

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 *ATTGAGATTGAGATTGAG...* 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 Tubingen, 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 *CTCTT*.

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

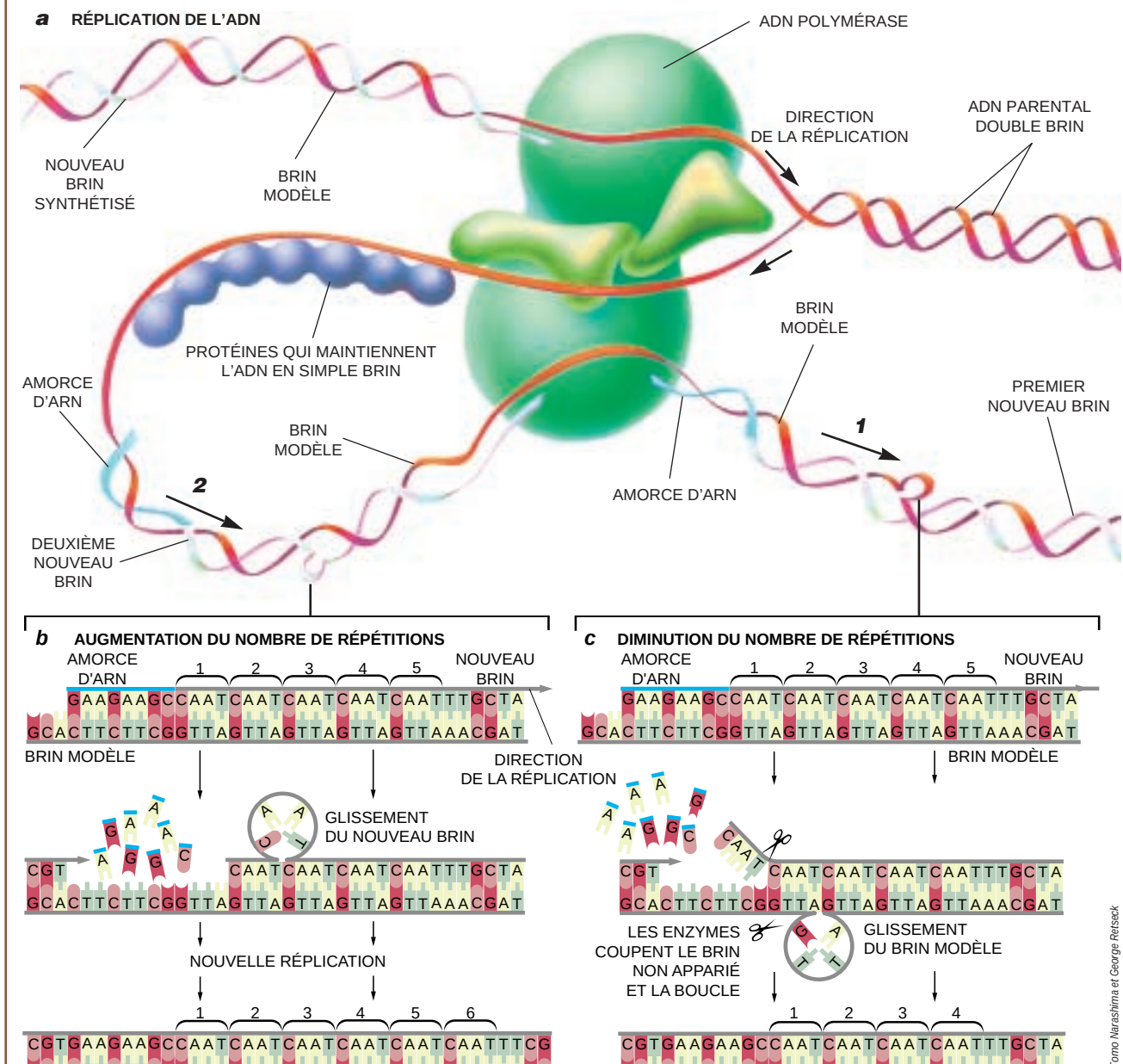
que celui qui a été copié : l'ADN polymérase ajoute, ou supprime, une ou plusieurs copies de la répétition sur le nouveau brin d'ADN.

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.



Tomo Narashima et George Retsek