

Du nouveau sur SRY

Chez les mammifères, la différenciation sexuelle est conditionnée par le gène *SRY*, porté par le chromosome Y, qui masculinise la gonade indifférenciée. La protéine codée par *SRY* agit sur une population de la crête génitale et la transforme en cellules de Sertoli [1]. Celles-ci envoient un signal aux autres lignages cellulaires dont la différenciation et l'organisation histologique aboutissent à la formation d'un testicule (*m/s n° 4, vol. 11, p. 517*). Deux récentes études viennent nous apporter quelques notions nouvelles concernant ce gène essentiel à la masculinité.

Situé dans une région non recombinante de l'Y, donc ne subissant aucun échange, *SRY* provient vraisemblablement d'un gène plus ancien, *SOX3*, porté par l'X (*m/s n° 2, vol. 11, p. 300*) [2]. Comme la plupart des gènes *SOX*, il est dépourvu d'intron chez tous les mammifères euthériens et marsupiaux observés jusqu'à présent (65 espèces étudiées). D'où la conclusion que le gène ancestral était lui-même dépourvu d'intron.

Deux théories s'affrontent concernant l'origine des introns, l'une considérant qu'ils préexistent et disparaissent au cours de l'évolution pour constituer de nouvelles structures exoniques qui deviendront de nouveaux gènes, l'autre admettant que des introns peuvent s'insérer ultérieurement au sein de gènes fonctionnels. On n'avait, toutefois, jamais vu jusqu'à présent de gène fonctionnel dont la forme ancestrale était dépourvue d'intron en acquérant au cours de l'évolution. C'est désormais chose faite. Des chercheurs australiens, en analysant soigneusement le génome des marsupiaux (métathériens*) existant dans leur pays, viennent d'observer un intron dans les *SRY* des

dasyures, une des deux familles de marsupiaux australiens qui ont divergé il y a environ 45 millions d'années [3]. Alors que les kangourous et les wallabies ont un *SRY* dépourvu d'intron, le gène *SRY* contient un intron de 825 kb dans toutes les espèces de dasyuridés étudiés (carnivores et insectivores). Il est flanqué de régions d'épissage qui sont effectives puisque l'intron est absent du transcrit primaire. Du fait de cette structure, il est peu probable qu'il s'agisse d'un transposon. On détient ainsi pour la première fois la preuve qu'un gène fonctionnel peut se pourvoir secondairement d'un intron.

Quant au rôle de *SRY* dans la détermination sexuelle, il n'a pas encore été complètement déterminé bien que le mécanisme essentiel de la protéine soit connu : fixation du domaine de l'homéoboîte HMG sur une séquence spécifique de l'ADN, avec formation d'une courbure et organisation de la structure chromatinienne. *SRY* agit-il sur d'autres gènes testiculaires intervenant en aval, et/ou sur ceux qui répriment le déterminisme ovarien ? Car, contrairement à ce qu'on avait cru précédemment, la différenciation en ovaire n'est pas passive.

Le gène *SOX9*, par exemple, dont l'expression augmente corrélativement à celle de *SRY* chez le sujet XY, est complètement réprimé chez la femme XX au début de la différenciation ovarienne, ce qui amène à supposer l'existence d'un gène répresseur. De plus, en pathologie

humaine, on sait qu'une duplication d'un segment de 180 kb environ en Xp21 provoque, chez les hommes XY, une réversion du sexe (*m/s n° 1, vol. 10, p. 120*), d'où le nom de DSS (*dosage-sensitive sex reversal*) donné à cette région. En revanche, une délétion de cette dernière n'a aucune répercussion sur le développement testiculaire. Il devait donc exister, dans la région DSS, un gène ne jouant aucun rôle dans la différenciation testiculaire mais interférant avec elle en double dose. Les gènes de la région DSS furent donc passés au crible. *DAM6* et *DAM10* – pour DSS/AHC de la superfamille des MAGE (*melanoma antigen*) – ne furent pas retenus. Restait *DAX1*, bien connu puisque les mutations de ce gène sont responsables de l'hypoplasie congénitale des surrénales (AHC) et d'un hypogonadisme hypogonadotrope (*m/s n° 4, vol. 11, p. 634*). Ce gène faisait un candidat très recommandable puisqu'il s'exprime dans la crête génitale, ainsi que dans les surrénales et l'hypophyse (*m/s n° 6-7, vol. 13, p. 906*). Prouver son rôle ne fut pas facile [4]. La compétition entre *DAX1* et *SRY* est en effet chronologiquement et quantitativement délicate, surtout chez la souris. Il fallut, pour que l'inversion fut complète avec des souris transgéniques possédant plusieurs copies de *Dax1*, trouver une lignée où *Sry* n'est que faiblement exprimé, en l'occurrence des mâles porteurs d'un Y *poschiavinus*. Ceux-ci sont normaux à l'âge adulte, mais leur développement testiculaire est retardé en raison d'une diminution de l'expression de *Sry* [5]. Dans la descendance de femelles transgéniques *Dax1-Dax1* avec des mâles Y^{pos}, les mâles XY^{pos} transgéniques *Dax1-Dax1* étaient tous phénotypiquement des femelles. *DAX1* agit donc bien

* Se distinguent des euthériens par une absence de placenta, une parturition précoce et la présence d'une poche ventrale ou marsupium.

comme antagoniste de *SRY*, et peut être responsable chez l'homme XY d'une inversion de sexe en cas de duplication. La difficulté à obtenir cette inversion sexuelle chez les souris montre, cependant, une fois encore que ce mammifère n'est pas toujours un bon modèle animal, surtout pour des gènes qui, comme *SRY*,

semblent avoir évolué rapidement au cours de la phylogenèse.

