

DOSSIER O G M

Rédigé par Lê Văn Trí JJR 61

En ce mois de mars 1953, quelques scientifiques anglo-saxons croient devenir les égaux de Dieu. En découvrant la structure de l'ADN, ils croient vraiment que l'homme détient désormais les secrets de la vie.

En 1958, un de ceux-là (**Francis Crick**) établit une théorie qui, douze ans plus tard deviendra le « **Dogme Central de la Biologie** ». C'est une théorie simple mais révolutionnaire. En gros, elle dit : « Puisque la vie de tous les organismes vivants sur terre (qu'ils soient des plantes, des microbes, des mammifères, des poissons ou des hommes) est régie par leurs gènes, et comme tous les gènes sont constitués **des mêmes composants chimiques**, il est logique de penser qu'on peut transplanter *sans risque* un gène donné d'un organisme à un autre, afin de faire bénéficier l'organisme récepteur de la nouvelle fonction métabolique induite dans le gène transplanté ». Dans cette théorie, du fait de l'**universalité** des gènes, la notion d'espèces n'a pratiquement plus de sens : on peut donc transférer un gène (que l'on trouve intéressant) d'un organisme A vers un organisme B, même si les deux organismes A et B n'appartiennent pas à la même espèce (au sens traditionnel du terme).

C'est ainsi qu'est lancée dans les années 70 la grande course aux Organismes Génétiquement Modifiés (**OGM**). Bien entendu, le principal moteur des participants à cette course est (et sera toujours) l'appât du gain. Pour les mieux dotés (financièrement et technologiquement parlant), le but poursuivi (avoué ou non) est tout simplement la domination de l'économie mondiale. Dire que les OGM intéressent les états et les gouvernements est donc un doux euphémisme. Mais pour faire accepter les OGM aux peuples du monde, certains gouvernements occidentaux pro-OGM ont besoin de cautions scientifiques. Ils n'hésitent pas à faire monter aux créneaux certains de leurs savants patentés, anciens Prix Nobel ou membres d'une quelconque Académie des Sciences. Malheureusement pour eux, depuis l'année 2000, nous savons que la théorie de Francis Crick est en grande partie fausse.

Les sociétés promotrices du tout OGM sont aujourd'hui en grande difficulté financière et ne sont plus aussi arrogantes ou aussi dominatrices que par le passé. Remercions tous les écologistes de l'Europe occidentale (notamment les Danois, les Allemands, les Britanniques, les Belges, les Hollandais et ... quelques Français dont José Bové) d'avoir contribué à freiner l'élan (qu'on disait irrésistible) des pro-OGM, permettant ainsi à la recherche scientifique mondiale d'avoir le temps de démêler le vrai de l'intox dans cette saga moderne des OGM où tous les coups (parmi les plus tordus) sont autorisés. En effet, dès le début de cette saga, au moment même de la découverte de la structure de l'ADN, il y a déjà eu une grosse « embrouille » dont a été victime la scientifique britannique (mais très francophile) **Rosalind Franklin**. C'est pourquoi nous tenons à vous raconter son histoire (tout en rappelant au passage quelques moments importants de l'histoire de la biologie moléculaire).

Parler des OGM sans parler du « Dogme Central de la Biologie Moléculaire » (et de la faillite de celui-ci) n'est guère concevable. Il est remarquable de constater que les écologistes français (dont notamment les Verts) aient pu s'opposer aux OGM sans pratiquement évoquer une seule fois les erreurs scientifiques de cette théorie. L'une des rares fois où le « Dogme Central » ait été cité dans un colloque officiel en France, c'était lors de la célébration du cinquantenaire de la découverte de la structure de l'ADN à Lyon. Mais c'était pour le « glorifier » (un peu tard, d'ailleurs, puisque tout le monde connaissait déjà les résultats du « **Human Genome Project** » et les « ratés » de l'opération de transgénèse pratiquée sur un enfant-bulle à l'Hôpital Necker). Afin que le lecteur n'ignore rien de l'« univers impitoyable » du milieu de la biogénétique, le rédacteur n'a pas pu résister à vous commenter l'article du Prix Nobel de Médecine/Physiologie 2002 John Sulston, paru dans le « Monde Diplomatique » de décembre 2002.

ROSALIND FRANKLIN (1920-1958) & LA DECOUVERTE DE LA STRUCTURE DE L'ADN

Née le 25 juillet 1920 à Londres, **Rosalind Elsie Franklin** appartenait à une famille britannique prospère. Dès son plus jeune âge, elle excellait dans les sciences physiques et mathématiques. Après de brillantes études secondaires, et malgré les réticences de son père, très attaché au principe de « la femme au foyer », elle entra en 1938 au Newnham College, à Cambridge, pour y faire ses études supérieures. Elle obtint en 1941 le B.A. (l'équivalent de la maîtrise-èssciences française). Anglaise et, de surcroît, de confession juive, elle ne pouvait ignorer la guerre que la Grande-Bretagne menait contre les nazis. Pour participer à l'effort de guerre, elle rejoignit la « British Coal Utilization Research Association » et y fit des recherches sur les masques à gaz et l'optimisation de l'utilisation du charbon. Rappelons qu'à cette époque, le charbon était la principale source d'énergie des pays industriels (on



venait seulement d'entrer dans l'ère du pétrole et l'énergie nucléaire était encore embryonnaire). Elle publia cinq articles scientifiques sur le charbon qui, pendant de nombreuses années, faisaient autorité. Le charbon fut donc tout naturellement le sujet de sa thèse de doctorat qu'elle présenta à la fin de la guerre à l'Université de Cambridge. En 1945, elle obtint donc le titre de Ph.D (Docteur-ès-Sciences) en Chimie Physique. Mais c'était son séjour en France - à partir de 1947 - qui allait véritablement changer la vie de Rosalind Franklin. Grâce à une amie scientifique française établie à Cambridge, elle obtint cette année-là un poste de chercheur au Laboratoire Central des Services Chimiques de l'Etat (dépendant du CNRS français).

Malgré la vétusté des locaux du Service des Poudres (situés quai Henri IV à Paris) dans lesquels elle travaillait, elle trouva au CNRS une ambiance qu'elle n'avait jamais connue auparavant dans les universités anglaises, particulièrement réputées pour leur misogynie. Et surtout, elle y travaillait sous les ordres du Professeur Jacques Mering. Outre des qualités humaines reconnues par tous, Jacques Mering était alors le grand spécialiste international de la minéralogie et de la cristallographie. A ses côtés, Rosalind Franklin apprenait rapidement tous les secrets de la toute nouvelle technologie de la diffraction X que quelques laboratoires seulement au monde (dont celui de Jacques Mering) maîtrisaient à cette époque.

[Rappelons que la technologie de la diffraction X consiste à « bombarder » les atomes et les molécules d'un composé chimique (sous sa forme cristalline) à l'aide d'un faisceau de rayons X plus ou moins « durs ». Le cliché photographique obtenu par diffraction de ces rayons X sur ces atomes et ces molécules est une image plane (c'est-à-dire à 2 dimensions) souvent extrêmement caractéristique du composé analysé. Le cliché en question est en quelque sorte une projection dans un plan (celui de la photographie) de l'image d'un objet en 3 dimensions constitué par les différents atomes et molécules du composé étudié. Ceux-ci sont répartis dans l'espace selon une certaine disposition (appelée « structure »), toujours caractéristique du composé auquel ils appartiennent. Un exemple : le charbon ordinaire, le graphite et le diamant sont constitués des mêmes atomes de carbone ; les différences de propriétés physiques observées pour ces 3 composés sont dues uniquement à leurs structures respectives (c'est-à-dire à la répartition spatiale des atomes de carbone qui les constituent). Les lois de la cristallographie permettent de déduire, à partir du cliché X obtenu, la structure tri-dimensionnelle (c'est-à-dire l'image dans l'espace) du composé analysé. A partir du même cliché, on peut également calculer les dimensions et les distances relatives des éléments de ce composé. Ces calculs mathématiques, souvent très complexes, se font maintenant par ordinateur. Mais dans les années cinquante, tout se faisait à la main et l'interprétation complète d'un cliché X d'un composé aussi complexe que l'ADN pouvait durer plusieurs mois, voire une année entière. Pour que le cliché puisse être net, reproductible et intéressant - scientifiquement parlant -, il faut que le composé étudié soit d'une « pureté » irréprochable et que le faisceau de rayons X utilisé soit extrêmement précis et focalisé à la perfection ... Notons, par ailleurs, qu'une surexposition prolongée ou répétée aux rayons X « durs » est extrêmement dangereuse pour la santé des personnes qui y sont soumises.]

De 1947 à 1950, Rosalind Franklin était donc Parisienne. C'était probablement la période la plus heureuse de sa courte vie. Loin de l'austérité et de la misogynie des universités anglo-saxonnes, elle découvrait avec ravissement que le CNRS était particulièrement ouvert à l'activité scientifique féminine. Les contacts entre collègues y étaient extrêmement aisés. Elle se sentait soutenue et conseillée par Jacques Mering et travaillait donc vite et bien. Ses excellentes initiatives (notamment celles concernant le perfectionnement de l'appareillage X) étaient bien accueillies et vivement appréciées. Elle se faisait beaucoup d'amis à l'intérieur et à l'extérieur du CNRS. Ce n'était donc guère surprenant de la voir devenir en peu de temps francophone et profondément francophile.

Durant les trois années passées au CNRS, elle publia plusieurs articles sur les phases amorphes du carbone. Ses connaissances exceptionnelles de la technologie de la diffraction X intéressaient nombre de laboratoires anglais qui étaient alors en concurrence avec les Américains (notamment avec le laboratoire du savant Linus Pauling) pour la découverte de la structure de l'ADN. Fin 1950, le Département de Biophysique du King's College lui offrit de travailler sur la structure de l'ADN en utilisant la technologie de la diffraction X. Sachant à quel point la découverte de la structure de l'ADN était un objectif hautement stratégique pour l'ensemble de la recherche britannique et que, par ailleurs, sa carrière scientifique ne pouvait se faire qu'en Angleterre, Rosalind Franklin accepta. Tout en regrettant profondément la vie qu'elle menait à Paris dans son petit appartement, situé à deux pas de l'église Saint-Sulpice. A cette époque de nombreuses équipes de chercheurs travaillaient en Angleterre sur la structure de l'ADN. Deux d'entre elles étaient particulièrement dynamiques : celle du King's College dirigé par J.T. Randall (et où travaillait déjà un chercheur anglais connu, **Maurice Wilkins**) et celle du Laboratoire Cavendish à Cambridge dirigé par le Prix Nobel Lawrence Bragg (et où travaillaient notamment l'Anglais **Francis Crick** et l'Américain **James Watson**).

En rejoignant le King's College en janvier 1951, Rosalind Franklin pensait avoir la responsabilité d'une équipe autonome de chercheurs. En fait, on ne lui adjoignit qu'un étudiant en préparation de thèse (Raymond Gosling) et, rapidement, elle se heurtait à son « collègue » Maurice Wilkins qui travaillait exactement sur le même sujet qu'elle. Maurice Wilkins, en tant qu'« ancien » du King's College, pensait même que Rosalind Franklin était son assistante. Le directeur J.T. Randall ayant refusé de trancher, Rosalind Franklin et Maurice Wilkins travaillaient donc chacun de leur côté et évitaient le plus souvent de se voir. Le King's College n'était pas le CNRS français. Les femmes

chercheurs y étaient très mal considérées par leurs collègues masculins et ne pouvaient même pas accéder à la cantine où seuls les hommes étaient acceptés. Blessée par tant de misogynie, Rosalind Franklin se réfugiait dans le travail et avait peu de contacts cordiaux avec les chercheurs masculins du King's College. Malgré cela, elle obtenait très rapidement des résultats expérimentaux d'une importance capitale, grâce notamment à ses connaissances de la diffraction X et surtout à son extrême rigueur dans le travail et dans l'interprétation des résultats obtenus. Son « rival » du King's College, Maurice Wilkins, par contre, était bien loin d'être aussi performant.

Au début des années 50, on connaissait déjà beaucoup de choses sur l'ADN. Mais ces connaissances – bien qu'importantes – restaient parcellaires et étaient en tout cas insuffisantes pour donner une image exacte de la structure de l'ADN. L'équipe du Cavendish Lab., c'est-à-dire celle du biochimiste James Watson et du physicien Francis Crick, menait en fait peu de travaux expérimentaux. Son rôle se bornait presque uniquement à faire la synthèse des résultats obtenus par les autres laboratoires et à essayer de définir de cette façon un modèle viable pour la structure de l'ADN (ou **Acide DésoxyriboNucléique** dont on était déjà sûr depuis la fin des années 40 qu'il était le *support de l'information génétique*). Pourquoi s'intéressait-on alors autant à la détermination de la structure de l'ADN ?

