

SCIENCE&VIE N° 1215 - Décembre 2018 I.A. tuesday Contrôler ses rêves Montée des eaux Poussières cosmiques Gènes Organoïdes Sexe-ratio Rhume Explosifs

SCIENCE&VIE

SCIENCE & VIE

N° 1215
DÉCEMBRE 2018

ON PEUT CONTRÔLER SES RÊVES

LES NEUROSCIENCES
DÉVOILENT NOTRE
INCONSCIENT



MONTÉE DES MERS

Ils veulent la stopper

MATIÈRE

On sait comment
elle est née

MONDADORI FRANCE

D: 6,90 € - BEL: 4,80 € - ESP: 4,90 € - GR: 4,90 € - DOM S: 4,90 € - DOM A: 6,90 € - ITA: 4,90 € - LUX: 4,80 € - PORT CONT: 4,90 €
CAN: 6,75 \$ CAN - MAR: 50 DH - TOM S: 750 CFP - TOM A: 1 400 CFP - CH: 8,50 FS - TUN: 9 DTU

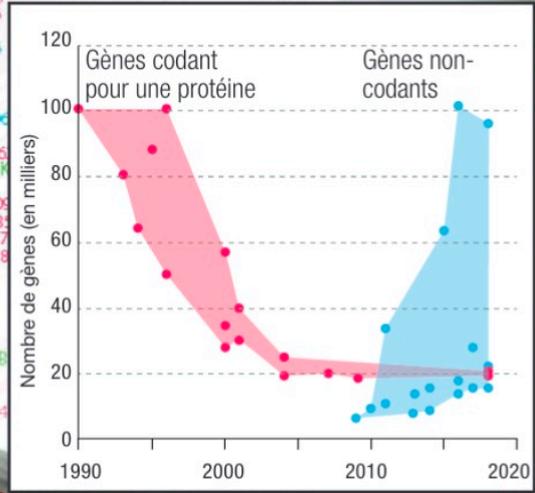
M 02578 - 1215 - F: 4,50 € - PD





Les gènes "non-codants" affolent les compteurs...

Si le nombre de gènes codant pour des protéines se stabilise autour de 20 000, la prise en compte des gènes "non-codants" montre qu'ils sont aussi, voire plus nombreux. Au point qu'il est difficile de savoir aujourd'hui combien nous avons de gènes.



20 000, 40 000, 100 000...

Mais combien avons-nous de gènes ?

Notre génome compte 20 000 gènes codant pour des protéines. Or, il contient une foule de gènes qu'on croyait inutiles et qui ne le sont pas, nous annonce **Jean-Baptiste Veyrieras**.

n ne pensait pas que c'était à ce point-là ! Le bio-informaticien et biologiste moléculaire Thomas Derrien (CNRS-université de Rennes) est à la fois incrédule et fasciné devant la part d'inconnu que réserve encore notre génome. Alors qu'une première ébauche de celui-ci a été publiée en... 2001.

La raison de ce trouble : depuis quelques années, de nouveaux gènes ont fait leur apparition. Et pas qu'un peu : ils pourraient être jusqu'à cinq fois plus nombreux que ceux classiquement répertoriés ! Un vrai défi pour les deux grands instituts internationaux en charge d'annoter le génome humain, le NCBI et l'EBI.

Voilà dix-sept ans que la première séquence complète de ce génome est entre leurs mains ; qu'ils scrutent, ordinateurs de plus en plus puissants à l'appui, chacune des plus de 3 milliards de bases de notre ADN, à la recherche des briques fondamentales du vivant : les gènes.

