

Mercredi 21 janvier 2015
Séance interacadémique
Académie d'agriculture – Académie des sciences

Détermination du sexe

Organisateurs

Michel Caboche
Académie des sciences

Margaret Buckingham
Académie des sciences

Jeanne Grosclaude
Académie d'agriculture

Conférenciers

Abdelhafid Bendahmane
INRA Evry

Patrice David
CNRS Montpellier

Yann Guiguen
INRA Rennes

Ken McElreavey
Institut Pasteur Paris

**La séance se tiendra le Mercredi 21 janvier 2015, de
14h30 à 17h30, à l'Académie d'agriculture de France
18, rue de Bellechasse - 75007 Paris (accès gratuit)**

Contacts

Corinne Migné
Académie d'agriculture
Tél. : 01 47 05 10 37
corinne.migne@academie-agriculture.fr
<http://www.academie-agriculture.fr>

Sophie Lageat
Académie des sciences
Tél. : 01 44 41 43 83
sophie.lageat@academie-sciences.fr
<http://www.academie-sciences.fr>

Séance interacadémique Académie d'agriculture – Académie des sciences

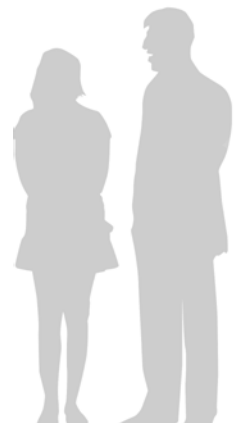
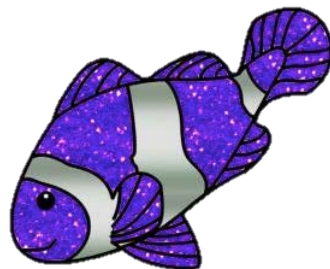
Détermination du sexe

La plupart des organismes sexués ont deux sexes. Chez de nombreuses espèces, la détermination du sexe est génétique : les mâles et les femelles ont des allèles différents ou même des gènes différents qui spécifient leur morphologie sexuelle. La différenciation sexuelle est généralement déclenchée par un gène principal (un «locus de sexe»), avec une multitude d'autres gènes suivants dans un effet domino. Dans d'autres cas, le sexe est déterminé par les variables environnementales (par exemple la température) ou des variables sociales (par exemple la taille la population).

Les mécanismes moléculaires de la détermination du sexe font l'objet de nombreuses recherches. Le but de cette séance est de préciser ces mécanismes chez l'homme, les animaux et les plantes.

Programme

- 14h30-14h40** ***Introduction***
Jeanne Grosclaude, Académie d'agriculture
- 14h40 – 15h15** ***Evolution des systèmes de reproduction chez les escargots***
Patrice David, CNRS Montpellier
- 15h15-15h50** ***Les déterminismes génétiques et environnementaux du sexe chez les poissons***
Yann Guigen, INRA Rennes
- 15h50-16h25** ***Vers la compréhension de la détermination du sexe chez les plantes***
Abdelhafid Bendahmane, INRA Evry
- 16h25-17h** ***Nouveaux facteurs génétiques impliqués dans la détermination du sexe chez les mammifères***
Ken McElreavey, Institut Pasteur Paris
- 17h-17h20** ***Discussion générale animée par Margaret Buckingham, Michel Caboche et Jeanne Grosclaude***
- 17h20-17h30** ***Conclusions***
Margaret Buckingham, Académie des sciences



Evolution des systèmes de reproduction chez les escargots

Patrice David et Philippe Jarne

Centre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive, CNRS/Université Montpellier 2, Montpellier

<http://www.cefe.cnrs.fr>

patrice.david@cefe.cnrs.fr



On pense toujours, en parlant de sexe, à des espèces où des individus distincts assurent les fonctions sexuelles mâle et femelle. Pourtant, dans l'arbre de la vie, nombreuses sont les espèces, végétales et animales, où les deux sexes sont réunis chez le même individu. Cette uniformité apparente cache une diversité de stratégies potentielles, chaque individu hermaphrodite pouvant simultanément, ou alternativement, assumer le rôle de mâle et de femelle, voire féconder ses ovules avec son propre sperme (autofécondation). Cette diversité est étudiée depuis l'époque de Darwin chez les plantes, mais a été relativement moins bien étudiée chez les animaux, bien que deux tiers des grandes familles

du règne animal abritent des espèces hermaphrodites.

