

Le déterminisme du sexe

I) Un peu d'histoire

Le déterminisme du sexe a préoccupé et intrigué les embryologistes dès l'Antiquité : les 1^{er} observations d'embryons remontent à Aristote. A cette époque (4^{ème} siècle avant JC), on pensait que le sexe était déterminé par la température du mâle au moment de l'acte sexuel : Aristote a donc émis l'hypothèse que les femelles sont des mâles mutilés, dont le développement a été stoppé car la froideur de la matrice a prédominé sur la chaleur de la semence mâle. Aristote pensait de plus que les organes sexuels de la femme n'ont pas mûri suffisamment pour donner une semence active.

Les idées d'Aristote ont perduré pendant plusieurs siècles : ainsi 5 siècles plus tard, Galien (anatomiste et médecin grec) mentionne que « tout comme l'espèce humaine est la plus parfaite des espèces animales, l'homme est plus parfait que la femme, la raison de cette perfection résidant dans son excès de chaleur. Les organes de reproduction se forment dans le fœtus mais la formation des organes féminins ne se poursuit pas à cause d'un défaut de chaleur nécessaire pour qu'ils se projettent à l'extérieur ».

Cette conception selon laquelle les organes femelles sont l'inverse des organes mâles et selon laquelle les femmes sont des hommes déformés a perduré pendant plus de 1000 ans. Ainsi en 1543, l'anatomiste bruxellois André Vésale considérait que l'hypothèse de Galien concernant la formation des organes génitaux était exacte, mais il osa émettre l'idée que la femme avait le même nombre de côtes que l'homme... De fait, au 16^{ème} siècle, les anatomistes ont abandonné la représentation de l'anatomie de la femme telle que Galien la présentait.

Au 17^{ème}, grâce aux travaux de De Graaf, on a pu concevoir l'idée que les femmes produisaient des œufs. Cependant, on ne connaissait pas le rôle exact de ces œufs, ni même des spermatozoïdes dans la constitution du descendant, alors qu'on avait pu observer ces deniers au microscope.

Il fallut attendre les travaux du prêtre Spallanzani au 18^{ème} pour accepter l'idée de la participation des 2 types de gamètes dans la création d'un nouvel individu (mais les anciennes idées étaient toujours très présentes). On pensait tout de même encore que l'environnement dans lequel se développe l'œuf avait une influence sur la détermination du sexe, et par ces facteurs, on peut notamment retenir la température et la nutrition.

Au 19^{ème}, Geddes et Thomson ignoraient les travaux de Mendel et ont émis de nouvelles hypothèses sur la détermination du sexe : les facteurs qui favorisent l'accumulation de l'énergie et des éléments nutritifs prédisposent à avoir une descendance femelle alors que les facteurs qui favorisent l'utilisation de l'énergie et des éléments nutritifs prédisposent à avoir une descendance mâle. En réalité, la conception dans laquelle l'environnement avait une influence a perduré jusqu'au 20^{ème} siècle...

En 1902, McClung, qui travaillait sur les Insectes (Orthoptères et Hémiptères surtout), a essayé de montrer que l'environnement n'influe en réalité pas sur le déterminisme du sexe. On pense que c'est le 1^{er} à poser les bases de ce qu'on appellera la théorie de la détermination chromosomique du sexe. D'autres auteurs comme Correns ont émis l'hypothèse que, pour la majorité des espèces, on devrait arriver à la proportion une femme pour un homme en supposant que la femelle est

homozygote et le mâle hétérozygote pour un facteur déterminant le sexe (c'est le 1^e qui a utilisé les travaux de Mendel...).

Peu de temps après, les travaux de Stevens et de Wilson (1905) ont établi la corrélation existant entre le sexe et femelle et les chromosomes XX, et en parallèle la corrélation entre le sexe mâle et les chromosomes XY. Cependant, ils avaient déjà observé que certains mâles ne portaient qu'un seul chromosome X : tout cela a permis d'élaborer une hypothèse que c'est un composé nucléaire qui mène à l'élaboration du phénotype sexuel.

L'ensemble des travaux menés par la suite ont abondés dans le sens de cette dernière hypothèse : la détermination du sexe serait donc plutôt liée à une hérédité chromosomique plutôt qu'à un évènement fortuit de l'environnement. A l'heure actuelle, on sait que les facteurs à la fois chromosomiques et environnementaux contribuent au déterminisme du sexe : ainsi en fonction des espèces considérées, les facteurs internes ou externes seront prépondérant...

II) Le déterminisme chromosomique du sexe

1) Le cas général

Il fait savoir que le sexe peut se déterminer à plusieurs niveaux : chromosomique, gonadique, phénotypique (développement des organes génitaux) mais aussi nerveux (on a des différenciations de l'axe hypothalamo-hypophysaire notamment). Dans le cas de l'espèce humaine, on peut également parler de sexe psychologique et de sexe social.

Un individu peut provenir soit du bourgeonnement d'un autre individu (reproduction asexuée), soit du développement d'un œuf (reproduction sexuée) : les 2 processus ne sont pas exclusifs et ils peuvent même se succéder dans certaines conditions et chez certaines espèces (cas de l'Hydre). Dans la plupart des cas, l'œuf doit être fécondé pour se développer, mais il peut arriver que ce développement se fasse sans fécondation : c'est le cas de la parthénogenèse.

On peut alors arriver à plusieurs situations :

- les individus sont soit mâle soit femelle : on parle de gonochorisme
- les individus sont à la fois mâle et femelle : on parle d'hermaphrodisme

a) Les hétérochromosomes

On sait que c'est MacClung qui est à l'origine de la théorie du déterminisme chromosomique du sexe. Wilson avait supposé que les individus de sexe différent doivent être hétérozygotes ou homozygotes : il se basait simplement sur l'observation de 2 chromosomes qui ne se ressemblent pas dans les caryotypes (le grand X et le petit Y).

Cependant, les hétérochromosomes ne sont pas toujours discernables, mais dans les espèces gonochoriques, la sextration est toujours d'un mâle pour une femelle. On doit donc admettre qu'au moins une paire de chromosomes porte des allèles différents pour expliquer l'apparition des 2 sexes dans la descendance. Ainsi, on suppose que l'un des 2 chromosomes porte une région différentielle.

Les hétérochromosomes se distinguent des autres chromosomes par des critères morphologiques, mais aussi par des comportements différents au moment de la division cellulaire (mitose ou méiose). En effet, le ou les hétérochromosomes peuvent migrer aux pôles du fuseau avant ou après les autosomes : on parle alors respectivement de précession ou de succession.

De plus, la méiose répartir les hétérochromosomes dans les gamètes : si l'individu possède 2 hétérochromosomes identiques, alors on aura élaboration d'un seul type de gamète : on parle de sexe homogamétique. A l'opposé, il existe des cas où 50% des gamètes héritent d'un chromosome sexuel et 50% des gamètes héritent de l'autre chromosome sexuel : dans ce cas les hétérochromosomes sont différents et on parle de sexe hétérogamétique.

b) Type Drosophila et type Abraxas

Il existe en fait 2 grandes catégories d'espèces (cf TP)

- le mâle est hétérogamétique (type Drosophila) : il porte 2n autosomes et 2 hétérochromosomes sexuels différents, appelés X et Y, ou bien 2n autosomes et 1 seul hétérochromosome X (on dit qu'il est X0)

- la femelle est hétérogamétique (type Abraxas) : elle porte 2n autosomes et les 2 hétérochromosomes ZW, ou bien 2n autosomes et le seul chromosome Z (on dit qu'elle est Z0).

Pour affirmer cela, on doit montrer que l'hétérogamétie est bien l'apanage d'un des 2 sexes : on peut apporter des preuves par l'étude des caryotypes, à la condition que l'on puisse reconnaître les 2 hétérochromosomes (ils doivent être n plus discernables des autosomes). Ainsi, chez le Pleurodeles (2n = 24) où c'est la femelle qui est hétérogamétique, JC Lacroix a pu montrer grâce à ses études des chromosomes en écouvillon (= chromosome plumeux) que c'est la paire du chromosome n° 4 qui porte le segment différentiel.

Lorsque le caryotype ne permet pas de distinguer les 2 hétérochromosomes, Humphrey a proposé une expérience à partir de l'étude de l'Axolotl. On greffe l'ébauche présomptive d'une gonade mâle ZZ embryonnaire sur un embryon femelle ZW à la place de son futur ovaire. Au stade larvaire, les gonades sont parfaitement reconnaissables : on va alors exciser la gonade mâle greffée. On constate alors que la greffe de l'ébauche mâle a masculinisé la femelle, et après l'excision, on se rend compte que l'autre gonade élabore des spermatozoïdes. Finalement, à partir d'une femelle chromosomique, on a obtenu un nouveau mâle.

Une fois à l'âge adulte, on croise ce nouveau mâle avec une femelle normale : on a donc croisement de spermatozoïdes Z ou W avec des ovocytes Z ou W. A l'issue de la fécondation, on remarque que l'on obtient beaucoup plus de femelle que de mâles : la sextration est donc aberrante.

