

peu explicite et avec peu de commentaires. On peut passer des heures à chercher ce qu'un programme d'une dizaine de lignes de code seulement est censé accomplir. Des programmes de correction automatiques risquent de supprimer aveuglément des morceaux de code, sans chercher à comprendre leur utilité.

D'autres sources de confusion compliquent le problème. Ainsi les programmeurs utilisent souvent 99 ou d'autres nombres plus grands écrits seulement avec des 9 pour marquer la fin d'un fichier ou d'un enregistrement destiné à être effacé ou archivé. Un programme de recherche des dates risque de confondre avec 1999, septembre 1999, etc. Par exemple, j'ai vu des logiciels de saisie de commande qui invitaient le vendeur à entrer 99 dans la case réservée à l'année pour effacer la commande client correspondante : de tels programmes doivent maintenant être réécrits.

Les années bissextiles compliquent aussi la tâche des informaticiens. La Terre tournant autour du Soleil en un peu moins de 365,25 jours (le chiffre exact est 365,242199), les années bissextiles ne suivent pas exactement un cycle de quatre ans : le calendrier prévoit ainsi que les années multiples de 100, telles 1700 et 1800, ne soient pas bissextiles, sauf celles qui sont divisibles par 400. Ainsi, il y aura un 29 février en 2000 (même s'il n'y en avait pas en 1900), ce qui compliquera d'autant la situation pour les programmes qui ne tiennent pas compte de ce fait.

Tous n'en mourront pas, mais tous seront frappés

La situation est si variée que l'inquiétude règne. Les experts débattent, et le public doute. Au cours d'une récente conférence, un intervenant affirmait que « nous perdrons peut-être la capacité de produire du courant électrique à tout jamais ». D'autres pensent que le bogue de l'an 2000 est un problème que l'on aura résolu en un week-end.

Le bogue et la finance

Anticipant sur les réserves d'argent liquide que fera la population, le conseil de la Réserve fédérale américaine a prévu d'augmenter de 50 milliards de dollars le volume de monnaie en circulation.



Le bogue de l'an 2000 aux États-Unis			
	Situation favorable	Situation attendue	Situation défavorable
Logiciels ayant des problèmes de passage à l'an 2000	10 millions	12 millions	15 millions
Pourcentage de problèmes liés à l'an 2000 qui ne seront pas résolus à temps	5 %	15 %	25 %
Incidents liés au passage à l'an 2000			
Énergie	5 %	15 %	75 %
Transports	5 %	12 %	50 %
Téléphone	5 %	15 %	65 %

Bryan Christie, d'après Software Productivity Research/Altiris Management Systems

Ces deux opinions sont naïves. La première ignore la capacité d'adaptation des individus et des sociétés. Elle ignore que les organisations et les institutions financières ont déjà préparé efficacement l'arrivée du 1^{er} janvier 2000. Pendant l'été 1998, la Bourse de New York a simulé son état au 3 janvier 2000 et n'a détecté que des problèmes mineurs. Des tests complémentaires sont prévus pour le printemps 1999.

Inversement, ceux qui dédaignent le problème ignorent la vulnérabilité technique de certains équipements. Dans les gros systèmes fortement connectés, des pannes isolées peuvent rapidement se propager et engendrer des catastrophes. Au printemps 1998, une panne du satellite de communication *Galaxy IV* a ainsi mis hors service des millions d'appareils de radiomessagerie. De même, la rupture d'un câble à Auckland, en Nouvelle-Zélande, a suffi pour provoquer une surcharge du système et priver la ville de courant électrique pendant six semaines.

Contrairement à ces événements inattendus, le bogue de l'an 2000 est prévu. À ce jour, les informaticiens du monde entier modifient la plupart des logiciels existants. À la banque canadienne *CIBC*, 1 000 personnes travaillent sur le projet (le budget atteint 120 millions d'euros). De même, la Société *AT&T* a déjà dépensé plus de 500 millions d'euros pour lutter contre le bogue, et la Société *Citicorp* va en déboursier 650 millions.

Les efforts sont considérables, mais on sait bien que la plupart des grands projets informatiques ne sont pas terminés dans les délais et que, parmi les programmes qui seront rectifiés à

temps, peu fonctionneront parfaitement. N'oublions pas les débâcles informatiques du passé, notamment les Jeux olympiques d'Atlanta ou l'ouverture de l'aéroport international de Denver. Les installations de systèmes informatiques complexes exempts d'erreurs et prêts à temps sont rares. Or l'an 2000 surviendra, que les travaux soient achevés ou non.

Si l'on tient compte notamment de la quantité de travail déjà effectuée, ainsi que des mesures d'urgence qui seront prises, on prévoit de graves perturbations pendant environ un mois. Des problèmes variés, de la simple contrariété à des ennuis plus graves, continueront à surgir tout au long de l'année 2000.

Peter de JAGER est consultant en informatique.

Leon KAPPELMAN, *Year 2000 Problem : Strategies and Solutions from the Fortune 100*, International Thomson Computer Press, 1997.

