

Rencontre des grands singes lors d'une visite au zoo ne laisse pas indifférent. D'un côté, leur ressemblance avec nous est frappante. Leurs expressions faciales et la façon dont ils saisissent des objets sont étrangement similaires aux nôtres. Mais, d'un autre côté, chimpanzés, bonobos, orangs-outans et gorilles sont si différents de nous. Notre marche debout, les capacités de notre cerveau et d'autres caractères nous démarquent sans conteste. Quels événements déterminants, au cours de l'évolution, nous ont rendus si spécifiquement humains? Pourquoi sont-ils survenus? Et comment?

Pendant des décennies, les anthropologues et les biologistes évolutionnistes ont buté sur ces questions. Mais aujourd'hui les outils modernes de la génétique leur ouvrent de nouvelles perspectives. Ils ont ainsi montré que, contrairement à ce que l'on pourrait croire, certaines caractéristiques parmi celles qui nous distinguent de nos plus proches parents ne proviennent pas d'ajouts à nos gènes. Au contraire, elles résultent de disparitions de morceaux clés d'ADN.

De nombreuses recherches en laboratoire, dont les miennes, ont suivi la trace de certains de ces segments d'ADN perdus en comparant les génomes humains avec ceux d'autres mammifères et d'humains archaïques: les Néandertaliens et nos cousins moins connus, les hommes de Denisova. Nous avons découvert que pendant les 8 millions d'années écoulées depuis que la lignée humaine a dévié de celle des chimpanzés, les génomes de nos ancêtres se sont délestés de fragments d'ADN qui activent des gènes clés pendant le développement embryonnaire. Les Néandertaliens partagent ces pertes: elles se sont donc produites tôt dans notre histoire évolutive.

En fait, la perte de ces séquences d'ADN serait liée à des traits exclusivement humains: des cerveaux volumineux, une marche debout et des habitudes particulières d'accouplement.

L'ÉPINOCHÉ QUI AVAIT PERDU SES NAGEOIRES

J'ai commencé à m'intéresser à l'évolution humaine dans les années 2000, lors de mon doctorat auprès de l'anthropologue Owen Lovejoy, à l'université d'État de Kent, en étudiant les différences entre les squelettes mâles et femelles chez nos parents humains éteints. J'espérais poursuivre mes recherches dans ce domaine pour comprendre ce qui, dans nos gènes et programmes de développement embryonnaire, avait changé au cours de notre histoire évolutive, et j'ai eu la chance d'obtenir un postdoctorat auprès de David Kingsley, de l'université Stanford, qui travaillait justement sur ces questions.

Entre autres travaux, l'équipe de David Kingsley avait identifié des modifications de l'ADN impliquées dans l'évolution de poissons, les épinoches. Notamment, la disparition d'un fragment d'ADN chez les épinoches d'eau douce s'était révélée avoir causé la perte des nageoires pelviennes épineuses chez cette espèce. Ce morceau d'ADN perdu contenait une sorte d'interrupteur nécessaire à l'activation, dans certaines cellules et à un stade précis du développement, d'un gène impliqué dans le développement de l'épine pelvienne.

Si un tel scénario s'était produit chez les épinoches, pourquoi pas chez les humains? De subtils changements du lieu et du moment où



Les génomes des humains et des chimpanzés diffèrent de 100 millions de bases



s'activent les gènes au cours du développement auraient alors favorisé l'apparition, au cours de l'évolution, de caractères propres à l'espèce humaine.

Inspirés par ces travaux sur l'épinoche, nous sommes partis en quête de tels interrupteurs qui auraient disparu chez les humains au cours de l'évolution. Aujourd'hui, on dispose de génomes séquencés d'humains et de singes, ainsi que d'outils statistiques pour les analyser, ce qui a rendu possibles nos expériences. Avec certains collègues de l'équipe de David Kingsley, nous nous sommes associés à Gill Bejerano, biologiste et informaticien de l'université Stanford, et au doctorant Cory McLean pour concevoir nos expériences.

Retrouver des fragments manquants d'ADN n'est pas une tâche facile, car les génomes sont vastes. Le nôtre contient 3,2 milliards de bases (les constituants de l'ADN), parmi lesquelles environ 100 millions diffèrent entre les humains et les chimpanzés. Comment réaliser notre expérience? Pour comprendre notre approche, quelques précisions sont nécessaires.

