

THÈSES

présentées à la

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR D'ETAT ES-SCIENCES NATURELLES

par

Marc-Marie DEMINATTI

Docteur en Médecine, Strasbourg (Prix REISS, 1956)
Agrégré d'Histologie et Embryologie des Facultés de Médecine

DEUXIEME THESE

Bases chromosomiques de la détermination du sexe chez les vertébrés

Soutenues le 24 mars 1969 devant la Commission d'examen:

M. J.-H. VIVIEN, Président - Doyen de la Faculté des Sciences

M. E. FOLLENIUS, Examineur - Professeur à la Faculté des Sciences

M. J. WEIL, Examineur - Professeur à la Faculté des Sciences

M. R. HAVEZ, Examineur - Professeur à la Faculté de Médecine.

THESES
présentées à la
FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR D'ETAT
ES-SCIENCES NATURELLES

par

Marc-Marie DEMINATTI

Docteur en Médecine, Strasbourg (Prix REISS, 1956)
Agrégé d'Histologie et Embryologie des
Facultés de Médecine

Deuxième Thèse

BASES CHROMOSOMIQUES DE LA DETERMINATION
DU SEXE CHEZ LES VERTEBRES

soutenues le 24 mars 1969 devant la Commission d'examen :

M. J.H. VIVIEN, Président - Doyen de la Faculté des Sciences
M. E. FOLLENIUS, Examineur - Professeur à la Faculté des Sciences
M. J. WEIL, Examineur - Professeur à la Faculté des Sciences
M. R. HAVEZ, Examineur - Professeur à la Faculté de Médecine.

B A S E S C H R O M O S O M I Q U E S

D E L A D E T E R M I N A T I O N D U S E X E

C H E Z L E S V E R T E B R E S .

Au commencement, Dieu créa les cieux et la terre
..... ce fut le premier jour

Dieu dit : qu'il y ait une étendue entre les eaux, et
qu'elle sépare les eaux d'avec les eaux,
..... ce fut le second jour

Dieu dit : que la terre produise de la verdure, de
l'herbe portant de la semence, des arbres fruitiers
donnant du fruit selon leur espèce
..... ce fut le troisième jour

Dieu dit : qu'il y ait des luminaires dans l'étendue du
ciel, pour séparer le jour d'avec la nuit
..... ce fut le quatrième jour

Dieu dit : que les eaux produisent en abondance des
animaux vivants et que des oiseaux volent sur la terre
vers l'étendue du ciel, Dieu créa les grands poissons et
tous les animaux vivants qui se meuvent, et que les eaux
produisirent en abondance selon leur espèce,
..... ce fut le cinquième jour

Dieu dit : que la terre produise des animaux vivants
selon leur espèce, du bétail, des reptiles et des
animaux terrestres selon leur espèce ... Dieu créa
l'homme à son image
..... ce fut le sixième jour

L'Eternel Dieu forma une femme de la côte qu'il avait
prise chez l'homme ... On l'appellera femme, parce qu'elle
a été prise de l'homme.

SOMMAIRE

I. <u>APPORTS DES ETUDES CYTOGENETIQUES</u>	1
A. ESPECES A CARYOTYPES DIFFERENTS ENTRE LES DEUX SEXES	1
1) Systèmes à chromosomes sexuels hétéromorphes X ou Z	
a) Système ZZ/ZW et Y ou W	1
. Batraciens	1
. Reptiles	2
. Oiseaux	4
b) Système XX/XY	6
2) Systèmes à chromosomes sexuels X et Y hétéromorphes	
et de nombre différent	7
a) Système XO/XY	7
b) Système XX/XO (mâle)	8
3) Systèmes à chromosomes sexuels X et Y avec translo-	
cations	9
a) Système XX/XO (mâle) : translocation du chromosome	
Y sur un autosome	9
b) Système $X_1X_1X_2X_2 / X_1X_2Y$: translocation du chromo-	
me Y sur un autosome	10
c) Système XX/XY_1Y_2 : translocation du chromosome X	
sur un autosome	13
d) Système XX/XY avec translocations des chromosomes	
X et Y sur des autosomes homologues	14
B. ESPECES A CARYOTYPES IDENTIQUES CHEZ LES DEUX SEXES	15
1) Système ZZ/ZW	15
2) Système XO/XO	15

II. <u>CARACTERES PARTICULIERS DES CHROMOSOMES SEXUELS</u>	16
A. ORIGINE ET INDIVIDUALISATION DES CHROMOSOMES SEXUELS W ET Y. L'HETEROCHROMATINE.	16
B. SYNTHÈSE PREMITOTIQUE DE L'A.D.N. DES CHROMOSOMES SEXUELS .17	
1) Chromosomes X et Y dans les cellules somatiques normales	17
2) Chromosomes X et Y surnuméraires	18
3) Chromosomes X de structures anormales	19
4) Chromosomes Z et W	20
C. <u>LE PROBLEME DE L'INACTIVATION DES CHROMOSOMES SEXUELS</u>	20
1) Système XX/XY	21
2) Système ZZ/ZW	22
III. <u>ROLE DES CHROMOSOMES SEXUELS LORS DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE</u>	24
A. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE DU DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL GENITAL	24
B. ROLE DU CHROMOSOME X	27
C. ROLE DU CHROMOSOME Y	28
IV. <u>CONCLUSION</u>	30
BIBLIOGRAPHIE	32

I. APPORTS DES ETUDES CYTOGENETIQUES

L'étude de la garniture chromosomique des cellules somatiques ou germinales permet de mettre en évidence, entre mâle et femelle, chez certains Vertébrés, une différence soit du nombre des chromosomes, soit de la forme d'une paire de chromosomes, alors que chez d'autres Vertébrés aucune différence n'est constatée.

A. ESPECES A CARYOTYPES DIFFERENTS ENTRE LES DEUX SEXES

Nous examinerons successivement les types de différences chromosomiques observées entre mâle et femelle chez les Vertébrés.

1) Systèmes à chromosomes sexuels hétéromorphes X ou Z et Y ou W

Les espèces qui se rattachent à ce système sont caractérisées par l'identité du nombre pair des chromosomes entre les deux sexes et par l'existence, dans l'un des sexes, d'un chromosome ayant une structure particulière, le chromosome Y (ou W) qui, ainsi que l'indique l'étude de l'appariement lors de la méiose, est en partie l'homologue d'un des autres chromosomes, le chromosome X (ou Z).

Dans ces cas, les individus d'un sexe sont XX pour les Mammifères femelles ou ZZ pour les Oiseaux et Ophidiens mâles, les individus de l'autre sexe étant XY pour les Mammifères (mâles) et ZW pour les Oiseaux et Ophidiens (femelles) ; les individus porteurs de 2 chromosomes X ou Z identiques appartiennent au sexe homogamétique puisqu'ils sont producteurs de gamètes ayant la même garniture chromosomique, alors que les individus du sexe opposé sont hétérogamétiques car ils émettent des gamètes dont les uns possèdent X ou Z et les autres Y ou W.

Nous examinerons les cas pris dans les différentes classes de Vertébrés où les systèmes XX/XY et ZZ/ZW ont été observés.

a) Système ZZ/ZW

Batraciens

Chez la femelle hétérogamétique de Xenopus laevis ($2n = 36$), WEILER et OHNO (1962), MORESCALCHI (1962) trouvent un grand chromosome à centromère médian qu'ils interprètent comme étant le chromosome W (Y) : le chromosome Z, de plus petite taille, est subacrocentrique. Cet hétéromorphisme des chromosomes sexuels est toutefois contesté par MIKAMO et WITSCHI (1966). De même chez Rana pipiens, Bufo americanus, il n'existe pas de

différences du caryotype entre mâle et femelle (KILEY et coll., 1968).

. Reptiles

Chez certains Reptiles le chromosome W est visible chez la femelle qui est hétérogamétique (ZW) alors que le mâle est homogamétique (ZZ).

Ainsi, on trouve des membres de la famille des Colubridés (BECAK et coll., 1964) qui présentent des chromosomes Z (X) et W (Y) de même taille mais le chromosome W (Y) a son centromère en position subterminale. BECAK (1964) signale deux espèces particulières : chez Clelia occipitolutea ($2n = 50$), le chromosome W a une taille approximativement double de celle du Z ; chez Xenodon merremii ($2n = 30$), le chromosome W est de taille nettement inférieure au chromosome Z.

Dans la famille des Crotalidés (BECAK et coll., 1964) et des Vipéridés (KOBEL, 1962 - 1963), les espèces étudiées présentent un petit chromosome W (Y) qui est de taille inférieure au chromosome Z (X). Entre ces deux familles, on n'observe pas de différences de la forme et de la taille du chromosome Z métacentrique, contrairement au chromosome W qui est lié à la différenciation du sexe femelle hétérogamétique (OHNO, 1967).

Dans la famille des Crocodylidés, chez Tomistoma schlegeli ($2n = 32$), COHEN et CLARK observent, parmi les chromosomes métacentriques, l'hétéromorphisme d'une des paires : cet hétéromorphisme n'est pas visible dans toutes les cellules somatiques examinées. Le sexe de l'animal examiné n'ayant pu être précisé, les auteurs supposent qu'il peut s'agir des chromosomes sexuels.

Tableau I

Exemples de chromosomes sexuels chez les Reptiles

Familles des	Espèces	Z et W	
		hétéromorphes	homomorphes
BOIDÉS	Boa constrictor amarali		+
	Epicrates cenchria crassus		+
	Python molurus		+
	Eryx johni johni		+
COLUBRIDÉS	Drymarchon corais couperi	+	
	Clelia occipito- lutea	+	
	Xenodon merremii	+	
CROTALIDÉS	Crotalus cerastes	+	
VIPÉRIDÉS	Vipera berus L.	+	
	Vipera aspis L.	+	
CROCODILIDÉS	Tomistoma schlegeli	+	
	Caiman sclerops		+
	Alligator mississip- piensis		+
	Crocodylus porosus		+
	Crocodylus niloticus		+

Caryotypes de différentes espèces de Crocodiles et d'un lézard mâle (système ZZ/ZW et système XX/XY)

1. Caiman sclerops (1) 2n=42



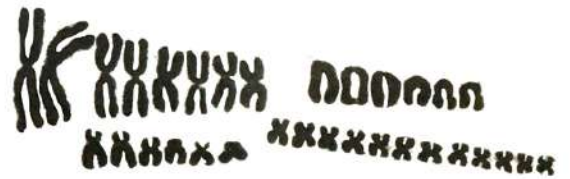
2. Alligator mississippiensis (1) 2n=32



3. Crocodylus porosus (1) 2n=34



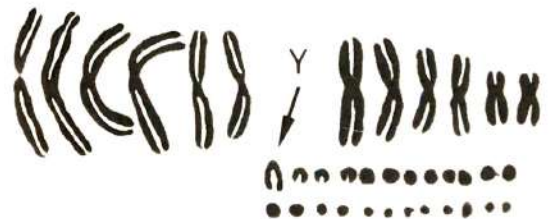
4. Crocodylus niloticus (1) 2n=32



5. Tomistoma schlegeli (1) 2n=32



6. Cupriguanus achalensis (2) 2n=36
(lézard mâle)



(1) COHEN et CLARK 1967

(2) GORMAN et coll. 1967

Caryotypes de différents Serpents de sexe femelle système ZZ/ZW

Famille des Boidés

1. *Epicrates cenchria crassus* $2n = 36$ (2)



2. *Eryx johni johni* $2n = 34$ (1)



3. *Python molurus* $2n = 36$ (1)



Famille des Colubridés

4. *Drymarchon corais couperi* $2n = 36$ (2)



5. *Xenodon merremii* $2n = 30$ (2)



6. *Clelia occipitolutea* $2n = 50$ (2)



Famille des Crotalidés

7. *Crotalus cerastes* $2n = 36$ (2)



(1) d'après SINGH et coll. 1968

(2) d'après OHNO, 1967

↗ chromosomes sexuels Z et W

. Oiseaux

Chez tous les oiseaux étudiés appartenant à différentes espèces, les chromosomes sexuels Z et W sont plus ou moins hétéromorphes : le chromosome Z étant généralement plus grand que le chromosome W, lequel n'est visible que chez la femelle hétérogamétique (ZW). Cet hétéromorphisme intéresse non seulement la taille, mais aussi souvent la position du centromère. A côté de cet hétéromorphisme dans une même espèce, il faut ajouter le polymorphisme des chromosomes W et Z d'une espèce à l'autre.

En effet, les chromosomes Z observés sont métacentriques, submétacentriques, acrocentriques ou télolocentriques suivant les espèces : ainsi, le chromosome Z du Canard Pékin est acrocentrique alors que celui du Canard Muscovy est télolocentrique, cette différence associée à celle de la paire de chromosomes les plus grands est sans doute responsable de la stérilité des hybrides mâles et femelles consécutive à un blocage précoce de la méiose (MOTT et coll., 1968). Les chromosomes W présentent aussi une grande variation de structure entre les espèces : ils sont métacentriques, acrocentriques, télolocentriques et même punctiformes (chromosome-minute) comme chez la Tourterelle (streptopelia) (OHNO cité par KRISHIAN, 1966).

Exemples de chromosomes sexuels : Oiseaux

<u>Espèces</u>	<u>Chromosomes W</u>	<u>Auteurs</u>
<u>Gallus gallus</u> <u>domesticus</u>	métacentrique	FREDERIC (1961) OHNO (1961) STENIUS et coll.(1963) OWEN (1965) KRISHAN et coll.(1966)
<u>Colinus virginianus</u> (caille bobwithe)	acrocentrique	KRISHAN (1966)
<u>Coturnix coturnix</u> <u>japonica</u> (caille)	acrocentrique	OHNO et coll. (1964)
<u>Meleagris gallopavo</u> (dindon)	submétacentrique	STENIUS et coll.(1963) OHNO et coll. (1964) KRISHAN et coll.(1966)
<u>Phasianus colchicus</u>	submétacentrique	KRISHAN et coll.(1966)
<u>Serinus canarius</u>	métacentrique	OHNO et coll. (1964)
<u>Melopsittacus</u> <u>undulatus</u>	submétacentrique	ROTHFELS et coll.(1963) OHNO et coll. (1964)
<u>Columba livia</u> <u>domestica</u>	métacentrique	OHNO et coll. (1964) GALTON et coll. (1966) HAMMAR (1966)
<u>Streptopelia</u> (tourterelle)	minute	OHNO com. person. à KRISHAN et coll.(1966)
<u>Bubo v. virginianus</u> (hibou)	métacentrique	KRISHAN et coll. (1965)
<u>Anas platyrhyncha</u> <u>domestica</u> (canard)	télocentrique	OHNO et coll. (1964) HAMMAR (1966)
<u>Cairina moschata</u> (Muscovy)	télocentrique	MOTT et coll. (1968)
<u>Anas platyrhynchos</u> (White Pekin Khaki campbell)	télocentrique	MOTT et coll. (1968)

OISEAUX - chromosomes sexuels Z et W
chez la femelle de :

Gallus gallus domesticus (1) 2n = 78±	
Anas platyrhyncha domestica (1) 2n = 80±	
Coturnix coturnix japonica (1) 2n = 78±	
Meleagris gallopavo (1) 2n = 80±	
Columba livia domestica (1) 2n = 80±	
Serinus canarius (1) 2n = 80±	
Melopsittacus undulatus (1) 2n = 60±	
Phasianus colchicus (2) 2n = 80±	

Seuls sont figurés les macrochromosomes

chromosomes W

(1) d'après OHNO 1967

(2) d'après KRISHAN et col. 1966

b) Système XX/XY

Dans ce système conventionnel, la femelle est homogamétique (XX), le mâle hétérogamétique (XY) possède une paire de chromosomes hétéromorphes.

La majorité des Mammifères étudiés appartiennent à ce système, toutefois, il a aussi été observé chez deux Amphibiens : (Hyla arborea japonica (YOSIDA, 1957), Rana temporaria (WITSCHI, 1924) et chez des Reptiles (voir tableau 3)

Ainsi, chez Cupriquantanus achalensis ($2n = 36$) de la famille des Iguanidés, GORMAN et coll., (1967) ont noté, dans les cellules somatiques mâles, l'hétéromorphisme d'une des douze paires de microchromosomes, qui, lors de la spermatogénèse, forment un bivalent. Cette paire de chromosomes hétéromorphes pourrait correspondre aux chromosomes sexuels. De même, chez un Lézard, Anolis conspersus (GORMAN et coll., 1966) le mâle possède une paire de macrochromosomes ($2n = 30$) hétéromorphes.

Chez les Mammifères inférieurs, de l'ordre des Monotrèmes (Protothériens), Van BRINK (1959) examinant la spermatogénèse de Tachyglossus aculeatus, observe la présence d'un chromosome, le plus grand, non apparié et en conclut que ce chromosome correspond probablement au chromosome X. Mais dans cette espèce, le chromosome Y n'a pu être identifié, du fait qu'il correspond peut-être à un des chromosomes-minutes du caryotype, mais pour BICK et JACKSON (1957), le déterminisme chromosomique serait du **type XX** (femelle)/ XO (mâle).



















