

suspectes des programmes ou analyse des signatures ; il utilise le réseau pour envoyer tout programme suspect à un ordinateur d'administration du réseau.

À la réception d'un programme potentiellement infecté, l'ordinateur d'administration l'envoie à un ordinateur d'analyse de virus qui se comporte comme une «boîte de Pétri» numérique : les programmes de cette machine de test piègent le virus à l'aide de programmes spécialement conçus, nommés «leurres», qui sont exécutés, copiés ou manipulés. Cette phase est particulièrement utile pour faire se découvrir les virus polymorphes. Ces virus sont des virus de macros dont les lignes de programme sont cryptées, de sorte qu'un logiciel antiviral classique est en général incapable de reconnaître sa signature. De plus, lorsqu'ils se dupliquent, les virus polymorphes utilisent un code de chiffrement généré aléatoirement : les signatures sont modifiées à chaque copie. Pour se propager, un virus doit infecter des programmes qui sont souvent utilisés, si bien que l'activité des leurres fait ressortir le code du virus. Ainsi le virus se découvre, et on peut l'éradiquer. Pendant cette phase, on peut aussi comprendre d'autres caractéristiques du virus.

Les leurres infectés sont analysés par d'autres éléments du système immunitaire, qui extraient la signature du virus et fournissent des directives pour le détecter et l'enlever. À partir d'un programme infecté, l'analyste de virus met généralement moins de cinq minutes pour engendrer ses directives. La machine d'analyse envoie cette information à l'ordinateur qui a demandé de l'aide ; ce dernier incorpore l'information dans une base de données perma-

nente contenant les remèdes à utiliser pour les virus connus. Il peut alors localiser et enlever toutes les copies du virus, et il est définitivement protégé de futures rencontres.

Lorsque l'ordinateur infecté est relié à d'autres machines par l'intermédiaire d'un réseau local, il est tout à fait possible que le virus les ait également envahis. Aussi les nouvelles directives de surveillance et d'éradication sont-elles envoyées automatiquement aux ordinateurs voisins, de sorte que chaque machine peut vérifier immédiatement la présence éventuelle du nouveau virus. Puisque les virus informatiques utilisent le réseau pour se répandre rapidement, l'utilisation du réseau fournit l'antidote aux machines qui en ont besoin. En envoyant aux clients d'un site infecté les dernières directives, on peut, en principe, immuniser très rapidement toute la population des ordinateurs contre l'émergence d'un nouveau virus.

Malgré les efforts, les virus informatiques cohabiteront avec nos ordinateurs. Chaque type de virus évoluera à sa façon, mais, collectivement, la coévolution des virus informatiques et des techniques antivirales se poursuivra comme, en biologie, le font les parasites et leurs hôtes. Ces deux composantes évolueront aussi en réaction aux changements de l'environnement informatique. Par exemple, les agents logiciels itinérants devront être protégés des ordinateurs qu'ils traversent, tout comme ces derniers de la malveillance de certains agents logiciels. Peut-être les virus et les systèmes immunitaires informatiques sont-ils les précurseurs d'un riche écosystème de vie artificielle où les proies et les prédateurs vivront, mourront et coopéreront.

Jeffrey KEPHART, Gregory SORKIN, David CHESS et Steve WHITE travaillent au Centre de recherche Thomas Watson de la Société IBM, à Yorktown Heights.

Rogue Programs : Viruses, Worms and Trojan Horses, sous la direction de Lance J. Hoffman, Van Nostrand Reinhold, 1990.

Frederick B. COHEN, *A Short Course on Computer Viruses*, deuxième édition, John Wiley & Sons, 1994.

Robert SLADE, *Robert Slade's Guide to Computer Viruses*, Springer-Verlag, 1994.

Jeffrey O. KEPHART, Gregory B. SORKIN, William C. ARNOLD, David M. CHESS, Gerald J. TESAURO et Steve R. WHITE, *Biologically Inspired Defenses against Computer Viruses*, in *Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence*, Montréal, 20-25 août 1995, Morgan Kaufmann Publishers, Inc.

Mark LUDWIG, *Du virus à l'antivirus : guide d'analyse*, Éditions Dunod, 1997.

Des liens vers de nombreux sites qui traitent des virus sont sur notre site Web : <http://www.pourlascience.com>

Le riz génétiquement modifié

PAMELA RONALD

Les biologistes utilisent le génie génétique pour protéger le riz contre les maladies.

Le riz est l'aliment le plus important du Globe : près de deux milliards de personnes ont une alimentation essentiellement à base de cette céréale. Les rizières couvrent plus de 144 millions d'hectares et procurent 560 millions de tonnes de grains par an. Toutefois on ne récolte pas tout le riz qui pousse : les insectes, les bactéries, les virus et les moisissures prélèvent une dîme notable.

