

La détermination du sexe : faits et nouveaux concepts

Éric Vilain, Ken McElreavey,
Ira Herskowitz, Marc Fellous

Société Française de Génétique

Présidente

E. Moustacchi

Vice-présidents

P.-H. Gouyon

A. Nicolas

C. Stoll

Secrétaire général

R. Motta

Prière d'adresser toute correspondance au Secrétariat général de la SFG, Roland Motta, Institut de recherches scientifiques sur le cancer, laboratoire de recherches génétiques sur les modèles animaux, 7, rue Guy-Môquet, 94802 Villejuif Cedex, France.

Comité de rédaction

A. Bernheim

M. Fellous

J. Générumont

F. Minvielle

R. Motta

A. Nicolas

S. Sommer

D. de Vienne

Secrétaire

M.-L. Prunier

La reproduction sexuée repose sur un choix de développement (celui du sexe) ayant lieu chez chaque individu. Ce processus d'engagement vers le développement mâle ou femelle se nomme détermination sexuelle. Les systèmes de contrôle de la détermination du sexe dans le monde animal se caractérisent par leur extraordinaire diversité : chez les reptiles, le contrôle est environnemental, chez les hyménoptères, il fait intervenir le degré de ploïdie fonctionnelle, et chez les mammifères et les oiseaux, la détermination du sexe est contrôlée génétiquement par la présence d'un hétérochromosome. Avant d'analyser les récentes avancées dans ce domaine chez les mammifères, nous étudierons les deux espèces les mieux connues concernant la génétique du déterminisme sexuel : *Drosophila melanogaster* et *Caenorhabditis elegans*. Chez ces deux espèces, le signal déclenchant le choix d'un sexe (mâle/femelle chez *D. melanogaster* ; mâle/hermaphrodite chez *C. elegans*) est le rapport du nombre de chromosomes X sur le nombre d'autosomes (X/A). Ce rapport est apprécié à l'aide de mécanismes complexes impliquant des éléments numérateurs multiples du chromosome X (gènes *sisterless a* et *b*, gène *runt* chez *D. melanogaster* ; séquence répétée de 8 paires de bases [pb] chez *C. elegans*) (revue dans [1]) et des éléments dénominateurs spécifiques d'autosomes dont le premier vient d'être identifié chez *D. melanogaster* (*deadpan*) [2]. Le signal X/A déclenche l'activité (dans le sens mâle ou femelle) d'un ou de plusieurs gènes régulateurs principaux (*sxl* chez *D. melanogaster* ; *xol-1* et *sdc-1* et 2 chez

C. elegans). Ces gènes déclenchent à leur tour une cascade de gènes régulateurs et contrôlent trois voies différentes : la détermination du sexe somatique, celle du sexe germinale et la compensation du dosage de l'X. Le statut (activé ou réprimé) du dernier gène de la cascade du sexe somatique décide de l'activation des gènes de différenciation sexuelle somatique dans le sens mâle ou femelle. Chez *D. melanogaster*, la cascade fonctionne selon une série de régulations positives, chaque gène activant le suivant ; de plus, la régulation de la plupart des étapes de la cascade fait intervenir un mécanisme d'épissage différentiel ; enfin, les étapes de la cascade dépendent de gènes agissant de manière cellule autonome*. Chez *C. elegans*, les régulations dans la cascade sont négatives, chaque gène inhibant le suivant ; de plus, aucun mécanisme d'épissage différentiel n'a pu être mis en évidence alors qu'une régulation transcriptionnelle a pu être montrée à certaines étapes de la cascade ; enfin, une étape au moins fait intervenir des interactions cellulaires [3].

Les mécanismes de détermination sexuelle chez *D. melanogaster* et *C. elegans* retiennent l'attention sur trois points : ils sont apparemment complexes, ce qui est probablement le résultat d'une longue histoire évolutive. Le même gène contrôle trois voies différentes de développement : celle du sexe somati-

* Cellule autonome : concerne l'activité du produit d'un gène, limitée à la cellule dans laquelle il est synthétisé.

gènes régulateurs) mais très différents dans leurs mécanismes moléculaires, ce qui est probablement le résultat d'une convergence évolutive. Contrairement à ces deux organismes, pratiquement aucun des mécanismes de la détermination sexuelle des mammifères n'est connu. Néanmoins, nous verrons plus loin que le schéma général de détermination chez les mammifères pourrait ressembler à celui de *D. melanogaster* ou de *C. elegans*.

