

Développement

Compensation du dosage génique des gonosomes chez l'homme et chez la drosophile : un seul mécanisme pour deux résultats opposés ?

Le dimorphisme gonosomique préside au règne animal de la mouche à l'homme. Le mâle n'est pas toujours le sujet hétérogamétique; chez l'oiseau, par exemple, c'est la femelle qui porte deux chromosomes sexuels différents ZW alors que le mâle porte deux chromosomes Z identiques. Dans la plupart des cas, il existe un net déséquilibre de poids génétique entre les deux gonosomes. Ainsi, par exemple, chez les mammifères le chromosome Y est-il trois fois plus petit que le chromosome X. Afin de rendre équivalents, sur le plan du dosage génique tout au moins, les génomes masculin et féminin, la nature a choisi trois types de mécanismes compensateurs: l'hypertranscription illustrée par la drosophile mâle chez laquelle une augmentation de la transcription (d'environ un facteur deux) de la plupart des gènes portés par l'unique chromosome X est observée; l'hypotranscription effectuée sur les deux chromosomes X du nématode; enfin, la répression transcriptionnelle aléatoire de la totalité des gènes portés par un des deux X des femelles mammifères. A première vue, ces mécanismes sont fort différents, voire opposés.

Chez la drosophile, quatre gènes au moins ont été identifiés comme étant nécessaires à l'hypertranscription du chromosome X du mâle: *msl* (pour *male specific lethal*) 1-2-3 et *maleless* (*mle*). Ces gènes codent pour des protéines capables d'agir *in trans* et de s'associer le long du chromosome X sous la forme d'un complexe msl. La fixation de ces protéines est notamment corrélée à l'hyperacétylation de

l'histone H4 et aboutit, par un mécanisme encore mal compris qui passe probablement par un intermédiaire ARN, à l'hypertranscription des gènes de ce chromosome.

Chez les mammifères, le processus d'inactivation du chromosome X ne paraît pas moins complexe. Il met notamment en jeu le gène *Xist*, dont le transcrit, exprimé spécifiquement à partir de l'X inactif et *a priori* non traduit, lui est intimement associé (*m/s n° 3, vol. 12, p. 409*) [1]. Ce gène est situé au sein d'une région appelée centre d'inactivation du chromosome X, nécessaire et suffisante au déclenchement et à la propagation du processus d'inactivation le long du chromosome dont elle est issue. En réalité, différents travaux récemment publiés dans les revues *Nature* et *Cell* permettent d'ébaucher un rapprochement troublant entre ces deux processus.

Deux équipes, l'une américaine [2], l'autre anglaise [3] ont poursuivi les travaux entrepris sur le gène *Xist* visant à prouver que celui-ci représente en réalité le centre d'inactivation du chromosome X. L'étude d'une lignée de fibroblastes murins issus de cellules ES mâles portant plus de 20 copies en tandem d'un YAC de 450 kb contenant le gène *Xist* permet de faire les observations suivantes: (1) Par hybridation fluorescente *in situ*, le transcrit *Xist* transgénique est localisé sur le chromosome où s'est produite l'intégration. (2) L'expression de gènes situés à distance des transgènes (de 7 à 53 centimorgans) est diminuée. (3) L'incorporation de la bromodéoxyuri-

dine au niveau de l'autosome portant le site d'intégration est retardée, traduisant un retard de réplication de l'ADN. (4) Enfin, cet autosome est hypoacétylé dans sa moitié proximale. Ces quatre points résument les principales caractéristiques habituelles de l'X inactif et permettent de conclure que, même en position ectopique sur un autosome, cette région de 450 kb est capable d'enclencher le processus d'inactivation chromosomique et la formation de l'hétérochromatine. L'équipe anglaise [3] a utilisé la même approche mais en réduisant le transgène à 9 kb de séquences 5' et 6 kb de séquences 3' du gène *Xist* et en lui associant le gène de résistance à la néomycine et celui de la β galactosidase. Introduite au hasard dans un autosome de cellules ES mâles, cette séquence est suffisante pour permettre la localisation de l'ARN *Xist* sur l'autosome où elle s'est intégrée et pour inactiver *in cis* la région correspondante puisque l'on observe une baisse spécifique de l'activité de la β -galactosidase.

Les travaux rapportés par deux autres équipes américaines [4, 5] portent sur la découverte de deux gènes, *roX1* et *roX2*, exprimés dans les neurones de la drosophile mâle exclusivement. Aucun lien apparent avec le gène *Xist*, si ce n'est que ces gènes semblent eux aussi non codants, que leurs ARN sont localisés sur le chromosome X mâle (*roX signifie RNA on the X chromosome*), qu'ils sont impliqués dans le mécanisme compensateur et qu'à proximité du gène *roX1* on a détecté des gènes spécifique-

ment transcrits chez la femelle et susceptibles d'être réprimés par *roX1*. Ces gènes *roX* sont dépendants de l'expression des gènes *mSl* puisque des mutations de ces derniers empêchent l'expression de *roX1* et de *roX2* et qu'*a contrario* l'expression ectopique chez la femelle du gène *mSl-2* induit l'expression de ces deux gènes. La protéine MLE (*maleless*) contient des motifs de liaison à l'ARN et peut perdre sa localisation sur le chromosome X mâle par la digestion à la RNase A ce qui fait supposer que le complexe *mSl* est lié à un ARN. Le transcrit *roX* pourrait

être cet ARN mais, en défaveur de cette hypothèse, d'une part, les mutations du gène *roX1* n'altèrent pas la localisation de MLE sur le chromosome X, d'autre part, ces mutations, contrairement à celles du complexe *mSl*, ne sont pas létales.

