

Les mécanismes de la différenciation sexuelle

Les gènes de la différenciation sexuelle

Différenciation dans un sens ou un autre = **expression** de certains gènes et **non expression** d'autres gènes = système d'équilibre, de balance

SF-1 (WT1 et LHX9) : agit sur la **gonade indifférenciée, la surrénale et l'hypophyse**. Code pour un **facteur de transcription**.
 ↳ Mutation = absence de testicules, d'ovaires = pas de gonades indifférenciées.

A) La différenciation masculine

Le KY : Peu de gènes, plus petit que le KX

Le gène SRY : Sex determining region Y chromosome

- ⊗ Sur le bras court du KY
- ⊗ Code pour un **facteur de transcription**
- ⊗ **Premier événement** dans la cascade de la différenciation :

- ∞ Si **absent** = différenciation de la gonade en **ovule ♀**
- ∞ Si **présent** = différenciation de la gonade en **testicule ♂**

- ⊗ Code pour un facteur de transcription présent dans le testicule
- ⊗ Action sur des gènes cibles : **SOX 9** (situé sur un autosome)
 = mise en place de la détermination testiculaire

Le gène SRY est donc indispensable mais pas suffisant à la différenciation masculine

↳ Inactivation de SRY ou mutation d'un gène cible = ♀ 46XY

CBX2 : exprimé dans la détermination testiculaire.

- ⊗ Code pour un **facteur de transcription**.
- ⊗ **Stimulateur de la voie ♂** = activation SOX9
- ⊗ **Inhibiteur de la voie ♀** = suppresseur de WNT4, RSPO1 et FOXL2
 ↳ Mutation inactivatrice = surexpression de WNT4 et FOXL2 + SOX9 non exprimé = ♀ 46XY

B) La différenciation féminine

Détermination ovarienne : Non expression de SOX9 et expression de WNT4 et de DAX

L'absence de SRY est nécessaire mais pas suffisante pour la détermination ovarienne.

DAX 1 : sur le chromosome X : 1 dose chez ♂ ; 2 doses chez ♀

Inhibition de la différenciation **testiculaire**

↳ Surexpression chez ♂ = problèmes de différenciation

WNT4 : code pour une **protéine** qui participe à la transduction d'un signal.

- ⊗ Gène promoteur de la **différenciation müllérienne** et de la **prolifération des cellules müllériennes**.
- ⊗ Entraîne la non dégradation de la bêta caténine =
 - ∞ Activation de **gènes cibles** → participe à la différenciation des canaux de Müller.
 - ∞ **Blocage de SOX9** = blocage de la détermination testiculaire
- ⊗ Favorise l'expression des gènes de **maintenance ovarienne** (FOXL2)
 ↳ Mutation de WNT4 = ovaires mal ou pas différenciés pauvres en ovocytes + non développement des structures müllériennes.

RSPO1 : **contrôle la fonction** de WNT4 sur la bêta caténine mais pas l'expression de WNT4 = code pour une protéine qui **stabilise la bêta caténine** en synergie avec WNT4

↳ Absence = absence de dérivés müllériens + masculinisation des OGE et des OGI

FOXL2 : sur K3, code pour un **facteur de transcription**.

- ⊗ **Marqueur le plus précoce** de la différenciation ovarienne
- ⊗ Exprimé par les **cellules folliculeuses** puis par les cellules de la **granulosa**.
- ⊗ **Bloque SOX9**
- ⊗ Gène du développement et de la maintenance du stock ovarien
- ⊗ Indispensable à la **différenciation des follicules primordiaux en follicules primaires**.
 - ↳ Mutation de FOXL2 = perte du stock ovarien (= « ménopause précoce » = infertilité) + syndrome de blépharophymose (= troubles oculaires avec une forme des yeux très particulière + ptosis + épicanthus).

C) L'inactivation d'un des X chez la fille

L'un des deux X chez la fille est partiellement inactivé = **corpuscule de Barr**.

Inactivation au hasard d'un K paternel ou maternel : empreinte **épigénétique** : méthylation des cytosines de l'ADN → ADN inaccessible pour la transcription.

