

intérêt à coopérer avec de petites entreprises innovantes et à sous-traiter de plus en plus de travaux de recherche et de développement aux petites et moyennes entreprises de génie génétique.

En 1996, leur nombre a augmenté de 60 pour cent en Europe, pour atteindre 716. Simultanément, l'industrie pharmaceutique poursuit sa restructuration : fusions et absorptions de sociétés augmentent la concentration.

La production des protéines

Le génie génétique se développe depuis la découverte des enzymes de restriction, au début des années 1970. Ces ciseaux moléculaires coupent l'ADN en des séquences spécifiques, de sorte que l'on peut ensuite assembler divers fragments et construire de nouvelles combinaisons. Le premier ADN recombiné a été produit en 1973.

Le langage des gènes étant universel, on peut introduire du matériel génétique étranger dans des cellules ou dans des bactéries, ces dernières synthétisant alors la protéine codée par le gène inséré, comme s'il s'agissait d'un de leurs propres gènes (à condition que le gène introduit dispose des éléments de contrôle appropriés).

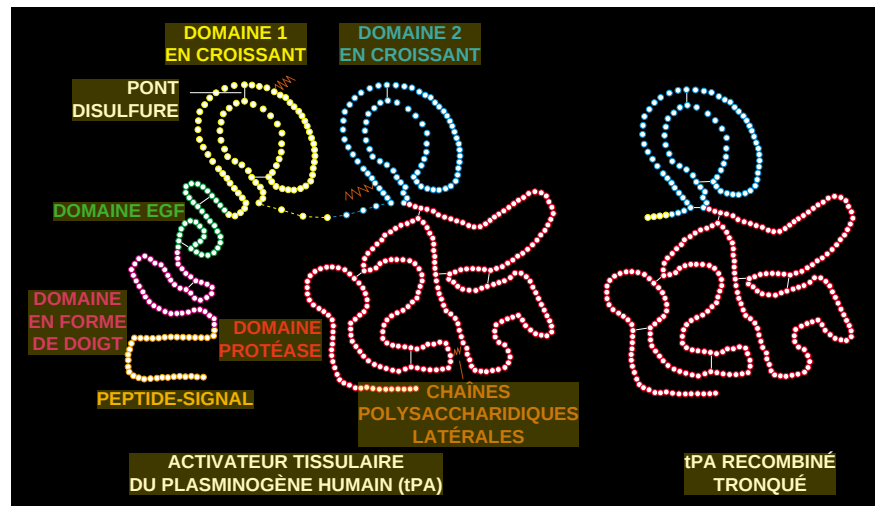
On favorise alors la multiplication des bactéries modifiées dans des fermenteurs où règnent des conditions optimales de culture. Quand la température, l'apport en oxygène et en éléments nutritifs sont appropriés, chaque cellule se divise toutes les 20 minutes, donnant un milliard de cellules en une demi-journée. Les bactéries peuvent contenir jusqu'à la moitié de leur propre poids en protéine étrangère.

Toutefois, de nombreuses protéines humaines ne sont actives qu'après avoir subi des modifications que les bactéries ne réalisent pas. La machinerie biochimique qui assure la maturation des protéines (la mise en forme qui les rend efficaces) diffère entre les bactéries et les cellules humaines. Ainsi, certaines glycoprotéines ne sont correctement produites que dans des cellules animales ou humaines en culture. Pour obtenir l'érythropoïétine, par exemple (voir l'encadré pages 76 et 77), on doit cultiver des cellules d'ovaires de hamster chinois. Les lignées de cellules utilisées sont stables, cultivées pendant des décennies (en

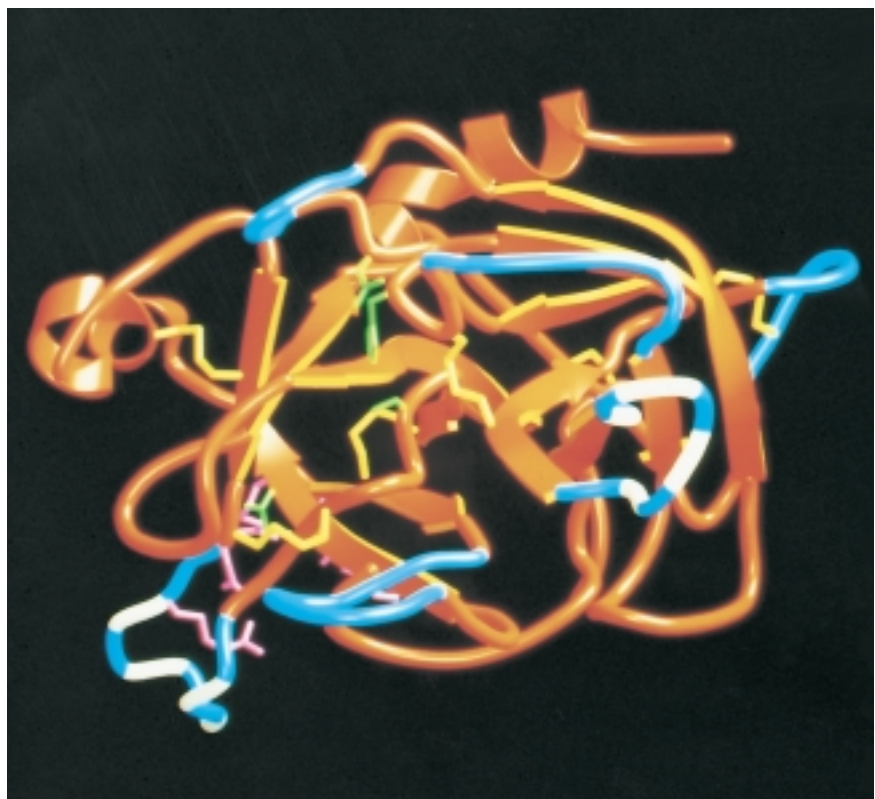
raison de mutations, elles se divisent indéfiniment).

Les cellules en suspension sont cultivées dans des cuves en acier inoxydable de plus de 1 000 litres. Le procédé ressemble au brassage de la bière, où

l'on cultive des levures de bière en présence d'une solution de sucre de malt. Toutefois, les cellules de hamster exigent beaucoup de substances nutritives : des acides aminés, des sucres, des vitamines et diverses hormones de



Tim Harris/Spektrum der Wissenschaft



Wolfgang Bode et Martin Renatus

1. LE tPA RECOMBINÉ (ci-dessus et en haut à droite) est une protéine thérapeutique produite par génie génétique. Elle est utilisée pour la dissolution des caillots sanguins après un infarctus du myocarde. Elle est issue de l'activateur tissulaire du plasminogène humain (tPA) (en haut, à gauche). Cette molécule contient des domaines inutiles, voire indésirables. La souche bactérienne utilisée pour la production du tPA recombiné tronqué ne contient qu'un seul gène tPA, où les séquences d'ADN correspondant à ces domaines inutiles ont été supprimées. La protéine étant synthétisée par des bactéries, elle est dépourvue des chaînes polysaccharidiques latérales qui lui sont normalement ajoutées après sa synthèse ; ici, cette absence est plutôt favorable. Sur le modèle informatique, les acides aminés conférant l'activité catalytique sont en vert et ceux qui forment des ponts disulfure en jaune.