Dans l'ordre des Marsupiaux (Métathériens), les différentes espèces, à l'exception de deux espèces qui appartiennent au système $XX/X Y_1 Y_2$, ont la constitution hétéromorphe XX/XY (PAINTER, 1922 - SHARMAN et coll., 1952 - SHAVER, 1962).

Chez les Mammifères qui composent les différents ordres appartenant aux Mammifères placentaires (Euthériens), l'hétéromorphisme sexuel du type XX/XY a été observé d'une façon presque constante (voir HSU et BENIRSCHKE, 1967-1968 : Atlas des chromosomes mammaliens, vol. 1 et 2 ; HULOT et LAUVERGNE, 1967).

L'hétéromorphisme des chromosomes X et Y des différentes espèces, appartenant à ce système, concerne toujours leur taille respective (le chromosome X étant plus grand que le chromosome Y) et, suivant les espèces, la position du centromère (le chromosome X étant par exemple métacentrique, le chromosome Y acrocentrique).

Il faut ajouter, en plus de cet hétéromorphisme entre l'X et l'Y, le polymorphisme de l'X ou de l'Y ou des deux, entre les différents ordres de Mammifères, entre les différentes espèces d'un même ordre et même entre les individus d'une même espèce. Ainsi, dans l'ordre des Primates, alors que le chromosome X est métacentrique, le chromosome Y est acrocentrique chez

MAMMIFERES système XX/XY

<u>Espèces</u>		(a)	(b)	
1. <i>Rattus norvegicus</i>	$2n=42$			(1)
2. <i>Cricetulus griseus</i> - Hamster chinois	$2n=22$			(1)
3. <i>Oryctolagus cuniculus</i> - Lapin de laboratoire	$2n=44$			(1)
4. <i>Tamiasciurus hudsonicus streatoris</i> - Ecureuil du Canada	$2n=46$			(1)
5. <i>Mus musculus</i> - Souris	$2n=40$			(2)
6. <i>Pan troglodytes</i> - Chimpanze	$2n=48$			(3)
7. <i>Gorilla gorilla</i> - Gorille	$2n=48$			(3)
8. <i>Pongo pygmaeus</i> - Orang outan	$2n=48$			(3)
9. <i>Hylobates lar</i> - Gibbon	$2n=44$			(3)

(a) chromosomes sexuels X et Y d'une cellule somatique mâle

(b) chromosomes sexuels X d'une cellule somatique femelle

(1) d'après HSU et coll. 1967

(2) d'après OHNO 1967

(3) d'après MITWOCH 1967

le Chimpanzé et l'Homme, métacentrique chez le Gorille et l'Orang-Outan (HAMMERTON, 1963).

A l'intérieur d'une même espèce on a observé des variations de taille et même de la structure du chromosome Y. Ainsi, HSU et ARRIGHI (1968) observent d'importantes différences structurales et de taille de l'Y entre des spécimens d'origine variée. de l'espèce Peromyscus.

COHEN et coll. (1966) mesurant la longueur du chromosome Y chez Homo Sapiens, admettent l'existence de variations de sa longueur entre les individus normaux de différentes races ou sous-groupes ethniques et même entre individus appartenant à un même groupe, les Japonais ayant un chromosome Y dont la longueur moyenne est la plus élevée. UNNERUS et coll. (1967) ont confirmé l'existence de variations de la longueur du chromosome Y entre les individus appartenant à un même groupe d'êtres humains, mais ils n'observent pas de variations entre les individus d'une même famille, ce qui pourrait éventuellement servir de critère de paternité (DE LA CHAPELLE et coll., 1967).

En ce qui concerne le chromosome X, citons les études d'OHNO et coll. (1964) sur les variations de la longueur de ce chromosome entre animaux placentaires : chez la Souris (Mus musculus) (famille des Muridés), le chromosome X est acrocentrique ; chez le Hamster doré (Mesocricetus auratus) (famille des cricetidés) le chromosome X, métacentrique, a une longueur double de celui de la Souris ; chez un Campagnol (Microtus agrestis) (Famille des Muridés) le chromosome X, métacentrique, mesure 14 u (HANSEN-MELANDER, 1965) et est 4 fois plus grand que celui de la Souris.

2) Systèmes à chromosomes sexuels X et Y hétéromorphes et de nombre différent

a) Système XO/XY

C'est chez une espèce de Campagnol (Microtus oregoni) que le mécanisme de détermination sexuelle a été observé et élucidé par OHNO (OHNO et coll., 1963 - OHNO, 1967). Chez Microtus oregoni, l'étude du caryotype des cellules somatiques montre que chez le mâle (XY) il y a 18 chromosomes dont une paire hétéromorphe qui correspond aux chromosomes X (métacentrique) et Y (acrocentrique). Chez la femelle (XO), qui possède 17 chromosomes dans les cellules somatiques, se trouve un chromosome métacentrique sans homologue qui correspond au chromosome X.

Théoriquement, la femelle XO devrait produire des ovules soit portant un chromosome X, soit dépourvus de chromosome sexuel,

c'est-à-dire O et le mâle émettre des spermatozoïdes les uns portant un chromosome X, les autres un chromosome Y. La fécondation de tels gamètes aboutirait à la production de zygotes : XX, XO, XY et OY en nombre égal. On verrait ainsi apparaître des femelles (XX) à 18 chromosomes dont deux chromosomes X et des individus mâles (OY) à 17 chromosomes possédant le chromosome Y acrocentrique.

En fait, ces types de zygotes ne sont pas observés car :

- il se produit lors des mitoses spermatogoniales et ovogoniales une non-disjonction des chromosomes sexuels X.
- les spermatogonies XXY et les ovogonies OO résultant de la non-disjonction des chromosomes X dégèrent.

Ainsi, la fécondation qui se produit entre des ovules contenant tous un chromosome X et des spermatozoïdes contenant soit un chromosome Y, soit dépourvus de chromosomes sexuels, aboutit à la formation de zygotes ayant le caryotype parental, c'est-à-dire XO pour les zygotes femelles et XY pour les zygotes mâles. Le processus peut être schématisé de la façon suivante :

	femelles		mâles	
cellules somatiques	XO 2 n = 17		XY 2 n = 18	
cellules germinales primordiales	XX 2n = 18	O	XXY	OY 2n = 17
gamètes	X n=9	X n=9	O n=8	Y n=9

Une autre espèce de rongeur (Acomys selousi de WINTON) appartient aussi à ce système (MATTHEY, 1965), mais chez la femelle, un des deux chromosomes X est éliminé dans les cellules somatiques au cours du développement embryonnaire, et les deux chromosomes X sont conservés dans les cellules de la lignée germinale.

b) Système XX/XO (mâle)

Ainsi que nous l'avons déjà signalé, lors de l'étude du système XX/XY, chez un monotrème, Tachyglossus aculeatus, BICK et JACKSON (1967), le mâle (63 chromosomes) est

.../...

XO, la femelle (64 chromosomes) est XX. Lors de la méiose chez le mâle, ces auteurs observent 31 bivalents et un monovalent. Pour ces auteurs, le chromosome X correspond à un grand métacentrique, alors que pour Van BRINCK (1959) ce serait le plus grand chromosome du caryotype.

3) Systèmes à chromosomes sexuels X et Y avec translocations

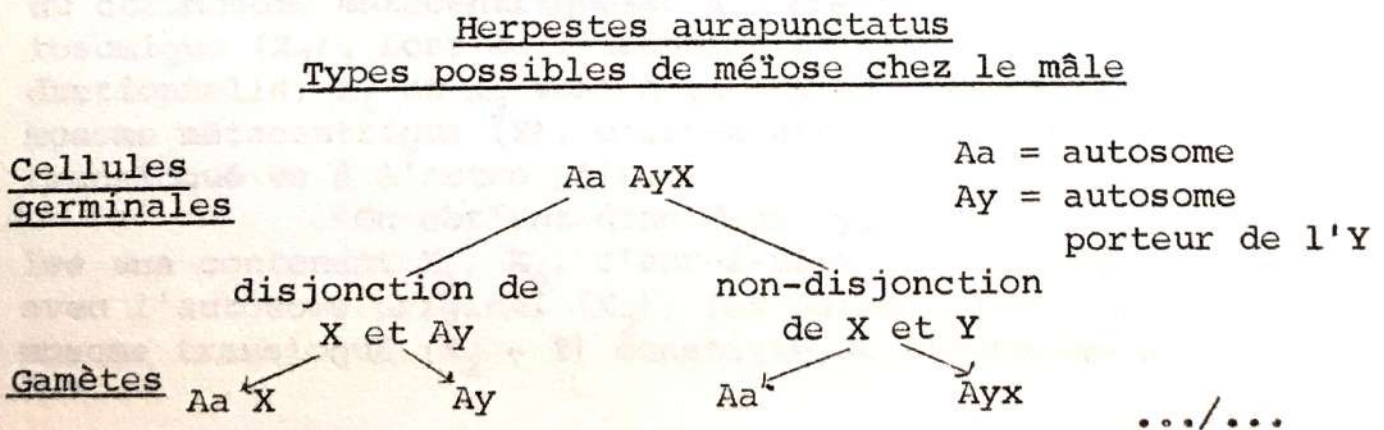
A ce groupe de systèmes appartiennent les systèmes chromosomiques de détermination sexuelle symbolisée de la façon suivante :

XX/XO (mâle) ; $XX/Y_1 Y_2 X$; $X_1 X_1 X_2 X_2 / X_1 X_2 Y$

a) Système XX/XO (mâle) : translocation du chromosome Y sur un autosome

Dans ce cas, on n'observe pas de chromosome Y. Ce système a été observé chez la Mangouste indienne (Herpestes auropunctatus) (ordre des Carnivores) : les cellules somatiques mâles ont 35 chromosomes, les cellules somatiques femelles sont à 36 chromosomes (FREDGA, 1965). Lors de la spermatogénèse, cet auteur observe la présence d'un trivalent qui apparaît formé du chromosome X apparié avec l'extrémité terminale d'un bivalent autosomal. Ce trivalent représenterait l'appariement des parties homologues du chromosome X et du chromosome Y qui serait transloqué sur un autosome. La présence de ce chromosome Y petit et transloqué sur un autosome, de ce fait invisible, est confirmée par l'absence d'animaux ayant des anomalies sexuelles correspondantes aux génotypes XXY ou XO, ce qui nécessite l'existence d'une disjonction méiotique obligatoire de l'autosome-Y et du chromosome X.

Il s'agit donc en réalité d'une détermination sexuelle du type XY/XX. Les types de méiose possibles chez le mâle (Herpestes auropunctatus) et leurs conséquences peuvent se schématiser de la façon suivante :



Types de zygotes possibles

spermatozoïdes					
	ovules	AaX	Ay	Aa	AyX
AaX		AaAaXX	AaAyX	AaAaX	AaAyXX
		femelle normale	mâle normal	femelle XO stérile	mâle XXY stérile

Donc, si la disjonction de Ay et X lors de la méiose n'est pas obligatoire, on constate que la moitié des zygotes sont stériles, ce qui semble peu probable.

b) Système $X_1X_1X_2X_2/X_1X_2Y$: translocation de l'Y sur un autosome

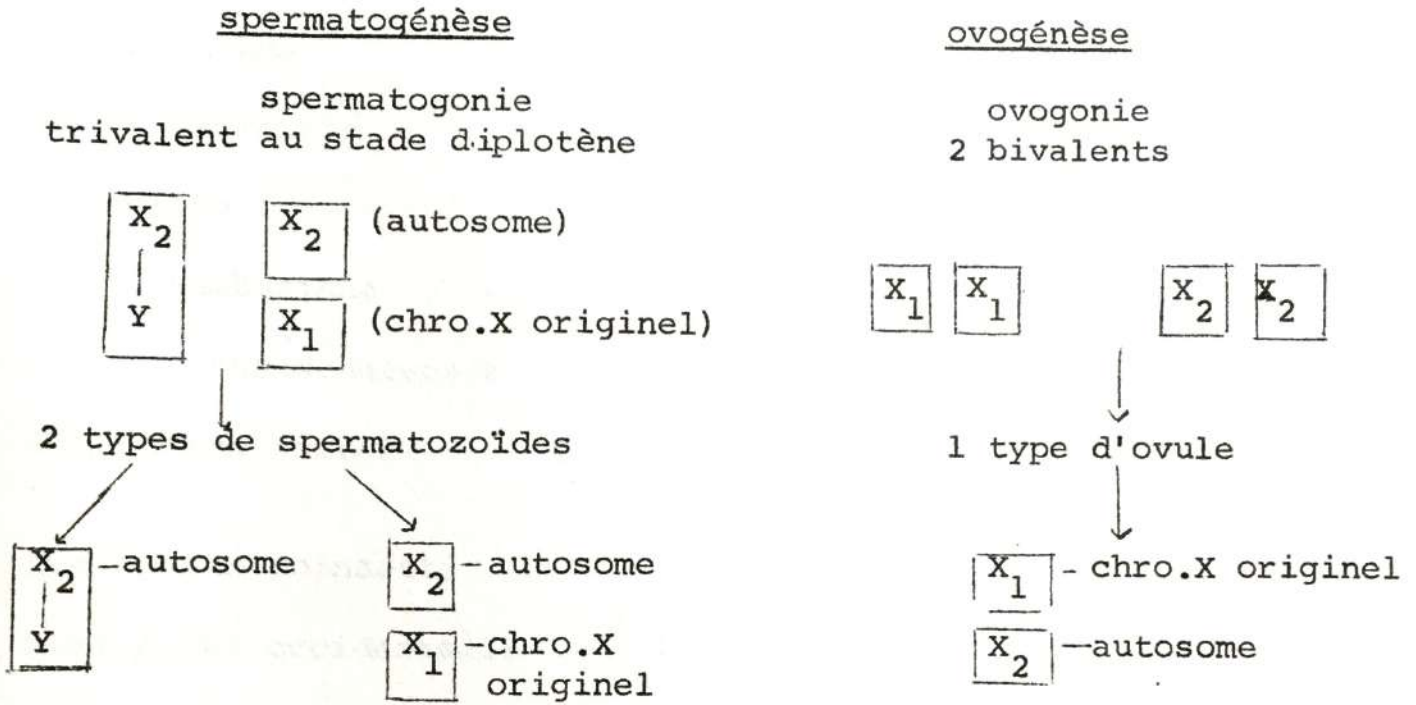
Il s'agit ici aussi d'une translocation du chromosome Y sur un autosome. La différence avec le système précédent XX/XO (mâle) est due au fait que dans ce cas, le chromosome Y est de grande taille. L'autosome porteur du chromosome Y est identifiable et ne se rencontre que dans les cellules somatiques et germinales mâles.

Ce système a été observé par MATTHEY (1965) chez un groupe de Souris africaines du groupe *Mus minutoides* (Leggada). Les cellules somatiques mâles possèdent 35 chromosomes dont 34 sont acrocentriques et un grand métacentrique. Les cellules somatiques femelles comportent 36 chromosomes tous acrocentriques. Durant la spermatogénèse, chacun des bras du chromosome métacentrique est apparié avec un chromosome acrocentrique : l'ensemble formant un trivalent. De ces observations, MATTHEY en conclut que le bras court du chromosome métacentrique correspond au chromosome Y transloqué qui s'apparie avec le chromosome X originel (X_1) acrocentrique. Le bras long du chromosome métacentrique est apparié avec son homologue autosomique (X_2). Lors de l'anaphase de la première mitose réductionnelle, X_1 et X_2 vont à un des pôles, alors que le chromosome métacentrique (Y), c'est-à-dire l'autosome avec l'Y transloqué va à l'autre pôle.

On obtient donc deux types de spermatozoïdes : les uns contenant X_1, X_2 , c'est-à-dire le chromosome X (X_1), avec l'autosome originel (X_2), les autres possédant le chromosome transloqué ($X_2 - Y$) constitué de l'autosome X_2 et de l'Y,
.../...

les ovules étant tous X_1, X_2 , après la fécondation, les zygotes obtenus en tenant compte des sigles conventionnels seront : X_1, X_1, X_2, X_2 pour les zygotes femelles et X_1, X_2Y pour les zygotes mâles.

Le mécanisme chromosomique de détermination sexuelle peut être schématisé ainsi :



d'où les types de zygotes :

	spermatozoïdes	
		ovules
		$X_2 - Y$ X_2 / X_1
X_1 / X_2	$X_1 / X_2 / X_2 - Y$ ↓ chro.X originel chro.-Y mâle normal	$X_1 / X_1 / X_2 / X_2$ ↓ ↓ 2chro.X originel femelle normale

Il s'agit donc encore d'une détermination chromosomique-sexuelle du type XX/XY modifié à la suite d'une fusion centrique entre un autosome et le chromosome sexuel Y.

