

## Détermination sexuelle : nématodes, souris, même combat ?

La détermination sexuelle de *Caenorhabditis elegans*, ce nématode dont le génome n'a plus beaucoup de secrets pour nous [1], est très différente de celle des mammifères : les mâles sont X0 et les sujets XX sont hermaphrodites. Cette répartition des genres repose sur une régulation du dosage des gènes portés par l'X, elle-même dépendante du nombre des chromosomes X. Par exemple, la protéine XOL-1 est présente en quantité dix fois plus importante chez les embryons X0 que chez les embryons XX. Il est clair que l'expression du gène *xol-1*, le gène qui interprète le nombre des chromosomes X, et dont le produit réprime la transcription des gènes portés par l'X en double dose, dépend du nombre des X. Les éléments portés par l'X qui interviennent dans cette régulation ne sont pas tous connus. L'un d'eux, *fox-1*, est impliqué dans la régulation post-transcriptionnelle de *xol-1* mais n'a que peu d'effet par lui-même sur la détermination sexuelle et génique [2]. Il importait donc de trouver l'agent intervenant sur la transcription responsable des différentes activités de XOL-1 chez les mâles et les femelles. Une équipe de Berkeley (CA, USA) vient d'y parvenir : elle a isolé un gène, appelé jusqu'alors *CNR14*, qui règle la transcription de *fox-1*, et vient d'être rebaptisé *sex-1* [3]. La protéine SEX-1 agit directement sur *xol-1*, en s'associant *in vivo* à son promoteur, et en réprimant la transcription de *xol-1* chez les embryons XX. Les modifications de dose entraînent la mort des embryons : un excès de copies de *sex-1* est létal pour les embryons X0 ; une absence de copie est létale pour les embryons XX.

Toutefois, chez ces derniers, la délétion simultanée de *sex-1* et de *xol-1* fait disparaître l'effet létal, ce qui prouve que *xol-1* est bien la cible de *sex-1*. Ce gène *sex-1* présente une grande similitude avec les membres de la superfamille des récepteurs nucléaires hormonaux, surtout dans les séquences codant pour les domaines de liaison à l'ADN et au ligand, avec motif AF-2 (activant la fonction du ligand). Les auteurs ont pu démontrer qu'il agissait comme répresseur spécifique de *xol-1* au début du développement du zygote, pendant la gastrulation. Il y a tout

lieu de supposer qu'il se lie à d'autres récepteurs nucléaires et recrute des co-répresseurs au site de la transcription. Cette découverte a d'autant plus d'intérêt qu'un parallèle semble pouvoir être établi avec la détermination sexuelle des mammifères. Chez ces derniers, le gène *DAX1* (ou *AHCH*, parce que ses mutations peuvent entraîner une hyperplasie congénitale des surrénales et un hypogonadisme hypogonadotrophique), porté par l'X, code aussi pour un récepteur nucléaire hormonal. Il a été démontré que la protéine DAX-1 inhibe l'activité

