



A la tête du Genoscope

Objectif génome humain

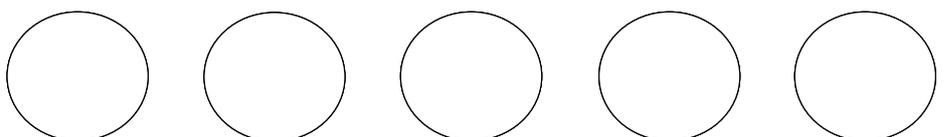
Le séquençage du génome humain, seule approche qui permette de révéler la séquence et la structure des gènes, est un travail colossal. Il s'agit de découper chacun de nos chromosomes en millions de petits bouts, de déterminer l'ordre d'enchaînement des quatre lettres qui constituent ces fragments d'ADN puis de les recoller dans le bon ordre. Pour réussir à séquencer les 3 milliards de lettres de notre génome dans un délai raisonnable, 20 centres de séquençage – situés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, au Japon, en France, en Allemagne et en Chine – ont décidé de s'associer sous la forme d'un consortium public international.

Le Genoscope, dirigé par Jean Weissenbach, est créé en 1997 pour prendre part à ce « projet Apollo de la biologie ». Sa mission : séquencer le chromosome 14, soit environ 3 % du génome. Après un premier travail de cartographie pour repérer les fragments à analyser et les positionner sur le chromosome, le séquençage commence. Il faudra alors quatre années de lecture intensive, réalisée à l'aide de séquenceurs automatiques, pour obtenir la séquence complète et sans trou du chromosome 14. Un an plus tard, en avril 2003, la totalité de la séquence du génome humain est officiellement achevée. Mais tout n'est pas terminé. Il faut encore faire l'inventaire des gènes. Un travail loin d'être simple puisque les régions codantes occupent moins de 10 % de l'ADN.

Où sont les gènes ?

Dès sa création, et en parallèle du séquençage du génome humain, les chercheurs du Genoscope élaborent les outils qui leur permettront de repérer les gènes dans la séquence. C'est ainsi que l'équipe menée par Jean Weissenbach entreprend le séquençage du génome du poisson *Tetraodon nigroviridis*. Le génome de ce petit poisson d'Asie est en effet très compact, ce qui réduit le travail de séquençage, et possède de grandes similarités avec celui de l'homme. Les scientifiques comptent sur ces homologies pour repérer les gènes dans le vaste territoire du génome humain car, ils le savent, les séquences conservées au cours de l'évolution sont le plus souvent des gènes.

Pour effectuer cette comparaison, les chercheurs mettent au point une procédure informatique capable d'identifier les régions communes entre les génomes du poisson et de l'homme. Après de nombreux calibrages, la technique est au point. L'équipe s'empresse alors d'estimer le nombre de gènes présents chez l'homme. Nous sommes fin 1999 et seul un tiers des séquences des génomes du tétraodon et de l'homme est disponible. Les données sont extrapolées, les chiffres vérifiés, et le verdict tombe. L'homme posséderait environ 30 000 gènes, soit quatre fois moins que prévu. Certains ont du mal à le croire... l'homme aurait seulement deux fois plus de gènes que la mouche et moins qu'un grain de riz (37 000 gènes) ! Cette estimation sera confirmée par les analyses



plus détaillées du génome humain en 2001 et même revue à la baisse par la suite. Nous n'aurions pas plus de 25 000 gènes.

Depuis, la séquence du génome humain a radicalement changé la façon de travailler des généticiens en leur offrant à portée de main l'ensemble des gènes. Dès lors, ils peuvent rechercher les gènes associés à des maladies et déceler d'un « simple coup d'œil » les mutations existantes. A présent, les connaissances sur des maladies complexes telles que le diabète, certains cancers, l'hypertension, la sclérose en plaques... ont aussi commencé à progresser grâce au projet « génome humain ».

Le tétraodon, témoin du passé

Mais le tétraodon n'a pas encore livré tous ses secrets. Les chercheurs se remettent donc au travail pour essayer de répondre à une question qui fait débat depuis quelques années : les poissons osseux ont-ils oui ou non dupliqué leur génome au cours de l'évolution ? Ce processus est en effet très répandu chez les plantes, plus rare chez les animaux et peut entraîner l'apparition de nouvelles fonctions biologiques.

Pour arriver à ses fins, l'équipe de Jean Weissenbach va positionner les gènes identifiés sur les 21 chromosomes du poisson. En représentant les chromosomes sur un cercle en regard les uns par rapport aux autres et en reliant les gènes dupliqués, les chercheurs mettent en évidence la duplication globale du génome chez les poissons.

