

La biotechnologie et le génie génétique : découvertes récentes *

par L. Pénasse

(Groupe Roussel-Uclaf)

Biotechnologie, génie génétique... Ces expressions ont été largement diffusées par tous les médias : une multitude d'informations, qui ne sont ni toujours exactes, ni réalistes, ont été ainsi apportées à l'opinion, ce qui ne manque pas de susciter des interrogations légitimes.

Quelle est l'utilité de ces méthodes ?

Pour répondre à ces questions, les points suivants seront abordés :

- quelques définitions indispensables et communément admises,
- le génie génétique : découvertes récentes, mise en œuvre des techniques actuellement disponibles, utilité pratique, problèmes soulevés...

Quelques définitions communément admises

Aujourd'hui, on voit généralement, dans la **biotechnologie** « l'utilisation de micro-organismes, de cellules végétales ou animales ou de fractions biologiquement actives qui en sont issues, soit pour réaliser un service, tel que la dépollution par exemple, soit pour obtenir la préparation de molécules utiles ».

Cette notion d'utilité est connue depuis fort longtemps et mise à profit dans la préparation du vin, du pain, du fromage, de la bière... tous aliments et boissons obtenus par fermentation. A cet égard, la biotechnologie est irremplaçable et vieille comme le monde, mais ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle qu'on a pris conscience de ces problèmes et qu'un ensemble de méthodes plus ou moins industrialisées a pris corps.

Au cours des 30 dernières années, des efforts considérables ont été entrepris en vue de préparer les protéines par la culture de micro-organismes sur des milieux renfermant du pétrole. Le pétrole était, à l'époque, la source de carbone la plus économique...

Autres applications classiques, l'obtention des antibiotiques, des vitamines, de certaines enzymes, par fermentation et mise en œuvre des bioconversions, utilisant des enzymes pour mener à bien des réactions utiles en chimie fine.

Toutes ces applications ont un dénominateur commun : elles font appel à des micro-organismes qui fournissent déjà, dans leur habitat naturel, la molécule que l'on veut préparer : le *Penicillium* et le *Streptomyces* fabriquent spontanément la pénicilline et la streptomycine, mais en petites quantités.

Il a donc nécessairement fallu optimiser cette production, en pratiquant des sélections de souches plus actives, en déterminant des conditions physico-chimiques optimales de culture, en vue de parvenir à des rendements nettement plus élevés que ceux de la production naturelle.

Pour autant, ces micro-organismes n'avaient jamais été modifiés du point de vue génétique, au point de les amener à produire quelque chose qu'ils ne fabriquaient pas de façon spontanée.

C'est précisément là qu'intervient le **génie génétique**. Il s'agit d'un ensemble de méthodes issues de la recherche fondamentale, visant à modifier génétiquement une cellule, pour lui conférer une information génétique nouvelle et, donc, un type d'activité qu'elle ne possédait pas auparavant.

Ces recherches ouvrent donc un chapitre nouveau, extrêmement vaste, pouvant déboucher sur l'exploitation de souches modifiées en vue d'obtenir des substances utiles dans une multitude d'applications industrielles, pharmaceutiques, etc.

Aujourd'hui, sans que les voies classiques de la biotechnologie perdent de leur intérêt, on ne peut ignorer ce chapitre nouveau ouvert par le génie génétique.

Au cœur de la cellule

Sans entrer dans le détail de la biologie moléculaire, retenons que toute cellule se caractérise par l'ensemble des fonctions biochimiques et biologiques qu'elle est capable d'accomplir. Chaque fonction est assurée grâce à un élément chimique, une protéine, une enzyme par exemple, qui est l'outil de cette fonction.

Chaque cellule se caractérise donc par la liste des protéines qu'elle est capable d'élaborer, et dont l'ensemble assure la totalité de ses fonctions : croissance, reproduction, métabolisme...

Chacune de ces cellules possède une machinerie destinée à la synthèse de ses protéines, qui s'effectue en plusieurs étapes (voir figure 1) :

- quelque part dans le noyau de la cellule se trouve un ensemble de molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN ou DNA en anglais) qui, en fonction d'un certain code, sont depositaires de la totalité des séquences de protéines que la cellule est capable d'élaborer.

- cet ADN est ensuite transcrit, lors du fonctionnement de la cellule, en acide

* Conférence présentée aux collaborateurs du Groupe Roussel-Uclaf.

