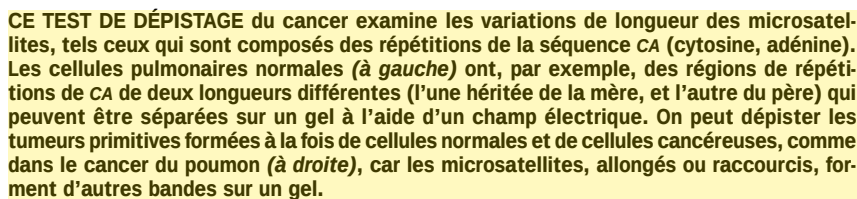


polymorphisme bactérien : en raison des mutations, des souches d'*Hemophilus influenzae* s'écarterent parfois de leur niche écologique habituelle, pénétrant alors dans les cellules qui tapissent les voies respiratoires ou intestinales et provoquant des infections mortelles. Néanmoins, la rareté

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.



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.