W. ULRICH et I. HAYES, *The Year 2000 Software Crisis: Challenge of the Century*, Prentice Hall, 1997.

Peter de JAGER et Richard BERGEON, *Countdown Y2K : Business Survival Planning for the Year 2000*, John Wiley & Sons, 1998.

Howard RUBIN et Brian ROBBINS, *Evaluating Success of a Y2000 Project*, Economics Press, 1998.

Michael D. SCOTT et Warren S. REID, *Year 2000 Computer Crisis : Law, Business, Technology*, Glasser LegalWorks, 1998.

Capers JONES, *The Year 2000 Software Problem : Quantifying the Costs and Assessing the Consequences*, Addison-Wesley, 1998.

ADN et évolution

RICHARD MOXON • CHRISTOPHER WILLS

*Des séquences répétées dans l'ADN
interviennent dans l'adaptation des bactéries
à leur environnement et, également,
dans l'apparition de maladies humaines.*



Le code génétique humain est porté par l'acide désoxyribonucléique, ou ADN : c'est une chaîne d'environ trois milliards de paires de groupes chimiques nommées bases. Ces dernières sont de quatre types : ce sont l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T). Cependant, seulement 10 à 15 pour cent de ces bases constituent les séquences nommées gènes, que les cellules utilisent pour synthétiser des protéines. Certaines des séquences restantes gouvernent des fonctions essentielles, telles l'activation ou l'inhibition de gènes, ainsi que le maintien de la structure des chromosomes. À quoi sert tout le reste ?

Une partie est composée de régions étranges, connues sous le nom d'ADN satellite : ces « bégaiements génétiques » sont formés de la répétition d'une combinaison des quatre bases de l'ADN, par exemple ATTGAGTTGAGTTGAG... Ces dernières années, les généticiens ont découvert que les microsatellites, des satellites contenant les séquences répétées les plus courtes, ont un rôle important et de nombreuses fonctions : la nature répétitive des microsatellites les rend particulièrement sujets à des augmentations ou à des réductions de longueur qui ont parfois de lourdes conséquences pour l'organisme les possédant. Ainsi, chez certaines bactéries pathogènes, une variation du nombre de répétitions favorise l'apparition de nouvelles propriétés et la survie en cas de modifications de l'environnement. Chez l'être humain aussi, certains microsatellites ont certainement des effets

importants, car leur nombre atteint 100 000 dans le génome (le génome est la totalité de l'ADN contenu dans une cellule).

Bien que les seules fonctions connues des microsatellites humains soient négatives (des maladies neurologiques leur sont dues), ils sont peut-être les vestiges de processus évolutifs qui ont façonné notre espèce.

Alors que certains cherchent pourquoi le génome humain contient autant de séquences répétées d'ADN, de nombreux biologistes espèrent utiliser des microsatellites pour diagnostiquer des maladies neurologiques et identifier les personnes à risque, ou pour dépister des cancers précoces : leur longueur varie très tôt au cours du développement de certains cancers (voir l'encadré de la page 88). De surcroît, la police scientifique utilise les variations interindividuelles de la longueur des microsatellites pour identifier les criminels et établir des paternités (voir l'encadré de la page 87).

L'ADN satellite a été identifié pour la première fois dans les années 1960, lorsque des biologistes ont observé qu'après centrifugation, dans certaines conditions, l'ADN en solution se sépare en deux ou plusieurs couches : une bande principale contenant les gènes ; des bandes secondaires, nommées satellites, composées de longues séquences d'ADN répété. En 1985, à l'Université de Leicester, Alec Jeffreys a découvert d'autres régions répétitives plus courtes, qu'il a nommées minisatellites. A. Jeffreys et ses collègues ont montré que la longueur de ces minisatellites est de 15 ou plus, et que le nombre de répétitions des divers minisatellites diffère selon les individus ; la technique d'identification des empreintes génétiques utilisée par la police et par les tribunaux est fondée sur cette découverte. À la fin des années 1980, diverses équipes ont isolé des satellites composés de répétitions de

séquences d'ADN encore plus courtes, nommées microsatellites, et qui permettent, elles aussi, d'établir des empreintes génétiques.

Aujourd'hui, on réserve le nom de microsatellites aux répétitions de séquences de moins de six bases. La fréquence de mutation très élevée des microsatellites leur confère une grande importance pour l'évolution. La probabilité qu'un microsatellite perde ou gagne un motif d'une génération à la suivante est 10 000 fois supérieure à la probabilité que le gène responsable de la drépanocytose subisse la mutation d'une seule base qui provoque la maladie (la drépanocytose, ou anémie falciforme, résulte de la modification de la structure de l'hémoglobine, qui fragilise les globules rouges). En outre, bien que la mutation de la drépanocytose se corrige rarement spontanément, les microsatellites retrouvent parfois leur longueur initiale en quelques générations seulement.

