

Génie génétique

La structure de chaque être humain est dissimulée dans les gènes. Les gènes déterminent la couleur de nos cheveux et de nos yeux et le risque plus ou moins grand d'être atteint de maladies telles que le cancer.

Connaissez-vous vos gènes? Savez-vous où ils se trouvent et comment ils agissent? Connaissez-vous les informations qu'ils contiennent? Saviez-vous que vos gènes et ceux de la fraise ou d'un ver sont écrits dans le même langage?

1. Un voyage au sein de nos gènes

Les gènes ne sont pas visibles à l'œil nu et pourtant ils sont omniprésents. La structure de chaque être humain est dissimulée dans les gènes qu'il a reçus de ses parents. L'ensemble des gènes de l'être humain contient l'information globale; celle-ci va définir la manière dont une minuscule cellule unique (ovule fécondé) à partir de laquelle tous les individus ont leur origine, va devenir un être adulte. Les gènes sont en grande partie responsables de ce que nous sommes: les gènes déterminent la couleur de nos cheveux et de nos yeux et le risque plus ou moins grand d'être atteint de maladies telles que le cancer. Puisque les gènes contiennent des informations aussi importantes, ils sont bien protégés des influences extérieures en étant cachés dans le noyau cellulaire.

Tout individu est composé de divers organes, tels que le cœur ou le foie, ainsi que de tissus, par exemple les tendons ou l'épiderme (illustration 1.1). Chaque tissu est à nouveau constitué de cellules isolées. Le corps d'un être humain est constitué de milliards de cellules. Les cellules sont les unités de vie les plus petites du corps, elles mesurent de 10 à 100 micromètres (1 micromètre = 10^{-6} mètre, un millionième de mètre), elles ne sont pas visibles à l'œil nu. Elles sont comparables à des légos: le foie est constitué de cellules hépatiques, les muscles de cellules musculaires et même les os sont composés de cellules. Il existe plus de 200 sortes de cellules qui possèdent des aptitudes particulières selon leur fonction: une cellule nerveuse peut transmettre des signaux électriques, un globule rouge peut par exemple transporter de l'oxygène dans les muscles.

Pénétrons maintenant plus profondément dans notre corps : chaque cellule possède un noyau cellulaire dans lequel sont enfermés les gènes. Les gènes ne «traînent» pas librement mais ils sont empaquetés sous forme de chromosomes. Le noyau de la cellule humaine contient 46 chromosomes en tout. Il n'y a que 23 chromosomes différents, présents sous forme de paires (voir illustration à droite). Si l'information génétique présente sur un chromosome se trouve détruite, le chromosome jumeau peut en quelque sorte servir de copie de sauvegarde.

2. Un diamètre de 2 nanomètres seulement mais une longueur de deux mètres

Chaque chromosome est composé d'un seul brin d'ADN long de quelques centimètres et de diverses protéines (nommées histones) autour desquelles l'ADN est enroulé (cf. film : DNA Chromosome Wrapping). L'ADN est le matériel, la substance chimique, dont sont

faits les gènes. ADN signifie **a**cide **d**ésoxyribo**n**ucléique. Si l'on mettait les 46 brins d'ADN qui sont répartis sur les chromosomes d'un noyau cellulaire l'un derrière l'autre, le fil ainsi constitué mesurerait 2 mètres mais n'aurait qu'un minuscule diamètre de 2 nanomètres (10^{-9} mètres).

Lors d'une observation plus précise, nous pouvons remarquer que le brin d'ADN est en fait constitué de deux moitiés s'enroulant l'une autour de l'autre telle une échelle de cordes, on parle ainsi de forme en double hélice (cf. la séquence du film: DNA unzip). Les cordages forment une sorte de colonne vertébrale constituée par un phosphate et un sucre: un sucre (désoxyribose) et un groupe de phosphate s'apparient de façon alternée. Mais pour les biologistes, les échelons s'avèrent plus intéressants: ils sont composés de quatre bases, l'adénine, la cytosine, la thymine et la guanine, abrégées par A, C, T, G. A chaque échelon, on va assister à un appariement soit de A et de T, soit de C et de G. Les quatre composantes A, T, C et G constituent l'alphabet des gènes qui est comparable à notre alphabet. Notre alphabet est composé de 26 lettres. L'alphabet des gènes est composé de quatre lettres et traduit l'information génétique pour former la structure des protéines.

