Un modèle mathématique pour la recherche de l'aneuploïdie*

par

M. Şerban et Carmen Stroilă

On propose un modèle pour l'étude des distributions de fréquence plurimodales des cellules aneuploïdes à nombres variables de chromosomes, caractérisées par des minima pour les nombres impairs. On suppose que la perte d'unités d'un noyau polyploïde donne naissance à des formes aneuploïdes viables, tandis que le manque d'un chromosome d'un équipement diploïde est habituellement létal. Comme instrument mathématique nous utilisons le rapport des deux nombres entiers $\frac{m}{n}$ où tous les deux sont nombres variables. Nous admettons une survivance inégale des différentes formules chromosomiques, la survivance maximale étant donnée par la valeur unitaire d'un rapport $\frac{m}{n}$ entre deux sortes différentes de chromosomes d'un équipement aneuploïde. Ce modèle diffère du premier modèle de ce genre établi par F. Brabec et M. Fischer (1967) qui considèrent un taux de constitution inégale des nombres aneuploïdes en faveur des nombres pairs, mécanisme moins probable selon notre avis.

Plusieurs auteurs ont observé que chez certaines populations de cellules ayant des nombres variables de chromosomes, les nombres pairs avaient une fréquence significativement plus élevée que les nombres impairs. De telles observations ont été faites chez des formes aneusomatiques par E. Kurnik (1961) chez les plantules d'*Helianthus annuus*, par P. K. Sinha (1963) et F. Brabec et M. Fischer (1967) chez les clones de *Lycopersicon pimpinellifolium*, et par M. Meyer (1965) chez 10 espèces sauvages ou différentes variétés horticoles de *Begonia*. Une constatation similaire résulte aussi des recherches faites par E. Saksela (1962) sur des cultures de cellules tumorales HeLa.

Certains auteurs, comme E. Saksela, ne font aucune remarque sur la différence de fréquence entre les deux catégories de nombres et M. Meyer ne trouve aucune explication pour ce phénomène.

En étudiant le matériel d'E. Saksela, nous avons trouvé même dans la classe des nombres pairs une différence de fréquence entre les différentes catégories de nombres, à savoir une fréquence plus élevée pour les nombres divisibles par 4 que pour les nombres qui ne sont divisibles que par 2 (M. Şerban et C. Rişcuţia, 1963, 1964). Le même résultat a été obtenu aussi en étudiant le matériel d'E. Kurnik. À cette occasion nous avons attiré l'attention sur la forme particulière que présentaient certaines distributions de fréquence données par les nombres variables de chromosomes (M. Şerban et C. Stroilă, 1965, 1966).

La très faible fréquence, d'à peine 5%, trouvée pour les nombres impairs en rapport avec les nombres pairs par P.K. Sinha (1963) a déterminé F. Brabec et M. Fischer (1967) d'étudier cette différence au point de vue cytologique sur le type clonal L.p. 5702. Ces auteurs donnent des explications plausibles autant pour l'augmentation que pour la diminu-

* Travail communiqué au III[e] Colloque de la Théorie des Probabilités (Braşov, 2–7 sept. 1968). Le résumé en allemand a paru aussi dans les Travaux du II[e] Congrès International de Biophysique, Vienne, 5–9 sept. 1966.

Trav. Inst. Spéol. «Emile Racovitza», tome XV, p. 165–170, Bucarest, 1976

tion du nombre de chromosomes, la variation étant une conséquence des mitoses anormales. L'apparition des nombres impairs est liée à la réduction du nombre de chromosomes, explication qui est en concordance avec les faits résultés aussi de l'étude du matériel d'E. Saksela (1962).

Plus de la moitié des anomalies de métaphase, observées par F. Brabec et M. Fischer étaient caractérisées par la formation de groupes de chromosomes isolés, groupes générés probablement par l'inactivation partielle du fuseau mitotique. Ces groupes produisent une répartition inégale des chromosomes dans les cellules-filles, le blocage de la division des centromères déterminant la diminution de la moyenne des nombres de chromosomes, lorsque la séparation des chromatides de quelques-uns des chromosomes n'a plus lieu ni même après la mitose.

