

GÉNÉTIQUE

LES SAUTS INDÉSIRABLES DE CRISPR-CAS9

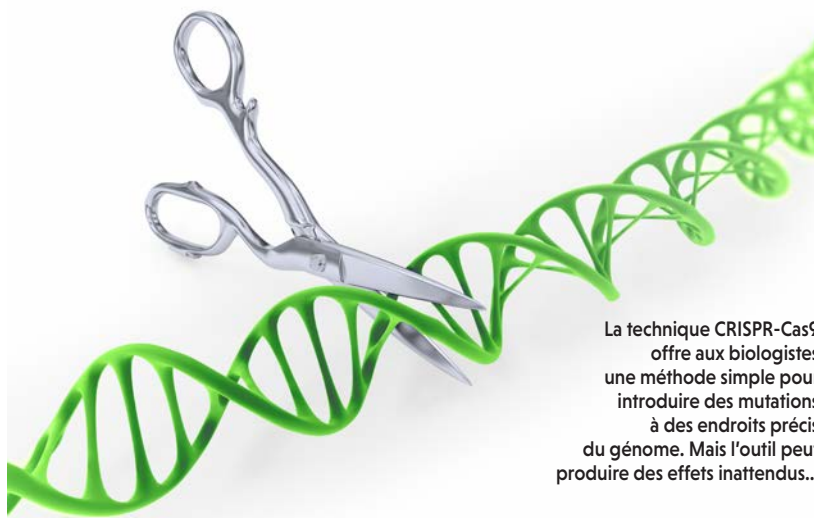
Réputée pour sa précision, cette technique récente de modification du génome perturbe pourtant une étape clé de l'expression des gènes.

CRISPR, une nouvelle marque de céréales? Non, un système de défense immunitaire bactérien qui, depuis quelques années, révolutionne la génétique en offrant un outil simple et précis pour éditer le génome de n'importe quelle cellule. Précis jusqu'à quel point? C'est la question qu'ont récemment soulevée Haiwei Mou, de l'université du Massachusetts, à Worcester, aux États-Unis, et ses collègues en montrant que cette technique entraîne des effets indésirables: des sauts involontaires lorsque la cellule se met à lire et traduire son génome.

Chez les bactéries, CRISPR constitue une sorte de bibliothèque de fragments d'ADN provenant des virus rencontrés. En cas de nouvelle infection virale, les bactéries comparent l'ADN du virus aux fragments de leur bibliothèque. Si une séquence est reconnue, une enzyme, nommée Cas9, coupe l'ADN viral dans cette séquence, ce qui le détruit. Aujourd'hui, nombre de biologistes détournent ce mécanisme pour couper l'ADN des cellules à un endroit ciblé. La technique, nommée CRISPR-Cas9, consiste à associer à l'enzyme Cas9, comme chez les bactéries, un guide – un petit ARN reconnaissant la région du génome à modifier. L'enzyme Cas9 coupe alors l'ADN à l'endroit ciblé, ce qui déclenche sa réparation, soit par recollement des deux bouts séparés, soit par recombinaison avec un fragment d'ADN homologue introduit dans la cellule.

Les biologistes savent que le guide peut reconnaître d'autres séquences ressemblant à sa cible et, en conséquence, développent des techniques pour limiter ce type d'erreur. Mais Haiwei Mou et ses collègues ont pointé une autre difficulté. Habituellement, lorsqu'un gène d'eucaryote est transcrit en ARN messager (l'intermédiaire qui sera traduit en protéine), certains fragments de sa séquence, nommés introns, sont éliminés, tandis que d'autres, les exons, sont conservés. Cet «épissage» est fondamental, car la protéine produite dépend des fragments conservés. Ces chercheurs ont montré que la technique CRISPR-Cas9 produit des épissages non souhaités et pas toujours faciles à détecter.

Ils ont utilisé cette technique pour créer, à partir de cellules cancéreuses de souris, deux



La technique CRISPR-Cas9 offre aux biologistes une méthode simple pour introduire des mutations à des endroits précis du génome. Mais l'outil peut produire des effets inattendus...

35 %

DES MALADIES DUES À UNE MUTATION PONCTUELLE SONT LIÉES À UN ÉPISSAGE DÉFECTUEUX : LA MUTATION PERTURBE LES SAUTS HABITUELLEMENT FAITS LORS DE LA LECTURE DES GÈNES. SOUVENT, LA PERTURBATION CONCERNE UN EXON, C'EST-À-DIRE UNE RÉGION QUI D'ORDINAIRE N'EST PAS SAUTÉE.

lignées où un gène était modifié: dans l'une, un nucléotide (un constituant des gènes) était éliminé d'un exon; dans l'autre, deux nucléotides. Dans les cellules, un gène est lu par triplets de nucléotides: chaque triplet code un acide aminé qui s'ajoute à la protéine en construction. Aussi, en ne supprimant qu'un ou deux nucléotides, on décale la lecture du gène de telle façon que, le plus souvent, la mutation annule son expression. C'était l'effet recherché ici. Toutefois, dans nombre des cellules des deux lignées, au lieu d'annuler l'expression du gène, ces mutations ont entraîné la suppression du seul exon modifié – et la production d'une protéine tronquée.

Mieux, en mutant de même un exon codant une autre protéine, la β -caténine, ils ont montré que non seulement cet exon était fréquemment supprimé, mais la protéine produite était toujours fonctionnelle... et à un mauvais endroit dans la cellule. De plus, des exons voisins étaient aussi touchés. Autrement dit, un gène muté afin qu'il ne soit plus exprimé peut produire une protéine active aux fonctions perturbées. Ces petites mutations introduisent-elles des éléments qui étiquettent l'exon comme devant être omis? Ou au contraire perturbent-elles la signalétique favorisant son épissage? En attendant d'en savoir plus, la recherche des exons «oubliés» va devoir faire partie des contrôles indispensables lors de l'utilisation de CRISPR-Cas9. ■

M.-N. C.

