

BIO 352

Génétique eucaryote

AKOKA Aurore

Aurore.akoka@univ-grenoble-alpes.fr

Gaffé Joël

Joel.gaffe@univ-grenoble-alpes.fr

Chapitre 5:

Déviations des lois de Mendel et Hérédité liée au sexe

Introduction

Gregor Mendel a eu de la chance!

Situation plus compliquée avec:

- 1- Codominance et dominance incomplète
- 2- Expressivité et pénétrance
- 3- Allèles létaux
- 4- Hérédité lié au sexe
- 5- Aneuploïdie et gonosomes
- 6- Déterminisme du sexe chez les Mammifères
- 7- Analyse de pédigrées
- 8- Exemples chez d'autres espèces

1- Dominance incomplète vs codominance

- dominance incomplète

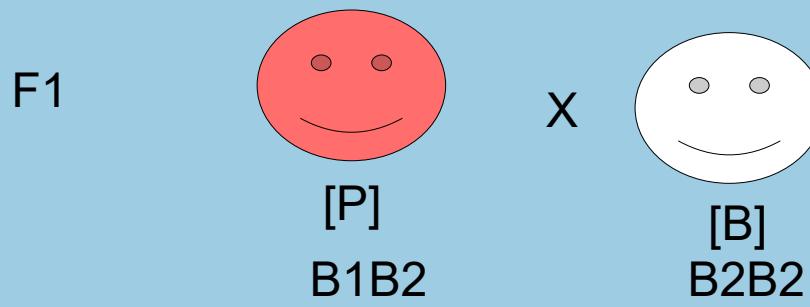
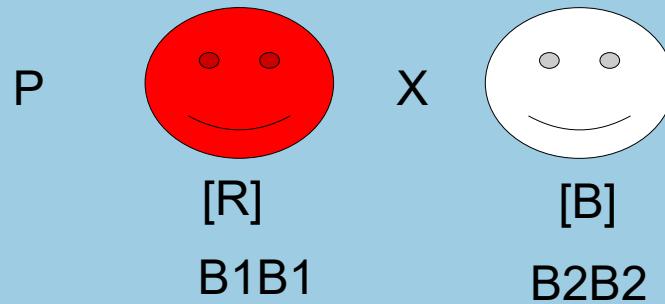
le phénotype hétérozygote est intermédiaire. (rose alors que parents rouges ou blancs)

- codominance.

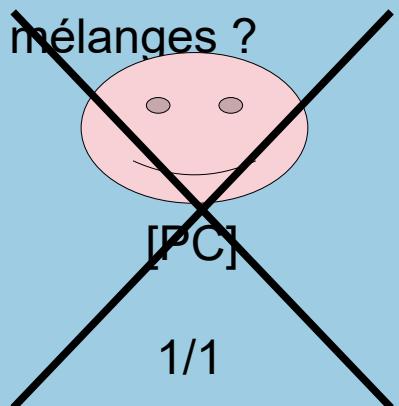
L' hétérozygote exprime les 2 phénotypes des homozygotes, (groupe [AB] mais parents [A] et [B])

Différence subtile !

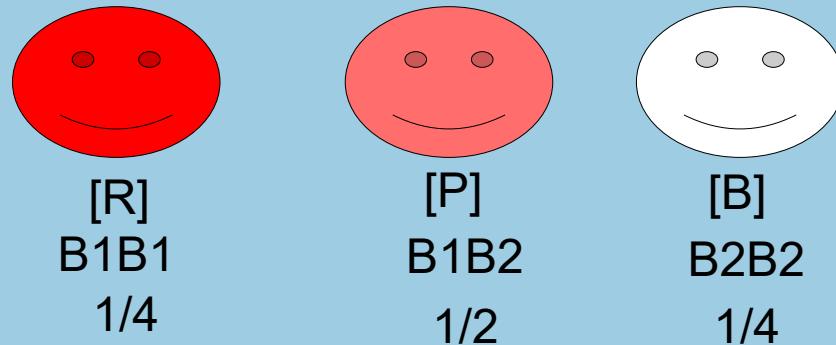
- dominance incomplète



Théorie des
mélanges ?



Transmission
mendélienne



Exemples de dominance incomplète = Phénotype « intermédiaire »

A1A1 [rouge]



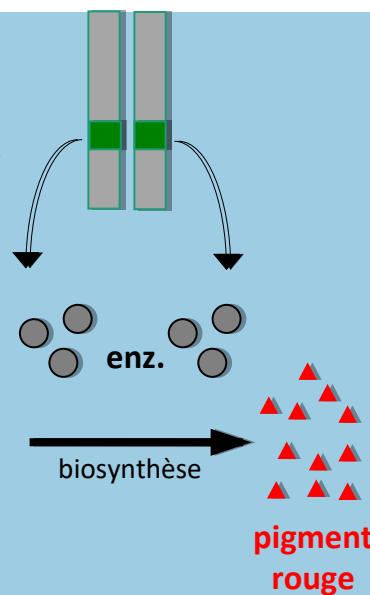
A2A2 [blanc]



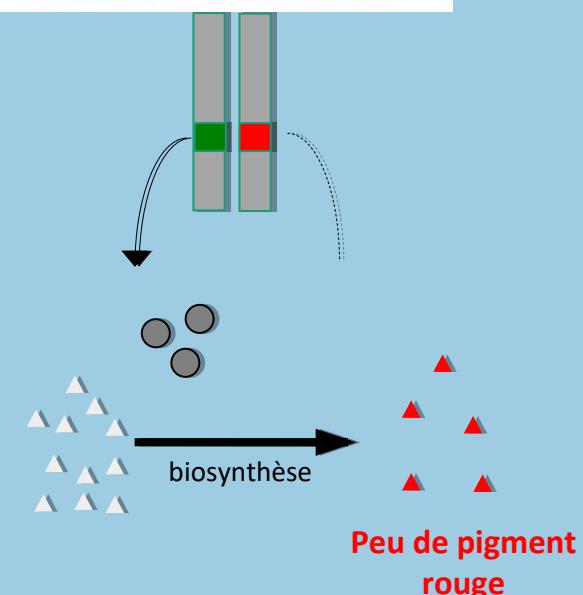
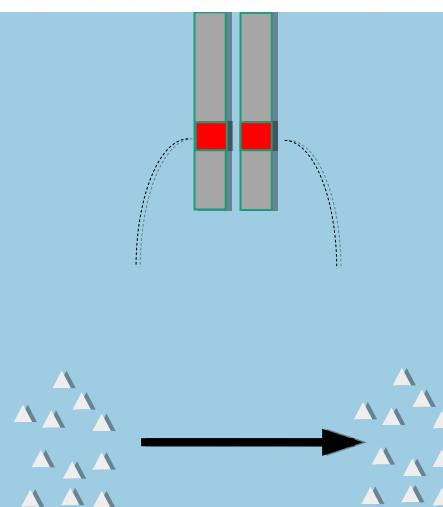
A1A2 [rose]



Chr.
homologues

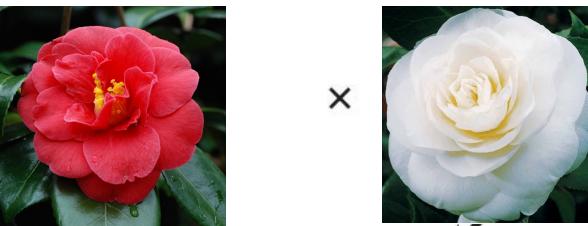


précurseur
incolore



P generation

Red
R1R1



Blanc
R2R2

Gametes

R
1
2

F₁ generation

Rose
R1R2



Gametes

$\frac{1}{2}$ R1 $\frac{1}{2}$ R2

Sperm

$\frac{1}{2}$ R1 $\frac{1}{2}$ R2

F₂ generation

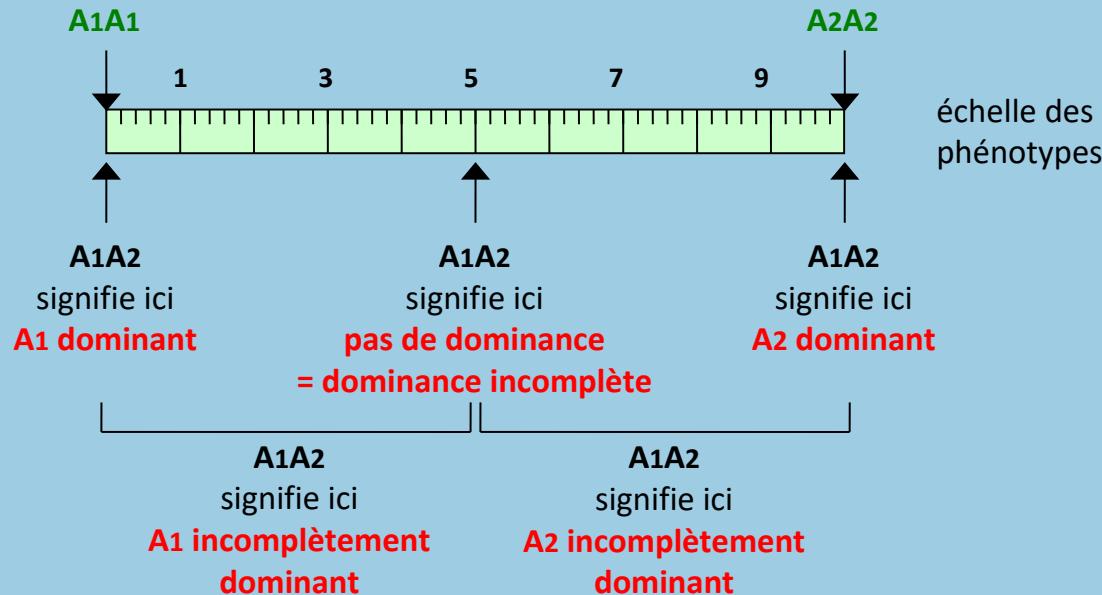
$\frac{1}{2}$ R1

$\frac{1}{2}$ R2

Eggs



Dominance incomplète vs codominance



P A2A2 x A1A1 → F1 100% A1A2 → F2 25% A2A2 + 25% A1A1+ 50% A1A2

[blanc]

[rouge]

[rose]

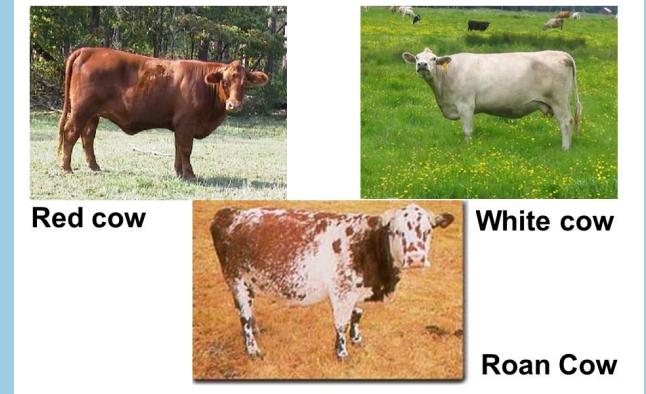
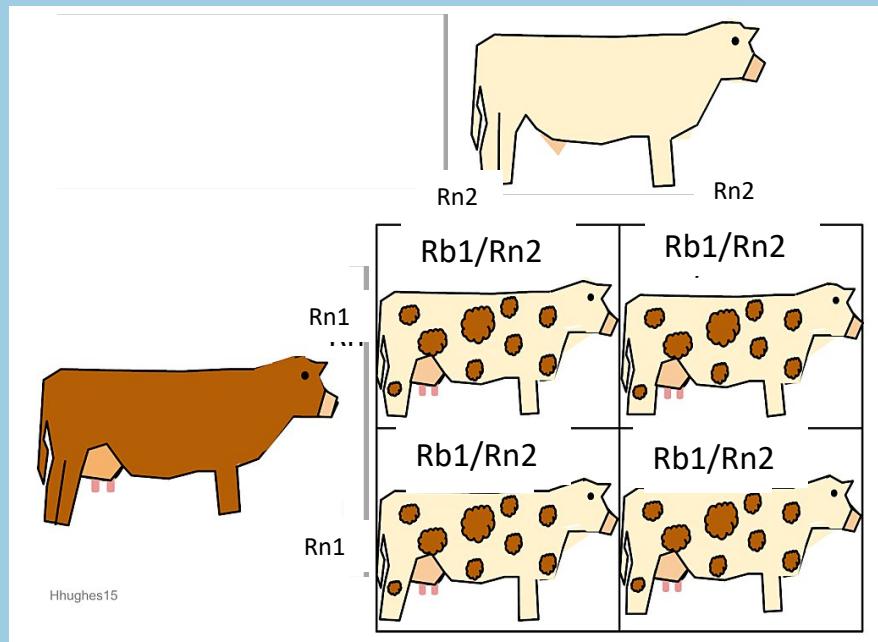
[blanc]

[rouge]

[rose]

Exemples de codominance = Phénotype « intermédiaire »

Le gène Roan (Rn) apporte des poils blancs sur la robe des vaches, des chevaux, etc.



Les 2 phénotypes parentaux sont identifiables sur l'hybride:
aucun allèle ne domine sur l'autre

Parents **A/A** x **A'/A'**



Dans le croisement ci-dessous, qu'obtiendra t-on en F2?

1. 3/4 [noir] et 1/4 [blanc]
2. 1/4 [noir] 2/4 [blanc et noir] et 1/4 [blanc]
3. 100% [blanc et noir]
4. 3/4 [blanc et noir] et 1/4 [blanc]
5. 1/4 [blanc et noir] 2/4 [noir] et 1/4 [blanc]

F1 100% **A/A'**



Parents **A/A** x **A'/A'**



Dans le croisement ci-dessous, qu'obtiendra t-on en F2?

1. ~~3/4 [noir] et 1/4 [blanc]~~
2. ~~1/4 [noir] 2/4 [blanc et noir] et 1/4 [blanc]~~
3. ~~100% [blanc et noir]~~
4. ~~3/4 [blanc et noir] et 1/4 [blanc]~~
5. ~~1/4 [blanc et noir] 2/4 [noir] et 1/4 [blanc]~~

F1 100% **A/A'**

F2 25% **A/A**
50% **A/A'**
25% **A'/A'**

2- Pénétrance et Expressivité

Pénétrance

C'est la capacité d'un allèle à s'exprimer dans certains environnement.

- Si la **pénétrance est totale**

tous les individus de même génotype exprimeront le même phénotype.

- Si la **pénétrance est incomplète**

des individus de même génotypes n'exprimeront pas tous le même phénotype.

La pénétrance est mesurée par le % d'individus exprimant le phénotype en question

A ne pas confondre avec la dominance incomplète

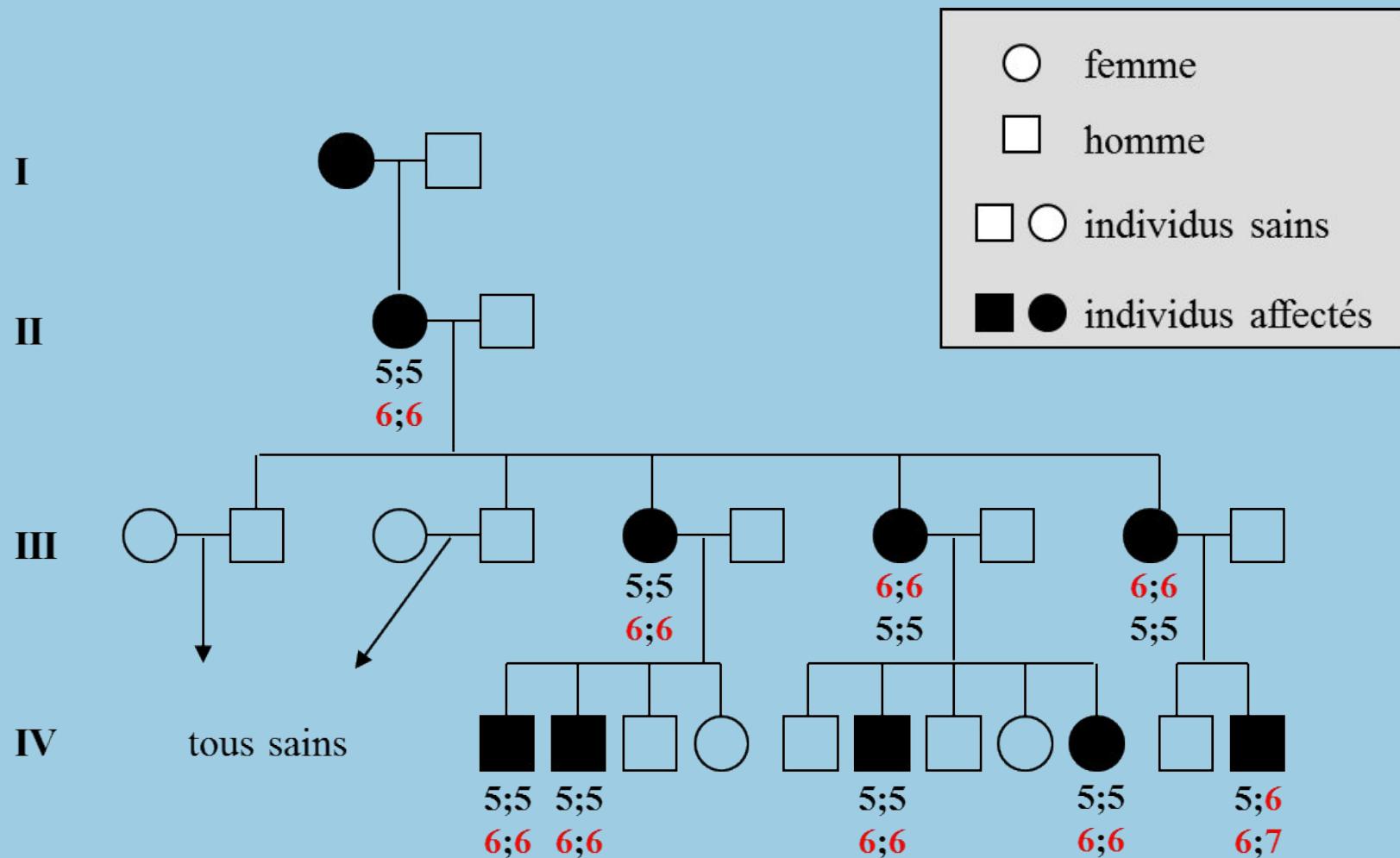
dans laquelle **TOUS** les individus hétérozygotes expriment un phénotype intermédiaire entre celui des 2 parents homozygotes.

Expressivité

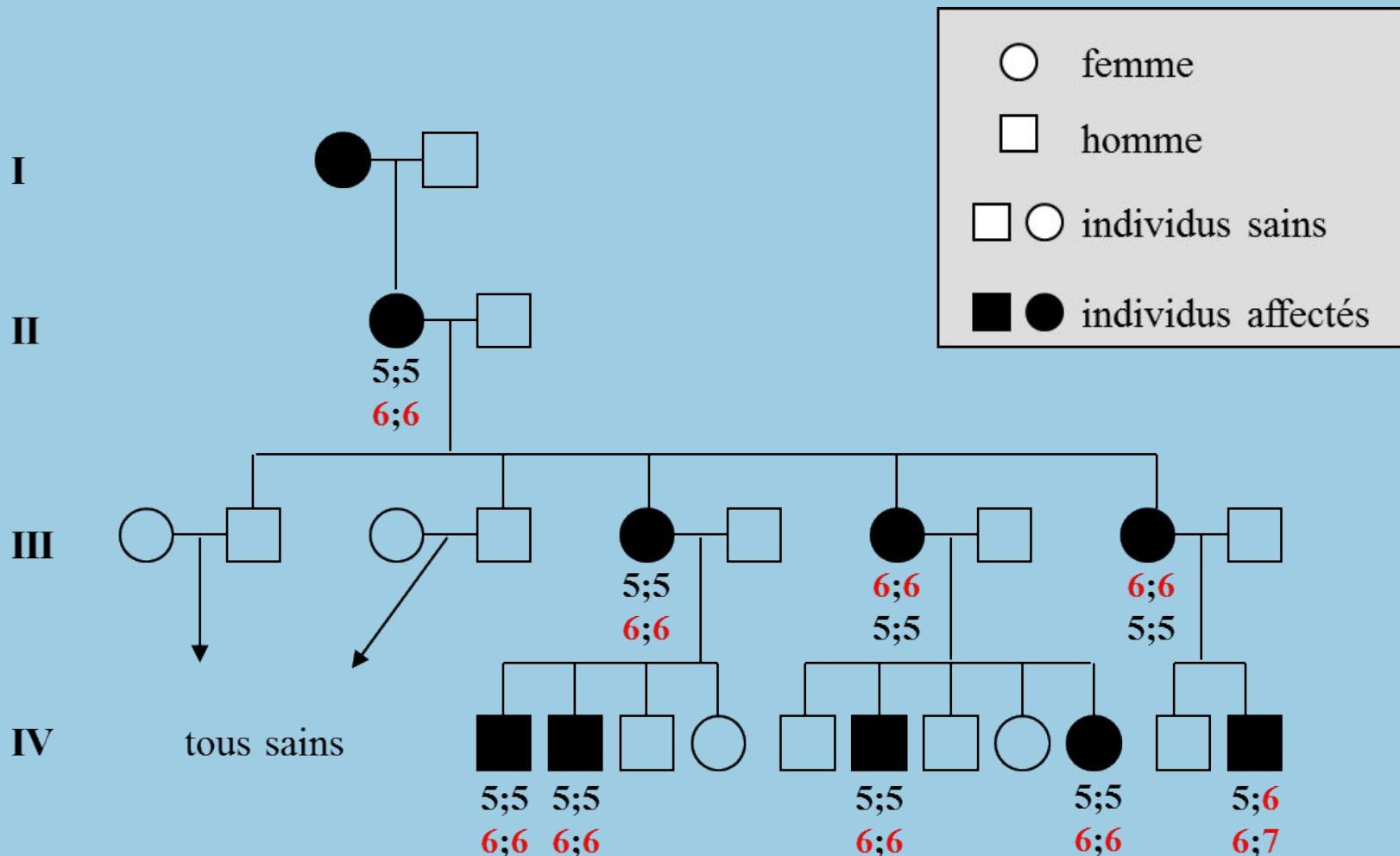
Un caractère, même entièrement pénétrant, peut s'exprimer de manière variable.

Le degré d'expression est appelé *expressivité*.

Exemple : La polydactylie



Dominant ou récessif ?