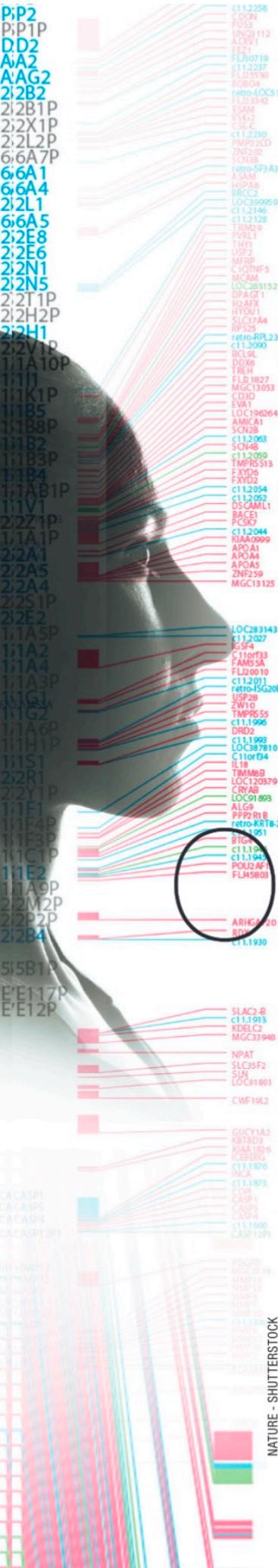
Résultat de ce travail titanesque : des 100 000 gènes des premières estimations, nous sommes tombés à quelque 20 000 codant pour des protéines – ces assemblages d'acides aminés dont les propriétés biochimiques président à l'ac-

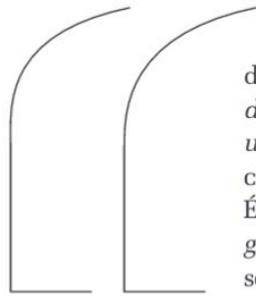
tivité de tout être vivant. Avec une loi quasi universelle qui peut s'apparenter à une blessure narcissique : *"Ce nombre de gènes codant pour des protéines est sensiblement le même chez tous les animaux"*, atteste le biologiste Rory Johnson (université de Bern), membre du consortium international Gencode – dont les annotations servent de références aux catalogues du NCBI et de l'EBI.

Oui, mais il y a le reste du génome. Ces gènes qui codent pour des protéines en recouvrent à peine 5 %. Les 95 % restants ont longtemps été considérés comme une décharge de l'évolution, où tous les gènes n'ayant pas trouvé leur place dans la symphonie des protéines se sont désagrégés, minés par des mutations les rendant impropres à la vie cellulaire. Or, voici qu'une bonne part est en passe d'être ressuscitée, et leur nombre pourrait dépasser celui des gènes codants!

Repères

Le génome humain est composé de 23 paires de chromosomes. Chacune contient 3,2 milliards de bases, les acides nucléiques (A, T, G ou C). Deux individus diffèrent d'environ 20 millions de bases.





Grâce au séquençage haut débit, plus on cherche des gènes non-codants, plus on en trouve !

Mais peut-on seulement les considérer comme des gènes, sans protéine à la clé ? “La définition d’un gène n’est pas réduite au fait d’engendrer une protéine, corrige le biologiste et informaticien Steven Salzberg (université Johns Hopkins, États-Unis). Plus largement, un gène est une région transcrite du génome.” Ce qui signifie que la séquence correspondant au gène est photocopiée en un ARN, certains de ces ARN étant ensuite traduits en protéine, quand d’autres agissent directement sur la biochimie de la cellule en interagissant avec d’autres ARN ou avec des protéines.

Certains de ces gènes non-codants sont d’ailleurs connus depuis les années 1950, comme les ARN dits “r” (ribosomaux) et “t” (de transfert) impliqués dans la production des protéines. Mais il ne s’agissait jusque-là que d’une petite poignée... Cette population de gènes non-codants pourrait aujourd’hui, selon certaines estimations, approcher les 100 000 ! “Jusqu’à 80 % de notre génome pourrait être transcrit”, renchérit même Thomas Derrien. Ce qui pose une question : comment ont-ils pu si longtemps échapper aux radars des chercheurs ? “Il a fallu attendre l’avènement des nouvelles technologies de séquençage haut débit des ARN pour révéler l’ampleur de ce phénomène, à la fin des années 2000”, explique Rory Johnson. Sans compter que le niveau de transcription des gènes non-codants est plus faible que celui des gènes codants.”

Après une vaste ré-analyse des régions transcrites du génome humain, Steven Salzberg et son équipe ont d’ores et déjà dénombré 21 856 gènes non-codants. Soit plus que les gènes codants... Mais les estimations fluctuent encore, selon les méthodes de séquençage utilisées et le nombre de types cellulaires explorés (voir courbe). “Plus on en cherche, plus on en trouve”, plaisante même Rory Johnson.

Un autre facteur a aussi longtemps contribué à occulter ces gènes d’un autre type : leurs séquences portent rarement la trace d’une empreinte forte de la sélection naturelle. “Là où 99 % des séquences de gènes codant pour des protéines sont conservées entre la souris et l’humain, ce pourcentage chute à 20 % pour les non-codants”, illustre Igor Ulitsky, de l’Ins-



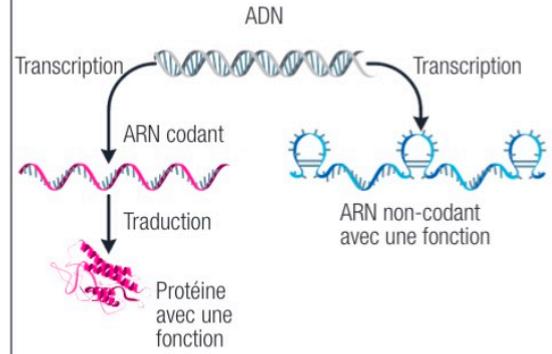
RORY JOHNSON

Membre du consortium international Gencode



De nouveaux gènes...

La notion de gène, initialement associée à la production de protéine, s’est depuis élargie à l’ensemble des régions d’un génome dont la transcription en ARN remplit une fonction. Soit en codant pour une protéine, soit en agissant directement sur la biochimie de la cellule.



titut Weizmann (Israël). Or, seul ce qui était fortement conservé au cours de l’évolution était vu comme biologiquement utile, donc important. Exit les non-codants, donc... Mais grâce à une étude sur 17 espèces de vertébrés, dont l’humain, le chercheur estime que 70 % de ces gènes non-codants sont apparus au sein de ces espèces seulement au cours des 50 derniers millions d’années, chacune disposant ainsi de son répertoire propre. “Cette fréquence d’apparition est sans commune mesure avec celle des gènes codant pour des protéines”, souligne le biologiste. Fait troublant, le nombre de non-codants pourrait être, lui, corrélé à la complexité biologique des organismes (infographie ci-contre)...

