

## Processus biochimiques adaptatifs dans l'évolution des primates supérieurs et de l'homme : l'exemple de l'HCG

Sabine COSTAGLIOLA

Le récepteur de la TSH est un des trois membres de la famille des récepteurs aux hormones glycoprotéiques, complétée par les récepteurs à la LH/CG et le récepteur à la FSH. Le récepteur TSH est exprimé dans la thyroïde, tandis que les récepteurs LH/CG et FSH sont exprimés dans l'ovaire et le testicule, et sont donc impliqués dans des processus liés à la reproduction. Le récepteur à la FSH est activé par l'hormone hypophysaire FSH et le récepteur LH/CG par l'hormone hypophysaire LH/CG et lors de la grossesse par l'hormone HCG (ou hCG) produite par le placenta. Ces trois récepteurs partagent plus de 40 % d'homologie de séquence dans leur domaine de liaison à l'hormone. De même, les hormones (formées d'une sous-unité alpha commune et d'une sous-unité bêta spécifique) partagent entre elles aussi environ 40 % d'homologie. Par une analogie simple, on pourrait comparer un couple hormone-récepteur à celui formé par une clef, l'hormone et une serrure, le récepteur. Il est remarquable de constater à quel point l'évolution darwinienne a réussi à étanchéifier le système, à savoir, éviter une activation illicite d'un récepteur par une hormone qui ne serait pas la sienne. Pour reprendre notre analogie, éviter en quelque sorte, que les trois clefs n'ouvrent les trois serrures. Ainsi, aux concentrations physiologiques rencontrées dans le sang, chaque couple hormone-récepteur est parfaitement spécifique : par exemple, la TSH ne stimule pas le récepteur à la LH et la LH ne stimule pas le récepteur à la FSH.

Mais lors du premier trimestre de la grossesse, les concentrations sanguines d'HCG (dont le récepteur naturel est le récepteur à

la LH/CG) sont si élevées que cette hormone peut briser, sous certaines conditions, la barrière de spécificité et se mettre à stimuler le récepteur à la TSH et/ou le récepteur à la FSH, générant ainsi des situations pathologiques.

La CG est apparue chez les primates Haplorrhiniens (incluant les singes du nouveau monde à longue queue ainsi que les singes de l'ancien monde, y compris les grands singes et l'homme) (Fig. 2) par duplication du gène bêta de la LH et plusieurs copies de ce gène se sont accumulées dans le génome durant l'évolution des primates, d'une copie chez les singes du nouveau monde jusqu'à six copies chez l'homme. La sous-unité bêta de la CG présente 80 % d'identité avec la sous-unité bêta de la LH et les deux hormones agissent sur le même récepteur LH/CG. Chez l'humain, la concentration sérique d'HCG augmente

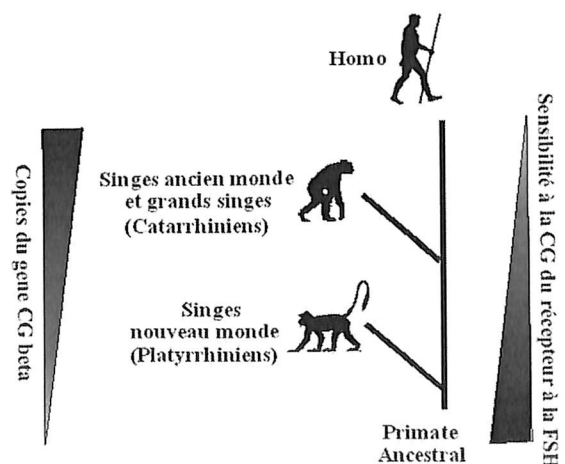


Fig. 2 — Évolution parallèle chez les primates du nombre de copies du gène de la CG bêta et de la sensibilité du récepteur à la FSH vis-à-vis de cette hormone.

fortement durant le premier trimestre de la grossesse pour atteindre des taux jusqu'à 1.000 fois supérieurs à celui nécessaire pour stimuler *in vitro* le récepteur LH/CG. Il existe donc bien un risque que l'HCG puisse briser la barrière de spécificité mise en place pour chaque couple hormone/récepteur et se mette à stimuler de manière illégitime le récepteur à la FSH et le récepteur à la TSH. Si nous reprenons notre analogie précédente, une clef (l'HCG) pourrait alors ouvrir trois serrures (récepteurs LHCGr, TSHr et FSHr).

Ainsi, il a été observé qu'une légère augmentation de la sensibilité à la CG de récepteurs FSH mutants suffisait pour induire un syndrome sévère d'hyperstimulation ovarienne chez les patientes porteuses de cette mutation, démontrant que l'évolution avait sélectionné des taux circulants de CG très proches de la toxicité.

Il a été démontré que chez les Platyrrhiniens (singes du nouveau monde), qui ne présentent qu'une seule copie du gène bêta de la CG (et donc peut être des taux limités de CG circulants), le récepteur FSH est fortement stimulé par la CG (Fig. 2). La séquence de ce gène comparée à celle du récepteur à la FSH présent chez certains prosimiens ou mammifères non primates, montre que cette perte de spécificité est la conséquence d'une accumulation lors de l'évolution de mutations dans ce récepteur. Ceci suggère donc qu'en l'absence d'une forte pression de sélection exercée par la CG, le récepteur de la FSH s'est « autorisé » une sensibilité négligeable vis-à-vis d'une autre hormone que la FSH (Fig. 2).

À l'inverse, chez les Catarrhiniens (comprenant les singes de l'ancien monde et les hominoïdes) dont le génome a accumulé durant l'évolution plusieurs copies du gène CG, une forte sélection purificatrice s'est exercée sur le récepteur à la FSH (Fig. 2), prévenant l'accumulation de mutations dans ce récepteur afin de ne pas briser la barrière de spécificité hormonale.

## CONCLUSION

Il est probable que le gène FSHR ancestral commun au moment de la séparation des simiens et des prosimiens présentait *par hasard* une structure qui n'était potentiellement pas sensible à la CG. Par la suite, les FSHRs des Platyrrhiniens ont accumulé un ensemble de mutations qui rendent ce récepteur sensible à des hauts taux de CG. Les singes du nouveau monde n'ayant qu'une copie de CG bêta et donc vraisemblablement produisant peu de CG, ces substitutions ont pu s'accumuler et persister chez les Platyrrhiniens en l'absence d'une forte pression évolutive exercée par la CG. *A contrario*, chez les primates supérieurs, l'accumulation de copies du gène CG et les hauts taux circulants de cette hormone, ont contribué à exercer une forte pression évolutive sur ce récepteur qui a maintenu celui-ci structurellement réfractaire à une interaction avec ce ligand.

Les données fonctionnelles obtenues *in vitro* soutiennent fortement l'idée qu'une pression de sélection ait été exercée par la CG sur le gène FSHR. Il semble donc qu'au cours de l'évolution de ces couples hormones/récepteurs, des mécanismes aient été mis en place pour limiter au maximum le risque d'activation illégitime par la CG.

## Glossaire

CG : *chorionic gonadotropin*

FSH : *follicle stimulating hormone*

HCG (ou hCG) : *human chorionic gonadotropin*

LH : *luteinizing hormone*

r : *receptor*

TSH : *thyroid stimulating hormone*

Adresse de l'auteur :

Sabine COSTAGLIOLA

Institut de Recherche interdisciplinaire en  
Biologie humaine et moléculaire (IRIBHM)

Université Libre de Bruxelles (Erasmus), CP 602

Route de Lennik, 808

B-1070 BRUXELLES (Belgique)

scostag@ulb.ac.be