Ce système a été retrouvé chez des Lézards dont l'un de l'espèce Polychorus marmoratus (GORMAN et coll., 1967)

Lézards à chromosomes hétéromorphes chez le mâle

<u>Espèces</u>	<u>Systemes</u>	<u>Auteurs</u>
Anolis conspersus	XX/XY	GORMAN et ATKINS (1966)
Uta antiquus	"	PENNOCK et coll. (1969)
Uta nolascencis	"	"
Uta palmeri	"	"
Uta stansburiana	"	"
Cupriganus achalensis	"	GORMAN et coll. (1967)
Sceloporus jarrovi	$X_1 X_1 X_2 X_2 / X_1 X_2 Y$	{ HALL (1965) COLE et coll. (1967)
Sceloporus poinsetti	"	"
Sceloporus occidentalis	"	"
Anolis biporcatus	"	GORMAN et ATKINS (1966)
Anolis bimaculatus	"	"
Anolis gingivinus	"	"
Anolis leachi	"	"
Anolis marmoratus	"	"

et deux autres du genre Anolis (GORMAN et ATKINS, 1966). Les femelles des groupes A. bimaculatus et A. biporcatus ont 30 chromosomes, les mâles 29 chromosomes dont 3 ne peuvent s'apparier qui correspondent respectivement : l'acrocentrique à X_1 , le microchromosome à X_2 et le métacentrique à Y.

c) Système XX/XY_1Y_2 : translocation du chromosome X sur un autosome.

Ce mécanisme de détermination sexuelle a été observé par SHARMAN et coll. (1950, 1961) chez un Marsupial de l'espèce Protorous tridactylus apicalis (Famille des Macropodidés). Dans les cellules somatiques femelles, on trouve 6 paires de chromosomes homologues ($2n = 12$). Chez le mâle, ($2n = 13$), par contre le caryotype des cellules somatiques est constitué de 5 paires de chromosomes homologues et de 3 chromosomes différents : un métacentrique (X), un grand acrocentrique (Y_2) et un petit acrocentrique (Y_1).

Lors de la méiose, chez le mâle, ces trois chromosomes (X), (Y_1) et (Y_2) forment un trivalent. Lors de l'anaphase, de la 1ère mitose réductionnelle, le chromosome (X) va à un des pôles, alors que les deux chromosomes acrocentriques (Y_1) et (Y_2) vont à l'autre pôle. On obtient donc deux types de spermatozoïdes : les uns ($n = 6$) avec le chromosome (X), les autres ($n = 7$) avec les chromosomes acrocentriques (Y_1) et (Y_2). Aucun des ovules, qui sont à 6 chromosomes ($n = 6$), ne contient de chromosomes acrocentriques.

Ces différentes observations s'expliquent par la nature double du chromosome métacentrique (X) constitué en partie d'un autosome homologue de Y_2 et en partie d'un chromosome X originel transloqué qui s'apparie avec le chromosome Y originel (Y_2). Après la fécondation, les zygotes mâles et femelles ont donc respectivement les caryotypes parentaux :

Ovules Spermatozoïdes	X (chro.transl.) $n = 6$	X (chro.transl.) $n = 6$
X (chro.transl.) $n = 6$	femelle XX $2n = 12$	femelle XX $2n = 12$
Y_1 et Y_2 $n = 7$	mâle XY_1Y_2 $2n = 13$	mâle XY_1Y_2 $2n = 13$

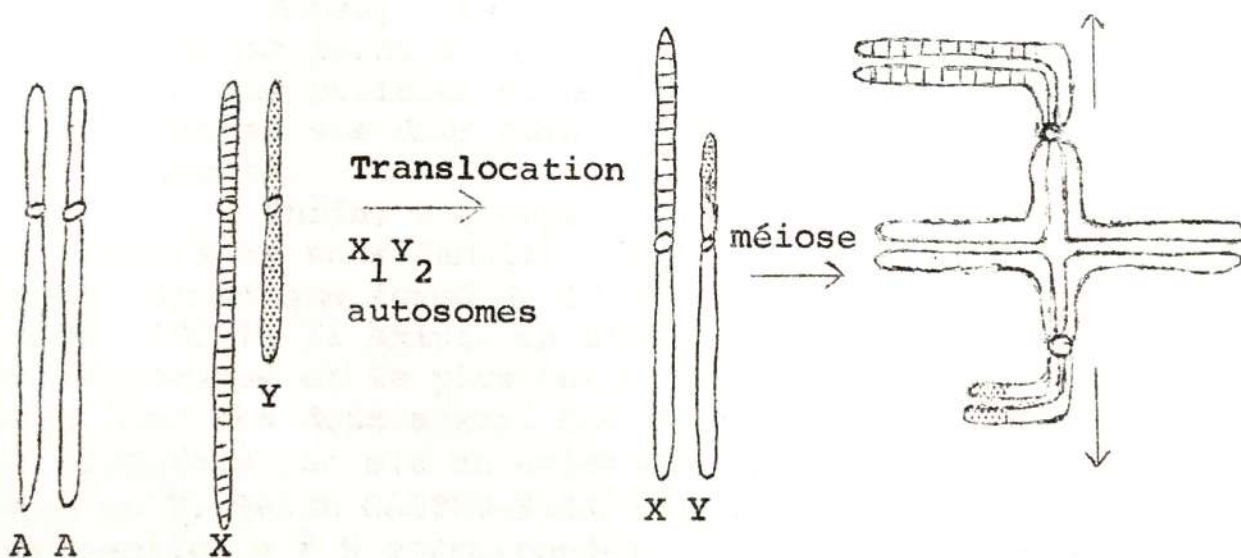
Ce mécanisme existe chez d'autres Vertébrés tels : Sorex araneus (insectivore) (BOVEY, 1949 - MATTHEY et MEYLAN, 1961) ; 6 espèces de chiroptères de la famille des Phyllostomidés * (HSU et coll. 1968) ; un rongeur, Gerbillus gerbillus Olivier (MATTHEY, 1954) ; un Marsupial Protemnodon bicolor (SHARMAN, 1961).

d) Système XX/XY avec translocations des chromosomes X et Y sur des autosomes homologues

Chez des Souris africaines, Mus minutoides du sous-genre Leggada (MATTHEY, 1964) dont la garniture chromosomique est de 30 ou 32 chromosomes, on trouve respectivement une ou deux paires de chromosomes métacentriques, alors que les autres chromosomes sont acrocentriques.

Ainsi dans le cas de $2n = 32$ parmi les 2 paires de chromosomes métacentriques, une paire hétéromorphe est composée d'un chromosome à centromère médian, l'autre à centromère plus distal, alors que l'autre paire est formée de chromosomes identiques.

MATTHEY admet que le chromosome X originel est transloqué sur un autosome et l'Y plus petit sur l'autosome homologue. L'appariement méiotique a lieu entre les bras autosomiques homologues de ces chromosomes sexuels composés. Le même mécanisme existerait chez Rattus natalensis (HAMERTON, 1958) et chez Cricetus griseus (Hamster chinois) (MATTHEY, 1961).



(d'après MATTHEY, 1961)

* Récemment BECAK et coll. (*Experientia*, 1969, 25, p. 81-83) ont retrouvé ce mécanisme chez Artipens lituratus lituratus (Chiroptera - Phyllostomidae).

B. ESPECES A CARYOTYPES IDENTIQUES DANS LES DEUX SEXES

1) Système ZZ/ZW

L'étude de la garniture chromosomique des cellules somatiques, germinales, ainsi que l'analyse des mitoses méïotiques, montrent que chez un grand nombre de Vertébrés il n'existe pas de chromosomes hétéromorphes. En fait, il s'agit de Vertébrés appartenant à la classe des Poissons, Batraciens et des Reptiles. Toutefois, même chez ces espèces il existe des preuves génétiques de l'existence des chromosomes sexuels Z et W responsables de la détermination du sexe (voir PONSE, 1949).

2) Système XO/XO

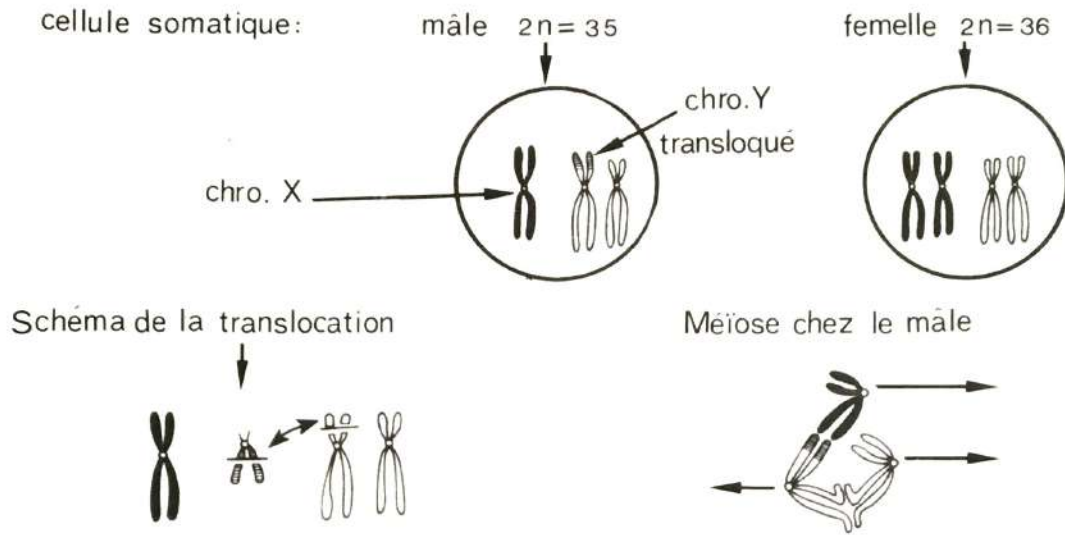
Ce mécanisme de détermination sexuelle a été observé chez des Marsupiaux constituant les genres *Isodon* et *Perameles* (HAYMAN et MARTIN, 1965) : *Isodon obesulus*, *Isodon macrourus*, *Perameles nasuta*.

Les cellules somatiques des deux sexes comportent 13 chromosomes dont le chromosome sexuel X. L'étude des mitoses dans le testicule révèle que les cellules possèdent les chromosomes sexuels X et Y hétéromorphes, de même dans les mitoses ovariennes on retrouve la présence de deux chromosomes sexuels X.

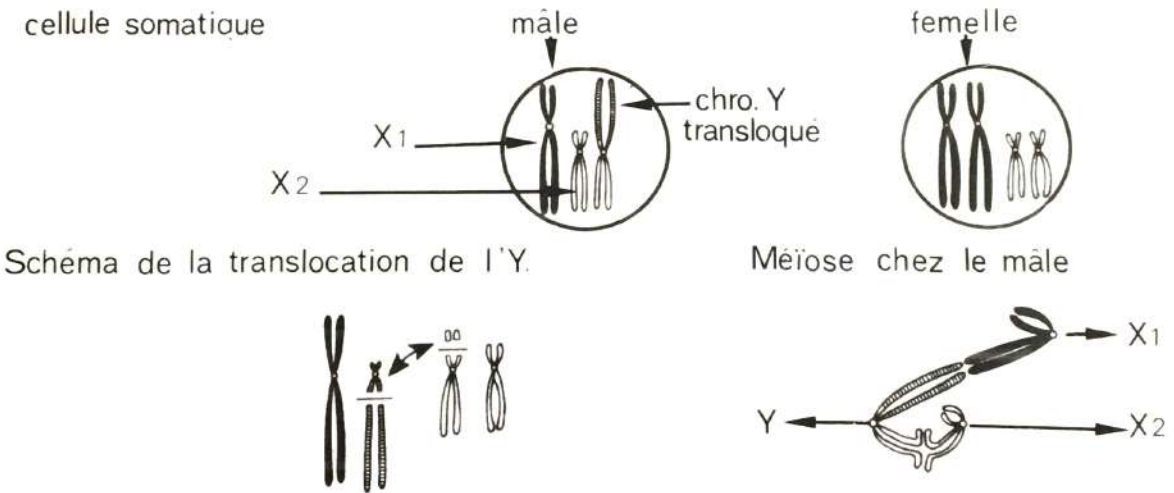
Ainsi, lors du développement du zygote mâle, le chromosome Y est perdu au niveau des cellules somatiques, mais conservé par les cellules germinales et testiculaires. Le zygote femelle conserve ses deux chromosomes X seulement dans les cellules ovariennes.

Enfin, une espèce de rongeur, *Ellobius lutescens*, appartenant à la sous-famille des Microtinés présente aussi un caryotype identique formé de 17 chromosomes dans les deux sexes (MATTHEY, 1953). Il existe en effet un chromosome impair ($n \overset{\circ}{=} 9$) submétacentrique et le plus petit de la garniture chromosomique visible dans les deux sexes. Ces différentes recherches réalisées n'ont toutefois pas mis en évidence avec certitude les chromosomes X et Y. Selon CASTRO-SIERRA et WOLF (1967, 1968), le chromosome impair, $n \overset{\circ}{=} 9$ correspondrait au chromosome sexuel X, le chromosome Y petit étant transloqué sur un autosome.

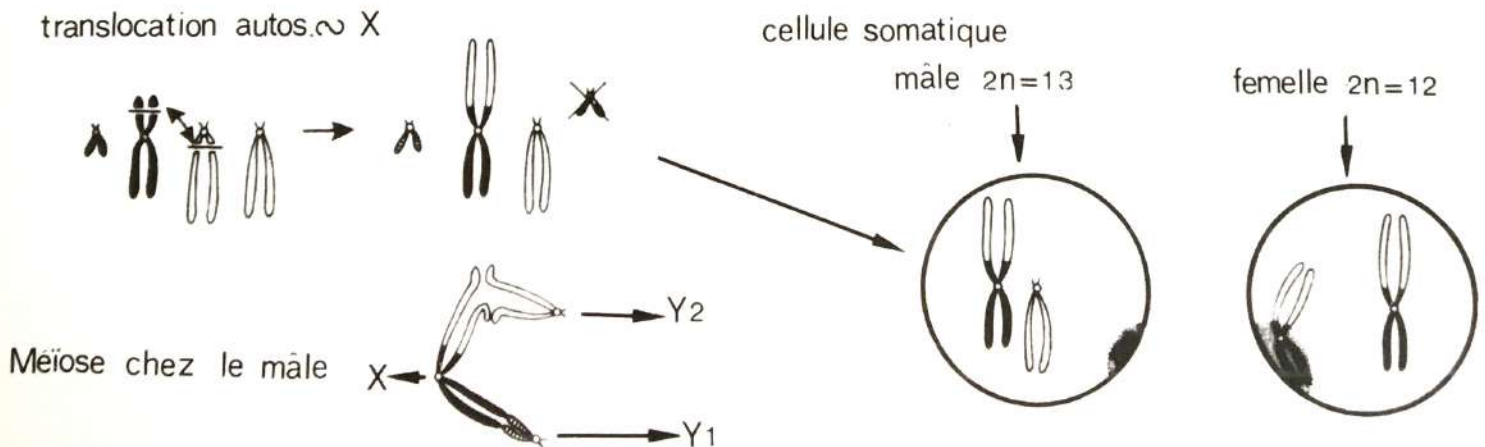
I. Système XX/XO : Herpestes auropunctatus



