

heureusement surpris de constater que cette action anti-thrombotique s'exerce pendant un temps plus long qu'attendu pour un tétra-peptide injecté, en tout cas plus long que celui observé pour le RGDV\* dans un modèle simien [9]. Confirmant la différence de mode d'action entre KRDS et RGDS, nous avons pu montrer *in vivo* que les deux peptides ont une activité anti-thrombotique synergique dans le modèle de thrombose expérimentale induite par laser sur les artérioles du mésentère des petits rongeurs [10].

Actuellement, les travaux se poursuivent pour étudier l'effet de ces peptides du lait et d'autres, dans plusieurs fonctions hémostatiques : cofacteur de l'agrégation plaquettaire et dans la structuration de la fibrine si importante dans la thrombogénèse et la thrombolyse. Les quelques similitudes des exons codant pour le fibrinogène humain et la caséine  $\kappa$  bovine représentent un abord moléculaire plein de promesse [11].

Dès lors que des peptides, originaires des protéines du lait, peuvent avoir une action préventive dans une pathologie aussi ubiquitaire que la thrombose, des perspectives nouvelles s'ouvrent dans les domaines de la

nutrition, de la diététique ainsi que des possibilités de thérapeutiques préventives de masse [12] ■

**Jacques P. Caen**  
**Claire Bal dit Sollier**  
**Élizabeth Mazoyer**  
**Ludovic Drouet**

*Institut des vaisseaux et du sang, Hôpital Lariboisière, 8 rue Guy-Patin, 75010 Paris, France.*

**Pierre Jolles**  
**Anne-Marie Fiat**

*Cnrs UA 1188, Laboratoire des protéines, Université Paris V, Paris, France.*

## RÉFÉRENCES

1. Fiat AM, Jolles P. Caseins of various origins and biologically active casein peptides and oligosaccharides : structural and physiological aspects. *Mol Cell Biochem* 1989 ; 87 : 5-30.
2. Jolles P, Loucheux-Lefebvre MH, Henschen A. Structural relatedness of  $\kappa$ -casein and fibrinogen  $\gamma$ -chain. *J Mol Evol* 1978 ; 11 : 271-8.
3. D'Souza SE, Ginsberg MH, Matsueda GR, Plow EF. Discrete sequence in a platelet integrin is involved in ligand recognition. *Nature* 1991 ; 350 : 66-8.
4. Andrieux A, Hudry-Clergeon G, Ryckwaert JJ, et al. Amino-acid sequences in fibrinogen mediating its interaction with its platelet receptor, GP IIb-IIIa. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 9258-65.

5. Jolles P, Levy-Toledano S, Fiat AM, et al. Analogy between fibrinogen and casein : effect of an undecapeptide isolated from  $\kappa$ -casein on platelet function. *Eur J Biochem* 1986 ; 158 : 379-82.

6. Bourdon MA, Ruoslahti E. Tenascin mediates cell attachment through an RGD-dependent receptor. *J Cell Biol* 1989 ; 108 : 1149-55.

7. Raha S, Dosquet C, Abgrall JF, Jolles P, Fiat AM, Caen JP. KRDS, a tetrapeptide derived from lactotransferrin inhibits binding of monoclonal antibody against glycoprotein IIb-IIIa on ADP stimulated platelets and megakaryocytes. *Blood* 1988 ; 72 : 172-8.

8. Mazoyer E, Levy-Toledano S, Rendu F, et al. KRDS, a new peptide derived from human lactotransferrin, inhibits platelet aggregation and release reaction. *Eur J Biochem* 1990 ; 194 : 43-9.

9. Cadroy Y, Houghten RA, Hanson ST. RGDV selectively inhibits platelet-dependent thrombus formation *in vivo*. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 939-44.

10. Drouet LO, Bal dit Sollier C, Cisse MT, et al. The anti-thrombotic effects of KRDS, a lactotransferrin peptide compared with RGDS. *Now Rev Fr Hematol* 1990 ; 32 : 59-62.

11. Alexander LJ, Stewart AF, Mac Kinlay AG, et al. Isolation and characterisation of the bovine  $\kappa$  casein gene. *Eur J Biochem* 1988 ; 178 : 395-401.

12. Epidemiological studies of cardiovascular diseases. In : Progress Report Milk. Gwent : Lexprint, Risca, 1991 : 35.

## TIRÉS A PART

J. Caen.

## FLASH

### UN GRAND PAS EN BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION : SRY EST BIEN LE GÈNE DU DÉTERMINISME DU SEXE TDF

Depuis maintenant vingt ans un grand nombre d'équipes a cherché à isoler le gène clé responsable du déterminisme primaire du sexe, qui donc va décider si un embryon doit devenir mâle. Il y a maintenant plus de quarante ans, Alfred Jost a clairement montré que le gène du déterminisme du sexe devait être le gène de la différenciation des gonades en testicules chez le mâle ; ce gène clé a été dénommé TDF pour testis determining factor. C'est ce gène TDF qui vient d'être isolé et dont la fonction clé dans le choix du sexe vient d'être démontrée dans la revue *Nature* du 9 mai 1991 par le groupe du Dr R. Lovell-Badge. En 1990, et en collaboration avec notre laboratoire, P. Goodfellow et al. caractérisaient une séquence dénommée SRY et postulaient son rôle dans le déterminisme du sexe, car localisé sur Yp, conservé dans l'évolution et ayant une phase ouverte de lecture codant pour une protéine possédant un motif permettant la liaison à l'ADN. Le quatrième argument fut l'étude des femelles XY avec dysgénésie gonadique pure : il existait dans deux cas une mutation de novo dans SRY.

La preuve définitive que SRY est bien TDF vient d'être apportée grâce à une expérience de transgénèse dans des souris femelles XX d'un fragment génomique de 14 kb contenant l'homologue murin de SRY : Sry. Plus de trois cents embryons ont été microinjectés avec ce petit fragment d'ADN : quatre souris de caryotype XX ont été obtenues ayant un phénotype mâle apparent tout à fait normal ! Deux de ces souris ont été étudiées au stade 14 jours de développement embryonnaire et deux autres au stade adulte. Ces souris, porteuses de la séquence Sry, bien que de caryotype XX, ont des organes génitaux externes et internes mâles ; leurs gonades sont des testicules. Ce résultat démontre bien que Sry a joué le rôle que l'on attend du gène TDF : Induire les gonades embryonnaires en gonades mâles avec : a) une organogénèse normale des cellules de Sertoli qui synthétisent l'hormone anti-Müllérienne, elle-même responsable de la régression des canaux de Müller qui auraient dû donner chez ces quatre souris XX un utérus et des trompes ; b) la présence de cellules de Leydig productrices des hormones androgènes et permettant le développement sans ambiguïté des organes génitaux externes mâles chez ces souris au génotype femelle.

Cependant, comme attendu, les deux souris XX adultes sont stériles : en effet, Sry ou maintenant TDF, n'est, en revanche, pas le gène de la spermatogénèse qui, lui, est porté par le grand bras du chromosome Y chez l'homme et qui, pour l'instant, n'a pas encore été isolé. Fait intéressant et plutôt surprenant, la transgénèse du gène SRY humain chez les souris XX n'a, quant à elle, aucun effet sur le développement normal des gonades en ovaires chez ces mêmes souris. Ce résultat semble suggérer que le produit de SRY interagit d'une manière spécifique d'espèce avec d'autres protéines ou d'autres gènes. Ce sont ces autres gènes de la cascade et leur fonction qu'il nous reste à découvrir maintenant.

Marc Fellous