



8. LE NOYAU DE LA COMÈTE DE HALLEY, tel que la caméra de la sonde *Giotto* permit de l'observer en mars 1986. Bien que cette comète soit surtout composée de glace, elle réfléchit peu la lumière, car sa surface est recouverte d'un matériau carboné. Les observations dans l'infrarouge réalisées lors du passage de 1986 ont confirmé que la molécule d'eau y est bien la plus abondante.

printemps 1997, Hale-Bopp est une nouvelle venue dans notre ciel ; elle est particulièrement massive et brillante. Sa température de spin est égale à 25 kelvins. Hartley-2 est une comète périodique de dimensions plus ordinaires, dont la température de spin a été évaluée à 35 kelvins. Ces faibles valeurs sont un indice des conditions de température dans lesquelles se seraient formées ces comètes à grande distance du Soleil.

La mesure du rapport du deutérium et de l'hydrogène dans les comètes fournit une autre information sur la façon dont les objets du système solaire se sont formés. Les astrophysiciens cherchent notamment à découvrir l'origine des matières dont sont constituées les comètes. Proviennent-elles du milieu interstellaire ? De la nébuleuse protosolaire ? Le deutérium a été formé aux premiers âges de l'Univers par nucléosynthèse primordiale, en même temps que l'hydrogène et l'hélium ; depuis, il est en permanence détruit dans les étoiles, où la nucléosynthèse stellaire le convertit en hélium 3 (qui contient trois nucléons au lieu de deux, comme l'hélium ordinaire). Des mesures dans

les météorites ou dans le vent solaire nous livrent la valeur du rapport du deutérium et de l'hydrogène dans la nébuleuse solaire primitive : environ $2,5 \times 10^{-5}$. Les astrophysiciens ont aussi mesuré ce rapport dans le milieu interstellaire local (entre le Soleil et les étoiles voisines) à partir des transitions ultraviolettes du deutérium et de l'hydrogène, et ont trouvé une valeur comparable légèrement inférieure : $1,5 \times 10^{-5}$.

En revanche, ils ont observé que cette valeur était plus élevée dans le milieu interstellaire éloigné : certains types de molécules, HCN et H_2O notamment, y « concentrent » le deutérium ; le phénomène est dû à des réactions chimiques à basse température.

Les astrophysiciens ont voulu comparer ces valeurs à celles que l'on mesure sur une comète. Pour évaluer le rapport du deutérium et de l'hydrogène dans la comète de Halley, les astrophysiciens ont utilisé le spectromètre de masse de la sonde *Giotto* ; plus récemment, ils ont réalisé des mesures de la transition submillimétrique de la molécule HDO depuis la Terre pour les comètes Hyakutake et Hale-Bopp. Dans tous les cas, ils ont obtenu un rapport de quelque 3×10^{-4} , égal à environ dix fois la valeur protosolaire, et 20 fois celle du milieu interstellaire local. Cette valeur élevée indique que la composition chimique des comètes est proche de celle des glaces et des poussières du milieu interstellaire éloigné.

Ce résultat soulève une nouvelle question : comment peut-on expliquer l'écart entre les valeurs du rapport entre le deutérium et l'hydrogène dans les comètes et dans les océans terrestres ($1,5 \times 10^{-4}$) ? Cet écart nous apporte de nouveaux indices sur l'origine de l'atmosphère terrestre. En effet, si celle-ci provenait entièrement d'impacts météoritiques cométaires, comme l'hypothèse en a été avancée, son rapport deutérium sur hydrogène devrait être au moins égal à celui des comètes. En effet, on ne connaît aucun

mécanisme susceptible de diminuer ce rapport, tandis qu'il est possible, comme nous l'avons vu dans le cas de Mars et de Vénus, de l'augmenter par effet d'échappement gravitationnel. Cette observation indique que l'eau de l'atmosphère terrestre ne provient pas entièrement des comètes, mais résulte, au moins en partie, d'un dégazage du globe.

Du système solaire aux exoplanètes

La découverte récente de nombreuses planètes extérieures au système solaire ouvre une nouvelle dimension à l'étude de l'eau dans l'Univers. Nous l'avons vu, l'eau liquide a joué un rôle majeur dans le développement de la vie sur la Terre. Il est donc naturel de rechercher des formes de vie extraterrestres en priorité aux endroits où l'eau liquide peut exister (le satellite Europe, par exemple) ou a pu exister dans le passé (la planète Mars). Il en va de même avec les exoplanètes que nous découvrirons dans le futur : les astrophysiciens s'intéresseront en priorité à celles qui, *a priori*, peuvent porter de l'eau liquide. Cette possibilité n'existe que si l'orbite d'une exoplanète n'est pas trop proche de son étoile sinon, le rayonnement étant trop fort, l'eau s'échappe. Jusqu'à présent, les moyens de détection disponibles ont limité la chasse aux exoplanètes aux seules planètes géantes ; nous ne sommes pas encore en mesure de détecter les « exoterras ». Peut-être cette découverte sera-t-elle faite dans le cadre de la mission COROT, qui sera lancée par le Centre national d'études spatiales, en 2004 ; à moins qu'il ne faille attendre les missions suivantes, plus ambitieuses, que l'agence spatiale européenne et la NASA préparent pour la fin de la décennie. Si l'on découvre de l'eau liquide sur les planètes extérieures au système solaire, la biologie aura là un nouveau champ de recherche sur la vie en conditions extrêmes.

Thérèse ENCRENAZ est astrophysicienne au Département de recherche spatiale, DESPA, à l'Observatoire de Paris, à Meudon.

F. COSTARD, *La planète Mars*, collection Que sais-je, Presses Universitaires de France, 2000.

Les terres célestes, dossier hors-série *Pour la Science*, avril 1999.

Th. ENCRENAZ et P. COX, *L'eau dans l'Univers*, compte-rendu de l'Académie des Sciences, Paris, tome I, série IV, pp. 981-993, 2000.

