

Attraction sexuelle et structures cérébrales chez les mâles *Drosophila melanogaster*

Les bases biologiques des différences fonctionnelles cérébrales entre les deux sexes constituent un centre d'intérêt scientifique en plein essor. Chez les invertébrés, dont *Drosophila melanogaster* constitue une espèce modèle particulièrement bien étudiée pour son comportement et sa génétique, la différenciation sexuelle est réglée par des mécanismes beaucoup plus simples – principalement génétiques – que ceux prévalant chez les vertébrés [1, 2]. Chez la drosophile, la hiérarchie génétique gouvernant la différenciation sexuelle comprend le gène *transformer* qui détermine d'une manière autonome le génotype sexuel de chaque cellule. Le gène *transformer*, à la suite d'un épissage différent entre les deux sexes, produit un transcrit qui ne sera fonctionnel que chez les femelles où il déclenchera la suite du programme de détermination sexuelle spécifique [3].

Ce phénomène d'autonomie cellulaire a permis à J.F. Ferveur *et al.* (Cnrs, Orsay, France), associé à une équipe américaine de New York et à une équipe suisse de Fribourg [4], de créer des mouches mosaïques sexuelles pour le gène *transformer*, c'est-à-dire des individus formés d'une juxtaposition de cellules des deux sexes. La transformation a été réalisée grâce au croisement de deux lignées de mouches transgéniques, comportant chacune un gène étranger inséré dans son génome grâce à la mobilisation d'une séquence d'ADN transposable (figure 1A).

La première lignée comporte le gène *GAL4*, codant pour un facteur de transcription; ce transgène est dépourvu de promoteur et est inactif par lui-même. Il ne sera exprimé que s'il s'insère dans, ou à proximité, d'un gène cellulaire *enhancer* possédant son propre promoteur dont il acquerra la spécificité cellu-

