

L'ADN

Support de la mémoire du vivant ?

JULIE VOISIN
Médiateur scientifique
co-responsable de l'École de l'ADN
au Palais de la découverte

MARIE-PIERRE CHEVRON
Directeur de recherche
et développement
de l'École de l'ADN de Nîmes

Les chiens ne font pas des chats ! Bien sûr, mais pourquoi ? Ou plutôt comment ? Comment les caractéristiques anatomiques et physiologiques sont-elles transmises de génération en génération ? Quels sont les supports de ces informations, la mémoire des êtres vivants ? Les scientifiques ont identifié, depuis les travaux de Gregor Mendel, un candidat idéal : l'ADN ou acide désoxyribonucléique, une molécule propre au monde vivant. Mais comment l'ADN stocke-t-il et restitue-t-il l'information, dite information génétique, au niveau cellulaire ? Peut-on attribuer à cette molécule le rôle de mémoire d'une espèce et peut-on l'utiliser de façon fiable comme miroir de l'évolution des espèces ? Quelles informations peuvent être tirées des molécules d'ADN des espèces actuelles ? Ou en est-il des molécules d'ADN d'espèces fossiles ? Peut-on réellement imaginer voir resurgir sur notre planète des espèces disparues depuis plusieurs milliers d'années, grâce au support de l'information génétique ?

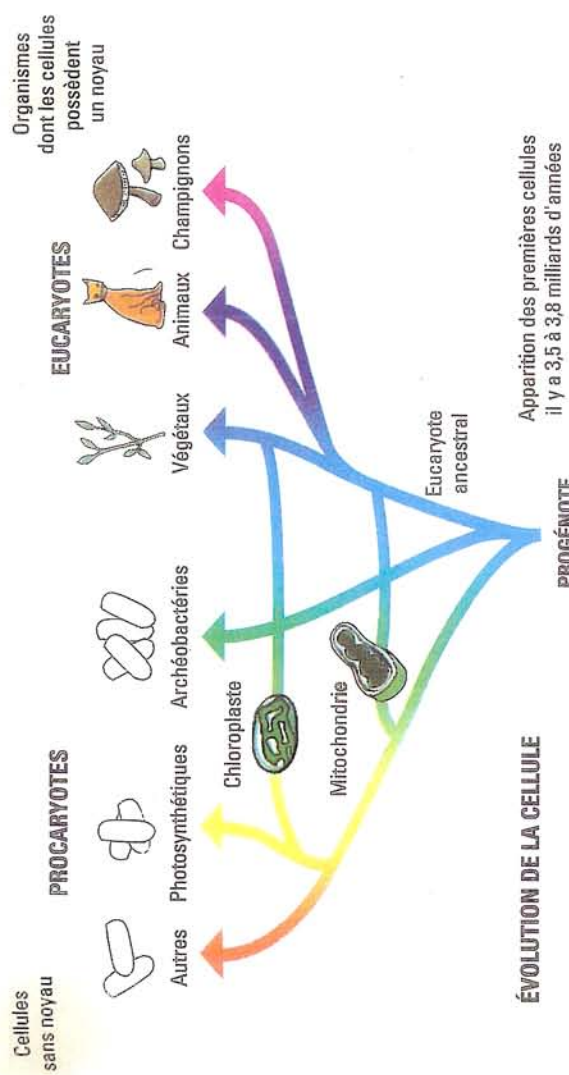
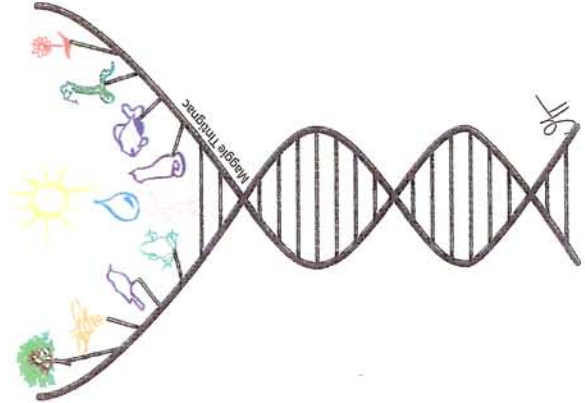


FIGURE 1
Des premières cellules à aujourd'hui. Il existe une hypothèse selon laquelle les mitochondries et les chloroplastes des cellules eucaryotes seraient d'origine bactérienne.

Mémoire de l'organisme et orchestration de l'élaboration d'un être vivant

Diversité et unité du vivant... comment la vie mémorise-t-elle tout cela ?

Une des caractéristiques remarquables du vivant est son incroyable diversité. Malgré l'extraordinaire variété des formes que peut prendre la vie, celle-ci s'organise à partir d'un même élément de base : la cellule, matériau de construction du vivant. La cellule ne peut, à ce jour, être créée à partir des molécules inertes qui la composent. Le seul moyen de maintenir la vie sur Terre est la reproduction. Toutes les espèces seraient issues de cellules apparues il y a 3,5 à 4 milliards d'années sur notre planète (fig. 1). Les organismes ne comptant qu'une seule cellule, comme les bactéries, sont en général des organismes « procaryotes » chez lesquels le support de l'information génétique est en libre suspension dans le cytoplasme. On les distingue des « eucaryotes » qui possèdent leur matériel génétique dans un organelle cellulaire délimité par une membrane, le noyau.

Les organismes eucaryotes peuvent être unicellulaires ou regroupés en colonies sans former de tissus véritables (protistes), soit multinucléés (champignons) soit encore pluricellulaires (animaux et plantes) (fig. 2).

Au départ de la vie de tout être vivant se trouve une cellule. Dans le cas des organismes pluricellulaires, cette cellule va se diviser en deux cellules, qui elles-mêmes se divisent en deux, puis encore en deux... pour aboutir à des êtres aussi éloignés de forme qu'un poirier, une mouche, un ver, une souris, un homme ou un hippopotame. Existe-t-il une mémoire de l'espèce contenue dans cette première cellule ? Au-delà de la spécificité d'espèce, au cours de l'embryogenèse les cellules se différencient au sein d'un même organisme en tissus très spécialisés (cœur, poumon, cerveau, peau, foie ou muscle...). Comment les cellules sont-elles informées de leur identité et de leur position au sein d'un organisme humain constitué de plusieurs dizaines de milliards de cellules ? Quelles sont ces informations, quel est leur support ?

On ne peut aujourd'hui répondre que très

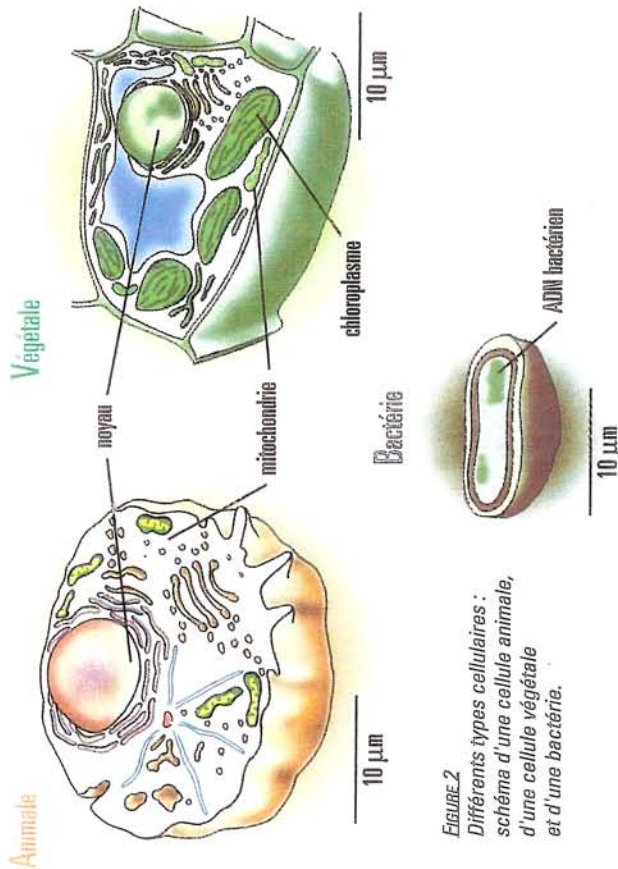


FIGURE 2
Différents types cellulaires :
schéma d'une cellule animale,
d'une cellule végétale
et d'une bactérie.

partiellement à ces questions et aucune réponse simple ne peut-être apportée, car la complexité du fonctionnement du vivant est immense. Ce que l'on peut dire, comme en témoignent les récentes expériences de clonage cellulaire, c'est qu'une grande partie des instructions qui permettent à une cellule de fonctionner est contenue le long de la molécule d'ADN.

La molécule d'ADN, un langage universel

À l'intérieur du noyau, les molécules d'ADN se présentent sous forme de très longues chaînes superenroulées qui peuvent se condenser et s'organiser en chromosomes. Une molécule d'ADN est un assemblage d'éléments de base que sont les nucléotides (fig. 3).

En fonction du type cellulaire et pour répondre à une demande particulière de l'organisme, un programme génétique spécifique est activé : sous haute régulation, la séquence d'ADN correspondant à une information donnée sera transcrite sous forme d'une ou plusieurs copies. Ces copies que l'on appelle les ARN messagers seront ensuite pour la plupart traduites sous forme de protéines. L'information contenant le plan de fabrication

besoins. La spécificité est donc le fruit d'une régulation extraordinairement fine et complexe de l'expression d'un même ADN. Pour cela, un million de molécules sont échangées par minute entre le noyau et le cytoplasme d'une cellule de mammifère ! Ce trafic entre le noyau et le cytoplasme est hautement régulé.