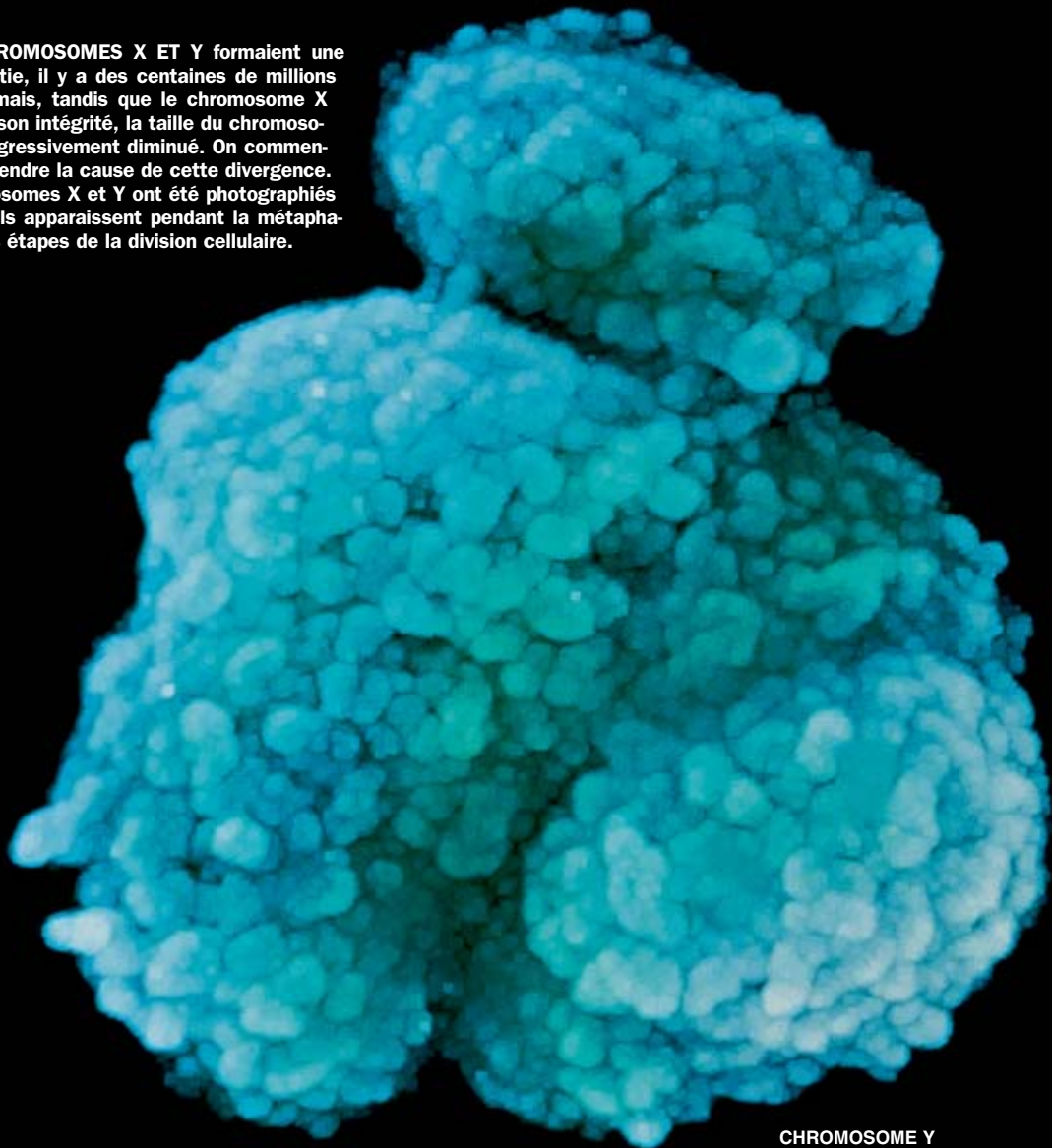
www.sat-net.com/spnews/syssol.html

L'étonnant chromosome Y

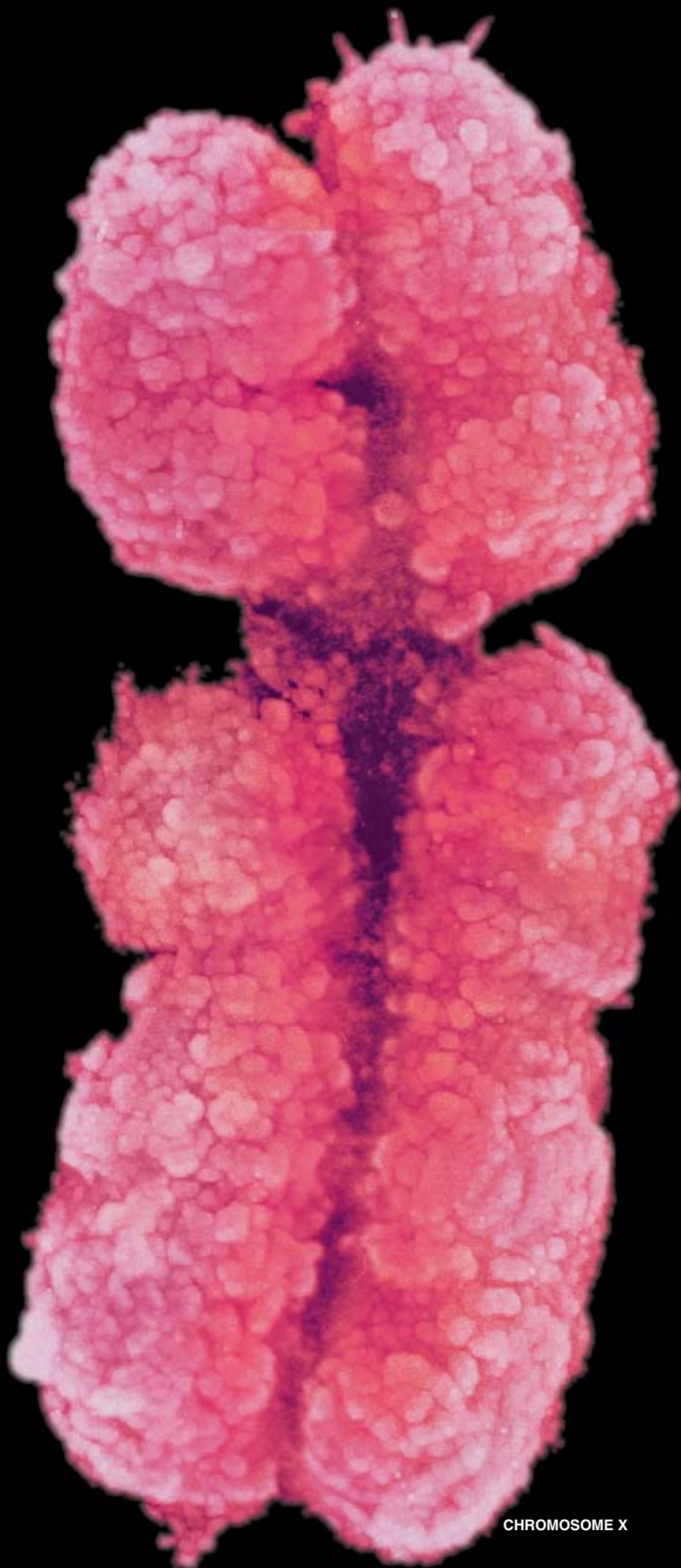
KARIN JEGALIAN • BRUCE LAHN

Nos chromosomes X et Y forment un couple étrange : X ressemble à n'importe quel chromosome, tandis que Y – à l'origine de la virilité – est vraiment singulier. Pourquoi les deux chromosomes sexuels diffèrent-ils à ce point?

1. LES CHROMOSOMES X ET Y formaient une paire assortie, il y a des centaines de millions d'années, mais, tandis que le chromosome X conservait son intégrité, la taille du chromosome Y a progressivement diminué. On commence à comprendre la cause de cette divergence. Les chromosomes X et Y ont été photographiés ici tels qu'ils apparaissent pendant la métaphase, une des étapes de la division cellulaire.



