

## Chromosome Y et détermination du sexe

La chasse au gène primitivement responsable de la détermination du sexe a été longue, comportant de nombreuses fausses pistes. Elle vient peut-être, cependant, d'aboutir. Cette aventure scientifique, l'une de celles qui resteront caractéristiques du mouvement de la biologie de cette fin de siècle, n'a été rendue possible que grâce à la cartographie génétique précise de malades ayant une dissociation entre le caryotype et la différenciation sexuelle : hommes XX et femmes XY. Ce sont ces ingrédients - malades exceptionnels et cartographie mettant en jeu tous les moyens actuels de la génétique moléculaire - que l'on retrouve... et retrouvera dans la caractérisation des gènes responsables des maladies héréditaires.

Jean Weissenbach  
Christine Petit

**O**n emploie le terme de détermination en embryologie pour désigner un engagement, en général irréversible, dans une voie de développement particulière. Selon cette définition, la détermination du sexe correspond au développement des gonades en testicules ou en ovaires à partir d'ébauches indifférenciées. Bien que contribuant au phénotype sexuel, les étapes ultérieures du développement de l'appareil génital ne font plus partie du processus de détermination proprement dit. Dans le règne animal, des modalités très diverses caractérisent cette détermination, tantôt placée sous contrôle strictement génétique, tantôt soumise aux aléas des variations de l'environnement. Ces deux types de contrôle peuvent coexister dans une même classe du règne animal (poissons, reptiles). Le contrôle génétique lui-même s'exerce parfois de manière très différente au sein d'un même ordre. Ainsi, chez certains diptères (drosophile), le sexe est déterminé par le rapport du nombre des chromosomes X sur le nombre d'autosomes, tandis que chez d'autres (mouche domestique), le rôle

de déterminant primaire est assuré par le chromosome Y. Ces exemples illustrent l'apparente souplesse de l'évolution des modes de détermination du sexe. Chez les mammifères, la détermination du sexe est contrôlée par un effet dominant du chromosome Y [1, 2], qui s'exerce quel que soit le nombre de chromosomes X associés. Cet effet dominant a été attribué à la présence d'un gène hypothétique unique [3] ultérieurement appelé *TDF* (*testis determining factor*) et agissant comme un facteur déclenchant la différenciation masculine des gonades. Pendant longtemps cette fonction a été attribuée à un antigène d'histocompatibilité, l'antigène H-Y [3]. Mais chez la souris comme chez l'homme, cette hypothèse a pu être exclue il y a quelques années [4, 5].

### Localisation primaire de TDF

Avec le développement de la technologie de l'ADN recombinant, la question de l'identification du *locus TDF* a pu être réexaminée par des expériences aux résultats moins aléatoires que celles des approches immuno-

### ADRESSE

J. Weissenbach : directeur de recherche au Cnrs.  
C. Petit : chargée de recherche à l'Institut Pasteur. Unité de génétique moléculaire humaine, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

