

ron 300 gènes uniquement exprimés dans la prostate ; parmi ces gènes, 100 environ ne sont actifs que dans les tumeurs prostatiques et 20 dans les tumeurs qualifiées de malignes par les spécialistes. Avec ces 20 gènes et les protéines qu'ils produisent, nous cherchons à élaborer des tests qui permettront de dépister spécifiquement les

tumeurs malignes de la prostate. Des recherches identiques sont en cours pour les cancers du sein, du poumon, du foie et du cerveau.

Les séquences d'ADN complémentaires servent aussi à la découverte de petites molécules potentiellement thérapeutiques. Les méthodes que les chimistes utilisent pour découvrir et tes-

ter de petites molécules ont notablement progressé au cours des dernières années. Des robots testent rapidement les effets de composés naturels et synthétiques sur des protéines humaines associées à diverses maladies. Jusqu'à présent, on manquait de protéines cibles, mais notre méthode en produit beaucoup, qui sont systématiquement tes-

Quatre décennies de progrès

Les avancées actuelles de la génétique reposent sur quatre décennies de progrès continus dans la connaissance de la mécanique génétique qui règle le fonctionnement des cellules.

Au début des années 1960, les pionniers de la biologie moléculaire, les Britanniques Sydney Brenner et Francis Crick, l'Américain James Watson et les Français François Gros, François Jacob et Jacques Monod conçoivent et mettent en évidence, d'abord chez les bactéries, l'existence d'un intermédiaire dans le fonctionnement des gènes, l'ARN messager. À la fin de la décennie, les Américains Howard Temin et David Baltimore montrent que la transcriptase inverse des rétrovirus est une enzyme capable de recopier l'ARN messager des rétrovirus en ADN complémentaire. C'est en 1975 que les Français François Rougeon et Philippe Kourilsky, et le Suisse Bernard Mach, réalisent le premier clonage dans une bactérie d'un ADN complémentaire copie de l'ARN messager contrôlant la synthèse d'une molécule d'hémoglobine. À partir de 1977, les méthodes de séquençage de l'ADN décrites par l'Américain Walter Gilbert et le Britannique Frederik Sanger donnent accès à la structure des gènes et permettent d'en déduire la conformation primaire des protéines qu'ils codent. La capacité de programmer la synthèse de protéines humaines dans des micro-organismes ouvre la voie à l'essor du génie génétique et à la production de nouveaux médicaments.

Au milieu des années 1980, un grand programme international a été conçu, visant à l'analyse complète du génome humain. L'objectif de la première phase du Projet génome humain, démarrée en 1990, a été d'établir des cartes qui permettent de localiser rapidement les régions chromosomiques contenant des gènes impliqués dans telle ou telle fonction biologique ou dans des pathologies. Le Centre d'études du polymorphisme humain (CEPH) a été fondé en 1983 par Jean Dausset. Les familles sélectionnées qui ont accepté de participer à la collecte d'ADN ont joué un rôle central dans ce travail de cartographie. Les équipes françaises de Daniel Cohen et de Jean Weissenbach (au CEPH et au Généthron), soutenues par l'Association française de lutte contre les myopathies, l'AFM, et par les donateurs du Téléthon ont apporté une contribution notable.

La seconde phase du Projet génome humain visant à déterminer la séquence complète des trois milliards de nucléotides dans les 23 paires de chromosomes est en cours d'organisation. Aujourd'hui, moins de deux pour

cent de l'ensemble a été déchiffré, et il faudra encore de longues années pour achever le déchiffrement.

Afin d'accéder plus rapidement à la connaissance de la structure fine des gènes, de leur position précise sur les chromosomes, mais aussi de leur lieu de fonctionnement dans l'organisme, plusieurs équipes à travers le monde ont entrepris à partir de 1990 le séquençage systématique de collections de clones d'ADN complémentaires. Cette initiative a été le fait de chercheurs du milieu académique, tels Sydney Brenner et moi-même en Europe, Kenichi Matsubara au Japon, James Sikela et Craig Venter aux États-Unis. Ce dernier a poursuivi son travail au sein d'un institut privé, *TIGR*, financé par la Société *HGS* de William Haseltine et le Laboratoire pharmaceutique *SmithKline Beecham*. Une autre société américaine, *Incyte Pharmaceuticals*, a également développé une importante base de données de séquences d'ADN complémentaires qu'elle met à la disposition de ses clients de l'industrie pharmaceutique.