Avant de vous relater la suite de la vie de Rosalind Franklin, essayons de voir où en était la biologie moléculaire au début des années cinquante. [NdR : la partie du texte qui suit est largement inspirée du document intitulé «*Naissance de la biologie moléculaire* » rédigé par les scientifiques du **Génoscope (Centre National de Séquençage)** situé à Evry-Val d'Essonne : www.genoscope.cns.fr

La génétique moderne remonte aux travaux du moine tchèque **Gregor Mendel** (1822-1884) qui, dès 1865 et grâce à ses travaux sur les pois de senteur, établit ses lois sur la transmission de certains caractères par voie d'hérédité. Selon ces lois, si on croise un pois de couleur jaune et un pois de couleur verte, on obtiendra une première génération de pois qui auront dans leur organisme à la fois les caractères « jaune » et « vert », mais qui seront néanmoins TOUS de couleur JAUNE. Ceci est dû au fait que la couleur jaune est un caractère « dominant » pour les pois en question. Si on croise entre eux les pois de la première génération, les pois de la deuxième génération ainsi obtenus seront VERTS à 25%, puisque statistiquement parlant, le caractère « vert » non dominant sera seul présent dans un quart des pois de cette deuxième génération. Ainsi de suite. Les pois de la descendance ne seront verts que si la probabilité de présence du facteur dominant « jaune » est nulle dans leur organisme. Les lois de Mendel sont passées complètement inaperçues de la communauté scientifique et ne seront « redécouvertes » qu'en 1900 par le savant hollandais **Hugo de Vries** (1848-1935). Contrairement à Darwin, Hugo de Vries soutient que l'évolution des espèces ne se fait pas de façon graduelle mais par *mutation* brusque. L'Américain **Thomas Morgan** (1866-1945), en voulant valider cette théorie de la mutation chez la drosophile (mouche du vinaigre) sera amené à élaborer la **théorie chromosomique de l'hérédité**. La première mutation observée par Morgan est une mouche mâle ayant des yeux blancs, alors que ceux-ci sont normalement rouges. Ce changement de couleur des yeux n'est observé que sur les mouches mâles, ce qui conduit Morgan à conclure que ce caractère est lié au *chromosome sexuel*. Pour la première fois, un facteur mendélien est donc expérimentalement assigné à un chromosome défini. Selon la **théorie chromosomique de l'hérédité** (établie par Morgan en 1907), les chromosomes comporteraient donc des *éléments matériels* qui assurent cette hérédité (Ces éléments matériels sont en fait ce que nous appelons maintenant les *gènes*).

En 1910 un jeune chercheur de 19 ans, **Alfred Sturtevant** (1891-1970), rejoint l'équipe de Thomas Morgan à l'université de Columbia. Morgan et Sturtevant vont observer d'autres mutations sur la mouche drosophile (couleur des yeux, forme des ailes, couleur du corps) qui, toutes, semblent concernées le chromosome X (chromosome sexuel). Un chercheur belge (Janssens) ayant observé que lors de la méiose (double division de la cellule), il se produit parfois des « enjambements » (*crossing-over*) entre chromosomes homologues conduisant à des échanges de « portions » de chromosomes (c'est-à-dire en fait à des échanges de gènes), Morgan et Sturtevant ont alors l'idée audacieuse (mais géniale) de corréler la fréquence de ces échanges à la distance qui sépare les gènes. Si on arrive à déterminer cette fréquence de recombinaison, on pourrait donc estimer la distance séparant les gènes étudiés et établir ainsi une carte génétique du chromosome. En 1913, Morgan et Sturtevant publient la première carte génétique jamais établie d'un chromosome (celle du chromosome X de la mouche drosophile) où on peut trouver l'ordre et la succession des gènes **y** (corps coloré en jaune), **w** (yeux blancs) et **m** (ailes vestigiales).

Un peu avant Morgan et Sturtevant, en 1902, l'Anglais **Archibald Garrod** (1857-1936) établit pour la première fois la relation entre un gène et un enzyme. Les sujets atteints de l'alcaptonurie et souffrant de l'arthrite débilatante n'ont pas dans leur sérum l'enzyme connu sous le nom d'*homogentisate 1,2 désoxygénase*. Cet enzyme bloque le développement de la maladie et empêche que l'urine du malade noircisse au contact de l'air ambiant. Constatant que la transmission de cette maladie se fait chez l'homme en strict accord avec les lois de Mendel sur l'hérédité, Garrod suggère qu'elle est due à un gène unique dont l'activité anormale ne permet pas la synthèse de l'enzyme pré-cité. Plusieurs autres maladies génétiques (albinisme, cystinurie, pentosurie) sont apparemment dues à des causes similaires. *Donc, dès le début du vingtième siècle, on savait déjà qu'il y avait une relation de cause à effet entre les gènes et certains caractères héréditaires, notamment ceux qui concernent la transmission des maladies*

graves d'une génération à une autre. -Chez l'homme ou chez toute autre espèce vivante, la présence d'un gène, son absence ou même une anomalie de son activité *autorise* ou *inhibe* la synthèse de l'enzyme spécifique correspondant à une fonction particulière (et héréditaire) de l'être vivant en question. Mais cette assertion ne sera démontrée de façon certaine que quelques dizaines d'années plus tard.

Après de nombreuses années de recherche, d'abord sur la mouche drosophile puis sur les *mutants* d'une moisissure (la *Neurospora Crassa*) obtenus par irradiation aux rayons X, l'Américain **George Wells Beadle** (1903-1989), aidé d'abord par Boris Ephrussi puis surtout par **Edward Tatum**, formule en 1941 le fameux aphorisme « un gène - un enzyme », généralisé par la suite par « un gène - un polypeptide (protéine) ». Grâce aux travaux de Beadle et de Tatum, la rencontre entre la biochimie et la génétique est ainsi concrétisée. Désormais, on pourra dire que le *caractère héréditaire* - codé en tant qu'information dans le *gène* - s'exprime dans la vie de tous les jours grâce à la *protéine* dont la synthèse à l'intérieur de la cellule dépend directement de l'information contenue dans le gène en question. Au seuil des années 40, le rôle des chromosomes et des gènes dans la transmission et l'expression des caractères héréditaires semble relativement bien cerné. Il reste à déterminer quel pourrait être le véritable support (biochimiquement parlant) des *informations génétiques* présentes dans les chromosomes. Nombre de chercheurs pensent alors qu'il s'agit de protéines. **Fred Griffith** (1877-1941) et surtout **Oswald Avery** (1877-1955) vont démontrer qu'il s'agit de tout autre chose.

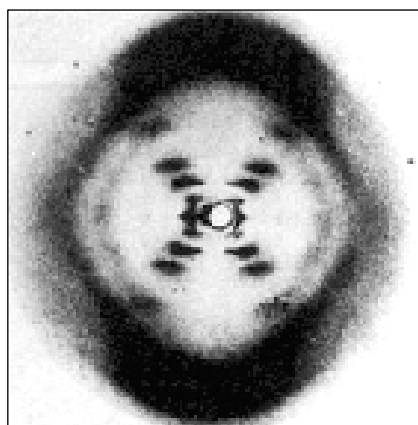
Grâce à l'étude de deux souches (R et S) de pneumocoques (qui sont des bactéries), Griffith montre qu'il existe un « **facteur transformant** » permettant à la souche R de « muter » en souche S. La bactérie R ne tue pas les souris. La bactérie S tue les souris, *sauf si on la désactive* (c'est-à-dire si on la tue) *en la chauffant*. Lorsque l'on injecte dans la souris une combinaison de souche R et de souche S *préalablement désactivée*, on devrait s'attendre à ce que la souris reste vivante. Or ce n'est pas le cas. La souris meurt et on découvre dans son organisme la présence de souche S *active* (inexistante au départ). Cette mutation est stable et définitive. Tout se passe comme si du *matériel génétique* passe de la souche S (pourtant désactivée) vers la souche R vivante en transformant cette dernière en souche S parfaitement virulente.

En 1944, **Oswald Avery**, **Colin McLeod** et **McLyn McCarthy** démontrent la nature biochimique du matériel génétique en reprenant les expériences de Griffith et en cherchant à isoler le fameux « facteur transformant ». Ce dernier n'est autre que l'**ADN** (Acide **Dé**soxyRibo**Nuclé**ique dont on connaît à l'époque l'existence mais dont on ignore quasi-totalement les propriétés génétiques et la structure). En effet, l'**ADN extrait de la souche S** suffit à lui seul à transformer *définitivement* les bactéries R (inoffensives) en bactéries S mortelles pour la souris. Malgré d'extraordinaires précautions prises lors de leurs expériences et les preuves quasi-irréfutables apportées à leur démonstration, les trois savants américains sont alors loin de réussir à convaincre leurs pairs que l'ADN est bien le support de l'hérédité. A la fin des années 40, le biochimiste d'origine autrichienne **Edwin Chargaff** (1905-1992) est l'un des rares à admettre la portée immense des travaux d'Avery et de son équipe. Il pense que l'ADN est probablement à l'origine de tous les mécanismes héréditaires et se lance à corps perdu dans l'étude des acides nucléiques. *Avec Avery et Chargaff, la chimie a rejoint définitivement la biologie dans l'explication des processus de l'hérédité. En 1950, que savons-nous de l'ADN ? Beaucoup de choses déjà. Notamment qu'il s'agit d'une molécule extrêmement complexe composée de sucres, de phosphates et de 4 (quatre) bases azotées : l'Adénine (notée A), la Thymine (notée T), la Cytosine (notée C) et la Guanine (notée G).*

Chargaff montre que le rapport **(A+T) / (C+G)** est variable selon les espèces mais reste constant pour tous les membres d'une même espèce. La molécule d'ADN est donc dotée d'une certaine spécificité et serait donc susceptible de contenir une information caractérisant une espèce donnée (en l'occurrence l'information génétique). Par ailleurs, le rapport C/G ou A/T est constant et égal à l'unité (1) quelle que soit l'espèce étudiée. Ce résultat signifie que, dans TOUT ADN, il y a autant de molécules de Cytosine que de Guanine et autant de molécules d'Adénine que de Thymine. Ces différents résultats seront plus tard largement exploités par Watson et Crick dans leur détermination de la structure de l'ADN (1953).

Parallèlement aux recherches menées par Avery, les études menées par le Groupe du Phage dirigé par **Max Delbrück** (1906-1981) et composé de plusieurs chercheurs éminents comme **Alfred Hershey** (1908-1997) ou **Salvador Luria** (1912-1991), permettent également de démontrer que c'est bien l'ADN qui est le support de l'information génétique. Le bactériophage (encore appelé phage) est un organisme de taille extrêmement faible susceptible de détruire les bactéries (d'où son nom). Il est composé d'une tête et d'une queue relativement longue. Dans la tête, on trouve une seule molécule d'ADN enrobée d'une couche de protéines. Le phage est incapable de se reproduire seul. Pour ce faire, le phage se fixe sur une bactérie, l'infecte puis lui transmet son matériel génétique. Grâce à la machinerie enzymatique de la bactérie infectée, le matériel génétique injecté va permettre de produire plusieurs centaines de nouveaux phages. A l'aide de phages dont l'ADN est marqué au *phosphore radioactif* et les protéines au *soufre radioactif*, Alfred Hershey et Martha Case constatent que les bactéries infectées pour la reproduction des nouveaux phages ne contiennent que du *phosphore radioactif* issu de l'ADN des phages « pères » : seul l'ADN a donc pénétré dans les cellules des bactéries et c'est bien lui qui supporte l'information génétique des phages.