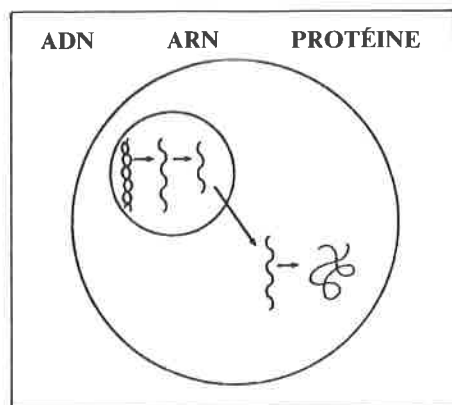


Figure 1. Étapes de la biosynthèse des protéines.

ribonucléique (ARN) qui subit divers remaniements : cet ARN, dit messenger, quitte le noyau et vient baigner dans le cytoplasme cellulaire, au sein duquel s'accomplit la synthèse des protéines.

La séquence de l'ADN correspond à un certain plan établi en fonction du code génétique de la structure de la protéine. La séquence protéique (« enchaînement d'acides aminés ») est synthétisée dans la cellule, puis ces enchaînements s'enroulent pour constituer des édifices tridimensionnels caractéristiques.

Ces protéines assurent les différentes fonctions biochimiques ou biologiques qui nous intéressent.

Dans toutes les cellules, une machinerie identique

De la bactérie à l'homme, toute cellule présente, dans ses lignes essentielles, la même machinerie : par conséquent, si l'on insère dans une cellule une séquence ou un segment d'ADN étranger, prélevé sur une autre cellule, cette machinerie est capable de synthétiser la protéine correspondant à cette séquence étrangère. La cellule, ainsi modifiée, est désormais capable d'élaborer une molécule nouvelle en fonction de l'information génétique qu'elle a reçue. Comment effectuer le transfert d'information génétique, d'une cellule à une autre ? Cette question soulève des problèmes difficiles qu'on ne peut aborder sans entrer d'abord au cœur de cette molécule complexe qu'est l'ADN.

Un édifice immense et complexe

L'ADN est une longue molécule dont l'épine dorsale est formée d'un sucre, le désoxyribose, et d'acide phosphorique, et sur laquelle sont fixées latéralement de nombreuses bases puriques et pyrimidiques. La structure se présente comme une double hélice, deux molécules étant enroulées l'une autour de l'autre (voir figure 2).

L'information génétique dépend de la nature des bases puriques et pyrimidiques qui sont disposées en chaîne, chaque groupe de 3 bases successives correspon-

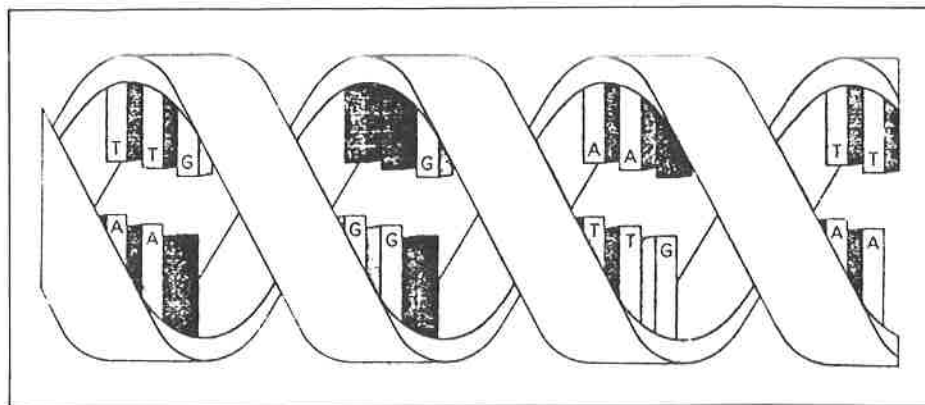


Figure 2. Double hélice de l'ADN.

nant à un mot du code génétique, pour désigner un acide aminé dans la protéine qui sera finalement synthétisée selon ce plan.

Dans la mesure où il existe une vingtaine d'acides aminés constituant les matériaux de base des protéines, nous aurons un nombre au moins correspondant de triplets pour coder celles-ci.

Une molécule d'ADN atteint une longueur considérable, de l'ordre du milliard de maillons.

Les protéines sont constituées de quelques centaines d'acides aminés : il faut donc un millier de maillons d'ADN, approximativement, pour assurer la biosynthèse d'une protéine. L'ensemble de l'ADN présent dans chacune de nos cellules serait capable de coder environ un million de protéines différentes.