Condensation de la molécule d'ADN

La disposition spatiale de la molécule d'ADN dans le noyau organise le génome en euchromatine (ADN dit lisible) et en hétérochromatine (ADN trop compact pour être accessible). La conformation de la chromatine joue un rôle régulateur de l'expression d'un caractère. Les cellules peuvent ainsi, par compaction de leur ADN, inactiver de larges régions de leur génome. Les protéines qui interviennent dans ce processus de compactage sont codées par des gènes dont l'expression est elle-même régulée. Une fois la forme condensée établie, un processus mal compris à ce jour impose à cette structure d'être transmise fidèlement au cours des divisions cellulaires successives, conservant ainsi la mémoire d'un silence dans l'expression des gènes.

Protéines régulatrices

Les gènes ordonnent la fabrication de protéines, soit pour consolider une structure, soit pour assurer une fonction. Un gène ne s'active que lorsqu'une partie de lui-même (la région promotrice) ordonne à son autre partie (la séquence codante) de fabriquer ladite protéine. Le promoteur fait office d'interrupteur. Il est constamment sur *on* pour certains gènes indispensables à la survie de toute cellule, quel que soit son type cellulaire. Pour d'autres gènes, dits tissus spécifiques, le promoteur peut être soit en position *on*, soit en position *off*. Des protéines régulatrices autorisent ou non l'activation d'un gène par leur liaison sur la région promotrice de ce dernier. Plusieurs de ces protéines sont nécessaires à l'activation ou à l'inactivation d'un gène. L'activité des protéines régulatrices peut, elle-même,

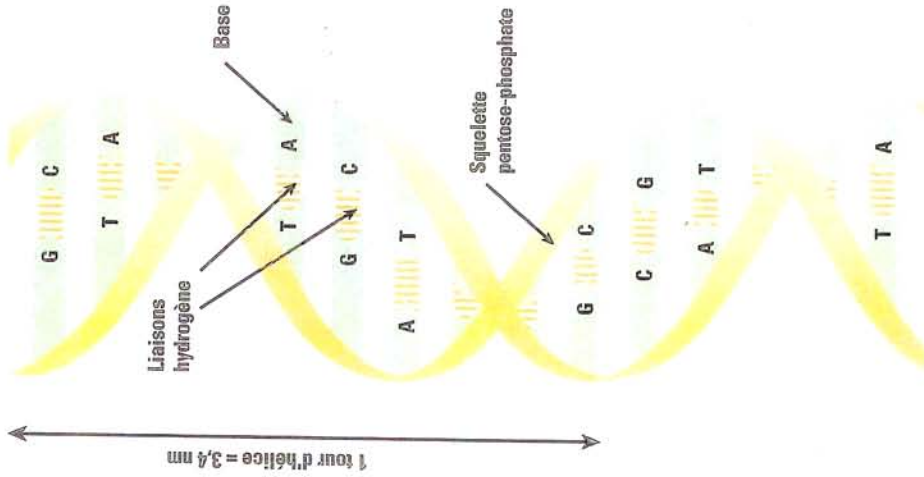
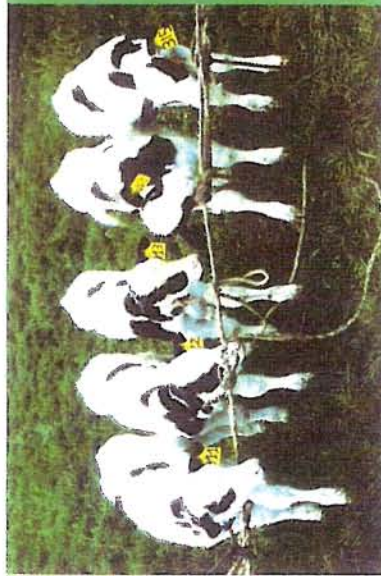


FIGURE 3
Molécule d'ADN.

Un nucléotide est formé de l'association d'un radical phosphate, d'un sucre (pentose) et d'une base azotée. Chez tous les êtres vivants, l'ADN ne contient que quatre bases azotées : l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C) et la guanine (G). L'ADN, l'ensemble du patrimoine génétique d'un être vivant quel qu'il soit, ne s'écrit qu'avec ces quatre lettres. L'enchaînement de ces lettres constituant une séquence nucléotidique qui caractérise chaque être vivant, et ce, de manière unique.



© INRA/Bertrand NICOLAS

Clone de cinq veaux mâles de race Holstein.

Principe : clonage par transfert de noyaux embryonnaires.

Un jeune embryon a été prélevé à l'âge de cinq jours dans l'utérus d'une vache de même race.

Résultat : après dissociation embryonnaire et greffage

dans des ovocytes receveurs énucléés,

obtention d'individus

génétiquement identiques,

utilisables en expérimentation animale.

Les expériences de clonage

Le premier exemple de clonage animal est celui de la brebis Dolly, née en 1997. A ce jour, cochon, chat, mouton, vache, chèvre et souris ont été clonés, mais le taux de réussite reste très faible, de l'ordre de 3 à 5 %. Avant les animaux, des expériences menées chez diverses espèces végétales ont montré que des cellules isolées peuvent souvent régénérer un végétal adulte complet.

Pour donner naissance à un animal entier, le noyau d'une cellule différenciée doit être impérativement injecté dans un ovocyte dont le noyau a été retiré. Le cytoplasme de l'ovocyte est indispensable car il contient des informations nécessaires à la réinitialisation des programmes génétiques activés au cours du développement. Les expériences de clonage cellulaire chez les espèces animales tendent à montrer que toutes les instructions requises pour la mise en place d'un organisme complet ne sont pas contenues dans la seule molécule d'ADN, et que le cytoplasme de la cellule receveuse joue un rôle essentiel. De très nombreux paramètres interviennent, comme la composition en sels, en minéraux, la viscosité du cytoplasme ou du nucléoplasme... mais aussi l'organisme porteur et l'environnement.

être modulée. Le contrôle de l'expression d'un gène peut, également impliquer des séquences d'ADN situées parfois très loin du gène en question et cela en raison des possibles repliements de la molécule sur elle-même.

Méthylation de l'ADN...

comment une cellule peut-elle laisser une empreinte à ses descendants ?

L'ADN peut également être méthylé par addition covalente d'un groupement $-CH_3$ sur les molécules de cytosine. Cette méthylation des cytosines semble être un mécanisme important qui permet de verrouiller l'expression de certains gènes. La méthylation renforcerait ainsi des orientations initialement apportées par d'autres mécanismes, en particulier au cours du développement. Elle serait également impliquée dans le phénomène de l'empreinte génomique, mémoire cellulaire de l'expression préférentielle d'un gène d'origine paternel ou maternel. Chez les vertébrés, le profil de méthylation de l'ADN est hérité lorsque les cellules se divisent, transmettant ainsi cette mémoire cellulaire.

Bien que possédant toutes le même ADN, les cellules qui constituent un organisme se distinguent donc les unes des autres en synthétisant et en stockant des ensembles différents d'ARN et de protéines et ce, sans changement irréversible de leur ADN. La preuve de la conservation du génome au

cours de la différenciation est apportée par les expériences de clonage (voir l'encart sur les expériences de clonage). En somme, l'ADN est un très bon candidat au support de la mémoire du vivant au niveau cellulaire, mais il n'est pas suffisant pour remplir cette fonction.

Ce support de l'information génétique est transmis de génération en génération, mais il n'est pas immuable. On dit alors que l'ADN est plastique car des modifications aléatoires peuvent survenir tout au long de la molécule d'ADN et au fil du temps : mutations spontanées (remplacement d'un nucléotide par un autre), délétion (suppression d'un ou plusieurs nucléotide(s)) ou recombinaisons. Des mutations importantes et soudaines peuvent être causées par des « parasites moléculaires » qui remodelent l'information génétique. Le génome de nombreuses espèces présente ainsi les stigmates d'invasions ancestrales de ces envahisseurs moléculaires : les éléments transposables.

Les éléments transposables, parasites de notre ADN-mémoire

Les éléments transposables sont des parties d'ADN mobiles à l'intérieur de la molécule d'ADN. Ils participent activement au remodelage des génomes en stimulant certains gènes jusqu'à alors muets, en inhibant au contraire d'autres gènes ou en créant des mutations lors de leur déplacement le long du génome. Ils seraient à l'origine de modifications accélérées du génome de bactéries ou d'animaux de laboratoire, et de certains phénomènes d'adaptation rapide à des modifications du milieu comme par exemple la résistance aux antibiotiques. Les éléments transposables sont aussi soupçonnés de jouer un rôle dans l'apparition de certaines maladies.

Ces parasites endogènes participent activement à l'évolution de chaque espèce, en accélérant certains processus de mutation ou en apportant de nouvelles séquences qui peuvent être ou non utilisées par la cellule.

Les modifications que l'ADN subit au fil du temps peuvent être conservées et constituer ainsi un moteur de l'évolution.

ADN, miroir de l'évolution des espèces pour les scientifiques ?

Charles Darwin pose les bases de la biologie évolutive moderne en publiant, en 1859, *L'origine des espèces*, dans lequel il développe les notions de descendance avec modification et de sélection naturelle. Pour lui, la sélection naturelle fait le tri entre les individus aptes et inaptes à se maintenir dans des conditions environnementales nouvelles. Beaucoup plus tard, les principes de Darwin furent associés à la génétique pour l'élaboration de la théorie synthétique de l'évolution, initiée par la publication de *La génétique et l'origine des espèces*, en 1937, par Theodosius Dobzhansky.