## RÉFÉRENCES

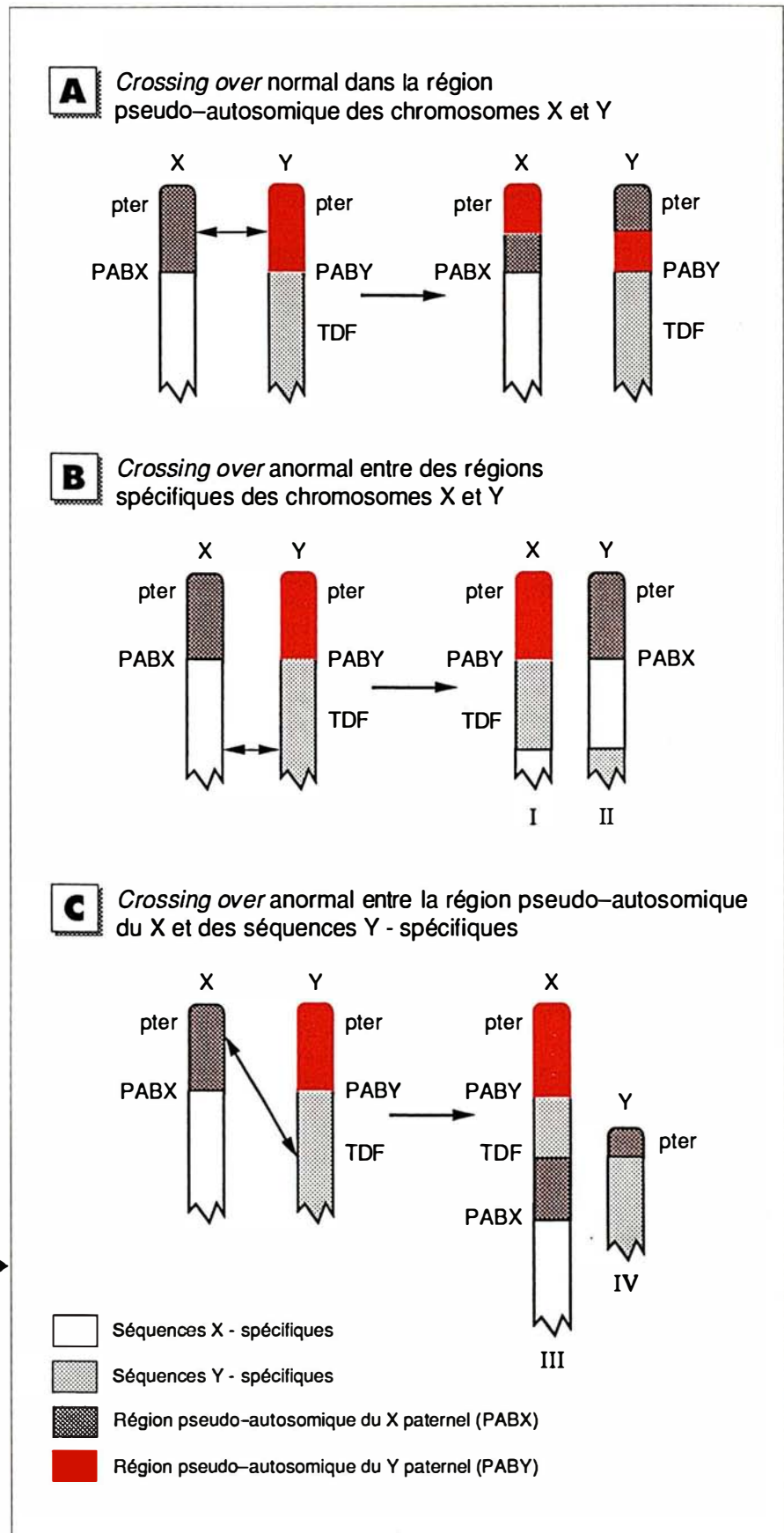
1. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner syndrome). *Lancet* 1959 ; i : 711-3.
  2. Welshons WJ, Russel LB. The Y chromosome as a bearer of male determining factors in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1959 ; 45 : 560-6.
  3. Ohno S. *Major sex-determining genes*. New York : Springer-Verlag, 1979.
  4. McLaren A, Simpson E, Tomonari K, Chandler P, Hogg H. Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen. *Nature* 1984 ; 312 : 552-5.
  5. Simpson E, Chandler P, Goulmy E, Distechte CM, Ferguson-Smith MA, Page DC. Separation of the genetic loci for the H-Y antigen and for testis determination on human Y chromosome. *Nature* 1987 ; 326 : 876-8.
  6. Ferguson-Smith MA, X-Y chromosomal interchange in the etiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966 ; ii : 475-6.
  7. Magenis RE, Webb MJ, McKean RS, et al. Translocation (X ; Y) (p22.33 ; p11.2) in XX males : Etiology of male phenotype. *Hum Genet* 1982 ; 62 : 271-6.
  8. Singh L, Jones KW. Sex reversal in the mouse (*Mus musculus*) is caused by a recurrent non-reciprocal cross over involving the X and an aberrant Y chromosome. *Cell* 1982 ; 28 : 205-6.
  9. Guellaën G, Casanova M, Bishop C, et al. Human XX males with Y single-copy DNA fragments. *Nature* 1984 ; 307 : 172-3.
  10. 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.
  11. Andersson M, Page DC, de la Chapelle A. Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. *Science* 1986 ; 233 : 786-8.
  12. Buckle VJ, Boyd Y, Fraser N, Goodfellow PN, Wolfe J, Craig IW. Localization of Y chromosome sequences in normal and XX males. *J Med Genet* 1987 ; 24 : 197-203.
  13. Magenis RE, Casanova M, Fellous M, Olson S, Sheehy R, Tomar D. Further cytologic evidence for Xp-Yp translocation in XX males using *in situ* hybridization with Y-derived probe. *Hum Genet* 1987 ; 75 : 228-33.
  14. Distechte 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.
  15. Müller U, Donlon T, Schmid M, et al. Deletion mapping of the testis determining locus with DNA probes in 46,XX males and in 46,XY and 46,X,dic(Y) females. *Nucleic Acids Res* 1986 ; 14 : 6489-505.
  16. Affara NA, Ferguson-Smith MA, Magenis RE, et al. Mapping the testis determinants by an analysis of Y-specific sequences in males with apparent XX and XO karyotypes and females with XY karyotypes. *Nucleic Acids Res* 1987 ; 15 : 7325-42.
- logiques antérieures. Bien que le groupe de liaison de *TDF* fût un des premiers à être connu chez les mammifères dès la fin des années 50 [2], le chromosome Y demeurait un monolithe réfractaire à l'analyse familiale. On pouvait cependant espérer que certaines inversions de sexe chez l'humain impliquaient le locus *TDF*. Dans ces inversions de sexe, les individus ont un sexe phénotypique en contradiction avec le caryotype : hommes XX et dysgénésies gonadiques pures XY (encore appelées femmes XY malgré leurs gonades d'apparence indifférenciée). La plupart de ces inversions de sexe sont sporadiques ; leur incidence est de 1/20 000 pour les hommes XX et de 1/50 000 pour les femmes XY. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ces phénotypes. Dans une hypothèse séduisante, Ferguson-Smith proposait que les deux anomalies résultent d'un échange méiotique anormal entre les chromosomes sexuels paternels [6]. Selon ce modèle, la partie du chromosome Y mobilisée dans un *crossing over* anormal entre les chromosomes X et Y incluerait le locus *TDF*. Ce chromosome Y qui aurait perdu *TDF* serait présent chez les femmes XY, alors que le chromosome X qui aurait acquis ce locus induirait le développement des testicules chez les hommes XX (figure 1).
- Les premiers arguments expérimentaux en faveur de ce modèle ont été obtenus près de vingt ans plus tard. D'abord par une analyse cytogénétique en prométaphase des chromosomes de mâles XX [7]. Ces observations suggéraient que la partie distale du bras court du chromosome Y (Yp) était transloquée à l'extrémité du bras court du chromosome X. Des observations similaires chez la souris montraient que la mutation *sex reversed* (*Sxr*) devait résulter de la présence d'un fragment de chromosome Y sur l'extrémité du chromosome X [8]. Peu après, la présence d'un fragment de chromosome Y chez la plupart des mâles XX analysés fut détectée à l'aide de sondes d'ADN spécifiques de ce chromosome [9]. Comme ce fragment chromosomique était de taille variable d'un mâle XX à l'autre, *TDF* devait être localisé dans le segment chromosomique commun à tous les hommes XX relevant de cette étiologie. Ces résultats ouvraient donc la voie à une cartographie par délétion de *TDF* [10] et distinguaient deux types de mâles XX : les uns porteurs d'un segment du chromosome Y (mâles XX Y(+)) et les autres sans séquences Y décelables (mâles XX Y(-)). Comme dans le cas de la mutation *Sxr* de la souris, l'hybridation *in situ* localisa ce fragment à une extrémité (Xp) du chromosome X humain [11-13]. Des analyses moléculaires de cas de féminité XY avec délétions du bras court (Yp(-)) montraient par ailleurs que les loci Y(-) spécifiques délétés chez ces patientes étaient identiques à ceux présents chez les mâles XX Y(+) [14-16]. L'ensemble de ces résultats concordait et s'interprétait par une localisation du gène *TDF* sur la partie distale du bras court du chromosome Y. L'établissement de ces différentes cartes par délétion postulait néanmoins un arrangement unique des loci le long du chromosome Y. Cet ordre unique n'allait pas de soi. L'existence du *crossing over* méiotique impose une fixité de l'ordre des loci au niveau du génome de chaque espèce pour éviter des recombinaisons inégales. Comme le chromosome Y est monosomique, il pourrait subir des réarrangements compatibles avec le maintien de l'expression de ses fonctions. A côté d'un ordre majoritaire, quelques variants ont en effet été observés [14, 16], mais la localisation de *TDF* ne semble pas modifiée par ces réarrangements. Les premières cartographies par délétion n'ont cependant pas permis de définir une borne distale à l'intervalle contenant le locus *TDF*.