Pour toutes les espèces, végétales et animales, chaque cellule se définit par la liste des protéines dont elle possède l'information génétique, clef de leur synthèse.

Le génie génétique : quels objectifs ?

Le génie génétique repose sur le fait qu'il est possible d'insérer dans une cellule une séquence d'ADN étrangère, qui lui confère des propriétés nouvelles :

- permettant de poursuivre des recherches fondamentales : insérer une information génétique donnée dans un environnement nouveau pour elle conduit à l'étudier de façon précise. En effet, à l'état naturel, la cellule présente des fonctions étroitement imbriquées, et il est très difficile d'en isoler un mécanisme aux fins d'étude. Il s'agit, à ce stade, d'un outil de recherche de grande importance,
 - permettant d'obtenir des applications plus pratiques : ainsi, dans le domaine thérapeutique, certaines maladies métaboliques héréditaires sont dues à des anomalies de la structure des protéines. S'il était possible d'insérer dans les cellules défectueuses la bonne séquence nucléique, on rétablirait la biosynthèse normale.
- De nombreuses études sont entreprises actuellement dans ce domaine :
- utilisables sur le plan industriel, en vue de produire, par des micro-organismes, des

protéines difficiles à obtenir par les moyens habituels de la biologie. Un exemple bien connu à cet égard est celui de l'insuline, qui donne lieu à des recherches très poussées : si on parvient à transférer l'information génétique correspondante dans des cellules faciles à cultiver, cette production à grande échelle peut être envisagée.

Dans un certain nombre de cas, le but recherché n'est pas d'isoler une protéine pour elle-même, mais d'obtenir des micro-organismes doués d'une activité enzymatique : c'est ainsi que des recherches sont entreprises depuis plusieurs années sur les mécanismes de fixation d'azote par les plantes, cette fixation étant le fait de micro-organismes situés dans les racines de végétaux.

Il faut bien voir que le transfert d'une information génétique, d'une cellule à une autre, peut être effectué sur n'importe quelle cellule : on peut envisager ce transfert de bactérie (ou procaryote) à bactérie, ou de bactérie à cellule d'organisme supérieur (ou eucaryote).

Sur le plan pratique, les applications, les plus intéressantes pour nous, concernent le transfert d'information de cellules eucaryotes vers les bactéries, dans la mesure où l'on souhaite conférer à celles-ci, qui sont faciles à cultiver, à l'échelle industrielle, l'aptitude à synthétiser des protéines d'organismes supérieurs.

Comment opérer un transfert d'information génétique ?

Plusieurs étapes sont nécessaires :

- se procurer un segment d'ADN correspondant à l'information à transférer,
- faire pénétrer ce segment dans la cellule où il devra fonctionner,
- faire en sorte qu'une fois dans cette cellule, ce segment fonctionne comme prévu, qu'il se multiplie quand la cellule le fait, qu'il se transcrive en ARN, que cet ARN, à son tour, assure la biosynthèse de la protéine codée par le segment d'ADN nouveau, que cette protéine, une fois synthétisée dans une cellule « hôte », soit suffisamment stable pour s'y accumuler et se prêter à être récoltée.

Des moyens d'action de plus en plus précis

Il s'agit d'abord de cliver la séquence d'ADN pour y insérer l'information nouvelle. La découverte d'« outils » capables de cliver, de façon précise, les séquences de cette gigantesque molécule qu'est l'ADN a constitué un élément décisif pour le développement du génie génétique.

On connaît, depuis longtemps, des endonucléases susceptibles de découper les séquences d'ADN : mais ce clivage se fait au hasard, en petits fragments ne permettant pas d'obtenir une séquence complète correspondant à une protéine. Par la suite, d'autres méthodes ont surgi : l'ADN, du fait de sa longueur, est mécaniquement fragile : soumise à une simple agitation mécanique, cette chaîne se morcelle, au hasard. Cependant, il peut apparaître des fragments de quelques centaines de nucléotides. Enfin, à partir de 1970, a eu lieu la découverte d'une série d'enzymes dites de restriction, qui ont la particularité de cliver les enchaînements de polynucléotides en des points bien spécifiques.