	Z	W
Z	ZZ (mâle)	ZW (femelle)
W	ZW (femelle)	WW (femelle)

Pour vérifier la nature du sexe hétérogamétique, Humphrey a choisi de continuer ses croisements : c'est ainsi qu'il s'est rendu compte que le croisement de certaines femelles avec un mâle normal aboutissait à la formation exclusive de femelles. Pour cela, il a dû admettre que les femelles utilisées pour ce 2^e croisement avaient une garniture chromosomique anormale...

	Z	Z
W	ZW (femelle)	ZW (femelle)
W	ZW (femelle)	ZW (femelle)

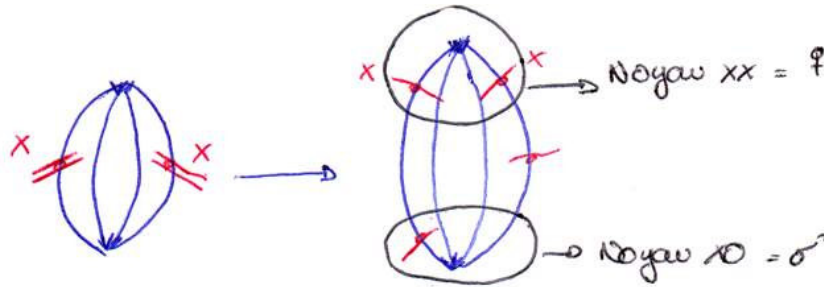
Si une femelle est capable d'engendrer les 2 sexes, elle est dite amphogène, mais si elle n'engendre qu'un seul sexe (uniquement des femelles), alors elle est dite thélygène. Dans ce cas, lorsque la descendance n'est représentée que par un seul sexe, on va parler de monogénie. Il semblerait qu'il existe dans certains cas rares des femelles qui n'engendrent que des mâles et on le qualifie alors d'arrhénogène....

En dehors des expériences menées chez l'Amphibien, on a pu réaliser le même type d'expérience chez les Poissons : on a ainsi pu y retrouver des femelles thélygènes, et dans ce cas, on doit forcément avoir des femelles ZW...

c) Les individus gynandromorphes

Certains individus sont particuliers car ils présentent des parties morphologiquement femelles et des parties morphologiquement mâles : on parle alors de gynandromorphie. C'est ainsi le cas chez certaines drosophiles (mâle : $6A + XY$) : on trouve une moitié gauche mâle et une moitié droite femelle.

Au moment de la caryocinèse d'un zygote XX (les 1^{er} divisions de segmentation ne s'accompagnent pas de cytotélerèse), on doit forcément supposer que l'on a une perte d'un chromosome X , de sorte que l'un des 2 noyaux fils a une constitution chromosomique $X0$. Si les divisions suivantes sont normales, alors on obtient bien une moitié femelle et une moitié mâle.



Chez la drosophile ce phénomène est très visible puisque le phénotype est différent chez les mâles et les femelles, mais cela existe également chez d'autres espèces. En tout cas, cela établit une parfaite corrélation entre le sexe de l'individu et son génotype.

La gynandromorphie peut également se rencontrer chez certains Lépidoptères (Bombyx du mûrier par exemple : femelle ZW) : dans ce cas, les individus sont issus d'œufs binucléés car le 1^{er} globule polaire n'a pas été expulsé... Chez cette espèce, on a polyspermie : les 2 noyaux femelles pourront donc fusionner avec 2 pronuclei mâle. Or, les femelles sont hétérogamétiques donc l'un des 2 noyaux renferme le chromosome Z alors que l'autre renferme le chromosome W : on aura donc formation de 2 syncaryons, dont l'apanage chromosomique sera différent.

On retrouve encore des exemples de gynandromorphie chez l'abeille, chez qui on peut trouver quelques œufs binucléés. Dans cette espèce, les femelles sont $32A + XX$ alors que les mâles sont $16A + X$ (les mâles sont toujours parthénogénétiques). Si un noyau spermatique fusionne avec l'un des noyaux femelles, on devrait s'attendre à obtenir un noyau XX et on ne peut pas expliquer facilement la gynandromorphie. En fait, on doit admettre que l'un des 2 noyaux n'est pas fécondé : il sera alors $X0$, alors que l'autre sera XX . On aura donc des individus mosaïque $XX/X0$ et $2n/n$.

On voit donc bien que le sexe est déterminé au moment de la fécondation : cela permet d'expliquer encore d'autres cas de figures, où les individus issus d'un seul et même œuf sont de même sexe. C'est ce qu'on appelle la polyembryonie, qui est naturelle chez le tatou : un œuf pourra donner jusqu'à 8 embryons différents, qui auront tous le même sexe... On retrouve ce phénomène chez certains Hyménoptères parasites et dans l'espèce humaine (jumeaux monozygotiques...).

-Rm- On ne doit jamais généraliser des phénomènes dans une classe d'animaux. Ainsi, la drosophile est une espèce monospermiqne alors que la plupart des autres Diptères supérieurs sont polyspermiqnes. De plus, chez la drosophile, on ne peut pas parler d'émission de globule polaire : l'achèvement de la méiose et la fécondation en tant que tels sont 2 événements séparés dans le temps.

En effet, lors de la 1^{er} division de maturation, on a formation de 2 noyaux haploïdes dont l'un est équivalent au 1^{er} globule polaire. Lors de la 2^{er} division de maturation, on a formation de 4 noyaux haploïdes, car le "globule polaire" n'a pas été expulsé. On sait que l'on a monospermie : le pronucleus mâle va fusionner avec le pronucleus femelle le plus proche de son point d'entrée et les autres dégènereront.

2) Le rôle des chromosomes sexuels et des autosomes dans la détermination du sexe

a) Chez la drosophile

Ce sont les travaux de Morgan sur l'hérédité liée au sexe qui ont pu montrer que le chromosome Y porte peu de gènes. En effet, les individus XXY sont des femelles apparemment normales alors que les individus XO ont un phénotype mâle. Il a alors pensé que le chromosome Y ne portait pas de gènes masculinisants.

Le chromosome Y intervient très tard dans le développement de la drosophile, puisqu'il n'entre en jeu qu'au moment de la spermatogenèse (en phase finale). Cela permet de conférer au spermatozoïde sa mobilité et donc son efficacité dans la fécondité.

D'autres types de recherches menées sur des drosophiles polyploïdes ont pu montrer que les gènes de la sexualité seraient en partie portés par des autosomes. On est arrivé à ce type d'hypothèses en faisant certains types d'expériences : on aboutit toujours à modifier le rapport du nombre de chromosomes X sur le nombre de lots d'autosomes X/nA

- les individus 6A + XY sont des mâles $\rightarrow X/nA = 1/2 = 0,5$
- les individus 6a + XX sont des femelles $\rightarrow X/nA = 2/2 = 1$
- les individus 4x3A + 4X sont des femelles $\rightarrow X/nA = 4/4 = 1$
- les individus 4x3A + 3X sont des individus intersexués $\rightarrow X/nA = 3/4$

La détermination du sexe de la drosophile serait donc le résultat d'une balance génique : les gènes de masculinité sont portés par les autosomes et les gènes de féminité par le X.

b) Chez les Vertébrés

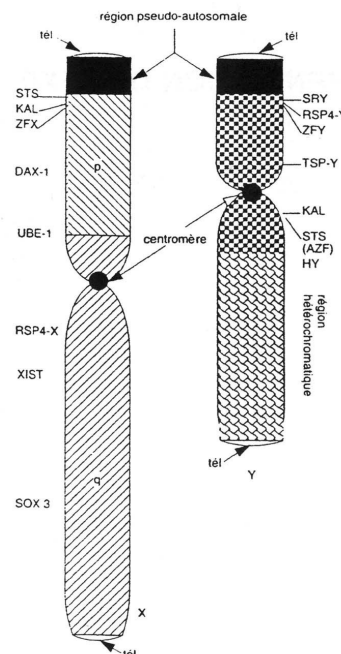
• *Structure des chromosomes sexuels*

Au niveau des chromosomes sexuels, il existe une région pseudo-autosomale où les gènes ont une origine ancestrale autosomale. Sauf variation consécutive à une mutation, les gènes portés par le X et le Y dans cette région sont donc équivalents. De plus, lors de la méiose, il se produit un CO obligatoire au cours de la gamétogenèse du mâle, mais les 2 chromosomes sexuels sont en général isolés dans une vésicule sexuelle.

Le chromosome Y et sa comparaison avec le chromosome X chez l'homme. Sur les bras courts (bras p) des deux chromosomes figure en noir la partie terminale pseudo-autosomale qui permet leur appariement.

Sur le chromosome Y, région portant le déterminant sexuel, SRY et ZFY homologue de ZFX sur le chromosome X. Sur le bras long (bras q) de Y se trouvent le gène HY encore fonctionnellement mal défini et des gènes (AZF) codant pour la spermatogenèse ; leur absence entraîne une azoospermie (Kobayashi K. et al., *Hum. Mol. Genet.*, 1994, 3, 1365-1367). Les apports autosomaux sur le chromosome Y ont donné lieu à des délétions et à des remaniements comme le montre la position relative sur X et Y des gènes KAL, STS, RSP4 ; le gène SOX 3 sur le chromosome X, présente de fortes analogies avec SRY. Sur le chromosome X, la partie (a) est celle conservée du chromosome ancestral ; la partie (b) est un apport autosomal ayant précédé celui de la région terminale pseudo-autosomale.