Des microbes « astucieux »

Le rôle des microsatellites en médecine fut découvert en 1986 : à l'Institut Max Planck de Tübingen, Thomas Meyer et ses collègues étudiaient *Neisseria gonorrhoeae*, la bactérie responsable de la blennorrhagie, une maladie sexuellement transmissible. Sur sa membrane externe, *Neisseria gonorrhoeae* possède des protéines, qui appartiennent à une famille de 12 membres, nommées protéines Opa en raison de l'opacité des colonies de bactéries qu'elles produisent ; elles sont codées par des gènes Opa. Grâce à ces protéines Opa, les bactéries adhèrent aux cellules épithéliales, telles celles qui tapissent les voies respiratoires, puis elles les infectent. Cependant, les protéines Opa permettent aussi aux cellules immunitaires de phagocyter les bactéries qu'elles portent. Les biologistes allemands découvrirent que chacun des gènes Opa contient un microsatellite composé de nombreuses copies du motif CTCT.

La variation du nombre de répétitions du motif dans les microsatellites résulte des fréquentes erreurs de réplication de l'ADN et, particulièrement, de ce que l'on nomme le dérapage réplicatif. Avant de se diviser, une cellule duplique son ADN. Cette opération est complexe, car les échelons de l'échelle vrillée qui constitue l'ADN sont des paires de bases dont l'appariement est très spécifique : l'adénine s'apparie toujours

CE MICROSATELLITE (région plus foncée) est une séquence spécifique de l'ADN. Comme le reste de la molécule, elle est caractérisée par l'enchaînement de bases (CAAT représente la succession cytosine, adénine, adénine et thymine), mais elle contient cinq répétitions du même motif. Chaque séquence CAAT d'un brin est appariée avec une séquence complémentaire de GTTA (guanine, thymine, thymine et adénine) sur le brin opposé. Les séquences répétées, ou motifs, des microsatellites peuvent contenir jusqu'à six bases, et chaque séquence peut être répétée un grand nombre de fois.

avec la thymine, et la cytosine toujours avec la guanine. Au cours de la réplication de l'ADN, l'échelle se fend en son milieu, séparant les bases de chaque paire, tandis que des enzymes nommées ADN polymérases fabriquent le complémentaire de chaque brin (voir l'encadré ci-dessous). À mesure que les deux

nouveaux brins sont synthétisés, ils s'apparient avec le brin dont ils sont complémentaires : deux molécules d'ADN identiques à la première sont ainsi fabriquées. Le dérapage répliatif se produit quand un de ces brins se décale et conduit les motifs répétés des microsatellites à s'apparier avec un autre motif

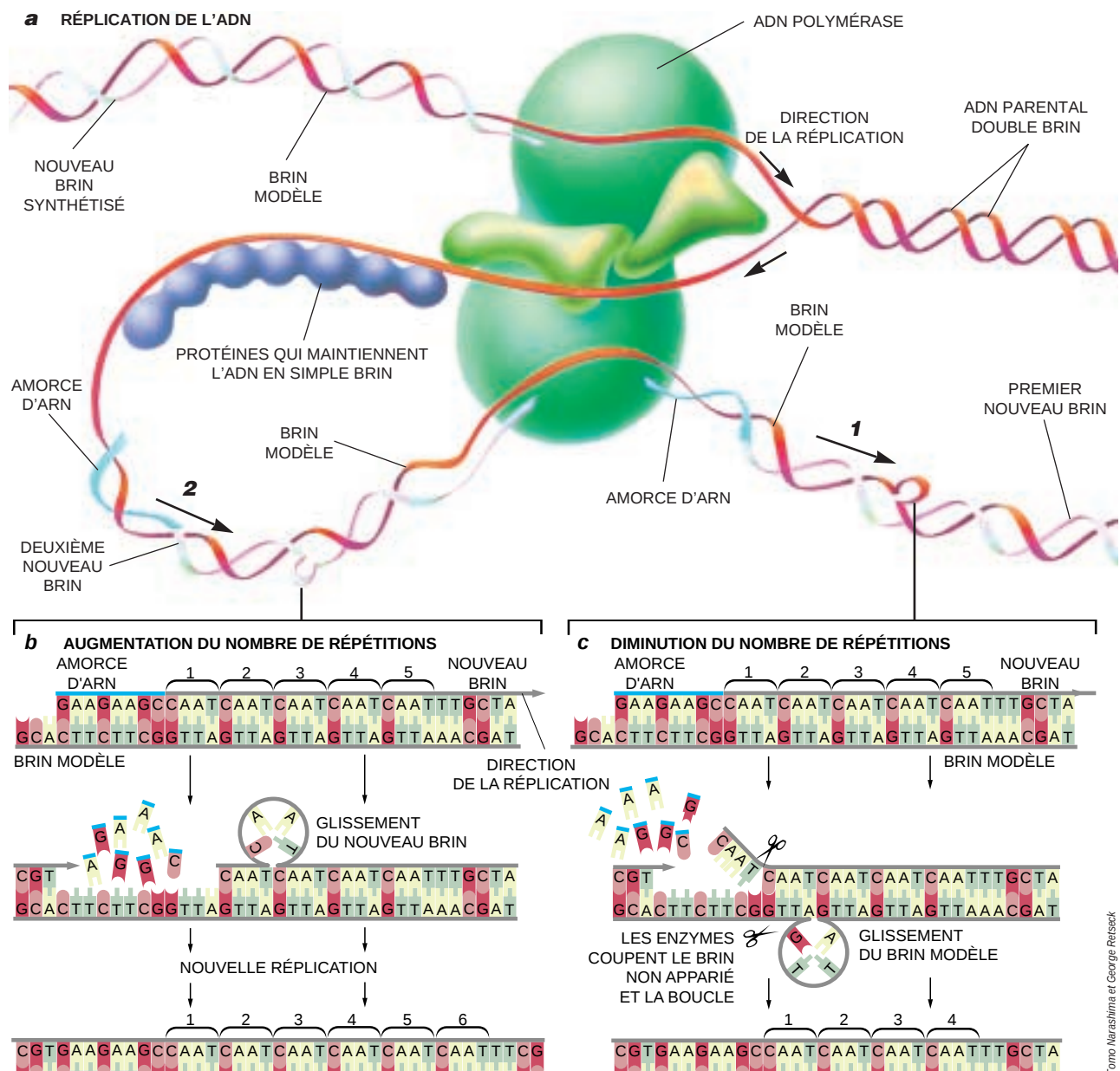
que celui qui a été copié : l'ADN polymérase ajoute, ou supprime, une ou plusieurs copies de la répétition sur le nouveau brin d'ADN.