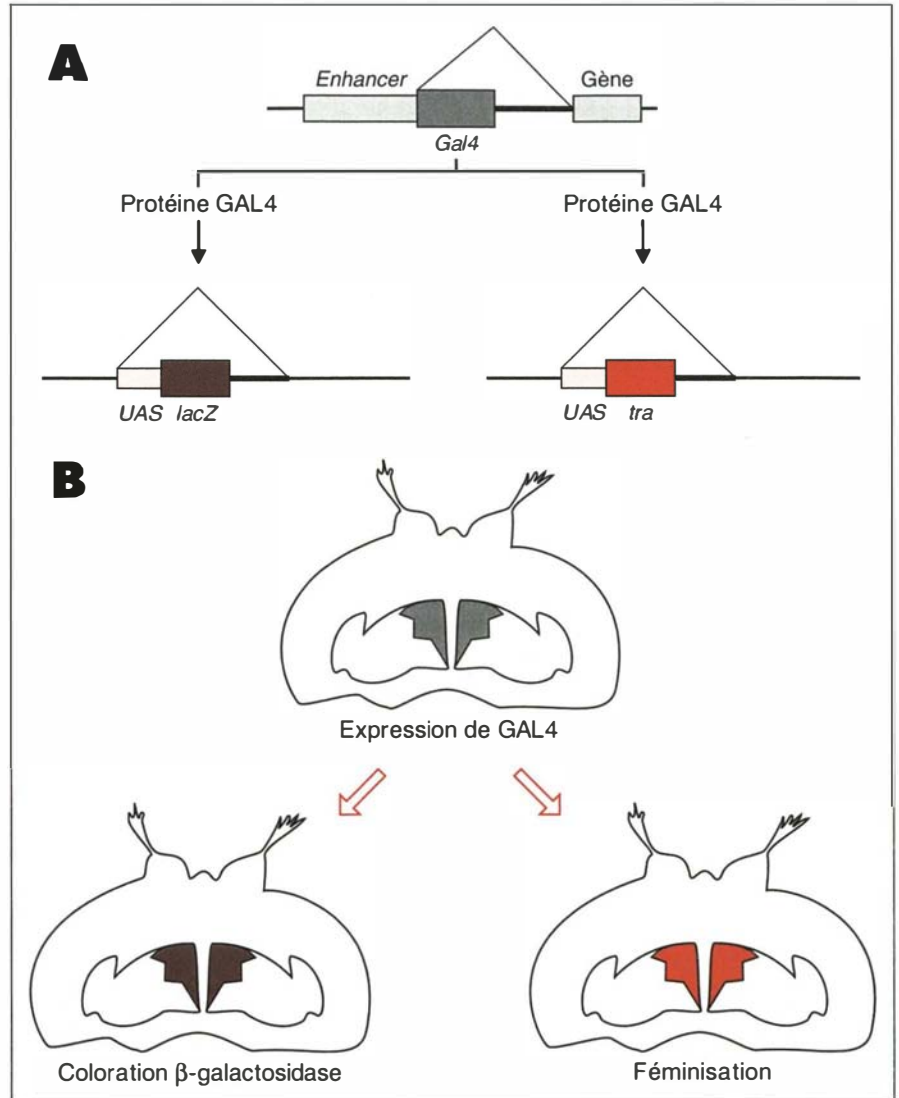


Figure 1. Méthode utilisée pour féminiser le cerveau de mouches mâles. A. L'insertion génomique comprenant le gène *GAL4* (sans promoteur) est sous la dépendance du promoteur d'un gène cellulaire enhancer à proximité duquel, ou dans lequel, il est inséré. La protéine *GAL4* va spécifiquement activer tout gène « rapporteur » comprenant la séquence UAS. B. Chaque souche *GAL4*, comprenant une seule insertion *GAL4*, a son propre profil d'expression. Les gènes UAS-*lacZ* et UAS-*transformer* (UAS-*tra*), introduits séparément avec une seconde souche, sont activés uniquement dans les cellules où *GAL4* est exprimé. UAS-*lacZ* permet de visualiser le profil d'expression de *GAL4* suivant lequel les mouches mâles seront féminisées par l'activation de UAS-*transformer*. Représentation schématisée d'une coupe horizontale de tête de drosophile.

laire d'activation [5]. La deuxième lignée comprend un transgène placé sous le contrôle de la séquence UAS (*upstream activating sequence*) qui se comporte comme un activateur transcriptionnel en présence de la protéine GAL4 qu'elle lie spécifiquement. Le transgène est, soit un fragment de l'ADNc *transformer*, féminisant, soit le gène rapporteur *lacZ* codant pour la β -galactosidase d'*E. coli* dont une réaction colorée permet de repérer aisément l'activité *in situ*. Après croisement entre la lignée GAL4 et les lignées UAS (UAS-*transformer* ou UAS- β -galactosidase), les gènes *transformer* ou *lacZ* sont transcrits dans les cellules des individus doubles transgéniques synthétisant GAL4. Les cellules exprimant *transformer* sont féminisées alors qu'une coloration biochimique révèle aisément les cellules exprimant *lacZ*. Il faut bien comprendre que c'est l'activation de GAL4, à la suite de son insertion aléatoire à proximité d'un *enhancer* cellulaire, qui commande l'expression de *lacZ* et de *transformer*. Par conséquent, le croisement avec différentes lignées GAL4, caractérisées chacune par un profil d'expression particulier du transgène, aboutira à des individus exprimant *transformer* ou *lacZ* dans des cellules différentes.

Pour voir quels sont les neurones du cerveau qui contrôlent l'attraction sexuelle chez les mouches mâles de l'espèce *Drosophila melanogaster*, la parade sexuelle de mâles féminisés par l'expression de *transformer* dans des tissus différents a été testée envers différents partenaires.

Les drosophiles mâles sont généralement hétérosexuelles et exhibent une parade stéréotypée envers une femelle de la même espèce. La parade sexuelle, qui dépend à la fois de l'émission et de la perception des différentes stimulations sensorielles échangées par les deux partenaires, est, dans cette espèce, génétiquement codée [6]. Les signaux chimiques, ou phéromones sexuelles, échangés par les deux partenaires constituent un signal très précis de reconnaissance. Ces phéromones diffèrent entre les mouches des deux sexes [7]. Le bouquet phéromonal de la femelle est complexe puisqu'il

