

Modes de détermination du sexe

Les principaux modes de détermination du sexe

Quelques variations sur ce thème

Organisation des chromosomes

le chromosome Y humain

le chromosome X humain

Origine évolutive des chromosomes X et Y

Que sait-on des chromosomes sexuels chez les vertébrés non mammifères?

le poisson medaka

les oiseaux: le poulet, autruche, casoar...

Que sait-on des chromosomes sexuels chez les plantes?

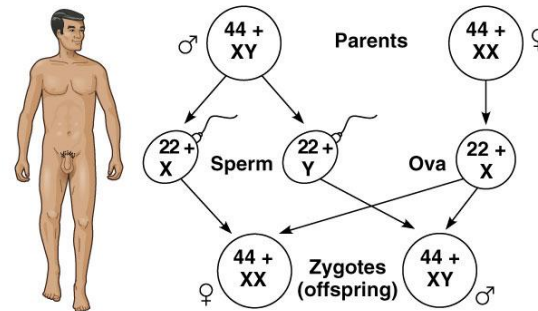
Conclusions :

sur l'organisation,

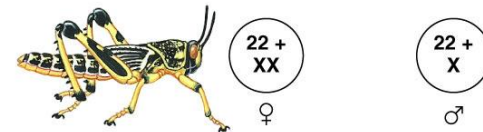
sur l'histoire évolutive

Détermination du sexe

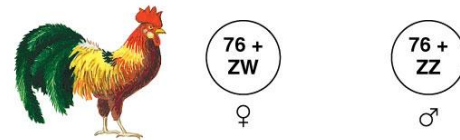
- Gènes et chromosomes sexuels
- Le nombre de chromosomes (femelles $2n$ et mâles n chez les hyménoptères)



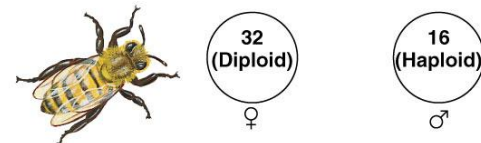
(a) The X-Y system



(b) The X-0 system



(c) The Z-W system



(d) The haplo-diploid system

Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

La détermination du sexe

- La détermination génétique du sexe : les chromosomes sexuels
 - La plupart du temps deux chromosomes différents, seulement
 - Sexe homogamétique et sexe hétérogamétique
 - Espèces XX et XY: homme, souris, drosophile...
 - Locus Sry → voir cours de Keith Dudley
 - Compensation de dose → voir cours de Keith Dudley
 - Rapport autosomes : chromosomes sexuels → voir cours de Keith Dudley
 - Exemple de *C. Elegans*: XX et hermaphrodite, XO et mâle
 - Espèces ZW et ZZ: oiseaux, papillons, phalènes, quelques reptiles, quelques poissons...

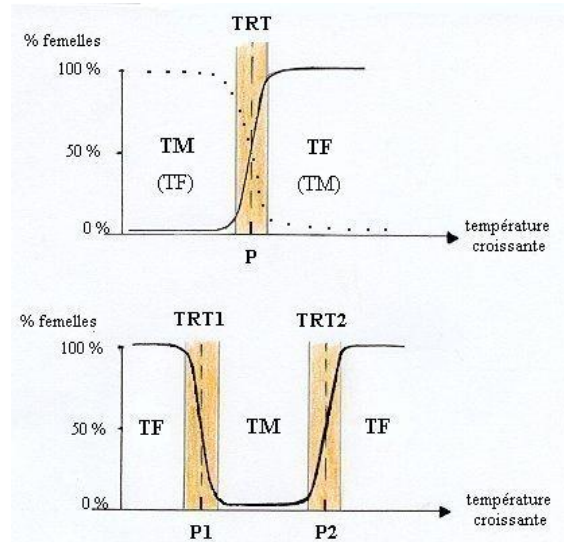
La détermination du sexe



- L'étrange cas de l'ornithorynque
 - 5 paires de chromosomes sexuels!!

Détermination du sexe

- Environnement :
 - température
 - densité de population
 - disparition du partenaire
 - place dans la hiérarchie
 - âge



Différentes modalités de détermination du sexe par la température
D'après C.Pieau, "Temperature variation and sex determination in reptiles" in BioEssays, vol.18, no1, 1995



Bonellia viridis



Poisson clown
Amphiprion ocellaris

La détermination du sexe

- La détermination du sexe par l'environnement: la température
 - Chaque individu a l'ensemble des gènes nécessaires pour faire un mâle ou une femelle
 - L'expression des gènes mâles ou femelles dépend de l'environnement à un moment donné du développement
 - Alligator américain:
 - moins de 30°C entre le 7^{ème} et le 21^{ème} jour d'incubation → femelles
 - Au-dessus de 34°C → mâles
 - Crocodile australien: c'est l'inverse



KS115081
© JupiterImages
www.comstock.com

Comstock RF

Alligator américain, Floride



Crocodile australien, Adelaïde river

La détermination du sexe

- La détermination variable du sexe: chez de nombreux poissons
 - Femelle → mâle
 - Un groupe = Un mâle et des femelles
 - Si le mâle meurt, la femelle dominante se transforme en mâle; si elle/il meurt, c'est la femelle suivante dans la hiérarchie
 - Mâle → femelle
 - Un couple dans une anémone de mer
 - Si la femelle est enlevée, le mâle se transforme en femelle et un mâle (de taille plus petite) vient vivre dans l'anémone



Labroides dimidiatus



Coris gaimardi



Poisson clown
Amphiprion ocellaris

Les variations du mode de détermination du sexe

- L'haplo-diploïdie
 - Les femelles sont $2n$
 - Les mâles sont n (œuf non fécondé se développant par parthénogenèse)
- L'élimination d'un chromosome X comme mode de détermination du sexe : les pucerons
 - Les femelles ($2n$) sont XX
 - Leurs fils parthénogénétiques ($2n$) sont XO



Les variations du mode de détermination du sexe

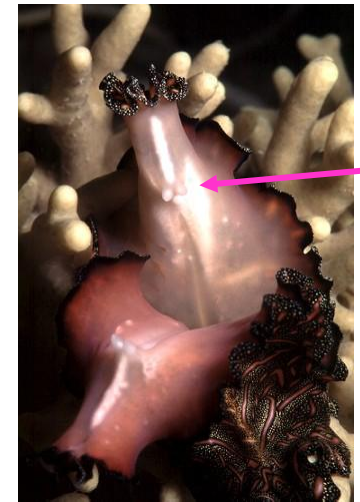
- les hermaphrodites: le meilleur des deux mondes?
 - Rare chez les animaux multicellulaires
 - Intéressant en cas de populations de faible densité ou d'immobilité
 - Si les occasions de reproduction augmentent, alors la spécialisation en 2 sexes redevient une bonne stratégie
 - Exemple des vers plats marins *Pseudobiceros hancockanus* et *Pseudobiceros bedfordi* (plathelminthe turbellarié)



Pseudobiceros bedfordi



Pseudobiceros hancockanus



Le *sex ratio*

- Le *sex ratio* 1:1
 - Chez (quasiment toutes) , les espèces à reproduction sexuée exclusive le rapport mâle : femelle est très voisin de 1 : 1
 - Et pourtant, chez les espèces où le père ne contribue pas à l'élevage, les mâles consomment inutilement des ressources....
 - La mécanique de la méiose n'explique pas tout (et l'argument mécanique peut être considéré inversement)



LES CHROMOSOMES SEXUELS ET LEURS ORIGINES

Les chromosomes X et Y humains

Le chromosome Y humain
Le chromosome X humain
Comment ont divergé les chromosomes X et Y humains
Quel avenir pour le chromosome Y?

Et chez d'autres vertébrés non mammifères?

Le Médaka
Le poulet
D'autres oiseaux

Quelles conclusions à tirer de l'étude chez les vertébrés?

Et chez les *plantae*?

La silène

Conclusions générales

Les chromosomes X et Y humains

- **1890** Hermann Henking identifie un chromosome unique qui ségrège dans seulement la moitié des spermatozoïdes de l'insecte *Pyrrhocoris*. Il l'appelle "X," nom qui lui est resté
- **1905** Nettie Stevens, du Bryn Mawr College, sur *Tenebrio* → Y
- **1960** Hypothèse de Susumu Ohno : la paire de chromosomes XY a évolué à partir d'une paire d'autosomes (auteur aussi de *junk DNA*)



Nettie Maria Stevens, 1904.
Photo courtesy of Carnegie
Institute of Washington.



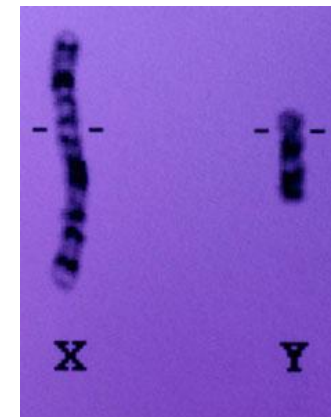
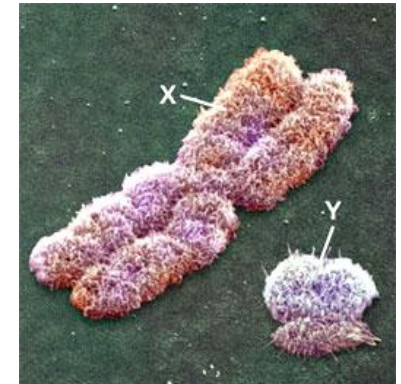
Les chromosomes X et Y humains

- Repères chronologiques
 - **2003** Séquence du chromosome **Y** humain (SKALETSKY, *Nature*, juin 2003 ; équipe de David PAGE, 40 signataires)
 - **2005** Séquence du chromosome **X** humain (*Nature*, mars 2005; Mark Ross et environ 300 signataires)
- État actuel des connaissances sur les chromosomes Y et X humains
- Quelles forces sélectives ont amené à leur morphologie et contenu actuels?



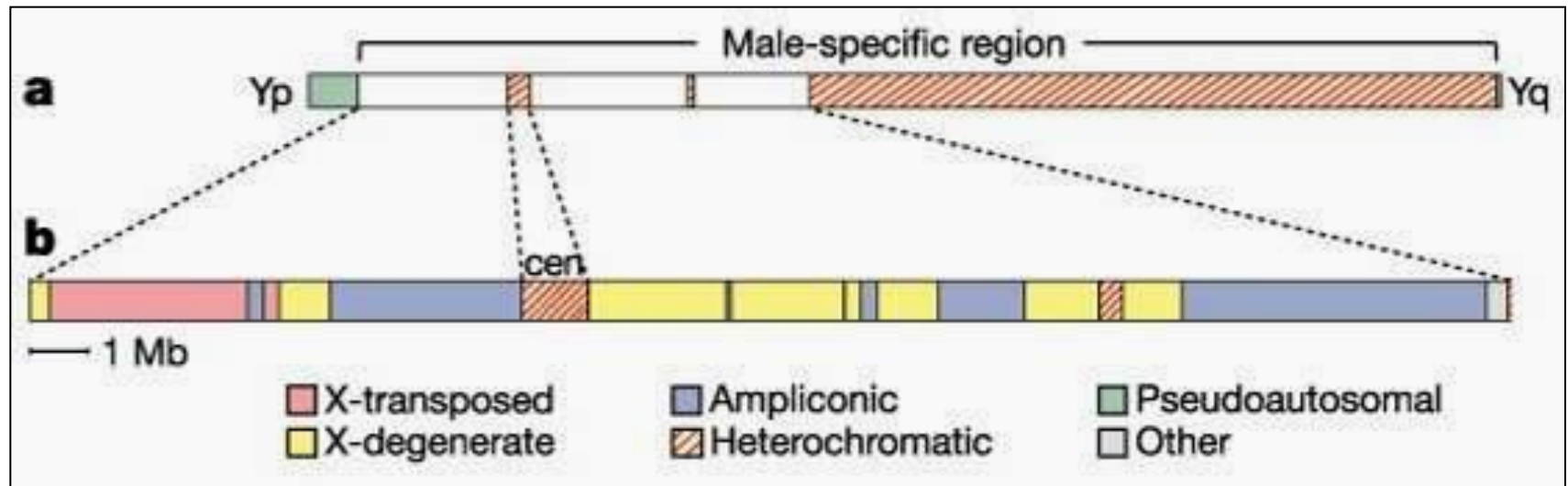
Les chromosomes X et Y humains

	X	Y
Taille estimée	≈ 155 Mb	≈ 58MB
Taille de la région d'euchromatine	≈ 150 Mb	≈ 23Mb
Estimation du nombre de protéines codées	≈ 800	≈ 60
Région PAR1	≈ 2.7 Mb	≈ 2.7 Mb
Région PAR2	≈ 0.33 Mb	≈ 0.33 Mb
Nombre de copies en population	3	1



