

des maladies inflammatoires chroniques. Ce modèle peut être aussi transposé en recherche appliquée, pour tester de nouveaux traitements anti-biofilm. ♦

Mathematic modeling: a tool for investigation of bacterial interactions in biofilms

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lamont J, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med* 2015 ; 21 : 172-183.
2. Meuric V, Le Gall-David S, Boyer E *et al.* Signature of microbial dysbiosis in periodontitis. *Appl Environ Microbiol* 2017 ; 83 : e00462-17.
3. Cogan NG, Gunn JS, Wozniak DJ. Biofilms and infectious diseases: biology to mathematics and back again. *FEMS Microbiol Lett* 2011 ; 322 : 1-7.
4. Meuric V, Martin B, Guyodo H, *et al.* *Treponema denticola* improves adhesive capacities of *Porphyromonas gingivalis*. *Mol Oral Microbiol.* 2013 ; 28 : 40-53.
5. Martin B, Tamanai-Shacoori Z, Bronsard J *et al.* A new mathematical model of bacterial interactions in two-species oral biofilms. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0173153.
6. Kreft JU, Picioreanu C, Wimpenny JW, *et al.* Individual-based modelling of biofilms. *Microbiology* 2001 ; 147 : 2897-912.
7. Fagerlind MG, Webb JS, Barraud N, *et al.* Dynamic modelling of cell death during biofilm development. *J Theor Biol* 2012 ; 295 : 23-36.
8. Slots J, Gibbons RJ. Attachment of *Bacteroides melaninogenicus* subsp. *asaccharolyticus* to oral surfaces and its possible role in colonization of the mouth and of periodontal pockets. *Infect Immun* 1978 ; 19 : 254-64.
9. Shah HN, Gharbia SE. Studies on the physiology and ecology of black-pigmented gram-negative anaerobes which may be important in disease development. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1993 ; 6 : 165-72.
10. Marsh PD, McDermid AS, Keevil CW, *et al.* Environmental regulation of carbohydrate metabolism by *Streptococcus sanguis* NCTC 7865 grown in a chemostat. *J Gen Microbiol.* 1985 ; 131 : 2505-14.
11. Barnard JP, Stinson MW. Influence of environmental conditions on hydrogen peroxide formation by *Streptococcus gordonii*. *Infect Immun* 1999 ; 67 : 6558-64.
12. Leclerc J, Rosenfeld E, Trainini M, *et al.* The cytochrome bd oxidase of *Porphyromonas gingivalis* contributes to oxidative stress resistance and dioxygen tolerance. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0143808.

NOUVELLE

Évolution des microbiotes intestinaux de mammifères et ses conséquences sur la santé humaine

Mathieu Groussin^{1,2}, Florent Mazel³

► Le phénotype d'un organisme multicellulaire est généralement considéré comme le produit de l'expression de son génome et de son interaction avec l'environnement. En révélant l'extraordinaire étendue de la diversité bactérienne et archéenne qui vit sur et à l'intérieur des organismes multicellulaires, les récents progrès technologiques du séquençage de l'ADN ont remis en cause cette vision simpliste. Il est de plus en plus évident que ces communautés de microorganismes, appelées microbiote¹, influencent profondément les phénotypes de l'hôte qui les portent et *vice-versa* : hôtes et microbiotes seraient hautement interdépendants

[1, 2]. L'intestin des animaux représente des conditions de vie propices à la croissance des microorganismes qu'il héberge : on y retrouve en effet la nourriture en abondance (les aliments en cours de digestion) et une très faible teneur en oxygène (un poison pour ces microorganismes qui sont pour la plupart strictement anaérobies). Ces communautés permettent en retour de compenser les déficits enzymatiques de l'hôte en digérant une partie de la nourriture, ce qui permet une meilleure extraction de l'énergie contenue dans les molécules alimentaires complexes [3] (→). De nombreuses

(→) Voir la Nouvelle de A. El Kaoutari *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2014, page 259

maladies, notamment auto-immunes, sont associées à des déséquilibres de l'écosystème microbien intestinal et des solutions thérapeutiques fondées sur la

¹Center for microbiome informatics and therapeutics, Massachusetts institute of technology, Cambridge, Massachusetts 02139, États-Unis

²Department of biological engineering, Massachusetts institute of technology, Cambridge, Massachusetts 02139, États-Unis.