Au début des années 50, pour prouver de manière irréfutable que l'ADN est bien le support de l'hérédité, il reste à déterminer sa *véritable* structure tri-dimensionnelle. De nombreux laboratoires vont s'y employer : en Angleterre, nous avons le Cavendish Lab. (avec James Watson et Francis Crick) et le King's College (avec Maurice Wilkins et Rosalind Franklin) ; aux Etats-Unis, plusieurs laboratoires sont en course, notamment celui du chimiste Linus Pauling (CALTECH). L'ensemble de la communauté scientifique soupçonne fortement que l'ADN a une structure hélicoïdale, mais, jusqu'en 1952, personne ne peut le prouver. L'autre problème à résoudre est de savoir comment se positionnent les molécules de bases azotées (les bases A, T, C et G) par rapport à cette structure. Au vu de l'extrême complexité de la molécule d'ADN, les moyens d'investigation disponibles à cette époque sont encore très limités. Une seule technologie semble alors convenir : la diffraction X. Les chercheurs français la possèdent mais, curieusement, semblent totalement se désintéresser de l'ADN. La venue de Rosalind Franklin au King's College va « booster » la recherche britannique. En effet, grâce aux connaissances acquises au CNRS français et malgré la présence de nombreux spécialistes du rayonnement X au Laboratoire Cavendish de Lawrence Bragg, elle est pratiquement la seule vraie spécialiste *opérationnelle* de la diffraction X en Angleterre ... Rosalind Franklin entretenait peu de relations avec les chercheurs masculins travaillant comme elle sur la structure de l'ADN, mais participait à pratiquement tous les colloques ou séminaires sur ce sujet. En novembre 1951, lors d'un colloque au King's College, elle décrit les deux formes A et B de l'ADN qu'elle avait isolées et sur lesquelles elle travaillait. Selon elle, la forme B (c'est-à-dire la forme hydratée) était indubitablement hélicoïdale, alors que la forme A (cristalline) pouvait l'être également. Elle disait aussi que la forme A devait pouvoir fournir beaucoup plus d'informations intéressantes sur l'ADN que la forme B. En fait, en travaillant beaucoup plus sur la forme A que sur la forme B, elle semblait ne pas se limiter à la seule détermination de la structure de l'ADN. A la suite de ce colloque où assistait James Watson, les chercheurs du King's College étaient invités au laboratoire Cavendish pour la présentation du premier « modèle » de la structure de l'ADN « concocté » par Watson et Crick. A l'instar de



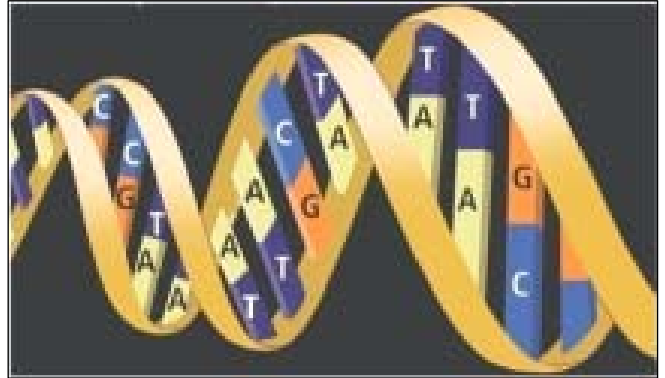
Linus Pauling, James Watson proposait pour l'ADN une structure hélicoïdale (à une seule hélice) avec les quatre bases A, T, C et G « pointant » vers l'extérieur de cette hélice. Rosalind Franklin contestait cette version en explicitant point par point les raisons scientifiques qui l'incitaient à penser que le modèle proposé était incorrect. James Watson, à 23 ans, était déjà Ph.D (Docteur ès Sciences). Il était fier et sûr de lui-même et les propos de Rosalind Franklin l'avaient probablement profondément vexé. Le 1er Mai 1952 Rosalind Franklin exposa aux rayons X pendant 100 heures (!) 20 fibres réunies de la forme B de l'ADN (la section globale de ces 20 fibres était plus faible que celle d'un cheveu parmi les plus fins). Le cliché de diffraction X de la forme B de l'ADN ainsi obtenu, fut appelé « **Photo 51** » par Rosalind Franklin (voir ci-contre). Elle ne le savait pas encore mais cette photographie allait révolutionner la science ! Pour un cristallographe spécialiste de la diffraction X, ce cliché montrait de manière irréfutable que l'ADN avait bien une **structure à double hélice**.

[Avec une telle structure, pour que les deux brins de la double hélice puissent être maintenus de manière stable, il est logique de penser que les bases A, T, C et G pointent vers l'intérieur du volume délimité par la double hélice et qu'elles sont reliées deux par deux de manière à constituer des espèces de barreaux maintenant et « rigidifiant » les deux brins de la double hélice. Dans l'hypothèse contraire, si ces bases « pointaient » vers l'extérieur, elles risqueraient de faciliter les réactions chimiques avec les autres molécules du milieu environnant, ce qui ne manquerait pas de dénaturer (voire de rompre complètement) la molécule d'ADN, faisant perdre à celle-ci sa qualité de support (nécessairement stable) de l'information génétique.]

Le traitement de cette Photo n° 51, ainsi que celui de quelques autres, avaient dû prendre beaucoup de temps à Rosalind Franklin car elle voulait aussi calculer les dimensions des brins de la double hélice. Ceci expliquait sans doute le fait que son premier article pour la revue « Nature » n'ait été remis à cette revue qu'en février 1953. Les nombreuses notes internes destinées à la direction du King's College étaient par contre régulièrement rédigées, au fur et à mesure de l'avancement de ses travaux. En tout état de cause, malgré qu'elle fût constamment absorbée par ses travaux expérimentaux, elle était quand même tout proche du résultat final : il lui suffisait sans doute de peu de temps pour assimiler les résultats expérimentaux des autres chercheurs (notamment ceux d'Erwin Chargaff) puis de concevoir - avec les informations qui lui étaient propres - une structure correcte pour l'ADN. Mais plusieurs événements survenus entre-temps allaient changer le cours des choses. Tout d'abord, la venue au laboratoire Cavendish de Peter Pauling (le fils de Linus Pauling) qui, en montrant le dernier modèle de structure de l'ADN proposé par son père (une triple hélice avec les bases pointant vers l'extérieur), annonçait à qui voulait l'entendre que l'équipe du CALTECH était sur le point d'atteindre ses objectifs. Pour faire gagner à tout prix un laboratoire du Royaume-Uni, un pacte d'alliance fut sans doute signé entre les deux laboratoires rivaux (le Cavendish Lab. et le King's College). En tout cas, une chose est aujourd'hui sûre et irréfutable : Début 1953, Maurice Wilkins (du King's College) remit à James Watson (du Cavendish Lab.) le fameux cliché n° 51 de Rosalind Franklin ainsi que toutes les notes internes écrites par cette dernière jusqu'en décembre 1952. Tout ceci, bien entendu, à l'insu de l'intéressée.

Nous étions alors en janvier 1953. James Watson et Francis Crick qui « séchaient » depuis presque un an, à la suite de l'échec de leur première proposition sur la structure de l'ADN, n'en demandaient pas tant ! La pièce maîtresse (et manquante) du puzzle qu'ils s'étaient constitués avec les résultats obtenus par les chercheurs de l'époque (notamment ceux de Chargaff sur les bases A, T, C et G et ceux de Delbrück et de Pauling sur la réplication de l'ADN) venait de leur être offerte « sur un plateau » par le laboratoire concurrent. Leur réaction fut extrêmement rapide. Au bout de six semaines seulement de « cogitation », le tout jeune (il n'avait alors que vingt-cinq ans) mais génial James Dewey Watson réussissait – à partir du fameux cliché n° 51 (mais probablement aussi à partir des remarques faites auparavant par Rosalind Franklin elle-même sur l'orientation des bases vers l'intérieur de la molécule d'ADN) – à élaborer une structure tridimensionnelle cohérente capable de résoudre pratiquement toutes les énigmes non encore expliquées concernant l'Acide DésoxyriboNucléique. L'image ci-contre montre la structure tridimensionnelle de l'ADN telle que l'a conçue James Watson (avec l'aide de Francis Crick) :

- L'ossature principale de l'ADN est constituée d'une double hélice dont les deux brins (représentés ci-contre par les deux rubans torsadés de couleur jaune) sont composés de sucres et de phosphates (Il s'agit en fait de deux chaînes de désoxyribose-phosphates). Ce résultat découle bien entendu de l'observation du cliché de diffraction X de Rosalind Franklin).



- Les éléments intéressants de la molécule d'ADN, c'est dire les bases Adénine, Thymine, Cytosine et Guanine (respectivement notées A, T, C et G) « pointent » tous vers l'intérieur de l'espace délimité par les 2 brins de la double hélice (C'était aussi une « idée » suggérée par Rosalind Franklin dès fin 1951).

- Il y a autant de molécules de A que de T et autant de molécules de C que de G (C'était un résultat expérimental obtenu quelques années plus tôt par Erwin Chargaff).

- L'idée originale propre à James Watson est qu'une base A de l'un des deux brins de la double hélice se trouve toujours liée à une base T de l'autre brin (et vice-versa). De la même façon, une base G se trouve toujours liée à une base C (et vice-versa). Les combinaisons A-T, T-A, G-C et C-G constituent en quelque sorte des « barreaux » permettant le maintien stable des deux brins de la double hélice. L'appariement des bases A & T et C & G ainsi que leur positionnement à l'intérieur de la molécule d'ADN sont donc une idée originale (et géniale) de James Watson qui va permettre d'expliquer la réplication de l'ADN.

*[Après la découverte de la structure de l'ADN, on saura que le nombre et l'ordre des bases A, T, C et G disposées le long des deux brins de la double hélice correspondent à l'information génétique codée dans l'ADN. Les possibilités offertes par l'agencement des bases sont énormes : 4^n pour une séquence de n bases, soit plus d'un million de combinaisons possibles pour une séquence de 10 bases seulement ! Un gène donné d'un organisme vivant quelconque correspond en fait à un « tronçon » plus ou moins important de la double hélice de l'ADN, dans lequel les (paires de) bases sont agencées de manière spécifique à chaque gène. L'ensemble des gènes de cet organisme (présents dans tous les ADN contenus dans tous les chromosomes) est son **génome**.]*

La propriété qu'avaient les gènes de se répliquer par eux-mêmes constituait une énigme ayant suscité de nombreuses théories explicatives. En 1940, Pauling et Delbrück suggéraient que la réplication des gènes (c'est à dire *in fine* celle de l'ADN qui était leur support) pouvait se faire grâce à une structure intermédiaire (un « moule en négatif » en quelque sorte) dont le moulage produirait à son tour une structure identique à l'original. *[Dans la structure de l'ADN proposée par Watson et Crick, une base A se trouvant sur un des deux brins de la double hélice fait toujours face à une base T de l'autre brin. Il y a également le même rapport de complémentarité entre les bases C et G. Du fait de ces appariements A-T et C-G, chacun des deux brins de la double hélice est donc exactement le complémentaire (ou le « moule en négatif » ou encore la matrice) de l'autre. Pour se répliquer (un ADN donnant deux ADN qui lui sont identiques), l'ADN d'origine s'ouvre en deux dans le sens de la longueur (exactement comme si on tire sur une fermeture « Eclair »), par la rupture des liaisons hydrogène des paires A-T et C-G. Les deux brins de la double hélice se séparant ainsi, deviennent chacun une matrice pour la synthèse du brin complémentaire, aboutissant ainsi à la formation de deux nouvelles molécules qui sont à la fois identiques entre elles et identiques à la molécule initiale.]*

James Watson (25 ans) et Francis Crick (37 ans) publièrent en mars 1953 un article retentissant sur « leur » découverte de la structure de l'ADN dans le **numéro 171** de la prestigieuse revue « **Nature** ». Cette publication ne s'était pas faite sans mal. L'éditeur de « Nature » qui était à cette époque Sir John Maddox, rechignait à publier cet article, d'une part, parce qu'aucun travail expérimental ne l'avait étayé et, d'autre part, parce qu'il (John Maddox) avait déjà en sa possession, un autre article *traitant de la double hélice* et écrit par Rosalind Franklin *avant* l'article de Watson et de Crick. A la question que leur posait Sir John Maddox sur la relation entre leur article et les travaux de Rosalind Franklin, Watson et Crick répondirent par cette courte phrase : « Nous étions stimulés par une connaissance générale de son travail (à Rosalind Franklin, NdR) ». Devant le quasi-refus de Sir John Maddox,

Watson et Crick appelèrent à leur rescousse les « patrons » du Cavendish Lab. et du King's College, en l'occurrence Lawrence Bragg et J.T. Randall. Ceux-ci tombèrent finalement d'accord pour publier dans le même numéro 171 de « Nature » trois (3) articles dans l'ordre suivant : en premier, l'article de Watson et Crick, en deuxième, un article de Maurice Wilkins et de son équipe et enfin, en troisième position, celui de Rosalind Franklin et de Raymond Gosling traitant de la structure en double hélice d'un composé dérivé de l'ADN. L'ordre de publication avait son importance : l'article à caractère expérimental de Rosalind Franklin publié en 3ème position apparaissait ainsi comme *postérieur* à l'article de Watson et Crick tout en justifiant de *manière expérimentale* le contenu de celui-ci. Questionné à ce sujet en 2003, Sir John Maddox, désabusé, répondit : « And I, as an editor, would have smelled a rat at that. » (Traduction libre : « Et moi, en tant qu'éditeur, j'aurais flairé quelque chose de louche dans tout cela. »)

[Quelques dizaines d'années plus tard, plusieurs scientifiques (dont quelques Français pour le moins antiféministes) tentaient (mais vainement) de minimiser le rôle du cliché X de Rosalind Franklin dans la découverte par Watson et Crick de la structure de l'ADN. C'était vite oublier qu'il fallait la « science » de Rosalind Franklin pour pouvoir obtenir, au début des années cinquante, un cliché X aussi « parfait ». En effet, le (grand) laboratoire Cavendish où travaillaient Watson et Crick était celui du Prix Nobel Lawrence Bragg, grand spécialiste des rayons X. Maurice Wilkins du King's College était également un vieux routier de la diffraction X. Et pourtant, aucun de ces « pros » des rayons X n'était capable de « sortir » un cliché de l'ADN lisible et exploitable ! Il fallait les connaissances approfondies de Rosalind Franklin de l'appareillage X ainsi que sa patience et sa rigueur dans la préparation et la purification des échantillons d'ADN pour que de tels clichés X puissent être obtenus.]