Le chromosome Y humain

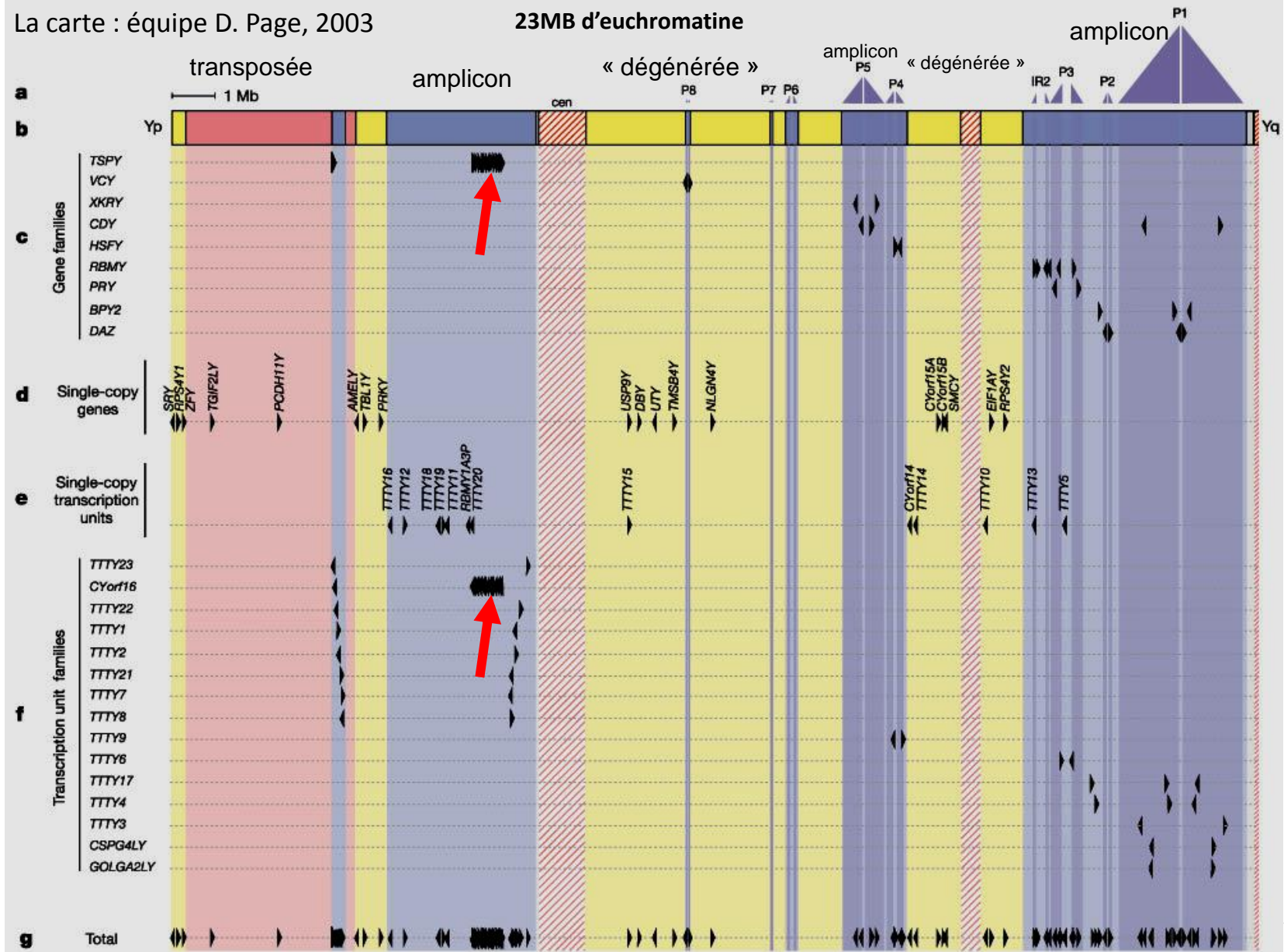
- équipe D. Page, 2003
- UN SEUL chromosome Y séquencé: pourquoi?
- Fraction euchromatique: **23Mb**
- Séquence de 97% de cette région euchromatique; taux d'erreur estimé à 1 nt sur 10^5
- Hétérochromatine centromérique : ~ 1Mb
- 2^{ème} région d'hétérochromatine: ~ 40Mb
- 3^{ème} région d'hétérochromatine: ~ 0.4Mb



• <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human/>

L'organisation génomique du chromosome Y humain

La carte : équipe D. Page, 2003



Les gènes et unités de transcription portés par chromosome Y humain

MJ NOORDAN and S REPPING, *Curr. Op. Gen. & Dev.* 2006, **16**, 225-232

• X-transposed

- *TGIF2LY* Testis
- *PCDH11Y* Fetal brain, brain

• Ampliconic

- *DAZ* Testis
- *GOLGA2LY* Testis
- *HSFY* Testis
- *PRY* Testis
- *RBMV* Testis
- *TSPY* Testis
- *VCY* Testis
- *XKRY* Testis
- *CDY1* Testis
- *BPY2* Testis
- *CDY2* Testis
- *CSPG4LY* Testis

• X-degenerate

- *AMELY* Teeth
- *DDX3Y* Ubiquitous
- *PRKY* Ubiquitous
- ***SRY*** Testis
- *SMCY* Ubiquitous
- *UTY* Ubiquitous
- *ZFY* Ubiquitous
- *TMSB4Y* Ubiquitous
- *EIF1AY* Ubiquitous
- *RPS4Y1* Ubiquitous
- *TBL1Y* Ubiquitous
- *RPS4Y2* Testis, prostate
- *NLGN4Y* Fetal brain, brain, prostate, testis
- *USP9Y* Ubiquitous
- *CYorf14* Ubiquitous
- *CYorf15A* Ubiquitous
- *CYorf15B* Ubiquitous

Les éléments transposables

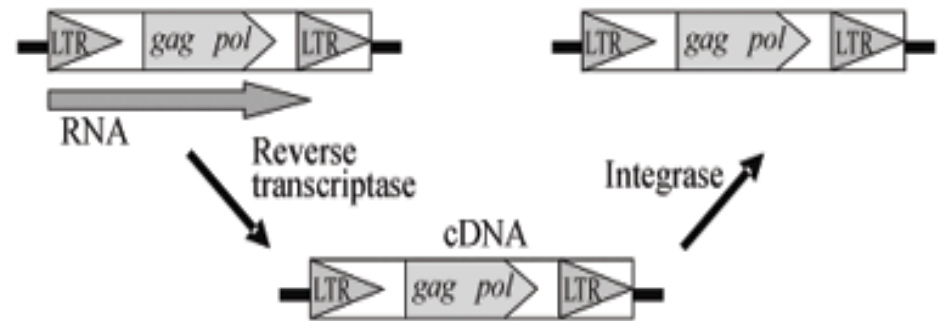
Classification

1. Classe I: les rétroéléments

1. Codent une transcriptase inverse
2. Sur un ARN matrice
3. Copies supplémentaires de l'élément original qui est maintenu *in situ*
4. Rétrotransposons: avec LTR
5. Rétroposons : sans LTR; LINE et SINE

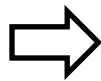


Class I elements: RNA intermediate



2. Classe II :Transposons ADN

1. Sous-division en fonction du mode de transposition
2. Codent une transposase
3. Celle-ci coupe l'ADN cible et réalise le transfert de la séquence



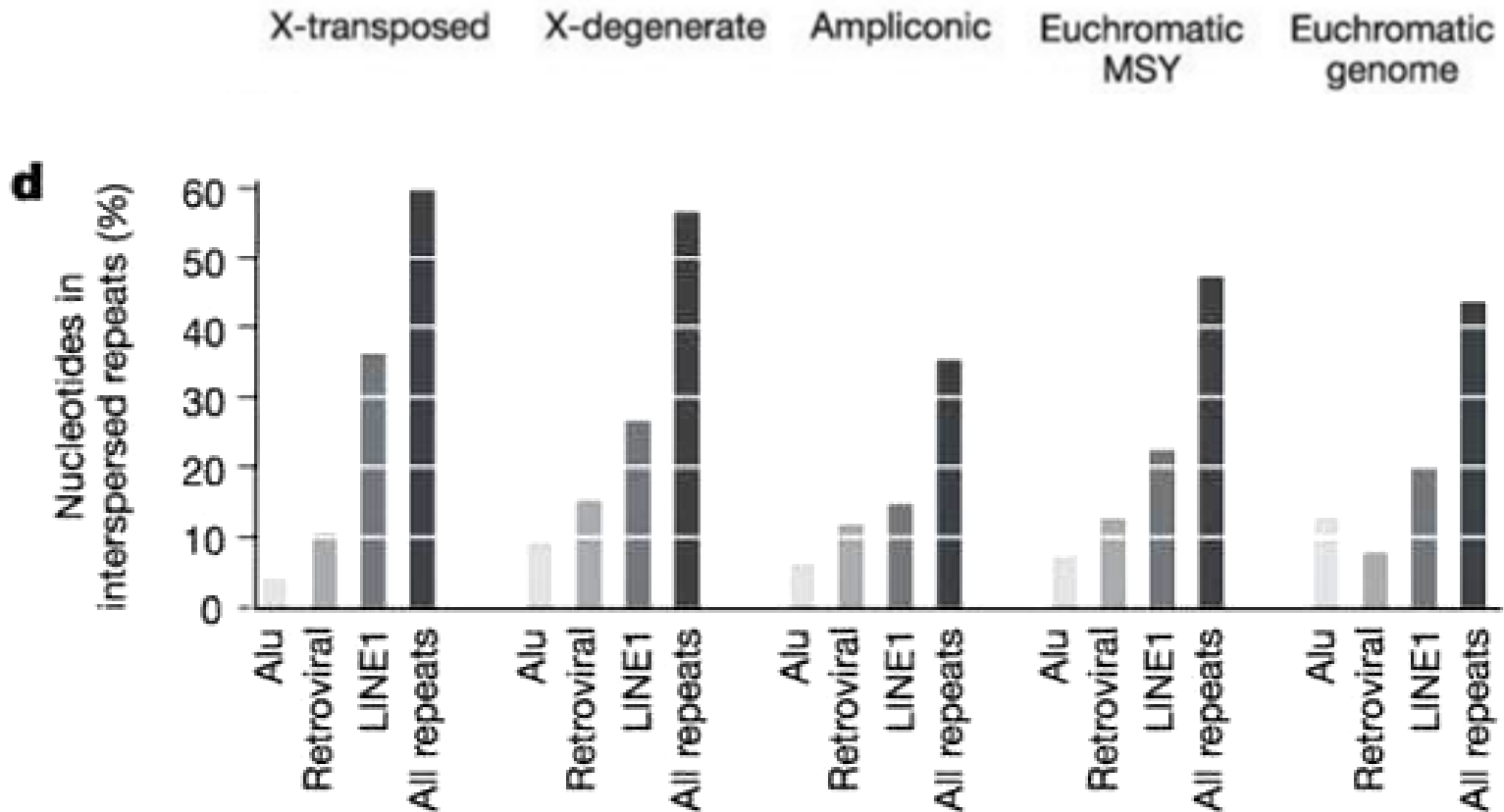
Class II elements: direct transposition



Figure 1 - General structure of transposable elements of eukaryotes (based in Finnegan, 1989).