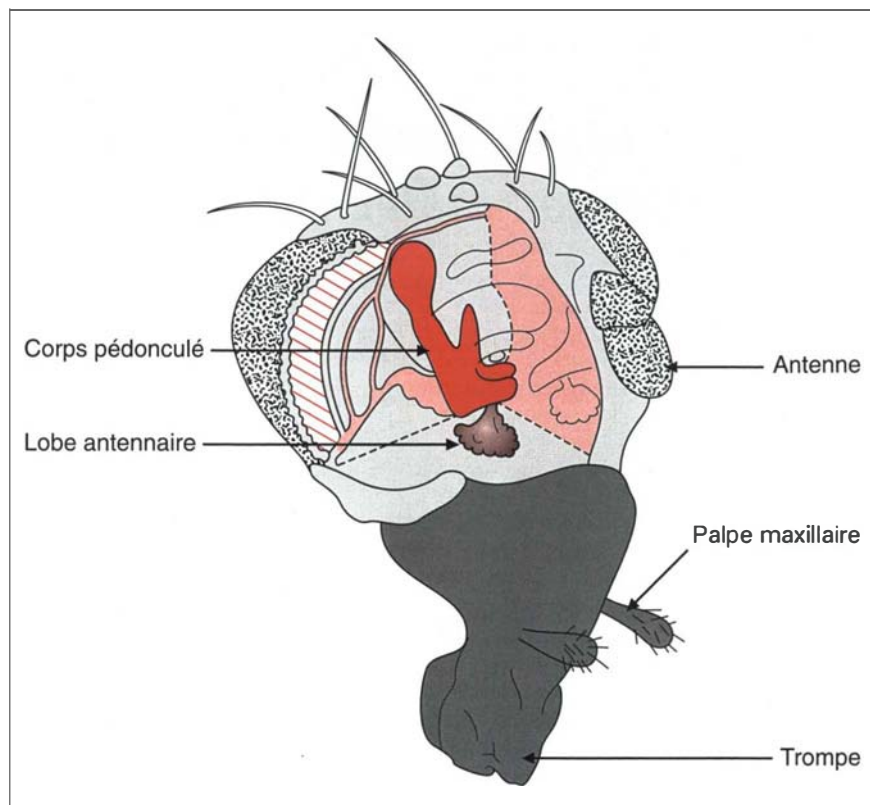


Figure 2. Structures nerveuses impliquées dans la reconnaissance olfactive du partenaire sexuel. Les mouches mâles féminisées dans leurs lobes antennaires et/ou dans leurs corps pédonculés montrent une parade bisexuelle. Les lobes antennaires constituent le centre olfactif primaire où se projettent les neurones sensoriels des antennes, des palpes maxillaires et de la trompe. Représentation schématique en vue frontale d'une tête de drosophile, ouverte latéralement pour montrer les plus importantes structures de son cerveau. (D'après [11].)

est formé d'au moins quinze molécules dont plusieurs ont un rôle excitateur sur la parade mâle. Certaines molécules produites par le mâle agiraient, en fonction de leur quantité, comme phéromones excitatrices pour les femelles et inhibitrices pour les mâles.

Nos résultats montrent que les mâles de certaines lignées transformées ont une orientation bisexuelle, c'est-à-dire qu'ils courtisent intensivement les mouches des deux sexes. Ces mâles sont féminisés dans deux structures du cerveau requises pour l'olfaction : les lobes antennaires et les corps pédonculés [4]. Les lobes antennaires constituent le premier relais cérébral olfactif puisqu'ils

reçoivent directement les impulsions nerveuses transmises par les organes sensoriels olfactifs portés par la tête (antennes, palpes, trompe). Ces lobes constituent probablement le centre de décodage des odeurs complexes parce qu'ils sont constitués de sous-unités glomérulaires spécialisées dans la détection de molécules simples [8]. Les lobes antennaires sont directement reliés aux corps pédonculés où est stockée la mémoire associative olfactive de la drosophile [9] (figure 2). L'orientation bisexuelle, causée par la féminisation de ces deux structures nerveuses, pourrait être interprétée de deux manières : (1) soit par un gain de fonction femelle : les mouches

féminisées auraient maintenant un cerveau tout à la fois mâle et femelle, sensible aux phéromones excitatrices émises par les mouches des deux sexes; (2) soit par une perte de fonction mâle: les mâles seraient féminisés pour un centre qui leur permet normalement de détecter les phéromones inhibitrices émises par d'autres mâles. Ces mâles auraient donc perdu leur «inhibition» homosexuelle. Dans les deux cas, le fait que ces mouches exhibent une parade mâle signifie que la féminisation transforme les structures impliquées dans la perception du message chimique, mais n'affecte pas les structures motrices nécessaires à l'élaboration du comportement sexuel mâle. Ces résultats suggèrent que le cerveau de la drosophile est sexualisé, c'est-à-dire qu'il comporte des structures mâles et femelles distinctes qui sont spécialisées dans le traitement olfactif des phéromones sexuelles. Des travaux récents suggèrent que, même dans l'espèce

humaine, certaines différences sexuelles entre des processus cognitifs et comportementaux pourraient être corrélées à de très légères différences de structure cérébrale chez les hommes et les femmes [10]. Même si la nature et, en tout cas, la complexité des processus neurobiologiques à la base des comportements sexuels chez la drosophile et l'homme sont différents, la drosophile devrait permettre, principalement grâce à la grande maniabilité de son génome, d'explorer *in vivo* des mécanismes neurobiologiques responsables des différences de perception sensorielle entre les individus des deux sexes.