³Department of botany and biodiversity research center, University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z4, Canada.

Les auteurs ont contribué également à la rédaction de la nouvelle.

flo.mazel@gmail.com
mgroupssi@mit.edu

restauration de la biodiversité intestinale sont développées [2] (→).

La définition classique d'un « organisme biologique » comme entité indépendante a ainsi été remise en cause [4]. Selon la nouvelle vision, un organisme est un ensemble d'entités interdépendantes fonctionnant en réseaux, permettant ainsi d'intégrer à la définition d'un organisme multicellulaire, l'ensemble des microbiotes qui sont en constante interaction fonctionnelle avec lui. Cependant, contrairement au génome qui est transmis verticalement et quasi fidèlement de la mère à l'enfant, l'organisme doit acquérir *de novo*, à chaque génération, l'ensemble des

(→) Voir aussi le numéro thématique **Le microbiote : cet inconnu qui réside en nous**, *m/s* n° 11, novembre 2016

¹ En français, microbiote se réfère aux communautés microbiennes colonisant différents sites. On parle de microbiote intestinal, pulmonaire ou cutané. Microbiome correspond au génome des microbes formant le microbiote, déterminé de façon globale.

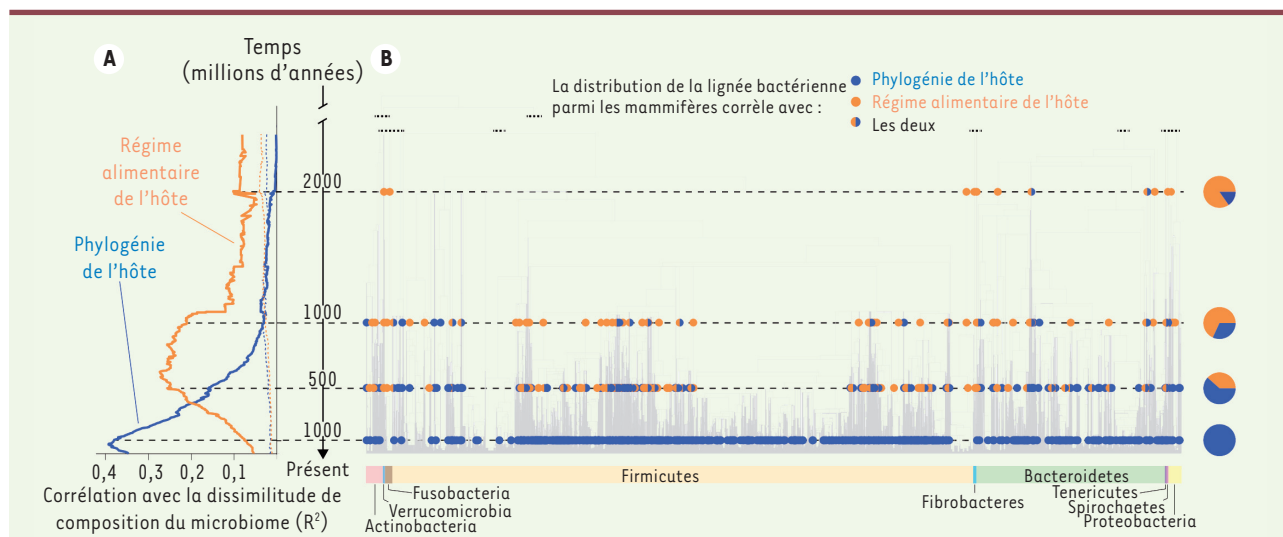


Figure 1. La phylogénie et le régime alimentaire de l'hôte déterminent la composition des microbiotes intestinaux de mammifères à différentes échelles taxonomiques bactériennes. **A.** Ce graphique montre l'intensité de la corrélation entre la dissemblance de composition du microbiote intestinal entre espèces de mammifères et leur distance phylogénétique (en bleu) ou leur différence de régime alimentaire (en orange). L'axe vertical indique le temps de divergence entre les lignées bactériennes peuplant les microbiotes de mammifères. À chaque temps t , les différents groupes bactériens sont définis, leur distribution à travers les hôtes calculée, et ainsi la composition des microbiotes déterminée. Les corrélations sont calculées à l'échelle des compositions globales des microbiotes. La phylogénie de l'hôte est fortement associée aux compositions du microbiote lorsque celles-ci sont déterminées en définissant les lignées bactériennes à un niveau taxonomique récent. En revanche, le régime alimentaire influence la composition du microbiote à plus large (c'est-à-dire ancienne) échelle taxonomique bactérienne. **B.** La phylogénie calibrée des bactéries intestinales observées chez l'ensemble des mammifères est représentée en gris. Les corrélations sont ici montrées à l'échelle des lignées bactériennes individuelles. Chaque point bleu ou orange indique que la distribution de la lignée bactérienne à travers les mammifères corrèle significativement avec leur distance phylogénétique ou leur distance de régime alimentaire, respectivement. Les camemberts sur la droite résument la proportion de lignées individuelles dont la distribution corrèle avec la phylogénie de l'hôte ou le régime alimentaire.

bactéries formant son microbiote, à partir de son environnement qui, lui-même, pourra influencer la composition du microbiote tout au long de sa vie.

La forte interdépendance fonctionnelle supposée entre l'organisme hôte et son microbiote intestinal est souvent interprétée comme le résultat d'une co-évolution² entre les deux acteurs depuis des millions d'années. Pourtant, les mécanismes qui régissent l'évolution et la diversification³