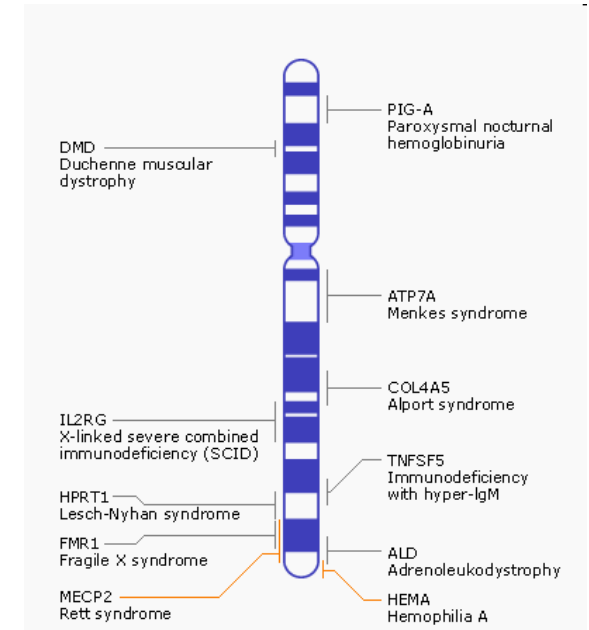
Les séquences répétées du chromosome Y

- Catégories de séquences répétées dans MSY, équipe D. Page, 2003



Le chromosome X humain

- M. ROSS et al., 2005
 - 99.3% de la séquence euchromatique a été établie en 2005
 - 1529 gènes (NCBI, janv 2009): densité relativement faible; 1400 en incluant les ARN non codants (XU, 2006)
 - Permet de préciser le contenu des PAR:
 - 24 gènes sur PAR1
 - 5 gènes sur PAR2
 - 25 gènes (en dehors des PAR) ont un homologue fonctionnel sur le Y
 - 40% environ des gènes portés par le X seraient exprimés dans le cerveau....



<http://embryology.med.unsw.edu.au/notes/genitalX.htm>

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human/>

Les gènes portés par le chromosome X

- Zechner *et al.*, *TIGS*, 2001, **17**, pp 697-701
- Nombre et fréquence relative des gènes associés aux retard mentaux chez l'homme

Table 1. Number and relative frequency of genes associated with mental retardation^a

Chromosome	Number of genes ^b	Genes associated with mental retardation ^c	Percentage of genes associated with mental retardation ^c
1	658	20	3.04
2	406	8	1.97
3	336	9	2.69
4	258	10	3.88
5	283	6	2.12
6	397	12	3.02
7	308	8	2.60
8	222	7	3.15
9	255	8	3.14
10	230	6	2.61
11	418	8	1.91
12	351	11	3.13
13	109	5	4.59
14	206	8	3.88
15	175	5	2.86
16	251	11	4.38
17	403	9	2.23
18	96	2	2.08
19	438	9	2.05
20	147	7	4.76
21	90	4	4.44
22	146	7	4.79
All autosomes	6182	180	2.91
X	406	41	10.1
Y	23	0	0

^aThe data are based on the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database statistics from 28 January 2001.

Les gènes portés par le chromosome X

Table 3. Summary of cloned genes associated with non-syndromal mental retardation in human

Gene symbol	Gene	Position	Expression	Function	Orthologous EST sequence ^a	Refs ^b
FMR2	Fragile X mental retardation 2	Xq27.3	Neocortex, Purkinje cells, hippocampus, testis, thymus, placenta	Nuclear protein, putative transcription activator	<i>Drosophila melanogaster</i>	23
GDI1	GDP dissociation inhibitor 1	Xq28	Differentiated neuronal cells of the central and peripheral nervous system	Helps to maintain a soluble pool of Rab-GDP, participates in vesicle fusion	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	24
OPHN1	Oligophrenin 1	Xq12	Fetal brain, lung, kidney, placenta	Rho-GTPase activating protein	<i>Onchocerca volvulus</i>	25
PAK3	p21 (CDKN1A)-activated kinase 3	Xq22	Brain, spinal cord, lung, testis	Downstream effector of Rho-GTPases	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	26
RPS6KA3	Ribosomal protein S6 kinase, 90KD, polypeptide 3	Xp22.2	Brain, kidney, pituitary and thyroid gland	MAPK-activated signalling pathway	<i>Danio rerio</i>	27
IL1RAPL1	Interleukin 1 receptor accessory protein-like 1	Xq21	Not known	IL1 signalling during inflammation	<i>Danio rerio</i>	28
TM4SF2	Transmembrane 4 superfamily member 2	Xp11.4	Cerebral cortex, hippocampus, adult heart, brain, liver, kidney, pancreas	Organization of actin-cytoskeleton via β -integrins	<i>Torpedo marmorata</i>	29
ARHGEF6	Rho guanine nucleotide exchange factor 6	Xq26	Ubiquitous	Rho-GTPase activating	<i>Danio rerio</i>	30
RPS6KA6	Ribosomal protein S6 kinase, 90KD, polypeptide 6	Xp21.3-p22.1	Brain, kidney, placenta, pancreas	MAPK-activated signalling pathway	<i>Danio rerio</i>	31

- Zechner *et al.*, *TIGS*, 2001, **17**, pp 697-701
- Nombre et fréquence relative des gènes associé aux retards mentaux chez l'homme

Le chromosome X humain

- Les gènes portés par le chromosome X
 - Exemple dans l'espèce humaine (Vallender and Lahn, *BioEssays*, 2004, **26**, 159)
 - Sur-représentation des gènes impliqués dans la reproduction, et en particulier la reproduction masculine (développement des cellules germinales mâles)
 - Idem pour des gènes impliqués dans le développement du cerveau
 - De nombreux gènes montrent une co-expression cerveau-testicules (*brain-testis connection*): artéfact?
 - Sur-représentation de gènes exprimés dans les muscles squelettiques (idem pour les autosomes 17 et 19)

Les forces évolutives qui ont pu contribuer à la structure actuelle de l'X et de l'Y

-bilan des forces évolutives pouvant agir sur le contenu des chromosomes X et Y des mammifères

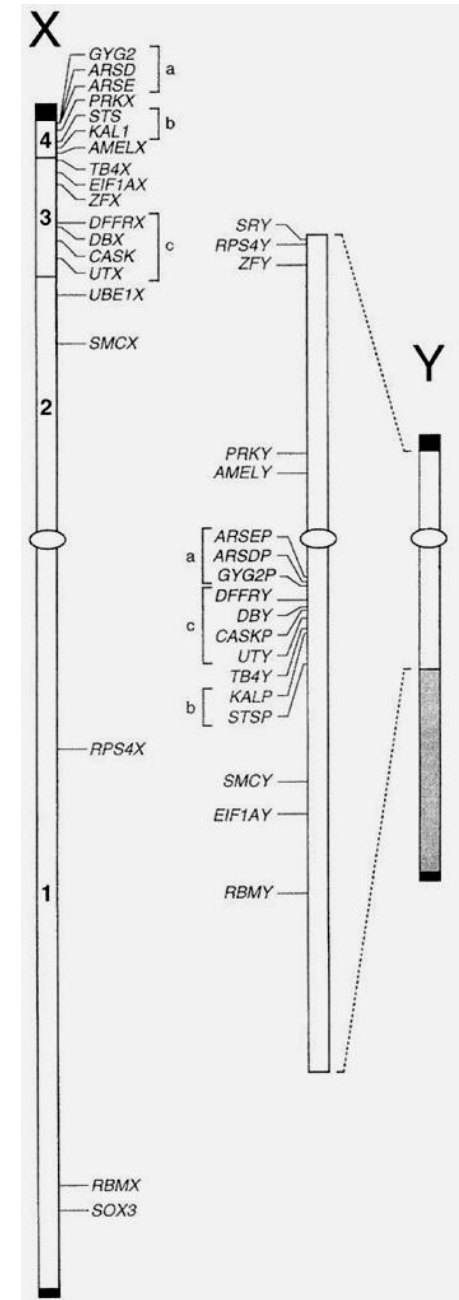
-Vallender and Lahn, *BioEssays*, 2004, **26**(2) pp159-69

Table 2. Four evolutionary forces affecting gene content of the sex chromosomes

Evolutionary force	Substrate of action	Effect on X chromosome	Effect on Y chromosome
Asexual decay	All NRY genes	Dosage compensation (as an adaptive response to Y degeneration)	Degeneration of most genes, loss of chromosome size
Sexual antagonism	Genes or mutant alleles with opposing fitness effects on the two sexes (i.e., beneficial in one sex but harmful in the other)	Accumulation and functional enhancement of female-beneficial genes	Accumulation and functional enhancement of male-beneficial genes
Constant selection	Mutant alleles on the Y chromosome that are beneficial to males	Not applicable	Accumulation and functional enhancement of male-beneficial genes
Hemizygous exposure	Recessive mutant alleles on the X chromosome that are beneficial to males	Accumulation and functional enhancement of male-beneficial genes	Not applicable

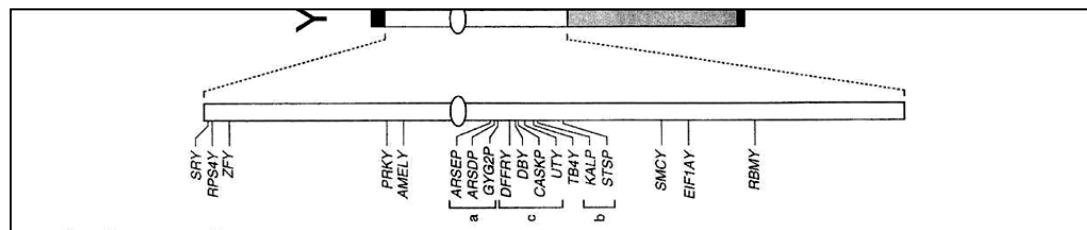
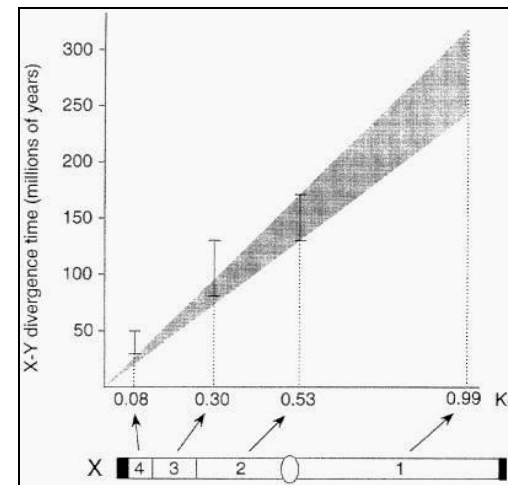
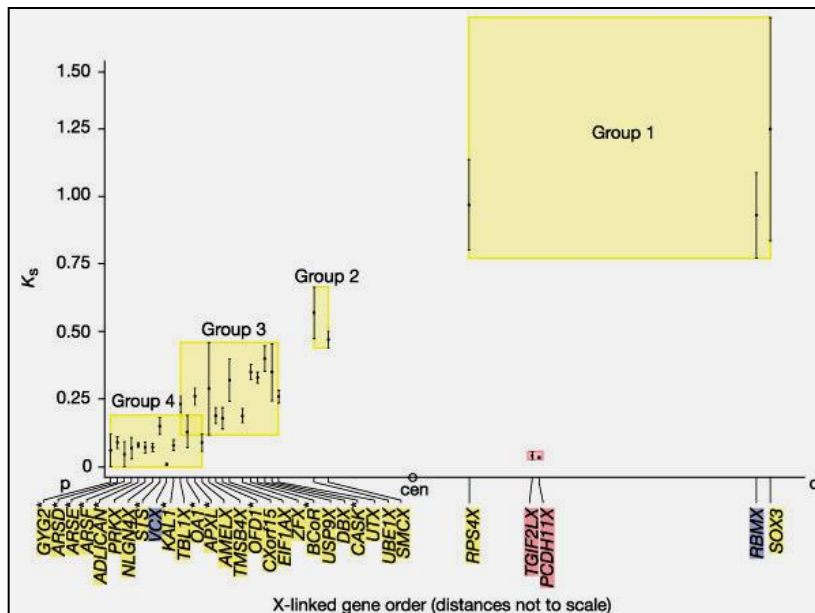
Comment ont divergé les chromosomes X et Y humains?

