

L'ÉVOLUTION BIOLOGIQUE VUE PAR LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Connaissances actuelles et implications philosophiques possibles

Werner Arber
Bâle, Suisse

Introduction

Une observation superficielle de la nature peut nous faire croire à une stabilité apparente d'une génération à l'autre¹. Cette croyance fut mise en question par Charles Darwin au XIX^e siècle. Il postula que la diversité des êtres vivants actuels est due à un lent développement à partir d'une ou de plusieurs espèces originelles. Ce processus est appelé évolution biologique. Pour expliquer la genèse des formes originelles on se sert de certains modèles. Mais les processus ainsi envisagés ne sont pas confirmés par les expériences. En revanche, en ce qui concerne l'évolution menant à la diversité biologique, on dispose de bonnes évidences basées aussi bien sur des observations de parenté que sur des explorations expérimentales. Ces dernières ont révélé les mécanismes moléculaires de la mutagenèse spontanée, mutagenèse qui est à l'origine de la variation génétique. Le but de la présente contribution est de discuter de ces mécanismes ainsi que du principe de la sélection naturelle, qui est basé sur la préférence donnée à certaines formes d'êtres vivants par rapport à d'autres. Ces considérations vont conduire à la conclusion que certains gènes portés par les chromosomes de chaque individu ne servent pas à cet individu pendant sa vie propre, mais qu'ils fonctionnent comme générateurs de variations au niveau des populations. Ces gènes auraient donc des fonctions évolutives, sans cependant donner une direction spécifique à l'évolution. Ces conclusions sont basées sur l'analyse de la situation chez les bactéries. On ignore si elles sont généralement valables pour d'autres organismes.

Connaissances de base sur l'information génétique

L'information génétique est portée par des molécules filiformes d'ADN et elle est déterminée par la séquence linéaire des briques ou lettres appelées nucléotides formant ces molécules. On distingue quatre nucléotides différents, abrégés par A, T, G et C. Le gène représente une unité d'information.

¹ L'auteur est reconnaissant à André Delessert pour son aide rédactionnelle.

Sa longueur varie entre cent et dix mille lettres environ. Le chromosome est formé de nombreux gènes arrangés linéairement sur une molécule d'ADN. Certains microorganismes, par exemple la bactérie *E. coli*, portent tous leurs gènes sur un seul chromosome. La plupart des autres organismes ont plusieurs chromosomes. L'ensemble de l'information génétique portée par chaque cellule est appelé le génome. Le génome de la bactérie *E. coli* contient à peu près 4,7 millions de lettres, celui de l'homme environ deux fois 3 milliards. Pour manifester son activité, le gène doit être exprimé, et ce de manière contrôlée. Les produits des gènes sont en général des protéines, dans des cas spéciaux des molécules d'ARN. Ils exercent souvent des fonctions enzymatiques, c'est-à-dire qu'ils rendent possible et efficace une interaction entre différentes molécules.

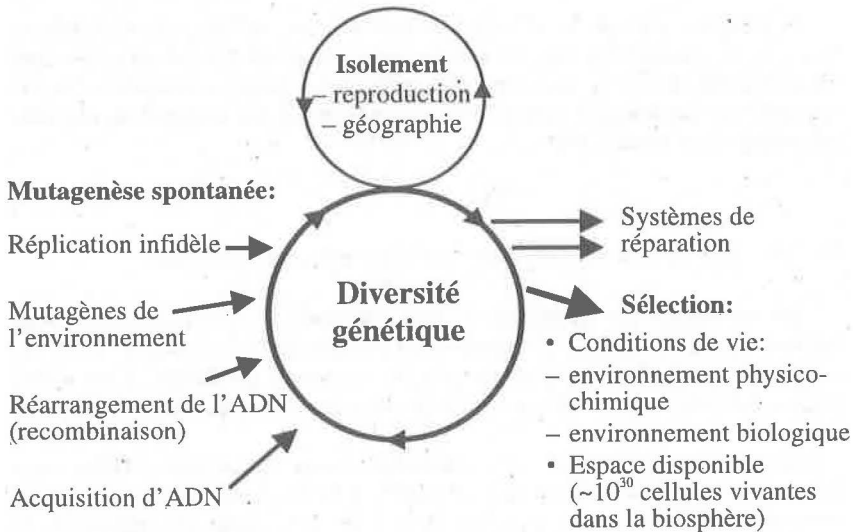
Les mutations spontanées

Pour simplifier nous appelons mutation toute altération spontanée de la séquence de nucléotides, bien que les fonctions d'un gène touché par une telle mutation ne soient pas nécessairement modifiées dans tous les cas. Quand elles le sont, cette modification peut réduire la vitalité (désavantage sélectif) ou même l'abolir (mutation létale). Plutôt rarement, une mutation peut améliorer une fonction et donc donner un avantage sélectif. Ce sont les mutants résultant de cette dernière classe d'altérations qui prendront le dessus dans les générations ultérieures. Ils constituent donc un élément essentiel de l'évolution.

