

# ■ POUR LA SCIENCE

## VOTRE ABONNEMENT 100 % NUMÉRIQUE

**1 an au prix de 48 €**

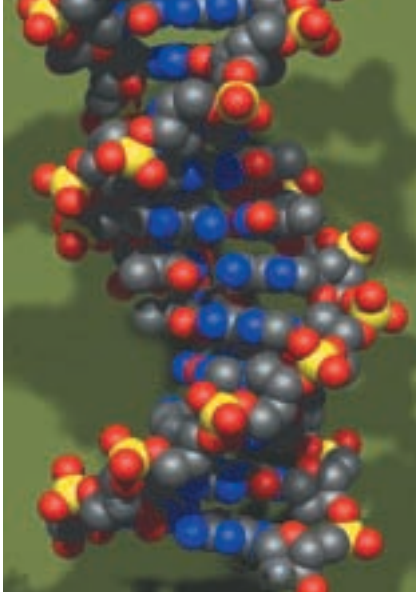
soit **4 € seulement par numéro** au lieu de ~~5,20 €~~

Pour consulter et télécharger  
en toute liberté sur [www.pourlascience.fr](http://www.pourlascience.fr)  
les 12 prochains numéros  
dès leur parution.



**Oui, je m'abonne**  
à *Pour la Science* 100 % numérique  
1 an (12 numéros) pour 48 €

Je préfère découvrir toutes  
les offres d'abonnement disponibles  
**en cliquant ici.**



# La course aux gènes : et après?

**BRIGITTE CHAMAK**

*Bien que le génome humain soit sur le point d'être séquencé, l'épopée de la génétique, débutée il y a 100 ans, est loin d'être achevée. Se mêlent toujours espoirs et inquiétudes.*

**S**équençage, génomique, postgénomique, bio-informatique... Le sens des termes n'est pas toujours explicite, mais, à l'évidence, les enjeux économiques, juridiques et sociaux sont considérables. Le séquençage de l'ADN, l'acide désoxyribonucléique, ne représente qu'une première étape : si l'on dispose désormais du répertoire des fragments d'ADN, il reste à déterminer – tâche considérable – les fonctions qui leur sont associées. L'industrie pharmaceutique, à l'affût de nouvelles stratégies thérapeutiques, finance le développement de ce secteur. Au début des années 1980, les laboratoires pharmaceutiques comprennent que l'identification des gènes est un moyen efficace pour concevoir de nouvelles cibles thérapeutiques. Depuis quand, toutefois, nous intéressons-nous aux gènes?

Les «lois de l'hérédité» énoncées par Gregor Mendel, en 1866, formalisent la transmission, par le père et par la mère, des éléments qui déterminent les caractéristiques observables des êtres vivants, ou, plus simplement, la transmission de ce que l'on nommera plus tard les gènes. À cette époque, on ignore encore que le support matériel de ces éléments sont les chromosomes. La distinction entre le génotype – l'ensemble des gènes – et le phénotype – l'ensemble des caractères – est introduite en 1909 par le généticien danois Wilhelm Johannsen, mais la génétique ne se développe vraiment qu'avec les travaux du biologiste américain Thomas Morgan. Ce dernier a choisi d'étudier la drosophile (la mouche du vinaigre), dont la rapidité de reproduction facilite l'étude génétique de ses caractères. Les résultats sont nets : les caractères héréditaires sont portés et transmis par les chromosomes. En étudiant les phénomènes de recombinaison génétique (au cours de la division des cellules, certains fragments de chromosomes s'échangent), les «généticiens» du groupe de

Morgan établissent des cartes chromosomiques et localisent certains gènes.

