

► Mary F. Lyon est décédée le jour de Noël 2014, au terme d'une carrière scientifique exceptionnelle à la fois par sa longueur (plus d'un demi-siècle) et par sa qualité. Elle restera universellement connue pour avoir, la première, émis l'hypothèse selon laquelle un seul chromosome X est exprimé dans les cellules somatiques des femelles de mammifères, tandis que l'autre est fonctionnellement inactivé grâce à un mécanisme intervenant au cours du développement embryonnaire et qui permet d'équilibrer le dosage génique X/autosomes. Cette hypothèse, formulée en 1961, annonçait la découverte, plus récente, d'un mécanisme épigénétique plus général de régulation de l'expression de nombreux gènes chez les mammifères. ◀

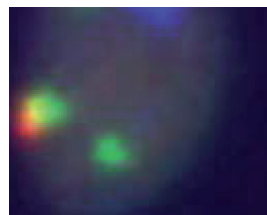
Un personnage charismatique

Mary Lyon fut l'une des premières femmes admises dans la prestigieuse université de Cambridge. À la fin de ses études, elle rejoignit le groupe de Ronald A. Fisher, le fameux généticien et statisticien, mais ne trouvant pas à Cambridge l'environnement qu'elle souhaitait pour développer son travail expérimental (et sans doute aussi parce que l'ambiance créée par R. Fisher lui déplaisait), elle prit la décision, en 1946, de déménager pour Édimbourg, dans un laboratoire du *Medical Research Council* (MRC) dirigé par Conrad H. Waddington. Dans ce laboratoire, elle trouva plus de place, plus d'autonomie, une ambiance plus plaisante, et surtout la possibilité de travailler sur la souris. Douglas S. Falconer fut son guide pendant tout son séjour à Édimbourg.

Après la Deuxième Guerre mondiale, durant laquelle les armes nucléaires furent utilisées pour la première fois, le gouvernement britannique décida de confier au MRC un grand projet d'étude sur les effets biologiques (en particulier génétiques) des radiations sur les mammifères. Pour développer ce projet, il fallait

L'héritage de Mary F. Lyon (1925-2014)

Jean-Louis Guénet¹, Jean-Jacques Panthier², Philip Avner^{1,3}, Edith Heard^{4,5}, Xavier Montagutelli²



des généticiens confirmés et un laboratoire permettant l'élevage de souris, ... de beaucoup de souris ! C'est pour mener à bien ce projet que Mary Lyon accompagna son collègue Toby C. Carter dans un laboratoire créé à Harwell, près d'Abingdon, sur l'espace d'un ancien terrain d'aviation, à proximité du Rutherford Laboratory (*UK atomic energy authority*)¹. Mary Lyon a effectué toute sa carrière sur le site MRC d'Harwell. Elle y a côtoyé de nombreux collègues, tels que Bruce Cattanach, Tony Searle, Ted Evans et Jo Peters. Elle y a aussi formé de nombreux jeunes chercheurs, aujourd'hui répartis dans le monde entier.

L'hypothèse de l'inactivation du chromosome X

En examinant la transmission et le phénotype de certaines mutations liées au chromosome X, notamment *Mottled* (symbole *Atp7a^{Mo}*)² et *Tabby* (*Eda^{Ta}*), Mary Lyon fit plusieurs observations importantes. Elle remarqua d'abord que les souris avec un caryotype 39, X (donc n'ayant qu'un seul chromosome X) étaient viables et fertiles. Cela démontrait qu'un seul chromosome X est suffisant pour assurer le développement normal d'une femelle de souris. Elle remarqua également que la robe des femelles hétérozygotes pour *Mottled* (*Atp7a^{Mo/+}*) n'avait pas une couleur homogène,

¹ Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex, France ;

² Unité de génétique fonctionnelle de la souris, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex, France ;

³ EMBL Mouse Biology Unit Monterotondo, Adriano Buzzati-Traverso campus, via Ramarini 32, 00016 Monterotondo, Italie ;

⁴ Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France ;

⁵ Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France.

xavier.montagutelli@pasteur.fr



contrairement à la robe de la plupart des souris hétérozygotes pour une mutation autosomique impliquée dans la pigmentation. Au contraire, la robe était tachetée, « bringée³ », avec une juxtaposition de zones de couleur claire et de couleur foncée (Figure 1) [1]. Mary Lyon émit alors l'hypothèse que les taches observées résultaient de l'inactivation irréversible, et à un stade précoce du développement embryonnaire, de l'un ou de l'autre des deux chromosomes X. D'après cette hypothèse, les bandes de couleur foncée seraient composées de cellules pigmentaires dans lesquelles le chromosome X portant le gène muté (*Atp7a^{Mo}*) est inactivé, tandis que les bandes claires dériveraient de cellules dans lesquelles le chromosome X portant l'allèle sauvage est inactivé. Pour étayer et généraliser cette hypothèse, Mary Lyon précisait aussi que les bandes de poils anormaux observés sur le pelage des femelles hétérozygotes pour la mutation *Tabby* (*Eda^{Ta/+}*), connue pour affecter la structure de la tige pileuse, pourraient s'expliquer de la même manière [2]. Toutes ces observations étaient compatibles avec celle qu'elle fit indépendamment, de rares mâles ayant un pelage bigarré, un peu analogue à celui des femelles *Mottled*. Elle démontra que ces mâles étaient des organismes génétiquement mosaïques, composés de deux types de cellules de caryotype normal (40, XY) portant un chromosome Y associé, tantôt à un chromosome X de génotype sauvage (40, X⁺Y), tantôt à un chromosome X portant la mutation *Mottled* (40, X^{mut}Y).