### Région pseudo-autosomique et crossing over X-Y

A la même époque, des sondes d'ADN localisées à l'extrémité des bras courts de X et de Y et strictement homologues entre les deux chromosomes sexuels furent isolées simultanément dans plusieurs laboratoires [17-19]. Certaines détectent des fragments polymorphes dont la ségrégation a pu être suivie par analyse familiale. Chacun des allèles paternels d'un même locus polymorphe ségrège aussi bien dans la descendance mâle

que femelle [17, 18]. Une recombinaison entre un tel *locus* et *TDF* doit donc avoir lieu. Une étude approfondie de plusieurs *loci* a permis de définir une nouvelle région constituée de séquences qui, bien que localisées sur les chromosomes sexuels, présentent un degré de liaison variable au sexe et s'ordonnent en partant de l'extrémité des bras courts d'X et de Y selon un gradient croissant de liaison au sexe [20]. En raison de ce caractère partiellement autosomique, ces séquences ont reçu le qualificatif de pseudo-autosomique [21]. Il est à présent convenu d'appeler région pseudo-autosomique, cette région strictement homologue de la partie terminale des bras courts des chromosomes sexuels humains. *TDF* étant spécifique du chromosome Y, une localisation pseudo-autosomique paraissait exclue et la région pseudo-autosomique devait donc constituer la borne distale du *locus TDF* (figure 2). La région pseudo-autosomique s'étend sur 2 600 kb [22, 23], soit 3 à 5 % du chromosome Y. Malgré cette taille très réduite, elle correspond à un intervalle de distance génétique de 50 % (cM) en méiose mâle [24, 25]. Dans cette région 1 cM équivaut donc à une distance physique d'environ 55 kb alors que sa valeur moyenne dans le génome humain est de 1 000 kb. Cette valeur exceptionnelle reflète le caractère obligatoire du *crossing over* entre X et Y, confiné aux 2 600 kb de la région pseudo-autosomique. La nécessité de ce *crossing over* avait été postulée par Koller et Darlington, cinquante ans avant sa mise en évidence [26]. Chez les mammifères, un *crossing over* serait obligatoire pour chaque bivalent méiotique (paire de chromosomes

Figure 1. **Échanges normaux et anormaux entre les chromosomes sexuels humains.** Les chromosomes sexuels réarrangés (I, II, III, IV) ont été retrouvés chez des hommes XX (I, III) et des femmes XY (II, IV). Le type (IV) peut aussi provenir d'une délétion à la suite d'un *crossing over* normal. Les doubles flèches indiquent les points de recombinaison. *TDF* : testis determining factor ; *PABY* : pseudo-autosomal boundary Y ; *PABX* : pseudo-autosomal boundary X.





## RÉFÉRENCES

17. Cooke HJ, Brown WRA, Rappold GA. Hypervariable telomeric sequences from the human sex chromosomes are pseudo-autosomal. *Nature* 1985 ; 317 : 687-92.
18. Simmler MC, Rouyer F, Vergnaud G, et al. Pseudo-autosomal DNA sequences in the pairing region of the human sex chromosomes. *Nature* 1985 ; 317 : 692-7.
19. Buckle V, Mondello C, Darling S, Craig IW, Goodfellow PN. Homologous expressed genes in the human sex chromosome pairing region. *Nature* 1985 ; 317 : 739-41.
20. Rouyer F, Simmler MC, Johnsson C, Vergnaud G, Cooke HJ, Weissenbach J. A gradient of sex linkage in the pseudo-autosomal region of the human sex chromosomes. *Nature* 1986 ; 319 : 291-5.
21. Burgoyne PS. Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals. *Hum Genet* 1982 ; 61 : 85-90.
22. Brown WRA. A physical map of the human pseudo-autosomal region. *EMBO J* 1988 ; 7 : 2377-85.
23. Petit C, Levilliers J, Weissenbach J. Physical mapping of the human pseudo-autosomal region ; comparison with genetic linkage map. *EMBO J* 1988 ; 7 : 2369-76.
24. Rouyer F, Simmler MC, Vergnaud G, et al. The pseudo-autosomal region of the human sex chromosomes. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1986 ; 51 : 221-8.
25. Goodfellow PJ, Darling SM, Thomas NS, Goodfellow PN. A pseudo-autosomal gene in man. *Science* 1986 ; 243 : 740-3.
26. Koller PC, Darlington CD. The genetical and mechanical properties of the sex chromosomes. I. *Rattus norvegicus*, male. *J Genet* 1934 ; 29 : 159-73.
27. Petit C, de la Chapelle A, Levilliers J, Castillo S, Noël B, Weissenbach J. An abnormal terminal X-Y interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. *Cell* 1987 ; 49 : 595-602.
28. Page DC, Brown LG, de la Chapelle A. Exchange of terminal portions of X- and Y- chromosomal short arms in human XX males. *Nature* 1987 ; 328 : 437-40.
29. Levilliers J, Quack B, Weissenbach J, Petit C. Exchange of terminal portions of X- and Y- chromosomal short arms in human XY females. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 2296-300.
30. 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.

