

Du sexe génétique au sexe phénotypique

Seule la reproduction sexuée chez les Mammifères placentaires sera abordée: de ce fait nous commencerons l'étude par la connaissance de l'anatomie de l'appareil reproducteur d'un petit animal disséqué pour savoir comment est organisé l'appareil génital d'un individu mâle ou femelle.

1 Les organes reproducteurs de la souris domestique: *Mus musculus*

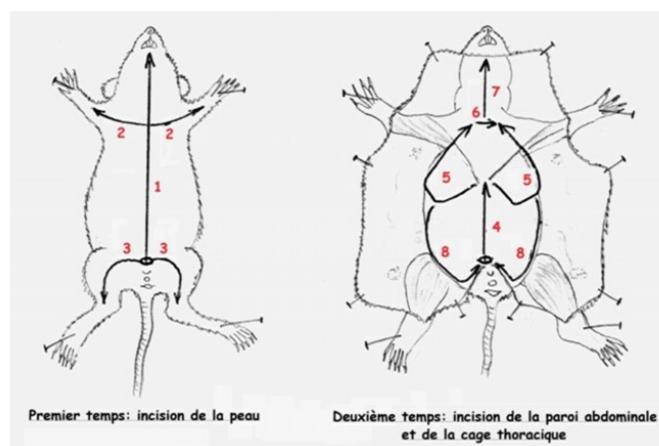
Divers sites pédagogiques ou autres proposent des protocoles de dissection avec photographies, diaporamas à l'appui. Nous retiendrons celui de l'académie de Rennes qui présente des travaux pratiques dans le cadre d'applications multimédias de bonne facture.

Pour faire réaliser aux élèves cette dissection, comme d'autres d'ailleurs, se pose le problème de l'approvisionnement, surtout si l'établissement ne se trouve pas dans une ville universitaire et certains collègues redoutent, par souci d'hygiène, le choix des animaux congelés, qui après décongélation, s'altèrent rapidement.

De nombreux fournisseurs proposent des animaux, fraîchement euthanasiés et acheminés en express en 24 heures en conditionnement frais. Pendant la saison froide ce mode d'acheminement est tout à fait satisfaisant, sous réserve de conserver les animaux en réfrigérateur à 2-3°C (et non pas en congélation). La séance de TP doit se réaliser dans les 24-48 heures après la réception, revient à un coût raisonnable et peut se dérouler dans des conditions "olfactives" acceptables.

L'animal, placé sur le dos, vers le haut de la cuvette, est épinglé en tirant bien sur les membres dans les 4 directions d'une croix en X. Les deux temps de la dissection commenceront par l'ouverture, aux ciseaux, d'une boutonnière en avant de la région génitale. La peau, ou les muscles abdominaux, seront sectionnés en guidant les ciseaux grâce à une sonde cannelée introduite jusqu'à la mâchoire dans le premier temps (1), puis en direction des membres (2,3), jusqu'au sternum dans le deuxième temps (4). Le plastron thoracique sera sectionné aux ciseaux (5,6), les muscles du cou (7), la paroi abdominale (8) également. Les masses cutanées ou musculaires seront déployées sur les côtés en incisant les adhérences, délicatement, au scalpel. Les manipulations fines se feront avec des pincettes. Les tissus rabattus seront épinglés.

N.B. La dissection des seuls organes reproducteurs ne nécessite que les incisions 1,3,4 et 8.





Troisième temps: dégagement des organes digestifs

Vous recouvrirez la dissection d'eau. Après avoir dégagé les organes digestifs en rabattant l'intestin sur les côtés et le bas de la cuvette de dissection, vous identifierez les organes. Puis vous retirerez l'intestin, le foie: vous nettoierez la préparation en la rinçant à l'eau et vous rechercherez les organes reproducteurs:

*- chez la femelle: les **ovaires** (petites masses rosées près des reins), les **oviductes** (tubes pelotonnés accolés à l'ovaire), les **cornes utérines** et le **vagin**, s'ouvrant sur la **vulve**.*

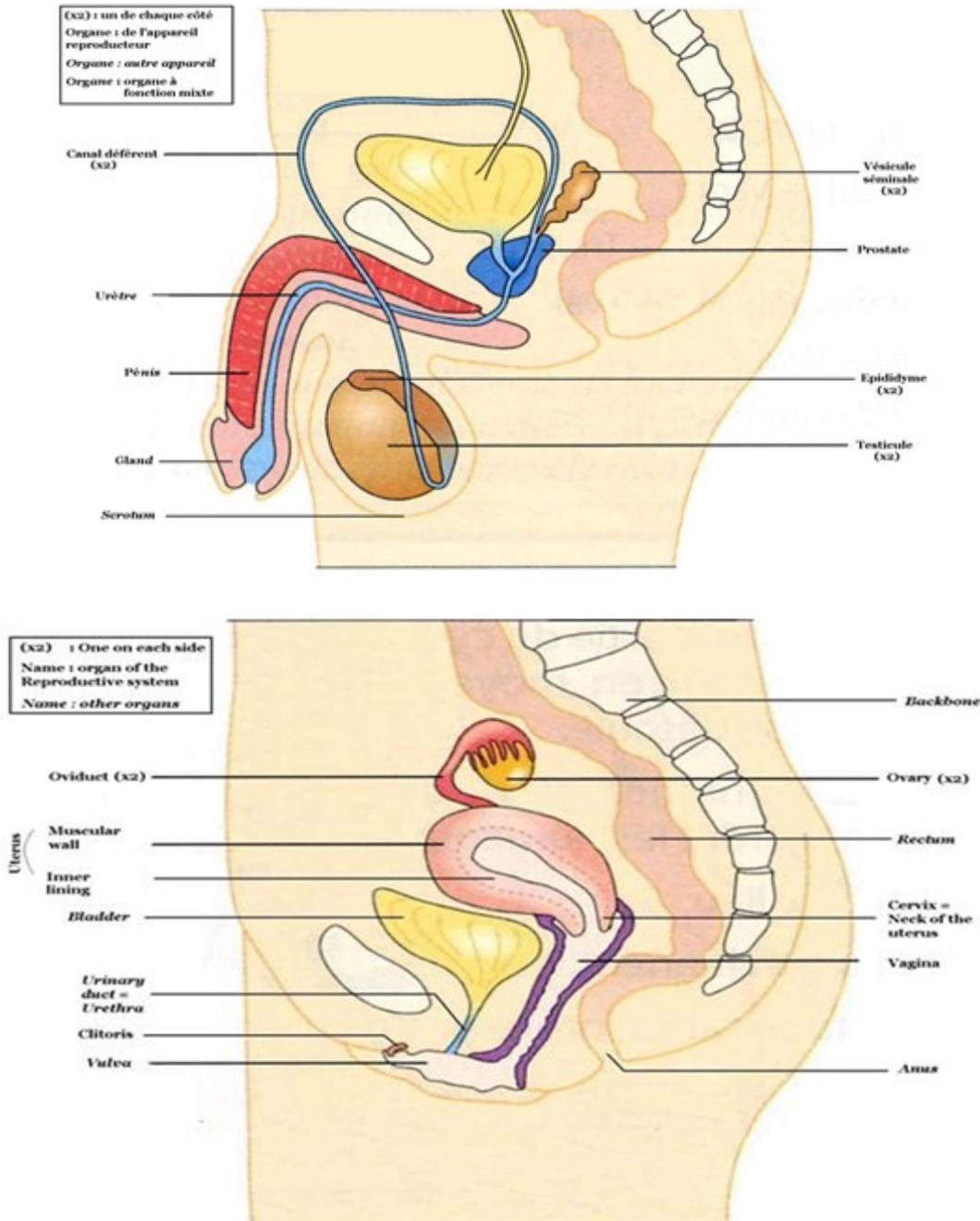
*- chez le mâle: les **testicules** seront retirés du **scrotum** en saisissant les **masses adipeuses** avec des pincettes et en tirant vers le haut. Vous rechercherez les **épididymes**, les **canaux déférents** ou spermiductes, les **vésicules séminales** (blanchâtres, en forme de cornes circonvolutionnées), la **prostate** entourant l'**urètre** sous la vessie et le **pénis**.*

Vous réaliserez un dessin annoté de votre dissection après avoir rincé une dernière fois votre préparation.

Vous présenterez, sous forme d'un tableau comparatif, les caractères des phénotypes sexuels chez un mammifère placentaire.

<i>Appareil urogénital de la souris mâle</i>	<i>Appareil urogénital de la souris femelle</i>

2 Les organes génitaux de l'homme et de la femme



L'appareil génital de l'homme est un ensemble d'organes qui assurent les fonctions génitales masculines:

- produire des spermatozoïdes,
- les déposer dans les voies génitales de la femme.

Celui de la femme a un rôle triple:

- intercepter et transporter les ovocytes libérés par l'ovaire,
- recevoir, lors de l'acte sexuel, les spermatozoïdes,

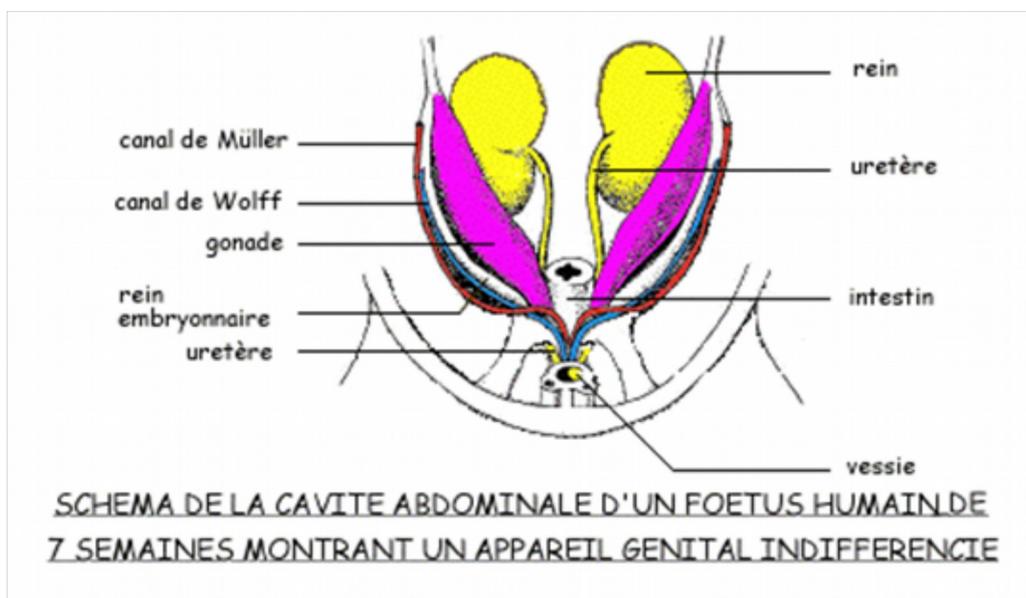
- permettre la fécondation et le développement de l'embryon, puis du fœtus.

A partir des deux schémas, que vous coloriserez de façon adéquate, et du tableau comparatif ci-dessus, vous procéderez à leur annotation et déterminerez précisément le rôle de chacun des organes.

A la naissance, garçon et fille disposent d'un appareil génital très différencié, qui deviendra fonctionnel à la puberté. Il provient d'ébauches embryonnaires qui apparaissent très tôt au cours du développement.

Posons-nous à présent la question de savoir comment, au cours du développement embryonnaire et à partir des informations génétiques qu'il exprime, l'appareil génital d'un individu se différencie en un sexe masculin ou féminin. Nous considérerons quatre stades.

3 Un stade phénotypique indifférencié



Des ébauches communes aux deux sexes apparaissent très tôt au cours du développement embryonnaire: dans l'espèce humaine dès la 5^e semaine.

Parallèlement à la mise en place des ébauches gonadiques se développent deux paires de canaux: les **canaux de Wolff** et les **canaux de Müller** qui débouchent sur le sinus uro-génital, confluent entre voies génitales et urinaires.

A partir de la huitième semaine:

chez l'embryon masculin, les canaux de Wolff persistent et se transforment en canaux déférents, les canaux de Müller régressent et disparaissent,

chez l'embryon féminin, ce sont les canaux de Wolff qui disparaissent et les canaux de Müller qui se différencient en trompe de Fallope, utérus et vagin.

4 Du sexe génétique au sexe gonadique

"Le développement des gonades constitue un cas exceptionnel dans l'embryologie. Toutes les autres ébauches d'organes ne peuvent normalement se différencier qu'en un seul type d'organe [...] L'ébauche de

la gonade, cependant, a deux options possibles. Quant elle se différencie, elle peut former soit un ovaire, soit un testicule."

L. WOLPERT, "Biologie du développement" - Ed. DUNOD.

Les premières ébauches de gonades n'apparaissent dans l'espèce humaine, qu'à la cinquième semaine de développement sous forme de **crêtes génitales**.

Sur le document "Coupe transversale d'un fœtus de veau (32j) montrant les ébauches de gonades" on peut les distinguer (Go) en formation sur le bord interne du rein embryonnaire (ou mésonéphros, Mé). Elles renferment, comme le montre une *électronographie d'une coupe de testicule de fœtus de rat à 14 jours*, des **cellules germinales** (CG) entourées de cellules somatiques (CS) et des vaisseaux sanguins.

4.1 RELATION ENTRE SEXE PHÉNOTYPIQUE ET FORMULE CHROMOSOMIQUE

De nombreuses anomalies du caryotype humain ont été décrites depuis que le nombre de chromosomes humains a été déterminé pour la première fois en 1956.

CARYOTYPES	SEXE	CARACTÉRISTIQUE DES GONADES	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	FRÉQUENCE
Normal 46, XY*	M	Testicules normaux	Homme normal	
Normal 46, XX	F	Ovaires normaux	Femme normale	
47, XXY	M	Testicules de petite taille dépourvus de spermatogonies	Syndrome de Klinefelter, stérilité	1 homme / 700
47, XYY	M	Testicules normaux	fertilité	1 homme / 500
47, XXX	F	Ovaires normaux	fertilité	1 femme / 500
45, X	F	Ovaires de petite taille	Syndrome de Turner, nanisme, impubérisme	1 femme / 2 700

* Nombre total de chromosomes, dont chromosomes sexuels ou gonosomes

En bleu, caryotypes normaux - en jaune, caryotypes anormaux

Quelle conclusion pouvez-vous dégager de l'analyse de ces anomalies chromosomiques?

4.2 LE GENE DE LA DÉTERMINATION TESTICULAIRE

4.2.1 Le cas des individus intersexués (présentant une inversion sexuelle):

Chez certains individus, le phénotype sexuel ne correspond pas aux chromosomes sexuels, ces individus sont dits intersexués:

CARYOTYPES	SEXE	CARACTÉRISTIQUE DES GONADES	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	FRÉQUENCE
46, XX	M	Testicules dépourvus de spermatogonies	Homme XX	1 / 20 000 des naissances
46, XY	F	Ovaires atrophiés	Femme normale	1 / 10 000 des naissances

L'étude de leurs chromosomes a permis en grande partie de déterminer les gènes impliqués dans la détermination du sexe. En effet, on a émis les hypothèses que:

- ces hommes XX possédaient vraisemblablement un fragment de chromosome Y sur l'un de leurs chromosomes X,
- ces femmes XY possédaient un chromosome Y dépourvu d'un fragment (délétion).

Ces hypothèses ont été vérifiées en 1984 à l'Institut Pasteur en utilisant des sondes moléculaires qui révélèrent la réalité de tels remaniements par translocation.

Que comporte ce fragment de chromosome Y?

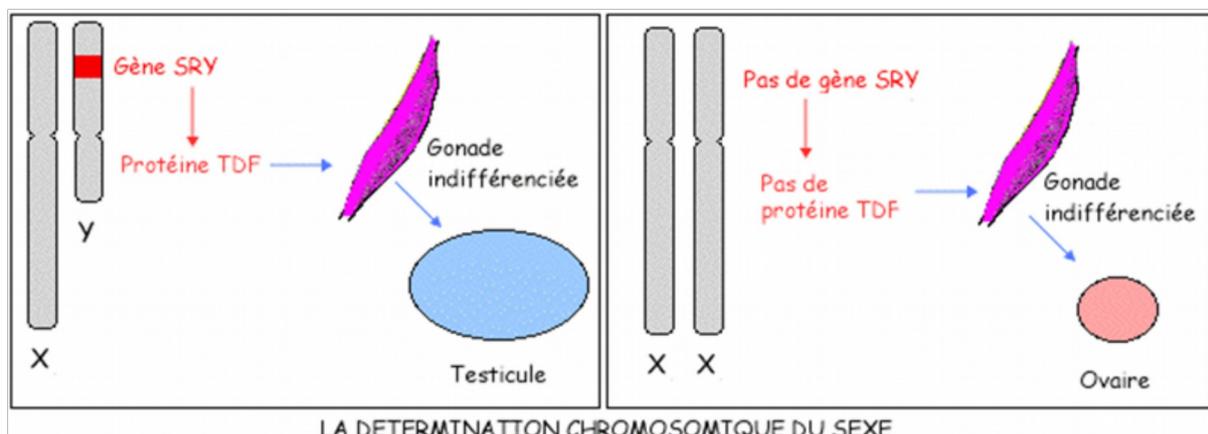
4.2.2 Le gène SRY:

La détermination génétique du sexe ne revêt pas un caractère d'uniformité chez tous les êtres vivants: chez les Mammifères c'est le chromosome Y qui exerce un contrôle génétique dominant.

L'analyse du fragment d'ADN du chromosome Y montra une séquence codante qui fut appelée: "**région déterminant le sexe**" ou **SRY (Sex-determining Region of Y chromosome)**. Ce gène est situé sur le bras court du chromosome Y humain.

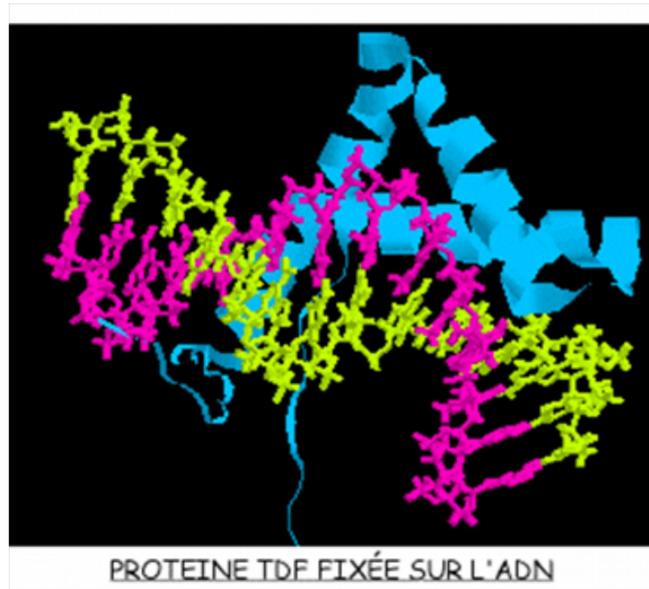
Il code pour un **facteur déterminant la différenciation des testicules**, c'est-à-dire une protéine qui a été appelée **TDF (Testis Determining Factor)**.

TDF représente le signal de développement des cellules germinales primordiales en spermatogonies, et donc des gonades en testicules. En l'absence du gène SRY, donc de la protéine TDF, les gonades deviennent des ovaires.



De nombreux arguments sont en faveur du rôle de SRY:

- ce gène est conservé sur le chromosome Y de nombreuses espèces de mammifères;



- la protéine exprimée à partir du gène SRY possède un domaine permettant sa liaison à l'ADN. Ce domaine définit une nouvelle famille de gènes appelé SOX qui interviennent dans de nombreux processus de développement;
- la chronologie de l'expression de ce gène coïncide avec la période de détermination du sexe: chez la souris il s'exprime de 10,5 à 12 jours après la fécondation, spécifiquement dans les cellules somatiques de la crête génitale mâle, ce qui correspond aux jours qui précèdent la détermination testiculaire;
- on trouve des transcrits (ARNm) de ce gène dans le testicule adulte de la souris et de l'homme;
- des individus qui développent un phénotype femelle malgré la présence d'un Y (46, XY) présentent une mutation dans le gène SRY, le rendant non fonctionnel;
- enfin la meilleure démonstration fut obtenue par transgénèse chez la souris (KOOPMAN, 1991): l'introduction d'un fragment d'ADN contenant le gène SRY dans une cellule-œuf XX, entraîne le développement de testicules, ce qui montre que c'est le seul gène du chromosome Y impliqué dans la détermination testiculaire.

En vous inspirant des schémas ci-dessus (la détermination chromosomique du sexe), faites une représentation chromosomique des phénomènes qui ont présidé à la conception des individus intersexués dont il est question dans le §4.2.1.

N.B. On pourra également consulter les sujets:

" Base génétique de la détermination du sexe",

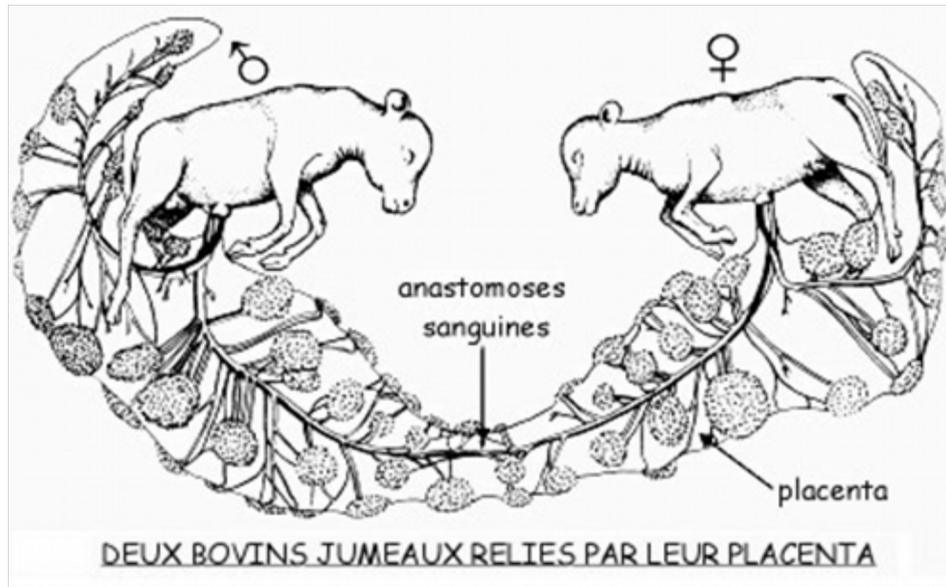
" Différenciation morphologique de l'appareil génital" (avec une excellente animation sur la différenciation des voies génitales dans le sens mâle et dans le sens femelle),

" Contrôle génétique des différentes étapes" de la mise en place de l'appareil génital, le portail de l'Université Pierre et Marie Curie de l'Université de Jussieu.