Un peu plus tard, Mary Lyon observa la présence de taches pigmentées chez des femelles albinos (*Tyr^{-/-}*), hétérozygotes pour un chromosome X normal et pour un chromosome X dans lequel était inséré un segment de chromosome 7 contenant l'allèle sauvage du gène de la tyrosinase (*Tyr⁺*). Elle expliqua l'apparition de taches pigmentées par le fait que le chromosome X porteur de l'insertion (et par conséquent d'un gène tyrosinase actif *Tyr⁺*), devait être le chromosome X actif dans les mélanocytes locaux.

L'hypothèse de Mary Lyon trouva un fort écho dans les observations très complémentaires développées quasi simultanément par Ernest Beutler et publiées à peine six mois plus tard. Ces observations concernaient trois femmes appartenant à des familles dont certains membres étaient atteints d'une anémie hémolytique due à un déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD) dont le gène correspondant est localisé sur le chromosome X [3]. E. Beutler observa que dans le sang des patientes hétérozygotes au locus *G6PD*, deux populations distinctes d'érythrocytes coexistaient : l'une exprimait une G6PD normale, l'autre n'exprimait aucune activité G6PD. Ces résultats étaient bien en accord avec l'hypothèse proposée de l'inactivation clonale d'un chromosome X sur deux.

Les amateurs de chats, dont Mary Lyon faisait partie, apportèrent eux aussi un argument déterminant en faveur de l'hypothèse de l'inactivation d'un chromosome X en faisant remarquer que les chats avec une robe « écaille de tortue » (en anglais *tortoiseshell* ou *tortie*) sont toujours des femelles. Chez les félinidés, le gène *Orange* (*O*), qui confère aux poils la couleur noire (allèle *O^b*) ou orange



Figure 1. Mâle hémizygote (gauche) et femelle hétérozygote (droite) pour la mutation blotchy (symbole *Atp7a^{Mo-blo}*). Le gène *Atp7a* code la sous-unité alpha d'une ATPase transporteur d'ions Cu^{2+} . Les mâles présentent un pelage uniformément clair, alors que le pelage des femelles est bringé avec une alternance de bandes foncées et de bandes claires (© photo MRC Harwell).

(allèle *O^o*), est lié au chromosome X et, selon l'allèle qui est inactivé au hasard dans les cellules progénitrices, les cellules pigmentaires qui en dérivent forment des taches noires ou orange⁴.

L'hypothèse de Mary Lyon déclencha une très sérieuse controverse avec Hans Grüneberg, un généticien de grande notoriété du *University College* (Londres). Selon Grüneberg, si l'inactivation d'un chromosome X était effectivement un événement aléatoire, les taches de couleur sauvage ou mutante observées chez une femelle hétérozygote devraient être de tailles variables et distribuées au hasard et non pas sous forme de larges bandes relativement ordonnées comme chez les souris *Atp7a^{Mo/+}*. Pour lui, ce patron en bandes était incompatible avec l'hypothèse d'une inactivation au hasard du chromosome X [4]. Grüneberg faisait aussi observer que des souris hétérozygotes pour certaines mutations autosomiques (par exemple au locus *Varitint waddler* [*Mcoln3^{Va}*] – chromosome 3) se caractérisent elles aussi par taches de pigmentation sauvage sur un pelage mutant, sans que personne n'évoque un mécanisme d'inactivation d'un des autosomes pour expliquer ce phénotype. En fait, Grüneberg ne savait pas, pas plus d'ailleurs que ses contemporains, que les cellules pigmentaires qui dérivent de la crête neurale ont une croissance clonale cohérente et c'est précisément ce mode de croissance du lignage pigmentaire qui explique les bandes alternées sur les femelles hétérozygotes

³ Bringée : alternance de bandes foncées et claires.

⁴ Les chattes *calico* sont tricolores. Comme les *écailles de tortue*, elles sont hétérozygotes *O^o/O^o* mais elles expriment par ailleurs un gène qui réduit la densité des mélanocytes et se traduit par des lacunes pigmentaires. Les trois couleurs sont donc orange, noir et blanc, le blanc correspondant en fait à des zones non pigmentées.



Mottled, tandis que le patron des taches sur des animaux hétérozygotes pour une mutation autosomique est aléatoire.

Mary Lyon souffrit de cette controverse mais elle y répliqua sans relâche par un flux soutenu d'arguments nouveaux, indépendants et convergents, et elle emporta définitivement la conviction. Aujourd'hui, l'inactivation du chromosome X est un fait établi et, à l'occasion d'un symposium rapportant les résultats d'expériences portant sur une période de 50 ans (1961-2011), il a été décidé que, désormais, on ne parlerait plus de « *Lyon hypothesis* » mais de « *Lyon law* ».

