

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 >

Y «normaux», la nature des lésions pouvant altérer leurs propriétés, la régulation de leur expression, le système de codage gènes/protéines, la réplication, etc. Progressivement, les liens entre la génétique et le monde du gène s'établirent, en particulier dans deux domaines de la médecine, les maladies rares et le cancer. L'ADN devint la vedette d'innombrables colloques et publications et la source de nombreux prix Nobel.

C'est aussi au cours de ces recherches que furent identifiées des molécules pouvant servir dans une ingénierie de l'ADN (enzymes de restriction, ligase, transcriptase inverse, PCR et, récemment, CRISPR-Cas9...). Progressivement, une caisse à outils très performante a permis l'essor, d'une part, d'une biologie moléculaire fondamentale où l'on isole, amplifie, caractérise un gène ou modifie le génome d'une cellule, d'un organe ou d'un organisme et, d'autre part, du génie génétique à vocation plus appliquée, en particulier *via* la création d'entreprises de biotechnologie. Des molécules-médicaments comme l'insuline, puis des anticorps, impossibles à synthétiser par voie chimique, devenaient aisés à produire industriellement par voie biologique grâce au caractère universel de l'ADN (un fragment d'ADN extrait d'une espèce peut être lu et utilisé par une autre espèce). Les expériences princes de Griffith, Avery et leurs collègues avaient montré la voie.

L'ÈRE DE LA GÉNOMIQUE

Il devint vite assez évident qu'une clé pour comprendre la machinerie du vivant, et en particulier l'évolution de l'ADN selon les espèces, résiderait dans notre capacité à déterminer l'ordre des éléments constitutifs d'un fragment et, mieux, d'un génome complet. Séquencer l'ADN devint un enjeu critique. De plus, la taille de nombreux génomes imposait de disposer de méthodes simples et rapides. Deux furent proposées dans la deuxième moitié des années 1970, l'une par le Britannique Frederick Sanger (déjà Prix Nobel en 1958 pour son travail sur la structure de l'insuline), l'autre par l'Américain Walter Gilbert. Et c'est ainsi qu'en 1977 fut séquencé le génome du phage. La méthode Sanger était née !

Ce premier génome était petit, mais l'ambition de séquencer des génomes plus complexes se fit jour au début des années 1980 et, en 1985, quelques scientifiques proposèrent de séquencer le génome humain. Ce projet pharaonique pour l'époque (durée prévue : 15 ans, coût : 3 milliards de dollars) démarra en 1990, associa 16 laboratoires dans le monde, dont le Genoscope d'Évry, et s'acheva en 2003 (en fait 2006). Au cours de cette période, les performances du séquençage ont évolué de manière fulgurante. Aujourd'hui, le séquençage d'un génome humain se fait en quelques jours – demain en quelques heures – pour 1 000 dollars. Dès lors, la connaissance d'un génome humain complet peut entrer dans la

pratique hospitalière de routine. C'est l'objectif du plan France Médecine Génomique 2025, lancé le 22 juin 2016. Répartis sur douze plateformes régionales, les moyens techniques permettront dans cinq à sept années de séquencer plusieurs centaines de milliers de génomes en oncologie et dans le domaine des maladies rares, puis dans tous les secteurs médicaux qui le nécessitent. Une nouvelle médecine dite de précision se dessine ainsi, où les technologies du numérique permettront d'intégrer toutes les données cliniques d'un patient et de comparer son dossier à des milliers d'autres afin d'affiner le diagnostic et le choix du traitement.

La génomique a par ailleurs ouvert des portes dans de nombreux secteurs et est d'ores et déjà

Le Beagle s'appelle aujourd'hui Tara

à l'origine d'une bioéconomie qui bouleverse les modèles économiques et modifie les rapports de force entre pays. L'industrie pharmaceutique s'est investie dans les sciences du vivant pour utiliser des médicaments biosourcés ou produire des molécules chimiques complexes par biologie de synthèse, notamment en immunothérapie des tumeurs. La biotechnologie environnementale joue un rôle considérable dans la politique de développement durable. Décontamination des sites pollués, traitement et recyclage des déchets et des odeurs, traitement de l'eau, surveillance des agents pathogènes dans l'environnement font appel à des approches génomiques pour optimiser les procédures ou identifier les gènes et voies métaboliques impliqués. Agroalimentaire et agronomie, énergie et matériaux biosourcés, plastiques biodégradables, pâtes à papier, textiles, chimie verte constituent autant de domaines enrichis par l'apport des « omiques », que les techniques de synthèse de génomes ou de réécriture de séquences *in vivo* vont encore accélérer en posant de redoutables problèmes éthiques !

La métagénomique, inventaire des micro-organismes d'écosystèmes jusque-là totalement inconnus, nous ramène à l'époque des grandes explorations. Le *Beagle* s'appelle aujourd'hui *Tara*. Cette goélette parcourt les océans, collecte des échantillons de plancton et établit une cartographie mondiale de la répartition des micro-organismes marins – tout en participant à la surveillance des écosystèmes maritimes et à la lutte contre le réchauffement climatique. ■

BIBLIOGRAPHIE

International Human Genome Sequencing Consortium, **Finishing the euchromatic sequence of the human genome**, *Nature*, vol. 431, pp. 931-945, 2004.

F. Sanger et al., **Nucleotide sequence of bacteriophage phiX174 DNA**, *Nature*, vol. 265, pp. 687-695, 1977.