L'une de ces enzymes (voir figure 3), extraite d'*Escherichia Coli*, Eco RI, ne coupe la longue molécule d'ADN qu'à l'endroit bien précis où se trouve un enchaînement guanine-adenine-adenine-thymine-cytosine. Cette coupure sur l'un des brins de l'ADN entre adénine et guanine et, sur l'autre, entre guanine et adénine, a la particularité de s'opérer non pas face à face, mais avec un certain décalage, et cette particularité se révèle fort utile. En effet, le fragment de brin restant libre, non apparié, constitue une terminaison cohésive, permettant de passer à l'étape suivante, l'insertion du fragment d'ADN nouveau dans son site récepteur. A l'heure actuelle, on possède tout un

arsenal d'enzymes de restriction, environ une centaine, ayant chacune leur spécificité propre. Il est donc possible, en utilisant l'une ou l'autre de ces enzymes, de découper la molécule d'ADN sur des points bien précis considérés comme intéressants.

Insertion sur la molécule d'ADN

Grâce à l'enzyme de restriction, on a effectué un clivage sur les 2 brins d'ADN, par exemple sur l'enchaînement GAATTC. On procède au même découpage sur une autre molécule, là où ce type de séquence se présente. A l'issue de ces opérations, on possède donc 2 fragments distincts, dont l'un possède cette terminaison cohésive.

Dans les acides nucléiques, les deux brins de la double hélice sont constitués de telle sorte que les bases puriques et pyrimidiques se font vis-à-vis et sont unies entre elles par des liaisons hydrogènes. Les bases sont complémentaires si bien que, pour une base thymine d'un côté, il existe nécessairement une base adénine de l'autre.

En conséquence, la terminaison cohésive (morceau monocaténaire formé des bases TTAA d'un côté, par exemple) peut spontanément s'apparier avec la nouvelle séquence introduite, à condition que ce « partenaire » comporte les bases complémentaires. Le morceau d'ADN clivé par l'enzyme spécifique que l'on utilise possède automatiquement la terminaison cohésive formée des bases AATT : celles-ci se placent en face des bases TTAA et l'appariement s'effectue.

Cette liaison, même si elle n'a pas une très grande solidité, est néanmoins suffisante pour assurer la cohésion de l'ensemble. On possède une autre enzyme, la ligase, qui a précisément pour rôle d'assurer une liaison covalente solide et définitive.

Cet arsenal d'enzymes spécifiques, associé au « bon-vouloir » des acides nucléiques, nous fournit donc une série de moyens efficaces de découpage et de fixation des fragments d'ADN à transférer.

Isoler le fragment d'ADN utile

Pour obtenir le fragment d'ADN à transférer, 4 possibilités se présentent :

1. Toutes nos cellules renfermant la totalité de l'information génétique, il devrait être possible d'extraire la totalité de l'ADN et de découper la séquence responsable de la protéine souhaitée. Mais, on se rappelle qu'il existe potentiellement un million de gènes qui se différencient très peu les uns des autres, si bien qu'à l'heure actuelle, il est hors de question d'extraire un gène dilué à un millionième parmi les autres acides nucléiques. Cette méthode n'a donc qu'un intérêt de recherche fondamentale.

2. Heureusement, certaines cellules caractérisées par un fonctionnement métabolique particulier, possèdent des segments d'ADN très enrichis en « multi-copies » : un grand nombre d'exemplaires identiques se succèdent dans la chaîne, qui sont relativement moins difficiles à isoler. Là encore, pourtant, il s'agit d'un outil fondamental.

3. Une 3^e possibilité consiste à recourir non pas à l'ADN mais, indirectement, à l'ARN. Dans les cellules du pancréas, par exemple, qui secrètent l'insuline, tous les gènes ne sont pas forcément en fonctionnement, mais à coup sûr le gène de l'insuline fonctionne. Cela signifie qu'on y trouve l'ARN messager correspondant à la synthèse de l'insuline en plus grande quantité. A l'heure actuelle, c'est la voie la plus utilisée. En outre, il existe des méthodes enzymatiques permettant de repasser de l'ARN à l'ADN, ces enzymes portent le nom de transcriptases reverses.

4. Dernière possibilité, qui semble présenter le plus d'avenir : la synthèse chimique de l'ADN. Il existe des méthodes chimiques pour synthétiser les polynucléotides. Elles commencent à se révéler suffisamment performantes pour qu'on puisse envisager la synthèse d'enchaînement de plusieurs centaines de nucléotides. On pourra ainsi obtenir des molécules dont l'isolement, à partir de milieux naturels, est beaucoup trop compliqué.

Pour mener à bien cette synthèse, il est nécessaire de connaître les enchaînements souhaités.

Il se trouve que, dans un grand nombre de cas, on connaît la structure de la protéine que l'on veut obtenir, on peut donc, en se basant sur le code génétique, déduire ce qui doit être la structure de l'acide nucléique à synthétiser.

