

L'évolution : une explication par les molécules* ?

par le Dr. A. E. Friday, (Laboratoire de zoologie, Université de Cambridge)

L'étude des différentes façons dont les amino-acides sont disposés dans les molécules de protéine de diverses espèces animales ouvre de nouvelles voies à l'étude des processus d'évolution et modifie certaines théories existantes.

En 1971, à Cambridge, le Dr. A. E. Romero Herrera, le professeur H. Lehmann, le Dr. K. A. Joysey et moi-même, avons joint nos efforts pour étudier l'évolution de la myoglobine, une protéine musculaire. Nous espérons que l'accumulation rapide d'informations sur cette protéine nous aiderait à découvrir certains liens dans l'évolution des vertébrés, particulièrement des mammifères, l'homme compris.

Au vu des résultats, nous faisons maintenant des réserves sur l'utilisation des protéines dans ce but, mais la démarche comparative a fourni des réponses intéressantes sur le processus des modifications évolutives au niveau moléculaire.

La myoglobine se trouve dans les cellules musculaires animales. Telle l'hémoglobine, le pigment sanguin apparenté, elle peut se lier réversiblement à l'oxygène à l'aide d'un atome de fer contenu dans sa chaîne protéique. Destinée à l'emmagasinage et au transport de l'oxygène, la myoglobine se trouve en quantité particulièrement importante dans les muscles des mammifères aquatiques. Ainsi, la myoglobine cristalline,

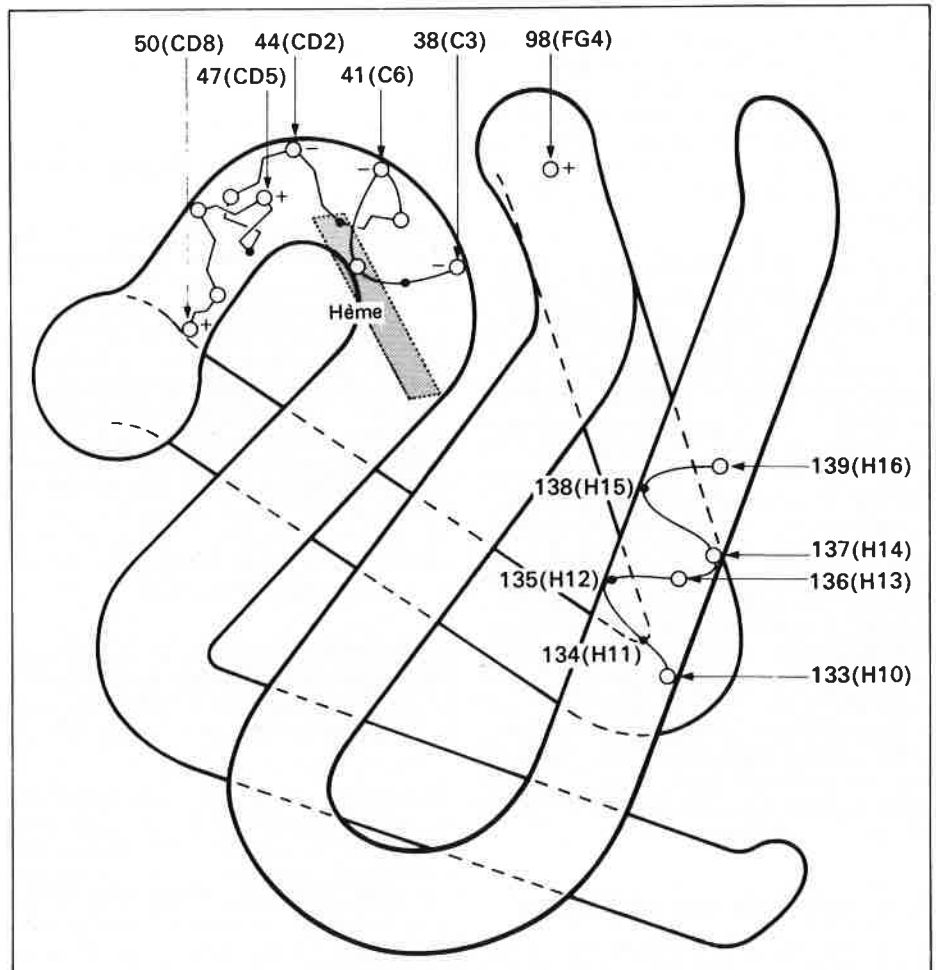


Figure 1. Représentation schématique de la chaîne de myoglobine repliée montrant la position du groupe hème contenant du fer et de deux zones restées inchangées durant l'évolution de la molécule.

* De Spectrum n° 165.

ayant servi à l'étude cristallographique aux rayons X des prix Nobel sir John Kendrew, Dr. M.F. Perutz et leurs collaborateurs du Laboratoire de biologie moléculaire du UK Medical Research Council, à Cambridge, était préparée à partir de muscle de cachalot.

La structure primaire

Une fois débarrassée de son groupe contenant du fer, la protéine de globine se compose de quelques 150 amino-acides rattachés en chaîne par des liaisons chimiques. Chez l'homme, comme chez la plupart des autres vertébrés, la chaîne de myoglobine comporte 153 amino-acides dont la séquence peut être déterminée chimiquement. Ceci nous donne des indications sur la structure primaire de la protéine. Dans la molécule intacte, la chaîne est évidemment repliée d'une façon complexe mais précise, qui semble fondamentale pour la fonction de la myoglobine. (Figure 1.)

A ce jour, nous ne connaissons les détails de molécules repliées que de deux myoglobines : celle du cachalot, grâce aux travaux de Kendrew et de ses collaborateurs, et celle de l'otarie, récemment étudiée par les docteurs H. Scouloudi et E.N. Baker d'Oxford. Ces deux myoglobines sont très semblables dans les trois dimensions, ce qui n'est pas surprenant étant donnée la quasi-similitude connue entre la myoglobine du cachalot et une chaîne de l'hémoglobine chevaline, bien que ces dernières diffèrent fortement dans leur structure primaire.

En ne prenant en considération que l'ordre des amino-acides dans la chaîne protéique, nous pouvons comparer les myoglobines de deux espèces, en alignant leurs séquences respectives et en notant les positions où divers amino-acides diffèrent. Ainsi, en comparant les myoglobines de l'homme et du chimpanzé, nous ne trouvons qu'une seule position, le numéro 116, où elles diffèrent. Pour d'autres espèces, les différences peuvent être considérables : les myoglobines de l'homme et du kangourou rouge diffèrent en 22 endroits. Lorsque des espèces ont en outre un nombre différent d'acides-amino dans la chaîne, les comparaisons peuvent s'avérer plus difficiles et des problèmes d'interprétation peuvent se poser. Pour ce qui est de la myoglobine, ceci n'arrive que pour des espèces très éloignées telles que les mammifères et le lièvre de mer, un mollusque marin. Dans le présent contexte, nous pouvons donc laisser de côté ce genre de difficultés.

Une incitation aux recherches

Si l'on fait toutes les comparaisons possibles de séquences de myoglobines, par paires, sur un grand nombre d'espèces, on peut établir un tableau du nombre d'acides-amino selon le modèle donné par la figure 2. Un survol de ces chiffres fait apparaître une corrélation entre les différences de protéines et les rapports évolutifs

Homme	Chimpanzé	Gibbon	Babouin	Macaque	Laineux	Sagouin	Marmouset	Galago	Maki sportif	Tupaia	Lamproie	Glycera	
1	1	6	7	16	17	14	23	22	13	105	102	Homme	
	2	7	8	17	18	15	24	21	14	105	102	Chimpanzé	
		5	6	15	16	13	24	23	14	105	103	Gibbon	
			1	13	12	11	22	21	12	106	103	Babouin	
				12	12	10	21	21	12	106	104	Macaque	
					4	4	21	19	17	107	105	Laineux	
						4	23	17	17	107	106	Sagouin	
							23	17	17	106	105	Marmouset	
								21	16	102	105	Galago	
									14	102	107	Maki sportif	
										103	105	Tupaia	
											97	Lamproie	
												Glycera	

Figure 2. Différences d'acides-amino entre myoglobines d'espèces sélectionnées.

soupçonnés. Mais, il y a des points plus frappants à retenir. Ainsi, certaines parties de la molécule ne se sont modifiées que peu ou pas du tout sur de longues périodes d'évolution, en fait sur plus de 400 millions d'années. Comme on peut s'y attendre, les amino-acides, qui entourent l'atome de fer, ont gardé une identité remarquablement constante. Toutefois, l'importance d'autres zones similaires, découvertes par la comparaison des séquences, n'a pas encore été comprise. On trouve là un exemple de démarche comparative poussant à l'étude approfondie des petits détails sur la structure et la fonction moléculaires.

Contrairement aux premières espérances, la reconstitution de l'histoire de l'évolution à partir de l'information contenue dans les séquences protéiques s'est avérée difficile.

Maintenant, nous analysons habituellement les données sur les séquences d'acides-amino à l'aide des techniques dites d'évolution minimale ou de parcimonie maximale. Dans ces procédés, nous définissons un modèle de rapports entre espèces, figuré par un arbre évolutif. A chaque fois que deux espèces existantes ont un ancêtre commun, nous pouvons construire une chaîne de myoglobine hypothétique pour ce dernier. Il est évidemment impossible de déterminer directement les séquences de myoglobine d'espèces éteintes, la protéine ayant disparu des restes fossiles.

Le code génétique

Lors de la constitution de telles chaînes protéiques ancestrales hypothétiques, nous tenons compte du code génétique, car il démontre la facilité de transformation, au même endroit, d'un amino-acide en un autre par des mutations qui affectent l'ADN ou acide désoxyribonucléique, qui codifie ledit endroit.

De cette façon, nous tentons de limiter nos recherches au plus petit nombre de transformations d'ADN qui doivent obligatoirement intervenir pour avoir une signification dans toutes les séquences protéiques étudiées dans le modèle de parenté spécifique.

Puis, en modifiant notre modèle de parenté, et en répétant la procédure, nous aboutissons à un modèle qui paraît être la solution la plus économique. Habituellement, nous obtenons plusieurs solutions, qui peuvent toutefois avoir des incidences très différentes sur les rapports évolutifs. La figure 3, ci-contre, contient quelques exemples de problèmes de descendance non résolus.

En pratique, on ne peut pas faire de telles analyses en examinant tous les arbres évolutifs possibles pour plus d'une quinzaine d'espèces. Ainsi, il y a 10^{76} façons de rattacher 50 espèces en utilisant des modè-