F. Brabec et M. Fischer construisent un modèle mathématique explicatif à partir duquelon obtient — en n'appelant qu'à la première partie de leur tableau 4B — une fréquence théorique de 25% pour les nombres impairs. Ce pourcentage conduit à l'hypothèse qu'il existerait un seul groupe de chromosomes non doublés, qui se déplaceraient d'une manière unilatérale et que cesgroupes seraient constitués en mesure égale de nombre pairs et impairs de chromosomes. Ce qui est remarquable c'est que le pourcentage expérimental des nombres impairs trouvé par ces auteurs est de 29% sur un nombre total de 52 mitoses.

Toutes ces mitoses sont générées probablement par les divisions de premier ordre, produites par des cellules primordiales ayant 82 chromosomes. Lors de la répétition du même processus asymétrique, les nombres impairs devraient apparaître dans une proportion de 37,5% au cours des divisions de deuxième ordre ; cette proportion s'accroît théoriquement dans les divisions suivantes à raison de $1/2^n$, marquant la tendance vers l'égalisation avec le pourcentage des nombres pairs.

Si le modèle de F. Brabec et M. Fischer (1967), fondé sur la probabilité plus grande de la constitution des nombres pairs, convient à expliquer la fréquence des nombres de chromosomes dans les pointes végétatives, où les divisions de premier ordre sont prédominantes, il nous paraît moins plausible dans le cas des cultures de tissus, dans lequel nous avons des divisions de l'ordre n. Ainsi, pour la division de l'ordre 7, le pourcentage théorique des nombres impairs s'élève à 49,6%.

L'élaboration de notre modèle a été incitée par la communication verbale du Pr Franz Brabec, qui, déjà en 1966, nous faisait connaître tout simplement le fait d'avoir trouvé une explication mathématique pour la question des nombres impairs.

Le modèle que nous proposons suppose une probabilité égale de constitution des nombres pairs et impairs, mais une survivance inégale des deux catégories de cellules ou un rythme différent de prolifération, respectivement une sélection clonale en faveur des nombres pairs de chromosomes.

Supposons que la variabilité du nombre des chromosomes doit être en relation avec l'origine polyploïde, autant dans le cas des espèces de plantules (E. Kurnik) que dans celui des cellules HeLa cultivées (E. Saksela). La perte d'un seul chromosome d'un complément diploïde est, en général, létale, tandis que la perte des unités d'un complément polyploïde donne naissance à des formes aneuploïdes viables. Essayons de modéler précisément ce fait biologique. Comme instrument mathématique nous

utilisons les rapports $\frac{m}{n}$ où les deux nombres entiers sont variables, principe établi par M. Şerban et C. Rişcuţia (1965, a, b) à l'occasion de la construction d'un modèle de la reproduction sexuée au niveau chromosomique, modèle qui postulait « des différences qualitatives entre les nombres pairs et ceux impairs ».

Prenons en considération un complément de chromosomes de 8 unités, quatre d'entre elles ayant la qualité *a* et quatre la qualité *b*, donc un tétraploïde ayant le nombre basal 2 avec la formule *aaaabbbb*, dont on dérive les nombres aneuploïdes 7, 6, 5, 4, 3, 2 et 1 au moyen de la soustraction d'unités seulement de l'une ou des deux catégories *a* et *b*, dans toutes les combinaisons possibles.

Nous considérons comme « létales » toutes les formules dans lesquelles l'une des deux unités basales *a* ou *b* manque complètement. Dénommons « rapport de vitalité » (R_v) le nombre *m* des unités *a* en rapport avec le nombre *n* des unités *b*, ou inversement, à condition que R_v soit plus petit ou égal à 1. Les valeurs R_v sont multipliées par leurs probabilités d'apparition et la somme de ces produits donnera pour chaque nombre aneuploïde sa fréquence par rapport à la fréquence du nombre d'origine 8 (f_N/f_8). Le calcul de ces fréquences est présenté dans le tableau 1.