Cette méthode offre, à coup sûr, de larges possibilités, elle permettra de réaliser des analogues, des modifications, des molécules hybrides, etc. Il s'agit d'un domaine appelé à un grand développement, nouveau pour les chimistes : en effet, il faudra fabriquer des quantités minimes, de l'ordre du microgramme, mais qui seront suffisantes pour que la cellule réceptrice assure la multiplication.

De plus, les problèmes de rendement, de prix de revient, si contraignants en chimie classique, ne se poseront pas dans les mêmes termes, puisque le produit n'est

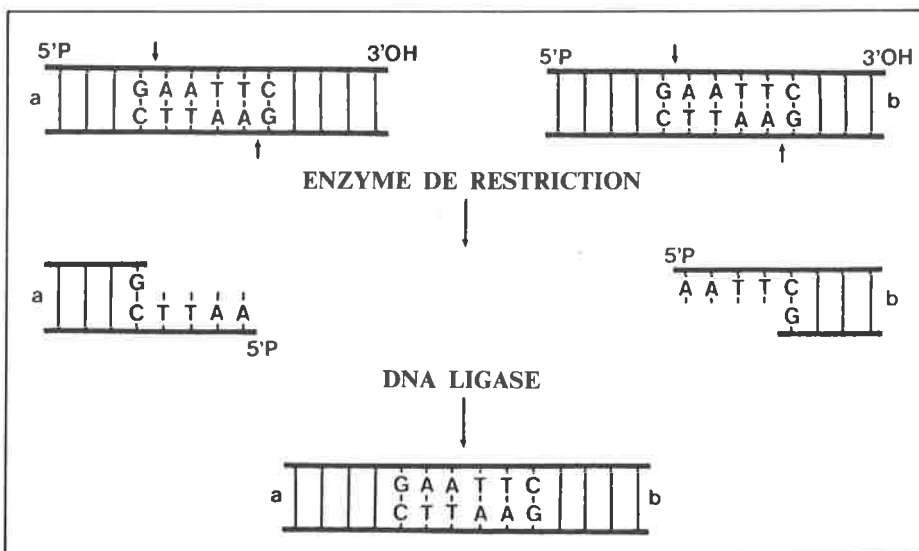


Figure 3. Clivage d'une molécule d'ADN par une enzyme de restriction et resoudure des extrémités cohésives.

appelé à servir qu'une fois du point de vue génétique.

Faire pénétrer l'ADN nouveau dans la cellule

Comment faire entrer dans la cellule ou le micro-organisme la séquence d'ADN correspondant à la structure de la protéine recherchée ? Depuis quelques années, la biologie moléculaire et la microbiologie ont découvert plusieurs moyens de pénétration dans une cellule. L'un de ces moyens est la transformation : les bactéries acceptent d'absorber des molécules d'ADN étrangères. Cet ADN peut pénétrer spontanément et fonctionner dans la cellule, mais ce moyen reste d'intérêt limité : les bactéries n'acceptent l'ADN étranger que si les séquences sont relativement voisines de leurs propres séquences.

Il existe heureusement d'autres moyens de pénétrer dans la cellule, grâce aux bactériophages et aux plasmides (voir figure 4). Il s'agit d'expériences dites de transfection ou de transduction.

Le bactériophage est le virus de la bactérie, c'est un organite, qui ne peut se multiplier par ses propres moyens, mais seulement dans une cellule. Or, le bactériophage renferme une séquence d'ADN ou d'ARN donc de l'information génétique, entourée d'une enveloppe protéique : il est porteur d'une machinerie, sorte d'ancre grâce à laquelle il se fixe à la cellule et lui injecte son acide nucléique.

Le phage est de bonne volonté : il accepte de se voir insérer une séquence d'ADN étrangère, qu'il transférera dans la cellule. Variante du bactériophage, le plasmide constitue un autre moyen de pénétrer dans la cellule : il est possible également de lui insérer une séquence d'ADN supplémentaire, qui sera, à son tour, injectée dans la cellule pour y fonctionner.

Le transfert proprement dit

Comment se déroule une expérience de génie génétique ? (voir figure 5).

On utilise un plasmide comme vecteur : à l'aide d'une enzyme de restriction on effectue une coupure spécifique sur sa séquence d'ADN. A partir de la cellule renfermant la protéine qui nous intéresse, on a isolé l'ARN messager correspondant. Il se trouve que cet ARN se termine toujours par une séquence de polyadénine qui est mise à profit au cours de l'isolement de cette molécule.