Le brin d'ADN est une succession d'éléments A, C, T et G. Le gène de l'hémoglobine commence par exemple par: CCCTGTGGAGCCACACCCTAG...et contient en tout 43'000 éléments. Depuis 2003, les chercheurs connaissent le nombre total d'éléments qui peuvent prendre place sur le brin d'ADN de l'être humain, long de deux mètres: 3,2 milliards d'éléments.

ADN inutile ?

L'information n'est pas contenue dans tous les fragments de l'ADN. Il est même surprenant de savoir que plus de 95% de l'ADN ne contient aucune information. C'est pourquoi, cette partie est appelée « Junk-DNA », déchet d'ADN. Durant ces dernières années pourtant, les chercheurs ont toujours trouvé de nouvelles fonctions pour cet ADN prétendu inutile. Ce sujet n'est pas définitivement résolu.

3. Déchiffrage des éléments de l'être humain

Les gènes sont des segments sur le brin d'ADN qui contiennent l'information servant à la formation des protéines. Il y a quelques années, nous pensions que l'individu possédait 100'000 gènes voire plus. Depuis 2003, nous savons toutefois qu'il n'existe que 28'000 gènes environ (cf. encadré «La course aux gènes»). A titre de comparaison: la bactérie Escherichia coli se trouvant dans l'intestin possède 4'500 gènes, le nématode Caenorhabditis elegans en a quelques 19'000. La plante arabette des dames Arabidopsis thaliana en possède 25'500, presque autant que l'être humain. L'ensemble des gènes forment le génome, l'ensemble de tous les gènes d'un être vivant.

La course aux gènes

Nous connaissons le nombre de gènes de l'être humain grâce à l'immense projet de recherche appelé «Human Genome Project» (HGP). Durant les 30 premières années du projet, seuls quelques rares chercheurs ont tenté de déchiffrer les plus de trois milliards d'éléments constituant l'individu, par contre vers la fin de ce projet, quelques 2'800 chercheurs dans 20 centres de recherche au niveau mondial s'y sont adonnés. Ceux-ci n'ont pas seulement déterminé le nombre approximatif des gènes mais également leur emplacement sur les chromosomes. Le déchiffrage du génome humain donna également lieu à la course la plus excitante de l'histoire scientifique puisque en plus du projet HGP financé publiquement, des chercheurs de l'entreprise privée Celera tentèrent de rendre

publique la structure génétique. La course se termina de façon indéterminée: en 2001, les deux institutions ont publié en commun une première version non complète du génome. Deux années plus tard suivit une version quasi complète. Il en résulta la suite spécifique des 3,2 milliards de composantes. L'ensemble des A, C, T et G rempliraient environ 1'000 fois le volume de la Bible.

La technique par laquelle les chercheurs déterminent la succession des quatre éléments sur le brin d'ADN s'appelle séquencer. Il y a dix ans, séquencer exigeait encore beaucoup de travail. De nos jours, des machines à séquencer entièrement automatisées ont pris la relève et elles peuvent déterminer de plus en plus rapidement et de plus en plus précisément la séquence des paires de base.

4. Du gène à la protéine

Comment un individu peut-il prendre naissance à partir de la série successive de A, T, C et G? L'alphabet des gènes sera traduit en alphabet des protéines: un gène est l'information sur la pelote d'ADN. Cette information sera utilisée dans la production des protéines. Tout d'abord, les protéines s'activent dans une cellule en tant qu'enzymes, hormones, protéines régulatrices, molécules de soutien etc.. Elles transportent dans le corps diverses substances (par ex. hémoglobine), tout le métabolisme énergétique de l'individu est régi par les protéines. Les cellules sont constituées d'eau et en plus grande partie de protéines. Les protéines sont composées d'un ensemble de 20 acides aminés différents.

Le passage de gène à protéine se fait grâce à la transcription et à la translation (illustrations 1.2.1 et 1.2.2). Dans une première phase, l'information génétique de l'ADN est transcrite en ARN. Ce procédé se nomme transcription (cf. film)

L'ARN- souvent considéré à tort comme le petit cousin de l'ADN- n'est formé que d'un brin contrairement à l'ADN qui en a deux. De surcroît, la base thymine est remplacée par l'uracile (U) dans l'ARN. La transcription se déroule dans le noyau cellulaire et est réalisée par l'enzyme ARN polymérase. Pour ce faire, l'ARN polymérase se déplace le long du brin d'ADN et copie l'information ADN en ARN. Il en résulte un brin appelé ARNm (de l'anglais: messenger ARN, ARN messenger). La transcription de l'ADN en ARN est comparable à une mesure de sécurité de la nature: l'information originale sise sur l'ADN ne quitte pas le noyau cellulaire bien protégé. Seule une copie, l'ARNm, sera traduite en protéine et ce, non dans le noyau cellulaire mais à l'extérieur, sur les ribosomes. Les ribosomes sont les «usines» à protéines.

Dans un deuxième temps, une protéine est constituée à partir de l'ARNm. Ce procédé est appelé traduction (cf. film et illustration 1.3). A chaque fois, trois éléments du brin de l'ARNm seront transformés en acide aminé. Par exemple, la leucine provient de CUU, l'arginine, d'AGA etc. Chaque acide aminé se succède l'un à l'autre en formant une chaîne qui va se plier en une protéine à trois dimensions.

Ainsi se termine le parcours d'un gène à une protéine ; et voici comment l'information génétique des parents sera transmise aux enfants. Les enfants reçoivent la moitié des gènes de leur mère et de leur père. Au cas où l'enfant possède des taches de rousseur, son génome contient «le gène pour taches de rousseur» qui provient soit du père soit de la mère soit des deux. La cellule de l'enfant traduit alors l'information génétique en signe caractéristique taches de rousseur. Le «gène pour taches de rousseur» a pour effet de

produire les protéines et par l'effet conjoint de ces protéines, on obtient l'expression du signe caractéristique héréditaire.

Il n'est pas certain qu'il existe un gène pour les taches de rousseur. Les chercheurs du John Radcliffe Institute of Molecular Medicine à Oxford ont publié l'existence d'un gène (gène Ginger) qui devrait être responsable de la coloration rouge des cheveux, de la peau claire ainsi que des taches de rousseur. 10% des Ecossais par exemple ont des cheveux roux et sont 40% à porter le gène Ginger.

5. Application des connaissances

L'application des connaissances au sujet des gènes se nomme génie génétique. L'exemple suivant facilitera la compréhension de ce qu'est le génie génétique. Chez les diabétiques, le corps produit trop peu de protéine insuline, ceux-ci doivent donc s'injecter de l'insuline presque quotidiennement. Un pas important fut franchi pour les diabétiques lorsque, dans les années 80, l'insuline fut produite grâce au génie génétique. Jusqu'à cette époque, l'insuline provenait de porcs et de bovins. Malgré toutes les mesures de sécurité prises lors de ce procédé, le risque de transmission d'agents pathogènes de l'animal donneur à l'individu était toujours présent. De temps à autre, on assistait à des incompatibilités, le corps humain rejetant les protéines étrangères. Le génie génétique apporta d'autres avantages aux diabétiques. C'est la première fois que la production d'insuline était en quantité suffisante et que des variantes de protéines à durée d'action diverse purent être développées. De surcroît, il fut possible de produire une protéine insulinique correspondant exactement à l'insuline humaine.

6. Le code génétique est universel, il se trouve aussi bien sur l'être humain que dans les microbes

Comment la protéine insuline est-elle produite par le génie génétique? Fondamentalement, le génie génétique fonctionne grâce au fait que tous les êtres vivants, aussi bien un être humain, un animal qu'une plante, mémorisent les informations génétiques dans les quatre mêmes constituants. Le code génétique est universel, il se trouve aussi bien sur l'être humain que dans les microbes. Il existe donc la possibilité d'échanger des gènes entre êtres vivants. Les levures par exemple possèdent un nombre de gènes tellement proches des gènes homologues de l'individu qu'elles peuvent même les substituer de façon fonctionnelle dans les cellules humaines. Les chercheurs peuvent même parfois étudier l'effet d'un gène responsable d'une maladie chez l'homme en utilisant son pendant dans la levure.

Lors de la production de l'insuline par génie génétique, ce sont des bactéries qui se chargent de la production de la protéine humaine. Les chercheurs utilisent fréquemment la bactérie intestinale *Escherichia coli* (abrégié *E. coli*) mais également les levures de boulanger *Saccharomyces cerevisiae* ainsi que les cellules de hamster.

L'obtention de l'insuline est relativement simple : à l'aide de méthodes liées au génie génétique, le gène insuline fut isolé des 30'000 gènes humains. Le brin d'ADN contenant le gène insuline sera intégré dans les plasmides qui sont des molécules d'ADN circulaires se trouvant dans les bactéries. Les bio-techniciens utilisent les plasmides en tant que « taxis géniques » afin d'assimiler le gène désiré (dans notre cas l'insuline) et de l'introduire dans une bactérie. Lorsque les bactéries se reproduisent, elles ne vont pas seulement produire la protéine nécessaire à leur reproduction mais également la protéine

insuline construite selon le gène nouvellement introduit. L'introduction du gène insuline dans un plasmide ainsi que la reproduction par bactéries se nomme clonage. Les détails de ce procédé seront révélés dans le prochain chapitre.

Après la reproduction, l'insuline va être «récoltée»: la paroi cellulaire des bactéries *E. coli* sera fendue puis l'insuline sera sélectionnée parmi les diverses protéines. Une telle purification est souvent compliquée et se fait en plusieurs étapes. Cependant en l'espace de quelques jours, on va pouvoir récolter une grande quantité de substance qui ne se trouve que sous forme de trace dans le corps humain. L'insuline peut donc être appliquée aux diabétiques.

L'insuline n'est qu'un exemple du fonctionnement du génie génétique, bien d'autres médicaments sont de nos jours fabriqués par cette méthode. Depuis la fin des années 80, la liste des médicaments reposant sur ce principe ne cesse de s'accroître. En l'an 2005, 90 produits fabriqués par le génie génétique furent admis en Suisse. Ce sont la plupart du temps des médicaments, mais il y a également des vaccins. Ils sont administrés lors de diabète, d'hémophilie ou de nanisme congénital, ils soulagent lors d'infarctus du myocarde, lors de maladies infectieuses et soutiennent un traitement cancéreux. Actuellement, les médicaments arrivant sur le marché ont presque tous été développés directement ou indirectement par le génie génétique. Lorsque le génie génétique est utilisé dans le domaine médical, on parle de génie génétique «rouge». Aujourd'hui, la technique est utilisée dans plusieurs domaines différents comme par exemple dans l'agriculture afin de fournir de nouvelles propriétés aux plantes. On parle alors de génie génétique «vert». Les techniques sont basées sur le même principe.

7. Une technique biologique très ancienne

La biotechnologie est un terme désignant l'ensemble des techniques liées au génie génétique. De nos jours, les deux notions sont très proches l'une de l'autre, elles désignent souvent la même chose et sont souvent confondues. Il n'en fut pas toujours ainsi puisque la biotechnologie est bien plus ancienne que le génie génétique, celui-ci n'existant que depuis quelques dizaines d'années. Depuis plus de 8'000 ans, l'individu utilise les capacités biologiques des micro-organismes pour fabriquer des denrées alimentaires telles que la bière, le vinaigre, le yaourt et le fromage. L'homme s'est familiarisé aux méthodes biotechnologiques classiques depuis la nuit des temps. Les peuples de culture ancienne ne connaissaient ni les levures ni les lactobacilles mais ils utilisaient ces minuscules êtres vivants dans le but de conserver et d'améliorer le goût et la consistance de leurs produits alimentaires.

La tannerie est un exemple particulier de biotechnologie. Le cuir fut autrefois traité à l'aide d'excréments de chien afin de décomposer les protéines des peaux animales donc de tanner. Nous savons aujourd'hui que dans les excréments de chiens, des bactéries se multiplient en libérant certains enzymes permettant de stopper le processus de désintégration des peaux animales. De nos jours, ces enzymes sont heureusement fabriqués techniquement.

Un exemple plus connu de la biotechnologie est la fabrication de la bière produite à l'aide de levures de l'espèce *Saccharomyces*. Ce sont des champignons qui contribuent à la fermentation en transformant les sucres en alcool et en dioxyde de carbone - procédé toutefois réalisable uniquement en l'absence d'oxygène. Les Sumériens et les Babyloniens connaissaient déjà la levure pour produire des boissons semblables à la

bière. Pour la fabrication de yaourt et de fromage en revanche, on utilisa les lactobacilles. Par delà les siècles, les individus ont amélioré les propriétés des levures et des lactobacilles grâce aux méthodes de culture et de croisement.

8. Génétique: comment fonctionne l'hérédité?

La génétique (l'étude de l'hérédité) est aussi ancienne que la biotechnologie. Une tablette provenant de Babylone, ancienne de plus de 6'000 ans, représente un arbre généalogique du cheval, d'autres anciens dessins donnent la preuve des essais de croisement effectués sur des palmiers. Grâce aux méthodes de culture et de croisement classiques, il en résulta des plantes cultivées et des animaux domestiques comportant de nouvelles particularités très utiles à l'être humain. Le potentiel énorme de modifications inhérent aux méthodes génétiques est également démontré par la diversité des races de chien issues du loup.

