

SUR L'ADN, LES GÈNES ET LES MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES

Les gènes et la vie (une histoire de quelques milliards d'années)

Caractères héréditaires, gènes, ADN... des concepts apparemment compliqués pour des réalités biologiques pourtant bien familières. Il nous suffit de constater qu'un enfant ressemble à ses parents pour appréhender la notion de caractère héréditaire. Le concept de gène a fait son entrée dans le langage courant: « c'est dans nos gènes » a été utilisé par des publicitaires pour vanter les services d'une société. L'ADN, grâce au très médiatique *test ADN*, l'auxiliaire réputé infaillible de la Justice pour l'élucidation des crimes, fait la une des gazettes. Mais comment définir en termes scientifiques les caractères héréditaires, les gènes, l'ADN?

ADN est l'abréviation de l'acide désoxyribonucléique. Il fut découvert en 1868 par Friedrich Miescher qui ne soupçonna pas qu'il s'agissait là du constituant chimique des gènes. Cela ne fut établi que bien plus tard, en 1944 par les travaux d'Oswald T. Avery et de ses collaborateurs, qui montrèrent que l'ADN pouvait « transformer » les types de la bac-

térie Pneumocoque; puis par les études du *groupe du phage* et en particulier ceux de Hershey et Chase en 1952. Le groupe du phage, association informelle de chercheurs, étudiait une entité simple, un virus de bactérie (aussi appelé un *bactériophage*, littéralement: « qui mange les bactéries »). Ces virus ne sont constitués que de protéines et d'ADN. L'un des deux porte donc l'information génétique du virus. Ces chercheurs ont démontré que l'ADN, et non les protéines, joue ce rôle.

L'ADN est une longue molécule dont des segments délimitent les gènes. Par analogie, l'ADN serait l'équivalent de la bande magnétique d'une cassette audio. Le gène délimiterait une partie de la bande sur laquelle est enregistré un morceau de musique. Le caractère héréditaire correspond, lui, à un phénomène observable: dans la comparaison avec la cassette, il s'agirait de la chanson entendue par nos oreilles. La cassette entière s'apparenterait au *chromosome* qui est une longue molécule d'ADN individuelle. Le nombre de chromosomes varie d'une espèce à l'autre (23 paires chez l'Homme; 5 chez une plante très étudiée en laboratoire, *Arabidopsis thaliana* ou Arabette des Dames). L'ensemble des chromosomes (et donc des gènes) d'un individu donné, c'est-à-dire son patrimoine génétique, correspondrait à l'œuvre musicale complète d'un auteur, enregistrée sur plusieurs cassettes. La comparaison s'arrête là: nous n'écoutons pas plusieurs chansons à la fois, alors qu'une myriade de gènes sont indispensables simultanément.

Le nombre de chromosomes ne reflète pas proportionnellement le nombre de gènes: l'Homme possède moins de 30 000 gènes, *Arabidopsis thaliana* 27 500, les bactéries beaucoup moins, quelques milliers (sur un seul chromosome). Le terme de *génom*e désigne également cet ensemble de gènes propres à une espèce; il est synonyme de patrimoine ou d'information génétique. La *génomique* constitue une discipline scientifique nouvelle qui étudie simultanément tous les gènes d'un organisme (ou du moins le plus possible). La génomique

s'intéresse aussi aux fonctions des gènes et à l'influence qu'ils peuvent exercer les uns sur les autres.

La génétique, dont les origines sont souvent datées des travaux de Gregor Mendel en 1865, distingue l'information stockée (appelée *génotype*) et le caractère observable (*phénotype*). Cette discipline scientifique s'efforce de lier le caractère observé à la présence d'un gène donné, ou d'un groupe de gènes. Les caractéristiques des graines, cotylédons ou fleurs des pois de Mendel se distinguaient à l'œil nu ; d'autres caractères nécessitent des instrumentations sophistiquées et des analyses fines. Certains caractères plus complexes ne dépendent pas simplement d'un gène unique, mais de plusieurs et de leur coopération.