Ensuite, grâce à l'enzyme reverse, on fabrique une molécule d'ADN à partir de l'ARN comme modèle.

Les bases sont alignées les unes à côté des autres en fonction de la complémentarité existant dans la molécule d'ARN qui sert de guide.

Après quoi, un procédé chimique permet de faire disparaître l'ARN messager qui, en milieu alcalin, est moins stable que l'ADN. On dispose alors d'une séquence d'ADN monocaténaire correspondant au gène que l'on désire transférer. Il reste encore à le

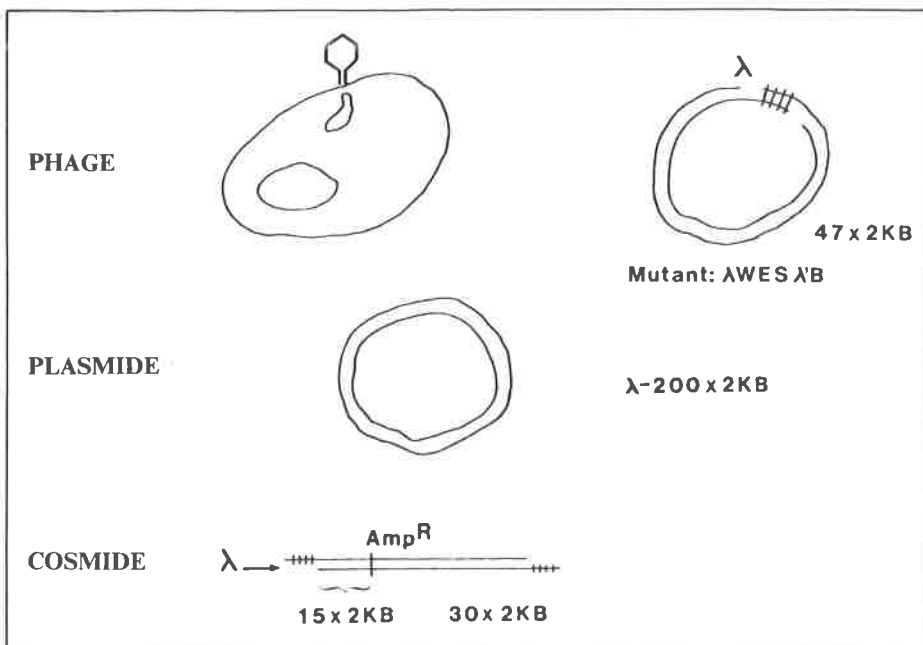


Figure 4. Bactériophage, plasmide et cosmides vecteurs pour le transfert des segments d'ADN.