Détermination du sexe chez les mammifères

L'étude des mécanismes de la détermination sexuelle chez les mammifères a commencé dans les années 1950 quand le rôle dominant du chromosome Y, s'exerçant quel que soit le nombre de chromosomes X associés, a été mis en évidence dans l'espèce humaine [4, 5] et chez la souris [6]. C'est donc la présence ou l'absence de chromosome Y qui détermine le sexe (respectivement mâle ou femelle) chez les mammifères, contrairement à *D. melanogaster* et *C. elegans* chez qui le rapport X/A est déterminant. Le chromosome Y devait donc contenir au moins un gène déclenchant une cascade d'événements aboutissant au phénotype mâle. Par ailleurs, Alfred Jost avait montré que le déterminisme du sexe est le processus conduisant au développement des gonades en testicule ou en ovaire [7, 8] ; les étapes suivantes aboutissant aux phénotypes mâle ou femelle par des mécanismes hormonaux et sont des étapes de différenciation sexuelle. Une exception est à noter chez les marsupiaux, où certaines différences morphologiques sexuelles (au niveau de la protubérance scrotale et du bourgeon génital) apparaissent avant le développement des gonades [9].

Ainsi, le facteur déterminant le sexe est donc en fait un facteur déterminant le testicule (TDF : *testis determining factor* chez l'homme ; Tdy : *testis determining gene-Y chromosome* chez la souris), localisé sur le chromosome Y. En absence de chromosome Y, les gènes contrôlant le développement de l'ovaire sont activés, et en absence d'hormones testiculaires (testostérone, hormone antimul-

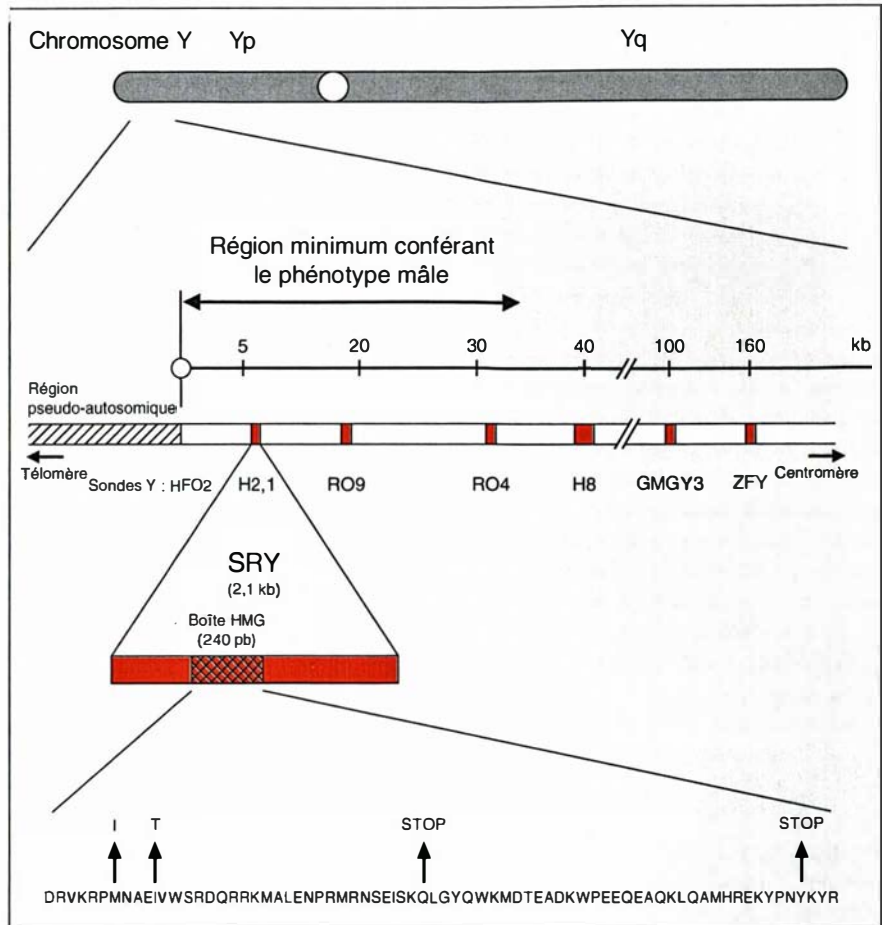


Figure 1. Localisation de SRY sur le bras court du chromosome Y et mutations identifiées dans la boîte HMG. Ces mutations entraînent le phénotype femme 46, XY avec dysgénésie gonadique pure.

lérienne), le phénotype féminin se développe.

La recherche de TDF a été considérablement aidée par la cartographie génétique de malades ayant une inversion sexuelle, c'est-à-dire une dissociation entre leur phénotype sexuel et leur caryotype : hommes 46, XX ; hermaphrodites 46, XX et femmes 46, XY. L'histoire de la quête de TDF a été particulièrement longue et difficile. Elle se résume en trois époques.

1. L'époque des pionniers, pendant laquelle le candidat pour TDF était l'antigène d'histocompatibilité H-Y [10]. La découverte de souris ne portant pas H-Y mais ayant des testicules [11], ainsi que la localisation de TDF chez l'homme à l'extrémité du

bras court de l'Y, alors que H-Y est situé sur le bras long [12], ont fait abandonner cette hypothèse.

