

## L'Inactivation de l'X

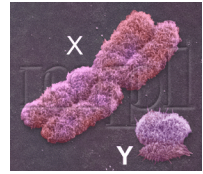
Dr H. Karmous-Benailly

09 Décembre 2010

### INTRODUCTION

**X**: grande taille (160Mb), porte de nombreux gènes (700), en majorité non impliqués dans la différenciation sexuelle,

**Y**: de petite taille (70Mb) avec peu de gènes ( qq 10aines ) dont la plupart sont impliqués dans la spermatogenèse.



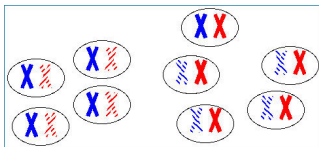
Femmes : XX → 2 copies de chaque gène du X  
Hommes : XY → 1 copie

mais: pas de différence des produits codés par la plupart de ces gènes

→ MECANISME DE CORRECTION DU DOSAGE GENIQUE EST DONC REQUIS pour assurer un niveau égal d'expression des gènes portés par l'X chez la femme et l'homme

### INTRODUCTION

Dans toutes les cellules 46,XX, un des deux chromosome X est inactif (ce qui veut dire que les gènes qu'il contient ne sont pas fonctionnels )



### INTRODUCTION

Mary Lyon, 1961: 1 seul X est actif dans les cellules somatiques des femelles des mammifères.

→ Inactivation aléatoire et précoce lors du dvpt embryon

Preuves:

- observations / expérimentations animaux
- cytogénétique: C de Barr

### INTRODUCTION

-observations / expérimentations animaux

Les femelles sont généralement des mosaïques pour certains caractères liés au chromosome X (les mâles non)

Ex.: gènes / X déterminant la couleur du pelage

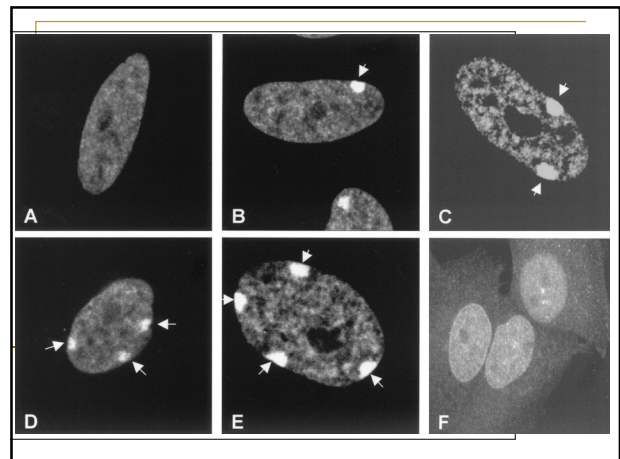
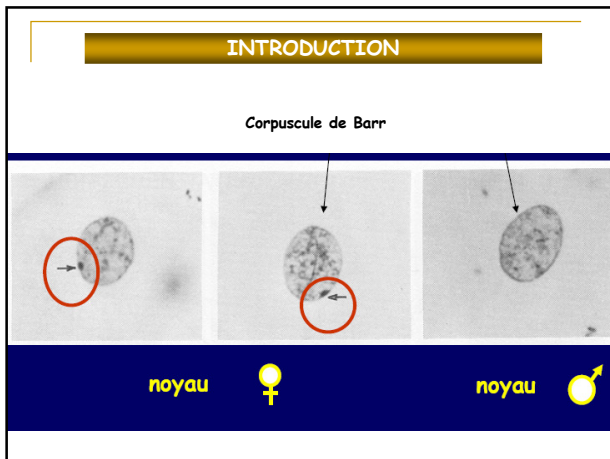
- femelles : aspect tâcheté de leur pelage
- mâles: pas aspect tâcheté de leur pelage

EXEMPLE → Chat « européen tricolore écaille et blanc » ou « écaille de tortue »

### INTRODUCTION



→ femelle



### Mécanisme d'inactivation

L'inactivation de l'un des X intervient très tôt au cours de l'embryogenèse (7-10j post fécondation),

Le choix de l'X se fait au hasard dans chaque cellule, on a donc une chance sur deux que ce soit l'X paternel ou l'X maternel qui soit inactivé

- Transmission clonale d'une cellule à l'autre (irréversible dans les cellules somatiques)
- Réversible, uniquement, dans les cellules germinales, au cours de la gamétogenèse → chaque ovule reçoit une copie active du chromosome

### Mécanisme d'inactivation

Ce processus fait passer l'un des X du stade d'euchromatine active à celui d'hétérochromatine facultative fortement condensée, à réplication tardive et transcriptionnellement inactive.

