

Le gène clé de la différenciation testiculaire est-il vraiment spécifique du sexe masculin ?

Depuis un certain temps, on s'accorde à penser que le processus de détermination du sexe masculin des mammifères (différenciation des gonades) est déclenché par l'action d'un gène localisé sur le chromosome Y, appelé TDF (*testis determining factor*) chez l'homme et Tdy chez la souris. L'isolement du gène TDF par les techniques de génétique inverse vient d'être réalisé par le groupe de David Page à l'Institut Whitehead (MIT, Cambridge, Ma, USA) [1]. Le gène a pu être localisé et identifié grâce à une approche systématique où le savoir-faire et l'organisation d'Outre-Atlantique ont été déterminants. Les études de génétique moléculaire entreprises sur le chromosome Y avaient déjà permis de délimiter l'emplacement de TDF dans une petite région du bras court, en particulier grâce à l'analyse de cas d'inversion de sexe (c'est-à-dire d'hommes XX et de femmes XY) (*m/s n° 6, vol. 1, p. 331*) [2, 3].

L'étude de près d'une centaine de cas d'inversion de sexe, à l'aide de plus d'une centaine de sondes spécifiques du chromosome Y, a permis à Page *et al.* [1] de restreindre cet intervalle. Ce dernier a ensuite été couvert dans sa totalité par une marche bidirectionnelle (*m/s n° 6, vol. 3, p. 363*) sur 230 kb (kilobases) du chromosome Y. Cette marche a débuté au niveau d'une sonde localisée dans une très petite délétion du chromosome Y présente chez une femme XY [Xt (Y ; 22)] qui avait donc vraisemblablement perdu une partie au moins de TDF.

Sur près de 50 sondes de cet intervalle, quatre détectent des séquences conservées sur le chro-

mosome Y de tous les mammifères examinés. Un ADN complémentaire (ADNc) de testicule bovin a été isolé à l'aide d'une de ces sondes. Cet ADNc détectait trois des quatre séquences spécifiques du chromosome Y conservées par l'évolution et identifiées par Page *et al.* [1]. Il s'agissait certainement de trois exons du même gène. La séquence d'un de ces exons humains présente les caractéristiques d'une protéine dactyle comportant des cystéines et des histidines capables de complexer un atome de zinc (*m/s n° 7, vol. 3, p. 428*). Ceci suggère donc que TDF appartient au même groupe de protéines se liant à l'ADN que les facteurs de transcription Spl et TFIIA, et les gènes de développement de la drosophile Krüppel, Serendipity, etc. Que TDF soit un facteur de transcription ne constitue pas une surprise. Mais rares étaient ceux qui avaient parié qu'il serait fortement apparenté à un autre gène très conservé sur le chromosome X. Ce gène se situe sur la moitié distale du bras court du chromosome X humain. A partir de là, les spéculations peuvent aller bon train. Il ne fait guère de doute que TDF et le gène apparenté du chromosome X sont les vestiges d'un gène ancestral commun. Chez les tortues, par exemple, la température d'incubation de l'œuf détermine le sexe de l'embryon. L'ancêtre de TDF pourrait être un facteur de transcription ambivalent thermosensible, déterminant, selon sa température d'action, une détermination mâle ou femelle. A partir de ce type de détermination, des mécanismes contrôlés génétiquement ont pu se développer par la

divergence de deux allèles perdant en faveur d'un sexe ou de l'autre l'ambivalence initiale du facteur. Le chromosome sexuel portant l'allèle se spécialisant pourra donner, selon les cas, des mâles (système X/Y de quelques reptiles et des mammifères) ou des femelles hétérogamétiques (système W/Z de nombreux reptiles et des oiseaux). Page *et al.* [1] ont trouvé par hybridation un gène apparenté à TDF chez les poulets où les femelles sont WZ et les mâles ZZ. Il semble cependant n'y avoir aucune différence quantitative ou qualitative entre les deux sexes. De plus, la localisation de la séquence de type TDF sur les chromosomes sexuels Z et W n'est pas établie.

Quelle que soit la validité de l'hypothèse d'un développement symétrique des systèmes X/Y et W/Z à partir d'un gène unique, il reste à connaître la fonction du gène apparenté sur le chromosome X. Page *et al.* [1] ont proposé plusieurs hypothèses souvent reprises d'anciens modèles que l'on peut schématiser comme suit.

1) *Le gène de l'X est étranger au déclenchement de la différenciation des gonades.*

2) *Les deux gènes sont antagonistes.* En raison de leur fort degré de conservation, les deux gènes interagissent avec les mêmes séquences régulatrices mais y exercent des effets opposés. La compétition devrait se faire en faveur de TDF pour rendre compte de l'effet dominant du chromosome Y.

3) *Les deux gènes agissent de façon complémentaire dans la différenciation des testicules.* Dans ce cas, un défaut du gène X pourrait

donner lieu à une inversion de sexe similaire à celle observée chez le *lemming* (petit rongeur de Scandinavie) où précisément une délétion d'une région du chromosome X est associée à une inversion de sexe avec apparition de femelles XY fertiles.

