

Définition génétique de l'homme

par

J. DE GROUCHY (*)

Mon exposé vous mènera peut-être loin de la phylogénie morphologique classique des Primates mais je pense qu'on sera prochainement amené à y superposer la phylogénie chromosomique récemment établie.

Le tableau 1 rappelle l'arbre phylogénique généralement admis pour les Primates Catarrhiniens :

TABLEAU 1

Arbre phylogénique partiel des Primates.

| | | | |
|---------------|------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| | | PAPIINES | <i>Macaca</i> <i>Cercocebus</i> <i>Papio</i> <i>Theropithecus</i> |
| | CERCOPITHECIDES | | |
| | CERCOPITHECOIDES | CERCOPITHECINES | <i>Cercopithecus</i> |
| CATARRHINIENS | COLOBIDES | COLOBINES | <i>Simias</i> <i>Nasalis</i> <i>Colobus</i> |
| | HYLOBATIDES | HYLOBATINES | <i>Hylobates</i> <i>Symphalangus</i> |
| | PONGIDES | PONGINES | <i>Pongo</i> <i>Pan</i> <i>Gorilla</i> |
| | HOMINOIDES | | |
| | HOMINIDES | | <i>Homo</i> |

L'ancêtre commun catarrhinien daterait de 50 millions d'années ; l'ancêtre commun de l'homme et des Pongidés de 30 millions d'années.

(*) Rédigé d'après l'enregistrement fait lors du colloque.

Les Pongidés, l'homme et leur ancêtre commun

Depuis la découverte en 1956 par Tjio et Levan du nombre des chromosomes humains, de nombreux chercheurs ont tenté de comparer le caryotype des Primates à celui de l'homme. Mais jusqu'en 1970, les techniques de coloration permettaient seulement de dire qu'il y a 48 chromosomes chez le chimpanzé au lieu de 46 dans l'espèce humaine, et on remarquait, entre autres, que certains des chromosomes humains ressemblaient à ceux du chimpanzé, mais que ce dernier possédait plus de grands acrocentriques.

Dès 1970, les nouvelles techniques de marquage permirent de faire apparaître sur les chromosomes des «bandes» caractéristiques différant par l'intensité de leur coloration ; on peut ainsi identifier chaque chromosome et également reconnaître différentes zones sur ces chromosomes.

Avec ma collaboratrice Catherine Turleau, nous avons appliqué ces techniques de marquage à la comparaison des chromosomes de l'homme et des Primates. Nous avons tout d'abord établi une correspondance entre ces deux caryotypes de l'homme et du chimpanzé, à quelques remaniements simples près (fig. 1). Pour chaque paire, le chromosome de gauche est un chromosome humain, tandis que le chromosome de droite est le meilleur équivalent possible choisi dans le complément du chimpanzé.

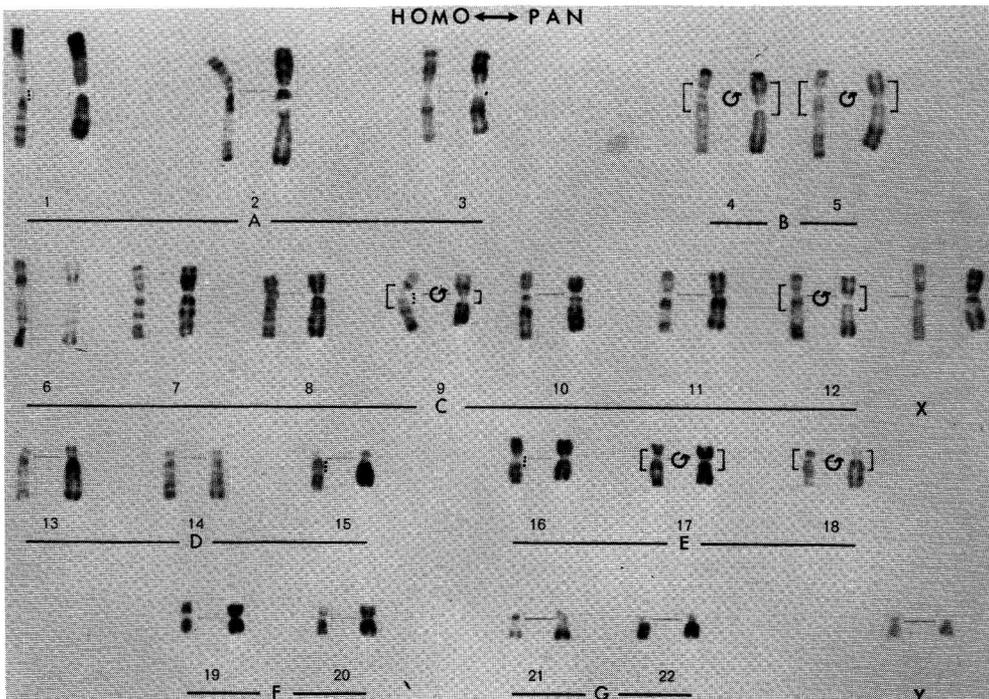


FIG. 1. — Comparaison des caryotypes de l'homme et du chimpanzé après dénaturation ménagée par la chaleur (R banding) selon Dutrillaux et Lejeune, 1971.