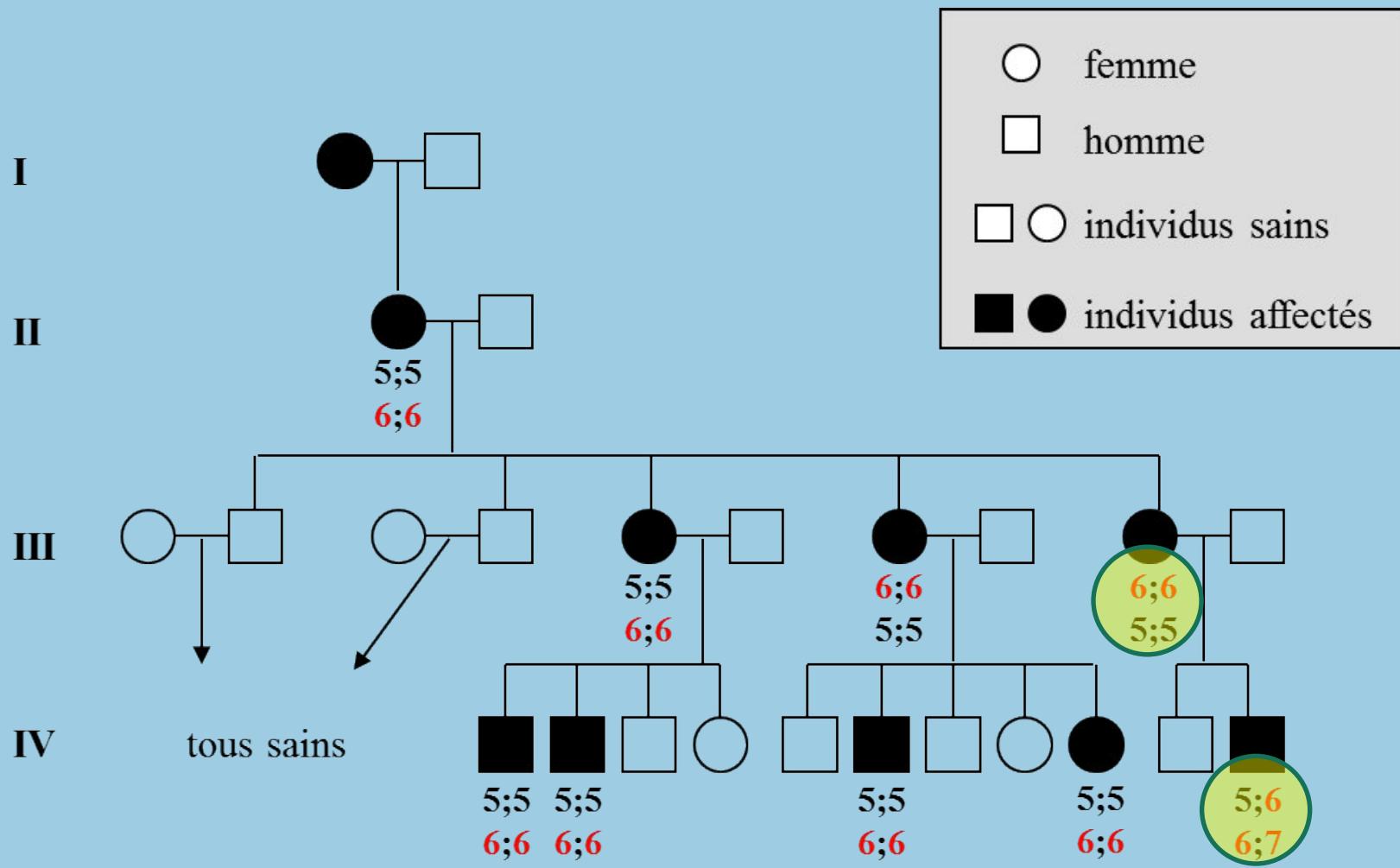
Exemple : La polydactylie

L'allèle **dominant** P est responsable de la formation de doigts et/ou d'orteils surnuméraires (génotype sain pp).

- L'allèle P a une **pénétrance** ?.
- L'allèle P a une **expressivité** ? :



Bernardi et al 2010 *Sao Paulo Med J*



Expression variable.

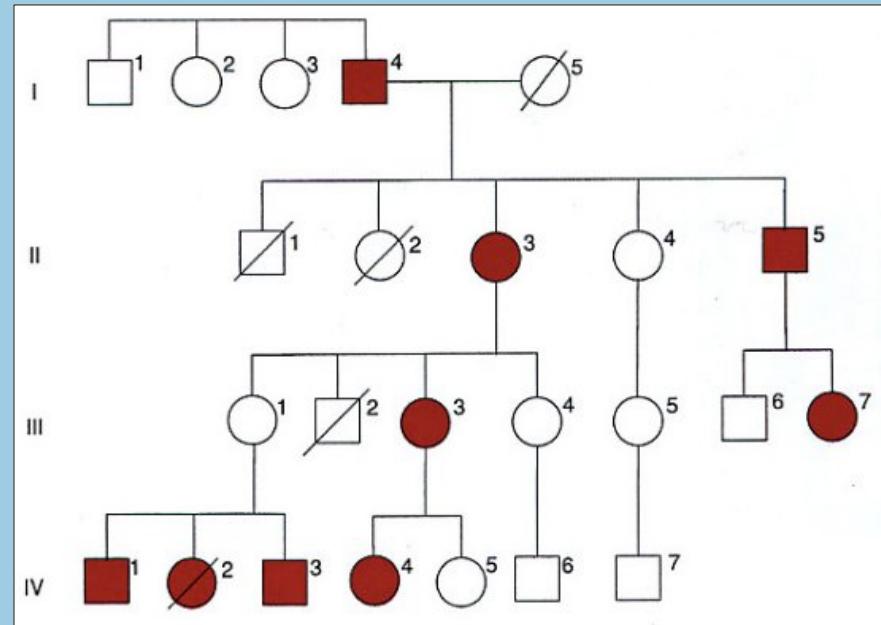
Exemple : La polydactylie

L'allèle dominant P est responsable de la formation de doigts et/ou d'orteils surnuméraires (génotype sain pp).

- L'allèle P a une **pénétrance incomplète** :
des individus Pp ne présentent pas de polydactylie (pas déterminable sur l'arbre...)
- L'allèle P a une **expressivité variable** :
les descendants d'une famille atteinte n'ont pas tous la même malformation.

Exemple: la rétinite pigmentaire chez l'Homme

– mutation **dominante** à transmission mendélienne



- Femme sans symptôme
- Homme sans symptôme
- Homme avec symptôme
- Femme avec symptôme
- /■ Individu décédé

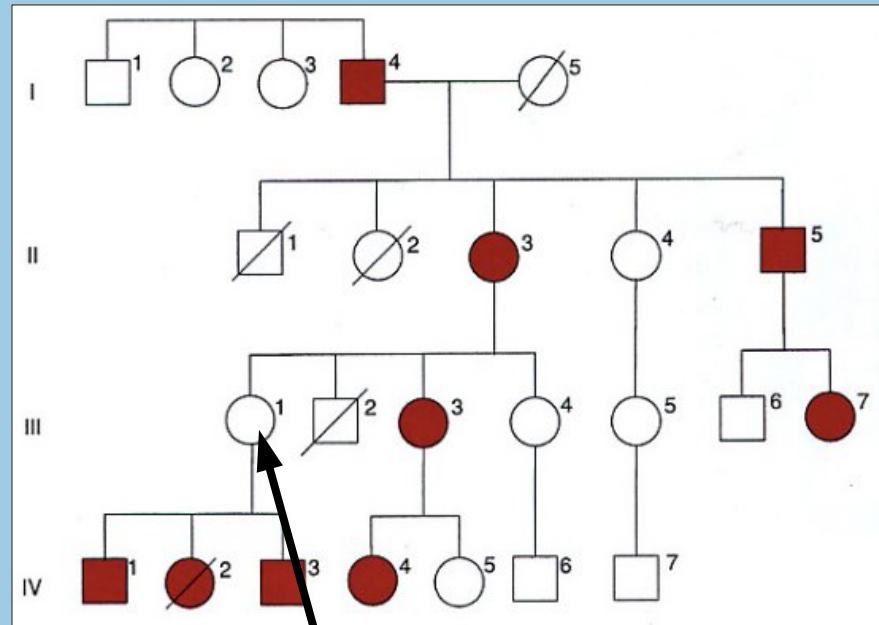
Pénétrance =

$$\frac{\text{porteurs avec symptômes}}{\text{total des porteurs}}$$

Exemple: la rétinite pigmentaire chez l'Homme

- mutation dominante à transmission mendélienne
- L'individu III-1 est porteur de l'allèle mutant mais ne développe pas la pathologie :

la mutation a une pénétrance incomplète.



Porteur mais pas d'expression

Pénétrance =

$$\frac{\text{porteurs avec symptômes}}{\text{total des porteurs}}$$

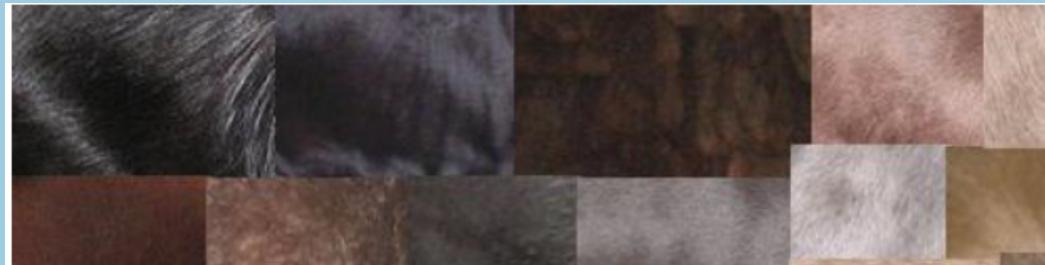
Exemple coloration du pelage des chiens

Mécanisme complexe de détermination de la couleur: au moins 15 gènes :loci de :

- répartition de la synthèse des pigments (où et quand) (A, E, K),
- de couleur et intensité (B, D, I)
- de la répartition du blanc (S, M, H)
- autres loci (C expression de phéomélanine?) , T, F , U etc...

Deux types de pigments :

Eumélanine



Phéomélanine



Exemple coloration du pelage des chiens

Locus E (“Extension”) Allèles E (Brun Noir) e (jaune, brun clair) Em (masque) épistatique sur A et K

Locus K (Dominant Black) coloration noire, au moins 3 allèles(B,y bk)

B inhibe le locus A, K^b: bandes

Locus A (Agouti) au moins 4 allèles

A^y(Jaune sable)>a^w (agouti)> a^t (jaune clair)>a (noir recessif)

dépend de K

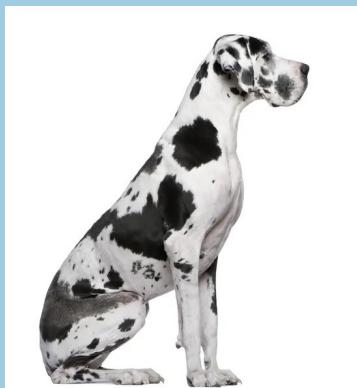
Locus B (Brown) Au moins 4 allèles B> b^s, b^c, b^d pelage brun si homozygote récessif

Locus D (Dilution) 2 allèles, pelage gris (bleu) ou brun clair (isabella)

Locus S (Spotting) (3 allèles?) taches de taille variable sur le corps

Locus M (Merle) (nombre d'allèle? Expressivité variable?) zones diluées et zones colorées normalement

Locus H (harlequin) seulement chez les merles, augmente les zones normalement colorées. (ex grand danois)



Une forme d'albinisme chez le chien

Un autre gène



Thèse Simi MG 2016

Mutation d'un gène impliqué dans l'acidification des mélanosomes
gène SLC45A2

Des individus possédant des génotypes identiques peuvent avoir des phénotypes différents :

Ex MITF 4 allèles, S, s^i , s^w , s^p Extension de la couleur blanche.
S est dominant incomplet.

L'allèle dominant du gène S produit une couleur « solide », pleine. L'apparition de zones blanches sur la robe des mammifères (phénotype Piebald) dépend de l'allèle s^p

Le gène S code pour un facteur de transcription. (microphthalmia-associated transcription factor gene ou MITF)

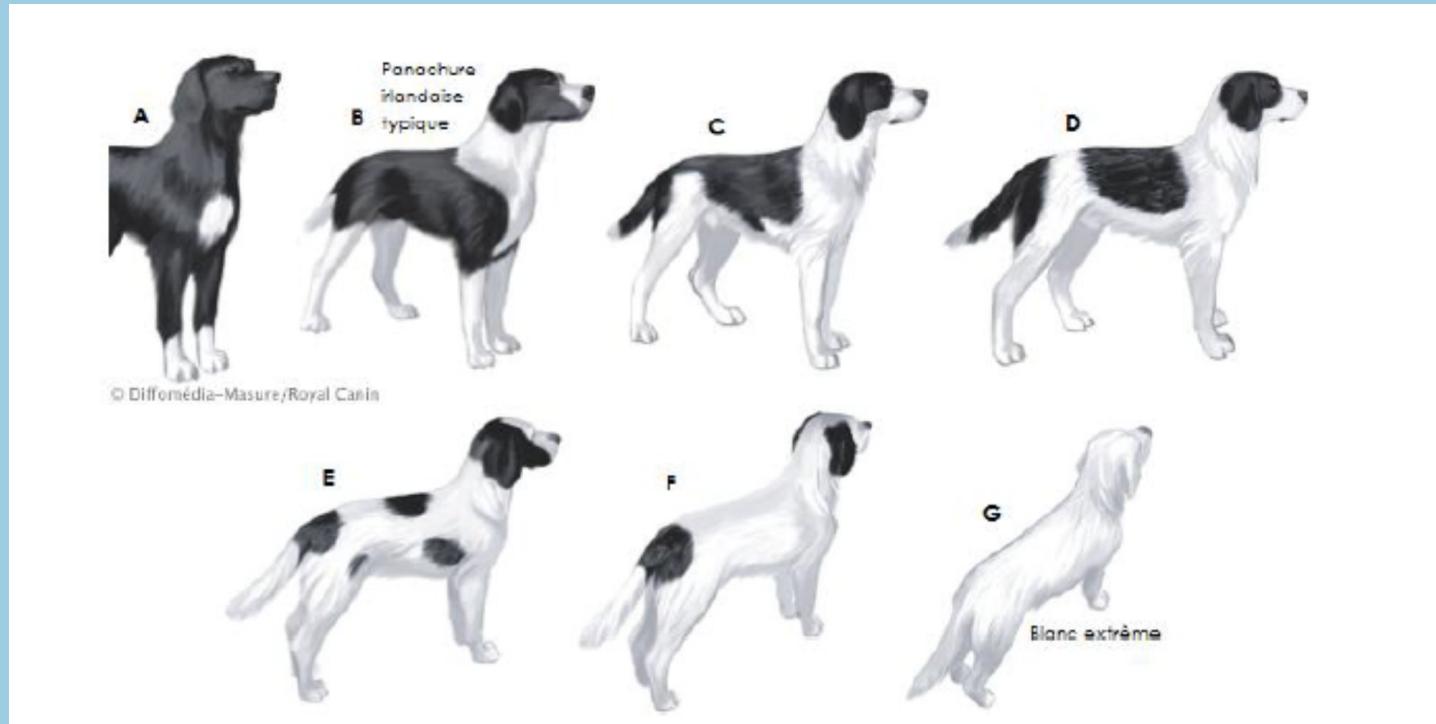
L'étendue des régions blanches dépend du niveau d'expression de l'allèle s^p (expressivité)

Exemples de dominance incomplète = Phénotypes « intermédiaires »

Ex MITF 4 allèles, S, s^i , s^w , s^p Extension de la couleur blanche.

S est dominant incomplet. (A et B même génotypes S/s^p)

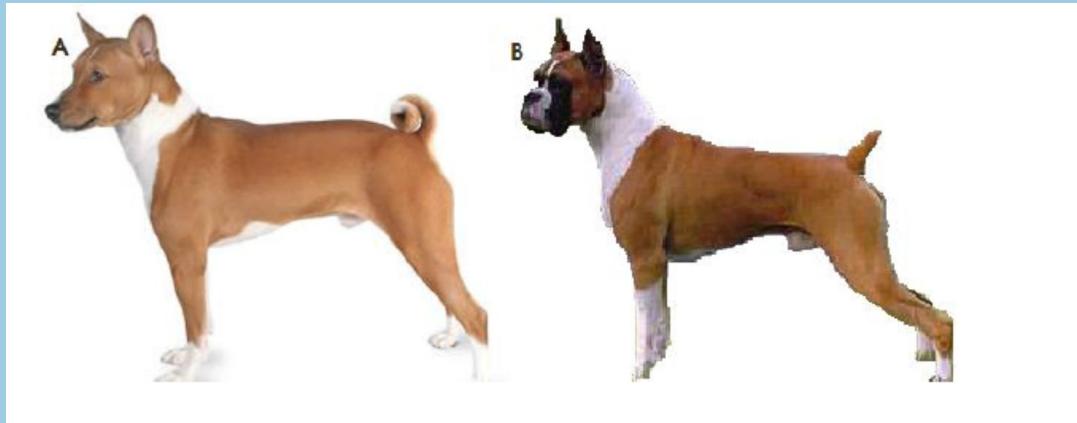
F et G s^w/s^w



Thèse Simi MG 2016

Gène MITF et pelage du chien

Locus S				
Gène	MITF			
Produit	Facteur de transcription <i>microphthalmia-associated transcription factor</i> (MITF) dans les mélanocytes			
Rôle	Migration, survie et développement des mélanocytes			
Allèles (par ordre de dominance)	s	s^i allèle qui pourrait être à un autre locus	s^p	s^w allèle dont l'existence est remise en question
Phénotype	absence de panachure blanche	- panachure irlandaise si s^i/s^i - panachure limitée si S/s^i	- panachure blanche développée (>50%) si s^p/s^p - panachure plus limitée si s^p/S ou s^p/s^i	- robe essentiellement blanche si s^w/s^w (pourrait aussi correspondre à un génotype s^i/s^i et s^p/s^p si s^i est un allèle d'un autre locus) - panachure plus limitée si hétérozygotie avec un autre allèle
Mutation responsable		Combinaison de mutations dont Lp long ~200 pb en amont de l'exon 1M	Combinaison de mutations dont : - Lp long ~200 pb en amont de l'exon 1M - insertion SINE ~ 3 kb en amont de l'exon 1M - possiblement, délétion de 12 pb dans exon 1B	
Action	Expression de <i>MITF-M</i> permettant migration, survie et développement des mélanoblastes et mélanocytes	Diminution de l'expression de <i>MITF-M</i> limitée	Diminution de l'expression de <i>MITF-M</i> importante	Altération plus importante que pour l'allèle s^p Ou association de l'effet de s^p et de s^i



Panachure irlandaise: blanc au poitrail, cou, et aux extrémités (pattes, queue).

s^i / s^i : Irish spotting (Basenji) (A) fixé

S / s^p : Pseudo irlandais Boxer (B) plus aléatoire

s^i / s^p : Pseudo irlandais

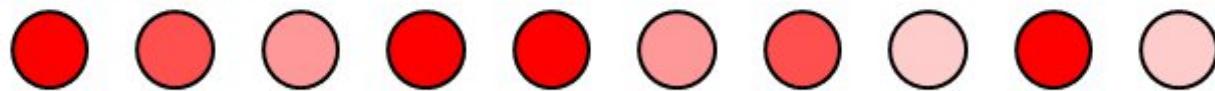
Le phénotype peut changer aussi selon la race de l'animal.

En résumé

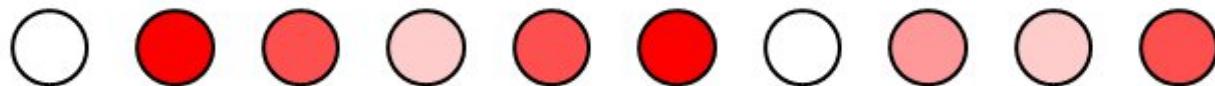
Pénétrance variable



Expressivité variable



Pénétrance et expressivité variables



3- Les allèles létaux

Induisent la mort de l'individu avant maturité, ou pendant la période pré- ou post-natale.

De tels allèles sont appelés létaux.

Si l'allèle létal est dominant :

Aucune transmission possible à la génération suivante.

Un tel allèle peut survenir par mutation d'un allèle sain.

L'allèle létal dominant est éliminé dès qu'il survient.

Ex Favisme (déficit en Glucose 6 déhydrogénase)
Liaison au X , peut engendrer le décès par hémolyse
suite à l'ingestion de fèves, ou de médicaments antipaludéens
ou de vitamine C en grande quantité.

Si l'allèle létal est récessif :

Seuls les homozygotes pour cet allèle meurent.

Les individus hétérozygotes sont dit « porteurs sains ».

Dans certains cas, les hétérozygotes peuvent se différencier des individus sauvages. (dominance partielle? Ex achondroplasie)

Létalité

Le fardeau génétique :

chaque génome comporte un petit nombre d'allèles létaux.

La létalité chez les descendants homozygotes les 2 parents hétérozygotes porteurs sains.

avortements spontanés ou plus tardivement durant le développement

(5% de la population Française serait porteuse de l'allèle conférant la mucoviscidose).

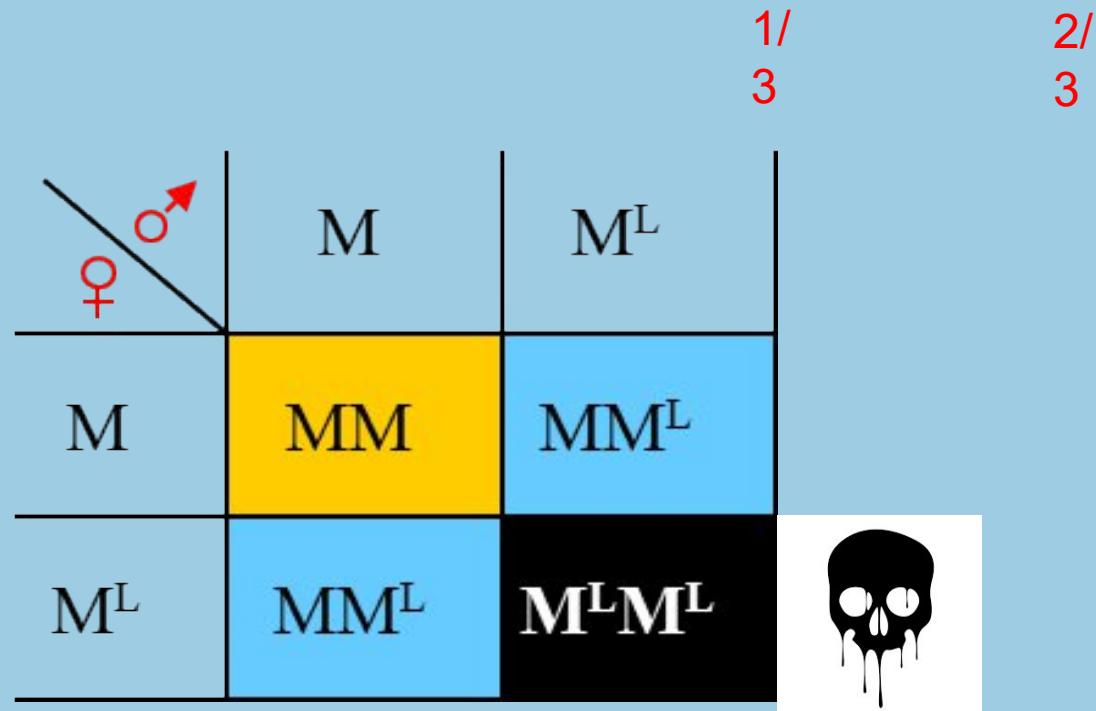
Exemple de monohybridisme: le chat de Manx

- M est l'allèle sauvage
- M^L est l'allèle létal (si homozygote)



P	MM	x	M ^L M	→	F1	50% MM	+	50% MM ^L
	[wt]		[sans queue]			[wt]		[sans queue]

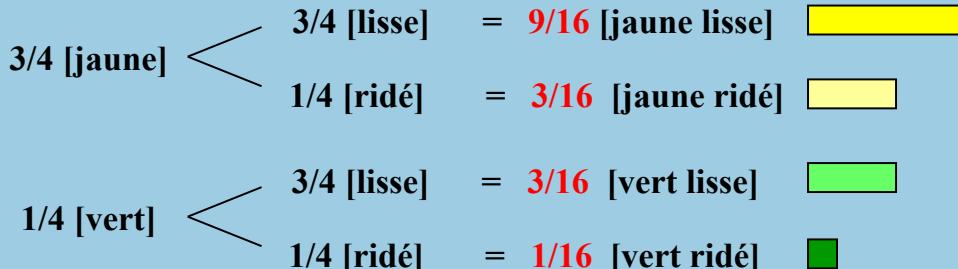
P	M ^L M	x	M ^L M	→	F1	33% MM	+	66% MM ^L
	[sans queue]		[sans queue]			[wt]		[sans queue]



Les allèles létaux et le dihybridisme

$J/j L/l \times J/j L/l$

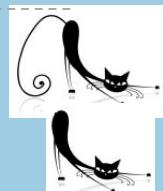
di-hybridisme mendélien (rappel)



$A/a t/t' \times A/a t/t'$

avec: $A/_$ [noir] et a/a [blanc]

di-hybridisme avec 1 allèle léthal



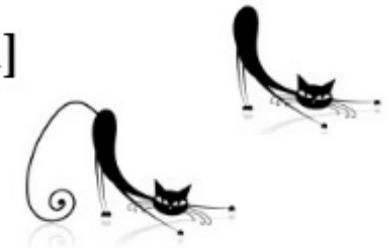
disparition d'une partie de la population :

- modif du nombre des proportions des classes phénotypiques

Au final on a...