H. Mou et al., *Genome Biology*, vol. 18(1), article 108, 2017

EN BREF

L'ÉVOLUTION, HORS DES ÉCOLES TURQUES

Sous le prétexte fallacieux que les élèves n'ont pas les connaissances nécessaires pour comprendre la théorie de l'évolution, Alpaslan Durmus, le chef du comité sur les programmes scolaires du ministère de l'Éducation turc, a annoncé que la théorie de Darwin serait retirée des manuels scolaires dès la rentrée 2017. Seuls les jeunes entrant à l'université auront l'occasion de découvrir cette théorie. Pour les opposants au régime conservateur du président Erdogan, cette décision est une attaque de plus contre les fondements laïcs de l'État turc instaurés par Moustafa Kemal Atatürk à partir de 1923. Une décision déplorable pour la culture scientifique dans ce pays où le créationnisme trouve un écho favorable...

LA SURFACE DE BÉTELGEUSE SCRUTÉE

L'étoile Bételgeuse est une supergéante rouge que les astronomes étudient de près pour comprendre comment ces astres en fin de vie expulsent de grandes quantités de matière. Eamon O'Gorman, de l'Institut des études avancées de Dublin, et ses collègues ont obtenu une image de la surface de l'étoile grâce au réseau d'antennes *Alma*, au Chili. L'image montre une zone très brillante correspondant à du gaz très chaud dans la basse atmosphère. Ainsi, un mécanisme, probablement de nature magnétique et impliquant de la convection thermique chaufferait localement l'atmosphère, ce qui favoriserait la perte de masse de l'étoile. Ces éléments seront intégrés aux futures simulations 3D de supergéantes.



ÉVOLUTION

SECRET DE BEAUTÉ

D'où viennent les extraordinaires faune et flore de la Nouvelle-Calédonie? On a longtemps pensé que, comme Madagascar, son île principale – Grande Terre – s'était séparée du supercontinent Gondwana il y a plus de 80 millions d'années, emportant avec elle, telle une arche de Noé, les nombreuses espèces qui la peuplaient. Toutefois, depuis une dizaine d'années, Philippe Grandcolas, de l'Institut de systématique, évolution, biodiversité, à Paris, et son équipe défendent un autre scénario: au plan biologique, l'île ne serait pas continentale, mais océanique. Elle aurait émergé de l'océan il y a 37 millions d'années et son peuplement serait beaucoup plus récent qu'on ne le pensait.

C'est une petite blatte de la forêt calédonienne qui a mis les chercheurs sur la piste. En établissant l'arbre de parenté moléculaire de cette espèce et de toutes celles récoltées dans l'île et celles voisines, ils ont montré que les blattes avaient peuplé la Nouvelle-Calédonie depuis bien moins de 30 millions d'années. Les biologistes ont alors comparé ces résultats avec les études géologiques portant sur Grande Terre. Or les travaux de ces dernières années ont montré que l'île a une histoire tectonique et sédimentaire complexe, ponctuée de plusieurs longs épisodes de submersion, la



La Nouvelle-Calédonie compte de nombreuses plantes endémiques, dont ces pins. Depuis quand?

dernière émergence remontant à 37 millions d'années.

Forts de cette découverte, Philippe Grandcolas et son équipe ont apporté une nouvelle pierre à leur thèse: ils ont examiné 40 études phylogénétiques qui dataient l'origine des organismes variés de l'île – plantes, insectes, mollusques, lézards – en prenant en compte les îles alentour, comme pour la blatte. Résultat: la plupart sont arrivés sur l'île après sa dernière submersion. Seuls six groupes d'espèces d'insectes seraient plus anciens, ce qui suggère que ces insectes auraient évolué et sauté d'île en île au gré de leurs émergences avant de rejoindre Grande Terre... ■

M.-N. C.

R. Nattier et al., *Scientific Reports*, vol. 7, article 3705, 2017

PHYSIQUE

DISTANCE RECORD POUR L'INTRICATION QUANTIQUE

L'intrication quantique est ce phénomène étonnant par lequel deux particules, par exemple des photons, forment un système lié, même quand elles sont très éloignées. Cet effet a été démontré à maintes reprises, et sur des distances toujours plus grandes. Le record était de 144 kilomètres. Il vient d'être pulvérisé par Juan Yin, de l'université des sciences et des technologies de Hefei, en Chine.

Les expériences précédentes étaient limitées par la dispersion des ondes et la perte de cohérence dans les fibres optiques. Avec de telles méthodes, les physiciens ne pouvaient guère espérer faire mieux. En revanche, avec un satellite... Il s'agit en l'occurrence du satellite *Quess* (*Quantum Experiments at Space Scale*), aussi nommé *Mozi*, placé en orbite en 2016, à

500 kilomètres d'altitude. L'engin est équipé d'un dispositif qui envoie vers la Terre des flux de photons intriqués. Cet état a bel et bien été mesuré au sol, dans des stations distantes de... 1203 kilomètres. L'une était Delingha, dans le nord du plateau tibétain, l'autre à l'observatoire Gaomeigu, à Lijiang. Ici, les photons circulent pour l'essentiel dans le vide, ils ne sont donc pas perturbés par le milieu qu'ils traversent.

Ces résultats sont un premier pas, immense, vers la constitution de réseaux de communication quantique intercontinentaux. L'idée est que l'information circule de façon ultrasécurisée: son interception ne passerait pas inaperçue. ■

LOÏC MANGIN

J. Yin et al., *Science*, vol. 356, pp. 1140-1144, 2017