

Régulation de la gamétogenèse mâle : de nouveaux candidats

La fin 1993 a vu la publication de plusieurs travaux portant sur la découverte et la caractérisation de plusieurs gènes codant pour des facteurs potentiellement impliqués dans la régulation de la différenciation des cellules germinales mâles. Ces gènes s'ajoutent à ceux codant pour des facteurs transcriptionnels ou à des protooncogènes dont l'expression a été mise en évidence à différents stades de la méiose mais dont le rôle reste souvent obscur [1]. Les équipes de M.G. Rosenfeld (La Jolla, CA, USA) et C.W. Baldin (New York, NY, USA) ont cloné un gène dont l'ARNm est exprimé uniquement dans le testicule et, plus particulièrement, dans les spermatozytes I, à un stade précédant l'accomplissement de la première phase de la méiose [2]. Ce gène a reçu le nom évocateur de *sperml*. Il code pour une protéine ayant un domaine POU*, variante des homéodomains retrouvés dans des facteurs transcriptionnels tels que Pit1 et Oct (*m/s*, n° 2, vol. 9, p. 225). Les membres de cette famille sont impliqués dans des phénomènes de différenciation et de spécificité cellulaires d'expression dans l'hypophyse, les lymphocytes, le foie, etc. Ces observations conduisent à émettre l'hypothèse que *sperml* pourrait lui-même être impliqué dans la différenciation des cellules germinales mâles, à une étape précoce de la méiose. Encore faut-il démontrer que la protéine codée par ce gène

est bien exprimée à la même phase de développement des cellules germinales.

L'équipe de P. Sassone-Corsi (Strasbourg, France) a poursuivi ses travaux sur la protéine testiculaire qui serait un chaînon de la transmission du signal AMPc au niveau des gènes ([3], *m/s*, n° 11, vol. 9, p. 1253). Dans le cas du gène CREM, si l'ARNm est fortement exprimé dans les cellules germinales à partir du stade pachytène des spermatozytes, la protéine n'est exprimée que dans les spermatides. Elle serait donc impliquée dans la régulation de l'expression post-méiotique des gènes. Un autre gène potentiellement important vient d'être identifié par A. Calenda *et al.* [4]. Il s'agit du gène *Xmr* (*Xlr-related, meiosis regulated*) qui appartient à une famille multigénique. La protéine codée par le gène est concentrée dans la vésicule sexuelle, constituée des chromosomes X et Y appariés au cours du stade pachytène. Elle pourrait donc jouer un rôle important dans le métabolisme de l'ADN au cours de la méiose.

Enfin, une équipe britannique de Edimbourg et Londres (UK) vient d'identifier une famille de gènes du chromosome Y, présents au locus AZF (*azoospermia factor*), et dont un des membres est porteur d'une microdélétion chez deux malades oligospermiques [5]. Le locus AZF est localisé en Yq11.23 (intervalle 6, subintervalle XII-XIV). Il était déjà connu que des altérations importantes de cette région du bras long du chromosome Y entraînaient une déficience de la spermatogenèse,

avec absence, ou diminution considérable, des précurseurs (spermatogonies). C'est grâce aux points de cassure observés chez de tels malades qu'un *contig* (clones chevauchants) de cosmide a pu être isolé, dans lequel ont été caractérisés plusieurs gènes similaires dont les messages sont spécifiquement testiculaires, quoique peu abondants. Dans la région 5' des gènes a été détecté un motif rattachant leur produit aux protéines se liant à l'ARN, d'où le nom donné à ces protéines : YRRM pour *Y specific RNA recognition motif proteins*. Les gènes correspondants sont conservés dans plusieurs espèces de mammifères, quoique certaines d'entre elles ne possèdent qu'un seul gène de ce type, suggérant que la multiplicité génique ne serait pas indispensable à la fonction. En revanche, l'existence de plusieurs copies de gènes ou pseudogènes AZF pourrait entraîner des phénomènes de *crossing-over* inégaux, ou de conversions géniques à l'origine d'oligo-azoospermies. La fonction des protéines YRRM ne peut qu'être suggérée. Elle pourrait être d'intervenir dans l'excision-épissage d'autres transcrits essentiels à la spermatogenèse, ou dans d'autres étapes de leur métabolisme. Rappelons que la détermination sexuelle chez la drosophile est ainsi réglée par des phénomènes d'épissages alternatifs spécifiques du sexe chromosomique [6].

Tous ces nouveaux gènes intervenant dans la spermatogenèse s'ajoutent à ceux antérieurement décrits : *TSPY*, sur le bras court de l'Y [7] ; *Spy*, qui code pour une protéine

* POU : domaine de fixation à l'ADN, toujours trouvé associé à une homéoboîte.

similaire à l'enzyme E1 d'activation de l'ubiquitine [8], et Y353B [9], tous deux sans équivalent connu chez l'homme.

Dans un autre domaine, de nouveaux travaux viennent préciser les régulations du gène *Sry* impliqué dans le développement embryonnaire du testicule [10]. Rappelons que ce gène, qui appartient à une famille multigénique, est porté par le chromosome Y et est responsable de la détermination du sexe mâle [11]. Des études chez la souris ont montré que des délétions du matériel génétique sur le chromosome Y, éloignées du locus *Sry*, étaient retrouvées chez des femelles fertiles XY. Dans ce cas, le locus *Sry* est intact mais l'expression du gène est très diminuée.