homologues appariés) afin d'assurer une disjonction correcte des deux partenaires du bivalent ; X et Y constitueraient un bivalent particulier qui n'échapperait pas à cette règle. Aucune double recombinaison n'ayant été observée à ce jour, on considère qu'un seul *crossing over* a lieu dans la région pseudo-autosomique à chaque méiose mâle.

### Crossing over et inversion de sexe

Comme les chromosomes X et Y recombinaient, un *crossing over* accidentel mobilisant *TDF* et se substituant à l'événement normal pouvait être à l'origine des inversions de sexe, conformément au modèle de Ferguson-Smith [6]. Il est même possible que la proportion assez forte (1/20 000) d'événements accidentels soit une conséquence directe de la densité exceptionnelle d'événements de recombinaison dans la région pseudo-autosomique, lors de la méiose mâle. Selon cette hypothèse, la totalité de la région pseudo-autosomique du chromosome Y devrait être transloquée sur un des chromosomes X des mâles XX Y(+) et être délétée sur le chromosome Y des femelles XY Yp(-). A l'inverse, la partie la plus distale du chromosome X paternel devait être absente chez les mâles XX et présente sur le chromosome Y de ces femmes XY. L'examen de cas d'inversions de sexe à l'aide de sondes de la région pseudo-autosomique et de la partie adjacente du chromosome X a permis d'établir qu'elles résultent en effet d'un échange terminal anormal entre les chromosomes sexuels [27-29]. Alors que cet événement est à l'origine de la grande majorité des mâles XX, on n'observe que quelques cas de femmes XY relevant de cette étiologie. Ces dernières, contrairement à la majorité des femmes XY (qui ont un chromosome Y non délété), présentent en outre des stigmates du syndrome de Turner, en particulier un lymphœdème des extrémités (syndrome de Bonnevie-Ullrich). Ces stigmates ont sans doute une incidence sur la viabilité de ces femmes XYp(-). On sait en effet qu'une majorité des fœtus de caryotype 45,X (syndrome de Turner) est vic-

time d'avortements spontanés. Cette association symptomatologique pourrait rendre compte de la disproportion entre le nombre d'hommes XX Y(+) et de leur contretypé, les femmes XYp-. De plus, deux copies complètes de la région pseudo-autosomique ont été observées chez deux d'entre elles. Une localisation pseudo-autosomique du ou des gènes impliqués dans le lymphœdème du syndrome de Turner est donc exclue. A l'inverse, la partie délétée du chromosome Y doit contenir un (de) tel(s) gène(s) [29].

### Localisation fine de TDF et isolement de gènes candidats

La mise en évidence de la région pseudo-autosomique bornait l'intervalle de localisation de *TDF* du côté distal. Mais la taille en restait inconnue. Elle fut considérablement réduite par une étude systématique d'un grand nombre d'inversions de sexe. Une telle étude a permis à l'équipe de Page de définir un intervalle limité à 140 kb [30] situé entre 140 et 280 kb de la limite proximale de la région pseudo-autosomique, PABY (*pseudo-autosomal boundary Y*). Cet intervalle était délimité du côté proximal par l'extrémité du segment de chromosome Y présent chez un mâle XX et du côté distal par l'extrémité distale d'une délétion interstitielle d'une femelle XY (*figure 2*). Quelques sondes de cet intervalle détectent des séquences conservées sur le chromosome Y de tous les mammifères euthériens (*i.e.* à développement placentaire) examinés. Des ADNc correspondant à ces séquences conservées ont été isolés et séquencés chez la souris et l'homme [31, 32]. La séquence, en partie constituée de « doigts de zinc »\*, est caractéristique de protéines nucléaires agissant comme facteurs de transcription [31]. En raison de sa structure et de sa localisation, ce gène a été appelé *ZFY* (*zinc finger Y coded*) et apparaissait comme un très sérieux candidat pour *TDF*. L'existence d'un homologue de *ZFY* sur X, *ZFX*, alimentait cependant les controverses.