Les escargots, parmi lesquels se trouvent des groupes entièrement hermaphrodites (tous les pulmonés d'eau douce par exemple) nous ont permis d'étudier cette diversité, et de chercher à comprendre comment la sélection naturelle agit sur la stratégie de reproduction, que ce soit pour décider de l'investissement dans la voie mâle ou dans la voie femelle, ou de la quantité d'ovules proposés à l'autofécondation. Je montrerai à l'aide d'exemples que parfois il existe au sein d'une même espèce des polymorphismes sexuels, où coexistent différents types d'hermaphrodites ayant des stratégies différentes. Je montrerai également comment, au travers d'études théoriques et expérimentales, nous avons mis en évidence les forces qui sous-tendent l'évolution de ces caractères.

Nous mettons notamment en évidence un type de sélection très particulier sur ces stratégies, favorisant souvent une évolution en tout-ou-rien vers des types entièrement autofécondants ou entièrement allofécondants. Les systèmes de reproduction des animaux hermaphrodites, au même titre que le sex-ratio des espèces à sexes séparés, apparaissent au travers de ces études comme un des terrains d'étude où la théorie évolutionniste trouve des applications particulièrement claires et fécondes.

Références

- Ostrowski MF, Jarne P, David P. 2000.** Quantitative genetics of sexual plasticity: the Environmental Threshold Model and genotype-by-environment interaction for phallus development in the snail *Bulinus truncatus*. *Evolution* **54**, 1614-1625
- Escobar J-S, Auld JR, Correa AC, Alonso JM, Bony YK, Coutellec MA, Koene JM, Pointier JP, Jarne P, David P. 2011.** Patterns of mating-system evolution in hermaphroditic animals: correlations among selfing rate, inbreeding depression and the timing of reproduction. *Evolution* **65**, 1233-1253
- Pelissie B, Jarne P, David P. 2012.** Sexual selection without sexual dimorphism: Bateman gradients in a simultaneous hermaphrodite. *Evolution* **66**, 66-81
- Janicke T, Vellnow N, Lamy T, Chapuis E, David P. 2014.** Inbreeding depression of mating behavior and its reproductive consequences in a freshwater snail. *Behavioral Ecology* **25**, 288-299

Les déterminismes génétiques et environnementaux du sexe chez les poissons

Yann Guiguen

Laboratoire de Physiologie et Génomique des Poissons, INRA, Rennes

<http://www6.rennes.inra.fr/lpgp/>

Yann.Guiguen@rennes.inra.fr



Le groupe des poissons téléostéens, super ordre de poissons osseux regroupant plus de vingt mille espèces, présente une étonnante diversité des types d'expression de la sexualité avec une majorité d'espèces gonochoriques mais aussi beaucoup d'espèces hermaphrodites, ce qui est une spécificité au sein des vertébrés. Les déterminismes du sexe chez les poissons sont extrêmement variables et peuvent être soit génétiques, soit environnementaux, soit génétiques et modulables par l'environnement [1]. Les systèmes génétiques les plus fréquents sont soit des systèmes mono-factoriels à hétérogamétie mâle (comme chez les mammifères XX/XY), soit à hétérogamétie femelle (comme chez les oiseaux ZZ/ZW) mais il existe aussi des cas d'espèces possédant des chromosomes sexuels multiples (X, Y et W) ou des systèmes polygéniques pour lesquels c'est la combinaison de plusieurs allèles qui va déterminer le sexe phénotypique des individus. Les gènes déterminants majeurs du sexe qui contrôlent ce déterminisme génétique évoluent extrêmement rapidement et peuvent être différents même au sein d'espèces relativement proches. Ces déterminants majeurs du sexe sont aussi souvent des copies issues de la duplication de gènes impliqués dans la différenciation gonadique, comme par exemple le facteur de transcription « Doublesex and mab-3 related transcription factor 1 », ou des facteurs de croissance et des récepteurs de la famille des TGF [2]. Mais l'innovation évolutive reste possible, comme par exemple dans le cas des salmonidés, où le déterminant majeur du sexe est issu de l'évolution d'un gène impliqué dans la réponse immunitaire [3].

