

L'AUTEUR



ÉTIENNE GHYS
directeur de recherche
au CNRS, unité
de mathématiques
pures et appliquées,
École normale
supérieure de Lyon

deux «sœurs», la géométrie sphérique et la géométrie hyperbolique, en dimension 3 la géométrie euclidienne est aussi membre d'une fratrie, plus nombreuse. Outre les géométries sphérique et hyperbolique (analogues à celles de dimension 2), on compte cinq autres géométries, les géométries de Thurston.

UN CAS PARTICULIER DE LA CONJECTURE DE THURSTON

Thurston a étudié un grand nombre d'exemples de variétés topologiques de dimension 3 et a constaté que toutes peuvent être décrites par ces huit géométries. Il a compilé des atlas et encouragé ses étudiants à établir des banques de données informatiques. Son approche était très concrète, presque expérimentale, ce qui est rare en mathématiques !

En 1976, il a formulé sa conjecture selon laquelle les variétés de dimension 3 peuvent être géométrisées par l'une de ces huit géométries. Insistons : les variétés étudiées par Thurston sont purement topologiques et ne sont munies *a priori* d'aucune métrique permettant de définir des distances. La conjecture affirme que ces objets mous que sont les variétés ont cependant une géométrie extrêmement rigide, parmi huit possibilités. La géométrie vient donc au secours de la topologie.

Thurston a lui-même démontré sa conjecture dans de nombreux cas significatifs. Il a utilisé notamment la chirurgie, un ensemble de méthodes permettant de «découper» des variétés et de les «recoller» afin de mieux les comprendre. Dans ce cadre, la conjecture de géométrisation peut s'exprimer ainsi : «Toute variété compacte de dimension 3 peut être découpée selon des tores et des sphères de dimension 2 afin d'obtenir des blocs géométrisables par l'une des huit géométries de Thurston.» La conjecture de Poincaré est alors un cas particulier de la conjecture de Thurston, celui où la variété est simplement connexe.

Ainsi, tout semblait indiquer que la preuve de la conjecture de Thurston allait être de nature topologique, fondée sur la chirurgie. Mais en 2002, un coup de tonnerre retentit avec l'entrée en scène de Grigori Perelman. Il est analyste, un spécialiste des équations aux dérivées partielles, un sujet que beaucoup de topologues avaient l'habitude de regarder de loin.

Grigori Perelman a poursuivi et mené à son terme le programme lancé par Richard Hamilton en 1982. L'idée de ce mathématicien américain était fondée sur le flot de Ricci, une équation d'évolution qui tend à homogénéiser la métrique. Prenez une variété de dimension 3, et choisissez

une métrique quelconque sur cet espace. Cette métrique n'a aucune raison d'être l'une des huit de Thurston, car elle n'est pas nécessairement homogène : elle peut être plus courbée en certains endroits que d'autres, par exemple. Le flot de Ricci appliqué à l'espace donné peut s'imaginer comme une sorte de «chauffage» pendant lequel on laisse diffuser la métrique. Cette dernière atteint alors une espèce de position d'équilibre thermique qui, on l'espère, sera une des huit métriques de Thurston.

Un théorème illustre la méthode. Comment arrondir une courbe quelconque dans le plan ? Un moyen simple d'y parvenir est de la «pousser» dans le sens de sa courbure. Vous poussez tous les points dans le sens de la convexité, peu quand c'est peu courbé et beaucoup lorsque c'est très courbé. En appliquant cette recette en continu, à mesure que la courbe se déforme, le théorème de Gage-Grayson-Hamilton affirme que la courbure s'équilibre et que la courbe tend à devenir un cercle. Le scénario décrit semble évident, mais ce n'est pas le cas. Pourquoi par exemple la courbe ne développerait-elle pas des points doubles ?

C'est là que le bât blessait dans le programme de Hamilton. Lorsque le flot évolue, l'étalement de la courbure n'est pas uniforme. En certains points de la variété, la courbure peut s'accumuler et devenir infinie !

Grigori Perelman a décrit comment apparaissent ces singularités et comment on peut les classer. Fort de cette information, il était alors en mesure de construire, à partir du flot de Ricci, un autre flot débarrassé des singularités à l'aide d'actes de chirurgie. Ainsi s'achevait le programme de Hamilton. La conjecture de géométrisation de Thurston était donc démontrée, et avec elle la conjecture de Poincaré.

Des conjectures analogues à celle de Poincaré en dimension différente de 3 peuvent être construites sur le même modèle. Étonnamment, seul le cas $n=3$, c'est-à-dire la conjecture initiale de Poincaré, résistait. Pour $n=2$, c'est-à-dire pour les surfaces, la conjecture était bien connue de Poincaré, même si, pour en avoir une démonstration complète, il fallut attendre les années 1920. En 1961, Stephen Smale a prouvé la conjecture, par des méthodes de chirurgie, pour les dimensions supérieures ou égales à 7. Puis, en 1962, les cas $n=5$ et 6 ont été résolus par Erik Zeeman et John Stallings par des méthodes similaires. Le cas $n=4$ fut démontré par Michael Freedman en 1982 par une approche complètement différente. Et enfin, Grigori Perelman complétait le tableau en 2003.

Notons pour finir que la preuve de la conjecture de Poincaré, conséquence de celle de la conjecture de Thurston, est un bel exemple d'un cas fréquent en mathématiques : pour résoudre un problème, il est parfois utile de chercher la solution d'un autre plus difficile encore. ■

BIBLIOGRAPHIE

Les articles de G. Perelman sur arXiv : http://bit.ly/PLS481_Perelman

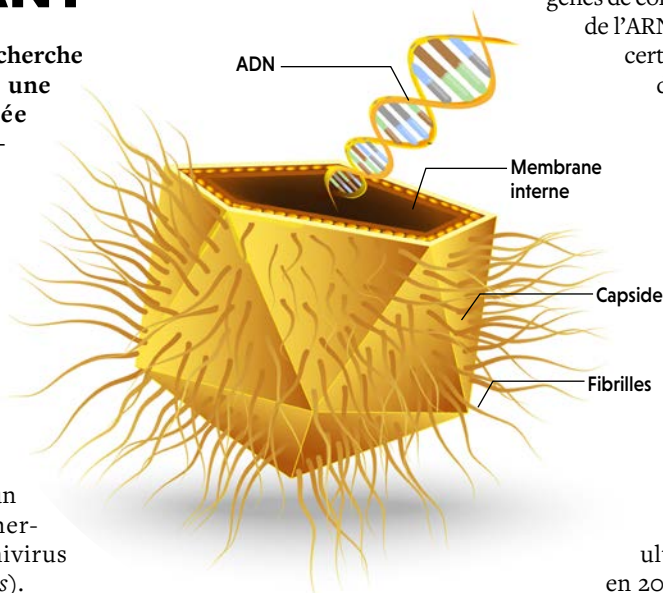
L. Bessières et al., *Images des mathématiques*, CNRS, octobre 2006 : http://bit.ly/PLS481_Poincare

2003 MIMIVIRUS, LE VIRUS QUI MIME LES BACTÉRIES

LE PREMIER VIRUS GÉANT

Dans le cadre d'une recherche sur la légionellose, une amibe est prélevée dans une tour de climatisation en Angleterre. Elle se révèle infectée par un parasite inconnu qu'on assimile à une bactérie. Dix ans plus tard, en 2003, l'une des équipes qui participait à l'étude, celle de Jean-Michel Claverie et Didier Raoult, à l'université de la Méditerranée, à Marseille, s'aperçoit que ladite bactérie est en fait un virus gigantesque. Les chercheurs l'ont nommé Mimivirus (pour *Microbe mimicking virus*).

Mimivirus est plus grand que certaines bactéries; son génome est à l'avenant, avec 1262 gènes dont près d'un millier codent des protéines (alors que quelques-uns suffisent pour faire un virus). Certes, il n'est pas «vivant», car incapable de se reproduire sans parasiter le



MIMIVIRUS, PAS MINIVIRUS

Représentation schématique du virus géant Mimivirus (ici coupé), dont la taille est d'environ 0,4 micromètre.

système de lecture de l'ADN d'une cellule ou d'interagir avec son environnement pour maintenir ses conditions internes. Mais il est doté de gènes de correction du génome, de transcription de l'ARN, ou du métabolisme du sucre dont certaines bactéries ne disposent pas, et dont un virus ne devrait pas avoir besoin! En 2008, l'équipe de Didier Raoult a découvert qu'il est lui-même parasité par un virus nommé Sputnik.

Mimivirus appartient à une lignée très ancienne. Est-il aussi le vestige d'une forme de vie antérieure à la vie cellulaire, qui aurait perdu la capacité de se reproduire par elle-même lorsque l'apparition des premières bactéries lui a facilité la tâche? En tout cas, Mimivirus et les autres virus géants découverts ultérieurement (Mamavirus décrit en 2003, Pandoravirus en 2013, Pithovirus en 2014, Mollivirus en 2015, etc.) troublent la frontière entre virus et bactéries, donc entre l'inerte et le vivant. ■

R. C.

B. La Scola *et al.*, A giant virus in amoebae, *Science*, vol. 299, p. 2033, 2003

2004 LE PREMIER MATÉRIAU BIDIMENSIONNEL

UN PLAN DE CARBONE: LE GRAPHÈNE

Le graphite est un millefeuille friable de couches de carbone. Une feuille unique, d'un seul atome d'épaisseur, est un cristal de «graphène» où les atomes sont liés selon un motif hexagonal. Les électrons de ces liaisons chimiques sont «délocalisés» sur l'ensemble du réseau, ce qui donne au graphène ses propriétés remarquables. La vitesse du courant électrique y est 150 fois plus élevée que dans le silicium et il conduit la chaleur 10 fois mieux que le cuivre (et mieux que n'importe quel autre matériau connu). Il est aussi près de 200 fois plus résistant à la traction que l'acier (à condition d'être sans défaut) et presque transparent.

Ces propriétés font du graphène une substance idéale pour fabriquer des composants électroniques très petits, ultra-rapides et qui chauffent peu. Ses applications potentielles – écrans tactiles souples, blindage contre les ondes électromagnétiques, batteries de nouvelle génération – sont innombrables... Encore faut-il pouvoir le synthétiser!

Dans les années 1990, on a tenté des procédés d'exfoliation du graphite comparables à l'usure de la mine de crayon sur le papier, sans jamais parvenir en dessous de quelques dizaines de couches d'épaisseur. En 2004, Andre Geim et Konstantin Novoselov, à l'université de Manchester, s'amuserent à arracher des écailles de matière d'un bloc de graphite à l'aide de

ruban adhésif. Ils remarquèrent que ces écailles avaient des épaisseurs différentes. En répétant l'expérience, ils parvinrent à isoler des écailles formées d'une seule couche atomique et à les déposer sur des plaques de silice, où ils ont pu les étudier et mesurer précisément les propriétés du matériau. L'exploit leur a valu le prix Nobel de physique en 2010 (voir aussi l'article d'Annick Loiseau, pages 36-37). ■

R. C.

K. S. Novoselov *et al.*, Electric field effect in atomically thin carbon films, *Science*, vol. 306, pp. 666-669, 2004

2006 Le microbiote, un organe à part entière

En 2006, plusieurs études démontrent un lien entre flore intestinale et obésité chez l'homme. Par la suite, les deux kilogrammes de microorganismes qui peuplent notre intestin vont se révéler impliqués dans de nombreuses pathologies, du diabète à la maladie de Parkinson en passant par la dépression.

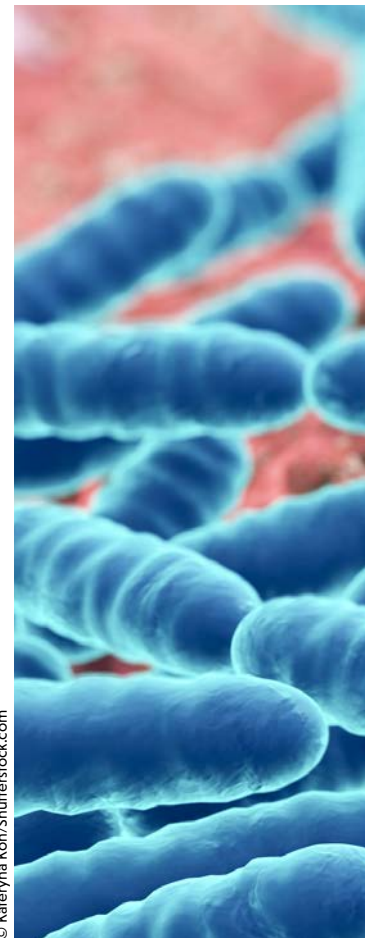
Plus d'un siècle après Élie Metchnikoff, cet embryologiste engagé par Louis Pasteur, qui évoquait l'importance fonctionnelle de la flore intestinale, la communauté scienti-

fique mondiale commence à reconnaître que la physiologie de l'homme ne se restreint pas à son génome et aux produits de son expression. C'est en 2006 qu'une série de travaux pionniers sur l'obésité a achevé de nous convaincre qu'un humain doit désormais être considéré comme un holobionte, c'est-à-dire comme une symbiose entre ses cellules et les microorganismes, unicellulaires surtout, qui vivent en lui. Initialement, les fonctions reconnues du microbiote ne concernaient que la sphère intestinale et sa contribution aux fermentations des fibres et à la production de certaines vitamines. Fondées sur la culture – principalement en anaérobiose –, les études se restreignaient à considérer seulement quelques dizaines d'espèces faciles à cultiver. Tout a changé avec le développement des techniques de la biologie moléculaire et du séquençage rapide, progrès

qui ont révélé la complexité du «microbiote», et son énorme potentiel génétique.

Sur ce chemin, les modèles expérimentaux chez l'animal ont joué un grand rôle, tout particulièrement l'utilisation de rongeurs élevés sans germe (axéniques), qui permettent des manipulations de la flore, dont le transfert de microbiotes d'humains sains ou malades. Ils ont démontré le lien fort entre une altération du microbiote appelée dysbiose et de nombreuses pathologies chroniques. L'analyse de la composition et des fonctions du microbiote dans des cohortes humaines d'individus sains ou malades par des méthodes de séquençage exhaustives couplées aux approches bio-informatiques ont confirmé l'importance de cette symbiose en santé humaine. Quelques ouvrages grand public vantant en particulier le «charme discret» de nos intestins ont permis de faire connaître le grand intérêt du microbiote pour la santé.

C'est en 2010, dans la revue *Nature*, que les premiers résultats du projet européen MétaHIT, coordonné par l'Inra, commencent à révéler toute la complexité du microbiote intestinal. Les chercheurs ont séquencé le



© Kateryna Kom/Shutterstock.com

métagénome (l'ADN de tout l'échantillon) des microbiotes intestinaux de 124 citoyens européens et décrit la formidable diversité de l'écosystème bactérien intestinal. Ainsi, chaque individu héberge plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes, ce qui représente environ 600 000 gènes, dont les fonctions sont encore en bonne part à élucider. Venant de l'environnement stérile qu'est l'utérus pendant la grossesse, le nouveau-né rencontre le monde microbien au moment même de sa naissance. Durant les premières années de vie, sa colonisation par les microorganismes sera influencée par le mode de sa naissance, l'hygiène de son environnement, son alimentation, les prises d'antibiotiques, la date et le moment de son sevrage, ainsi que par son alimentation. Cette colonisation se fait parallèlement au développement et à la maturation de l'immunité du bébé. À l'âge adulte, le microbiote est considéré comme une communauté stable influencée par l'alimentation et la physiologie de son hôte.

