

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

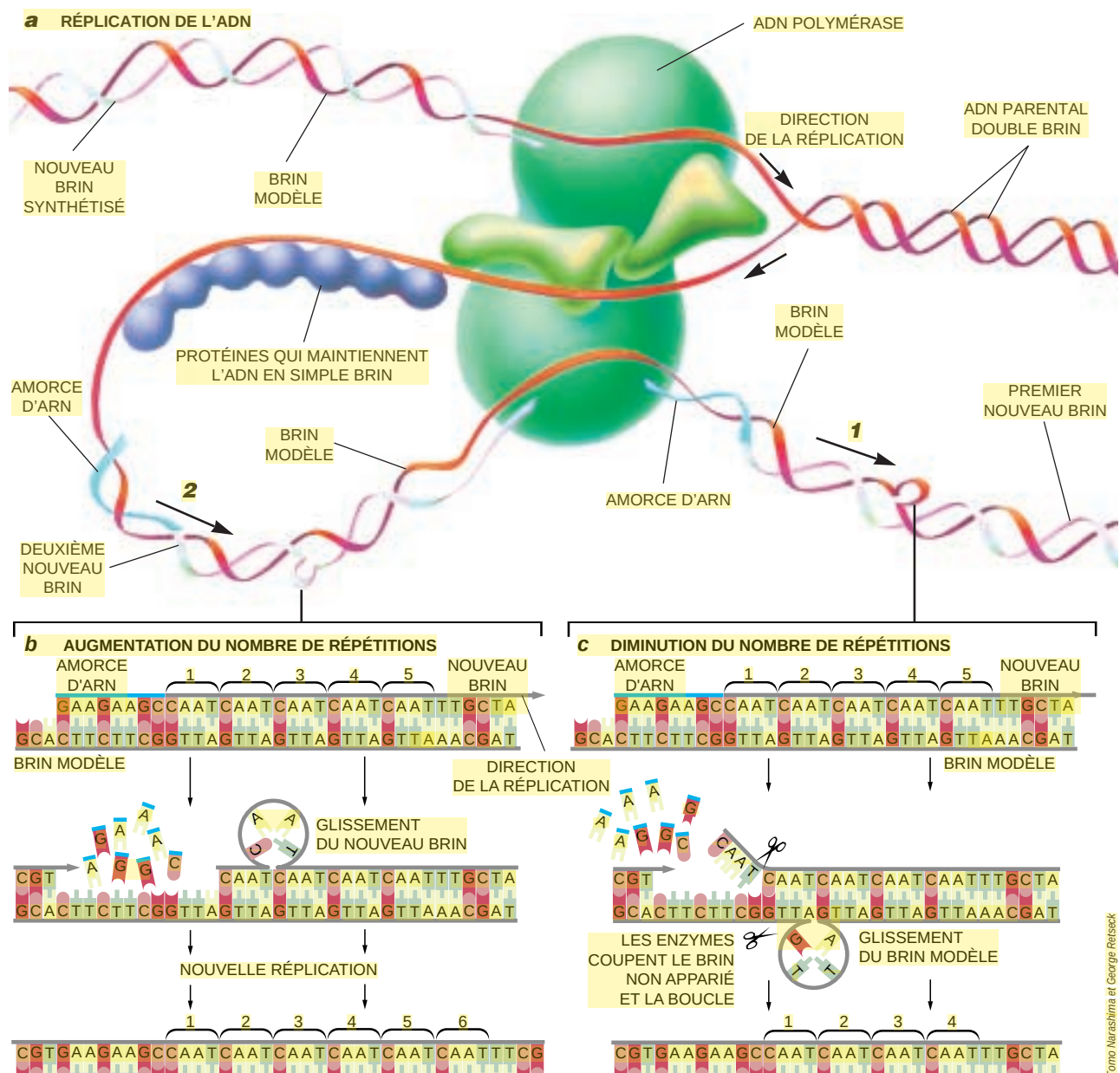
que celui qui a été copié : l'ADN polymérase ajoute, ou supprime, une ou plusieurs copies de la répétition sur le nouveau brin d'ADN.

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 Narashtina et George Retsek

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.