En 1944, l'Américain Oswald Avery et ses collègues démontrent que les gènes sont formés d'ADN, mais la structure en reste inconnue. Or, juste avant la Seconde Guerre mondiale, le groupe de Lawrence Bragg, en Angleterre, et celui de Linus Pauling, en Californie, avaient montré que, par diffraction des rayons X, on peut décrire la structure tridimensionnelle des molécules cristallisées. À partir des données cristallographiques de molécules d'ADN, obtenues par diffraction des rayons X par Maurice Wilkins et Rosalind Franklin du King's College de Londres, James Watson et Francis Crick, qui travaillent dans le laboratoire Cavendish, à Cambridge, commencent à élaborer des modèles de la molécule d'ADN. S'inspirant des travaux de Linus Pauling, qui avait montré, en 1950, que l'hélice est une structure importante, ils envisagent plusieurs modèles d'hélices, et, en avril 1953, proposent le modèle de la double hélice avec appariement de bases complémentaires. En mai 1953, ils publient un article dans la revue *Nature*, où ils proposent, d'après la structure, un modèle simple de réplication de l'ADN.

## LES DÉBUTS DU GÉNIE GÉNÉTIQUE

Dès 1962, les biologistes tentent de transformer directement des cellules d'organismes supérieurs par un ADN étranger, mais la manipulation des gènes reste difficile. Ce n'est qu'en 1972 qu'est produite, *in vitro*, la première recombinaison génétique entre molécules d'ADN d'origines différentes. Cette expérience, réalisée par le biochimiste américain Paul Berg et ses collègues de l'Université Stanford, préfigure l'avènement du génie génétique. Dès l'annonce de ces résultats, l'inquiétude s'empare des chercheurs, qui craignent la fabrication et la dissémination de bactéries ayant intégré des gènes res-

ponsables, par exemple, de cancers. En 1974, Berg propose un moratoire sur ces recherches, et l'organisation d'une conférence chargée de définir les conditions de réalisation des expériences futures. Au cours de cette conférence, qui se tient à Asilomar, en Californie, en février 1975, les biologistes précisent la nature des risques liés à ces manipulations et les précautions nécessaires : les expériences devront être faites dans des conditions de confinement physique et biologique strictes.

En 1977, l'Anglais Frederick Sanger, à Cambridge, met au point une méthode enzymatique de séquençage de l'ADN : grâce à un marquage radioactif, il identifie le nombre et la position des nucléotides qui constituent l'ADN. La même année, Allan Maxam et Walter Gilbert proposent une autre méthode de séquençage qui utilise aussi un marquage radioactif, et des réactifs chimiques qui découpent l'ADN en des positions précises, assurant le repérage des nucléotides. La mise au point de ces méthodes de séquençage, ainsi que d'autres techniques de biologie moléculaire autorisent la première production industrielle par génie génétique, d'insuline par la bactérie *Escherichia coli*. La bataille fait rage entre les laboratoires de la côte Ouest des États-Unis et ceux de la côte Est, notamment entre l'Université de Californie et la Société *Genentech*, à San Francisco, et l'Université Harvard, près de Boston.

En 1981, l'Américain Leroy Hood fonde la Société *Applied BioSystems*, spécialisée dans la production d'appareils de laboratoire pour la biologie moléculaire ; en 1986, il fabrique un appareil de séquençage automatique. Dès lors, il multiplie les démarches auprès du Congrès américain pour le convaincre de l'importance du séquençage du génome humain.

En France, Jean Dausset, qui a découvert les antigènes majeurs d'histocompatibilité, les molécules du «soi», crée,

en 1982, grâce à un legs important, le Centre d'étude du polymorphisme humain, le CEPH. Daniel Cohen, un de ses élèves, Jean Weissenbach et Marc Lathrop travaillent dans ce centre et y étudient les gènes qui codent les antigènes majeurs d'histocompatibilité. En 1987, Bernard Barataud, président de l'Association française contre les myopathies, l'AFM, organise le premier téléthon et décide de faire construire, avec les fonds obtenus, le Généthon, à Évry. Daniel Cohen l'avait persuadé que le séquençage du génome humain accélérerait la connaissance des maladies génétiques. Au cours de la première étape, nommée Généthon I, les généticiens du Centre d'étude du polymorphisme humain cartographient le génome humain : à la façon des cartographes classiques ils repèrent des «marqueurs» qui jalonnent les chromosomes. Cette cartographie est établie en 1991 et en 1992. La deuxième étape, le Généthon II, consiste alors à détecter des gènes dits morbides associés aux maladies d'origine génétique : c'est le clonage positionnel. La troisième étape est le séquençage du génome humain.

Au début des années 1990, aux États-Unis, le Congrès américain lance le *Programme génome humain*. Craig Venter travaille alors à l'Institut américain de recherche médicale, le NIH – organisme public de recherche. En juin 1991, il dépose une demande de brevets pour des séquences d'ADN dont on ignore la fonction. La communauté scientifique internationale réproouve de façon quasi unanime cette demande : elle s'inquiète de voir récompenser un travail purement technique au détriment de travaux de recherche plus fondamentaux. Le bureau américain des brevets rejette la demande, au motif que G. Venter n'a pas été capable de démontrer l'utilité commerciale de ces séquences. En 1992, ce dernier quitte le NIH pour fonder un centre privé de

séquençage ; avec l'aide de la société *Perkin-Elmer*, qui fabrique des automates de séquençage, il crée, en 1998, la société *Celera Genomics*. *Perkin-Elmer* qui, en 1997, avait racheté la société créée par L. Hood, met à la disposition de G. Venter 300 machines de séquençage, un ordinateur très puissant et des moyens considérables. Leur objectif : séquencer le génome humain avant les organismes publics. En septembre 1999, le laboratoire *Celera Genomics* achève le séquençage du génome de la drosophile et, le 6 avril 2000, C. Venter annonce que sa société a établi la séquence complète du génome d'un être humain.

En 1996, le *Human Genome Project* (Projet génome humain), organisme public qui rassemble divers instituts de recherche américains et un institut britannique, *Wellcome Trust*, s'était fixé cet objectif. Il semble que *Celera Genomics* l'ait devancé. Pourtant, le séquençage n'est pas achevé : si *Celera Genomics* a bien fragmenté, de façon aléatoire, un génome, dont chaque segment a été séquencé, il reste à ordonner toutes ces séquences. *Celera Genomics* profite des travaux réalisés dans les organismes publics du monde entier qui, eux, partagent leurs données. Grâce à un ordinateur puissant, C. Venter pourra affirmer, dans quelques mois, qu'il a établi la séquence complète du génome humain.

## DU GÉNOME AU PROTÉOME

Ce séquençage n'est qu'une toute première étape. Parmi les trois milliards de paires de bases séquencées, moins de cinq pour cent correspondent à des gènes codants. Comme il n'est pas très intéressant de disposer de séquences d'ADN dont on ne connaît pas les fonctions dans l'organisme, la prochaine étape sera de repérer les séquences significatives : nous entrerons dans l'ère de la postgénomique.

Les généticiens détermineront quelles sont les séquences géniques actives selon les tissus et leur stade de développement, et préciseront les fonctions de milliers de gènes et celles des protéines correspondantes. Les laboratoires pharmaceutiques y puiseront de nouvelles cibles thérapeutiques.

Ainsi la postgénomique ne concerne plus seulement l'ADN et les gènes, mais tout ce qui lie les gènes aux protéines. L'ADN est transcrit par une enzyme, l'ARN polymérase, en molécules d'ARN messager, elles-mêmes traduites en protéines. Cette traduction est fondée sur une correspondance entre les nucléotides qui constituent les ARN et les acides aminés des protéines. Si l'ADN du génome humain comprend entre 35 000 et 40 000 gènes, l'ensemble des ARN messagers, qui constitue le transcriptome, compte 100 000 à 150 000 entités ; quant au nombre de protéines du protéome, il est de l'ordre du million.

La première étape est d'identifier les séquences des ARN messagers activés dans un tissu donné. Pour ce faire, on utilise l'analyse en série de l'expression des gènes (SAGE, d'après les initiales de *Serial Analysis of Gene Expression*) mise au point en 1995 et les puces à ADN. La méthode SAGE permet une analyse de la fréquence d'un ARN messager parmi les milliers produits dans une cellule à un moment donné : une séquence d'une dizaine de nucléotides suffit à constituer une «étiquette» caractéristique de chacun des ARN messagers d'une cellule. Les puces à ADN sont de minuscules surfaces de verre ou de silicium où sont ancrées des milliers de séquences d'ADN connues ; ces dernières fixent leurs séquences complémentaires, de sorte que l'on peut ainsi identifier les séquences contenues dans l'ADN analysé.

Pour être exploitables, toutes ces connaissances doivent être classées sous forme de banques de données.



Pour étudier les gènes responsables de maladies génétiques, on prélève des cellules aux malades et on les place dans des tiroirs d'échantillons (a), lesquels sont conservés dans des cuves emplies d'azote



liquide (b). Pour préparer les «méduses d'ADN» (c), on multiplie, *in vitro*, des globules blancs, puis on les fait éclater, on sépare par extraction l'ADN, et on le fait précipiter grâce à une solution d'alcool et de sel.

AFM / L. Morvan



Parmi les généticiens qui ont particulièrement contribué au décodage du génome humain, citons, de gauche à droite, Jean Weissenbach, Ilya Choumakov, Daniel Cohen et Jean Dausset.

Biologistes et informaticiens doivent interagir : c'est la bio-informatique génomique. Les banques de données constituées, on cherche, par exemple, à mettre en évidence des homologues de séquences d'ADN ou de protéines entre organismes différents.

Jusqu'à présent, les biologistes étudiaient les pathologies de façon « artisanale » : ils essayaient de détecter des anomalies des protéines, puis recherchaient les gènes responsables. Depuis les années 1990, une stratégie à grande échelle a été mise en place : de grands centres de séquençage publics, des industriels et des associations caritatives participent à ce projet où génomique, postgénomique et bio-informatique se conjuguent pour créer un marché considérable centré sur les robots de séquençage, les tests génétiques et les nouvelles thérapies.

On espère beaucoup de la thérapie génique, mais, jusqu'à présent, les promesses n'ont pas été tenues : des moyens considérables ont été consacrés aux recherches sur la thérapie génique, mais un seul résultat positif a été obtenu par l'équipe de Marina Cavazzana-Calvo, dans l'unité INSERM d'Alain Fischer, à l'Hôpital Necker-Enfants malades, qui a réussi à réactiver le système de défense de bébés condamnés à vivre dans des chambres stériles. En se fondant sur un rapport de l'Institut américain de recherche médicale, on estime à près de 700 les « événements sérieux » (décès ou dégradation de santé) apparus lors de différents essais cliniques de thérapie génique.

La connaissance des anomalies liées au génome progresse, et, avec elle, la mise au point de tests de dépistage de ces anomalies. Parallèlement, les ques-

tions éthiques liées à l'usage de ces tests se multiplient : a-t-on le droit de révéler à une personne qu'elle porte des mutations pathogènes sans lui proposer ni prévention ni traitement, mais en la laissant seule avec son angoisse ? Par ailleurs, ne risque-t-on pas de subir une discrimination fondée sur des caractéristiques génétiques ? La Déclaration universelle concernant le génome humain et les droits de l'homme, élaborée en novembre 1997 par le Comité international de bioéthique de l'UNESCO, et adoptée par les 186 États signataires de la charte des Nations unies, auxquels se sont joints les États-Unis, repose sur plusieurs principes fondamentaux de déontologie et de responsabilité, et prend position contre le réductionnisme génétique. L'article 6 stipule : « Personne ne peut être soumis à une discrimination fondée sur des caractéristiques génétiques qui enfreindrait ou aurait pour conséquence d'enfreindre les droits de l'homme, les libertés fondamentales et la dignité humaine ». Toutefois, cette déclaration n'a aucune valeur contraignante pour les États signataires.

### QUESTIONS ÉTHIQUES

En France, l'utilisation des tests génétiques par les employeurs est en contradiction avec le principe de non-discrimination des travailleurs pour handicap ou raison de santé (loi du 31 décembre 1992). En revanche, aux États-Unis, l'usage des tests est déjà généralisé : près d'une entreprise sur quatre procède à de tels tests avant embauche. Le Comité d'éthique européen a lancé une vaste étude pour recenser les pratiques des employeurs dans les pays de l'Union.

Les tests qui mettent en évidence des prédispositions aux maladies génétiques intéressent aussi les compagnies d'assurances, qui pourraient réévaluer le montant des primes. Le 30 mars 1999, la Fédération française des sociétés d'assurances a annoncé qu'elle renouvelait l'engagement pris en 1994 de ne pas tenir compte des résultats des études génétiques des candidats pour calculer le montant de leur assurance. Un moratoire de cinq ans a été décidé, mais ce n'est pas le cas dans tous les pays : des assureurs britanniques, par exemple, imposent déjà ces tests.

Alors pourquoi séquencer le génome ? Pour un mieux-être de la population mondiale, ou pour davantage de profit pour quelques uns et pour un contrôle grandissant de cette population ? Si, en France, des règles ont été mises en place par les lois de bioéthique de 1994, et si les assureurs français se sont imposés un moratoire, certains tests génétiques sont déjà pratiqués dans d'autres pays, et leur objectif n'est pas une amélioration de la santé...

A-t-on le droit de breveter le génome et le vivant ? En France, la loi du 29 juillet 1994 a expressément exclu la brevetabilité du corps humain, de ses éléments et de ses produits, ainsi que des gènes humains. Pourtant, aujourd'hui, un avant-projet de loi tenant compte de la directive européenne 98/44/CE du 6 juillet 1998 est à l'étude. Cette directive précise qu'une séquence, même partielle, peut faire l'objet d'un brevet si les trois critères de brevetabilité sont remplis : nouveauté, activité inventive et application industrielle. L'un des articles de l'avant-projet français stipule : « Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. » Le 13 juin 2000, le comité consultatif national d'éthique s'est prononcé contre cet avant-projet de loi et appelle à la tenue d'un débat international. Aucun des pays membres de l'Union européenne n'a encore fait évoluer sa législation dans le sens de la directive européenne. Les pays qui participent à la course au séquençage parviendront-ils à harmoniser leurs positions face aux questions éthiques soulevées par l'appropriation des gènes et par l'usage des tests génétiques ?

**Brigitte CHAMAK, biologiste et historienne, mène ses recherches au sein de l'unité CNRS Centre de sociologie européenne de l'Institut de recherche sur les sociétés contemporaines, IRESO.**



# Les gnocchis

**HERVÉ THIS**

*Est-il exact qu'ils flottent à la surface de l'eau quand ils sont cuits ?*

**A**imez-vous les gnocchis ? Les recettes sont nombreuses, du gnocchi de pomme de terre au gnocchi parisien, mais leur principe est commun : on constitue une pâte composée d'amidon, d'œuf et d'eau. Dans les gnocchis de pommes de terre, de l'amidon supplémentaire est apporté par les granules présents dans les cellules de la pomme de terre (en pratique, des pommes de terre sont cuites, pelées et écrasées), et, parfois, les recettes incluent du parmesan, du lait... La pâte est travaillée à la spatule, puis posée sur une plaque à pâtisserie farinée, roulée en cordons, lesquels sont débités en petits tronçons qui sont écrasés à la fourchette quand on souhaite leur donner une forme classique. Viennent alors la cuisson : les gnocchis sont versés dans une casserole d'eau salée ou de bouillon, et l'on dit qu'ils sont cuits quand ils remontent. Le dicton est-il fiable ? Et pourquoi le serait-il ?

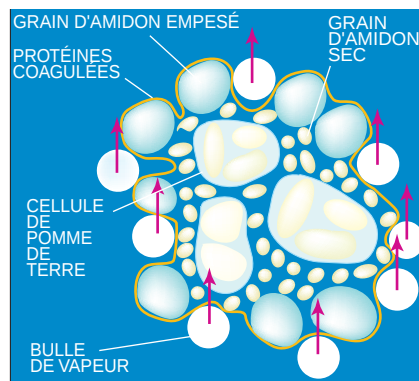
**L**a question n'est pas anecdotique ; de nombreuses préparations ont le même type d'ingrédients et le même type de cuisson : les spätzles alsaciens, diverses boulettes d'Europe centrale... Commençons par une vérification. Dans de l'eau qui bout, déposons quelques gnocchis : ils tombent au fond de la casserole. Puis ils gonflent lentement et, progressivement, « s'allègent » : ils suivent d'abord les courants de convection dans la casserole, revenant vers le fond, mais vient enfin un moment, après quelques dizaines de secondes de cuisson, où ils flottent véritablement. Il est donc exact que les gnocchis remontent.

