

COURRIER



Les isochores : mythe ou réalité ?

L'article de Heilig et Brùls [1] intitulé « Premiers regards sur la séquence du génome humain » et publié dans le numéro de mars de *médecine/sciences* résume fidèlement la très longue revue (61 pages) sur le génome humain publié dans *Nature* par l'*International Human Genome Sequencing Consortium* (IHGSC) [2]. Il rapporte donc, aussi fidèlement, les critiques soulevées dans cet article sur nos travaux de ces trente dernières années concernant la structure en « isochores » du génome humain (et des vertébrés à sang chaud en général). Les isochores sont de très longues régions du génome (>300 kb) qui peuvent être classées en un petit nombre de familles qui ont des compositions moyennes en bases (guanine, cytosine, adénine, thymine) relativement proches (d'où leur nom du grec *isós*, égal, et *choré*, région). Dans le génome humain, cinq familles ont été identifiées : L1 et L2 formant les deux tiers du génome; H1, H2 et H3, formant le tiers restant. Les différentes familles d'isochores sont caractérisées par toute une série de propriétés dont la plus importante est la concentration en gènes. Celle-ci est faible dans les familles L1 et L2 pauvres en GC (guanine + cytosine) et augmente dans les familles H1, H2 et H3 qui sont riches en GC.

Les auteurs de l'article de *Nature* ont étudié la séquence du génome humain pour voir s'ils pouvaient trouver ce qu'ils appellent des *strict isochores*

et n'en ont pas trouvé. La terminologie *strict isochores* utilisée par les auteurs désigne des séquences qui ne peuvent pas être distinguées de séquences aléatoires dans lesquelles chaque nucléotide est libre de changer. Leur résultat négatif pouvait être prédit sur la base de deux considérations: (1) on sait depuis au moins 40 ans [3] que les séquences aléatoires sont beaucoup plus homogènes du point de vue de leur composition que les ADN génomiques les moins hétérogènes, c'est-à-dire les ADN bactériens (ceux-ci étant à leur tour beaucoup plus homogènes que les ADN eucaryotes); (2) des *strict isochores* ne peuvent pas exister dans les ADN naturels car les séquences non codantes sont corrélées dans leur composition avec les séquences codantes et ces dernières sont constituées de codons, dont les trois positions sont également corrélées entre elles (*voir* [4] pour une revue de ces corrélations).

En résumé, la conclusion des auteurs de *Nature*, à savoir que les isochores ne sont pas des *strict isochores*, est correcte, mais il s'agit de quelque chose que nous savions depuis que nous avions quantifié, il y a 20 ans, l'hétérogénéité compositionnelle des familles d'isochores et avions vu que cette hétérogénéité était supérieure à celle des séquences aléatoires mais comparable à celle des génomes bactériens [5].

Nier l'existence des isochores n'est pas seulement une erreur en elle-même, c'est remettre en cause l'exis-

tence de discontinuités compositionnelles dans le génome humain et revenir à une organisation du génome dont le spectre compositionnel est continu, c'est-à-dire au point de vue prédominant jusqu'au début des années 1970. En bref, nier l'existence des isochores signifie nier l'existence « d'un niveau fondamental de l'organisation du génome » [6].

Giorgio Bernardi

Stazione Zoologica Anton Dohrn, Villa Comunale, 80121 Naples, Italie.
e-mail : bernardi@alpha.szn.it

RÉFÉRENCES

1. Heilig R, Brùls T. Premiers regards sur la séquence du génome humain. *Med Sci* 2001 ; 17 : 299-308.
2. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001 ; 409 : 860-921.
3. Rolfe R, Meselson M. The relative homogeneity of microbial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1959 ; 45 : 1039-43.
4. Bernardi G. Isochores and the evolutionary genomics of vertebrates. *Gene* 2000 ; 241 : 3-17.
5. Cuny G, Soriano P, Macaya G, Bernardi G. The major components of the mouse and human genomes: preparation, basic properties and compositional heterogeneity. *Eur J Biochem* 1981 ; 115 : 227-33.
6. Eyre-Walker A, Hurst W. The evolution of isochores. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 549-55.