Puisque la majorité des mutations nuisent à l'organisme, on peut imaginer que la fréquence tolérable de mutations doit être plus petite qu'une mutation par génome et par génération. C'est en effet ce qu'on observe. Pendant la croissance normale de la bactérie *E. coli*, on trouve en général une mutation nouvelle avec manifestation phénotypique par génération et pour plusieurs centaines de cellules. Néanmoins, à cause de la propagation exponentielle, une culture dense de bactéries contient beaucoup de mutants très divers, même lorsque cette culture est issue d'une seule cellule. La multiplication rapide des bactéries facilite énormément les études sur l'évolution, qui est un phénomène de génétique des populations.

Génération et maintien des variations génétiques

Sur la base de nos connaissances en génétique microbienne, nous pouvons grouper les mécanismes moléculaires capables d'engendrer une variation génétique en quatre catégories présentées sur la figure de la page suivante.



Génération et maintien de variations génétiques

La première catégorie englobe les processus menant à des mutations souvent très locales (par exemple la substitution d'un nucléotide par un autre) dues à un certain degré d'infidélité lors de la réplication, donc de la duplication des molécules d'ADN qui doit avoir lieu nécessairement avant chaque division cellulaire.

La deuxième catégorie groupe toutes les mutations dues à des mutagènes de l'environnement, par exemple des radiations ou certaines substances chimiques. Bon nombre de tels mécanismes sont bien connus par les scientifiques. On sait aussi que le taux des mutations de ce type serait encore plus grand s'il n'y avait pas dans tous les organismes des systèmes enzymatiques de réparation de nouvelles mutations. Ce genre de réparation agit également sur les mutations causées par l'infidélité de la réplication.

La troisième catégorie est formée par des systèmes enzymatiques de recombinaison génétique dont on connaît toute une série. Nous discuterons plus loin de deux de ces mécanismes.

Tandis que les trois premières catégories de mécanismes de mutagenèse agissent sur l'ADN de la cellule touchée, une quatrième catégorie implique deux cellules différentes. En effet la stratégie naturelle d'acquisition d'ADN se base sur la possibilité de transférer un segment du génome d'une cellule donatrice à une cellule réceptrice. Par la suite, celle-ci peut souvent utiliser l'information génétique acquise pour ses propres besoins. Nous jetterons plus loin quelque lumière sur ce phénomène.

N'oublions pas que la sélection naturelle joue un rôle essentiel dans le sort qui est réservé à n'importe quelle variation génétique. Il est plutôt rare qu'un mutant se révèle plus apte que ses parents dans les conditions de vie rencontrées. La sélection limite donc considérablement le degré de diversité génétique de la population.

Vue sur deux mécanismes différents de recombinaison génétique

La recombinaison génétique la plus souvent rencontrée concerne deux segments d'ADN formés de séquences de nucléotides identiques. Bien que cela soit aussi une source importante de variation génétique, nous allons discuter de deux autres mécanismes de recombinaison qui ont été bien étudiés chez les bactéries.

Le premier mécanisme est l'inversion «site-spécifique». Dans cette inversion, un segment assez long d'ADN est inversé sous l'influence d'une enzyme spécifique. Les sites d'inversion sont définis par des séquences de nucléotides spécifiques. Par cette inversion, des fonctions biologiques peuvent disparaître et d'autres fonctions nouvelles peuvent apparaître, suivant le contenu d'information de la séquence modifiée. Ce phénomène a été étudié, par exemple, dans le cas des fonctions qui influencent la capacité d'un virus d'infecter une bactérie déterminée.

Si une molécule d'ADN ne porte qu'un site spécifique d'inversion au lieu de deux, l'inversion peut quand même avoir lieu, mais à des fréquences beaucoup plus basses. On observe alors que des séquences secondaires interviennent dans l'inversion en même temps que la séquence normale d'inversion. Et on peut trouver beaucoup de tels sites secondaires. On peut en conclure que ce mécanisme est un exemple parfait de générateur de variation génétique, car beaucoup de nouvelles structures sont possibles, dont certaines peuvent déterminer de nouvelles fonctions ou améliorer des fonctions existantes. Ce genre d'inversion n'a lieu qu'en présence de l'enzyme spécifique, qui pourrait prendre en charge la production de nouvelles variations génétiques dans une population microbienne et, par là, assumer une fonction évolutionnaire.