→ Phénomène épigénétique: Modification de l'expression des gènes sans modification de la séquence des nucléotides

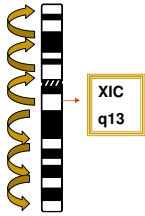
### Mécanisme d'inactivation

Mise en place de l'inactivation du chromosome X  
Elle implique le traitement différentiel, au sein d'une même cellule, de 2 ch. homologues  
→ Action en cis (sur le même ch.) et à longue distance

\*XIC: Centre d'Inactivation de l'X, localisé en Xq13, 1Mb

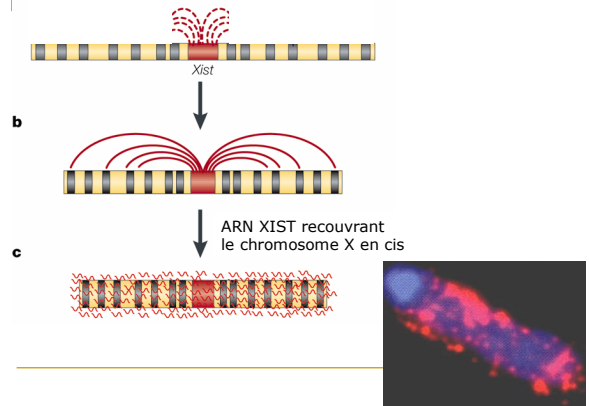
\*Gène XIST (X Inactive Specific Transcript): code pour un ARN de grande taille (18Kb), non traduit.  
Cet ARN est d'abord transcrit par les 2X  
→ sur l'1 des X, le transcrit est très instable, se dégrade; cet X reste actif  
→ sur l'autre X, le transcrit se stabilise et s'accumule sur l'un des 2 X (Xi) → ensuite forme stable exprimée seulement à partir de l'Xi  
Régulation?: TSIX: ARN antisens

## Le centre d'inactivation



- XIC: X inactivation center
- XIST: X inactive specific transcript  
→ ARN de grande taille (17kb)  
Pas de protéine
- TSIX: ARN antisens

## Mécanisme d'inactivation



## Mécanisme d'inactivation

L'habillage "de l'Xi par XIST est suivi de modifications de la chromatine de l'Xi:

- \*Méthylation des promoteurs des gènes (répression),
- \*Déacétylation/méthylation des histones (Répression)
- \*Recrutement d'une histone variante (macroH2A)
- \*Réplication retardée
- \*Compaction de l'ADN (Répression)
- \*Hétérochromatinisation de l'Xi.

Sur le Chromosome X actif

- Acétylation des histones (activation)
- Méthylation du gène XIST (inactivation)

## Mécanisme d'inactivation

- 1-Initiation: comptage des X et choix de l'X à inactiver
- 2-Propagation en cis
- 3-Stabilisation } méthylation
- 4-Maintien

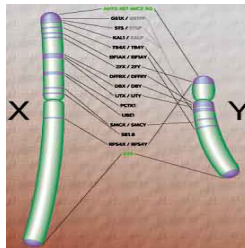
## Mécanisme d'inactivation

L'inactivation évite l'expression à double dose de gènes normalement exprimés à simple dose en bloquant leur transcription à partir de l'X inactif (Xi).

1 petit nombre de gènes échappent à l'inactivation:

les gènes de la région pseudo-autosomique (commune à l'X et à l'Y)

d'autres gènes situés principalement sur le bras court



Certains de ces gènes ont un équivalent fonctionnel sur l'Y, ce qui rend leur inactivation injustifiée

## L'inactivation de l'X en pathologie

Méthodes d'étude de l'inactivation de l'X

-Cytogénétique: étude inactivation de l'X basée sur l'asynchronie de réplication des deux X et la coloration différentielle des segments à réplication tardive

→ incorporation BrdU

→ Xi: pâle

-Biologie moléculaire → étude de la différence de méthylation entre l'Xi et l'Xa,



**L'inactivation de l'X en pathologie**

De nombreuses pathologies sont liées au ch. X:

- Anomalies chromosomiques de nombre et de structure
- Maladies géniques : hémophilie, myopathie de Duchenne, RM, maladies récessives ou dominantes liées au sexe

Les conséquences de ces anomalies génétiques vont dépendre en grande partie de 2 mécanismes:

- Les biais d'inactivation
- Les disomies fonctionnelles

**L'inactivation de l'X en pathologie**

**LES BIAIS D' INACTIVATION**

Chez la plupart des femmes, l'inactivation au hasard de l'un des X aboutit dans les tissus matures à une représentation à peu près égale des Xa d'origine paternelle et des Xa d'origine maternelle

→ la femme est une véritable **MOSAÏQUE PHYSIOLOGIQUE**, ce qui veut dire qu'elle a :

- \*une certaine proportions de cellules (50%) dans lesquelles son chromosome X d'origine paternel est fonctionnel
- \*une certaine proportion de cellules (50%) dans lesquelles son chromosome X d'origine maternelle est fonctionnel

**L'inactivation de l'X en pathologie**

**LES BIAIS D' INACTIVATION**

→Chez les femmes porteuses d'une mutation liée à l'X, la proportion de cellules fonctionnellement normales est généralement suffisante pour les protéger des effets cliniques de cette mutation.