Le déterminisme environnemental du sexe le plus connu chez les poissons est celui dépendant de la température [4], mais d'autres facteurs de l'environnement sont susceptibles de jouer sur le déterminisme du sexe des poissons, tel que le pH ou le taux d'oxygène de l'eau.

Enfin, il existe des espèces dont le déterminisme sexuel est dépendant des interactions sociales au sein d'un groupe (effets de la dominance ou de la densité de population). Ces facteurs sociaux ont été particulièrement bien étudiés chez les espèces hermaphrodites lors du processus d'inversion sexuelle, mais il semble aussi qu'un tel contrôle social puisse exister chez certaines espèces gonochoriques.

Références

- [1] Mank JE, Avise JC. 2009. Evolutionary diversity and turn-over of sex determination in teleost fishes. *Sexual Development* **3**, 60-67
- [2] Kikuchi K, Hamaguchi S. 2013. Novel sex-determining genes in fish and sex chromosome evolution. *Developmental Dynamics* **242**, 339-353
- [3] Yano A, Guyomard R, Nicol B, Jouanno E, Quillet E, Klopp C, Cabau C, Bouchez O, Fostier A, Guiguen Y. 2012. An immune-related gene evolved into the master sex-determining gene in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Current Biology* **22**, 1423-1428
- [4] Ospina-Alvarez N, Piferrer F. 2008. Temperature-dependent sex determination in fish revisited: prevalence, a single sex ratio response pattern, and possible effects of climate change. *PLoS One* **3**, e2837

Vers la compréhension du déterminisme du sexe chez les plantes

Abdelhafid Bendahmane

Unité de Recherche en Génomique Végétale, UMR INRA/CNRS/Université d'Evry-Val d'Essonne, Evry

<http://www.versailles.inra.fr/urgv/>

bendahm@evry.inra.fr



How the gender of a flower or a plant is determined is an important issue in plant developmental biology. Understanding this process also has practical applications in agriculture, as manipulation of sex expression can influence fruit quality, yield, cropping methods and breeding strategies. For example, varieties with a long vegetative or male phase prior to production of carpel-bearing flowers have a long growing season, which can be a disadvantage depending on location (e.g., ability to avoid frost).

Sex determination is a process that leads to the physical separation of male and female gamete producing structures in separate flowers on the same plant (monoecious species) or on separate individuals (dioecious species). Several species in the Cucurbitaceae, a plant family that contains some of the most

nutritious, delicious and versatile food items in the human diet, including cucumber (*Cucumis sativus*) and melon (*Cucumis melo*), have bisexual floral primordia, but often have flowers limited to a single sex. Sex determination occurs by the selective arrest of either the male stamen or female carpel during development.

In melon, sex determination is governed by the *andromonoecious a* gene and the *gynoecious g* gene, and the interplay of alleles of these two genes results in a range of sexual types. Monoecious (*A-G-*) and andromonoecious (*aaG-*) individuals bear male flowers on the main stem and, respectively, female or hermaphrodite flowers on axillary branches, whereas gynoecious (*AAgg*) and hermaphrodite (*aagg*) individuals only bear female and hermaphrodite flowers, respectively. In addition, cucurbit sex expression patterns can be modified by hormones such as ethylene, and by environmental factors.

Cloning of the *a* gene revealed that andromonoecy results from a mutation in the active site of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid synthase, *CmACS-7*, which is one of the key regulatory enzymes in the biosynthesis pathway of the plant hormone ethylene. Likewise we cloned the *g* gene and showed that the transition from male to female flowers in gynoecious lines results from epigenetic changes in the promoter of a transcription factor, *CmWIP1*. Thus, expression of *CmWIP1* leads to inhibition of carpel primordia, while methylation-induced silencing of this gene allows for carpels to develop. Moreover, we showed that *CmWIP1* represses indirectly *CmACS-7* expression to allow stamen development. Together our data suggest a model in which the two genes interact to control the development of male, female and hermaphrodite flowers in melon. Translating the outreaches to other Cucurbitaceae will be discussed.