- L'archéologie des chromosomes: comment identifier des strates évolutives sur le X et le Y?
 - Lahn et Page, *Science*, 1999
 - Choix de 19 paires de gènes
 - Mesure de la divergence des séquences (positions nucléotidiques neutres)

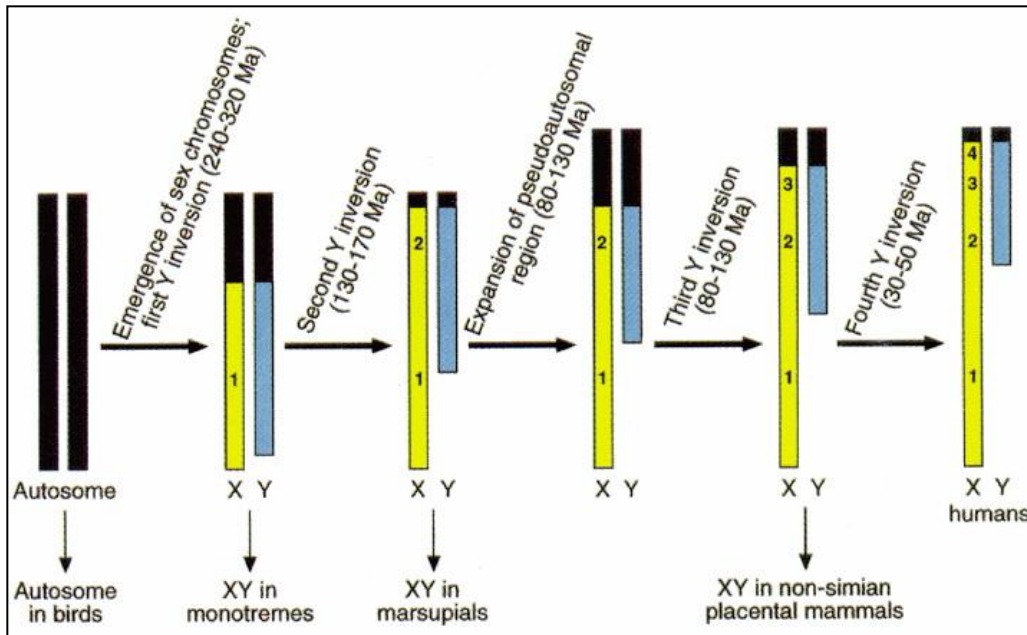


Comment ont divergé les chromosomes X et Y humains?

- Plot of K_s versus X-linked gene order for 31 X–Y gene (or gene/pseudogene) pairs.
- SKALETSKY et al., *Nature* 2003

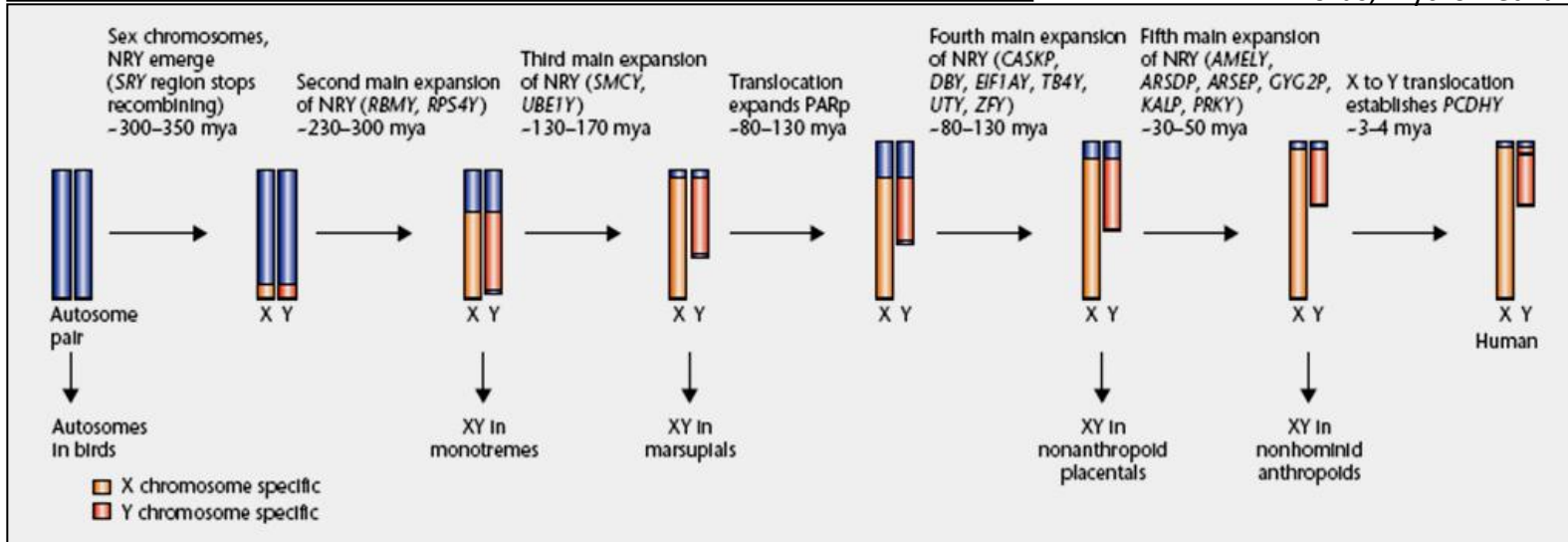


Comment ont divergé les chromosomes X et Y humains?