Mémoire transmise

Pour être transmis aux générations suivantes, les changements qui surviennent le long de la molécule d'ADN doivent s'opérer dans les cellules servant de base à l'élaboration du nouvel individu, notamment, les cellules sexuelles des organismes à reproduction sexuée. Les modifications peuvent s'effectuer dans les parties informatives de l'ADN, comme les gènes et leurs séquences régulatrices ou dans des parties neutres. Des modifications survenant sur ces parties informatives peuvent avoir des conséquences affectant soit la fonction de la protéine codée par le gène, soit la quantité produite, le lieu (tissu) ou le moment de production de cette protéine, si la séquence régulatrice est touchée.

Si la modification engendrée par la mutation a un effet physiologique, plusieurs possibilités peuvent se présenter :

- 1) L'organisme qui naît n'est pas viable ou est stérile ; le caractère ainsi acquis n'est pas transmis et cette forme du gène est perdue.
- 2) La nouvelle version du gène, dite allèle, est portée par un individu capable de se reproduire ; l'allèle pourra être transmis à la génération suivante.

Cette version du gène peut être ou non maintenue au sein de l'espèce. Pour citer un exemple, les phalènes de bouleau, sorte de papillon vivant en Grande-Bretagne, étaient, au siècle dernier, en majorité clairs. Ces

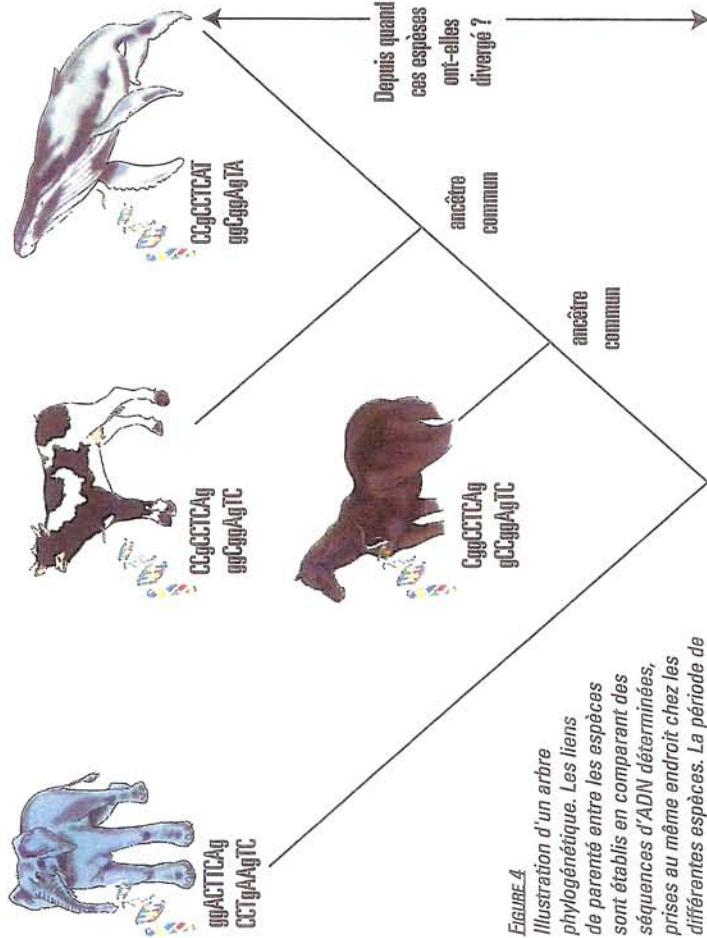


FIGURE 4
Illustration d'un arbre phylogénétique. Les liens de parenté entre les espèces sont établis en comparant des séquences d'ADN déterminées, prises au même endroit chez les différentes espèces. La période de divergence de deux espèces est estimée en appliquant la théorie de l'horloge moléculaire. Les séquences et l'arbre présentés ici sont fictifs.

Arbre généalogique des espèces et biologie moléculaire

Réaliser une phylogénie, selon les biologistes moléculaires, revient à établir des liens de parenté entre différentes espèces actuelles, en comparant des séquences d'ADN déterminées (fig. 4)... une sorte de mémoire des familles !

Quel ADN est utilisé ?

Pour établir une phylogénie, l'ADN analysé peut être de différentes origines : nucléaire (noyau des cellules), mitochondrial ou chloroplastique. Le noyau des cellules contient la majorité de l'information génétique (fig. 2). Les mitochondries, présentes par centaine dans une cellule animale, contiennent une petite molécule d'ADN circulaire appelée ADN mitochondrial (16 569 nucléotides chez l'Homme). Les chloroplastes sont les comparatifs des cellules végétales dans lesquels s'effectue la photosynthèse ; ils contiennent également une petite molécule d'ADN.

Sur cet ADN, quelles « phrases », quelles séquences choisir ?

