

Éditorial

L'ère de l'ADN

Bertrand Jordan

> L'ère de l'ADN, nous en situons généralement le début en 1953, avec la découverte de la double hélice. Comme le souligne Axel Kahn dans ce numéro de *médecine/sciences* (p. 491), le rôle central de cette molécule apparaît en réalité dès 1944 – du moins pour ceux des scientifiques qui saisissent tout le sens des résultats d'Avery, MacLeod et McCarthy sur la nature du « principe transformant » du pneumocoque. Ces initiés savent dès lors que la structure de l'ADN est la clé de mécanismes encore mystérieux : reproduction, mutations, expression génique... C'est ce qu'avait compris le jeune Watson, et c'est grâce à son intelligence, son ambition, son habileté à obtenir et assembler les informations les plus diverses qu'avec son compère Crick il arrivait dès 1953 à la bonne solution, cette double hélice qui est devenue l'emblème de la biologie moderne.

Le modèle de Watson et Crick suggérait immédiatement le mode de duplication de l'information génétique : l'intuition était juste, même si les détails du processus devaient se révéler plus complexes que prévu. En revanche, une fois acquis que la suite des bases A, T, G, C détermine la suite des acides aminés dans les protéines, il restait à découvrir le code et à élucider les différentes étapes de cette matérialisation de l'information, ce qui allait occuper le plus clair des vingt années suivantes... Des astuces techniques permirent parfois d'accélérer le mouvement. Ce fut le cas pour le code génétique : l'on imaginait que son élucidation imposerait la comparaison des séquences de gènes et de celles des protéines correspondantes, ce qui risquait de durer fort longtemps. Mais Matthaei et Nirenberg allaient découvrir dès 1961 qu'un extrait cellulaire était capable, *in vitro*, de synthétiser un polypeptide à partir d'un polynucléotide de synthèse, et cette trouvaille aussitôt exploitée permit de déchiffrer l'essentiel du code en peu de temps. Les années suivantes furent moins excitantes. Certes, la mécanique de l'expression des gènes était peu à peu révélée : transcription, ARN messager, traduction, et les premières données moléculaires sur la régulation étaient obtenues ; mais, vers la fin des années 1960, une certaine impression de piétinement était perceptible.

Tout cela allait changer à partir de 1972 avec l'apparition du Génie génétique : l'invention du clonage rendait les gènes directement accessibles. Il était désormais possible de découper en petits fragments un génome complexe, d'isoler chaque morceau dans une bactérie, et de le multiplier à volonté en cultivant ce micro-organisme génétiquement modifié. D'abord laborieuses et aléatoires, ces techniques devaient rapidement se perfectionner, et la lecture rapide de l'ADN devenait réalisable dès la fin de la décennie. Les découvertes s'accumulaient ; parmi elles, des surprises de taille, comme le fait que les gènes des eucaryotes supérieurs soient « en morceaux », ou, plus tard, que l'ARN soit capable d'activités catalytiques... La Génétique médicale moderne remportait ses premiers succès avec, en 1983, la localisation du gène impliqué dans la chorée de Huntington (son identification allait, elle, prendre encore dix ans...), et l'on commençait à parler d'un Programme Génome Humain. Programme dont le démarrage fut effectif à partir de 1988 et dont les étapes furent parfois imprévues. Cartographie génétique et physique (pour laquelle notre pays, grâce à l'AFM (Association française contre les myopathies) et à son Généthon, joua un rôle central) (→), puis irruption de l'approche par les ADNc, spécialité lancée par un individu génial – Craig Venter – et qui allait fournir en peu de temps une foule d'informations sur les gènes tout en lançant le débat sur la brevetabilité du génome (→). Et, enfin, vers la fin des années 1990 (et après quelques tentatives malheureuses), séquençage massif du génome de l'homme et de plusieurs autres organismes...

Aujourd'hui, la séquence de l'ADN humain est connue à 99 % (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/>). Les génomes de plus de cent procaryotes, et d'une vingtaine d'eucaryotes, ont été également lus* (<http://wit.integratedgenomics.com/GOLD/>). Ces séquences manifestent l'unité profonde de la vie. Elles confirment, bien sûr, que tous les êtres vivants utilisent le même type de

(→) m/s
1990, n° 8,
p. 807 et
1992, n° 10,
p. 1102

(→) m/s
1993, n° 2,
p. 211

* On dit souvent « déchiffrés » ou « décryptés », ce qui tendrait à suggérer que nous avons compris toute la signification de ces séquences. C'est loin d'être le cas...



Un génie qui ne rentrera plus dans sa bouteille

codage de l'information, que tous descendent des mêmes organismes primitifs apparus il y a plus de trois milliards d'années; elles nous montrent, de surcroît, que les gènes sont restés étonnamment proches dans leur séquence, de l'homme à la souris mais aussi à la drosophile, au nématode ou même à la levure. Les parentés sont encore plus intimes que prévu et bien des schémas phylogénétiques, fondés jusque-là sur l'apparence ou la structure des organes, ont

dû être révisés - en général dans le sens de la simplification. Qui aurait pensé que l'œil photographique humain et l'œil à facettes de la mouche dériveraient du même organe primitif, et que leur mise en place faisait appel au même gène *Pax-6*? Pour ce qui est de notre espèce, l'homogénéité génétique que révèle la séquence est très forte: une différence toutes les mille bases en moyenne entre deux humains pris au hasard, c'est beaucoup moins qu'au sein de populations de gorilles ou de chimpanzés, et cela indique que nous descendons tous de quelques dizaines de milliers d'*Homo sapiens* qui vivaient il y a environ cent mille ans...

Parallèlement au Programme Génome, et dans une relation dialectique avec lui, la Génétique médicale a fait d'énormes progrès. Elle a utilisé et parfois suscité les recherches sur le génome, des cartes à la séquence en passant par les collections de séquences d'ADNc, et a réussi à identifier les gènes impliqués dans plus d'un millier de maladies génétiques. Ce faisant, elle a aussi contribué à répandre illusions et malentendus. Illusions sur le fait que la connaissance du gène responsable d'une affection débouche obligatoirement et à court terme sur une amélioration radicale de la thérapie. À cet égard, la voie de la thérapie génique s'est révélée semée d'embûches et bien moins « royale » qu'on ne pouvait légitimement l'espérer. Malentendus aussi: à partir de ces maladies génétiques « mendéliennes » dans lesquelles un gène joue un rôle déterminant, et qui étaient de ce fait les moins difficiles à élucider, certains ont été tentés de généraliser et de proclamer une doctrine du « tout génétique »... Les très nombreuses études menées sur le déterminisme héréditaire de maladies psychiatriques ou de traits de comportement

ont donné des résultats très minces, la plupart du temps des indications de localisation génétique non confirmées par la suite; l'illusion reste pourtant tenace et indique l'intensité des pesanteurs socio-politiques qui vont dans ce sens.

Le Programme Génome a aussi suscité un sérieux saut technologique et organisationnel. Il est clair qu'on n'étudie pas un génome de trois milliards de bases dans l'improvisation ni avec des techniques purement manuelles. La biologie moléculaire s'est fortement instrumentalisée, elle fait - beaucoup plus qu'il y a seulement dix ans - appel à des robots et à des appareils sophistiqués. Son débit s'est considérablement accru, et elle est souvent à même d'étudier simultanément des milliers d'entités, notamment grâce aux techniques fondées sur l'emploi de réseaux (d'ADN, de protéines, de tissus...). La puissance, mais aussi le coût de ces méthodes imposent de nouvelles formes d'organisation, plus proches de la rigueur industrielle que de l'aimable désordre du laboratoire traditionnel. La Génomique qui se développe depuis une demi-douzaine d'années est pour une large part pratiquée dans le secteur privé, et ce n'est pas un hasard: elle promet une accélération dans la découverte de molécules thérapeutiques, mais elle requiert une pratique rigoureuse et raisonnée (et coûteuse!) de la biologie à grande échelle.