4) *En raison de leur grande homologie, les deux gènes sont équivalents et la détermination du sexe dépend d'un effet de dosage.* En effet, chez les femelles, un des chromosomes X est déjà inactivé quand apparaissent les premiers signes histologiques de différenciation des gonades, une seule séquence de type TDF étant donc active. Chez les mâles, au contraire, les deux séquences TDF, du chromosome X et du chromosome Y, seraient actives. Dans ce modèle, intellectuellement séduisant, le phénomène d'inactivation du chromosome X qui aurait eu pour première conséquence de déterminer le

sexe, pourrait aussi avoir été à l'origine de la divergence des chromosomes sexuels, la pression de sélection n'étant pas la même sur les gènes d'un chromosome actif et sur ceux d'un chromosome inactif.

Les mois à venir devraient permettre d'y voir plus clair car certains de ces modèles se prêtent à l'étude expérimentale. Mais il faudra en premier lieu prouver le rôle de TDF en observant une inversion du sexe de souris XX transgéniques pour l'homologue murin Tdy. Il reste aussi à expliquer les phénomènes d'inversion de sexe où TDF n'est apparemment pas impliqué. La nouvelle frontière correspond maintenant à l'identification de la ou des séquences d'ADN cibles interagissant avec TDF. Des arguments génétiques suggèrent l'existence d'une cible unique. Le locus contrôlé par TDF aurait donc un rôle tout aussi crucial que ce der-

nier et des mutations au niveau de ce gène pourraient être à l'origine d'inversions de sexe indépendantes de TDF. L'isolement successif des gènes de l'hormone anti-müllérienne [4] et de TDF ouvre la voie à l'exploration détaillée d'un processus de différenciation des mammifères.

Jean Weissenbach

RÉFÉRENCES

1. Page DC, Mosher R, Simpson EM, *et al.* The sex determining region of the human Y chromosome. *Cell* 1987; 51: 1091-104.
2. Distèche CM, Casanova M, Saal H, *et al.* Small deletions of the short arm of the Y chromosome in 46 XY females. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7841-4.
3. Vergnaud G, Page DC, Simmler MC, *et al.* A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 109-24.
4. Josso N, Picard JY, Vigier B, Tran D. L'hormone anti-müllérienne. *médecine/sciences* 1987; 3: 444-53.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ **Oncogènes *ras* et gènes homologues: la famille s'agrandit.** Les oncogènes *c-Ha-ras*, *c-Ki-ras* et *N-ras* sont connus depuis plusieurs années. Ils codent tous pour une protéine de 21 000 de poids moléculaire, p21^{ras} douée d'une activité de GTP-ase et peuvent être activés, c'est-à-dire coder pour une protéine « transformante », à la suite d'une mutation ponctuelle. Secondairement, deux autres membres de cette famille ont été reconnus: *ral* et *R-ras*, dont les produits sont à 50 % homologues des protéines p21^{ras}. Plus éloignés encore sont les produits des gènes *YPT* de la levure et *Rho* de différents organismes eucaryotes, qui n'ont que 30 % d'homologie avec les p21^{ras}. À l'aide d'oligonucléotides reproduisant la séquence d'une région extrêmement conservée de tous les membres connus de la famille *ras*, des banques d'ADNc ont été criblées. Nicolas Touchot et Pierre

Chardin, du laboratoire d'Armand Tavitian à Paris, ont pu ainsi isoler quatre nouveaux types d'ADNc correspondant à des messagers codant pour des protéines homologues au produit du gène *YPT* de levure. Les quatre nouveaux membres de la superfamille *ras* ont été appelés *rab* 1, 2, 3, 4 car les ADNc ont été détectés dans une banque de cerveau (*ras genes from rat brain*). La fonction de ces nouveaux gènes est inconnue, et rien n'indique qu'ils soient des oncogènes. Comme cela est supposé pour les protéines p21^{ras}, les produits de ces gènes pourraient être des G-protéines intervenant dans la transmission des signaux perçus à la membrane cellulaire.

[Touchot N, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8210-4.]

■ ■ ■ **Une visualisation directe d'une boucle d'ADN provoquée par l'interaction de deux molé-**

cules d'une même protéine liées en des sites distants d'ADN. Cette possibilité, évoquée dans une de nos minisynthèses récentes (*m/s* n° 7, vol. 3, p. 428), vient d'être directement observée par deux équipes françaises (animées respectivement par Étienne Delain et Edwin Milgrom) qui ont analysé par microscopie électronique l'interaction entre les régions de contrôle de gènes stimulés par les hormones stéroïdes et le récepteur purifié de progestérone. L'interaction entre elles de molécules de récepteur fixées en des sites différents crée de telles boucles. Il est pratiquement constant de trouver plusieurs sites de fixation des récepteurs en amont des gènes contrôlés par les stéroïdes, si bien que de telles interactions entre protéines pourraient être essentielles pour la réponse hormonale.

[Theveny B, *et al.* *Nature* 1987; 329: 79-81.]