2. L'époque des espoirs déçus, pendant laquelle le candidat pour TDF était le gène ZFY (*zinc finger Y chromosome*) [13], situé dans une région présente chez un homme XX mais absente chez une femme XY. Mais une fois encore, ce candidat n'a pas été retenu car quatre individus 46, XX porteurs de tissu testiculaire (trois hommes XX et un hermaphrodite XX) ne possédaient pas ZFY alors qu'ils contenaient des séquences spécifiques de l'Y (frontière pseudo-autosomique Y) [14]. Ces quatre patients permettaient de plus de redéfinir la région minimale du chromosome Y devant contenir

TDF, car ils possédaient seulement 35 kb de matériel Y dans leur génome. 3. L'époque du triomphalisme, pendant laquelle TDF a été identifié. Dans les 35 kb adjacents à la région pseudo-autosomique de l'Y devant contenir TDF, une phase ouverte de lecture (orf) appartenant au gène *SRY* (*sex-determining region, Y chromosome [humain]/Sry [murin]*) a été identifiée [15]. Toutes les études réalisées sur ce gène, et que nous allons développer, confirment que *SRY* est bien TDF. Si l'identification de TDF a constitué une avancée majeure dans le domaine de la détermination sexuelle, il reste à élucider les étapes suivantes de la cascade, dont aucune, trois ans après le clonage de *SRY*, n'a été élucidée.

Aspects moléculaires de la détermination sexuelle

Dans les 35 kb du chromosome Y humain nécessaires et suffisants pour conférer un phénotype mâle, un fragment de 2,1 kb, spécifique de l'Y a été identifié (figure 1). Ce fragment contenait une phase ouverte de lecture (*SRY*-orf) de 669 pb, appartenant au gène *SRY*. La protéine traduite à partir de cette phase ouverte possède un motif de 80 acides aminés, conservé dans l'évolution, homologue à des domaines de protéines non histones HMG (*high mobility group*), à la protéine codée par le locus *mat3-M* de la levure *Schizosaccharomyces pombe*, au facteur de transcription nucléolaire humain hUBF, à des facteurs de régulation transcriptionnelle du lymphocyte T TCF-1 et LEF-1, et à d'autres facteurs de transcription (revue dans [16]). Ce motif, appelé boîte HMG, a la capacité non seulement de se lier à l'ADN (précisément au petit sillon de la double hélice), mais aussi de courber l'ADN [17], ce qui pourrait contrôler l'expression du gène cible en permettant la fixation du complexe transcriptionnel polymérase II, ou bien permettre l'assemblage de nucléoprotéines en un complexe fonctionnel, ou, à l'opposé, de libérer un domaine de l'action de répresseurs de la transcription. Les propriétés de la boîte HMG de *SRY* sur l'ADN sont parfaitement compatibles avec un rôle de gène régu-

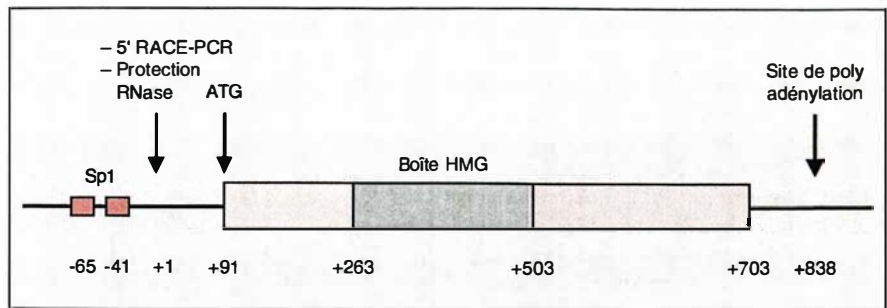


Figure 2. **Structure du gène *SRY***. Le site d'initiation de la transcription est en + 1. Le premier ATG de la phase ouverte de lecture est en + 91. Celle-ci se termine en + 703. Le promoteur putatif ne contient pas de boîte TATA ni CAAT, est riche en GC et contient deux sites de reconnaissance par le facteur de transcription *Sp1* en - 65 et - 41. Le site d'initiation a été déterminé par des méthodes dénommées : protection contre la RNase A et RACE-PCR (rapid amplification of cDNA ends). Cette dernière technique consiste à allonger une amorce située en 5' de l'ARNm et à amplifier par PCR le fragment ainsi synthétisé.

lateur déclenchant une voie de développement. La boîte HMG est située dans le dernier exon du gène *SRY*, mais l'extension en 5' du gène reste à définir.

Les preuves que *SRY* est bien le signal primaire déclenchant le déterminisme du sexe sont venues d'une série d'arguments concordants.

1. *SRY* est localisé dans la région attendue de l'Y et conservé dans l'évolution.

2. Le profil d'expression spatial et temporel de *Sry* (murin) est compatible [18] : expression dans les ébauches gonadiques de souris pendant un temps critique court, un ou deux jours avant les premiers signes de formation testiculaire. *Sry* se réexprime ensuite dans le testicule adulte de souris pour une raison inconnue. De plus, l'expression de *Sry* (contrairement à celle de *Zfy*) ne dépend pas de la présence de cellules germinales. Chez l'homme, *SRY* s'exprime également dans le testicule adulte, mais son expression fœtale n'a pas encore été analysée. Chez le mouton, le profil d'expression de *SRY* est différent de celui de la souris. *SRY* s'exprime dans cette espèce depuis la formation des gonades dans l'embryon jusqu'à l'âge adulte sans interruption (C. Cotinot, Inra, communication personnelle).

