

Au-delà du génome

CAROL EZZELL

Le séquençage de l'ADN d'un être humain n'est qu'une première étape dans l'étude du fonctionnement d'une cellule : on doit aujourd'hui explorer les protéines codées par ces gènes.

Au moment où les gènes sont d'actualité, ils sont supplantés par les protéines. Un savoir est acquis : les séquences des milliers de gènes humains. Les biologistes doivent en conquérir un autre : le fonctionnement de ces gènes ; on cherche où et quand ils s'expriment, et quelles sont les propriétés des protéines qu'ils codent. Ce nouveau champ du savoir, nommé protéomique concentre la majorité des efforts financiers et humains des organismes publics et des sociétés privées.

Pour comprendre la protéomique, examinons comment un gène code une protéine. Dans le noyau d'une cellule, un segment d'ADN qui correspond au gène est d'abord transcrit en une molécule d'ARN, également formée de nucléotides. Cet ARN est composé de régions codantes, nommées exons, et de régions non codantes, les introns. L'ARN est débarrassé des introns par des enzymes d'«épissage» : ainsi se forme l'ARN messager. Si l'ADN est la série de plans qu'une cellule utilise pour synthétiser les protéines, l'ARN messager est la copie d'une partie du plan que l'entrepreneur emmène sur le chantier chaque jour. Le chantier est à l'extérieur du noyau, dans le cytoplasme, où la séquence en nucléotides de l'ARN messager est traduite en une séquence en acides aminés, qui composent la protéine.

Bien que chaque cellule de l'organisme contienne l'ensemble de l'ADN utile à la fabrication et au fonctionnement d'un être humain, beaucoup de ces gènes ne s'expriment jamais, c'est-à-dire ne sont jamais transcrits en ARN messagers, lorsque le développement embryonnaire est achevé. En outre, les gènes ne s'expriment qu'en fonction de leur situation dans les tissus et de leur rôle dans l'organisme. Par

exemple, dans une cellule bêta du pancréas, le gène de l'insuline s'exprime intensément (la cellule est pleine d'ARN messagers qui codent l'insuline), alors qu'il reste muet dans un neurone.

Jusqu'au début des années 1980, les biologistes pensaient qu'à un gène correspondait un seul ARN messager et une seule protéine. Il n'en est rien : un gène peut être transcrit par segments, qui sont ensuite coupés et regroupés en une variété d'ARN messagers ; en outre, les protéines ainsi synthétisées sont parfois modifiées : ajout de groupes méthyle ($-\text{CH}_3$), liaison à des sucres, etc. Ainsi la connaissance du génome humain n'est pas celle du fonctionnement cellulaire : les biologistes doivent étudier le «transcriptome», c'est-à-dire l'ensemble des ARN messagers produits par les cellules, et le «protéome», c'est-à-dire l'ensemble des protéines synthétisées à partir des ARN messagers.

Des puces biologiques

L'étude du transcriptome bénéficie d'un progrès technique récent : la mise au point de biopuces. Sur des plaques de verre d'environ un centimètre carré, on ancre les molécules d'ADN complémentaires des ARN messagers que l'on recherche. Ces molécules d'ADN complémentaires sont obtenues à partir des ARN messagers. Ces derniers s'associent spécifiquement à leurs ADN complémentaires selon le même principe que les deux brins de la double hélice d'ADN. L'ARN messager d'un gène ne s'associera qu'au seul ADN qui lui est complémentaire. Celui-ci est une sorte de copie du gène sans intron.

Pour utiliser ces biopuces, les biologistes extraient les ARN messagers d'un échantillon, ils les marquent par une molécule fluorescente, puis les ver-

sent sur la puce. La lame de verre de la biopuce est divisée en microsurfaces (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers). Sur chacune d'elles, on n'ancre qu'un seul ADN complémentaire bien identifié. Chaque ARN fluorescent de l'échantillon s'associe à l'ADN qui lui est complémentaire. À l'aide d'un microscope, on repère les microsurfaces fluorescentes : selon les parties des biopuces auxquelles les ARN messagers fluorescents se lient, les biologistes déduisent, de la séquence des ADN complémentaires, les séquences des ARN messagers de l'échantillon. De telles puces détectent simultanément plus de 60 000 ARN messagers ; par exemple, des biopuces détectent spécifiquement les ARN messagers humains associés au cancer.

Depuis 1998, des centres de recherche publics et privés utilisent de tels systèmes pour identifier les ARN messagers produits par divers types de cellules cancéreuses. Grâce aux biopuces, les généticiens savent, par exemple, que 5 692 gènes sont actifs dans les cellules de cancer du sein et que, parmi eux, 277 sont inactifs dans les cellules des autres tissus. Des composés qui bloqueraient les protéines codées par ces 277 gènes pourraient être des médicaments anticancéreux qui auraient moins d'effets secondaires que les chimiothérapies actuelles. Aussi des millions de francs ont-ils été récemment investis dans l'analyse des protéines impliquées dans le cancer.

L'étude des ARN messagers n'est qu'un moyen : on veut surtout mieux connaître les protéines qui, replacées dans le fonctionnement d'une

1. APRÈS AVOIR ANALYSÉ ses chromosomes, l'espèce humaine doit aujourd'hui déterminer où et quand les gènes sont actifs, et identifier les protéines que ces gènes codent.