Celui qui a le plus contribué à la découverte de la structure de l'ADN était probablement le biochimiste américain James Watson. L'Anglais Francis Crick, le co-signataire du fameux article dans la revue « Nature », était certainement beaucoup moins brillant que son jeune collègue puisque, au début de sa collaboration avec James Watson (et malgré ses 35 ans révolus), il n'avait pas encore soutenu sa thèse de doctorat. Mais Francis Crick allait se rattraper par la suite. En effet, dès la fin des années 50, sur la lancée de la découverte de la structure de l'ADN, il promulgua sa propre théorie sur les gènes. De nombreux laboratoires (surtout américains) tentèrent aussitôt de mettre celle-ci en pratique par des manipulations génétiques plus ou moins réussies. En 1970 Francis Crick finalisa sa théorie et l'intitula de façon un peu pompeuse « **Dogme Central de la Biologie Moléculaire** ». Ce « Dogme Central » n'aurait été qu'une théorie parmi tant d'autres si elle n'était pas – pour notre malheur – à l'origine de tous les « Organismes Génétiquement Modifiés » (**OGM**) existants. Mais ceci est une autre histoire (que vous lirez par ailleurs dans la suite de ce dossier).

En mars 1953, Rosalind Franklin était appelée à donner son accord au modèle de structure de l'ADN proposé par Watson et Crick. Constatant que ce modèle correspondait parfaitement avec ce qu'elle-même pensait, elle n'a pas hésité une seconde pour dire - avec la franchise qui la caractérisait - qu'elle était convaincue de l'exactitude de cette structure (ce qui avait totalement surpris James Watson qui s'attendait au pire). Bien qu'elle ne le montrât pas, elle devait être terriblement déçue que John Watson et Francis Crick aient pu la devancer. Néanmoins, elle ignore (ou feignit d'ignorer) jusqu'à sa mort en 1958 que cette découverte n'avait été possible que grâce à sa désormais fameuse **photo 51** de la forme B de l'ADN. Après tous ces événements, elle décida de quitter le King's College pour le Birbeck College où on lui offrait la responsabilité d'un laboratoire de recherche. La direction du King's College accepta cette mutation à la condition expresse qu'elle renonçait *définitivement* à travailler sur l'ADN. Afin de pouvoir s'éloigner de l'ambiance détestable du King's College, Rosalind Franklin dut répondre par l'affirmative à cet ultimatum.

*Ce fut ainsi que le chercheur qui connaissait expérimentalement le mieux la molécule d'ADN fut contraint de cesser toute recherche fondamentale sur cette molécule. Il était probable que si Rosalind Franklin – dont on connaît maintenant l'extrême rigueur dans l'interprétation des résultats de ses propres travaux comme, d'ailleurs, ceux des autres chercheurs - avait pu continuer à étudier l'ADN (et les gènes), la science mondiale n'aurait pas été autant soumise à cette pensée unique ou à ce paradigme professé(e) durant des décennies par James Watson, Francis Crick ou leurs adulateurs. Cette pensée unique allait aboutir à la course effrénée aux manipulations génétiques de toutes sortes que nous avons connues (et connaissons encore). Après la découverte de la structure de l'ADN en 1953, ce fut la promulgation du « Dogme Central » en 1970 suivie quasi-immédiatement après du lancement d'une myriade de Plantes et d'autres Organismes Génétiquement Modifiés. Le seul vrai programme international de recherches fondamentales sur les gènes ne fut lancé qu'en 1990. Il s'agissait bien entendu du « **Human Genome Project** » qui a coûté la bagatelle de 3 milliards de dollars aux contribuables américains et dont les résultats obtenus à la fin du programme (en 2003), étaient d'une importance capitale pour les recherches actuelles et futures dans le domaine de la biologie et de la biogénétique. La somme des résultats obtenus par le « Human Genome Project » était immense et les conséquences qu'on pouvait en retirer étaient nombreuses et variées. Pour être concis, sans toutefois trahir l'esprit des conclusions émises par les dirigeants de ce programme (auquel avaient participé les plus éminents chercheurs de huit pays différents), on pouvait résumer celles-ci par les mots suivants : « Nous connaissons encore trop peu l'ADN, les gènes, les protéines ou toutes ces entités qui donnent et font la vie pour pouvoir jouer sans risque aux apprentis sorciers ».*

Au Birbeck College, Rosalind Franklin travaillait donc – avec un certain succès - sur les virus du tabac. En 1956, lors d'une escalade du Mont Kinley, elle ressentit les premiers symptômes du cancer qui allait l'emporter deux ans plus tard à l'âge de 37 ans. Ironie de l'histoire, peu de semaines après son décès, ses travaux furent présentés pour la première fois au public, à l'Exposition Universelle de Bruxelles (1958). Durant les dernières années de sa vie, elle eut l'occasion de travailler avec Aaron Klug (le futur Prix Nobel de Chimie 1982). Jusqu'à sa mort en 1958, elle n'a jamais su (ou voulu savoir) que l'élaboration de la structure de l'ADN par les chercheurs du Cavendish Lab. n'avait été possible que grâce à l'« emprunt » (pour ne pas dire le « vol caractérisé ») de son fameux cliché n° 51 de diffraction X, perpétré par Maurice Wilkins au profit de James Watson et de Francis Crick. En 1962, James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins reçurent le Prix Nobel de Physiologie et de Médecine pour leur découverte de la structure de l'ADN. Dans leurs discours de remerciement, aucun des trois n'a daigné évoquer une seule fois le nom de Rosalind Franklin. Pire : en 1968, dans la première version de son livre « **La Double Hélice** », James Watson présentait Rosalind Franklin comme une simple « sous-fifre » de Maurice Wilkins, bien peu féminine et dénuée d'intuition et de pensées scientifiques correctes. Tout se passait comme si James Watson en rabaisant Rosalind Franklin, cherchait à minimiser la contribution de cette dernière à la découverte de la structure de l'ADN. Comme pour répondre indirectement à James Watson, Aaron Klug (futur Prix Nobel de Chimie) publia la même année dans la revue « Nature » un article sur le véritable rôle de Rosalind Franklin dans cette découverte. D'autres scientifiques – comme la cristallographe Ann Sayre – devant une telle absence d'éthique et la « muflerie » caractérisée de James Watson, écrivirent de véritables pamphlets dirigés contre ce dernier. Néanmoins, parce qu'elle-même ne fut pas lauréate d'un quelconque Prix Nobel (*Le Prix Nobel n'est jamais attribué à titre posthume*), Rosalind Franklin – au contraire de James Watson et de Francis Crick – resta longtemps ignorée du grand public, voire d'une partie des scientifiques de la nouvelle génération. Sa « réhabilitation » ne survint vraiment qu'au début des années 2000, au moment même où – pour de multiples raisons - le « Dogme Central » de Francis Crick perdait beaucoup de son pouvoir de fascination.

Aujourd'hui, de nombreux hôpitaux, universités et laboratoires de biologie aux Etats-Unis et en Grande- Bretagne portent le nom de Rosalind Franklin. La recherche britannique qui « snobait » cette jeune femme dans les années 50 parce qu'elle était « trop française » ou trop étrangère à ses traditions, la porte maintenant aux nues. Un « Rosalind Franklin Award » doté d'un prix annuel de 30.000 £ est créé depuis peu par la Royal Society pour récompenser les meilleures scientifiques-femmes. Mais c'est sur le réseau Internet qu'elle est devenue particulièrement populaire. Il n'existe pratiquement plus de sites WEB à vocation scientifique où on ne trouve pas une ou plusieurs pages parlant de Rosalind Franklin. Oubliées les années où pour faire allégeance au « grand maître » James Watson, on osait à peine mentionner le nom de Rosalind Franklin quand on évoquait la structure de l'ADN (Pour se « dédouaner », certains n'hésitaient guère à ajouter qu' « après tout, elle n'était qu'une simple assistante de Maurice Wilkins ») ! Par un mouvement de vases communicants bien compréhensible, plus la renommée de Rosalind Franklin croît (surtout dans les pays anglo-saxons) et plus la réputation du trio « James Watson – Francis Crick – Maurice Wilkins » s'enfonce un petit peu plus dans le marécage de « l'absence d'éthique ». Ces trois-là qui sont - qu'on le veuille ou non - à l'origine de l'une des plus grandes découvertes scientifiques du vingtième siècle (sinon la plus grande !), doivent se sentir quelque peu gênés à chaque fois qu'ils lisent sur leurs propres cartes de visite ces mots « Prix Nobel de Médecine/Physiologie 1962 ». Pourtant cette année-là, à Stockholm, lors des discours de fin de cérémonie, il leur aurait été tellement plus simple de dire « Merci » à une collègue qui les avait bien aidés dans leurs travaux (surtout lorsque, pour cause de décès, elle n'était plus là pour contester le Prix Nobel qui leur a été décerné). Ils ne l'ont malheureusement pas fait, et c'est tant pis pour eux !

En 2003, à Lyon, lors du Forum Biovision célébrant le cinquantenaire de la découverte de la structure de l'ADN, devant un parterre de trente Prix Nobel (dont James Watson), notre ancien Ministre de la Recherche - la spationaute Claudie Haigneré - rendit un vibrant hommage à Rosalind Franklin, le seul nom de son discours de six pages qui ne correspondît à aucun Prix Nobel attribué. La même année, les productions américaines Nova (en collaboration avec CNRS/Images, France 2 et la BBC) sortit le téléfilm « Secret of Photo 51 » (traduction littérale : « le Secret de la Photo 51 » ; titre de la version française (diffusée dans l'émission « Contre courant » début 2004) : « Rosalind Franklin et la véritable découverte de l'ADN »). Ce documentaire réalisé par Gary Glassman (avec, pour les commentaires, la voix de Sigourney Weaver dans la version originale et celle de Stéphane Paoli dans la version française) racontait avec force détails la découverte de la structure de l'ADN et où tous les acteurs de ce mélodrame ont été interviewés [à l'exception notable de Rosalind Franklin (morte prématurément), de James Watson et de Francis Crick (les deux derniers pour cause de refus de médiatisation)]. Le principal témoin à charge contre le duo James Watson / Francis Crick était certainement Sir John Maddox, le directeur de la revue « Nature » au moment des faits. Seul des trois co-lauréats du Prix Nobel de Médecine/Physiologie 1962 à accepter de répondre aux questions, Maurice Wilkins a su rester digne, tout en chargeant quelque peu James Watson sur quelques contre-vérités à l'égard de Rosalind Franklin que celui-ci se complaisait à inclure dans son ouvrage « La double hélice ».

La découverte de la structure de l'ADN fut à l'origine de la course aux OGM. Avec cette découverte, l'ensemble des media et nombre de scientifiques (dont James Watson et Francis Crick) ont cru que les secrets de la vie venaient d'être dévoilés aux hommes. Pour la communauté scientifique internationale, les co-lauréats du Prix

Nobel de Médecine/Physiologie 1962 étaient les héros de la science moderne. James Watson devint multimillionnaire (en dollars) grâce à son livre « La double hélice » paru en 1968. L'année de la mort de Rosalind Franklin (1958), Francis Crick fit paraître le premier jet de sa théorie sur les gènes. En 1970, cette théorie devint officiellement le « Dogme Central de la Biologie Moléculaire » et allait servir de base à toutes les manipulations génétiques que nous connaissons. C'était la théorie de référence, du moins jusqu'au moment où les premiers résultats du programme « Human Genome Project » furent publiés en 2001. Les énormes différences entre ces résultats et ce qu'avait prévu le « Dogme Central » remettaient totalement en cause cette théorie et laissaient planer de sérieux doutes sur les « fruits » de celle-ci, c'est-à-dire les OGM.

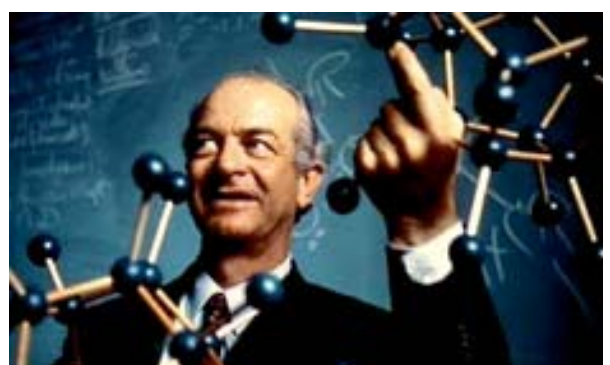
Les principaux acteurs (autres que Rosalind Franklin) de la course à la Découverte de la Structure de l'ADN



Francis Crick (à gauche : dans les années 50 ; à droite : récemment) **James Watson** (à gauche : dans les années 50 ; à droite : récemment)



Maurice Wilkins (à gauche : dans les années 50 ; à droite : récemment)



Linus Pauling (Prix Nobel de Chimie & Prix Nobel de la Paix)

Avant de vous commenter le « Dogme Central » de Francis Crick, faisons quelques brefs rappels sur les OGM.