Avec
létalité

$$3/4 \text{ [noir]} \begin{cases} 2/3 \text{ [man]} \\ 1/3 \text{ [+]} \end{cases} = \begin{cases} 6/12 \text{ [noir Man]} \\ 3/12 \text{ [noir +]} \end{cases}$$



$$1/4 \text{ [blanc]} \begin{cases} 2/3 \text{ [Man]} \\ 1/3 \text{ [+]} \end{cases} = \begin{cases} 2/12 \text{ [blanc Man]} \\ 1/12 \text{ [blanc +]} \end{cases}$$



4- Hérédité liée au sexe

Jusqu'à présent

Un croisement et son croisement réciproque donnent la même descendance.

Mise en évidence

Expériences de Doncaster et Raynor 1906

Ségrégation de la couleur des ailes du papillon Zérène du groseillier *Abraxas grossulariata*.

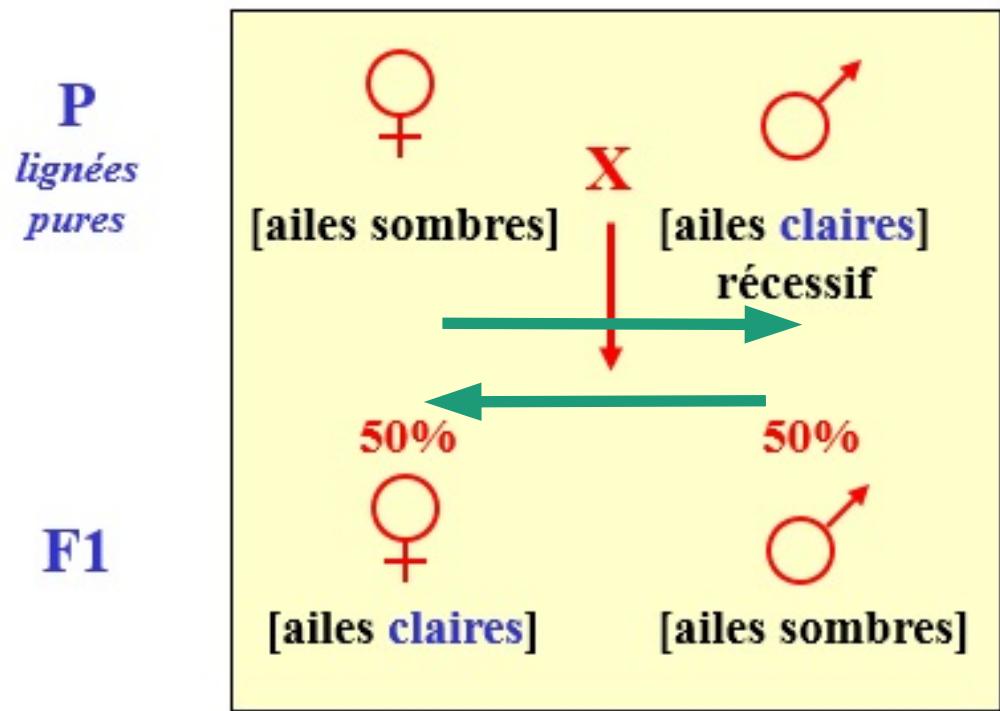
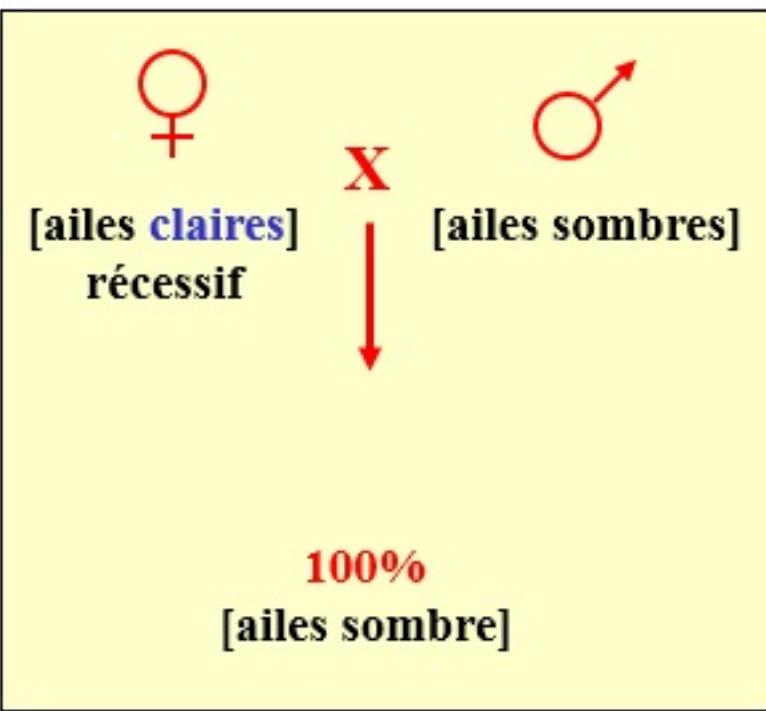
Deux lignées sont utilisées:

- Couleur d'ailes claire: C
- Couleur d'aile sombre: S



wikipedia

Le sexe des parents modifie le résultat



Héritage zig-zag

F1 non homogène

= Les croisements ne sont pas réciproques

Déduction:

Premier croisement:

L'allèle S (sombre) domine l'allèle C (clair)

Deuxième croisement:

Phénotype parental inversé en F1 : Importance du sens du croisement le gène de coloration des ailes est lié au sexe

Chez les papillons:

- les males sont homogamétiques ZZ
- les femelles sont hétérogamétiques ZW

Le gène déterminant la couleur de l'aile est donc porté par ?



X



[ailes claires]

récessif

[ailes sombres]

100%
[ailes sombre]

X



[ailes sombres]

[ailes claires]

récessif



[ailes claires]

[ailes sombres]

Hérédité zig-zag

X

Y

X

XX

XY

X

XX

XY



[ailes sombres]



[ailes claires]

PAS COMPATIBLE !

X

Y

X

XX

XY

X

XX

XY



[ailes sombres]



X



[ailes claires]

récessif

[ailes sombres]

100%
[ailes sombre]

	Z ⁺	Z ⁺	
Z ¹	Z ¹ Z ⁺	Z ¹ Z ⁺	♂ 50%
W	WZ ⁺	WZ ⁺	♀ 50%



X



[ailes sombres]

[ailes claires]

récessif



[ailes claires]

[ailes sombres]

Hérédité zig-zag

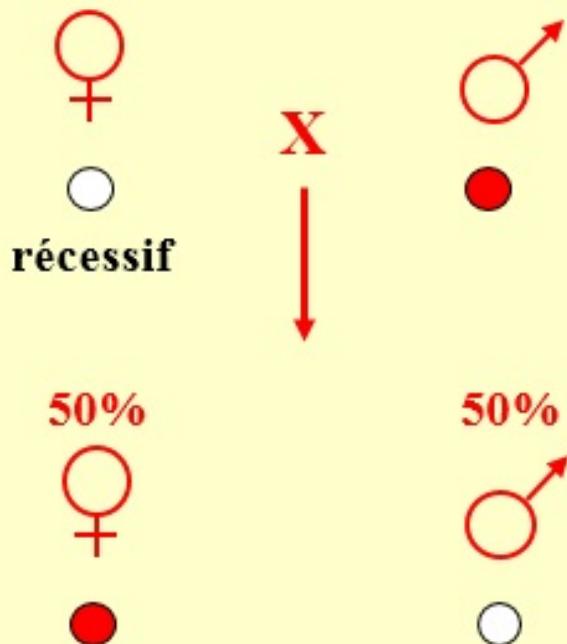
	Z ¹	Z ¹	
Z ¹	Z ¹ Z ⁺	Z ¹ Z ⁺	♂ 50%
W	WZ ¹	WZ ¹	♀ 50%

Expériences de Morgan 1909

- Identification d'une drosophile mâle mutante à œil blanc: mutation « white » (type sauvage rouge brique).

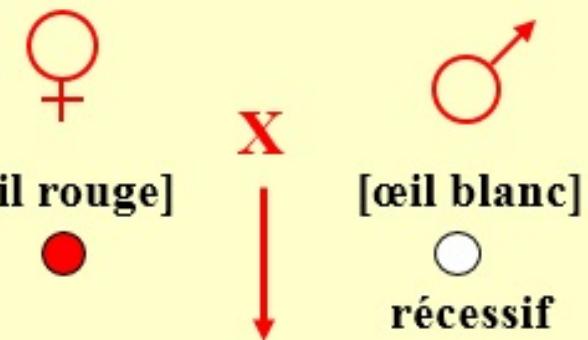


Croisements réciproques non homologues



P
lignées pures

F1



F1 non homogène
Hérédité "zig-zag"

Détermination du sexe chez la drosophile

- Male au génotype (hétérogamétique) XY
- Femelle au génotype (homogamétique) XX

La coloration de l'œil est liée à ?

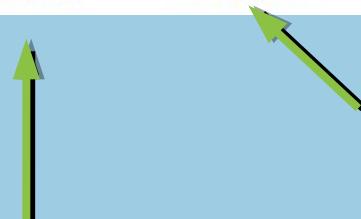
♀ X ♂

[œil blanc] [œil rouge]

F1	X ⁺	Y
X ^w	X^wX⁺	X ^w Y
X ^w	X^wX⁺	X ^w Y

♀ ♂

50% 50%



Parents

♀ X ♂

[œil rouge] [œil blanc]

F1	X ^w	Y
X ⁺	X^wX⁺	X ⁺ Y
X ⁺	X^wX⁺	X ⁺ Y

♀ ♂

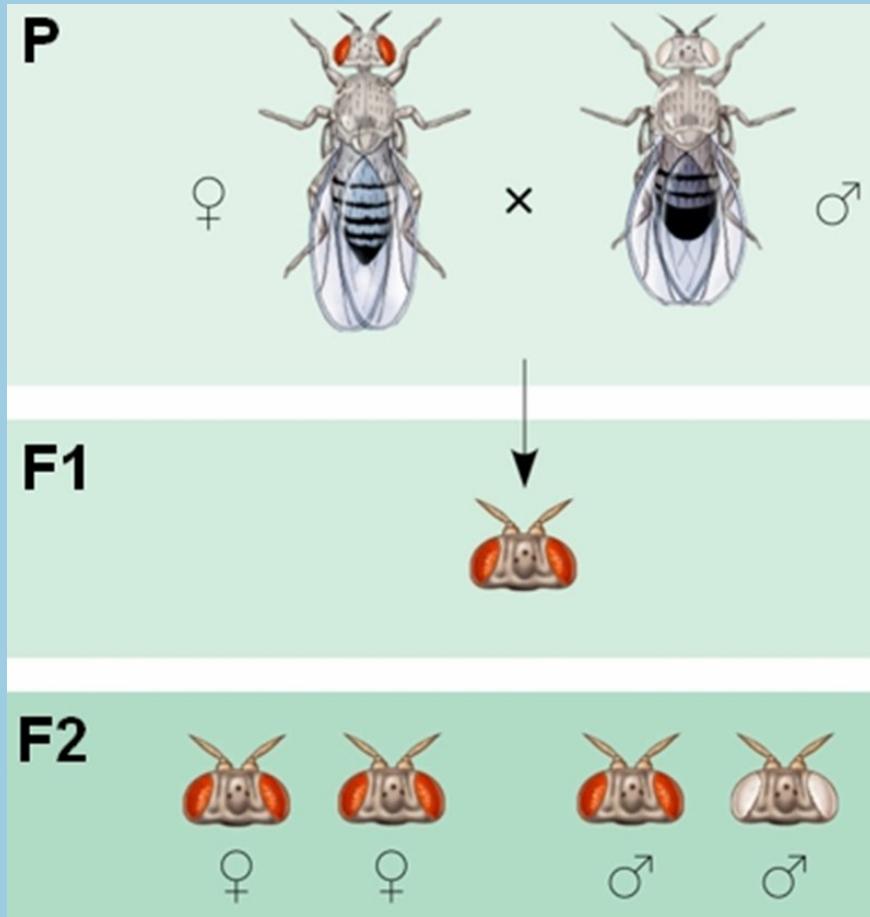
50% 50%



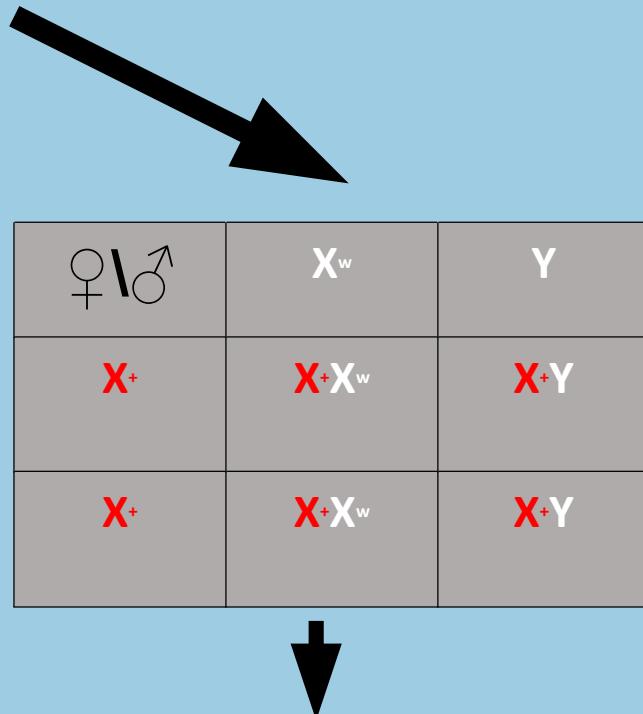
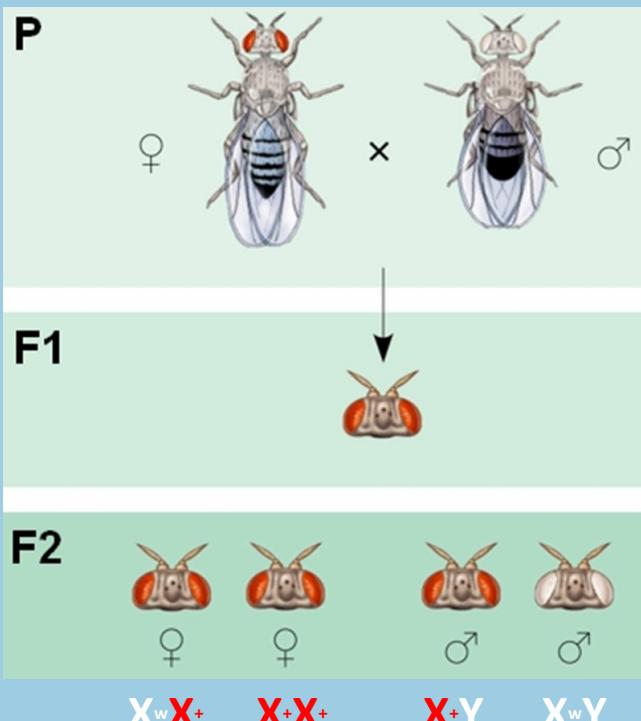
Les mâles sont hétérogamétiques
Les mâles F1 sont hémizygotes pour la mutation

Les femelles sont homogamétiques

Les femelles F1 sont hétérozygotes pour la mutation



- La proportion des phénotypes est 3:1 [R] / [B] (ou $\frac{3}{4}$ / $\frac{1}{4}$)
- 2 fois plus de femelles à "yeux rouges" que de mâles
- 50% males "yeux rouges" et 50% "yeux blanc"
- Tous les individus aux yeux blanc sont des mâles



$$1/2 X^+ \quad \begin{cases} 1/2 X^+ \\ 1/2 X^w \end{cases} \quad \begin{array}{c} \xrightarrow{\hspace{1cm}} \\ \xrightarrow{\hspace{1cm}} \end{array} \quad \begin{array}{l} 1/4 X^+X^+ \\ 1/4 X^+X^w \end{array}$$

$$1/2 Y \quad \begin{cases} 1/2 X^+ \\ 1/2 X^w \end{cases} \quad \begin{array}{c} \xrightarrow{\hspace{1cm}} \\ \xrightarrow{\hspace{1cm}} \end{array} \quad \begin{array}{l} 1/4 X^+Y \\ 1/4 X^wY \end{array}$$

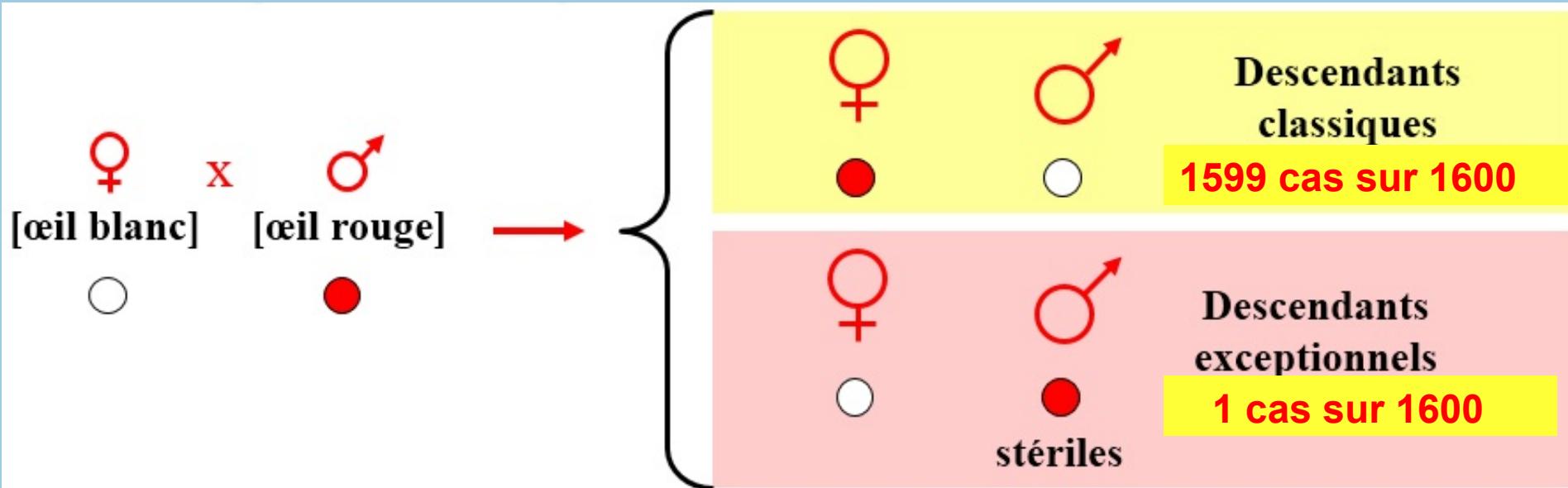
$$\begin{aligned} \text{♀} &: 1/2 X^+ \quad 1/2 X^w \\ \text{♂} &: 1/2 X^+ \quad 1/2 Y \end{aligned}$$

- Si les croisements réciproques ne donnent pas les mêmes résultats
- si la proportion phénotypique entre mâles et femelles est différente

Pensez à une hérédité liée au sexe

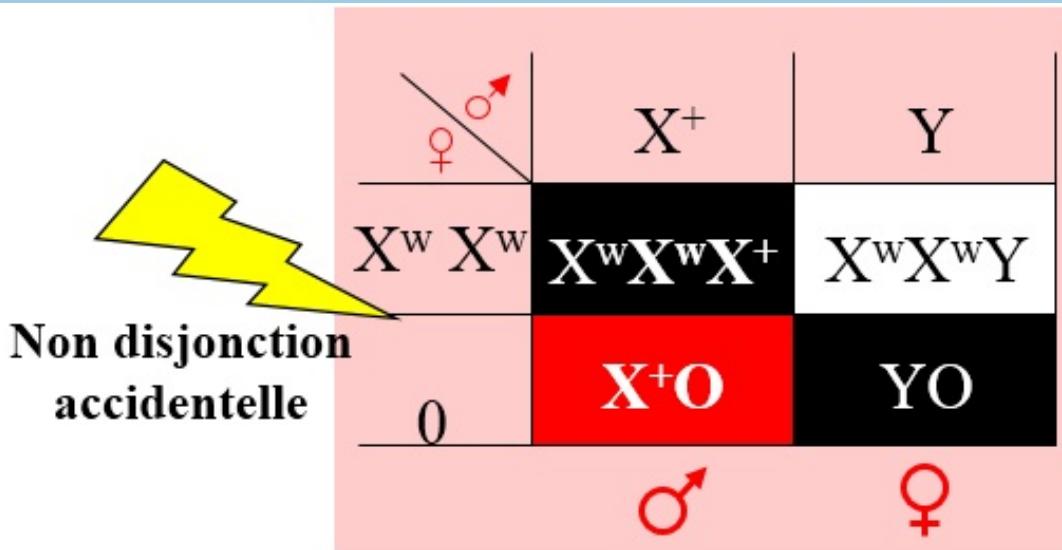
5- Aneuploïdie et gonosome

Expériences de Bridges



Les individus n'ayant pas un nombre de chromosomes multiple de "n" sont appelés **aneuploïdes**.

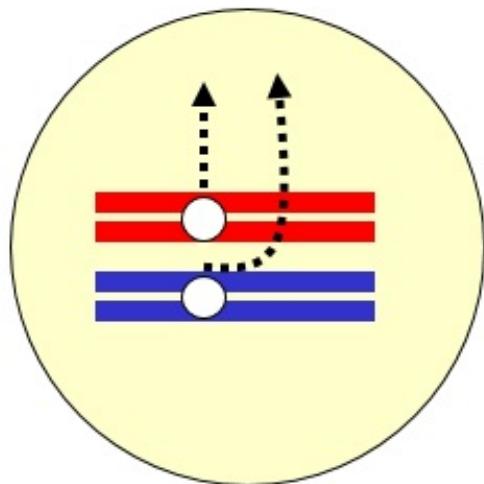
Le sexe des drosophiles dépend de la balance génique : c'est à dire du nombre de chromosomes X (déterminants femelles) par rapport au nombre d'autosomes (déterminants mâles).
Y est indispensable pour la fertilité.