Pour leur analyse, les biologistes moléculaires doivent faire un choix judicieux de séquences parmi les parties informatives et non informatives des différentes sources d'ADN (nucléaire, mitochondrial et chloroplastique). Les séquences informatives sont soumises à de fortes pressions de sélection naturelle, car les mutations dans ces régions sont souvent fatales et donc éliminées. Ces mutations étant rarement conservées, l'évolution de ces séquences est lente. Au contraire, les séquences non informatives accumulent les mutations sans subir de sélection. Ainsi, pour obtenir des résultats significatifs de la comparaison de séquences d'espèces qui auraient divergé depuis plusieurs millions d'années, le choix des séquences analysées se fera parmi des parties informatives à évolution lente. Par exemple, pour établir l'ancêtre commun des plantes, des animaux et des bactéries, le gène du cytochrome C peut être utilisé. En effet, ce gène est retrouvé chez tous les êtres vivants, car la protéine pour laquelle il code est indispensable à la vie de n'importe

quelle cellule. Au contraire, pour établir la phylogénie d'espèces très proches morphologiquement comme les grands singes et l'Homme, les séquences comparées seront choisies parmi celles qui sont très peu soumises aux pressions de sélection : des gènes de faible importance ou des séquences non informatives. Ces études permettront bientôt de répondre à la question : qui, sur le plan génétique, du chimpanzé ou de l'orang-outang est le plus proche de l'Homme actuel ? Ce type d'analyse est également entrepris pour comprendre les migrations de populations. Dans ce cas, les régions analysées appartiennent à l'ADN totalement exempt de pression de sélection, comme les microsatellites qui évoluent très vite. Ces microsatellites sont tellement variables au sein d'une population, qu'ils sont aujourd'hui utilisés pour différencier des individus en criminalistique ou pour les tests de paternité (voir *Découverte* n° 297, avril 2002, *La science mène l'enquête : les empreintes génétiques*).

ADN, horloge moléculaire et mémoire du temps

La théorie de l'horloge moléculaire correspond à une méthode d'analyse statistique qui peut permettre de compléter les arbres phylogénétiques par une datation des ancêtres communs et donc de la divergence des espèces. Cette théorie repose sur l'hypothèse selon laquelle les mutations s'accumuleraient à peu près régulièrement au cours du temps, dans certaines régions de l'ADN. Pour estimer la date à laquelle des espèces ont divergé, les biologistes moléculaires comparent des séquences d'ADN (nucléaire, mitochondriale ou chloroplastique) d'espèces actuelles et dénombrent les différences. Les séquences choisies ne sont pas nécessairement celles qui ont servi à établir la phylogénie. En se fondant sur la théorie de l'horloge moléculaire, le nombre de nucléotides différents peut être traduit en un nombre d'années écoulées depuis la divergence de deux

papillons posés sur les troncs des bouleaux échappaient facilement à leurs prédateurs. L'industrialisation massive de cette région ayant rendu les troncs gris, le camouflage naturel de ces insectes devint totalement inefficace. Les quelques papillons sombres qui existaient auparavant en très petite quantité se sont rapidement retrouvés majoritaires dans la population des phalènes de cette région de Grande-Bretagne. Les papillons aux ailes claires n'avaient pas le temps de se reproduire, étant devenus des proies extrêmement visibles pour leurs prédateurs. Cet exemple illustre clairement qu'une mutation est fixée d'autant plus rapidement au sein d'une espèce qu'elle a un avantage sélectif important. Ainsi, un groupe peut émerger au sein d'une espèce grâce aux aléas des mutations et aux pressions de sélection qui leur sont associées. Ce groupe pourra ensuite évoluer indépendamment jusqu'au point de non-retour qui

correspond au moment où les organismes du nouveau groupe ne peuvent plus se reproduire avec le groupe d'origine. Apparaît alors une nouvelle espèce.⁽¹⁾ D'autres paramètres, non génétiques, interviennent dans le maintien d'une espèce sur Terre et ne sont pas abordés dans cet article, comme par exemple des événements imprévisibles liés le plus souvent à des variations brusques de l'environnement. (Stephen Jay-Gould, *L'éventail du vivant*.)

(1) Espèce : groupe d'individus animaux ou végétaux ayant un aspect semblable, un habitat particulier, fécondés entre eux.

espèces. Pour cette opération de conversion, l'horloge doit être calibrée grâce aux données des paléontologues, qui datent certains fossiles par des méthodes relativement fiables comme la datation au carbone 14.

Remise en question de la théorie de l'horloge moléculaire

Certains des résultats phylogénétiques établis selon le modèle du rythme régulier et universel de l'horloge sont actuellement remis en cause. En fonction de la séquence étudiée, l'espèce et la période, il existerait plusieurs rythmes de mutation et donc plusieurs aiguilles à l'horloge. Certaines substitutions sont plus probables que d'autres, selon l'organisme, le gène et la position du nucléotide dans le gène. De plus, la modification d'un nucléotide révèle-t-elle une substitution unique ? Un même site pourrait être modifié plusieurs fois, or l'étude ne porte que sur le résultat final de ces modifications ne présumant en rien des divers événements antérieurs qui peuvent être masqués.

