

## Encore l'inactivation du chromosome X chez la souris

Chez la femelle de mammifère, et contrairement à ce qui est observé chez la drosophile ou le nématode, l'égalisation du dosage génique dans l'embryon est due à l'inactivation d'un des deux chromosomes X par un gène *Xist* codant pour un ARN sans trame de lecture ouverte qui inactive le chromosome X sur lequel il est transcrit (*m/s* n° 6-7, vol. 13, p. 912). Cette disposition fait intervenir un autre paramètre qui est le comptage des chromosomes X puisque des cellules portant trois chromosomes X inactivent deux d'entre eux. Il y a donc deux éléments qui se situent en cascade: le choix du (ou des) chromosome(s) X qui sera(ont) inactivé(s) et la transcription de *Xist* qui inactive son propre chromosome X. Où résident les éléments du choix du chromosome X à inactiver? Chez la souris, il existe dans la région Xic (qui contient *Xist*) un *X-controlling element* (*Xce*) modifiant la probabilité du chromosome X qui le porte d'être inactivé, le choix étant aléatoire si les deux X portent le même allèle *Xce* (*m/s* n° 3, vol. 12, p. 409).

Chez la souris, le chromosome X paternel est toujours inactivé dans les annexes extra-embryonnaires [1]. En conséquence, une délétion importante du gène *Xist* sur le chromosome X paternel entraîne la létalité des embryons femelles du fait de l'expression conservée du X paternel (et aussi de l'X maternel, donc des deux X) dans les tissus extra-embryonnaires. En revanche, les femelles héritant la délétion de leur mère sont viables (*m/s* n° 5, vol. 13, p. 723). Le chromosome X normal (paternel) est alors systématiquement inactivé dans toutes les cellules de l'embryon [2]. Cela pourrait s'expliquer par la disparition des cellules de l'embryon qui ont porté leur choix d'inactivation sur le chromosome X maternel altéré par la délétion de *Xist* (et donc non inactivable). Il en résulte des embryons viables mais de plus petite taille (comme par exemple

dans le cas d'individus porteurs de la double translocation de l'X, dite de Searle).

Dans un travail récemment publié [3], R. Jaenisch et son équipe (Cambridge, MA, USA) montrent que des souris femelles hétérozygotes pour une large délétion interne du gène *Xist* subissent une inactivation non aléatoire du chromosome X, se traduisant par des nouveau-nés X/X<sup>*xist*</sup> de taille normale. Selon les auteurs, cette absence de retentissement phénotypique ne peut s'expliquer que si toutes les cellules ont fait « le bon choix » d'inactiver le seul chromosome X pouvant l'être, c'est-à-dire le chromosome X normal. Des travaux précédents, rapportés dans ces colonnes, avaient montré que chez l'embryon de 6 jours (donc avant l'inactivation d'un des deux chromosomes X) un ARN *Xist* instable et transcrit par le (ou les deux) chromosome(s) peut être visualisé sur chaque chromosome X sous la forme d'un point fluorescent par la technique de FISH (*fluorescence in situ hybridization*) [4]. Chez la femelle, l'un des deux ARN est ensuite stabilisé et donne une large tache fluorescente sur le chromosome qui sera inactivé alors que le point disparaît sur l'autre chromosome (et sur le seul chromosome X des cellules mâles) traduisant l'extinction complète de la transcription de *Xist* sur le chromosome X actif. Les résultats rapportés par Jaenisch et son équipe révèlent alors que dans les embryons femelles hétérozygotes pour la délétion de *Xist*, une sonde correspondant à la séquence délétée du gène *Xist* – qui ne peut donc détecter que l'ARN *Xist* normal – donne naissance à une large tache fluorescente dans 99 % des cellules étudiées. Le fait que les animaux obtenus soient de taille normale suggère fortement que, dans ce cas, seul le *Xist* normal est transcrit, entraînant l'inactivation du

chromosome qui le porte. En poussant le raisonnement jusqu'au bout, il faut alors admettre que le gène *Xist* contient lui-même les séquences intervenant dans le choix du chromosome à inactiver.

Deux possibilités sont alors avancées par les auteurs: (1) une cellule femelle diploïde produit un seul facteur d'initiation de la transcription de *Xist* qui se fixe sur un seul chromosome X. Si la séquence de reconnaissance est absente, comme cela est supposé dans le cas de la délétion rapportée par les auteurs, alors le facteur d'initiation se fixe toujours sur le *Xist* du chromosome normal qui est systématiquement inactivé; (2) le choix du chromosome X à inactiver dépend de deux facteurs qui agissent par exclusion mutuelle: un facteur de blocage et un facteur d'initiation. Le facteur d'initiation serait non limitant et se fixerait à tous les chromosomes X non occupés par le facteur bloquant.

Cependant, chacune des deux hypothèses pose le problème de savoir comment un facteur (initiateur ou bloquant) pourra ne se fixer qu'à un seul des chromosomes X ou à deux sur trois dans le cas de la triploidie X, ce qui, convenons-en, constitue un mécanisme d'une finesse extrême et nécessite des régulations encore insoupçonnées.

J.P.B.

1. Tagaki N, Sasaki M. Preferential inactivation of the paternally-derived X chromosome in the extraembryonic membranes of the mouse. *Nature* 1975; 256: 640-2.

2. Marahrens Y, Panning B, Dausman J, Strauss W, Jaenisch R. *Xist*-deficient mice are defective in dosage compensation but not spermatogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 156-66.

3. Marahrens Y, Loring J, Jaenisch R. Role of the *Xist* gene in X chromosome choosing. *Cell* 1998; 92: 657-64.

4. Blanchet J. Inactivation du chromosome X et imprinting de l'Igf-2R: un mécanisme comparable lié à des ARN non codants? *Med Sci* 1998; 14: 344-7.