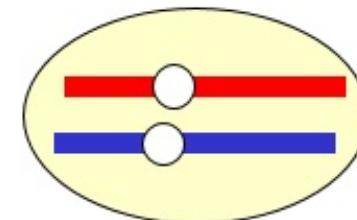
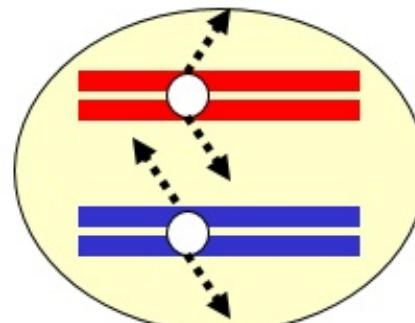
1 X	= mâle
2 à 3 X	= femelles
Y	= fertilité mâle

- Létal
- Yeux blancs
- Yeux rouges

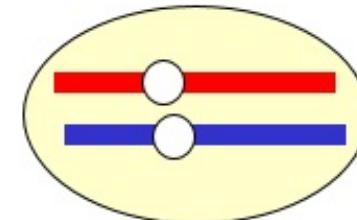
Non-disjonction à la 1ère division



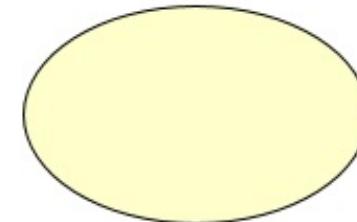
2ème division



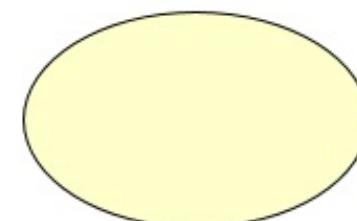
$n + 1$
trisomie



$n + 1$



$n - 1$
monosomie

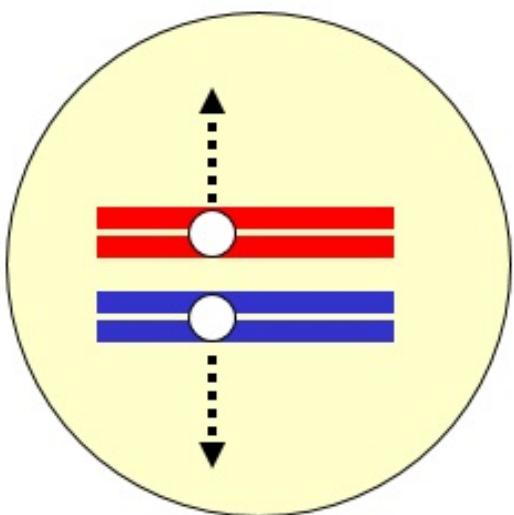


$n - 1$

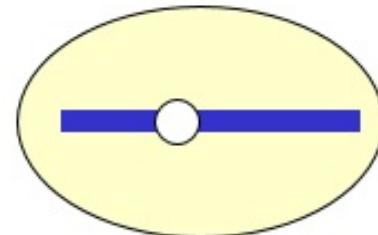
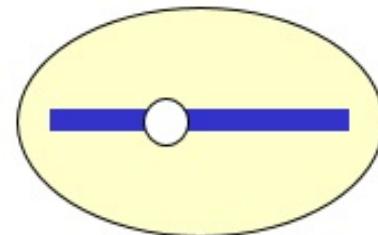
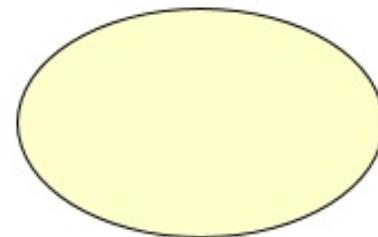
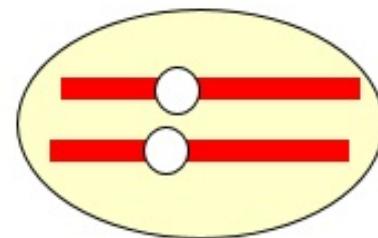
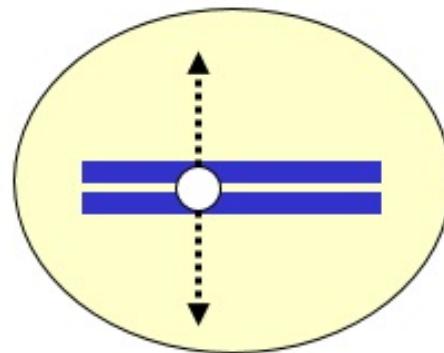
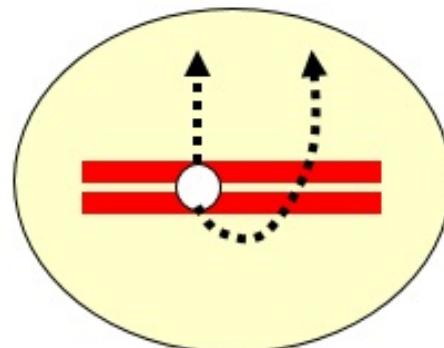
La non-disjonction des chromosomes homologues conduit à l'aneuploïdie

Elle touche aussi bien les chromosomes sexuels que les autosomes.

1ère division



Non-disjonction à la 2ème division



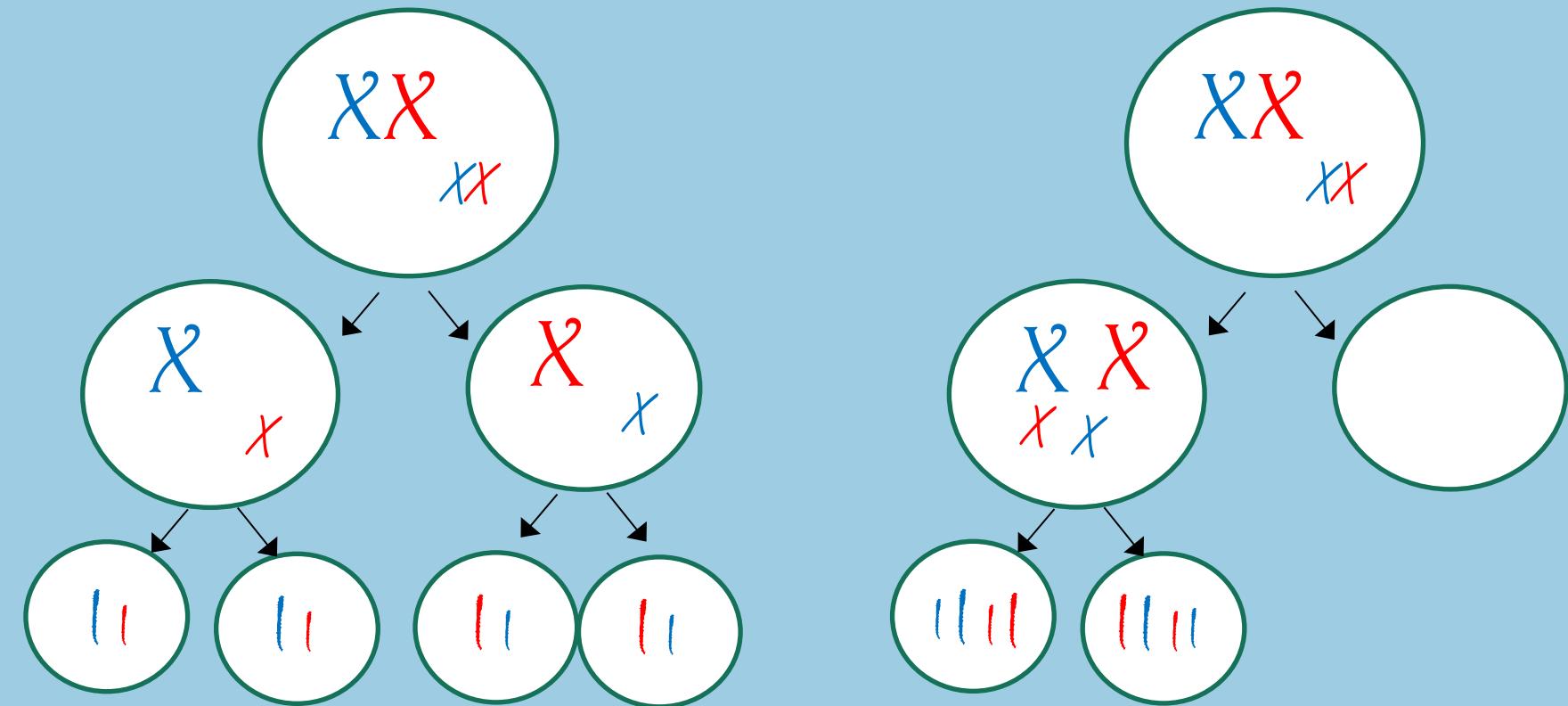
$n + 1$

$n - 1$

n

n

La non-disjonction des chromatides sœurs conduit aussi à l'aneuploïdie



formation de gamètes diploïdes $2n$ qui engendrent des zygotes triploïdes

Détermination du sexe Chez les mammifères

- Système XY, avec mâles hétérogamétiques.
- le sexe mâle est déterminé par la présence du chromosome Y chez les mammifères.
- individus aneuploïdes, (non-disjonction des chromosomes sexuels) :

Syndrome de Turner (X0) :

- Femmes ne possédant qu'un seul chromosome X (**2n-1 = monosomie X**). Résultat d'une fécondation entre un gamète n et un gamète n-1.
- Symptômes : petite taille, stérilité (ovaires rudimentaires), repli cutané entre la nuque et les épaules. Malformations des reins et de l'aorte...
- Fréquence : 1/2500
Seule monosomie viable chez l'espèce humaine.

Syndrome de Klinefelter (XXY) :

- Hommes possédant 1 chromosome Y et 2 chromosomes X ($2n+1 = \text{trisomie}$). Résultat d'une fécondation entre un gamète n et un gamète n+1.
- Symptômes : grande taille, stérilité (testicules atrophiés), troubles du comportement, retard mental léger...
- Fréquence : 1/1000

- Syndrome triple X (XXX) :

Femmes , fréq 1/1000?

Pas de symptômes

- « Syndrome 47 » (XYY) :

Hommes, freq 1/1000

pas ou peu de symptômes

Bilan de la détermination du sexe chez la drosophile et l'homme :

	Chromosomes sexuels			
	XX	XY	XXY	XO
<i>D. Melanogaster</i>	♀	♂	♀	♂
<i>H. sapiens</i>	♀	♂	♂	♀

Les chromosomes sexuels subissent une ségrégation allélique lors de la méiose de la même manière que les autosomes

Les caractères liés au sexe (et donc le sexe) présentent une hérédité mendélienne

Définitions

Autosomes/Gonosome

Autosomes : chromosomes non sexuels, qui vont par paires dans les espèces diploïdes.

Gonosomes : chromosomes sexuels, dont la présence détermine le sexe.

Homo-gamétique : se dit du sexe qui porte les deux mêmes gonosomes. Ex : femelle mammifère XX

Hétéro-gamétique : se dit du sexe dont les gonosomes sont différents. Ex : mâle mammifère XY

Hémi-zygotie : le fait pour un organisme diploïde et hétérogamétique, de ne porter qu'un seul allèle sur un gonosome, sans présence du locus homologue sur l'autre gonosome

Définitions

Euploïdie

Le fait que la cellule ou l'individu ait le nombre normal de chromosome

Polyplioïdie, polyploïde : le génome est équivalent à un nombre entier de copie de génome haploïde. Exemple: triploïde = trois de chaque chromosome. (huitre de culture, albumen de la graine...)

Aneuploïdie, aneuploïde : le nombre de chromosome est anormal car non multiple entier de n.

Trisomie : un chromosome est présent en 3 exemplaires. Seules les trisomies 21, 18 et 13, XXX , XXY, XYY sont viables dans l'espèce humaine.

Questions

Organisme O avec 2 phénotypes [A] (allèle A) et [B] (allèles a)

Croisement de ♀ [A] et de ♂ [B]

Tous les individus de la F1 sont [A]

Quel est l'individu homogamétique?

Organisme O avec 2 phénotypes [A] (allèle A) et [B] (allèles

a)

Croisement de ♀ [A] et de ♂ [B]

Tous les individus de la F1 sont [A]

Quels est l'individu homogamétique?

Si ♂ homogamétique (Z^aZ^a) on aura

♀ [A] \times ♂ [B]
 Z^aW Z^aZ^a

Z^aW ♀ [B] Z^aZ^a ♂ [A]

Non!

Donc femelle est homogamétique



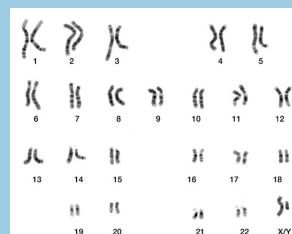
6- Déterminisme du sexe chez les mammifères

Le syndrome de féminisation testiculaire chez l'homme

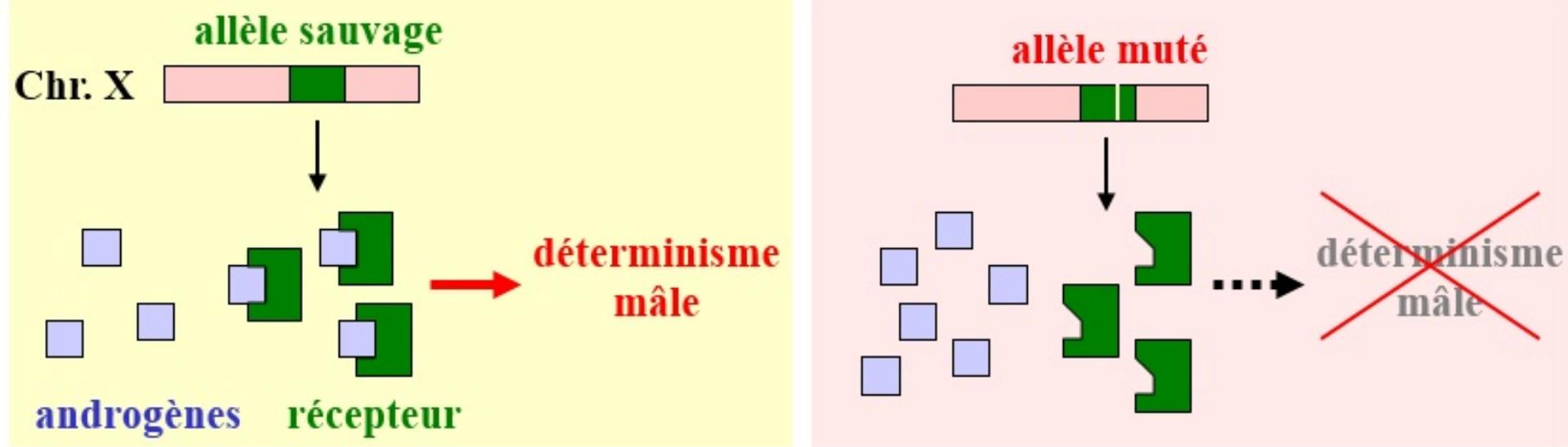
Ces personnes sont **génétiquement des hommes** (XY) mais portent. La présence d'une mutation sur un gène du chr X induit un **développement féminin** dès l'embryogenèse (présence d'organes génitaux externes féminins mais absence d'utérus).

Ces femmes sont stériles.

Fréquence : 1 / 65 000



By National Human Genome Research Institute, http://www.genome.gov/Images/EdKit/bio1c_large.gif, Public Domain,



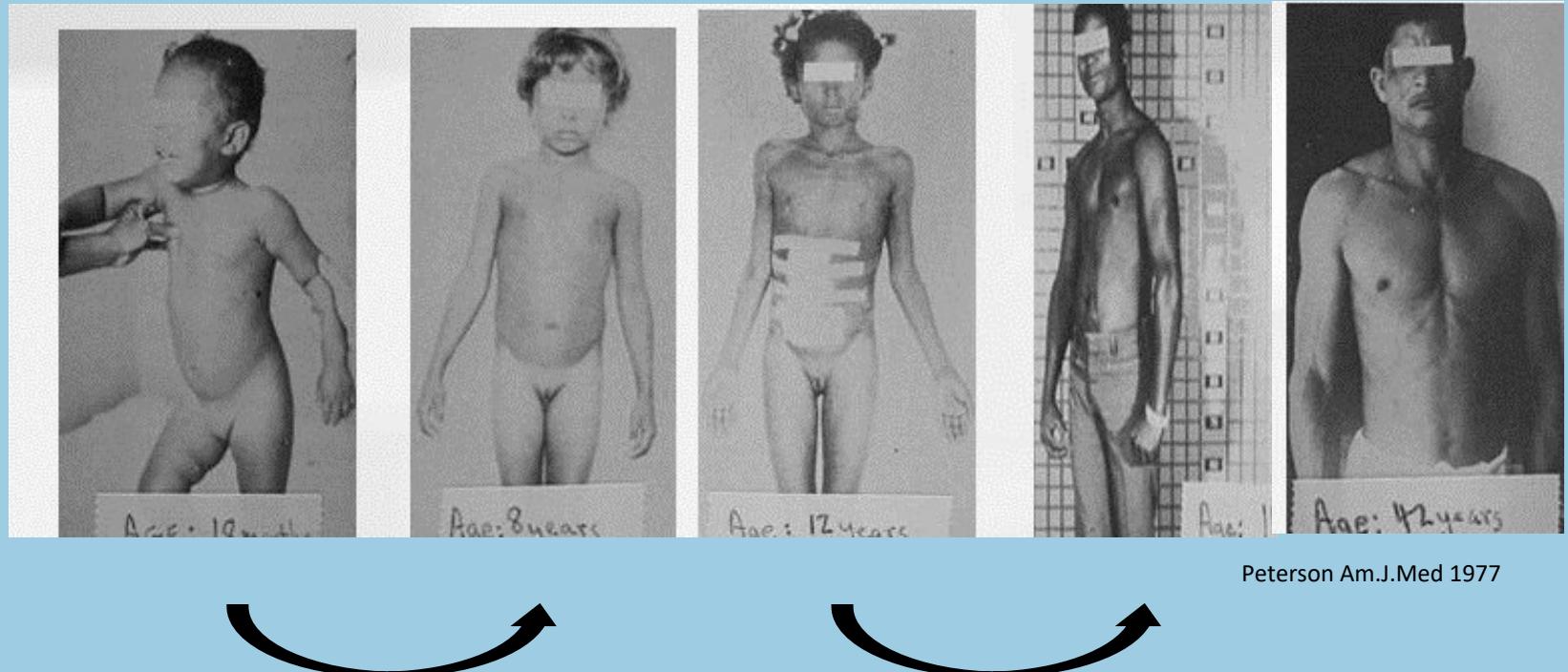
Testostérone produite mais pas détectée (pas de différentiation mâle)

Mais production d'hormones antimüllerienne (donc pas d'ovaires, trompes, utérus...)

Mutation de la 5α réductase

- Conversion de testostérone en dihydro-testostérone (indispensable au développement de l'embryon mâle)
- Enfant de type féminin à la naissance mais à la puberté, action de la testostérone sur organes externe et masculinisation
- Changement de sexe à la puberté, souvent stériles.
- Le cerveau est exposé à la testostérone

Mutation de la 5α réductase

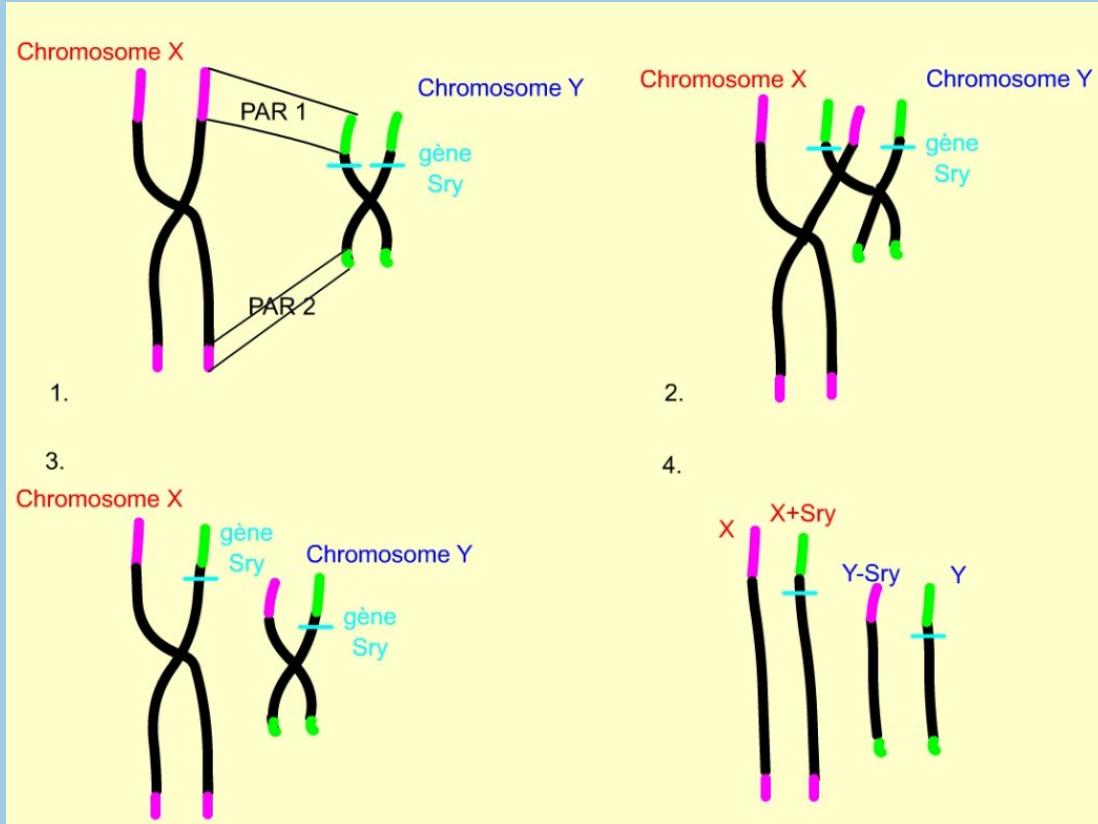


□ Cas d'inversions sexuelles

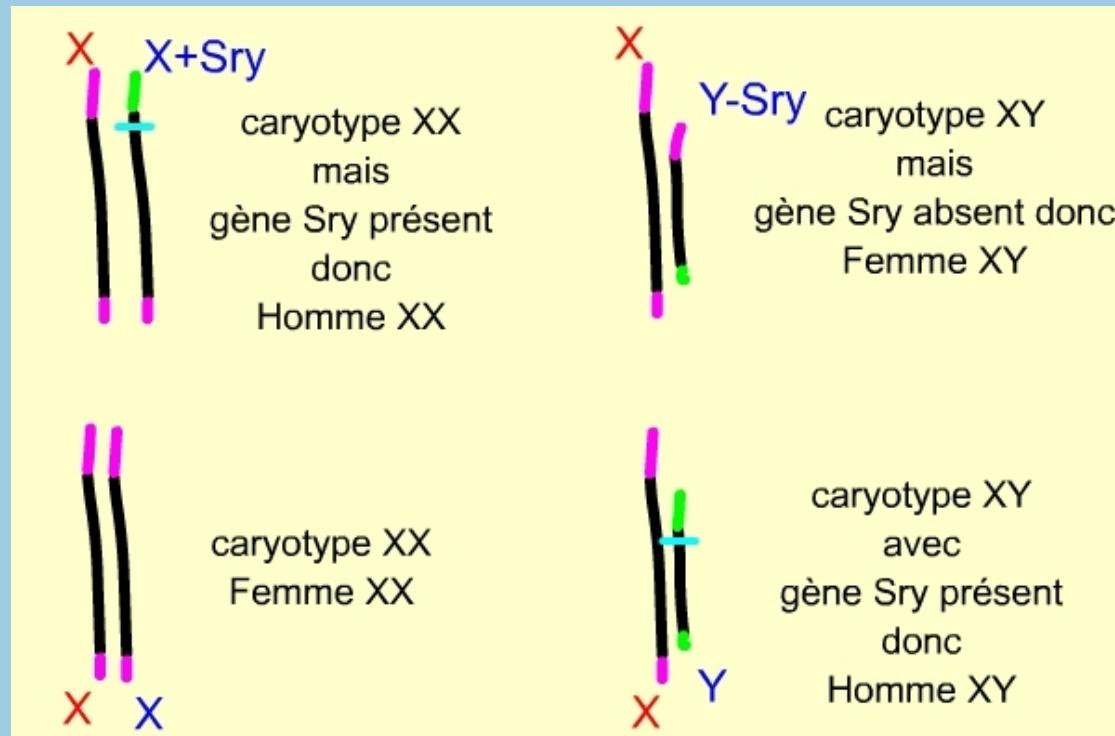
XX : mâle XX stérile ; 1/20 000 naissances ;

XY : femelle XY stérile ; 1/10 000 naissances.