II. Système $X_1 X_1 X_2 X_2 / X_1 X_2 Y$: Mus minutoides

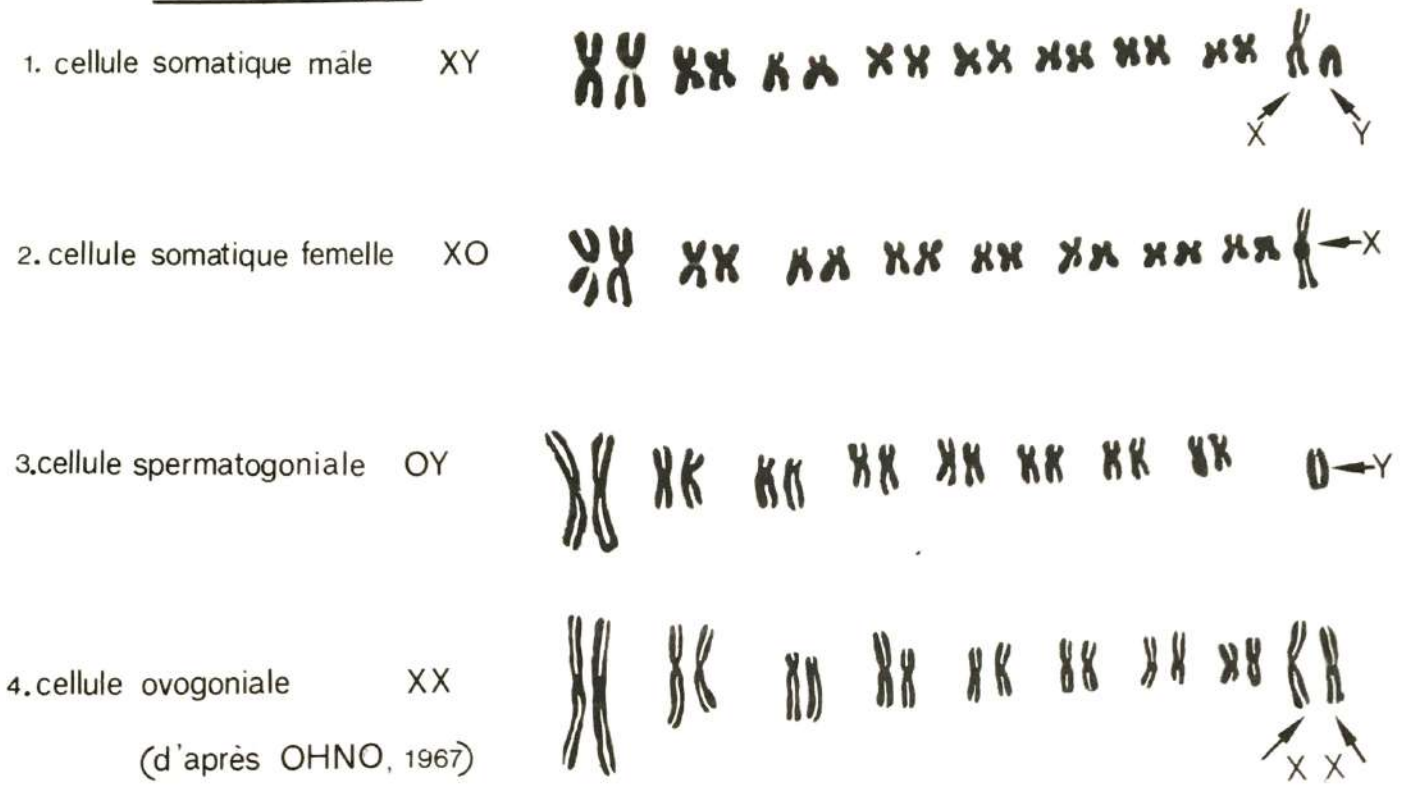


III. Système $XX / XY_1 Y_2$: Protorous tridactylus



I. Système XO / XY

Microtus oregoni:



II. Système XX / XY₁ Y₂

Potorous tridactylis apicalis

cellule somatique mâle



(d'après Shaw et Krooth, 1964)

III. Système XO / XO

Ellobius lutescens

cellule somatique mâle



" " femelle



(d'après Castro-Sierra, 1967)

II. CARACTERES PARTICULIERS DES CHROMOSOMES SEXUELS

Nous examinerons successivement le problème de l'individualisation, de la synthèse prémitotique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (ou "replication" des auteurs anglo-saxons) et de son inactivation.

A. ORIGINE ET INDIVIDUALISATION DES CHROMOSOMES SEXUELS W ET Y. L'HETEROCHROMATINE.

En effet, chez de nombreux Vertébrés inférieurs dont les caryotypes mâles et femelles sont identiques, l'existence d'une paire de chromosomes correspondant aux chromosomes sexuels a pu être identifiée par des méthodes génétiques. Cette paire de chromosomes homomorphes peut être le lieu de crossing-over entre leurs chromatides lors de la méiose. Or, si les facteurs déterminant les deux sexes sont portés sur ces deux chromosomes, cela implique que les deux chromosomes doivent rester intacts durant la méiose dans le sexe hétérogamétique, sinon des crossing-over pourraient entraîner l'accumulation des facteurs déterminants mâles et femelles sur le même chromosome (OHNO, 1967). Il doit donc exister chez ces espèces à chromosomes sexuels homomorphes, un mécanisme élémentaire permettant l'individualisation des chromosomes sexuels. De fait, YAMAMOTO (1961) constate que chez un Poisson Oryzias latipes l'isolement, donc l'individualisation des chromosomes sexuels dépend de l'environnement gonadique : ainsi, après inversion expérimentale du sexe gonadique, le taux de crossing-over entre les chromosomes sexuels X et Y augmente au cours de la méiose de cellules germinales hétérogamétiques qui évoluent dans une gonade homogamétique, alors que ce taux de crossing-over est très faible si la méiose des cellules germinales du sexe hétérogamétiques a lieu dans une gonade hétérogamétique. Il semble que le milieu gonadique hétérogamétique est responsable de l'isolement primitif des chromosomes sexuels.

Au cours de l'évolution, cette individualisation due à la gonade hétérogamétique s'est complétée par une individualisation obtenue après des modifications structurales (OHNO, 1967), dont la première serait une inversion péricentrique : ainsi qu'en témoigne l'inversion péricentrique du chromosome W chez le Serpent, Drymarchon corais couperi ($2n = 36$) de la famille des Colubridés (OHNO, 1967).

Enfin, OHNO (1967) admet l'existence d'un crossing-over accidentel entre les chromosomes sexuels hétéromorphes permettant d'expliquer l'existence d'espèces chez lesquelles le chromosome W ou Y est plus petit ou plus grand que le chromosome Z ou X.

Parallèlement à leur détérioration génétique progressive, les chromosomes sexuels Y ou W subissent le phénomène "d'hétérochromatisation" qui est concrétisée par une affinité tinctoriale particulière. Ainsi, le chromosome X devient hétérochromatique en partie ou en totalité (voir paragraphe suivant) quand la cellule possède deux chromosomes X. Par contre, chez le mâle (ZZ), il n'existe pas de chromosome sexuel hétérochromatique, les deux chromosomes Z restent euchromatiques.

B. SYNTHESE PREMITOTIQUE DE L'A.D.N. DES CHROMOSOMES SEXUELS

1) Chromosomes X et Y dans les cellules somatiques normales

TAYLOR (1960) étudiant, in vitro, avec un précurseur tritié de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la 3-H-thymidine, la duplication prémitotique des chromosomes de cellules somatiques de Hamster chinois mâle (Cricetulus griseus) constate que le chromosome Y et une grande partie des bras longs du chromosome X sont les derniers à synthétiser leur A.D.N. Dans les cellules somatiques femelles, une partie d'un chromosome X, partie d'ailleurs identique à celle du chromosome X du mâle, et la totalité de l'autre chromosome X se synthétisent les derniers. Les zones des chromosomes X et Y qui sont les derniers à se synthétiser ont des propriétés tinctoriales hétérochromatiques, alors que la partie euchromatique du chromosome X, identique dans les cellules mâles et femelles, se synthétise en même temps que les zones euchromatiques des autosomes (OHNO et coll., 1964). On observe le même type de duplication des chromosomes sexuels chez le Hamster doré (GALTON et HOLT, 1964).

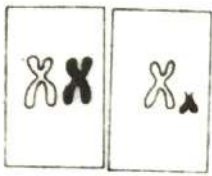
Chez l'Homme (GERMAN, 1962 - GILBERT et coll., 1962, 1965), chez le Rat (HANG et coll., 1965), la Souris (GALTON et HOLT, 1965) dans les cellules somatiques cultivées in vitro, le chromosome Y hétérochromatique dans les cellules mâles et l'un des chromosomes X hétérochromatique dans les cellules femelles se synthétisent les derniers. Il existe aussi des différences de vitesse de synthèse de l'ADN suivant les régions de ce chromosome X. Ainsi, GIANNELLI (1963) constate que c'est l'A.D.N. de la région paracentrique du chromosome X humain qui termine la synthèse le premier. Toutefois, TIEPOLO et coll. (1967), après des études in vivo chez le Rat et la Souris avec la 3-H-thymidine, n'observent pas de marquage tardif des chromosomes sexuels des cellules hématopoïétiques.

Chez un Rongeur européen (Microtus agrestis) dont les chromosomes X et Y sont les plus grands observés chez les Mammifères placentaires, on observe une duplication tardive de la totalité du chromosome Y et des 3/4 du chromosome X dans les

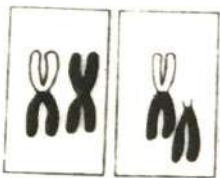
MAMMIFERES : Hétérochromatine et duplication des chromosomes sexuels

(1) Hétérochromatine (2) Chro. sex. et autoradiographie (^3H -thymidine) (à gauche cellule femelle)

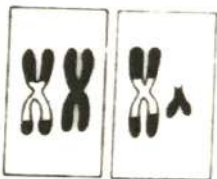
(à droite cellule mâle)



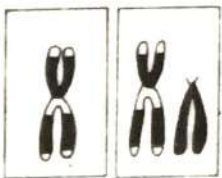
← Mus musculus: système XX/XY



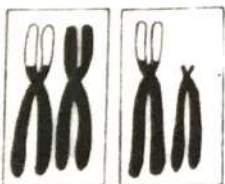
← Mesocricetus auratus: système XX/XY



← Chinchilla laniger: système XX/XY



← Microtus oregoni: système XO/XY



← Microtus agrestis: système XX/XY

□ zone euchromatique

■ zone hétérochromatique
et "late-replicating"

Schéma d'après OHNO 1967

cellules somatiques mâles. Dans les cellules femelles, l'un des chromosomes X ainsi que les 3/4 de l'autre se synthétisent les derniers (WOLF et coll., 1965).

Chez un autre rongeur (Microtus oregoni), le long du chromosome X, on observe deux zones de duplication tardive du chromosome X chez le mâle et de l'un des deux chromosomes X chez la femelle, zones séparées par une région péricentromérique de duplication précoce. Chez la femelle, l'autre chromosome X est entièrement à duplication tardive (OHNO, 1967).

Chez le Chinchilla, les zones du chromosome X dont la duplication est tardive apparaissent plus fragmentées (GALTON et coll., 1965).

OHNO et coll. (1964) constatèrent que, chez les Mammifères placentaires étudiés, le chromosome Y et la totalité ou la partie du chromosome X qui au cours du cycle cellulaire se synthétisent à la fin de la phase S, ont des propriétés tinctoriales hétérochromatiques, alors que le chromosome X ou les parties de chromosomes X euchromatiques se synthétisent en même temps que les zones euchromatiques des autosomes.

De plus, l'étude comparative de la longueur de la partie euchromatique du chromosome X chez différentes espèces de Mammifères placentaires montre que la quantité de matériel euchromatique, d'ailleurs identique dans les cellules mâles et femelles, ne varie pas d'une espèce à l'autre, quelle que soit la longueur des chromosomes X et Y (OHNO, et coll., 1964).

Enfin, il faut ajouter que la synthèse tardive du chromosome X dans les cellules somatiques femelles humaines normales concerne non seulement l'A.D.N., mais aussi ses protéines ainsi qu'en témoigne les observations de CHERNICK (1968) avec la 3-H-arginine.

2) Chromosomes X et Y surnuméraires

En cas d'augmentation du nombre des chromosomes sexuels X ou Y, accident fréquemment observé dans l'espèce humaine car la plus étudiée, on constate que dans les cellules somatiques, tous les chromosomes sexuels X ou Y surnuméraires se synthétisent les derniers. Ainsi RICCI et coll. (1968) observent que, dans les cellules somatiques humaines femelles avec 4 ou 5 chromosomes X, ce sont respectivement 3 et 4 chromosomes X qui présentent une synthèse tardive, avec un certain asynchronisme entre eux. Dans le cas de cellules somatiques humaines du type XXYY ou XYY, les deux chromosomes Y présentent le retard de synthèse qui caractérise le chromosome Y des cellules somatiques normales XY (BOCZKOWSKI et CASEY, 1967 - FERRIER et coll., 1968).

Par ailleurs, en ce qui concerne le chromosome X "late-replicating" humain, GIANNELLI (1963) signale que la

région péricentrique se synthétise plus précocément, c'est-à-dire en même temps que les autosomes.

COHEN et coll. (1967) étudiant des chromosomes X de structures anormales arrivent à la même conclusion. La même constatation a été faite chez la Mule (MUKHERJEE et SINHA, 1964).

3) Chromosomes X de structures anormales

Parmi les anomalies observées, nous examinerons tout d'abord les translocations entre chromosomes X et autosomes. Il s'agit de savoir si un fragment d'X transloqué sur un autosome perd sa propriété de duplication tardive. Inversement, un fragment autosomique transloqué sur un X acquiert-il la caractéristique de "late-replicating" du chromosome X porteur ?

Chez la Souris, il existe une translocation obtenue expérimentalement (CATTANACH, 1961) qui correspond à l'insertion d'un fragment autosomique dans un chromosome X (X^t). L'étude autoradiographique de cellules somatiques femelles avec la 3-H-thymidine, (EVANS et coll., 1965) montre que suivant les cellules la synthèse tardive concerne tantôt le chromosome X normal (X_n), tantôt le chromosome X^t . Dans ce cas, le fragment autosomique inséré se comporte comme le chromosome X^t porteur.

Une autre translocation chez la Souris (SEARLE, 1962) a été observée : il s'agit d'une translocation réciproque équilibrée entre un bras autosomique et un bras du chromosome X. L'étude autoradiographique indique que dans toutes cellules somatiques femelles, seul le chromosome X normal, et non le chromosome X anormal, est toujours le dernier à se synthétiser (LYON et coll., 1964). Ainsi, dans ce cas, le chromosome X porteur d'une portion autosomique, de même que la portion de chromosome X transloqué sur un autosome, perdent leur propriété de duplication tardive.

Dans l'espèce humaine, MUKERJEE et BURDETTE (1966) signalent chez une fille l'existence d'une translocation d'une portion autosomique sur le bras court d'un chromosome X : l'ensemble de ce chromosome X anormal présente une synthèse tardive. Ainsi, la portion autosomique transloquée acquiert la propriété de l'X porteur.

NEUHAUSER et BACK (1967) ont étudié, avec la même technique autoradiographique, les cellules somatiques d'un sujet féminin présentant un chromosome anormal qu'ils interprètent comme étant constitué d'une portion autosomique transloquée sur un X. Ces auteurs constatent dans toutes les cellules étudiées, que la portion autosomique de ce chromosome X anormal conserve son caractère de synthèse précoce, alors que la portion gonosomique présente le caractère de "late-replicating".

Ainsi, ces exemples de translocation autosome-chromosome X montrent qu'une portion de chromosome X transloquée sur un autosome perd définitivement sa propriété de duplication tardive. Par contre, un fragment d'autosome transloqué sur un chromosome X peut acquérir cette propriété ou être "indépendant" de l'X porteur.

En ce qui concerne l'étude de la synthèse de l'A.D.N. des chromosomes X présentant une aberration structurale, les auteurs ont constaté, dans l'espèce humaine, que le chromosome X anormal, contrairement à l'X normal présent dans la même cellule, présente toujours le caractère de "late-replicating" : isochromosomes X (MULDAL et coll., 1963 - GIANNELLI, 1963) ; chromosome X en anneau (LINDSTEN, 1963 - COHEN et coll., 1967), délétion partielle de l'X (LONDON et coll., 1964). De plus, le chromosome X anormal est toujours hétérochromatique.

4) Chromosomes Z et W

La synthèse des chromosomes sexuels a été étudiée chez Gallus gallus domesticus (SCHMID, 1962) et Columbia livia domestica (GALTON et BREDBURY, 1966).

Il ressort de ces recherches que chez le mâle homogamétique (ZZ), il n'existe pas de chromosome à duplication tardive.

Par contre, chez la femelle hétérogamétique (ZW), le chromosome W se comporte comme le chromosome Y du système XX/XY (FREDERIC, 1961). L'A.D.N. de ce chromosome d'ailleurs hétérochromatique se synthétise le dernier, alors que la synthèse du chromosome Z est synchrone de celle des autosomes. Chez le mâle (ZZ), il n'existe pas de chromosome sexuel hétérochromatique, les deux chromosomes Z restent euchromatiques.

C. LE PROBLEME DE L'INACTIVATION DES CHROMOSOMES SEXUELS

L'hétéromorphisme chromosomique constaté entre le mâle et la femelle de nombreuses espèces de Vertébrés, indique que chez le mâle hétérogamétique (XY) ou la femelle hétérogamétique (ZW) il existe presque toujours un déficit plus ou moins important de matériel génétique par rapport au sexe homogamétique. Or, cette perte génique n'a pas de conséquence sélective, par exemple sur le développement, la viabilité, le pouvoir fécondant des sujets hétérogamétiques. De plus, la preuve extrême du caractère non indispensable d'un deuxième chromosome sexuel est apportée par l'observation de Souris femelles fertiles (WELSHONS et RUSSEL, 1959) ou d'êtres humains (FORD et coll., 1959) non fertiles, ayant une garniture chromosomique XO.

Rappelons que chez Microtus oregoni, la femelle est normalement XO. BIANCHI et CONTRERAS (1967) observent chez la Souris femelle Akodon azarae (Cricetidae-Rodentia) quatre types de garniture gonosomique : deux chromosomes X normaux (XX) ; un X normal avec un X plus petit (délétion : Xx) ; mosaïcisme XO/XX ; XO. Ainsi, chez cette Souris, on serait en présence du passage progressif de la formule XX à la formule XO.

