

trèrent qu'un gène (un segment d'ADN codant une protéine) de lapin restait fonctionnel chez une souris. Ils injectaient, par l'intermédiaire d'un tube de verre très fin, un segment d'ADN de lapin dans un embryon de souris au stade d'une seule cellule. En général, l'ADN s'intégrait aux chromosomes de la souris, peut-être parce qu'il était considéré par la cellule comme un morceau d'ADN endommagé, qui devait être réparé.

Lorsque les embryons modifiés étaient ensuite implantés dans une souris, quelques souriceaux de la portée avaient le gène de lapin dans tous leurs tissus. Puis, ces souris transgéniques transmettaient, à leur tour, le gène étranger à leur descendance. Le gène était exprimé chez les souris : ces sou-

ris avaient, dans leur sang, de l'hémoglobine de lapin.

Un autre jalon, sur la voie des animaux transgéniques utilisés comme bioréacteurs, fut atteint en 1987, quand une équipe américaine et une équipe anglaise trouvèrent comment activer des gènes étrangers uniquement dans les glandes mammaires des souris. Ainsi les protéines étrangères étaient directement libérées dans le lait des souris transgéniques, d'où l'on pouvait aisément les extraire. Si la réalisation était impressionnante, son principe était simple : les biologistes avaient combiné le gène étranger avec un court segment d'ADN qui, normalement, active le gène d'une protéine du lait de souris.

Les souris de John Clark et de ses collègues, à l'Institut de physiologie

animale et de génétique d'Édimbourg, produisirent jusqu'à 23 grammes d'une protéine du lait de brebis (la lactoglobuline bêta) par litre de lait, c'est-à-dire presque autant que leurs propres protéines de lait. Toutefois, la lactoglobuline bêta n'est pas une des protéines humaines qui font défaut, et les minuscules souris ne fournissent pas beaucoup de lait. Aussi l'équipe écossaise décida-t-elle d'injecter à des embryons de brebis de l'ADN contenant le gène d'une protéine thérapeutique humaine.

Ils choisirent le gène qui code un des facteurs de coagulation du sang, le facteur IX, associé à un segment d'ADN de brebis qui, normalement, déclenche la production de lactoglobuline bêta dans la glande mammaire. Deux ans plus tard, les brebis trans-

1. LES BIORÉACTEURS sont de gros réservoirs en acier inoxydable, équipés de dispositifs qui règlent la composition et la température du milieu de culture, où se multiplient d'innombrables cellules. On

évite cet appareillage élaboré et coûteux en introduisant des gènes humains dans des animaux «transgéniques», telles des truies (*photographie de gauche*), qui produisent ces protéines dans leur lait.



B. Williams



J. Harner, Arch. Photo.

géniques sécrétaient du facteur IX dans leur lait, mais en quantités infimes. Pourquoi cet échec? Nous avons analysé ces travaux et essayé une autre stratégie.

Un cochon magique

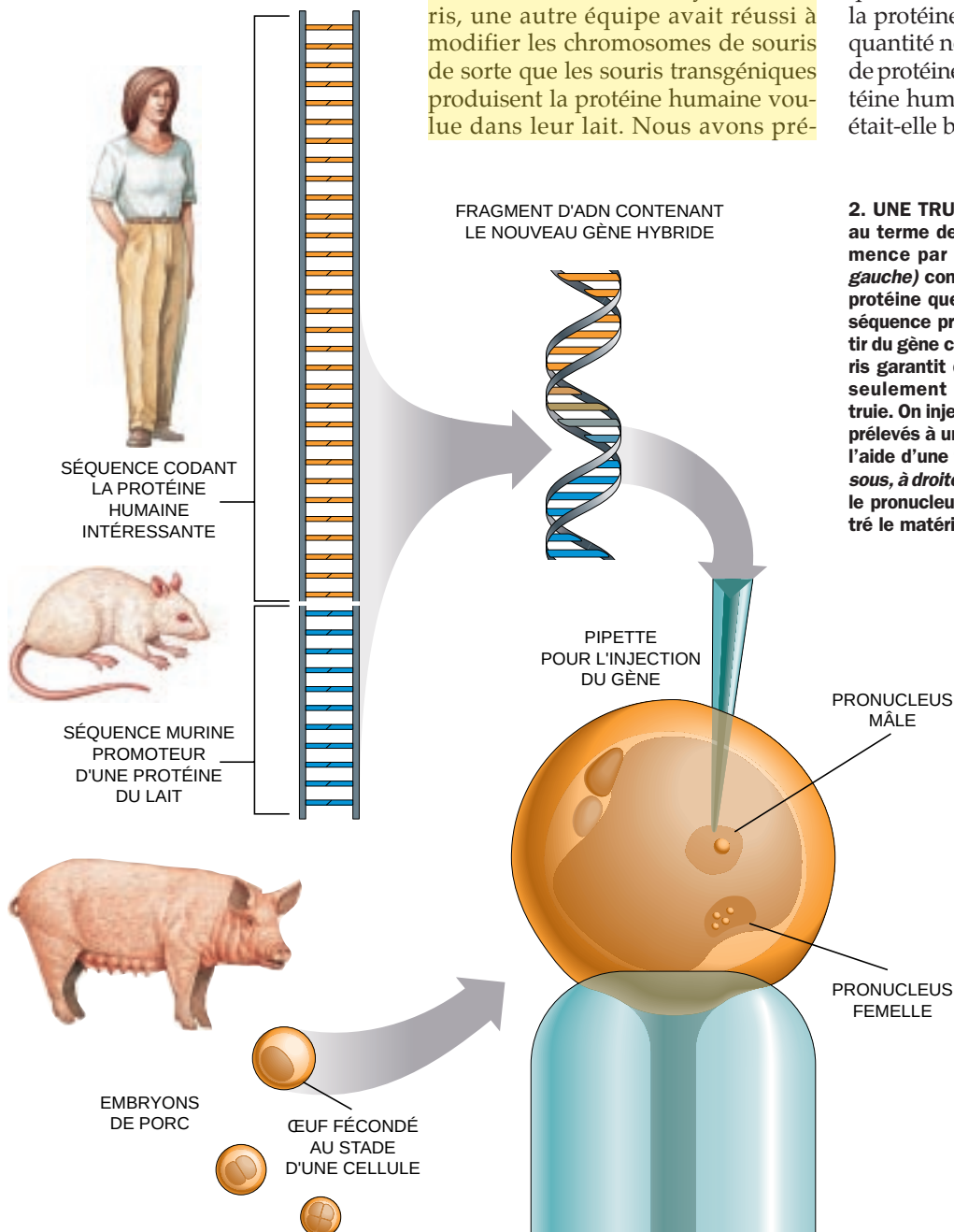
Au lieu de travailler sur des brebis, des chèvres ou des vaches, comme les autres équipes, nous avons choisi la truie, pour produire des protéines humaines. Les truies présentent plusieurs avantages : la période de gestation est courte (quatre mois) ; les femelles ont leur première portée à un an environ, et les portées sont com-

posées d'une dizaine de porcelets. Au total, la production de cochons transgéniques est plus rapide que pour d'autres espèces domestiques, et l'on récupère beaucoup de lait : en période de lactation, une truie produit environ 300 litres de lait par an. Restait la principale question : les truies transgéniques produiraient-elles suffisamment de protéines humaines dans leur lait?

Pour mettre les chances de notre côté, nous avons décidé d'utiliser un segment d'ADN composé d'un gène humain et du promoteur d'une protéine du lait de souris, la protéine acide du lactosérum. En injectant cette combinaison d'ADN à des embryons de souris, une autre équipe avait réussi à modifier les chromosomes de souris de sorte que les souris transgéniques produisent la protéine humaine voulue dans leur lait. Nous avons pré-

paré un fragment d'ADN contenant le gène humain de la protéine voulue, ici la protéine C, et le promoteur de la protéine acide du lactosérum de souris. Nous avons ensuite injecté cet ADN à des embryons de porc.

Nous avons implanté les cellules modifiées chez une truie et, après quatre mois d'inquiétude, nous avons constaté qu'un des porcelets femelles portait l'ADN étranger dans toutes ses cellules. C'était Genie! Nous avons dû patienter encore un an, le temps qu'elle puisse procréer, pour savoir si elle produirait la protéine humaine dans son lait. Effectivement, le lait de Genie contenait la protéine C. Sans être aussi abondante que certaines protéines porcines du lait, la protéine humaine était présente en quantité notable : environ un gramme de protéine C par litre de lait. Cette protéine humaine fabriquée par un porc était-elle biologiquement active?



2. UNE TRUIE TRANSGÉNIQUE est obtenue au terme de plusieurs opérations : on commence par préparer un segment d'ADN (à gauche) contenant le gène humain codant la protéine que l'on cherche à produire et une séquence promoteur. Celle-ci, obtenue à partir du gène codant une protéine du lait de souris garantit que le gène humain s'exprimera seulement dans le tissu mammaire de la truie. On injecte alors cet ADN à des embryons prélevés à une truie (ci-dessous, à gauche), à l'aide d'une très fine pipette de verre (ci-dessous, à droite). L'ADN modifié est introduit dans le pronucleus mâle, une zone où est concentré le matériel génétique apporté par le spermatozoïde qui a fécondé l'œuf. Un des chromosomes du porc incorpore l'ADN étranger : les fragments isolés sont peut-être considérés comme des fragments de son propre matériel génétique qu'il faudrait réparer. Enfin, on réimplante les embryons modifiés.



R. Osti (animaux) ; J. Schneidman Design (dessin) ; S. Butler (photo)