3. L'étude, dans notre laboratoire, de 25 femmes 46, XY avec dysgénésie gonadique pure a montré l'existence de quatre mutations *de novo*, toutes présentes dans la boîte HMG (figure 1) [19,

20]. L'association entre une mutation structurale *de novo* dans *SRY* et une inversion sexuelle est un argument génétique très fort en faveur de l'identité *SRY* = TDF. De plus, l'histologie des gonades de ces patientes révélait chez les individus mutés uniquement la présence d'un stroma ovarien alors que chez la plupart des femmes 46, XY sans mutation apparente, il était possible d'observer des tubules plus ou moins mûrs, premier signe de la différenciation testiculaire. Cela confirme le rôle fonctionnel de la boîte HMG [21].

4. La transgénèse d'un embryon de souris femelle avec un fragment de génome de 14 kb contenant *Sry*, a abouti à la naissance d'une souris mâle stérile [22].

Questions à résoudre

Trois questions concernant *SRY* restent encore posées : quelle est l'étendue en 5' du gène *SRY* et comment *SRY* est-il contrôlé ? Dans quel type cellulaire s'exprime *SRY* ? Quelle est la cible de *SRY* ?

Caractérisation de l'ADNc du gène *SRY*

La recherche de l'unité transcriptionnelle de *SRY* s'est heurtée pendant deux ans à de grandes difficultés techniques de clonage d'ADNc par les méthodes conventionnelles. Il avait été démontré que la phase ouverte de lec-

ture de *SRY* (*SRY*-orf) était le dernier exon du gène *SRY* [15] ; mais l'extrémité 5' demeurait inconnue. Il était de plus particulièrement important de connaître cette extrémité car une femme XY avait été identifiée avec la phase ouverte de *SRY* normale, sans mutation, mais avec une délétion en 5' de *SRY*-orf, s'étendant à partir de 1 kb jusqu'entre 30 et 60 kb en amont de *SRY*-orf [20]. L'inversion sexuelle chez cette patiente pouvait être expliquée par la délétion d'éléments régulateurs, mais aussi par celle d'exons supplémentaires de *SRY*. Les difficultés de clonage viennent récemment d'être surmontées grâce à l'utilisation des techniques d'extension d'amorce en 5' ou 5' RACE-PCR (*rapid amplification of cDNA ends* par PCR) et de protection contre la RNase. Le site d'initiation de la transcription a ainsi pu être déterminé à partir d'ARN de testicule adulte humain (figure 2) [23]. Il a pu ainsi être montré que *SRY* contenait un seul exon et une boîte HMG unique. Des séquences promotrices potentielles semblables à celles trouvées dans les gènes ubiquitaires dits « de ménage » ont également pu être identifiées. Cela suggère que des éléments régulateurs, délévés chez la patiente mentionnée plus haut, sont importants pour l'expression appropriée de *SRY*. La connaissance de ces éléments permettra de comprendre les mécanismes précis de régulation de *SRY*. Chez la souris, l'ADNc complet de *Sry* n'a pas encore été cloné mais l'organisation générale de l'unité transcriptionnelle semble être différente ; de plus, contrairement à l'homme, *Sry*-orf est contenue dans 2,8 kb de séquence unique flanquée de longues séquences inversées répétées, d'au moins 15,5 kb, sans duplication du gène *Sry* [24]. Cette structure très particulière pourrait avoir un rôle dans la régulation de l'expression de *Sry*.

Expression cellulaire de *SRY/Sry*

Dans quelles cellules s'exprime *SRY/Sry* ? Cette expression est-elle cellule autonome comme cela est attendu pour un facteur de transcription ? Le testicule est un tissu hétérogène composé de cellules d'origine embryologique différente, nécessitant pour son développement des interactions cellulaires. Pour sa formation, le testicule

nécessite des cellules de soutien (futures cellules de Sertoli), des précurseurs de cellules stéroïdogènes (futures cellules de Leydig), des cellules conjonctives et des cellules germinales migrant dans la région génitale dès dix jours *post coïtum* chez la souris. Des expériences conduites avec des souris chimères ont montré que presque toutes les cellules de Sertoli étaient XY, ce qui suggère que l'action de *Sry* s'effectue de manière autonome, probablement dans les cellules de soutien (pré-Sertoli) [25]. Des études chez le mouton semblent confirmer l'expression dans les cellules de soutien car elles montrent l'expression de *SRY* dans les cellules de Sertoli immatures à la naissance (C. Coti-

not, Inra, communication personnelle). Mais des expériences plus récentes ont jeté un doute sur l'hypothèse d'expression cellule autonome de *Sry*. Tout d'abord quelques cellules de Sertoli ont été découvertes avec un caryotype XX [26] ; de plus, des cellules XY s'étaient différenciées en cellules folliculaires et non en Sertoli [27]. Il est donc probable que si *Sry* a une action cellule autonome, il pourrait aussi agir par l'intermédiaire d'une substance diffusible ayant un pouvoir de recrutement sur les autres cellules de soutien. Vingt-cinq pour cent de cellules de soutien exprimant *Sry* sont suffisants pour le développement d'une gonade indifférenciée en testicule.