Qu'est-ce qu'un OGM ?

La définition suivante est celle qui a été donnée dans le fascicule sur les OGM édité en 2001 par le Ministère de la Recherche : « *Un organisme génétiquement modifié (OGM) est un organisme vivant – micro-organisme, végétal ou animal – ayant subi une **modification non naturelle** de ses caractéristiques génétiques initiales, par **ajout, suppression ou remplacement** d'au moins un **gène**. L'opération correspondante est dite **transgenèse**. Elle peut s'effectuer aussi bien sur des cellules germinales (gamètes) transmettant la modification à la descendance que sur des cellules somatiques (non reproductrices). Dans ce cas, le caractère modifié n'est pas transmissible.* »

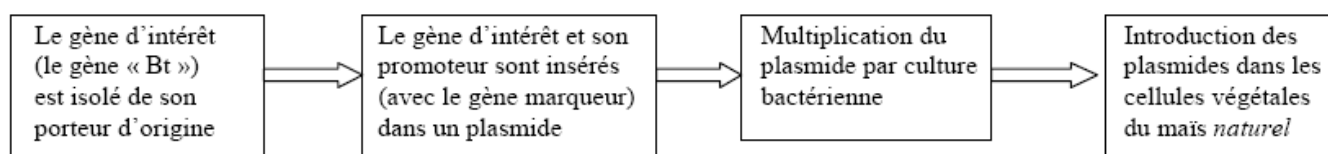
Quelques dates importantes de la Biologie Moléculaire après la découverte de la structure de l'ADN (avec définition des termes techniques utilisés)

- En **1965**, les Français François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod reçoivent le Prix Nobel pour la découverte des « **ARN messagers** » et de la régulation génétique. (Le **mRNA** ou l'**ARNm** - « **Acide RiboNucléique messenger** » - sert de matrice pour la formation des protéines exprimant le caractère héréditaire codé dans le gène).
- La même année, on découvre les « **enzymes de restriction** » qui sont des protéines capables de découper avec précision l'ADN, permettant ainsi d'établir une cartographie exacte des chromosomes.
- En **1966**, le **code génétique** est élucidé à partir d'études initialement réalisées par Francis Crick et G. Gamow. (Le **code génétique** est un ensemble de règles de correspondance entre les « messages » inscrits dans l'ADN et les protéines aux fonctions déterminées.).

- En **1968**, une équipe française découvre la capacité de certaines bactéries du sol à provoquer l'apparition de *propriétés métaboliques nouvelles* dans les espèces végétales. (NdIR : Cette découverte donnera – quelques années plus tard – aux scientifiques américains l'idée de transférer le gène « tueur de chenilles » de la bactérie du sol **Bt**, à certaines plantes comme le maïs.).
- **1973** : Première application de la **transgénèse** à un micro-organisme, l'*Escherichia Coli*. La même année, applications de la transgénèse sur le tabac et la souris. (La **transgénèse** est un ensemble de techniques visant à introduire de façon stable un gène étranger (**transgène**) dans le génome d'un organisme hôte en vue de produire un organisme génétiquement modifié ou de déplacer un gène à l'intérieur du même organisme puis à le faire exprimer dans son nouvel environnement.).
- **1974** : Débuts du **génie génétique** avec la mise au point du clonage des gènes. La même année, découverte de la capacité des **plasmides** à transférer des propriétés à des végétaux. (Le **génie génétique** est un ensemble de techniques permettant, de manière contrôlée, l'étude et la modification des gènes, qu'il s'agisse de leur isolement, de transferts ou de modification de l'expression de certains gènes. Le génie génétique correspond en termes « savants » à ce que nous appelons « manipulations génétiques ». Le **plasmide** est un élément génétique stable, composé d'une molécule d'ADN, en général circulaire, capable de se répliquer de façon autonome, en particulier indépendamment du génome, dans la cellule d'origine ou dans une cellule hôte. Un plasmide est souvent utilisé pour transférer un fragment d'ADN ou un gène étranger.).
- **1983** : Premiers plants de tabac transgéniques. La même année, mise au point de la technique **PCR** qui permet *in vitro* l'amplification du matériel génétique. (Le **PCR** – ou « Polymerase Chain Reaction » – est une technique de biologie moléculaire d'amplification génique. Elle permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis, même en quantité infime dans un mélange, puis de le multiplier rapidement.).
- **1985** : Apparition du colza, du peuplier et du coton transgéniques
- **1990** : Premières graminées transgéniques dont le maïs
- **1994** : Commercialisation de la première plante transgénique : tomate (américaine) à conservation prolongée.
- **1997** : Première autorisation de la culture d'une plante transgénique en France : maïs Bt résistant aux chenilles d'un papillon, la pyrale.

« Création » d'une plante transgénique : L'exemple du MAÏS Bt

Le ***Bacillus thuringiensis*** (en abrégé **Bt**) est une bactérie du sol qui produit une *toxine insecticide naturelle* à laquelle seuls certains insectes seraient sensibles. Le **Bt** tue en particulier la chenille d'un papillon (la pyrale) qui détruit les plants de maïs. On a découvert que la bactérie **Bt** possédait un gène dans son organisme qui induisait la production de la toxine en question. L'idée simple est d'isoler ce gène (que nous appellerons dans la suite du texte « gène Bt »), de le multiplier, puis de le transférer dans l'organisme des plantes de maïs *naturel* afin que le maïs ainsi *génétiquement modifié* puisse générer *lui-même* la toxine tueuse des chenilles de la pyrale. Lorsque l'on désire « transférer » à une plante *naturelle* une propriété métabolique particulière qu'elle ne possède pas encore, la première phase consiste à identifier et à caractériser le gène - appelé **gène d'intérêt** - responsable de cette propriété. Dans le cas du maïs, cette propriété correspond à la production de la toxine tueuse des chenilles de la pyrale et le gène d'intérêt induisant cette propriété se trouve à l'origine dans la bactérie **Bt**. Le gène est isolé de son porteur d'origine, puis *multiplié* selon une opération appelée « clonage d'un gène ». Une construction est ensuite réalisée. Elle comporte le gène d'intérêt et l'environnement nécessaire à son insertion dans l'organisme d'accueil (notamment un **promoteur**). (NDLR : « le **promoteur** est une courte séquence d'ADN se trouvant en amont d'un gène et qui permet à la propriété induite par ce gène de s'exprimer ») Un autre **gène** dit **marqueur** peut également y être intégré afin de trier et de localiser plus aisément - en fin d'opération - les « individus » susceptibles d'exprimer le transgène. Cet ensemble (gène d'intérêt + promoteur + gène marqueur) est inséré dans un **plasmide** pour être multiplié (par exemple, par culture bactérienne). (NdIR : le **plasmide** est un élément génétique stable, composé d'une molécule d'ADN, en général circulaire, capable de se répliquer de façon autonome - et indépendamment du génome - dans la cellule d'origine ou dans une cellule hôte. Un plasmide est souvent utilisé pour transférer un gène étranger dans la cellule d'accueil.) Le plasmide va être injecté directement dans la cellule végétale naturelle à l'aide d'une micro-seringue, ou par d'autres moyens, mécaniques, chimiques ou biologiques. Un de ces moyens est la **biolistique** qui consiste à bombarder des cellules végétales hôtes par des particules microscopiques de tungstène enrobées d'ADN (c'est-à-dire de plasmides) afin d'introduire dans ces cellules végétales des gènes étrangers.



Il reste alors à tester l'efficacité de la manipulation, c'est-à-dire à vérifier que le gène a été introduit dans un des chromosomes de l'organisme hôte et qu'il s'exprime correctement. Pour cela, on vérifie par analyse que la protéine qu'il code est bien produite (le gène marqueur introduit en début d'opération facilite cette vérification). Dans le cas du maïs Bt, cette protéine correspond à la toxine tueuse des chenilles de la pyrale. Les essais « grandeur nature » étant toujours nécessaires, on commence par cultiver en serre ce maïs transgénique Bt, puis on vérifie qu'il est bien résistant aux chenilles de la pyrale. S'il l'est effectivement, on passe à l'étape suivante qui est sa mise en culture *réelle* (en champs et à l'air libre). Des tests censés être très difficiles vont alors être faits pour contrôler l'impact de sa culture sur l'environnement et vérifier si les grains de maïs transgéniques Bt ainsi obtenus sont effectivement propres à la consommation (selon les normes américaines).

*Aux Etats-Unis, tous ces tests ont été passés avec succès (selon les critères définis par l'administration américaine) et à partir du milieu des années 90, les paysans américains se mettaient à cultiver massivement le maïs transgénique Bt... jusqu'à ce jour de mai 1999 où un article de la revue « Nature » révéla que le maïs Bt ne tuait pas que les chenilles de la pyrale mais également (et de manière complètement imprévue) le papillon migrateur **monarque**. En Europe, ce fut un tollé général de la part des écologistes. Le doute était désormais entré dans les esprits. L'opposition aux OGM - qui existait déjà - se renforça notablement depuis cette date*

Mais le maïs transgénique n'est pas la seule PGM qui soit cultivée de manière massive. Il y a aussi le colza, le coton, le soja et quelques autres (dont le riz). Selon un rapport récent de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui n'a nullement la vocation d'exagérer ses chiffres, en 2004, 810.000 km² (c'est-à-dire une fois et demie la superficie totale de la France) de terres cultivables dans le monde sont recouverts – *volontairement* ou *involontairement* - de *plantes génétiquement modifiées*. Le mot « *involontairement* » que nous venons d'utiliser prend toute sa signification quand on connaît l'importance du phénomène de « contamination » provoquée par les cultures de plantes *transgéniques*. En effet, le vent, les insectes et l'homme lui-même (avec ses différents moyens de transport), véhiculent le pollen et les germes des *plantes génétiquement modifiées* sur de très grandes distances. Ce pollen et ces germes, en se déposant sur les plantes *naturelles* rencontrées en chemin, provoquent irrémédiablement et selon des processus encore mal connus, la mutation de ces dernières en autant de plantes transgéniques.

Pour ceux qui nient encore cette évidence constatée par les scientifiques du monde entier, citons cet extrait du livre « *Petit miracle et autres essais* » de **Barbara Kingsolver**, biologiste, journaliste et romancière (très) connue aux Etats-Unis : « *Récemment, j'ai entendu Joan Dye Gussow, qui étudie et écrit sur l'énergie, l'économie et les aberrations de la production alimentaire mondiale, parler de certains de ces problèmes au cours d'une interview à la radio. Elle faisait allusion au fait alarmant que le pollen du maïs génétiquement modifié contamine si rapidement tous les autres maïs que bientôt nous n'aurons peut-être plus de maïs naturel nulle part sur le sol des Etats-Unis. « C'est un poing dans l'oeil de Dieu, a-t-elle dit, en ajoutant avec un petit rire triste : et je ne suis même pas vraiment croyante. ».* Quel que soit ce à quoi vous croyez – que Dieu soit pour vous le grand horloger qui a mis au point les rouages complexes de ce monde en sept jours ou en sept milliards de jours -, vous seriez bien avisé de croire l'histoire du poing. »

Le plus terrible dans cette histoire est que les champs de maïs naturel qui, au départ, ne sont que faiblement « contaminés » par le maïs transgénique du voisinage, ne voient *jamais* cette contamination régresser. Bien au contraire. Tout se passe comme si la contamination ne se fait que dans un seul sens (des plantes transgéniques vers les plantes naturelles), même si statistiquement le pollen du maïs naturel a autant de chances d'atteindre le maïs transgénique que le pollen de ce dernier dans son voyage inverse. En d'autres termes, on n'a pas encore observé de phénomène d'« auto-décontamination » *naturelle* des plantes accidentellement contaminées par les OGM. Un champ de maïs transgénique transformera *tôt ou tard*, de manière *irrémédiable* et *irréversible* tous les champs de maïs *naturel* avoisinants en autant de champs de maïs transgénique. La **biodiversité** (c'est-à-dire la diversité des espèces vivantes et de leurs caractères génétiques) qui caractérise la Nature, en prend ainsi un (sérieux) coup. Dans quelques années, il n'y aura plus sur le sol américain que du maïs transgénique. Les nombreuses variétés de maïs naturel qui y subsistent encore auront alors tous disparu. Comme les prédateurs du maïs transgénique ne sont plus les mêmes que ceux du maïs naturel, les écosystèmes au niveau des champs de maïs américains auront également changé. La toxine tueuse de chenilles qui était générée *au niveau du sol* par la bactérie Bt, est générée maintenant *quelques dizaines de centimètres plus haut* par le plant de maïs. Elle se retrouve ainsi dans le pollen, à la portée de tout ce qui vole (comme par exemple, le papillon migrateur monarque). Ce pollen transgénique en se déposant sur des plantes sauvages (autres que le maïs) risque également de les transformer en plantes *mutantes* aux propriétés imprévisibles.