Il faut donc admettre un surdosage génique chez les sujets homogamétiques XX ou ZZ. Inversement, chez les sujets hétérogamétiques XY ou ZW et a fortiori XO, il devrait exister un déficit génique. C'est pourquoi ces constatations impliquent l'existence d'un mécanisme de compensation génique, supprimant le surdosage génique qui serait l'inactivation génique du deuxième chromosome sexuel. (LYON, 1961, 1962). Mais il est évident que cette inactivation ne peut concerner que les gènes qui n'interviennent pas dans le déterminisme sexuel. Malgré cette importante restriction, nous ne pouvons ici passer sous silence ce problème de l'inactivation du deuxième chromosome sexuel.

1) Système XX/XY

En 1949, BARR et BERTRAM découvraient la chromatine sexuelle : cette formation nucléaire hétérochromatique a été retrouvée dans les cellules somatiques femelles (XX) des Mammifères (voir MITTWOCH, 1967). De nombreux faits sont en faveur de l'identité de nature entre la chromatine sexuelle et le chromosome X hétérochromatique (OHNO et HAUSCHKA, 1960) lequel serait génétiquement inactif (LYON, 1961, 1962).

Ainsi, dans l'espèce humaine, le nombre de corpuscules de BARR qui d'ailleurs sont visibles dès le 16^e jour dans l'embryon et le 12^e jour dans le trophoblaste (PARK, 1957), correspond, aussi bien dans les cellules somatiques d'individus de sexe mâle que femelle, au nombre de chromosomes X supplémentaires de l'X fonctionnel (CARR et coll., 1961). Ces chromosomes X supplémentaires sont tous à duplication tardive (MORISHIMA et coll., 1962). D'où le tableau (BARR et CARR, 1962) de la correspondance entre le nombre de corpuscules de BARR et le nombre de chromosomes X présents dans les cellules somatiques humaines :

<u>Nombre de corpuscules de BARR</u>	<u>Nombre de chromosomes X</u>
0	1 : XO ou XY ou XYY
1	2 : XX ou XXY ou XXYY
2	3 : XXX ou XXXY ou XXXYY
3	4 : XXXX ou XXXXY.

De plus, on a constaté, dans l'espèce humaine, que la taille du corpuscule de BARR est fonction de celle du chromosome X hétérochromatique. Ainsi le corpuscule de BARR est plus grand dans les cellules somatiques de sujets présentant un isochromosome X formé des bras longs de l'X (LINDSTEN, 1963 - KLINGER, et coll., 1965). Inversement, il apparaît plus petit en cas de déletion de l'X (JACOBS et coll., 1960 - HUSTINX et STOELINGA, 1964). Enfin, l'étude autoradiographique avec la 3-H-thymidine, montre que le corpuscule de BARR est une zone nucléaire présentant le caractère de "late-replicating" (GRINBERG et coll., 1966 - COMINGS, 1967).

C'est sur la base d'études de l'expression de gènes non sexuels localisés sur le chromosome X faites chez des Mammifères (Souris, Chat, Homme) que repose la théorie de l'inactivation génique (théorie de LYON, 1961, 1962) totale ou partielle et au hasard d'un des deux chromosomes X chez les sujets porteurs de deux X (voir les revues d'ensemble : LYON, 1966 - FRANCOIS, 1966 - OHNO, 1967 - GRUNEBERG, 1967). Cette inactivation au hasard d'un des 2 chromosomes X suivant les cellules a pour conséquence le mosaïcisme des femelles hétérozygotes pour des gènes situés sur les deux chromosomes X.

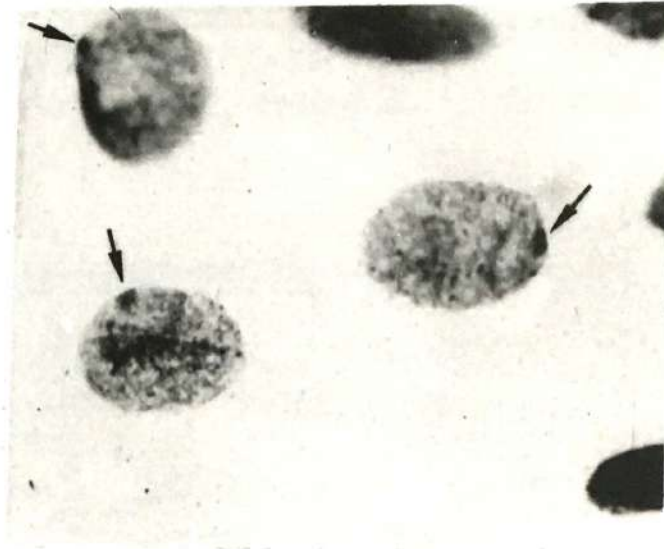
Mais si cette inactivation concerne des gènes mendéliens non sexuels pour COMMONER (1964), l'A.D.N. hétérochromatique, qu'il appartienne d'ailleurs aux chromosomes sexuels ou non, interviendrait dans la régulation génétique de certains processus métaboliques qui déterminent la taille cellulaire, le taux du métabolisme oxydatif et probablement cet A.D.N. agirait aussi sur certains métabolismes qui dépendent de la concentration en nucléotides libres. L'action de l'hétérochromatine serait donc de nature quantitative, alors que celle de l'euchromatine, qui correspondrait aux gènes mendéliens, est de nature qualitative en répondant à la loi du "tout ou rien". Nous verrons dans le chapitre suivant les conclusions auxquelles arrive HAMERTON (1968), à la lumière de l'hypothèse de COMMONER, en ce qui concerne la signification de l'hétérochromatine sexuelle chez les Mammifères.

2) Système ZZ/ZW

Dans la classe des Oiseaux, on ne possède aucune preuve de l'inactivation du 2e chromosome Z dans le sexe homogamétique ZZ. Mais il est vrai que l'on ne connaît que des caractères morphologiques liés au sexe. C'est pourquoi, comme le souligne OHNO (1967), étant donné qu'aucune substance, telle qu'une enzyme, témoin direct de l'activité d'un gène lié au chromosome Z, n'a été isolée, on peut supposer que cette absence d'inactivation génique n'est peut-être qu'apparente. En ce qui concerne la présence du corpuscule de BARR, en 1960, ISHIZAKI et KOSIN observent chez l'embryon de Poulet, dès le 3e jour d'incubation,

45 à 76 % des cellules amniotiques avec un corpuscule de BARR chez les embryons femelles, 3 à 23 % chez les embryons mâles (1960). LIMBORGH (1966) retrouve ces valeurs chez le Canard. Il semble donc que ce soit le chromosome W qui correspond au corpuscule de BARR.

Corpuscule de BARR : Cellules de frottis endobuccal
de Femme normale



Chromosome X en anneau : espèce humaine (★)

	Chro.19	Chro.20	Chro.An.
Cellule 1			
Cellule 2			
Cellule 3			
Cellule 4			

(★) DEMINATTI et coll. 1968

III - ROLE DES CHROMOSOMES SEXUELS LORS DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Avant d'étudier le problème de l'action des chromosomes sexuels dans les processus de la différenciation sexuelle, nous ferons un rappel embryologique du développement de l'appareil génital.

A. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE DU DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL GENITAL

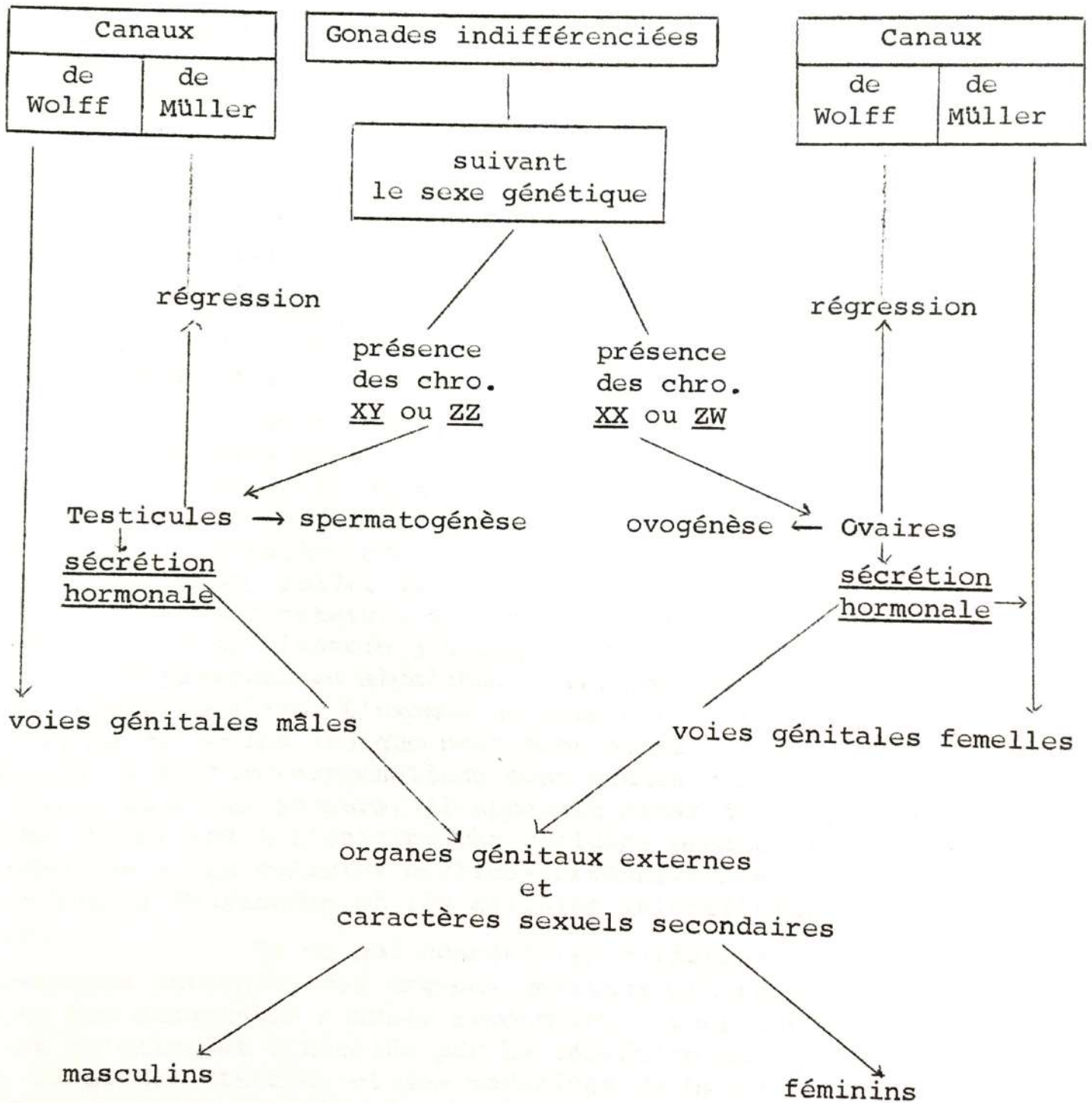
Selon le schéma classique, ainsi qu'il a été amplement démontré chez de nombreux Vertébrés (voir WOLFF, 1946 - PONSE, 1949 - JOST, 1950 - GALLIEN, 1958 - RAYNAUD, 1959 - VIVIEN, 1959) la différenciation sexuelle débute par la différenciation des gonades indifférenciées en ovaires ou testicules. La différenciation mâle ou femelle des voies génitales, des organes génitaux externes et des caractères sexuels secondaires est fonction de la nature hormonale de la sécrétion des gonades.

Il est évident, et ceci nous apparaît important à signaler, que la différenciation normale de l'appareil génital ne peut se faire que sur des éléments indifférenciés qui se sont mis en place normalement. Ainsi l'arrêt du développement des canaux de Wolff, c'est-à-dire une anomalie de sa mise en place, ne peut qu'entraîner des anomalies de la différenciation des organes génitaux internes.

En ce qui concerne l'origine embryologique des différents éléments qui constituent les glandes génitales, il semble bien établi chez les Vertébrés, que les cellules germinales ou gonocytes proviennent d'éléments extérieurs à la gonade (voir BOUNOURE, 1939).

La présence de gonocytes n'est pas indispensable au développement et à la différenciation des gonades : Amphibiens (BOUNOURE, 1937, 1950 ; Oiseaux (BENOIT, 1930 - SIMON, 1960) ; Mammifères (MINTZ, 1957). De plus, la nature mâle ou femelle de la garniture chromosomique des gonocytes est sans influence sur la différenciation en ovaire ou en testicule de la gonade indifférenciée (voir GALLIEN, 1958 - OHNO, 1967). Cette différenciation serait en fait fonction du génome mâle ou femelle des cellules mésenchymateuses dont l'origine admise jusqu'ici est remise en cause par OHNO (1967).

Schéma de la différenciation sexuelle



En effet, GROPP et OHNO (1966) étudiant la formation et la différenciation des gonades d'embryons de Veau (Bos taurus), concluent à l'existence d'un blastème mésenchymateux, situé au centre de la crête génitale, qui suivant la nature de la gonade, évoluerait en cellules folliculaires ovariennes ou en cellules interstitielles testiculaires. Ainsi, les cellules folliculaires ovariennes ne dérivant pas de l'épithélium germinatif superficiel (FISCHEL, 1929), OHNO et ses collaborateurs (OHNO et SMITH, 1964 - GROPP et OHNO, 1966) n'admettent pas la théorie d'incompatibilité cortico-médullaire de WITSCHI (1962).

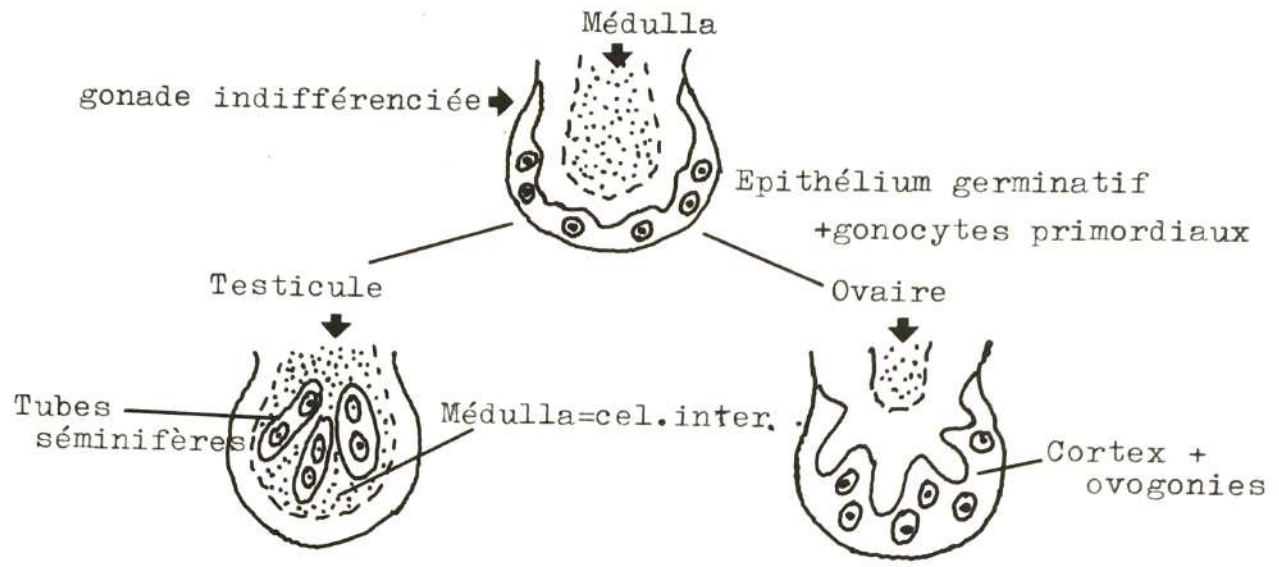
En effet, pour WITSCHI, la gonade indifférenciée serait hermaphrodite, c'est-à-dire bipotentielle, la différenciation en testicule serait due à une inhibition de la zone corticale de la gonade par les cellules de la région médullaire qui évolueront en cellules interstitielles. Inversement, la différenciation en ovaire résulterait d'une inhibition des cellules médullaires par l'épithélium germinatif superficiel qui prolifère et évolue en cellules folliculaires.

Pour OHNO et ses collaborateurs, ce n'est pas la compétition entre cortex et medulla qui serait responsable de la différenciation de la gonade en ovaire ou testicule, mais plutôt la direction de la différenciation suivie par les cellules somatiques de ce blastème commun à l'intérieur duquel se trouvent les gonocytes (OHNO, 1967). Il est important d'ajouter qu'OHNO et ses collaborateurs constatent que, chez l'embryon de Bovin (Bos taurus), les cellules du blastème gonadique sont des cellules embryonnaires riches en phosphatase alcaline, ainsi que les cellules du blastème cortico-surrénalien. L'examen de coupes histologiques sériées des embryons de Bovins indique nettement que les deux blastèmes gonadiques et cortico-surrénaliens sont soudés à leur extrémité supérieure. Pour ces auteurs, il apparaît ainsi nettement qu'un blastème commun est à l'origine des cellules productrices d'hormones stéroïdes : les cellules cortico-surrénaliennes, les cellules folliculaires ovariennes et les cellules interstitielles testiculaires.

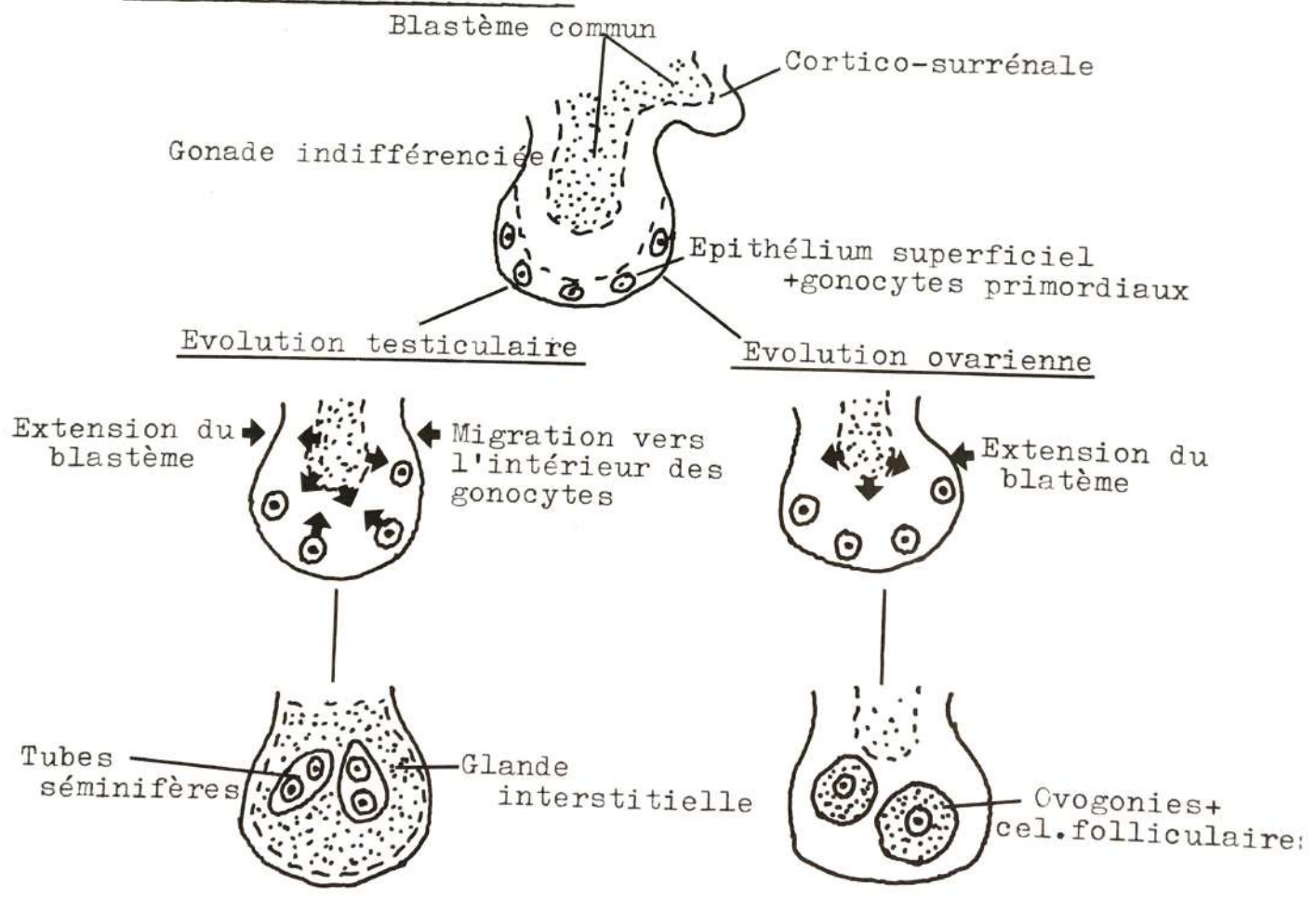
En ce qui concerne la différenciation des voies génitales internes, des organes génitaux externes et ultérieurement des caractères sexuels secondaires, tous les auteurs admettent qu'elle est contrôlée par la sécrétion hormonale des gonades. La structure stéroïde et les modalités de biosynthèse des hormones gonadiques responsables de la différenciation des caractères sexuels secondaires sont bien établies. Quant aux hormones gonadiques embryonnaires, WENIGER et coll. (1967) ont montré chez la Souris, Veau et Poulet, que les gonades embryonnaires sont capables in vitro de synthétiser comme la gonade adulte des hormones stéroïdes (oestrone - oestradiol : gonades de Poulet femelle ; testostérone - androsténone : testicules de Veau et de Souris) à partir d'un précurseur élémentaire : l'acétate marqué au 14-C.

DIFFERENCIATION GONADIQUE chez les MAMMIFÈRES

-Selon WITSCHI (1962)

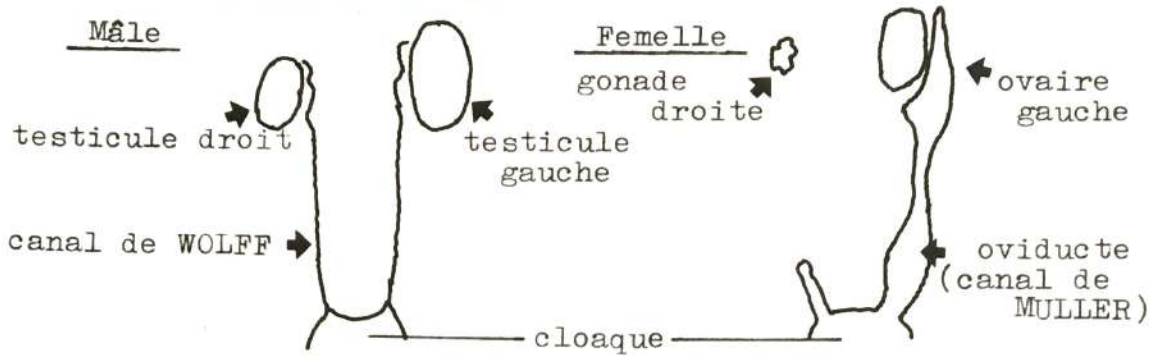


-Selon OHNO et coll. (1964)



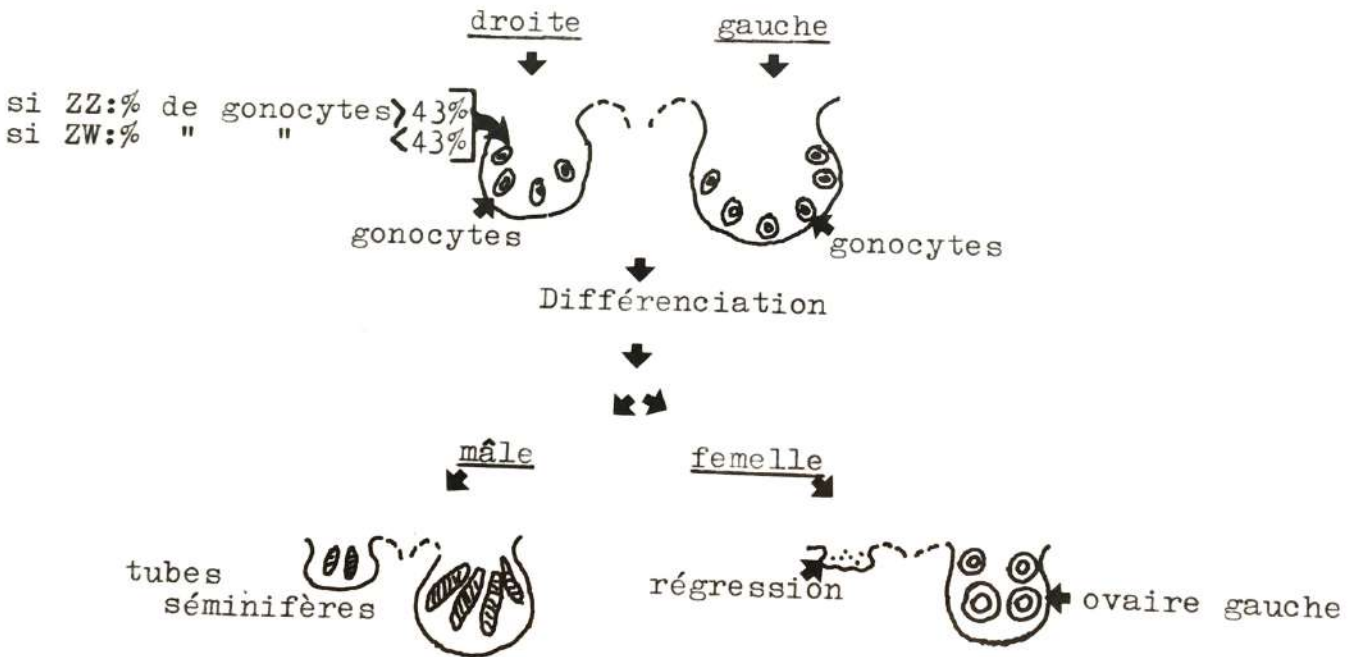
O I S E A U X

-APPAREIL GENITAL DIFFERENCIE:

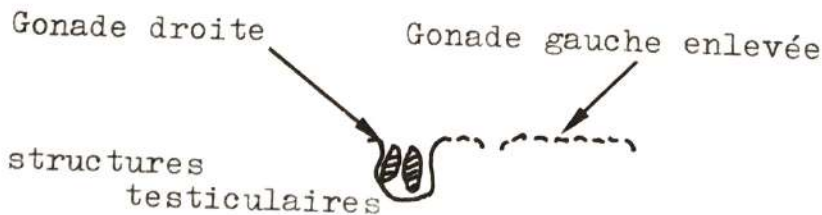


-DEVELOPPEMENT et DIFFERENCIATION des GONADES:
 exe:chez le CANARD selon LIMBORGH(1966)

Gonades indifférenciées:



-EFFETS de l'ABLATION de la GONADE GAUCHE chez la FEMELLE
 exe:chez la POULE selon BENOIT(1923)



Ainsi, on constate qu'en fait l'étude du rôle des chromosomes sexuels au cours de la différenciation sexuelle comprend les problèmes du rôle des chromosomes sexuels lors de la formation, de la différenciation des gonades, puis lors de la sécrétion hormonale de la gonade différenciée.

B. ROLE DU CHROMOSOME X

Ainsi que le soulignait PONSE (1949) "La première idée qui vient à l'esprit, c'est de placer les facteurs de sexualité dans les chromosomes sexuels, puisque ce sont là (nous l'avons vu) les différenciateurs essentiels du sexe. Le chromosome X étant à l'état double chez la femelle (dans l'exemple considéré) et à l'état simple chez le mâle, on a dès lors songé logiquement, semblait-il, à lui attribuer les facteurs de féminisation. Les facteurs de masculinisation seraient, par contre, localisés dans le chromosome Y, propre au mâle. Ces idées sont incomplètes ou fausses (comme nous allons le voir) et c'est l'ensemble du patrimoine héréditaire, autosomes et hétérochromosomes, que nous devons envisager".

Certaines observations conduisent à admettre que, pour la formation des gonades et leur différenciation en ovaires, la présence d'un chromosome X est nécessaire et suffisante : l'autre chromosome X ou le chromosome Y auraient de ce fait une fonction différente. A l'appui de cette constatation, nous citerons les exemples suivants :

- les Souris femelles (Mus musculus) ayant une garniture chromosomique XO présentent des ovaires fonctionnels qui permettent la fécondation de ces Souris (WELSHONS et RUSSEL, 1959)

- les femelles de certains Rongeurs sont normalement XO : Microtus oregoni (OHNO et coll., 1963), Acomys selousi (MATTHEY, 1965)

- chez les foetus humains XO, les gonades qui sont toujours de nature ovarienne se forment normalement. La diminution du nombre des cellules germinales commence toutefois dès le 3e trimestre de la gestation (SINGH et CARR, 1966). A la puberté, l'individu XO de phénotype féminin (syndrome de TURNER) présente un impubérisme. Les ovaires, de taille réduite, sont généralement dépourvus de cellules germinales et non fonctionnels, entraînant presque toujours la stérilité.

- chez le foetus humain normal, XX, "l'inactivation" au hasard d'un des deux chromosomes X, décelée par la présence du corpuscule de Barr (PARK, 1957) a lieu dès le 16e jour du développement, donc bien avant la formation des crêtes génitales

- dans l'espèce humaine, qui du point de vue cytogénétique est la plus étudiée (voir TURPIN et LEJEUNE, 1965) et dans d'autres espèces, aucun individu dépourvu de chromosomes X

ou YO n'a été observé. Cette constatation indique que la viabilité et le développement du zygote nécessitent la présence d'un chromosome X

- les sujets humains porteurs de 3, 4 ou 5 chromosomes X sont toujours de phénotype féminin : les femmes XXX sont souvent fécondes. Ainsi, la présence de chromosomes X surnuméraires ne compromet en rien la différenciation de la gonade en ovaire

- enfin, dans l'espèce humaine, les individus qui présentent une délétion au niveau du 2e chromosome X sont de phénotype féminin avec des ovaires plus ou moins rudimentaires comme chez le sujet XO.

Ainsi, chez les Mammifères, la présence d'un seul chromosome X permet l'organisation et la différenciation des gonades en ovaires, le deuxième chromosome X hétérochromatique aurait pour fonction de contrôler le taux d'atrésie des follicules et le taux de sécrétion d'oestrogènes (HAMERTON, 1968). Par ailleurs, l'étude de certaines substances (glucose-6-phosphate-déshydrogénase ; facteurs antihémophiliques), dont la synthèse est contrôlée par des gènes situés sur le chromosome X, est en faveur de la notion d'un chromosome X originel commun aux Mammifères (OHNO, 1967). Mais jusqu'à présent aucun gène spécifiquement sexuel n'a pu être localisé sur le chromosome X, toutefois, HAMERTON (1968) a émis l'hypothèse de l'existence de gènes de structure mâles et femelles localisés sur le chromosome X.

C. ROLE DU CHROMOSOME Y

De nombreux exemples apportent la preuve que le chromosome Y est un chromosome déterminant mâle puissant et spécifique de la différenciation testiculaire. Ainsi, dans l'espèce humaine (voir TURPIN et LEJEUNE, 1965), les sujets XXY (syndrome de Klinefelter) ou XXXXY ont des testicules dans lesquels la spermatogénèse est absente. SCOTT et GREGORY (1965) ont observé un taureau stérile avec la formule XXY identique à celle qui caractérise le syndrome de Klinefelter.

Le syndrome du "testicule féminisant" observé chez des humains, des Bovins (NES, 1966) génétiquement mâles et caractérisé par la présence de testicule dont la stéroïdogenèse perturbée entraîne une différenciation femelle des voies génitales externes et des caractères sexuels secondaires, confirme aussi ce rôle du chromosome Y. Cette anomalie montre nettement que les structures chromosomiques de l'Y, responsables de la différenciation testiculaire, sont différentes de celles inductrices de l'hormonogénèse testiculaire.

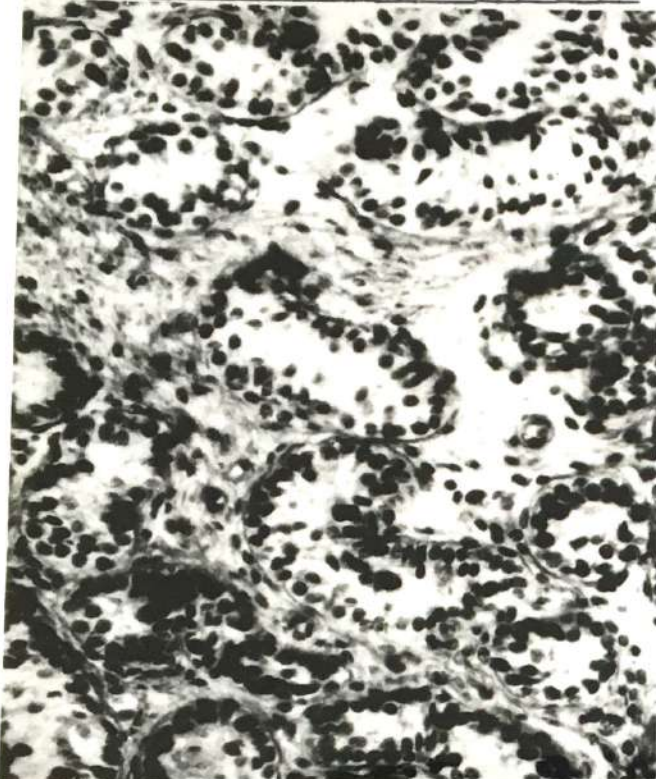
En ce qui concerne l'espèce humaine, JACOBS et ROSS (1966) admettent que les gènes déterminants gonadiques

mâles seraient localisés sur le bras court du chromosome Y : en effet les sujets avec un isochromosome du bras long de l'Y (donc délétion du bras court) ont des ovaires et un phénotype féminin. Pour HAMERTON (1968) le chromosome Y agirait non seulement qualitativement comme déterminant mâle, mais aussi quantitativement sur les processus métaboliques par ses structures hétérochromatiques comme le deuxième chromosome X hétérochromatique dans les cellules femelles.

Malgré tout, certains cas complexes d'intersexualité chez les Mammifères, telles l'existence dans l'espèce humaine d'individus génétiquement femelles (XX) mais ayant des testicules et des voies génitales mâles ou hermaphrodites (voir TURPIN et LEJEUNE, 1965), l'observation de Bovidés XX (Capra hircus) ayant la même anomalie (GROUCHY et coll., 1965) causée par un gène pléiotrope autosomal dominant, montrent que le génôme entier participe à la différenciation sexuelle des gonades et que le problème du rôle particulier des chromosomes sexuels est loin d'être résolu. L'analyse du rôle des chromosomes sexuels dans les cas d'intersexualité est compliquée par l'existence d'un mosaïcisme chromosomique qui peut passer inaperçu. En ce qui concerne la compréhension de l'intersexualité dans le free-martinisme chez les Bovidés, elle semble avoir bénéficié des études cytogénétiques par la mise en évidence d'un chimérisme XX/XY chez les free-martins (voir HULOT et LAUVERGNE, 1967).

EXEMPLE D'HERMAPHRODISME HUMAIN avec MOSAICISME XX/XY (★)

Gonade droite: testicule



Gonade gauche: ovaire



-Enfant de 7 ans

-Organes génitaux externes de type masculin: verge enfouie d'aspect clitoridien et hypospadias pénoscrotal

-Organes génitaux internes:

à droite: testicule dont les tubes séminifères sont constitués d'éléments sertoliens. Tissu conjonctif dans les zones intertubulaires.

à gauche: ovaire normal .Présence de follicules cavitaires

-Chromatine sexuelle positive sur frottis endobuccal.

-Etude du caryotype sur cultures de sang (lymphocytes):

I cellule XX pour 4 cellules XY

(★) DEMINATTI et MAILLARD (1967)

IV - CONCLUSION

Au cours de cette analyse, nous avons vu la diversité des mécanismes chromosomiques responsables du déterminisme sexuel chez les Vertébrés.

En ce qui concerne le rôle respectif des chromosomes sexuels et des autosomes, il est probable que des portions spécifiques de génome fonctionnel porté par ces deux groupes de chromosomes contrôlent chacune des étapes : mise en place des ébauches sexuelles, différenciation mâle ou femelle des ébauches, fonctionnement de l'appareil génital à la puberté.

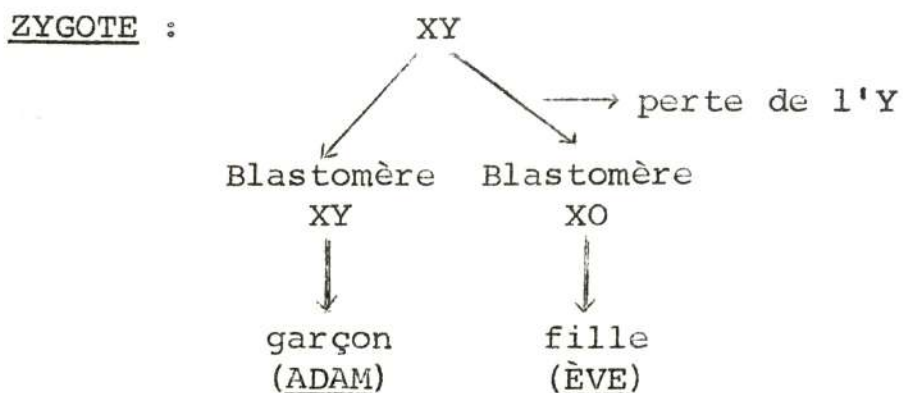
En effet, dans un organe embryonnaire ou adulte et a fortiori si l'on considère les différentes parties de l'appareil génital, il est logique d'admettre que la nature du génome fonctionnel varie non seulement suivant les types cellulaires, mais aussi pour un même type cellulaire en fonction du stade (mise en place des ébauches, différenciation, organes adultes) : ainsi, la portion de génome active lors de la mise en place des éléments tels que canaux de Wolff et Müller n'est pas la même que celle qui contrôle la différenciation mâle ou femelle. Ainsi, le chromosome Y, qui n'est effectivement pas nécessaire à la mise en place des différents éléments de l'appareil génital, apparaît, par contre, comme étant le facteur déterminant de la différenciation gonadique en testicule. Ceci n'exclut pas qu'une partie ou la totalité du chromosome Y ne soit nécessaire au déroulement d'une spermatogénèse normale.

Un autre aspect très important du rôle des chromosomes sexuels est celui de leur contribution aux phénomènes de spéciation. Il apparaît évident que des modifications touchant les seuls chromosomes sexuels ont dû favoriser, sinon déterminer à elles seules, dans certains cas, la spéciation.

Nous concluerons cette analyse du déterminisme chromosomique du sexe en évoquant l'hypothèse du couple unique à l'origine de l'humanité (LEJEUNE, 1968).

L'hypothèse de LEJEUNE repose sur l'observation dans l'espèce humaine de couples de jumeaux vrais monozygotes mais de sexes différents désignés monozygotes hétérocaryotes (voir TURPIN et LEJEUNE, 1965) : le caryotype du garçon est normal, XY, et celui de la fille est XO. La preuve du monozygotisme est apportée par la similitude de tous les groupes sanguins examinés et la réussite des greffes cutanées croisées. Par ailleurs, si les filles XO sont normalement stériles, on connaît des exemples de non-stérilité des femelles XO, par exemple chez la Souris, mais aussi dans l'espèce humaine (BAHNER et coll., 1960).

L'embryon femelle XO résulte de la perte du chromosome Y.



Ainsi, à l'origine de l'humanité un zygote mâle (XY) se serait clivé pour former deux embryons, dont l'un s'est développé normalement en un individu de sexe masculin : ADAM. L'autre embryon devenu XO, à la suite de la perte du chromosome Y, prend un aspect féminin : ÈVE.

Ainsi "dans l'hypothèse du couple unique, les hommes sont frères, d'abord et entièrement" (LEJEUNE, 1968).

- BAHNER F., SCHWARZ G., HARNDEN D.G., JACOBS P.A., HIENZ H.A. et WALTER K., 1960. - A fertile female with XO sex chromosome constitution.
Lancet, 2, 100-101.
- BARR M.L. et BERTRAM E.G., 1949. - A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis.
Nature (Lond.), 163, 676-677.
- BARR M.L. et CARR D.H., 1962. - Nuclear sex.
in Chromosomes in Medicine édité par J.L. HAMERTON, p. 61-72.
Little Club Clinics in Developmental Medicine n° 5. Medical Book Ltd.
- BEÇAK W., BEÇAK M.L., NAZARETH H.R.S. et OHNO S., 1964. - Close karyological kinship between the reptilian suborder Serpentes and the class Aves.
Chromosoma (Berl.), 15, 606-617.
- BIANCHI N.O. et CONTRERAS J.R., 1967. - The chromosomes of the field mouse Akodon azarae (Cricetidae, Rodentia) with special reference to sex chromosome anomalies.
Cytogenetics, 6, 306-313.
- BICK Y.A.E. et JACKSON W.D., 1967. - A mammalian XO sex-chromosome system in the monotreme Tachyglossus aculeatus determined from leucocyte cultures and testicular preparation.
Amer. Natural, 101, 79-86.
- BENOIT J., 1923. - Transformation expérimentale du sexe par ovariectomie précoce chez la Poule domestique.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 177, 1074-1076.
- BENOIT J., 1930. - Contribution à l'étude de la lignée germinale chez le Poulet. Destruction précoce des gonocytes primaires par les rayons ultraviolets.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 104, 1329-1331.
- BOCZKOWSKI K. et CASEY M.D., 1967. - Pattern of DNA replication of the sex chromosomes in three males, two with XYY and one with XXYY karyotype.
Nature (Lond), 213, 928-930.
- BOUNOURE L., 1937. - La constitution des glandes génitales chez la Grenouille rousse après destruction étendue de la lignée germinale par l'action des rayons ultra-violetts.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 204, 1957-1959.

- BOUNOURE L., 1939. - L'origine des cellules reproductrices et le problème de la lignée germinale.
Collection des Actualités Biologiques sous la direction de R. LEVY.
Gauthier-Villars, éditeur (Paris), 271 p.
- BOUNOURE L., 1950. - Sur le développement sexuel des glandes génitales de la Grenouille en l'absence de gonocytes.
Arch. Anat. micr. et Morphol. exper., 39, 247-254.
- BOVEY R., 1949. - Les chromosomes des cheiroptères et des insectivores.
Rev. Suisse Zool., 56, 371-460.
- BRINK (Van) ., 1959. - L'expression morphologique de la digamétie chez les Sauropsidés et les Monotrèmes.
Chromosoma, 10, 1-72.
- CARR D.H., BARR M.L. et PLUNKETT E.R., 1961. - An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females.
Canad. med. Ass. J., 84, 131-137.
- CASTRO-SIERRA E. et WOLF U., 1967. - Replication pattern of the unpaired chromosome N°9 of the Rodent Ellobius lutescens TH.
Cytogenetics, 6, 268-275.
- CASTRO-SIERRA E., et WOLF U., 1968. - Studies on the male meiosis of Ellobius lutescens T.H.
Cytogenetics, 7, 241-248.
- CATTANACH B.M., 1961. - A chemically-induced variegated type position effect in the mouse.
Z. Vererbungsl., 92, 165-182.
- CHANG T.H., DEFENDI V. et MOORHEAD P.S., 1965. - DNA replication patterns in cultured female rat fibroblasts.
Canad. J. Genet. Cytol., 7, 571-582.
- (De la) CHAPELLE A., FELLMAN J. et UNNERUS V., 1967. - Determination of human paternity from the length of the Y chromosome.
Ann. Génét. (Paris), 10, 60-64.
- CHERNICK B., 1968. - Late synthesis of protein on the presumptive X chromosome of the human female lymphocyte.
Nature (Lond.), 220, 195-196.
- COHEN M.M. et CLARK H.F., 1967. - The somatic chromosomes of five crocodilian species.
Cytogenetics, 6, 193-203.

- COHEN M.M., SANDBERG A.A., TAKAGI N. et Mac GILLIVRAY M.H., 1967. Autoradiographic investigations of centric fragments and rings in patients with stigmata of gonadal dysgenesis. *Cytogenetics*, 6, 254-267.
- COHEN M.M., SHAW M.W. et Mac CLUER J.W., 1966. - Racial differences in the length of the human Y chromosome. *Cytogenetics*, 5, 34-52.
- COLE C.J., LOWE C.H. et WRIGHT J.W., 1967. - Sex chromosomes in lizards. *Science*, 155, 1028-1029.
- COMINGS D.E., 1967. - The duration of replication of the inactive X chromosome in humans based on the persistence of the heterochromatic sex chromatin body during DNA synthesis. *Cytogenetics*, 6, 20-37.
- COMMONER B., 1964. - Roles of deoxyribonucleic acid in inheritance/ *Nature (Lond.)*, 202, 960-968.
- DEMINATTI M., et MAILLARD E., 1967. - Etude d'un cas d'hermaphroditisme humain à caryotype 46,XY/46,XX. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 265, 365-368.
- DEMINATTI M., MAILLARD E., FOSSATI P. et BULTEEL M.F., 1968. - A propos d'un cas de chromosome X en anneau. *Ann. Génét. (Paris)*, 11, 56-58.
- EVANS H.J., FORD C.E., LYON M.F. et GRAY J., 1965. - DNA replication and genetic expression in female mice with morphologically distinguishable X chromosomes. *Nature (Lond.)*, 206, 900-903.
- FERRIER P.E. et FERRIER S.A., 1968. - XXYY Klinefelter's syndrome : case report and a study of the Y chromosomes DNA replication pattern. *Ann. Génét. (Paris)*, 11, 145-151.
- FISCHEL A., 1929. - Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Edit. SPRINGER (Berlin).
- FORD C.E., JONES K.W., POLANI P.E., de ALMEIDA J.C. et BRIGGS J.H. ¹⁹⁵⁹, A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, I, 711-713.

- FRANCOIS J., 1966. - Heterozygotes for sex-linked traits and Mary Lyon's inactivation theory.
in Proceed. of the 3e internat. Congress of Human Genetics
Edité par J.F. CROW et J.V. NEEL, The Johns Hopkins Press -
Baltimore.
- FREDERIC J., 1961. - Contribution à l'étude du caryotype chez
le Poulet.
Arch. Biol., 72, 185-209.
- FREDGA K., 1965. - A new sex determining mechanism in a mammal.
Chromosomes of Indian mongoose (Herpetes auropunctatus).
Hereditas, 52, 411-420.
- GALLIEN L., 1958. - Problèmes et concepts de l'Embryologie ex-
périmentale.
Librairie Gallimard éditeur, 586.p.
- GALTON M., BENIRSCHKE K. et OHNO S., 1965. - Sex chromosomes of
the chinchilla : allocycly and duplication sequence in so-
matic cells and behavior in meiosis.
Chromosoma (Berl.), 16, 668-680.
- GALTON M. et BREDBURY P., 1966. - Asynchronous replication of
the sex chromosomes of the pigeon (*Columba livia domestica*).
Cytogenetics, 5, 295-306.
- GALTON M. et HOLT S.F., 1964. - DNA replication patterns of the
sex chromosomes in somatic cells of the Syrian Hamster.
Cytogenetics, 3, 97-111.
- GALTON M. et HOLT S.F., 1965. - Asynchronous replication of the
mouse sex chromosomes.
Exp. Cell. Res., 37, 111-116.
- GERMAN J.L., 1962. - DNA synthesis in human chromosomes.
Trans. N.Y. Acad. Sci., 24, 395-407.
- GIANNELLI F., 1963. - The pattern of X-chromosome deoxyribonu-
cleic acid synthesis in two women with abnormal sex-chromo-
some complements.
Lancet, I, 863-865.
- GILBERT C.W., MULDAL S., LAJTHA L.G. et ROWLEY J., 1962. - Time-
sequence of human chromosome duplication.
Nature (Lond.), 195, 869-873.

- GILBERT C.W., MULDAL S. et LAJTHA L.G., 1965. - Rate of chromosome duplication at the end of the deoxyribonucleic acid synthetic period in human blood cells. *Nature (Lond.)*, 208, 159-161.
- GORMAN G.C., 1965. - Interspecific karyotypic variation as a systematic character in the Genus Anolis (Sauria : Iguanidae). *Nature (Lond.)* 208, 95-97.
- GORMAN G.C. et ATKINS L., 1966. - Chromosomal heteromorphism in some male lizards of the genus Anolis. *Amer. Nat.* 100, 579-583.
- GORMAN G.C., ATKINS L. et HOLZINGER T., 1967. - New karyotypic data on 15 Genera of Lizards in the family Iguanidae, with a discussion of taxonomic and cytological implications. *Cytogenetics*, 6, 286-299.
- GRINBERG M.A., SULLIVAN MM. et BENIRSCHKE K., 1966. - Investigation with tritiated thymidine of the relationship between the sex chromosomes, sex chromatin and the drumstick in the cells of the female nine-banded Armadillo, Dasypus novemcinctus. *Cytogenetics*, 5, 64-74.
- GROPP A. et OHNO S., 1966. - The presence of a common embryonic blastema for ovarian and testicular parenchymal (follicular, interstitial and tubular) cells in cattle, Bos taurus. *Z. Zellforsch. mikr. Anat.*, 74, 505-528.
- GROUCHY J.(de), LAUVERGNE J.J. et RICORDEAU G., 1965. - Etudes cytogénétiques chez 16 Chèvres intersexuées. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 260, 2932-2935.
- GRÜNEBERG H., 1967. - Sex-linked genes in man and the lyon hypothesis. *Ann. hum. Genet. (London)*, 30, 239-257.
- GUSTAVSSON I., FRACCARO M., TIEPOLO L. et LINDSTEN J., 1968. - Presumptive X-autosomal translocation in a cow, preferential inactivation of the normal X chromosome. *Nature (Lond.)*, 218, 183-184.
- HALL W.P., 1965. - Preliminary chromosome studies of some Nevada Test Site lizards. 45 thann. Meet. amer. Soc., Ichthyol. Herpetol., Lawrence, Kan.
- HAMERTON J.L., 1958. - Mamalian sex chromosomes. in "Symposium on Nuclear Sex" (D.R. Smith et W.M. Davidson, eds), p.25-30. Heinemann, London.