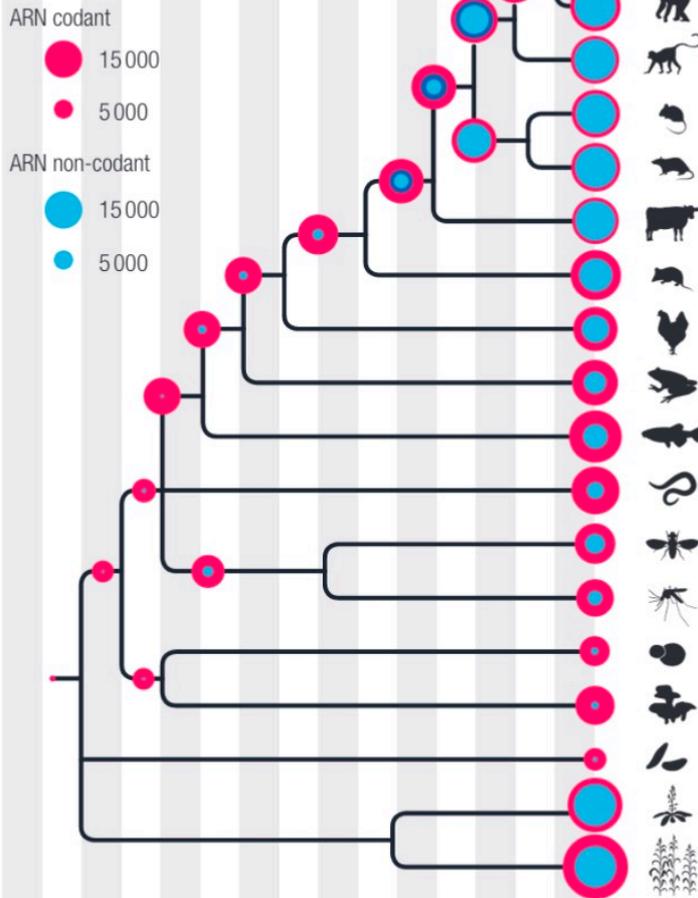
DES EFFETS BIOLOGIQUES TRÈS TÉNUS

Le recensement des gènes non-codants pose une dernière (grosse) difficulté : un gène, par définition, doit remplir une fonction. Or, le fait qu’une région du génome soit transcrite ne signifie pas pour autant que cette transcription joue un rôle au sein de la cellule. Certains travaux suggèrent qu’à la différence des génomes bactériens, ceux des plantes et des animaux sont sujets à une transcription tous azimuts générant un important bruit de fond. “Bien qu’il soit encore difficile de prédire quelle sera la part de gènes non-codants qui ont réellement une utilité biologique au sein de nos cellules, il nous paraît néanmoins important de les re-

DR - M. KONTENTE

... qui favoriseraient la biodiversité

À l'exception des bactéries, toutes les espèces eucaryotes (plantes et animaux) semblent avoir tiré avantage des gènes non-codants. Leur apparition et leur évolution pourraient même renforcer les spécificités des espèces et leurs différences.



enser”, confesse le bio-informaticien Michael Tress, de l’EBI. “*Les seuls gènes codants ne suffisent pas, à ce jour, pour comprendre la biologie du génome humain*”, ajoute sa collègue américaine Kim Pruitt, du NCBI.

Et quoique très faiblement exprimée pour la plupart, la trace fantomatique de leur empreinte dans notre partition génétique commence à être dévoilée... Tâche ardue. Les gènes non-codants joueraient un rôle dans la régulation fine des protéines avec des effets biologiques ténus. Leur activité, par ailleurs, est très dépendante du type de cellule: “*À la différence des gènes codant pour des protéines, les gènes non-codants ont tendance à fonctionner de manière on/off selon l’organe auquel les cellules sont*

rattachées”, souligne Igor Ulitsky. Pour ne rien arranger, ils sont surtout actifs dans le cerveau et l’embryon, où il est délicat de les observer.

Mais la puissance des outils de recherche explose. “*L’apparition de nouvelles techniques d’édition du génome, comme la technique Crispr, nous permet de tester de plus en plus facilement l’expression de ces gènes dans les cellules et sur les organismes*”, se réjouit Rory Johnson, qui mène actuellement à grande échelle ce type de validation fonctionnelle.

VERS DES TRAITEMENTS ULTRA-CIBLÉS

Et l’enjeu médical est énorme. La plupart des études génétiques explorant les liens entre nos génomes et des maladies telles que le cancer ou le diabète détectent de nombreux signaux dans les régions en dehors des gènes codants. Thomas Derrien vient d’ailleurs de participer à une étude révélant le lien entre un de ces gènes non-codants et une maladie du système nerveux chez le chien. “*Des travaux sont en cours pour confirmer s’il existe le même lien chez l’humain*”, précise le généticien.

La particularité de ces gènes peut d’ailleurs être une force pour qui espère les exploiter à des fins biomédicales: “*Si un gène non-codant est spécifique à un type cellulaire, tout traitement qui affecte son expression ciblera exclusivement ce seul type cellulaire*”, explique Thomas Derrien. Un premier traitement visant à inhiber un gène non-codant vital chez certaines cellules cancéreuses vient d’ailleurs d’être validé par les autorités sanitaires américaines. Et le gène non-codant PCA3 est déjà utilisé pour le diagnostic du cancer de la prostate.

Avec cette manne de nouveaux gènes, la vie génétique ne ressemble plus à un défilé militaire, mais à une valse complexe et interactive. On ne sait pas trop combien ils sont, ni à quoi ils servent, mais on sait qu’ils vont nous faire tourner la tête encore longtemps...



À lire : les publications scientifiques associées à l’article ; l’incontournable *Histoire de la notion de gène*, par André Pichot (éd. Champs Flammarion).

EN SAVOIR PLUS

science-et-vie.com