KAL = gène dont la mutation entraîne anosmie et hypogonadisme hypogonadotrope (Syndrome de Kalmann-De Morsier). STS = stéroïde sulfatase. RSP4 = protéine d'une sous-unité des ribosomes. TSP-Y : *testis specific protein*. Tél. = télomère. (Il existe une très courte partie pseudo-autosomale à l'extrémité des bras longs de X et de Y, non figurée). Sur le chromosome Y selon les ordres de Mammifères, les gènes peuvent être fonctionnels mais peu exprimés ou être de pseudogènes.



Outre cette région, on retrouve un certain nombre de gènes particuliers : autant sur le X que sur le Y, un certain nombre de gènes sont comparables mais ils n'occupent pas le même locus. C'est par exemple le cas des gènes STS et KAL. On pense que l'on a dû avoir des remaniements chromosomiques au cours de l'évolution : en effet, on a eu apparition de 2 cassures sur le bras court du chromosome Y. Le segment ainsi obtenu s'est inversé, puis s'est inséré au niveau du bras long, ce qui explique la différence de locus.

• *Les étapes de la mise en évidence des gènes maîtres*

Chez le Poisson *Oryzias latipes*, on a pu transformer des embryons XY initialement mâles en femelles fertiles : pour cela, on doit les traiter hormonalement par le 17β -oestradiol. Dans la descendance de ces femelles phénotypiques, on obtient des individus mâles YY viables. Cela démontre donc que chez certains Vertébrés, l'absence du chromosome X n'a pas de conséquences létales, à l'opposé des Mammifères.

Au cours de l'évolution, le chromosome X s'est spécialisé, et il est rapidement devenu indispensable. Ainsi chez la souris ($2n = 40$, type *Drosophila lygaeus*), les individus X0 sont des femelles normales : c'est donc que l'absence du Y ne porte pas à conséquence. Dans le cas des caryotypes XXY, on a formation de mâles stériles.

Ces 2 exemples prouvent le chromosome Y des Mammifères porte des gènes de structures et/ou des gènes régulateurs qui gouvernent la différenciation mâle. De plus, on a pu montrer que ces gènes sont portés sur le bras court du chromosome Y : en effet, la délétion du bras court du Y entraîne la formation d'individus de phénotype femelle, identique à celui obtenu pour le génotype X0.

Chez certains Marsupiaux (genre *Perameles* et *Isodon*), presque toutes les cellules somatiques mâles sont X0, et seules les spermatogonies sont XY. On a donc un processus d'élimination du chromosome Y dans les cellules somatiques, et un seul X permet donc un développement somatique normal. D'autre part, on peut créer des souris chimères 39,X/41,XY : dans ce cas, on a eu segmentation anormale du zygote par migration d'un seul côté des 2 chromatides Y sœurs. Les souris ainsi obtenues présentent uniquement des spermatogonies XYY, alors que les spermatogonies X0 sont éliminées.

Dans l'espèce humaine, la perte de la région distale du bras long du chromosome Y est compatible avec la différenciation de la gonade, mais la spermatogénèse ne se réalise pas : c'est ainsi que l'on a pu mettre en évidence l'importance des gènes HY et STS.

Chez les Mammifères, les gonocytes XX peuvent bien évidemment effectuer l'ovogénèse, mais ils peuvent également réaliser les phases précoces de la spermatogénèse. De la même manière, les initiales germinales XY réalisent la spermatogénèse mais également la phase de petit accroissement de l'ovogénèse. Toutes ces données constituent une preuve indirecte de l'importance du chromosome Y dans la spermatogénèse, mais également l'importance des interactions entre cellules germinales et cellules somatiques au cours de la gamétogénèse.

Toutes ces études montrant l'importance du chromosome Y dans le développement humain a mené à supposer l'existence d'un gène TDF pour Testis Determining Factor. On a longtemps hésité sur la nature de ce gène : on a songé au gène HY, situé sur le bras long du chromosome Y. Cependant, les individus présentant la délétion de cette partie du Y ont un phénotype masculin et possèdent des testicules. Le gène ZFY a été le 2nd gène envisagé, mais là encore il ne convient pas : en effet, il n'est pas porté par le chromosome Y chez les Marsupiaux, même chez ceux du type *Drosophila lygaeus*.

A priori, le gène TDF doit se trouver sur le chromosome Y de tous les Mammifères dont la détermination du sexe est de type XY. La séquence recherchée doit donc être portée sur le Y, et plus précisément sur le bras court (puisque la délétion du bras long assure quand même la formation des testicules). De plus, cette séquence devrait être modifiée ou absente chez les individus XY de phénotype femelle et exprimée lors de la différenciation testiculaire chez les mâles. Il a fallu attendre 1990 pour localiser et identifier ce gène : c'est le gène SRY (noté Sry chez la souris), pour Région du Y déterminant le Sexe".

Afin de comprendre le rôle exacte du gène SRY, on a réalisé de la transgénèse chez la souris : on isole un fragment d'ADN de 24 à 25 kbases dont la séquence est identique chez la souris et chez l'humain, et que l'on suppose contenir SRY. Par transgénèse, on fait alors exprimer ce gène humain chez des souris XX: on a eu des résultats différents selon que la séquence était isolée à partir du génome humain ou murin, ce qui laisse à penser que l'on a peut-être une spécificité d'espèce.

Dans tous les cas, on a réussi à fabriquer des individus possédant des gonades mâles avec un génotype XX additionné du seul gène SRY. C'est donc que la séquence isolée contient bien le gène TDF, et la présence seule du gène SRY ou Sry est suffisante pour la différenciation des gonades.

Le gène SRY a une expression mono-allélique : il code pour une protéine de 223 acides aminés qui présente une boîte HMG (High Mobility Group). Cette boîte permet la fixation de la protéine sur l'ADN, ce qui entraîne la courbure de ce dernier. Or, la modification de la conformation de l'ADN entraîne une modification de la transcription : on peut donc considérer SRY comme un facteur de transcription.

Après la découverte du gène SRY, qui est le véritable gène maître, on a pu mettre en évidence l'existence d'autres gènes qui ont également un rôle essentiel dans la formation des testicules. C'est ainsi le cas du gène XIST (bras long du chromosome X) et de Sox-3 : ce dernier présente une forte homologie avec le gène SRY, mais il ne s'exprime pas dans le testicule...

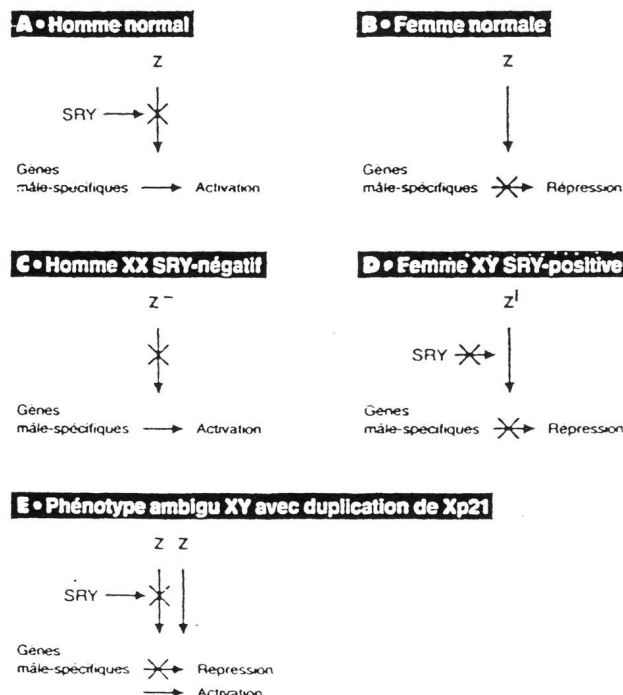
• *Les cas particuliers*

Des études sur les humains ont pu mettre en évidence des situations assez étonnantes : ainsi des individus XX étaient des mâles alors que des individus XY avaient un phénotype féminin. Ces situations peuvent être expliquées de plusieurs manières :

1. CO anormal : Au moment de la méiose, on a appariement du X et du Y au niveau de la région pseudo-autosomale : l'établissement d'un CO obligatoire permet l'échange des allèles des gènes situés dans cette portion. Cependant, il peut arriver qu'un CO se produise dans une autre région. En effet il existe des gènes homologues entre les 2 chromosomes sexuels : c'est par exemple le cas des gènes ZFX et ZFY qui sont suffisamment proches pour être le point de départ d'un CO. On peut également imaginer que le CO obligatoire concerne une zone légèrement plus étendue ou qu'on ait formation d'un CO inégal.

Dans tous les cas, le chromosome X peut finalement acquérir le gène SRY : les individus qui se développent alors pourront être des mâles XX^{SRY+} ou des femelles XY^{SRY-} . Ce processus que l'on observe au cours de la méiose peut également se produire lors du développement embryonnaire. En effet, si on place des embryons avec des substances blastogènes, il peut arriver que l'on ait rupture des chromosomes et donc soudure du fragment SRY sur le chromosome X...

2. Inactivation d'autres gènes : Chez un homme normal, les gènes mâles spécifiques ne s'expriment que si la synthèse du produit d'un protagoniste Z est inhibé par la protéine SRY. Ceci dit, il existe des cas très rares pour lesquels la présence du gène SRY sur le chromosome Y n'entraîne pas le phénotype mâle : on obtient ainsi des femelles XY^{SRY+} .