Pendant longtemps, l'homme ne comprit pas les mécanismes de l'hérédité. Aristote par exemple croyait que le sperme était du sang purifié et que, de ce fait, le sang était un élément de l'hérédité. Ce concept a subsisté durant de longs siècles dans le monde occidental et l'expression «de sang bleu» encore utilisée en est la preuve.

9. A l'époque, aucun intérêt pour les découvertes de Mendel

Un moine autrichien de l'ordre des Augustins découvrit en 1865 les lois de l'hérédité. Gregor Mendel réalisa ses expériences dans le jardin du monastère à l'aide de différentes sortes de pois pouvant se différencier par des propriétés évidentes et reconnaissables à l'oeil nu comme par exemple la couleur des fleurs. Mendel fit des croisements en mettant des grains de pollen d'une sorte sur le stigmate d'une autre. Il découvrit alors les lois essentielles de la répartition des caractères héréditaires sur la descendance, lois connues aujourd'hui comme lois de Mendel. Mendel publia ses découvertes dans deux ouvrages scientifiques mais ceux-ci n'eurent aucune influence sur la biologie de son époque. Personne ne reconnut alors la valeur de ses recherches. En 1900 seulement, trois biologistes découvrirent, lors d'expériences de croisement, des lois identiques et redécouvrirent les expériences de Mendel au cours de leurs recherches.

Au cours du 20^{ème} siècle, les chercheurs allaient de découverte en découverte: les lois de l'hérédité, la structure des chromosomes et le matériel génétique ADN. En particulier durant ces vingt dernières années, la génétique classique se dirigea vers la biologie moléculaire. Génétique et génie génétique poursuivent en principe les mêmes buts mais par des méthodes différentes. Depuis des siècles, l'individu a tenté de faire des croisements sur les caractéristiques-vedette des animaux et des plantes. Toutefois, ce procédé va créer un problème: on aura non seulement le croisement du gène désiré mais également celui du génome entier. Grâce à la biotechnologie, les chercheurs ont aujourd'hui la possibilité de détecter de façon ciblée un signe caractéristique déterminé et de le transférer.

10. Aspects éthiques: peser le pour et le contre

Puisque d'immenses progrès ont été réalisés ces vingt dernières années en génie génétique, cette technique soulève constamment de nouvelles questions. Est-ce que l'homme peut intervenir dans le patrimoine génétique des bactéries, des levures, des

plantes et des animaux? Dans l'être humain également même si le but est d'aider les malades? L'homme peut-il même intervenir dans le patrimoine germinal humain à des fins thérapeutiques? Comment l'Etat gère-t-il les données génétiques de ses citoyens? Les caisses-maladie ainsi que les assurances ont-elles le droit de prendre connaissance des données génétiques des individus? Le génie génétique peut-il être utilisé de façon généralisée pour mettre la main sur un meurtrier à l'aide de l'empreinte digitale génétique?

Fondamentalement, pour le génie génétique comme pour toute autre technique, il faudra peser le pour et le contre. Quelles chances offre cette technique à l'individu? Ces chances doivent être confrontées aux risques. Chaque pays doit décider de ce qui est permis et en trouver les limites. Au vu de la progression de la technique, il faudra continuellement peser le pour et le contre.

En Suisse, on assista à de nombreux débats dans la population quant au pour et au contre du génie génétique lors de la votation de 1998 au sujet de «l'initiative pour la protection génétique». Deux tiers de la population suisse se prononcèrent à l'époque pour le principe «contrôles et non interdictions»: on devrait contrôler le génie génétique mais non l'interdire. Cette idée fondamentale existe encore aujourd'hui et se retrouve dans la législation de la Constitution fédérale dans l'article 119: «L'être humain doit être protégé contre les abus en matière de procréation médicalement assistée et de génie génétique». La loi sur le génie génétique décrit très précisément comment manipuler les organismes modifiés génétiquement. L'intervention dans le patrimoine génétique humain est également légiférée. Dans la Constitution fédérale, il est écrit: «Toute forme de clonage et toute intervention dans le patrimoine génétique de gamètes et d'embryons humains sont interdites».

Les chances du génie génétique «rouge» sont aujourd'hui vues d'un meilleur oeil que ses risques. De nombreux médicaments utilisés de façon concluante sont à la base de ce consensus. La population est par contre plus sceptique en ce qui concerne le génie génétique «vert», modification des plantes par génie génétique. Dans ce domaine, les risques sont actuellement prédominants dans les pays européens. Aux Etats-Unis ainsi que dans plusieurs pays dans le monde, des plantes modifiées génétiquement sont cultivées et consommées depuis des années.

Pour en savoir plus: biotechlerncenter.interpharma.ch