La même méthode peut être appliquée aussi aux nombres aneuploïdes plus grands que 8, sans limite théorique, prenant toujours comme point de départ le nombre 8. Prenons le nombre 14 comme limite conventionnelle de sorte que notre distribution théorique s'étend par rapport au nombre d'origine en égale mesure dans les deux directions. Cette distribution de fréquence pour les nombres de chromosomes, qui varient entre les limites 2 et 14, présente pour la totalité des nombres impairs une fréquence de 42,9 %, les fréquences de tous les nombres impairs constituant des minima par rapport aux fréquences des nombres pairs avoisinants (Fig. 1).

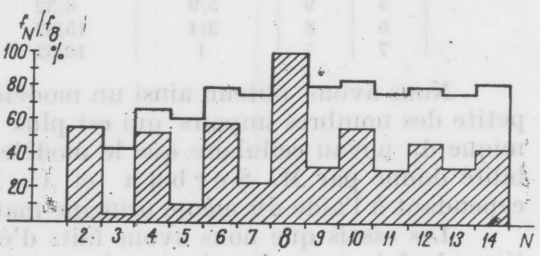

Fig. 1. — Le graphique de la distribution de fréquence des nombres aneuploïdes dérivés du nombre 8, tétraploïde du nombre basal 2. *Sur l'abscisse*, N= les nombres aneuploïdes — dans l'acception la plus générale — comprenant partiellement aussi les nombres euploïdes. [Par exemple, de la totalité des nombres 6, qui peuvent être dérivés de 8, 3/7 parties sont aneuploïdes et 4/7 parties représentent la forme triploïde du nombre basal 2, (Tableau 1)]. *Sur l'ordonnée*, les fréquences f_N/f_8= les fréquences des nombres aneuploïdes N en rapport avec la fréquence du nombre d'origine 8, considérée comme 100 %. De la somme de toutes les ordonnées, c'est 42,9 % que représente le total des ordonnées pour les nombres impairs. Les fréquences ont été calculées à l'aide du rapport de vitalité R_v dans le tableau 1. Le graphique hachuré donne les fréquences calculées avec R_v^6, où la fréquence relative totale des nombres impairs diminue à 20,5 %.

Tableau 1

Le calcul de la distribution théorique de fréquence des nombres aneuploïdes de chromosomes entre les limites 2 et 14, dérivés du nombre d'origine 8, tétraploïde du nombre basal 2

Nombres aneuploïdes de chromosomes	m.a	n.b	Rapport de vitalité (R_v)	Fréquence (f)	Produit $R_v.f$	Fréquences partielles	Fréquence totale des nombres aneuploïdes par rapport a la fréquence du nombre d'origine 8, considéré 100 %
8	4	4	4/4	1	1	100.00	100.00
7	4	3	3/4	1	3/4	75.00	75.00
6	4	2	1/2	3/7	3/14	21.43	
	3	3	1	4/7	4/7	57.14	78.57
5	4	1	1/4	1/7	1/28	3.57	
	3	2	2/3	6/7	4/7	57.14	60.71
4	3	1	1/3	16/35	16/105	15.24	
	2	2	1	18/35	18/35	51.43	66.67
3	2	1	1/2	6/7	3/7	42.86	42.86
2	1	1	1	4/7	4/7	57.14	57.14
9	4	5	4/5	1	4/5	80.00	80.00
10	4	6	2/3	1/2	1/3	33.33	
	5	5	1	1/2	1/2	50.00	83.33
11	4	7	4/7	1/4	1/7	14.28	
	5	6	5/6	3/4	5/8	62.50	76.78
12	4	8	1/2	1/8	1/16	6.25	
	5	7	5/7	4/8	5/14	35.71	79.46
	6	6	1	3/8	3/8	37.50	
13	4	9	4/9	1/16	1/36	2.78	
	5	8	5/8	5/16	25/128	19.53	
	6	7	6/7	10/16	15/28	53.57	75.88
14	4	10	2/5	1/32	1/80	1.25	
	5	9	5/9	6/32	5/48	14.17	
	6	8	3/4	15/32	45/128	35.16	
	7	7	1	10/32	5/16	31.25	81.83

Nous avons obtenu ainsi un modèle explicatif pour la fréquence plus petite des nombres impairs qui est plus proche de la structure chromosomique du noyau cellulaire que le modèle théorique des indicateurs de stabilité donné par M. Şerban et C. Rişcuţia (1963 et 1964), créé cependant à l'aide du même principe mathématique.