Le « DOGME CENTRAL DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE »

Apparu en 1958, puis revu et corrigé en 1970, le « Dogme Central » est l'oeuvre de Francis Crick, l'un de ceux qui ont découvert la structure moléculaire de l'ADN. La théorie de Crick comporte une **prémisse** (c'est-à-dire une proposition d'où découle une conséquence fondamentale) qui dit que l'**ADN** et sa structure moléculaire en double

hélice est **l'agent exclusif de l'hérédité** pour tout être vivant végétal, animal ou humain. Cette prémisse laisse penser que le génome de tout organisme (représenté par l'ensemble de ses gènes contenus dans la molécule d'ADN) **suffit** pour définir et exprimer la **totalité** des caractères héréditaires de cet organisme.

Comme l'a écrit le biochimiste **Barry Commoner** en 2002, la prémisse de la théorie de Crick est contredite par « le poids des faits » (en l'occurrence, les résultats obtenus par le « Human Genome Project » qui - à cause du peu de différence entre le nombre de gènes de l'organisme humain (30 à 35.000) et celui du plant de moutarde (26.000) ou celui de la souris (environ 30.000) - démontrent par l'absurde que les gènes *seuls* ne peuvent pas « exprimer » tous les caractères héréditaires propres à un organisme vivant). Autrement dit, si le nombre de gènes est faible par rapport au nombre réel de caractères héréditaires développés par un organisme comme celui de l'homme, cela sous-entend que d'autres facteurs (comme l'environnement dans lequel se trouvent les gènes) participent également à l'élaboration de ces caractères héréditaires. Ainsi, lorsque l'on transfère un gène qui développe une certaine propriété dans un organisme donné vers un autre organisme, il n'est pas sûr qu'il continue à développer exactement la même propriété dans l'organisme d'accueil. Pire, il est fort possible qu'il va en développer bien d'autres dont, *a priori*, on ne peut pas prévoir la portée. Or depuis trente ans, toutes les recherches en génie génétique partent du principe que *le gène d'intérêt* que l'on transfère d'un organisme à un autre, ne développe dans l'organisme d'accueil que la fonction pour laquelle on cherche à le transférer (application directe du principe d'**unicité** et d'**universalité** des gènes de la théorie de Crick). Ceci est malheureusement inexact, même dans les cas de PGM déjà cultivées à grande échelle. Reprenons l'exemple du gène « tueur de chenilles » de la bactérie Bt transféré au maïs. Il est probable que ce gène provoque au niveau du plant du maïs transgénique la création de certains caractères héréditaires non encore élucidés (qui expliquent par exemple cette faculté surprenante de contamination vis à vis des autres plantes). Le « coup de chance » (qu'on peut qualifier d'inouï) est que la toxine (ou le poison) qui tue les chenilles de la pyrale, se retrouve partout dans le plant du maïs Bt (y compris dans le pollen) **sauf** (heureusement) dans les grains que nous mangeons ...

La première proposition de la théorie de Crick (que Barry Commoner qualifie d'« extravagante ») et que nous venons de décrire (et de commenter), stipule en fait que les gènes contenus dans la structure de l'ADN ont « un pouvoir de contrôle *unique, absolu et universel* sur la totalité de l'hérédité de *toutes les formes de vie existantes* » ! Selon Crick, afin d'assurer ce contrôle, les **gènes** ont besoin de piloter la synthèse des **protéines** qui constituent les structures internes des cellules et qui catalysent (ou induisent) les processus chimiques nécessaires à l'expression des caractères héréditaires spécifiques de l'organisme. Cette proposition de Crick reliant le gène à la protéine associée est communément appelée « *Sequence Hypothesis* » (que l'on pourrait traduire par « *Hypothèse de la Séquence* »).

En fait, il existe une certaine similarité entre un gène et une protéine. Tous les deux sont des molécules linéaires composées d'une **séquence** de molécules de base disposées linéairement selon un certain ordre. Pour un **gène** de l'ADN, ces molécules de base sont constituées de quatre (4) types de **bases** différentes (ce sont les fameuses bases A, C, T et G). Pour une **protéine**, les molécules de base appartiennent à vingt (20) types d'**acides aminés** différents. Un gène se distingue d'un autre par l'ordre linéaire et précis (c'est à dire la séquence) dans lequel les quatre types différents de bases apparaissent dans la molécule d'ADN. En fait, le gène est un « tronçon » ou un « segment » d'un brin de la double hélice de la molécule d'ADN. Les quatre types de bases peuvent être arrangés selon de nombreuses séquences possibles. Une séquence donnée de bases représente donc l'« information génétique » codée dans le gène correspondant.

De la même façon, une protéine donnée se distingue d'une autre par la séquence spécifique des vingt types d'acides aminés qui la constitue. La structure *linéaire* du gène et de la protéine facilite le passage de l'un à l'autre. La séquence des bases du gène ne constitue qu'un code gouvernant la synthèse de la séquence des acides aminés de la protéine associée. En fait le passage du gène à la protéine ne se fait pas directement. Il existe une étape intermédiaire constituée par l'**ARN messager** (découvert par les Français Jacob, Lwoff et Monod). L'information génétique contenue dans la séquence des bases du gène est « transcrite » dans une séquence de nucléotides **ARN** (Acide RiboNucléique) qui, à son tour, va transférer le code du gène sur le site où va se former la **protéine** associée. L'ARN messager transmet le code du gène en constituant une sorte de matrice où toute l'information génétique est présente, et détermine ainsi la position relative des acides aminés dans la séquence de la protéine. Selon Crick, il existe une **correspondance bi-univoque** entre un gène et la protéine associée. Dans tout organisme vivant, il y a donc une correspondance « de un à un » entre le nombre total de gènes et celui des protéines. Comme les gènes des organismes vivants (quels qu'ils soient) sont toujours constitués des quatre *mêmes* types de bases, le code génétique – d'après Crick – ne peut qu'être **universel**. Un même gène doit *toujours* conduire à la même protéine. Avec Crick, la notion d'espèces s'estompe et est remplacée par le principe d'universalité des caractères héréditaires. Modifier génétiquement un organisme quelconque (animal ou végétal) serait désormais possible : ce ne serait qu'un simple jeu de Meccano où certaines pièces indésirables seraient remplacées par d'autres. Les laboratoires de recherches des sociétés multinationales s'en sont donc donnés à cœur joie. On ne compte plus les OGM qui sont en cours de mise au point dans le monde. Par dérision, certains Américains à qui on fait consommer des aliments issus de plantes transgéniques (maïs, soja, papaye, ...), les appellent maintenant des « **Frankenfoods** » (« la nourriture de Frankenstein ») !

Mais la théorie de Crick va bien au-delà du « **Sequence Hypothesis** » que nous venons d'évoquer. En effet, elle comporte une seconde doctrine appelée à l'origine le « **dogme central** » (ce nom est maintenant donné à l'ensemble de la théorie de Crick). Cette doctrine stipule que « Une fois que l'information (séquentielle) est transférée dans la protéine, elle ne peut plus en ressortir. ». Ceci signifie que d'une part, l'information génétique provenant de la séquence des bases correspondant au gène - après avoir traversé l'ARN messager - doit aboutir *inchangée* jusqu'à la

14 séquence des acides aminés de la protéine et que, d'autre part, cette information va rester dans la protéine sans possibilité d'être transférée ailleurs (par exemple vers une autre protéine, un autre ARN ou un autre ADN de l'organisme). C'est au niveau de cette seconde doctrine que le bât blesse. Crick voudrait que les interactions entre les molécules d'ADN, les molécules d'ARN messagers et les protéines (toutes présentes simultanément dans l'organisme) soient *génétiquement chastes*, (c'est-à-dire ne provoquant aucun processus secondaire conduisant à la formation de molécules inattendues), sinon sa théorie selon laquelle « à un gène, il ne correspondrait qu'une protéine et un seul caractère héréditaire », s'écroulerait comme un château de cartes. *C'était hélas le cas*. Etant donné le nombre considérablement élevé des propriétés et des caractères héréditaires développés par l'organisme humain, si le nombre de gènes de ce dernier ne dépasse guère celui d'un plant de moutarde (organisme bien inférieur à celui de l'homme), ceci voudrait donc dire que les protéines de l'organisme humain ne se forment pas *uniquement* selon le schéma suivant (quelque peu simpliste) décrit par Crick :

Un Gène (ADN) → ARN messager → Une Protéine

Nombre de scientifiques ont cherché à expliquer cette absence de concordance entre le nombre de gènes que l'on espérait trouver dans l'organisme humain (c'est-à-dire plus de 100.000 en se basant sur le nombre de protéines assurant les principales fonctions de la vie d'un être humain) et le nombre réellement trouvé par le « Human Genome Project » (un peu plus de 30.000 en 2000). L'une des explications les plus séduisantes que l'on ait trouvée, est celle qui consiste à admettre qu'il s'est passé « quelque chose » lors du transfert de l'information génétique entre le gène et l'« ARN messager ». En effet, dans l'organisme humain, un groupe de 50 à 60 protéines spécifiques associé à cinq petites molécules d'ARN se formerait sur toute la longueur de l'ARN Messager. Cette nouvelle entité connue sous le nom intraduisible de « **spliceosome** » découperait l'ARN Messager en plusieurs segments de longueur variable. Certains de ces segments se re-combinent en donnant par concaténation des ARN messagers *différents* de celui d'origine. Ces nouveaux ARN messagers ne correspondent donc à aucun des gènes existants dans la molécule d'ADN de l'organisme et leur séquence de nucléotides est également différente de celle de l'ARN d'origine ! Ce phénomène est connu sous le nom d'« **alternative splicing** ». Les nouveaux ARN ainsi générés vont provoquer la formation de nombreuses protéines *ne contenant pas la même information génétique* que le (seul) gène dont ils sont issus. Ainsi dès 1998, on a découvert qu'un gène des cellules de l'oreille interne des poussins (et des hommes) qui, selon Crick, ne devrait encoder qu'une seule protéine, en a en fait généré **578** dont les séquences d'acides aminés sont toutes différentes ! Autre découverte tout aussi gênante pour la théorie de Crick : On s'est aperçu que les protéines formées ne deviennent actives (c'est-à-dire, n'engendrent réellement leur caractère héréditaire respectif) que si leur molécule perd leur structure linéaire, se plie d'une certaine façon et acquiert une structure tri-dimensionnelle en forme de boule. Ce changement de structure (et cette activation) ne serait possible que si la protéine nouvellement formée entre en contact avec une autre protéine d'un type spécial appelé « **chaperone** ». L'importance de ces protéines « chaperones » est récemment soulignée par les travaux de **Stanley Prusiner** (Prix Nobel 1997) sur les « **Prions** » (« **Proteinaceous infectious particle** », littéralement « particule qui infecte les protéines ») à l'origine des maladies comme celles de la vache folle ou de Creutzfeld-Jakob. Ces prions ont la particularité de ne contenir aucun acide nucléique (ni ADN, ni ARN). Mais, contrairement à ce qu'avançaient Crick et Watson sur les possibilités de réplication, sans aucun acide nucléique, ils arrivent quand même à se répliquer (réplication = duplication du matériel génétique). Ces prions, comme les protéines « *chaperones* », « *plient* » d'une certaine façon les protéines du cerveau et les infectent ainsi. Les protéines infectées vont ensuite en contaminer d'autres et transformer à la longue le cerveau en éponge. Il est à remarquer que les protéines infectées et les protéines saines ont exactement la même séquence d'acides aminés et ne diffèrent que par leur structure tridimensionnelle.

Qu'on le veuille ou non, le génie génétique sera une des technologies majeures du XXI^{ème} siècle et que la transgénèse n'est pas *a priori* un outil scientifique à rejeter. Elle sera probablement l'instrument qui nous permettra de résoudre certains problèmes graves qui touchent à la santé de l'être humain, comme les cancers ou le sida. En montrant l'obsolescence de la théorie de Crick (« le dogme central »), notre but n'est pas de démontrer la stupidité des « créateurs » des OGM (loin de nous cette idée), mais uniquement l'absurdité de la situation. Si, il y a trente ans, les multinationales se sont lancées dans l'aventure des OGM en se basant effectivement sur la théorie de Crick, depuis au moins une dizaine d'années - avec tous les avatars que leurs laboratoires de recherches ont rencontrés dans le développement et la mise au point des OGM - elles savent déjà que cette théorie est dépassée. Néanmoins, parce qu'elles ont investi beaucoup d'argent dans les biotechnologies, elles ne peuvent pas renier tout ce qu'elles ont entrepris sans risque de mécontenter sérieusement leurs actionnaires. Leur « lobby » pratique donc une sorte de fuite en avant en inondant les media de semi-vérités afin de pouvoir continuer à promouvoir leurs produits.