Poursuivant l'effort que j'ai entrepris en France en 1990 avec le programme Genexpress (il s'agit d'une collaboration entre le CNRS et l'AFM réalisée avec le concours du Laboratoire Généthron et le soutien de l'Union européenne), j'ai fondé en 1993 avec mes collègues Bento Soares, de l'Université Columbia à New York, Greg Lennon, à Livermore, et Mihael Polymeropoulos, à Bethesda, le Consortium international IMAGE. Nous cherchons à collecter le maximum de données biologiques et génétiques pertinentes en favorisant l'étude des mêmes collections de clones d'ADN complémentaires de référence, et la diffusion des résultats dans les bases de données publiques internationales. Ainsi, nos efforts conjugués avec ceux de nombreux laboratoires européens, japonais et américains, notamment le centre génome de l'Université de Washington à Saint Louis, financé par la Société *Merck*, permettent aux chercheurs du monde entier d'avoir accès à des connaissances – au moins partielles – sur la majorité des transcrits des gènes humains. Une collaboration équilibrée entre les pouvoirs publics, les fondations, les associations qui soutiennent la recherche en génétique et les industriels est indispensable pour que l'on puisse déterminer dans un proche avenir la séquence complète de tous les transcrits du génome humain, comprendre la fonction des protéines qu'ils codent, et utiliser ces nouvelles connaissances pour le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies.

Charles AUFFRAY, CNRS-UPR 420, Villejuif

tées. Enfin les banques d'ADN complémentaires permettent la conception «sur mesure» des molécules qui interagissent spécifiquement avec des protéines dont on a élucidé la structure.

Un exemple d'application de nos données est celui des ostéoclastes, des cellules de l'os produisant une enzyme qui dégrade le tissu osseux. Dans quelques maladies, telles l'ostéoartrite et l'ostéoporose, cette enzyme semble produite en excès. Dans notre banque de données, nous avons trouvé une séquence d'un gène exprimé dans les ostéoclastes et qui semblait coder l'enzyme destructrice ; sa séquence était analogue à celle d'un gène codant une enzyme qui dégrade le cartilage. Nous avons établi que le gène des ostéoclastes code bien l'enzyme de dégradation et qu'il ne s'exprime pas dans les autres tissus : si nous trouvons une molécule qui inhibe cette enzyme, elle n'agira que dans le tissu cible, sans endommager les autres tissus. Nous avons synthétisé cette enzyme, et le Laboratoire *Smith-Kline Beecham* en a recherché des inhibiteurs. Des molécules destinées à lutter contre l'athérosclérose sont également en cours d'étude.

Les récepteurs couplés aux protéines G sont une autre classe intéressante de protéines. Ces protéines se lient à diverses molécules qui servent de signaux, et leur activation se répercute sur des protéines G, qui traversent les membranes cellulaires et transmettent les signaux biologiques de l'extérieur des cellules vers l'intérieur. Les récepteurs participent à des maladies aussi variées que l'hypertension, les ulcères, la migraine, l'asthme, le rhume ou les troubles psychiatriques : en bloquant leur action, on soulagerait ces symptômes. Nous avons découvert plus de 70 nouveaux récepteurs couplés aux protéines G. Nous cherchons leur fonction en introduisant les gènes de ces récepteurs dans des cellules et en évaluant les réactions des cellules qui les synthétisent quand elles sont soumises à divers stimulus. Les protéines codées par deux de ces gènes semblent intervenir dans l'hypertension et dans le diabète de l'adulte. Des laboratoires pharmaceutiques recherchent des molécules qui bloqueraient les signaux normalement transmis par ces récepteurs.

Enfin, nous pensons qu'un certain nombre de gènes et de protéines humaines que l'on découvre aujourd'hui seront des traitements pour demain. Plusieurs protéines humaines

Protéine	Activité	Utilisation potentielle
Facteur de croissance des kératinocytes	Stimule le renouvellement de la peau	Cicatrisation, stimulation de la croissance des cheveux, protection contre les effets secondaires de la chimiothérapie.
Protéine I inhibitrice du pré-curseur myéloïde	Empêche la destruction des cellules de la moelle osseuse par la chimiothérapie	Protection contre les effets secondaires de la chimiothérapie.
Facteur de croissance des neurones moteurs	Évite la mort des neurones moteurs à la suite d'un traumatisme	Traitement des lésions nerveuses d'origine traumatique, des accidents vasculaires cérébraux et de l'atrophie musculaire liée au vieillissement.
Facteur inhibiteur des monocytes	Inhibe les macrophages	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes, associées aux macrophages.

2. CES PROTÉINES HUMAINES, synthétisées après la découverte des gènes qui les codent par la méthode de l'ADN complémentaire, ont des propriétés intéressantes *in vitro* ou même chez l'animal. Elles sont en cours d'évaluation pour leurs propriétés thérapeutiques potentielles.

sont déjà des médicaments : l'insuline, pour les diabétiques, le facteur de coagulation, pour les hémophiles, ou des protéines qui accélèrent le rétablissement pour les patients ayant subi une chimiothérapie (ces protéines stimulent la production des cellules sanguines).

Environ 200 des séquences géniques que nous avons découvertes correspondent à des protéines qui devraient avoir des applications thérapeutiques. Nous avons synthétisé la plupart de ces protéines et testé leur activité sur des cellules. C'est notamment le cas de nombreuses chimiokines qui stimulent les cellules immunitaires.

La mise au point de médicaments ne sera jamais rapide : qu'il s'agisse de pro-

téines, de gènes ou de petites molécules, tout doit être minutieusement testé. Toutefois, notre méthode peut accélérer la découverte de nouveaux traitements.

L'utilisation des méthodes automatiques et informatiques pour de recherche des gènes a, pour la première fois, permis de dresser un tableau complet des sites d'expression des différents gènes, une carte de l'expression des gènes humains. De plus, nous commençons à découvrir comment l'expression des gènes change au cours des maladies. On ignore encore à quel moment le premier médicament issu de nos recherches sera sur le marché, mais tous ceux qui suivront devraient être au cœur de la médecine du XXI^e siècle.

William HASELTINE est le président directeur général de la Société *HGS (Human Genome Science)*, à Rockville.

Paul BERG et Maxine SINGER, *Dealing with Genes : The Language of Heredity*, University Science Books, Blackwell Scientific Publications, 1992.

N. PAPADOPOULOS, *Mutation of a MUTL Homolog in Hereditary Colon Cancer*, in *Science*, vol. 263, pp. 1625-1629, 18 mars 1994.

N. NICOLAIDES et al., *Mutations of Two PMS Homologues in Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer*, in *Nature*, vol. 317, pp. 75-80, 1^{er} septembre 1994.

Mark D. ADAMS et al., *Initial Assessment of Human Gene Diversity and Expression Patterns Based upon 83 Million Nucleotides of cDNA Sequence*, in *Nature*, vol. 377, supplément, pp. 3-174, 28 septembre 1995.

Nambi AIYAR et al., *A cDNA Encoding the Calcitonin Gene-Related Peptide Type 1 Receptor*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, n° 19, pp. 11325-11329, 10 mai 1996.

Fred H. DRAKE et al., *Cathepsin K, but Not Cathepsins B, L or S, Is Abundantly Expressed in Human Osteoclasts*, in *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, n° 21, pp. 12511-12516, 24 mai 1996.

La chimie des formes

PATRICK DE KEPPER • ÉTIENNETTE DULOS

Des réactions chimiques engendrent des figures évoquant les rayures du zèbre et les taches du léopard. Ces similarités sont-elles fortuites ?

Depuis le prodigieux Big Bang d'où émergea l'Univers jusqu'aux mécanismes du développement embryonnaire, les processus qui gouvernent l'apparition spontanée des formes sont objets de recherches très actives.

L'information qui orchestre le développement des êtres vivants est-elle directement inscrite dans les chromosomes ? C'est peu probable. La quantité d'information nécessaire à la construction d'un être vivant dépasse de beaucoup celle contenue dans le

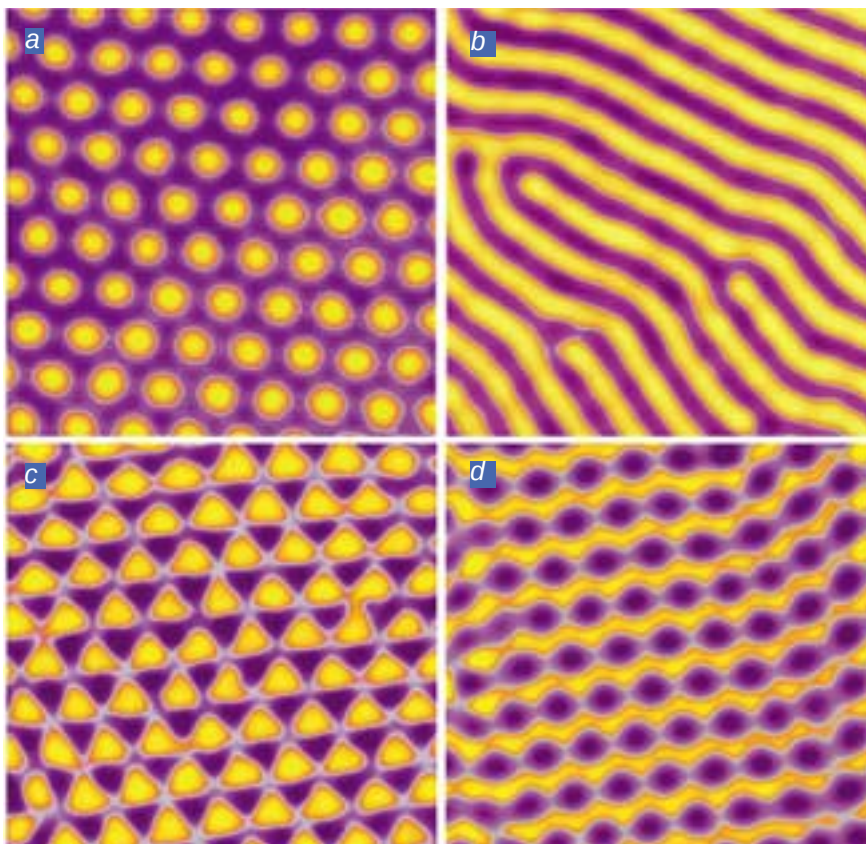
génome. Nombre d'approches contemporaines de la biologie du développement posent pour principe que morphogenèse et différenciation cellulaire résultent de deux types de processus : les processus génétiques et des processus physiques, qualifiés de «génériques». Nous allons examiner dans cet article comment les processus génériques produisent des motifs semblables à ceux qui décorent le pelage de certains mammifères.

Tandis que les processus génétiques président à la synthèse des élé-

ments constitutifs d'un organisme, les processus génériques interviennent à différents stades du développement embryonnaire pour gouverner la différenciation cellulaire et le développement des formes. Dès 1952, le mathématicien anglais Alan Turing publie un article intitulé *Les bases chimiques de la morphogenèse* où il démontre l'effet possible de certains processus génériques. Il imagine un mécanisme ingénieux où la réaction entre des molécules biochimiques (des «morphogènes»), qui diffusent dans un tissu, engendre spontanément des structurations. Turing démontre que, partant d'un milieu homogène, on peut aboutir à une répartition périodique dans l'espace de la concentration de ces morphogènes. Dans le modèle de Turing, une instabilité résultant des propriétés intrinsèques du système réactionnel brise la symétrie initiale du milieu, engendrant spontanément sa structuration, son «auto-organisation». À l'époque, cette idée ne suscita que peu d'intérêt, en partie parce que la chimie peu orthodoxe du modèle de Turing conduisait parfois à des concentrations négatives de certaines substances... hérésie qui rendit peu crédible cette étrange prédiction !

Théorie, simulation et motifs naturels

Dans les années 1960, P. Glansdorf et I. Prigogine élaborent le cadre conceptuel justifiant, sur le plan thermodynamique, l'approche de Turing. I. Prigogine et ses collaborateurs de l'École de thermodynamique de Bruxelles démontrent que de tels phénomènes d'auto-organisation sont possibles lorsque le système évolue loin de son état d'équilibre thermodynamique. Ils proposent même un modèle chimique très simple, affranchi des travers du



1. STRUCTURES CHIMIQUES vues par transparence dans des réacteurs à disque de gel. Les motifs sont présentés en fausses couleurs pour mettre en évidence leurs éléments géométriques (le bleu violacé et le jaune orangé correspondent respectivement aux fortes et aux faibles concentrations en iode). Motifs bidimensionnels standards : a) réseau hexagonal de taches, b) bandes parallèles. Motifs exotiques à caractère tridimensionnels : c) réseau triangulaire, d) bandes «variqueuses».