CHROMOSOME Y



CHROMOSOME X

Biophoto Associates Photo Researchers, Inc.

Les chromosomes humains qui déterminent le sexe – le chromosome X et le chromosome Y – forment un couple curieux. Les 22 autres paires de chromosomes que contiennent chacune de nos cellules sont formées de partenaires bien assortis. Dans chaque paire, l'un des chromosomes vient de la mère et l'autre du père, mais tous deux ont normalement la même taille et portent les mêmes gènes (les gènes sont des morceaux d'ADN qui contiennent les informations pour la synthèse des protéines, lesquelles commandent pratiquement toutes les activités de l'organisme). Au contraire, le chromosome Y est notablement plus petit que le chromosome X ; en fait, il est minuscule et ne porte que quelques dizaines de gènes, contre 2 000 à 3 000 pour le chromosome X. De nombreux gènes portés par le chromosome Y n'ont pas d'équivalents sur le chromosome X. De surcroît, le chromosome Y contient une grande quantité d'ADN non codant, des séquences de nucléotides qui ne portent aucune instruction pour l'élaboration de protéines.

Récemment encore, les biologistes comprenaient mal comment le chromosome Y avait pu déchoir ainsi. Ils échafaudèrent plusieurs théories, mais n'avaient pas les moyens de les vérifier. Aujourd'hui, la situation a évolué, notamment grâce au Projet génome humain et aux efforts consentis pour le décryptage des séquences complètes des nucléotides des chromosomes X et Y et des 22 chromosomes qui n'interviennent pas dans la détermination du sexe. À la façon des paléontologues qui reconstituent l'évolution d'une espèce en comparant des squelettes d'animaux vivants et de fossiles, les biologistes moléculaires ont précisé l'évolution des chromosomes et des gènes en examinant les séquences d'ADN.

Les découvertes les plus récentes montrent que l'histoire des chromosomes sexuels a été mouvementée. Elle a été jalonnée d'«accidents» qui ont eu lieu sur le chromosome Y et de modifications compensatrices sur le chromosome X. Il ne fait aucun doute que ces bouleversements se poursuivent aujourd'hui.

En outre, le chromosome Y – longtemps considéré comme un faînéant, tout juste bon à commander

les programmes moléculaires de la masculinité – semble responsable de plus d'activités que la plupart des biologistes ne le soupçonnaient. Pendant plus de 300 millions d'années, le chromosome Y s'est arrangé à préserver chez les mâles une poignée de gènes importants pour la survie de l'espèce, et à en acquérir d'autres indispensables pour la fertilité. Aujourd'hui, les biologistes admettent que, malgré une apparence modeste, le chromosome Y a des fonctions biologiques essentielles pour la survie de l'espèce.

L'étude de l'évolution du chromosome Y a motivé nombre de biologistes qui voulaient découvrir les secrets de ce chromosome, mais qui y cherchaient aussi l'explication de certaines stérilités masculines, et le moyen d'y remédier : la découverte de gènes du chromosome Y, qui agissent sur la capacité de reproduction, pourrait aboutir à des traitements novateurs chez les hommes où ces gènes sont absents ou défectueux (voir l'encart de la page 57).

Les découvertes récentes sont l'aboutissement de travaux qui ont commencé il y a une centaine d'années. Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, on pensait que l'environnement impose le sexe chez l'homme et chez les autres mammifères, tout comme cela se passe chez les reptiles : à un stade précoce du développement, la température de l'embryon fait basculer les mécanismes (encore mal compris) de détermination du sexe vers un mâle ou vers une femelle. Puis, au début du XX^e siècle, des biologistes comprirent que, chez certaines espèces, le sexe est déterminé par des chromosomes. Dans les années 1920, on montra que les mammifères ont effectivement des chromosomes (X et Y) qui déterminent le sexe au cours du développement embryonnaire.

Accumulation de preuves

Dans les décennies qui suivirent, on découvrit que le chromosome Y est responsable des caractères masculins et que les chromosomes X et Y avaient évolué à partir de chromosomes non sexuels (les autosomes), appariés chez un ancêtre éloigné. Heureusement, peu avant ou peu après l'apparition des mammifères, une mutation survenue dans une

petite région de la copie du chromosome non sexuel qui allait devenir le chromosome Y a eu pour conséquence que les embryons qui recevaient ce chromosome modifié (et son compagnon, le futur chromosome X) devenaient des mâles. Les embryons qui reçurent deux chromosomes X devinrent des femelles.

En 1990, des généticiens localisèrent la partie du chromosome Y qui est responsable du sexe masculin : c'est le gène *SRY* (pour *Sex determining region Y*, ou région du chromosome Y déterminant le sexe). La protéine codée par le gène *SRY* commande la formation des testicules, apparemment en activant des gènes situés sur divers chromosomes. La testostérone et d'autres substances fabriquées dans les testicules prennent alors le relais pour que les caractères mâles soient produits.

Les généticiens pensent que les chromosomes sexuels humains ont d'abord fait partie d'une paire bien assortie, parce que les extrémités des chromosomes X et Y sont restées identiques et qu'elles peuvent toujours se recombinaison : pendant la méiose (la division cellulaire à l'origine des spermatozoïdes et des ovules), les chromosomes assortis s'associent et échangent des segments. Chaque cellule reproductrice reçoit alors une copie de chaque chromosome non sexuel, ainsi qu'un chromosome sexuel. Bien que le chromosome Y ressemble peu au chromosome X, les extrémités de ces chromosomes s'alignent durant la méiose, chez les mâles, et échangent des segments comme si ces deux chromosomes faisaient encore une paire bien assortie (cet alignement est indispensable pour une répartition correcte des chromosomes dans toutes les cellules et, notamment, dans les spermatozoïdes).

La région du chromosome Y qui ne se recombine plus avec le chromosome X contient, elle aussi, une preuve de l'appariement ancien des chromosomes X et Y, puisqu'elle porte plusieurs gènes qui ont encore leur équivalent sur le chromosome X.

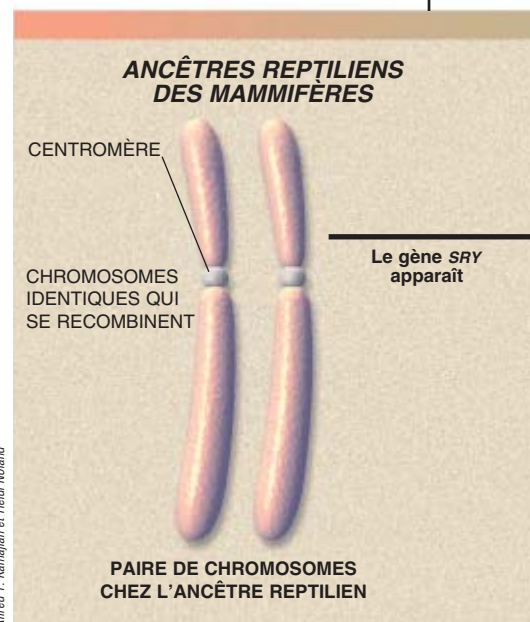
L'étude de cette région non recombinante, qui représente 95 pour cent du chromosome Y, révèle pourquoi ce chromosome n'est plus, aujourd'hui, que l'ombre de lui-même. Dans la nature comme en laboratoire, la recombinaison garantit le maintien de l'intégrité des chromosomes. Inversement, en son absence,

les gènes situés dans les régions non recombinantes accumulent des mutations délétères et, par conséquent, ils se dégradent, voire disparaissent. On a donc émis l'hypothèse que les échanges d'ADN entre d'importantes régions des chromosomes Y et X avaient cessé à la suite d'une raison qui avait entraîné la disparition des gènes de cette région non recombinante du chromosome Y... Encore restait-il à élucider cette cause. Plusieurs dizaines d'années s'écoulèrent sans que l'on y parvienne.

