

LA COURSE AU SÉQUENÇAGE

Les progrès de la génétique s'appuient sur l'amélioration constante des techniques de décryptage de l'ADN, de la méthode de "Sanger" aux séquenceurs haut débit actuels. PAR RIVA BRINET-SPIESSER

Déchiffrer les 3 milliards de paires de bases de l'ADN de notre génome ? Dans les années 1980, alors qu'émergent les premières techniques de séquençage, le rêve semble fou ! *"Certains scientifiques considéraient qu'il valait mieux investir dans la recherche contre le sida ou le cancer, plutôt que de dépenser des sommes gigantesques dans l'étude d'un génome qui l'était tout autant"*, raconte Hugues Roest Crolius, directeur de recherche au CNRS. À l'époque, la méthode pionnière dite de "Sanger" ne séquence le génome que de manière aléatoire, à partir de fragments d'à peine 500 bases. Bien qu'innovant, le procédé – qui vaudra le Nobel de chimie à son concepteur, l'Anglais Frederick Sanger – ne donne qu'un brouillon du génome humain, truffé d'erreurs et de trous. Qu'à cela ne tienne, la course est lancée. Seize laboratoires de recherche académiques travaillent d'arrache-pied pour déchiffrer nos 46 chromosomes, avec un objectif : publier la première version du génome humain. Ce sera chose faite en 2001, dans la revue *Nature*. *"C'était une version approximative, mais au moins le génome humain était dans le domaine public et personne ne pouvait le breveter"*, se souvient le chercheur.

Au tournant des années 2000, la technique dite de "lecture des fragments courts" (aussi appelée Illumina, du nom de la société qui en détient le quasi-monopole) détrône la

méthode de Sanger : en misant sur l'incorporation de bases fluorescentes sur des milliards de fragments d'ADN lus en parallèle, cette technologie de deuxième génération permet de gagner en rapidité. Elle élucide quelque 100 millions de lectures de fragment par cycle, quand celle de Sanger n'en décode que 400 !

POUR UNE CENTAINE D'EUROS

La lecture du génome humain devient alors possible en quelques heures, et pour une centaine d'euros. De nombreux laboratoires de biologie sont équipés de la technologie Illumina, notamment pour le diagnostic de maladies génétiques. Mais elle présente certaines limites : elle ne sait que traduire des "séquences uniques" d'ADN et passe à côté de séquences répétées, comme la suite "Alu", constituée de 300 paires de bases, qui se répartit un million de fois dans le génome. *"On pensait que c'était des séquences parasites, qui n'avaient qu'un intérêt modeste. À l'époque, on cherchait surtout à décrypter les gènes, ces parties de l'ADN qui codent pour des protéines"*, rapporte Hugues Roest Crolius.

Les technologies haut débit de troisième génération (méthodes PacBio et ONT), apparues il y a une dizaine d'années, offrent une lecture plus précise du génome. PacBio utilise des molécules d'ADN rendues circulaires afin de lire les séquences plusieurs fois et de corriger les erreurs. La méthode ONT étudie de l'ADN "pur" et lit en une seule fois

des fragments longs de plus d'un million de bases, avec une fiabilité qui dépasse les 99 %. Ces génomes, lus dans leur intégralité d'une extrémité de l'ADN (télomère) à l'autre, sont baptisés "T to T" pour "telomere-to-telomere". *"Une nouvelle fièvre s'est emparée du monde de la recherche. Bien que très coûteux, ces outils de troisième génération vont nous permettre d'obtenir les génomes de référence des 1,5 million d'espèces eucaryotes"*, s'enthousiasme Hugues Roest Crolius, qui s'attelle, lui, à élucider les génomes des espèces marines, à travers le projet ATLASea qu'il codirige. ■

Un "cristal de mémoire" pour restaurer l'espèce humaine

Quelles traces restera-t-il de notre génome lorsque l'humanité aura disparu ? Peut-être ce cristal en quartz fondu, sur lequel les chercheurs de l'université de Southampton (Royaume-Uni) ont gravé les données numériques du génome humain. Pour créer cette carte-mémoire en 5D (deux dimensions optiques et trois coordonnées spatiales), les scientifiques ont séquencé 150 fois les 3 milliards de paires de nucléotides du génome, afin de s'assurer de leur position. Elle est conservée au sein du projet Mémoire de l'humanité (sorte d'archives nationales numériques située dans une grotte de sel à Hallstatt, en Autriche), avec une mission : que ce cristal puisse un jour servir à restaurer l'espèce humaine, de la même manière que l'on arrive aujourd'hui à reconstituer, en laboratoire, des bactéries synthétiques à partir de leur matériel génétique.