En fait, la désinformation ne vient pas des anti-OGM, mais bien des multinationales elles-mêmes. Il est heureux qu'il existe encore des scientifiques honnêtes (comme *Barry Commoner*) qui cherchent à rétablir la vérité sur l'état actuel des recherches en biotechnologies. Malgré tous les efforts qu'il déploie dans le domaine de la génétique, l'homme est encore bien loin d'égaliser la Nature. L'attitude maximaliste des anti-OGM est peut-être condamnable, mais elle permet de gagner du temps, ce temps qui permettra à nos politiques de ré-étudier le problème en profondeur, en tenant compte par exemple, des vraies données que peut leur fournir la recherche. Leurs déclarations et, finalement, leurs prises de position seront ainsi plus conformes à la réalité scientifique et économique du moment.

JOHN SULSTON (Prix Nobel de Médecine 2002) : « Le génome humain sauvé de la Spéculation » (Commentaires)

Co-lauréat avec Sydney Brenner, H. Robert Horvitz du Prix Nobel de Médecine 2002, John Sulston était un des principaux responsables du « Human Genome Project » (en abrégé « HGP », dans la suite du texte). C'est un remarquable chercheur dans le domaine de la biogénétique. Il sait donc parfaitement de quoi il parle. Son article paru dans le « Monde Diplomatique » de décembre 2002 démontre sans ambiguïté que le milieu scientifique actuel est bien loin d'être désintéressé. Le laxisme des états occidentaux concernant l'attribution des brevets génétiques est en train de créer une situation sans précédent pouvant scléroser gravement la recherche scientifique dans ce domaine.

Pour commencer, John Sulston critique sévèrement les media : « ..., *en faisant leurs gros titres sur les miracles du code génétique qui « pourrait éradiquer toutes les maladies », les journaux ne font qu'apporter des déceptions quand, année après année, les gens continuent à souffrir du cancer, de maladies vasculaires ou de démence sénile.* »

Pour lui, la valeur immense du savoir génétique accumulé grâce aux recherches fondamentales du HGP « *formera une archive et un point de référence permanents pour les scientifiques* ». Actuellement à l'Institut Sanger (Grande-Bretagne), des chercheurs examinent « *les tumeurs cancéreuses pour voir comment elles diffèrent, sur le plan génétique, des tissus normaux. ... ; les informations génétiques devraient ainsi aider à repérer les cibles spécifiques sur les cellules cancéreuses, vers lesquelles diriger le traitement afin de les détruire de manière sélective, ...* ».

Il assène un grand coup sur la tête de certains scientifiques qui prétendent TOUT connaître des gènes en écrivant : « *Le séquençage du génome représente une avancée formidable pour la connaissance, au niveau moléculaire, du corps humain. Mais il n'en est que le début, pas l'achèvement ; nous ne connaissons encore ni la composition de la plupart des gènes, ni le lieu ni le moment où ils sont exprimés sous forme de protéines. Le génome seul ne suffit pas à comprendre tout cela, mais il constitue une boîte à outils où chacun pourra puiser. La prochaine étape est la découverte de la totalité des gènes, de leur localisation, la compréhension de leur signification et, surtout, l'analyse de leurs mécanismes de contrôle.* »

Autrement dit, selon John Sulston, nos connaissances du génome et des gènes de l'homme sont certes importantes, mais elles sont encore bien loin d'être décisives. John Sulston ne parle que du génome humain qui compte entre 30.000 et 35.000 gènes. Mais il est évident que ceci est parfaitement transposable aux génomes des plantes et des animaux dont le nombre de gènes est du même ordre de grandeur (nombre de gènes pour un plant de moutarde : 26.000, celui de la souris : environ 30.000).

John Sulston s'attaque ensuite aux pratiques frisant le vol ou la piraterie dont le milieu de la recherche biogénétique fait souvent les frais. Il cite l'exemple de l'institut britannique de la recherche sur le cancer (ICR) qui a découvert dans l'une des familles de cancer du sein qu'il étudiait, une mutation associée au gène nommé BRCA2. L'ICR était en train de faire publier cette découverte dans la revue « Nature » quand, juste avant la publication, la société américaine MYRIAD parvenait à acquérir de manière frauduleuse le contenu de la publication, réussit ensuite à localiser le fameux gène BRCA2 avant de formuler une demande de brevet, 24 heures avant la sortie de l'article de l'ICR. Grâce à ce « coup » et le brevet accordé de manière complaisante par l'état américain, la société MYRIAD est la seule à pouvoir faire le dépistage du cancer du sein par la méthode des gènes. Elle en profite pour le facturer au tarif exorbitant de 2.500 US\$ par opération.

Pour éviter que ce genre d'opérations de piratage surviennent pendant les opérations de décryptage du génome humain, les responsables du « HGP » réunis aux Bermudes ont décidé de diffuser – le plus rapidement possible – tous les résultats bruts de leurs recherches dans le domaine public, de façon à ce qu'ils ne puissent plus être brevetés par des gens indécents. En 1997, dans le premier article de la Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l'homme à la Conférence générale de l'UNESCO, le génome humain devient « **patrimoine de l'humanité** ». Ceci n'a aucunement empêché la poursuite du piratage « officialisé » puisque, contrairement à ce que souhaitent nombre de scientifiques « honnêtes », aucun des états occidentaux n'a vraiment voulu modifier leur législation concernant les brevets sur les gènes et l'adapter aux réalités scientifiques du moment.

John Sulston cite un autre exemple concernant le gène CCR5. Une société américaine (Human Genome Science ou HGS) dépose en mars 2000 une demande de brevet concernant ce gène qu'elle a réussi à isoler mais dont elle ignore complètement le rôle dans l'organisme humain. Avant que le brevet ne lui soit attribué, des chercheurs américains du NIH (National Health Institute) découvrent que certaines personnes dont le CCR5 est défectueux présentent une résistance naturelle à l'infection par le virus du SIDA. Depuis l'attribution du brevet à la société HGS, celle-ci réclame des royalties exorbitantes à tous les laboratoires qui comptent étudier le gène CCR5, désormais « valorisé » par les résultats obtenus par le NIH. La question qui se pose est de savoir qui a le plus de mérite dans cette affaire : la société HGS qui a trouvé presque par hasard le gène CCR5 (et qui en est devenu l'heureux « propriétaire », grâce à une législation pour le moins injuste), ou le National Health Institute qui a fait tout le travail de recherches sur le véritable rôle de ce gène et qui, finalement, n'en retire aucun bénéfice.

John Sulston ajoute qu' « une étude menée auprès de chercheurs de laboratoires universitaires américains montre que nombre d'entre eux ont renoncé à travailler sur certains gènes de peur de devoir s'acquitter de royalties exorbitantes ou de se voir traîner en justice. »

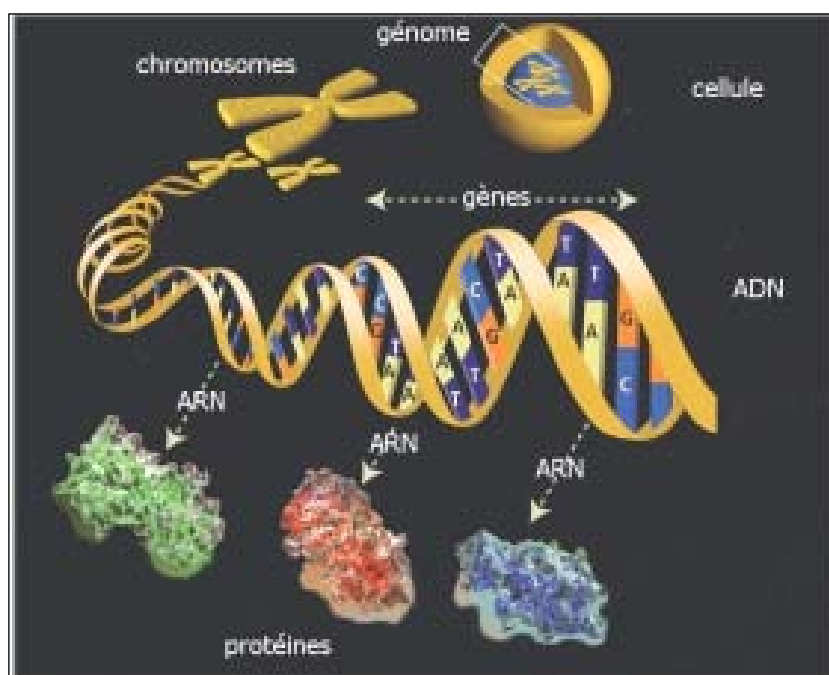
Ainsi, à cause d'une législation injuste sur l'attribution des brevets - trop favorable à un certain lobby du monde de la biogénétique - la recherche fondamentale pratiquée essentiellement dans le milieu universitaire est sur le point d'être complètement sclérosée.

Dans son article, John Sulston rappelle que, dans le domaine de la génétique, plus de 500.000 demandes de brevets ont été déposées et que, jusqu'à maintenant, quelques milliers seulement ont été acceptés. La question que se pose le rédacteur de ce dossier est la suivante : le nombre (très) élevé de demandes de brevets par rapport au nombre de laboratoires de biologie existant dans le monde ne révèle-t-il pas qu'en génétique, la *recherche fondamentale désintéressée* est délaissée, et que, désormais, la course aux brevets (et aux profits résultants des droits de propriété intellectuelle) semble être la seule motivation de nombre de « scientifiques » ?

Bien que nous n'approuvions nullement les opérations d'arrachage des plantes transgéniques, perpétrées à tort ou à raison par les organisations anti-OGM, force est de constater la totale hypocrisie de certains milieux scientifiques et politiques français lorsque ceux-ci utilisent ce prétexte pour expliquer le manque criant de résultats dans le domaine de la thérapie génique. Les raisons de l'impuissance de la science génétique à trouver rapidement des vaccins ou des traitements aux maladies graves (comme les cancers, le SIDA, la mucoviscidose, la maladie d'Alzheimer, la grippe aviaire, etc.) sont nombreuses. Nous n'en retiendrons que deux :

- a) la faiblesse de la recherche fondamentale approfondie sur les gènes et les protéines (due au manque de crédit et aux brevets)
- b) une absence quasi-totale d'échange d'informations (due à la « protection » du secret industriel ou intellectuel), doublée d'un manque tout aussi total de coordination entre les laboratoires de recherches.

L'article de John Sulston a le mérite de nous donner une image claire et non déformée de l'état actuel de la recherche mondiale dans le domaine de la biogénétique



Présence de l'Association « Coopération avec la Nature » au Colloque « Développement durable : leçons et perspectives »

Dans le cadre des manifestations du Dixième Sommet de la Francophonie (2004), s'est tenu à Ouagadougou (Burkina-Faso) un des plus importants colloques internationaux en langue française sur le développement durable. Huit cents propositions de communications provenant de 50 pays francophones ont été envoyées au comité scientifique du colloque. Seules 152 ont été retenues. Parmi celles-ci figure celle de l'Association Coopération avec la Nature que nous reproduisons ci-après (telle qu'elle figure dans les Annales du Colloque) :

Savoir Génétique et Développement Durable : De la nécessité d'avoir des informations objectives et honnêtes, rapidement accessibles et utilisables librement

LE VAN Tri,
Association Coopération avec la Nature (France)
ltri@aplus-sa.com

L'auteur cherche à expliquer le « désamour » du grand public européen pour la science génétique. Il pense que la raison majeure de cet état de fait est une absence d'objectivité et d'honnêteté dans la communication qui fait que, au niveau des media, on ne peut obtenir que des informations exagérément optimistes ou excessivement alarmistes. Concernant la communauté francophone, il déplore le manque d'informations objectives sur l'évolution du savoir génétique (remise en cause du dogme central de la biologie, surtout après la publication des résultats du décryptage du génome humain par le HGP ; problème de la contamination des plantes naturelles par les PGM ; rendement des PGM ; ...).

Pour que le grand public, les scientifiques et les décideurs politiques francophones puissent mieux appréhender les véritables possibilités de la biogénétique, l'auteur préconise, en conclusion, la mise en place de sites Internet francophones gérés par les scientifiques compétents, indépendants et objectifs des laboratoires de recherche publics.