Ces dérapages sont fréquents chez *Neisseria gonorrhoeae*. À chaque division, une cellule fille sur 100 à 1 000 porte une mutation qui modifie le

Le dérapage répliatif

Ce phénomène est une modification du nombre de répétitions d'un microsatellite lorsque la cellule duplique son ADN avant de se diviser. Pendant la réplication de l'ADN (a), les enzymes ADN polymérases séparent, puis copient les deux brins de l'hélice d'ADN parental. L'une des copies est faite par morceaux : une ADN polymérase synthétise un court morceau (1), commençant avec une amorce d'ARN, puis progresse pour produire un deuxième court morceau (2). Quand l'ADN polymérase a terminé le second morceau,

l'amorce d'ARN est enlevée, et les deux segments sont reliés. L'augmentation du nombre de répétitions d'un microsatellite se produit lorsque le nouveau brin se décale en arrière d'une répétition, lors de son appariement avec le brin matrice d'origine : l'ADN polymérase ajoute une répétition supplémentaire dans le brin en formation pour combler la lacune. Une diminution se produit lorsque le brin matrice se décale et entraîne les enzymes de réparation à couper une répétition.



nombre de répétitions *CTCTT*. Cette modification perturbe les gènes *Opa*, car l'information génétique est composée de «mots» de trois bases, nommés codons. Lors de la synthèse des protéines à partir des gènes, chaque codon stipule l'ajout d'un acide aminé spécifique à la chaîne protéique en croissance. Une augmentation ou une réduction du nombre de répétitions altère la signification des codons qui la suivent.

La délétion d'un motif *CTCTT* dans un gène *Opa* provoque la production d'une protéine plus courte, qui n'adhère plus aux cellules épithéliales ou immunitaires ; la bactérie porteuse de cette protéine raccourcie ne pénètre pas dans ces cellules. Cependant, des dérapages ultérieurs peuvent rétablir la séquence initiale du gène *Opa*, qui code alors pour une protéine à nouveau fonctionnelle.

Ce changement réversible a été découvert chez de nombreuses bactéries pathogènes. En activant ou en inhibant ses différents gènes *Opa* par des dérapages d'une génération à l'autre, *Neisseria gonorrhoeae* augmente ses chances de survie, car lorsque les bactéries envahissent un nouvel hôte, leurs capacités d'adhérence sont utiles, mais, à d'autres moments, l'absence d'interactions avec les cellules de l'hôte leur évite la destruction par les cellules immunitaires.

De telles variations des molécules de surface des bactéries ont également été bien étudiées chez la bactérie *Hemophilus influenzae*, dont les souches de type *b* sont la cause principale de la méningite bactérienne, infection cérébrale extrêmement grave (jusqu'à la découverte d'un vaccin, à la fin des années 1980, un enfant de moins de cinq ans sur 750 contractait une méningite à *Hemophilus influenzae*).

La membrane externe de cette bactérie est parsemée de lipides et de glucides liés en complexes nommés lipopolysaccharides. Grâce à certaines molécules, nommées phosphocholines, insérées dans les lipopolysaccharides, la bactérie *Hemophilus influenzae* adhère aux cellules humaines du nez et de la gorge, où elle se développe normalement sans provoquer de symptômes. Toutefois, au moins trois des gènes nécessaires à la production des lipopolysaccharides contiennent des microsatellites formés de la répétition de la séquence *CAAT*. La présence de phosphocholine dans les lipopolysaccharides d'*Hemophilus influenzae* dépend des modifications du nombre de répétitions de *CAAT* dans ces gènes.

