

La duplication des gènes, moteur de l'évolution

[biologie](#) - 01/04/2009 par Joseph Schacherer dans [mensuel n°429](#) à la page 50 (1913 mots) | Gratuit

Chez l'homme, 15 % des gènes sont présents en deux exemplaires au moins. Chez la levure, 26 %. Autant de copies qui peuvent jouer un rôle essentiel dans l'adaptation des organismes.

Le dernier ancêtre commun de tous les organismes actuels remonte à plus de 3 milliards d'années. Nous sommes donc bien loin de connaître son génome ! Toutefois, il n'y a guère de doute qu'il comportait bien moins de gènes que, par exemple, celui des vertébrés environ 20 000 pour l'homme. Dès lors, à la question « comment évoluent les génomes ? » nous pouvons répondre : par l'acquisition de nouveaux gènes. Une acquisition qui s'effectue en grande partie par la duplication de gènes ou de groupes de gènes préexistants [fig. 1] .

Pour les scientifiques, ce phénomène de duplication est particulièrement intéressant en ce sens qu'il permet souvent à un organisme d'acquérir de nouvelles fonctions. Sur le plan théorique, cette idée a été développée dès les années 1970 par le généticien et spécialiste de l'évolution Susumu Ohno, de Duarte, en Californie [1] . En résumé Ohno proposait que l'une des copies conserve la fonction qui était celle du gène initial, tandis que l'autre copie devient libre d'accumuler des mutations. Dans certains cas, cela conduit cette copie à coder une protéine différente de celle codée par le gène initial. De fait, cette « copie » est donc devenue un « nouveau gène ».

Or, ces dernières années, les analyses de génomes entiers ont montré qu'un peu plus de 15 % des gènes sont dupliqués chez l'homme, et 26 % chez la levure ! De plus, si l'on considère ces gènes dupliqués, on s'aperçoit que beaucoup dérivent d'un même gène initial ayant subi de multiples duplications, et appartiennent donc à une famille de gènes. En effet, l'étude des génomes l'atteste, 30 % des gènes dupliqués font partie d'une famille de gènes chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, 38 % chez l'homme, 40 % chez la drosophile, 48 % chez le nématode *Caenorhabditis elegans* et 60 % chez la plante *Arabidopsis thaliana*. Ces observations ont provoqué un regain d'intérêt pour les gènes dupliqués et leur importance dans l'évolution des espèces. Et très récemment, plusieurs études ont permis de démontrer la validité des prédictions théoriques : les gènes dupliqués forment bel et bien le support permettant l'optimisation de certaines fonctions cellulaires, l'apparition de nouvelles fonctions, voire l'apparition de nouvelles espèces.

En 2007, les Américains Chris Hittinger et Sean Carroll, de l'université du Wisconsin, ont réussi le tour de force suivant : ils ont démontré, *via* des expériences de manipulation de gènes, que la duplication permet effectivement d'optimiser le fonctionnement de certains gènes [2] .

Les deux biologistes se sont intéressés à une paire de gènes qui interviennent dans l'utilisation du galactose comme source de carbone chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Le premier, *GAL1*, code une enzyme essentielle au métabolisme du galactose. Le second, *GAL3*, code une protéine qui favorise l'expression de *GAL1*. La proximité de séquence entre ces deux gènes indique qu'ils proviennent de la duplication d'un gène unique. Et l'on suppose que ce dernier codait une protéine bifonctionnelle.

Un gène, deux fonctions

Or une autre levure, *Kluyveromyces lactis*, possède quant à elle un gène unique, *GAL1/3*, à la séquence très proche de *GAL1* et *GAL3*, et qui code effectivement une protéine bifonctionnelle.

Comme la divergence entre *Kluyveromyces lactis* et *Saccharomyces cerevisiae* s'est produite avant la duplication du gène unique ancestral, le gène *GAL1/3* présent chez *Kluyveromyces lactis* peut être considéré comme une bonne approximation du gène bifonctionnel de l'ancêtre commun des deux levures.

Pour voir quel avantage la duplication pouvait bien conférer, Hittinger et Carroll se sont alors lancés dans une série de manipulations génétiques. Ils ont remplacé certaines séquences du gène *GAL1/3* de *Kluyveromyces lactis* par leur contrepartie provenant des gènes *GAL1* ou *GAL3* de *Saccharomyces cerevisiae*, et *vice versa*. Et ils ont ensuite étudié l'effet de ces changements sur la capacité des levures à utiliser le galactose pour proliférer.