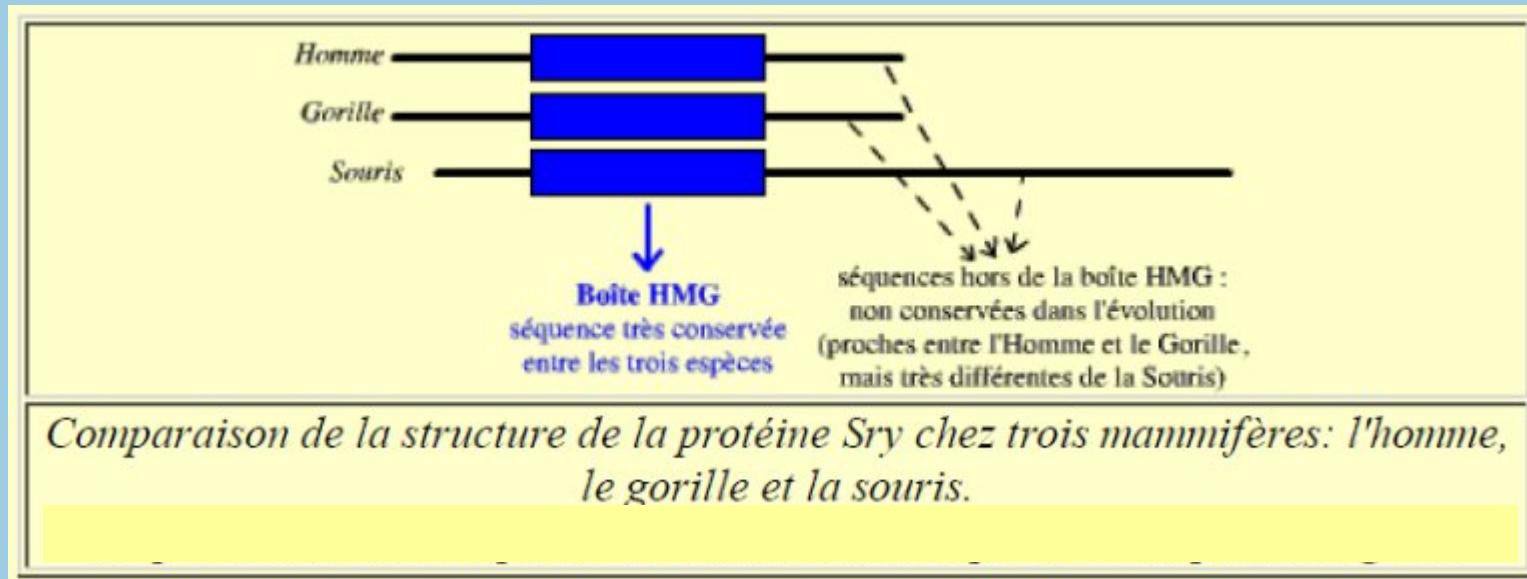


Pendant la méiose crossing over entre X et Y
 Translocation du gène *sry* (sex determining region of Y chromosome)

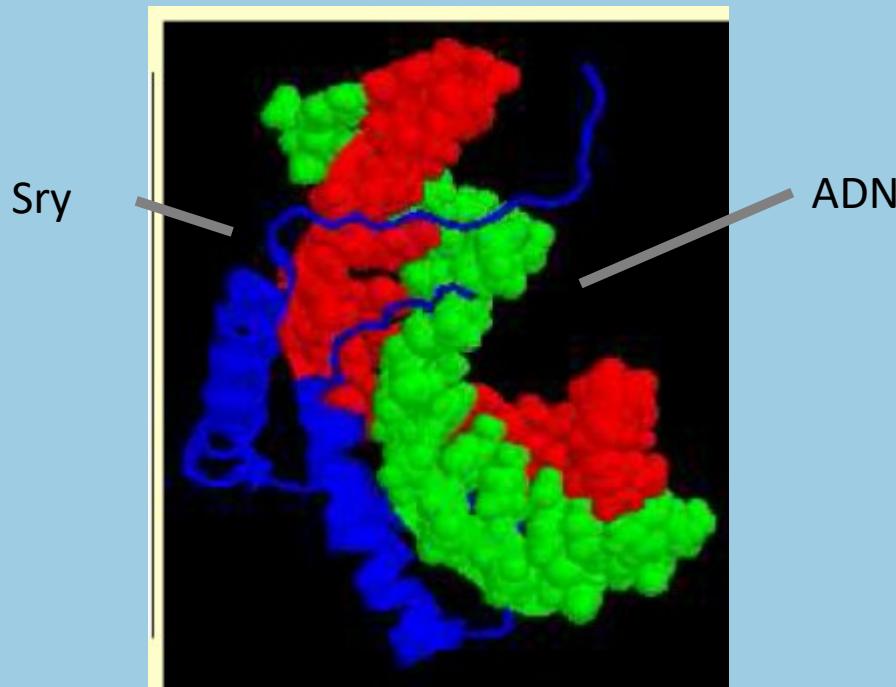


Après fécondation avec un ovule qui amène un chromosome X

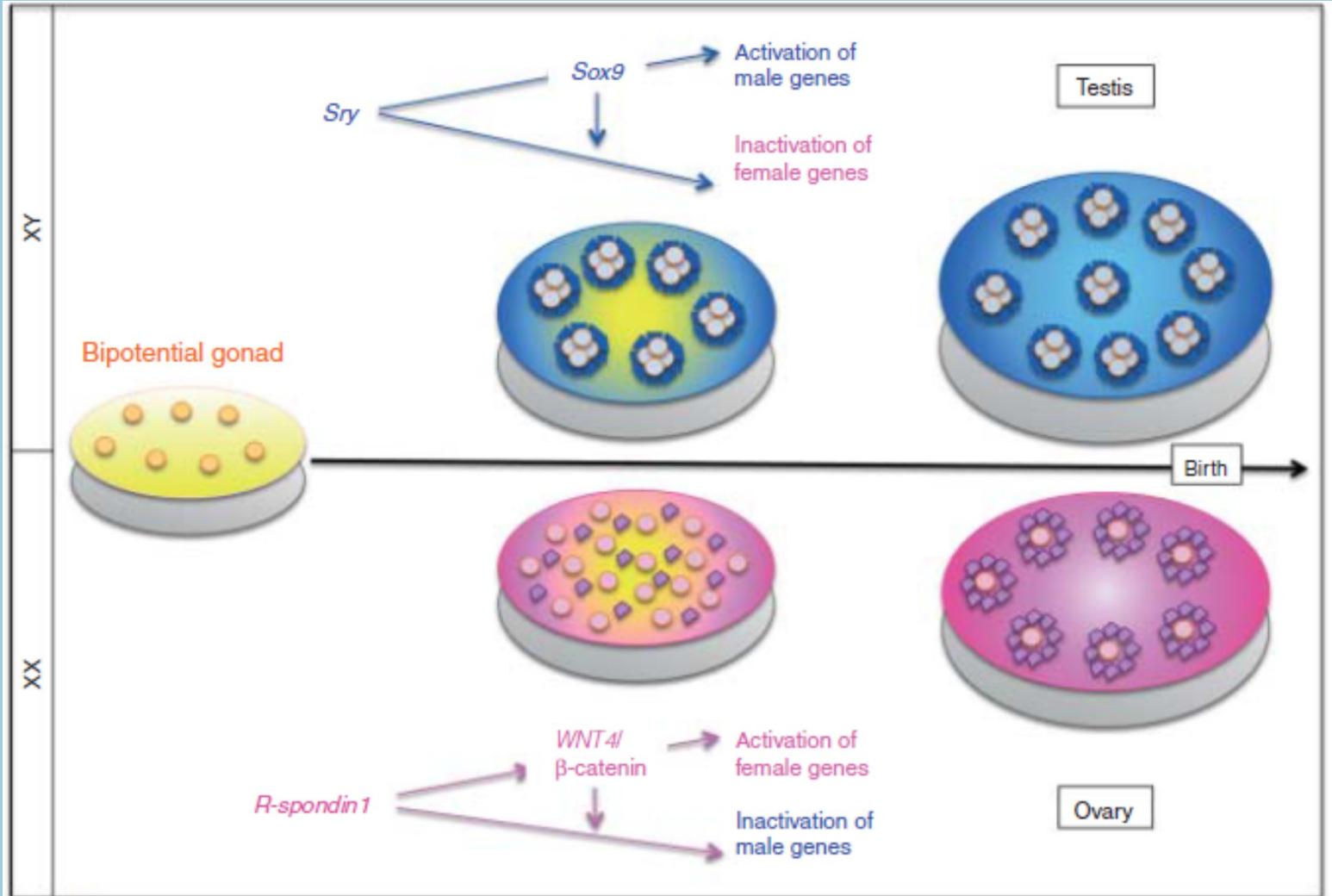
Mammifères : le gène SRY est le TDF (testis determining factor)



- Sry est le TDF, protéine à HMG qui se fixe sur des promoteurs de gènes sur le X, courbe l'ADN et favorise la transcription.
- (HMG High Mobility Group)
- TDF Testis Differentiation Factor

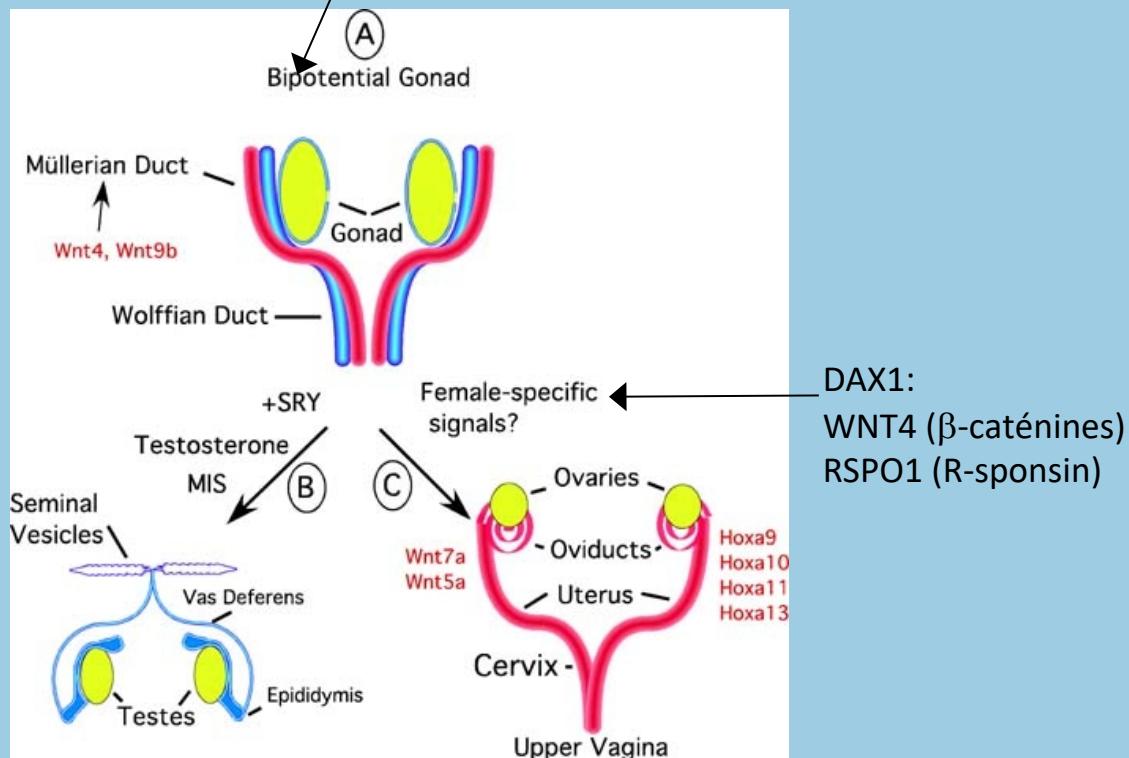


Modèle de la différenciation des gonades



R-spondin1 est nécessaire au développement des gonades mâles et femelles.

WT1 SF1 développement urogénital
SF1: gonades bi-potielles



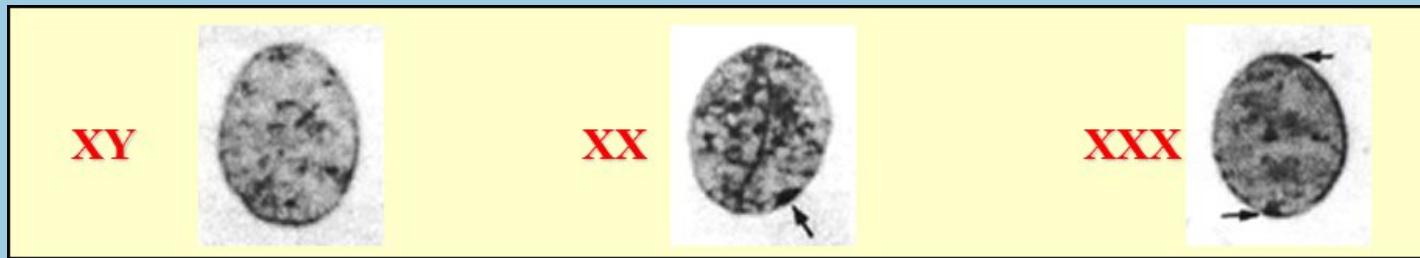
MIS: mullerian inhibiting substance (AMH)

L'inactivation du chromosome X

Très tôt durant le développement des **mammifères femelles**, un des chromosomes X de chaque cellule est inactivé.

L'inactivation se fait par condensation extrême (hétérochromatisation) d'un des 2 chromosomes X.

Cette condensation est visible par microscopie sous le nom de **Corpuscule de Barr**.

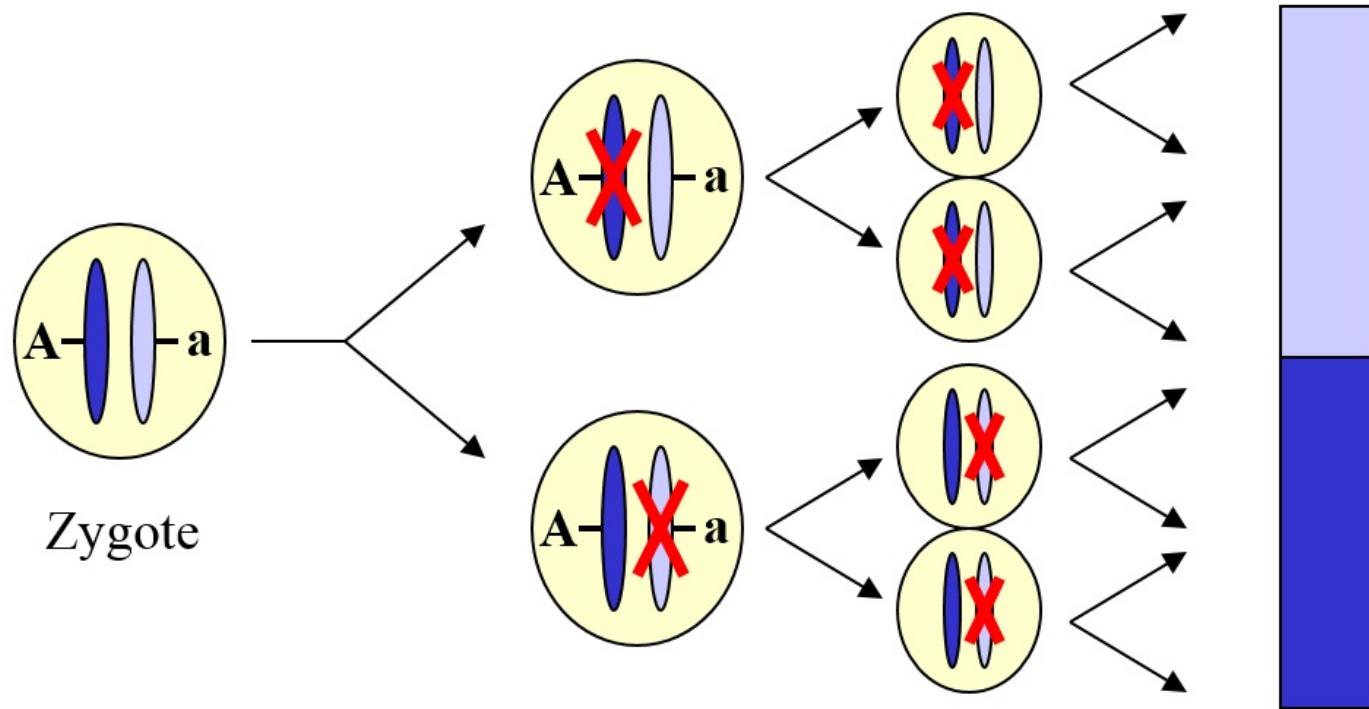


Le processus d'inactivation est **aléatoire**, (l'un ou l'autre des chromosomes X.)

Durant la croissance de certains tissus (peau, cerveau), dans la descendance mitotique de cellules progénitrices reste groupée, de telle sorte que si la femelle est hétérozygote pour un gène lié à l'X, les 2 allèles s'exprimeront par secteurs (si hétérozygote).



Le corps des femelles adultes est donc une mosaïque, pour l'expression des gènes portés par le Chromosome X.



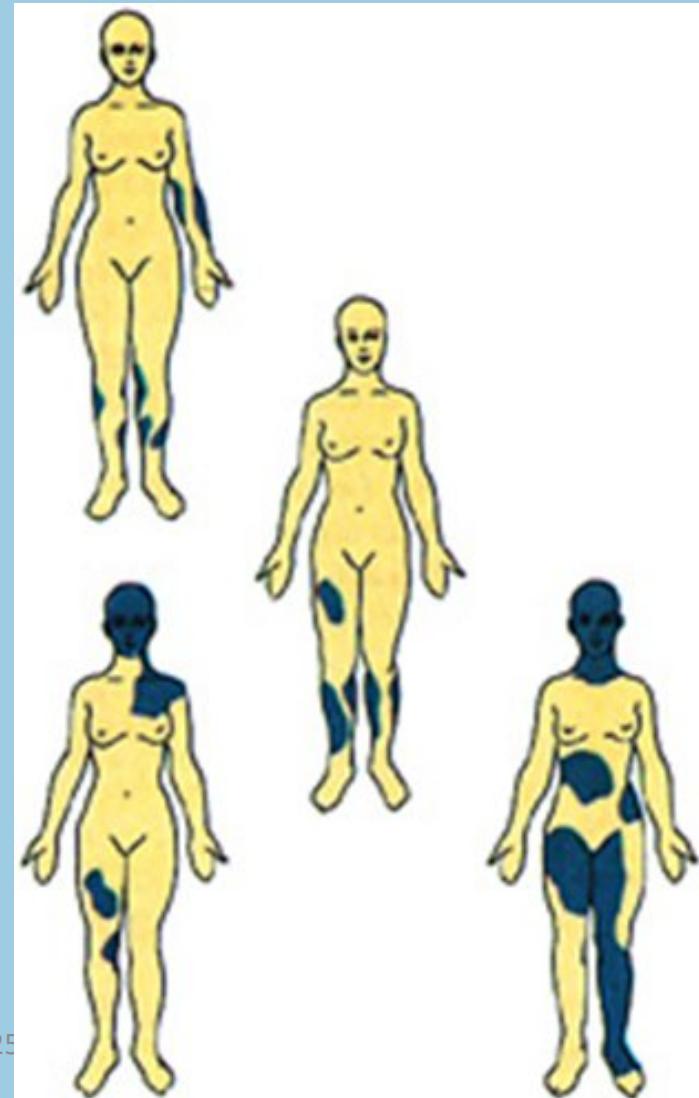
Secteur n'exprimant
que l'allèle "a"

Secteur n'exprimant
que l'allèle "A"

Anhidrose (dysplasie anhidrotique de l'ectoderme)

Absence de glandes sudoripares liée à un allèle porté par le chromosome X.

Cette dysfonction peut être mise en évidence au moyen d'un colorant qui teinte les régions déficientes en bleu et conduit à un **mosaïsme aléatoire**.



Incontinentia pigmenti syndrome de Bloch-Sulzberger

Liée au X:

Expressivité variable

Létal dans la plupart des cas à l'état hémizygote (XY) et atteinte en mozaïque chez XX

Dégérescence des cellules: effets sur la peau, les dents, les vaisseaux sanguins, les yeux



Azizzadeh 2013 Acta medic Iran

XY x X^mX
[+] [IP]



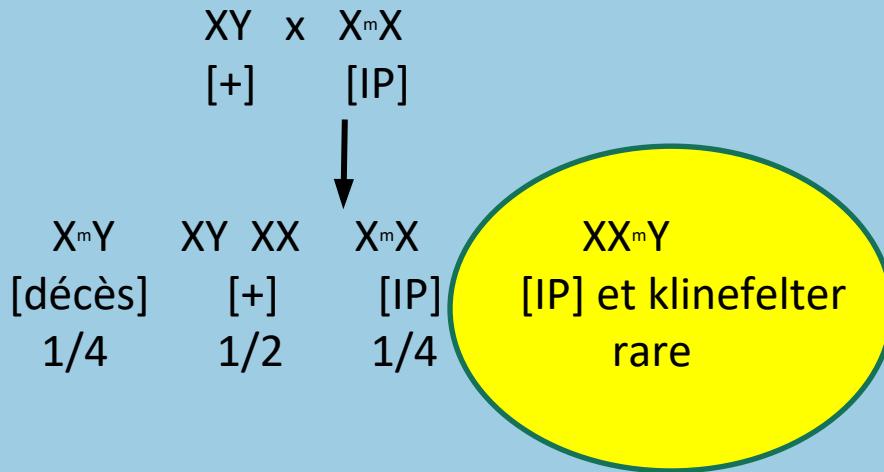
X ^m Y	XY	XX	X ^m X
[décès]	[+]	[IP]	
1/4	1/2	1/4	

Incontinentia pigmenti syndrome de Bloch-Sulzberger

Létal chez les enfants mâles: sauf???
Si forme légère (dépend de la mutation) et si :

Incontinentia pigmenti syndrome de Bloch-Sulzberger

Létal chez les enfants mâles: sauf???



chez les enfants mâles:

- soit Klinefleter (XX^mY)
- soit mutation somatique précoce du gène NEMO , codant pour une protéine de régulation d'un facteur de transcription de la réponse inflammatoire, l'apoptose etc..

Quel est le sexe de cet animal ?

