

La protéine spécifique du testicule Premiers aperçus fonctionnels

Le chromosome Y suscite actuellement un regain d'intérêt en raison de la découverte de quelques nouveaux marqueurs polymorphes. Ils permettent l'établissement d'haplotypes pour ce chromosome sexuel de transmission patrilinéaire et qui échappe à toute recombinaison (sauf dans la région pseudo-autosomique). L'analyse de ces haplotypes dans les populations masculines des divers groupes ethniques humains fait espérer une approche phylogénétique nouvelle, concurrentielle de celle de l'ADN mitochondrial [1, 2]. Mais de nombreux travaux sont encore nécessaires pour pouvoir en tirer quelques conclusions. En revanche, on commence à mieux connaître la protéine spécifique du testicule (TSPY). Elle est le produit d'une famille de gènes, disposés en tandem et constitués de séquences répétées au locus *DYZ5*, situé sur le bras court du chromosome Y humain à proximité immédiate du centromère, donc dans une région exempte des recombinaisons survenant dans la région pseudoautosomique [3, 4]. Des familles de gènes analogues existent aussi sur le chromosome Y des primates [5], des bovins [6] mais, jusqu'à preuve du contraire, les rongeurs en sont dépourvus. Un groupe allemand qui avait déjà trouvé un des transcrits, *JA923* [7], vient de fournir de nouvelles précisions sur la diversité de ces transcrits ainsi que sur leurs produits [8]. Outre le transcrit majeur qui, d'après les données actuelles, a toute chance d'être l'élément fonctionnel, on trouve les transcrits mineurs, probablement produits par épissage alternatif. La protéine TSPY, déduite du transcrit majeur, a des analogies avec une protéine (de fonction encore inconnue), trouvée dans le *Plasmodium falciparum*, et surtout avec le produit du proto-oncogène

SET et le facteur NAP-1 (*nucleosome assembly factor*). L'alignement de TSPY et de SET révèle des séquences d'acides aminés identiques distribuées sur toute la longueur de la protéine. Toutefois, un domaine acide dans la région carboxyterminale de SET qui promeut la réplication de l'ADN *in vitro*, probablement en interagissant avec les nucléosomes [9], n'a pas été retrouvé dans TSPY. D'après les analogies observées entre les TSPY (humaine et bovine) et les SET (humain et bovin), ainsi qu'à un degré moindre avec NAP-1, l'hypothèse de séquences divergeant d'une commune origine est vraisemblable. SET et NAP sont des facteurs d'activation du processus de réplication et ils interagissent spécifiquement avec les cyclines B. Il y a donc tout lieu de supposer que TSPY intervient dans la réplication de l'ADN. On sait aussi depuis peu que SET est un inhibiteur puissant de la protéine phosphatase 2A, composant majeur de la régulation des processus cellulaires et potentiel régulateur du cycle cellulaire (*m/s n°1, vol. 13, p. 129*) [10]. On attend de mieux connaître le mécanisme de cette inhibition qui sera peut-être aussi éclairant pour TSPY. À l'aide d'un antisérum obtenu chez le lapin contre une protéine de fusion (*JA923-TSPY*), on obtient plusieurs bandes sur immunotransferts à partir d'extraits testiculaires de 33 kDa (p33), l'une correspondrait à la protéine TSPY déphosphorylée alors que l'autre, de 38 kDa, correspondrait à la forme phosphorylée. Comme le proto-oncogène SET apparaît lui aussi sous forme phosphorylée, il est possible que la régulation fonctionnelle par phosphorylation soit commune à la famille SET/TSPY. Par immunohistochimie, l'étude *in situ* des cellules synthétisant TSPY permet certaines interpré-

tations. TSPY n'est produite que dans le testicule. Dans le testicule normal, la coloration apparaît essentiellement dans les spermatogonies, probablement après une division mitotique car on voit des paires de spermatogonies colorées de façon identique. La coloration est présente aussi dans quelques spermatides, comme si la synthèse de TSPY se produisait au moment du passage entre prolifération mitotique et maturation vers la division méiotique. Dans les coupes de cancer testiculaire précoce, une coloration intense apparaît dans les carcinomes *in situ* à la membrane basale du tubule, là où se trouvent précisément les cellules germinales impliquées dans le processus tumoral [11], alors que la réponse reste très faible dans les séminomes. Enfin, on a aussi étudié les gonades de deux sujets XY de phénotype féminin du fait d'un testicule féminisant (mutation du récepteur des androgènes). La coloration y est inégalement répartie, localisée à des amas de cellules de type spermatogonie. S'agit-il des foyers à l'origine des gonadoblastomes survenant avec une extrême fréquence dans les gonades dysgénétiques de ces sujets? Cette hypothèse mérite d'autant plus d'être prise en considération que le gène codant pour TSPY se trouve justement dans la région candidate pour le locus du gonadoblastome [12]. En attendant une confirmation prochaine, on peut déjà retenir que la fonction de la protéine spécifique du testicule codée par le chromosome Y dépend de phosphorylations, qu'elle intervient normalement au début de la spermatogenèse, juste avant la transition spermatogonie-spermatocyte, et qu'elle doit jouer un rôle dans la tumorigenèse testiculaire précoce.

S.G

1. Cooper G, Amos W, Hoffman, Rubinsztein DC. Network analysis of human Y microsatellite haplotypes. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1759-66.
2. Jobling MA, Samara V, Pandya A, *et al.* Recurrent duplication and deletion polymorphisms on the long arm of the Y chromosome in normal males. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1767-75.
3. Manz E, Schnieders F, Müller Brechlin A, Schmidtke J. *TSPY*-related sequences represent a microheterogeneous gene family organized as constitutive elements in *DYZ5* tandem repeat units on the human Y chromosome. *Genomics* 1993 ; 17 : 726-31.
4. Bourgeron T, Barbaux S, McElreavey K, Fellous M. La génétique de la stérilité masculine. *Med Sci* 1996 ; 12 : I-IX.
5. Schempp W, Binkele A, Annemann J, *et al.* Comparative mapping of *YRRM*- and *TSPY*-related cosmids in man and hominoid apes. *Chromosome Res* 1995 ; 3 : 227-34.
6. Jacubicska S, Schnieders F, Schmidtke J. A bovine homologue of the human *TSPY* gene. *Genomics* 1993 ; 17 : 732-5.
7. Arnemann J, Jacubicska S, Thüring-Schmidtke J. Cloning and sequence analysis of a human Y chromosome derived, testicular cDNA, *TSPY*. *Genomics* 1991 ; 11 : 108-14.
8. Schnieders F, Dörk T, Arnemann J, Vogel T, Werner M, Schmidtke J. Testis-specific protein, Yencoded (*TSPY*) expression in testicular tissues. *Hum Mol Genet* 1996 ; 5 : 1801-7.
9. Ishimi Y, Kikuchi A. Identification and molecular cloning of yeast nucleosome assembly protein I which facilitates nucleosome assembly *in vitro*. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 7025-9.
10. Li M, Makkine A, Damuni Z. The myeloid leukemia-associated protein SET is a potent inhibitor of protein phosphatase 2A. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 11059-62.
11. Holstein AF. Cellular components of early testicular cancer. *Eur Urol* 1993 ; 23 (suppl 2) : 9-18.
12. Tsuchiya K, Reijo R, Page D, Disteche CM. Gonadoblastoma : molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 : 1400-7.