

**M/S : médecine sciences**



# **Insubordination et sollicitude du chromosome X humain Unpredictable and attentive human X chromosome**

Simone Gilgenkrantz

Volume 21, Number 6-7, juin–juillet 2005

Repliement des protéines

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/011182ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Gilgenkrantz, S. (2005). Insubordination et sollicitude du chromosome X humain. *M/S : médecine sciences*, 21(6-7), 573–577.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**é**rudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

et cette sous-population d'ARNm (Figure 2C). Il sera donc intéressant de déterminer l'importance du SMD pour la physiologie cellulaire et de mieux comprendre comment la cellule utilise Staufen1 autant pour la localisation de l'ARNm que pour sa dégradation. ♦

### Post-transcriptional regulation of gene expression: another role for Staufen1

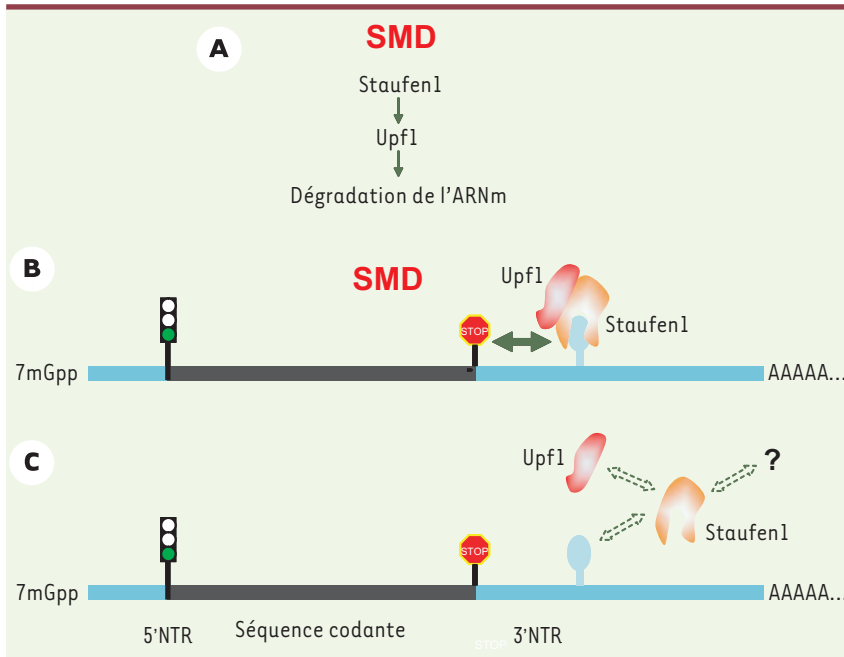
#### REMERCIEMENTS

Ce projet de recherche résulte d'une collaboration avec une autre équipe impliquant

Yoon Ki Kim et Lynne E. Maquat (Department of Biochemistry and Biophysics, School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, 601 Elmwood Avenue, Box 712, Rochester, NY 14642, États-Unis).

#### RÉFÉRENCES

1. Siomi H, Dreyfuss G. RNA-binding proteins as regulators of gene expression. *Curr Opin Genet Dev* 1997 ; 7 : 345-53.
2. St Johnston D, Beuchle D, Nüsslein-Volhard C. Staufen, a gene required to localize maternal RNAs in the *Drosophila* egg. *Cell* 1991 ; 66 : 51-63.
3. Wickham L, Duchaine T, Luo M, et al. Mammalian staufen is a double-stranded RNA- and tubulin-binding protein which localizes to the rough endoplasmic reticulum. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 2220-30.
4. Marion RM, Fortes P, Beloso A, et al. A human sequence homologue of Staufen is an RNA-binding protein that is associated with polysomes and localizes to the rough endoplasmic reticulum. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 2212-9.
5. DesGroseillers L, Duchaine T, Luo M. Transport et localisation d'ARN messagers chez les mammifères : rôle de la protéine staufen. *Med Sci (Paris)* 1999 ; 15 : 1164-7.
6. Kiebler MA, DesGroseillers L. Molecular insights into mRNA transport and local translation in the mammalian nervous system. *Neuron* 2000 ; 25 : 19-28.
7. Köhrmann M, Luo M, Kaether K, et al. Microtubule-dependent recruitment of Staufen-GFP into large granules and subsequent dendritic transport in living hippocampal neurons. *Mol Biol Cell* 1999 ; 10 : 2945-53.
8. Kim YK, Furic L, DesGroseillers L, Maquat LE. Mammalian Staufen1 recruits Upf1 to specific mRNA 3'UTRs so as to elicit mRNA decay. *Cell* 2005 ; 120 : 195-208.
9. Maquat LE. Nonsense-mediated mRNA decay: splicing, translation and mRNP dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 89-99.
10. Hannon GJ, Rossi JJ. Unlocking the potential of the human genome with RNA interference. *Nature* 2004 ; 431 : 371-8.
11. Meyer EL, Gavis ER. Staufen does double duty. *Nat Struct Mol Biol* 2005 ; 12 : 291-2.