Inactivation partielle car nécessité d'une double expression pour certains gènes :

SHOX = gène de la croissance staturale doit être exprimé en **double** pour une croissance normale (chez le garçon on retrouve un équivalent dans la région pseudo-autosomique du KY)

↳ Une fille 45X0 a un seul gène SHOX → elle fera moins d'1m50

Les hormones de la différenciation sexuelle

A) L'AMH

Hormone antimüllérienne de la famille des TGF β (= facteurs de croissance)

Sécrétée par les cellules de Sertoli :

- ⊗ Participe à la **différenciation** des cellules de **Leydig** (rôle paracrine)
- ⊗ Inhibe la prolifération + provoque la régression des canaux de Müller (rôle endocrine)
- ⊗ Due à l'expression conjointe de SF1, WT1 et SOX9
- ⊗ Absente chez le fœtus féminin, elle est sécrétée par les cellules de la granulosa (=équivalent des cellules de Sertoli) à partir de la période péri-pubertaire. A l'âge adulte c'est un marqueur de la réserve ovarienne.
- ⊗ Résultat de l'expression de plusieurs gènes (SF1, SOX9...)
 - ↳ Mutation de l'AMH ou de son récepteur = persistance des canaux de Müller chez le garçon = petit utérus, trompes...

B) La testostérone

Sécrétée par les cellules de **Leydig**, elle agit sur un rc cytosolique et nucléaire :

- ⊗ Permet le développement des canaux de Wolff
- ⊗ Transformation en **DHT par la 5- α -réductase** pour le développement des OGE + la prostate
- ⊗ Commence en fin de premier trimestre de grossesse sous l'action de la HCG et de la LH du fœtus. Maximale au 2^{ème} trimestre. Puis baisse jusqu'à la naissance où elle est basse. Elle réaugmente dans les premières semaines de vie du nourrisson = mini-puberté. Puis rechute vers 5/6 mois jusqu'à la période pré pubertaire. Petit mnéno action de la testostérone et de la DHT :

- ⊗ La DHT agit sur les dérivés du sinus uro-génital
- ⊗ La testostérone agit sur les dérivés des canaux de Wolff.

La différenciation sexuelle du cerveau

A) Les mouettes homosexuelles

Des pesticides présents dans la graisse des poissons étaient oestrogénomimétiques. Ils ont induit une féminisation des mâles. Ils ont également induit un trouble du comportement sexuel dans les deux sexes, une baisse de la fertilité et les femelles ne s'intéressaient plus aux œufs.

= Modification de la différenciation sexuelle du cerveau.

B) Le comportement sexuel

Plusieurs facteurs : l'innée et l'acquis

- ⊗ La **génétique** = K sexuels, autres gènes ?, hormones sexuelles
- ⊗ Les facteurs **psycho-affectifs** : histoire personnelle
- ⊗ Les facteurs **socio-culturels**
- ⊗ Les facteurs **relationnels** : le ou la partenaire
- ⊗ Environnement fœtal au moment du développement

Deux périodes :

- ⊗ Période **organisatrice / fœtale** :
 - ∞ **IRREVERSIBLE** : empreinte épigénétique
 - ∞ Rôles des **androgènes** et des **œstrogènes** (DHT, progestérone ?) ; ils doivent agir dans une fenêtre temporelle spécifique. Les **2** hormones sont importantes dans les **2** sexes.
- ⊗ Période **activatrice** :
 - ∞ Entretien et stimulée à partir de la **puberté**
 - ∞ Acquisition des **caractères sexuels secondaires** dont le comportement sexuel.
 - ∞ Phase **REVERSIBLE** : le comportement sexuel chez l'homme est régulé par la testostérone → castration = baisse de libido et de l'érection. Mais phase dépendante aussi d'autres facteurs en plus des hormones.
 - ∞ **Tardive**

C) La somatostatine

Neuropeptide **hypothalamique** qui stimule la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance GH (équivalent de la GnRH)

Sur une cartographie des rc à la somatostatine dans le cerveau :

