

du développement, *via* l'interaction avec son ligand, la nétrine-1, il contrôle le guidage axonal et la migration neuronale [3]. De récentes études ont montré que les radeaux lipidiques modulent le guidage axonal assuré par le couple DCC/nétrine-1 [4, 5]. Les radeaux lipidiques sont des microdomaines membranaires particulièrement riches en phospholipides, sphingolipides et cholestérol. Ils présentent des compositions protéiques particulières et participent à de nombreux processus cellulaires comme la transduction du signal, l'endocytose et l'exocytose, ou encore l'apoptose.

Un article émanant d'un travail collaboratif entre le groupe de A.O. Hueber et le nôtre révèle que la localisation de DCC dans les radeaux lipidiques est cruciale pour l'induction de l'apoptose [6]. En effet, le récepteur DCC est partiellement associé aux radeaux lipidiques. Cette localisation ne dépend pas de la nétrine-1 mais de l'ajout post-traductionnel d'un acide palmitique sur une cystéine localisée à l'extrémité du domaine transmembranaire du récepteur. Si cette cystéine est remplacée par une valine, DCC n'est plus palmitoylé et n'est donc plus associé aux radeaux lipidiques. Cette localisation de DCC dans les radeaux lipidiques est importante car une altération des rafts par dégradation du cholestérol ou des sphingolipides réduit fortement son activité pro-apoptotique, aussi

bien dans des cellules transfectées que dans des neurones spinaux qui expriment DCC de manière endogène. De manière plus spécifique, le mutant de DCC qui n'est plus palmitoylé, et n'est donc plus localisé dans les rafts perd son activité de mort.

Les radeaux lipidiques modulent principalement la transduction du signal en établissant des plateformes protéiques autour des récepteurs membranaires. Si la signalisation apoptotique de DCC reste peu connue, il semblerait qu'en l'absence de nétrine-1, pour induire la mort, DCC interagisse avec la caspase 9, une protéase centrale de l'apoptose, capable d'engendrer, par clivage, une activation en cascade d'autres caspases et ainsi de conduire à la mort de la cellule. Cette interaction avec la caspase-9, indispensable à l'activité apoptotique de DCC, est abolie lorsque DCC n'est plus palmitoylé ou que la membrane cellulaire est déplétée en cholestérol. La localisation de DCC au sein des radeaux lipidiques serait donc importante pour son activité pro-apoptotique car elle permettrait la formation d'un complexe d'activation des caspases.

À partir de ce travail de signalisation très académique, notre intérêt est aujourd'hui de resituer l'importance de la localisation

de DCC dans les radeaux lipidiques dans son activité de suppresseur de tumeurs. En effet, nous proposons que cette activité est liée à sa fonction pro-apoptotique [1-3]. Comme cela a été décrit précédemment, une inhibition de cette activité par perte d'expression de DCC ou par surexpression de nétrine-1 serait alors un avantage sélectif pour les cellules tumorales. Notre étude propose alors qu'une altération de la localisation membranaire de DCC pourrait également conduire à la perte d'activité apoptotique de DCC dans des cellules tumorales. ♦

**The deadly rafts: when lipid rafts regulate dependence receptors**

## RÉFÉRENCES

1. Mehlen P, Thibert C. Dependence receptors : between life and death. *Cell Mol Life Sci* 2004 ; 61 : 1854-66.
2. Mazelin L, Bernet A, Bonod-Bidaud C, et al. Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis. *Nature* 2004 ; 431 : 80-4.
3. Mehlen P, Furne C. Netrin-1 : when a neuronal guidance cue turns out to be a regulator of tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci* 2005 ; 62 : 2599-616.
4. Herincs Z, Corset V, Cahuzac N, et al. DCC association with lipid rafts is required for netrin-1-mediated axon guidance. *J Cell Sci* 2005 ; 118 : 1687-92.
5. Guirland C, Suzuki S, Kojima M, et al. Lipid rafts mediate chemotropic guidance of nerve growth cones. *Neuron* 2004 ; 42 : 51-62.
6. Furne C, Corset V, Herincs Z, et al. The dependence receptor DCC requires lipid raft localization for cell death signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 4128-33.

