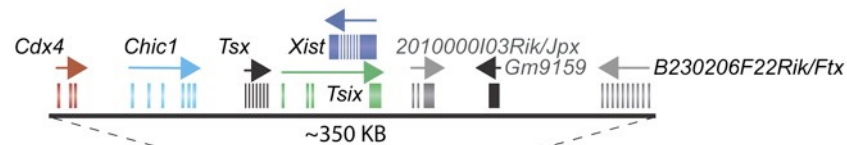
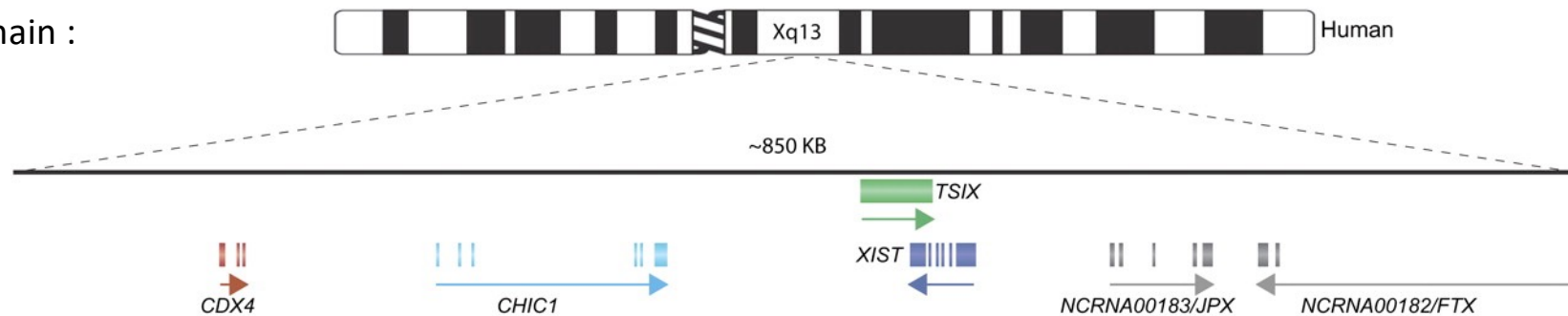


XIC = X Inactivation Center

TSIX and XIST are non coding RNAs

Humain :



Souris :

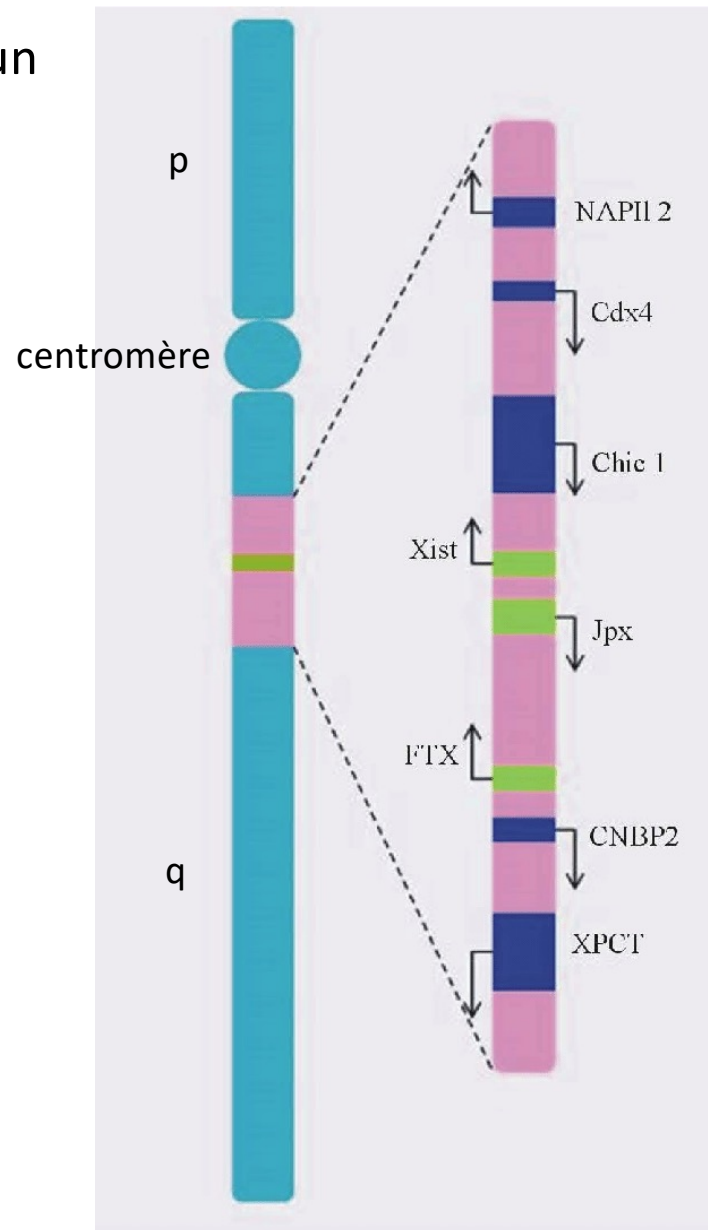


- Mutations of XIC can be
- loss-of-function
 - gain-of-function

Chaque chromosome X possède un X Inactivation Center (XIC)

Comme toute séquence d'ADN le XIC peut être muté :