Dans le génome d'une espèce, les segments d'ADN qui jouent un rôle important sont préservés de façon très fidèle au cours de l'évolution. En outre, plus deux espèces sont proches, plus leurs séquences génétiques sont >

ALLUMER ET ÉTEINDRE LES GÈNES

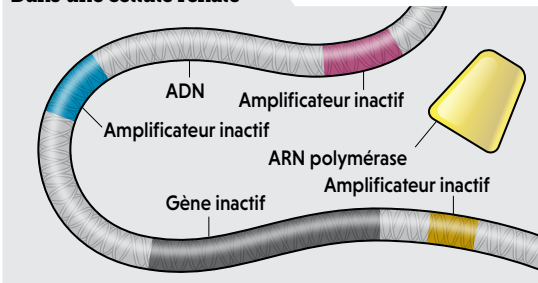
Toutes les cellules du corps humain contiennent les mêmes gènes, mais ceux-ci ne s'expriment ni dans toutes les cellules ni en permanence. Des différents profils d'expression dépendent la croissance et le fonctionnement des diverses parties du corps. Les interrupteurs qui activent l'ADN, nommés amplificateurs, participent au contrôle de ces profils d'expression. Parfois, plusieurs amplificateurs modulent l'expression d'un même gène, changeant ses effets d'un endroit à un autre. Les interrupteurs présents chez d'autres animaux, mais disparus chez les humains, sont peut-être à l'origine de caractères propres à notre espèce.

COMMENT UN AMPLIFICATEUR AGIT

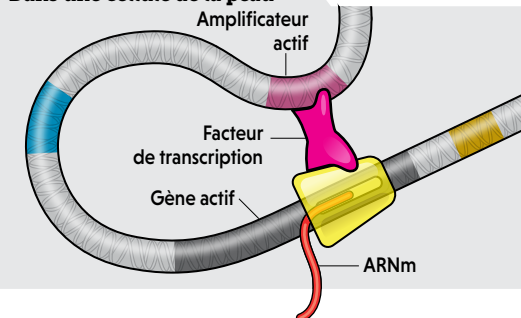
Imaginons un gène contrôlé par trois amplificateurs, dont le statut (actif ou inactif) est différent dans une cellule rénale (à gauche) et dans une cellule de la peau (à droite). La cellule rénale ne produit pas de facteur de transcription, une molécule nécessaire à l'activation des amplificateurs et à l'action de l'ARN polymérase (en jaune), une enzyme

qui décode l'ADN. La cellule de la peau, en revanche, produit un facteur de transcription (en rose) qui se lie à l'amplificateur rose. Le gène est alors activé et l'ARN polymérase se met en marche, transmettant, sous la forme d'une molécule d'ARN messager (ARNm, en rouge) les instructions du gène à la cellule.

Dans une cellule rénale



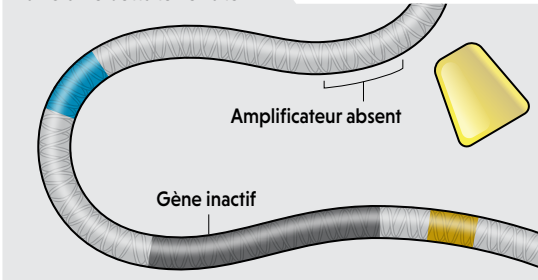
Dans une cellule de la peau



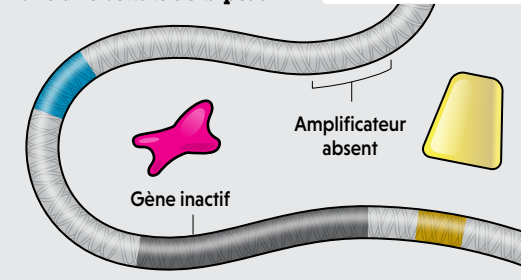
QUAND UN AMPLIFICATEUR DISPARAÎT

Si l'amplificateur rose est absent, le gène dans la cellule rénale (à gauche) est toujours inactif. En revanche, dans la cellule de la peau (à droite), le gène précédemment actif est maintenant inactif

Dans une cellule rénale

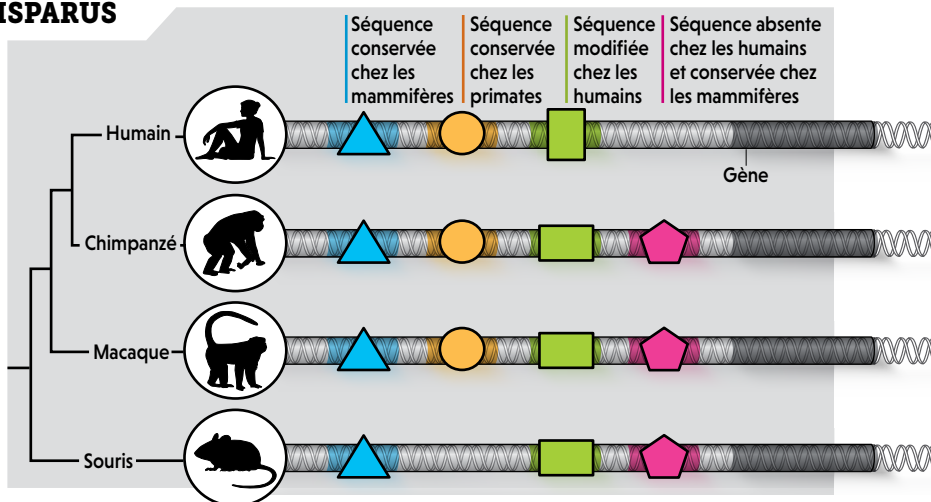


Dans une cellule de la peau



NOS INTERRUPTEURS DISPARUS

Pour trouver des interrupteurs disparus chez les humains, les chercheurs comparent leur ADN non codant avec celui de chimpanzés, de macaques et de souris. Certaines séquences, présentes chez toutes ces espèces, sont sans doute importantes pour tous les mammifères (triangles). D'autres, absentes chez la souris, ne sont importantes que pour les primates (cercles). Des modifications observées seulement chez les humains ont peut-être joué un rôle clé dans notre évolution (rectangles). Enfin, des séquences présentes chez les souris, chimpanzés et macaques, mais absentes chez les humains ont pu contribuer à l'apparition de caractéristiques humaines uniques (pentagones).



> similaires. Dans le cas des chimpanzés et des humains, par exemple, les génomes sont identiques à 99% dans la minuscule portion (moins de 1% du génome) qui porte les instructions nécessaires à la production des protéines – l'ADN codant. Et ils le sont à 96% dans le reste du génome – l'ADN non codant.

Nous nous sommes intéressés à cette région non codante de l'ADN, considérée dans le passé comme de l'ADN «poubelle». On sait désormais qu'elle est truffée d'interrupteurs qui activent ou désactivent les gènes. Le rôle de ces interrupteurs est crucial. Bien que la quasi-totalité des cellules du corps humain contiennent les mêmes 20000 gènes, ceux-ci ne sont pas tous actifs partout ni en permanence. Seuls certains gènes sont nécessaires au développement du cerveau, par exemple, et d'autres à la croissance des os ou des cheveux. Puisque les chimpanzés et les humains, en dépit de leurs différences, ont la même structure de base, il n'est pas surprenant que les régions non codantes de leur ADN soient aussi similaires.

500 SÉQUENCES PERDUES

Mais c'étaient les différences au sein de ces régions qui nous intéressaient. Plus précisément, notre objectif était de trouver des séquences qui avaient été préservées au cours de l'évolution chez de nombreuses espèces (signe de l'importance de ces séquences), mais n'étaient plus présentes chez l'humain. À cette fin, nos collaborateurs en génomique ont comparé les génomes de chimpanzés, de macaques et de souris. Ils ont repéré des centaines de fragments d'ADN presque identiques entre les trois espèces. L'étape suivante consistait à parcourir cette liste afin de trouver quels fragments n'existaient pas dans le génome humain et avaient donc été perdus quelque temps après la séparation de notre lignée et de celle du chimpanzé. Nous en avons trouvé plus de 500.

Lesquels étudier? Puisque nous voulions trouver des interrupteurs impliqués dans le développement des mammifères, nous nous

sommes concentrés sur les pertes près de gènes ayant des rôles connus dans ce processus. L'un de mes collègues, Alex Pollen, alors doctorant, s'est intéressé à une séquence perdue près d'un gène qui régule la synthèse des neurones. Vahan Indjeian, alors chercheur en postdoctorat dans le laboratoire, s'est quant à lui penché sur une autre à proximité d'un gène impliqué dans la formation du squelette.

Pour ma part, en raison de mon intérêt pour l'évolution des différences anatomiques entre mâles et femelles, je me suis focalisé sur une séquence disparue près du gène du récepteur des androgènes. Les androgènes telle la testostérone sont des hormones nécessaires au développement des caractères masculins. Synthétisés dans les testicules, ils circulent ensuite dans le sang. En réponse à ces

1



© Philip L. Reno

LE TEST DE LA SOURIS BLEUE

Pour savoir si une séquence d'ADN proche d'un gène codant un récepteur d'hormones sexuelles était bien un activateur, les chercheurs ont injecté la séquence dans des embryons de souris après l'avoir attachée à un gène qui colore la cellule en bleu s'il est activé. La coloration bleue est apparue dans des zones qui se développent ensuite en moustaches sensorielles et autres follicules pileux (1), ainsi que dans des cellules qui deviennent le pénis ou le clitoris et les glandes mammaires (2). Or c'est aussi dans cette région qu'est produit le récepteur hormonal, ce qui est compatible avec l'idée que la séquence serait un activateur du récepteur (3). Chez les souris mâles adultes, l'interrupteur est particulièrement actif dans les cellules formant les épines du pénis (4).