On peut arriver à ce phénotype sur on considère plusieurs mutations ponctuelles du gène SRY au niveau de la boîte HMG. On doit supposer que ces mutations provoquent une modification de la structure 3D de la protéine SRY, ce qui l'empêche d'agir sur le gène codant pour Z : on dit que Z devient indépendant à l'action de SRY.

A l'opposé, il existe des mâles XX^{SRY-} : dans ce cas, le gène SRY est absent, et on doit forcément supposer que le gène codant pour Z a subi une mutation, ce qui empêche l'inactivation de gènes mâles-spécifiques. D'autres individus présentent une ambiguïté sexuelle : ce sont des individus mâles XY^{SRY+} , mais qui présentent des tendances féminines.

Dans ce cas, on a en réalité duplication d'une région du X, où l'on retrouve le gène DAX1 codant très certainement pour le protagoniste Z. Dans cette situation, le produit du gène SRY ne sera pas en quantité suffisante pour inhiber les 2 exemplaires du gène, et on aura donc quelques traits féminins...

3) L'inactivation du X

a) Compensation de dosage génique et empreinte génomique parentale

Il existe 2 chromosomes X chez la femme pour seulement un chez l'homme : cela entraîne la nécessité d'une compensation de dosage génique. La mise au silence de l'un des chromosomes par inactivation permet alors de rétablir la quantité de produits synthétisés par le X chez le mâle et la femelle. C'est un processus que l'on ne doit pas confondre avec l'empreinte génomique parentale EGP, qui se concrétise par l'expression mono-allélique de certains gènes, portés sur le chromosome X ou sur les autosomes. Dans certains cas, seul l'allèle paternel sera exprimé, mais pour d'autres gènes, c'est l'allèle maternel qui sera le seul à s'exprimer. On dit que les gènes concernés sont soumis à empreinte, cad qu'ils sont "imprimés".

Ces 2 phénomènes présentent cependant un certain nombre de similitudes quant aux mécanismes mis en œuvre pour la répression des gènes ou du chromosome entier. En effet dans les 2 cas on a intervention de méthylations et de transcription d'ARN non codant. Ceci dit, tous les gènes portés par le chromosome X inactivé ne sont pas inactifs : ainsi des gènes proches de la région pseudo-autosomale ou portés par le bras court du X continuent à s'exprimer.

De plus, le chromosome X inactivé se présente sous forme hétérochromatique : il constitue le corpuscule de Barr, et on le note souvent Xi. Il est en réalité constitué par de l'hétérochromatine facultative, cad que la condensation est réversible, contrairement aux régions péri-centromériques.

L'inactivation du X tout comme l'EGP est un phénomène épigénétique : elle modifie l'expression des gènes sans pour autant modifier la séquence des nucléotides. L'inactivation du X sera transmise de façon clonale d'une cellule mère à ses cellules filles dans les cellules somatiques, où elle est d'ailleurs stable et irréversible. Par contre, l'inactivation du X tout comme l'EGP sont réversibles dans les cellules de la lignée germinale, et les 2 levées se font pendant la gamétogenèse.

L'étude de l'inactivation du X a été notamment réalisée chez les Marsupiaux car dans ce cas elle fait intervenir l'EGP, et chez ces individus, on a remarqué que c'est le chromosome X paternel qui est préférentiellement inactivé.

Chez les embryons femelles d'Euthériens au stade blastocyste (stade pré-implantatoire), on remarque que l'EGP du trophoblaste est maintenue et que dans ces cellules c'est là aussi le X paternel qui est préférentiellement inactivé. On pourrait comprendre ce phénomène car les tissus que formera le trophoblaste sont en contact étroit avec les tissus maternels (donc cela limitera les rejets...). Par contre, dans les cellules du bouton embryonnaire, l'EGP est toujours effacée, et l'inactivation du X affectera au hasard le X maternel ou le X paternel. Cela signifie que l'on aura un embryon mosaïque, où les proportions de X paternel et maternel seront proches de 50%.

Finalement, l'inactivation du X revient à supprimer l'expression des gènes de l'un des X, ce qui fait que seul l'un des allèles s'exprimera. Il existe des situations où l'un des gènes du chromosome X porte une mutation récessive. Pourtant, malgré l'inactivation de l'un des X au hasard (et donc du X portant l'allèle sauvage), les femmes n'exprimeront jamais la maladie : c'est ainsi le cas du daltonisme ou de l'hémophilie, où les femmes sont des porteuses saines.

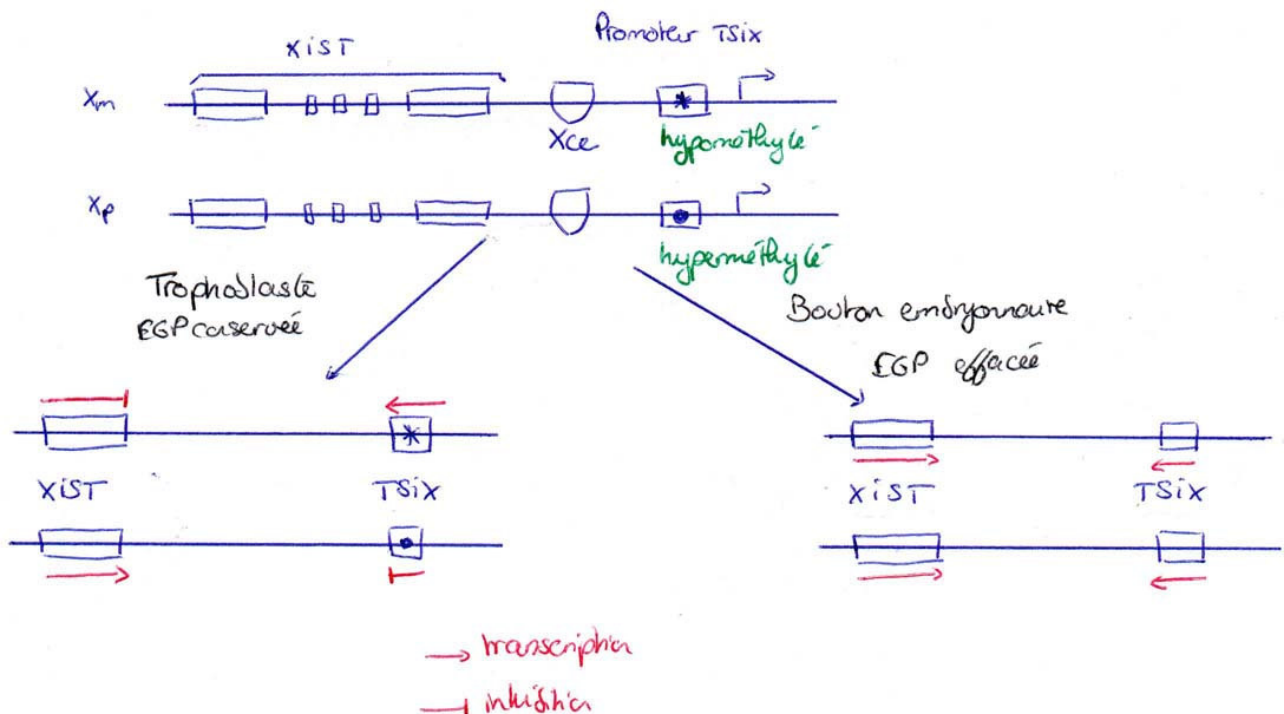
b) Les processus moléculaires mis en jeu

Dans le phénomène d'inactivation du X, 2 gènes sont principalement impliqués : ce sont les gènes XIST (= Xist chez la souris → transcrit spécifique du X inactivé) et TSIX (= Tsix chez la souris). Ces 2 gènes se localisent à proximité l'un de l'autre sur le chromosome X, dans la région XIC (centre d'inactivation du X). Dans cette région particulière, on retrouve également le gène Xce (élément de contrôle du X).

La délétion de la région XIC de l'un des 2 chromosomes X de la femelle protège le chromosome X délété de l'inactivation. Le gène XIST est constitué de plusieurs exons, et le transcrit primaire subit comme tous les autres gènes un épissage puis une poly-adénylation en 3'. Cependant, l'ARN XIST de grande taille (15000 nucléotides chez la souris, 17000 chez l'homme) ainsi obtenu n'est pas traduit en protéines : c'est donc un ARN non codant. Le gène TSIX est également un ARN non codant, et il correspond à l'anti-sens de l'ARN XIST. On a constaté que le gène XIST n'est transcrit qu'à partir du X inactif, mais son expression précède toujours l'inactivation du X.

De nombreux travaux ont montré qu'il existe une corrélation entre le degré de méthylation des îlots CpG situés au niveau des régions régulatrices des gènes et l'activité transcriptionnelle de ces mêmes gènes. Ainsi, lorsque le promoteur de XIST est méthylé, alors le gène est réprimé. On a pu vérifier ce phénomène en suivant l'inactivation du X dans des cellules mâles : on les met en culture en présence de 5-aza-cytidine, qui est un inhibiteur des DNA méthyl transférase (donc on empêche l'inactivation). On voit qu'au fur et à mesure que les cellules se divisent, le gène XIST s'exprime de plus en plus : cela signifie que le chromosome X va finir par être inactivé (alors qu'on est chez le mâle !!!).

