



Comment la génétique devient égalitaire

Des chercheurs de l'UNIGE ont observé comment le deuxième chromosome X des femmes est inactivé graduellement cellule par cellule, afin d'éviter une collusion de gènes identiques.

En biologie cellulaire, les hommes et les femmes sont inégaux: les hommes possèdent un chromosome X, alors que les femmes ont en deux. Comment pallier à cette différence ? En se fondant sur d'anciens travaux datant des années soixante, des généticiens de l'Université de Genève (UNIGE) ont séquencé une par une des cellules de la peau et du sang et ont observé comment le deuxième chromosome X des femmes s'inactivait graduellement pour éviter une surdose des gènes codés par le X. Ils ont également constaté que plusieurs gènes échappaient à cette inactivation et que celle-ci variait selon le tissu et les phases de la vie de la cellule. Ces travaux permettent d'expliquer les inégalités observées entre les hommes et les femmes face aux maladies génétiques. Des résultats à lire dans la revue *PNAS*.

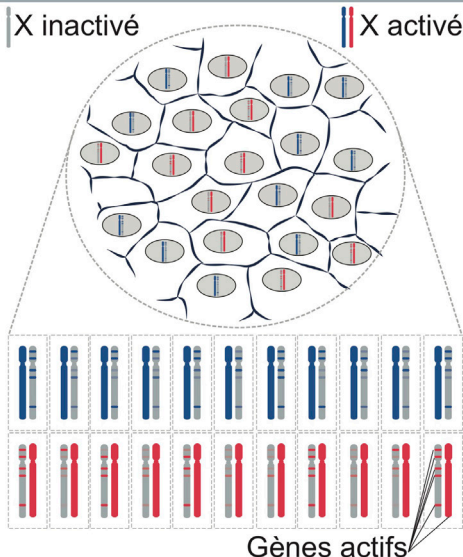
L'ADN est composé de gènes qui sont ensuite exprimés par l'ARN, puis finalement traduits en protéines. C'est donc l'ARN qui est le produit intermédiaire des protéines présentes dans nos cellules. «Notre laboratoire a mis au point une technique pionnière, nommée *Single-cell allele specific RNA sequencing*, qui permet pour la première fois de séquencer les molécules d'ARN cellule par cellule, et non pas d'un tissu dans son ensemble», expose Christelle Borel, chercheuse au Département de génétique et développement de la Faculté de médecine de l'UNIGE. Cette analyse détaillée permet de quantifier ce qui se passe dans chaque cellule individuellement, et donc gène par gène.

L'équipe de Stylianos Antonarakis, professeur honoraire à la Faculté de médecine, s'est ainsi penchée sur l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X chez la femme, découverte en 1960 par la chercheuse britannique Mary F. Lyon. Celle-ci avait exposé pour la première fois que les femmes étant munies de deux chromosomes X, contrairement aux hommes, l'un des deux reste silencieux par un mécanisme de correction du dosage génique, compensant la présence chez la femme d'une copie supplémentaire des gènes localisés sur le chromosome X. Dans les années nonante, des scientifiques ont trouvé que certains gènes du chromosome X inactivé échappaient pourtant à cette inactivation. Mais comment ?

Une inactivation graduelle, cellule par cellule

Afin d'analyser plus en détail ce phénomène, les chercheurs de l'UNIGE ont séquencé 935 cellules de la peau et 48 cellules sanguines, provenant de cinq femmes différentes. «Dans un premier temps, nous avons individualisé les cellules et déterminé les gènes exprimés dans chaque cellule, explique Federico Santoni, ancien chercheur au Département de génétique et développement de la Faculté de médecine de

Les chromosomes X
des cellules de la femme



Expression des gènes soumis à l'inactivation du chromosome X.

Illustrations haute définition

contact

Stylianos Antonarakis

Professeur honoraire
Faculté de médecine
+41 22 379 57 08
Stylianos.Antonarakis@unige.ch

Christelle Borel

Collaboratrice scientifique au
Département de génétique et
développement
Faculté de médecine
+41 22 379 57 18
Christelle.Borel@unige.ch

Federico Santoni

Responsable de recherche au
Service d'Endocrinologie,
Diabétologie et Métabolisme
Centre hospitalier universitaire
vaudois (CHUV)
+41 21 692 55 07
Federico.Santoni@chuv.ch

DOI: 10.1073/pnas.1806811115/-/
DCSupplemental.

l'UNIGE et maintenant chercheur au CHUV de Lausanne. Puis, grâce à la bioinformatique, nous avons étudié la séquence du génome des cinq femmes et nous avons ainsi pu repérer dans chaque cellule quel chromosome X était activé et lequel était silencieux.»

Jusqu'à aujourd'hui, les techniques expérimentales n'étaient pas assez sensibles pour mesurer précisément le taux d'expression des gènes qui échappent à l'inactivation. Mais grâce à l'approche expérimentale et bioinformatique développée par l'UNIGE, les généticiens ont identifiés 55 gènes qui échappent à l'inactivation, dont 5 encore inconnus à ce jour. «Nous avons surtout découvert dans toutes les cellules analysées qu'aucun chromosome X n'est inactif à 100%, mais que ce taux varie d'une cellule à une autre», continue Stylianos Antonarakis. L'inactivation du chromosome X est initiée par l'expression du gène XIST. «Ce gène produit des petites molécules d'ARN qui entourent un des deux chromosomes X, forçant les gènes de ce chromosome à rester silencieux. Nous avons démontré que plus le nombre de molécules d'ARN XIST sur ce chromosome inactivé est élevé, plus les gènes de ce chromosome sont silencieux, et inversement. L'expression de ce gène explique donc le niveau variable d'inactivation observée entre les cellules», poursuit le chercheur.

XIST est donc le gène déterminant pour l'inactivation d'un des deux chromosome X dans les cellule de la femme. Mais il n'est pas le seul. «Pour la première fois, nous avons découvert cinq autres gènes jouant un rôle important dans le mécanisme d'inactivation du chromosome X, s'enthousiasme Christelle Borel. Cela va nous permettre de mieux comprendre ce qui se passe au niveau moléculaire durant ce phénomène d'inactivation. Mais surtout, nous permettre d'élargir nos investigations dans la compréhension des différences observées entre les hommes et les femmes pour de nombreuses maladies.»

L'inactivation de X, nouvelle clé contre les maladies génétiques ?

Nombreuses sont les maladies causées par des gènes localisés sur le chromosome X, comme l'hémophilie, les syndromes de déficiences intellectuelles et de troubles du développement. «Lors de cette recherche, nous avons également découvert que l'inactivation du chromosome X variait en fonction des différentes phases de la vie d'une cellule et du type cellulaire. Cela pourrait expliquer les différences de sévérité de certaines maladies observée entre les patients, l'âge de l'apparition de ces maladies et surtout pourquoi certains tissus sont la cible des maladies», ajoute Stylianos Antonarakis. En se basant sur ces résultats, les chercheurs vont pouvoir mettre en lumière les mécanismes à l'origine de l'hétérogénéité des maladies génétiques.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE **Service de communication**

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch