

La génomique au Genopole

La France participe à l'effort mondial de séquençage du génome humain de diverses façons et notamment par la création du Genopole, à Évry, dont l'ambition est de regrouper des centres nationaux, des laboratoires de recherche fondamentale et un ensemble d'entreprises de biotechnologies, indispensables au transfert des découvertes des laboratoires de recherche publics ou privés vers l'industrie.

Demain, ces activités auront des retombées dans la plupart des domaines de recherche en biologie, en médecine (pour le diagnostic et les traitements) et dans de nombreux secteurs industriels, notamment la pharmacie, l'agroalimentaire, les industries de l'environnement, ou encore la chimie lourde et, peut-être, l'informatique.

Aujourd'hui, sont réunis à Évry un laboratoire national de séquençage, le Genoscope, qui participe aux programmes internationaux de séquençage, qui a ses propres projets et qui répond aux besoins en séquençage de la communauté scientifique nationale publique et privée ; le Centre national de génotypage qui a pour mission de rechercher des gènes de susceptibilité à diverses maladies et d'étudier les relations entre le patrimoine génétique de l'homme et ses manifestations individuelles.

À côté de ces deux centres, qui fonctionnent grâce aux fonds publics, se trouvent le laboratoire Généthon de l'Association française contre les myopathies, qui se consacre presque exclu-

sivement à la thérapie génique, un ensemble de laboratoires du CEA, du CNRS, de l'INSERM, de l'INRA, de l'Université Paris VII et des laboratoires de recherche privés. Citons enfin l'installation prochaine de plusieurs structures de bio-informatique, dont le centre national Infobiogen. La plupart de ces laboratoires sont étroitement associés à l'Université d'Évry-Val d'Essonne qui met progressivement en place des enseignements de premier, deuxième et troisième cycles dans ces domaines.

Genopole dispose de moyens de l'État, des collectivités territoriales (Conseil général et Conseil régional), du SAN (le syndicat d'agglomération nouvelle) et de l'Association française contre les myopathies. Une équipe est en charge de la politique de recherche, une autre de la politique de développement industriel (implantation et création d'entreprises de haute technologie en biologie), une troisième de la communication.

La biotechnopôle d'Évry regroupe déjà 15 laboratoires de recherche et 25 entreprises ou projets d'entreprises, dont 15 sont en cours de création. À la fin de l'année 2001, le campus d'Évry devrait regrouper entre 20 et 30 laboratoires de recherche et 50 à 60 entreprises de biotechnologies. Ainsi, Genopole se caractérise par la volonté d'associer des compétences scientifiques et industrielles dans le respect des droits et des devoirs de chacun.

Pierre TAMBOURIN,
Directeur de Genopole®

transmis, directement des parents à leur descendance, avec un taux de mutations assez stable pour jouer le rôle de repère temporel. Parfois des transferts de gènes entre espèces aboutissent à d'importants bonds évolutifs, comme dans le cas des organites qui produisent l'énergie dans les cellules animales (les mitochondries) et dans les cellules végétales (les chloroplastes) : ces constituants cellulaires contiennent leur propre matériel génétique et proviennent de bactéries qui ont été «avalées» par des cellules eucaryotes.

Ce type de «transfert génique horizontal» semble avoir été assez fréquent dans l'histoire de la vie, de sorte que la comparaison des gènes entre les espèces n'aboutira pas à un arbre phylogénétique unique et universel. Comme

l'histoire de l'espèce humaine, l'histoire de la vie serait plutôt comparable à un treillis, où des ramifications s'éloignent, se rapprochent et fusionnent avant de se séparer à nouveau.

Dans 50 ans, le livre de l'histoire de la vie sera plus complet, même si l'énigme de l'apparition du premier organisme capable de se reproduire n'a pas encore été résolue. Nous saurons, par exemple, quand et comment différentes lignées se sont formées, ont adopté ou adapté des gènes, se dotant de nouvelles voies métaboliques ou de nouvelles organisations corporelles. L'observation de la vie à l'échelle du gène sera si familière aux biologistes qu'ils ne parleront plus d'organismes ou d'espèces, mais de gènes. Ils auront identifié les gènes qui ont été trans-

mis ensemble, sur quelles périodes, et dans quels génomes. On aura alors peut-être la réponse à la question posée par Charles Darwin, restée aujourd'hui, sans réponse : qu'est-ce qui distingue l'homme des autres espèces ?

D'autres questions apparaîtront certainement. Comme dans tout domaine scientifique fécond, de nouvelles hypothèses, fondées sur les données recueillies, seront postulées. Paradoxalement, malgré son importance croissante, la génomique, en tant qu'entité bien définie, sera peut-être un peu occultée, car elle aura diffusé dans tous les domaines de la biologie ; elle sera peut-être absorbée par la médecine.

Comment la société réagira-t-elle à cette explosion des connaissances génétiques ? Cette question n'a pas aujourd'hui de réponse simple. Avec les progrès de la génétique et de la technique, on devrait soigner mieux diverses maladies et soulager nombre de souffrances. Toutefois, le progrès s'accompagne de risques : ainsi, certains fanatiques utilisent, aujourd'hui, des arguments génétiques pour tenter de justifier l'existence de groupes raciaux et ethniques. On peut craindre que certains employeurs ou assureurs n'utilisent les informations génétiques pour refuser un emploi ou une assurance. Saurons-nous maîtriser le pouvoir que peut conférer la mise à disposition de l'information génétique ? La question reste ouverte.

Nous espérons que la génétique sera utile dans de nombreux domaines, mais nous craignons que les tensions ne s'accroissent entre les partisans du progrès scientifique et les adeptes d'un retour à une vie plus «naturelle». Les sociétés devront veiller à ce que la génomique soit bien acceptée par la collectivité et à ce que les progrès liés à cette discipline ne soient pas utilisés à des fins pernicieuses.

Francis COLLINS dirige l'Institut de recherche américain sur le génome humain (NHGRI), où Karin JEGALIAN est journaliste scientifique.

Thomas D. GELEHRTER, Francis S. COLLINS et David GINSBURG, *Principles of Medical Genetics*, deuxième édition, Williams and Wilkins, 1998.

Francis S. COLLINS, *Shattuck Lecture – Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 341, n° 1, pp. 28-37, 1^{er} juillet 1999.

Que nous apprendront les fossiles?

ÉRIC BUFFETAUT

Les prochaines avancées en paléontologie dépendront de la découverte de nouveaux fossiles. Ces découvertes seront plus clairement interprétées dans le cadre des grands événements qui ont marqué l'histoire de la Terre.

En paléontologie, la prospective est un exercice difficile, parce qu'elle dépend de la prospection... : le progrès paléontologique et la percée conceptuelle sont tributaires du hasard des découvertes. Ainsi notre vision moderne de l'apparition des oiseaux est-elle née de la découverte de la première (?) plume fossilisée. Or la conservation d'un organisme à l'état de fossile est déjà un petit miracle, et la mise au jour du fossile par l'érosion naturelle ou par l'activité humaine est aléatoire. La paléontologie est une science de terrain, une science naturaliste, ce que les représentants d'autres disciplines plus théoriques ont parfois du mal à apprécier.

S'il est difficile de prévoir quels seront les grands progrès de la paléontologie, il est en revanche aisé de prédire que les découvertes de nouveaux fossiles constitueront, comme elles l'ont toujours fait, un apport essentiel au développement de la discipline. Mais c'est aussi par des approches nouvelles, liées à des conceptions originales de l'évolution de la Terre et des êtres vivants qui la peuplent, que la paléontologie de demain elle-même évoluera.

La paléontologie se laisse malaisément programmer, car la découverte inattendue est souvent celle qui fait réellement progresser la connaissance. Devrions-nous alors prospecter prioritairement des régions encore mal connues, où les chances de rencontrer des fossiles inconnus sont plus grandes? Certainement, mais dans une certaine mesure seulement. Si les parties du monde qui ont encore été relativement peu explorées paléontologique-

ment, comme l'Antarctique, réservent des surprises intéressantes, des exemples récents montrent que des contrées supposées bien connues, parce que nous les exploitons depuis longtemps, livrent parfois des fossiles tout à fait inattendus.

Un bon exemple est celui de *Baryonyx walkeri*, un grand dinosaure apparemment piscivore d'un type nouveau, découvert en 1983 dans une carrière des environs de Londres. Cet animal a modifié nombre de nos conceptions sur les dinosaures théropodes ; pourtant il provient de couches géologiques qui livrent des restes de dinosaures depuis le début du XIX^e siècle, et où l'on aurait pu croire qu'il n'y avait plus grand-chose de nouveau à trouver. Un autre exemple est celui de *Gargantuavis philoinos*, un oiseau géant incapable de voler, récemment trouvé dans le Crétacé supérieur du Sud de la France, où l'on avait précédemment trouvé en quantité des os de dinosaures, sans que rien puisse faire supposer l'existence de tels oiseaux, jusque-là insoupçonnés au Crétacé. On peut aussi noter que les premiers restes de *Baryonyx*, tout comme ceux de *Gargantuavis*, furent découverts par des paléontologues amateurs. Lorsque ceux-ci collaborent avec les professionnels, leur contribution aux progrès de la paléontologie est importante. Nul doute que, dans le futur, certaines découvertes d'un grand intérêt seront dues à des amateurs.