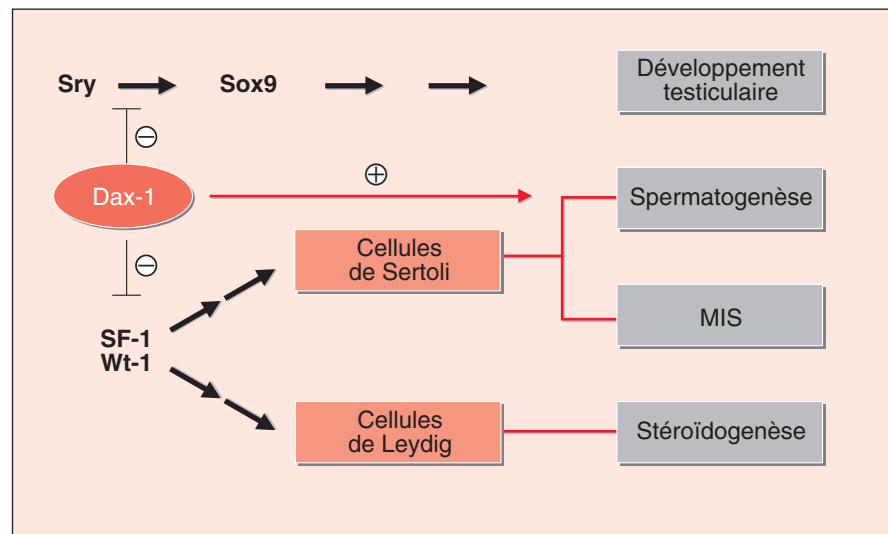


Figure 1. **Modèle proposé pour le rôle de Dax-1 dans la détermination sexuelle.** Chez la souris, Dax-1, le produit du gène *Ahch*, porté par l'X, contrôle le développement testiculaire. Il agit directement sur le maintien de la spermatogenèse et, en fonction de la dose, il a une double fonction d'inhibition : (1) sur le facteur de détermination testiculaire Sry porté par l'Y. Sox9 (pour Sry box containing) est autosomique ; (2) sur l'enzyme régulatrice SF-1 qui promeut l'expression de la substance inhibant les structures mullériennes (MIS). Il existe une synergie entre SF-1 et Wt-1 (le produit du gène impliqué dans la tumeur de Wilms) pour la stéroïdogénèse. (D'après [3].)

transcriptionnelle d'un autre récepteur nucléaire, SF1 (*steroidogenic factor*) par interaction entre protéines (*m/s 1997, n° 6-7, p. 906*). On avait cru jusqu'à présent que DAX1 agissait aussi comme déterminant ovarien : une surexpression de *Ahch* chez la souris provoque une transformation des mâles en femelles. Mais il avait toujours été impossible d'obtenir des cellules ES de souris déficientes en *Ahch* par les techniques d'inactivation classique (substitution du premier exon de *Ahch*) par une cassette *neo*, et ce, pour une bonne raison : le gène *Ahch* est nécessaire à la survie des cellules ES. Grâce à une stratégie Cre-loxP *in vivo*, une équipe américaine a pu faire une inactivation conditionnelle et a réussi à créer des modèles de souris dans lesquels le gène *Ahch* peut être étudié chez les

femelles comme chez les mâles [4]. Or, il apparaît clairement que *Ahch* n'intervient ni dans le développement ovarien, ni dans la fertilité. En revanche, la perte de *Ahch* provoque une dégénérescence progressive de l'épithélium germinale testiculaire (indépendamment de la production hormonale), ce qui entraîne une stérilité. On sait que DAX-1 agit aussi comme antagoniste de SRY, le produit du gène de différenciation testiculaire porté par l'Y (*m/s 1998, n° 8-9, p. 977*). Pour compléter le parallèle entre nématodes et mammifères, il sera très instructif de découvrir le ou les autres facteurs agissant sur le gène *xol-1* chez *C. elegans* [5]. Mais, d'ores et déjà, on peut proposer un modèle de détermination sexuelle dépendant de la dose de DAX1 chez les mammifères (ou du moins pour

l'instant chez la souris), finalement plus simple qu'on ne l'imaginait et selon un mécanisme assez voisin de celui des nématodes (*figure 1*) [6].

S.G.

1. Félix M. Un ver, 959 cellules et 13 000 gènes. *Med Sci* 1997; 13: 156-65.
2. Nicoll M, Akerib CC, Meyer B. X-chromosome counting mechanism that determines nematode sex. *Nature* 1997; 388: 200-4.
3. Carmi L, Kopczynski JB, Meyer B. The nuclear hormone receptor SEX-1 is an X-chromosome signal that determines nematode sex. *Nature* 1998; 396: 168-73.
4. Yu R, Ito M, Saunders LS, Camper SA, Jameson JL. Role of *Ahch* in gonadal development and gametogenesis. *Nat Genet* 1998; 20: 353-7.
5. Swain A, Lowell-Badge R. Too much sex is bad for males. *Nature* 1998; 396: 115-7.
6. Burgos JR. Mammalian sex determination: joining pieces of the genetic puzzle. *Bioassays* 1998 20: 696-9.



DIPLOME UNIVERSITAIRE  
DE GENIE BIOLOGIQUE ET  
MEDICAL

DUGBM