² Co-évolution : Deux organismes co-évoluent lorsqu'ils influencent leur évolution de façon réciproque par le biais de pression sélective : les traits ou phénotypes des individus d'une population changent en réponse aux traits ou phénotypes des individus de la deuxième population, suivis d'un changement réciproque des traits de la première population. Un exemple connu est la co-évolution entre certaines espèces de pollinisateurs et certaines espèces de plantes (comme l'adéquation entre taille du bec des colibris avec la taille du calice de certaines plantes tropicales).

³ Dynamique évolutive du nombre d'espèces dans un clade donné. *Stricto sensu*, la diversification est la différence entre la quantité d'événements de spéciation et la quantité d'événements d'extinction.

des microbiotes intestinaux de mammifères restent encore très mal connus et sujets à controverses [5]. Comment cet ensemble d'organismes (microbiote intestinal et hôte) a-t-il évolué au cours du temps ? Est-ce véritablement le résultat d'une longue et intime co-évolution ? Si c'est le cas, quels sont les mécanismes principaux qui régissent cette co-évolution et la diversification des microbiotes intestinaux de mammifères ? Afin de répondre à ces questions, il est d'abord primordial de décrire la diversité des microbiotes intestinaux de mammifères et les facteurs qui la modulent. De nombreux travaux ont été entrepris en écologie « classique » depuis des siècles (par exemple, par le naturaliste suédois Carl von Linné, ou Alfred Russel Wallace, anthropologue et biologiste britannique, ou le naturaliste anglais Charles Darwin) afin de décrire et de comprendre les

caractéristiques de la distribution géographique des animaux et des plantes sur la planète. Il est, par exemple, très bien établi que la richesse des animaux varie de façon systématique avec la latitude ou l'altitude. Dans le cas des microbiotes intestinaux, ces facteurs sont beaucoup plus discutés. Ainsi, la question de savoir qui, du régime alimentaire ou de la proximité phylogénétique des espèces de mammifères, influence majoritairement la composition du microbiote et la distribution des bactéries intestinales est grandement débattue.

Dans notre travail récent [6], nous montrons que le régime alimentaire et la phylogénie de l'hôte influencent tous deux très fortement la composition microbienne de l'intestin, mais à des niveaux taxonomiques bactériens très différents (Figure 1A et B). Les espèces de mammifères qui se sont adaptées de

manière convergente⁴ à un même régime alimentaire, par exemple l'herbivorie (comme le kangourou et la biche), ont acquis dans leur intestin des bactéries identiques appartenant à de grandes catégories taxonomiques. L'intestin des herbivores est en effet enrichi en bactéries de la famille des *Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae* qui produisent des enzymes nécessaires à la dégradation de sucres complexes de plantes (comme la cellulose). Ces enzymes n'étant pas codées par le génome de l'hôte, ces bactéries jouent donc un rôle fondamental dans l'assimilation, par l'hôte, de ces molécules énergétiques. Les carnivores, de leur côté, ont un microbiote intestinal enrichi en certaines familles de bactéries (telles *Lactobacillus*) impliquées dans la dégradation d'acides aminés, en forte concentration dans leur régime alimentaire.