**Figure 2. Modèle de fonctionnement du SMD.** A. La liaison du complexe Staufen1-Upf1 sur un transcrite peut induire la dégradation de ce transcrite. Le SMD ne requiert pas de jonction exon-exon, ni la présence des facteurs du complexe EJC. B. Lorsque le complexe Staufen1/Upf1 se lie en aval d'un codon de terminaison normal au niveau de la région 3'-non traduite (NTR) d'un ARNm, il entraîne la dégradation de celui-ci (flèche noire). C. Le SMD pourrait être modulé au niveau de l'association entre Staufen1 et Upf1, de la liaison de Staufen1 à l'ARNm et/ou de la modification post-traductionnelle de Staufen1 par des facteurs encore inconnus.

#### NOUVELLE

### Insubordination et sollicitude du chromosome X humain

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France.  
simone.gilgenkrantz@club-internet.fr

celle-ci, nous montre une fois de plus que le chromosome X, dans sa structure et son comportement, échappe aux règles qui régissent les autosomes et le chromosome Y.

> Depuis la découverte du mécanisme de l'inactivation, qui se fait au hasard sur l'un des deux X dans les cellules féminines, conférant à la femme un statut de « mosaïque physiologique », le chro-

mosome X nous a réservé bien des surprises. Son séquençage, qui vient d'être publié dans le numéro du 17 mars 2005 de la revue *Nature*, couplé à une étude sur l'inactivation et sur les gènes échappant à

#### Le chromosome X enfin séquencé

Après celle du chromosome Y, publiée en 2000, la séquence du chromosome X vient de paraître [1]. Elle a nécessité le travail de plus d'une centaine de chercheurs

dans une vingtaine d'équipes coordonnées par Mark Ross au *Wellcome Trust Sanger Institute* (Hinton, Royaume-Uni). Elle est désormais à la disposition de la communauté scientifique et peut être consultée dans diverses banques de données (*Figure 1*).

Les 99,3 % de la région euchromatique séquencés contiennent 1 098 gènes. Bien que le chromosome X ne contienne que 4 % de l'ensemble des gènes humains, 10 % des maladies à transmission mendélienne répertoriées concernent des gènes portés par le chromosome X, avec une transmission dite liée à l'X, récessive ou dominante, parfois létale chez le garçon. Les causes moléculaires de 168 phénotypes liés à l'X ont été identifiées et ces recherches sont extrêmement riches en enseignement pour la compréhension de nombreux processus pathologiques, en particulier dans les retards mentaux [2].

Comparativement aux onze autosomes déjà séquencés (5, 6, 7, 10, 13, 14, 19, 20, 21, 22), le chromosome X est pauvre en gènes, et ceux-ci sont plutôt petits : longueur moyenne de 49 kb contre 57 pour le chromosome 13, par exemple. Pourtant c'est lui qui possède le gène le plus long, le gène *DMD* codant pour la dystrophine, qui s'étend sur 2 220 223 pb. Concordant avec cette faible densité en gènes, la fréquence des îlots CpG est faible : 5,25 par Mb, ce qui correspond à la moitié de la densité moyenne. Quant aux séquences répétées, elles correspondent à 56% de la séquence euchromatique. Toutefois, leur représentation diffère de celle des autosomes : peu de SINE (*short interspersed nuclear element*), mais surtout il existe une grande quantité de LINE (*long interspersed element*) de la famille L1 qui constituent 29% de la séquence de l'X contre 17% en moyenne pour les autosomes et dont l'éventuelle signification sera discutée ultérieurement (*Tableau 1*).

