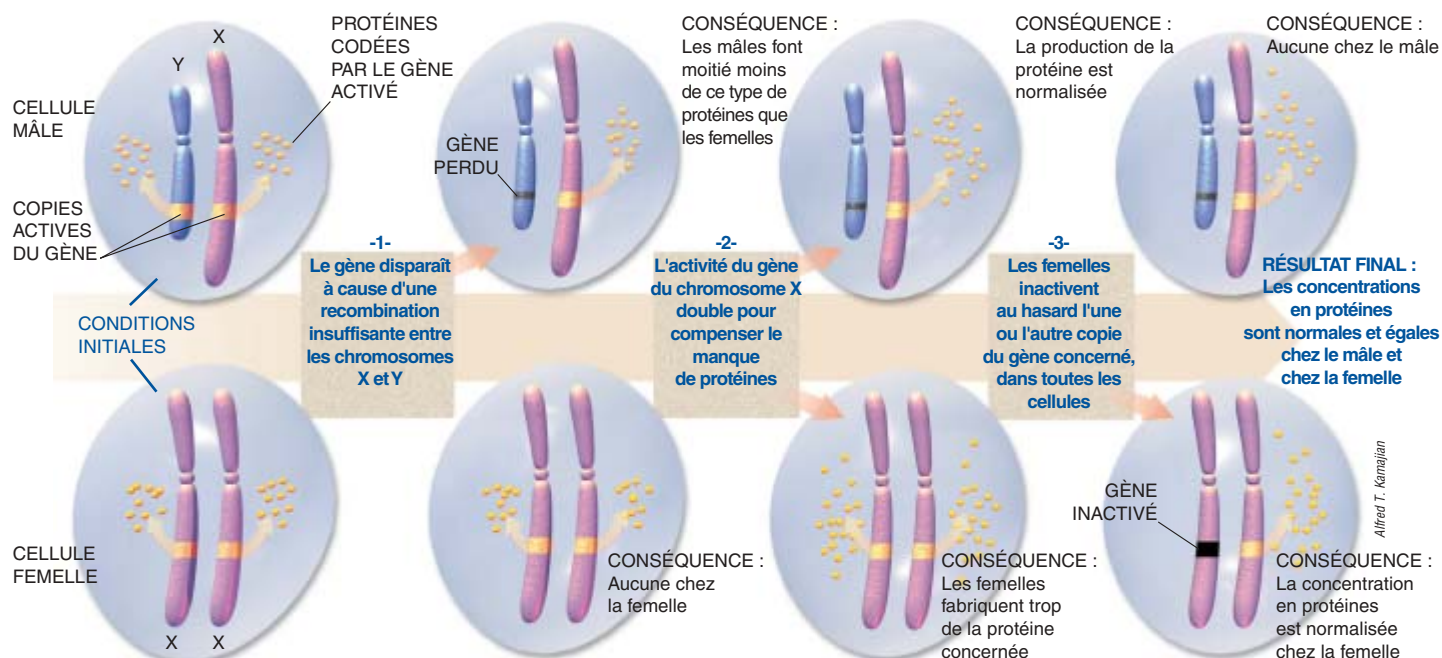




Razi Seiries, Bruce Coleman Inc. (le chat) ; T. Kamajian

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.

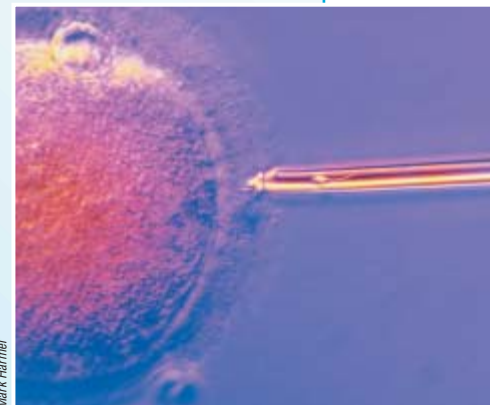
C'est dans les années 1970 que les biologistes ont compris que le chromosome Y joue un rôle dans la stérilité : en observant au microscope les chromosomes Y des hommes stériles, ils ont constaté qu'ils étaient dépourvus de petits fragments habituellement présents chez les hommes fertiles. Aujourd'hui, 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 déficients 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.