\* Doigts de zinc : protéines ayant des « doigts de zinc » : cf. *m/s* n° 10, vol.4, p. 624.

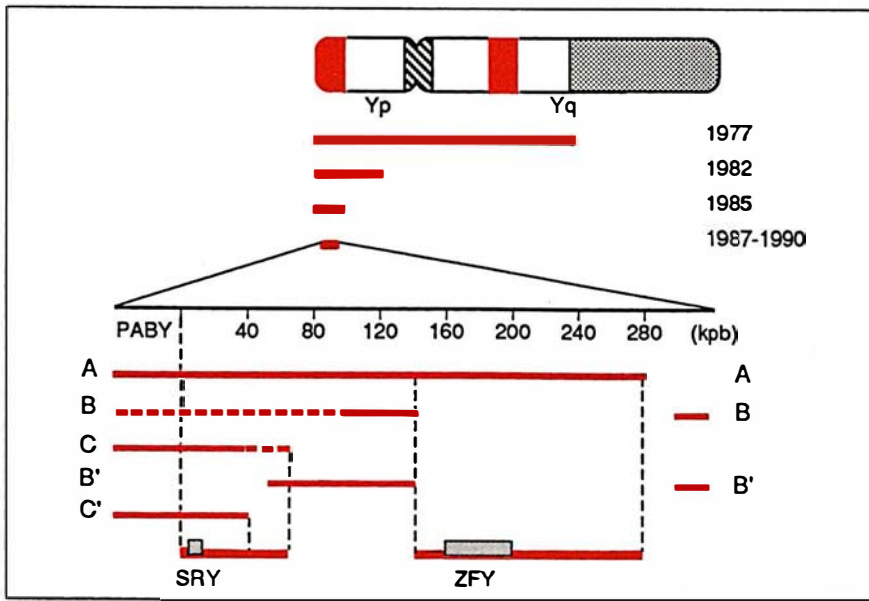


Figure 2. **Cartographie fine du locus TDF.** Les intervalles proposés pour la localisation de TDF sont représentés par les traits les plus épais. Les rectangles gris correspondent aux régions transcrites identifiées. Les lignes horizontales d'épaisseur intermédiaire (A, B, C, B', C') représentent le segment d'ADN observé chez les différents patients, les parties en pointillés correspondant à des parties non explorées. A et B : mâle XX et femme XY définissant l'intervalle de localisation selon Page et al. [30] ; C : mâles XX définissant la borne proximale de l'intervalle selon Palmer et al. [40] ; B' : nouvelle analyse de la femelle XY B [41] ; C' : affinage de l'analyse des cas C [42]. PABY : pseudo-autosomal boundary ; ZFY : zinc finger protein Y ; SRY : sex determining region Y ; Yp : bras court du chromosome Y humain ; Yq : bras long du chromosome Y humain.

Alors que les arguments cartographiques de Page semblaient à première vue tout à fait solides, une série d'observations est venue jeter le doute sur une éventuelle identité entre *TDF* et *ZFY*. D'une part, chez les marsupiaux, l'homologue de *ZFY* est autosomique [33], ce qui est incompatible avec un rôle de déterminant testiculaire chez ces mammifères. D'autre part, chez la souris, où l'on retrouve deux copies de ce gène sur un chromosome Y normal [34, 35], seule une de ces copies (*Zfy1*) s'exprime dans le testicule embryonnaire en cours de différenciation. Mais cette expression est indétectable chez des souris dont les cellules germinales sont incapables de coloniser les testicules, tels les mutants  $W^e/W^e$  [36]. L'expression de *Zfy* est donc associée à la présence de cellules germinales et n'est pas nécessaire à la différenciation testiculaire. En outre, R. Lowell-Badge a réussi, il y a quelques années, à obtenir une