### Géologie du chromosome X

Au cours de l'évolution des espèces, la sexualisation a évolué différemment pour les mammifères et les oiseaux. Tous les

mammifères (protothériens, euthériens et placentaires) ont deux chromosomes sexuels hétéromorphes X et Y, le mâle étant XY et la femelle XX, alors qu'un phénomène approximativement inverse s'est produit chez les oiseaux avec un mâle ZZ et une femelle ZW (→).

Auparavant, c'est-à-dire il y a environ 300 millions d'années, la détermination sexuelle dépendait d'événements environnementaux, comme la température d'incubation des œufs, par exemple. Puis, selon la loi de Susumu Ohno, le père de l'inactivation de l'X (1959), les régions concernant la détermination du sexe se seraient concentrées sur une paire d'autosomes et une barrière se serait établie entre eux, empêchant les recombinaisons. À la suite de mutations successives, le protochromosome Y aurait perdu en taille et en contenu génétique alors que le protochromosome X conservait sa taille ainsi que la plupart de ses gènes. La comparaison de séquences avec le génome du poulet, désormais possible, vient confirmer ces hypothèses et fournir des notions complémentaires : la quasi totalité des séquences codantes des bras longs du chromosome X correspond à une région

(→) m/s  
2004, n° 11,  
p. 1004

de 20 Mb environ sur les bras courts du chromosome 4 du poulet. La plupart des séquences des bras courts de l'X (Xp11.3-pter), y compris la région PAR1 (pseudoautosomique), correspondent à un segment de lq aviaire. De plus, une région dite XAR (*X added region*) a été ajoutée il y a environ 150 millions d'années sur l'X des mammifères euthériens, avant leur radiation. D'après la disposition des gènes chez le poulet, il semble que cette région résulte de deux réarrangements ainsi que d'une translocation, à moins qu'on accepte l'hypothèse d'un modèle plus parcimonieux : la recombinaison de l'X avec un chromosome en anneau (*Figure 2*).

Par la suite, l'évolution s'est poursuivie chez les mammifères. L'étude des homologues de séquences entre l'X canin et l'X humain montre une linéarité presque complète. En revanche, la différence notable entre l'X murin et l'X humain – absence de 9 Mb sur l'X des rongeurs d'une région Xp comprenant la région PAR1 – résulte, selon toute probabilité, d'une délétion survenue ultérieurement dans cette espèce.

La comparaison de l'homologie entre X et Y avait permis de conclure à quatre régions physiques correspondant à des étapes évolutives, et donc interprétées comme

**VEGA : Human X chromosome annotation**  
[http://vega.sanger.ac.uk/Homo\\_sapiens/mapview?chr=X](http://vega.sanger.ac.uk/Homo_sapiens/mapview?chr=X)

**X chromosome blast**  
<http://www.sanger.ac.uk/cgi-bin/blast/submitblast/chrx>

**Ensembl : Human X chromosome annotation**  
[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/mapview?chr=X](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/mapview?chr=X)

**Sequence data**  
<ftp://ftp.sanger.ac.uk/pub/human/chrX/RELEASES/>

**FTP sequence**  
[ftp://ftp.sanger.ac.uk/pub/sequences/human/Chr\\_X/](ftp://ftp.sanger.ac.uk/pub/sequences/human/Chr_X/)

Figure 1. La séquence du chromosome X peut être consultée dans diverses banques de données.

quatre strates. Mais une réévaluation des strates 3 et 4 a montré qu'une partie distale correspondrait à une cinquième strate dont la formation a dû se produire il y a environ 30 millions d'années.

### Les relations du couple X et Y

Depuis leur individualisation, l'histoire évolutive des chromosomes sexuels a différé notablement de celle des autosomes. Le chromosome Y a subi une pression sélective lui conférant presque exclusivement des fonctions de différenciation masculine et testiculaires. L'analyse de la région mâle spécifique (MSY) montre qu'il contient plusieurs douzaines de gènes absents sur l'X [3].

De même, chez tous les mammifères, l'X a aussi concentré des gènes bénéfiques pour les femelles, tels que ceux s'exprimant dans les ovaires ou dans le placenta, en même temps qu'il s'appauvrisait en gènes intervenant plus tardivement dans la spermatogenèse.

Mais la pression de sélection qui s'est exercée sur l'X est plus subtile. Comme il est présent à l'état hémizyote chez les mâles, le chromosome X a dû sélectionner des gènes récessifs bénéfiques pour eux, car se manifestant plus facilement que sur les autosomes.

Viennent en premier lieu les gènes de la famille *MAGE* (*melanoma antigen*) qui codent pour des antigènes de tumeurs reconnus *in vitro* par des lymphocytes T. Alors qu'il en existe seulement 4 dans l'ensemble du génome, le chromosome X en possède 32 à lui tout seul. Membres du groupe codant pour des antigènes de cancer testiculaire (CT), ils sont exprimés dans divers cancers. Ces antigènes devraient fournir des cibles de choix pour la production de vaccins puisqu'ils sont reconnus par le système immunitaire. Dans les tissus normaux, leur expression est presque exclusivement testiculaire. Une telle concentration de gènes codant pour des antigènes CT sur le chromosome X humain doit être le reflet de cette tendance à retenir les allèles récessifs favorables aux mâles au cours de l'évolution. Il est à noter

que l'X murin a, lui aussi, un nombre important de gènes *MAGE*.

Mais le chromosome X humain semble aussi enrichi en gènes s'exprimant dans le cerveau et dans les muscles, favorables aux mâles en ce sens qu'ils s'exprimeraient mieux à l'état hémizyote.

Donc, en considérant la constitution actuelle des gonosomes, il semble qu'ils ont évolué sous l'effet de forces antagonistes (Tableau II) et que le chromosome X s'est constamment révélé plein de sollicitude à l'égard de la masculinité [4, 5].

<b>Nombre total de gènes</b>	1 098
dont 10 % codent pour un antigène CT	
dont 54 ont leur contrepartie sur le chromosome Y	
composés de :	
Gènes connus	699
Nouvelles séquences codantes	132
Nouveaux transcrits	166
Transcrits	101
<b>Gènes non codants</b>	173
(dont le gène <i>XIST</i> )	
Pseudogènes	733
SNP	153 146
Séquences répétées de la séquence de l'X, avec prédominance de LINE (L1)	56 %
Sur le chromosome X, on compte :	
300 maladies mendéliennes répertoriées	
dont 168 dues à des mutations de 113 gènes identifiés	

Tableau I. La séquence du chromosome X, quelques chiffres.

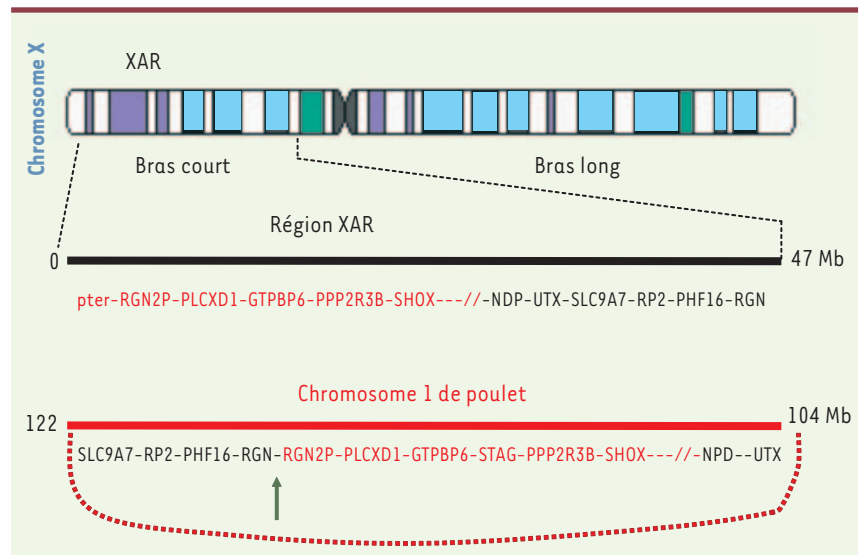


Figure 2. Homologie entre la région XAR de l'X humain et le chromosome 1 du poulet. Un chromosome en anneau hypothétique est représenté avec l'ordre des gènes observé chez le poulet par l'arc de cercle en rouge. Une recombinaison d'un tel anneau à l'extrémité du chromosome X en un point indiqué par la flèche verte pourrait expliquer la formation de la zone XAR en une seule étape (d'après [5]).