Une des conclusions majeures exprimées par les Prix Nobel de Médecine François Jacob (1965), Werner Arber (1978) et Leland Hartwell (2001) dans leurs discours faits à Lyon en avril 2003 (lors du colloque Biovision célébrant le cinquantième de la découverte de la structure de l'ADN), était que **le potentiel scientifique ne pouvait être exploité que s'il y avait une parfaite harmonie entre la science et la société.**

Or, trente ans après l'apparition du premier OGM (*Escherichia Coli*, en 1973), force est de constater que nous sommes encore bien loin de cette harmonie. Nous ne citerons qu'un seul exemple concernant ce divorce (quasiment consommé) entre la science génétique et le grand public européen : En avril 2004, après la mise en application des directives européennes sur l'étiquetage et la traçabilité des OGM inclus dans les denrées alimentaires, on ne compte plus les clients des supermarchés européens qui recherchent avidement sur l'étiquette des produits en rayon, la présence d'une quelconque trace d'OGM dans le but évident de *pouvoir mieux les écarter de leurs achats.*

Ce profond « désamour » entre le consommateur et la science génétique explique sans doute l'approbation tacite, parfois jubilatoire (quoique parfaitement condamnable) exprimée par un nombre de plus en plus élevé d'Européens, lors des opérations d'arrachage des PGM (*plantes génétiquement modifiées*) organisées ici et là par *Greenpeace* ou par la *Confédération Paysanne* (française). Mais il s'explique surtout par un **manque réel de communication objective** et dénuée d'arrière-pensée entre les détenteurs du **vrai savoir scientifique** et le grand public.

En effet, bien que nous sachions tous (écologistes compris) que la science génétique sera **la science** du vingt et unième siècle et qu'il n'est guère objectif de dénigrer à tout bout de champ les recherches scientifiques dans ce domaine, on ne peut nier *a contrario* que, depuis de nombreuses années déjà, un consortium de multinationales américaines et européennes (aidé par quelques scientifiques de renom) a proprement « confisqué » les media en sa faveur afin de faire passer des messages aussi ineptes que « les OGM vont sauver les pays du Tiers Monde de la faim et de la famine ». Afin que le grand public n'ait plus aucun doute sur les possibilités de la science génétique, les mêmes (et quelques autres) n'hésitent pas à faire l'amalgame entre les PGM et les progrès de la médecine (comme par exemple, « colza transgénique = guérison de la mucoviscidose »). Pour ceux qui ont la légèreté de tout croire, rappelons ces quelques lignes de John Sulston (Prix Nobel de Médecine 2002) publiées dans *Le Monde Diplomatique* de décembre 2002 : « ..., en faisant leurs gros titres sur les miracles du code génétique qui «*pourrait éradiquer toutes les maladies* », les journaux ne font qu'apporter des déceptions quand, année après année, les gens continuent à souffrir du cancer, de maladies vasculaires ou de démence sénile. ».

Par l'exagération de leurs propos – que l'on peut assimiler, sans grand risque de se tromper, à une *désinformation délibérée* ou encore, à des slogans publicitaires mensongers -, les promoteurs du « tout transgénique » ont fait le jeu de la branche la plus virulente des écologistes. Malheureusement, les extrémistes des deux bords (qu'ils

appartiennent à une Académie des Sciences ou à une grande ONG) sont souvent les plus médiatisés et deviennent par la force des choses les plus médiatiques. Dans les débats télévisés – ou même dans les colloques scientifiques – ce sont souvent les SEULS à être invités. D'où des propos inutilement violents, toujours stériles et souvent incompréhensibles par le commun des mortels (voire même par nombre de scientifiques). De tout cela, le grand public (et notamment le grand public francophone) ne retire que des arguments *exagérément optimistes* ou *excessivement alarmistes*.

La vérité est sans doute ailleurs. Mais pour qu'elle atteigne réellement l'esprit des gens, il faudrait qu'un jour ou l'autre, la science génétique puisse être débattue sans préjugés ni idées préconçues. Nous savons tous que la biogénétique et les biotechnologies sont pleines de promesses. Mais elles présentent aussi plein de risques et de dangers. La société tout entière (chercheurs scientifiques compris) a besoin d'**informations saines, précises, honnêtes et objectives**. Jusqu'à maintenant, pour des raisons purement politiques ou économiques, elle en est sevrée. Pour les Francophones, à cause de la barrière des langues, ce manque d'informations objectives est encore plus criant. Citons quelques exemples. En février 2002, quand le biologiste américain Barry COMMONER, sur la foi des premiers résultats publiés par le « Human Genome Project », critique sévèrement (et remet totalement en cause) le *dogme central* de la biologie promulgué en 1970 par Francis CRICK, aucune voix francophone (scientifique ou écologiste) ne s'est élevée pour combattre ou approuver ses arguments. Il est vrai que les Verts français étaient alors plus occupés par la campagne pour les élections présidentielles que par tout autre chose.

Pour être concis, rappelons que le *dogme central* - qui reste pour beaucoup de biologistes, le paradigme, la pensée unique ayant ouvert la voie à toutes les opérations de transgénèse – décrit de manière idyllique le chemin (censé être unique) menant - par transcription puis par traduction - du gène à la (seule) protéine correspondante, sans possibilité d'interaction avec le milieu environnant. Ayant pris pour base de réflexion ce fameux *dogme central*, en 1990 (c'est-à-dire au début des opérations de décryptage du génome humain), les scientifiques des huit pays participant au programme « Human Genome Project » pensaient alors que l'on découvrirait environ 100.000 gènes. Or, dix ans plus tard, en juin 2000, au moment de la publication du *brouillon* du rapport final, le chiffre réel obtenu était trois fois plus faible et oscillait entre 30.000 et 40.000. Comment peut-on expliquer que l'on se soit aussi lourdement trompé en 1990, sinon à admettre que les 98% de l'ADN autres que les gènes, comme les interactions du milieu environnant, jouent un rôle non négligeable dans la synthèse des protéines qui sont à la base de la vie ?

Une autre information que nombre de media francophones ont censuré ou « oublié » de signaler concernait une opération de transgénèse pratiquée récemment à l'hôpital Necker de Paris sur un « enfant bulle » de trois ans souffrant d'une forme mortelle d'immunodéficience. Après l'opération, on a constaté que l'enfant développait une autre maladie tout aussi mortelle, la leucémie. Depuis cet échec, la France et les Etats-Unis ont décidé d'interdire toute manipulation génétique sur l'homme, repoussant aux calendes grecques tout espoir de guérison des maladies graves selon cette forme de thérapie génique. L'explication avancée par les scientifiques français sur cet échec était que les effets indésirables étaient probablement dus à l'intégration du vecteur viral dans une zone particulière du génome, « activant » ainsi un gène responsable du processus cancérigène. Encore une fois, le *dogme central* de Francis Crick était mis à mal. Mais le grand public n'en savait rien car les pouvoirs publics estimaient peut-être qu'il n'était pas assez adulte pour comprendre qu'un tel échec était chose courante en médecine.

Dans l'affaire du maïs Bt qui était à l'origine de la mise en place du moratoire européen sur l'importation des produits agricoles transgéniques, la plupart des écologistes étaient focalisés – à juste raison, d'ailleurs - sur le fait (non entièrement avéré cependant) que ce maïs transgénique tuait le papillon migrateur Monarque et pouvait donc comporter un risque sérieux pour le consommateur. Mais nombre d'entre eux ne savaient pas (du moins à l'époque) qu'un danger beaucoup plus grave encore allait survenir : celui de la destruction de la biodiversité par un phénomène de contamination galopante et incontrôlable.

Aux Etats-Unis, ce maïs Bt – à cause d'un pollen très « agressif » - contamine fortement et de manière irréversible les champs de maïs naturels avoisinants et les transforment rapidement en champs de maïs *mutants*. Ce fait – parfaitement avéré – pourrait sembler secondaire ou anecdotique pour certains scientifiques partisans des OGM. Mais dans le cadre du développement durable d'un pays du Sud dont l'économie essentiellement agricole ne reposerait que sur la culture d'une ou de deux plantes, ceci pourrait devenir catastrophique. Il est surprenant que ce phénomène extrêmement grave de la contamination des plantes naturelles par les plantes transgéniques ne soit l'objet d'aucune recherche approfondie. En tout état de cause, elle démontre que le gène insecticide de la bactérie du sol *Bacillus thuringiensis*, lorsqu'il est introduit dans le génome du maïs naturel, ne génère pas que la seule toxine insecticide, mais bien d'autres « choses », malheureusement non encore identifiées. Le gène Bt que l'on voulait utiliser comme « frappe chirurgicale » contre les prédateurs traditionnels du maïs (les chenilles de la pyrale), provoque également des « dégâts collatéraux » considérables dont on ignore encore aujourd'hui la cause et les véritables conséquences.

Le rendement à l'hectare des PGM cultivées, disait-on, serait bien supérieur à celui de leurs homologues

naturels. Ceci est loin d'être avéré. Lors de l'IRRI 2001, les représentants de l'état chinois, en publiant les chiffres de leurs récoltes des années précédentes confirmaient implicitement qu'il serait difficile de dépasser le rendement du *riz miracle* (naturel) cultivé un peu partout dans le monde depuis les années 70. Concernant le *goût* comparé des fruits et des céréales obtenus par voie naturelle ou transgénique, il est notable de signaler que pratiquement aucune voix ne s'est élevée pour affirmer qu'il y a une équivalence ou une amélioration substantielle et reconnue de la part des produits génétiquement modifiés. Les promoteurs des PGM préfèrent insister sur le fait que leurs produits présentent une meilleure qualité nutritive (comme, par exemple, le *Golden Rice* développé par les chercheurs germano-suisses), mais ceci reste à démontrer. La seule et véritable révolution serait de pouvoir faire pousser des plantes céréalières génétiquement modifiées sur des sols arides ou à salinité élevée. La mise au point de telles semences transgéniques nécessite certainement l'utilisation de plusieurs gènes d'intérêt et non d'un seul ou de deux, ce qui complique d'autant plus la tâche et rallonge encore plus les durées d'expérimentation. A l'heure actuelle, il semble que la science génétique soit encore bien loin de mettre au point de telles semences.

Toutes les considérations précédentes permettent de constater au moins deux choses :

- Ainsi que l'a souligné un des responsables du « Human Genome Project », dans le domaine de la biogénétique, « plus nous en savons, plus nous avons besoin d'en apprendre ». Manière élégante donc de dire à ses pairs que nos connaissances scientifiques sont encore bien insuffisantes pour résoudre tous les problèmes posés par une utilisation peu contrôlée du génie génétique. Les responsables politiques et scientifiques français parlent beaucoup du « principe de précaution ». Mais la première des précautions ne serait-elle pas de poursuivre les **recherches fondamentales** pour savoir TOUT ce que peut exprimer un gène étranger transplanté dans un organisme hôte et de ne considérer le gène tel qu'il est décrit dans le Dogme Central par Francis Crick, que comme un « cas parfait » (à l'instar des « gaz parfaits ») et non plus comme une réalité tangible. Certains scientifiques estiment que les organismes que nous modifions génétiquement aujourd'hui ne sont que des **OG2M** (pour *Organismes Génétiquement Mal Modifiés*). Les vrais **OGM** n'arriveront que dans quelques temps, quand nous aurons mieux compris le fonctionnement de certains mécanismes à l'intérieur de la cellule. Dans l'article « *Genomes to Life* » publié sur Internet par le Département américain de l'Energie, principal promoteur et bailleur de fonds du « Human Genome Project », les auteurs insistent pour que les chercheurs s'intéressent plus au *protéome* (constellation de toutes les protéines d'une cellule), et non pas seulement au génome. Ils écrivent notamment que « *la chimie et le comportement d'une protéine dépendent de la séquence du gène dont elle est issue, mais aussi du nombre et des identités des autres protéines fabriquées dans la cellule au même moment, et avec lesquelles elle s'associe et inter-réagit* », mettant ainsi un terme définitif au principe de « chasteté » vis-à-vis du milieu environnant énoncé par Francis Crick dans son schéma GENE → ARN → PROTEINE .

- Le manque d'informations objectives sur le savoir génétique devient insupportable pour le grand public et les scientifiques francophones. Il est temps que les responsables de la Francophonie y remédient. L'auteur de cet exposé suggère donc la création de **centres** (ou de sites Internet) **d'informations objectives**, supervisés par des organismes sérieux et indépendants (comme ceux de la francophonie) et contrôlés par des scientifiques compétents et objectifs (issus de préférence des laboratoires de recherche publics). Ces sites Internet peuvent utiliser les infrastructures existantes comme celles de l'**Agence Universitaire de la Francophonie**. Les informations véhiculées par ces sites permettront :

- au public, d'avoir une vue plus juste sur la biogénétique et les biotechnologies,
- aux scientifiques, de mieux définir les objectifs de leurs recherches,
- aux décideurs politiques, de mieux appréhender le sens du vrai développement durable pour leurs pays respectifs.

Lê Văn Trí