Sont-ils alors cuits, comme le dicton le prétend ? Si vous les goûtez, vous verrez qu'ils sont mangeables, mais la véritable question est : la remontée est-elle le signe de la cuisson ?

Analysons le problème pour des gnocchis classiques, composés de pomme de terre, de farine et d'œuf. Cette pâte conserve sa cohérence en cours de cuisson, parce que l'œuf coagule au contact de l'eau bouillante, la température étant supérieure à 68 degrés. La pomme de terre, elle, est déjà cuite : les grains d'amidon qui emplissent les

cellules ont gonflé lors de la cuisson. Enfin, la farine est composée de grains d'amidon et de gluten : ce dernier est formé de protéines, qui forment un réseau, lors du travail de la pâte, enchaînant les grains d'amidon et les cellules de pommes de terre. Enfin l'amidon de la farine, comme celui de la pomme de terre, est insoluble à froid, mais il s'« empèse » dans l'eau chaude : les molécules d'eau s'immiscent entre les molécules de l'amidon.

Ce mécanisme explique le gonflement des gnocchis à la cuisson. Et comme la densité de l'amidon est supérieure à celle de l'eau (quand on met de la farine avec de l'eau, elle tombe au fond du récipient), la densité totale



**Un gnocchi gonfle à la cuisson, et il est sustenté par des bulles de vapeur.**

des gnocchis diminue pour tendre vers celle de l'eau, mais en restant supérieure à elle.

Pourquoi les gnocchis finissent-ils alors par flotter ? Il faut qu'un corps de densité inférieure à celle de l'eau s'y agrège. Ce corps peut être de l'air ou de la vapeur d'eau, sous la forme de bulles. Quelle expérience corroborerait l'hypothèse ?

Cuissons d'abord des gnocchis dans de l'eau dont on a chassé l'air dissous en chauffant l'eau pendant longtemps (les bulles qui se forment au fond de la casserole et qui montent jusqu'à la surface de l'eau, en début de chauffage, sont des bulles d'air, et non de vapeur d'eau) : les gnocchis remontent néanmoins, et ce n'est donc pas l'air qui fait flotter les gnocchis.

La seule autre possibilité est que la vapeur d'eau forme des bulles qui s'accrochent aux gnocchis et en assure la sustentation. Pour le démontrer, sortons de l'eau un de ces gnocchis qui sont remontés dans de l'eau dégazée, roulons-le doucement sur un plan de travail afin d'éliminer les bulles de vapeur présumées et remettons le gnocchi dans la casserole : ils s'enfoncent à nouveau, et remonteront plus tard, quand les anfractuosités de sa surface se seront à nouveau chargées de bulles microscopiques de vapeur d'eau.

**À** ce point, l'exploration du gnocchi n'est pas achevée, car pourquoi la flottaison des gnocchis serait-elle une garantie de leur cuisson ? D'ailleurs, qu'est-ce qu'un gnocchi cuit ? Un gnocchi où l'œuf a coagulé ? Dont l'amidon s'est empesé ? Pour déterminer l'ampleur de ces phénomènes, formons des gnocchis de diverses tailles : un demi-centimètre et dix centimètres de diamètre, par exemple. Cuissons-les ensemble, et mesurons la température à cœur, quand ils remontent à la surface : la température des petits gnocchis est bien supérieure à celle des gnocchis plus gros. C'est la preuve que la flottaison des gnocchis n'est pas une indication fiable de leur degré de cuisson ; ou, du moins, que les gnocchis des différentes tailles seront cuits différemment si l'on juge d'après ce critère.

Pis encore, la température des plus gros gnocchis est parfois inférieure à la température d'empesage de l'amidon et de coagulation de l'œuf. Autrement dit, la remontée des gnocchis est un critère insuffisant. Il faudra soit prolonger la cuisson après la remontée, soit créer un tableau indiquant les temps de cuisson en fonction de la grosseur des gnocchis, si l'on veut une précision digne des grands cuisiniers.

**Prochain rendez-vous France Info et Pour la Science le 29 août 2000, avec la chronique Info Sciences de Marie-Odile Monchicourt.**