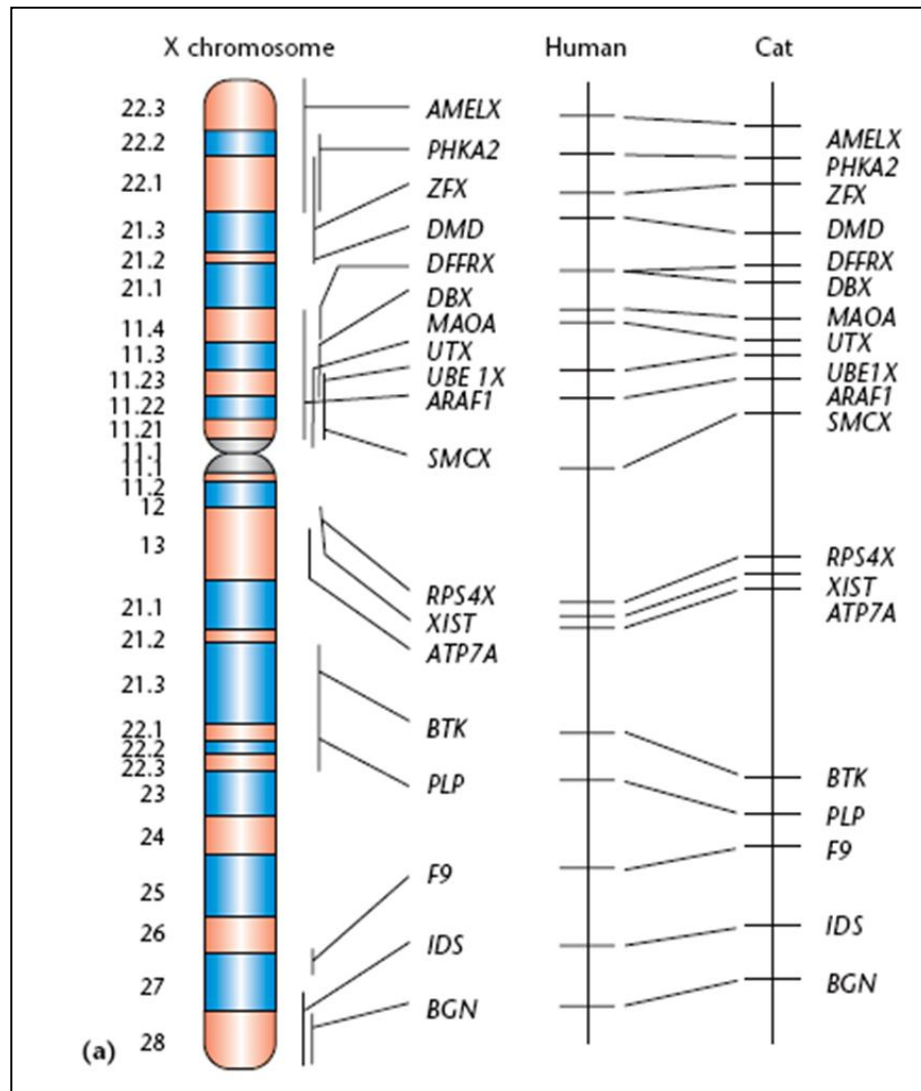


Lahn et Page, 1999

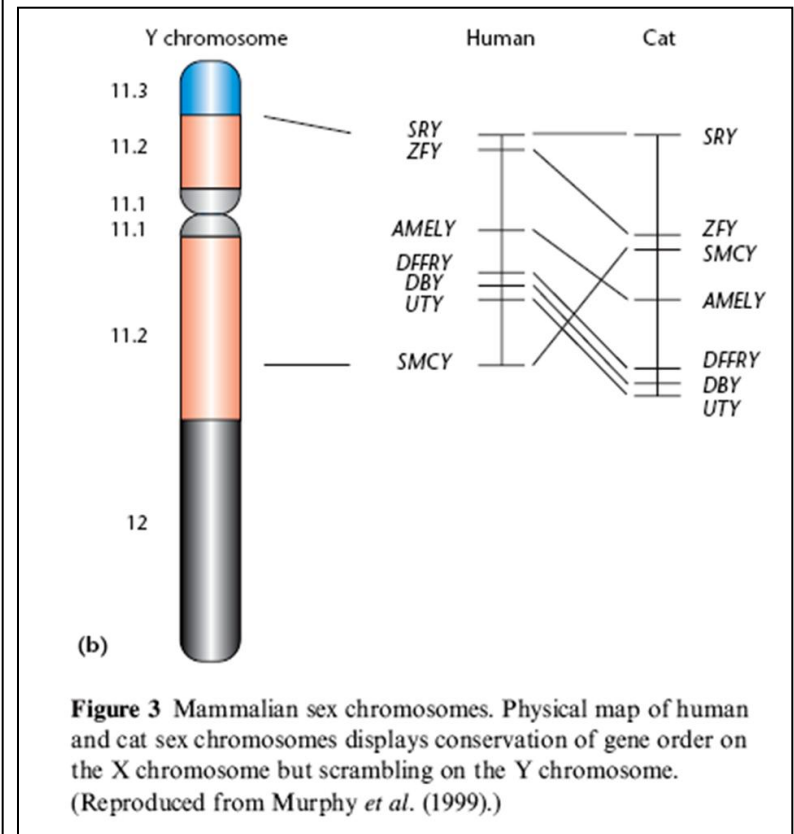
Dorus, Wyckoff et Lahn, 2006



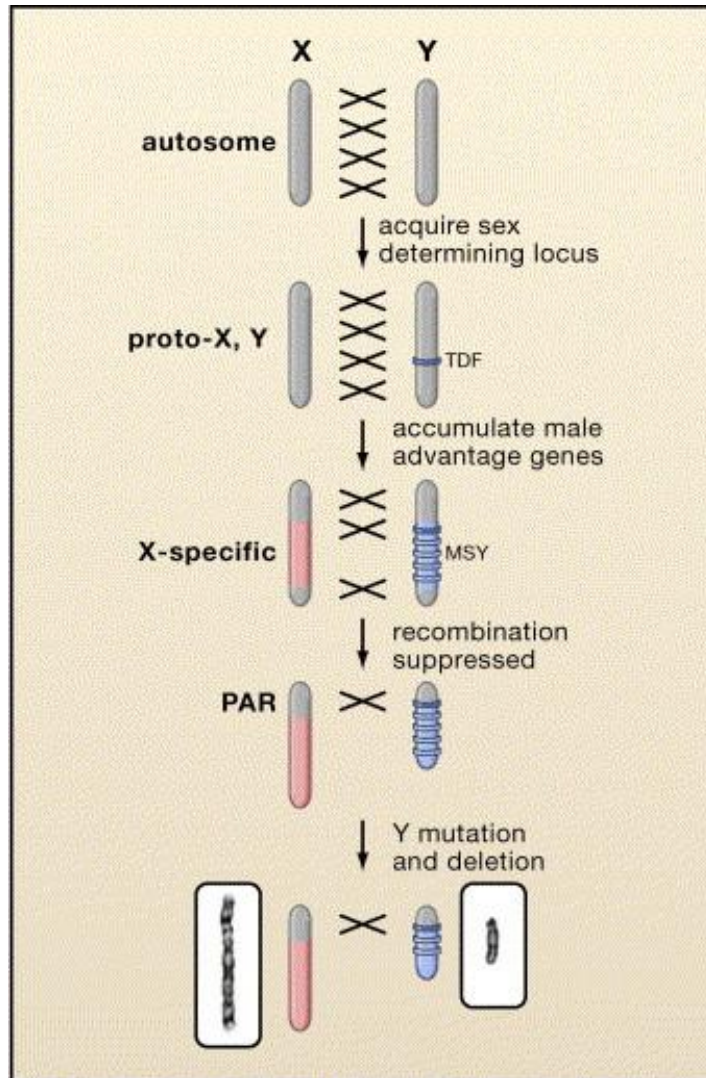
Qu'apporte la comparaison des XY humains avec ceux d'autres mammifères?



Comparaison des chromosomes X et Y chez l'Homme et le Chat



Le passé et l'avenir du chromosome Y?



- L'histoire d'un chromosome Y typique
 - Acquisition d'un « locus SD »
 - Répression des recombinaisons
 - Émergence d'une région Y spécifique et d'une région X spécifique
 - Dégénérescence rapide de la région Y spécifique
 - Accumulation de séquences répétées non codantes
- Pour Graves: la disparition de l'Y est inéluctable: « **not just a prophecy, but an observation** »
- Si un autre gène « SD » prend le relais, tout ira bien...
 - Voir par exemple le *mole vole* *Ellobius lutescens*



Un extrémiste: le tunnelier du Caucase

Des rongeurs mâles XO!

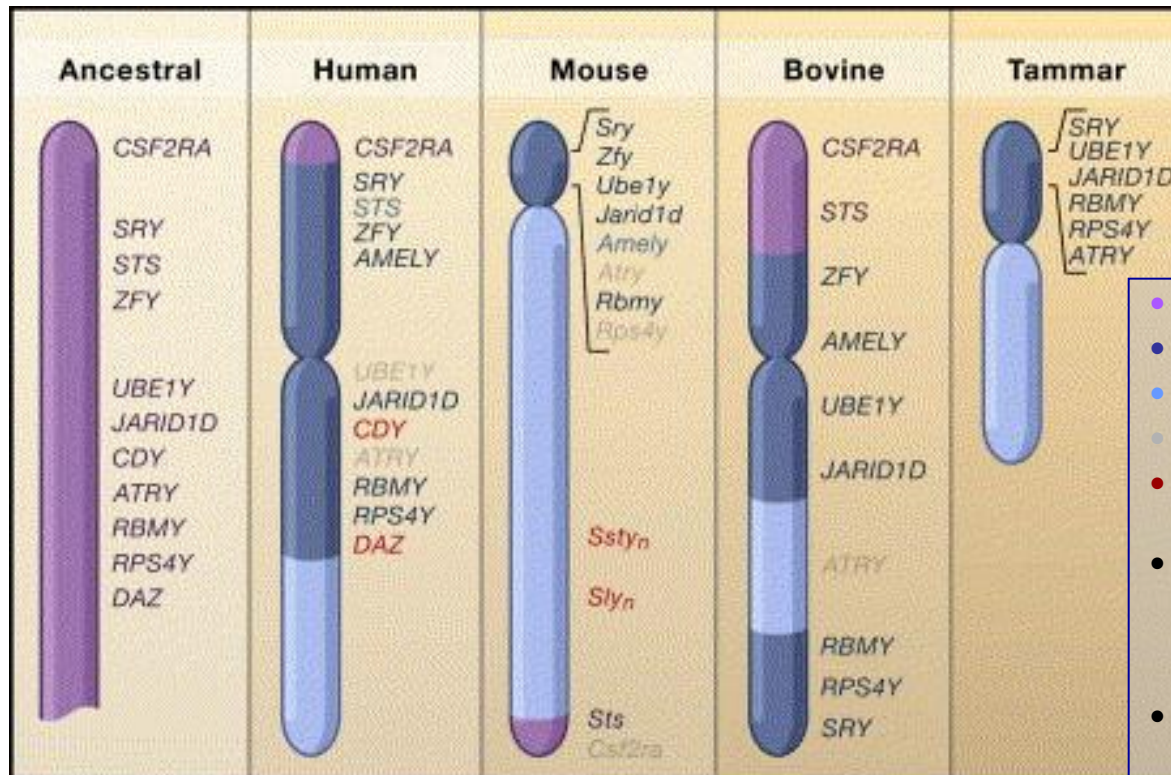
Le tunnelier du Caucase
-Pas de chromosome Y
-ni de gène *Sry*
-Alors???



<http://www.kqed.org/>

Est-ce le chromosome Y le mieux adapté qui est sélectionné?

JM Graves, *Cell*, 2006, **124**, 901-914



- **Violet** = région PAR
- **Bleu foncé** = gènes actifs
- **Bleu clair** = pseudogènes
- **Gris clair** = gènes délétés
- **Rouge foncé** = gènes transposés depuis un autosome
- Des gènes avec une fonction essentielle chez une espèce peuvent être délétés chez une autre (exemple UBE1Y)
- Est-ce indicatif de dégénérescences indépendantes depuis 100 à 180 millions d'années???

Et chez les autres vertébrés non mammifères?

- **Poissons**

- 25 000 espèces; variété immense de mécanismes génétiques de détermination du sexe
- L'un des modèles: le medaka *Oryzias latipes*