souris XY femelle fertile par mutagenèse insertionnelle de rétrovirus dans des cellules embryonnaires ES [37]. Cette mutation d'inversion de sexe (symbolisée par  $\text{X}^0\text{Y}$ ) coségrège avec le chromosome Y, mais on ne retrouve pas d'insertion de rétrovirus sur ce chromosome [37] et les loci *Zfy1* et *Zfy2* apparaissent intacts et fonctionnels [38]. Enfin, la mise en question la plus directe est venue d'un réexamen de la cartographie de *TDF* chez l'homme utilisant les séquences isolées par le groupe de Goodfellow, et situées aux limites proximales de la région pseudo-autosomique sur les chromosomes X et Y (respectivement PABX et PABY, pour *pseudo-autosomal boundary* X ou Y) [39]. En analysant un grand nombre de mâles XX qui ne possédaient pas *ZFY* (*ZFY* (-)), les groupes de Goodfellow et Fellous ont montré, chez 4 de ces patients, la présence de la limite de la région pseudo-autosomique spécifique du

chromosome Y (PABY) [40]. L'analyse de ces malades à l'aide d'autres sondes d'Y, légèrement plus proximales, localisait *TDF* dans un intervalle d'environ 60 kb, borné du côté distal par PABY (figure 2). Cette localisation était incompatible avec celle de Page. Mais un réexamen récent du chromosome Y délété, qui avait servi à la cartographie initiale de *TDF* dans un intervalle comprenant *ZFY* (figure 2), montre qu'il est aussi délété pour PABY. Il provient vraisemblablement d'un réarrangement complexe avec double délétion, autour de *ZFY* d'une part et de PABY d'autre part [41]. La recherche d'un gène candidat s'est donc activement poursuivie dans ce nouvel intervalle. Le groupe de Goodfellow vient d'identifier une séquence conservée sur le chromosome Y des mammifères, située à 4 kb de PABY et appelée SRY (pour *sex determining region Y*) [42]. Contrairement à *Zfy1* et *Zfy2*, *Sry*, l'homologue murin de SRY, est délété dans la mutation mentionnée ci-dessus [43]. Un produit de transcription a été observé dans le testicule humain adulte [42] et sur l'embryon de souris, dans les crêtes génitales en voie de différenciation testiculaire (jour 11,5) [43]. SRY et *Sry* ont une phase de lecture ouverte comprenant un motif de 80 acides aminés qui présente des analogies frappantes avec la protéine du type sexuel Mc de la levure *Schizosaccharomyces pombe* ainsi qu'avec un domaine de protéines nucléaires non histones du groupe HMG (*high mobility group*) [42, 43]. On pense que ces protéines nucléaires sont susceptibles de se lier à l'ADN par l'intermédiaire de ce domaine, appelé « boîte HMG ». Le groupe de Lovell-Badge a également isolé une série de clones d'ADNc sur la base d'homologies de séquences avec une sonde Sry. Ces clones correspondent à une famille de protéines exprimées précocement au cours de l'embryogenèse et caractérisées par le domaine de 80 acides aminés observé dans *Sry* et SRY [43]. Cette nouvelle famille serait proche, mais cependant distincte, de celle des protéines à boîte HMG.

Mais à nouveau, la preuve formelle de l'identité de SRY et de *TDF* reste à produire. La mise en évidence de mutations ponctuelles *de novo* de SRY



## RÉFÉRENCES

31. Mardon G, Page DC. The sex-determining region of the mouse Y chromosome encodes a protein with a highly acidic domain and 13 Zinc Fingers. *Cell* 1989 ; 56 : 765-70.
32. Lau YFC, Chan K. The putative testis-determining factor and related genes are expressed as discrete-sized transcripts in adult gonadal and somatic tissues. *Am J Hum Genet* 1990 ; 45 : 942-52.
33. Sinclair AH, Foster JW, Spencer JA, et al. Sequences homologous to *ZFY*, a candidate human sex determining gene, are autosomal in marsupials. *Nature* 1988 ; 336 : 780-3.
34. Nagamine CM, Chan K, Kozak CA, Lau YFC. Chromosome mapping and expression of a putative testis-determining gene in mouse. *Science* 1989 ; 243 : 80-3.
35. Mardon G, Mosher R, Distèche CM, Nishioka Y, McLaren A, Page DC. Duplication, deletion, and polymorphism in the sex determining region of the mouse Y chromosome. *Science* 1989 ; 243 : 78-80.
36. Koopman P, Gubbay J, Collignon G, Lovell-Badge R. *Zfy* gene expression patterns are not compatible with a primary role in mouse sex determination. *Nature* 1989 ; 342 : 940-2.
37. Lovell-Badge RH, Robertson E. XY female mice resulting from a heritable mutation in the primary testis-determining gene, *Tdy*. *Development* 1990 ; 109 : 635-46.
38. Gubbay J, Koopman P, Collignon J, Burgoyne P, Lovell-Badge R. Normal structure and expression of *Zfy* genes in XY female mice mutant in *Tdy*. *Development* 1990 ; 109 : 647-53.
39. Ellis NA, Goodfellow PJ, Pym B, et al. The pseudo-autosomal boundary in man is defined by an Alu repeat sequence inserted on the Y chromosome. *Nature* 1989 ; 337 : 81-4.
40. Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, et al. Genetic evidence that *ZFY* is not the testis-determining factor. *Nature* 1989 ; 342 : 937-9.
41. Page DC, Fisher EMC, McGillivray B, Brown LG. Additional deletion in sex determining region of human Y chromosome resolves paradox of X,t(Y ; 22) female. *Nature* 1990 ; 346 : 279-81.
42. 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.
43. Gubbay J, Collignon J, Koopman P, et al. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 1990 ; 346 : 245-50.