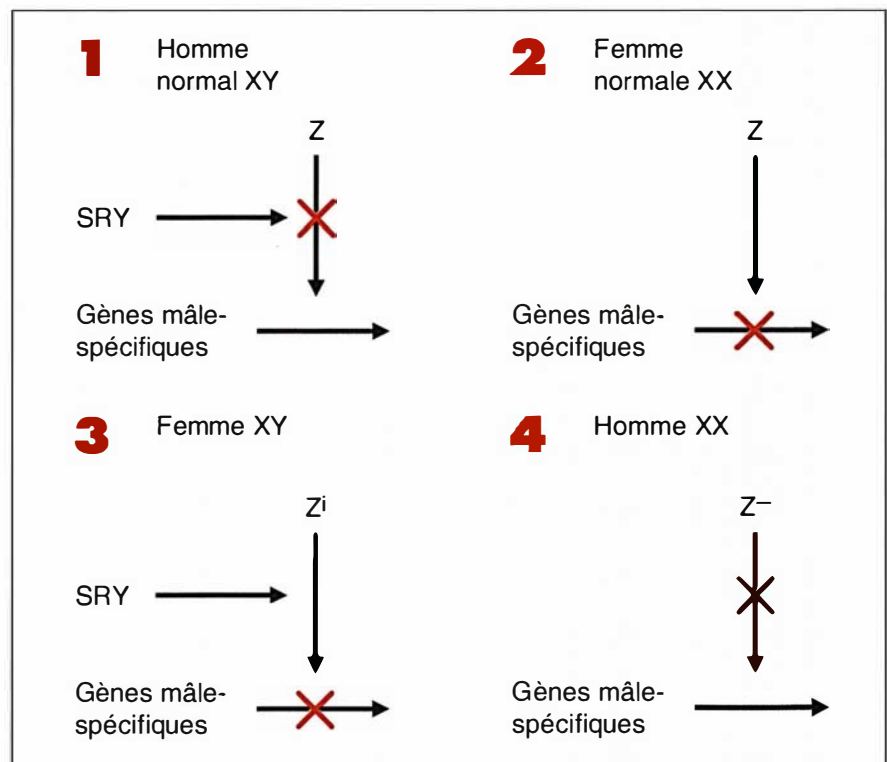


Figure 3. **Modèle proposé de la détermination du sexe chez les mammifères.** 1. Chez l'homme normal, *SRY* est présent et inhibe *Z*, empêchant ainsi l'inhibition par *Z* des gènes mâle-spécifiques. 2. Chez la femme normale, *SRY* est absent et *Z* peut donc inhiber les gènes mâle-spécifiques. 3. Chez les femmes XY portant *SRY* normal, *Z* est insensible à l'action de *SRY* (mutation *Z*ⁱ). Ainsi, les gènes mâle-spécifiques sont inhibés et le phénotype féminin se développe. 4. Chez les hommes XX ou les hermaphrodites XX sans *SRY*, *Z* est déficient (les individus sont homozygotes pour la mutation *Z*⁻). Les gènes mâle-spécifiques ne sont donc plus inhibés et le phénotype mâle se développe. Selon l'activité résiduelle de *Z*⁻ (mutation plus ou moins leaky), on observe une variabilité phénotypique allant des hermaphrodites aux hommes XX sans ambiguïtés.

Cible de la protéine SRY

Quelle séquence est reconnue par la protéine SRY et quel est le gène cible de SRY ?

SRY, grâce à sa boîte HMG, a la capacité de se lier à l'ADN [28]. La liaison peut s'effectuer à la fois sur de l'ADN ayant une structure cruciforme, sans spécificité de séquence, mais elle peut aussi s'effectuer sur de l'ADN linéaire ; elle requiert dans ce cas une spécificité de séquence. SRY se lie spécifiquement à la séquence AACAAAG [29], tandis que Sry, qui se lie aussi à cette séquence, se lie également avec une plus grande affinité à la séquence CCATTGTTCT [17].

Ces séquences consensus, fondées sur des expériences de liaison *in vitro*, permettent d'approcher le mécanisme d'action de SRY, mais ne permettent pas de répondre à la question du ou des gène(s) cible(s) de SRY, pour le moment inconnu(s). SRY déclenche une cascade de gènes permettant le développement mâle. Certains gènes de cette cascade sont probablement ceux de l'hormone anti-müllérienne (AMH) ou du récepteur aux androgènes, mais leur profil d'expression temporelle ne recouvre pas celui de Sry chez l'embryon de souris [30], ce qui rend peu probable l'hypothèse selon laquelle ils pourraient en être les cibles directes. Par ailleurs, il est possible que SRY n'agisse pas que sur la cascade du déterminisme du sexe somatique et qu'il ait une influence sur les gènes de la spermatogenèse. Cela pourrait ainsi expliquer son expression au stade adulte.

