La voie vers les applications concrètes

Les techniques de production de l'insuline mises au point par les Drs Narang et Wu ont été transférées à la compagnie Connaught Laboratoires de Toronto en 1982. Comme l'explique le Dr Eric James, chef du laboratoire de recombinaison génétique de cette compagnie, "s'il y a du chemin à faire pour induire une bactérie porteuse du gène de la pro-insuline à produire cette protéine, il y a un chemin encore plus long à parcourir pour arriver de cette étape à la production d'insuline commercialisable. Les cultures de bactéries recombinées que nous avons reçues du laboratoire du Dr Wu, de l'Université Cornell, n'avaient pas encore acquis la capacité de produire de la pro-insuline, mais nous nous en sommes servi comme source de gènes." En fait, cette lacune était due à l'action des enzymes de défense de la bactérie qui repéraient la pro-insuline, protéine étrangère, et la détruisaient avant même qu'elle ne fût sécrétée à l'extérieur de la cellule.

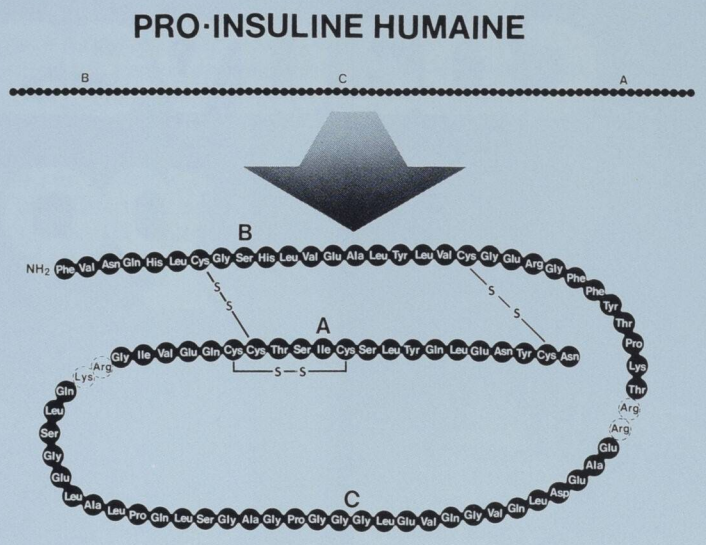
"Pour contourner ces difficultés", reprend le Dr James, "nous avons dû masquer la pro-insuline en l'attachant à un élément que la bactérie considérerait comme lui étant propre." L"élément" utilisé en l'occurrence était une des enzymes de la bactérie appelée bêta-galactosidase. En faisant appel aux techniques de génie génétique, les chercheurs de Toronto ont réussi à joindre le gène de la pro-insuline de 287 paires de bases à celui de l'enzyme en question dont la longueur est de 3 000 paires de bases. Et, comme ils l'avaient espéré, la protéine chimère obtenue par suite de la traduction de ce gène hybride n'a pas été reconnue par le système de défense de la bactérie.

Pour permettre aux chercheurs de Connaught Laboratories de détacher l'enzyme du reste de la protéine, l'équipe de chercheurs d'Ottawa et de l'Université Cornell ont ajouté une séquence codant pour l'acide aminé méthionine au point de jonction du gène de la pro-insuline et de celui de l'enzyme. La traduction de cette série de gènes a donné une molécule de pro-insuline reliée à l'enzyme par la méthionine. Ce produit a alors été soumis à du bromure de cyanogène qui dégrade la méthionine, séparant ainsi la pro-insuline de l'enzyme sans laisser de traces.

"Ce procédé nous a permis d'isoler la pro-insuline", ajoute le Dr James. "Notre prochaine étape visera à réaliser le reploiement de la protéine linéaire puis l'union des deux segments périphériques après élimination de la partie centrale à l'aide d'enzymes pour finalement obtenir l'hormone active." (Voir diagramme).

La compagnie Connaught Laboratoires travaille avec acharnement pour réussir à produire des quantités suffisantes de cette hormone d'ici l'été prochain et elle espère parvenir à améliorer le rendement du système en y apportant certaines modifications. Il est évident que la production de l'énorme enzyme qui sert de masque et qui est plus de dix fois plus grosse que la pro-insuline représente un effort inutile de la part du système biosynthétique de la bactérie. Mais, d'après les résultats obtenus, il semblerait qu'un fragment moléculaire de cette enzyme, peut être même le quart, pourrait suffir à la tâche.

L'équipe de chercheurs de Toronto étudie également la possibilité de greffer le gène de l'insuline à d'autres micro-organismes comme, par exemple, des levures. Mais, jusqu'à présent, la compagnie Connaught Laboratories qui est le principal distributeur d'insuline au Canada, extrait cette hormone de pancréas de porcs et de bovins.



Carisse Graphic Design Ltd.

le même niveau de perfectionnement technologique que celle de la bière. Il s'est avéré, par exemple, que la bactérie détruisait la pro-insuline qu'elle produisait et, pour inhiber cette activité, un gène bactérien codant pour une de ses propres protéines a été inséré dans le plasmide à un site précédant immédiatement le gène de la pro-insuline. Aujourd'hui, comme le montrent les photomicrographies du Dr Narang, les enzymes de dégradation ne s'attaquent plus à cette protéine mosaïque qu'elles ne considèrent plus comme étrangère. Et, grâce à un pont d'ADN que le Dr Narang a habilement attaché à ce gène, la séparation de ces deux protéines peut se faire à l'aide d'un simple procédé chimique.

Aujourd'hui, bien que le CNRC continue à faire de la recherche dans ce domaine (voir encadré . . .), la production de cette hormone vitale a été confiée à l'industrie canadienne. (Voir encadré . . .). Quant au Dr Saran Narang, il s'intéresse toujours à la question, mais il concentre ses efforts sur d'autres sujets. Ses travaux sur la synthèse de l'insuline humaine lui ont permis d'acquérir une grande expérience dans le domaine de la recombinaison génétique, et c'est à l'étude des 'gènes transposables' qu'il applique actuellement cette compétence particulière.

Laissons le Dr Narang conclure: "Certains gènes, que l'on appelle plus précisément 'éléments transposables', semblent être capables de transporter des gènes d'un chromosome à l'autre. Ne serait-il pas merveilleux que l'on puisse un jour s'en servir pour réintroduire les éléments dont les cellules pancréatiques des personnes diabétiques sont dépourvues . . ."

Il fait une pause, hésite, puis se dirige vers le tableau, absorbé dans son raisonnement.