chez des femmes XY devrait permettre de convaincre les sceptiques, en attendant la naissance de souris XX mâles « transgénisées » par *Sry*.

### Et après TDF ?

Mais l'identification de *TDF* ne va clore ni le chapitre des inversions de sexe ni celui du chromosome Y. En premier lieu, l'étiologie de la masculinité XX reste incomprise dans 10 à 20 % des cas, c'est-à-dire pour les hommes XX Y(-) (dépourvus, apparemment, de toute séquence Y dans les chromosomes X). Il en est de même de la grande majorité des hermaphrodismes vrais de caryotype XX ou XY. Par ailleurs, avant l'inclusion de cas *ZFY* (-) dans la catégorie des mâles XX Y(+), cette catégorie formait un ensemble cliniquement homogène, sans ambiguïtés génitales. Il est frappant d'observer que 3 des 4 cas *SRY* (+) *ZFY* (-) mentionnés plus haut présentent un hypospade, 2 ont une ambiguïté des organes génitaux internes et l'un d'entre eux est hermaphrodite. On peut donc supposer que d'autres gènes du chromosome Y, notamment *ZFY*, jouent un rôle dans l'apparition du phénotype masculin. Quel que soit son rôle, *ZFY* devrait remplir une fonction importante, peut-être associée à la différenciation du sexe masculin, pour s'être maintenu sur Y au cours de l'évolution des mammifères euthériens.

Si *SRY* s'avère être *TDF*, on peut se perdre en conjectures sur la singularité de sa localisation à la limite extrême de la partie du chromosome Y proprement spécifique du sexe. La proximité de la région pseudo-autosomique ne risque-t-elle pas de contribuer à la fréquence élevée des inversions de sexe par échanges X-Y anormaux ? Ou bien un tel coût pourrait-il être compensé par un effet de position assurant une régulation particulièrement ajustée de l'expression de ce gène. On pourrait aussi imaginer que *TDF* se soit progressivement rapproché de *PABY* par délétions successives jusqu'à une position limite au-delà de laquelle il y aurait inactivation plus ou moins importante. L'étude de *PABY* chez les primates est en cours et pourrait apporter quelques éclaircissements ■

## Summary

### The human Y chromosome and its role in sex determination

This paper reviews the major steps over the past decade towards the identification of the gene controlling sex determination in man, the testis determining factor (TDF). It was first shown that human males with a 46,XX karyotype (XX males) often carry a portion of the Y chromosome. Conversely a deletion of a similar portion of the Y chromosome was observed in a few females with a 46,XY karyotype (XY females). A molecular analysis of a number of XX males and XY females allowed to construct a deletion map of the human Y chromosome and to locate the testis determining gene to the distal short arm. The distal limit of the interval containing TDF could be defined with the finding of a small region at the tip of the short arm of the X and Y chromosomes. This region is shared by both sex chromosomes and can be exchanged between the X and Y during male meiosis. Because of its genetic properties this region must map distal to TDF and has been called the pseudo-autosomal region. However the crossing over between the X and Y chromosomes may accidentally occur proximal to TDF, resulting in anomalies of the sex chromosomes causing sex reversal, as observed in XX males and XY females. In the last three years the deletion interval comprising TDF could be considerably reduced. Two TDF candidate genes, *ZFY* and *SRY*, were successively proposed. Both genes may act as transcription factors. Though *SRY* appears as a highly likely candidate, *ZFY* might to some extent contribute to the complete male phenotype.

### TIRÉS A PART

J. Weissenbach.