SRY et la pathologie humaine du déterminisme du sexe

SRY étant le facteur déterminant le sexe, il devrait pouvoir permettre une meilleure compréhension de la pathologie humaine du déterminisme du sexe. SRY a donc été étudié chez de nombreux patients souffrant d'inversion sexuelle.

Femmes XY

L'étude de femmes XY avec dysgénésie gonadique pure a révélé l'existence, chez 20 % d'entre elles, d'une mutation *de novo* dans SRY [20]. Il reste

cependant 80 % des femmes XY non explicables simplement par SRY. Ces cas peuvent être porteurs d'une mutation de régulation de SRY comme la patiente ayant une délétion en amont de SRY mentionnée plus haut ; mais ils peuvent être aussi expliqués par une mutation dans un des gènes de la cascade du déterminisme du sexe.

Inversions sexuelles XX : mâles XX et hermaphrodites XX

L'étude de patients de caryotype 46, XX porteurs de tissu testiculaire (mâles XX avec et sans ambiguïtés sexuelles comme hypospadias, mauvaise fermeture périnéale, et hermaphrodites XX) ne montre pas une relation simple entre SRY et le phénotype observé.

Mâles XX sans ambiguïtés

La plupart des mâles XX sans ambiguïtés (90 %) portent, comme cela est attendu, SRY, suite à un échange terminal entre X et Y lors de la méiose mâle (voir revue dans [31]).

Mâles XX avec ambiguïtés et hermaphrodites

Ces individus posent le problème de la variabilité phénotypique. Seule une minorité de mâles XX avec ambiguïtés et d'hermaphrodites XX portent SRY [32]. La variabilité des phénotypes observés chez les individus XX portant SRY peut être expliquée par une inactivation plus ou moins importante de la région de l'X porteuse de SRY. Il reste cependant à expliquer l'existence d'individus 46, XX ayant du tissu testiculaire mais ne portant pas SRY.

Un nouveau modèle de la détermination du sexe chez les mammifères : SRY réprimerait un inhibiteur du développement mâle

Modèle activateur : la cascade de la détermination sexuelle serait déclenchée par TDF (SRY) qui agirait comme un activateur transcriptionnel [33]. Ce modèle permet d'expliquer les individus XX non porteurs de SRY mais ayant du tissu testiculaire par l'existence possible d'une mutation constitutive donc dominante en aval de SRY, activant la cascade du déterminisme du sexe.

Or trois familles où deux garçons sont des individus 46, XX portant du tissu testiculaire en absence de SRY ont été analysées (résultats en cours de publication). Comme aucun ancêtre n'est atteint d'inversion sexuelle, l'hypothèse d'une mutation récessive autosomique paraît la plus probable.

Modèle répresseur (figure 3) : pour expliquer ces cas familiaux, le plus simple est de proposer qu'un locus autosomique, Z, inhibiteur des gènes mâles de la cascade de la détermination sexuelle, soit réprimé par SRY. Z posséderait un allèle récessif Z^- conférant le phénotype mâle en absence de SRY. Les parents seraient donc hétérozygotes Z^+/Z^- , les enfants malades, homozygotes Z^-/Z^- , et le produit du gène Z ne pouvant plus exercer sa fonction inhibitrice, ces individus se développeraient en mâles.

Chez les femmes normales XX, Z contrôlerait négativement l'expression de gènes de la cascade mâle. Chez les hommes normaux XY, SRY réprimerait la synthèse ou inhiberait l'activité de Z, permettant ainsi l'expression de gènes de la cascade mâle conduisant au développement testiculaire. Chez les patients mâles XX sans SRY, Z serait muté (Z^-) et ne pourrait donc plus inhiber les gènes mâles ; ces individus développeraient donc du tissu testiculaire. Sur la base de ce modèle, il est aussi possible d'expliquer les autres phénotypes de la pathologie humaine de la détermination sexuelle. Les femmes XY normales pour SRY porteraient une mutation dans Z, Z^i , rendant Z insensible à l'action de SRY. Comme SRY se lie à l'ADN, il est possible que l'action de SRY sur Z passe par l'inhibition de sa synthèse. Dans ce modèle, la mutation Z^i serait dominante. Les mâles XX sans ambiguïtés, non porteurs de SRY seraient expliqués par une mutation de type Z^- complète, supprimant totalement l'activité de Z et conduisant à un phénotype mâle complet ; les différents degrés d'ambiguïté chez les mâles XX avec ambiguïtés et les hermaphrodites ont toujours été difficiles à interpréter avec le modèle activateur classique ; dans le modèle du gène Z, ils seraient expliqués par une mutation Z^- incomplète (*leaky*), supprimant en partie seulement l'activité de Z et condui-