Le demi-siècle écoulé depuis la double hélice a vu se développer une description de plus en plus fine du matériel génétique - description qui a atteint un sommet avec l'élucidation de la séquence de l'ADN humain - et a été témoin d'immenses progrès dans la compréhension de la vie. Nous n'en sommes pas restés là: dès le début du Génie génétique, nous sommes entrés dans le domaine de l'intervention, en devenant capables de modifier le patrimoine héréditaire des organismes qui nous entourent. Bactéries ou phage lambda dans un premier temps, micro-organismes plus complexes, végétaux, mammifères ou poissons dans les années qui ont suivi, ce pouvoir s'étend maintenant à l'ensemble du règne vivant. Les OGM (organismes génétiquement modifiés), essentiellement végétaux, qui défraient aujourd'hui la chronique ne sont qu'une petite facette de ces nouvelles facultés. Introduits dans des conditions souvent contestables, ils ne visent qu'à améliorer (du point de vue du fabricant ou du producteur) les caractéristiques de plantes existantes: résistance aux maladies ou aux ravageurs, rendement, qualités nutritives... Mais, pendant ce temps, la fabrication de médicaments par des cellules ou des micro-organismes génétiquement modifiés s'est développée sans susciter de controverses; et l'emploi à cet effet d'animaux transgéniques (dont l'obtention passe souvent par le



clonage) est en passe de s'imposer sous le doux nom de *Pharming* (→).

L'homme lui-même n'échappe pas à ces perspectives. Le clonage reproductif humain a fait la une il y a quelques mois: l'annonce des Raéliens était peut-être un canular, mais ce n'est à mon sens que partie remise. Il est vrai que le clonage n'implique pas de transformation sur l'ADN, il s'inscrit pourtant dans le mouvement de la « procréatique » qui ne cesse de reculer les limites de l'intervention sur la reproduction humaine. De l'insémination artificielle à la fécondation *in vitro*, de l'injection de spermatozoïdes immatures (ICSI) au diagnostic pré-implantatoire, le chemin parcouru en une trentaine d'années est impressionnant. Je n'imagine pourtant pas que le clonage, ultime recours de couples infertiles réfractaires à la « fivette » (fécondation *in vitro* et transfert d'embryon) et tenant absolument à une postérité qui leur soit biologiquement apparentée, puisse un jour devenir un phénomène de masse. En revanche, je me demande si nos sociétés sauront résister aux sirènes de l'« amélioration génétique ». Tout parent souhaite donner à sa descendance les meilleures chances de réussir sa vie, désir bien légitime mais qui peut déboucher sur la quête de l'enfant parfait. Le diagnostic pré-implantatoire permet déjà (en théorie puisque c'est interdit, du moins en France) le choix du

« meilleur » embryon parmi la dizaine dont « dispose » un couple après une fécondation *in vitro*. N'est-il pas séduisant de généraliser ce processus, reléguant la procréation naturelle au rang d'un procédé aléatoire, rétrograde et un tantinet irresponsable (comme l'accouchement à la maison)? Et comment être sûr que l'on ne soit pas tenté, au-delà de ce choix, de passer à l'intervention, à l'adjonction d'un gène ou d'un chromosome artificiel renforçant les caractères « désirables » de cet enfant à venir? Ces perspectives commencent à être sérieusement envisagées, notamment dans le monde anglo-saxon, toujours pragmatique et enclin à faire confiance (ou à se soumettre) aux lois du marché. Leur réalisation n'est certes pas pour demain, mais qu'en sera-t-il lors du centième anniversaire de cette double hélice, porteuse d'extraordinaires progrès mais aussi de redoutables questions? ♦

The DNA era

B. Jordan
Marseille-Génopole, case 901,
Parc Scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
brjordan@club-internet.fr



Le fil de la vie unit tous les organismes

TIRÉS À PART

B. Jordan