

■■■ **La stimulation purinergique va droit au cœur... et aux vésicules séminales.** L'ATP est la plus importante des sources d'énergie cellulaire. Libéré avec les autres neurotransmetteurs par les terminaisons nerveuses, il agit sur la face extracellulaire de la membrane, son action étant relayée par des récepteurs purinergiques spécifiques P2X et P2Y. Sept gènes codant pour des récepteurs P2X, membres d'une superfamille de canaux ioniques activés par un ligand, ont été clonés [1]. P2X₁ a été trouvé dans des cellules de muscles lisses et en particulier dans les vésicules séminales de rat. Afin de comprendre le rôle physiologique de ce récepteur dans les voies génitales mâles, une équipe anglaise a réalisé une invalidation du gène chez des souris [2]. Des souris hétérozygotes P2X₁^(+/-) mâles et femelles, dont le phénotype est normal, ont été croisées afin d'obtenir des souris P2X₁^(-/-) déficientes pour le récepteur. Aucune descendance n'a pu être obtenue en croisant des souris homozygotes P2X₁^(-/-). Toutefois, les femelles P2X₁^(-/-), croisées avec des mâles P2X₁^(+/-) ou P2X₁^(+/+) peuvent avoir des petits. Comparativement à la descendance de mâles normaux, celle des mâles P2X₁^(-/-) n'est que de 13,7 % quand ils s'accouplent avec des femelles P2X₁^(+/+). Il s'agit donc d'un problème de stérilité masculine qui n'est pas due à un trouble de la spermatogenèse: les testicules sont normaux, la quantité de sperme dans les vésicules séminales est normale et celui-ci est normalement fertilisant *in vitro*. Cette stérilité résulte en fait d'une diminution de la contraction des vésicules séminales en réponse à la stimulation sympathique. Cette réponse dépend des récepteurs P2X pour 79 ± 5,5 % (s'il en existe d'autres que P2X₁, ils ne doivent pas être très importants) et des récepteurs α₁ adrénérgiques pour le reste. Chez les mâles P2X₁^(-/-), le pic n'est que de 60 % par rapport aux témoins, mais la réponse résiduelle due aux récepteurs adrénérgiques est augmentée,

probablement par augmentation du nombre de ces récepteurs. La contraction des vésicules séminales des mâles P2X₁^(-/-) est insuffisante *in vivo* pour faire passer le sperme dans le liquide séminal. Ce type de stérilité existe-t-il chez l'homme? Dans ce cas, les agents qui potentialisent l'action de l'ATP sur les récepteurs P2X₁ pourraient être utilisés avec profit [3].

[1. Vassort G, Pucéat M. *Med Sci* 1987; 13: 971-7.]

[2. Mulryan K, *et al. Nature* 2000; 403: 86-9.]

[3. Jacobson KA, *et al. J Med Chem* 1998; 41: 2201-6.]

■■■ **Les facteurs SOX auraient-ils enfin trouvé leur voie?** Les protéines de la famille Sox appartiennent à la superfamille des facteurs de transcription dont le domaine de liaison à l'ADN a une forte homologie avec le domaine HMG (*high mobility group*) du facteur de détermination sexuelle SRY (*voir m/s* 1993, n° 11, p. 1247). Une vingtaine de ces protéines sont actuellement identifiées et sont impliquées dans différents stades du développement [1]. Leur mécanisme d'action n'est pas encore bien connu, mais on suppose qu'elles pourraient agir soit comme des facteurs de transcription classique, soit comme des corégulateurs transcriptionnels. Un article récemment paru dans *Molecular Cell* montre que les protéines Sox peuvent interagir avec la voie de signalisation Wnt [2]. L'utilisation d'un criblage fonctionnel, afin d'identifier des gènes susceptibles d'interférer avec la mise en place des axes embryonnaires du xénope, a permis d'isoler un membre de la famille Sox, XSox17β [2], impliqué dans la différenciation de l'endoderme de xénope [3]. Les auteurs montrent que XSox17β est une protéine bifonctionnelle, capable d'activer des gènes de l'endoderme, mais aussi

d'inhiber la voie de signalisation Wnt [2]. On sait que la stimulation de cette voie permet l'accumulation de β-caténine libre, qui se fixe à un des membres de la famille des facteurs transcriptionnels TCF/LEF1 (*T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor-1*) pour former un complexe transcriptionnel activateur bipartite (*m/s* 1999, n° 11, p. 1298). L'effet inhibiteur de XSox17β sur la voie Wnt est dû à son interaction physique avec la β-caténine, ce qui empêche la formation du complexe TCF/β-caténine et donc l'activation transcriptionnelle des gènes cibles de ce complexe. Ce mécanisme d'action était plutôt inattendu et semble pouvoir s'appliquer aussi à d'autres protéines de la famille Sox [1]. On peut donc envisager que le niveau relatif d'expression des protéines Sox et TCF dans les cellules puisse moduler la réponse de ces cellules à la voie de signalisation Wnt.

[1. Wegner M, *et al. Nucleic Acids Res* 1999; 27: 1409-20.]

[2. Zorn AM, *et al. Mol Cell* 1999; 4: 487-98.]

[3. Hudson C, *et al. Cell* 1997; 91: 397-405.]