Tableau I
TABLEAU COMPARATIF DES MÉCANISMES DE LA DÉTERMINATION DU SEXE
CHEZ *D. MELANOGASTER*, *C. ELEGANS*, ET CHEZ LES MAMMIFÈRES

	<i>D. melanogaster</i>	<i>C. elegans</i>	Mammifères
Sexe	mâle/femelle	mâle/hermaphrodite	mâle/femelle
Signal de déclenchement	rapport X/A (gènes <i>sis</i> , <i>runt</i> , <i>deadpan</i>)	rapport X/A (octamères)	présence Y
Gène régulateur principal	Sxl	xol, sdc	SRY/Sry
Gènes régulateurs de la cascade	tra, tra-2, ix, dsx	her-1, tra-2, tra-3, fem-1, fem-2, fem-3	Z ?
Type de régulation dans la cascade	positive	négative	négative ?
Mécanismes de régulation dans la cascade	épissage alternatif	régulation transcriptionnelle et/ou post-transcriptionnelle	régulation transcriptionnelle et/ou post-transcriptionnelle

sant à un phénotype mâle partiel. Le modèle répresseur est généralisable aux mammifères, l'existence de mutations récessives responsables d'une réversion sexuelle XX a été décrite chez plusieurs mammifères où divers états d'intersexualité ont été étudiés : le porc, où la fréquence d'animaux intersexués (hermaphrodites XX) atteint 0,5 à 1 % des naissances ; la chèvre, où l'intersexualité (hermaphrodites XX) est associée à l'absence de corne ; et le chien (mâles XX et hermaphrodites XX). Chez tous ces mammifères, le mode de transmission de l'intersexualité a été attribué à un mode de transmission récessif monofactoriel. Notre modèle pourrait donc s'appliquer aux mammifères.

Ce modèle d'une cascade de deux gènes régulateurs, initiée par *SRY* qui réprimerait un inhibiteur du développement mâle permet d'expliquer tous les phénotypes connus de la pathologie humaine de la détermination sexuelle. Il ne sera validé qu'après l'identification de Z, ce qui est en train de se réaliser par analyse de liaison, en regroupant les cas familiaux d'inversion sexuelle. Le modèle que nous proposons est très semblable dans son principe à la stratégie de régulation en cascade observés chez *D. melanogaster* et *C. elegans* : un gène régulateur principal activant une cascade de gènes régulateurs où beaucoup d'étapes font intervenir des inhibitions successives. Cela est analogue aux étapes initiales

proposées dans notre modèle de la détermination sexuelle chez les mammifères. Bien qu'il semble y avoir une organisation similaire dans ces voies de détermination du sexe, cela n'apparaît pas au niveau des mécanismes moléculaires et reflète probablement une évolution indépendante mais convergente ■

E. Vilain, K. McElreavey, M. Fellous, laboratoire d'immunogénétique humaine, Inserm U. 276, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.
I. Herskowitz, Department of biochemistry and biophysics, School of medicine, San Francisco, CA, États-Unis.

Remerciements

De nombreux résultats résumés ici n'auraient pu voir le jour sans une collaboration étroite avec nos collègues cliniciens. Nous remercions particulièrement les Drs J. Battin, J. Belin, C. Boucekkine, R. Brauner, J.-L. Chaussain, D. Delafontaine, A. Gompel, F. Jaubert M.-G. Joseph, J.-C. Lambert, S. Lortat-Jacob, C. Nessman, C. Nihoul-Fekete, J.-L. Nivelon, H. Plan-chu, R. Rappaport, R. Saura, G. Schaison, C. Stoll, E. Thibaud, J.-E. Toublanc. Nous remercions également C. Cotinot (Inra) pour nous avoir laissé accès à des résultats non publiés concernant le mouton. Nos recherches sont soutenues par le réseau Nord-Sud Inserm, une collaboration franco-algérienne inter-universitaire et la FRM.

Références

- Hodgkin J. Sex determination compared in *Drosophila* and *Caenorhabditis*. *Nature* 1990 ; 344 : 721-8.
- Younger-Shepherd S, Vaessin H, Bier E, Yeh Jan L, Nung Jan Y. *deadpan*, an essential pan-neural gene encoding an HLH protein, acts as a denominator in *Drosophila* sex determination. *Cell* 1992 ; 70 : 911-22.
- Hunter CP, Wood WB. Cell interaction in *Caenorhabditis elegans* sex determination : genetic evidence from mosaic analysis of the masculinizing gene *her-1*. *Nature* 1992 ; 355 : 551-5.
- Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Brigg JH. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner syndrome). *Lancet* 1959 ; i : 711-3.
- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* 1959 ; 183 : 302-3.
- Welshons WJ, Russel LB. The Y chromosome as a bearer of male-determining factors in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1959 ; 45 : 560-6.
- Jost A, Vigier B, Prepin J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res* 1973 ; 29 : 1-41.
- Jost A. Les péripéties d'une recherche : l'étude de la différenciation sexuelle. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 263-75.
- O WS, Short RV, Renfree MB, Shaw G. Primary genetic control of somatic sexual differentiation in a mammal. *Nature* 1988 ; 331 : 716-7.