Résultat : ils ont découvert qu'une mutation située sur le promoteur de *GAL1*, autrement dit sur la région qui régule l'expression de ce gène, favorise le développement de *Saccharomyces cerevisiae* lorsque du galactose lui est fourni. Mais si ce promoteur muté est transféré chez *Kluyveromyces lactis*, en amont de *GAL1/3*, alors cette espèce se multiplie moins bien qu'avec son promoteur d'origine non muté. Autrement dit, la mutation n'est favorable que lorsque le gène est dupliqué et que la mutation ne concerne qu'une seule des deux copies.

Cela démontre la validité des prédictions théoriques : tant que les levures n'ont possédé qu'une copie du gène, cette mutation, si elle s'est produite, n'a *in fine* pas été retenue car elle n'était pas favorable à l'organisme. En revanche, elle a été conservée chez *Saccharomyces* après la duplication, en amont d'une des copies, car elle constituait en l'occurrence un avantage en permettant l'optimisation de l'utilisation du galactose. C'est ce que l'on appelle la « subfonctionnalisation », c'est-à-dire un partage des tâches favorisant l'optimisation de la fonction finale.

De telles manipulations du génome ne sont, hélas, pas encore à l'ordre du jour pour explorer la seconde hypothèse, selon laquelle la duplication peut mener à l'apparition d'une nouvelle fonction chez un organisme donné. Néanmoins, là encore, les généticiens commencent à fournir des données détaillées quant à l'importance évolutive de ce phénomène appelé « néofonctionnalisation ».

L'exemple le plus spectaculaire concerne des singes, les colobes. Ces singes sont divisés en colobes d'Asie et d'Afrique équatoriale, qui ont divergé les uns des autres il y a environ 13 millions d'années. Ce sont les seuls primates à s'alimenter de feuilles au lieu d'insectes et de fruits. Comme les ruminants, ils ont un système digestif divisé en quatre compartiments. Les deux premiers renferment des bactéries symbiotiques qui digèrent la cellulose des végétaux. Puis ces bactéries - et tous leurs constituants - sont elles-mêmes digérées dans les deux compartiments suivants. C'est en particulier le cas de leurs ARN, qui constituent pour les colobes une source vitale d'azote. Ils sont dégradés par une enzyme appelée la RNase. Or il se trouve que le système digestif des colobes est beaucoup plus acide que celui des autres singes ou de l'homme. Cette acidité ne permet pas le fonctionnement d'une RNase classique telle que celle que l'on trouve chez les autres primates. Comment les ARN sont-ils donc dégradés chez les colobes ?

Nouvelle enzyme

En étudiant les colobes d'Afrique, Jianzhi Zhang, de l'université du Michigan, a montré en 2006 que ces animaux possèdent trois gènes codant des RNases distinctes, dont une capable de travailler dans le système digestif acide des colobes. L'analyse de la séquence de ces trois gènes a révélé qu'ils résultent de deux duplications successives, intervenues il y a environ 7 millions d'années [3]. L'une des copies a évolué de telle sorte que les colobes se sont retrouvés capables de tirer parti d'un régime alimentaire particulier grâce à la nouvelle enzyme codée par ce gène.

Il s'agit là, indubitablement, d'un bel exemple de néofonctionnalisation, qui montre combien l'évolution de copies de gènes dupliqués peut jouer un rôle de premier plan dans l'adaptation des organismes à leur environnement. Cet exemple vient, par ailleurs, compléter celui que Zhang avait mis en évidence en 2002 chez les colobes d'Asie : il avait alors montré que ces singes possèdent deux RNAses, dont une capable de travailler en milieu acide, et qu'elles sont elles aussi codées par deux gènes issus de la duplication d'un gène unique [4] .

Cela dit, toutes les duplications n'aboutissent pas forcément à de la subfonctionnalisation ou de la néofonctionnalisation. C'est le cas lorsque les mutations qui s'accumulent sur l'une des copies sont délétères ou ne confèrent ni avantage ni désavantage. Cette copie dégénère alors en une relique du gène initial, un « pseudo-gène » non fonctionnel, qui ne code plus aucune protéine.