J.-F.F.

1. Jost A. Les péripéties d'une recherche: l'étude de la différenciation sexuelle. *médecine/sciences* 1991; 7: 263-75.
2. Short RV, Balaban E. *The differences between the sexes*. Cambridge University Press, 1994.

3. McKeown M, Belote JM, Boggs RT. Ectopic expression of the female *transformer* gene product leads to female differentiation of chromosomally male *Drosophila*. *Cell* 1988; 53: 887-95.
4. Ferveur JF, Störtkuhl KF, Stocker RF, Greenspan RJ. Genetic feminization of brain structures and changed sexual orientation in male *Drosophila*. *Science* 1995; 267: 902-5.
5. Brand A, Perrimon N. Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes. *Development* 1993; 118: 401-15.
6. Hall JC. The mating of a fly. *Science* 1994; 264: 1702-14.
7. Antony C, Jallon JM. The chemical basis for sex recognition in *Drosophila melanogaster*. *J Insect Physiol* 1982; 28: 873-80.
8. Stocker RF, Lienhard MC, Borst A, Fischbach KF. Neuronal architecture of the antennal lobe in *Drosophila melanogaster*. *Cell Tissue Res* 1990; 262: 9-34.
9. de Belle JS, Heisenberg M. Associative odor learning in *Drosophila* abolished by chemical ablation of mushroom bodies. *Science* 1994; 263: 692-5.
10. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L, Gore JC. Sex difference in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995; 373: 607-9.
11. Heisenberg M, Borst S, Wagner D, Byers J. *Drosophila* mushroom body mutants are deficient in olfactory learning. *J Neurogenet* 1985; 2: 1-30.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Le daltonisme de John Dalton enfin étiqueté.** Confondre les couleurs de la cire à cacheter et de la feuille de laurier, voir un géranium bleu ciel à la lumière naturelle puis jaune orangé à la lueur de la chandelle avaient suffisamment intrigué John Dalton pour qu'il en fit lui-même l'objet d'une communication à la Société philosophique et littéraire de Manchester en 1794. Il alla plus loin et demanda que ses yeux fussent disséqués et examinés après sa mort: l'humeur vitrée était claire (et non teintée de bleu comme le croyait Dalton), éliminant l'hypothèse d'un filtre pré-rétinien. Les yeux de Dalton furent conservés et de petits fragments viennent d'être analysés pour leur ADN [1]. Rappelons que la vision des couleurs est

liée à la présence dans la membrane plasmique des cellules photoréceptrices de trois sortes de pigments, formés chacun d'une apoprotéine ou opsine et d'un groupement prosthétic dérivé de la vitamine A, le rétinol. Le pigment à opsine LW (*long wavelength*) a une sensibilité lumineuse maximale pour une longueur d'onde de 560 nm (vision du rouge), MW (*middle wavelength*) pour 530 nm (vision vert) et SW (*short wavelength*) pour 420 nm (vision du bleu). En pratique, les anomalies de la vision des couleurs portent sur le vert et le rouge. Lorsqu'un pigment fait complètement défaut le sujet est dit dichromate, protanope si la vision du rouge lui manque, deutéranope si c'est celle du vert. Certains sujets voient les trois couleurs

fondamentales mais l'une est déformée; on les dit trichromates. Les gènes codant pour les opsines LW et MW sont extrêmement voisins et leur disparition procède de phénomènes de recombinaison illégitime (*m/s n° 7, vol. 2, p. 402*). On rechercha dans les yeux de Dalton les gènes des opsines LW et MW [2] et on ne trouva qu'une seule séquence d'opsine LW dans l'ADN, ce qui fait de Dalton un dichromate deutéranope et non un pronatope comme le rapportait la tradition.

- [1. Hunt DM, *et al.* *Science* 1995; 267: 984-8.]
- [2. Nathans J, *et al.* *Science* 1986; 232: 193-202.]