→Rarement, des femmes peuvent présenter les signes cliniques d'une maladie récessive liée à l'X en raison d'un biais d'inactivation au détriment de l'X non muté.

On parle de **biais d'inactivation** lorsque le même ch. est actif dans 70% des cellules ou plus.

**L'inactivation de l'X en pathologie**

**LES BIAIS D' INACTIVATION**

Dans les anomalies ch. de l'X, **non équilibrées** (délétion, duplication, anneau...), c'est pratiquement toujours l'X anormal qui est inactivé, ce qui représente le meilleur équilibre pour la cellule.

Les translocations X-autosomes(X/A) constituent une situation particulière: en séparant 1 segment d'X de son centre d'inactivation, elles vont interférer fortement avec l'inactivation.

**\*translocations X/Autosomes équilibrées:**

+++X normal inactivé → équilibre entre segments actifs et inactifs

Phénotype normal +/- dysgénésie gonadique si le point de cassure se situe en Xq dans la région critique

**\*translocations X/A non équilibrées:**

+++X transloqué inactivé pouvant s'étendre au segment d'autosome en excès, mais ne corrige pas complètement le déséquilibre autosomique

→ Phénotype anormal

Xa Xi autosome

**L'inactivation de l'X en pathologie**

**LES DISOMIES FONCTIONNELLES**

Pour la majorité des gènes portés par l'X, un seul allèle est fonctionnel dans les cellules somatiques.

Les disomies fonctionnelles correspondent à l'expression en double dose de gènes normalement exprimés en simple dose.

Le retentissement clinique est le plus souvent sévère, et elles sont rarement viables.

Les exemples connus de disomies fonctionnelles viables concernent de très courts segments de l'X ou sont présentes en mosaïque (le type d'inactivation aboutissant à une disomie ne concerne qu'une partie des cellules).

Les anomalies ch. susceptibles d'entraîner une disomie fonctionnelle sont les translocations X-autosome, les anneaux et les duplications de l'X

**Translocations X-autosome et disomie fonctionnelle**

Chez la fille

Dans les translocations X/A équilibrées :

- +++ le ch. X normal qui est inactivé
- +/- (20% des cas): X normal actif coexiste avec la partie de l'autre X transloqué sur un autosome
- disomie fonctionnelle pour le segment transloqué

S'observe +++ pour les translocations ayant un point de cassure très distal sur l'X en p22 ou q28

Xa Xi Autosome

Équilibrée avec X normal actif

**Translocations X-autosome et disomie fonctionnelle**

Chez la fille

Xa Xi Autosome

Non équilibrée avec der(A)

Chez le garçon

X Y Autosome

Non équilibrée avec der(A)

Pour les translocations non équilibrées, la présence du dérivé autosomique d'une translocation X/A entraîne une disomie fonctionnelle homogène, chez la fille et le garçon → situations exceptionnelles n'impliquant que de très courts segments distaux.

**L'inactivation de l'X en pathologie**

**LES DISOMIES FONCTIONNELLES**

Les anneaux de l'X, dans leur forme classique sont une variante cytogénétique du syndrome de Turner.

Cependant, des anneaux de l'X de très petite taille ont été décrits en association avec des syndromes malformatifs avec RM

→ XIST est absent de ces anneaux, ou non exprimé → disomie fonctionnelle responsable des anomalies cliniques

**L'inactivation de l'X en pathologie**

**LES DISOMIES FONCTIONNELLES**

Dans les duplications intrachromosomiques de l'X, on observe habituellement chez la femme une inactivation préférentielle du chromosome dupliqué → manifestations phénotypiques du déséquilibre atténuées.

→ 50% de risque de Transmission de cette duplication à leur fils → RM sévère du fait de la disomie fonctionnelle

### Conclusion

L'inactivation de l'X est un modèle fondamental pour l'étude de la régulation des gènes.

Elle intervient de façon très importante dans le conseil génétique des maladies liées au sexe

L'inactivation au hasard protège les femmes de l'expression des maladies récessives alors que l'inactivation préférentielle de l'X anormal peut protéger les femmes de l'expression de maladies dominantes, souvent létales chez le garçon

Ces biais d'inactivation peuvent constituer un moyen indirect d'identification des femmes porteuses d'une mutation.

Le conseil génétique dans les anomalies chromosomiques impliquant un X est complexe et doit tenir compte des types d'inactivation possibles chez les enfants de sexe féminin.