

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.

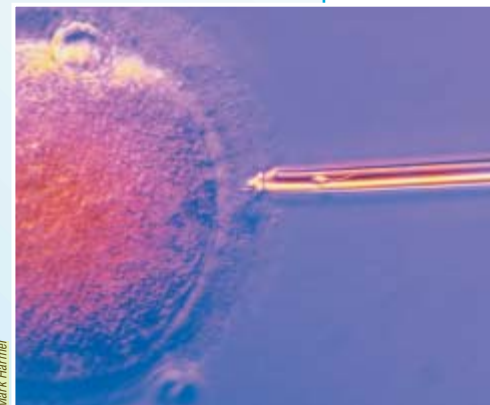
C'est dans les années 1970 que les biologistes ont compris que le chromosome Y joue un rôle dans la stérilité : en observant au microscope les chromosomes Y des hommes stériles, ils ont constaté qu'ils étaient dépourvus de petits fragments habituellement présents chez les hommes fertiles. Aujourd'hui,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

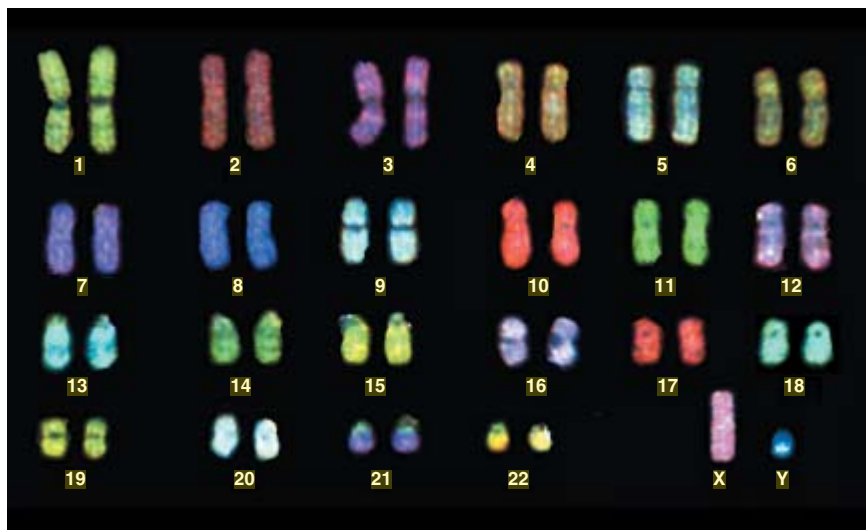
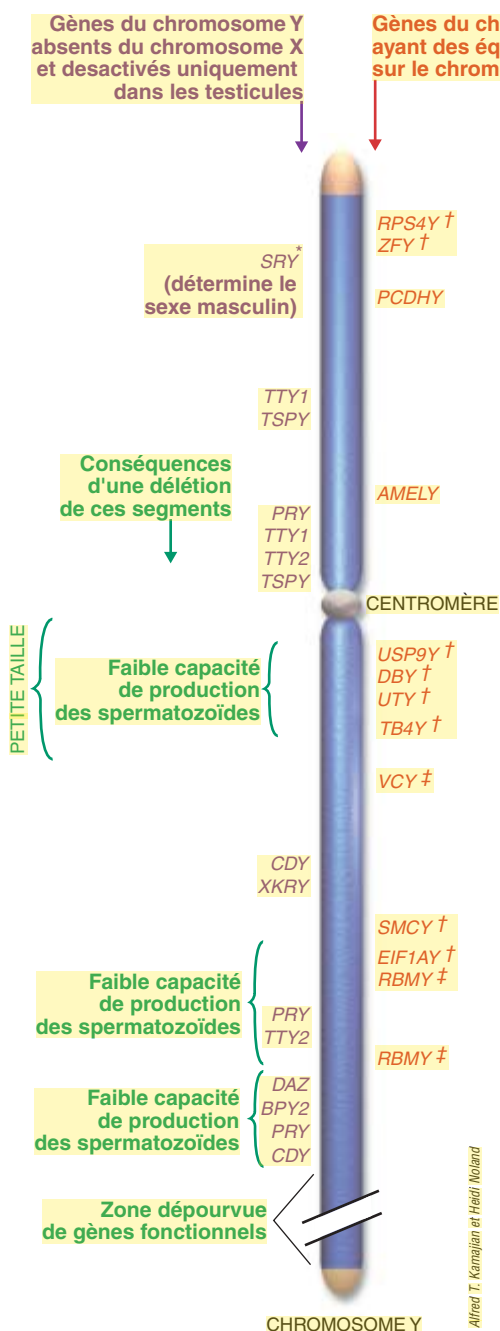
les hommes porteurs de telles délétions produisent quand même quelques spermatozoïdes, on peut leur proposer une méthode de procréation médicalement assistée, nommée injection de spermatozoïdes intracytoplasmiques, ICSI : on prélève des spermatozoïdes dans les testicules et on en introduit un dans un 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.



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.

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.