### L'inactivation de l'X : une discrimination négative

L'inactivation d'un des deux X se produit chez les femelles de mammifères, ce qui équilibre le dosage génique entre mâles (hémizygotés) et femelles. Mais les phénomènes épigénétiques qui se produisent au cours de l'installation et du maintien de l'inactivation ne sont pas encore complètement connus. Dans les embryons femelles, il est initié très tôt par le centre inactivateur (XIC) et le gène *XIST* (*X inactive specific transcript*). Ce gène fait partie des gènes d'ARN non codant qui sont estimés, d'après plusieurs approches complémentaires, à 173 sur le chromosome X. Il contrôle l'inactivation de l'X chez la femme. Situé en Xq13, il comporte 32 103 pb. Son transcrite non traduit est particulièrement long et agit en *cis*. Il existe cependant des transcrits plus courts résultant d'épissages alternatifs, surtout dans la région 3' du gène.

Les transcrits du gène *XIST* ne deviennent stables que sur l'un des deux X. Ils revêtent l'ensemble du chromosome et entraînent l'extinction transcriptionnelle des gènes. Mais ce phénomène, nous le verrons plus loin, comporte beaucoup d'exceptions. Pour propager l'inactivation tout le long des 155 Mb de l'X, des relais existent sans doute. L'hypothèse d'une participation des séquences LINE à ces relais est renforcée par la manière dont ces LI sont réparties : nombreuses dans les régions où les gènes sont majoritairement éteints, elles deviennent plus rares dans les régions où les gènes échappent à l'inactivation. Dans la région XAR, ajoutée tardivement, leur fréquence n'est pas plus élevée que dans les autosomes.

### Le caractère imprévisible du profil d'inactivation de l'X

À chaque étape de l'étude de l'inactivation, force est de constater que le chromosome X échappe à des règles simples. On sait depuis longtemps que l'inactivation est aléatoire : l'X inactivé est tantôt l'X paternel, tantôt l'X maternel. Statistiquement, on aurait pu s'at-

tendre à une répartition 50/50. Il n'en est rien. Dans des conditions normales, pour un tissu donné, l'inactivation peut varier de 20 à 80 % pour le chromosome d'origine paternelle ou maternelle. Une fois ce pourcentage établi, il est définitif. Un exemple très séduisant est celui des chattes tricolores, qui sont à la fois rousses, noires et blanches parce que les gènes des couleurs du pelage (O/o) sont portés par l'X chez ce félin, dont la fourrure n'est jamais la même d'une chatte à l'autre (Figure 3). Chez les femmes, cette variation peut entraîner des manifestations cliniques de maladies liées à l'X qui seront d'autant plus sévères que l'X porteur du gène anormal est activé : par exemple une femme vectrice peut présenter des signes de myopathie quand l'X porteur du gène *DMD* muté est majoritairement actif dans ses cellules musculaires.

Mais le laxisme du chromosome X va plus loin. Après avoir cru que la totalité des gènes portés par l'X inactif (sauf ceux de la région PAR) était réduite au silence, on s'est aperçu que bon nombre de gènes continuaient à s'exprimer.

Dans le même numéro de *Nature*, l'étude sur le profil d'expression de l'X inactivé révèle l'étendue et la variabilité de ces

exceptions [4]. Sur un système introduisant uniquement l'X humain inactif dans des cellules de souris, Laura Carrell et Huntington Willard ont analysé 95 % des gènes portés par l'X. Si 75% sont réduits au silence de façon permanente, 15 % échappent toujours à l'inactivation. Ces gènes ne sont pas disséminés sur le chromosome X, mais se trouvent surtout à la partie distale du bras court, dans une région correspondant à la cinquième strate, la plus récente. La propension des gènes à échapper à l'inactivation semble diminuer avec l'ancienneté des strates, et la concentration en LI est inversement corrélée à la proportion de gènes échappant à l'inactivation.

Quant aux 10 % de gènes restant, leur profil d'inactivation est variable. Cette variabilité ne dépend pas de la culture : un même X donne toujours les mêmes réponses, mais les 40 chromosomes X analysés révèlent une grande hétérogénéité.