- HAMERTON J.L., 1963. - Primate chromosomes.
Symp. Zool. Soc., 10, 211-219.
- HAMERTON J.L., 1968. - Significance of sex chromosome derived heterochromatin in Mammals.
Nature (Lond.), 219, 910-914.
- HAMMAR B., 1966. - The karyotypes of nine birds.
Hereditas, 55, 367-385.
- HANSEN-MELANDER E., 1965. - The relation sex chromosomes to chromocenters in somatic cells of Microtus agrestis (L.)
Hereditas, 52, 357-366.
- HAYMAN D.L. et MARTIN P.G., 1965. - Sex chromosome mosaicism in the marsupial genera Isoodon and Perameles.
Genetics, 52, 1201-1206.
- HULOT F. et LAUVERGNE J.J., 1967. - Les chromosomes des Ruminants.
Ann. Génét. (Paris), 10, 86-97.
- HUSTINX T.W.J. et STOELINGA G.B.A., 1964. - A ring-X-chromosome in part of the somatic cells of a patient with some characteristics of the Turner syndrome.
Genetica, 35, 1-14.
- HSU T.C. et ARRIGHI F.E., 1968. - Chromosomes of Peromyscus (Rodentia, Cricetidae).
Cytogenetics, 7, 417-446.
- HSU T.C., BAKER R.J. et UTAKOJI T., 1968. - The multiple sex chromosome system of American leaf-nosed bats (Chiroptera, Phyllostomidae).
Cytogenetics, 7, 27-38.
- HSU T.C. et BENIRSCHKE K., 1967. - An Atlas of mammalian chromosomes.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg- New-York, Vol. 1 et 2.
- ISHIZAKI H. et KOSIN I.L., 1960. - Sex chromatin in early chick embryos.
Exp. Cell. Res., 21, 197-200.
- JACOBS P.A., HARNDEN D.G., COURT BROWN W.M., GOLDSTEIN J., CLOSE H.G., Mac GREGOR T.N., MACLEAN N., STRONG J.A. 1960 - Abnormalities involving the X chromosome in women.
The Lancet, I, 1213-1216.

- JACOBS P.A. et ROSS A., 1966. - Structural abnormalities of the Y chromosome in man.
Nature (Lond.), 210, 352-354.
- JOST A., 1950. - Sur le contrôle hormonal de la différenciation sexuelle du Lapin.
Arch. Anat. micr. et Morph. exp., 39, 577.
- KILEY S. et WOHNUS J.F., 1968. - Chromosomal analysis of Rana pipiens, Bufo americanus and their hybrid.
Cytogenetics, 7, 78-90.
- KLINGER H.P., LINDSTEN J., FRACCARO M., BARRAI I. et DOLINAR Z.J. 1965
DNA content and area of sex chromatin in subjects with structural and numerical aberrations of the X chromosome.
Cytogenetics, 4, 96-116.
- KOBEL H.R., 1962. - Heterochromosomen bei Vipera berus L. (Viperidae, Serpentes).
Experientia, 18, 173-174.
- KOBEL H.R., 1963. - Vergleich der Chromosomensätze von Vipera berus L. und Vipera aspis L. (Viperidae, Serpentes).
Arch. J. Klaus-Stift, 38, 234-241.
- KOBEL H.R., 1967. - Morphometrische Karyotypanalyse einiger Schlangen-Arten.
Genetica, 38, 1-11.
- KRISHAN A., 1963. - The mitotic and meiotic chromosomes of the duck.
J. Hered., 54, 85-91.
- KRISHAN A., HAIDEN G.J. et SHOFFNER R.N., 1965. - Mitotic chromosomes and the W-sex chromosome of the Great Horned Owl (Bubo V. Virginianus)
Chromosoma (Berl.), 17, 258-263.
- KRISHAN A. et SHOFFNER, R.N., 1966. - Sex chromosomes in the domestic fowl (Gallus domesticus), turkey (Meleagris gallopavo) and the chinese pheasant (Phasianus colchicus).
Cytogenetics, 5, 53-63.
- LEJEUNE J., 1968. - Adam et Eve ou le monogénisme.
Nouv. Rev. théolog., 90, 191-196.
- LIMBORGH J. Van, 1966. - La répartition numérique des cellules germinales chez des embryons de Canard génétiquement femelles et mâles aux premiers stades postsomitiques.
Arch. Anat. micr. Morph. exp., 55, 423-436.

- LINDSTEN J., 1963. - The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome .
Almquist et Wiksells, Uppsala, 1 vol.
- LONDON D.R., KEMP N.H., ELLIS J.R. et MITTWOCH U., 1964. - Turner's syndrome with secondary amenorrhoea and sex chromosome mosaicism.
Acta endocrin., 46, 341-351.
- LYON M.F., 1961. - Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.)
Nature (Lond.), 190, 372-373.
- LYON M.F., 1962. - Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome.
Amer. J. hum. Genet., 14, 135-148.
- LYON M.F., 1966. - X-chromosome inactivation in mammals. in Advances in teratology, vol. 1, 25-54, édité par WOOLLAM D.H.M., 294 p. Academic Press.
- LYON M.F., SEARLE A.G., FORD C.E. et OHNO S., 1964. - A mouse translocation suppressing sex-linked variegation.
Cytogenetics, 3, 306-323.
- MATTHEY R., 1953. - La formule chromosomique et le problème de la détermination sexuelle chez Ellobius lutécens Thomas. Rodentia - Muridae - Microtinae.
Arch. Klaus-Stift, 28, 65-73.
- MATTHEY R., 1954. - Un cas nouveau de chromosomes sexuels multiples dans le genre Gerbillus (Rodentia - Muridae - Gerbillinae).
Experientia, 10, 464-465.
- MATTHEY R., 1961. - Cytologie comparée des Cricetinae paléarctiques et américains.
Rev. suisse Zool., 68, 41-61.
- MATTHEY R., 1964. - Evolution chromosomique et speciation chez Mus du sous-genre Leggada Gray 1837.
Experientia, 20, 657-665.
- MATTHEY R., 1965. - Un type nouveau de chromosomes sexuels multiples chez une Souris africaine du groupe Mus (Leggada) minutoides (Mammalia-Rodentia). Mâle : X_1X_2Y . Femelle : X_1X_2 / X_1X_2 .
Chromosoma, (Berl.), 16, 351-364.

- MATTHEY R., 1965. - Le problème de la détermination du sexe chez Acomys selousi de Winton. Cytogénétique du genre Acomys (Rodentia - Murinae).
Rev. suisse Zool., 72, 119-144.
- MATTHEY R., et MEYLAN A., 1961. - Le polymorphisme chromosomique de Sovex araneus L. (Mamm. Insectivora). Etude de deux portées de 5 et 9 petits.
Rev. suisse Zool., 68, 223-227.
- MIKAMO K. et WITSCHI E., 1966. - The mitotic chromosomes in Xenopus Laevis (Daudin) : normal, sex reversed and female WW.
Cytogenetics, 5, 1-19.
- MINTZ B., 1957. - Embryological development of primordial germ cells in the mouse : influence of a new mutation WJ¹.
J. Embryol. exp. Morph., 5, 396-403.
- MORESCALCHI A., 1963. - Conferma della presenza di eterocromosomi in Xenopus Laevis (Daudin).
Rend. Acc. Sci. (Napoli), 30, 310-314.
- MORISHIMA A., GRUMBACH M.M. et TAYLOR J.H., 1962. - Asynchronous duplication of human chromosomes and the origin of sex chromatin.
Proc. nat. Acad. Sci. U.S., 48, 756-763.
- MOTT C.L., LOCKHART L.H. et RIGDON R.H., 1968. - Chromosomes of the sterile hybrid duck.
Cytogenetics, 7, 403-412.
- MUKERJEE D. et BURDETTE W.J., 1966. - Multiple congenital anomalies associated with a ring 3 chromosome and translocated 3/X chromosome.
Nature (Lond.), 212, 153-155.
- MUKHERJEE B.B. et SINHA A.K., 1964. - Single-active-X hypothesis cytological evidence for random inactivation of X-chromosomes in a female mule complement.
Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A., 51, 252-259.
- MULDAL S., GILBERT C.W., LAJTHA L.G., LINDSTEN J., ROWLEY J. et FRACCARO M., 1963. - Tritiated thymidine incorporation in an isochromosome for the long arm of the X chromosome in man.
Lancet, I, 861-863.
- NES N., 1966. - Testikulaer feminisering hos storfe.
Nord. Vet.-Med., 18, 19-29.

- NEUHAUSER G. et BACK F., 1967. - X-Autosom-Translokation bei einem Kind mit multiplen Missbildungen. Humangenetik, 3, 300-311.
- OHNO S., 1961. - Sex chromosomes and micro-chromosomes of Gallus domesticus. Chromosoma (Berlin), 11, 484-498.
- OHNO S., 1967. - Sex chromosomes and sex-linked genes. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 192 p. Monographs of Endocrinology.
- OHNO S., BEÇAK W. et BEÇAK M.L., 1964. - X-autosome ratio and the behavior pattern of the individual X-chromosomes in placental mammals. Chromosoma, 15, 14-30.
- OHNO S. et HAUSCHKA T.S., 1960. - Allocyclcy of the X-chromosome in tumors and normal tissues. Cancer Res., 20, 541-545.
- OHNO S., JAINCHILL J. et STENIUS C., 1963. - The creeping vole (Microtus oregoni) as gonosomic mosaic. I. The OY/XY constitution of the male. Cytogenetics, 2, 232-239.
- OHNO S. et SMITH J.B., 1964. - Role of fetal follicular cells in meiosis of mammalian oöcytes. Cytogenetics, 3, 324-333.
- OHNO S., STENIUS C., CHRISTIAN L.C., BEÇAK W. et BEÇAK M.L., 1964. - Chromosomal uniformity in the avian subclass Carinatae. Chromosoma (Berl.), 15, 280-288.
- OWEN J.J.T., 1965. - Karyotype studies on Gallus domesticus. Chromosoma (Berl.), 16, 601-608.
- PAINTER T.S., 1922. - Studies in mammalian spermatogenesis. I. The spermatogenesis of the Opossum (Didelphis virginiana). J. Exp. Zool., 35, 13-38.
- PARK W.W., 1957. - The occurrence of sex chromatin in early human and macaque embryos. J.Anat. (Lond.), 91, 369-373.
- PENNOCK L.A., TINKLE D.W. et SHAW M.W., 1969. - Minute Y chromosome in the lizard genus Uta (family Iguanidae). Cytogenetics, 8, 9-19.

- PONSE K., 1949. - La différenciation du sexe et l'intersexualité chez les Vertébrés.
Editeur : F. Rouge et Cie - Lausanne 366 p.
- RAY-CHAUDHURI S.P., RAY-CHAUDHURI R. et SHARMA I., 1966. - The W chromosome in the females of two Indian species of birds.
Chromosoma, (Berl.), 20, 151-154.
- RAYNAUD A., 1959. - Quelques effets des hormones oestrogènes chez le foetus de Souris.
Arch. Anat. micr. Morph. exp., 48 bis, 245-260.
- RICCI N., DALLAPICCOLA, VENTIMIGLIA B., TIEPOLO L. et FRACCARO M., 1968. - 48,XXXX / 49,XXXXX mosaic : asynchronies among the late-replicating X chromosomes.
Cytogenetics, 7, 249-259.
- ROTHFELS K., ASPDEN M. et MOLLISON M., 1963. - The W-chromosome of the budgerigar, Melopsittacus undulatus.
Chromosoma, (Berl.), 14, 459-467.
- SCHMID W., 1962. - DNA replication pattern of the heterochromosomes in Gallus domesticus.
Cytogenetics, 1, 344-352.
- SCOTT C.D. et GREGORY P.W., 1965. - An XXY trisomic in an intersex of Bos taurus.
Genetics, 52, 473-474.
- SEARLE A.G., 1962. - Is sex-linked Tabby really recessive in the mouse.
Heredity, 17, 297.
- SHARMAN G.B., 1961. - The mitotic chromosomes of marsupials and their bearing on taxonomy and phylogeny.
Austr. J. Zool., 9, 38-60.
- SHARMAN G.B. et BARBER H.N., 1961. - Multiple sex chromosomes in the marsupial Protobornae.
Heredity, 6, 345-355.
- SHARMAN G.B., Mc INTOSH A.J. et BARBER H.N., 1950. - Multiple sex chromosomes in the marsupials.
Nature (Lond.), 166, 996.
- SHAVER E.L., 1962. - The chromosomes of the Opossum, Didelphis virginiana.
Canad. J. Genet. Cytol., 4, 62-68.

- SHAW M.W. et KROOTH R.S., 1964. - The chromosomes of the Tasmanian rat-kangaroo (Protorous tridactylis apicalis). Cytogenetics, 3, 19-33.
- SIMON D., 1960. - Organogénèse et différenciation sexuelle des glandes génitales de l'embryon de Poulet en l'absence totale des cellules germinales. C.R. Acad. Sci. (Paris), 251, 449-451.
- SINGH R.P., et CARR D.H., 1966. - The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. Anat. Rec., 155, 369-384.
- SINGH L., SHARMA T. et RAY-CHAUDHURI S.P., 1968. - Chromosomes and the classification of the snakes of the family Boidae. Cytogenetics, 7, 161-168.
- STENIUS C., CHRISTIAN L.C. et OHNO S., 1963. - Comparative cytological study of Phasianus colchicus, Meleagris gallopava and Gallus domesticus. Chromosoma, 13, 515-525.
- TAYLOR J.H., 1960. - Asynchronous duplication of chromosomes in cultured cells of Chinese hamster. J. biophys. biochem. Cytol., 7, 455-463.
- TIEPOLO L., FRACCARO M., HULTEN M., LINDSTEN J., MANNINI A. et MING P.M.L., 1967. - Timing of sex chromosome replication in somatic and germ-line cells of the Mouse and the Rat. Cytogenetics, 6, 51-66.
- TURPIN R. et LEJEUNE J., 1965. - Les chromosomes humains. Editeur Gauthier-Villars, Paris, 535 p.
- UNNERUS V., FELLMAN J. et DE LA CHAPELLE A., 1967. - The length of the human Y chromosome. Cytogenetics, 6, 213-227.
- VIVIEN J.H., 1959. - Réactivité particulière du cortex gonadique et de l'épithélium du canal de Müller à l'action des hormones sexuelles chez le jeune mâle d'Emys leprosa S. traité après l'éclosion. Arch. Anat. micr. Morph. exp., 48 bis, 298-311.
- WEILER C. et OHNO S., 1962. - Cytological confirmation of female heterogamety in the African water frog (Xenopus laevis). Cytogenetics, 1, 217-223.

- WELSHONS W.J. et RUSSEL L.B., 1959. - The Y-chromosome as the bearer of the male determining factors in the mouse. Proc. nat. Acad. Sci., U.S., 45, 560-566.
- WENIGER J.P., EHRHARDT J.D. et FRITIG B., 1967. - Sur la formation d'oestrone et d'oestradiol par les gonades de l'embryon de Poulet femelle cultivées in vitro. C.R. Acad. Sci. (Paris), 264, 838-841.
- WENIGER J.P., EHRHARDT J.D. et FRITIG B., 1967. - Sécrétion de testostérone et d'androsténone par les testicules embryonnaires de Souris cultivés in vitro. C.R. Acad. Sci. (Paris), 264, 1069-1071.
- WENIGER J.P., EHRHARDT J.D. et FRITIG B., 1967. - Sécrétion de testostérone et d'androsténone par les testicules foetaux de Veau cultivés in vitro. C.R. Acad. Sci. (Paris), 264, 1911-1912.
- WITSCHI E., 1924. - Die Entwicklung der Keimzellen der Rana temporaria L. : Urkeimzellen und spermatogenese. Z. Zellforsch. mikr. Anat., 1, 523-561.
- WITSCHI E., 1962. - Embryology of the ovary. in : The Ovary. Baltimore. Ed. Williams et Wilkins Co.
- WOLFF E., 1946. - Les changements de sexe. Libraire Gallimard, Editeur. 306 p.
- WOLF U., FLINSPACH G., BOHM R. et OHNO S., 1965. - DNS-Reduplikations-muster bei den Riesen-Geschlechtschromosomen von Microtus agrestis. Chromosoma, 16, 609-617.
- YAMAMOTO T., 1961. - Progenies of sex-reversal females mated with sex-reversal males in the medaka, Oryzias Latipes. J. exp. Zool., 146, 163-179.
- YOSIDA T.H., 1957. - Sex-chromosomes of the tree frog Hyla arborea japonica. J. Fac. Sci. (Ser. 6), Hokkaido Univ., 13, 352-358.