



université PARIS-SACLAY

"ÉTUDES FONCTIONNELLES DE GÈNES IMPLIQUÉS DANS LA DIFFÉRENCIATION GONADIQUE PRÉCOCE CHEZ LA SOURIS: FOXL2/RSP01 ET SRY/SRY " PAR AURÉLIE AUGUSTE

Discipline : Génétique cellulaire et moléculaire, Laboratoire : BDR - UMR 1198 - Biologie du développement et reproduction

Résumé :

La première partie de cette thèse traite de la différenciation ovarienne précoce, et plus précisément du rôle de *Foxl2* et *Rspo1*. Les souris XX *Foxl2*^{-/-}/*Rspo1*^{-/-} présentent une masculinisation des gonades et du tractus. Nos résultats montrent une présence ectopique de cellules stéroïdogènes dans ces gonades foetales, suggérant que *Foxl2* et *Rspo1*, via deux voies de signalisation distinctes, réprimerait la voie de différenciation mâle via entre autre, l'inhibition de la stéroïdogénèse foetale.

La seconde partie traite de la voie de différenciation mâle et plus particulièrement de l'expression du gène *SRYg* caprin chez la souris. Chez les mammifères, le gène *SRY* est exprimé lors de la différenciation sexuelle et jusqu'à l'âge adulte, sauf chez la souris. Cette différence serait due à un site de fixation de *SOX9* situé sur le promoteur *SRY*, mais absent chez la souris. L'étude de souris transgéniques pour *SRYg*, dont le site

SOX9 est muté, démontre que ce site n'est pas l'unique responsable de l'expression continue de SRYg.

Abstract:

The first part of this thesis is about early ovarian differentiation and specifically focuses on the role of Foxl2 and Rspo1. Foxl2^{-/-}/Rspo1^{-/-} XX mouse exhibit gonads masculinization. Our results show the presence of ectopic steroidogenic fetal cells, suggesting that Foxl2 and Rspo1, via two distinct signaling pathways, suppress the male differentiation pathway by the inhibition of fetal steroidogenesis.

The second part is about testicular differentiation and specifically SRY goat (SRYg) expression in mice. In mammals, the SRY gene is expressed from sex differentiation, until adulthood, except in mice. This difference may be due to a SOX9 binding site, located on the SRY promoter, but absent in mice. Thanks to new SRYg transgenic mouse lines, whose SOX9 binding site was deleted, our results do not demonstrate any crucial regulatory effect of this binding site on SRYg expression. Therefore, this SOX9 binding site is not responsible alone for continuous expression of the gene SRYg.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Reiner VEITIA, Professeur des Universités, UMR 7592 Institut Jacques Monod, CNRS & Université Paris Diderot – Rapporteur

Francis POULAT, Chargé de recherche, UPR 1142 Institut de Génétique Humaine, CNRS Montpellier – Rapporteur

Eric PAILHOUX, Directeur de recherche, UMR 1198 Biologie du Développement et de la Reproduction, INRA Jouy-en-Josas - Directeur de thèse

Marie Christine CHABOISSIER, Directeur de recherche, UMR 636 Génétique du développement normal et pathologique, Université Nice Sophia Antipolis – Co-directrice de thèse

Jean Luc VILOTTE, Directeur de recherche, Laboratoire Génétique biochimique et cytogénétique, INRA Jouy-en-Josas – Examineur

Bernard MIGNOTTE, Professeur des Universités à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Examineur