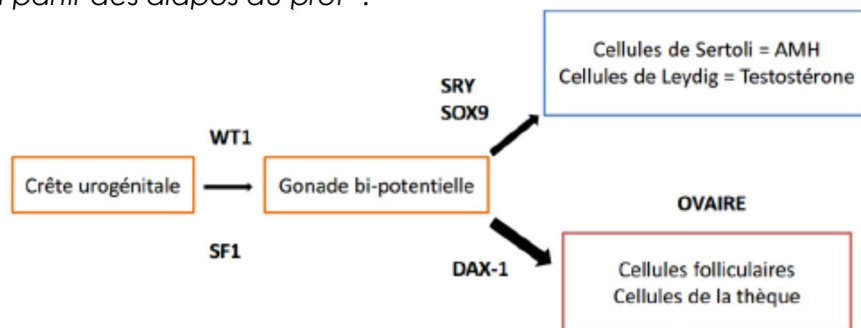
- ⊗ Un homme a plus de rc qu'une femme.
- ⊗ Un homme homosexuel a le même nombre de rc qu'un homme hétérosexuel.
- ⊗ Un homme transgenre (cad un homme qui pense être une femme) a une concentration similaire à celle de la femme → cerveau différencié dans le sens féminin.

Et maintenant place à quelques récap' pour que tout soit bien clair :

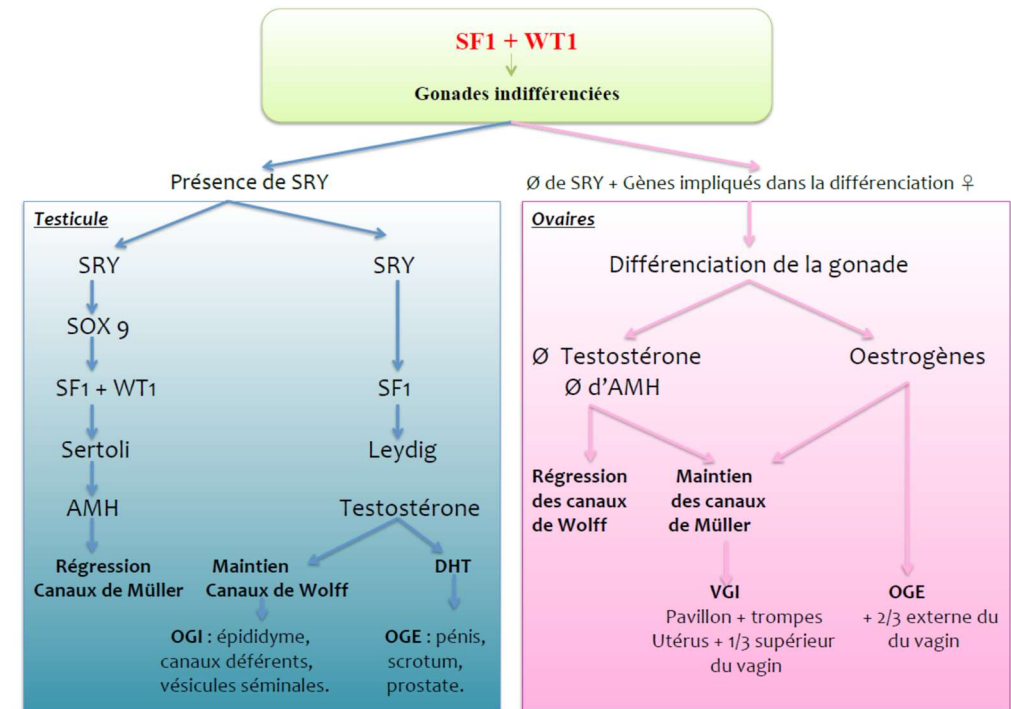
Un tableau, très simplifié mais pratique pour une vue d'ensemble :

	Acteur	Période
Sexe génétique	K	Fécondation
Sexe gonadique	SRY, SOX9, autres gènes	Détermination testiculaire (6/7 ^{ème} semaine)
Sexe phénotypique	OGE : AMH et testostérone OGE : Testostérone et DHT	Différenciation sexuelle foetale
Sexe civil	OGE	A la naissance
Identité et orientation sexuelle	Différenciation du SNC	Foetale et post natale

Deux schémas empruntés aux anciens tuteurs et un que j'ai refait à partir des diapos du prof :



Différenciation de la gonade



Récap' de la différenciation sexuelle