Il existe donc chez les femmes une variabilité dans l'expression des gènes sur l'X inactif qui n'avait encore jamais été soupçonnée à ce point. L'existence de double dose pour certains gènes pose le problème d'une éventuelle maladie associée.

	Chromosome X	Chromosome Y	Autosomes
Taille de la région euchromatique en Mb	150	20	2 863
Nombre de gènes (par Mb)	1 098	78	29 800
Type de gènes fréquents	Gènes de la spermatogenèse précoce Gènes exprimés dans le cerveau, le muscle, dans les ovaires et placenta	Gènes de la spermatogenèse	
Type de gènes rares	Gènes de la spermatogenèse tardive	Tout type de gènes	

**Tableau II. Étude comparative montrant les forces évolutives affectant le contenu en gènes des gonosomes.**



Enfin, pour compliquer le tout, parmi les gènes échappant à l'inactivation, en particulier ceux qui appartiennent à la région PARI et qui sont donc censés toujours s'exprimer, il en est qui ne s'expriment pas complètement, certains n'atteignant même pas 25 % de l'expression complète.

### Conclusions

Le séquençage et l'analyse du profil d'inactivation du chromosome X pose plus de questions qu'il n'en résout. La concentration de certains gènes favorables en hémizygotie démontre la sollicitude de l'X vis-à-vis de la masculinité et de son compagnon, le chromosome Y; sollicitude aussi dans l'extinction transcriptionnelle visant à obtenir une équivalence homme/femme dans le dosage des gènes portés par l'X. Mais avec tant d'insubordination, tant d'exceptions que le profil d'expression de chaque cellule XX en devient imprévisible. Nous le savions déjà : *la femme... ni tout à fait la même, ni tout à fait une autre...* ♦

### Unpredictable and attentive human X chromosome

### RÉFÉRENCES

1. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, et al. The DNA sequence of the X human chromosome. *Nature* 2005 ; 434 : 325-37.
2. Ropers HH, Hamel BC. X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 46-57.
3. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx P, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003 ; 423 : 825-37.
4. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X linked gene expression in females. *Nature* 2005 ; 434 : 400-4.
5. Vallender EJ, Pearson NM, Lahn BT. The X chromosome : not just her brother's keeper. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 343-5.
6. Gunter C. She moves in mysterious ways. *Nature* 2005 ; 434 : 279-80.



**Figure 3. Lola, une chatte à robe calico.** L'aspect tigré de type «écaille de tortue» est dû à l'allèle sauvage A. Il est modifié par un gène épistasique (avec les allèles O et o) qui est porté par le chromosome X. Du fait de l'inactivation au hasard des X, la fourrure qui en résulte est unique.

### NOUVELLE

## Mystère sur l'origine de la sélection du génotype $CCR5\Delta32$ , protecteur contre le virus de l'immunodéficience humaine

Sébastien Janvier, Nikolaus Heveker

Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, local 6737, Montréal, Québec, H3T 1C5 Canada.  
[nikolaus.heveker@recherche-ste-justine.qc.ca](mailto:nikolaus.heveker@recherche-ste-justine.qc.ca)

surprenante, le génotype  $CCR5\Delta32$  n'est présent exclusivement que dans la population caucasienne : la fréquence moyenne est de 10 % (donc 1 % d'homozygotes) et va jusqu'à 16 % dans les populations de Finlande et de Russie. Ces

> Le récepteur de chimiokines CCR5 est utilisé par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) pour pénétrer dans les cellules du système immunitaire. Les porteurs de la mutation  $CCR5\Delta32$  sont naturellement résistants au VIH-1 [1] car la délétion de 32 paires de bases dans le gène de ce corécepteur

empêche le virus de pénétrer dans les cellules cibles [2] (Figures 1 et 2). La fréquence et la distribution du génotype  $CCR5\Delta32$  dans la population suggèrent une sélection récente. Les individus homozygotes  $CCR5\Delta32/CCR5\Delta32$  ne se distinguent par aucun phénotype autre que leur apparente résistance au VIH-1. De façon

observations permettent donc de supposer que l'émergence de la mutation  $CCR5\Delta32$  s'est produite en Europe assez récemment. Elle résulterait d'une sélection positive dont la cause fait l'objet d'une hypothèse audacieuse formulée par des chercheurs britanniques dans un article publié dans le *Journal of Medical Genetics* en 2005 [3].