Si les espèces évoluent parfois plus rapidement que l'horloge moléculaire ne l'aurait prévu, ce peut-être aussi à cause des éléments transposables qui accélèrent le remodelage de l'information génétique. Par ailleurs, les variations environnementales ont un effet sur les mutations (radiations, rayonnement ultraviolet...).

L'horloge mitochondriale... et sa remise en cause

Pour reconstruire l'histoire de l'*Homo sapiens*, une analyse a été réalisée à partir de l'ADN mitochondrial, dont on pensait alors qu'il était uniquement transmis par la mère. Selon ces études, l'Ève mitochondriale de l'espèce humaine serait née il y a environ 200 000 ans. Or, l'axiome selon lequel le spermatozoïde n'apporte que son noyau lors de la fécondation, a récemment été remis en cause.

Les soupçons ont notamment été éveillés lors de l'analyse de la dépouille du tsar Nicholas II de Russie, qui présentait une hétéro-

roplasmie (présence de deux types mitochondriaux). Les scientifiques chargés d'identifier les ossements du tombeau familial ont d'abord douté de l'authenticité de la dépouille. Une étude de l'ADN mitochondrial du frère du tsar Nicholas II a ensuite permis de rétablir l'identification des restes humains exhumés, car ce dernier présentait également une hétéroplasmie. D'autres analyses d'ADN mitochondrial illustrant cet événement et des images au microscope électronique suggèrent que le spermatozoïde puisse apporter parfois quelques mitochondries dans l'ovocyte au moment de la fécondation. Les ADN mitochondriaux seraient alors soumis au brassage de l'information génétique, ce qui déreglerait totalement l'horloge jusqu'à présent utilisée pour analyser cet ADN.

Du fait des difficultés à établir un modèle d'horloge moléculaire fiable à partir de l'ADN d'espèces actuelles, les arbres phylogénétiques obtenus par les généticiens ne sont pas souvent superposables avec ceux des paléontologues. Une nouvelle discipline, la paléogénétique, tente l'exploit de jeter un pont entre ces deux domaines, en se fondant cette fois sur l'étude de l'ADN d'espèces disparues.

La paléogénétique ou l'étude de l'ADN ancien : un très vieux parchemin difficile à conserver

La paléogénétique étudie l'ADN ancien, retrouvé dans des ossements ou des fossiles lors des fouilles archéologiques. L'analyse de l'ADN ancien permettra de compléter les données fournies par les séquences d'espèces actuelles avec des informations concrètes sur les séquences des espèces disparues. Le problème majeur qui se pose lorsqu'il s'agit de travailler sur de l'ADN ancien est que, bien souvent, l'ADN est retrouvé à l'état de trace. Grâce à la mise au point par Karine B. Mulis en 1985, de la technique d'amplification de l'ADN par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), il est désormais possible d'obtenir des centaines de milliers de copies de quelques molécules de départ (technique pré-



(Dessin de Jacques Exertier)

L'ADN est un grimoire que seule la cellule décrypte à ce jour.

sentée dans *Découverte*, n° 297, avril 2002, 5 000 ans retrouvée dans un glacier alpin, ne contiennent plus que l'équivalent de dix à vingt génomes nucléaires par gramme de tissu, soit un million de fois moins que chez un organisme vivant. Les traces d'ADN fossile sont excessivement fragmentées (segments de 100 à 200 paires de bases) ; des bases nucléotidiques sont perdues ou modifiées par hydrolyse, oxydation ou irradiation. Tous ces événements empêchent une amplification correcte de l'ADN ancien par la technique de PCR.

Pour contourner ces difficultés, les séquences amplifiées doivent être très spécifiques de l'espèce étudiée afin d'éviter d'amplifier des molécules d'ADN contaminant d'autres espèces. Des dispositions supplémentaires doivent être prises lorsqu'il s'agit d'hommes fossiles. Dans ce cas, le profil génétique de toutes les personnes ayant été en contact avec l'échantillon est systématiquement établi, afin de tracer tout événement de contamination éventuel.