- Femelle
- Males
- Impossible de savoir avec cette photo



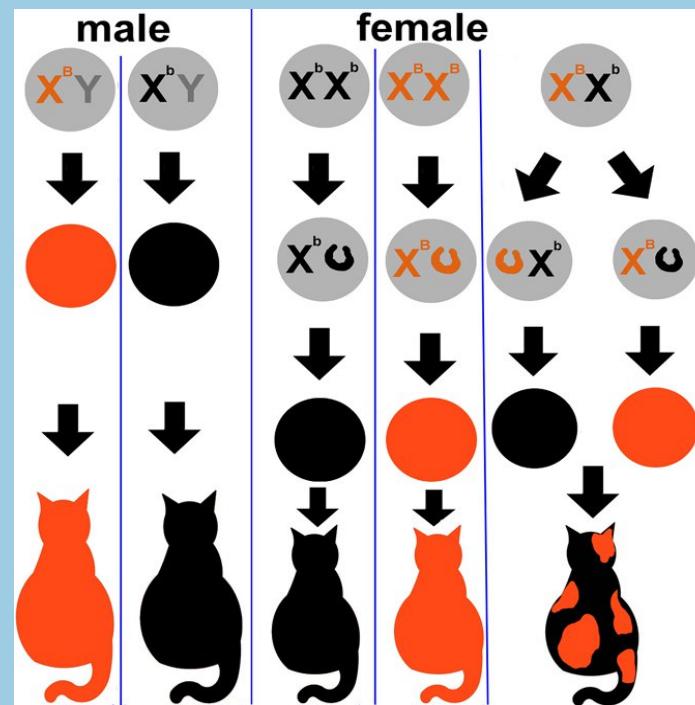
l'inactivation du X chez les chattes

Un des gènes du pelage (probablement le gène « B », TYRP1 : tyrosinase related protein 1, qui contrôle le type de mélanine produite par les mélanocytes) est porté par le chromosome X chez *Felix catus*.

Robe Ecaille de Tortue



Robe Calico



Quel est le sexe de cet animal ?

- Femelle
- Males
- Impossible de savoir avec cette photo
(probablement une chatte, mais peut être un chat avec klinfelter...)



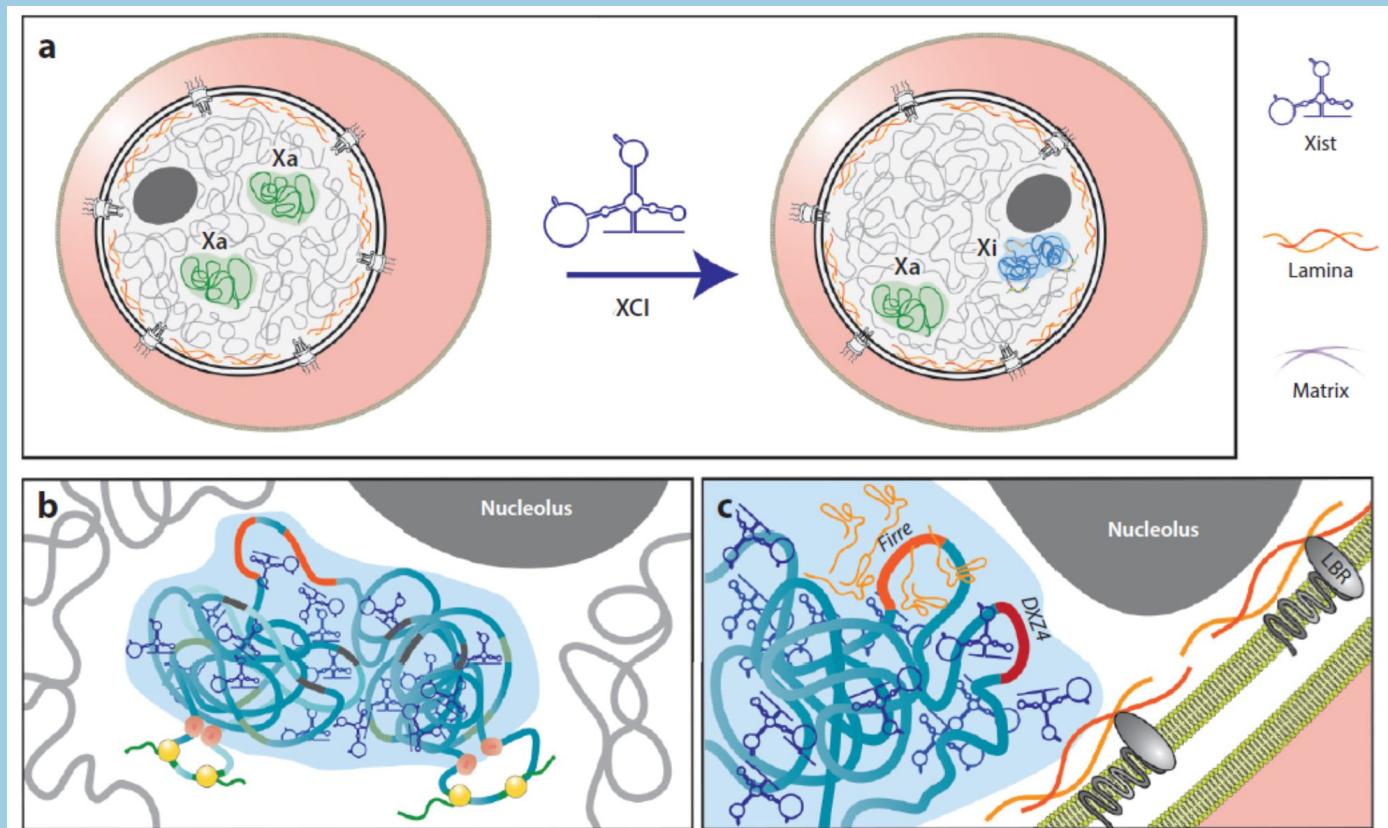
Mécanisme d'inactivation du X

Xist X inactivation center:

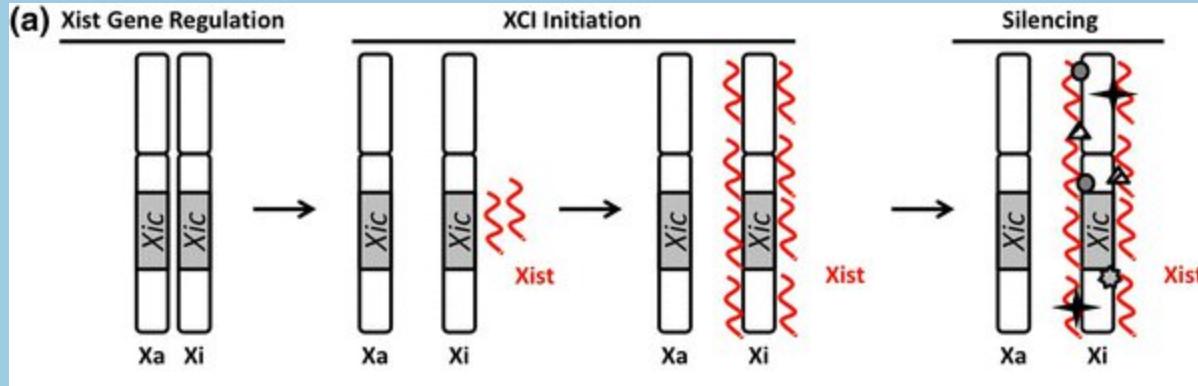
Région minimale permettant d'induire l'inactivation du chromosome X (XCI)

Présence d'un gène d'un ARN long (pas de protéine traduite) non codant.

2000 copies de l'ARN long couvrent le chromosome X à inactiver.



L'inactivation du chromosome X



Pour complexifier cela, un autre ARNm (*Tsix*) a un rôle d'inhibiteur de *Xist*

Et un autre locus (*Xse*) a aussi un rôle régulateur de *Xic*

XXY	syndrome de Klinefelter	mâle stérile (testicules différenciés mais réduits, absence de spermatogonies, grande taille, gynécomastie, virilisation incomplète)	1/700 hommes
XXYY,XXXYY,XXXXY ou mosaique XXX/XY	pseudo-Klinefelter	mâle stérile, syndrome apparenté au Klinefelter	rare
XXX	triple X (les deux X supplémentaires sont inactivés)	femme fertile, gonades et phénotypes normaux dans la majorité des cas	1/500 femmes
XYY	sujet normal	mâle fertile, différenciation des gonades et phénotype normaux	1/500 hommes
XO	syndrome de Turner	femme stérile (agénésie gonadique (régression des ovaires après leur différenciation), petite taille, ainsi que problèmes de pigmentation, rénaux, squelettique, auto-immuns, variables selon les individus)	1/2700 femmes alors que la probabilité est de 1/500 (avortement spontané dans 99% des cas)
YO	letal	l'absence de X est incompatible avec le développement du zygote	
XX	mâle XX	mâle stérile (testicules sans spermatogonies)	1/20 000 naissances
XY	femme XY	femme stérile (ovaires dysgénésiques)	1/10 000 naissances
XX et XY (XX/XY)	<u>hermaphrodite vrai</u>	stérile (tissu testiculaire et ovarien dans les gonades)	1/30 000 naissances

7- étude de pédigrée

Gène autosomique : sur les autosomes;

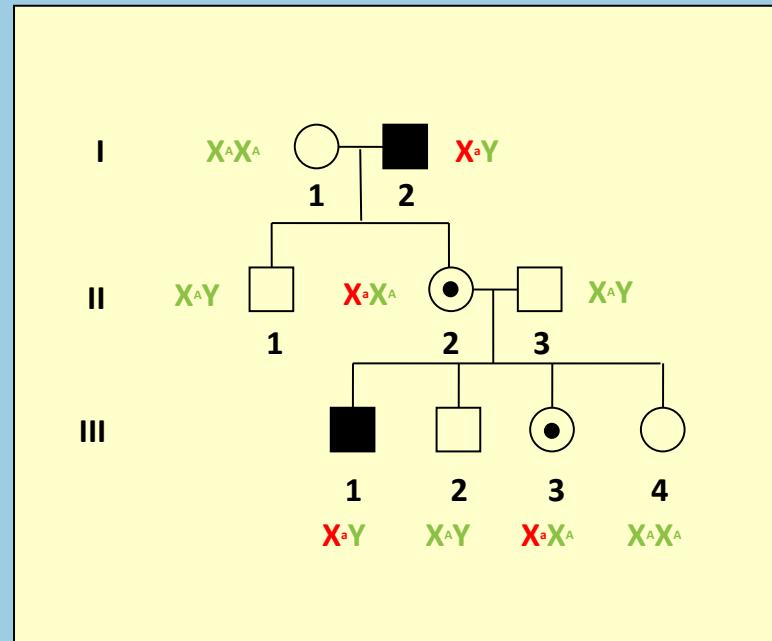
Gène lié au sexe : *sensu stricto* : gène situé sur le chromosome X, *sensu latto* : tout ce qui est sur cette page. C'est **ambigu** parfois, préférez « **gène lié au chromosome X** »

Gène holandrique : situé sur le chromosome Y. Peu de gènes identifiés

Gène pseudo-autosomique : portés par la région homologue des chr X et Y (nécessaire à l'appariement de ces chromosomes lors de la 1ere division de méiose). Ex : *bobbed hair* chez la drosophile.

Les caractéristiques d'une liaison à l'X

- Beaucoup plus d'hommes que de femmes présentent les phénotypes récessifs.
- Dans le cas d'un phénotype **récessif** et rare, aucun des enfants d'un homme affecté ne sera lui-même affecté.
 - * Aucun de ses fils ne portera le gène en question (donc aucune transmission)
 - * Toutes ses filles porteront le gène en question, et pourront le transmettre à leur propre descendance.



Le daltonisme

La couleur est perçue par 3 types de cellules coniques, sensibles respectivement au rouge, au vert et au bleu. Les gènes codant pour les cônes rétiniens sensibles au rouge et au vert sont situés sur le chromosome X.

L'hémophilie

Le facteur VIII est une protéine nécessaire à la coagulation suite à une hémorragie. Le gène codant pour cette protéine est porté par le chromosome X.

La dystrophie musculaire de Duchenne etc.

L'hérédité liée à l'Y : gènes holandriques

Les gènes portés par la région spécifique du chr Y, ne peuvent être présents que chez les mâles.

- Ils sont transmis de père en fils.

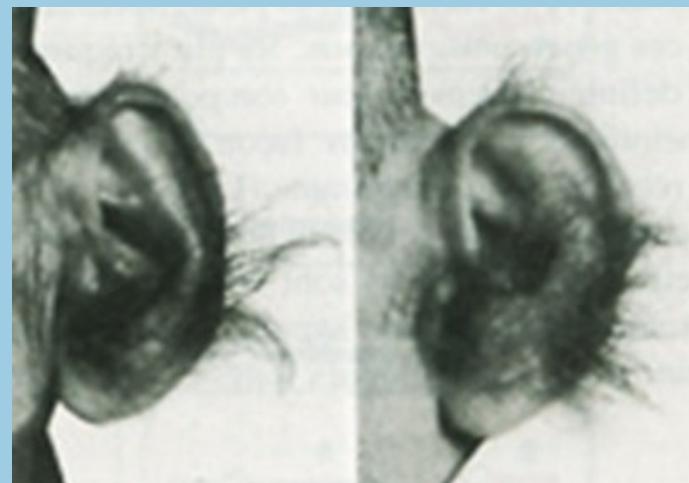
Pratiquement aucun allèle mutant (facilement « traçable ») d'un gène holandrique n'est connu chez l'homme.

Mais il y en a, chez certains mammifères, les gènes de la fertilité sont sur le Y

Pilosité du bord du lobe des oreilles

Caractère extrêmement rare. Un peu plus fréquent en Inde.

Pourrait être due à un gène holandrique. Observé seulement chez les hommes

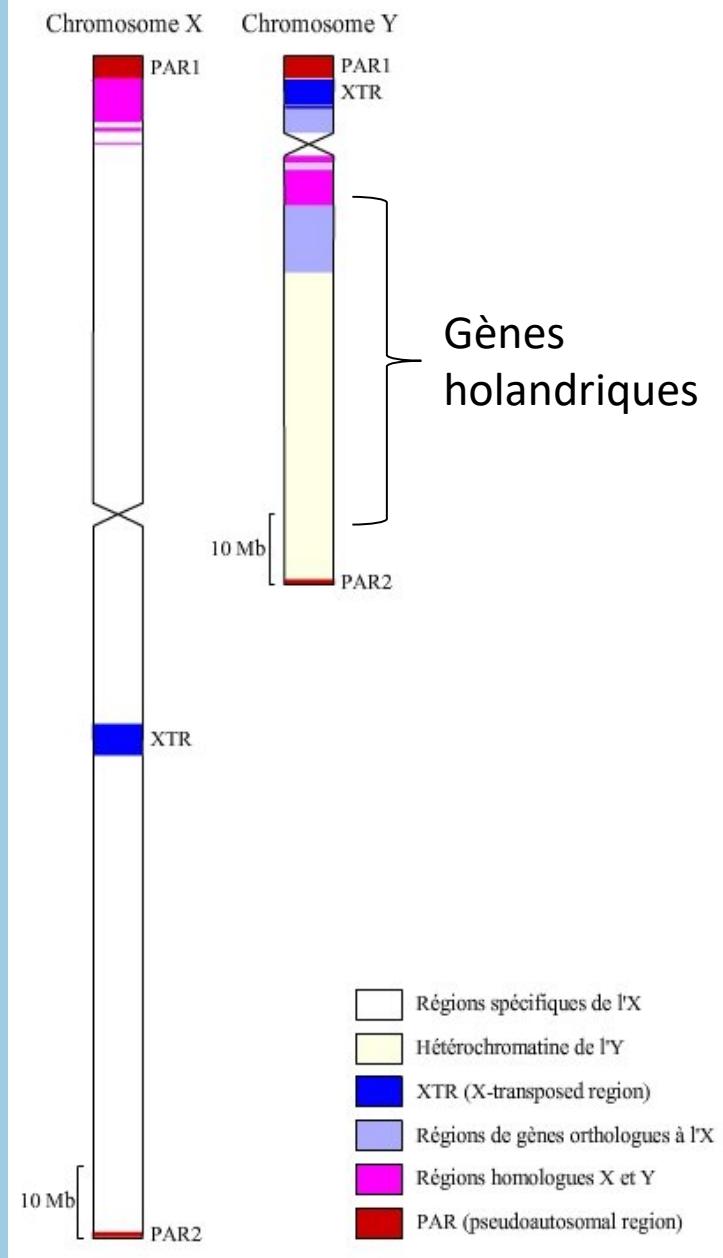


chromosome Y

- Le chromosome Y est-il, pour autant, juste un "résidu" de l'évolution sans intérêt?

comparaison du chromosome X et du chromosome Y

La comparaison des séquences du chromosome X et du chromosome Y permet de reconstituer l'histoire évolutive de ces deux chromosomes depuis la paire ancestrale d'autosomes.