Les essais que nous avons faits d'étendre le modèle sur les distributions de fréquence données par les nombres aneuploïdes dérivés des nombres basaux 3 et 4 n'ont pas réussi jusqu'à présent. Il faut remarquer cependant qu'un des mobiles de notre recherche était donné par la surprenante analogie de forme entre les distributions « HeLa » et «*Helianthus* » (M. Şerban et C. Stroilă, 1965). La régularité très marquée

avec laquelle apparaissent les particularités des distributions mentionnées nous fait croire que celles-ci non seulement que se prêtent à une recherche mathématique, mais représentent l'expression de lois biologiques qui méritent d'être étudiées.

En connaissant les causes biologiques, on pourra réaliser une reconstruction mathématique de la forme de ces distributions ou bien en reproduisant leur formalisme mathématique nous pourrons accéder à la compréhension des lois biologiques qui sont à leur base.

Comme application directe de notre recherche, mentionnons que le nombre diploïde de $2n = 34$ chez le tournesol *(Helianthus annuus)* doit être considéré comme une diploïde fonctionnelle, secondaire, la plante étant d'origine polyploïde, conformément à l'opinion avancée par E. Kurnik (1961), quoique l'archétype diploïde ne soit pas connu. Le nombre basal hypothétique $n = 9$ a donné d'abord une forme tétraploïde de $4n = 36$, en partant de laquelle, par la réduction du nombre de chromosomes de deux unités (par pertes ou translocations), on a pu arriver à la formule $4n-2 = 2n' = 34$.

Les valeurs du paramètre R_v, qui résultent pour les différents rapports $\frac{m}{n}$, ne peuvent être estimées comme valables qu'en première approximation. Pour les formes euploïdes 4/4, 3/3, 2/2 et 1/1, leurs valeurs de R_v sont toutes égales à l'unité, ce qui ne correspond évidemment pas à la réalité. Par exemple chez les plantes vasculaires une forme haploïde 1/1 est toujours inférieure au point de vue de la vitalité à une forme diploïde 2/2. En ce qui concerne le degré de vitalité, la comparaison entre la forme diploïde et les autres formes supérieures d'euploïdie est plus difficile à établir étant en fonction des conditions de milieu aussi.

Pour apporter une correction au calcul des fréquences f_N/f_8, nous avons essayé de substituer les rapports de vitalité R_v à leurs puissances, à partir de la 2^e jusqu'à la 6^e puissance (Tableau 2).

Tableau 2

Diminution de la fréquence des nombres aneuploïdes impairs en fonction de la puissance du rapport de vitalité (R_v^p)

R_v^p	Fréquence totale pour les :		Rapport entre la fréquence des nombres impairs et de ceux pairs
	nombres impairs	nombres pairs	
R_v^1	42,90	57,10	1 : 1,331
R_v^2	38,30	61,70	1 : 1,611
R_v^3	33,25	66,75	1 : 2,007
R_v^4	28,60	71,40	1 : 2,496
R_v^5	24,36	75,64	1 : 3,105
R_v^6	20,51	79,49	1 : 3,876

On obtient ainsi des fréquences totales décroissantes pour les nombres aneuploïdes impairs à partir de 42,9 % pour la puissance 1, jusqu'à 20,5 % pour la puissance 6.

Le nouveau modèle qui se constitue peut être utilisé comme un instrument descriptif. A son aide on caractérise la fréquence plus grande ou plus petite des nombres impairs d'une population de cellules au nombre variable de chromosomes par la puissance p du rapport de vitalité, qui correspond au pourcentage établi expérimentalement pour la totalité des cellules à nombres impairs.