Une formation par étapes

Au cours des cinq dernières années, plusieurs questions ont trouvé leur réponse. Par exemple, en 1999, l'un d'entre nous (Bruce Lahn) montra, avec David Page, de l'Institut Whitehead de recherche biomédicale, à Cambridge, que le chromosome Y avait progressivement perdu sa capacité d'échanger de l'ADN avec le chromosome X. Au cours d'une première étape, une brèche fut ouverte dans l'ADN, à proximité du gène *SRY* ; puis la trouée s'élargit, se propageant en différents endroits du chromosome, sur presque toute sa longueur. Toutefois, seul le chromosome Y se détériora, à cause de l'arrêt des recombinaisons entre lui et le chromosome X, lequel resta capable de se recombinaison avec un autre chromosome X, lors de la méiose, chez les femelles.

IL Y A 350 MILLIONS D'ANNÉES



Alfred T. Kamejan et Heidi Noland

Pourquoi les chromosomes X et Y ont-ils cessé de se recombiner? Lorsque, chez quelque lointain ancêtre des mammifères, les chromosomes X et Y échangeaient des segments au cours d'une méiose, une partie de l'ADN du chromosome Y s'est probablement inversée, se retrouvant ainsi tête-bêche par rapport à la région équivalente du chromosome X. Comme la recombinaison se produit seulement quand deux séquences similaires d'ADN s'alignent correctement, une inversion entre des parties auparavant correspondantes des chromosomes X et Y devait empêcher toute nouvelle interaction.

Nous avons compris que les recombinaisons avaient cessé progressivement en examinant les séquences de nucléotides de 19 gènes présents dans les régions non recombinantes des chromosomes X et Y (quelques-unes des copies Y ne fonctionnent plus). En général, quand les deux copies d'un gène ont cessé de se recombiner, leurs séquences divergent de plus en plus au fil du temps. Le nombre de différences est d'autant plus élevé que la recombinaison a cessé depuis longtemps.

La quasi totalité des paires X-Y peuvent être classées en quatre groupes. Dans chacun de ces groupes, les copies des chromosomes X et Y présentent des différences quasi équivalentes, ce qui indique que l'arrêt de la recombinaison a été simultané. En

revanche, les groupes diffèrent notablement les uns des autres. Les copies du chromosome Y qui diffèrent le plus de leurs partenaires X sont celles pour lesquels la première étape de divergence a eu lieu au moment où le gène *SRY* est apparu; dans les autres groupes, les copies des chromosomes X et Y présentent moins de différences.

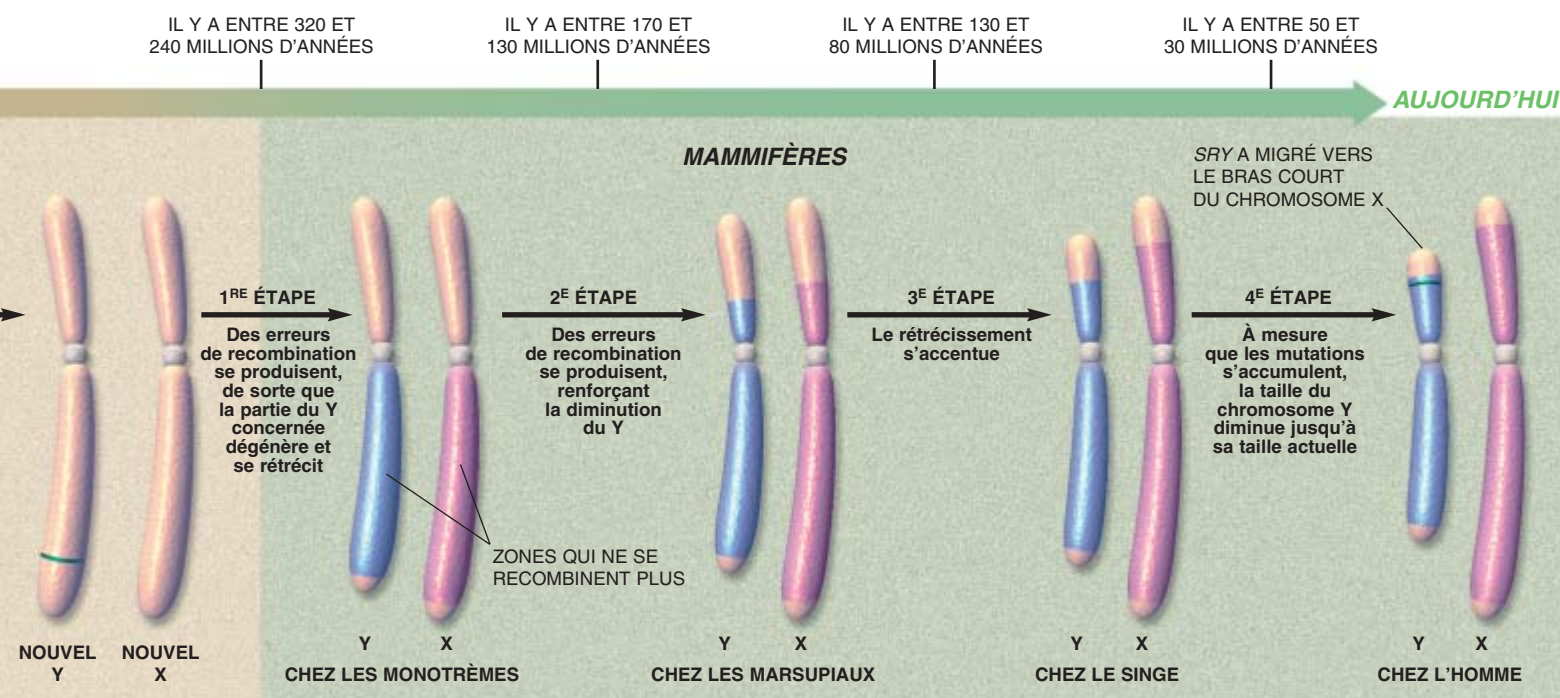
En comparant des séquences d'ADN de diverses espèces, les biologistes déterminent approximativement à quel moment des gènes précédemment assortis ont commencé à diverger. De telles comparaisons ont montré que les précurseurs autosomiques des chromosomes X et Y étaient encore semblables et intacts chez les reptiles, qui existaient avant la diversification des mammifères. Toutefois, les monotrèmes (tels l'ornithorynque et l'échidné), qui sont parmi les premiers à avoir divergé des autres mammifères, ont un gène *SRY* et une région adjacente non recombinante. On en déduit que l'apparition du gène *SRY* et l'arrêt des recombinaisons remontent à environ 300 millions d'années, à peu