Séparation reproductive

Sur le plan évolutif, de telles duplications semblent constituer un coup d'épée dans l'eau. Mais ce n'est pas forcément le cas ! En effet, on a maintenant la preuve qu'un phénomène de duplication suivi de la perte d'une des copies ou de sa dégénérescence en un pseudo-gène peut jouer un rôle évolutif d'envergure : ces duplications favorisent la séparation reproductive entre deux populations qui n'en formaient initialement qu'une seule. Elles peuvent donc favoriser, éventuellement, l'apparition de nouvelles espèces.

Cette éventualité avait été très tôt décrite sur le plan théorique dans les années 1930 par Theodosius Dobzhansky et Hermann Müller. La théorie de base, adaptée au cas plus particulier des duplications, est la suivante. Deux populations, descendant d'un ancêtre commun chez lequel un gène donné s'est dupliqué, peuvent évoluer de manière divergente. Par exemple, chaque population peut perdre l'une des deux copies de ce gène. S'il ne s'agit pas de la même copie, cette perte peut avoir une conséquence notable non pas au niveau de chaque population prise séparément, mais lors du croisement entre individus issus des deux populations. En effet, un tel croisement est susceptible d'engendrer des hybrides dont certains gamètes pourront être privés de toute copie fonctionnelle du gène en question [fig. 2] .

Aussi plausible que soit ce scénario, il était difficile à prouver. C'est pourtant ce que vient de faire, en janvier 2009, une équipe française dirigée par Olivier Loudet, de l'INRA de Versailles, en collaboration avec une équipe de l'université de Nottingham. À ce jour, c'est le seul exemple démontrant le rôle d'une duplication récente dans l'isolement reproductif [5] .

Olivier Loudet et ses collaborateurs ont travaillé chez la « plante-modèle » *Arabidopsis thaliana*. Après croisement entre deux souches sauvages d' *Arabidopsis*, appelées Columbia et Cap Verde Island, ils ont constaté que certains descendants de la deuxième génération n'étaient pas viables : l'embryon ne se développait pas.

Poursuivant leurs investigations, ils ont alors réalisé que cette non-viabilité était imputable à un gène, *HPA*, qui code une enzyme impliquée dans la biosynthèse d'un acide aminé nécessaire à la croissance des plantes. L'examen du génome des plantes a montré que ce gène s'est récemment dupliqué du chromosome 1 au chromosome 5, et que les duplicats ont évolué différemment dans les deux souches : la copie portée par le chromosome 1 a été inactivée dans la souche Columbia, tandis que dans la souche Cap Verde, la copie portée par le chromosome 5 a été perdue. Certains descendants de seconde génération, qui se retrouvent dépourvus d'un gène *HPA* actif, ne sont pas viables et meurent au début de leur développement. Sur le plan de l'évolution, on a donc bien un début de séparation reproductive entre deux souches d'une même espèce.

Les hypothèses concernant le rôle des duplications dans l'évolution étant les unes après les autres confirmées, reste toutefois un pan encore très obscur à élucider : les mécanismes moléculaires mis en oeuvre. C'est ce que nous tentons de faire à l'université de Strasbourg dans l'équipe de Jean-Luc Souciet. C'est également l'objectif de l'équipe de Bernard Dujon, à l'Institut Pasteur de Paris. En collaboration, nous avons récemment développé des systèmes de sélection qui permettent d'isoler et d'étudier l'origine des duplications chez la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae* [6] . Actuellement nous savons, grâce à une analyse moléculaire approfondie des duplications sélectionnées, que les mécanismes mis en oeuvre sont variés. Prochain objectif ? Caractériser les mécanismes moléculaires de duplication mis en oeuvre au cours de l'histoire évolutive de différents organismes, en particulier les hominidés.

EN DEUX MOTS Comment évoluent les génomes ? En multipliant les copies de gènes. En 1970, le généticien Susumu Ohno proposait que ces copies apparues au cours de l'évolution permettaient aux organismes d'acquérir de nouvelles fonctions, l'une des copies conservant la fonction du gène initial, l'autre étant libre d'évoluer. Prédiction validées aujourd'hui grâce aux données fournies par le séquençage des génomes.

Par Joseph Schacherer