D'ici se pose la question si la valeur R_v^p pour une certaine fréquence des nombres impairs pourrait être considérée comme l'expression des interactions entre les chromosomes du complément originaire qui génère la population de cellules ayant des nombres variables de chromosomes ou comme l'expression d'un certain état d'écologie chromosomique. Le fait est sûr qu'entre les différentes populations d'un certain type de cellules des cultures de tissus, il y a de grandes différences dans la fréquence des nombres impairs et que ces différences dépendent en large mesure des conditions de culture.

Nous remercions le Pr Franz Brabec, de l'Université de Hambourg, pour l'amitié qu'il nous a témoignée à chaque occasion et pour l'appui q'il nous a aimablement accordé.

Bibliographie

1967 Brabec F., Fischer M., *Untersuchungen über die Ursache intraindividueller Chromosomenzahlvariation bei Lycopersicon pimpinellifolium Mill.* Mitt. Staatsinst. Allg. Bot. Hambrug, **12**, 5 — 20.

1961 Kurnik E., *Haploid termésikrek felhasználása a napraforgónemesitésben (Verwendung von haploiden Fruchtzwillingen bei der Züchtung von Sonnenblumen).* Különlenyomat a Kisérletügyi Közlemények, LIV/A, Növénytermesztés, **2**, 3 — 19.

1965 Meyer M., *Beiträge zur Aneusomatie dargestellt an Begonia x tuberhybrida und einige Wildarten.* Biol. Zentralblatt, **84**, 563 — 605.

1962 Saksela E., *The Effect of Different Human Sera on the Karyologic Picture of HeLa Cells.* Acta path. microbiol. Scand., Suppl., 153, 1 — 73.

1963 Sinha P. K., *Karyologische Untersuchungen an Tomaten-Klontypen mit Intraindividueller aneuploider Chromosomenzahlvariation.* Beitr. Biol. Pflanz. **38**, 2, 189 — 236.

1968 Stroilă C., Şerban M., *Un modèle mathématique pour la recherche de l'aneuploïdie.* Le III[e] Colloque de la Théorie des probabilités, Braşov, 2 — 7 sept. 1968, Résumés, p. 76 — 77.

1963 Şerban M., Rişcuţia C., *A New Method for the Quantitative Research of the Karyotype* Proc. XVI Internat. Congr. Zool., Washington, August 20—27, 1963, **2**, 195.

1964 Şerban M., Rişcuţia C., *Cariotipul în tulpina HeLa.* Fiziol. norm. patol. Bucarest, **10**, 169 — 181.

1965 a Şerban M., Rişcuţia C., *Eine neue mathematische Methode zur quantitativen Untersuchung des Karyotypes.* Zool. Anz., Leipzig, **175**, (2/3), 154 — 165.

1965 b Şerban M., Rişcuţia C., *Indicatorii de stabilitate, model matematic pentru structura nucleului celular.* St. Cerc. Mat., Bucarest, **17**, (7), 1117 — 1131.

1965 Şerban M., Stroilă C., *Despre unele particularităţi de formă ale citorva distribuţii de frecvenţă privind numărul de cromozomi de la diferite unităţi biologice şi concluziile ce se pot trage din acestea. Cercetări de Genetică. Lucrările Primului Simpozion Naţional de Genetică*, Bucarest, 18—20 juin, 1964, p. 273 — 280.

1966 a Şerban M., Stroilă C., *Un modèle mathématique du noyau cellulaire.* Rev. Roum. Math. pures appl., Bucarest, **11**, 3, 287 — 316.

1966 b Şerban M., Stroilă C., *Mathematisches Model zur Untersuchung der Aneuploidie.* Second Internat. Biophysics Congr. Vienne, 5—9 Sept. 1966, Résumés, N° 658.

Institut de Spéologie « Emile Racovitza »
Section de Cluj-Napoca
et
Institut de Médecine et Pharmacie de Cluj-Napoca,
Clinique Chirurgicale I.
Reçu le 15 décembre 1974