References

- Boualem A, Fergany M, Fernandez R, Troadec C, Martin A, Morin, Sari M, Collin F, Flowers M, Pitrat M, Purugganan M, Dogimont C, Bendahmane A. 2008.** A conserved mutation in an ethylene biosynthesis enzyme leads to andromonoecy in melons. *Science* **321**, 336-338
- Martin A, Troadec C, Boualem A, Rajab M, Fernandez R, Morin H, Pitrat M, Dogimont C, Bendahmane A. 2009.** A transposon-induced epigenetic changes leads to sex determination in melon. *Nature* **461**, 1135-1139
- Ming R, Bendahmane A, Renner S. 2011.** Sex chromosomes in land plants. *Annual Review of Plant Biology* **62**, 485-514
- Wang YH, Behera TK, Kole C (Eds). 2011.** Genetics, genomics and breeding of cucurbits. *CRC Press*, ISBN-13: 978-1118016237

Nouveaux facteurs génétiques impliqués dans la détermination du sexe chez les mammifères

Ken McElreavey

Génétique du Développement Humain, Institut Pasteur, Paris

<http://www.pasteur.fr/fr/recherche/biologie-du-developpement-cellules-souches/unites-et-groupes/genetique-du-developpement-humain>

kenneth.mcelreavey@pasteur.fr



Human sex determination is a tightly controlled and highly complex process where the bipotential gonad anlage develops to form either a testis or an ovary. Several genes, including *Cbx2*, *Nr5a1* and *Wt1* are required for development of the early genital ridge and may control the expression of the testis-determining gene *Sry*. The H3K9 demethylase *Jmjd1a* positively controls the expression of *Sry* by regulating H3K9me2 marks. In mice and humans *SRY* expression is also positively regulated by apparently different mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways. In rodents, *Sry* acts during a restricted window of time during embryonal development to activate the downstream effector *Sox9*, which results in the induction of Sertoli cells. Upregulation of *Sox9* in males is due to a synergistic action of *Sry* with NR5A1/SF1, through binding to a testis-specific *Sox9* enhancer. The mechanism leading to the downregulation of *Sox9* expression in the female

may involve miRNAs. *Sry* also initiates a positive feedback loop between *Sox9* and *Fgf9*, which results in the up-regulation of *Fgf9* and the repression of the ovarian genes in the male gonad. *Fgf9* may itself upregulate *Sox9* expression by negatively regulating a *Sox9* repressor. Ovarian sex-determination requires both *Rspo1/Wnt4/b-catenin* and *Foxl2* signaling pathways although the degree to which these factors are instructive or permissive is not entirely clear. Available data suggest that *Rspo1* cooperates with *Wnt4* to stabilize β -catenin, thereby counteracting the establishment of the *Sox9/Fgf9* positive feedback loop. *Foxl2* is required to maintain the ovarian phenotype at the postnatal stage. Targeted ablation of *Foxl2* in the adult ovary leads to molecular transdifferentiation of the supporting cells of the ovary into the supporting cells of the testes that show expression of *Sox9*. Human chr 9p deletions that remove the *DMRT1* gene are associated with a failure of testis determination. Although *DMRT1* determines sex in birds, the role of *DMRT1* in mammalian sex-determination is unclear. Recent data suggest that it may function by repressing female development. The loss of *Dmrt1* in mouse Sertoli cells, even in adults, results in the activation of *Foxl2* and Sertoli cells transdifferentiate into granulosa and theca cells.

The choice of somatic cell fate occurs following the activation of *Sox9* expression by *Sry* and the subsequent maintenance of gonadal fate can be viewed as a battle for dominance between the male (*Dmrt1*, *Fox9*) and female (*Foxl2*, *Wnt4/b-catenin*) pathways. The initiation and maintenance of the mammalian gonad is an unusual biological process that is regulated by a double repressive system where an equilibrium of mutually antagonistic pathways must be attained for normal development of either the testis or ovaries. Changes in this delicate balance may result in disorders of sex development (DSD) or infertility in the human. Indeed as we will see the analyses of these human cases carrying errors of sex-determination using new high-throughput genetic technologies is resulting in the identification of new genetic factors involved in sex-determination and revealing new roles for well-established factors.

References

- McElreavey K, Bashamboo A. 2011.** Genetic disorders of sex differentiation. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **707**, 91-99
- Bashamboo et al. 2014.** Mutations in the *FOG2/ZFPM2* gene are associated with anomalies of human testis determination. *Human Molecular Genetics* **23**, 3657-3665
- Hiort O, Ahmed SF (Eds). 2014.** Understanding differences and disorders of sex development (DSD). *Karger Medical and Scientific Publishers*, ISBN: 978-3-318-02558-3