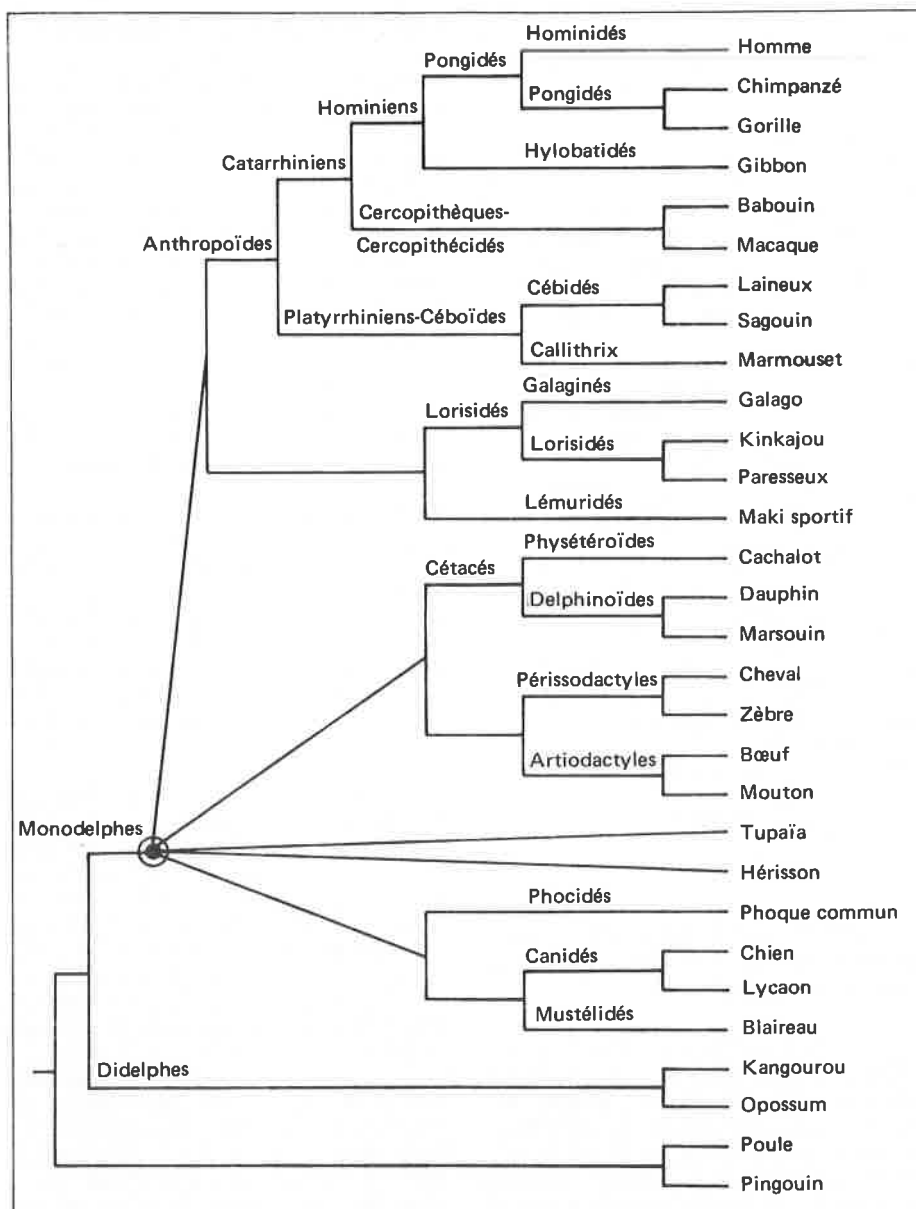


Figure 3. Arbre évolutif montrant les principales incertitudes dans l'ordre des divergences dans l'évolution. Des données supplémentaires sur la myoglobine et d'autres protéines pourraient aider à résoudre quelques-unes de ces incertitudes.

les à ramifications dichotomiques. Avec un ordinateur de la dernière génération, la comptabilisation des séquences ancestrales de tous ces modèles prendrait plus de 10^{66} années.

Nous essayons donc d'arriver à une solution en examinant un choix de modèles et en étudiant ceux qui présentent un nombre nettement plus faible de modifications d'ADN. L'amélioration de ce procédé plutôt indirect implique des problèmes mathématiques énormes qui n'ont pu être résolus de façon satisfaisante à ce jour.

Un enseignement

Il est tout aussi difficile de défendre de façon logique la procédure dite de parcimonie, car il s'agit essentiellement d'un mode

de travail qui nous aide et nous informe par l'étude des différents moyens de reconstituer le cours de l'évolution moléculaire. Cette procédure ne répond pas de façon précise aux questions de rapports évolutifs.

À l'origine, certains chercheurs croyaient que, à l'exception des zones fondamentales immuables, l'ensemble de la chaîne protéique admettait des mutations au hasard (par fixation) au fur et à mesure qu'elles intervenaient, c'est-à-dire sans aucun remaniement par sélection naturelle. D'après ce concept, la plupart des mutations devaient être neutres ou n'avoir qu'un effet délétère très léger sur l'organisme.

Basé sur les hypothèses de génétique de population, le taux de modification moléculaire interspécifique s'avérait de loin trop élevé pour être pris en considération si une partie des mutations devaient être d'une

grande portée en termes de sélection naturelle.

