

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.

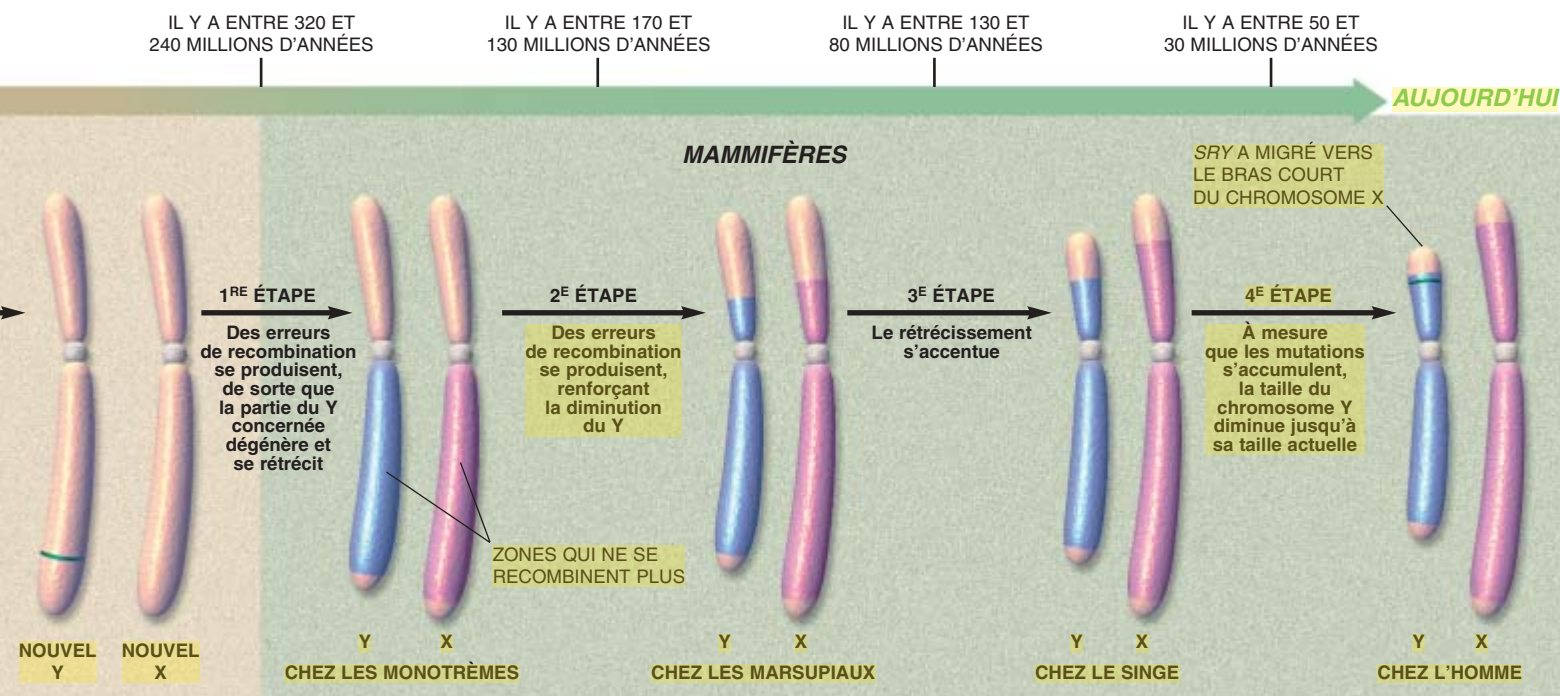
En comparant des séquences d'ADN de diverses espèces, les biologistes déterminent approximativement à quel moment des gènes précédemment assortis ont commencé à diverger. De telles comparaisons ont montré que les précurseurs autosomiques des chromosomes X et Y étaient encore semblables et intacts chez 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