Bien qu'ils aient en commun de grandes familles bactériennes, des espèces ayant le même régime alimentaire n'abritent pas les mêmes bactéries. À un niveau taxonomique plus précis, la répartition des bactéries entre intestins de mammifères n'est plus expliquée par des différences de régimes alimentaires, mais semble refléter la position phylogénétique des espèces [6] (Figure 1A et B). Deux espèces proches dans l'arbre phylogénétique des mammifères vont ainsi avoir tendance à partager davantage d'espèces ou de souches bactériennes, à régime alimentaire constant. Par exemple, le kangourou et les ruminants sont éloignés phylogénétiquement, mais tous deux hébergent des espèces de bactéries de la famille *Ruminococcaceae*. Cependant, les ruminants partagent entre eux des espèces bactériennes proches qui sont totalement différentes de celles présentes chez le kangourou. Cette distribution particu-

lière des bactéries intestinales reflétant la phylogénie de l'hôte, a parfois été appelée « phylosymbiose » [7].

Dès lors, comment interpréter le fait que des espèces de mammifères proches vont avoir tendance à partager des groupes taxonomiques bactériens qui sont apparus récemment (espèces ou souches bactériennes) ? Cette observation a généré de nombreuses controverses ces dernières années [4, 5, 8, 9]. Pour certains, il s'agit d'une véritable co-diversification⁵, voire d'une co-évolution, entre les microbes et leurs hôtes, résultat d'une interaction mutuelle et durable (sur des centaines de milliers voire des millions d'années) qui a façonné l'évolution des deux partenaires symbiotiques par le biais de la sélection naturelle [4, 8]. D'autres ont très vivement critiqué cette interprétation [5], proposant un processus de filtre écologique n'impliquant pas de co-diversification et de co-évolution, mais produisant un signal de phylosymbiose. Des hôtes proches phylogénétiquement ont ainsi tendance à posséder des intestins aux caractéristiques biochimiques similaires (comme le pH). Ces conditions intestinales, définissant les niches écologiques bactériennes, influencent donc la nature des bactéries acquises susceptibles de se développer. Les intestins d'espèces de mammifères proches peuvent être colonisés par des espèces, ou souches, bactériennes similaires qui occuperont les mêmes niches écologiques.

Nous avons tenté de distinguer ces deux hypothèses [6]. Une trace possible de la co-évolution entre deux partenaires est la co-spéciation⁶ : lorsqu'une des deux espèces impliquées dans une relation symbiotique fonctionnelle subit un événement de spéciation, l'autre partenaire

peut également subir, au même moment, un événement de spéciation. Les phylogénies de l'hôte (ici les mammifères) et du ou des symbiotes (ici les bactéries intestinales) sont alors congruentes : pour une espèce bactérienne donnée, la lignée présente chez l'homme sera plus proche phylogénétiquement de celle présente chez le chimpanzé, que de celle présente chez le gorille. Au contraire, il n'est pas attendu que le processus de filtre écologique, expliqué plus haut, entraîne des co-spéciations entre mammifères et bactéries. Nous avons donc tenté de quantifier l'étendue de ces co-spéciations et avons trouvé que le phénomène de co-spéciation entre mammifères et bactéries intestinales se produisait bien plus qu'attendu par hasard (Figure 2A et 2B). La relation entre mammifères et bactéries intestinales peut donc être très intime, et cela sur des millions d'années d'évolution au point que lorsque les mammifères subissent un événement de spéciation, certaines bactéries intestinales font de même. Qu'implique cette persistance relationnelle ? Un des processus sous-jacents à la co-spéciation peut être la co-évolution (hypothèse de co-évolution). Cependant, une forte transmission verticale des bactéries intestinales de la mère à l'enfant, couplée à un processus de spéciation allopatrique⁷ des hôtes, pourrait produire des événements de co-spéciation sans impliquer nécessairement de co-évolution (hypothèse neutre). Nous avons tenté de distinguer ces deux hypothèses. Dans le cas d'une co-évolution véritable, les partenaires de la relation devraient être interdépendants fonctionnellement, signifiant que le succès reproducteur (souvent appelé « fitness ») d'un des partenaires dépend de la présence de son partenaire fonctionnel. Dans le cas de l'hypothèse neutre, l'absence d'un des partenaires a peu d'effet sur la santé ou la « fitness »