À l'Université de Pennsylvanie, Jeffrey Weiser a montré que les souches d'*Hemophilus influenzae* qui ont de la phosphocholine dans leurs lipopolysaccharides (les souches ChoP+) colonisent mieux le nez et la gorge que les souches qui en sont dépourvues (souches ChoP-). En revanche, ces dernières résistent mieux à la destruction par les composants immunitaires du sang ou de la lymphe. Les bactéries passent d'un état à l'autre, selon qu'elles se développent sans perturbation dans les voies respiratoires, ou qu'elles se propagent vers d'autres sites par voie sanguine, où elles sont attaquées par le système immunitaire.

La plupart des bactéries *Hemophilus influenzae* présentes chez l'humain sont de souche ChoP+, sensibles à l'attaque immunitaire. Le dérapage réplicatif suscite inévitablement des variantes ChoP- qui, en général, ne persistent pas dans les voies respiratoires, car elles adhèrent moins aux cellules

de l'organisme qu'elles colonisent. Lors d'une infection virale de cet organisme, l'inflammation de la muqueuse nasale augmente l'exposition des bactéries aux protéines de défense du système immunitaire. Les variantes ChoP- sont alors avantagées, car elles repoussent les attaques. Lorsque l'infection virale diminue, les mutants ChoP+ engendrés par un nouveau dérapage réplicatif prédominent à nouveau.

Capables de s'activer ou de se désactiver facilement, des gènes tels que les gènes *ChoP* sont des «gènes de secours» : grâce à leur présence dans le génome, au moins quelques bactéries d'une population s'adaptent aux nouveaux environnements. Ils codent des caractères variés : la reconnaissance par le système immunitaire, la mobilité générale, les mouvements vers des signaux chimiques (chimiotaxie), l'adhérence à des cellules et la capacité de les infecter, l'absorption de nutriments, la sensibilité aux antibiotiques... Bien que les «gènes de

Qui est le père ?

Utilisés dans les enquêtes policières (détermination d'empreintes génétiques), les microsatellites le sont aussi par les biologistes qui se préoccupent de la conservation des espèces en voie de disparition.

Les microsatellites permettent d'établir des cartes d'identité génétique, parce que la longueur des séquences d'ADN des microsatellites diffère selon les individus. Pour établir les cartes, les biologistes utilisent des enzymes qui produisent des millions de copies exactes de divers microsatellites pour chaque individu, puis ils séparent ces copies sur un gel entre les bords duquel on applique un champ électrique. Le motif de bandes obtenu ressemble beaucoup à un code à barres, et il est presque aussi caractéristique de chaque individu que le sont les empreintes digitales.

Pascal Gagneux et David Woodruff, de l'Université de San Diego, et Christophe Boesch, de l'Université de Bâle, ont utilisé les microsatellites pour explorer les habitudes reproductrices d'un groupe de chimpanzés sauvages qui vit dans la forêt Taï, en Côte-d'Ivoire. Ils ont ramassé des poils dans les nids temporaires que les animaux construisent dans les arbres et ont extrait l'ADN des cellules de la racine des poils. En comparant l'empreinte génétique des microsatellites des mâles, des femelles adultes et de 13 jeunes, les biologistes ont découvert que sept des jeunes ne pouvaient avoir pour père un des mâles du groupe. Bien que les



LES CHIMPANZÉS FEMELLES vont souvent s'accoupler discrètement avec des mâles hors de leur propre groupe. Ce comportement a été déduit des tests d'empreintes génétiques fondés sur les microsatellites.

zoologistes ne les aient jamais vu faire, certaines des chimpanzés femelles se sont faufilees dans la forêt environnante pendant la nuit pour un rendez-vous amoureux avec des mâles d'autres groupes proches.

De telles aventures nocturnes expliquent peut-être comment de petits groupes de chimpanzés conservent une grande diversité génétique ; celle-ci est précieuse, parce qu'elle accroît la résistance aux maladies et contribue à la survie de l'espèce.

Aujourd'hui toutefois, les groupes de chimpanzés, de plus en plus rares, sont séparés par de plus grandes distances : la capacité des femelles à trouver des mâles d'autres groupes et à apporter ainsi de nouveaux gènes dans leur groupe se restreindra considérablement.

secours» ne constituent qu'une faible proportion de l'ADN bactérien, ils procurent une grande flexibilité de fonctionnement : avec seulement dix gènes de ce type sur les 2 000 qu'il renferme en moyenne, le génome d'une bactérie présenterait 2^{10} , soit 1 024 combinaisons différentes de gènes activés et

désactivés. Grâce à cette diversité, au moins une bactérie survit au système immunitaire ou aux autres défenses des organismes infectés ; cette bactérie peut alors engendrer une nouvelle colonie.

La pathogénie, se retournant contre une bactérie qui tue l'organisme où elle vit, est une contrepartie du

polymorphisme bactérien : en raison des mutations, des souches d'*Hemophilus influenzae* s'écartent parfois de leur niche écologique habituelle, pénétrant alors dans les cellules qui tapissent les voies respiratoires ou intestinales et provoquant des infections mortelles. Néanmoins, la rareté

Dépister le cancer

Les microsatellites amélioreront bientôt le dépistage précoce du cancer. On détecte aujourd'hui jusqu'à une seule cellule cancéreuse parmi 10 000 cellules normales en recherchant des mutations de gènes, tels les gènes *p53* et *ras* (certaines formes de ces gènes prédisposent au cancer). Toutefois, ces mutations ne se produisent pas dans tous les cancers, ni même dans tous les cancers d'un même type.