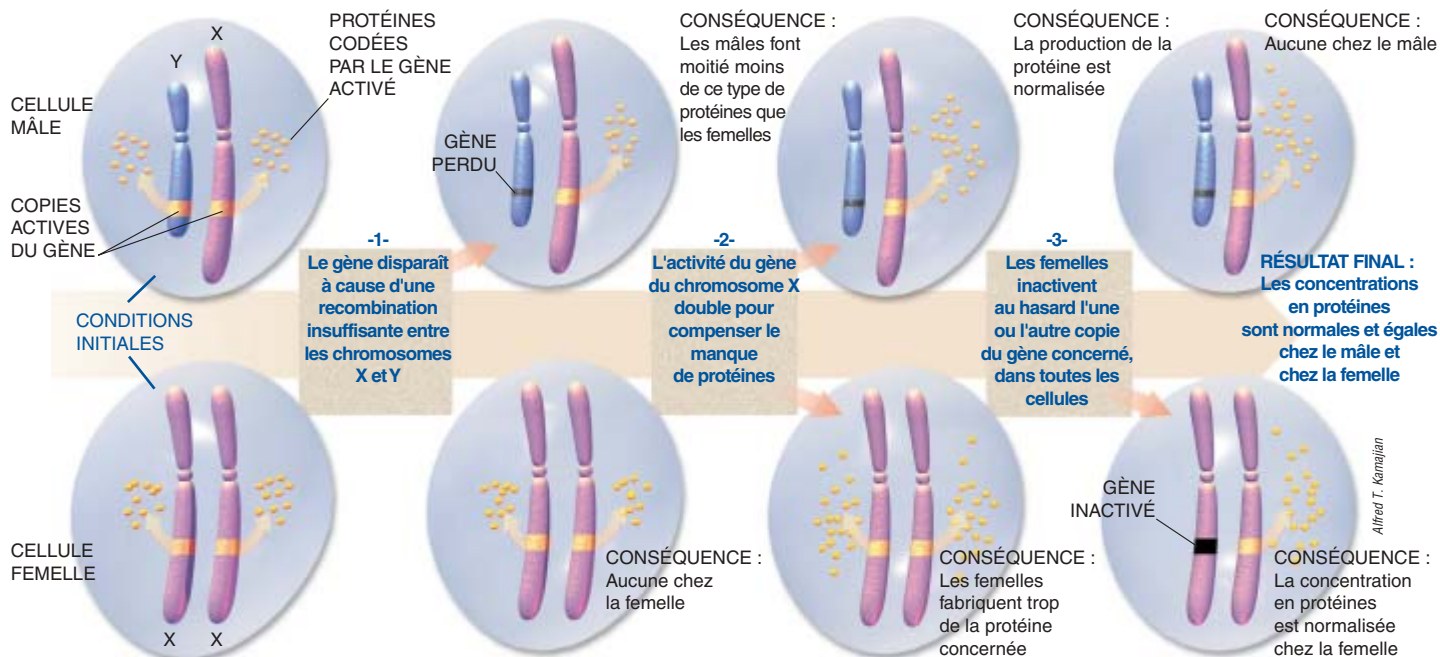
près au moment où les mammifères sont apparus.

Nous avons réussi à préciser cette chronologie en utilisant une «horloge moléculaire». Les biologistes savent estimer le taux moyen de mutations des séquences d'ADN. En multipliant le degré de disparité entre séquences équivalentes des paires X-Y par ce taux, nous en avons déduit que la première inversion responsable de l'arrêt des recombinaisons a eu lieu il y a entre 320 et 240 millions d'années.

Des analyses similaires montrent que l'inversion suivante s'est produite il y a 170 à 130 millions d'années, peu avant que les marsupiaux ne se séparent de la lignée qui a donné naissance à tous les mammifères placentaires. La troisième inversion intervint il y a entre 130 et 80 millions d'années, avant la diversification des mammifères placentaires. De l'inversion finale résulta enfin le chromosome Y, il y a entre 50 et 30 millions d'années, alors que les singes étaient déjà engagés dans leur propre voie évolutive, mais avant la séparation des grands singes et des hominidés.

2. LA DÉGÉNÉRESCENCE DU CHROMOSOME Y s'est produite en quatre étapes, dont la première a commencé il y a environ 300 millions d'années, après l'acquisition d'un nouveau gène *SRY* par l'un des chromosomes non sexuels d'un ancêtre reptilien des mammifères. Chacune de ces étapes correspond à un défaut de recombinaison (ou échange d'ADN) entre les chromosomes X et Y pendant la méiose, la division cellulaire qui donne naissance aux spermatozoïdes et aux ovules. Quand la recombinaison n'a pas lieu, les gènes situés dans les régions touchées cessent de fonctionner et se dégradent. La séquence décrite ici est extrêmement simplifiée. Par exemple, à certaines périodes, le chromosome Y s'est temporairement développé à nouveau (en insérant de l'ADN non sexuel dans des régions encore capables de se recombiner), avant que l'arrêt des recombinaisons n'entraîne un rétrécissement inexorable.





Razi Seiries, Bruce Coleman Inc. (le chat) ; T. Kamajian

3. L'ÉVOLUTION DE L'INACTIVATION du chromosome X, c'est-à-dire la réduction au silence de la plupart des gènes de l'un des chromosomes X dans les cellules femelles, s'est apparemment produite progressivement (un gène ou quelques gènes seulement, à chaque fois) pour compenser les pertes de gènes du chromosome Y. Une conséquence de l'inactivation du chromosome X peut être observée chez certains chats (voir la photographie). Le gène dont dépend la couleur orange ou noire (c'est-à-dire «non orange») de leur fourrure est situé sur le chromosome X. Les femelles qui portent la version orange sur l'un des chromosomes X et la version noire sur l'autre ont quelques zones orange et quelques zones noires, selon le chromosome X qui est inactivé dans les différentes cellules. Un autre gène est responsable des zones blanches.

La compensation des pertes

La logique voudrait – et c'est aussi l'opinion de la plupart des biologistes – que l'interruption des recombinaisons entre les chromosomes X et Y, et la détérioration de nombreux gènes du chromosome Y qui s'ensuivit, aient été compensées par un troisième mécanisme. On sait que tous les gènes ne sont pas actifs dans toutes les cellules, mais, lorsqu'une cellule a besoin d'une protéine particulière, elle active les deux copies, maternelle et paternelle, des gènes correspondants. La quantité des protéines fabriquées à partir de chaque copie est ajustée selon les besoins, pour un fonctionnement optimal de l'organisme. Par consé-

quent, lorsque les gènes du chromosome Y ont commencé à disparaître, la production des protéines correspondantes a dû diminuer de façon dramatique chez les mâles, à moins que des mécanismes compensatoires n'aient été rapidement mis en place.