## NOUVELLE



**Le rendez-vous des chromosomes X**  
Sandrine Augui, Edith Heard

Equipe Épigenèse  
et Développement des mammifères,  
CNRS UMR 218, Institut Curie,  
26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 06, France.  
[Edith.Heard@curie.fr](mailto:Edith.Heard@curie.fr)

> Chez les mammifères, la divergence entre le chromosome X, riche en gènes, et le chromosome Y, particulièrement pauvre, engendre un déséquilibre génique entre la femelle XX et le mâle XY (→). Ce déséquilibre est compensé très tôt au cours du développement embryonnaire par l'inactivation chez la femelle d'un des deux chromo-

(→) *m/s* 2006,  
n° 11, p. 926

mes X. La quasi totalité des gènes portés par ce chromosome sont alors éteints. La mise en place de l'inactivation est contrôlée par un locus unique, appelé centre d'inactivation du chromosome X (ou *Xic*), qui réunit sur plusieurs centaines de kilobases l'ensemble des acteurs connus du processus. Parmi eux, le gène *Xist* et son antisens *Tsix*. *Xist*, gène clé de l'inactivation, code un ARN non tra-

duit qui recouvre le chromosome X à inactiver et induit son extinction par des mécanismes encore inconnus à ce jour; *Tsix*, quant à lui, est impliqué dans la régulation de *Xist* [1].

Dans l'embryon, dont proviennent les cellules souches embryonnaires (ou cellules ES), l'inactivation touche aléatoirement l'un des deux chromosomes X. Aucun X n'est donc prédestiné à être inactivé.



Cela implique pour la cellule la nécessité, d'une part, d'appréhender le nombre de chromosomes X qu'elle contient afin de ne mettre en place l'inactivation qu'en présence de plusieurs X et, d'autre part, de choisir entre deux chromosomes X *a priori* identiques celui qu'elle va inactiver. Les mécanismes permettant de réaliser ces étapes de comptage et de choix de l'X à inactiver restent mystérieux, et si de nombreuses hypothèses ont été proposées pour les expliquer, aucune d'elles n'a été démontrée à ce jour. Récemment, des résultats obtenus par notre équipe et l'équipe américaine de J. Lee ont ouvert des nouvelles perspectives, en mettant en évidence l'existence d'une interaction transitoire entre les deux *Xic* au moment de la mise en place de l'inactivation. Ainsi, dans les cellules ES femelles utilisées comme modèle d'étude, les deux centres d'inactivation de la cellule colocalisent transitoirement lors de l'initiation de l'inactivation (Figure 1) [2, 3].

Cette interaction, ou *cross talk*, entre les deux *Xic* pourrait être un moyen pour la cellule femelle de « détecter » la présence de ses deux chromosomes X (comptage) et de déterminer le statut actif et inactif de chacun d'eux (choix), comme le suggèrent différents résultats. Des études de transgénèse ont montré qu'un transgène d'une partie du centre d'inactivation, introduit en

plusieurs copies dans une lignée ES mâle, pouvait non seulement induire un processus d'inactivation au niveau de l'autosome porteur du transgène, mais également induire l'inactivation de l'X endogène, bien qu'à une faible fréquence. Ces transgènes sont donc potentiellement perçus par la cellule comme des copies surnuméraires du *Xic*, signifiant la présence de plusieurs chromosomes X en son sein. À l'inverse, le même transgène intégré en une seule copie dans une lignée ES mâle est incapable d'induire l'inactivation tant au niveau de l'autosome porteur du transgène que de l'X endogène : elle n'est donc pas comptée comme un *Xic* par la cellule [4]. Or, notre étude montre que si les *Xic* transgéniques et endogènes interagissent physiquement ensemble au moment de la mise en place de l'inactivation dans les lignées transgéniques multicopies, cette interaction fait défaut dans les lignées simples copies. Ce résultat suggère donc l'existence d'un lien entre *cross talk* et comptage.