L'ADN se trouve dans toutes les cellules vivantes, de la bactérie dont les cellules sont plus rudimentaires (elles sont dites *procaryotes*, c'est-à-dire sans *noyau* pour stocker l'ADN), aux organismes supérieurs (*eucaryotes*, où les chromosomes sont regroupés dans un noyau, une zone bien délimitée de la cellule). Dans les organismes les plus complexes, où les cellules forment des organes à la morphologie et aux fonctions différentes, comment expliquer ces différences observées, alors que l'information génétique reste la même dans toutes les cellules ? Il faut, pour le comprendre, aborder le lien entre le gène et le caractère observable. Ce lien n'est pas automatique : un gène peut *s'exprimer* dans un organe donné et non dans un autre, à un moment donné et non à un autre, sous l'effet d'un *signal* donné de l'environnement et non d'un autre. Lorsqu'un gène s'exprime, l'information génétique portée par l'ADN est *transcrite* en une autre molécule relativement proche, l'ARN (acide ribonucléique), qui est lui-même *traduit* en protéine (figure 1a). Cet ARN n'est qu'un *messenger* entre le lieu de stockage de l'ADN dans la cellule vivante et celui où a lieu l'assemblage des protéines. L'ADN ne remplit pas d'autre fonction connue que le stockage d'informations sous une forme chimique. Il ne possède pas d'activité biochimique pro-

pre. En revanche, les protéines assument des tâches précises dans la cellule vivante. Elles s'apparentent aux ouvrières d'une usine chimique cellulaire. Certaines protéines permettent (*catalysent*) une ou plusieurs réactions chimiques qui n'auraient pas lieu sans cette aide, du moins pas dans les conditions de la cellule. La protéine s'appelle dans ce cas une *enzyme*: citons par exemple les enzymes de digestion dans la salive, l'estomac ou le tube intestinal. D'autres protéines transportent des substances indispensables dans l'organisme; citons l'hémoglobine qui fixe l'oxygène dans les globules rouges sanguins. D'autres protéines jouent un rôle de *structure*, en constituant certaines briques élémentaires des cellules, des tissus, etc.: citons les kératines qui sont des constituants des cheveux, du cuir ou des ongles. Les protéines diffèrent entre organismes, mais assument toujours ces grandes fonctions indispensables à la vie.

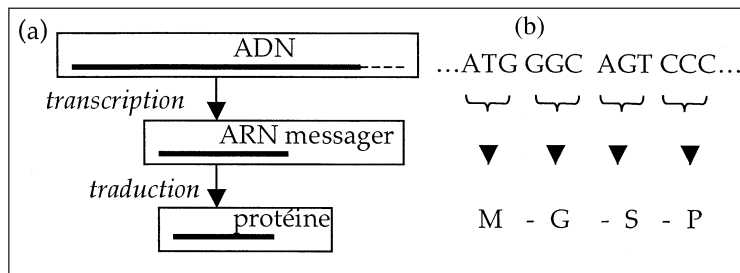


Figure 1. Principes généraux de l'expression des gènes (a) et du code génétique (b).

M: méthionine, G: glycine, S: sérine, P: proline.

Schématiquement, une molécule d'ADN est constituée d'un « ruban » où alternent un sucre (le désoxyribose) et un phosphate; de plus chaque désoxyribose porte un groupement chimique appelé *base azotée*. Il existe quatre bases différentes, appelées *adénine* (A), *thymine* (T), *guanine* (G) et *cytosine* (C). Ces bases forment le support physico-chimique de