De nombreux animaux, par exemple la drosophile, compensent ce déséquilibre, chez les mâles, en doublant l'activité des versions présentes sur le chromosome X des gènes qui ont disparu du chromosome Y. D'autres font appel à une stratégie plus complexe. Ils commencent par augmenter l'activité des gènes des chromosomes X, à la fois chez les mâles et chez les femelles ; cette stratégie normalise la concentration en protéines chez les mâles, mais entraîne un excès chez les femelles. Quelques animaux, tels les vers nématodes, réduisent alors de moitié l'activité des gènes du chromosome X chez les femelles. D'autres encore, dont les mammifères, font appel à un mécanisme d'inactivation du chromosome X : les cellules des embryons femelles précoces inactivent la plupart des gènes d'un de leurs deux chromosomes X. Des cellules voisines réduisent parfois au silence des copies différentes du chromosome X, mais tous les descendants d'une même cellule subiront l'inhibition des mêmes gènes du chromosome X que la cellule mère.

On a longtemps cru que l'inactivation de certains chromosomes X

étaient une stratégie de compensation de la perte de gènes du chromosome Y. Si la disparition de certains gènes du chromosome Y entraînait une inactivation d'un chromosome X, alors les gènes du chromosome X qui ont un équivalent fonctionnel dans la région non recombinante du chromosome Y devraient rester actifs chez les femelles (c'est-à-dire éviter l'inactivation) : les concentrations en protéines seraient équivalentes chez les femelles et chez les mâles. Il y a quelques années, Karin Jegalian et D. Page analysèrent, chez une vingtaine d'espèces de mammifères, l'activité des paires de gènes encore présentes sur les chromosomes X et Y ; ils ont montré que les analogues des gènes qui sont toujours actifs sur le chromosome Y sont également activés sur le chromosome X. Ces analyses ont aussi révélé que l'inactivation du chromosome X ne s'est pas mise en place en une seule fois, mais qu'elle s'est manifestée de façon hésitante, fragment de chromosome par fragment, voire même gène par gène dans un tel fragment, mais pas d'un seul coup sur tout le chromosome.

La dégénérescence, moteur de l'évolution

On a découvert que la région du chromosome Y qui ne subit pas de recombinaison contient quelques gènes importants qui ont leur équivalent sur le chromosome X, mais elle semble aussi contenir une dizaine de gènes qui commandent la fertilité masculine. Ils codent des protéines qui ne sont fabriquées que dans les testicules et qui participent sans doute à la production du sperme. Certains de ces gènes semblent provenir d'autres chromosomes et avoir «sauté» sur le chromosome Y ; d'autres étaient apparemment présents sur le chromosome Y dès l'origine, mais auraient acquis de nouvelles fonctions avec le temps. Ainsi, la dégénérescence semble avoir été l'un des moteurs de l'évolution du chromosome Y. L'acquisition des gènes de la fécondité en serait un autre, découvert tout récemment.

Les biologistes comprennent mal pourquoi le chromosome Y a ainsi attiré à lui, tel un aimant, ces gènes de la fertilité. L'espèce a peut-être avantage à concentrer chez les mâles des gènes qui ne seraient d'aucune

utilité aux femelles, et qui pourraient même leur nuire. Peut-être qu'en étant concentrés sur le chromosome Y, les gènes de fertilité du mâle sont ainsi protégés : ils sont directement transmis de mâle à mâle sans avoir à passer par les femelles, qui pourraient les éliminer sans en subir de conséquences directes.

Une autre question reste ouverte : comment les gènes de la fertilité peuvent-ils se conserver intacts, en l'absence de recombinaison, dans des conditions qui ont endommagé la plupart des autres gènes du chromosome Y ? Peut-être est-ce parce que tous les gènes de la fertilité portés par le chromosome Y du mâle existent en plusieurs exemplaires. Cette redondance masque sans doute les effets dévastateurs de certaines mutations délétères qui, généralement, ne touchent qu'une seule copie du gène. Même si plusieurs copies d'un même gène contiennent des mutations et cessent d'être fonctionnelles, celles qui restent sont garantes de la capacité de reproduction et continuent à se multiplier.

L'évolution des chromosomes sexuels a été étudiée en détail chez l'homme, mais la comparaison avec

La stérilité masculine

Les études génétiques menées sur le chromosome Y n'ont pas seulement révélé l'histoire des chromosomes sexuels, elles ont également aidé à la compréhension de certains cas de stérilité. Dans la moitié environ des couples touchés par la stérilité, le problème vient de l'homme, qui ne produit parfois pas assez de spermatozoïdes, voire pas du tout. Les causes de ces anomalies ne sont pas toujours connues. De récentes découvertes ont montré que le chromosome Y contient des gènes de la fertilité, et que des anomalies sur l'un ou sur plusieurs d'entre eux sont responsables d'à peu près 10 pour cent des cas de production insuffisante de spermatozoïdes.

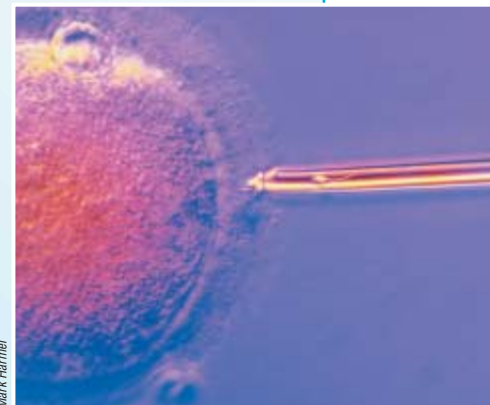
C'est dans les années 1970 que les biologistes ont compris que le chromosome Y joue un rôle dans la stérilité : en observant au microscope les chromosomes Y des hommes stériles, ils ont constaté qu'ils étaient dépourvus de petits fragments habituellement présents chez les hommes fertiles. Aujourd'hui, on sait que toute délétion dans l'une quelconque des trois régions spécifiques du chromosome Y, nommées AZF a, b, c (pour Facteur d'azospermie a, b ou c) peut entraîner une stérilité, et que ces trois régions contiennent de nombreux gènes.

La plupart de ces gènes sont très actifs dans les testicules, où les spermatozoïdes sont fabriqués (cela signifie que les gènes produisent de très grandes quantités des protéines nécessaires). Cela indique que les gènes des régions AZF sont importants pour la fabrication des spermatozoïdes, bien que l'on ignore leur contribution exacte et leurs interactions avec les gènes de la fertilité portés par d'autres chromosomes.