- mutation **per**te de fonction
- mutation **gain** de fonction



En **vert** : gènes produisant des ARN non codant

En **bleu** : gènes produisant des ARN messagers

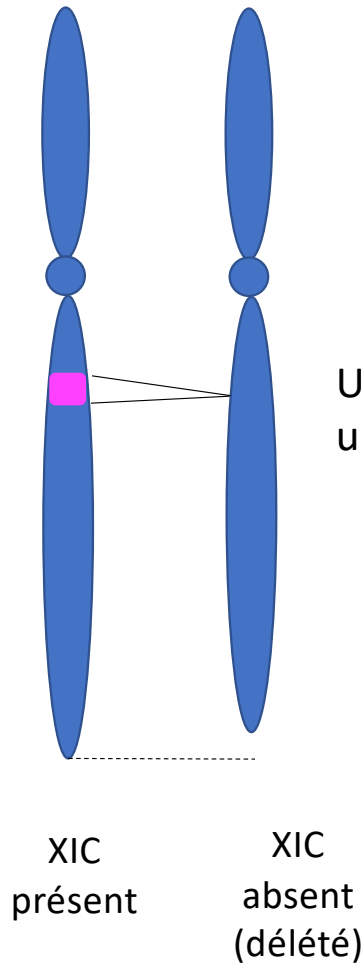
Une femme présente 2 chromosomes X :

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



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

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

Une femme présente 2 chromosomes X :

1 X normal

1 X avec une mutation
gain de fonction du XIC

Conséquence pour l'inactivation :

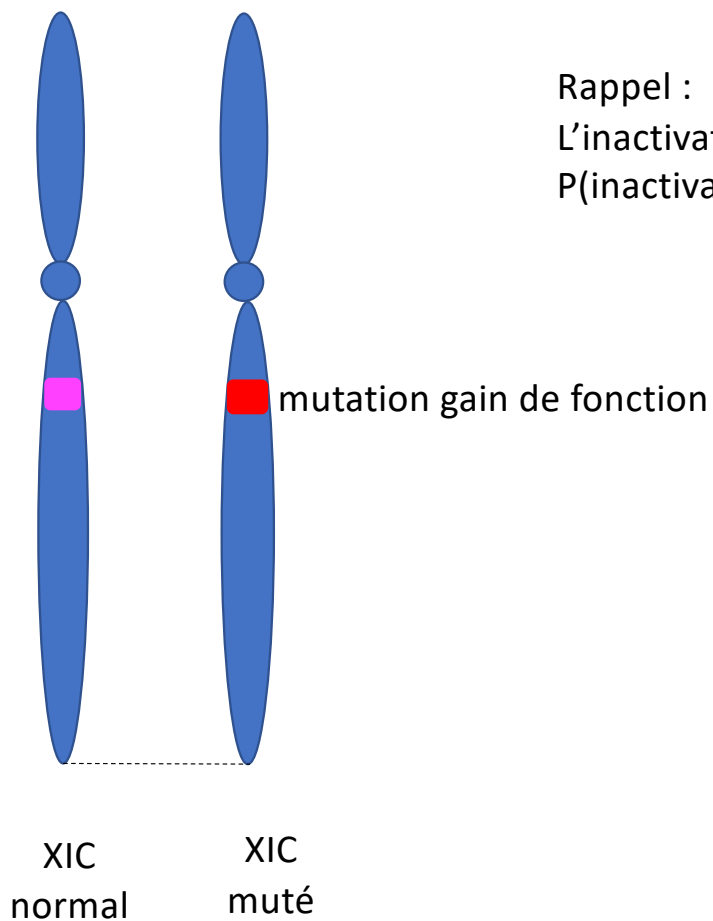
◊ X normal inactivé dans 0% des cellules

◊ X anormal inactivé dans 100% des cellules

Rappel :

L'inactivation normale est aléatoire

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



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

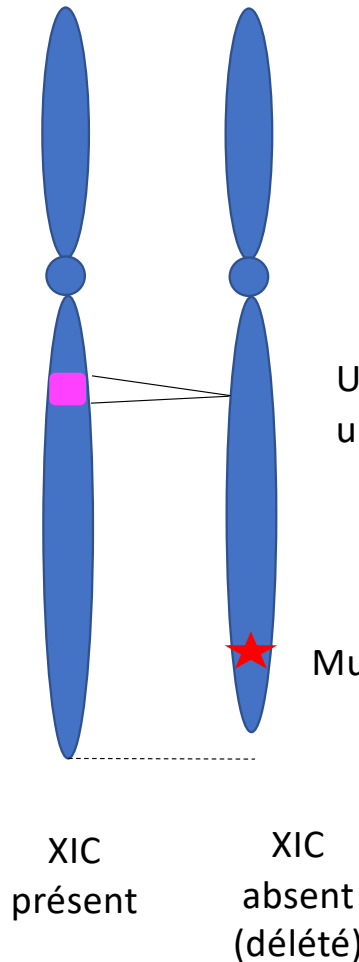
$P(\text{inactivation}) = 1$

Une femme porteuse du daltonisme 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