Complexe et diversifié, le microbiome (le génome du microbiote) de chaque individu représente en nombre de gènes dominants plus de 25 fois son propre génome. Une symbiose équilibrée entre l'homme et son microbiote

paraît essentielle pour le maintien d'un état sain. En revanche, la dysbiose, c'est-à-dire la perte de cette symbiose, semble, d'après les recherches de ces dernières années, associée à de nombreuses maladies: inflammations de l'intestin, cancer colorectal, maladies du foie, sclérose en plaque, maladie de Parkinson, allergies, obésité, diabète, maladies cardiovasculaires...

DYSBIOSE ET MALADIES

La dysbiose peut être définie comme le déséquilibre du microbiote engendré par la perte d'espèces fondatrices, une réduction de la richesse ou de la diversité, une prédominance de certaines espèces pathogènes, ou une modification des capacités métaboliques de l'écosystème microbienne. Cela se traduit par la destruction de l'écosystème bactérien et du dialogue entre le microbiote et les cellules de son hôte. Résultat: certaines des fonctions protectrices essentielles qu'exerce le microbiote normal sont perdues.

Si les premiers travaux publiés ne montraient qu'une corrélation entre les modifications du microbiote et les pathologies, la transplantation de microbiote d'un individu malade à une souris axénique a montré le rôle contributeur du microbiote à certaines maladies.

LES AUTEURS



**HERVÉ BLOTTIÈRE
et JOËL DORÉ**
directeurs de recherche
à l'institut Micalis
de l'Inra, à Jouy-en-Josas

Ces bactéries de l'espèce *Lactobacillus* font normalement partie de la flore intestinale humaine (vue d'artiste).



> Si nous prenons l'exemple de la contribution du microbiote à l'obésité et aux maladies métaboliques, les premières évidences sont venues de l'observation de souris stériles élevées en isolateurs. Les chercheurs ont en effet constaté que de tels animaux mangent plus que leurs congénères conventionnels (avec microbiote), bougent moins, mais aussi développent moins de tissus adipeux. Ils sont aussi résistants à un régime obésogène (régime hyperlipidique riche en sucres). La colonisation par un microbiote s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse et de l'insulinémie et d'une sensibilité au régime gras. Par ailleurs, l'analyse du microbiote de souris génétiquement obèses montre une composition très différente de celui des souris minces.

LES TRAVAUX PIONNIERS

Les choses sont devenues palpitantes en 2006 quand l'équipe de Jeffrey Gordon de l'université Georges Washington, à Saint Louis dans le Missouri, a montré que la transplantation du microbiote de souris obèses à des souris sans germe entraînait une augmentation importante de la graisse corporelle totale, soulignant le rôle contributif du microbiote à l'obésité. La même année, les mêmes chercheurs ont conduit une étude pionnière sur une dizaine d'humains obèses. Ils ont observé une dysbiose chez les individus obèses pouvant être corrigée en partie par un régime alimentaire drastique.

Suite à cette percée, les chercheurs du consortium MetaHIT ont profité de l'existence d'une cohorte danoise pour étudier la composition du microbiote intestinal chez des humains obèses. En utilisant l'outil nouveau de la métagenomique quantitative, basé sur le séquençage massif de tous les gènes des microorganismes dominants du tube digestif de 292 Danois (obèses ou non), Emmanuelle Le Chatelier et ses collaborateurs de l'Inra ont observé qu'il existait deux groupes d'individus obèses en fonction de la richesse de leur microbiote. Cette richesse se définit par le nombre de gènes bactériens distincts présents. Les personnes ayant le microbiote le plus pauvre (autour de 300 000 gènes) sont celles qui présentent l'adiposité la plus élevée, la sensibilité à l'insuline la plus réduite, la dyslipidémie la plus forte ainsi que les paramètres inflammatoires les plus péjoratifs, c'est-à-dire associés aux risques les plus élevés de développer un syndrome métabolique ou un diabète. Ce sont également les personnes qui ont pris le plus de poids au cours des dix ans de suivi de la cohorte. En revanche, les personnes ayant un microbiote riche (en moyenne 600 000 gènes) semblaient en meilleure santé.