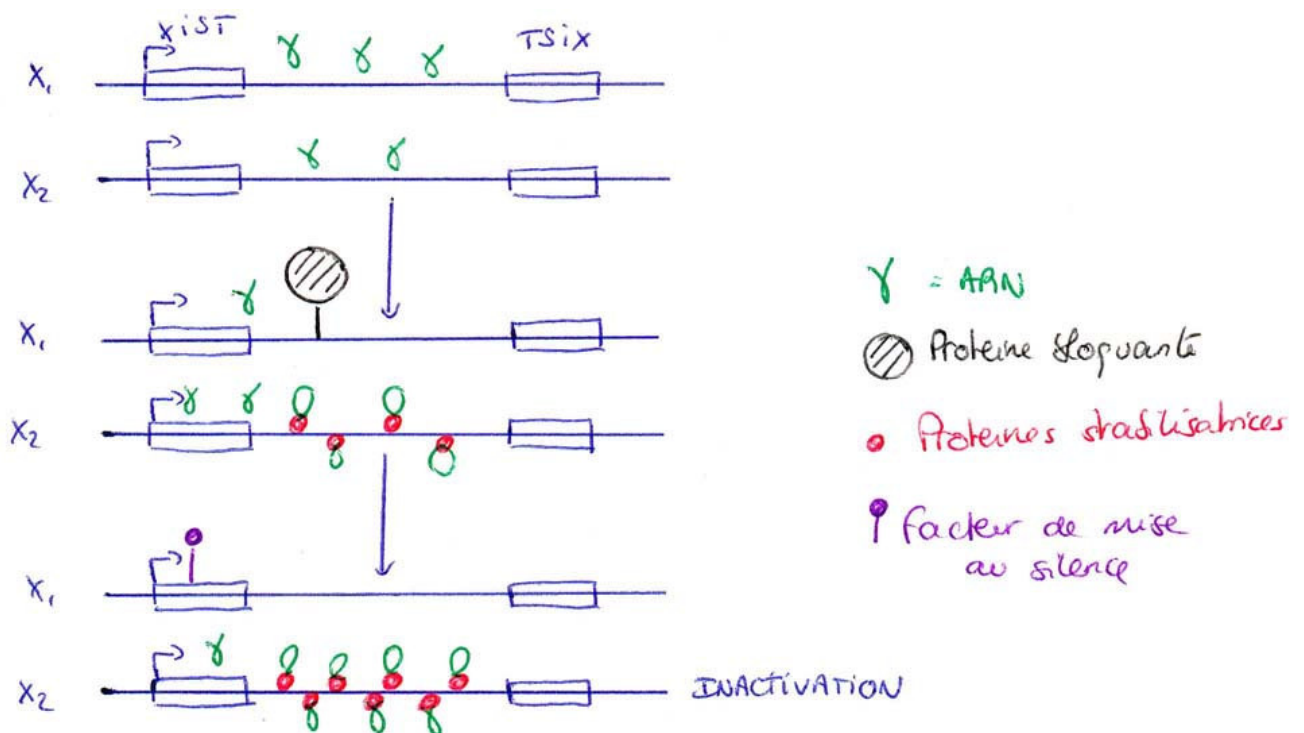
En réalité, le processus d'inactivation semble comporter 3 étapes : initiation, propagation et stabilisation. L'étape d'initiation correspond à l'expression du gène XIST, mais au départ, ces ARN non codant sont instables. L'étape de propagation va consister à stabiliser ces molécules, ce qui permettra à l'ARN de se répandre tout le long du chromosome qui l'exprime. Cette stabilisation se fait grâce à la liaison de ces ARN avec des protéines, elles-mêmes en contact avec les protéines de la chromatine.



L'étape de stabilisation enfin s'accompagne de la modification de la chromatine : en particulier, on assiste à des méthylations des promoteurs, à des désacétylation des histones. De plus, on a intervention de Macro-2a, et tout cela mène à l'hétérochromatinisation du chromosome X.

On a pu constater que le gène TSIX était soumis à empreinte : ainsi dans les cellules du trophoblaste e l'embryon mâle et dans les cellules des embryons femelles, TSIX ne s'exprime qu'à partir du chromosome maternel. Chez les embryons mâles, on peut comprendre ce phénomène puisque seul le chromosome X maternel est présent, mais cela signifie que dans les jeunes embryons femelles, c'est le chromosome paternel qui est inactif. De plus, l'expression de TSIX et de XIST est exclusive : cela signifie que si TSIX s'exprime sur le chromosome maternel, alors XIST ne pourra pas s'exprimer à partir de ce même chromosome. Ceci dit, dans les embryons femelles, on doit distinguer 2 situations, selon que l'on se place dans le trophoblaste ou dans le bouton embryonnaire, puisqu'on a levée de l'EGP ou non.

Dans les cellule du bouton embryonnaire, l'EGP est levée donc les gènes XIST et TSIX peuvent s'exprimer à partir des 2 chromosomes. Cependant, du fait de leur instabilité, les ARN XIST vont rapidement être dégradés et ils n'entraînent l'inactivation d'aucun X. Dans un 2^e temps, on a expression d'un gène autosomique : les protéines ainsi formée vont se placer alternativement sur l'un des 2 chromosomes. Au bout d'un moment, cet élément finit par se fixer au hasard sur l'un des 2 chromosomes X, au niveau du site Xce.



Sur le chromosome où Xce est occupé par la protéine, XIST continue à s'exprimer à un faible taux, mais l'ARN reste instable. Sur l'autre chromosome, on constate que la synthèse de l'ARN XIST devient plus importante, à tel point qu'il commence à se répandre le long du X. Cela permet alors de réprimer l'expression de certains gènes proches, et notamment TSIX. On assiste alors aux étapes de propagation puis de stabilisation : ce sera le X inactivé. Sur le chromosome dont le site Xce est bloqué par la protéine, l'expression de TSIX et de XIST va s'arrêter : ce sera le chromosome actif.

Dans les cellules du trophoblaste, on a vu que l'EGP n'était pas effacée. De plus, on n'assiste jamais à la fixation d'un facteur bloquant : on pense que c'est l'EGP initial qui impose l'inactivation de l'un des X. En effet, sur le chromosome maternel, le promoteur de TSIX est hypométhylé : ce gène pourra donc s'exprimer, ce qui empêche l'expression de XIST. Par contre, sur le chromosome paternel, le promoteur de TSIX est hyperméthylé : ce gène ne s'exprimera pas, et c'est le gène XIST qui s'exprimera.

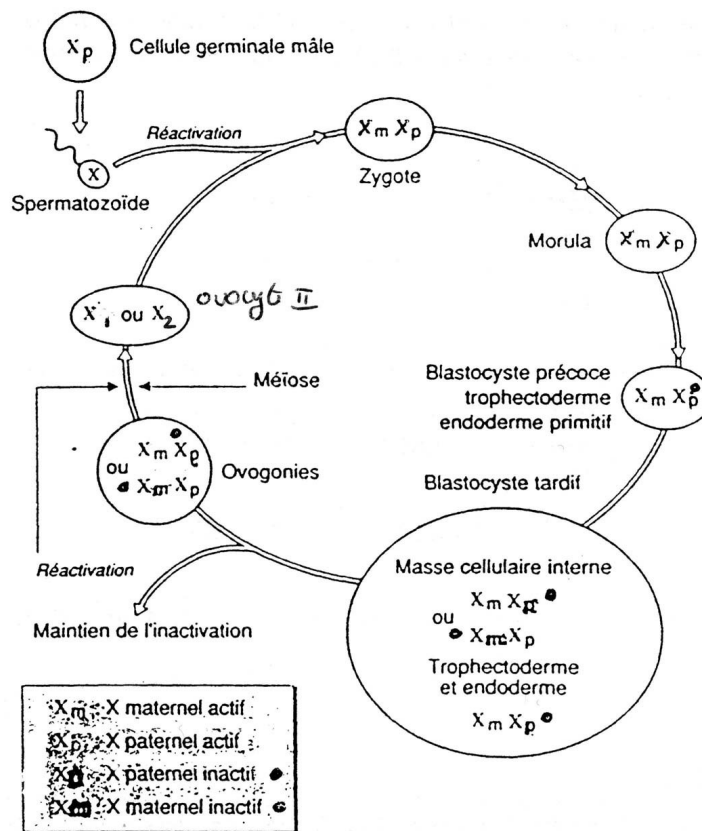
Tout comme dans le cas des cellules du bouton embryonnaire, les ARN XIST ont une durée de vie très courte, mais dès que les protéines stabilisatrices sont présentes, alors on a formation de complexes XIST-protéines très stable, qui pourront se répandre tout au long du chromosome X

paternel. Sur le chromosome X maternel, l'expression de TSIX va progressivement s'éteindre, et il ne sera plus transcrit .