⁵ Diversification corrélée d'espèces en interaction.

⁶ Cas spécial de co-diversification. Spéciation simultanée des partenaires engagés dans la relation symbiotique (relation à bénéfice réciproque comme dans le cas du mutualisme, ou à bénéfice unique comme dans le cas d'une relation hôte-pathogène). Dans notre cas, on parle de co-spéciation entre les mammifères et une bactérie intestinale. Deux partenaires qui sont en co-spéciation ne sont pas nécessairement en co-évolution.

⁷ La spéciation allopatrique est une forme de spéciation qui indique la formation d'espèces par isolement géographique de populations conduisant à des sous-espèces puis des espèces distinctes.

⁴ La convergence évolutive est le mécanisme évolutif expliquant les ressemblances (par exemple morphologiques ou écologiques) entre des espèces éloignées évolutivement, mais soumises aux mêmes contraintes environnementales. <http://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/heritage-convergence-chemins-sinueux-de-levolution-especes/>

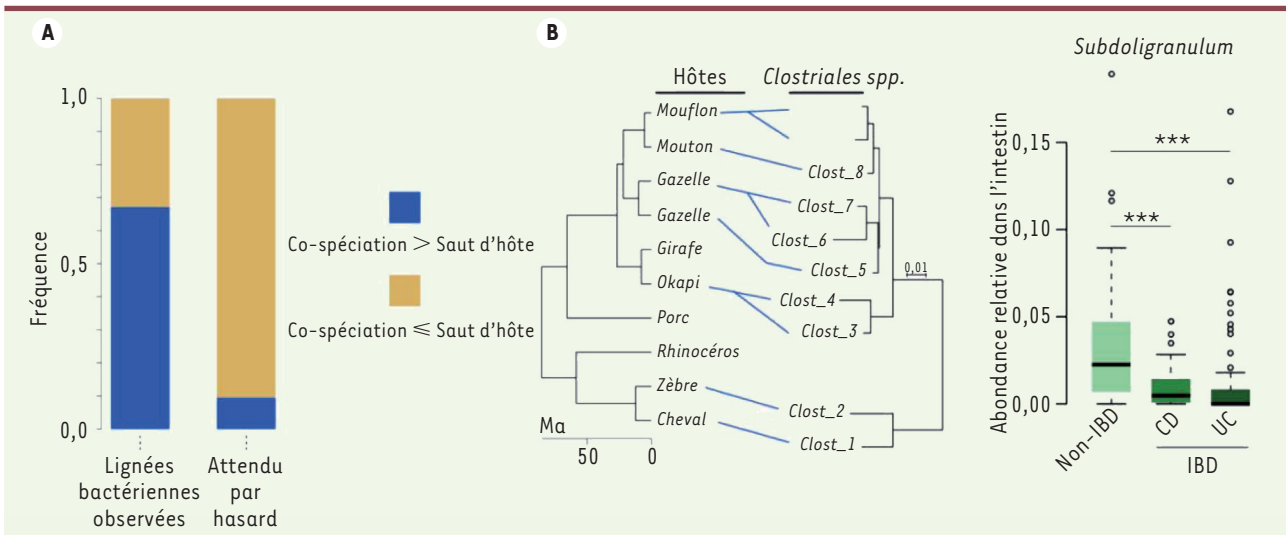


Figure 2. Co-spéciation entre bactéries intestinales et mammifères, et lien avec les maladies inflammatoires intestinales chez l'humain. A. Transmission de bactéries intestinales d'un hôte à l'autre, soit via un héritage vertical (co-spéciation avec l'hôte), soit via des sauts d'un hôte à l'autre. La couleur bleue représente les bactéries se transmettant avec un taux de co-spéciation supérieur au taux de saut d'hôtes, la couleur orangée représentant le cas inverse. La proportion de bactéries ayant une tendance à se transmettre majoritairement par des événements de co-spéciation est supérieure à celle attendue par hasard, calculée à l'aide d'une hypothèse nulle. **B.** Exemple d'une bactérie intestinale appartenant à la famille des Clostridiales se transmettant par co-spéciation avec des espèces de mammifères (Ma). Chaque trait bleu indique la présence de la bactérie dans l'intestin de l'hôte. La topologie de la phylogénie bactérienne est parfaitement congruente avec celle de la phylogénie des hôtes, indice suggérant que les événements de spéciation bactérienne ont été congruents avec ceux des hôtes. **C.** Abondance relative d'une lignée bactérienne appartenant au genre *Subdoligranulum* qui est en co-spéciation chez les primates, incluant l'homme, et qui est associée avec deux maladies inflammatoires de l'intestin (*inflammatory bowel disease*, IBD) : la maladie de Crohn (CD) et la rectocolite hémorragique (UC, aussi appelée colite ulcéreuse). Chez les patients atteints d'IBD, il est observé une diminution significative de l'abondance de cette bactérie *Subdoligranulum*.