S.G.

1. Barbaux S, Vilain E, McElreavey K, Fellous M. Le point sur le déterminisme du sexe chez les mammifères. *Med Sci* 1995; 11: 529-36.
2. Gozé C, Soullier S, Poulat F, et al. Le sexe et les SOX. *Med Sci* 1996; 12: 1097-104.
3. Waugh O'Neill RJ, Brennan FE, Delbridge ML,

- Crozier RH, Marshall Graves JA. *De novo* insertion of an intron into the mammalian sex determining gene, *SRY*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1653-7.
4. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lowell-Badge R. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 1998; 391: 761-7.
 5. Eicher EM, Shown EP, Washburn LL. Sex reversal in C57BL/6J-YPOS mice corrected by a Sry transgene. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1995; 350: 263-8.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Autour de la naissance d'Adam.** Les segments d'ADN qui sont communs à l'X et à l'Y ont été soigneusement étudiés, en particulier ceux des régions pseudo-autosomiques (PAR) en p-ter et en q-ter (*m/s n° 1, vol. 9, p. 107*). Il existe une autre séquence commune, n'appartenant pas aux PAR, située en Xq21 et en Yp; découverte par le groupe de David Page dès 1984, elle suscite bien des interrogations. Ce segment continu d'environ 4 Mb en Xq21 est morcelé et en partie inversé sur l'Y. L'hypothèse d'une transposition depuis l'X vers le bras court de l'Y, suivie d'une inversion d'une partie de ce segment a donc été proposée (*m/s n° 4, vol. 5, p. 258*) sans qu'on sache toutefois à quel moment de l'évolution des primates ces événements se sont produits. Grâce à une cartographie patiente de la région, à l'aide de 46 marqueurs communs à l'X et à l'Y, il apparaît que le bloc d'ADN présent en Xq21 s'est effectivement scindé en deux morceaux: le plus grand (3 à 4 Mb) est distal et inversé, le plus petit, proximal, n'est pas inversé. Restait à trouver quand et comment ces événements étaient survenus au cours de la phylogenèse. Compte tenu de la fréquence de substitutions des nucléotides au cours du temps, le rythme de divergence a été chiffré à environ 0,2 % par million d'années. On admet que la séparation entre l'homme et les primates les plus

proches a eu lieu entre 4 et 8 millions d'années. L'étude comparative des segments communs permet d'établir un pourcentage de divergence de 0,7, ce qui correspondrait à environ 3-4 millions d'années. La transposition aurait donc eu lieu après la séparation entre les hominidés et les primates, à peu près au moment de l'émergence de l'espèce *Homo*. Quant à l'inversion, elle semble plus récente. Retrouvée chez les descendants d'*Homo sapiens sapiens* dans tous les groupes humains actuels (Africains, Asiatiques, Européens), elle a dû se produire avant le « départ d'Afrique ». Le séquençage de la région des points de cassure montre que l'inversion est la conséquence de la recombinaison de deux éléments LINE1 (*long interspersed repetitive elements*) situés dans deux régions non homologues [1]. Bien que cette région commune X-Y soit grande (elle représente 1/3 des éléments communs entre l'X et l'Y), elle semble génétiquement moins intéressante que les régions PAR. Elle peut en effet être délétée sans grand dommage, et il n'y faut pas chercher les gènes responsables du syndrome de Turner, à part, peut-être un gène dont la perte causerait le *cubitus valgus*, cette anomalie articulaire du coude n'étant qu'un signe mineur dans la symptomatologie turnérienne.

[1. Schwartz A, et al. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1-11.]

■■■■ **L'ADN fœtal à disposition dans le plasma de la mère dès la 7^e semaine de la grossesse.** Des progrès majeurs semblent sur le point de se réaliser dans les possibilités de diagnostic prénatal non invasif sur ADN fœtal présent dans le plasma et le sérum de la mère (*m/s n° 11, vol. 13, p. 1356*) [1, 2]. L'ADN fœtal, décelable dès la 7^e semaine, voit sa concentration augmenter jusqu'à 6,2 % de l'ADN plasmatique total en fin de grossesse. Cette concentration, vérifiée initialement par des techniques sophistiquées en temps réel, s'avère suffisamment robuste, sensible et fiable pour un diagnostic rapide par PCR à partir de 40-80 µl de plasma maternel. La voie d'abord, économique et rapide, devrait permettre d'obtenir des informations génétiques bien sélectionnées concernant le fœtus dans des désordres liés au sexe, des maladies autosomiques dominantes, et certains cas de maladies autosomiques récessives quand les deux parents ne sont pas porteurs de la même mutation. Les hypothèses physiopathologiques expliquant la présence de cet ADN fœtal sont multiples; elles devraient se préciser dans un futur proche.

[1. Lo YMD, et al. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 768-75.]

[2. Bianchi DW. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 763-4.]