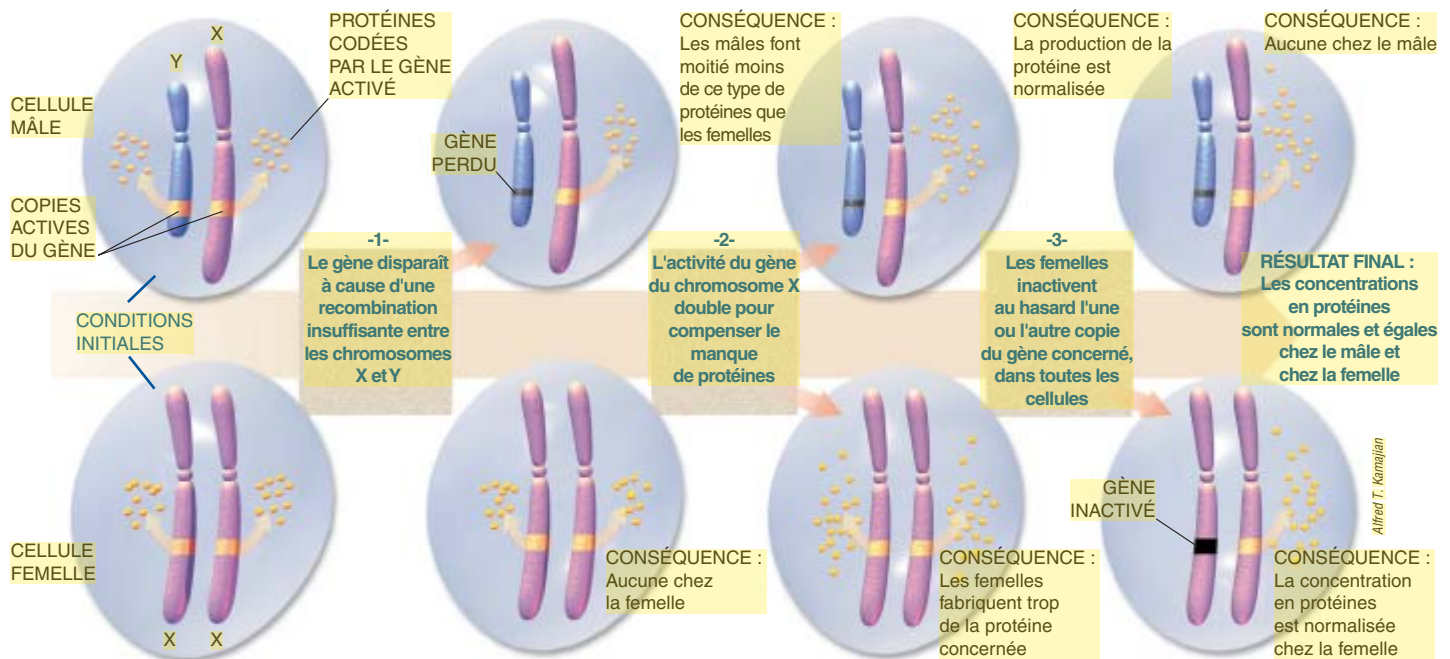
près au moment où les mammifères sont apparus.

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 recombinaison), avant que l'arrêt des recombinaisons n'entraîne un rétrécissement inexorable.





Razi Saeedi, 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

Contrairement à la plupart des gènes des chromosomes X et Y, quelques gènes de la région non recombinante du chromosome Y codent des protéines qui ressemblent beaucoup aux protéines codées par les parties correspondantes du chromosome X, même quand ils sont situés dans les régions qui ont subi l'inversion la plus ancienne. L'explication de leur sauvegarde tient probablement à une loi fondamentale de l'évolution : quand un gène est essentiel à la survie de l'espèce, il est conservé. De fait, les gènes du chromosome Y qui ont le moins changé sont des gènes indispensables au maintien de l'intégrité de presque toutes les cellules de l'organisme.