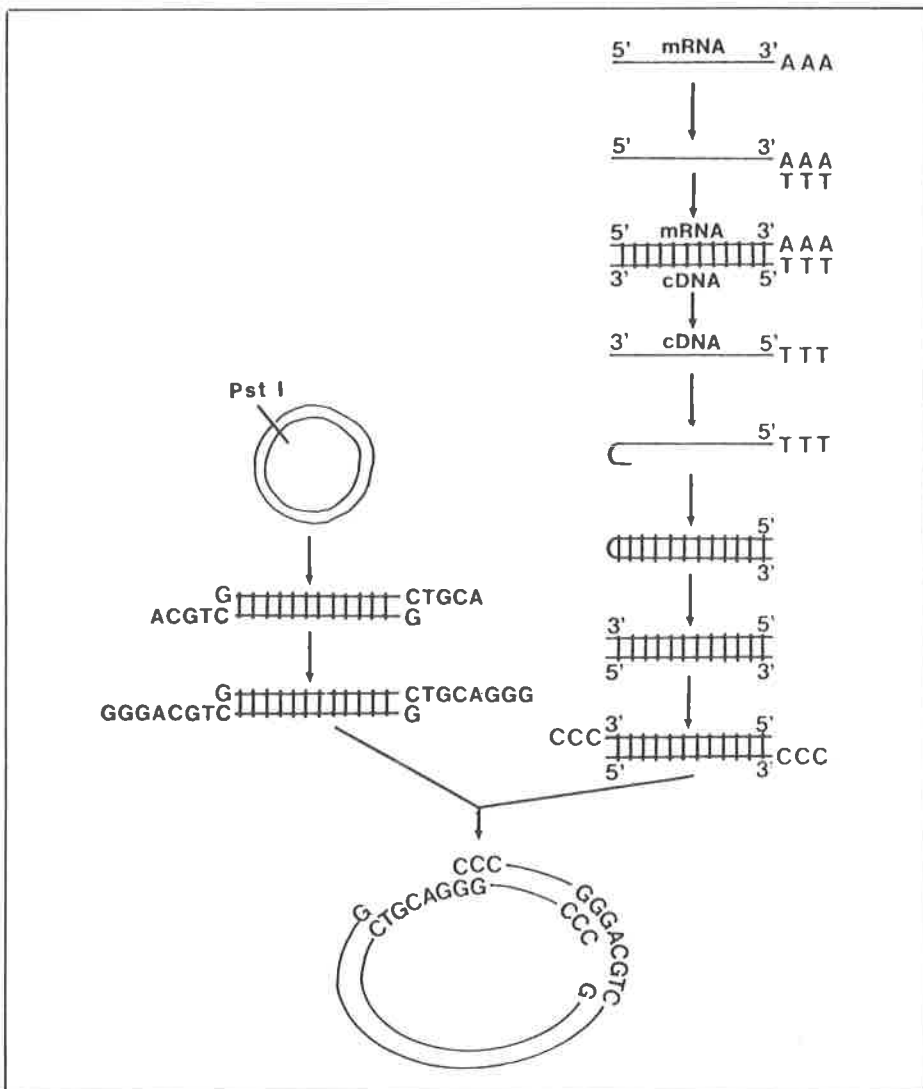


Figure 5. Expérience du génie génétique.

transformer en ADN bi-caténaire, seul fonctionnel du point de vue biochimique. Quand ce résultat est obtenu, on fixe cette séquence d'ADN à l'intérieur de l'ADN du plasmide entre les 2 levres de la coupure. Par différentes techniques, on parvient à mettre face à face les différentes bases complémentaires de manière à obtenir un édifice bi-caténaire complet : le plasmide est redevenu fonctionnel, il contient toute son information génétique, ses moyens de pénétration et de multiplication dans la cellule et, de plus, il est porteur d'un segment d'ADN nouveau. Ces opérations de greffe sur le plasmide sont facilitées par le fait que l'on connaît la longueur maximale d'ADN étranger que le plasmide peut accepter.

Fonctionner dans la cellule

Imaginons l'expérience réalisée : le phage ou le plasmide porteur de l'information étrangère est maintenu dans la cellule, encore faut-il que cette information s'exprime, pour que soit synthétisée la protéine que l'on recherche.

Un certain nombre de conditions doivent être réunies pour ce faire :

- il faut que la séquence d'ADN comporte des segments ayant des fonctions de régulation et, notamment, une séquence promoteur au bon endroit, indispensable pour « lancer » la machinerie,
- pour que l'ARN messenger fonctionne dans le cytoplasme, il faut en outre qu'il se fixe au ribosome. Il existe en un point déterminé de l'ADN, une longueur appelée « Ribosome Binding Site » indispensable à cet égard,
- enfin, la protéine, une fois synthétisée, doit rester suffisamment stable, ce qui n'est pas toujours facile à obtenir.

Séparer les bons des mauvais...

Supposons que l'on ait fait pénétrer notre séquence d'ADN modifiée dans des cellules de bactéries, il est évident que toutes les étapes décrites plus haut ne se réalisent pas toutes à 100 %. A chacune de ces étapes des déchets apparaissent, des morceaux mal coupés ou mal ressoudés, des bactéries où la pénétration ne s'est pas faite... il subsiste donc toute une population de bactéries, parmi lesquelles certaines n'ont rien reçu, d'autres contiennent bien l'information utile (celles-là devront être isolées), enfin, certaines autres ont reçu des morceaux non fonctionnels. A ce stade une phase dite de **clonage** est donc nécessaire, consistant à trier cette population de bactéries, en vue de ne garder que celles ayant reçu l'information intéressante.

Le clone est une population strictement homogène, regroupant tous les descendants identiques d'une même cellule, d'un point de vue génétique. Le problème est donc de repérer, grâce à différentes méthodes biochimiques, les bons clones parmi les milliers qui ne seront pas retenus.

Ces méthodes doivent être aussi perfor-

mantes que possible. Il existe tout un arsenal de moyens : par exemple, on fait en sorte que le phage ou le plasmide soit porteur d'un caractère génétique facile à mettre en évidence, tel que la résistance à un antibiotique donné. Il s'agit d'un caractère héréditaire à repérer : si l'on utilise une souche d'*Escherichia Coli* sensible à l'ampicilline ou à la tétracycline, toutes les cellules non modifiées génétiquement seront tuées par ces antibiotiques, les autres lui résisteront et resteront vivantes à la suite d'une auto-sélection.