l'information héréditaire. Celle-ci est déterminée par l'ordre d'apparition des bases le long du ruban. Cet alphabet à 4 lettres permet de constituer les mots que sont les gènes. Ces derniers se matérialisent par un enchaînement (on parle de *séquence*) de A, de T, de G et de C. La séquence d'apparition des bases détermine l'information génétique de la manière suivante: les lettres sont lues 3 par 3 par la cellule et chaque *triplet* définit l'insertion d'un acide aminé précis dans la protéine (figure 1b). Ces dernières sont en effet formées d'un long enchaînement d'acides aminés. Il existe 20 acides aminés naturels (*méthionine, glycine, sérine, etc.*), « codés » au niveau de l'ADN par un triplet donné. Plus exactement, comme il est mathématiquement possible de former 64 triplets différents à partir des 4 lettres A, T, C et G, certains acides aminés sont codés par plusieurs triplets dits synonymes. Le code génétique se définit donc comme la correspondance entre, d'une part, les triplets de lettres au niveau de la structure de l'ADN et, d'autre part, les acides aminés au niveau des protéines. Le code génétique (sauf exception) est universel: de la bactérie à l'éléphant, un triplet donné correspond au même acide aminé. Il ne faut pas confondre, alors que c'est souvent le cas dans la presse, le *code* génétique (qui est conservé entre espèces) et l'*information* génétique (qui, elle, est différente d'espèce à espèce). Il est donc erroné de dire qu'on vient de « *décrypter le code génétique* » d'un organisme, quand en fait les travaux ont porté sur la détermination de la séquence des lettres de l'ADN chez cet organisme (l'information génétique!). Le code, lui, est connu depuis 1961, notamment grâce aux travaux de Marshall Nirenberg et Har Khorana.

L'autre propriété importante de l'ADN se trouve dans sa structure en *double hélice* élucidée en 1953 par James Watson et Francis Crick, en s'aidant des travaux de Rosalind Franklin. Nous avons comparé ci-dessus, de manière simpliste, l'ADN à un ruban. En fait, cette structure comporte deux rubans antiparallèles (c'est-à-dire parallèles mais orientés en sens

inverse l'un par rapport à l'autre). Le terme scientifique pour décrire chacun de ces rubans est *brin*. Cet agencement en deux brins permet à l'enchaînement des lettres sur un brin de dicter la nature des lettres sur l'autre brin. En effet, la cellule peut copier un brin en synthétisant son *complémentaire*. En face d'une lettre se trouve obligatoirement la lettre dite complémentaire: en face de A un T; en face d'un T un A; en face d'un C un G; et en face d'un G un C. La nature peut ainsi copier à l'identique sa précieuse information génétique lorsque les cellules se multiplient, et ainsi perpétuer l'espèce.

Cependant les gènes ne sont pas immuables, loin de là! La génétique étudie justement le gène à travers ses variations. Elles sont souvent ponctuelles sur la molécule d'ADN: on parle de *mutations* (par exemple le remplacement d'une lettre par une autre). Les variations génétiques peuvent également impliquer des déplacements de gènes (les « gènes sauteurs » ou les transferts *horizontaux* de gènes que nous discuterons plus loin). Les mutations peuvent être provoquées en laboratoire mais ont souvent des causes naturelles (erreurs de copie du gène, rayonnement ultraviolet solaire, agents mutagènes, etc.). Ces variations n'ont pas toujours des conséquences sur les caractères observables. Mais, dans certains cas, elles impliquent des effets handicapants pour l'organisme qui les subit. Dans d'autres cas, plus rares, elles peuvent procurer un avantage (résistance à une maladie, adaptation à un milieu nouveau, etc.). De plus, chez les espèces dites supérieures, chaque gène se présente généralement en 2 exemplaires (ou *allèles*), souvent non identiques, car chaque chromosome existe lui-même en double (les paires de chromosomes), sauf exceptions (chromosomes sexuels X, Y chez les animaux et l'Homme, par exemple). La reproduction sexuée répartit au hasard les chromosomes dans la descendance et ainsi brasse les allèles de gènes. L'enfant n'est pas la copie conforme des parents: pour chaque paire de chromosomes, un seul est hérité de son père, l'autre provient de sa mère. Ces mélanges

de chromosomes multiplient ainsi les variations dans les caractères génétiques au sein d'une espèce donnée ou entre espèces interfertiles.