O. curvinotus



O. luzonensis



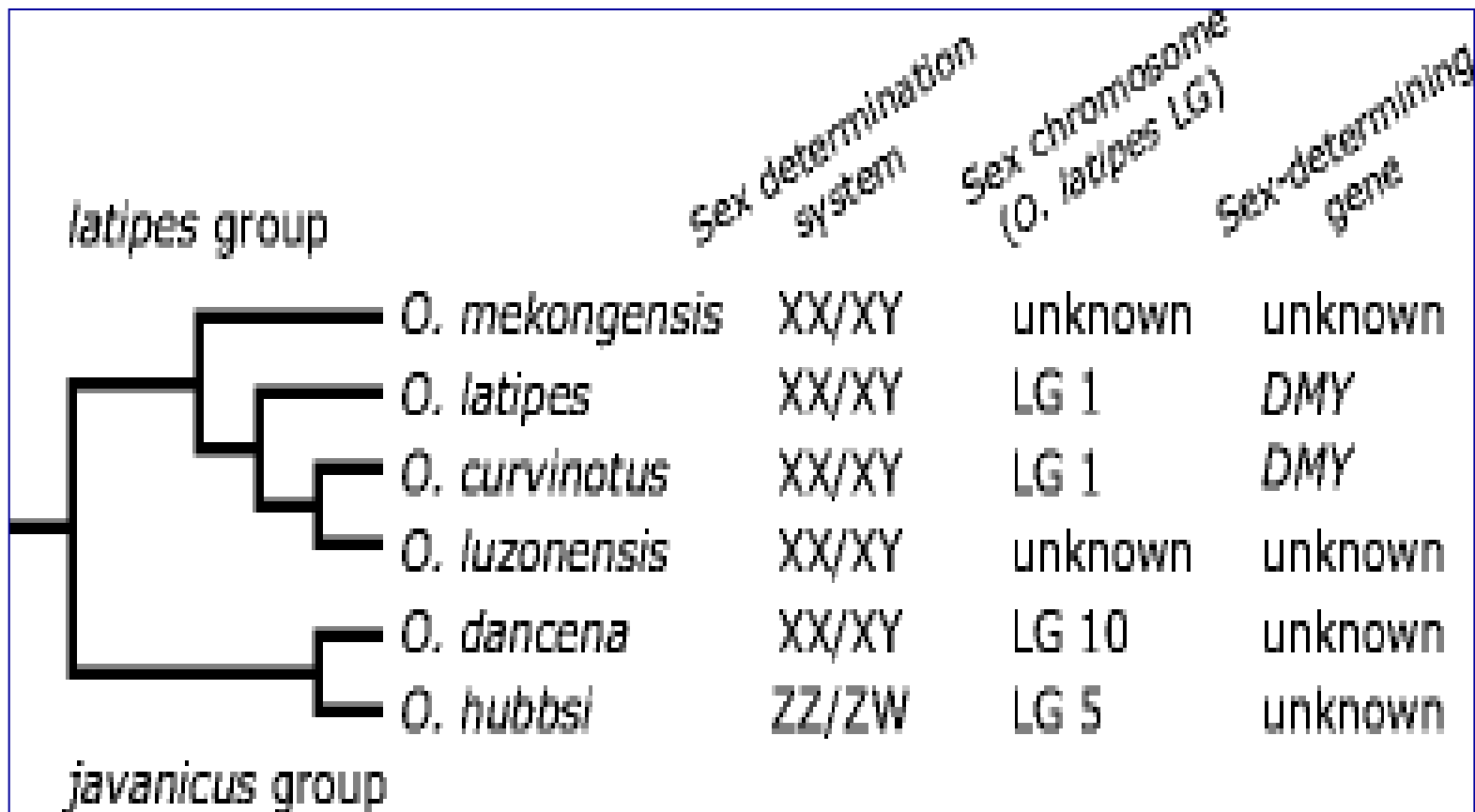
O. dancena



O. hubbsi

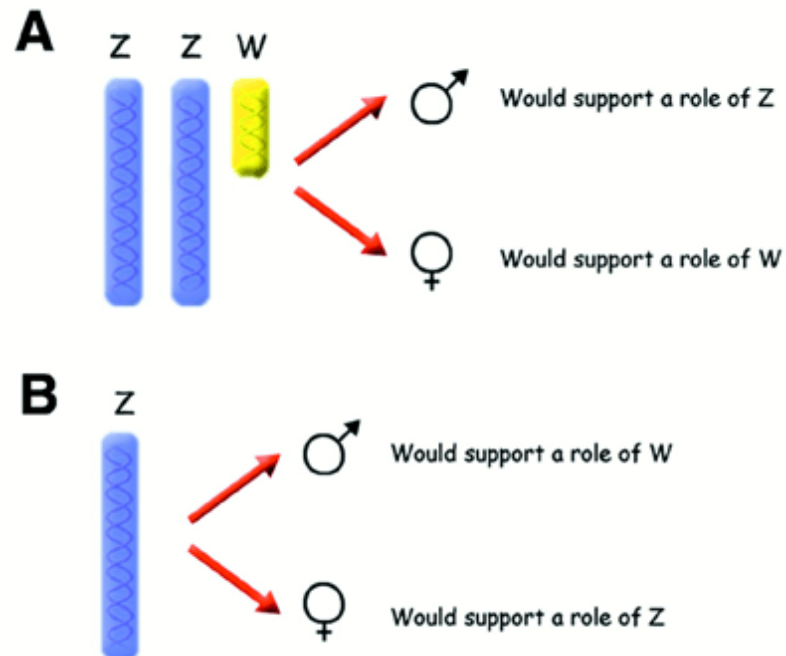
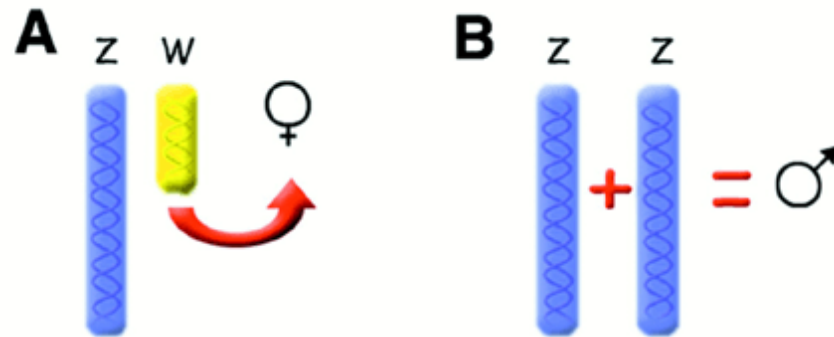
Le déterminisme du sexe chez le Medaka

- Détermination du sexe chez différentes espèces de Médaka (*Oryzias*)
- Takehana *et al.*, *Chromosoma*, 2007, **116**, 463

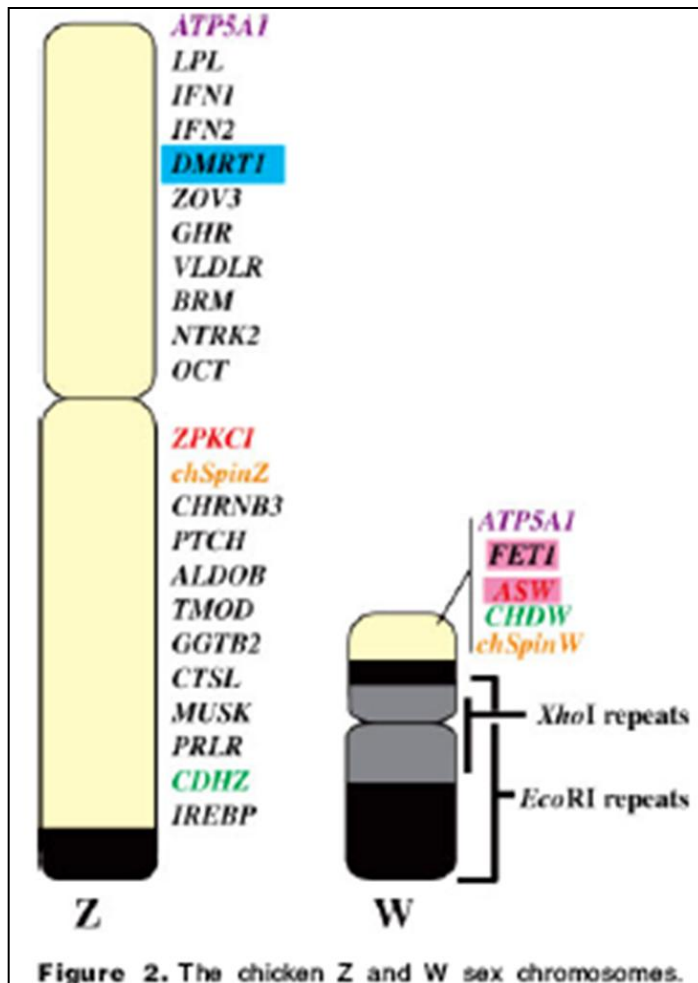


Le déterminisme du sexe chez le Poulet

- Quel chromosome joue un rôle? W ou Z?
- Ellengren, *EMBO report*, 2001, **21** 192-196
- W: quel gène déterminant le sexe femelle? (on ne connaît pas de ZO) deux candidats: *HINTW* et *FET1*...
- Z: quel gène détermine le sexe mâle? *Dmrt1*? (ce gène est absent du chromosome W)

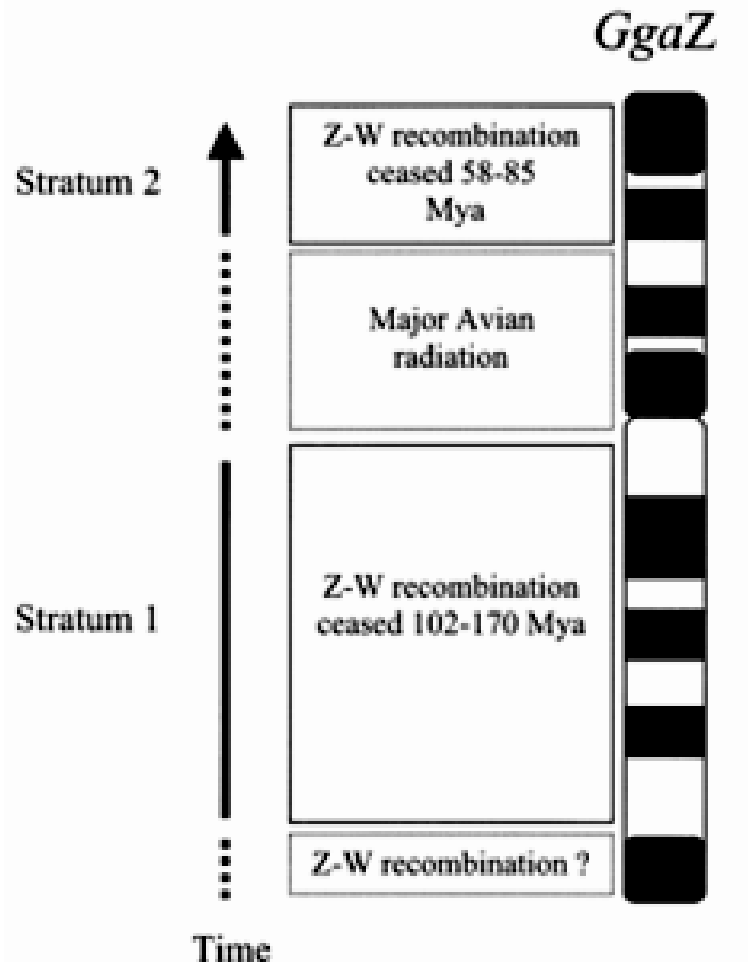


Les chromosomes sexuels chez le Poulet



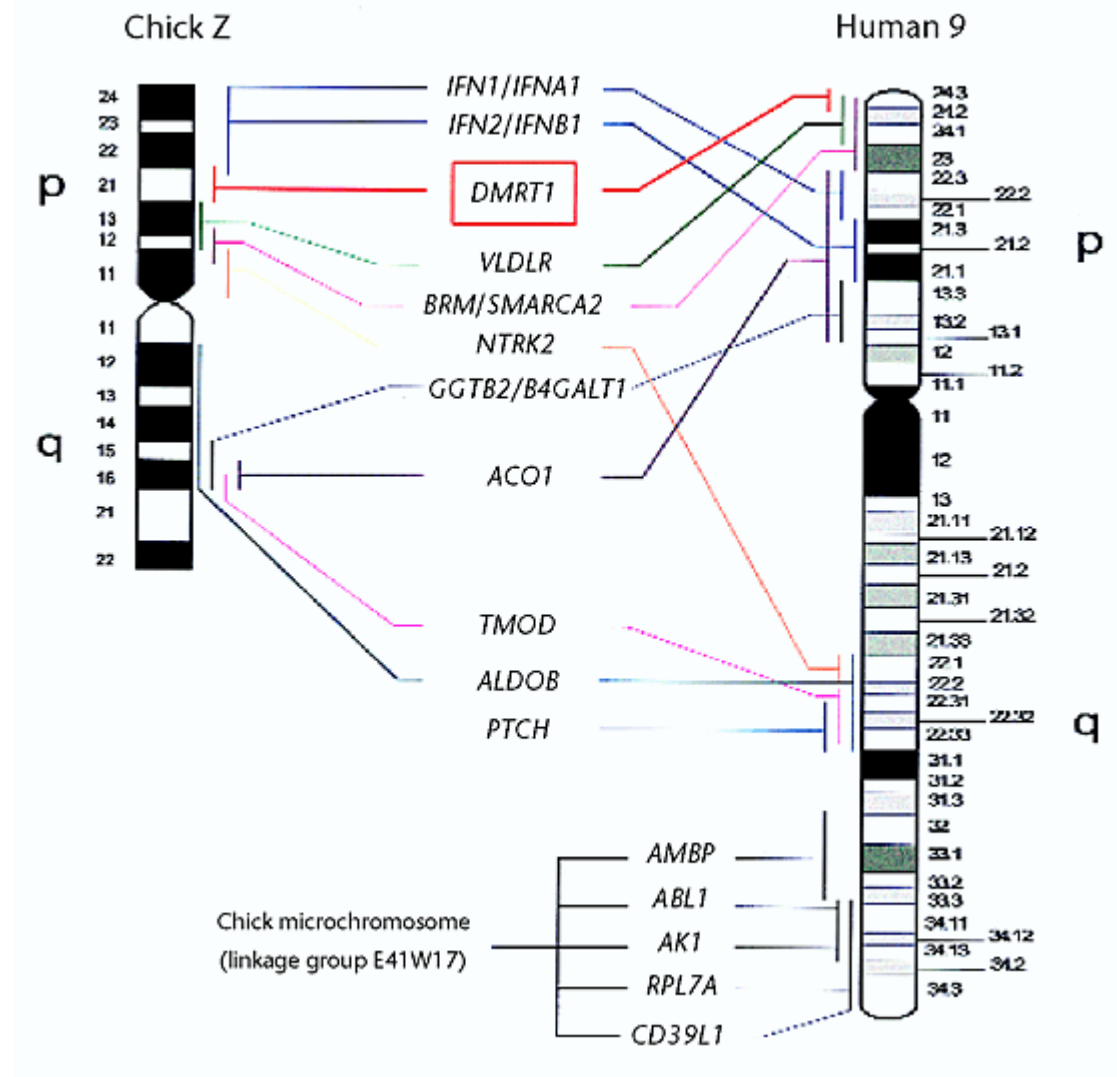
- Poulet *Gallus gallus domesticus*: ZW/ZZ
- CA SMITH and AH SINCLAIR, *BioEssays*, 2004, **26**, 120-132
 - Chromosomes hétéromorphes
 - Absence de recombinaison entre Z et W
 - Génome séquencé en 2004
 - Environ 350 gènes sur le Z
 - Moins de 20 gènes sur le W
 - Le Z serait beaucoup plus conservé entre les oiseaux que le W