-Rm- Lorsqu'on a un surnombre de chromosomes X, on peut se demander comment se fait le comptage des chromosomes X. Certaines études montrent que le facteur autosomal bloquant va simplement hésiter entre plusieurs X au lieu de 2. Seul le chromosome choisit restera actif, alors que tous les autres vont progressivement s'inactiver.

c) Chronologie de l'activation/inactivation du chromosome X au cours du développement embryonnaire

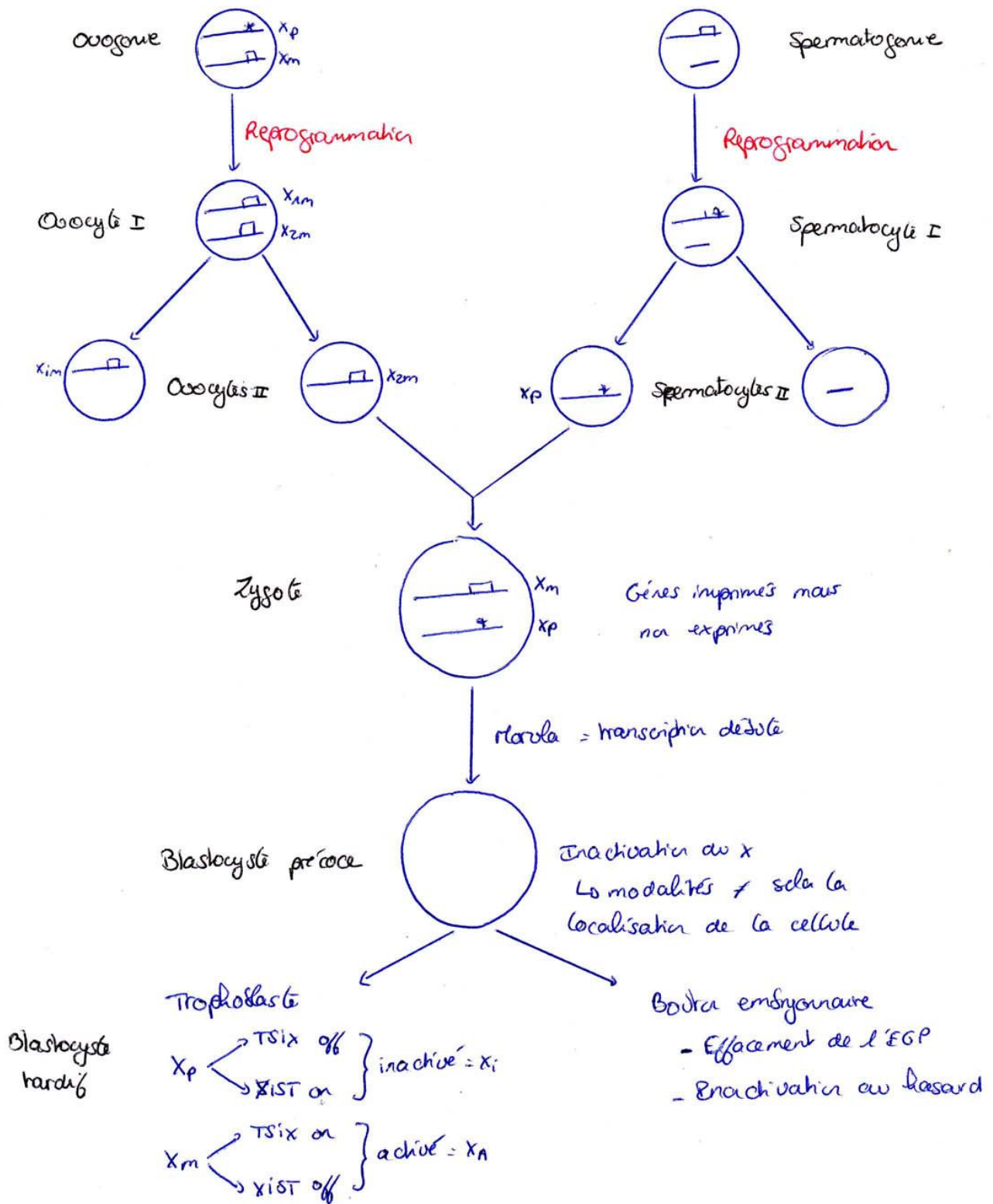
Les ovogonies se comportent comme les cellules somatiques : l'un des 2 chromosomes sera inactivé au hasard. Lors de la méiose, on a réactivation du chromosome X inactivé et mise en place d'une nouvelle empreinte : au départ on avait une empreinte maternelle et une empreinte paternelle. Grâce à la reprogrammation, on aura 2 chromosomes maternels : cela signifie que les 2 gènes TSIX seront hypométhylés. On ne pourra plus parler de chromosome maternel ou paternel, donc on note X_{1m} et X_{2m} .



Chez le mâle, les spermatogonies refferment le chromosome X maternel et le Y. Au moment de la gamétogenèse, tout comme chez la femelle on a mise en place d'une nouvelle empreinte : le X maternel devient X paternel, et le gène TSIX sera hyperméthylé. Lors de la fécondation, si on a formation d'un embryon femelle, on a rencontre du X_p et de l'un des 2 X_m : le zygote possèdera donc un gène TSIX soumis à empreinte. Le cycle va alors recommencer : jusqu'au stade morula, les gènes sont soumis à empreinte mais ils ne s'expriment pas. Près la transition blastuléenne, les 2 gènes vont être exprimés ou non selon leur localisation dans le blastocyste :

- dans le trophoblaste, c'est le XIST paternel qui s'exprime, et donc le chromosome inactivé sera le X paternel
- dans le bouton embryonnaire, on a effacement de l'EGP inactivation au hasard de l'un des 2 chromosomes X.

Après cela, on va assister à des processus de maintien, à la fois pour l'EGP et pour l'inactivation du X.



-Rm- On ne sait pas encore comment le gène TSIX inhibe l'expression du gène XIST (et inversement) : il se pourrait que les 2 ARN s'associent pour former une structure double-brin, mais il se pourrait également que l'ARN TSIX agisse directement sur la transcription du XIST.

Ceci dit, on comprend que l'effacement de l'empreinte au moment de la méiose est essentiel : cela permet d'avoir une expression différentielle des gènes des 2 chromosomes X. Si 1 nouvelle empreinte n'est pas apposée et que l'on a rencontré par exemple de 2 chromosomes X maternels, alors en général les embryons ne se développent pas. Les rares embryons qui survivent sont en général malingres et présente de nombreuses anomalies...

III) La détermination du sexe gonadique

On sait que chez la drosophile, le sexe par défaut est le sexe mâle. Par contre il semblerait que chez les Mammifères, il n'existe aucun sexe par défaut : ainsi des facteurs spécifiques seraient nécessaires dans les 2 cas...

1) Les protagonistes

Chez une femme XX, on a supposé que le gène Z inhibant l'expression des gènes mâles-spécifiques était porté par le X. Chez l'homme normal XY, l'action du produit Z est inhibée par la protéine SRY : on a donc un signal de double-répression.

On a vu qu'il existe quelques cas de figures originaux : des femmes XY^{SRY+} portent une mutation du gène Z, de telle manière que SRY ne puisse plus réaliser son inhibition sur Z. De la même manière, des hommes XX^{SRY-} présentent une mutation du gène Z, qui est alors incapable de réprimer les gènes mâles-spécifiques. D'autre part, pour des individus de génotype X0, on a un développement d'ovaires. Enfin, il existe des individus au phénotype ambigu : ils ont un génotype XY et présentent une duplication d'une région du bras court du X, appelée Xp21 → cela peut entraîner une réversion sexuelle.

Les gènes de la famille Sox (SRY-HMG box containing) ont des boîtes HMG comme celles des protéines non histones entrant dans la structure de la chromatine. On connaît une vingtaine de gènes Sox, mais on ne connaît pas réellement les cibles des protéines ainsi codées. Le gène Sox-9, lorsqu'il est muté, est responsable du "campomélisme" ou dysplasie campomélique : les individus concernés présentent un grand nombre d'anomalies osseuses et cartilagineuses. De plus, ils présentent une inversion sexuelle : en réalité, ils présentent le même phénotype que les individus qui ont subi une délétion du bras court du X.

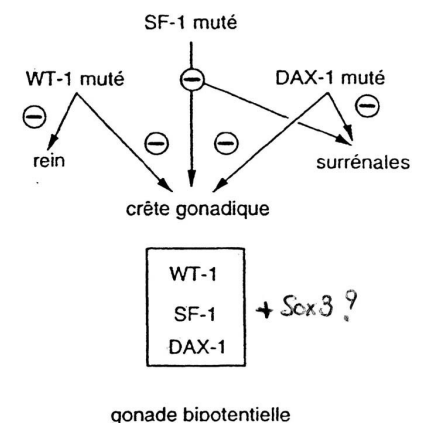
C'est donc que le déterminisme du sexe et le développement de la gonade repose sur un grand nombre de protagonistes, que l'on ne connaît d'ailleurs pas tous.

-Rm- Le gène Sox-3 est situé sur le bras long du chromosome X (cf figure supra) : lorsqu'on a comparé les boîtes HMG de sox-3 et de SRY, on a retrouvé une homologie de 74%. En fait, ce sont les 2 gènes les plus proches de la famille Sox. On pense que ces 2 gènes dérivent d'un ancêtre commun : en effet, Sox-3 s'exprime dans les crêtes génitales, tout comme SRY. Si cette expression est spécifique pour SRY, Sox-3 s'exprime également dans d'autres tissus, et notamment dans les tissus nerveux.