Ces variations génétiques permettent l'apparition de nouveaux caractères, la diversité, le tri des meilleurs par une compétition sans merci (l'impitoyable sélection naturelle!) et ainsi l'évolution. Conservation et évolution, deux mécanismes *a priori* contradictoires, ont permis le maintien de la vie sur Terre depuis plusieurs milliards d'années.

Les gènes et l'agriculture (une histoire d'environ 10 000 ans)

Dans l'histoire de l'Humanité, la maîtrise du feu apparaît à juste titre comme une première émancipation par rapport à la dureté de l'environnement. Le passage du stade chasseur-cueilleur à celui d'agriculteur marque un autre tournant décisif, la *néolithisation*. Fruit d'un changement culturel marquant une volonté de maîtrise de la nature, les premières cultures de plantes commencèrent au Proche-Orient, vers 9 000 ans av. J.-C. Cependant, il fallut des millénaires pour que l'agriculture devienne l'économie dominante en Europe. Mais, là où l'événement avait eu lieu, il fut suivi en cascade de conséquences inéluctables.

Effectuons, en imagination, un retour en arrière. Nombreux sont les changements dans la vie de tous les jours de l'Homme devenu agriculteur: l'économie de production de subsistance remplace l'économie d'appropriation, la sédentarisation est confortée, de nouvelles formes de vie commune s'imposent petit à petit (spécialisation des tâches, commerce). Des bouleversements politiques accompagnent ces évolutions: le chef de tribu doit s'improviser policier (il faut protéger les récoltes!), voire militaire (il faut impérativement défendre ses terres et... pourquoi ne pas en conquérir de nouvelles?). Une structuration sociale homogène cède la

place, quelques millénaires plus tard, à une stratification radicalement inégalitaire de la société...

Mais les difficultés ne se limitent pas à ces contingences politico-économiques. Imaginons aussi la première récolte. Le premier cultivateur a attendu patiemment la maturité de sa récolte, l'a défendue nuit et jour contre des animaux et des voisins trop gourmands. Il pense enfin toucher le fruit de son travail, mais quelle déception : les graines se répandent au sol ! Dans la nature, les plantes ont en effet une fâcheuse tendance à relâcher et disséminer leurs graines pour assurer la survie de leur espèce. Et ce sont bien évidemment des plantes sauvages qui avaient été ensemencées dans les premiers champs.

L'apprenti agriculteur ne se décourage pas. Il sélectionne patiemment, année après année, des individus dont les graines restent sur l'épi et les privilégie lors du semi suivant. Ses descendants continueront. Et que dire de la verse ou du dessèchement des plantes soumises, de plein fouet dans le champ, aux aléas climatiques ; des maladies amplifiées par la promiscuité des plants de même espèce ; des insectes ravageurs dévastant les récoltes ; des rendements décevants ! La sélection variétale devient impérative. Elle naît avec l'agriculture, inventée par les agriculteurs qui transforment génétiquement des espèces sauvages en plantes domestiquées.

Ainsi, le maïs fut vraisemblablement domestiqué, il y a environ 7 500 ans, dans la vallée de la rivière Balsas au sud du Mexique, à partir d'une graminée appelée téosinte, une espèce sauvage qui vit toujours au Mexique. Mais cela ne suffit pas, il faut encore agir sur certains caractères héréditaires : les maïs primitifs subissent une sélection active de l'Homme. Des chercheurs ont pu montrer que les caractères sélectionnés chez le maïs par les civilisations précolombiennes concernent la taille du grain, le fait qu'il n'est plus emprisonné dans une enveloppe extérieure dure (comme chez le téosinte), mais aussi sa qualité alimentaire (entre autres la structure chimi-