L'identification de ces gènes ne permet que d'émettre des hypothèses quant à leurs rôles physiologiques. Une des difficultés des travaux sur le testicule a été jusqu'à présent l'absence de système *ex vivo* permettant une analyse plus aisée des fonctions des différents facteurs régulateurs. Une étape importante vient d'être franchie dans le laboratoire de F. Cuzin (Nice, France) avec la

mise au point de cellules de Sertoli immortalisées capables de soutenir la progression des cellules germinales dans la différenciation méiotique [12]. Ces travaux, qui méritent une plus ample description dans ces colonnes, ouvrent de nouvelles perspectives (*m/s* n° 4, vol. 10, sous presse) pour l'évaluation du rôle des protéines régulatrices dans la différenciation des cellules germinales mâles.

R.B.
A.K.

1. Barouki R. Expression des gènes au cours de la spermatogenèse. *médecine/sciences* 1992; 8: 532-40.
2. Andersen B, Pearse RV, Schlegel PN, et al. *sperm 1*: a POU-domain gene transiently expressed immediately before meiosis I in the male germ cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11084-8.
3. Delmas V, van der Hoorn F, Mellstrom B, Jégou B, Sassone-Corsi P. Induction of CREM activator proteins in spermatids: down-stream targets and implications for haploid germ cell differentiation. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1502-14.
4. Calenda A, Allenet B, Escalier D, Bach JF, Garchon HJ. The meiosis-specific Xmr gene

product is homologous to the lymphocyte Xlr protein and is a component of the XY body. *EMBO J* 1994; 13: 100-9.

5. Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al. A Y chromosome gene family with RNA-binding protein analogy: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 1993; 75: 1287-95.
6. Nagoshi RN, McKeown M, Burtis KC, Belote JM, Baker BS. The control of alternative splicing at genes regulating sexual differentiation in *D. Melanogaster*. *Cell* 1988; 53: 229-36.
7. Kay GK, Ashworth A, Penny GD, Dunlop M, Swift S, Brokdorff N, Rastan S. A candidate spermatogenesis gene on the mouse Y chromosome is homologous to ubiquitin-activating enzyme E1. *Nature* 1991; 354: 486-9.
8. Sutcliffe MJ, Burgoyne PS. Analysis in the testes of H-T negative XO *Srx^b* mice suggests that the spermatogenesis gene (*Spy*) acts during the differentiation of the A spermatogonia. *Development* 1989; 107: 373-80.
9. Bishop CE, Hatat D. Molecular cloning and sequence analysis of a mouse Y chromosome RNA transcript expressed in the testis. *Nucleic Acids Res* 1987; 15: 2959-69.
10. Capel B, Rasberry C, Dyson J, et al. Deletion of Y chromosome sequences located outside the testis determining region can cause XY female sex reversal. *Nature Genet* 1993; 5: 301-7.
11. Berta P, Goze C, Poulat F. Mais que sont les gènes SOX ? *médecine/sciences* 1993; 9: 1247-8.
12. Rassoulzadegan M, Paquis-Flucklinger V, Bertino B, et al. Transmeiotic differentiation of male germ cells in culture. *Cell* 1993; 75: 997-1006.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **L'antigène P érythrocytaire est le récepteur cellulaire pour le parvovirus B.19.** Responsable d'une maladie éruptive banale, la « cinquième maladie », et de l'érythroblastopénie aiguë survenant chez les sujets atteints d'hémolyse constitutionnelle, le parvovirus B.19 humain est depuis quelques années incriminé dans d'autres situations pathologiques très diverses: érythroblastopénie chronique chez les sujets immunodéprimés, manifestations articulaires, vascularites, *hydrops fetalis* [1]. La cible habituelle du virus est la lignée érythroïde mais on a pu montrer des lésions cytotoxiques et la présence d'ADN viral dans d'autres tissus: cellules endothéliales vasculaires du

placenta et myocarde du fœtus en particulier. Le récepteur cellulaire du parvovirus était jusqu'alors inconnu et sa spécificité mal expliquée. L'équipe de Young à Bethesda (MD, USA) qui travaille depuis longtemps sur ce virus vient de montrer qu'il s'agit d'un céramide, ou globoside, qui fait partie du système de groupe sanguin P [2]. Celui-ci comprend P, son précurseur p^k et P1. De rares individus sont dépourvus d'antigène P; ils sont p ou $Tj(a^-)$. La cytotoxicité *in vitro* du parvovirus B.19 pour les érythroblastes obtenus en culture à partir des progéniteurs mûrs (CFU-E) est inhibée par le globoside qui entre en compétition avec le récepteur ou par

un anticorps monoclonal anti-P. Les érythroblastes des rares sujets $Tj(a^-)$ sont résistants *in vitro* à l'infestation par le parvovirus B.19 et on ne retrouve pas chez ces sujets d'IgG antiparvovirus B.19 témoignant d'une infestation préalable. Enfin, l'antigène P existe également sur la membrane des cellules endothéliales et des cellules myocardiques fœtales. Un pas de plus dans l'approche de ce virus répandu, résistant, dont les manifestations sont plus diverses que prévu.

- [1. Morinet F, Tchernia G. *médecine/sciences* 1991; 7: 127-37.]
- [2. Brown KE, et al. *Science* 1993; 262: 114-7.]