Le chromosome 1 humain trouve un excellent homologue chez le chimpanzé, à l'exception de la constriction secondaire sub-centromérique absente chez ce dernier. Il n'existe pas chez le chimpanzé d'homologue du chromosome 2 humain, mais il y a cependant deux acrocentriques dont le marquage correspond respectivement au bras long et au bras court du 2 humain : nous avons par conséquent postulé qu'il y a eu fusion dans le phylum humain de ces 2 acrocentriques, ce qui a réduit de 48 à 46 le nombre chromosomique des Primates à l'homme.

Le remaniement en cause est plus complexe qu'une simple fusion robertsonienne. A la suite de nos observations, Lejeune et ses collaborateurs (1973) ont suggéré qu'il s'agissait d'une fusion terminale entre les bras courts des 2 acrocentriques produisant un chromosome dicentrique ; cette fusion est accompagnée d'une perte de fonction de l'un des deux centromères. Un tel type de fusion a été décrit en pathologie humaine pour la première fois, en Belgique, par Distèche et collaborateurs (1972).

Il est tout à fait remarquable que le souvenir de cette fusion (sorte de cicatrice évolutive) persiste dans les populations humaines actuelles : certains individus possèdent en effet des zones de fragilité à l'endroit où se serait trouvé le centromère «perdu». Cette fragilité se traduit par un taux élevé de cassures ainsi que par une «endoréduplication sélective», c'est-à-dire la duplication de chacune des chromatides au-delà du point de cassure.

L'homologie du chromosome 3 est excellente. Celle du 4 nécessite une inversion péricentrique, remaniement bien connu en pathologie humaine (fig. 2). Le même raisonnement est valable pour les chromosomes 5, 9, 12, 17 et 18. Les autres chromosomes sont semblables dans les deux espèces.

Le caryotype du gorille ressemble beaucoup à celui du chimpanzé dont il diffère par quelques réarrangements simples, en particulier des inversions péricentriques pour les chromosomes 8, 9, 10 et 14.

Nous avons eu la surprise de découvrir une trisomie 21 chez un gorille tout à fait normal, dont le comportement n'avait aucunement éveillé l'attention de ses soigneurs. On connaît aussi une trisomie 21 chez un chimpanzé. Il est remarquable que les anomalies classiquement connues chez l'homme se retrouvent également chez les autres Primates. Peut-être les effets du surdosage génique sont-ils plus graves chez les espèces sophistiquées comme l'homme, chez qui cette trisomie entraîne le mongolisme, que dans des espèces plus simples.

Le même système de comparaison des caryotypes a pu être utilisé pour le troisième pongidé : l'orang-outang. L'analogie avec le caryotype humain est obtenue, en particulier, par une inversion péricentrique du chromosome 3.

En définitive, on est frappé par l'extraordinaire similitude entre les caryotypes de l'homme et des trois Primates hominiens.

Il n'en est pas de même pour le caryotype du gibbon : les points de ressemblance sont peu nombreux et il est, par conséquent, difficile de situer le gibbon dans l'arbre phylogénique.

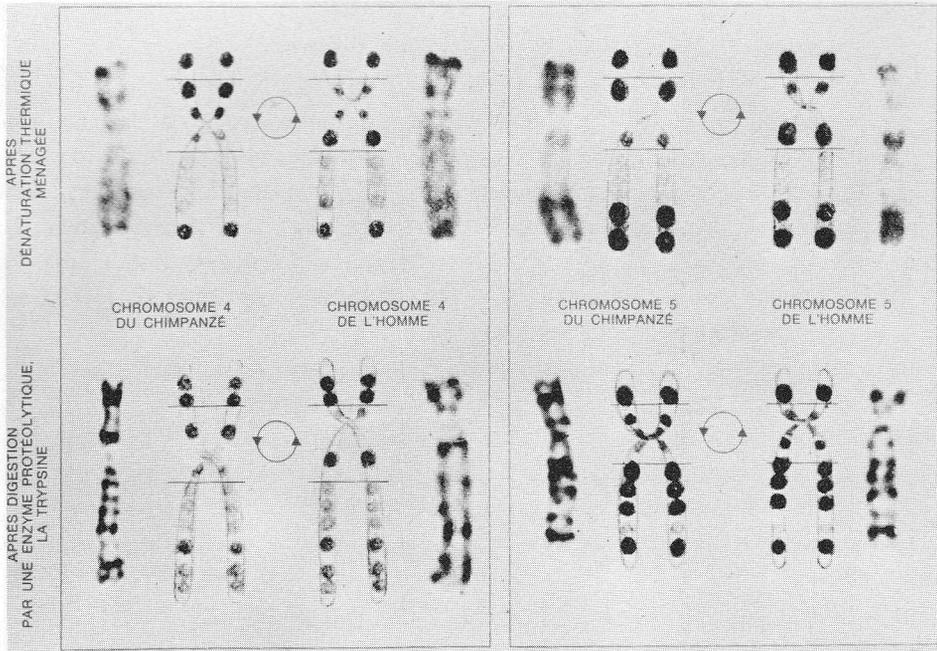


FIG. 2. — Chromosomes 4 et 5 dans lesquels une inversion péricentrique a permis de passer d'un chromosome de chimpanzé à son homologue humain.

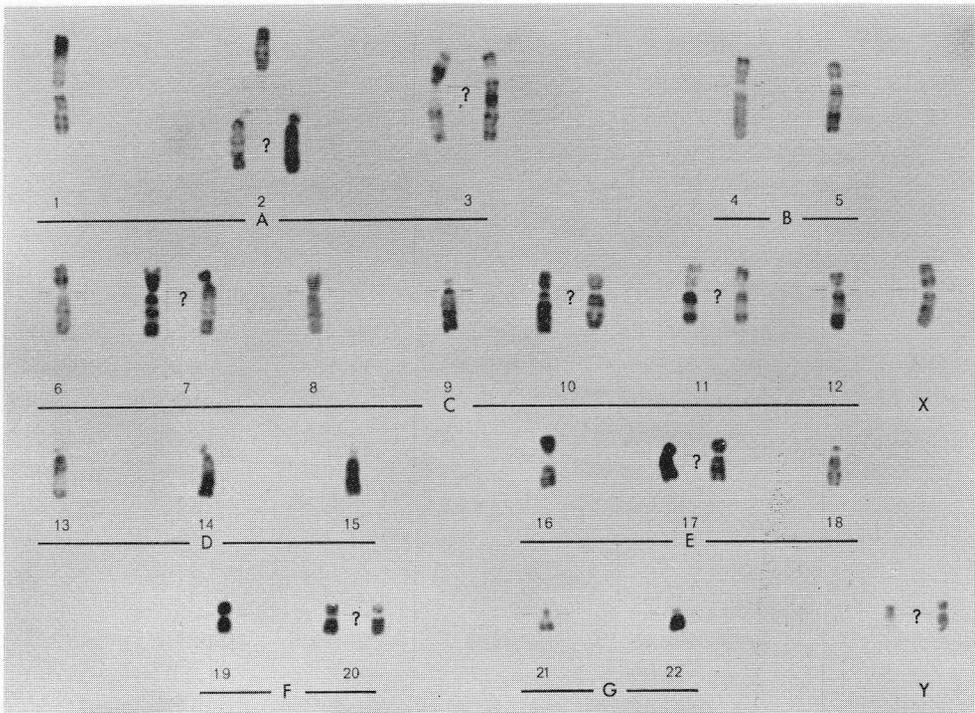


FIG. 3. — Caryotype de l'ancêtre commun de l'homme et des Primates hominiens ayant vécu il y a 30 millions d'années.

Il est donc actuellement possible de reconstruire l'évolution phylogénique de chacun des chromosomes et de reconstituer le caryotype supposé de l'ancêtre commun de l'homme et des primates hominiens qui vivait voici quelque 30 millions d'années (fig. 3). Notons par exemple que le chromosome 4 devait être du type «simiesque» chez l'ancêtre commun et n'a subi une inversion péricentrique que dans le phylum humain tandis que le 5 était le même chez l'homme et l'orang-outang mais a subi une inversion péricentrique dans le phylum gorille-chimpanzé. Le chromosome X n'a apparemment pas varié au cours de l'évolution des primates.

Le paradoxe de l'évolution

Dans l'arbre phylogénique que nous avons établi pour les Hominoïdes, l'évolution se serait réalisée par l'apparition d'individus porteurs de remaniements défavorables tels que fusions entre chromosomes ou inversions péricentriques.

Cela va à l'encontre du néo-darwinisme qui implique que les espèces se seraient différenciées par l'accumulation progressive de petites mutations géniques favorables. Elles finiraient ainsi par créer les barrières reproductives nécessaires à la spéciation. Cependant, l'exemple de plusieurs variétés de mouettes qui vivent autour du Pôle Nord, chacune isolée géographiquement et interstérile, est à l'opposé de cette hypothèse darwinienne. En effet, deux variétés ne diffèrent que par la couleur de l'iris et de la zone qui entoure l'œil. Si on capture une de ces mouettes et qu'on lui peint l'œil de la couleur de celui d'une autre variété, les barrières reproductives s'effondrent immédiatement et les mouettes des deux variétés se reproduisent entre elles (SMITH, 1967).

D'autre part, l'exemple des races humaines répond parfaitement aux définitions darwiniennes de l'espèce, mais cependant, elles sont parfaitement interfertiles et ne sont certainement pas en train de se séparer les unes des autres.

Les mutations géniques ne peuvent donc pas expliquer toute la spéciation et il faut faire appel à d'autres mécanismes plus grossiers tels que les remaniements chromosomiques qui, du moins chez les Primates, sont caractérisés par des inversions péricentriques et des fusions entre chromosomes. Ces remaniements sont en principe défavorables comme le sont les fusions robertsoniennes (analogues aux fusions télomériques).

D'autre part, les inversions péricentriques sont bien connues en pathologie humaine et sont observées avec une fréquence accrue chez les couples qui ont eu des avortements spontanés à répétition. Cela s'explique facilement : une inversion péricentrique à l'état homozygote entraîne au moment de la méiose la formation d'une boucle d'appariement ; à l'intérieur de cette boucle peut survenir un crossing-over ; il y a alors formation de chromosomes déséquilibrés qui conduisent à la production d'un zygote atteint de duplication - déficience.

On est donc en présence d'un paradoxe : l'évolution s'est produite par des individus porteurs de remaniements connus pour être défavorables. Ce paradoxe peut

être levé, si on admet que la période d'hétérozygotie pour ces remaniements a été excessivement courte. Probablement par le jeu d'une consanguinité proche, ces individus porteurs d'un remaniement chromosomique sont très rapidement devenus homozygotes. Il n'y a plus formation chez eux d'une boucle d'appariement au moment de la méiose. Ces homozygotes ne seront plus défavorisés lorsqu'ils se reproduiront entre eux, mais une reproduction à l'extérieur de leur groupe leur sera défavorable.

Ce sont probablement ces mécanismes qui ont constitué des barrières reproductives tendant à isoler les espèces, lesquelles se sont modelées ensuite par apparition de mutations géniques. De tels mécanismes d'homozygotisation peuvent survenir sous nos yeux. Nous avons ainsi pu faire deux observations : l'une dans la population humaine, l'autre dans une famille d'orangs-outangs. Nous avons découvert deux sœurs, placées dans une institution pour arriérés mentaux, qui étaient porteuses d'une inversion péricentrique du chromosome 3, l'une à l'état hétérozygote (fig. 4a), l'autre à l'état homozygote (fig. 4b). Le père est inconnu. La mère et le grand-père sont porteurs de cette même inversion péricentrique, de même que d'autres membres de la famille. Du fait de l'homozygotie observée chez l'aînée des deux sœurs, on est obligé d'admettre un inceste des deux géniteurs. Ces remaniements peuvent donc devenir homozygotes très rapidement.

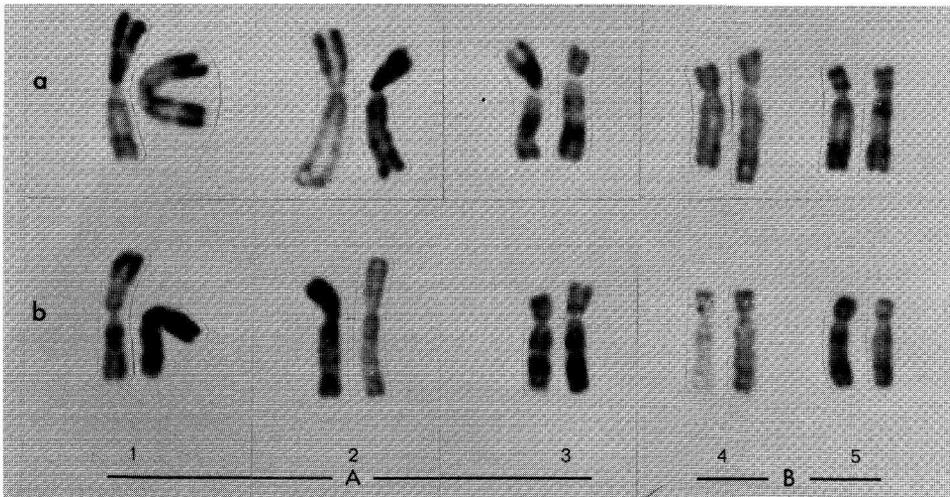


FIG. 4. — Inversion péricentrique du chromosome 3, à l'état hétérozygote en a et à l'état homozygote en b.

Des remaniements analogues ont été observés dans une famille d'orangs-outangs du zoo d'Anvers : le père porte une inversion péricentrique du chromosome 3 à l'état homozygote et un remaniement du 12 à l'état hétérozygote. Le même remaniement a été observé chez un individu sans lien de parenté avec celui-ci et pourrait donc être

fréquent dans les populations d'orangs-outangs. Les deux enfants femelles sont porteurs de l'inversion péricentrique du 3 et du remaniement du 12. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ces observations : consanguinité proche, polymorphisme ou remaniement propre à une sous-espèce établie (FINAZ *et al.*, 1977).

On peut imaginer un deuxième mode de spéciation. C'est l'apparition d'un couple unique dont chaque membre est porteur d'un même remaniement chromosomique. Un premier mécanisme pour l'expliquer repose sur l'existence connue de jumeaux dit monozygotes hétérocaryotes et qui diffèrent par un seul chromosome. Dans ces paires de jumeaux, un individu est mâle XY, sa sœur est turnérienne XO, et ils sont tous deux porteurs du même remaniement chromosomique. Dans beaucoup d'espèces, les sujets XO sont des femelles fertiles, ce n'est malheureusement pas le cas dans l'espèce humaine.

Nous avons imaginé un autre mécanisme qui permet d'obtenir un couple unique fertile. Ce mécanisme repose sur des observations connues de double fécondation d'un œuf à 2 noyaux par 2 spermatozoïdes de « sexe différent » (ceci suppose la retenue du 2^e globule polaire) ; il s'ensuit un zygote mosaïque XX/XY, qui pourrait donner par gemellité un individu mâle et un individu femelle parfaitement normaux, mais porteurs du même remaniement chromosomique.

Localisations géniques chez les singes catarrhiniens et chez l'homme

La comparaison des caryotypes de l'homme et des grands Primates a permis de reconstituer la phylogénie chromosomique de ces espèces ainsi que le caryotype supposé de leur ancêtre commun. Les chromosomes remaniés seraient à la base des barrières interspécifiques. Mais ces chromosomes remaniés portent-ils les mêmes gènes dans les espèces voisines ?

Grâce aux techniques d'hybridation cellulaire, il a été possible de localiser des gènes de plus en plus nombreux sur les chromosomes humains. Il restait à voir si certains de ces gènes étaient également localisés sur les chromosomes homologues des autres Primates.

Ces travaux ont été menés par C. FINAZ *et coll.* (1975, 1977) pour le chimpanzé (PTR) et l'orang-outang (PPY) et par P. PEARSON (1975) pour le gorille (GGO).

On peut voir ainsi qu'un certain nombre de gènes dont la localisation est connue chez l'homme, sont également localisés sur les chromosomes homologues de ces espèces (Tableau 2, d'après FINAZ *et al.*, 1977).

Mais cette étude s'est étendue à d'autres Primates catarrhiniens. Prenons à titre d'exemple, la comparaison du chromosome 1 chez le cercopithèque (CAE) et le babouin (PPP). Chez le cercopithèque, il n'existe pas de chromosome 1 homologue du 1 humain, mais son chromosome 4 ressemble beaucoup au bras court du 1 humain et son chromosome 13 au bras long du 1 humain.

TABLEAU 2

Comparaison des localisations géniques chez l'homme, le chimpanzé et le gorille.

| Chromosome | Enzyme | Chimpanzé (<i>Pan troglodytes</i>) | Gorille (<i>Gorilla gorilla</i>) |
|------------|--------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | PGM-1 | (P), +, S | (P), +, S |
| | PGD | | (P), +, S |
| | GUK | | (P), +, S |
| | Pep-C | + , S | (P), +, S |
| | FH | | (P), —, S |
| | ENO-1 | + , S | (P), +, S |
| | UGP | | (P), —, S |
| 2 | MDH-1 | (P), +, S | |
| 4 | PGM-2 | | (P), +, S |
| 5 | Hex-B | | (P), —, S |
| 6 | SOD-2 | (P), —, S | (P), —, S |
| | PGM-3 | | (P), —, S |
| 11 | LDH-A | + , S (P), +, (11q?), S | (P), +, S |
| | ACP-2 | (P), +, S | |
| 12 | LDH-B | (P), +, S | (P), +, S |
| | Pep-B | (P), +, S | (P), +, S |
| | TPI | (P), +, S | (P), +, S |
| 14 | NP | | (P), +, S |
| 15 | MPT | (P), +, S | (P), +, S |
| | Hex A | (P), +, S | (P), +, S |
| | PK-3 | | (P), +, S |
| 17 | TK | + , S | (P), +, S |
| | Gal K | + , S | |
| 18 | Pep-A | | (P), +, S |
| 19 | GPI | | (P), +, S |
| 21 | SOD-2 | + , S | (P), +, S |
| X | G6PD | (P), +, S | (P), +, S |
| | HGPRT | | (P), +, S |
| | PGK | (P), +, S | (P), +, S |
| | a-GAL | | (P), +, S |

(P) Résultat encore non confirmé.

S Résultat obtenu par hybridation cellulaire.

Chez le babouin, le chromosome 1 est, comme chez l'homme, le plus grand du complément ; le bras le plus long est homologue du 1p humain, le bras le plus court, du 1q humain à l'absence près de la constriction secondaire.

La figure 5 montre l'homologie des chromosomes 4 et 13 du cercopithèque avec le 1 de l'homme et du babouin. Ce résultat a été obtenu par deux techniques de coloration différentes : bandes RHG (R, heat, Giemsa) et bandes GTG (G, trypsin, Giemsa).

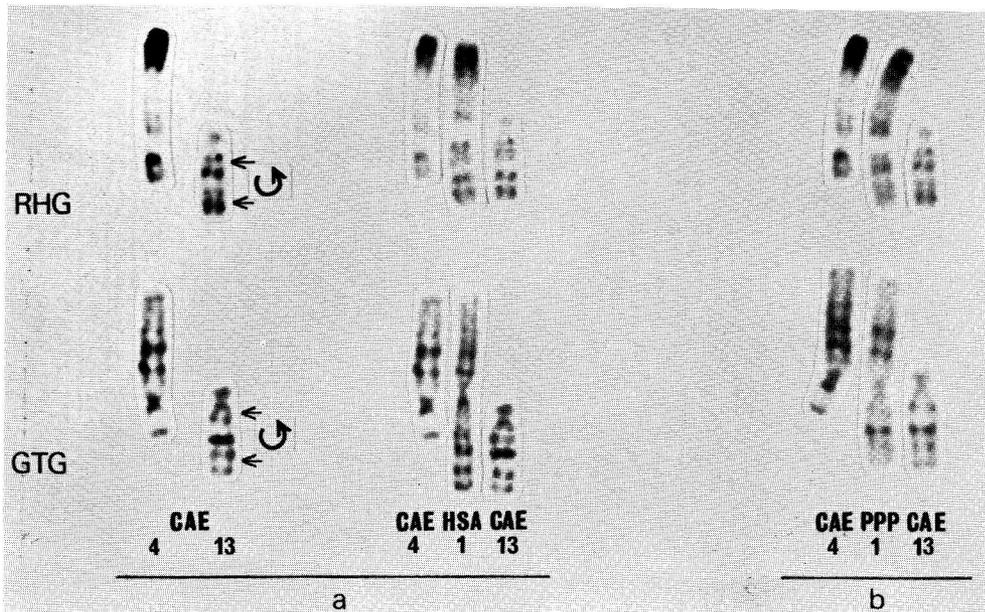


FIG. 5a. — Comparaison des chromosomes 4 et 13 de *Cercopithecus aethiops* (CAE) avec le 1 de *Homo sapiens* (HSA). Les limites de l'inversion paracentrique du 13 du cercopithèque sont indiquées par des flèches.

b. — Comparaison des chromosomes 4 et 13 de *Cercopithecus aethiops* avec le chromosome 1 du babouin (*Papio papio*, PPP). En haut : bandes RHG (R, heat, Giemsa) ; en bas : bandes GTG (G, trypsin, Giemsa).

Ayant observé ces similitudes, M^{me} Finaz s'est demandé si on ne pouvait pas localiser sur ces chromosomes homologues, les mêmes gènes que ceux qui sont situés sur le chromosome 1 humain. Par fusions cellulaires de fibroblastes de singes avec des cellules de souris, il lui a été possible de localiser sur le chromosome 1 des pongidés les gènes de la phosphoglucomutase (PGM-1) et de l'énolase (ENO-1) situés sur le bras court du 1 humain et le gène de la peptidase-C (Pep-C) situé sur le bras court de ce même chromosome (Fig. 6).

Ces localisations sont, de plus, retrouvées sur les deux chromosomes homologues du cercopithèque (CAE) : peptidase-C sur le 13 et les deux autres gènes sur le 4. (Remarquons que la PEP-C n'a pu être détectée chez le babouin).

L'identité de marquage d'éléments du caryotype d'espèces de Primates relativement éloignées les unes des autres a donc conduit à supposer que l'évolution du 1 humain pouvait remonter jusqu'à 50 millions d'années, à l'ancêtre catarrhinien commun à l'homme, aux grands singes, au babouin et au cercopithèque. Cette hypothèse a pu être confirmée par la démonstration que ce chromosome porte les mêmes gènes dans ces différentes espèces.

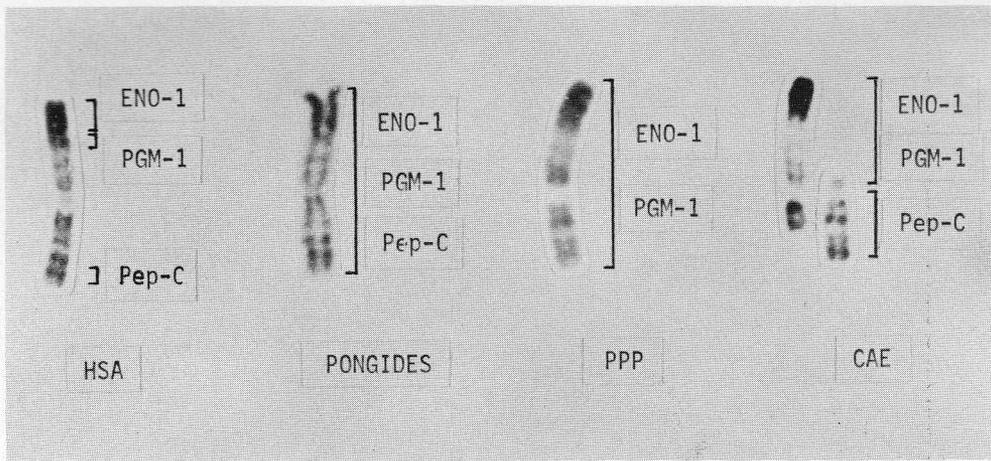


FIG. 6. — Localisation de l'énolase (ENO-1), de la phosphoglucomutase (PGM-1) et de la peptidase C (Pep-C) sur le chromosome 1 de l'homme, des Pongidés et du babouin (*Papio*, PPP) et sur les 4 et 13 de *Cercopithecus aethiops* (CAE).

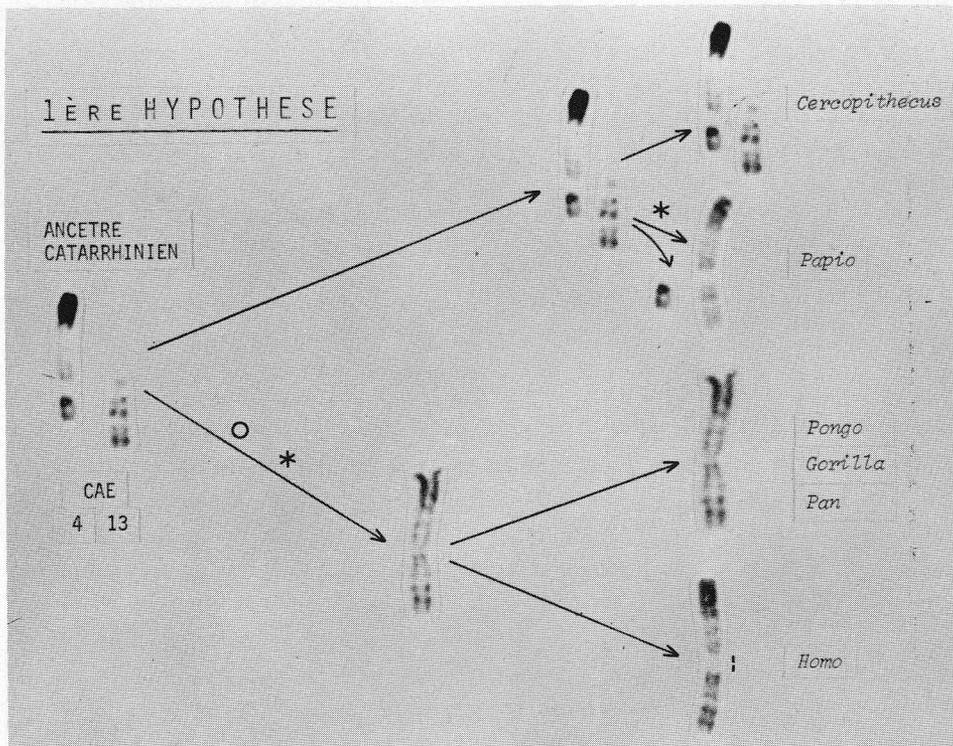
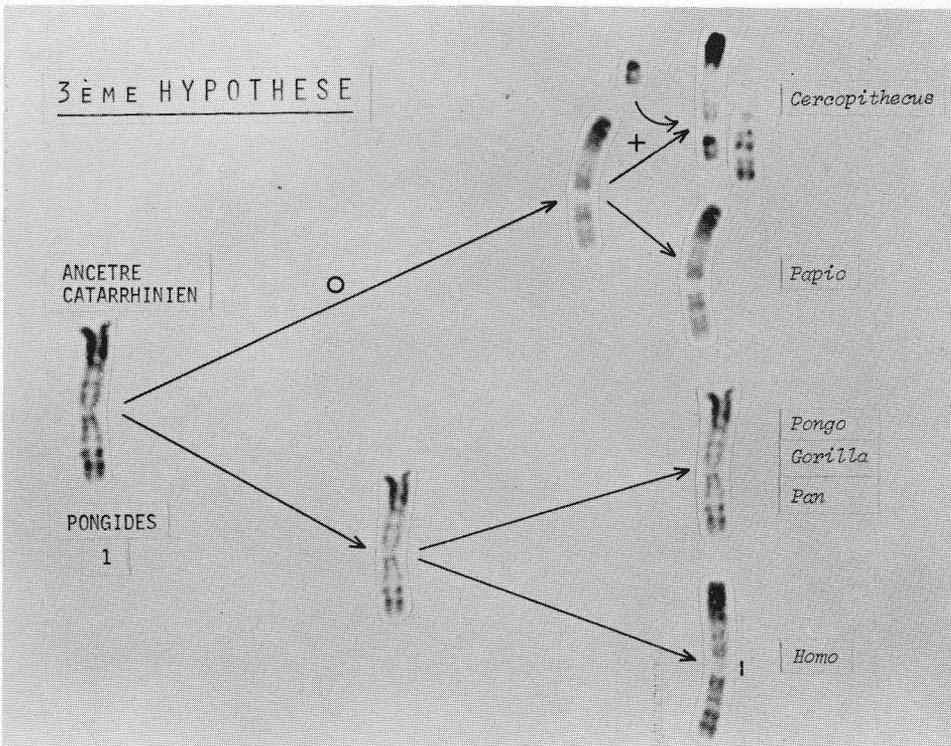
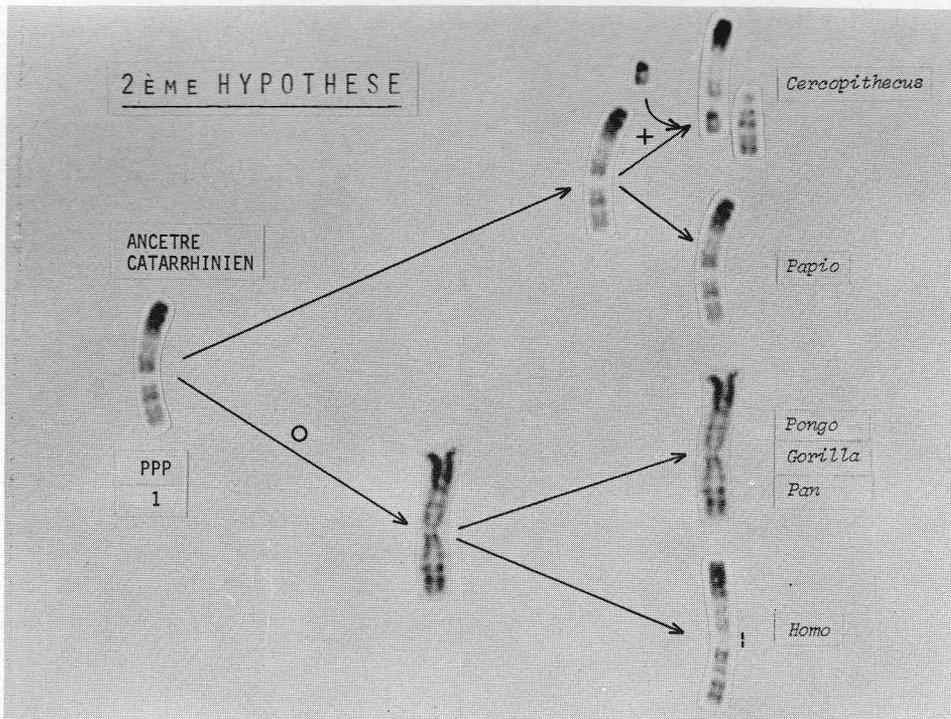


FIG. 7. — Hypothèses pour expliquer l'évolution du chromosome 1 chez les Primates :
 o : inversion paracentrique.
 * : fusion.
 + : fission.
 | : acquisition de matériel hétérochromatique.



Différents modèles peuvent être imaginés pour expliquer l'évolution du chromosome 1 à partir de cet ancêtre commun. Ils peuvent être regroupés en trois thèmes principaux, selon le ou les chromosomes ancestraux choisis (fig. 7) :

1. Dans une première hypothèse, le 1 ancestral correspond au 4 et au 13 du *Cercopthecus aethiops*. Il faut alors deux fusions indépendantes et une inversion paracentrique du 13. La première fusion se serait produite voici plus de 30 millions d'années chez un ancêtre commun aux grands singes et à l'homme. La deuxième fusion se serait produite récemment dans le phylum de *Papio*, après sa séparation de celui du cercopithèque. L'inversion paracentrique se serait produite chez les Hominidés à la même époque que la première fusion.

2. Dans une deuxième hypothèse, le chromosome ancestral serait celui de *Papio*. Il faut alors faire intervenir une fission et l'inversion paracentrique du bras court du 1.

3. Dans une troisième hypothèse, le chromosome ancestral serait le chromosome 1 des Pongidés. La fission se serait produite après la divergence entre le cercopithèque et le *Papio*, l'inversion paracentrique aurait eu lieu avant cette divergence.

Dans tous ces modèles, le chromosome 1 de l'homme aurait acquis tardivement du matériel hétérochromatique juxtacentromérique qui le distingue de celui des Pongidés.

Conclusion

On est donc amené à penser que l'origine des différences observées doit être recherchée au niveau de l'organisation interne et de la structure intime des chromosomes.

Il est vraisemblable que des messages se transmettent d'un site des chromosomes à un autre et que des mécanismes de régulation identiques à ceux que Jacob et Monod ont mis en évidence chez les bactéries, font également partie du patrimoine génétique humain.

Les travaux de KING et WILSON (1975) ont démontré qu'une quarantaine de protéines sont identiques à plus de 99% chez le chimpanzé et chez l'homme : ainsi sur une base faite de protéines de structures identiques se surimposent des organisations variées du matériel chromosomique qui se traduisent par la variabilité des caractères qu'on observe chez les espèces voisines.

BIBLIOGRAPHIE

- BETZ, A., C. TURLEAU, J. DE GROUCHY.
1974 Hétérozygotie et homozygotie pour une inversion péricentrique du 3 humain.
Ann. Génét., **17** : 77-80.
- DE GROUCHY, J.
1974 L'évolution des chromosomes.
La Recherche, **44** : 325-336.
- DE GROUCHY, J., C. TURLEAU, M. ROUBIN et M. KLEIN.
1972 Evolutions caryotypiques de l'homme et du chimpanzé. Etude comparative de topographies de bandes après dénaturation ménagée.
Ann. Génét., **15** : 79-84.
- DISTECHE, C., A. HAGELMEIJER, J. FREDERIC et D. PROGNEAUX.
1972 An abnormal large human chromosome identified as an end-to-end fusion of two X's by combined results of the new banding techniques and microdensity-metry.
Clin. Genet., **3** : 388-395.
- DUTRILLAUX, B. et J. LEJEUNE.
1971 Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain.
C. R. Acad. Sci (Paris), **272** : 2638-2640.
- FINAZ, C., NGUYEN VAN CONG, C. COCHET, J. FREZAL et J. DE GROUCHY.
1977 Histoire naturelle du chromosome 1 chez les primates.
Ann. Génét., **20 (2)** : 85-92.
- KING, M.-Cl. et A. C. WILSON.
1975 Evolution at two levels in humans and chimpanzees.
Science, **188** (4181) : 107-116.
- SMITH, N. G.
1967 Visual isolation in gulls.
Sci. American, **217** : 94-102.
- TURLEAU, C., J. DE GROUCHY et F. CHAVIN-COLIN.
1975 Inversion péricentrique du 3, homozygote et hétérozygote, et translation centromérique du 12 dans une famille d'orangs-outangs. Implications évolutives.
Ann. Génét., **18 (4)** : 227-233.

Adresse de l'auteur : Dr. Jean DE GROUCHY
Hôpital des Enfants malades
149, rue de Sèvres
F-75730 Paris Cedex 15.