

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.

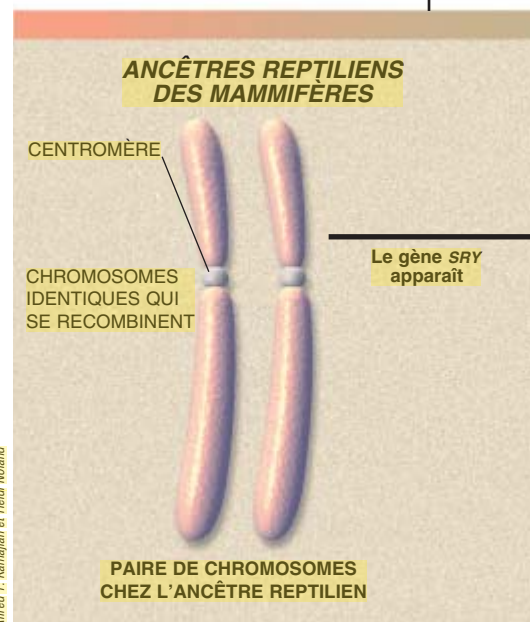
L'étude de cette région non recombinante, qui représente 95 pour cent du chromosome Y, révèle pourquoi ce chromosome n'est plus, aujourd'hui, que l'ombre de lui-même. Dans la nature comme en laboratoire, la recombinaison garantit le maintien de l'intégrité des chromosomes. Inversement, en son absence,

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



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.