Les microsatellites fournissent une autre méthode de dépistage précoce du cancer, car la fréquence d'augmentation ou de réduction des microsatellites est bien plus importante dans certaines cellules cancéreuses que dans les cellules normales. De telles modifications,

qui portent souvent sur de nombreux microsatellites différents, sont facilement détectables. Cette méthode permet aujourd'hui de déceler une cellule cancéreuse parmi environ 500 cellules normales.

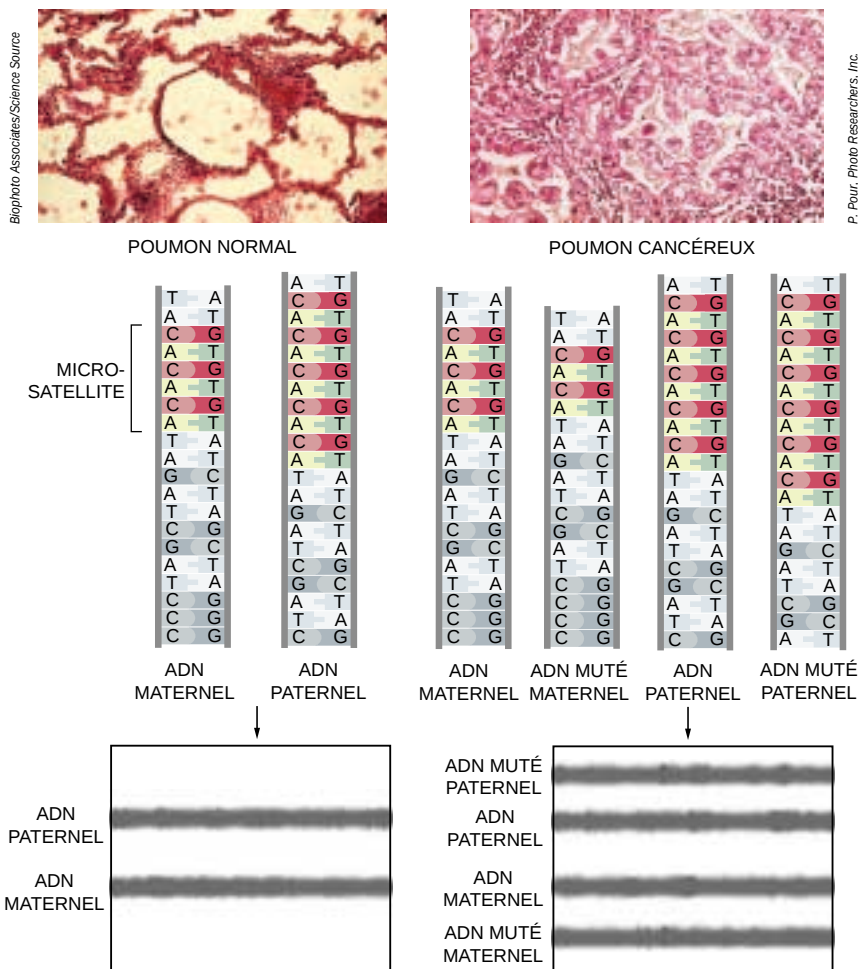
Les modifications des microsatellites dans les cellules cancéreuses furent découvertes en 1993 par Manuel Perucho, de l'Institut de recherches biologiques de La Jolla, en Californie. Étudiant la forme héréditaire d'un cancer du côlon, il observa que la longueur des microsatellites de cellules cancéreuses était différente de celles des cellules normales du même patient. On a ensuite montré qu'une des anomalies qui provoquait ces modifications se situe dans un gène codant une

enzyme responsable de la correction de la longueur des microsatellites. La perte du gène fonctionnel augmenterait vraisemblablement la probabilité de rencontrer des erreurs non corrigées.

Enfin, Richard Boland, de l'Université de San Diego, et d'autres généticiens ont inséré un chromosome humain porteur d'un gène normal de réparation de l'ADN dans des cellules cancéreuses cultivées en laboratoire. Ils ont observé que le gène introduit ralentissait la fréquence de mutation des microsatellites des cellules cancéreuses.

Toutefois, les souris génétiquement modifiées nommées «knock-out» ne possèdent pas le gène codant l'une des principales protéines de réparation ; elles ne vivent que peu de temps et présentent de nombreux types de cancers. Pourtant les mutations de leurs microsatellites ne sont plus fréquentes dans aucune de leurs cellules cancéreuses. L'instabilité des microsatellites semble être plus un symptôme que la cause du cancer. Ces changements ne formeraient qu'une partie des nombreuses modifications génétiques qui se produisent en cascade dans tout le génome d'une cellule, lors du processus de cancérisation.