Éléments d'histoire évolutive du chromosome Z



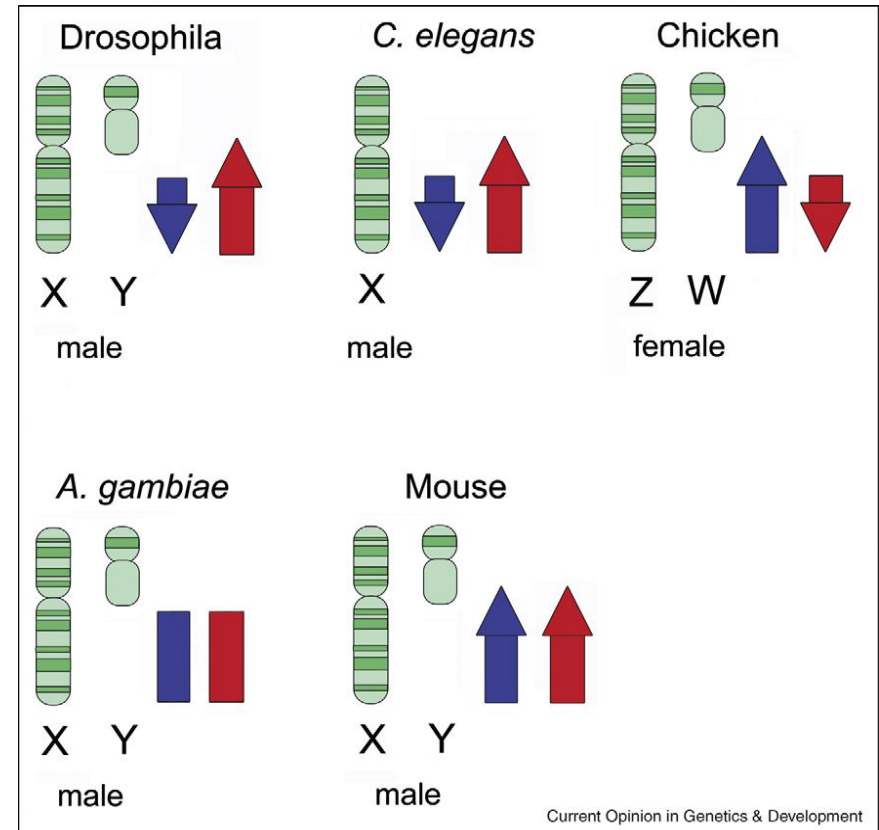
- Un début de reconstitution de l'histoire du chromosome Z
 - L-J LASON HANDLEY *et al.*, *Genetics*, 2004
 - Cinq paires de gènes
 - Au moins 2 strates évolutives dur le Z

Le chromosome Z du poulet et le chromosome 9 humain: un air de famille?



Les gènes portés par le X ou le Z

- Les gènes portés par les chromosomes XY d'autres espèces ou ZW
 - Comment interpréter une densité plus importante sur le X de gènes exprimés dans le cerveau?????
 - Même question
 - pour les gènes des muscles squelettiques?
 - Pour les gènes impliqués dans la spermatogenèse précoce?



Gurbich and Bachtrog, *Curr. Op. Gene Dev.* 2008, **18**:1–6

Trends in sex-biased gene content on the X chromosome in different species. Karyotypes for the heterogametic sex are shown for each species. **Blue arrows indicate the overall trend for male-specific genes; red arrows indicate the overall trend for female-specific genes.** In the genus *Drosophila*, male-biased genes are depleted on the X chromosome while female-biased genes are enriched. *C. elegans* shows the same overall trend as *Drosophila*. *Chicken* is a species with ZW sex-determination system where the Z chromosome is enriched for male-biased genes and depleted for female-biased genes. *A. gambiae* has an even distribution of male-biased genes among the chromosomes. In the mouse, both male-biased and female-biased genes are enriched on the X.

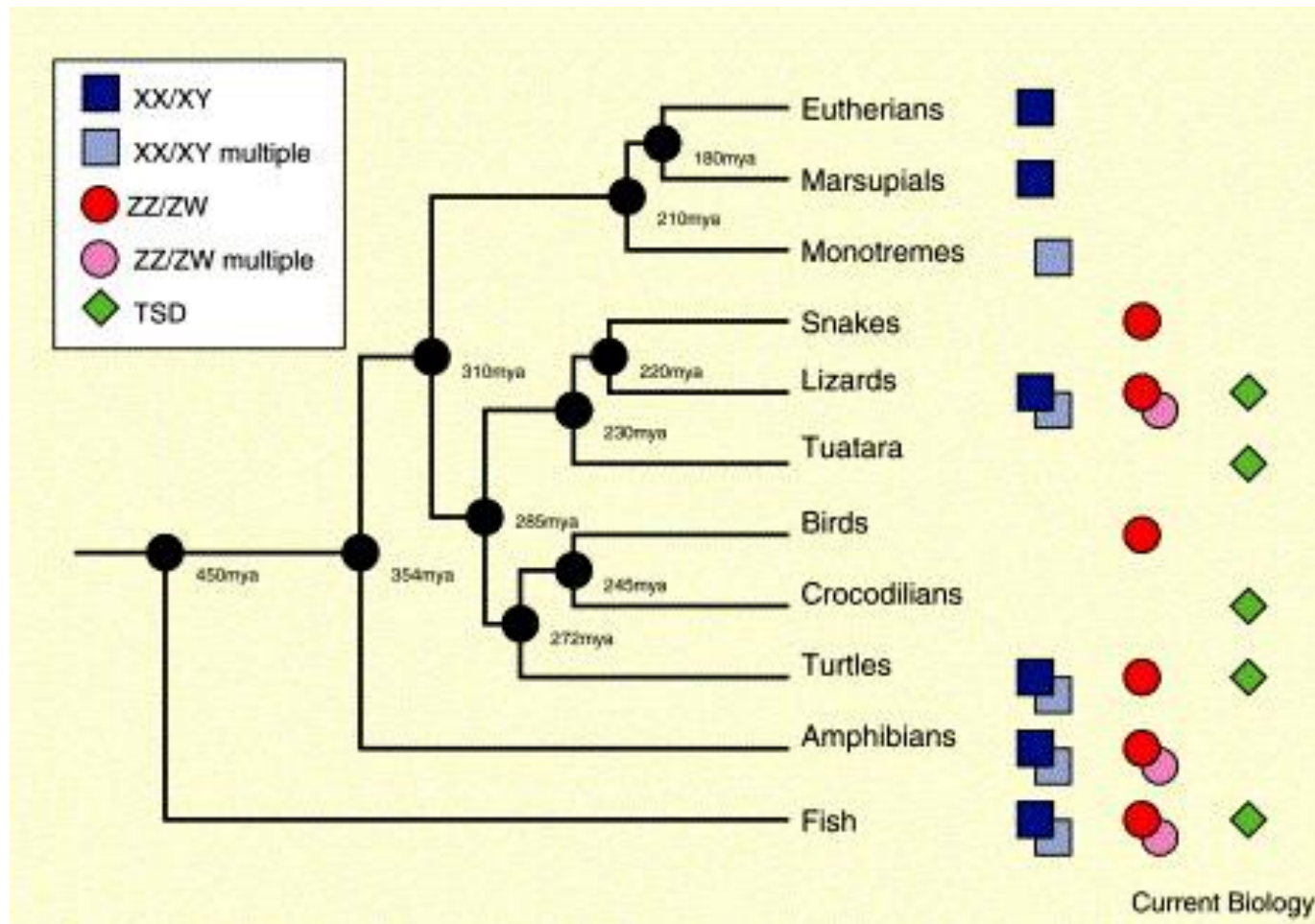
Et chez d'autres oiseaux??

- Autruche, émeus, casoar: pas de chromosomes sexuels identifiables cytologiquement (ou très difficilement)
- Groupes d'oiseaux les plus anciens, et pourtant pas de chromosomes sexuels différenciés...