Quelques spécialistes de la stérilité recherchent de telles délétions sur le chromosome Y, avant d'établir leur diagnostic. Quand

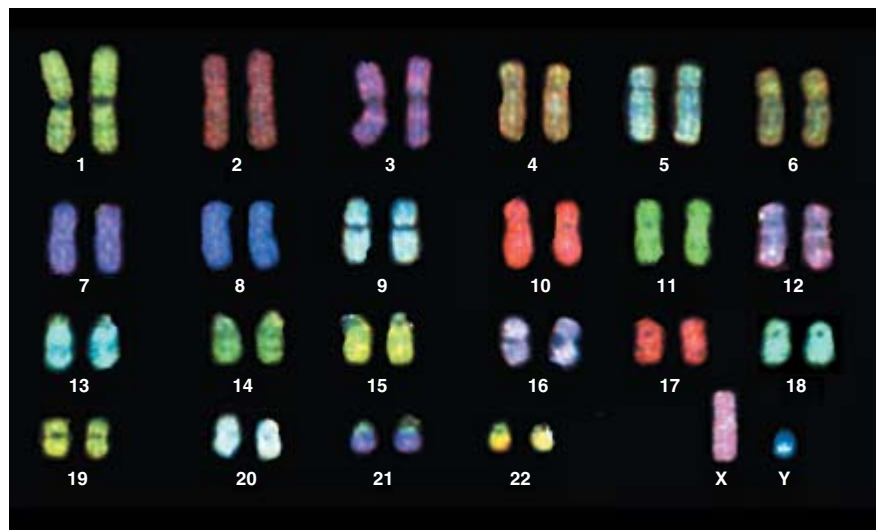
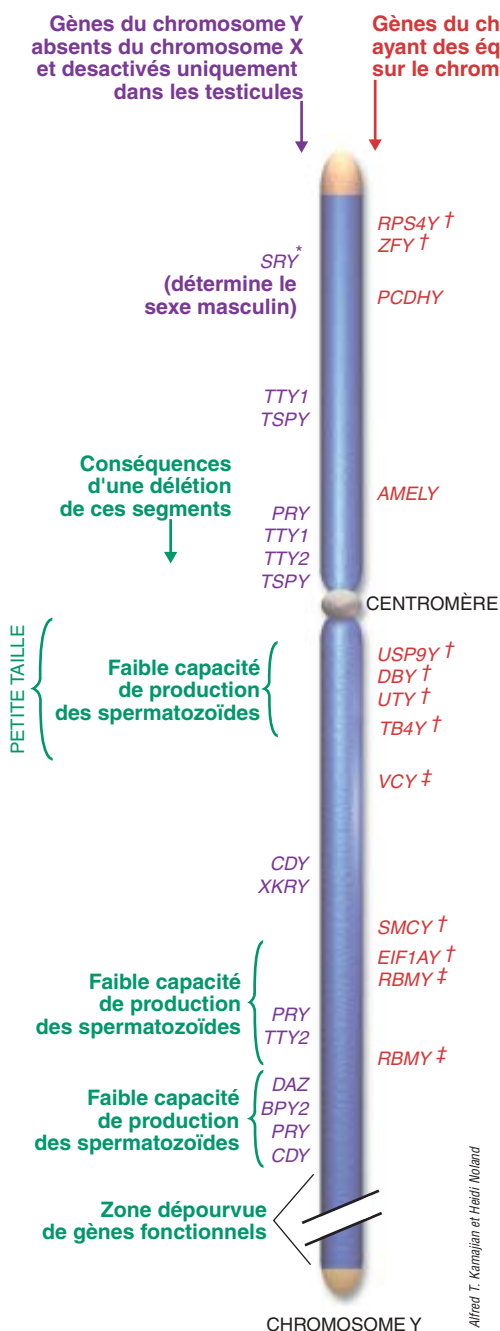
les hommes porteurs de telles délétions produisent quand même quelques spermatozoïdes, on peut leur proposer une méthode de procréation médicalement assistée, nommée injection de spermatozoïdes intracytoplasmiques, ICSI : on prélève des spermatozoïdes dans les testicules et on en introduit un dans un ovule, *in vitro*. Malheureusement, les garçons conçus de cette façon héritent des chromosomes défectueux de leur père et devront donc, sans doute, affronter les mêmes problèmes de stérilité.

Quand on aura élucidé les fonctions réelles des protéines codées par les gènes des régions AZF, peut-être pourra-t-on remédier à la stérilité des hommes porteurs de délétions sur le chromosome Y en administrant les protéines manquantes, voire même en pratiquant une thérapie génique, c'est-à-dire en introduisant les gènes qui ont disparu. Inversement, on pourra peut-être fabriquer des médicaments qui interrompraient la production des spermatozoïdes : on mettrait ainsi au point de nouveaux contraceptifs masculins.



Mark Harmel

L'introduction d'un spermatozoïde (visible dans la microaiguille) dans un ovule est un moyen de procréation médicalement assistée destinée aux hommes dont le chromosome Y contient des mutations.



Heidi Padilla-Nash National Institutes of Health

■ Régions pseudoautosomales capables de se recombiner avec le chromosome X.

* Le gène *SRY* commande la formation des testicules. Il ressemble au gène *SOX 3* du chromosome X, mais il n'y a pas la même fonction.

† Gènes de l'intégrité cellulaire

‡ Gènes qui ont des équivalents sur le chromosome X, mais qui ne sont activés que dans les testicules

d'autres espèces a révélé quelques principes généraux qui fonctionnent quelle qu'ait été l'évolution des chromosomes sexuels. Certains animaux, tels les oiseaux et les papillons, ont un autre système de détermination du sexe : quand la transmission d'une seule copie d'un chromosome spécifique aboutit à la formation d'un mâle, ce chromosome est nommé Y, et son partenaire est alors nommé X. Quand la transmission d'une copie d'un chromosome donne une femelle, ce chromosome est nommé W, et son partenaire Z.

Les chromosomes sexuels proviennent de chromosomes non sexuels, lesquels varient parfois. Par exemple, chez les oiseaux, les chromosomes W et Z résultent de l'évolution d'autosomes différents de ceux qui ont abouti aux chromosomes X et Y des mammifères. De même, les chromosomes X et Y des drosophiles sont issus de chromosomes non sexuels différents de ceux des mammifères.

Chez la plupart des espèces à reproduction sexuée, les chromosomes sexuels n'ont cessé de se différencier en subissant une ou plusieurs fois l'élimination des recombinaisons,

puis la dégénérescence des parties non recombinantes du chromosome spécifique du sexe (Y ou W) et, enfin, l'action compensatoire de l'autre chromosome. Simultanément, dans de nombreux cas, le chromosome spécifique du sexe est devenu essentiel pour la fertilité : c'est le cas du chromosome Y chez l'homme et chez les insectes.

Quel sera l'avenir du chromosome Y pour l'espèce humaine ? Se pourrait-il que le cycle se poursuive jusqu'à la suppression de toute recombinaison entre les chromosomes X et Y ? L'ultime conséquence pourrait-elle être, dans des milliers ou des millions d'années, la disparition du chromosome Y ? Les découvertes récentes montrent que divers mécanismes protègent les gènes indispensables à la survie et à la fertilité des mâles, mais la disparition totale des chromosomes Y reste théoriquement possible.

