

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 2¹⁰, 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.

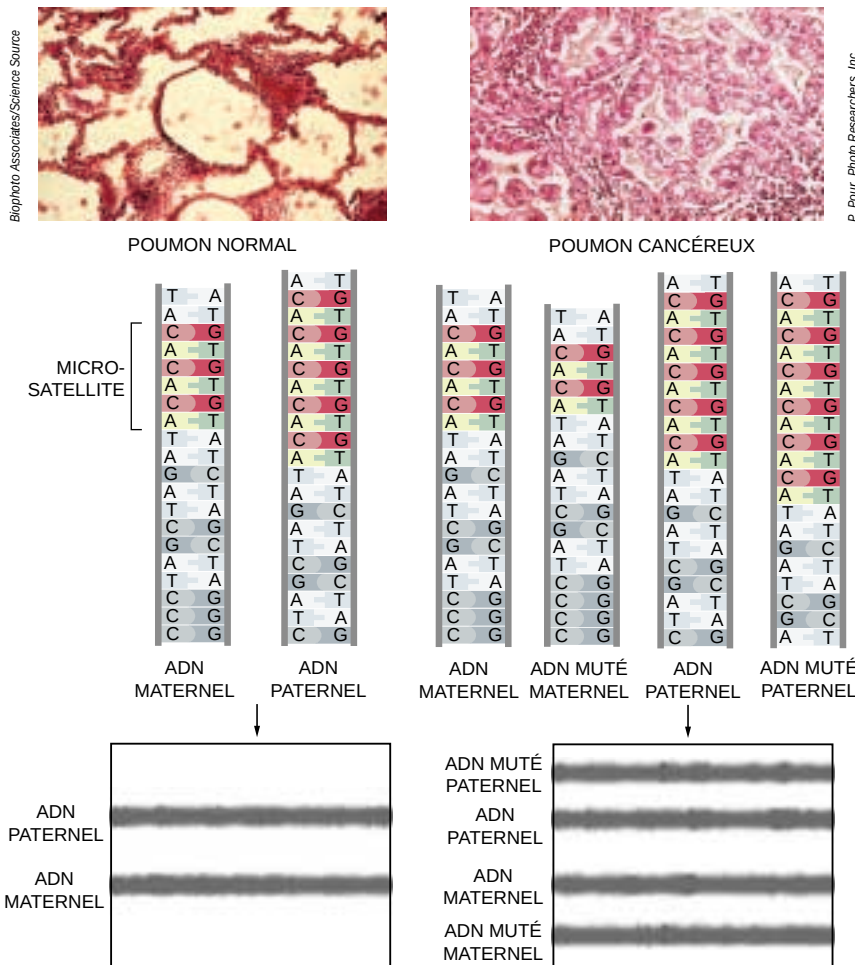
Les modifications des microsatellites dans les cellules cancéreuses furent découvertes en 1993 par Manuel Perucho, de l'Institut de recherches biologiques de La Jolla, en Californie. Étudiant la forme héréditaire d'un cancer du côlon, il observa que la longueur des microsatellites de cellules cancéreuses 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.