Les mécanismes (moléculaires) intimes qui déterminent et assurent le maintien de l'inactivation du chromosome X font, encore aujourd'hui, l'objet d'intenses recherches. Il a été démontré que certains ARN non codants (les lncRNA, pour *long non-coding RNA*) sont impliqués. On sait aussi que la méthylation de l'ADN joue un rôle fondamental dans la régulation de l'expression génique. Il est également possible que les LINE (*long interspersed nuclear element*) jouent un rôle dans la mise en place de l'inactivation. De très nombreuses revues ont été publiées pour rendre compte de l'évolution de ce sujet [5-10] et *médecine/sciences* s'est régulièrement fait l'écho des progrès en la matière. La découverte de Mary Lyon s'est prolongée naturellement par la mise en évidence d'un mécanisme épigénétique de régulation de l'expression des gènes dont l'inactivation du chromosome X n'est, en définitive, qu'un des aspects les plus évidents.

Mary Lyon a également eu une contribution majeure au développement de la carte génétique de la souris en utilisant des stratégies souvent très astucieuses. Elle a décrit beaucoup de mutations considérées comme de possibles modèles de maladies génétiques de l'homme, tout en soulignant que ces derniers n'étaient souvent que des modèles imparfaits. Citons pour exemple le syndrome de féminisation testiculaire (TFM) pour lequel Mary Lyon a décrit un homologue chez la souris (*Tfm*) [11] qui a permis d'en étudier les mécanismes moléculaires⁵. Enfin, Mary Lyon a apporté une contribution très originale à l'analyse génétique du locus *T/t*, une particularité du chromosome 17 de la souris qui résulte de quatre inversions chromosomiques chevauchantes et implique plusieurs gènes responsables d'une distorsion de ségrégation. L'héritage de Mary Lyon est matérialisé par de nombreuses publications d'une grande rigueur scientifique. Elle a édité en 1995 la dernière version imprimée de l'ouvrage de référence de tous les généticiens de

la souris qui décrit toutes les mutations, les lignées, leur origine et leurs caractéristiques [12].

Sur le campus de Harwell, un centre de recherche a été construit en 2004 qui porte son nom et dont les missions sont de conserver et distribuer des nombreuses lignées mutantes et de contribuer aux efforts internationaux de phénotypage de ces lignées.

Les mérites et qualités de Mary Lyon ont été largement reconnus et récompensés par de nombreuses distinctions internationales. Elle était membre de l'Académie britannique des sciences (FRS) et membre de l'Académie nationale des sciences des États-Unis. ♦

The legacy of Mary F. Lyon (1925-2014)

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.


RÉFÉRENCES

1. Chelly J, Tumer Z, Tonnesen T, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease that encodes a potential heavy metal binding protein. *Nat Genet* 1993; 3: 14-9.
2. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190: 372-3.
3. Beutler E, Yeh M, Fairbanks VF. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for C-6-PD-deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962; 48: 9-16.
4. Gruneberg H. More about the tabby mouse and about the Lyon hypothesis. *J Embryol Exp Morph* 1966; 16: 569-90.
5. Augui S, Heard E. Inactivation du chromosome X : comment une cellule sait compter jusqu'à deux X. *Med Sci (Paris)* 2008; 24: 584-5.
6. Delaroche L, Demailly P, Ancelin K, et al. Le modèle de l'inactivation du chromosome X chez la souris. *Med Sci (Paris)* 2012; 28: 526-30.
7. Navarro P. Reprogrammation épigénétique : l'apport de l'inactivation du chromosome X. *Med Sci (Paris)* 2011; 27: 476-9.
8. Rougeulle C. Inactivation du chromosome X : quand les facteurs de pluripotence s'en mêlent. *Med Sci (Paris)* 2009; 25: 234-5.
9. Vallot C, Rougeulle C. Inactivation du chromosome X chez l'humain : *XACT* et *XIST*, à chacun son chromosome. *Med Sci (Paris)* 2013; 29: 223-5.
10. Morey C, Avner P. The demoiselle of X-inactivation: 50 years old and as trendy and mesmerising as ever. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002212.
11. Lyon MF, Hawkes SG. X-linked gene for testicular feminization in the mouse. *Nature* 1970; 227: 1217-9.
12. Lyon MF, Rastan S. *Genetic variants and strains of the laboratory mouse*. Oxford: Oxford University Press, 1996.

⁵ L'identification de ce genre de mutation, qui se caractérise par un phénotype de femelle stérile (alors qu'il s'agit en réalité d'un mâle « génétique ») ne peut être faite que par un observateur très sagace avec des registres précis et complets. On ne peut propager cette mutation qu'à partir de femelles porteuses et de mâles normaux et pour cela il faut aussi disposer de très bons marqueurs.

TIRÉS À PART

X. Montagutelli



Tarifs d'abonnement m/s - 2015

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 616 dans ce numéro de *m/s*