La recherche génétique a souvent pour objet la compréhension des maladies humaines et la découverte de nouveaux remèdes. Les recherches sur le chromosome Y ont commencé de la même façon, c'est-à-dire que l'on a étudié les programmes de développement des caractères masculins et la façon de remédier à la stérilité, mais on n'a guère trouvé de traitements. À mesure que l'on identifie de plus en plus de gènes sur les chromosomes X et Y, les biologistes recherchent si ces gènes n'ont pas de nouvelles informations à livrer sur leur évolution et sur le passé de cet étrange couple désassorti que forment les chromosomes X et Y.

4. LES CHROMOSOMES d'une cellule masculine normale (voir la photographie en haut) comportent 22 paires d'autosomes (les chromosomes qui n'interviennent pas dans la détermination du sexe), plus un chromosome X et un chromosome Y ; dans chaque paire, l'un des chromosomes vient de la mère et l'autre du père. Les gènes situés dans la région non recombinante du chromosome Y (en bleu sur le schéma ci-dessus) ont permis d'élucider l'histoire évolutive des chromosomes X et Y. Cette région du chromosome Y ne subit pas de recombinaison, c'est-à-dire qu'elle ne peut pas donner lieu à des échanges de séquences d'ADN, avec des séquences homologues du chromosome X. On a répertorié les gènes qui sont toujours actifs : la moitié d'entre eux environ a des équivalents sur le chromosome X (en rouge) ; certains d'entre eux sont des gènes indispensables à la survie de la plupart des cellules. Certains gènes *NR1Y* ne sont actifs que dans les testicules (en violet), où ils jouent certainement un rôle dans la fertilité masculine.

Le chromosome Y : une fenêtre sur notre passé

De nombreuses études ont récemment révélé que le chromosome Y, ce petit chromosome dégénéré, peut nous aider à retracer l'évolution de notre espèce. Certaines questions, traditionnellement étudiées par les historiens et par les archéologues, sont aujourd'hui abordées par les généticiens. Grâce aux performances des techniques de la biologie moléculaire et à toutes les données apportées par le séquençage du génome humain, on étudie les variations génétiques entre individus et entre populations, afin de comprendre leurs éventuelles interactions. Toutes ces données génétiques permettent aussi bien de préciser les origines de notre espèce que de mettre en évidence les grandes migrations du passé.

Parmi tous les marqueurs génétiques disponibles, on préfère souvent ceux dont la transmission est monoparentale : le chromosome Y, uniquement hérité du père, et l'ADN mitochondrial, de la mère. Ces deux marqueurs échappent à toute recombinaison, ce qui facilite l'interprétation des histoires génétiques. Dans un groupe d'individus, le chromosome Y est moins représenté que les chromosomes non sexuels (pour chaque chromosome Y, les autosomes sont présents en quatre exemplaires). Ainsi, le chromosome Y est beaucoup plus sensible aux effets de la dérive génétique (la fluctuation aléatoire de la fréquence des gènes) et, par conséquent, il présente d'importantes variations géographiques entre les individus ou entre les populations par rapport à d'autres parties du génome. On identifie ainsi plus aisément les populations fondatrices et l'on peut reconstruire les anciennes migrations humaines.

L'utilisation des marqueurs polymorphes du chromosome Y a permis la mise en évidence de structures génétiques aussi bien au niveau continental que local. Par exemple, un des points les plus controversés de l'évolution de l'espèce humaine porte sur la relation entre les premiers hommes modernes (*Homo sapiens*) et leurs plus proches ancêtres hominidés (*Homo erectus*). Deux modèles ont été proposés pour expliquer l'origine de l'*Homo sapiens* : un modèle multirégional et un modèle dit de remplacement rapide.

Dans le premier modèle, l'espèce humaine aurait subi une évolution séparée et parallèle à partir de plusieurs ancêtres *Homo erectus*. Selon le modèle de remplacement rapide, également nommé *Out of Africa*, toutes les populations actuelles dérivent d'un ancêtre commun récent qui serait d'origine africaine. Ce modèle, suggéré par l'analyse de l'ADN mitochondrial, à la fin des années 1980, a été, depuis, conforté

par les généalogies établies d'après plusieurs études du chromosome Y. La diversité des séquences trouvées en Afrique étant supérieure, on pense que ces populations sont les plus anciennes. En outre, les séquences retrouvées hors d'Afrique semblent toutes dériver des séquences d'origine africaine. Toutes ces études sont compatibles avec la même hypothèse : l'Homme moderne est né récemment, et viendrait d'Afrique. Nous serions tous «africains». Enfin, le chromosome Y a également été très utile pour révéler d'autres épisodes de l'histoire des populations : plusieurs vagues de migrations de populations *Out of Africa* ont conduit à la colonisation de l'Asie, puis de l'Amérique ; des populations néolithiques venant du Moyen-Orient ont bien migré vers l'Ouest (vers - 10 000), mais aussi le long d'un couloir qui les a menées jusqu'à l'Inde.

Bien que les généalogies déduites de l'étude du chromosome Y confirment généralement celles qui proviennent des autres chromosomes, il ne faut pas oublier que le chromosome Y ne représente que l'histoire paternelle d'une population. En effet, les résultats diffèrent parfois, pour une même population, selon que l'on utilise le chromosome Y, l'ADN mitochondrial ou les chromosomes non sexuels. Ces discordances tiennent à des facteurs socioculturels qui influent sur les migrations des hommes (représentés par les chromosomes Y) et des femmes (représentées par les ADN mitochondriaux). Des facteurs tels que la polygamie, l'exogamie patrilocale (la tendance des femmes à rejoindre, après leur mariage, la ville natale de leur mari), ou une tendance à la migration supérieure chez les femmes, modifient la répartition des chromosomes Y et des ADN mitochondriaux dans les populations étudiées.

Enfin, toutes ces données, associées à celles qui proviennent des autres disciplines (l'archéologie, l'histoire et la linguistique), nous donnent une idée assez vraisemblable de notre passé. Toutefois, bien que certaines variations génétiques semblent être associées préférentiellement (mais non-exclusivement) à certains groupes ethniques, les variations génétiques les plus importantes s'observent entre les individus d'une même population. Les différences observées entre les populations nous rappellent que ce sont nos différences qui nous rendent égaux.

Lluís QUINTANA-MURCI – Institut Pasteur
Laboratoire d'Immunogénétique humaine – INSERM E021
Évelyne HEYER – Musée de l'Homme

Karin JEGALIAN est rédactrice scientifique à l'Institut américain de la santé, NIH. Bruce LAHN est professeur de génétique à l'Université de Chicago.

Bruce LAHN et David PAGE, *Functional Coherence of the Human Y Chromosome*, in *Science*, vol. 278, pp. 675-680, octobre 1997.

Karin JEGALIAN et David PAGE, *Chromosomes Evolve to Become X Inactivated*, in *Nature*, vol. 394, pp. 776-780, Août 1998.

Bruce LAHN et David PAGE, *Four Evolutionary Strata on the Human X Chromosome*, in *Science*, vol. 286, pp. 964-967, octobre 1999.