Cette femme porteuse
du daltonisme
est daltonienne



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

Une délétion est forcément
une perte de fonction

Mutation causant le daltonisme rouge/vert

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

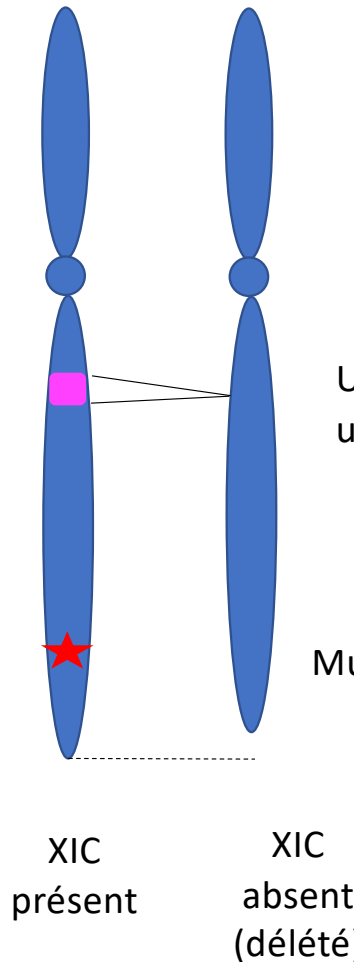
$P(\text{inactivation}) = 0$

Une femme porteuse du daltonisme 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

Cette femme porteuse
du daltonisme
n'est pas daltonienne



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

Une délétion est forcément
une perte de fonction

Mutation causant le daltonisme rouge/vert

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

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

Une femme porteuse du daltonisme présente 2 chromosomes X :

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

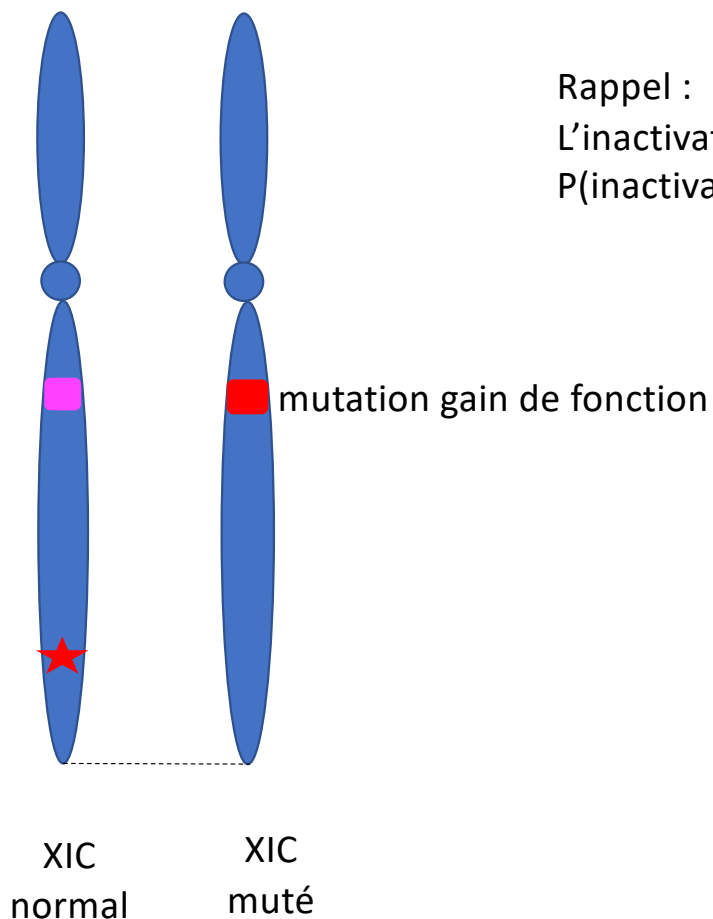
Conséquence pour l'inactivation :

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

Cette femme porteuse
du daltonisme
est daltonienne

Rappel :

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



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

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

Une femme porteuse du daltonisme présente 2 chromosomes X :

1 X normal

1 X avec une mutation
gain de fonction du XIC

Conséquence pour l'inactivation :

◇ X normal inactivé dans 0% des cellules

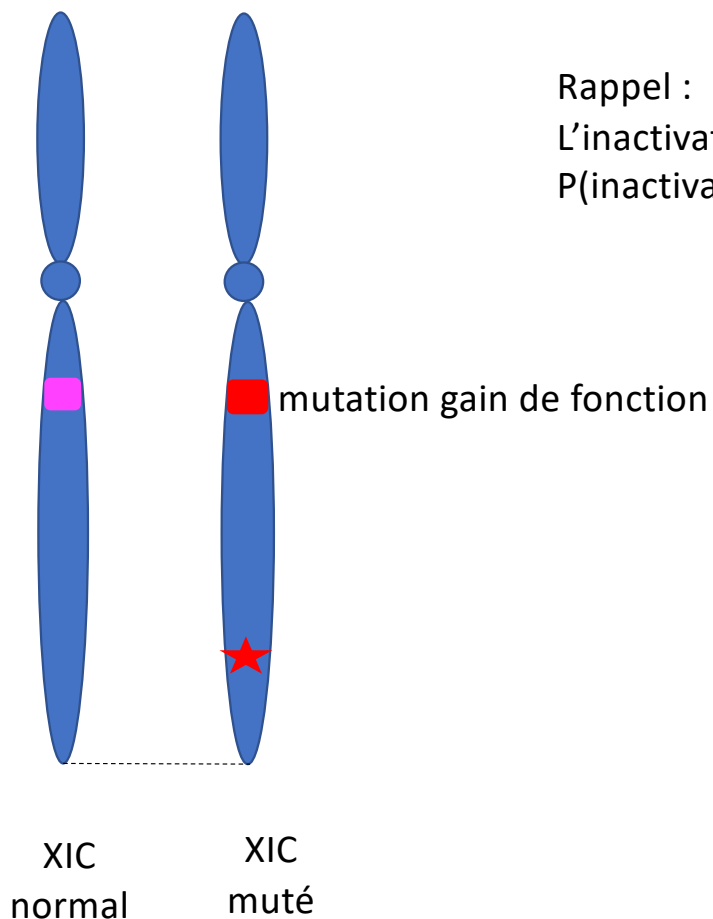
◇ X anormal inactivé dans 100% des cellules

Cette femme porteuse
du daltonisme
n'est pas daltonienne

Rappel :

L'inactivation normale est aléatoire

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



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

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

Dysplasie ectodermique

Simon 13 ans

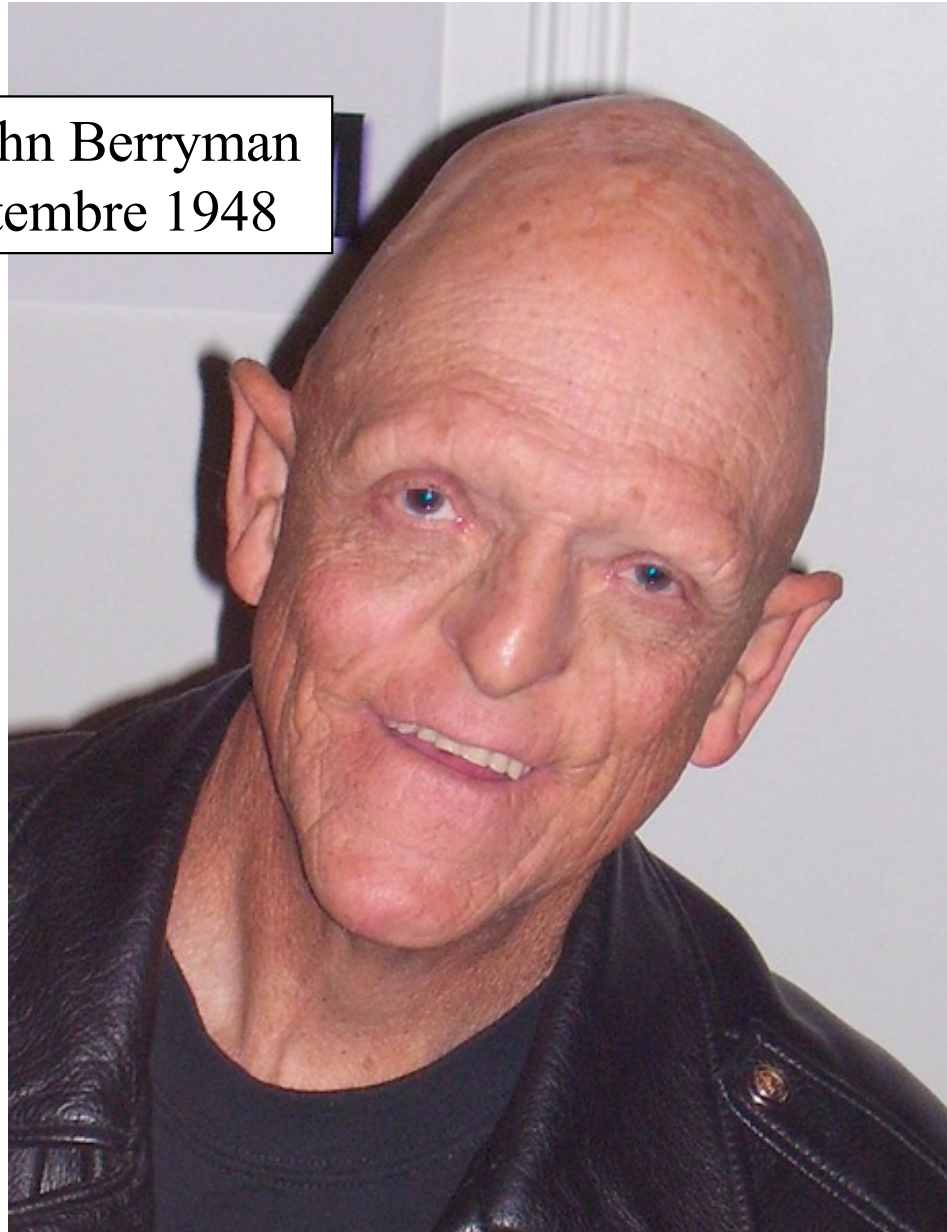
George, 11 ans

deux frères



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



X-linked
hypoidrotic
ectodermal
dysplasia

La transmission est
monogénique.

Acteur
(films d'horreur)

Un cas exceptionnel :

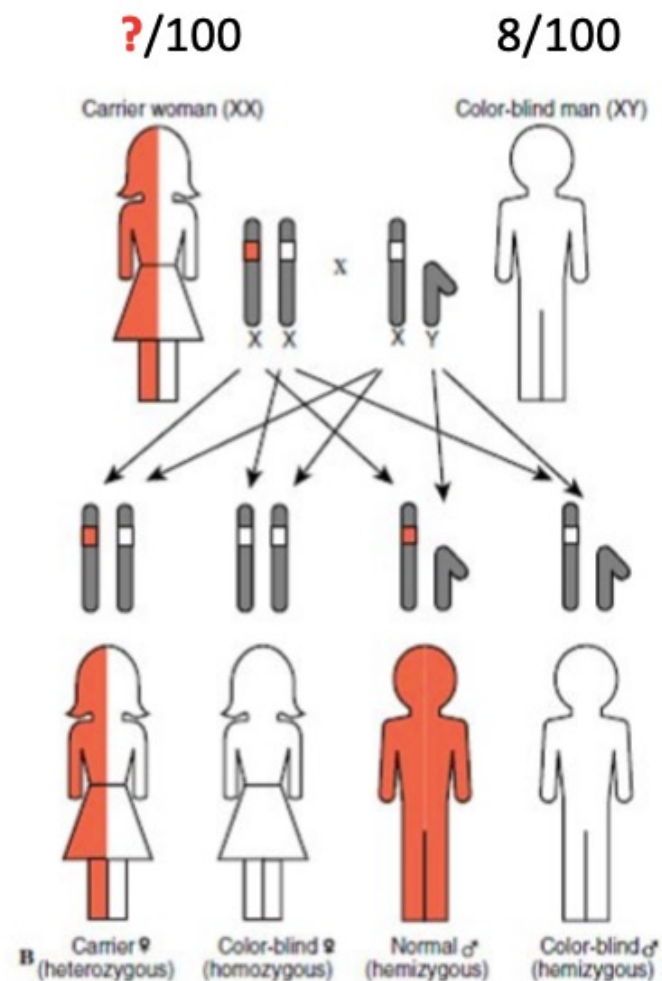
Une *fil*le atteinte de
dysplasie ectodermique hypohidrotique

(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* ?



Color blindness prevalence

Le daltonisme rouge/vert

Hommes



$1/12 \sim 8/100$

Femmes

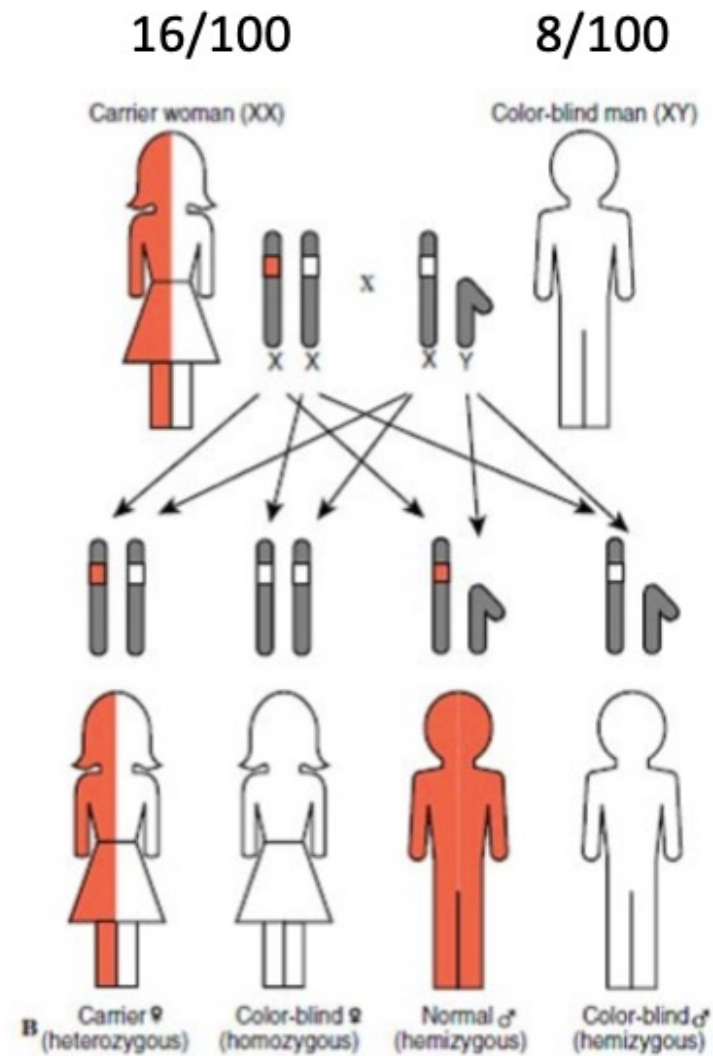


$1/200$

Red/green color blindness

Couples : 128/10 000

$16/100 \cdot 8/100$



$(128 : 2 = 64)$

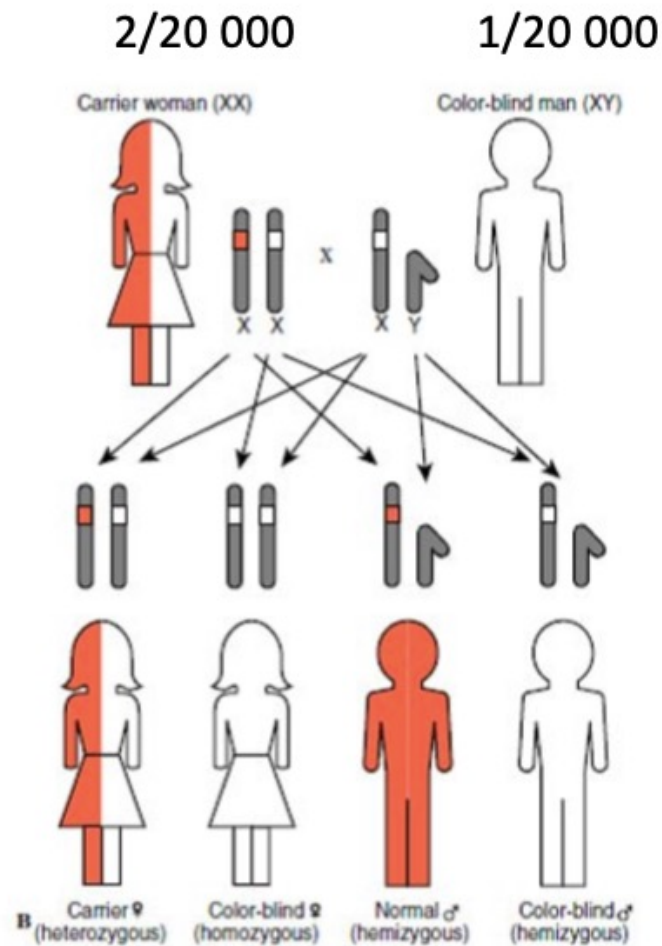
64/10 000 (calculated)

50/10 000 (observed)

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 **fil**le avec une
atteinte sévère :
problème avec
l'inactivation du X



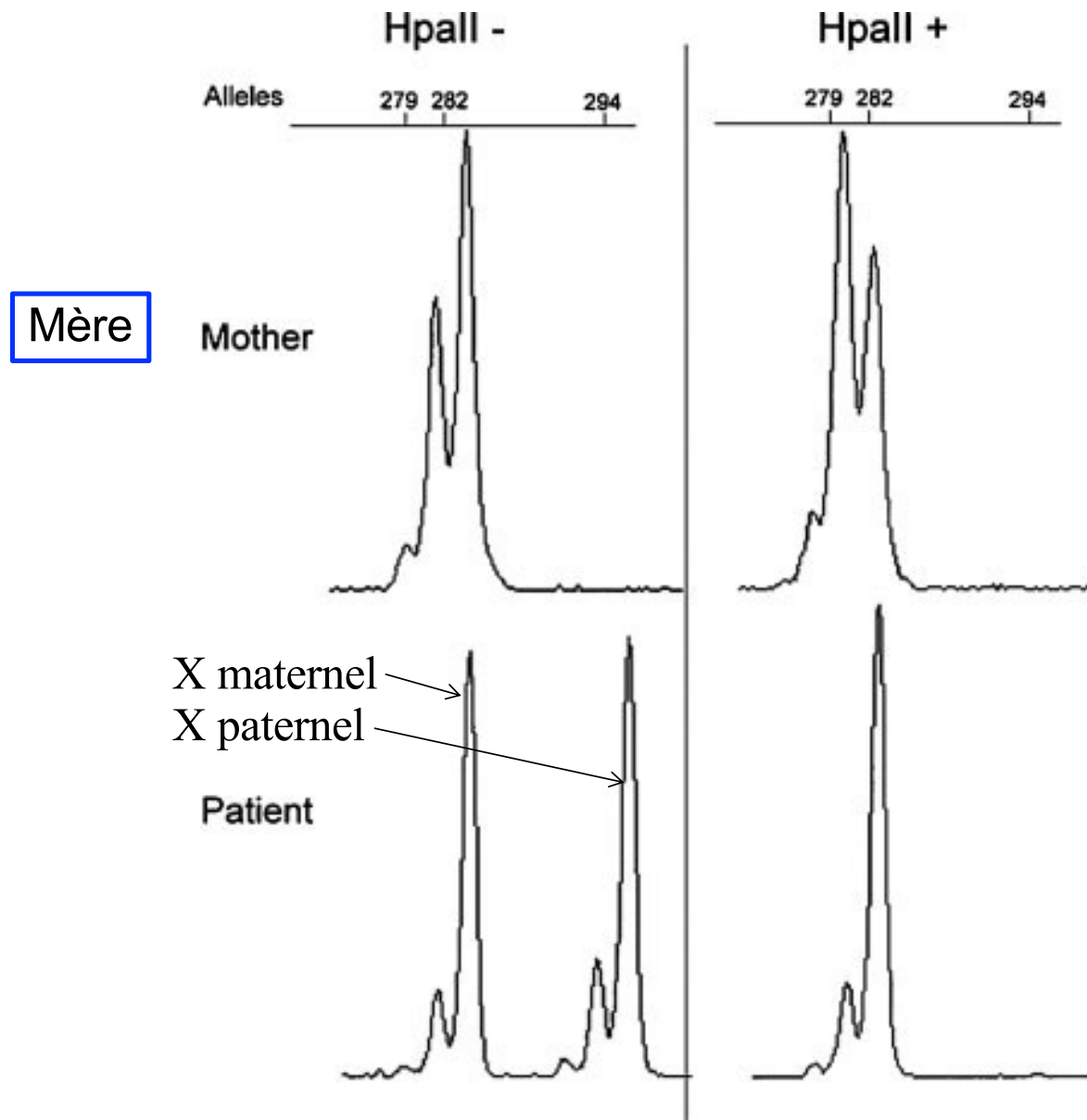
Hypotrichose



Hypodontie

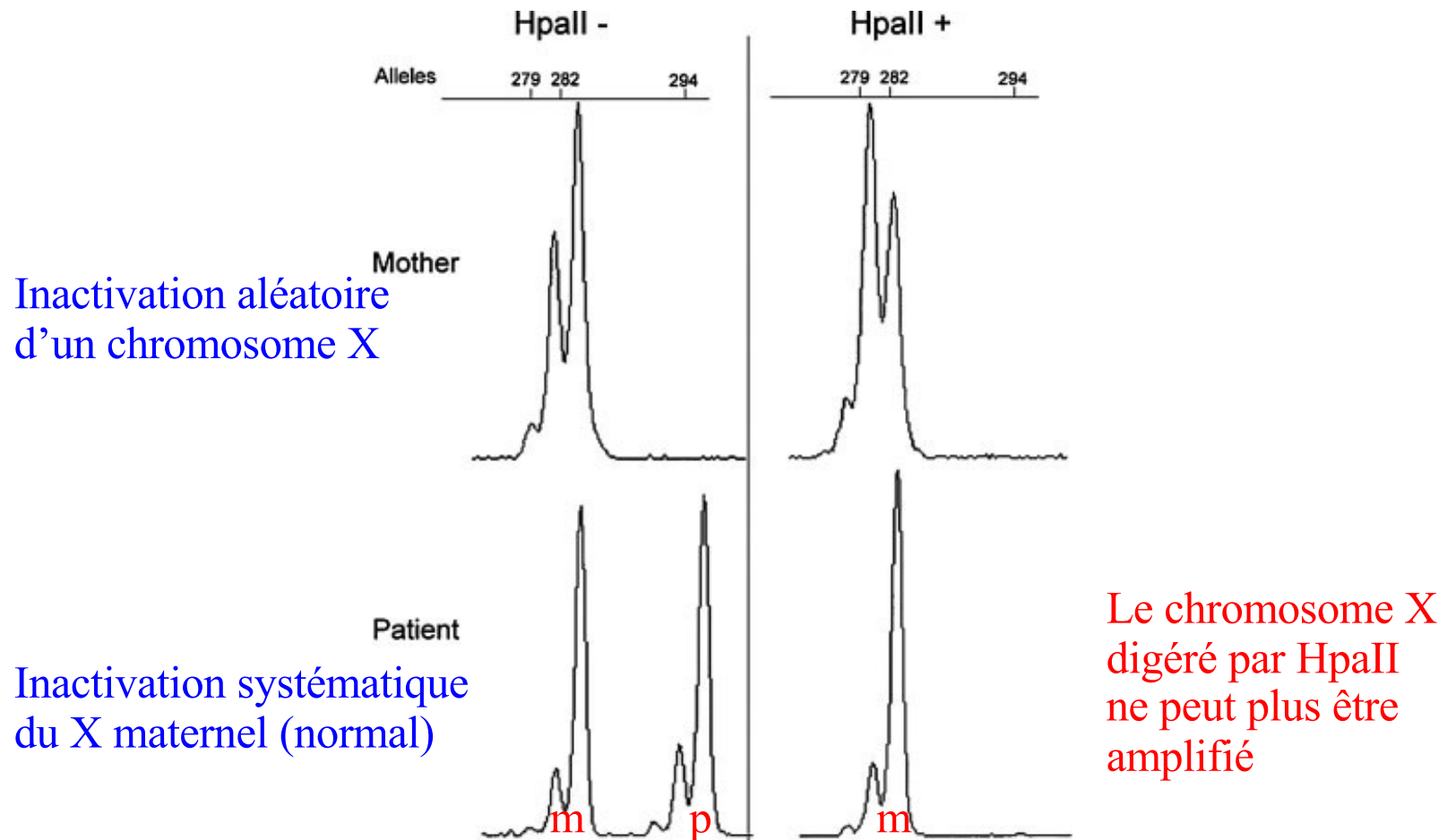
ØRSTAVIK ET AL.

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



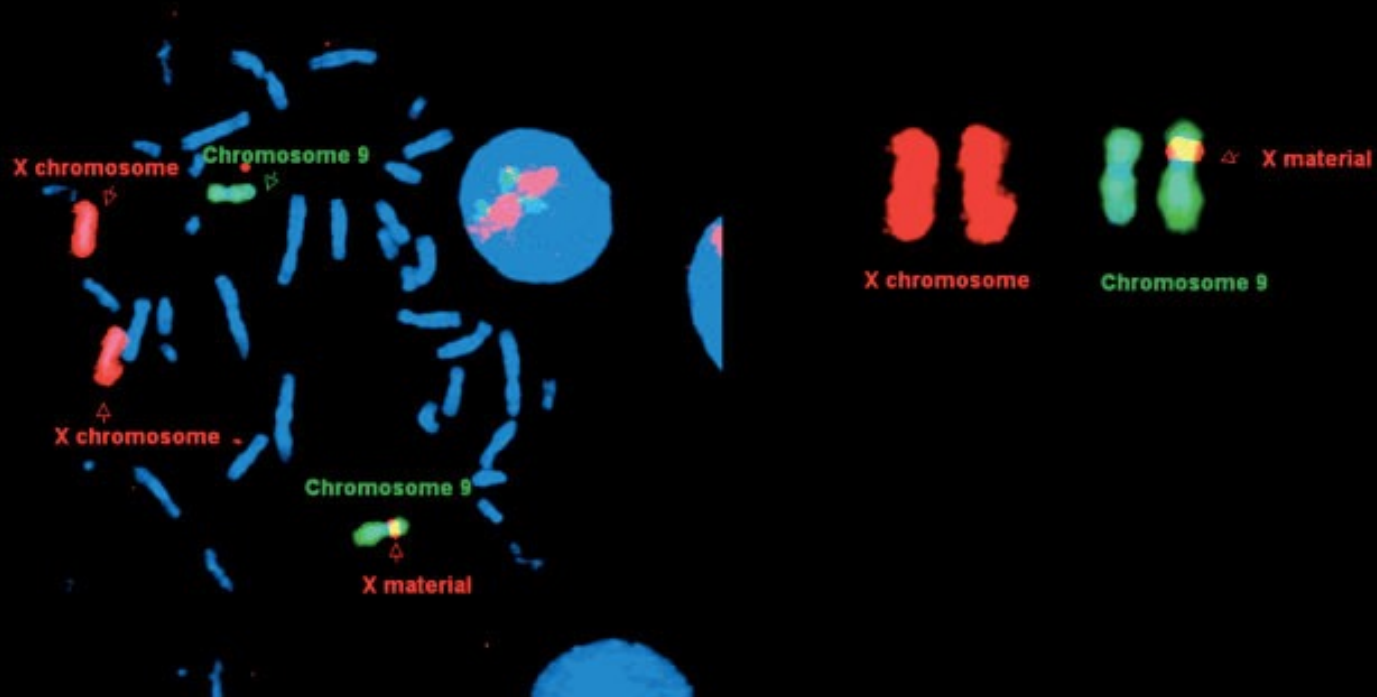
PCR :
Trinucléotide
dans exon 1
du gène
Récepteur aux
androgènes

ØRSTAVIK ET AL.



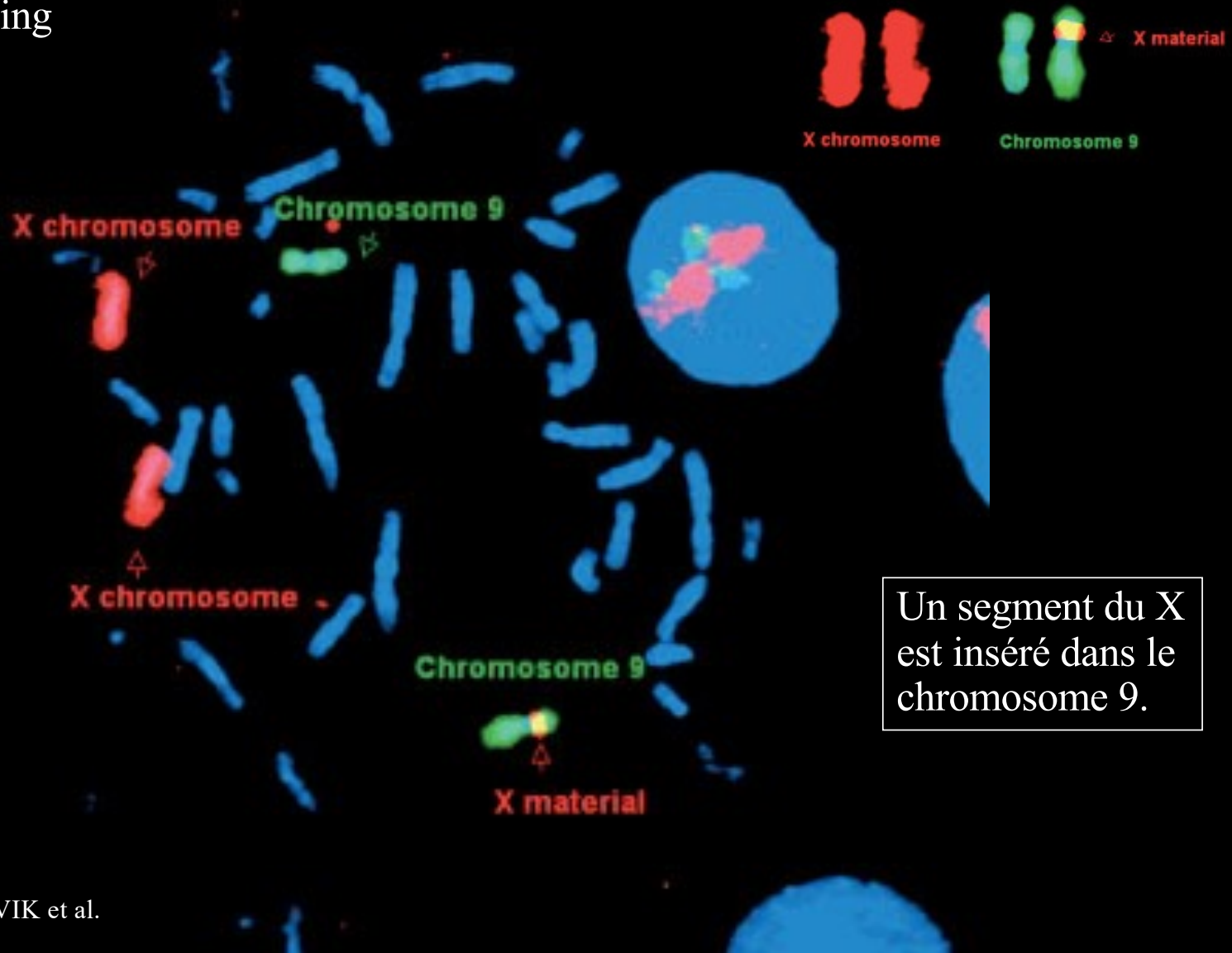
X chromosome inactivation pattern of blood DNA from the patient and her mother. Note PCR product from the inactive maternal X chromosome only after digestion with the **methylation sensitive enzyme HpaII**. The patient had a completely skewed X-inactivation with the paternal X as the active X in all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

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



ØRSTAVIK et al.

painting



ØRSTAVIK et al.