Chromosome Y

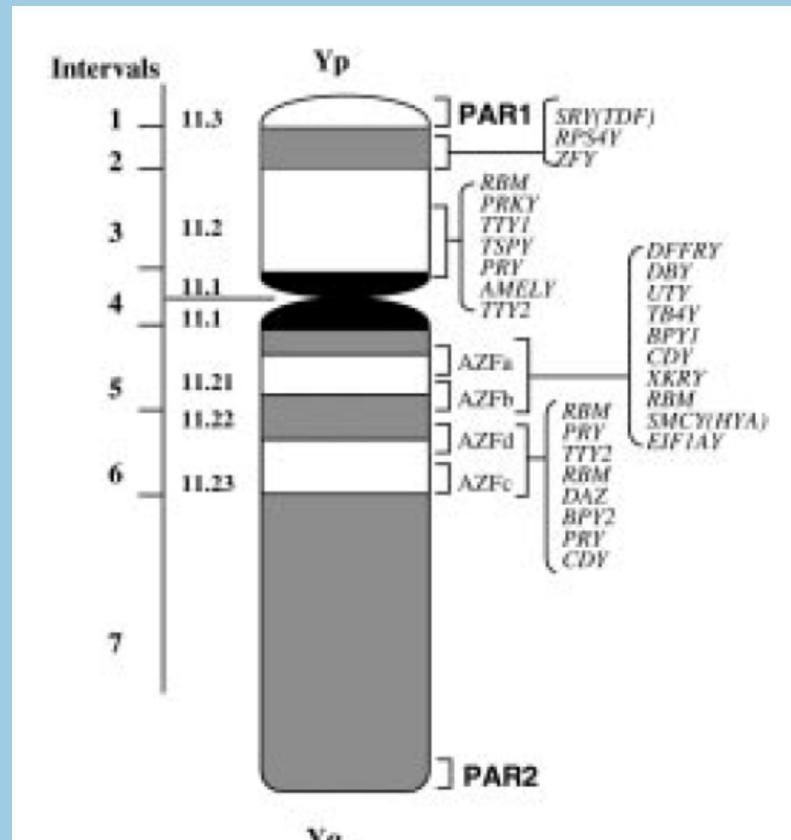
chromosome Y

Divisé en 7 intervalles

AZF: Azoospermia factor

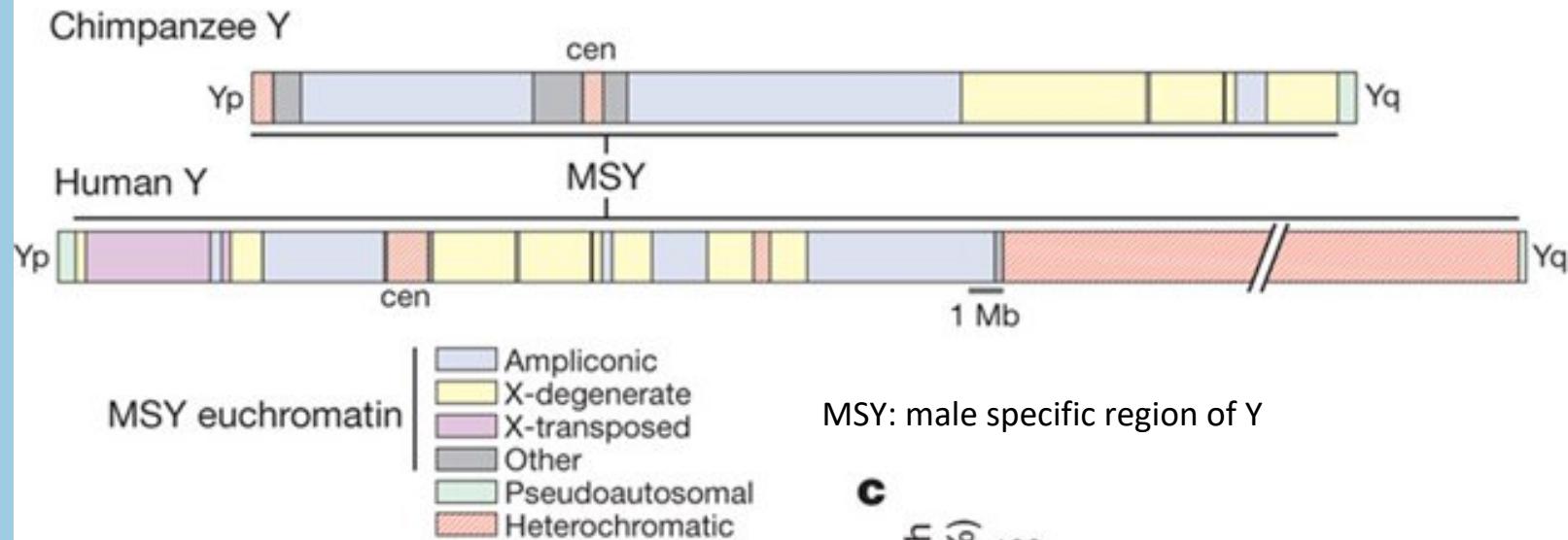
SRY TDF Testis determining Factor

PAR PseudoAutosomal Region

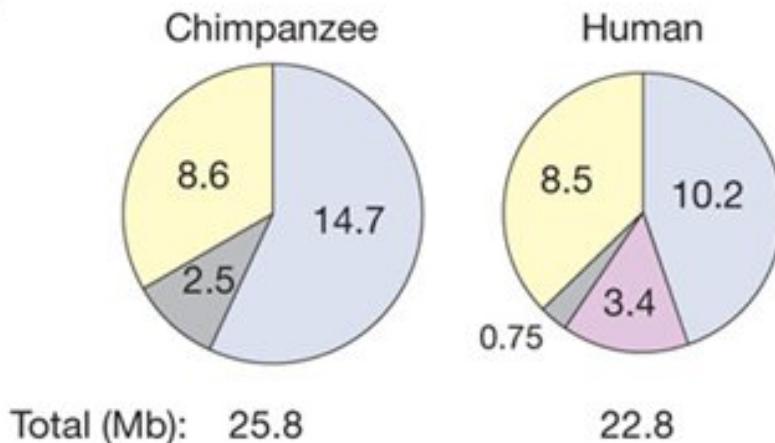


Comparaison entre le génome humain et celui du chimpanzé

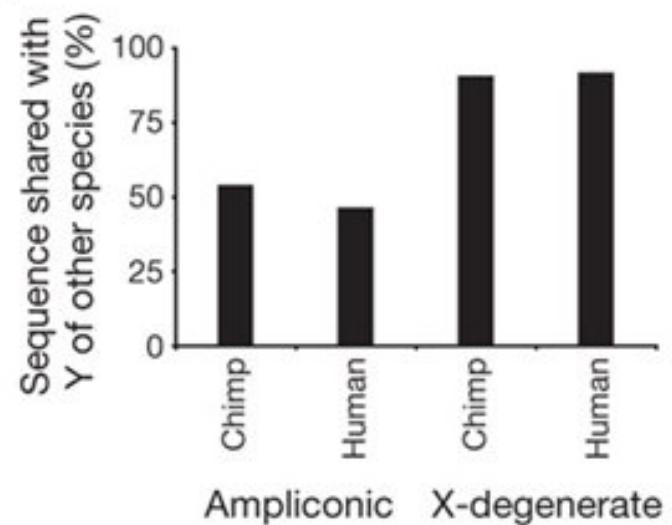
a

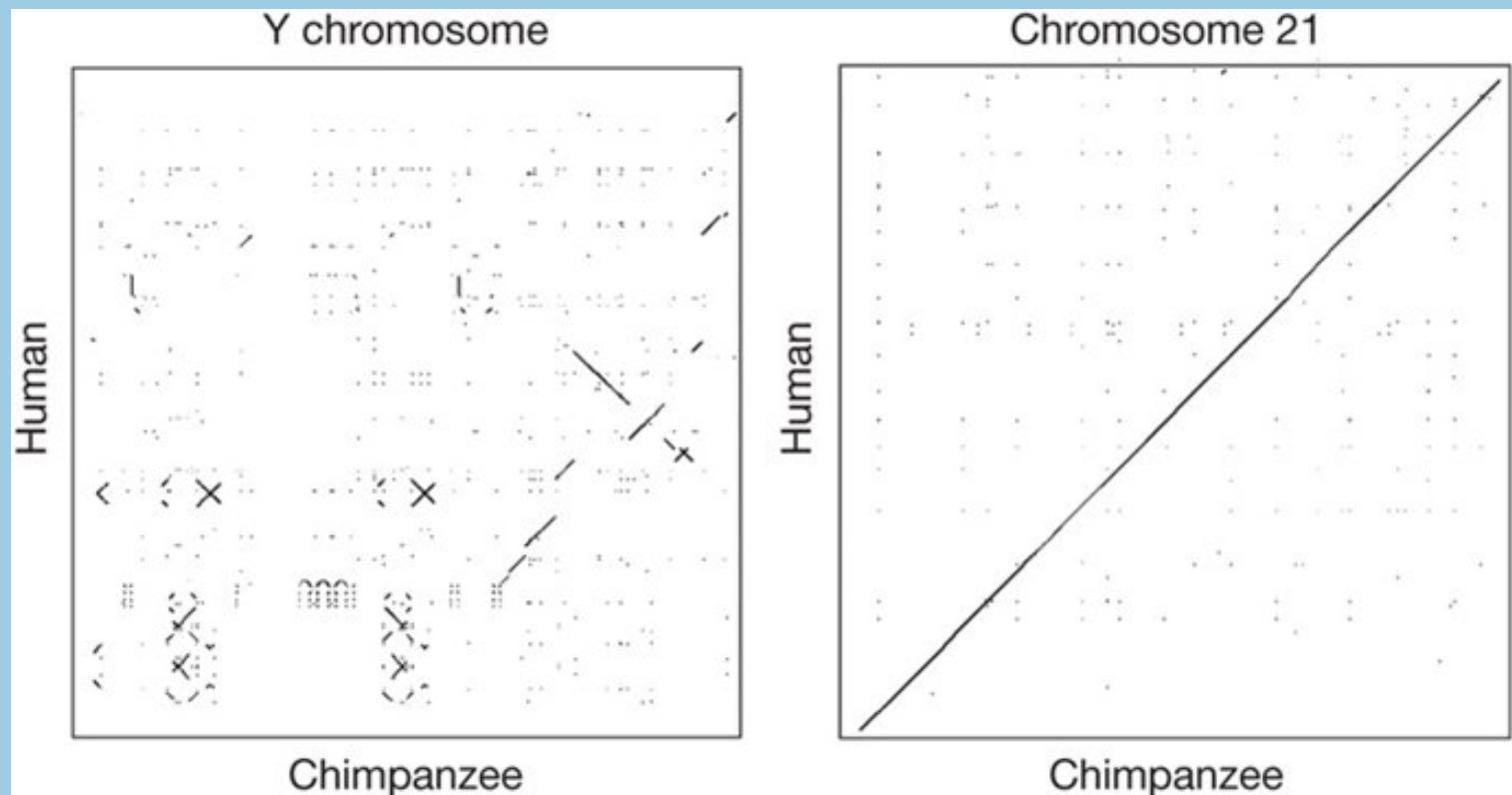


b



c





98.8% de similitudes entre les autosomes chimpanzés et humains

Mais autant de similitudes entre Y homme et chimpanzé
(divergence depuis 6M années)
qu'entre autosome humain et de poulet div. (310 M années).

Rôle dans spermatogénèse

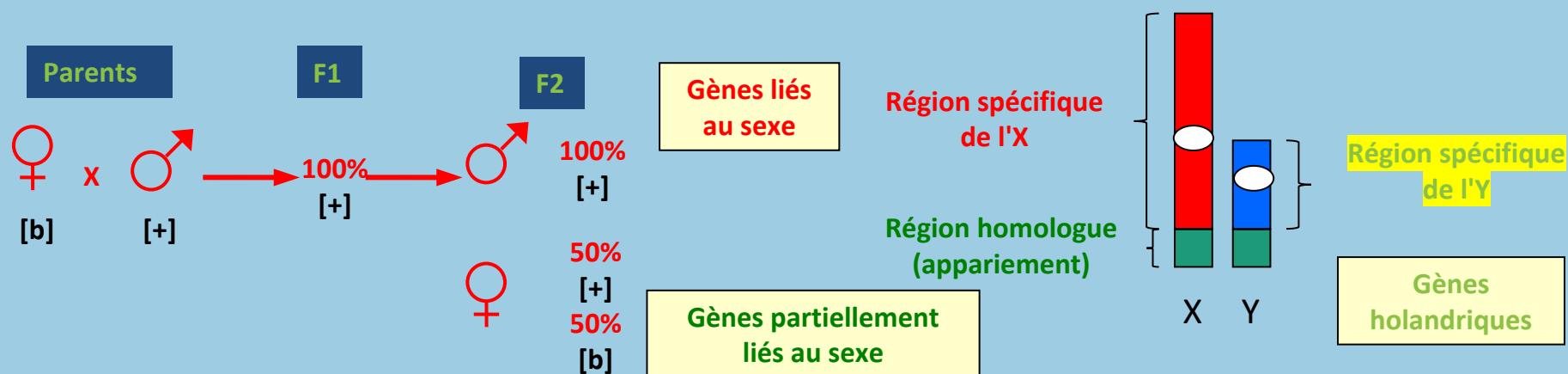
L'hérédité liée à l'X et à l'Y : gènes pseudoautosomiques

Les gènes pseudoautosomiques sont portés par la région homologue des chr X et Y (nécessaire à l'appariement de ces chromosomes lors de la 1ere division de méiose).

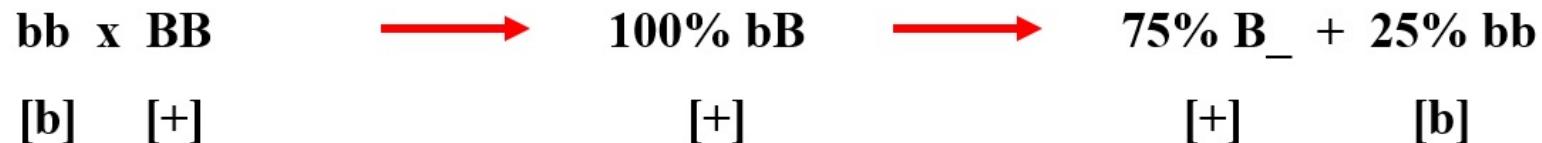
Ce type de gène peut être identifié (cartographié) grâce à une ségrégation particulière du phénotype étudié.

Longueur des soies chez la drosophile

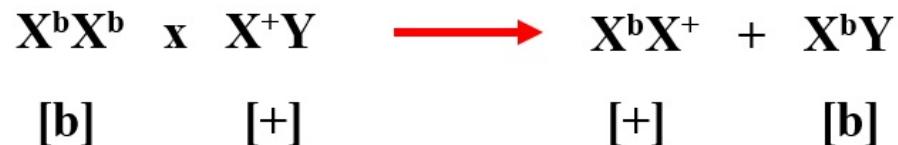
Une mutation récessive induit le développement de soies courtes chez la drosophile (allèle b, phénotype bobbed).



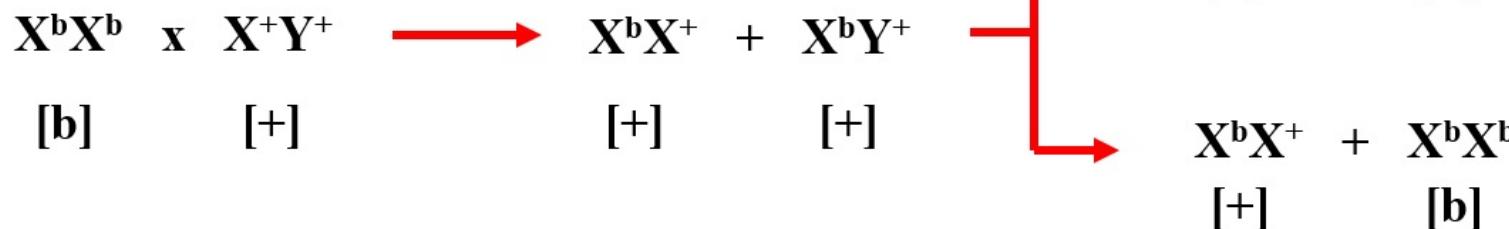
Mono hybridisme autosomique ?



Gène lié au sexe ?



Gène pseudoautosomique ?



Caractère limité à un sexe :

Certains gènes autosomique ne peuvent s'exprimer que dans l'un des deux sexes, très souvent à cause de différences hormonales.

C'est la pénétrance qui est modifiée en fonction des sexes.

Quand la pénétrance d'un gène dans un sexe est égale à zéro, ce caractère est **limité à un sexe**.

Ex : les gènes influençant la **production de lait** sont évalués chez les taureaux utilisés en insémination artificielle selon les performances de leurs filles.

Les caractères influencés par le sexe :

situés sur n'importe quel chromosome

Les allèles de ces loci s'exprimeront différemment chez les mâles et les femelles.

Ex : La calvitie

Le gène responsable de la calvitie est dominant chez l'homme et récessif chez la femme

Phénotypes		
	♂	♀
$b'b'$	<i>chauve</i>	<i>chauve</i>
$b'b$	<i>chauve</i>	<i>non chauve</i>
$b\ b$	<i>non chauve</i>	<i>non chauve</i>

Les gènes influençant le sexe :

Interviennent dans la différentiation sexuelle.

Exemple: TDF, récepteur aux androgènes (mammifères).

Chez la **Drosophile**, allèle récessif du gène *transformant* (chr. 3), transforme une femelle en mâle (stérile).

Les individus **XX tra/tra** sont :

- génétiquement des femelles
- morphologiquement des mâles (stériles)

Les individus **XY tra/tra** sont :

- des mâles fertiles (pas d'effet de la mutation)

La détermination sexuelle peut être annulée par une seule mutation !

Sexe « génétique »

- Caryotype avec chromosome Y
- Présence de gènes spécifique au Y

Caractères sexuels primaires (organes reproducteurs)

- Activation de différents gènes spécifiques du développement « mâle » ou « femelle »
 - Synthèse d'androgènes
 - Canaux de Wolf atrophiés
 - Canaux de Muller développés :
- Morphologie propre au genre (masse musculaire, non développement des mamelles, crinière, etc...)

Caractères sexuels secondaires

- Comportement propre à chaque genre (très contesté)

Caractères sexuels tertiaires

le gène SRY (testis determining factor)...

Récepteurs aux androgènes...



Influence des hormones sur le comportement (testostérone, prolactine, progestérone...) :

...

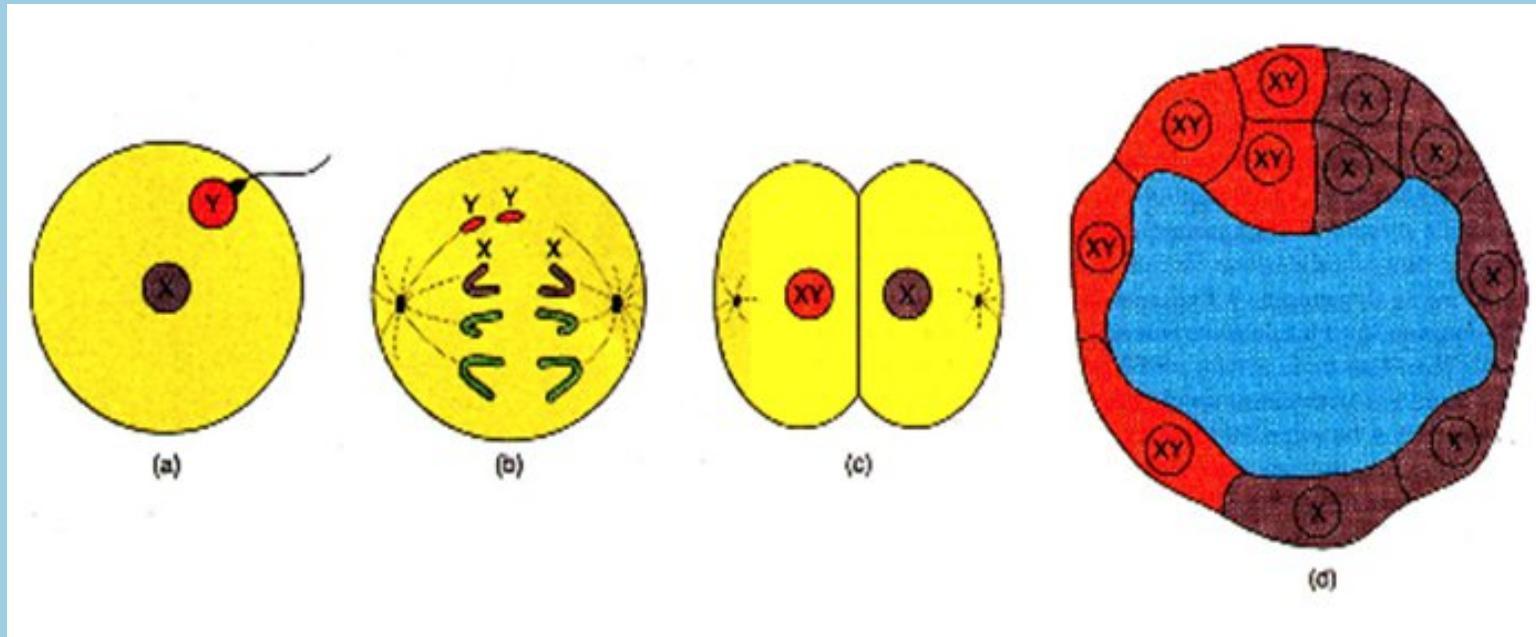
aneuploïdie et mosaïques sexuelles

Une non-disjonction des chromosomes sexuels peut entraîner la formation d'une mosaïque génétique.

Certaines cellules possèdent un chromosome Y surnuméraire ou bien il peut y avoir perte de l'Y excédentaire.

- On peut trouver des individus XO/XYY ou XO/XYY/XY le sexe phénotypique va dépendre de la position des cellules dans l'organisme.
- On peut aussi avoir XO/XY si il y a eu perte d'un Y ou XX/XY si il y a eu double fécondation et fusion.

On obtient des gynandromorphes



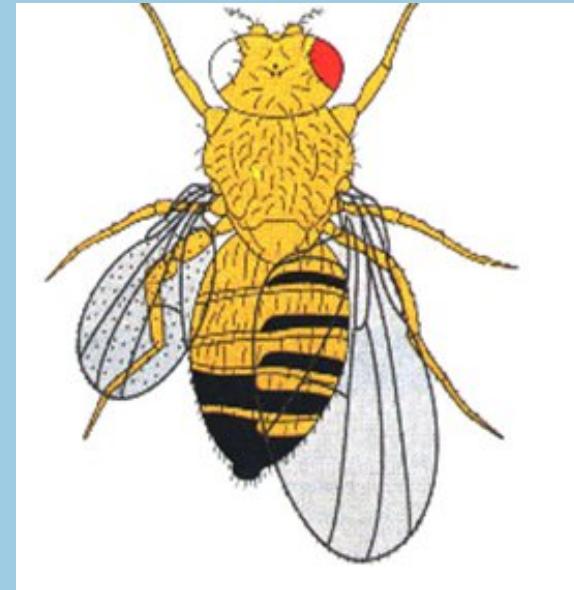
Blastocyste mosaique si XO viable et si
XO femelle!

	Chromosomes sexuels			
	XX	XY	XXY	XO
<i>Drosophile</i>	♀	♂	♀	♂
<i>Homme</i>	♀	♂	♂	♀

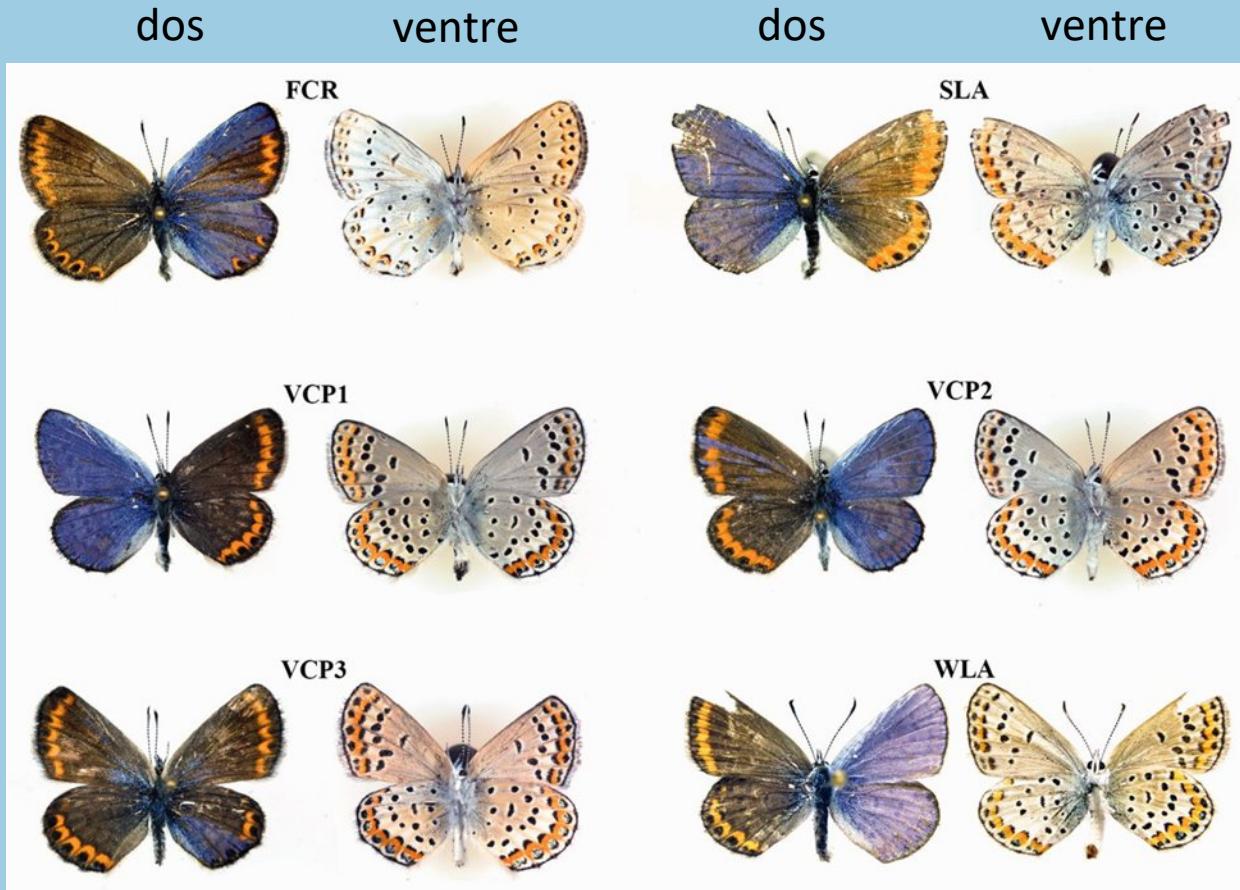
Une drosophile gynandromorphe:

- Les parents étaient Xw^+m^+ / Xw^+m^+ et Xwm/Y
- Le zygote était Xw^+m^+/Xwm il a perdu un Xw^+m^+ au cours des premières divisions mitotiques et produit une demi mouche mâle (O/Xwm) et demi-mouche femelle (Xw^+m^+/Xwm)

m: ailes miniatures w: yeux blancs



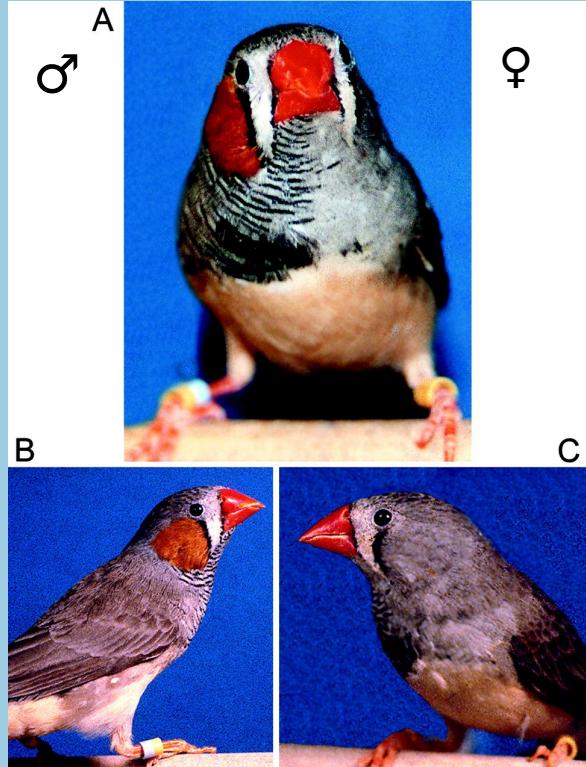
Gynandromorphisme chez des papillons Licadéïde



Jahner 2015 J Insect Science

Bleu: mâles, orange brun: femelles.
Bilatéraux ou mosaïques...