Sachant que l'inattendu se trouve parfois à notre porte, peut-on néanmoins prédire que certains types de fossiles non encore connus seront un jour découverts? Ce que nous savons

de l'évolution des êtres vivants peut nous guider. Il ne s'agit pas là de retourner aux conceptions dépassées du début du XX^e siècle, quand certains croyaient avoir découvert des «lois de l'évolution» qui se révélèrent n'être, au mieux, que de vagues règles empiriques. Les tentatives plus récentes dans cette direction, même lorsqu'elles prétendent s'appuyer sur des méthodes modernes (les fractales, par exemple), ne sont pas plus convaincantes, et leurs résultats n'ont rien apporté de convaincant ni de constructif à la connaissance du déroulement ou des processus de l'évolution. Peut-on néanmoins espérer trouver «les fossiles au rendez-vous du calcul», comme le disait le paléontologue Pierre de Saint-Seine dans les années 1950? Le mot «calcul» n'est sans doute pas le plus approprié, mais il est sans doute possible de faire des déductions à partir de ce que nous savons de l'histoire évolutive de certains groupes d'organismes.

La prévision, parfois facile...

La prédiction est parfois facile. Ainsi l'actuel cœlacanthe, *Latimeria*, d'abord trouvé dans l'océan Indien au large de l'Afrique du Sud et des Comores, puis beaucoup plus récemment dans les eaux indonésiennes, est un représentant d'un groupe de poissons que l'on a longtemps cru éteint – d'où les innombrables considérations sur la nature de «fossile vivant» du cœlacanthe. Un des nombreux points intéressants de cette histoire, c'est que les plus récents fossiles connus de cœlacanthes, qui ressemblent

à la forme actuelle, ont été trouvés dans des roches datant du Crétacé supérieur, ce qui signifie qu'il existe une lacune temporelle de quelque 80 millions d'années entre ces fossiles et l'actuel *Latimeria*. Comme il est évident que des cœlacanthes ont existé pendant toute cette période, qui couvre la fin du Crétacé et tout le Cénozoïque, on peut s'attendre à ce que des fossiles de cœlacanthes soient un jour trouvés dans des roches du Crétacé terminal, ou de quelque étage du Tertiaire. Cela ne manquera pas de faire quelque bruit dans les milieux paléontologiques, mais la découverte est tout à fait prévisible.

La recherche des origines

La connaissance que nous avons acquise, au bout de deux cents ans de recherche paléontologique, de l'histoire des êtres vivants à travers les temps géologiques autorise bien des suppositions sur les découvertes à venir. Certains groupes

d'animaux ou de plantes «apparaissent» dans les couches géologiques d'une façon abrupte, avec des formes relativement évoluées, ce qui suggère que des représentants plus anciens et plus primitifs devraient être découverts. Les débuts de beaucoup de groupes de dinosaures sont ainsi encore mal connus. Les sauropodes, par exemple, font leur apparition dans le registre paléontologique au début du Jurassique, mais tout porte à croire qu'ils étaient déjà présents au Trias, et que leurs restes seront tôt ou tard trouvés dans des roches de cette période.

La recherche des plus anciens représentants des groupes les plus variés d'organismes est une préoccupation essentielle des paléontologues. La découverte toute récente des plus anciens poissons connus, dans le Cambrien de Chine, illustre de façon spectaculaire les résultats qu'on peut attendre de telles recherches. Cette quête des origines s'étend évidemment

au monde vivant dans son ensemble. La recherche du premier être vivant, en pratique, a bien sûr fort peu de chances d'aboutir un jour, mais l'étude des très anciennes traces de vie, qu'il s'agisse d'ailleurs de véritables fossiles ou d'indices chimiques d'une activité biologique dans de très vieilles roches précambriennes, est un domaine de recherche très actif, où des découvertes importantes sont à attendre.

Le futur de la filiation

Les arbres de parenté, actuellement établis grâce aux méthodes de la systématique phylogénétique, ou cladisme, autorisent aussi certaines prédictions. Bien avant l'avènement du cladisme, d'ailleurs, certains paléontologues ne s'étaient pas privés de spéculer sur la découverte prévisible de «chaînon manquant» entre groupes d'organismes. Dès l'acceptation de l'évolutionnisme par la communauté paléontologique



1. LA CHINE AU CRÉTACÉ INFÉRIEUR (il y a environ 120 millions d'années) : un groupe de *Beipiaosaurus* (dinosaures thérozinosauroides) sème la panique parmi divers autres animaux emplumés : à droite, le dinosaure théropode *Caudipteryx* ; à gauche, les dinosaures *Sinosauropteryx* (compsognathidés) et *Sinornithosaurus* (dromaeosauridés). Dans les branches, de vrais oiseaux (*Confuciusornis*). Cette reconsti-

tution de Luis Rey est fondée sur des spécimens récemment découverts dans le nord-est de la Chine. Ces fossiles remarquablement conservés montrent des traces de revêtements épidermiques, plumes ou filaments, qui conduisent à modifier profondément l'image que l'on se faisait de certains dinosaures – et qui confirment les prédictions faites par certains paléontologues depuis une vingtaine d'années.