Néanmoins, cette association est suffisamment fréquente pour que l'instabilité des microsatellites fournisse aux médecins un nouvel outil de dépistage. Des essais cliniques concluants de dépistage précoce, à l'aide de microsatellites, ont été d'abord effectués pour des cancers colorectaux et pour des cancers de la vessie. Ils sont aujourd'hui utilisés pour de nombreux autres types de cancers. Cependant, ces tests ne sont encore utilisés que dans des recherches. On espère qu'ils serviront aussi à déterminer le type de cancers dont souffrent les malades.



CE TEST DE DÉPISTAGE du cancer examine les variations de longueur des microsatellites, tels ceux qui sont composés des répétitions de la séquence CA (cytosine, adénine). Les cellules pulmonaires normales (à gauche) ont, par exemple, des régions de répétitions de CA de deux longueurs différentes (l'une héritée de la mère, et l'autre du père) qui peuvent être séparées sur un gel à l'aide d'un champ électrique. On peut dépister les tumeurs primitives formées à la fois de cellules normales et de cellules cancéreuses, comme dans le cancer du poumon (à droite), car les microsatellites, allongés ou raccourcis, forment d'autres bandes sur un gel.

de tels événements rend supérieur le bénéfice des «gènes de secours» pour la survie des espèces bactériennes.

Les microsatellites de ces bactéries sont des adaptations évolutives. De telles répétitions ne surviennent vraisemblablement pas au hasard. Elles ont dû évoluer et être conservées, car elles permettent aux populations bactériennes de s'adapter rapidement aux variations environnementales.

Les microsatellites chez l'homme

Au contraire, les microsatellites semblent désavantager les organismes eucaryotes, tels que nous, dont les cellules contiennent un noyau. Aucun des microsatellites eucaryotes identifiés à ce jour ne modifie la lecture de l'ADN ou ne produit de protéines non fonctionnelles. La plupart des microsatellites sont à l'extérieur des gènes. Parmi les dix pour cent de microsatellites présents dans les gènes, la quasi-totalité (excepté dans certains cancers ; voir l'encadré de la page 88) sont des répétitions de triplets qui ont tendance à s'allonger ou à se raccourcir par unités de trois bases. De même que l'ajout ou la soustraction du mot «qui», dans une phrase, perturbe peu sa compréhension, la taille des répétitions de triplets peut varier sans que l'information génétique soit altérée : ayant la longueur d'un codon, ces modifications ne provoquent que l'insertion ou la délétion de quelques acides aminés répétés, sans modifier le reste de la séquence.

À quoi servent alors les microsatellites dans les organismes supérieurs ? Les eucaryotes ont plus de microsatellites que les bactéries, et beaucoup sont situés dans des gènes, ou près des gènes de régulation de processus cellulaires fondamentaux. Toutefois, nous n'avons aujourd'hui que quelques soupçons concernant leurs rôles.

Les rares effets connus des microsatellites eucaryotes sont surtout nuisibles. Ainsi, la maladie de Huntington (une dégénérescence du cerveau, caractérisée par une démence et une perte progressive du contrôle moteur) est provoquée par une version défectueuse d'un gène codant une protéine, la huntingtine, de fonction encore inconnue. Le gène normal de cette protéine contient un long microsatellite à répétitions de triplets qui code une chaîne de glutamines (des acides aminés) près du début de la protéine.

Le nombre de glutamines présentes au début de la protéine huntingtine est généralement compris entre 10 et 30. Cependant, les personnes atteintes de la maladie de Huntington – ou celles qui le seront – ont une série plus longue, d'au moins 36 glutamines. L'héritage d'un exemplaire seulement du gène défectueux, de la mère ou du père, suffit à provoquer la maladie. La manière dont la longue série de glutamines contribue à la maladie de Huntington reste mystérieuse.

Une dizaine de maladies à répétitions de triplets sont aujourd'hui connues ; la plupart sont des maladies neurologiques rares. Près de la moitié des répétitions pathogènes sont à l'intérieur de gènes et, pour la plupart, codent la glutamine. Les autres sont suffisamment près des gènes pour perturber leur fonction.

Ainsi, l'amyotrophie spino-bulbaire résulte de l'allongement d'un microsatellite à l'intérieur d'un gène qui code le récepteur des androgènes (des hormones masculines), sur le chromosome sexuel X. Des hommes possédant plus de 40 triplets succèderont dans leurs gènes contracteront la maladie. Par ailleurs, en 1997, Eu Leong Yong et ses collègues de l'Hôpital de Singapour ont montré que des séquences de seulement 28 à 40 répétitions dans le gène du récepteur aux androgènes prédisposent les hommes porteurs à la stérilité. Enfin, d'autres équipes de recherche ont montré que les hommes possédant 23 répétitions, ou moins, ont des risques accrus de cancer de la prostate. Toutefois, ces cas sont rares.