Détermination du sexe et phylogénie

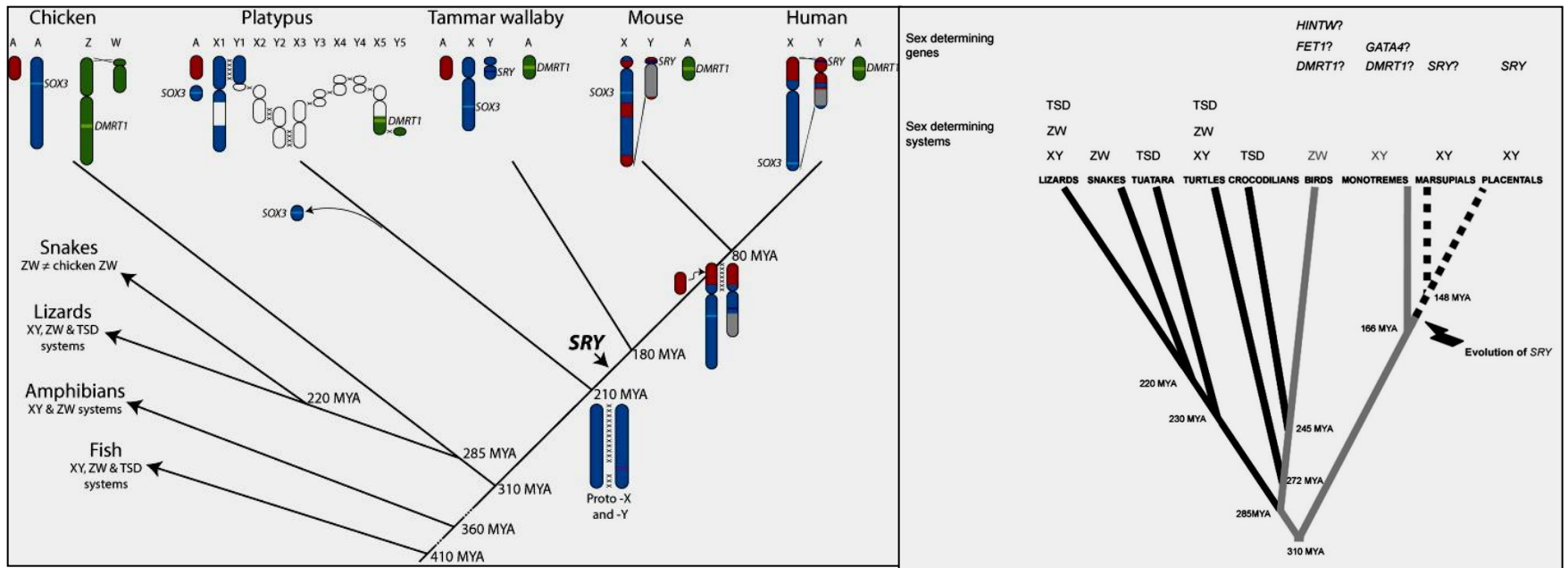
JM Graves, 2006



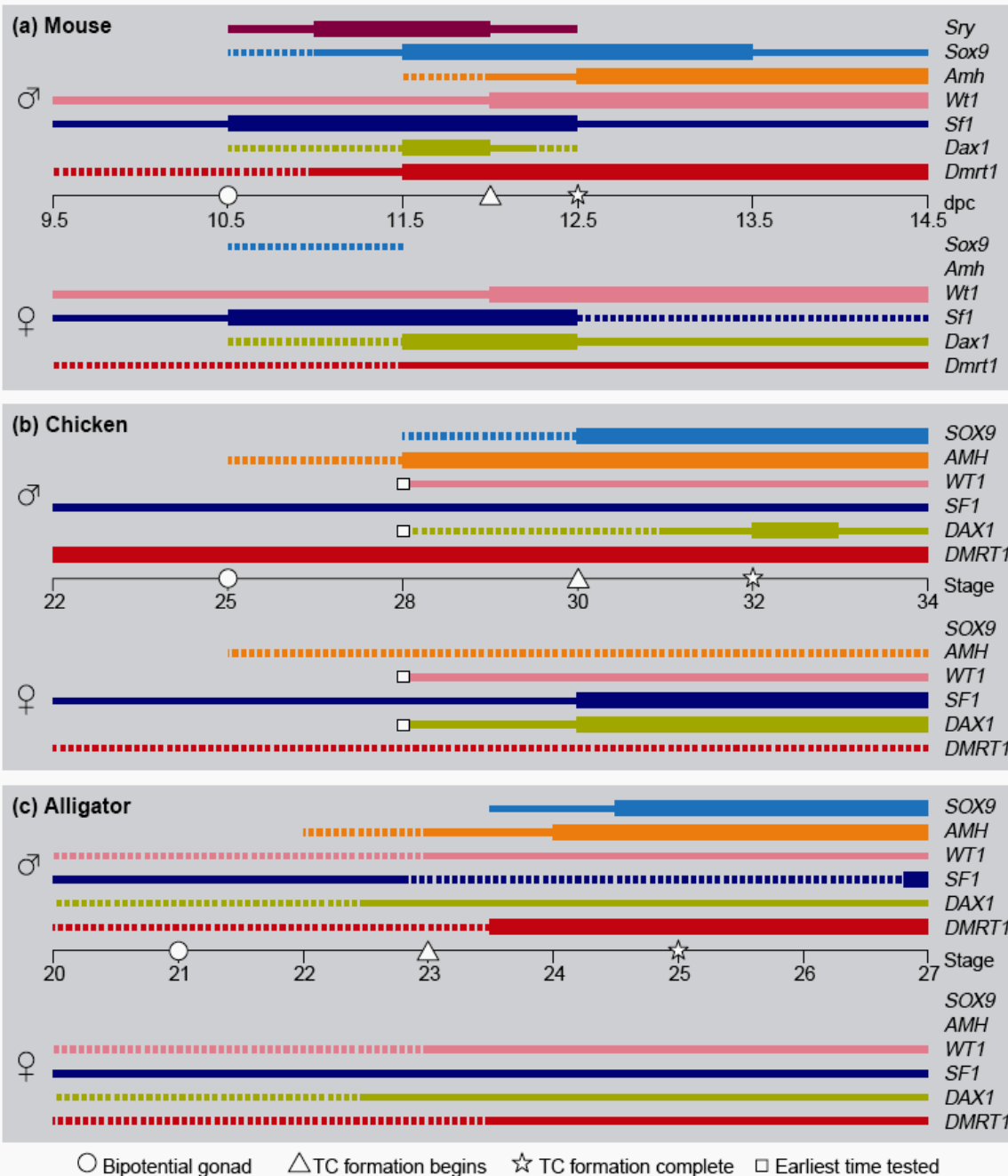
Origine du gène *SRY* et systèmes de détermination du sexe

PD WATERS, *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2007, [Volume 18](#), pp 389-400

WALLIS et al., *Cell. Mol. Life Sci.* 2008, **65**, pp3182-3195



Quelles conclusions à tirer de l'étude chez les vertébrés?

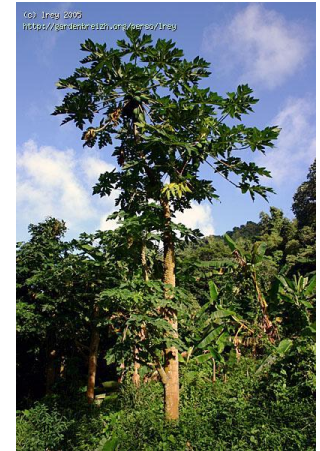


- Vertebrate sex determination
MORRISH and SINCLAIR,
Reproduction, 2002, **124**, 447-457
- Pour un gène donné, le niveau d'expression:
 - peut être comparé avec le niveau chez l'autre sexe,
 - mais
 - ni avec le niveau d'expression chez une autre espèce,
 - ni avec celui d'un autre gène de la même espèce

En pointillé: expression faible
En trait fin : expression modérée
En trait épais: expression forte

Et chez les *plantae*?

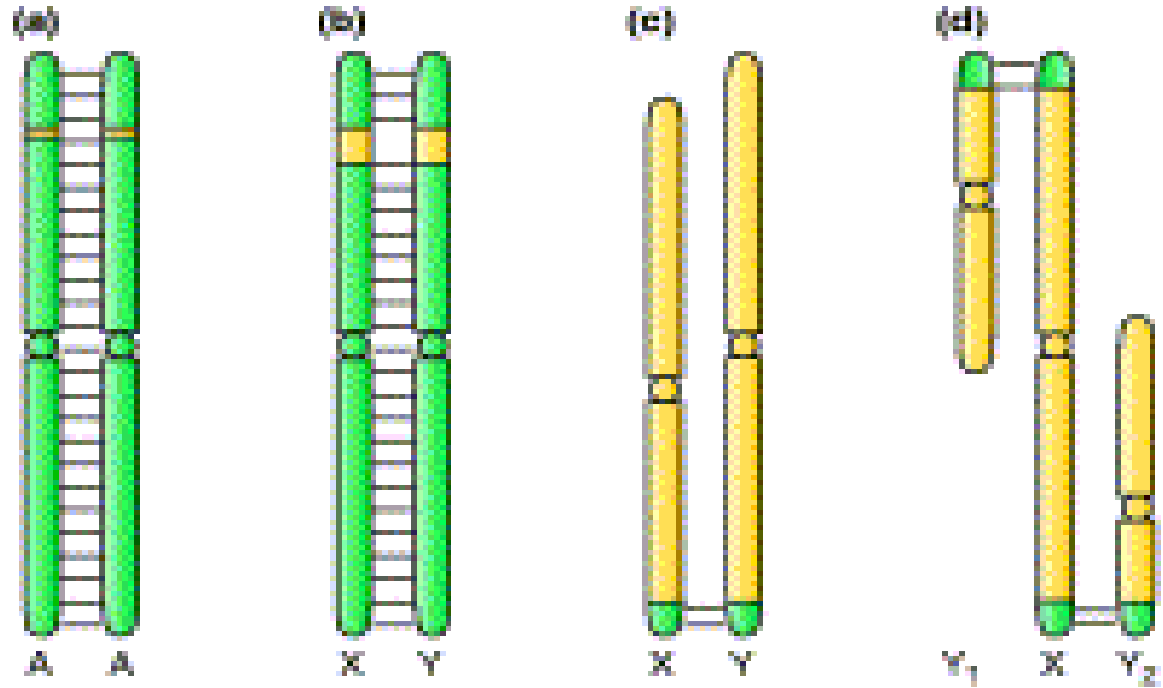
- Monœcie : plantes qui ont des fleurs mâles et femelles portées par le même individu (5% des plantes à fleurs)
- Dioecie : plantes mâles et femelles distinctes (5% des plantes à fleurs)
 - Cornichon d'âne
 - Papaye
 - Silène
 - Oseille, Hépatique



Et chez les *plantae*?

- Vyskot et Hobza, 2004
- Plantes dioïques

- a) Cornichon d'âne
- b) Papaye
- c) Silène
- d) Oseille

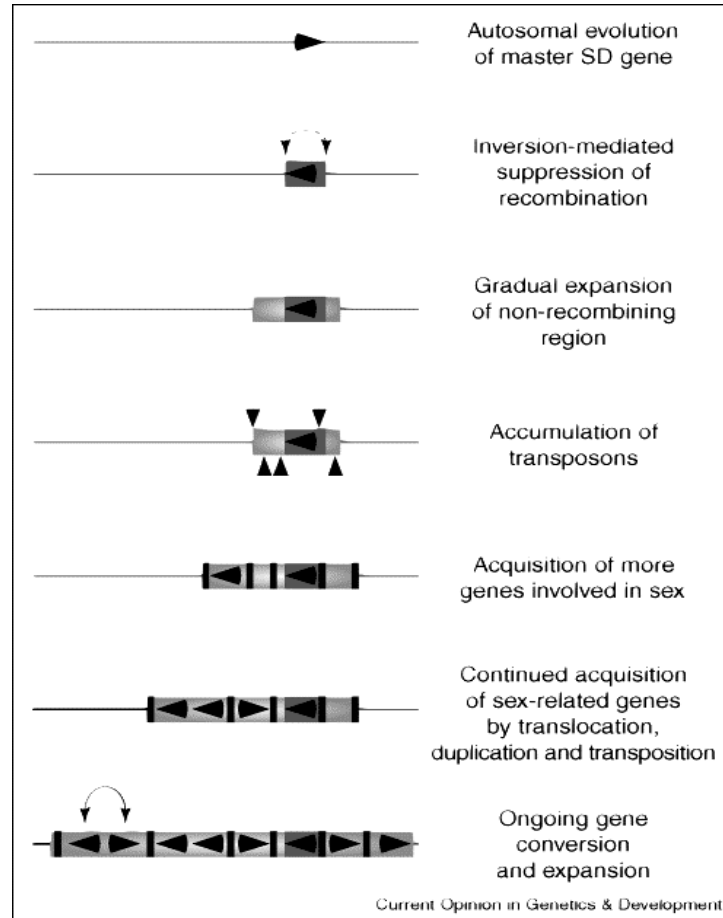


TRICHOX in *Cleomeles*

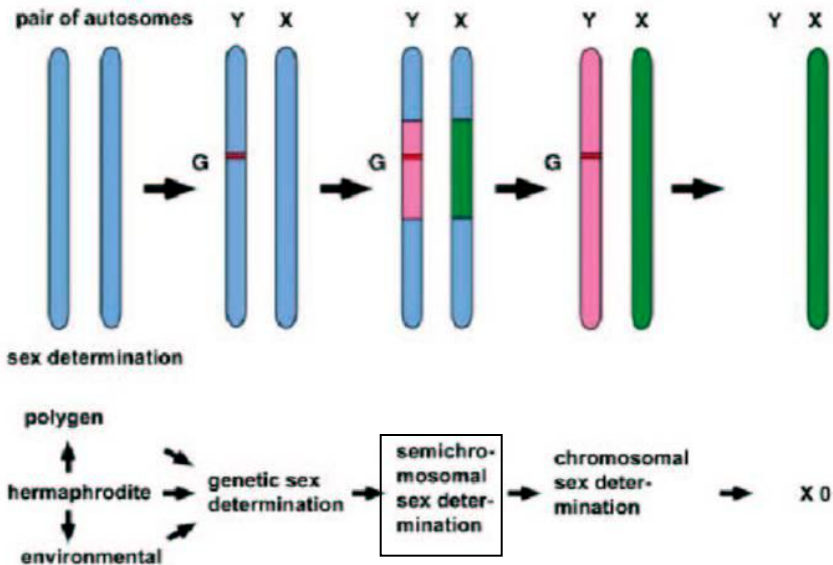


Et chez les *plantae*?

- Permettent de reconstituer une séquence évolutive
- Fraser and Heitman, 2005
- BERGERO *et al.*, *Genetics*, février 2008



Conclusions



Steinemann et Steinemann, 2005

- Convergence remarquable de la structure des chromosomes sexuels entre animaux, plantes (quand il y en a...)
 - Régions non recombinantes
 - de grande taille
 - Strates évolutives discrètes
- Sur l'évolution du chromosome Y (ou W, ou « mâle »)
 - Gène de détermination du sexe
 - Puis suppression de la recombinaison
 - Puis réarrangements, conversion génique, duplications...
 - Accumulation de rétroposons, expansion de l'hétérochromatine...
 - →dégénérescence de l'Y *born to be destroyed* (Steinemann et Steinemann 2005)

Conclusions

- La détermination du sexe est parmi le moins conservé des processus développementaux!
- Évolution indépendante des chromosomes sexuels à de nombreuses reprises au cours de l'histoire du vivant
- Montre une tendance remarquable vers un même type d'organisation génomique de ces chromosomes chez des organismes modèles très éloignés (homme, medaka, silène...)