

## Comparaison de la structure fine des chromatides d'*Homo sapiens* et de *Pan troglodytes*\*

Jérôme Lejeune, Bernard Dutrillaux, Marie Odile Rethoré  
et Marguerite Prieur

Chaire de Génétique Fondamentale, Institut de Progénèse, Paris

### Comparison of the Structure of Chromatids of *Homo sapiens* and *Pan troglodytes*

*Abstract.* Prometaphasic chromosomes of man and chimpanzee are compared, using R, Q, T and H-bands techniques. — Six pericentric inversions, one telomeric fusion-translocation, 4 intercalary deletions or insertions, 16 deletions or additions of terminal Q-bands, and an important variation of heterochromatin distinguish the 2 species. — The evolutive role of chromosomal rearrangements separating the 2 species is discussed with particular reference to the formation of human chromosome No 2.— The simultaneous analysis of human chromosomal pathology and of the chromosomal structures in primates should contribute to the understanding of accidental modifications of the genome and to the interpretation of their consequences.

### Introduction

Les ressemblances entre le caryotype de l'homme et celui du chimpanzé ont depuis longtemps retenu l'attention des cytogénétiens (Chiarelli, 1962; Hamerton *et al.* 1963; Ruffié *et al.*, 1970).

Récemment, de Grouchy et Turleau, utilisant la méthode de dénaturation ménagée montraient qu'en se basant sur les caractères morphologiques les plus apparents, on pouvait penser que les caryotypes des 2 espèces ne différaient que par un nombre réduit de remaniements chromosomiques (Grouchy *et al.*, 1972). Dans notre étude, une analyse fine des bandes de chromosomes prométaphasiques, par différentes méthodes de marquage permet de préciser et de comparer exactement la morphologie des chromosomes des 2 espèces. Ainsi sont confirmées les différences majeures déjà signalées par de Grouchy *et al.* (1972) et sont mises en évidence d'autres différences, plus fines et plus nombreuses.

### Matériel et méthodes

Les examens cytogénétiques ont été effectués après culture de cellules sanguines, selon la microméthode habituelle (Turpin et Lejeune, 1965). Dans ces conditions,

\* Travail de l'E.R.A. No 47 du C.N.R.S.

la pousse des cellules de chimpanzé a été tout à fait comparable à celle des cellules humaines. Cinq femelles et un mâle de chimpanzés (*Pan troglodytes*) ont été examinés.

### Méthodes de marquage chromosomique

#### 1. Dénaturation ménagée bandes R (Dutrillaux et Lejeune, 1971)

Afin de les comparer aux résultats précédemment obtenus chez l'homme (Priour *et al.*, 1973) nous avons systématiquement étudié des prométaphases de cellules de chimpanzé.

Les préparations fixées et séchées sont plongées dans du liquide de Earle maintenu à 87°, réglé par l'adjonction de phosphate disodique à un pH compris entre 5,1 et 6,5. La durée de ce traitement est fonction du temps écoulé depuis l'obtention des préparations. Pour des lames fraîchement préparées, la dénaturation doit être prolongée pendant 1 à 2 heures. Pour des lames obtenues plusieurs jours auparavant, le temps de dénaturation peut être fortement raccourci, à 10 ou 20 min. Le maximum de bandes est obtenu avec des lames fraîchement préparées et traitées longtemps.

Les lames sont ensuite rincées rapidement à l'eau courante et colorées pendant 10 min par le mélange de Giemsa, dans les conditions habituelles (solution commerciale de Giemsa: 4 vol., tampon phosphate de pH 6,7: 4 vol., eau distillée: 92 vol.).

Si les préparations sont trop faiblement colorées, on peut les recolorer à un PH plus alcalin, autour de 7,5.

L'observation microscopique et la prise de photographies s'effectuent en microscopie ordinaire, avec éclairage en contraste de phase et emploi d'un filtre orange (film microfile et papier G3 Kodak).

#### 2. Coloration par la moutarde de Quinacrine: bandes Q

La technique utilisée est celle décrite par Caspersson *et al.* (1970). Les lames fixées et séchées à l'air libre sont hydratées par 3 bains d'alcool, de quelques minutes chacun, titrant 90° puis 70°, et enfin 50°. Elles sont ensuite plongées dans un bain de tampon phosphate de pH 6,7, pendant quelques minutes, et colorées pendant 20 mn par une solution aqueuse de moutarde de Quinacrine à la concentration de 5 mg pour 100 ml. Elles sont enfin lavées dans le tampon phosphate de pH 6,7 et recouvertes d'une lamelle. L'observation est faite en fluorescence (excitation par U.V.). La photographie est réalisée avec un film microfile (exposition 3 mn, tirage sur papier G3 Kodak).

#### 3. Coloration des bandes terminales: bandes T (Dutrillaux 1973)

Chez le chimpanzé, cette technique, comme la suivante, n'a été appliquée que sur deux femelles.

a) *Traitement thermique.* Les lames sont plongées dans un bac maintenu à 87°, contenant 3 ml de solution commerciale de Giemsa, 3 ml de tampon phosphate de pH 6,7 et 94 ml d'eau distillée.

Selon les préparations, ce traitement peut être poursuivi pendant 10 à 30 mn.

b) *Coloration par l'acridine orange.* Les lames sont ensuite décolorées par l'alcool à 90° puis réhydratées par des bains d'alcool à 70° et 50°. Elles sont ensuite abondamment rincées à l'eau distillée, et colorées pendant 20 mn. dans une solution d'acridine orange à 5 mg pour 100 ml de tampon phosphate de pH 6,7 (Couturier *et al.*, 1973).

L'observation s'effectue en fluorescence. La coloration des extrémités terminales se renforçant après irradiation U.V., il peut être utile d'irradier la mitose

choisie pendant quelques minutes avant de la photographier (Temps d'exposition 2 mn à 2 mn 30 film Kodak microfile-papier Kodak G3).

#### 4. Coloration de certaines régions «hétérochromatiques» (Bandes H)

La technique utilisée a été décrite par Gagné et Laberge (1972). Elle consiste à colorer les préparations pendant 5 à 10 mn sans aucun prétraitement, dans la solution suivante:

— solution commerciale de Giemsa (2%) dans une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 12  $\text{H}_2\text{O}$  à 0,1%. Le pH est ajusté à 11,6 par adjonction de NaOH.

En plus de la forte coloration de la constriction secondaire du chromosome 9, décrite par Gagné et Laberge (1972), nous avons assez régulièrement observé chez l'homme la coloration d'un certain nombre de segments que nous analyserons plus loin.

Une technique identique a été utilisée chez le chimpanzé, et de plus, nous avons effectué secondairement une coloration par l'acridine orange (Couturier *et al.*, 1973) des mêmes métaphases, afin de reconnaître précisément les chromosomes portant les régions «hétérochromatiques» intensément colorées.

## Résultats

### Présentation des illustrations

Les figures 1 à 5 représentent les chromosomes étudiés par ces 4 techniques.

Le schéma de gauche indique la nomenclature des chromosomes humains. Conformément à la nomenclature de Paris (1971); chaque bras, symbolisé par — p — pour le bras court et par — q — pour le bras long, est divisé en un certain nombre de régions. Ces régions sont divisées en bandes, elles mêmes subdivisées en sous-bandes.

A droite du schéma et sur une même ligne horizontale on trouve d'abord deux images de dénaturation ménagée (Bandes R). Le chromosome de gauche est humain, et celui de droite est le chromosome analogue du chimpanzé. Le deuxième groupe, homme à gauche, chimpanzé à droite, révèle les bandes Q; le troisième les bandes T et le quatrième les bandes H.