de l'autre. Nous avons donc étudié si des lignées bactériennes en forte co-spéciation avec les mammifères, tout en étant présentes chez l'homme, étaient associées à la santé humaine. L'abondance de certaines bactéries est systématiquement réduite chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [10]. Nous avons effectivement observé que de telles bactéries, appartenant aux genres *Subdoligranulum*, *Oscillobacter*, *Butyricoccus*, *Sporobacter* et *Anaerotruncus*, avaient de forts taux de co-spéciation avec l'homme (Figure 2C). En contribuant à maintenir un niveau d'inflammation bas dans l'intestin humain, ces bactéries sont des candidats idéaux pour la recherche de marqueurs génétiques bactériens et humains qui seraient en co-évolution et qui auraient une importance fonctionnelle dans la

physiologie de l'hôte. Elles représentent également des candidats idéaux pour la recherche thérapeutique dans le but de mettre au point des probiotiques efficaces, capables de coloniser de manière pérenne les intestins d'individus atteints de ces maladies intestinales et de restaurer l'équilibre physiologique de l'écosystème intestinal [11] (→).

L'association entre bactéries qui co-spécifient ou co-évoquent avec l'hôte et la santé humaine devrait pouvoir être étendue à d'autres phénotypes immunologiques ou physiologiques. Certaines espèces de *Bacteroides* ou de *Clostridium* favorisent en effet la différenciation de lymphocytes T en lymphocytes T régulateurs anti-inflammatoires. Des espèces des genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, et *Faecalibacterium* jouent un rôle protecteur contre l'inflammation de la

(→) Voir la Nouvelle de S. Normand et al., m/s n° 6-7, juin-juillet 2013, page 586

muqueuse en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires ou en stimulant celle d'autres cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine 10. À quel degré ces bactéries sont en co-spéciation et/ou co-évolution avec l'homme reste inconnu.

Notre étude a donc permis de mettre en évidence qu'incorporer une approche évolutive dans l'analyse des compositions des microbiomes intestinaux et de leurs constituants eux-mêmes peut permettre de révéler les éléments qui ont un fort impact sur la santé de l'hôte. Si le microbiote intestinal inclut des éléments qui influencent la santé de l'hôte, la sélection naturelle a dû, et doit encore, agir sur ces éléments (ou sur le couple microbiote/hôte) et y laisser des traces dans les compositions actuelles des microbiotes ou dans les génomes bactériens. Révéler ces signatures évolutives revêt donc un

enjeu majeur pour le traitement futur des maladies liées à un déséquilibre de la flore intestinale. **◇**