10. Ohno S. *Major Sex-Determining Genes*. New York : Springer-Verlag, 1979.
11. McLaren A, Simpson E, Tomonari K, Chandler P, Hogg H. Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen. *Nature* 1984 ; 312 : 552-5.
12. Simpson E, Chandler P, Goulmy E, Dische CM, Ferguson-Smith MA, Page DC. Separation of the genetic loci for the H-Y antigen and for testis-determination of human Y chromosome. *Nature* 1987 ; 326 : 876-8.
13. Page DC, Mosher R, Simpson EM, et al. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987 ; 51 : 1091-104.
14. Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1989 ; 342 : 937-9.
15. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990 ; 346 : 240-4.
16. Ner SS. HMGs everywhere. *Curr Biol* 1992 ; 2 : 208-10.
17. Giese K, Cox J, Grosschedl R. The HMG domain of Lymphoid Enhancer Factor 1 bends DNA and facilitates assembly of functional nucleoprotein structures. *Cell* 1992 ; 69 : 185-95.
18. Koopman P, Münsterberg A, Capel B, Vivian N, Lovell-Badge R. Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. *Nature* 1990 ; 348 : 450-2.
19. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor. *Nature* 1990 ; 348 : 448-50.
20. McElreavey K, Vilain E, Abbas N, et al. XY sex-reversal associated with a deletion 5' upstream to SRY in the testis-determining-region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 (sous presse).
21. Vilain E, Jaubert F, Fellous M, McElreavey K. Pathology of 46, XY pure gonadal dysgenesis : absence of testis differentiation associated with mutations in the testis-determining factor. *Differentiation* 1992 (sous presse).
22. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991 ; 351 : 117-21.
23. Vilain E, Fellous M, McElreavey K. Characterization and sequence of the 5'-flanking region of the human testis determining factor SRY. *Methods Mol Cell Biol* 1992 (sous presse).
24. Gubbay J, Vivian N, Economou A, Jackson D, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Inverted repeat structure of the Sry locus in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 7953-7.
25. Burgoyne PS, Buehr M, Koopman P, Rossant J, McLaren A. Cell autonomous action of the testis-determining gene : Sertoli cells are exclusively XY in XX/XY chimaeric mouse testes. *Development* 1988 ; 102 : 443-50.
26. Palmer S, Burgoyne PS. *In situ* analysis of fetal prepuberal and adult XX-XY chimaeric mouse testis : Sertoli cells are predominantly, but not exclusively, XY. *Development* 1991 ; 112 : 265-8.
27. Palmer S, Burgoyne PS. XY follicle cells in the ovaries of XO/XY and XO/XY/XYY mosaic mice. *Development* 1991 ; 111 : 1017-20.
28. Nasrin N, Buggs C, Kong XF, Carnazza J, Goebel M, Alexander-Bridges M. DNA-binding properties of the product of the testis-determining gene and a related protein. *Nature* 1991 ; 354 : 317-2.
29. Harley VR, Jackson DI, Hextall PJ, et al. DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females. *Science* 1992 ; 255 : 453-5.
30. Münsterberg A, Lovell-Badge R. Expression of a mouse anti-Müllerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development* 1991 ; 113 : 613-24.
31. Weissenbach J, Petit C. Chromosome Y et détermination du sexe. *médecine/sciences* 1988 ; 6 : 785-90.
32. McElreavey K, Rappaport R, Vilain E, et al. A minority of 46, XX true hermaphrodites are positive for Y DNA sequence including SRY. *Hum Genet* 1992 (sous presse).
33. Eicher EM, Washburn LL. Genetic control of primary sex determination in mice. *Ann Rev Genet* 1986 ; 20 : 327-60.

Summary

Sex-determination : facts and new concepts

The sex-determination pathways of both fruitflies and nematodes have been extensively studied and show similarities in the general organisation of the gene pathways, although the molecular mechanisms are different. In contrast, little is known about the molecular nature of the mammalian sex-determination pathway. It is clear that the mammalian Y chromosome encodes a gene, termed SRY, which triggers testis formation. However studies of human sex pathologies, XX males, XX true hermaphrodites and XY females do not reveal a simple relationship between the presence or absence of SRY and sex-reversal. Analyses of these individuals, particularly familial cases, suggests that SRY may have a repressor function.

TIRÉS A PART

E. Vilain.

INFORMATIONS SFG

Réunions à l'étranger

• Seventeenth International Congress of Genetics : « Genetics and the Understanding of Life »

Dates : 15-21 août 1993.

Lieu : International Convention Centre, Birmingham, UK.

Pour toute information, inscription, présentation de poster, prendre contact dès novembre 1992 avec le professeur D. A. Smith, Research Support and International Liaison, The University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK.