



médecine/sciences 2001 ; 17 : 760-1

## Génome : quand la Chine s'éveillera...

**L**a Chine, malgré l'existence depuis 1994 d'un Programme Génome national, a joué jusqu'ici un rôle mineur dans l'ensemble des projets internationaux touchant au Génome humain. Il semble qu'elle ait actuellement la volonté, et les moyens, de prendre une place nettement plus importante, c'est du moins l'impression retirée d'un récent voyage (mars/avril 2001) dans ce pays\* où j'ai pu visiter des centres de séquençage importants... et constater *de visu* qu'ils fonctionnaient réellement (voir [1] pour des informations générales).

La Chine, c'est une banalité de le rappeler, est un immense pays en plein développement – un développement chaotique et inégal. L'aisance évidente d'une partie notable de la population côtoie un dénuement flagrant ; une dictature fossilisée régit une économie de marché dynamique et sans complexes... Dans ces villes en perpétuel chantier où des immeubles d'un luxe insolent côtoient des ruelles presque sordides, des laboratoires ultramodernes ont surgi. Ils ont été créés de toutes pièces à l'écart des centres universitaires tra-

ditionnels encore très dégradés et dont les conditions de travail sont souvent d'un autre âge. C'est ainsi qu'à Pékin (Beijing), le *Beijing Genomics Institute* emploie plus de trois cents personnes dans un bâtiment neuf, au sein d'une zone industrielle et technologique très éloignée du centre-ville mais proche de l'aéroport.

Cet institut [2] est essentiellement consacré au séquençage, et dispose pour ce faire de trente-deux séquenceurs modernes, des appareils *Megabace* à 96 capillaires\*\* de la firme *Molecular Dynamics*. Cette machine (rivale du séquenceur *Perkin-Elmer 3700*) peut effectuer 6 runs par 24 heures en déterminant à chaque fois 96 séquences de 500 nucléotides environ. La production totale (théorique) de cet atelier est donc d'environ 20 000 séquences de 500 nucléotides par 24 heures. Lors de ma visite, 31 machines sur 32 étaient en fonctionnement effectif, ce qui suggère que la production réelle est proche de ce chiffre – l'installation tourne 24 heures sur 24, les opéra-

trices fournissant 40 heures de travail en quatre jours suivis de trois jours de repos. L'alimentation de ces séquenceurs – sous-clonages, production des ADN, réactions de séquence – mobilise une centaine de personnes, qui travaillent pour l'essentiel manuellement, sans robots. L'assemblage des séquences est l'affaire d'une centaine d'informaticiens et bio-informaticiens, dotés de nombreuses stations de travail et d'un super-ordinateur chinois (monté à partir de composants d'origine nord-américaine), un *Dawning 3000*, donné pour une vitesse de 400 gigaflops (400 milliards d'opérations par seconde). L'ensemble a donc une capacité supérieure à notre Génoscope, qui bénéficie d'une centaine de machines *LiCor* nettement moins performantes (électrophorèse sur plaque, permettant des lectures plus longues mais avec un débit beaucoup plus faible) et d'un personnel moins nombreux mais, il est vrai, doté d'une robotique nettement plus développée.

Le *Beijing Genomics Institute* est un centre public (ou du moins « *not for profit* », il y a des distinctions dont la subtilité m'échappe un peu), soutenu par la puissante Académie des Sciences Chinoise (CAS, *Chinese Academy of Science*) et dirigé par un énergique chercheur chinois, Huanming Yang, qui a effectué plusieurs séjours post-doctoraux en Europe et aux États-Unis, et est actuellement secrétaire général du programme Génome chinois. Le personnel de l'institut est surtout formé de jeunes techni-

\*\* Les séquenceurs à capillaires présentent, par rapport aux machines classiques effectuant l'électrophorèse sur plaque, l'avantage d'éliminer les opérations manuelles (coulage des gels et chargement des échantillons), et – grâce au meilleur refroidissement des capillaires – permettent l'emploi de tensions plus élevées, donc des runs plus brefs. Les machines *Molecular Dynamics Megabace* et *Perkin-Elmer 3700* sont à capillaires ; la génération précédente des systèmes à plaque est représentée notamment par les appareils de type *Perkin-Elmer 377* et *LiCor*.

\* L'un des objectifs de ce voyage était la participation à un atelier national UNESCO sur les aspects éthiques de la génétique et de la biotechnologie – sujet « chaud » en raison de l'adoption de lois à tendance eugénique il y a quelques années. Cet atelier (voir <http://south.genomics.org.cn/unesco/index.htm>) a permis de constater l'existence d'un vif débat sur ces sujets en Chine ; il fera peut-être l'objet d'une prochaine chronique...

ciens diplômés en chimie, biologie ou informatique après deux ou trois années d'études universitaires, avec quelques étudiants en thèse et très peu (cinq ou six) de chercheurs de niveau post-doctoral. L'absence de cadres est une constante de ces laboratoires, liée au développement récent de ces recherches et à la perte de toute une génération d'étudiants en raison de la Révolution Culturelle (pratiquement aucun enseignement durant six ou sept ans...). D'importants efforts d'animation scientifique (séminaires, voyages) sont semble-t-il entrepris pour pallier l'isolement géographique du centre.

Les grands projets menés dans cette structure sont au nombre de trois. Tout d'abord, le séquençage du génome du riz, un hybride très productif utilisé en Chine et baptisé *Super-rice* ainsi que ses deux variétés parentales, *indica* et *japonica* [3]. Ensuite, un projet de grande envergure (budget total de l'ordre de 500 millions de francs) sur le génome du porc [4], en collaboration avec un consortium danois alliant secteur public et privé. Ce programme comporte à la fois le séquençage de grandes collections de clones d'ADNc et celui de l'ADN génomique proprement dit. Enfin, une contribution au séquençage du génome humain (la Chine s'est engagée pour 1% de la séquence totale) et, au-delà, des travaux sur la diversité humaine grâce au déchiffrement de régions sélectionnées chez les 57 « nationalités » que comporte ce pays. Il reste de la place pour de « petits » projets (quelques mégabases). Ces derniers pourraient fournir à des équipes françaises de fructueuses occasions de collaboration... à la condition de « renvoyer l'ascenseur » vers nos collègues chinois en effectuant quelques séjours sur place, en participant à l'animation scientifique du centre et à la formation de chercheurs chinois, et enfin en aidant à la mise en place des approches de la génomique moderne, encore assez embryonnaires ici.

Un deuxième grand centre de séquençage, le *Hangzhou Genomics Institute* [5], est situé à Hangzhou, agréable ville moyenne (moyenne pour la Chine, elle compte tout de même près de deux millions d'habi-

tants), à moins de deux cents kilomètres de Shanghai. Mis sur pied en grande partie grâce à des subventions et à des prêts de la municipalité (plus de deux cents millions de francs), c'est en fait une annexe du centre de Beijing. Ce laboratoire dispose de trente-huit séquenceurs *Megabace* (qui là encore étaient presque tous en marche lors de ma visite) et d'un ordinateur du même type que dans la capitale, mais reçoit les échantillons prêts au chargement de Beijing et se borne au séquençage proprement dit (30 personnes) et à l'assemblage des séquences (30 personnes également). Les thèmes sont les mêmes que dans la « maison-mère », et l'animation scientifique sûrement plus limitée.

La dernière structure visitée est le *Chinese National Human Genome Center at Shanghai*, situé lui aussi dans un parc scientifique et technologique dans le nouveau Shanghai (zone de Pudong). Ce centre, d'une centaine de personnes, est plus diversifié que les deux précédents : séquençage (avec un parc plus modeste d'une dizaine de *Perkin Elmer 377*, cinq *Megabace*, trois *Perkin Elmer 3700*), mais aussi des groupes de génomique et de génétique humaine (en collaboration). Là aussi, le manque de cadres est flagrant, et l'anglais est très peu pratiqué en dehors de quelques responsables. Ce centre est dirigé par le Professeur Chen Zhu, francophone et francophile. Son potentiel est intéressant en raison de son équipement et de sa liaison avec les équipes universitaires de Shanghai ; il m'a néanmoins semblé moins actif que les deux précédents. Une équipe d'un des instituts de la CAS à Shanghai (*Institute of Biochemistry and Cellular Biology*) collabore avec lui et réalise notamment des *microarrays* avec des résultats de bonne qualité.

Ce panorama impressionniste ne prétend pas être exhaustif ; il existe certainement d'autres structures travaillant sur le génome dans une optique à grande échelle, bien que les deux centres de séquençage visités soient probablement les plus productifs. Néanmoins, il suffit à montrer que la contribution de la Chine ne peut plus être négligée dans ce domaine. Contrairement à ce qui a

pu être le cas dans le passé, les centres annoncés existent réellement, les machines sont bien là, et pas sous des housses : elles fonctionnent souvent à plein régime. Il s'ouvre peut-être des opportunités de collaboration intéressantes pour certaines équipes françaises. Cela d'autant plus que plusieurs des responsables ont effectué des séjours prolongés en France (c'est vrai pour Huanming Yang comme pour Chen Zhu) et sont restés plutôt francophiles, ou en tout cas très intéressés à contre balancer la toute-puissance des États-Unis\* par des collaborations avec les laboratoires de notre pays... ■

\* *Le comportement de Craig Venter et de l'entreprise Celera vis-à-vis des chercheurs et des institutions chinoises n'a pas été au-dessus de tout reproche. Celera a notamment facturé près de trois cent mille dollars le séquençage d'un virus de trois cent kilobases tout en se réservant une partie de la propriété industrielle correspondante [4]... Le choix quasi exclusif fait, en Chine, en faveur de Molecular Dynamics (rival de Perkin-Elmer et donc de Celera) pour l'équipement des centres de séquençage n'est probablement pas sans rapport avec ces démêlés...*

## RÉFÉRENCES

1. <http://www.chgc.sh.cn>
2. <http://www.genomics.org.cn/> (avec version anglaise).
3. Li H. China to sequence hybrid rice genome. *Science* 2000 ; 288 : 1331.
4. Li H. China, Denmark team up to tackle the pig. *Science* 2000 ; 290 : 913-14a.
5. <http://www.south.genomics.org.cn/> (principalement en chinois).
6. Li H. Genomics. Money and machines fuel China's push in sequencing. *Science* 2000 ; 288 : 795-8.

## Bertrand Jordan

Marseille-Génopole, Parc de Luminy, Case 901, 13288 Marseille Cedex 9, France.

## TIRÉS À PART

B. Jordan.