5 Du sexe gonadique au sexe phénotypique différencié:

5.1 UNE ANOMALIE FRÉQUENTE CHEZ LA VACHE: LES GÉNISSES "FREE-MARTIN"

Les éleveurs de bovins connaissent depuis longtemps le phénomène de "Free-Martin" au Royaume-Uni, ou "vache-boeuf", "vache-mule", "taure", "gelin" en France. Il désigne un bovin femelle stérile né d'une [gestation](#) gémellaire particulière: l'un des 2 embryons faux-jumeaux est mâle, l'autre femelle.



Le mâle est normal en tous points.

La génisse obtenue est stérile. Elle révèle:

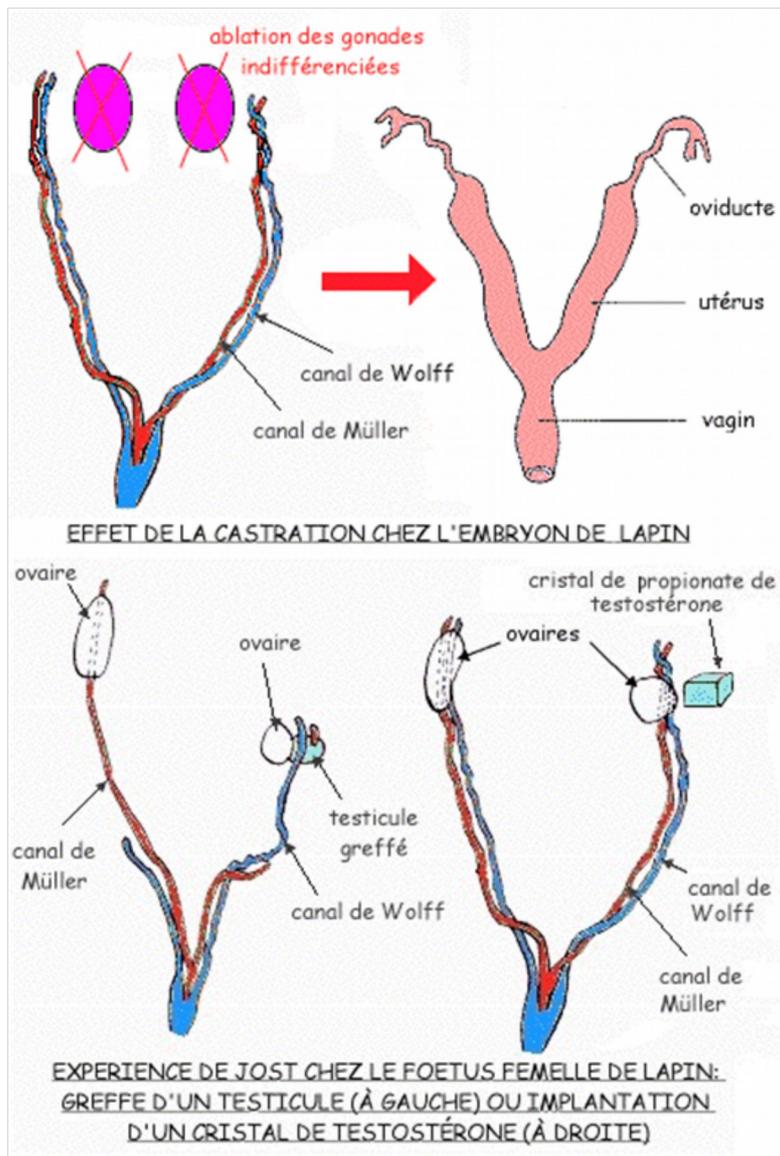
- des organes génitaux externes normaux, correspondant à un phénotype femelle,
- des conduits génitaux internes atrophiés : vagin rudimentaire, utérus réduit, voire absent,
- des conduits génitaux mâles présents à l'état d'ébauches : épидидyme, vésicules séminales et même plus rarement prostate,
- des ovaires peu développés renfermant rarement des cellules germinales.

La génisse présente aussi des cellules sanguines provenant de son jumeau mâle.

L'examen du placenta montre que certains vaisseaux sanguins ont fusionné (anastomoses entre les circulations sanguines des 2 fœtus).

N.B. Dans le cas de [gestation](#) gémellaire avec un mâle et une femelle, on n'observe jamais de féminisation d'embryon mâle.

A partir des documents ci-dessus et de vos connaissances, essayez d'expliquer comment agit la gonade pour masculiniser l'appareil génital de la génisse.



5.2 ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU RÔLE DES GONADES EMBRYONNAIRES DANS LA DIFFÉRENCIATION DES VOIES GÉNITALES: TRAVAUX DE JOST (1940)

5.2.1 Expérience de castration d'embryons de lapin

A. JOST a étudié chez le lapin, l'action des gonades sur la différenciation du tractus génital au cours du développement embryonnaire. En castrant des embryons en place dans l'utérus au moment où les glandes génitales sont indifférenciées, les embryons ont poursuivi leur développement et ont tous acquis des voies génitales de type de celles représentées sur le schéma ci-contre, quel que soit leur sexe chromosomique (XX ou XY).