La nielle bactérienne, notamment, est un des pires fléaux de l'Asie et de l'Afrique : cette maladie est due à des bactéries *Xanthomonas oryzae*, qui se propagent rapidement par l'intermédiaire de l'eau, de plant à plant, de champ à champ. Une fois infectées, les feuilles se couvrent de lésions, puis jaunissent et se flétrissent en quelques jours. Dans les champs le plus gravement touchés, la nielle détruit jusqu'à la moitié de la récolte.

Cependant les plants de riz possèdent parfois des gènes qui les protègent contre de nombreuses maladies, notamment contre la nielle. Les agriculteurs admettent qu'aucune variété n'a tous les gènes de résistance contre toutes les maladies ; certains plants sont plus résistants que d'autres à certaines maladies, moins à d'autres. Aussi, depuis près d'un siècle, les agronomes cherchent à conférer les performances des variétés rustiques aux variétés cultivées, mais la sélection par la génétique classique est lente, et les sélectionneurs mettent des décennies à transmettre des caractères d'une variété à une autre.

Grâce aux techniques du génie génétique, on introduit aujourd'hui des gènes de résistance directement dans des plants de riz, et l'on gagne ainsi des années de travail. Mes collègues et moi avons récemment cloné le premier de ces gènes de résistance du riz – un gène protégeant contre des formes classiques de nielle –, puis nous l'avons utilisé pour créer des plants résistants.

1. LES PLANTS DE RIZ sont sensibles à de nombreuses maladies, telle la nielle bactérienne, qui se manifeste par des lésions des feuilles et un rendement réduit (à gauche). La maladie se propage par les gouttelettes d'eau contaminée par les bactéries, qui s'introduisent par des lésions des feuilles. En quelques jours, des lésions jaunes se développent sur les feuilles infectées. Les plants les plus jeunes succombent généralement à la maladie, sauf quand ils possèdent des gènes de résistance (à droite).





À la chasse au gène

L'histoire du clonage du premier gène de résistance du riz commence dans un pays en développement. *Oryza longistaminata* est un riz sauvage du Mali, inutilisable en agriculture, parce qu'il donne, avec un faible rendement, des grains insipides ; en revanche, il résiste bien à la nielle bactérienne. En 1977, des agronomes indiens évaluent la résistance de ce plant contre diverses souches de *Xanthomonas oryzae* et observent qu'il résiste à toutes.

L'année suivante, Gurdev Khush et ses collaborateurs de l'Institut international de recherche sur le riz, aux Philippines, commencent à utiliser des techniques de sélection classique, afin de transmettre la résistance d'*Oryza longistaminata* à une variété cultivée. Douze années de travaux débouchent sur une variété résistante, dont la résistance est due à une petite région d'un seul chromosome, peut-être même un seul gène, que l'on nomme *Xa21*.

En 1990, alors que les sélectionneurs récoltent les fruits de ce travail, j'étudie la nielle, à l'Université Cornell. Intéressée par le mécanisme de la résistance, je cherche à cloner la séquence *Xa21* en partant de la variété sélectionnée par l'Institut du riz. Les biologistes étudient très souvent des caractères sur des organismes entiers, mais il est difficile d'étudier des gènes sans les isoler du reste du génome des organismes. En outre, les techniques de génie génétique sont d'emploi plus facile quand on dispose de gènes isolés : on peut alors créer des copies de gènes par les méthodes de clonage.

Pour cloner la séquence *Xa21*, je devais identifier la région précise du génome du riz qui la contenait, puis je devais introduire cette séquence d'ADN dans des bactéries où elle serait propagée ; enfin, je devais introduire des copies de la séquence dans des plants de riz sensibles à *Xanthomonas oryzae* afin de prouver que l'ADN introduit conférerait la résistance à la nielle. Lorsque j'ai commencé ce travail, on connaissait l'existence d'un grand nombre de gènes contre des maladies des plantes ; on les utilisait, même, mais personne n'en avait encore cloné. Les deux difficultés principales étaient l'identification du gène *Xa21*, et sa transmission à des plants de riz qui ne l'avaient pas.

Un gène dans un chromosome est comme une aiguille dans une meule de foin. Or les génomes des plantes sont de très grosses meules. Ils sont également plus difficiles à manipuler que les génomes plus petits (par comparaison, le génome de la bactérie *Escherichia coli*, dont on peut assez facilement isoler des gènes, est 100 fois plus petit que celui d'*Oryza*). Ma quête de *Xa21* aurait pu prendre plusieurs années et nécessiter l'emploi de plusieurs techniques complexes, mais j'ai eu de la chance.

Tout d'abord, les biologistes qui cherchent à isoler des gènes de résistance de certaines autres céréales doivent analyser des génomes plus gros que ceux du riz. Le génome du blé, par exemple, est presque 3 500 fois plus grand que celui d'*Escherichia coli* et au moins cinq fois plus grand que celui de l'homme. Cloner un gène à partir de céréales comme le riz ou le blé est extrêmement difficile si, auparavant, on n'a



pas une vague idée de sa localisation dans le génome ou de sa séquence (il est plus facile de retrouver un ami à Paris si l'on connaît son adresse ou, au moins, son nom de famille et son prénom).

En 1990, toutefois, j'ai jugé que le clonage de la séquence *Xa21* était possible, car Steven Tanksley et Susan McCouch, à l'Université Cornell, venaient d'établir une carte qui pouvait guider l'exploration de l'énorme génome du riz. La technique de clonage que j'ai utilisée est « cartographique » : comme son nom l'indique, elle nécessite de connaître approximativement la position de repères, ou marqueurs, sur l'ADN. La carte génétique élaborée par S. Tanksley et S. McCouch indiquait l'existence de plusieurs centaines de marqueurs utiles sur les douze chromosomes du riz.

Pendant quelques années, nous avons utilisé cette carte pour pister *Xa21*. Nous avons examiné plus d'un millier de plants de riz, afin de mesurer à quelle fréquence les marqueurs connus de l'ADN étaient couplés avec une résistance à la nielle bactérienne. Nous examinions les échanges et les réarrangements entre chromosomes qui ont lieu au cours de la reproduction sexuée : plus deux sites sont proches sur un chromosome, moins ils ont de chances d'être séparés pendant la recombinaison génétique qui accompagne la reproduction sexuée. Ainsi plus la fréquence de transmission d'une résistance couplée à celle d'un marqueur donné était élevée, plus le gène de résistance devait être proche de ce marqueur.

Par un extraordinaire coup de chance, le premier marqueur chromosomique dont nous avons montré la proximité de *Xa21* fut particulièrement utile. Un dimanche de mai 1994, deux ans après avoir créé mon laboratoire à

l'Université de Davis, je découvris que la séquence du marqueur était identique à celle de nombreux gènes de résistance récemment clonés à partir de plants de tabac, de tomate, de lin et de moutarde. Seule au laboratoire ce matin-là, j'appelai mon collègue et ami John Salmeron, de l'Université de Berkeley, et lui demandai de comparer minutieusement ma séquence avec celle de son gène de résistance de tomate. Nous étions surpris et excités de trouver tant de ressemblances entre des gènes de plantes aussi différentes.

Avec mon équipe, nous avons alors passé toute l'année qui a suivi à cloner des séquences qui pouvaient être la séquence *Xa21* que nous cherchions et à préparer leur insertion dans des plants de riz. Nous savions que le test décisif serait le transfert de la séquence isolée dans un plant de riz normalement sensible à *Xanthomonas oryzae* : si nous avions cloné le bon gène, les plants transgéniques obtenus seraient résistants à la nielle bactérienne. Nous étions impatients de commencer ces expériences, mais nous devions résoudre un problème de taille : nous ne savions pas introduire des gènes dans des cellules de riz, et très peu de laboratoires savaient pratiquer ce procédé de « transformation » du riz.

Dans la ligne de mire

Le transfert de gènes dans des cellules de plantes est une opération difficile : de nombreux types de cellules végétales sont réfractaires à l'incorporation d'ADN étranger. Toutefois, en 1987, à l'Université Cornell, John Sanford mit au point un canon capable de projeter des particules microscopiques dans des cellules intactes (voir *Les plantes transgéniques*, par Charles Gasser et Robert Fraley, *Pour La Science*, août 1992). Les premiers prototypes de J. Sanford fonctionnaient à la poudre noire, mais les modèles ultérieurs utilisaient de l'hélium comprimé pour tirer de petites billes d'or d'un diamètre inférieur au centième de millimètre ; recouvertes d'ADN, elles apportaient ainsi l'ADN au cœur des cellules.

En 1991, personne n'avait encore appliqué cette technique au riz, mais, quand nous fûmes prêts à tester nos séquences clonées, le Laboratoire international de biotechnologie agricole tropicale accepta de nous aider : une équipe utilisa le canon de J. Sanford pour transformer des cellules de riz de

2. LES MÉTHODES CLASSIQUES DE SÉLECTION ne procurent que très lentement des variétés de riz résistant aux maladies. Quand on féconde un plant sensible à une maladie, mais qui possède un caractère utile (production d'un nombre élevé de grains ou bien de grains à goût agréable), avec le pollen d'un plant résistant, les descendants reçoivent un mélange aléatoire du matériel génétique des deux parents (*barres colorées*). Si l'on croise ensuite les descendants résistants avec le plant sensible initial, on obtient des descendants qui possèdent en proportion supérieure des caractères utiles des parents d'origine. À chaque croisement, la sélection des descendants résistants garantit la présence du gène de résistance (ici le gène *Xa21*).