### Comparaison des chromosomes

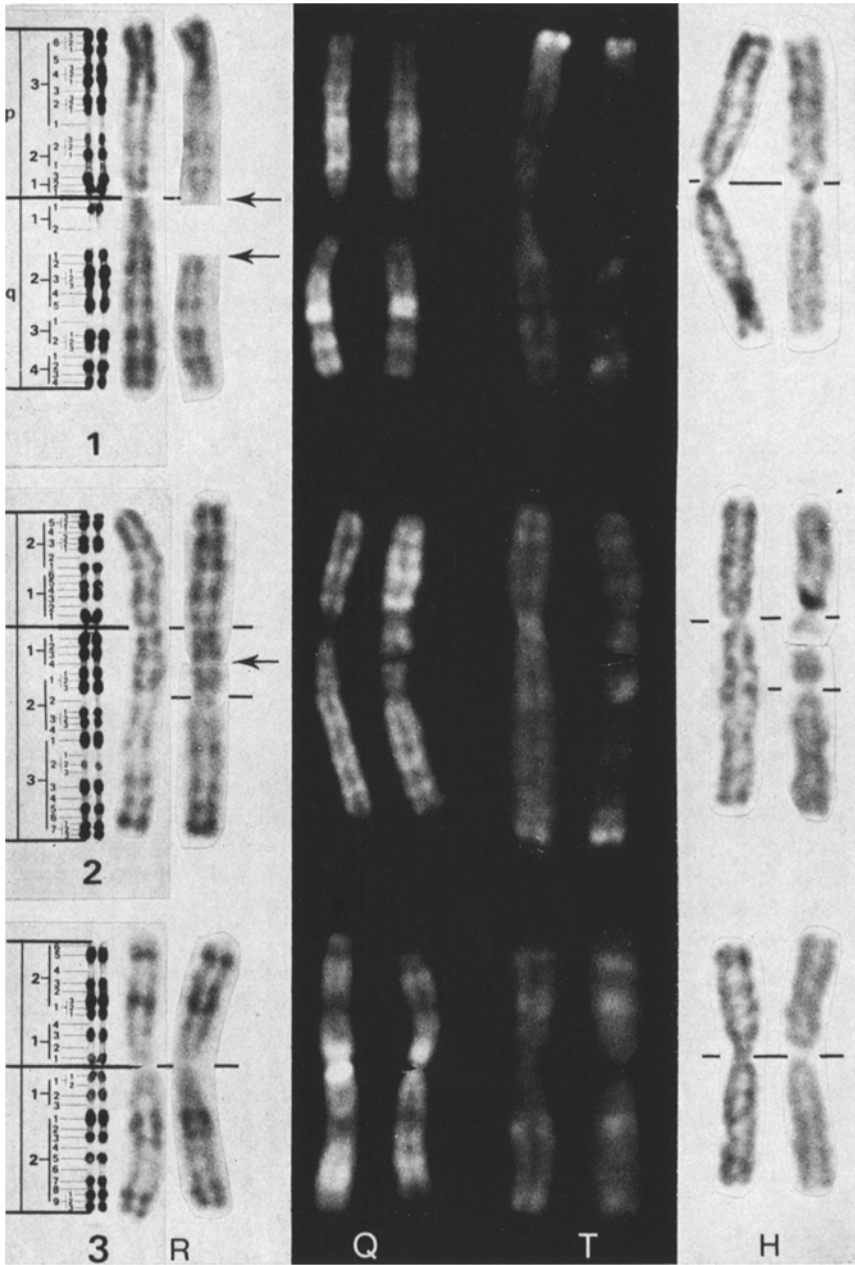
Pour chaque élément, la nomenclature des chromosomes humains est prise comme référence.

#### Chromosomes 1

*Bandes R et Q*: bras courts: identiques; bras longs: absence de la région q1 et des bandes q21 et q22; chez le chimpanzé, le reste étant identique.

*Bandes T*: identiques.

*Bandes H*: faible marquage juxtacentromérique, non discriminant.



Figs. 1—5. Comparaison des chromosomes de l'homme et du chimpanzé (*Pan troglodytes*). De gauche à droite, analyse en bandes R, Q, T et H. Pour chaque marquage, le chromosome humain est à gauche et celui du chimpanzé à droite. A l'extrême gauche le schéma représente la nomenclature établie antérieurement chez l'homme. — Les flèches noires indiquent les points de cassure des remaniements séparant les deux espèces, les flèches blanches, les bandes Q terminales surnuméraires chez le chimpanzé

## Chromosomes 2

Chez le chimpanzé deux éléments correspondent respectivement au bras court et au bras long du 2. En accord avec Grouchy *et al.* (1972), nous les appelons 2p et 2q.

*Bandes R et Q*: Le chromosome 2p est, par son bras long, identique à tout le bras court du 2 humain. La bande p11 est toutefois plus petite chez le chimpanzé. Le bras court du 2p correspond aux bandes q11, q12 et q13 de la partie proximale du bras long du 2 humain.

*Le chromosome 2q* correspond au reste du bras long du 2 humain (de q21.1 à q37.3). Alors que le 2p a son centromère au même endroit que le 2 humain, le 2q possède un centromère au niveau de la bande q22.

*Bandes T*: identiques. — Seul le télomère du bras long du 2q est marqué, comme chez l'homme.

*Bandes H*: La bande juxtacentrique du bras long du chromosome 2p est marquée. Cette bande correspond à la p11 qui n'est pas marquée chez l'homme.

## Chromosomes 3

*Bandes R, Q, T et H*: identiques.

## Chromosomes 4

*Bandes R et Q*: bras courts: bandes identiques de p16 à p15.1. — Bras longs: bandes identiques de q35 à q22.

Le segment intermédiaire est identique dans les deux espèces mais inversé; les points de remaniement siègent respectivement dans les bandes p15.1 et q22.

*Bandes T*: identiques.

*Bandes H*: marquage juxtacentromérique du bras long d'un 4 (ou d'un 5) chez l'homme et non chez le chimpanzé.

## Chromosomes 5

*Bandes R et Q*: bras courts: bandes identiques de p15.3 à p14. — Bras longs: bandes identiques de q35.3 à q14. Le segment intermédiaire est identique dans les deux espèces mais inversé. Les points de remaniements siègent respectivement en p14 et q14.

*Bandes T et H*: identiques.

## Chromosomes 6

*Bandes R, T, H*: identiques.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé présence d'une bande distale supplémentaire sur le bras court. Appellation proposée p26.

## Chromosomes 7

*Bandes R*: identiques.

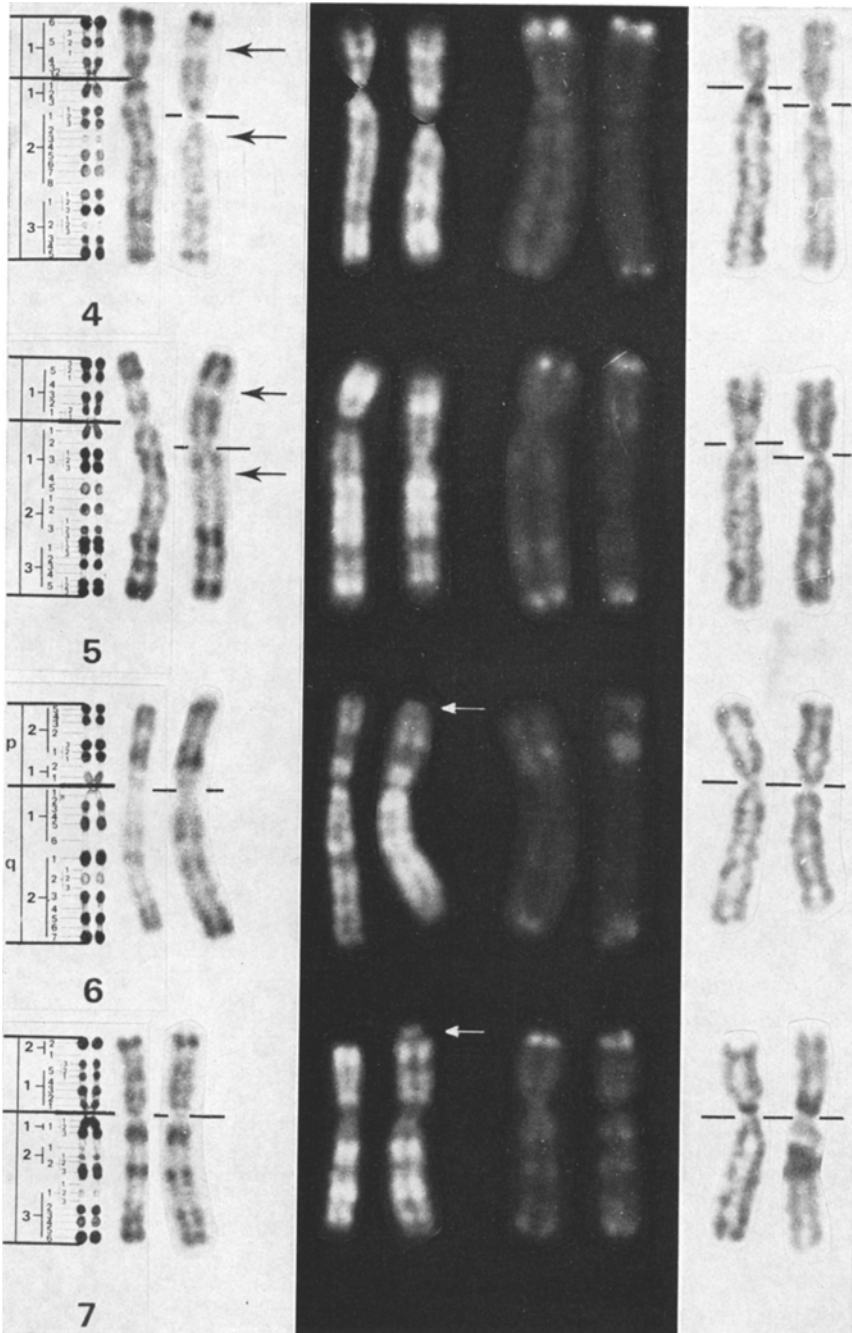


Fig. 2

Cependant chez le chimpanzé on note une bande supplémentaire pâle, entre le centromère et p11; cette bande est peu fluorescente en Bandes Q.

*Bandes Q*: Chez le chimpanzé il existe une bande supplémentaire petite mais très fluorescente à l'extrémité du bras court — Appellation proposée p23.

*Bandes T*: identiques.

*Bandes H*: marquage juxtacentromérique du bras court, plus étendu chez le chimpanzé.

#### Chromosomes 8

*Bandes R*: identiques.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, bande supplémentaire très fluorescente à l'extrémité du bras court (à peine visible en bandes R). — Appellation proposée p24.

*Bandes T et H*: identiques.

#### Chromosomes 9

*Bandes R et Q*: bras courts identiques de p24 à p13; bras longs identiques de q34.3 à q22.3. Les segments intermédiaires ne correspondent pas et sont peut être d'origine différente, par suite d'une translocation intercalaire.

*Bandes T*: identiques.

*Bandes H*: chez l'homme, marquage important correspondant à la constriction secondaire et s'étendant légèrement au delà.

Absence de la constriction secondaire chez le chimpanzé, mais présence d'un léger marquage sur le bras long.

#### Chromosomes 10

*Bandes R, T et H*: identiques.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, bande supplémentaire à l'extrémité du bras court. — Appellation proposée p16.

#### Chromosomes 11

*Bandes R*: identiques.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, une bande terminale supplémentaire sur le bras court — Appellation proposée p16.

*Bandes T et H*: identiques.

#### Chromosomes 12

*Bandes R*: bras courts identiques de p13 à p12.1; et bras longs identiques de q24.5 à q14; inversion du segment intermédiaire. Les points de remaniement siègent respectivement en p12.1 et q14.

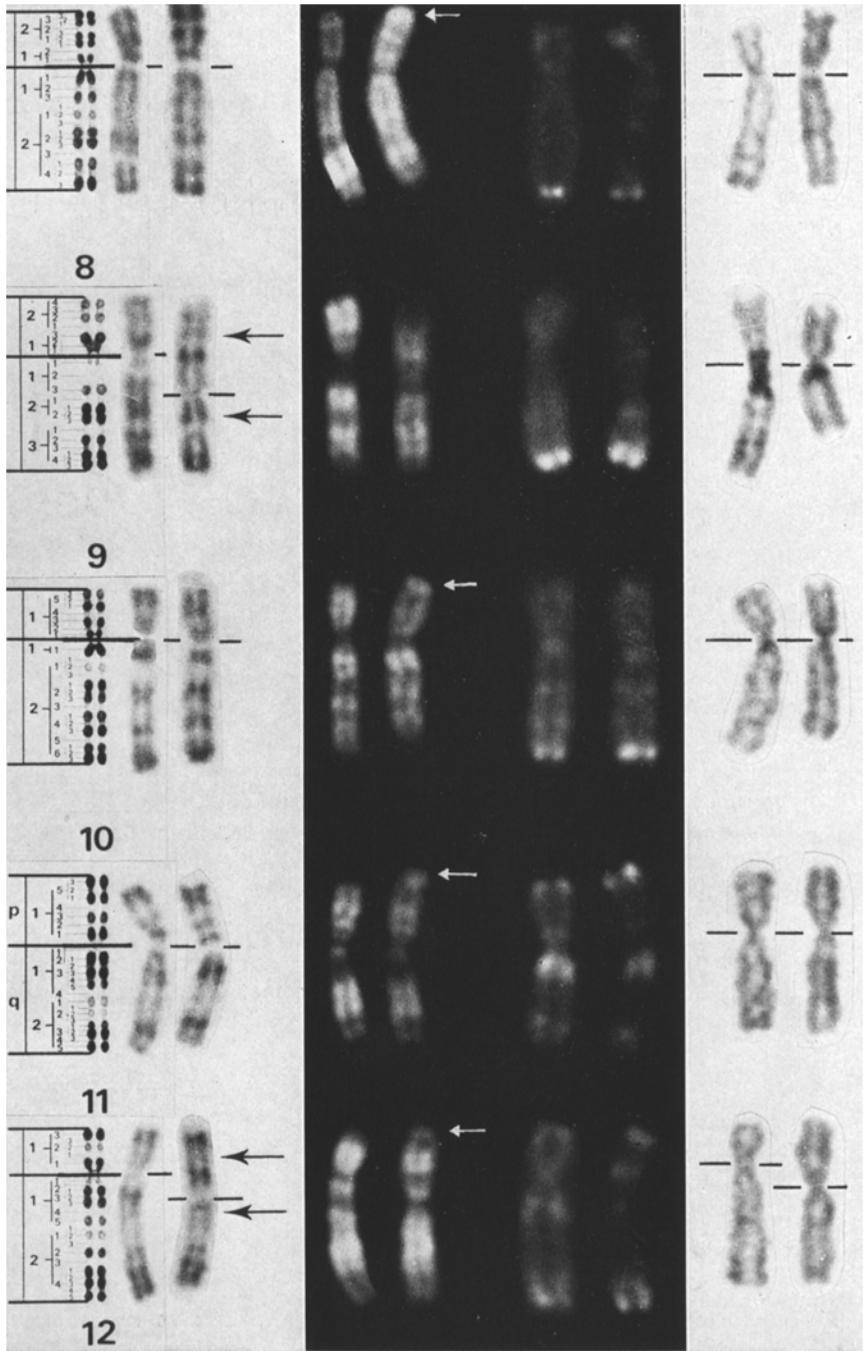


Fig. 3



*Bandes Q*: chez le chimpanzé, une bande terminale supplémentaire, fluorescente sur le bras court — Appellation proposée p14.

*Bandes T et H*: identiques.

#### Chromosomes 13

*Bandes R et Q*: chez le chimpanzé, deux bandes supplémentaires situées entre q14.3 et q21.1. Le reste du bras long est identique.

*Bandes R, Q, T et H*: bras courts variables, mais généralement plus importants chez le chimpanzé.

#### Chromosomes 14

Identiques avec toutes les méthodes, à l'exception des bras courts, généralement plus importants chez le chimpanzé.

#### Chromosomes 15

*Bandes R et Q*: chez le chimpanzé absence d'une ou deux bandes (q11 et q12).

*Bandes T*: identiques.

*Bandes H*: partie juxtacentromérique du bras long bien marquée chez le chimpanzé seulement. Les bras courts sont variables.

#### Chromosomes 16

*Bandes R*: identiques, à l'exception de la constriction secondaire, toujours réduite chez le chimpanzé, et située sur le bras court.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, bande supplémentaire à l'extrémité du bras court et du bras long. — Appellations proposées, p14 et q25.

*Bandes T*: identiques.

*Bandes H*: marquage sur le bras court, au niveau de la constriction secondaire, chez le chimpanzé seulement.

#### Chromosomes 17

*Bandes R*: bras longs identiques de q25 à q22. — Inversion péri-centrique du segment de p12 à q21.3.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé bande supplémentaire à l'extrémité du bras court et du bras long. — Appellations proposées p14 et q26.

*Bandes T*: identiques.

*Bandes H*: marquage juxtacentromérique sur le bras court chez l'homme, sur le bras long chez le chimpanzé, confirmant l'inversion péri-centrique.

#### Chromosomes 18

*Bandes R*: les bras longs sont identiques de q23 à q11; inversion péri-centrique du segment de p11.3 à q11, et chez le chimpanzé, addition

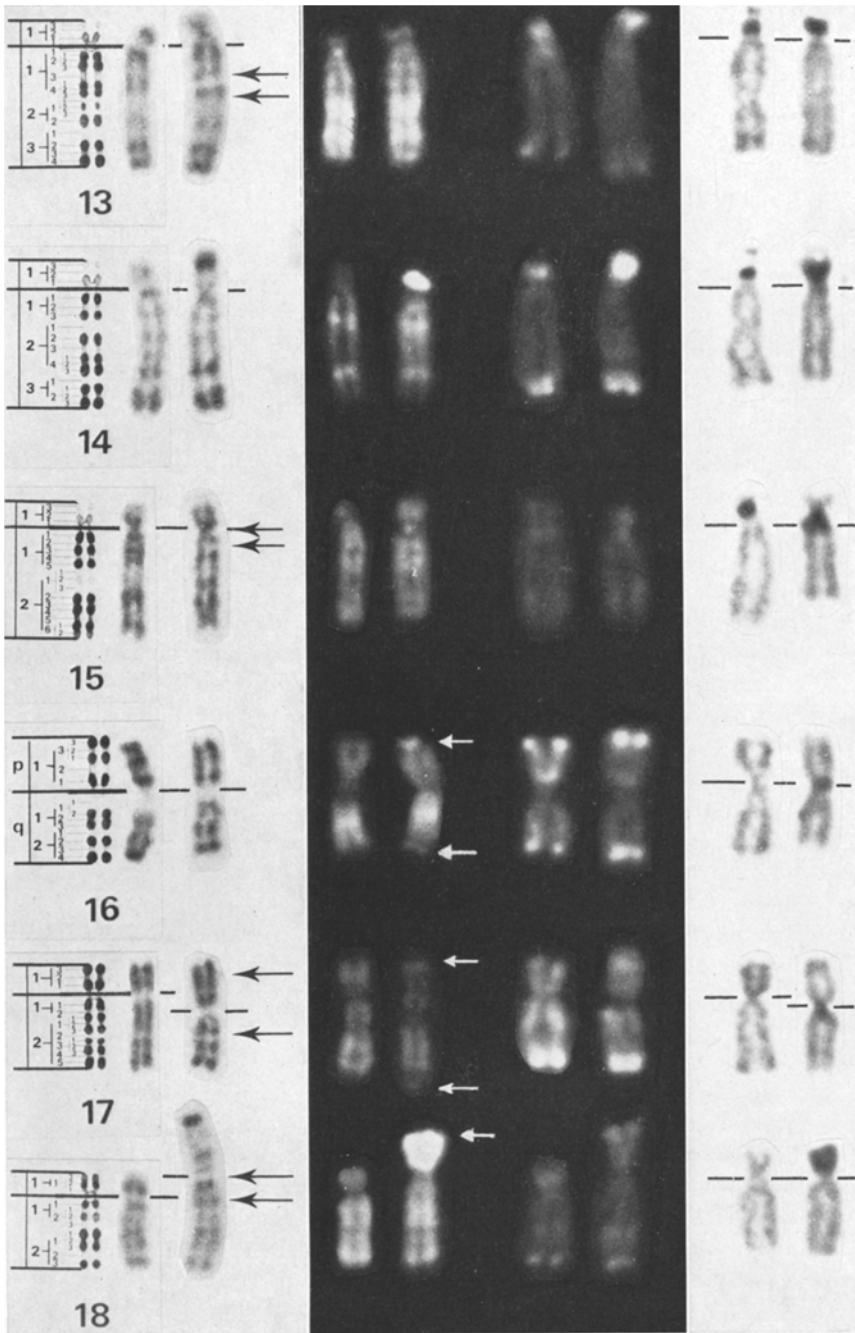


Fig. 4

de matériel hétérochromatique variable à l'extrémité du bras court.  
— Appellation proposée p12.

*Bandes Q*: la bande p12 variable émet une fluorescence très intense, rappelant parfois celle du bras long de l'Y humain.

*Bandes T*: identiques pour le bras long, variable pour le bras court chez le chimpanzé.

*Bandes H*: marquage très intense du bras court chez le chimpanzé.

#### Chromosomes 19

*Bandes R*: identiques.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, il existe une bande terminale supplémentaire sur le bras court et sur le bras long. — Appellations proposées p14 et q14.

*Bandes T et H*: identiques.

#### Chromosomes 20

*Bandes R*: identiques.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, bande terminale supplémentaire, discrète sur le bras court, intense sur le bras long. — Appellations proposées p14 et q14.

*Bandes T et H*: identiques.

#### Chromosomes 21

*Bandes R*: bras longs identiques. Les bras courts sont variables, le marquage est en moyenne plus important chez le chimpanzé.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, présence d'une bande terminale supplémentaire sur le bras long. — Appellation proposée q23.

*Bandes T et H*: identiques, à l'exception des bras courts, variables.

#### Chromosomes 22

*Bandes R, T et H*: bras longs identiques. Les bras courts sont variables; le marquage est en moyenne plus intense chez le chimpanzé.

*Bandes Q*: chez le chimpanzé, présence d'une bande supplémentaire à l'extrémité du bras long. — Appellation proposée q14.

#### Chromosomes X

*Bandes R, Q, T et H*: identiques.

#### Chromosomes Y

*Bandes R*: le bras long est nettement plus petit chez le chimpanzé.

*Bandes Q*: absence de segment très fluorescent chez le chimpanzé.

*Bandes T et H*: non étudiées.

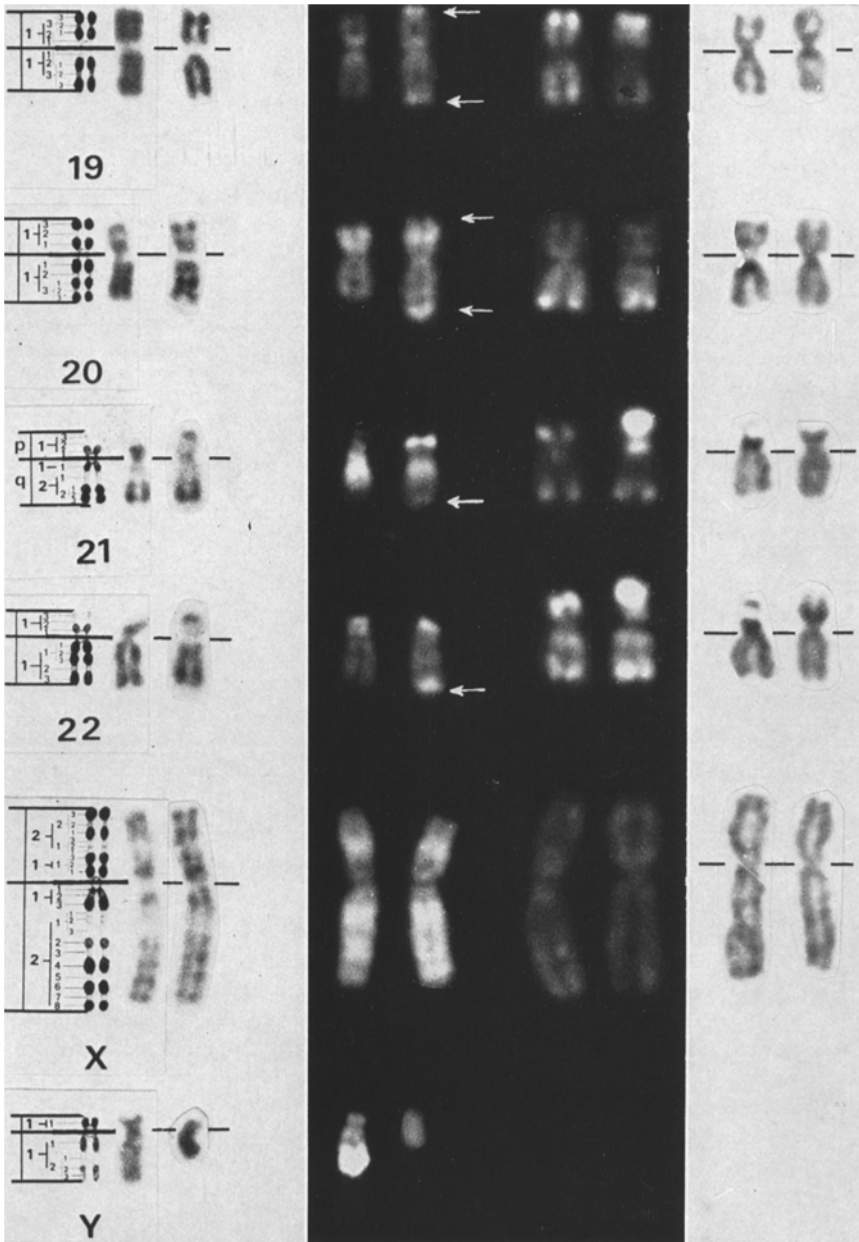


Fig. 5

### Remarques

Les études antérieures par la seule technique de bandes R (Grouchy *et al.*, 1972) et par la seule technique de bandes Q (Pearson, 1972) laissaient apparaître de graves divergences d'interprétation. En effet, l'analyse des bandes R met en évidence des analogies de structure alors que l'analyse des bandes Q révèle des bandes terminales supplémentaires chez le chimpanzé. Ainsi la morphologie des petits éléments comme les 19, 20, 21 et 22 est apparemment très différente d'une espèce à l'autre en bandes Q, alors qu'elle est identique en bande R ou T.

Il existe au total trois types de différences: les remaniements de structure (inversions péricentriques, fusion télomérique, et insertions ou délétions), la présence ou l'absence de bandes Q terminales et les variations de l'«hétérochromatine». Pour plusieurs chromosomes on observe une association de ces différents changements.

#### 1. Les remaniements de structure

##### Inversions péricentriques

Ce type de remaniement, dont l'importance a été soulignée par Grouchy *et al.* (1972) atteint sûrement les chromosomes 4, 5, 12, 16, 17 et 18.

Pour l'un des B, probablement le 4, il s'accompagne de la modification d'une bande H péri-centromérique, visible chez l'homme seulement (fig. 2).

Pour le 18, il est associé à l'«adjonction» d'«hétérochromatine» sur le bras court, chez le chimpanzé, réalisant un acrocentrique au bras court hétérochromatique variable (fig. 4).

Pour les 12, 16 et 17, on observe à côté de l'inversion péricentrique, une ou 2 bandes Q terminales en plus chez le chimpanzé (fig. 3 et 4).

##### Fusion télomérique

Ce seul exemple de translocation est décelé. Les structures observées sur le 2p et le 2q du chimpanzé se retrouvent intégralement sur le chromosome 2 humain. On peut donc supposer que le 2 humain résulte de la fusion termino-terminale de ces 2 éléments.

##### Insertions ou délétions intercalaires

Elles portent toutes sur un nombre restreint de bandes: deux bandes pour le chromosome 1, quelques bandes pour le 9, et une ou 2 bandes pour le 15, en plus chez l'homme; 2 bandes pour le 13, en plus chez le chimpanzé.

Le remaniement touchant le 9 est peut être assez complexe, et échappe actuellement à toute analyse précise.

Pour le 15, on note l'existence d'une bande H située sur la partie proximale du bras long, chez le chimpanzé seulement. Le remaniement est donc peut être plus complexe qu'une seule insertion-délétion intercalaire, mais peut résulter d'une invesion péricentrique.

### 2. *Addition ou délétion de bandes Q terminales*

Chez l'homme, les structures terminales de tous les chromosomes correspondent à des bandes R (ou T), à l'exception du bras court du chromosome 3.

Lorsqu'on utilise le seul marquage T, les bandes terminales apparaissent rigoureusement identiques (fig. 1 à 5). On peut donc supposer qu'il s'agit de constituants chromosomiques particulièrement stables. Par contre, si l'on utilise le marquage Q, on observe, chez le chimpanzé seulement, de petites bandes terminales sur le bras court de tous les chromosomes C, à l'exception du 9 et de l'X, et sur les 16, 17, 19, 20, 21 et 22. La constitution de ces bandes Q terminales est inconnue, mais il est intéressant de constater qu'elles apparaissent toujours à une courte distance du centromère. D'autre part, elles sont généralement étroites, et se rejoignent d'une chromatide à l'autre.

### 3. *Variation de l'hétérochromatine*

#### Constrictions secondaires

Les constrictions secondaires, présentes sur le bras long des chromosomes 1, 9 et 16 de l'homme font défaut chez le chimpanzé. Chez ce dernier une constriction secondaire sur le bras court du 16, traduit vraisemblablement une petite inversion péricentrique.

#### Bandes H

Ce marquage met en évidence un matériel chromosomique assez variable.

On l'observe chez le chimpanzé seulement, sur les chromosomes 2p, 15, 16 et 18, et chez l'homme seulement sur le chromosome 4 (ou 5).

Le marquage du bras court des chromosomes 7 est plus important chez le chimpanzé. Celui du chromosome 9 est plus important chez l'homme, puisqu'il recouvre toute la constriction secondaire qui fait défaut chez le chimpanzé.

Pour les chromosomes 17, le changement de position de la bande H confirme l'hypothèse de l'inversion péricentrique.

#### Bras courts des chromosomes acrocentriques

Le matériel situé sur les bras courts des acrocentriques est en règle plus abondant chez le chimpanzé. De plus, les variations d'un élément

à l'autre de la même paire, constatées chez l'une et l'autre espèce, sont d'une plus grande amplitude chez le chimpanzé.

Le chromosome 18 du chimpanzé semble l'équivalent d'un acrocentrique, portant de longs filaments et de gros satellites sur son bras court. La fluorescence Q de ce segment, très intense, est comparable à celle de la partie distale du bras long de l'Y de l'homme (fig. 4 et 5).

Au total, il existe de grandes analogies entre les caryotypes. Cependant, l'analyse fine des chromatides avec différentes techniques de marquage montre qu'il n'y a que 3 chromosomes identiques en tous points: les 3, 14 et X.

Si l'on fait abstraction de la variation de l'hétérochromatine et des bandes Q terminales, les variations quantitatives de matériel chromosomique sont minimales. Elles semblent résulter uniquement de petites insertions ou délétions intercalaires, atteignant les chromosomes 1, 9, 13 et 15. On peut ainsi estimer que le chimpanzé possède 2 bandes en plus sur le 13 et en a perdu, en tout, 6 ou 7 sur les 1, 9 et 15.

Dans la mesure où les bandes excédentaires du 13 ne correspondent pas à la déficience constatée sur le 1, le 9 ou le 15, on peut donc considérer que les caryotypes diffèrent, quantitativement, par 9 bandes au plus.

### Discussion

Pour la clarté de la discussion les différences que nous venons de signaler, peuvent être classées d'après leurs effets prévisibles: «quantitatifs» «cloisonnants» ou «modifiants».

#### *I. Les effets «quantitatifs»*

Au cours de l'évolution des deux espèces, la perte ou le gain de segments particuliers du génome se sont certainement produits, comme le prouvent les différences quantitatives notées sur le 1, le 9, le 13, le 15, sur les bandes Q terminales, et sur les régions hétérochromatiques.

Si l'effet phénotypique de ces changements ne peut être précisé, puisque le contenu génétique des segments en cause n'est pas connu, il serait fort imprudent de sous-estimer leur importance évolutive. Que nous n'en puissions rien dire actuellement n'autorise pas à les tenir pour négligeables.

#### *II. Les effets «cloisonnants»*

Tout remaniement de structure d'une certaine dimension trouble plus ou moins gravement la méiose chez l'hétérozygote, soit par les malségrégations (Lejeune *et al.*, 1970) des translocations réciproques, par l'aneusomie de recombinaison (Lejeune et Berger, 1965) dans les remaniements complexes ou encore l'effet interchromosomique (Dutrillaux et Lejeune, 1970) des diverses aberrations de structure.

Il s'en suit que les hétérozygotes de structure souffrent d'un désavantage sélectif par une diminution de leur fertilité.

Cette barrière sélective, en contradiction flagrante avec le, postulat néo-Darwinien, ne peut être surmontée que par le passage à l'homozygotie.

Il est alors aisé de démontrer que la probabilité d'établissement d'une nouveauté chromosomique dépend étroitement du degré d'homogamie de la population dans laquelle elle survient et que l'éventualité d'une spéciation d'emblée par couple unique fait nécessairement partie de l'ensemble des solutions (Lejeune, 1968).

La majorité des remaniements chromosomiques a donc un effet « cloisonnant » équivalent à un morcellement génétique et il est raisonnable de penser que cette « spéciation » chromosomique précède la « raciation » néo-Darwinienne par dérive génique et mutation-sélection.

Bien que les fusions centriques et les translocations réciproques soient les accidents les plus fréquents chez l'homme, ces remaniements n'ont semble-t-il pas joué dans la différenciation des deux espèces.

Par contre, six inversions péricentriques ainsi que de petites délétions, insertions etc. séparent l'homme du Chimpanzé.

### III. Les effets « modifiants »

Si les remaniements de structure sont incontestablement « cloisonnants », ils n'entraînent guère de « nouveautés ». Les hétérozygotes de structure connus chez l'homme ne portent en général aucune marque phénotypique qu'il s'agisse de fusions centriques, de translocations réciproques, d'inversions péricentriques ou même d'insertions (Rethoré *et al.*, 1972).

Reste la possibilité d'un effet de position, bien connu chez *Drosophila* (Sturtevant, 1925) ou chez *Oenothera* (Catcheside, 1947). Cet effet de position pourrait résulter soit d'une contiguité nouvelle, le remaniement rapprochant l'un de l'autre des gènes habituellement séparés (Lewis, 1950, 1955), soit d'un effet de régulation, comme les panachures résultant d'une contiguité avec une région hétérochromatique (Catcheside, 1947; Dubinin et Sidorof, 1935).

Peut être les inversions paracentriques, comme le caractère *Dichaete* (lié à une inversion paracentrique du bras gauche du chromosome III chez la *Drosophile*) suggèrent-elles une autre possibilité: l'ordre de lecture des gènes. On pourrait supposer en effet que la lecture des gènes d'un chromosome est séquentielle, du centromère vers les télomères (ou vice-versa) ce qui serait en accord avec les séquences de replication démontrées par Lima de Faria et Jaworska (1972). Dans ce cas, les translocations réciproques ou les inversions péricentriques ne pertur-



beraient pas cet ordre, alors que les inversions paracentriques le changeraient nécessairement.

Ainsi certains types de remaniements pourraient cumuler des effets «cloisonnants» par trouble de la méiose et des effets «modifiants» par changement des séquences de lecture. Un exemple en pourrait être l'apparente fusion télomérique entre le 2p et le 2q de *Pan* correspondant au chromosome 2 humain.

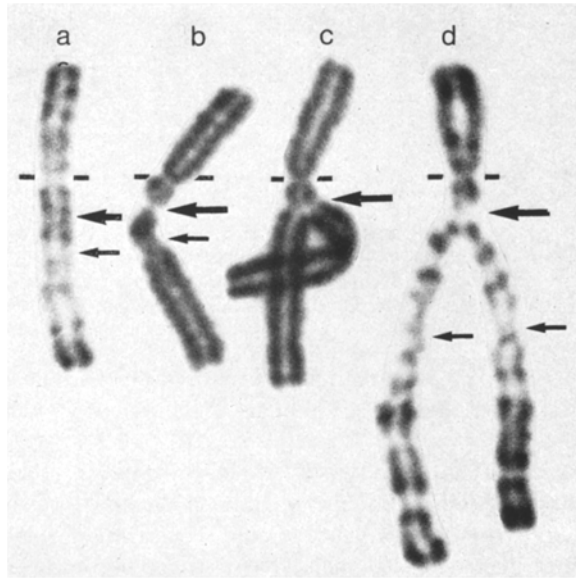


Fig. 6a—d. Différents aspects du chromosome 2 humain (a) normal (bandes R). (b) lacune du bras long et point de constriction sous-jacent (coloration standard). (c) endoreduplication du segment situé après la lacune (coloration standard). (d) endoreduplication et aspect moniliforme de ce segment (bandes R). La flèche la plus grosse indique l'emplacement de la lacune et la plus petite, la position du reliquat centromérique présumé

#### a) Pathologie du chromosome 2 humain

1. *Endoreduplication sélective et lacune du 2* (fig. 6). Comme nous l'avons précédemment signalé, l'endoreduplication sélective du bras long du 2 (fig. 6c) peut survenir chez des sujets porteurs d'une «lacune» juxtacentromérique. Cette lacune (fig. 6b), génétiquement transmissible (Lejeune *et al.*, 1968) et observée sur de nombreux cas (Raoul, 1970) siège au niveau de la fusion télomérique présumée du 2p et du 2q du Chimpanzé.

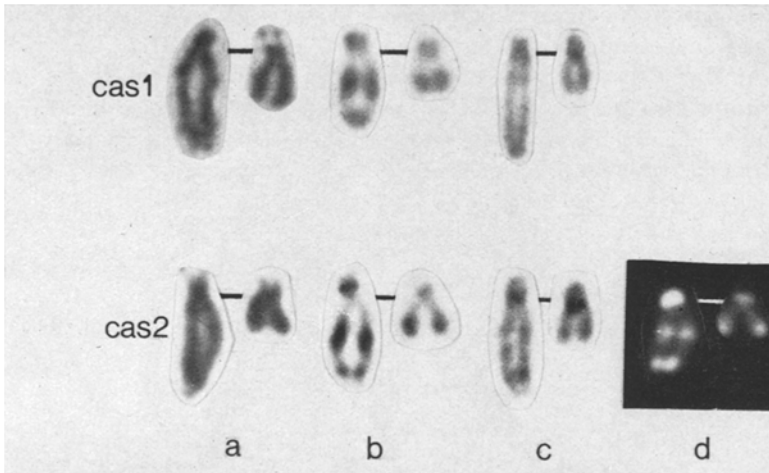


Fig. 7a—d. Montage de deux cas de translocation  $t(21;21)$   
 (a) après coloration standard, (b) après dénaturation ménagée (bandes R), (c) après mise en évidence des bandes C, (d) après mise en évidence des bandes T

On peut alors supposer que, chez les sujets porteurs de la «lacune», cette fusion est mal consolidée, d'où la duplication asynchrone de la partie distale.

2. *Persistence d'un centromère intercalaire imparfait.* Dans quelques images, il est possible de reconnaître, après la «lacune», un second point particulier (fig. 6b) ressemblant à une constriction centromérique. Dans quelques cas exceptionnels d'aspect moniliforme du segment endorédupliqué, il est possible de déceler une convergence des chromatides en ce même point particulier. L'analyse des bandes montre que ce point est situé au niveau du centromère du 2q du Chimpanzé (fig. 6d).

Cette zone très particulière pourrait être un centromère imparfait contrôlant partiellement la replication chromatidienne (d'où l'endoréduplication sélective) mais ne possédant pas de fonction de ségrégation puisque le 2 humain ne se comporte nullement comme un dicentrique.

Il se pourrait cependant que cette fonction de ségrégation ne fût point définitivement abolie, ce qui pourrait expliquer la persistance en culture de grands éléments apparemment acentriques.

#### b) Effets d'une fusion télomérique de novo

Ce rappel de la pathologie du chromosome 2 humain n'est pas en désaccord avec l'hypothèse d'une fusion télomérique du 2p et du 2q

mais soulève la difficulté supplémentaire d'une forme de passage dotée d'un chromosome 2 dicentrique. Il se pourrait cependant que les fusions télomériques puissent inhiber d'emblée l'un des centromères intéressés. Dans deux cas de trisomie 21 (Lejeune *et al.*, 1973, et cas non publié I.P. No 12513 observé en collaboration avec le docteur M. Bortch-Sandhoff) par fusion télomérique 21-21, nous avons observé en effet que seul l'un des centromères reste actif, le second perdant toute fonction de ségrégation, mais conservant pourtant une certaine propriété de rapprocher les chromatides, d'où une forme en «tonneau très caractéristique (fig. 7). Ce mécanisme n'est peut être pas exceptionnel puisque Vogel (1972) a noté lui aussi une trisomie 21 par translocation 21-21 terminale.

#### Régulation génique intrachromosomique

Si l'ordre de lecture des gènes se fait selon une direction privilégiée, du centromère vers les télomères (ou vice versa), une fusion télomérique avec inhibition de l'un des centromères change profondément la régulation.

Dans le cas du chromosome 2, l'inhibition du centromère du 2q du Chimpanzé aurait deux conséquences :

1. l'ensemble du 2q serait entièrement régulé par le centromère du 2p.
2. le bras court du 2q serait lu à rebours.
3. les gènes terminaux du bras court du 2p et du bras court du 2q subirait un effet de position par contiguité.

Ainsi, sans aucun changement de matériel génétique, si ce n'est l'élimination des télomères, un remaniement de ce type pourrait-il cumuler des effets nécessaires à une spéciation d'emblée : effets cloisonnants et effets modifiants simultanés.

#### Conclusion

Cette comparaison des caryotypes de l'homme et du Chimpanzé permet quelques conclusions préliminaires.

1. Les remaniements intra-chromosomiques qui séparent les deux espèces sont tous du type «cloisonnant». Il en résulte que l'hypothèse néo-Darwinienne d'une évolution progressive par nappes entières est en désaccord avec les faits observés. Le désavantage sélectif des hétérozygotes de structure impose en effet une homogamie intense de groupes extrêmement restreints, voire une spéciation d'emblée par couple unique.

2. Les changements quantitatifs ont du jouer un rôle dont nous ne pouvons mesurer actuellement l'importance.

3. La possibilité de changements chromosomiques, d'emblée «cloisonnants» et d'emblée «modifiants» est évoquée à propos de la fusion télomérique supposée du 2p et du 2q du Chimpanzé correspondant au 2 humain. Cette éventualité correspondrait à une régulation intra chromosomique qui commanderait le fonctionnement des gènes aussi bien que la séquence selon laquelle chacun d'eux entrerait en fonction.

4. Les accidents chromosomiques survenant actuellement chez l'homme pourraient permettre d'analyser a posteriori des événements fort anciens, tels la lacune du 2 déjà citée, ou l'inversion du 10 constatée chez l'homme (Dutrillaux *et al.*, 1973) reproduisant curieusement une image observée par Turleau *et al.* (1972) chez le gorille.

Ainsi, l'analyse convergente de la pathologie chromosomique humaine, et de l'anatomie chromosomique comparée chez les primates pourrait-elle contribuer puissamment à la compréhension des modifications accidentelles du génome et à l'interprétation de leurs conséquences.

*Remerciements.* Nous remercions très vivement tous ceux qui nous ont permis d'effectuer les prélèvements nécessaires aux examens chromosomiques, en particulier Monsieur J. Nouvel, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle et Directeur du Parc Zoologique de Paris, le docteur vétérinaire J. Rinjard, Maître de Conférences et sous-directeur de laboratoire au Muséum National d'Histoire Naturelle, et les membres du Laboratoire de Neurophysiologie du Centre de Recherches de Médecine Aéronautique de Paris.

Nous remercions enfin Mademoiselle M. Lombard pour sa précieuse collaboration technique.

### Bibliographie

- Casperssen, T., Zech, L., Johansson, C., Modest, E. J.: Indentification of human chromosomes by DNA binding fluorescent agents. *Chromosoma (Berl.)* **30**, 215—227 (1970)
- Catcheside, D. C.: The P-locus position effect in *Oenothera*. *J. Genet.* **48**, 31—42 (1947)
- Chiarelli, B.: Comparative morphometric analysis of primate chromosomes. The chromosomes of anthropoid apes and of man. *Caryologia (Firenze)* **15**, 99—121 (1962)
- Couturier, J., Dutrillaux, B., Lejeune, J.: Etude des fluorescences spécifiques des bandes R et des bandes Q des chromosomes humains. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **276**, 339—342 (1973)
- Dubin, N. P., Sidor, B. N.: The position effect of the hairy gene. *Biol. Zh.* **4**, 555—568 (1935)
- Dutrillaux, B.: Nouveau système de marquage chromosomique: les bandes T. *Chromosoma (Berl.)* **41**, 395—402 (1973)
- Dutrillaux, B., Laurent, C., Robert, J. M., Lejeune, J.: Inversion péricentrique inv (10) chez la mère et aneusomie de recombinaison rec (10) inv (10), chez son fils. *Cytogenetics* (sous presse, 1973)

- Dutrillaux, B., Lejeune, J.: Étude de la descendance des individus porteurs d'une translocation t (Dq-Dq). *Ann. Génét.* **13**, 11—18 (1970)
- Dutrillaux, B., Lejeune, J.: Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **272**, 2638—2640 (1971)
- Gagné, R., Laberge, C.: Specific cytological recognition of the heterochromatic segment of number 9 chromosome in man. *Exp. Cell Res.* **73**, 239—242 (1972)
- Grouchy, J. de, Turleau, C., Roubin, M., Klein, M.: Évolutions caryotypiques de l'homme et du chimpanzé. Étude comparative de bandes après dénaturation ménagée. *Ann. Génét.* **15**, 79—84 (1972)
- Hamerton, J.L., Klinger, H.P., Mutton, d. E., Lange, E.M.: The somatic chromosomes of the Hominoidea. *Cytogenetics* **2**, 240—263 (1963)
- Lejeune, J.: Adam et Eve ou le monogénisme. *Nouv. Rev. Théol.* **90**, 191—196 (1968)
- Lejeune, J., Berger, R.: Sur deux observations familiales de translocations complexes. *Ann. Génét.* **8**, 21—30 (1965)
- Lejeune, J., Dutrillaux, B., Grouchy, J. de: Reciprocal translocation in human population. A preliminary analysis. In: *Population cytogenetics*. Edinburgh: University Press 1970
- Lejeune, J., Dutrillaux, B., Lafourcade, J., Berger, R., Abonyi, D., Rethoré, M.O.: Endoreduplication sélective du bras long du chromosome 2 chez une femme et sa fille. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **266**, 24—26 (1968)
- Lejeune, J., Dutrillaux, B., Rethoré, M.O., Prieur, M., Couturier, J., Carpentier, S., Raoul, O.: Analysis of 30 cases of translocation by the controlled thermic denaturation. *Proc. Symp. Hoechst on Heterochromatin* (sous presse, 1973)
- Lewis, E.: The phenomenon of position effect. *Advome. Genet.* **3**, 73—116 (1950)
- Lewis, E.: Somme aspects of position pseudo allelism. *Amer. Naturalist* **89**, 73—90 (1955)
- Lima-de-Faria, A., Jaworska, H.: The relation between the chromosome size gradient and the sequence of DNA replication in rye. *Hereditas (Lund)* **70**, 39—58 (1972)
- Pearson, P.L.: The uniqueness of the human karyotype. *Proc. Nobel Symp. 1972 — Chromosomes identification — techniques and applications in biology and medicine*. (sous presse, 1973)
- Prieur, M., Dutrillaux, B., Lejeune, J.: Planches descriptives des chromosomes humains (Analyse en bandes R et nomenclature selon la conférence de Paris —1971). *Ann. Génét.* **16** (sous presse, 1973)
- Raoul, O.: Contribution à l'étude des lacunes s'accompagnant d'endoréductions sélectives de certains chromosomes humains. Thèse Médecine. Paris 1970
- Rethoré, M.O., Lejeune, J., Carpentier, S., Prieur, M., Dutrillaux, B., Seringe, Ph., Rossier, A., Job, J.C.: Trisomie pour la partie distale du bras court du chromosome 3 chez trois germains — Premier exemple d'insertion chromosomique ins (7;3) (q31; p21 p26). *Ann. Génét.* **15**, 159—165 (1972)
- Ruffié, J., Colombies, P., Ginoux-Mounie, Ch., Carles, T., Rochain, E.: Étude cytogénétique de 4 espèces de primates. Comparaison avec le caryotype humain. *Ann. Génét.* **13**, 3—19 (1970)
- Sturtevant, A.H.: The effects of unequal crossing over at the Bar-locus in *Drosophila*. *Genetics* **10**, 117—147 (1925)
- Turleau, C., Grouchy, J. de, Klein, M.: Phylogénie chromosomique de l'homme et des primates hominiens (*Pan troglodytes*, Gorilla et *Pongo pygmaens*) — Essai de reconstitution du caryotype de l'ancêtre commun. *Ann. Génét.* **15**, 225—240 (1972)

Turpin, R., Lejeune, J.: Les chromosomes humains. Paris: Gauthier Villars 1965.  
 Vogel, W.: Identification of G group chromosomes involved in a G/G tandem-translocation by the Giemsa-band technique. *Hum. Genet.* **14**, 255—256 (1972)  
 Paris Conference — 1971. Standardization in human cytogenetics — The National Foundation, March of Dimes, vol. VIII No 7 (1972)

Reçu le 16 mai 1973 / Accepté par H. Bauer  
 Bon à imprimer le 19 mai 1973

Prof. J. Lejeune, Dr. M. Prieur  
 Chaire de Génétique Fondamentale  
 Institut de Progénèse  
 15, rue de l'Ecole de Médecine  
 Paris 75006  
 France

Dr. B. Dutrillaux  
 Chargé de Recherches C.N.R.S.  
 Institut de Progénèse  
 Dr. M. O. Rethoré  
 Maître de Recherches INSERM  
 Institut de Progénèse

### Druckfehler/Printing Errors

Band	Seite	Abschnitt	Zeile	lies	anstatt
Volume	page	paragraph	line	read	instead of
42	158	2	5	of	fo
	407	Table	4	AA	AA 2
	411	4	5	noticeable	noticeable
	417		24	17	7
43	50	1	2	Fibrillen	Fribillen
	90	Table	3	with respect	with-respect
	106	Legend	4	X <sub>2</sub> , the A <sub>2</sub>	X <sub>2</sub> , the A <sub>1</sub>
	112	1	3	l	1
	153	2	2	discrete	descrete
	241	3	3	design	designe
	244	2	3	model	modell
	247	Abstract	15	therefore	therefore the
	291	2	3	the most	most of the
	292	3	3	from each	each
	307	2	3	total	toal
	319	1	3	Woollam	Woolam
	324	1	3	others	other
	2	9	isolated	isolatet	