Ceci dit, mis à part Sox-2 que l'on connaît bien (il s'exprime au niveau du cristallin et y stimule l'expression de gènes spécifiques), les cibles de tous les autres gènes Sox, et donc de Sox-3 ne sont pas encore connues. De fait de la présence de la boîte HMG, ils vont certainement agir comme des facteurs de transcription, mais on ne connaît pas les gènes régulés.

Si le gène SF-1 (bras long du chromosome 9) est muté, les surrénales et la crête génitale ne se forment pas. On obtient exactement les mêmes résultats si on mute WT-1 (bras long du chromosome 11) ou DAX-1 (bras court du chromosome X) : c'est donc que ces 3 gènes sont impliqués dans la formation précoce de la gonade, et donc de la gonade indifférenciée. Du fait du domaine d'expression de Sox-3, on peut se demander si ce gène intervient également.

D'autre part, on peut remarquer que la formation de la gonade et des reins semble se faire de manière parallèle. On peut donc penser que la néphrogenèse implique non seulement les gènes régulateurs de la différenciation sexuelle, mais aussi certaines hormones assurant la différenciation de la gonade à partir d'un organe indifférencié.

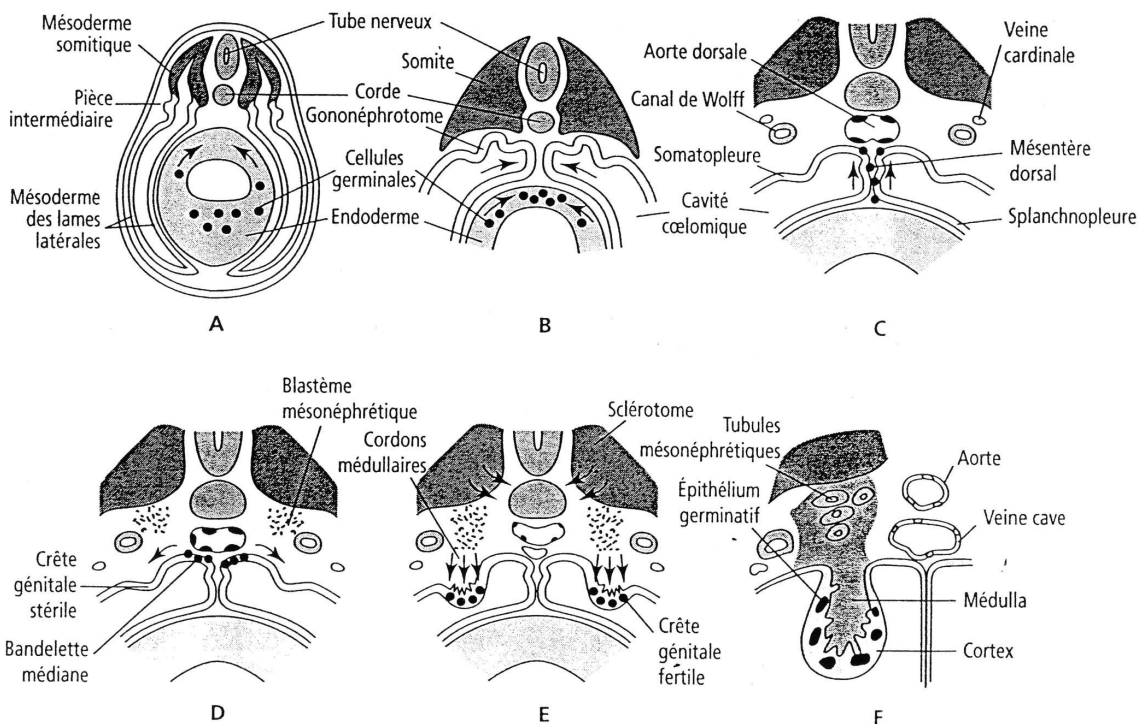


2) La formation des crêtes génitales

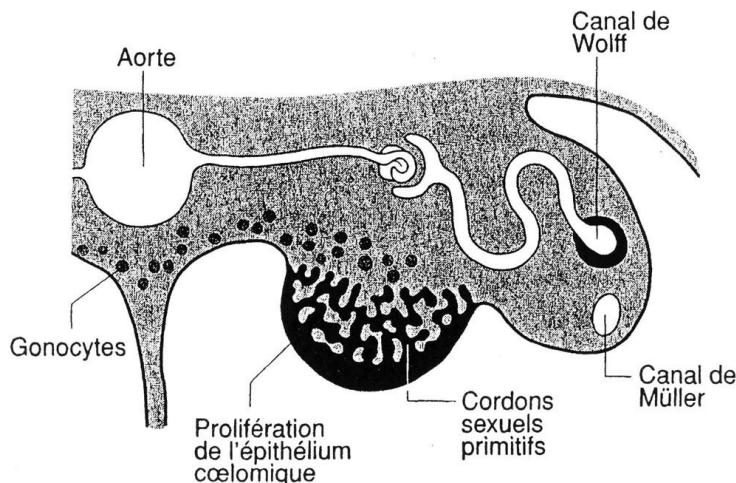
a) Formation d'une gonade indifférenciée

Les ébauches gonadiques neutres apparaissent sous la forme de 2 invaginations longitudinales. Elles se développent à partir de la somatopleure et de la splanchnopleure, de part et d'autre du mésentère dorsal : elles correspondent donc à un épaissement et à un creusement de l'épithélium cœlomique.

Chez l'embryon humain, les crêtes se forment sur le bord interne du mésonephros, au stade neurula âgée, soit à la fin de la 4^e semaine de gestation. Dans un 1^{er} temps, les ébauches gonadiques sont dépourvues de cellules germinales. Les gonocytes primordiaux ne vont gagner les crêtes génitales qu'à la fin de la 6^e semaine, mais on est capable de les repérer dès la 3^e semaine. On peut ainsi suivre leur migration active le long du mésentère dorsal, de l'intestin postérieur vers les crêtes.



La migration est orientée grâce à la sécrétion de substances chimiotactiques par les crêtes : d'après les résultats expérimentaux, il semblerait que c'est GDF9 (super-famille des TGF β) qui est impliqué. Ce stade de la gonade indifférenciée dure un certain temps. De plus, pendant la colonisation des crêtes génitales par les gonocytes, on assiste à la prolifération de l'épithélium cœlomique : cela entraîne la formation de cordons sexuels primitifs en contact avec la surface épithéliale.



b) L'évolution testiculaire

Si l'individu est génétiquement mâle, alors l'évolution des cordons sexuels va continuer : on les appelle alors cordons testiculaires. Ils envahissent la partie médullaire de la gonade en direction du hile, mais ils perdent rapidement leur contact avec la zone corticale. Entre les cordons et l'épithélium cœlomique se glissent des cellules mésenchymateuses : elles formeront l'albuginée du testicule.

Au fur et à mesure de la différenciation, les gonades s'intègrent dans les cordons testiculaires ; pour cela, le cortex finit par involuer. Vers le 4^e mois de gestation, les cordons testiculaires prennent l'aspect d'anses ou de fer à cheval, dont les extrémités se rapprochent pour former plus tard les tubes droits.

Pendant la vie fœtale, les cordons testiculaires ne sont constitués que de gonocytes primordiaux, entourés par des cellules de soutien. Ces dernières évolueront plus tard en cellules de Sertoli. D'autre part, les cordons vont rester pleins jusqu'à la puberté, mais ils vont ensuite se creuser : ils deviennent alors les tubes séminifères, qui se connectent tous au niveau de rete testis. Les canalicules du rete testis vont ensuite se rejoindre au niveau du tubule mésonéphrétique, et deviennent alors les canaux efférents. Ces derniers se connectent au canal de Wolff, qui se différenciera chez le mâle en canal déférent.

Des cellules interstitielles apparaissent au cours de la mise en place des tubes. Elles se placent au milieu des tubes entre le 1^e et le 6^e mois de gestation, et elles constitueront la partie hormonale de la gonade, c'est-à-dire les cellules de Leydig.

c) L'évolution ovarienne

Les cordons sexuels primitifs se fragmentent dans la zone médullaire en petits morceaux irréguliers. À l'inverse du mâle, l'épithélium cœlomique continue à proliférer, ce qui permet une nouvelle poussée de cordons sexuels. On les appelle cordons sexuels corticaux (= secondaires), qui vont plus ou moins se détacher de l'épithélium (mais ils gardent quand même un contact) puis se fragmenter.

Les gonocytes primordiaux sont devenus des ovocytes : ils vont rapidement se diviser par mitoses, et entrent immédiatement en prophase I. Elles s'entourent alors de cellules provenant de l'épithélium cœlomique : ce sont les futures cellules folliculaires. C'est ainsi que se forment les follicules primordiaux dans la partie corticale de l'ovaire. Les cellules folliculaires s'entoureront elles-mêmes de cellules issues du mésenchyme mésonéphrétique, qui formeront les thèques.

3) La différenciation des conduits génitaux

Les conduits génitaux n'ont pas la même origine chez le mâle et chez la femelle : ainsi ce seront les canaux de Wolff chez le mâle et les canaux de Muller chez les femelles. L'évolution de ces canaux se réalise en étroite association avec les cellules permettant la néphrogenèse.