Les chercheurs entreprennent alors « d'éliminer » les doublons pour reconstituer le génome de l'ancêtre des poissons. Ils obtiennent un génome plus compact, constitué de seulement 12 chromosomes, qui serait également celui de l'un de nos ancêtres. En effet, la duplication du génome chez les poissons aurait eu lieu juste après la séparation des lignées « poissons » et « mammifères », il y a 450 millions d'années.

Des organismes modèles

Tétraodon, arabette¹, anophèle², riz, paramécie³, vigne... Toutes ces espèces ont un point commun. Leur ADN est passé sur les séquenceurs du Genoscope. En effet, depuis sa création, des équipes de recherche françaises mais parfois aussi étrangères sollicitent le centre de séquençage français pour explorer le génome d'un animal ou d'une plante d'intérêt. Les séquences obtenues, mises à la disposition de la communauté scientifique, sont alors utilisées pour connaître l'évolution de ces espèces, améliorer leur productivité ou leur résistance aux pathogènes, trouver des molécules d'intérêt pour l'homme...

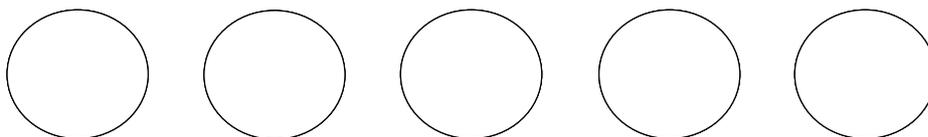
Par exemple, le CNRS a choisi de séquencer la paramécie, un petit protozoaire cilié fréquemment utilisé pour étudier la transmission et la transformation des gènes d'une génération à l'autre. Grâce aux outils développés pour le tétraodon, trois duplications de génome successives ont été mises en évidence, permettant de comprendre la façon dont les gènes ont été modelés au cours de l'évolution.

L'Inra, en coopération avec l'*Istituto di Genomica Applicata* d'Italie, a opté pour le séquençage du génome de la vigne. Les premiers résultats de cette étude ont apporté de nouvelles informations sur l'évolution des plantes mais aussi sur les gènes impliqués dans les caractéristiques aromatiques des

¹ Plante-modèle très utilisée en génie génétique (appelée aussi *Arabidopsis thaliana*).

² Moustique vecteur du paludisme.

³ Modèle d'organisme unicellulaire, la paramécie est une cellule eucaryote de grande taille (120 micromètres), recouverte de cils vibratiles.



vins. Les chercheurs comptent également sur cette séquence pour sélectionner ou créer des variétés de vignes résistantes aux pathogènes et pouvoir, à terme, réduire l'utilisation des pesticides.

L'Institut Pasteur, de son côté, s'est intéressé à l'anophèle, principal vecteur du paludisme. Grâce au séquençage du génome de ce moustique, les chercheurs souhaitent trouver de nouvelles solutions pour lutter contre cette maladie. Ils espèrent par exemple identifier les gènes qui permettent à l'insecte de résister aux insecticides ou de reconnaître l'odeur de ses victimes.

Quand la génomique se penche sur les microbes

Près de 99 % des bactéries sont impossibles à cultiver et restent, par conséquent, inconnues. Or, la génomique offre la possibilité d'accéder à ce monde inexploré. Persuadé que la diversité des micro-organismes et de leur métabolisme ont énormément de choses à nous apporter et pourraient notamment rendre certains procédés industriels plus écologiques, Jean Weissenbach a décidé de faire avancer les connaissances dans ce domaine. Ainsi, depuis quelques années, les microbes sont étudiés sous toutes les coutures au Genoscope, des bactéries résistantes à l'arsenic, à celles qui vivent dans notre tube digestif.

Jean Weissenbach dirige lui-même une équipe qui s'intéresse aux communautés microbiennes constituant les boues des stations d'épuration. Leurs objectifs : inventorier les micro-organismes qui résident dans ces milieux, reconstituer le génome de certains de ces microbes, notamment celui des espèces que l'on ne sait pas cultiver, et enfin répertorier les gènes des activités enzymatiques nouvelles.

En élargissant la collection des enzymes, les chercheurs souhaitent en apprendre davantage sur les processus anaérobies, identifier ceux qui pourraient dégrader des polluants nocifs pour l'environnement et surtout, identifier de nouvelles activités biocatalytiques qui pourraient être utilisées par l'industrie chimique. Celle-ci devra en effet progressivement s'orienter vers des procédés non polluants et donc de plus en plus bio-inspirés.