Ces ressemblances ne sont pour le moment qu'évocatrices d'un mécanisme commun (figure 1) et certains éléments diffèrent entre les deux systèmes: l'ARN *Xist* a vraisemblablement une action uniquement en *cis* alors que l'ARN *roX1* peut s'associer au chromosome X en *cis* ou en *trans*. Néanmoins, si les similitudes se

confirmaient entre le mode d'action des ARN *Xist* et *roX*, ce serait un exemple supplémentaire du caractère économe de la nature qui utilise un mécanisme unique pour aboutir à deux états radicalement opposés: l'inactivation de la plupart des gènes d'un des deux chromosomes X féminins de mammifères et l'hypertranscription d'environ 2 fois de la plupart des gènes portés par le chromosome X mâle de drosophile. Finalement, puisque nous n'avons déjà plus de doutes quant à nos frappantes ressemblances avec la mouche, la question essentielle qui subsiste n'est-elle pas plutôt: comment un ARN est-il capable, en interaction avec un complexe protéique ou avec l'ADN, d'induire une extinction ou une activation transcriptionnelle propageable à l'ensemble du chromosome auquel il s'associe?

H.G.

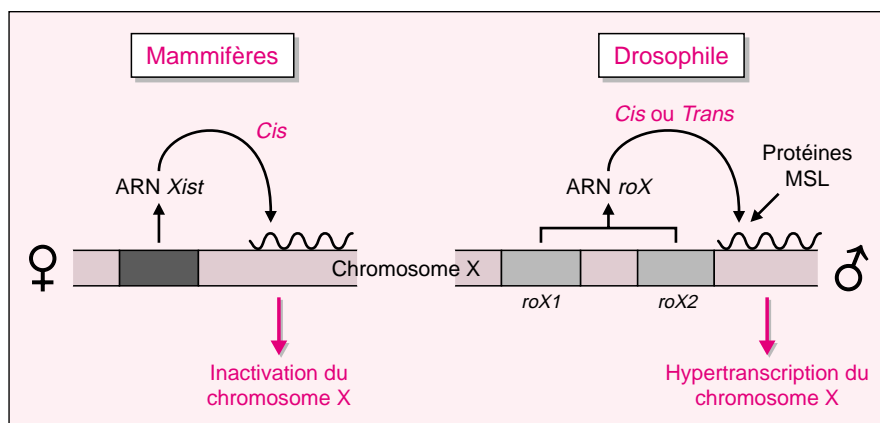


Figure 1. **Rôle des gènes *Xist* et *roX*.** Chez les mammifères femelles, le gène *Xist* est exprimé à partir du chromosome X et deviendra l'*X* inactif. L'ARN *Xist* se localise en *cis* sur ce chromosome X et une inactivation des gènes portés par ce dernier en découle. Chez la drosophile mâle, les produits transcriptionnels des gènes *roX* couvrent le chromosome X, mais cette localisation dépend des produits des gènes *mSl*. On observe une hypertranscription des gènes portés par ce chromosome X. (D'après [6].)

1. Simmler M. L'inactivation du chromosome X chez les mammifères. *Med Sci* 1992; 8: 972-8.
2. Lee JT, Jaenisch R. Long-range cis effects of ectopic X-inactivation centres on a mouse autosome. *Nature* 1997; 386: 275-9.
3. Herzing G LB, Romer JT, Horn JM, Ashworth A. *Xist* has properties of the X-chromosome inactivation centre. *Nature* 1997; 386: 272-5.
4. Meller VH, Hang Wu K, Roman G, Kuroda MI, Davis R. *roX1* RNA paints the X chromosome of male drosophila and is regulated by the dosage compensation system. *Cell* 1997; 88: 445-57.
5. Amrein H, Axel R. Genes expressed in neurons of adult male drosophila. *Cell* 1997; 88: 459-69.
6. Willard HF, Salz HK. Remodeling chromatin with RNA. *Nature* 1997; 386: 228-9.

Proposition d'accueil d'équipes de recherche dans le domaine biomédical

La Faculté de Médecine de Créteil et l'Institut Mondor de Médecine Moléculaire (IM3) proposent des locaux de recherche pour 320 m² (extensibles à 650 m² dans les 3 ans) pour accueillir une ou deux équipes de qualité, sur le site de l'Hôpital Henri-Mondor, avec accès à tous les services communs de l'Institut, et possibilité éventuelle de soutien à l'installation.

Les candidatures s'adressent à:

- de jeunes équipes en voie de structuration
- des équipes soutenues par un organisme de recherche
- de jeunes équipes à vocation hospitalo-universitaire

Les dossiers de candidature sont à adresser au Secrétariat du Doyen

Faculté de Médecine de Créteil

8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil, France – Tél: 01.49.81.36.12 – Fax: 01.49.81.36.81