Les applications de la paléogénétique sont nombreuses et variées, tout aussi bien en archéologie qu'en paléontologie et permettent de s'attaquer à des questions tout azimut. A quels animaux encore vivants aujourd'hui s'apparentent les espèces disparues de la surface du globe ? L'homme de Néanderthal était-il un proche parent ? Pour le moment, les données seraient encore trop peu nombreuses pour que les comparaisons statistiques soient

La science mène l'enquête : les empreintes génétiques). Cette technique révolutionnaire a amorcé une véritable course à l'ADN le plus ancien. Le record absolu fût décerné aux charançons préservés dans de l'ambre depuis 125 millions d'années ! Malheureusement, des études un peu plus poussées ont révélé que l'ADN amplifié n'était pas celui des charançons, mais celui d'un champignon tout à fait actuel. Ce scénario de contamination allait se répéter pour bon nombre d'études d'ADN ancien. La technique de PCR est tellement sensible qu'elle permet d'amplifier n'importe quelle trace d'ADN, même présent en quantité infinitésimale. De plus, l'ADN ancien, fragmenté et chimiquement modifié, est un bien moins bon substrat que l'ADN récent pour la *Taq polymérase*, l'enzyme qui joue le rôle de « photocopieuse » dans cette technique PCR. De plus, sur la base théorique de la demi-vie des molécules d'ADN en solution aqueuse, seules des conditions exceptionnelles permettraient de préserver une information génétique au-delà de 50 à 100 000 ans. L'ADN en milieu aqueux subit deux types d'attaques : une dégradation chimique (hydrolyse et oxydation) et une dégradation enzymatique (autolyse et décomposition bactérienne). Or, la majorité des fossiles n'a pas bénéficié de conditions de conservation optimales. Par exemple, les tissus d'Ötzi, la momie de

acceptables. Dans le cadre de cette étude, aujourd'hui, seul l'ADN de trois Néandertaliens a pu être comparé à ceux de 5 500 hommes actuels.

Les nouvelles données obtenues grâce à la paléogénétique pourraient permettre de recalibrer l'horloge moléculaire avec de véritables séquences d'espèces disparues et non des séquences extrapolées à partir de l'ADN des espèces actuelles. Les publications dans ce domaine restent pour le moment encore timides, après la vague de déceptions dues aux contaminations de nombreux échantillons.

L'accès à des molécules d'ADN ancien laisse entendre aussi à certains la possibilité de faire renaître des espèces disparues. Cela ne serait théoriquement envisageable que si l'ADN retrouvé représente le génome complet de l'organisme, et que s'il existe une espèce actuelle suffisamment proche pour donner des ovocytes et porter le clone embryonnaire (voir l'encart sur les expériences de clonage). Dans l'expectative de la mise au point de ces techniques de clonage, des banques d'ADN ont été constituées afin de préserver la diversité génétique, conservant les gènes de millions d'espèces sous forme de cellules et de tissus congelés. Dans cette perspective, une entreprise américaine de biotechnologie a déjà cloné un gaur, sous-espèce de bœufs en voie de disparition en Asie du Sud-Est. Pour les espèces qui ont totalement disparues de la surface de Terre, un problème se pose : obtenir des organismes des deux sexes afin de perpétuer l'espèce autrement que par clonage.

Conclusion

L'ADN est-il un miroir déformant de l'évolution ? Paléontologues et biologistes moléculaires de l'évolution semblent s'opposer sur de nombreux points. Néanmoins, de récentes publications montrent des généalogies, notamment des mammifères, réunissant les données de paléontologues et de biologistes moléculaires de l'évolution.

L'information génétique des différents êtres vivants subit donc des modifications au cours du temps, sur des périodes de plusieurs millions voir des milliards d'années. Mais l'évolution n'a pas de but ultime. Les mutations

apparaîtraient de façon totalement aléatoire, et l'environnement et ses changements participeraient dans une plus ou moins grande proportion à la sélection des variants exprimés. Les espèces vivantes interagissent perpétuellement et évoluent sans cesse. La caractéristique commune la plus unanime pour décrire la vie n'est-elle pas la capacité d'évoluer ? Les informations stockées dans les molécules d'ADN ne sont pas figées pour toujours.

Ainsi, peut-on parler d'ADN mémoire ? L'ADN, les gènes sont-ils le support d'une mémoire biologique ? L'ADN est une molécule immense, chimiquement simple. Sa structure a été élucidée il y a peu de temps. Plus on progresse dans sa connaissance, plus sa lecture, ou mieux encore, la régulation de son expression paraît complexe. De très nombreuses questions restent actuellement sans réponses. L'ADN est un grimoire, ouvrage illisible et confus que seule la cellule décrypte à ce jour. L'ensemble des connaissances actuelles nous incite à penser que la mémoire biologique se trouverait davantage dans la lecture que la cellule et son contenu savent faire de l'ADN plutôt que dans l'ADN lui-même.

J. V. et M.-P. C.



Titulaire d'un magistère de génétique et diplômée d'un troisième cycle de l'université Paris-VII, **Julie Voisin** est médiateur scientifique co-responsable de l'école de l'ADN au Palais de la découverte.



Titulaire d'un doctorat en biologie cellulaire et moléculaire de l'université de Montpellier, **Marie-Pierre Chevron** est directrice de recherche et développeur à l'école de l'ADN de Nîmes.