

1977 Premier génome séquencé

La saga de l'ADN

En 1977, il fallait plusieurs mois, grâce à une toute nouvelle technique, pour décrypter les onze gènes d'un petit virus de bactérie. Bientôt, les séquenceurs analyseront un génome humain en quelques heures.

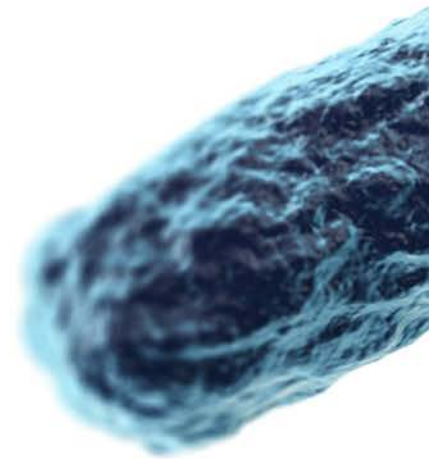
Le génome du phage phiX174 ne comptait que 5386 nucléotides (les constituants de l'ADN) et 11 gènes – rien à côté des génomes analysés aujourd'hui. Pourtant, le séquençage de ce virus bactérien en 1977, au prix de plusieurs mois de travail, fit sensation. Il prouvait que des outils existaient enfin pour lire l'ADN. Pour comprendre à quel point ces outils étaient attendus, il faut remonter bien plus tôt.

La compréhension des mécanismes de l'hérédité ne date pas des seuls travaux, fussent-ils remarquables, du moine autrichien Gregor Mendel. Comme toute science, la génétique s'est construite pas à pas, à partir de connaissances acquises depuis des siècles par les «hybrideurs» et par la montée en puissance des méthodes statistiques. Ainsi, Mendel, en utilisant des petits pois, put travailler sur de très grands échantillons. Ses plans expérimentaux, conçus avec rigueur, lui permirent d'établir, en 1865, ses fameuses lois qui définissent la manière dont les caractères héréditaires sont transmis d'une génération à l'autre. Ces résultats ne furent à l'époque ni compris ni acceptés. Ils furent redémontrés trente-cinq ans plus tard chez d'autres plantes, mais aussi la drosophile, puis la souris.

L'avènement de la génétique moderne ouvrait des questions fondamentales: quel support moléculaire était responsable de ces mécanismes? Quelle était la nature biochimique du système d'information du vivant? Comment fonctionnait-il? Comment se transmettait-il à la génération suivante? De nombreuses hypothèses furent émises au début du xx^e siècle dans un climat passionné. On touchait là au cœur même de la vie, au cœur de nos origines, de notre identité, de l'unicité de chacun. Après la démonstration que ce système d'information est véhiculé par les chromosomes, deux expériences princeps, très élégantes, identifièrent la nature de la molécule support de l'hérédité.

L'ADN, SUPPORT DE L'HÉRÉDITÉ

En 1928, Frederick Griffith, microbiologiste anglais, recherchait un vaccin contre le pneumocoque. Il avait à sa disposition deux souches, l'une mortelle chez la souris, l'autre non virulente. S'inspirant des travaux de Pasteur, Griffith injecta aux souris des bactéries non virulentes vivantes ou des bactéries virulentes tuées par la chaleur. Aucune de ces préparations ne tua les souris. En revanche, injectées successivement ou ensemble, elles provoquaient leur mort. De plus, les bactéries non virulentes, devenues alors mortelles, transmettaient désormais ce caractère de



L'AUTEUR



PIERRE TAMBOURIN
biologiste, directeur
général de Genopole,
à Évry, de 1998
à 2017 et membre
de l'Académie
des technologies

virulence à leur descendance: un facteur «trans-formant» passait de la souche virulente tuée à la souche inoffensive et modifiait l'hérédité de ces bactéries. L'expérience fut reprise en 1944 par Oswald Avery, Colin MacLeod et Maclyn McCarthy, de l'institut Rockefeller, à New York. Ils substituèrent aux bactéries virulentes tuées des extraits hautement purifiés de ces bactéries tueuses (protéines, lipides, capsules, acides nucléiques). Le facteur modificateur de l'hérédité était présent seulement dans l'extrait ne contenant que des acides nucléiques, essentiellement de l'acide désoxyribonucléique ou ADN.

À cette époque, l'ADN était déjà bien connu, mais sa constitution – la répétition de quatre éléments – paraissait beaucoup trop simple pour qu'il joue un rôle dans l'hérédité de ces bactéries. On supposait qu'il contribuait à l'architecture des chromosomes, à l'instar de l'actine dans le squelette des cellules. De plus, on ignorait que l'ADN était présent dans la plupart des microorganismes. La grande richesse et la complexité du monde des protéines paraissaient bien mieux correspondre à l'extraordinaire variété du vivant.

LECTURE RAPIDE

Séquencer 3 milliards de bases, taille du génome humain, équivaut à déchiffrer, lettre à lettre, un livre de format A4 d'environ 450 000 pages ! À la vitesse de 10 éléments par seconde, la lecture prendrait 10 ans, alors qu'une cellule réplique, en le lisant, son génome en quelques heures, à la vitesse prodigieuse de 170 000 nucléotides par seconde via un processus hautement parallèle.

Un chromosome humain, de quelques micromètres de long, est constitué d'un brin d'ADN de quelques centimètres compacté. Chaque chromosome (ici une paire) compte entre 50 et 200 millions de paires de nucléotides.

Ce fut donc un tollé quasi général et Avery n'obtint jamais le prix Nobel ! Il fallut l'intervention des physiciens du «groupe des phages» (Alfred Hershey, Max Delbrück, Salvador Luria), un réseau informel de scientifiques, et leurs remarquables travaux pour clore le débat sur la nature de la molécule support de l'hérédité.

Ce pas décisif franchi, de nombreux laboratoires se mirent à étudier l'ADN et examiner les innombrables questions qui se posaient, dont la première – sur sa structure – reçut une réponse dès 1953 (James Watson, Francis Crick) : l'ADN est une double hélice souvent très longue, de quelques milliers à plusieurs milliards d'éléments, composée de quatre bases (A, C, T, G) organisées de manière linéaire précise, suggérant un système de codage de l'information en base 4. Cette structure en double hélice, constituée de deux brins d'ADN complémentaires, suggérait aussi un mécanisme de perpétuation de cette molécule au cours des générations successives. Ce travail exceptionnel fut récompensé du prix Nobel dès 1962. Au cours des décennies suivantes furent élucidés la structure fine des gènes ➤