d’un des deux gènes selon son origine parentale, ce qui ne fait que nous ramener à la case départ.

[1. Babinet C. *Med Sci* 1992; 8: 65-70.]

[2. Elson DA, Bartolomei MS. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 309-17.]

[3. Lyko F, et al. *Nature Genet* 1997; 16: 171-3.]