



Université Cornell

Le Dr Ray Wu, de l'Université Cornell, à Ithaca, dans l'État de New York. Il apporta une contribution essentielle à la synthèse du gène en question.

plus sérieux des obstacles était l'incroyable lenteur des procédés chimiques. Le Dr Khorana mobilisa l'équivalent de 20 personnes pour réussir à synthétiser le premier gène qui devait atteindre une longueur de 200 bases. L'exploit fut largement acclamé, mais on ne s'attendait pas à le répéter. Il s'appuyait sur une méthode faisant appel à la chimie des diesters qui s'avérait trop lente et donnait un très faible rendement.

La reconstitution d'un gène ne se réalise pas en une seule étape. En fait, les bases doivent être assemblées une par une et, aussitôt que deux nucléotides s'apparient, ils doivent être purifiés et analysés. Une grande partie du produit est perdue à la suite de l'opération et quelques répétitions suffisent pour l'épuiser.

Pour mieux comprendre les problèmes associés à la manipulation de ces nucléotides, prétendons qu'ils sont munis de crochets. Ces crochets sont des groupes 'chimiquement actifs' et seul l'un d'entre eux doit réagir lors de l'appariement. Lorsque des nucléotides sont immergés dans une solution sans avoir été préalablement traités, leurs crochets s'accrochent à d'autres nucléotides de façon aléatoire. Pour empêcher que ceci ne se produise, le Dr Narang et autres scientifiques, 'masquent' tous les crochets qui ne sont pas appelés à réagir. C'est comme s'ils les immobilisaient à l'aide de bouchons. Lorsque tous les nucléotides sont enchaînés suivant les spécifications du chimiste, les bouchons sont retirés et l'on obtient une chaîne telle qu'elle se présenterait dans la cellule.

Une épée à double tranchant

Vers le milieu des années 70, l'avènement du génie génétique alluma une forte polémique sociopolitique et ce ne fut pas le grand public mais des scientifiques mêmes qui soulevèrent la controverse.

Pour certains, les techniques de recombinaison génétique annonçaient l'amorce d'une nouvelle ère laissant entrevoir l'explication de la vie et de ses mécanismes de régulation avec des conséquences énormes sur les plans médical et industriel. Pour d'autres, cependant, cette technologie évoquait des scénarios futuristes menaçants. Le débat dont l'impact social a probablement été sans égal dans l'histoire de la biologie moléculaire commença en 1974, à la suite d'un projet d'expérience du Dr Paul Berg, de l'Université Stanford. Son idée qui, à première vue, ne semblait pas présenter de danger consistait à insérer les gènes d'un virus de singe, appelé SV40, dans *E. coli* en utilisant un virus comme vecteur. Or, ceci alarma quelques microbiologistes qui craignaient que le virus SV40, susceptible de provoquer la cancérisation de cultures de cellules humaines, ne fût transmis à l'homme par *E. coli*, qui fait partie de sa flore intestinale.

Mais les risques encourus étaient bien plus sérieux et il n'était pas facile de déterminer quelles expériences se-

raient dangereuses car les recombinaisons génétiques étaient rarement prévisibles. Il fallait prévoir des accidents tels que l'introduction non intentionnelle de gènes indésirables chez l'organisme récepteur susceptibles de le rendre dangereux.

Les protestations aboutirent à la création d'un groupe de scientifiques dirigé par le Dr Berg lui-même et dont l'objectif était d'adopter un moratoire volontaire en ce qui concerne les expériences de recombinaison génétique jusqu'à ce que les risques qu'elles présentaient fussent adéquatement déterminés. Finalement, le public en eut vent et ceci mena à l'établissement de directives qui exigent des mesures de sécurité comme, par exemple, l'utilisation d'installations de confinement spéciales et l'emploi d'*E. coli* handicapé et incapable de survivre à l'extérieur du laboratoire, et interdisent certaines expériences faisant intervenir des organismes pathogènes.

Bien qu'avec le temps il se soit avéré que cette crainte n'était pas tout à fait justifiée et que, en fait, un grand nombre des échanges génétiques redoutés se produisent spontanément dans la nature, la recherche dans ce domaine continue de s'entourer des plus grandes précautions.

Cependant, avec la méthode du Dr Khorana, deux de ces crochets demeureraient libres; lorsque l'un d'entre eux réussissait à s'accrocher à un autre nucléotide, le dernier, moins apte à former une liaison, restait célibataire. Sa présence affectait surtout la vitesse de déroulement des réactions et rendait difficile l'isolation des segments de gènes obtenus. Par ailleurs, ces crochets conféraient un caractère 'ionisé' à la molécule qui les portait, la rendant soluble dans l'eau mais insoluble dans les solvants 'organiques', propriété qui était incompatible avec les procédés de purification existants.

Averti de ces problèmes, le Dr Saran Narang décida d'essayer de nouvelles méthodes. Il savait que la capacité des crochets de se lier entre eux et de retenir

les bouchons dépendait de la nature du milieu chimique dans lequel ils se trouvaient. Au cours des années, il acquit une grande maîtrise qui lui permit de modifier ces milieux, de masquer les crochets à l'aide de bouchons et de retirer délicatement les bouchons de certains crochets sans causer de perturbations. Il envisagea alors un procédé qui consistait à masquer le second crochet des nucléotides pour les rendre plus solubles dans des solvants organiques puis à les soumettre à une série de milieux préalablement déterminés et d'où il pouvait extraire les chaînes obtenues sans essuyer de grosses pertes. Au début, la lenteur des progrès et les contraintes de la concurrence invitaient au découragement. Mais, finalement, vers la fin de l'année 1972, l'objectif fut atteint. Le Dr Narang et ses collègues venaient de