Impact of the evolution of mammalian intestinal microbiotas on human health

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012 ; 489 : 220-30.
2. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016 ; 8 : 51.
3. El Kaoutari A, Armougom F, Raoult D, et al. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 259-65.
4. Bordenstein SR, Theis KR. Host biology in light of the microbiome: ten principles of holobionts and hologenomes. *PLoS Biol* 2015 ; 13 : e1002226.
5. Moran NA, Sloan DB. The hologenome concept: helpful or hollow? *PLoS Biol* 2015 ; 13 : e1002311.
6. Groussin M, Mazel F, Sanders JG, et al. Unraveling the processes shaping mammalian gut microbiomes over evolutionary time. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 14319.
7. Brucker RM, Bordenstein SR. The hologenomic basis of speciation: gut bacteria cause hybrid lethality in the genus *Nasonia*. *Science* 2013 ; 341 : 667-9.
8. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008 ; 320 : 1647-51.
9. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011 ; 332 : 970-4.
10. Papa E, Doktor M, Smillie CS, et al. J. Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2012 ; 7 : e39242-12.
11. Normand S, Secher T, Chamaillard M, La dysbiose, une nouvelle entité en médecine ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 586-9.

NOUVELLE

Quadruplexes d'ADN : structures, fonctions et détection

David Monchaud

Institut de chimie moléculaire de l'université de Bourgogne (ICMUB), CNRS UMR6302, 9, avenue Alain Savary, 21078 Dijon, France.

david.monchaud@cnrs.fr

> L'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est le support de l'information génétique ; il occupe, de fait, une place centrale dans notre compréhension des mécanismes sous-jacents aux processus vitaux comme le code génétique ou encore l'hérédité. Cependant, notre appréhension de l'ADN d'un point de vue structural et fonctionnel connaît actuellement un changement radical. Depuis la découverte de sa structure en double-hélice (ou duplexe) en 1953 [1], notre vision de l'ADN était celle d'une structure sophistiquée, sanctuarisée dans le coffre-fort de la cellule (le noyau), ainsi précieusement protégée des aléas de la vie cellulaire. Or, il apparaît aujourd'hui que l'ADN n'est pas seulement un code barre qui attend patiemment d'être scanné au gré de l'activité cellulaire, mais plutôt une structure hautement dynamique qui serait capable de gérer elle-même une partie de son activité. Notre patrimoine génétique se compose de près de 3 milliards de paires de bases azotées dont seulement 1 à

2 % constituerait de l'ADN codant, qui chez l'homme se compose d'environ 20 à 25 000 gènes fonctionnels. La partie non-codante de notre génome, improprement nommée « ADN poubelle », se caractérise par de nombreuses séquences dites répétées (qui représenteraient environ 50 % de notre génome) dont on commence à comprendre aujourd'hui l'étendue et la portée de leurs implications fonctionnelles. Parmi ces répétitions, les séquences riches en guanines sont au cœur d'une attention scientifique sans précédent : les guanines offrent en effet des possibilités d'appariements entre nucléobases bien au-delà de l'appariement dit de Watson-Crick (entre guanine et cytosine), permettant de former des triplets voire des quartets de bases (ces derniers étant également nommés G-quartet, ou tétrade de guanines) [2]. Connue depuis les années 1960, cette capacité unique des guanines à s'auto-assembler en tétrade a pris une dimension particulière à la suite de la découverte de séquences répétées riches en

guanines dans des régions clés de notre génome, notamment au niveau des extrémités terminales des chromosomes (les télomères), des régions promotrices de gènes et des origines de réplication [3, 4] (→).

La richesse en guanines et la nature répétée de ces séquences leur offrent la possibilité d'adopter des structures différentes du duplexe (Figure 1) : la formation de tétrades de guanines permet notamment la stabilisation d'édifices non plus à deux brins (comme dans le duplexe) mais à quatre brins appelés quadruplexes, qui se caractérisent par une très grande stabilité thermodynamique et une cinétique de formation très favorable (l'assemblage se faisant de façon intramoléculaire). Ces observations expliquent pourquoi les premières recherches sur les quadruplexes ont été conduites sur les régions télomériques ; une partie des télomères existe, en effet, libérée de la contrainte duplexe (c'est-à-dire

(→) Voir la Synthèse de J. Poulet-Benedetti et al., page 1063 de ce numéro