Pour comprendre le mode d'action du testicule, JOST réalise, dans les années 1940, des expériences complémentaires.

5.2.2 Expérience de greffes sur des embryons de lapine

JOST a greffé à des embryons femelles de lapines âgées de 20 jours, un testicule foetal de même âge à proximité d'un des ovaires. Le schéma de gauche ci-contre montre l'état des voies génitales 8 jours après l'intervention.

Il a, par ailleurs, implanté un cristal d'une substance hormonale extraite des testicules, la testostérone, à proximité d'un des ovaires d'embryon femelle de lapine âgé de 20 jours. Le schéma de droite ci-contre montre l'état des voies génitales 8 jours après le traitement.

Interprétez ces expériences de castration et de greffes.

5.3 DEUX HORMONES MASCULINISANTES:

5.3.1 L'AMH:

Ce sont les **cellules de Sertoli** primitives (cellules somatiques décrites dans le document "électronographie d'une coupe de testicule de fœtus de rat à 14 jours" du § 4), qui, à partir de la septième semaine (chez l'homme), sécrètent le **facteur anti-Müllérien** appelé "Anti-Müllerian Hormone", ou **AMH**.

C'est une glycoprotéine dont le gène est situé, chez l'homme, sur le chromosome 19.

On trouve cette hormone dès les premiers stades de la différenciation du testicule fœtal, elle atteint un taux maximal pendant la période de régression des canaux de Müller mais reste à un taux élevé ensuite, pour ne chuter qu'à la puberté.

5.3.2 La testostérone:

Les **cellules de Leydig**, extérieures aux cordons séminifères (que nous observerons au microscope sur une coupe de testicule de rat), sécrètent, dès la sixième semaine, des quantités croissantes de **testostérone**, dont le taux atteint un maximum dans le sang fœtal au début du deuxième trimestre, période essentielle de la masculinisation. Cette hormone est produite à partir du cholestérol (hormone stéroïde).

Remarque: En plus de la disparition des canaux de Müller sous l'effet de l'AMH et du développement des canaux de Wolff et des organes génitaux externes sous l'effet de la testostérone et de ses dérivés, un troisième phénomène caractérise la différenciation mâle, c'est la descente des testicules dans le scrotum (expansion qui, chez le mâle, permet la descente des gonades alors que chez la femelle ceci ne se produit pas).

5.4 LA DIFFÉRENCIATION FÉMININE:

Elle se réalise plus tardivement. En l'absence de testostérone, les canaux de Wolff commencent à régresser à la dixième semaine et ont disparu à la douzième, les organes génitaux externes se développent dans le sens femelle. En absence d'AMH, les canaux de Müller se maintiennent. Les gonades restent dans l'abdomen.

Les ovaires du fœtus ne sont pas indispensables à la féminisation des structures, qui ne provient pas non plus d'œstrogènes d'origine maternelle ou placentaire.

Or chez plusieurs mammifères, on a mis en évidence une production plus ou moins transitoire d'œstrogènes par les ébauches ovariennes: ces œstrogènes stimulent peut-être les ébauches müllériennes, une fois leur persistance assurée, comme en témoigne le faible développement de ces dérivés chez des fœtus de lapin castrés in utéro.

A l'aide des informations ci-dessus, vous prolongerez le schéma du §4.2.2, pour le mâle et pour la femelle.