La transposition fournit un autre mécanisme de réarrangement de l'ADN. Chez la bactérie *E. coli*, 1% environ du chromosome consiste en éléments mobiles. On les appelle ainsi parce que ces éléments, comportant mille lettres environ, peuvent de temps à autre changer de place dans le génome. Ce mouvement, appelé transposition, a souvent pour conséquence de modifier une ou plusieurs fonctions génétiques. De nouveau, une telle mutation apporte souvent un désavantage à la cellule touchée. Mais parfois, et c'est beaucoup plus rare, la cellule peut en tirer profit. Comme la plupart des éléments mobiles peuvent choisir entre de nombreux sites d'insertion différents dans le génome, le nombre des structures réarrangées possibles est

grand. L'enzyme responsable du choix de ces sites est produit par l'élément lui-même. Il peut aussi être considéré comme un générateur de variation génétique. Dans les populations bactériennes, la probabilité pour qu'une cellule par génération soit affectée par une transposition est très petite, de l'ordre de un sur un million pour un élément donné. Vu que les populations bactériennes atteignent facilement 10^9 cellules par millilitre, la mutagenèse par transposition est quand même assez importante chez les bactéries. De plus, ce phénomène a aussi lieu dans les populations stationnaires, celles qui arrêtent de se reproduire par manque de nourriture. Dans ces conditions, les mutations s'accumulent alors lentement en fonction du temps.

L'acquisition d'ADN

Ce phénomène est la base de la génétique bactérienne et il a permis aux scientifiques de développer la génétique moléculaire. C'est autour de l'année 1950 que les processus de la «transformation», de la «conjugaison» et de la «transduction» ont été découverts.

Dans la transformation, des molécules d'ADN sont libérées par des bactéries appelées donatrices et peuvent pénétrer plus tard – souvent après fragmentation – dans une bactérie réceptrice. Celle-ci peut alors incorporer l'information génétique acquise dans son propre génome.

Dans la conjugaison, le transfert d'ADN dans une autre bactérie a lieu directement, après accouplement temporaire des deux bactéries en cause.

Dans la transduction enfin, un virus sert de vecteur d'ADN bactérien que ce virus enveloppe dans une particule virale après avoir infecté une bactérie donatrice. Lors d'une infection ultérieure, l'ADN transféré peut pénétrer dans la bactérie réceptrice. Celle-ci peut donc acquérir de l'information génétique étrangère par ce processus.

Comme tous les événements de mutagenèse, ces phénomènes d'acquisition n'ont lieu que de temps à autre. Mais cela suffit pour leur donner de l'importance dans l'évolution biologique. C'est ainsi qu'on explique – au moins partiellement – l'apparition assez rapide de bactéries résistantes à certains antibiotiques depuis qu'on emploie ceux-ci à des fins thérapeutiques. Des gènes de résistance existaient depuis longtemps dans certains écosystèmes, mais rarement à l'intérieur du corps des mammifères. Depuis toujours ce genre de gènes a été transféré de temps à autre dans les bactéries de la flore intestinale. Mais les rares bactéries devenues résistantes n'avaient aucun avantage sélectif avant qu'on administre des antibiotiques. Dans les conditions nouvelles, les quelques bactéries résistantes ont été les seules à pouvoir encore se propager. C'est un excellent exemple de l'efficacité d'une forte sélection. Cela montre également le rôle évolutionnaire joué entre des bactéries de types différents par les mécanismes de transfert d'information génétique que nous avons cités.

Il convient d'ajouter que les bactéries peuvent employer plusieurs stratégies différentes pour faire en sorte que l'acquisition d'ADN ne se produise que sporadiquement. Ces mécanismes de défense sont également dus à des produits de gènes. On peut considérer qu'ils remplissent aussi des fonctions évolutives. En somme l'ensemble de ces fonctions force l'acquisition à se faire à petits pas. C'est cette stratégie qui semble promettre la plus grande probabilité de succès dans le processus évolutif.

Conclusions et implications

Les données de la génétique moléculaire confirment la théorie évolutionniste. De plus elles démontrent l'existence de mécanismes intervenant au niveau des molécules biologiques à des fins évolutives.

Plusieurs mécanismes de mutagenèse fort différents agissent en parallèle et représentent des sources de mutations, de variations génétiques. Des enzymes spécifiques aussi bien que des vecteurs de gènes interviennent dans l'apparition de variations génétiques et dans la limitation de telles variations.

Néanmoins, l'évolution n'est pas dirigée vers un but particulier. Les variations sont partiellement aléatoires et leur maintien dépend de la sélection naturelle agissant constamment sur les populations.

Au moins chez les bactéries, le génome ne porte pas uniquement des gènes dont les fonctions sont nécessaires pour la vie de chaque individu. Il porte également des gènes dont les produits remplissent des fonctions évolutives. Ces fonctions s'exercent au niveau des populations et assurent le développement de la vie à long terme.