Des mutants déficients quant au processus de choix ont également été analysés. Ainsi, une lignée ES femelle dont un des deux X est délété de 65 kb en aval du gène *Xist* ne réalise plus l'inactivation de façon aléatoire puisque c'est le chromosome X délété qui est systématiquement inactivé [5]. Or, dans ces lignées mutantes, il n'y a plus de *cross-talk* entre les deux *Xic*. La réinsertion dans ces lignées mutantes de l'unité promotrice de *Tsix*, incluse dans les 65 kb délétés, permet de rétablir le *cross-talk*, suggérant un rôle fondamental de cette séquence promotrice et/ou de la transcription de *Tsix* dans la colocalisation des deux *Xic*. Pourtant, cette réinsertion ne suffit pas à recouvrer un choix aléatoire de l'X à inactiver, suggérant que l'interaction *Xic-Xic* n'est pas suffisante pour expliquer celui-ci.

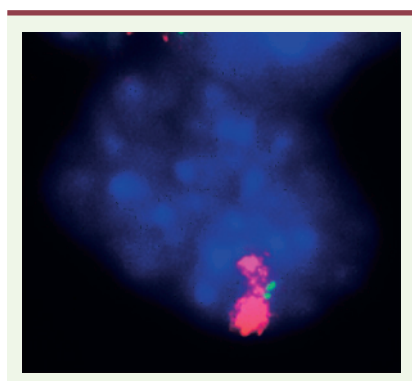
L'idée d'une interaction physique entre deux locus régulés simultanément de façon différentielle n'est pas nouvelle puisqu'elle avait déjà été rapportée pour le locus *Snrnp*, impliqué dans le syndrome de Prader-Willi, et dans les voies de maturation des cellules T [6, 7]. C'est toutefois la première fois qu'un lien aussi direct entre régulation génique au cours

du développement et localisation (organisation) nucléaire est mis en évidence. Il se pourrait d'ailleurs qu'un tel procédé de colocalisation soit commun à tous les systèmes de régulation mono-allélique aléatoire connus, notamment celui des gènes olfactifs, comme le suggèrent des données récemment publiées [8]. De nombreuses questions restent toutefois en suspens. Par quel mécanisme les deux *Xic* sont-ils amenés l'un vers l'autre ? Quelles protéines et/ou quels compartiments nucléaires permettent ce rapprochement ? Y a-t-il un véritable contact physique entre les deux locus ou s'agit-il seulement d'une réunion au sein d'un même compartiment ? Quelles sont les régions du centre d'inactivation directement impliquées dans cette colocalisation ? La délétion de 65 kb complétée des 16 kb contenant le promoteur de *Tsix* suggère que celui-ci serait responsable du *cross-talk* ; pourtant sa présence dans les lignées transgéniques simples copies ne suffit pas à mettre en place l'interaction. Plusieurs régions semblent donc être impliquées dans le processus, et la comparaison des résultats obtenus avec les transgènes simples copies et multicopies suggère que ces régions incluraient des séquences répétées... qui restent encore à découvrir. ♦

### Cross talk between the Xics

### RÉFÉRENCES

1. Avner P, Heard E. X-chromosome inactivation: counting, choice and initiation. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 59-67.
2. Bacher CP, Guggiari M, Brors B, et al. Transient colocalization of X-inactivation centres accompanies the initiation of X inactivation. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 293-9.
3. Xu N, Tsai CL, Lee JT. Transient homologous chromosome pairing marks the onset of X inactivation. *Science* 2006 ; 311 : 1149-52.
4. Heard E, Mongelard F, Arnaud D, et al. Xist yeast artificial chromosome transgenes function as X-inactivation centers only in multicopy arrays and not as single copies. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 3156-66.
5. Clerc P, Avner P. Random X-chromosome inactivation: skewing lessons for mice and men. *Curr Opin Genet Dev* 2006 ; 16 : 246-53.
6. LaSalle JM, Lalonde M. Homologous association of oppositely imprinted chromosomal domains. *Science* 1996 ; 272 : 725-8.
7. Spilianakis CG, Lalioti MD, Town T, et al. Interchromosomal associations between alternatively expressed loci. *Nature* 2005 ; 435 : 637-45.
8. Lomvardas S, Barnea G, Pisapia DJ, et al. Interchromosomal interactions and olfactory receptor choice. *Cell* 2006 ; 126 : 403-13.



**Figure 1. Colocalisation transitoire des centres d'inactivation dans un noyau de cellules ES femelles en cours différenciation.** Les *Xic* sont marqués en vert, les chromosomes X en rouges, par hybridation *in situ* à l'aide de sondes fluorescentes (DNA FISH).