Si la théorie « neutre » était vraie, la modification évolutive entre les protéines d'espèces divergentes serait effectivement régulière. Il n'a jamais été dit que cette régularité devait être un processus métro- nomique inflexible tel un mouvement d'horlogerie, mais qu'elle découlait plutôt d'un processus fortuit tendant vers une valeur moyenne, comparable en quelque sorte à la désintégration radioactive.

À l'heure actuelle, il est impossible de dire qui des « neutralistes » ou des « sélectionnistes » est le plus proche de la vérité. Une simple révision de quelques hypothèses concernant la génétique des populations, par exemple, permettrait de déterminer le taux d'évolution moléculaire sur un modèle dans lequel la plupart des modifications auraient une conséquence sélective.

Une nature incompetente ?

Nous savons que des populations actuelles d'organismes comportent un fort pourcentage de variations au niveau moléculaire, de loin supérieur à ce que l'on imaginait il y a 25 ans. Ces variations font naître une sorte de gène. Pour bien des gens, il est inimaginable que la nature ait travaillé de façon aussi incompetente et désordonnée (vue à long terme et à la lumière des connaissances acquises), reproduisant des gènes, supprimant et réinstallant des gènes de remplacement, piquant les informations pour une chaîne protéique dans les séquences d'ADN entremêlées d'autres segments d'acides nucléiques et laissant en général traîner les débris accumulés de précédents échecs. C'est néanmoins le cas et ce n'est certainement pas absurde si l'on considère la nature imprévisible et versatile des exigences changeantes auxquelles les populations en voie d'évolution sont soumises.

Concernant les modifications au niveau moléculaire, nous nous devons d'être particulièrement prudents dans la supposition qu'une partie d'une protéine est sans travail simplement parce que nous ne lui en trouvons pas. Il y a un exemple frappant. Lors de l'étude par Perutz et Lehmann, des variantes connues de l'hémoglobine humaine, il s'est révélé que des modifications à l'intérieur de la molécule affectaient sa capacité de transporter l'oxygène, donnant souvent lieu à des symptômes cliniques tels que le bleuissement sous l'effort. En revanche, diverses modifications à la surface de l'hémoglobine semblaient sans signification fonctionnelle, étant donné que la molécule continuait à travailler parfaitement bien.

Quoique principalement affectée au transport de l'oxygène respiratoire, l'hémoglobine relève du système immunitaire, au même titre que toutes les autres protéines. Le professeur M. Z. Atassi et ses collaborateurs, à l'Université de Detroit, ont trouvé les postes-clefs antigènes de la myoglobine apparentée, à savoir les sites où les anticorps de la myoglobine se fixent lors d'une