Dans un 1^e temps, les canaux de Wolff et de Muller sont tous les 2 présents, et ce quelque soit le sexe génétique. Dans le cas d'une évolution mâle, les cellules de Sertoli sécrètent l'hormone anti-mullerienne (= MIS = substance inhibitrice des canaux de Muller) appelée le plus souvent AMH. Cette hormone est une glycoprotéine dimérique très riche en cystéine, ce qui permet l'établissement de nombreux ponts disulfure : elle va agir sur les canaux de Muller, qui finissent par dégénérer.

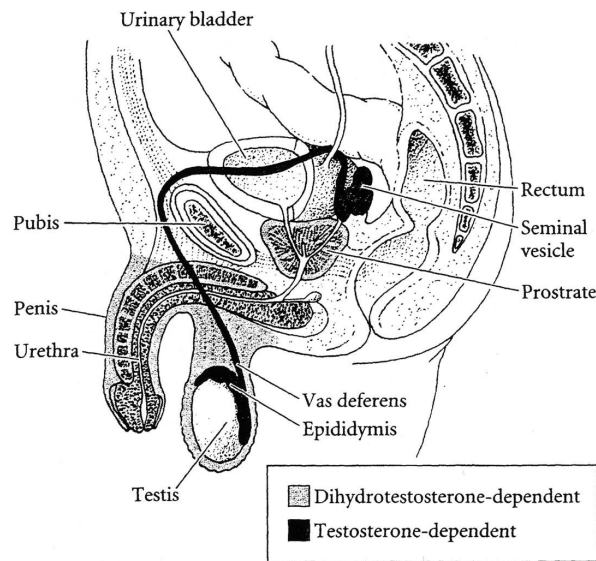
De la même manière, les cellules de Leydig sécrètent de la testostérone : cela permet le maintien des canaux de Wolff. De plus, la testostérone assure la différenciation de ces canaux en canaux déférents, en vésicule séminale et en d'autres glandes (prostates...).

Chez les femelles, on connaît moins bien le rôle des cellules somatiques de l'ovaire dans la différenciation des conduits génitaux. La sécrétion d'AMH est repérable très tôt chez les mâles, mais par contre, cette sécrétion est quasiment absente, ou bien se fait à un taux très bas. De plus, on n'a pas de sécrétion de testostérone en grande quantité : cela signifie que les canaux de Wolff vont finir par dégénérer alors que les canaux de Muller continuent à se développer.

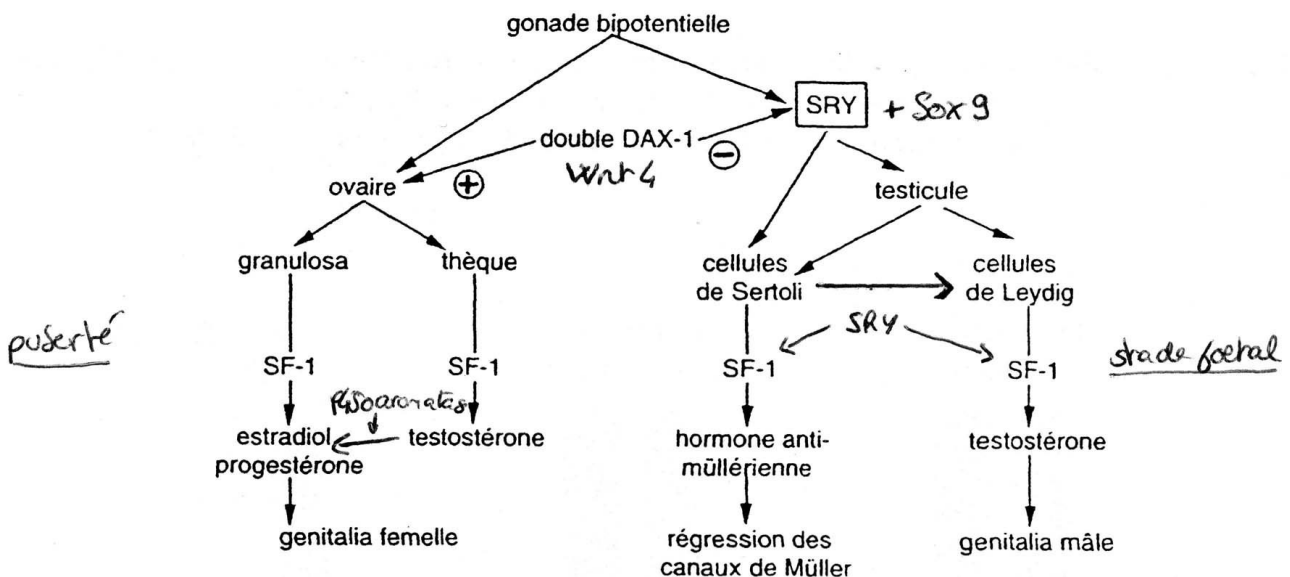
-Rm- Les gènes Gata constituent une famille de facteurs de transcription qui semblent très bien conservée au travers de l'évolution. Ainsi Gata-4 semble intervenir à la fois dans l'hématopoïèse des Mammifères et dans la pseudo-hématopoïèse des drosophiles...

En réalité, il est très peu probable que la régulation du gène de l'AMH s'en tienne à des facteurs isolés : on a en effet intervention d'un complexe multiprotéique. On y trouve à la fois des protéine portant des domaines en doigts de Zinc qui interagissent avec l'ADN, mais aussi des protéines qui ne se fixent jamais sur l'ADN. La mutation d'une seule protéine de ce complexe pourra empêcher toute la séquence de régulation.

Les cellules de Sertoli sécrètent également SF1, ce qui active les gènes de la stéroïdogénèse : on a alors synthèse de testostérone qui stimule le développement et le maintien des canaux de Wolff (= génitalia mâle). De plus, la testostérone assure la différenciation de certaines glandes annexes. Une partie de la testostérone est prise en charge par une enzyme, la 5 α -réductase, qui la transforme en di-hydrotestostérone DHT : ce produit dérivé assure la différenciation des organes externes mâles.



D'une manière plus générale, la mutation de l'un des acteurs de la différenciation sexuelle pourra entraîner une ambiguïté sexuelle, ou même une inversion. Ainsi, l'absence de 5 α -réductase entraîne l'absence de DHT : la différenciation des organes mâles externes sera donc impossible et le sexe à l'état civil sera féminin... De la même manière, on a pu observer des cas d'inversions sexuelles avec des mutations de la séquence du promoteur en amont de sox9.



b) Chez la femelle

On a vu que le gène SRY inhibait l'expression du gène DAX-1 : chez la femelle, l'absence de SRY permet la synthèse d'une simple ou d'une double dose de DAX-1. Cela entraîne la différenciation de la gonade bipotentielle en ovaire. Dans le même temps, l'expression de DAX-1 et Wnt4 inhibe les gènes Sox9, SF1 et AMH, ce qui empêche la différenciation testiculaire. On pense que Wnt4 est également nécessaire à la différenciation ovarienne, au moins chez la souris: en effet, la délétion de ce gène entraîne systématiquement une différenciation testiculaire...

Au sein de l'ovaire, on retrouve des follicules constitués entre autres des cellules de la granulosa et des thèques : ces 2 types de cellules vont sécréter SF1, mais uniquement à partir de la puberté (à la différence du mâle). Cela stimule les gènes de la stéroïdogénèse dans les cellules de la thèque : on a alors synthèse de progestérone qui sera ensuite dirigée vers les cellules de la granulosa. Là, la synthèse de SF1 assure la production de P450 aromatasase, ce qui permet la synthèse d'estradiol et de progestérone à partir de la testostérone.

Ces 2 types d'hormones seront alors relarguées dans l'antrum, mais une partie gagne les cellules de la thèque richement vascularisée : cela permet d'informer les centres nerveux supérieurs de l'état hormonal des gonades. La sécrétion de ces différentes hormones conduit également à la régression des canaux de Wolff et au contraire à la différenciation des canaux de Muller en oviductes.

Quelques remarques :

1. Les travaux de Fredga ont pu montrer l'importance du chromosome X sur le chromosome Y, et il a mené ses expériences sur les lemmings (*Myopus schisticolor*). Chez ces individus, les femelles peuvent présenter plusieurs types de caryotypes :

- XX
 - XX*
 - X*Y^{SRY+}
- } le chromosome X* a subi une inversion du bras court, ce qui entraîne une mutation qui réprime l'effet masculinisant du Y

Chez les lemmings femelles, on observe la non-disjonction des X au moment de la méiose avec une fréquence assez élevée. On a alors élaboration de gamètes anormaux, puisque la ségrégation des X se fait de manière anormale. Après obtention de ces gamètes, on peut réaliser des croisements avec des mâles normaux : on peut alors obtenir des individus XX*Y, X*YY ou X*0, qui sont dans les 3 cas des femelles.

Les individus XX*Y ont par contre un phénotype variable, qui dépend du X inactivé : en effet, si c'est le X qui est inactivé, alors on aura un femelle. Par contre si c'est le X* qui est inactivé, on obtiendra une femelle.

2. On ne connaît pas le déterminant sexuel chez les individus de type abraxas, mais on a pu montrer que le gène Sox3 semblait intervenir.

3. Chez le fœtus mâle, on pense que la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig se fait en réponse au facteur HCG du trophoblaste. Cela permet la sécrétion d'une grande quantité de testostérone, qui pourra gagner le cerveau ; ce dernier va alors se différencier d'une manière particulière → on parle d'imprégnation...