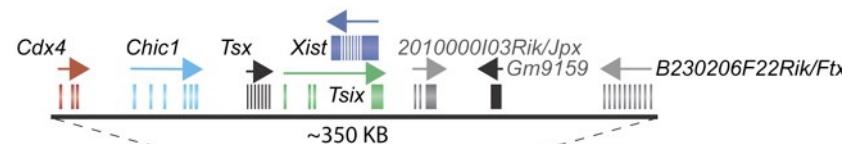
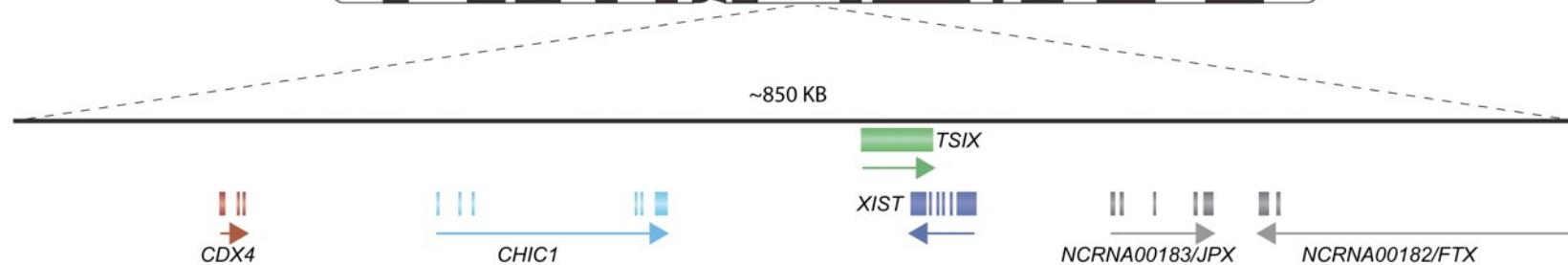


XIC = X Inactivation Center

TSIX and XIST are non coding RNAs

Humain :



Souris :

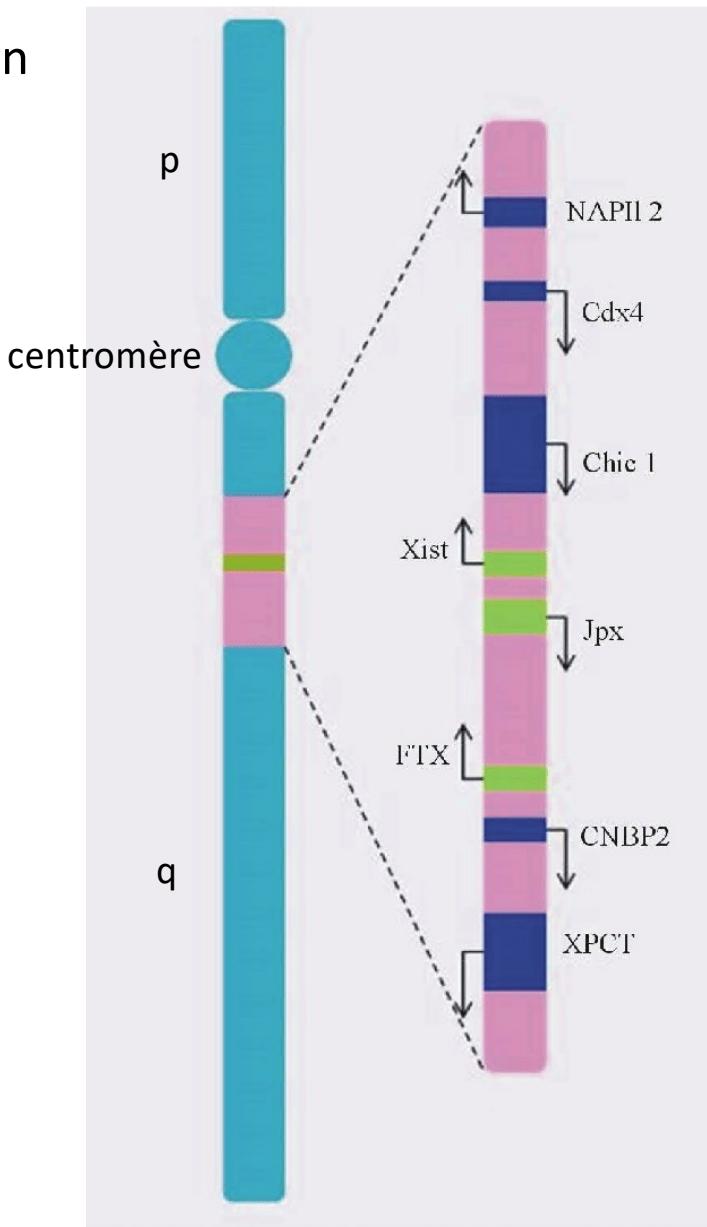


Mutations of XIC can be

- loss-of-function
- gain-of-function

Chaque chromosome X possède un X Inactivation Center (XIC)

Comme toute séquence d'ADN
le XIC peut être muté :
• mutation **perte** de fonction
• mutation **gain** de fonction



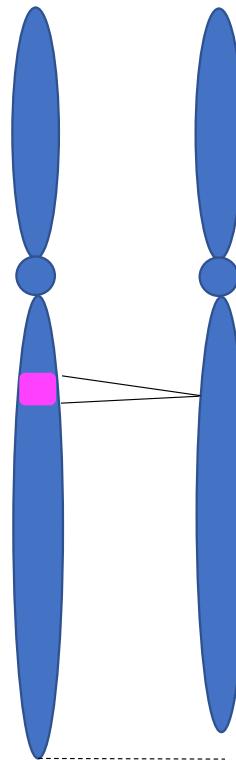
En vert : gènes produisant des ARN non codant

En bleu : gènes produisant des ARN messagers

Une femme présente 2 chromosomes X :

1 X normal

1 X sans XIC



Conséquence pour l'inactivation :

- ◊ X normal inactivé dans 100% des cellules
- ◊ X anormal inactivé dans 0% des cellules

Rappel :

L'inactivation normale est aléatoire
 $P(\text{inactivation}) = 0.5$

Une **délétion** est forcément une perte de fonction

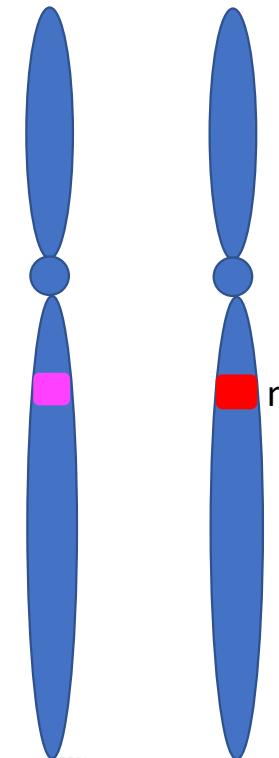
XIC présent	XIC absent (délété)
$P(\text{inactivation}) = 1$	$P(\text{inactivation}) = 0$

Une femme présente 2 chromosomes X :

1 X normal

1 X avec une mutation

gain de fonction du XIC



Rappel :

L'inactivation normale est aléatoire

$$P(\text{inactivation}) = 0.5$$

Conséquence pour l'inactivation :

- ◊ X normal inactivé dans 0% des cellules
- ◊ X anormal inactivé dans 100% des cellules

mutation gain de fonction

XIC
normal

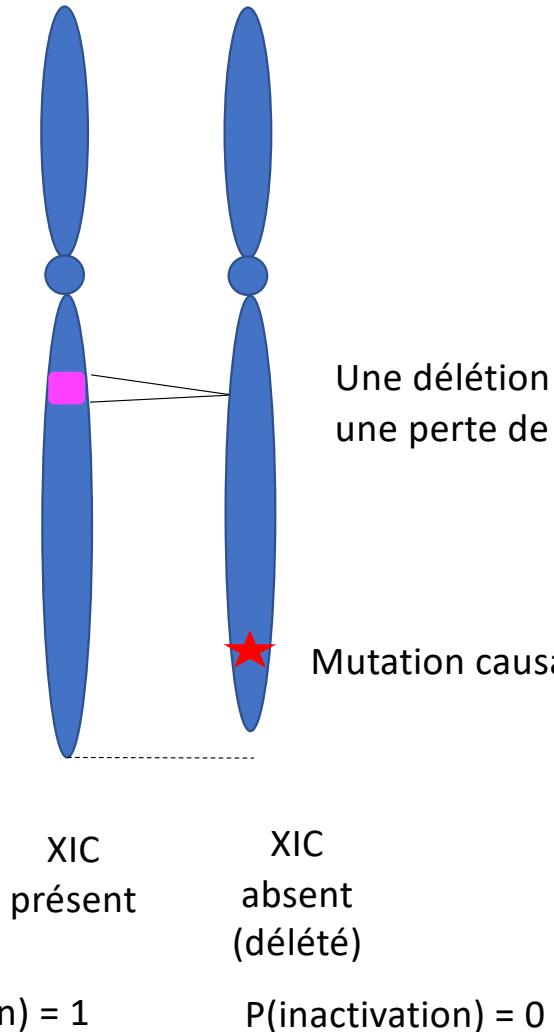
XIC
muté

$$P(\text{inactivation}) = 0$$

$$P(\text{inactivation}) = 1$$

Une femme porteuse du daltonisme présente 2 chromosomes X :

1 X normal
1 X sans XIC



Rappel :
L'inactivation normale est aléatoire
 $P(\text{inactivation}) = 0.5$

Conséquence pour l'inactivation :

- ◊ X normal inactivé dans 100% des cellules
- ◊ X anormal inactivé dans 0% des cellules

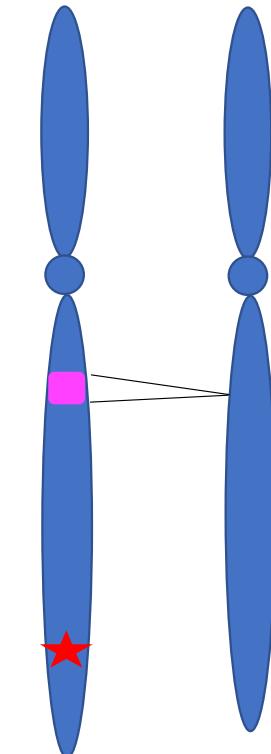
Cette femme porteuse
du daltonisme
est daltonienne

Une délétion est forcément
une perte de fonction

Mutation causant le daltonisme rouge/vert

Une femme porteuse du daltonisme présente 2 chromosomes X :

1 X normal
1 X sans XIC



Rappel :
L'inactivation normale est aléatoire
 $P(\text{inactivation}) = 0.5$

Conséquence pour l'inactivation :

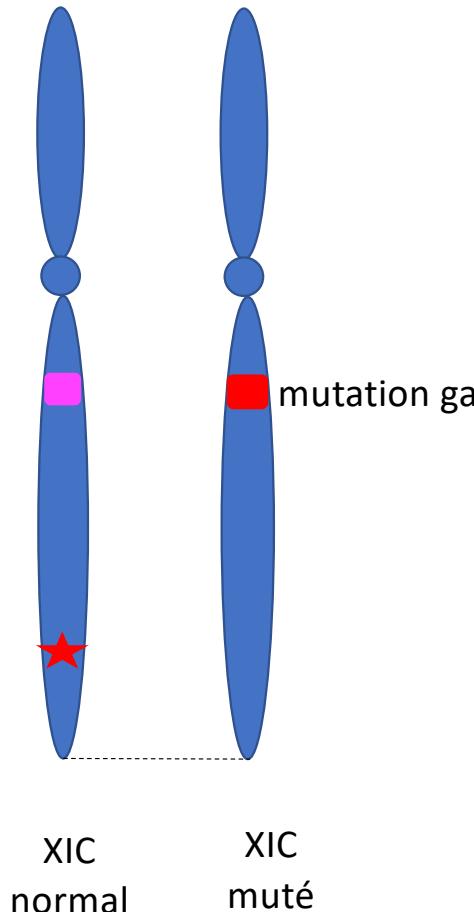
- ◊ X normal inactivé dans 100% des cellules
- ◊ X anormal inactivé dans 0% des cellules

Cette femme porteuse
du daltonisme
n'est pas daltonienne

XIC présent	XIC absent (délété)
$P(\text{inactivation}) = 1$	$P(\text{inactivation}) = 0$

Une femme porteuse du daltonisme présente 2 chromosomes X :

1 X normal
1 X avec une mutation
gain de fonction du XIC



Rappel :
L'inactivation normale est aléatoire
 $P(\text{inactivation}) = 0.5$

Conséquence pour l'inactivation :

- ◊ X normal inactivé dans 0% des cellules
- ◊ X anormal inactivé dans 100% des cellules

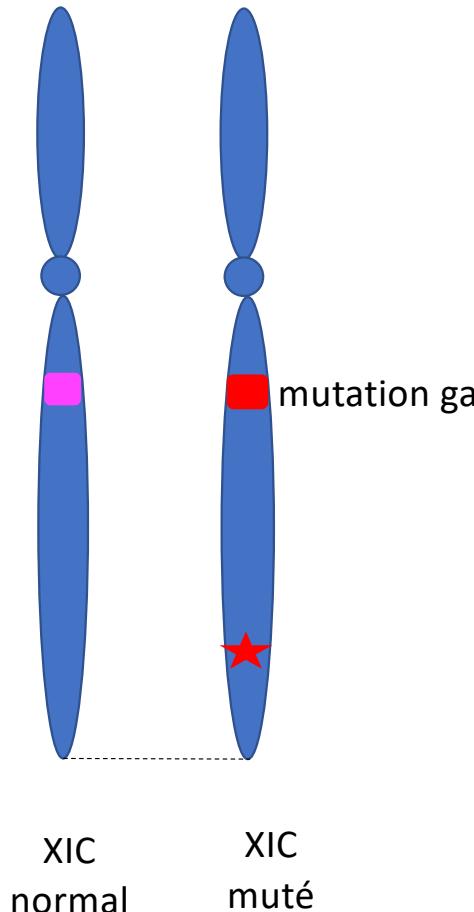
Cette femme porteuse
du daltonisme
est daltonienne

$$P(\text{inactivation}) = 0$$

$$P(\text{inactivation}) = 1$$

Une femme porteuse du daltonisme présente 2 chromosomes X :

1 X normal
1 X avec une mutation
gain de fonction du XIC



Rappel :
L'inactivation normale est aléatoire
 $P(\text{inactivation}) = 0.5$

Conséquence pour l'inactivation :

- ◊ X normal inactivé dans 0% des cellules
- ◊ X anormal inactivé dans 100% des cellules

Cette femme porteuse
du daltonisme
n'est pas daltonienne

$$P(\text{inactivation}) = 0$$

$$P(\text{inactivation}) = 1$$

Dysplasie ectodermique

Simon 13 ans

George, 11 ans

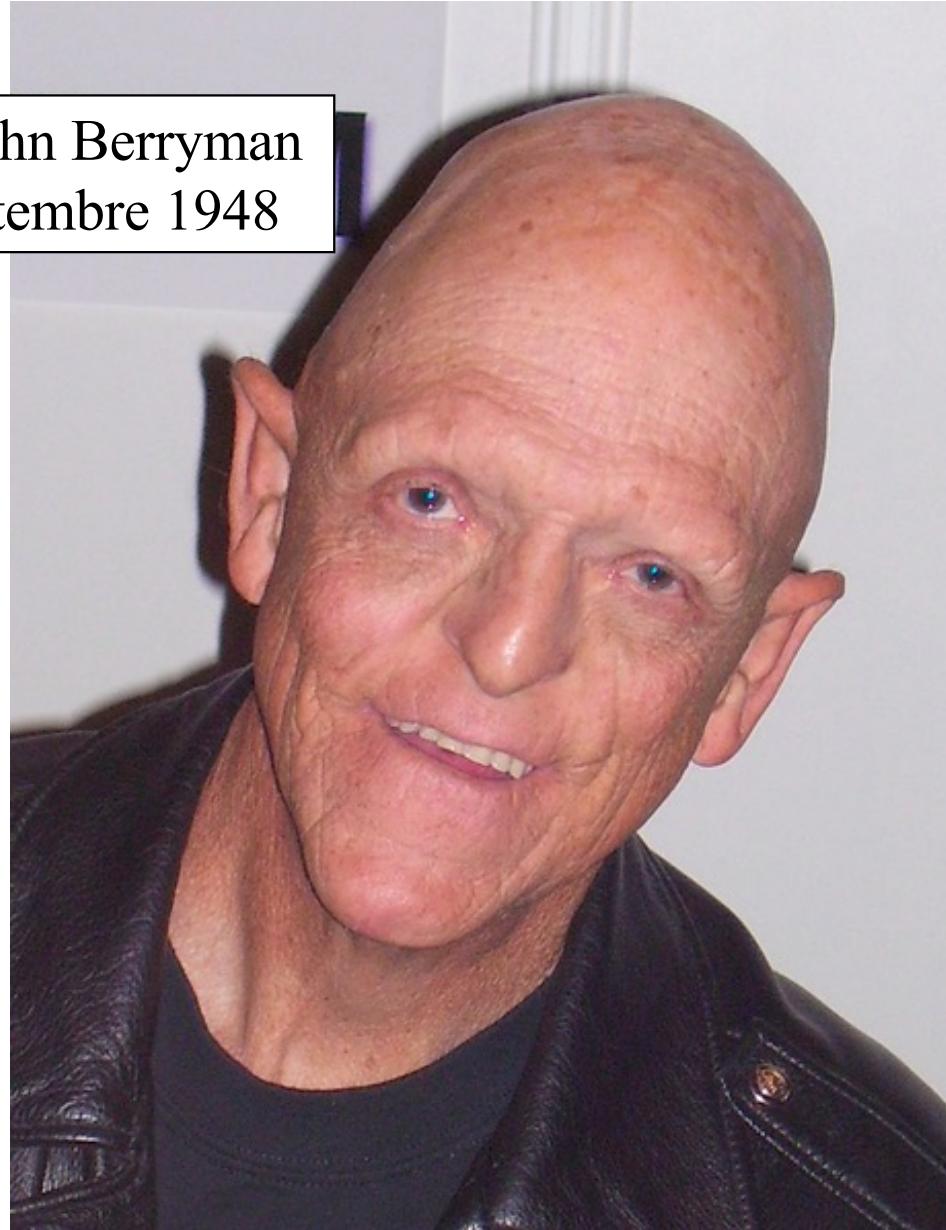
deux frères



© Barcroft Media

Simon and George show off their pointed teeth. Simon will have false teeth fitted using bone from his leg

Michael John Berryman
né le 4 septembre 1948



Acteur
(films d'horreur)

X-linked
hypoidrotic
ectodermal
dysplasia

La transmission est
monogénique.

Un cas exceptionnel :

Une *fille* atteinte de
dysplasie ectodermique hypohidrotique

(Ni le père ni la mère ne sont atteints de cette maladie)

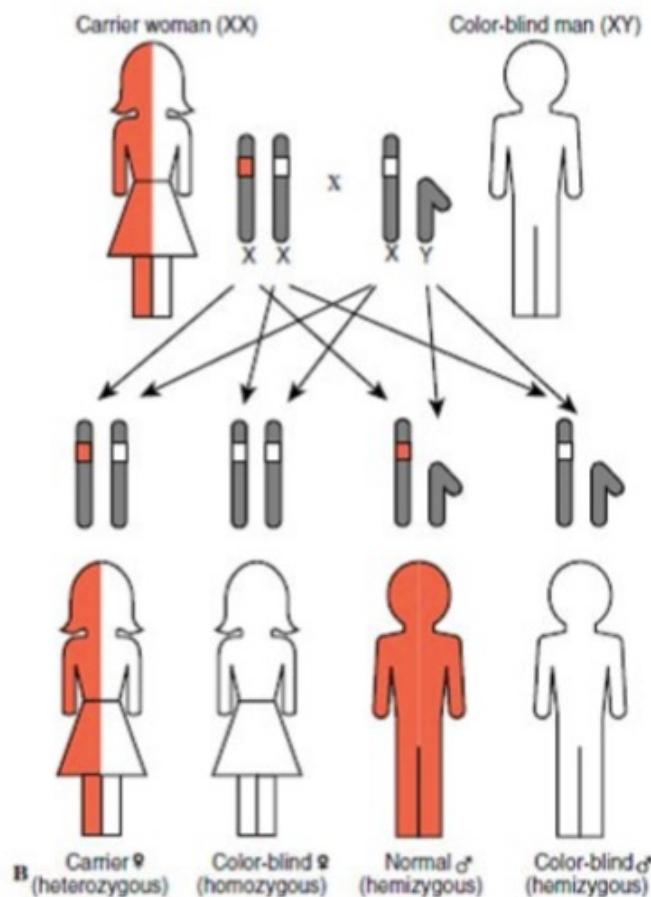
Le daltonisme rouge/vert

Red/green color blindness

Combien de femmes
sont-elles *porteuses* ?

?/100

8/100



Color blindness prevalence

Le daltonisme rouge/vert

Hommes



1/12 ~ 8 /100

Femmes



1/200

Red/green color blindness

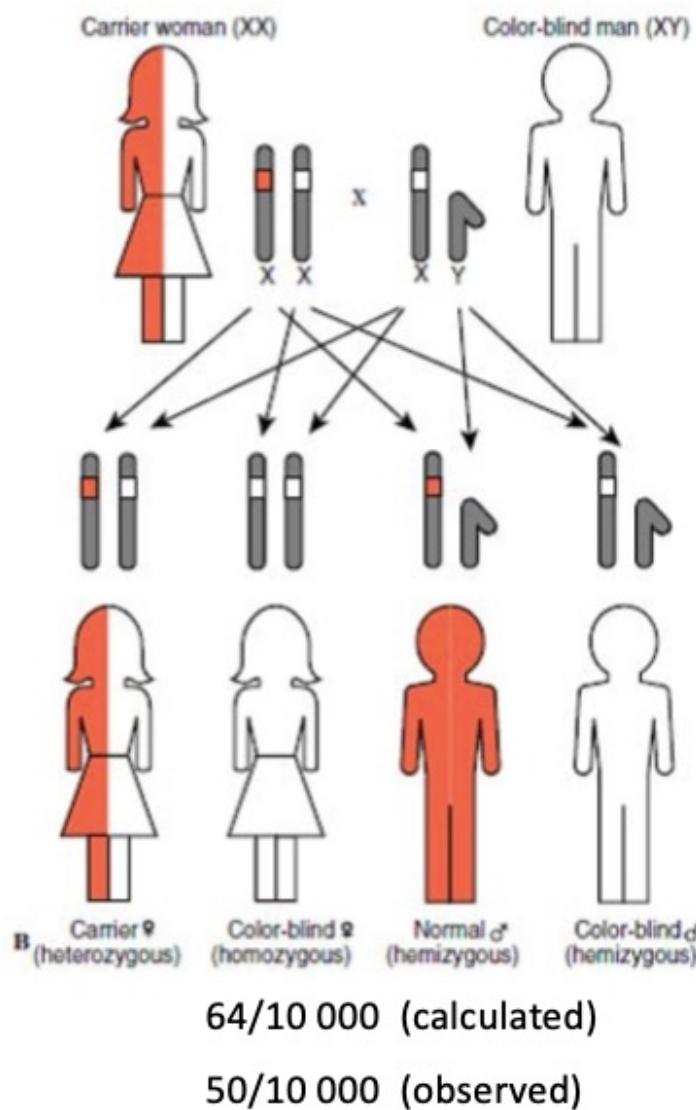
Couples : 128/10 000

$$16/100 \cdot 8/100$$

$$(128 : 2 = 64)$$

16/100

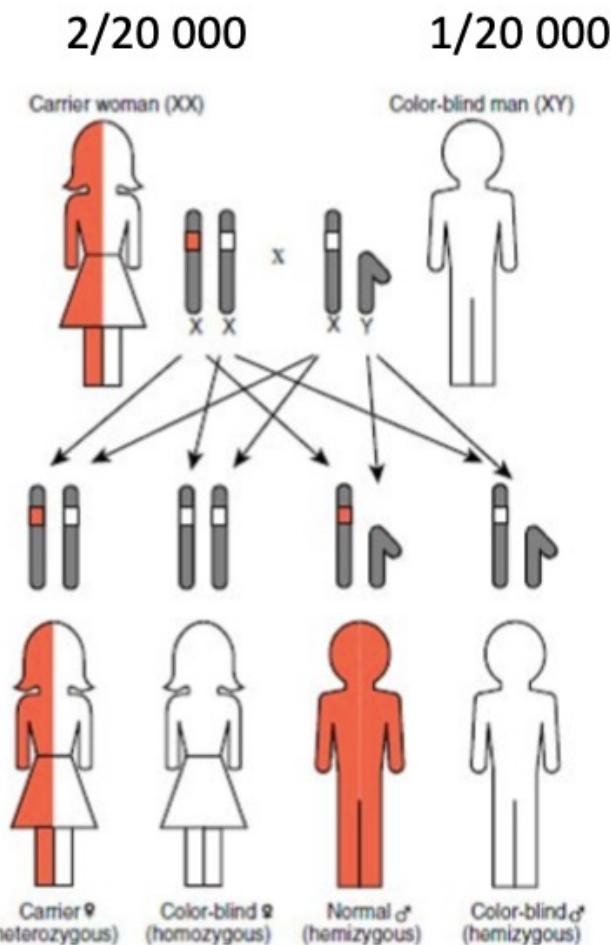
8/100



Considérons une maladie rare

Couple : 1/ 200 000 000

When a girl presents with a rare X-linked recessive disease, what is going on ?



Disease :
usually the father is **not affected**

a **de novo** mutation must be envisioned

Affected woman : 1/ 400 000 000

Une **filie** avec une
atteinte sévère :
problème avec
l'inactivation du X



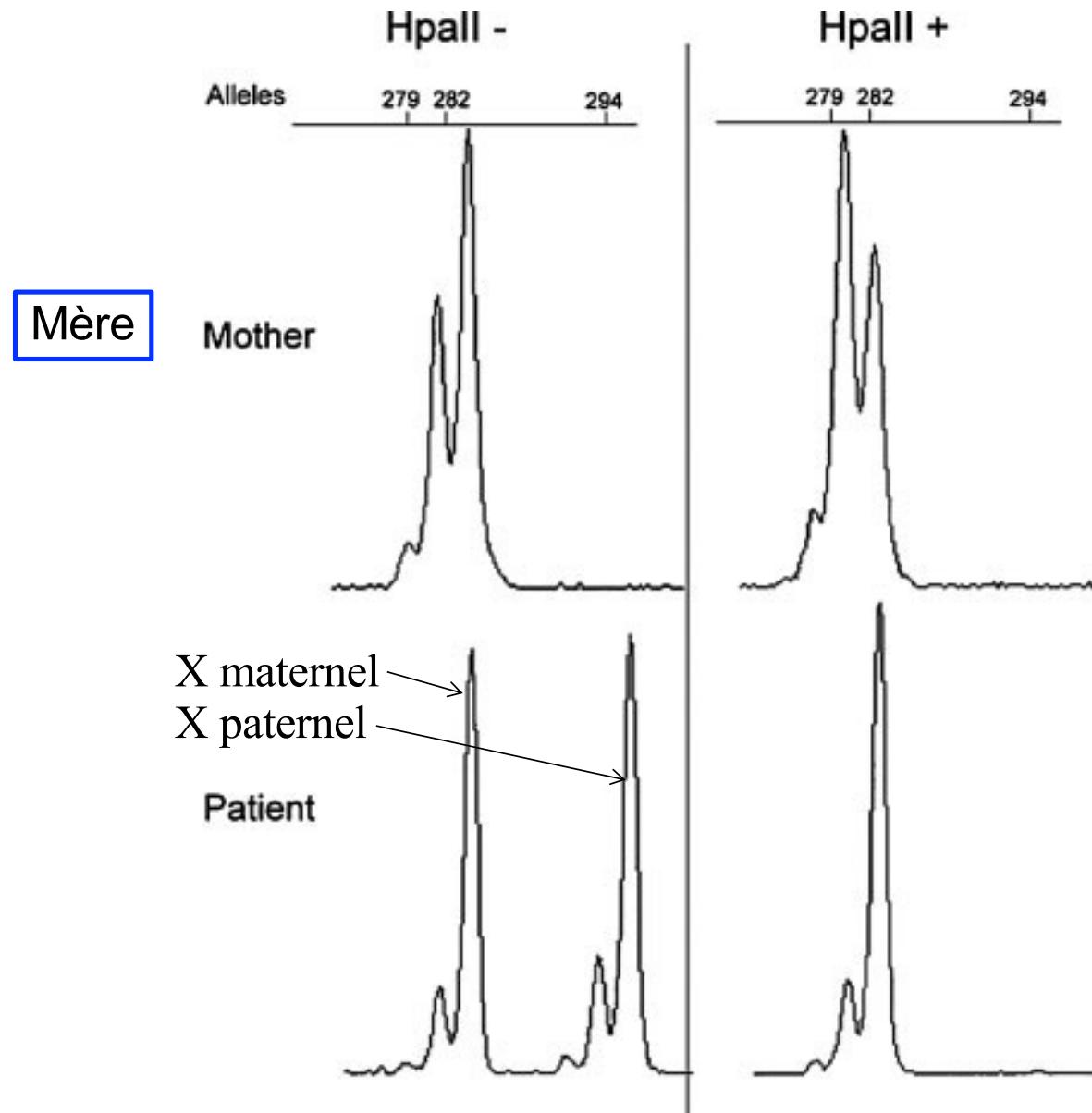
Hypotrichose



Hypodontie

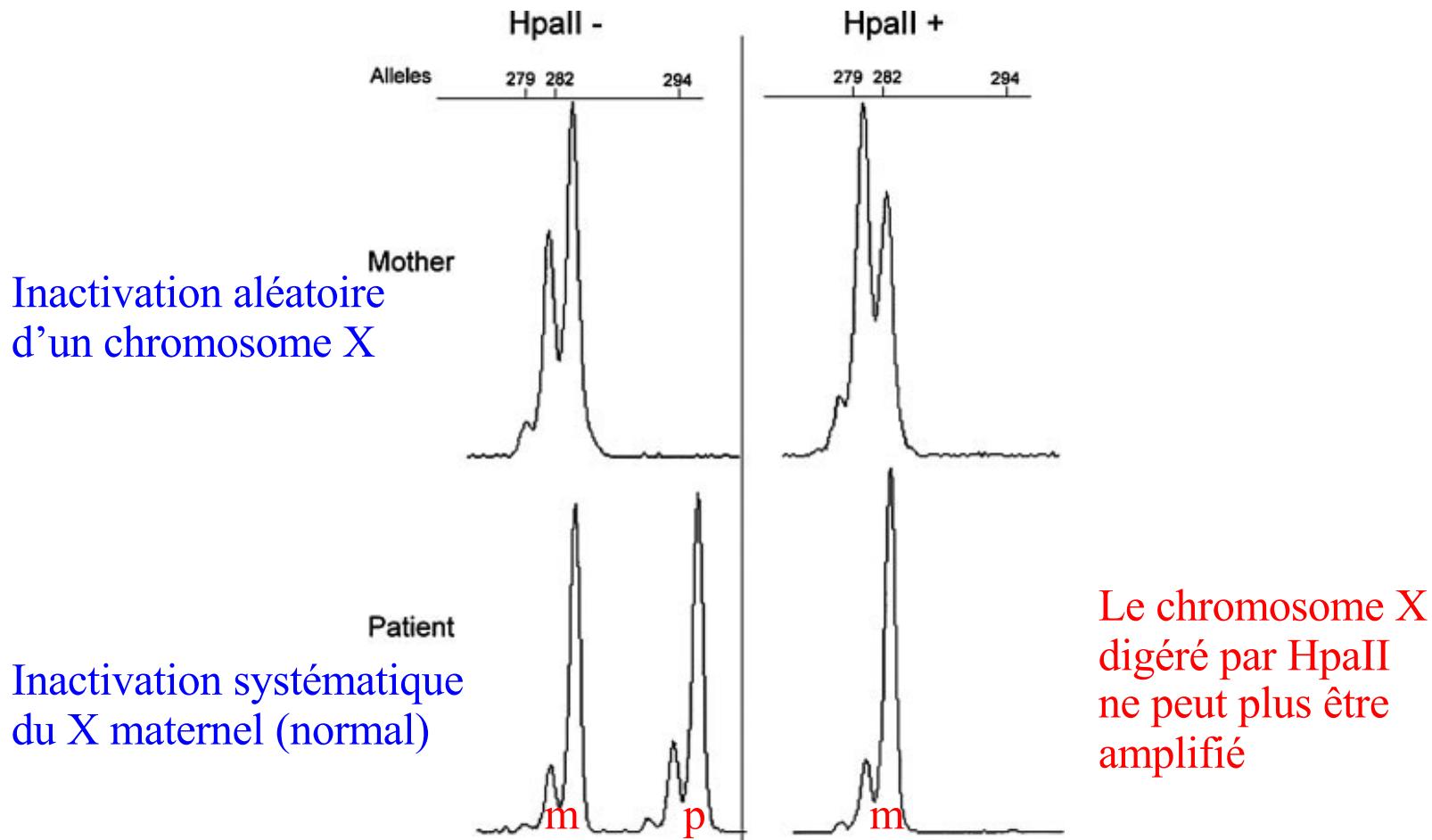
ØRSTAVIK ET AL.

(A) Hair and (B) teeth of patient at age 2 1/2 years.



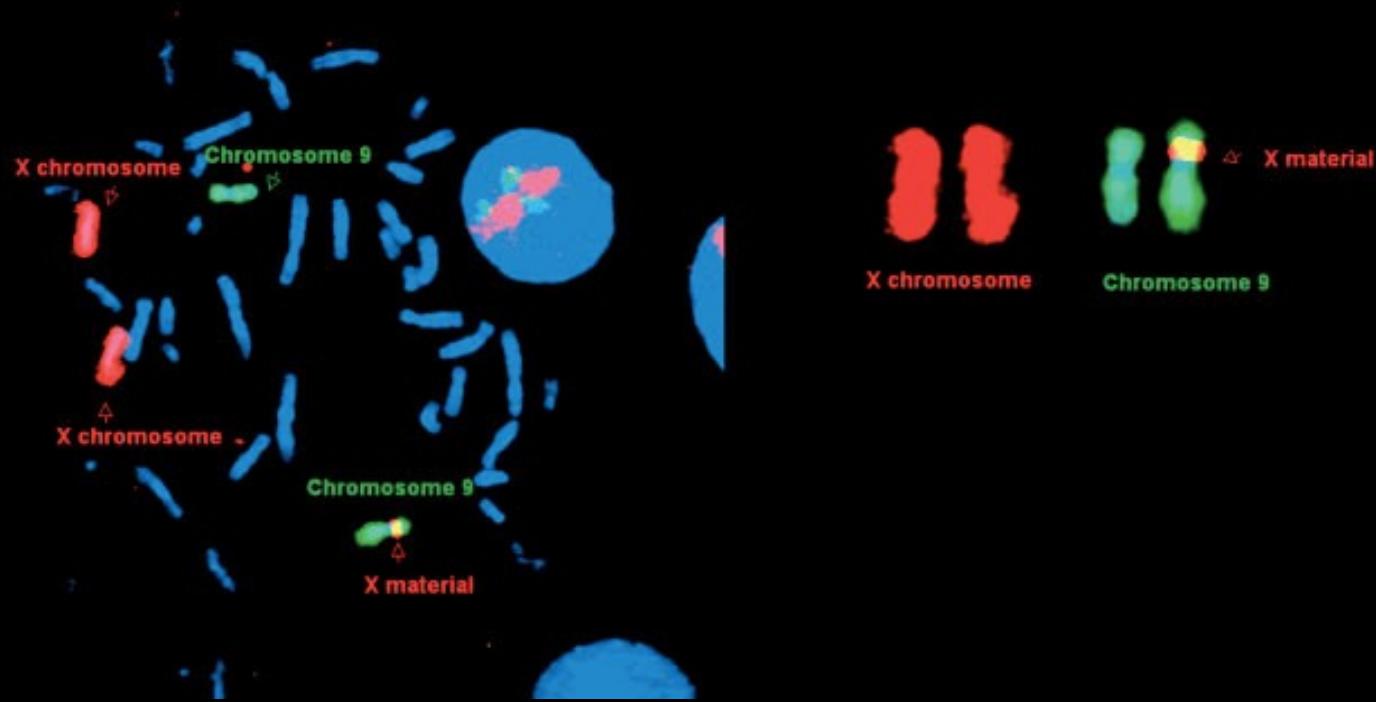
PCR :
Trinucléotide
dans exon 1
du gène
Récepteur aux
androgènes

ØRSTAVIK ET AL.

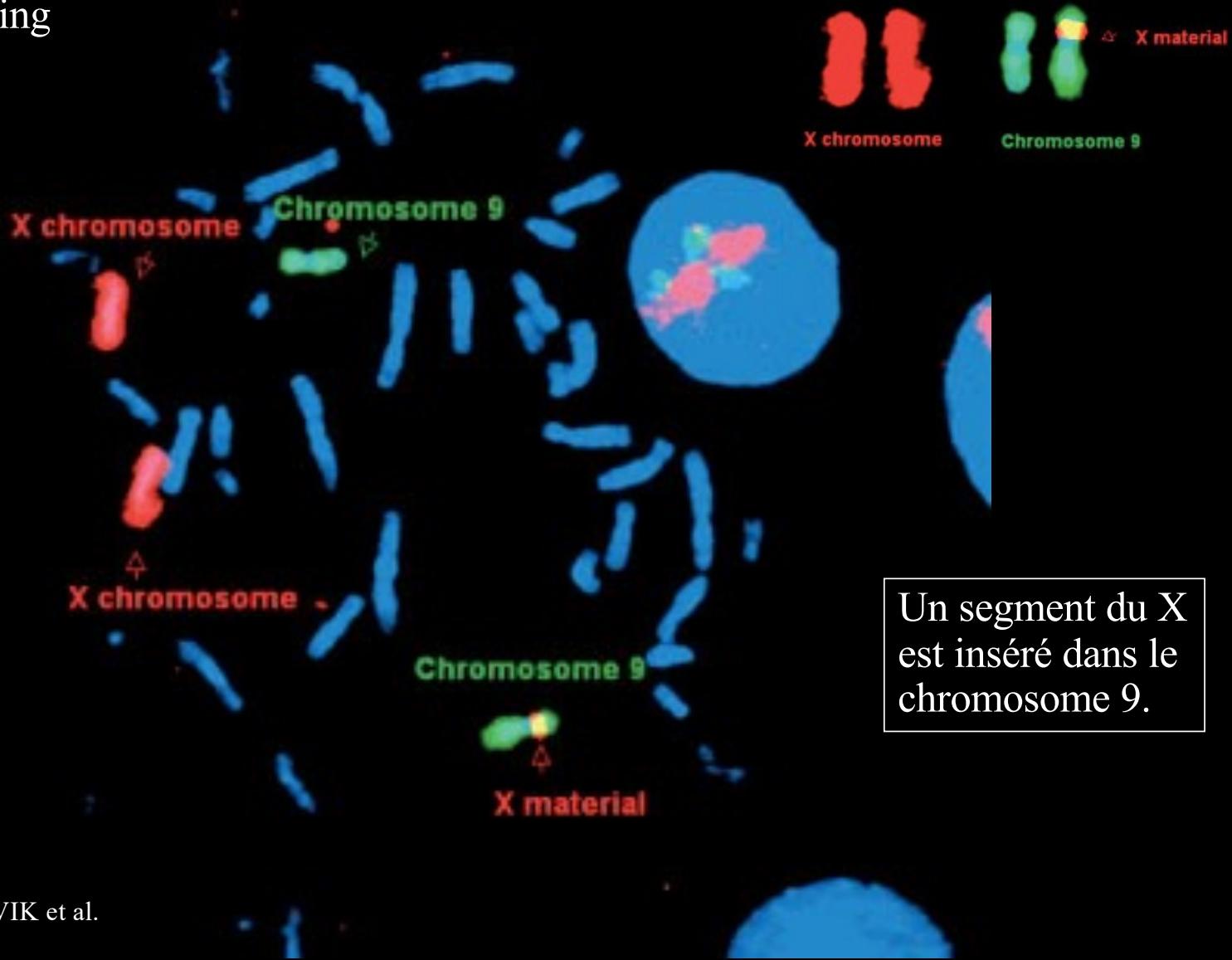


X chromosome inactivation pattern of blood DNA from the patient and her mother. Note PCR product from the inactive maternal X chromosome only after digestion with the **methylation sensitive enzyme HpaII**. The patient had a completely skewed X-inactivation with the paternal X as the active X in all cells. Mother had a random X-inactivation.

Le X normal (maternel) est toujours inactivé
Le X anormal (paternel) n'est jamais inactivé



painting



Un segment du X
est inséré dans le
chromosome 9.

ØRSTAVIK et al.