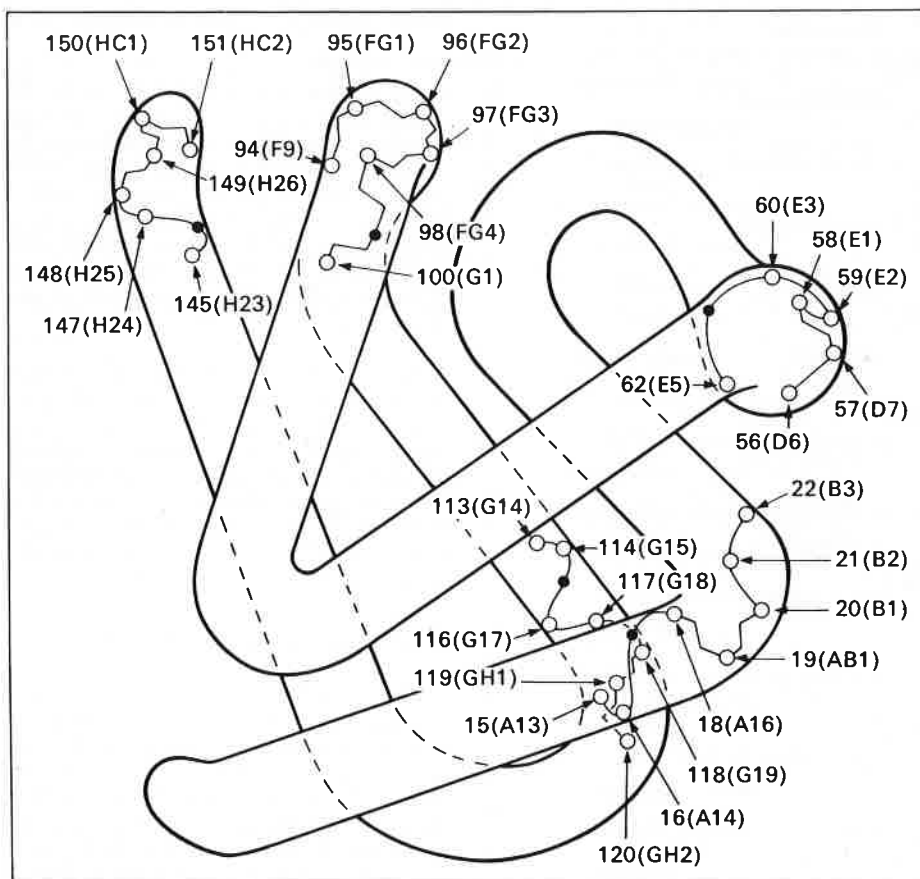


Figure 4. Représentation de la molécule de myoglobine repliée montrant les zones censées être raccordées à la molécule par réponse anticorps. Ces zones se trouvent sur les coudes de la chaîne et sont donc fortement exposées.

réaction immunitaire. Tous ces sites se trouvent à la surface de la molécule de myoglobine, sur des boucles et coudes d'un accès particulièrement aisé. Il semble donc probable que plusieurs secteurs extérieurs d'enzymes et autres protéines aient un rôle qui n'est pas directement lié à leur fonction la plus évidente.

Ces observations font apparaître la grande difficulté à reconstituer le cours de l'évolution à partir des informations moléculaires. Nous n'avons que très peu de connaissances de l'importance des modifications à ce niveau, par rapport au fonctionnement de la molécule, et la découverte du sens de l'évolution peut donc s'avérer difficile.

Une incitation à la spéculation

Toutefois, la démarche comparative incite à la spéculation quant au fonctionnement. L'acide aminé arginine, par exemple, est habituellement présent à un ou deux endroits dans les myoglobines de mammifères connus. Font exception les baleines, dauphins et marsouins avec trois arginines, les carnassiers amphibiens, notamment le phoque commun, avec cinq, et l'otarie avec quatre. Le groupe des cétacés et les carnassiers amphibiens n'ont pas d'ancêtres communs et il semble que les carnassiers se soient rapprochés des cétacés dans ce domaine. D'autres carnassiers, dont on connaît la myoglobine, ne sont pas pareillement dotés d'arginine supplémentaire.

Du fait de son rôle dans le transport et l'emmagasinage de l'oxygène, on pourrait croire que la myoglobine d'un mammifère amphibie est soumise à de fortes pressions sélectives. L'arginine est chargée électriquement et il se peut qu'elle contribue fortement à l'équilibre de charge de la molécule. Mais nous n'en savons rien et le sujet mérite une étude physiologique approfondie.

Des modifications dans la construction de la branche des vertébrés, par exemple, peuvent être comprises bien plus facilement en termes fonctionnels que celles qui interviennent à la surface de la molécule de myoglobine. Nous finirons peut-être par être effectivement d'accord avec les « neutralistes » pour qui une grande partie des modifications intervenant au niveau moléculaire n'a rien à voir avec la sélection naturelle. Nous devrions néanmoins essayer de prouver l'in vraisemblance de cette hypothèse par l'étude approfondie des fonctions et interactions des molécules. La façon dont l'argumentation neutraliste se tient en fonction des abstractions de la génétique des populations n'est pas une preuve de son exactitude.

Erratum

Dans le fascicule n° 6 de 1980 (Juin-Juillet) :

La chromatographie ionique : une nouvelle technique pour l'analyse des ions

par W. E. Rich et R. A. Wetzel

Page 56, Fig. 10. Analyse de cations dans le diméthylformamide.

Lire : Colonnes :

6 × 250 mm : Séparation *cations*,

9 × 250 mm : Neutralisation *cations*.

Au lieu de « anions » dans les deux cas.