La capacité d'évoluer

Pourquoi avons-nous ces «bombes génétiques à retardement» dans notre génome ? Pourquoi autant de nos maladies dues à des répétitions de triplets concernent-elles les fonctions neurologiques, et pourquoi aucune de ces maladies n'est-elle connue chez les autres primates ? Ces maladies qui semblent typiquement humaines sont-elles une contrepartie génétique de l'évolution rapide de notre cerveau ? Certains longs microsatellites présents dans certains gènes, ou près d'eux, ont-ils contribué à l'apparition de nos fonctions cérébrales, et auraient-ils persisté tout au long de l'évolution malgré les maladies provoquées par leur développement parfois trop important ?

En 1989, l'un d'entre nous (C. Wills) a proposé que certains gènes aient la capacité d'évoluer : ce serait un avantage en cas de changement de l'environnement, dû au réchauffement ou au refroidissement du climat. Les «gènes de secours» des bactéries sont de bons exemples de gènes capables d'évoluer. Leur fréquence de mutations élevée permet aux bactéries de s'adapter rapidement aux variations prévisibles de l'environnement, puis de retrouver leur état antérieur quand réapparaissent les conditions initiales.

Les microsatellites eucaryotes exercent peut-être une forme de régulation plus subtile que celle fournie par les «gènes de secours» des bactéries. Chez l'homme, on a découvert que la présence de microsatellites dans des gènes influe sur la vitesse de production de nombreuses protéines, telles celles qui participent au métabolisme de l'hémoglobine ou à la synthèse des neuromédiateurs (les composés qui transportent les messages entre les cellules nerveuses). À l'Université de l'Illinois, David King a comparé ces microsatellites à des «boutons de réglage» qui auraient évolué pour agir à la manière de thermostats de la fonction des gènes, augmentant ou réduisant la quantité de protéines produites selon les besoins.

L'équipe de Walter Schaffner, à Zurich, a montré que l'addition de microsatellites qui codent des séries de glutamines ou de prolines (un autre acide aminé) au début d'un gène augmente parfois sa capacité à produire des protéines. Cette forme de régulation des gènes est-elle apparue au cours de l'évolution des organismes pluricellulaires complexes parce qu'elle est moins perturbatrice que l'activation des «gènes de secours» ?

Richard MOXON travaille sur les maladies infectieuses à l'Université d'Oxford. Christopher WILLS est professeur de biologie à l'Université de San Diego.

E.R. MOXON et al., *Adaptive Evolution of Highly Mutable Loci in Pathogenic Bacteria*, in *Current Biology*, vol. 4, n° 1, pp. 24-33, 1^{er} janvier 1994.

D.G. KING, M. SOLLER et Y. KASHI, *Evolutionary Tuning Knobs*, in *Endeavour*, vol. 21, n° 1, pp. 36-40, 1997.

P. GAGNEUX, D.S. WOODRUFF et C. BOESCH, *Furtive Mating in Female Chimpanzees*, in *Nature*, vol. 387, pp. 358-359, 22 mai 1997.

La protection des jeunes chez les insectes

DOUGLAS TALLAMY

Les insectes de certaines espèces risquent leur vie pour protéger leur progéniture.



Photographies de Ken Preston-Madham

1. UNE «CRÈCHE» DANS LA FORÊT TROPICALE BRÉSILIENNE : des fourmis s'occupent de jeunes membracides (*Aetalion reticulatum*), pendant que leurs mères surveillent des œufs fraîchement pondus. Les fourmis se nourrissent d'une sécrétion sucrée des larves, le miel-lat ; en retour, elles les protègent des prédateurs.

Sur une feuille, une femelle de l'espèce des punaises tingides, du genre *Gargaphia* surveille ses œufs et ses larves. Féroce ennemie de *Gargaphia*, une punaise de la famille des nabisés s'approche en brandissant à la manière d'une licorne son rostre rigide et pointu, et s'attaque à toutes les larves. La mère *Gargaphia*, dépourvue de telles armes, détourne l'agresseur en battant des ailes et en grimpant sur son dos pendant que les larves rescapées se précipitent sur la nervure médiane de la feuille. Elles s'enfuient par la

tige et se cachent dans une jeune feuille encore repliée. Quand la mère parvient à s'échapper, elle suit ses larves et se place sur le pétiole de la feuille, d'où elle peut intercepter le prédateur qui les poursuit. Parfois, quand elle parvient à repousser l'attaquant, elle guide ses larves vers une autre feuille en apportant une brindille qui sert de pont. Cependant, la mère est souvent tuée par l'ennemi : son sacrifice laisse aux larves le temps de s'enfuir.

Le naturaliste suédois Adolph Modeer a décrit pour la première fois

des soins parentaux chez les insectes en 1764. Il observa les femelles de la punaise à bouclier européenne *Elasmucha grisea*, qui restent fermement sur leurs œufs et préfèrent affronter les prédateurs plutôt que de s'envoler. Toutefois, jusqu'en 1971, de nombreux entomologistes doutaient que certains insectes prennent soin de leur progéniture. Ceux qui admettaient cette idée pensaient que ces mœurs étaient l'apanage des insectes aux comportements très complexes.

Certes, un tel comportement ressemble à celui d'espèces considérées