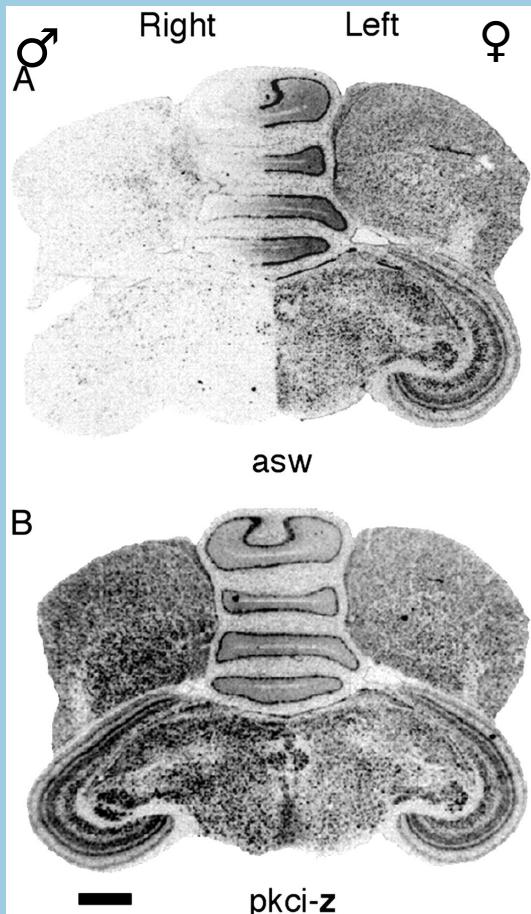
Gynandromorphisme chez le mandarin (*Taeniopygia guttata*) ZZ; ZW



Mandarin
moitié femelle (sa partie gauche)
moitié mâle
Capable de chanter

Agathe 2003 PNAS

Gynandromorphisme chez le mandarin (Taeniopygia guttata) ZZ; ZW



Hybridation in situ
Sonde spécifique d'un gène porté par W ou par Z

8- Déterminisme sexuel chez d'autres espèces

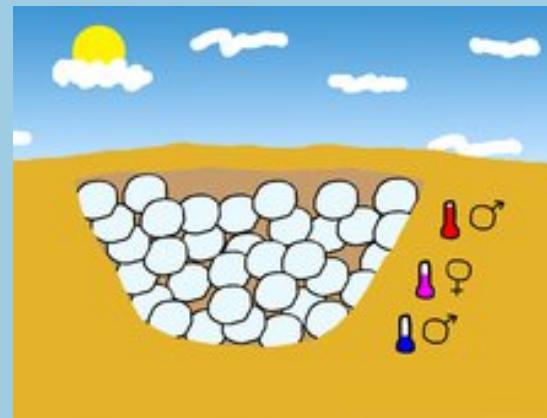
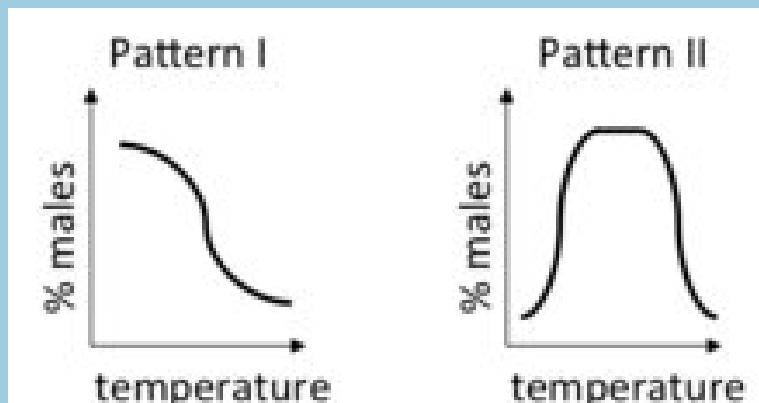
La détermination du sexe peut dépendre aussi **de facteur environnementaux**:

température d'incubation des œufs

Ex: les alligators entre les jours 7 et 21

si température de 30°C naissance de femelles

Si température de 34°C naissance de mâles. (contraire chez les tortues)



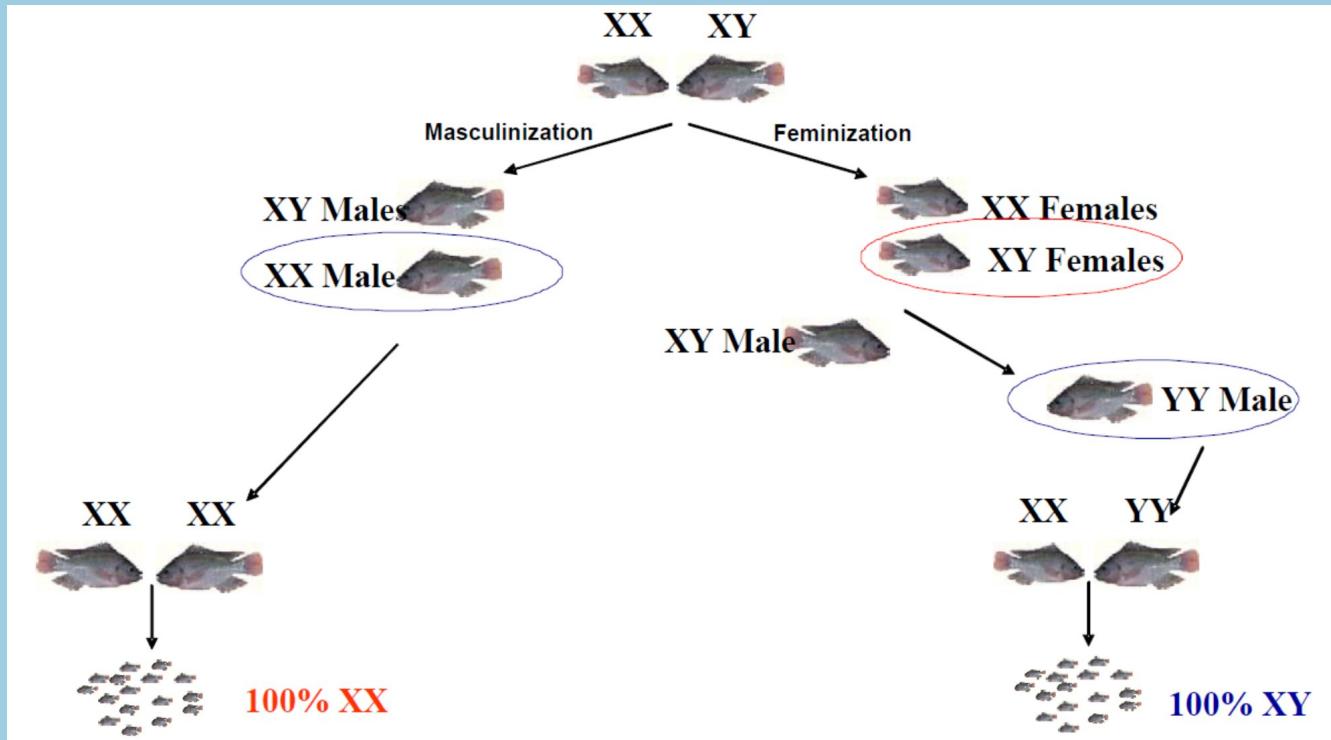
Détermination du sexe en fonction de l'environnement

- Hermaphrodisme (escargots, certains poissons téléostes)
- Hermaphrodisme séquentiel (femelle → mâle ou mâle → femelle)
- Poisson clown avec féminisation de l'individu dominant
- Poisson XY poisson ZW...
- Crépidules (*Crepidula fornicata*) Changement de sexe en fonction de la localisation dans la colonie



De plus certains animaux (des amphibiens pleurodèles) ont des chromosomes sexuels (ZZ ZW) mais effet de la température Thermonéomâles ZW et thermonéofemelles ZZ

Cas particulier chez certains poissons (Tilapia)



Féminisation ou masculinisation hormonale de certains individus,
ou par autres facteurs températures, pH etc...

Chez les plantes

Espèces monoïques (hermaphrodites) :

Les organes sexuels mâles (anthères) et femelles (pistil) sont portés par la même plante, soit :

- dans la même fleur
- dans des fleurs séparées (maïs)

Espèces dioïques :

Les organes sexuels mâles et femelles sont portés par 2 plantes différentes (asperge, épinard; arbre à kiwi...).

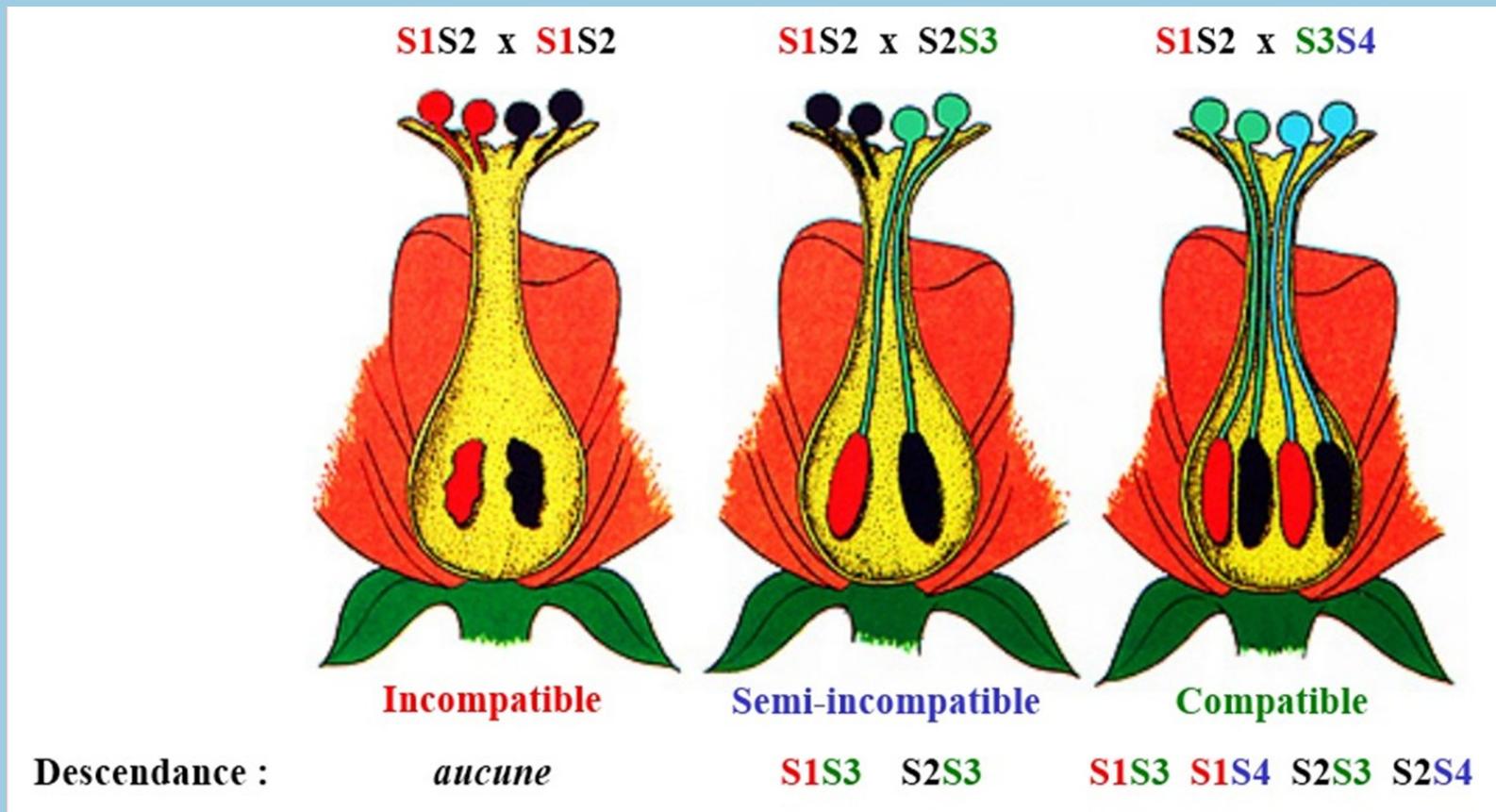
- Une grande partie des plantes dioïques (mais pas toutes) possèdent une paire de chromosomes hétéromorphes de type X-Y.

Mécanisme de détermination du sexe par balance génétique (semblable à celui de la drosophile.)

- D'autres plantes dioïques possèdent des chromosomes sexuels non hétéromorphes, et donc non distinguables des autres autosomes.

Le mécanisme d'auto-incompatibilité :

Stimule un échange de gènes entre lignées de plantes, en rendant l'autofécondation impossible.



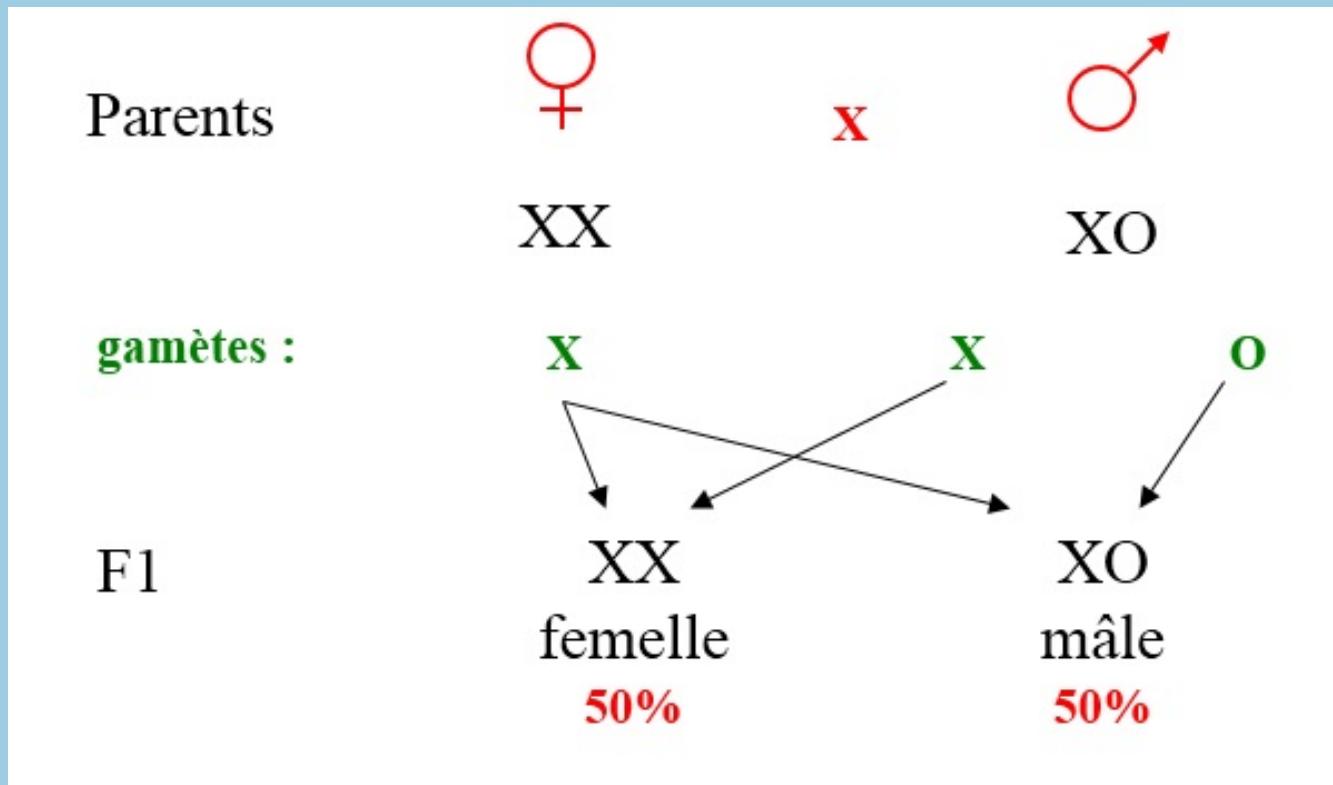
Le mécanisme XO

Chez certains insectes de l'ordre des Hémiptères (punaises) ou des Orthoptères (sauterelles, blattes), le chromosome X n'a pas d'homologue Y.

Les femelles sont homogamétiques XX.

Les mâles sont hétérogamétiques haploïdes XO (nombre impair de chromosomes).

Durant la méiose, les gamètes mâles recevront soit 1X soit rien.



L'haploïdie

Chez les Hyménoptères (abeilles, guêpes, fourmis...), aucun chromosome sexuel n'intervient dans la détermination des sexes.

Les mâles : parthénogénèse, (œufs non fécondés) donc haploïdes (ou monoploïdes).

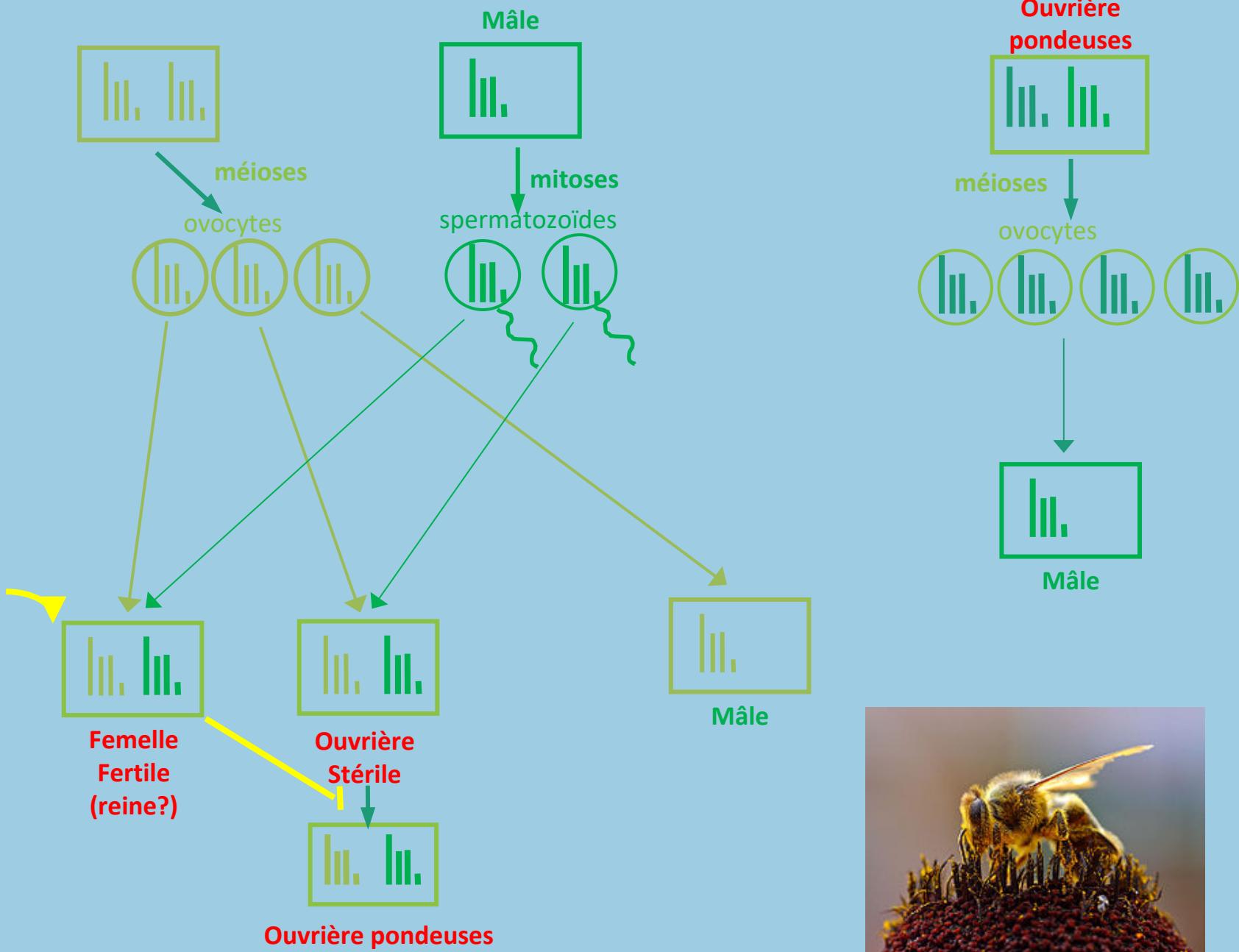
Les femelles (ouvrières et reine) œufs fécondés (diploïdes). quantité et la qualité de nourriture des larves détermine le statut d'ouvrières stériles ou de reine fertile.

La génétique détermine le sexe.

L'environnement détermine la stérilité ou la fertilité.

chez les fourmis il existe des situations de pathogénèse pour les femelles aussi et des cas de





Chez les micro-organismes (champignons, levures et algues)

Il n'y a pas de sexes différents à proprement parlé mais il y a présence de **types conjugants** différents.

Ils sont physiquement indiscernables mais physiologiquement présents.

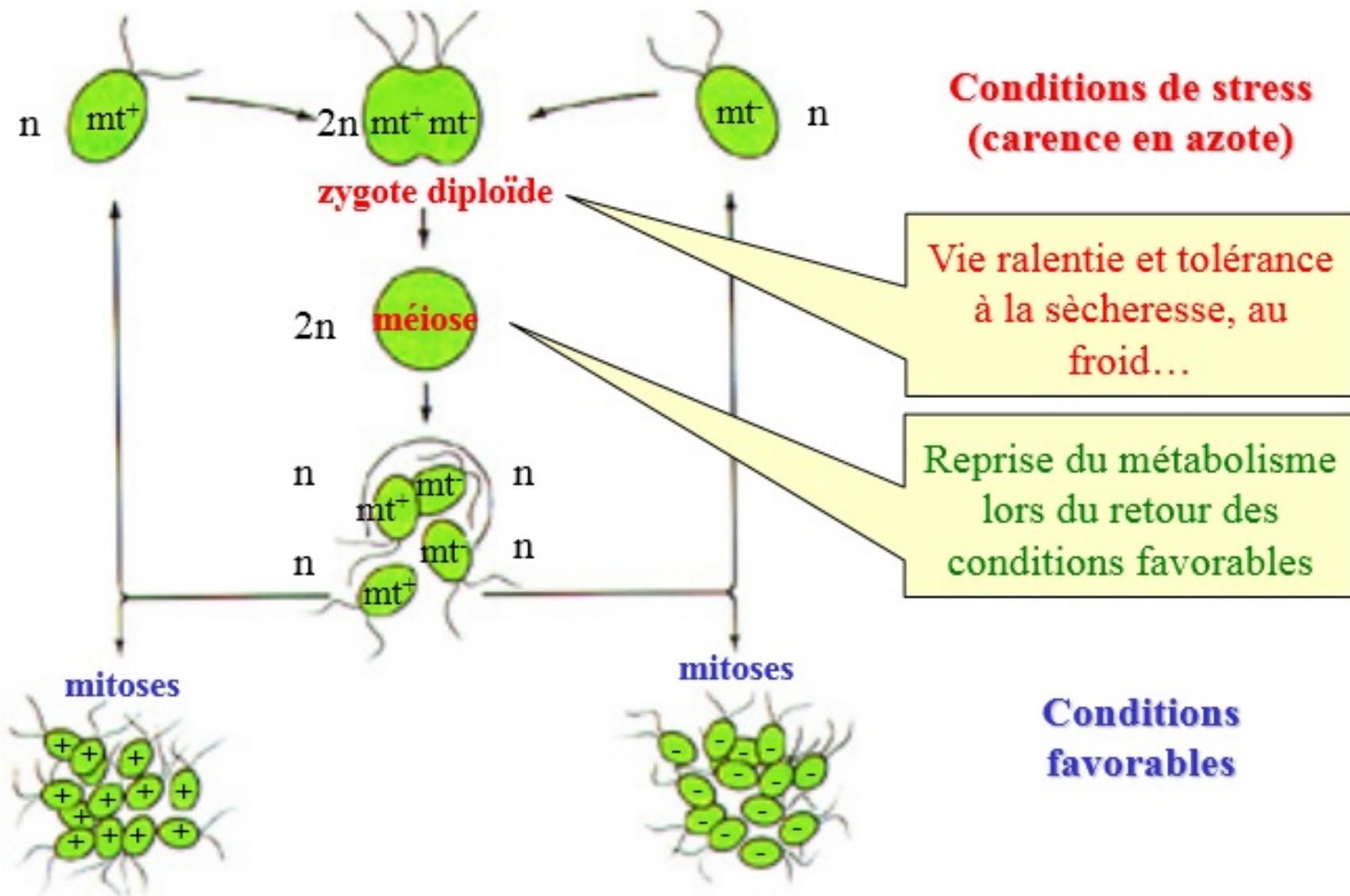
Le croisement ne peut se faire qu'entre 2 types conjugants différents.

Chez la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*)

- Types sexuels **a** et **a**.

Chez l'algue verte (*Chlamydomonas reinhardtii*)

- Types sexuels **mt+** et **mt-**.



Conclusion

La découverte de l'hérédité liée au sexe et des chromosomes sexuels constitue une preuve supplémentaire à la théorie chromosomique de l'hérédité

Les chromosomes sexuels répondent aux lois de Mendel

Bibliographie

Génétique moléculaire et évolutive, Maloine

Genes , De Boeck

Introduction à l'analyse génétique, De boeck

Biologie, Raven