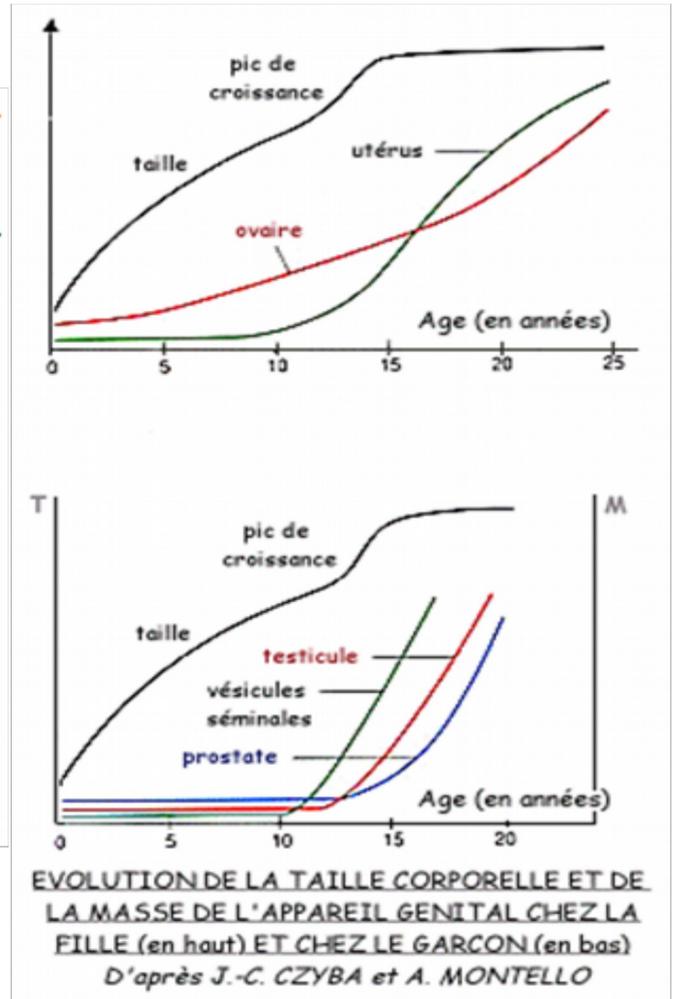
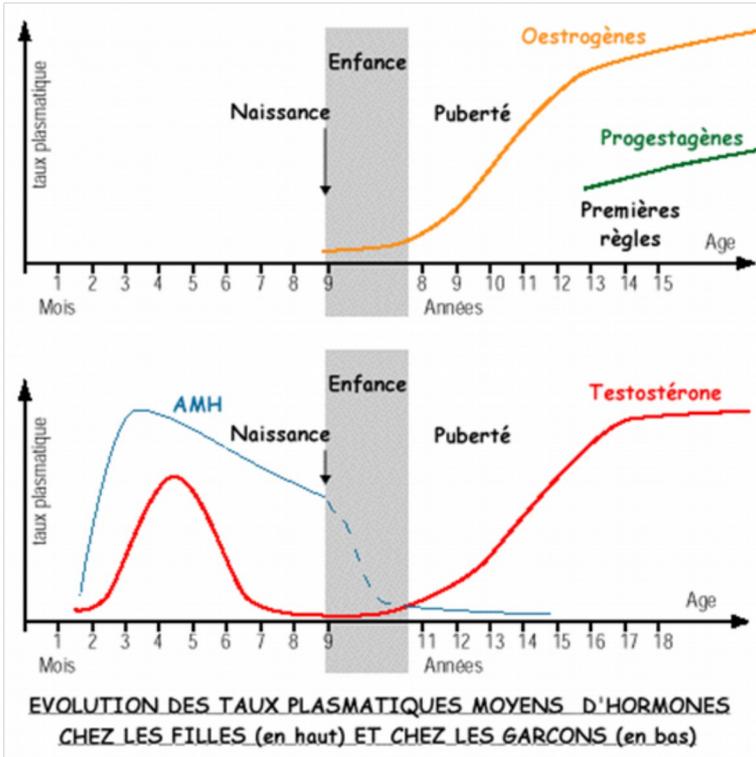
6 Dernière étape dans la mise en place du sexe phénotypique: la puberté

6.1 LES CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE LA PUBERTÉ

"Le passage de l'état d'enfant à celui d'adulte se caractérise par une série de transformations d'ordre physique, sexuel et psycho-affectif. La puberté correspond à la maturation des organes génitaux (caractères sexuels primaires) et l'apparition de particularités spécifiques au sexe (caractères sexuels secondaires).

Ces transformations mettent plusieurs années à s'accomplir. L'âge du début des modifications morphologiques et la vitesse de passage d'un stade de développement au suivant varient beaucoup d'un enfant à l'autre..." (INRP)

6.2 LE RÔLE DES HORMONES SEXUELLES



Quelles conclusions pouvez-vous dégager de la comparaison des documents ci-dessus?

Conclusion

Ainsi le sexe génétique est déterminé à la fécondation, selon le chromosome sexuel apporté par le spermatozoïde. L'établissement du sexe gonadique est sous contrôle génétique et dépend de la présence du gène SRY.

Suite à l'action du gène SRY, une cascade d'autres gènes est activée dans le testicule. Tandis qu'en l'absence de SRY et en présence de deux chromosomes X, la gonade se différencie en ovaire. Cette période de différenciation gonadique se réalise dans l'espèce humaine entre la 5ème et 8ème semaine de [gestation](#) chez le mâle. Elle est un peu plus tardive chez la femelle.

L'établissement du sexe phénotypique se réalise, quant à lui, sous l'effet des hormones sécrétées par la gonade différenciée, à deux périodes de la vie: le tractus génital se différencie pendant la vie fœtale et les caractères sexuels secondaires, à la puberté.