Il existe d'autres méthodes, la plus évoluée étant la mise en évidence de la protéine elle-même, à l'aide de tests immunologiques. Au terme de ces expériences, on possède une souche qui a bien reçu l'information génétique utile, et qui est ainsi à même de produire la protéine ou l'enzyme que nous recherchons.

Problèmes de sécurité et solutions

Lorsque les premières expériences de recombinaison génétique ont été décrites, en 1972, certains chercheurs se sont émus à la pensée qu'il pourrait survenir certains risques liés à ces expériences : le fait de transférer à une bactérie appelée à se multiplier à grande échelle un gène étranger pouvant être pathogène, ne pourrait-il provoquer des épidémies, des cancers... ? Différentes réunions se sont tenues en 1973, 1974 et 1975 regroupant les principaux chercheurs se consacrant à ses problèmes. Ces réunions ont abouti à la définition de « guide-lines », adoptées aux États-Unis, et dont l'application est surveillée par l'Institut National de la Santé de Bethesda. Par la suite, la plupart des pays se livrant à ce type de recherche ont également adopté ces règles. Celles-ci rappellent que des précautions doivent être respectées, et garantissent ainsi que la probabilité d'un évènement catastrophique majeur est pratiquement nulle.

Quelles sont ces précautions ?

Elles sont de deux ordres :

- d'une part, un confinement physique. Les laboratoires doivent répondre à un certain nombre de critères répartis en 4 niveaux : P1, P2, P3 et P4. P1 équivaut à un laboratoire de microbiologie classique, P2 à un certain nombre d'isolements supplémentaires, P3 à un ensemble de salles stériles, isolées par des sas, avec stérilisation des effluents, P4 enfin correspond à des installations de caractère exceptionnel où il est possible de manipuler des gènes de toxines pathogènes, facteur a priori d'un véritable risque,
- d'autre part, un confinement biologique. On a conçu une série de souches de micro-organismes (hôtes à utiliser, par exemple variétés d'*Escherichia Coli* n'acceptant de croître que dans des milieux particuliers spécifiques : si, à la suite d'un accident, ces souches quittaient le laboratoire, elles n'auraient aucune chance de se reproduire dans l'environnement naturel ou l'organisme humain... D'autres souches sont hypersensibles à l'acide cholique, elles

seraient donc immédiatement détruites si elles pénétraient dans notre intestin.

En France, il existe un Comité, relevant de la DGRST, chargé de ces problèmes : les chercheurs y adhèrent volontairement et déclarent toutes leurs expériences à ce Comité, qui est amené à formuler des recommandations sur le niveau de confinement nécessaire selon les types de travaux. Depuis deux ans, le Ministère de l'Industrie a créé, en outre, une commission chargée d'étudier les règles qui seront à prévoir, en matière de production industrielle, lorsque les résultats du génie génétique parviendront à ce niveau.

Au niveau de la CEE, il existe également une commission s'efforçant d'harmoniser les études et projets de réglementation des pays-membres.

Dans tous les cas, ces règles sont inspirées des recommandations du NIH, formulées en 1973. Récemment, le NIH a donné son accord pour une phase pilote jusqu'à 400 litres : c'est le signe que les applications industrielles du génie génétique sont en vue.

Quelles sont ces applications ?

On peut en envisager de très nombreuses (voir figure 6). Celles qui semblent présenter le plus d'intérêt sont les suivantes :

- en santé humaine, production d'insuline, d'hormones de croissance, d'interférons,
- en agriculture : fixation de l'azote. Si on parvenait à extraire des bactéries des légumineuses l'information génétique responsable de cette fixation et à l'inoculer aux plantes elles-mêmes, on obtiendrait des rendements très améliorés. Il s'agit d'un sujet difficile, qui ne peut aboutir qu'à long terme,
- en chimie : travaux sur la fermentation alcoolique. On s'efforce d'extraire des levures les enzymes correspondantes pour les inoculer à des micro-organismes qui croissent plus rapidement,
- en bioconversion : utilisation d'enzymes pour réaliser des réactions de chimie industrielle.

APPLICATIONS

1. Santé humaine :

Insuline.
Hormone de croissance.
Somatostatine.
Interféron.
Vaccins.

2. Agro-vétérinaire :

Fixation azote.
Hormone de croissance.

3. Industrie :

Alcool.
Glycol.
Bioconversions.

Figure 6.