Des observations similaires ont été faites dans une petite cohorte d'une cinquantaine de Français en surpoids ou obèses. Ces patients ont été recrutés pour suivre un régime



Il est nécessaire de développer des stratégies afin de préserver le microbiote



hypocalorique riche en protéines et apportant une grande diversité de fibres alimentaires. Mené par l'équipe de Karine Clément à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, et par les chercheurs de l'Inra et du Genoscope, le suivi au cours du temps a montré que les individus ayant un microbiote riche étaient ceux qui perdaient le plus de poids au cours des six semaines de régime et ceux pour lesquels les paramètres biologiques étaient les plus améliorés. En revanche, bien que leur nombre de gènes ait été augmenté de 25%, les personnes à microbiote pauvre perdaient peu de poids et leurs paramètres métaboliques étaient peu modifiés. Récemment, le lien fonctionnel entre les capacités du microbiote à produire des acides aminés à chaînes ramifiées et l'insulino-résistance a été démontré.

Notre propos s'est focalisé autour de l'obésité et des maladies métaboliques, mais des stratégies similaires ont été conduites dans d'autres contextes cliniques tels que les maladies inflammatoires intestinales, les maladies du foie dont la fameuse «maladie du sucre» (stéatose hépatique non alcoolique), la maladie de Parkinson... montrant un rôle contributeur du microbiote et illustrant l'importance d'une symbiose préservée. Ces travaux soulignent la nécessité de mieux comprendre les fonctions du microbiote notamment dans ses interactions avec l'hôte.

Il est aussi nécessaire de développer des stratégies préventives et thérapeutiques afin de préserver cet organe à part entière ou d'en restaurer les fonctionnalités. L'alimentation est un des leviers d'action, mais d'autres stratégies comme la transplantation de microbiote fécal sont également à l'étude. À cet égard, cette approche intéressante a permis d'obtenir des résultats spectaculaires chez les patients ayant des infections récurrentes à *Clostridium difficile*.

En cent ans, le chemin parcouru pour comprendre l'holobionte humain a été considérable. Un chemin que Metchnikoff aurait été passionné de suivre! ■

BIBLIOGRAPHIE

R. Ley et al.,
Human gut microbes associated with obesity,
Nature, vol. 444,
pp. 1022-1023, 2006.

M. Bajzer et R. Seeley,
Obesity and gut flora,
Nature, vol. 444,
pp. 1009-1010, 2006.



© Dalshe / shutterstock.com

- La **Réserve mondiale de semences du Svalbard**, sur l'île norvégienne du Spitzberg, est inaugurée
- Ngô Bảo Châu (médaille Fields en 2010) prouve un lemme fondamental du **programme de Langlands**
- Le **collisionneur LHC** du Cern est mis en service

■ La Commission internationale de stratigraphie met en place la version la plus avancée de la **chronologie isotopique**

■ Une **cellule artificielle** est obtenue en insérant un génome bactérien de synthèse dans une bactérie **p. 85**

■ Un gisement au Gabon révèle des fossiles de **microorganismes pluricellulaires** vieux de 2,1 milliards d'années, un record

2008

2010

2007

2009

2011

■ Obtention de **cellules souches pluripotentes induites** à partir de cellules humaines adultes **p. 84**

■ L'équipe de Craig Venter annonce la **synthèse d'un chromosome** de bactérie

■ Un **observatoire solaire** datant du III^e siècle avant notre ère est identifié sur le site de Chanquillo, au Pérou

■ La **glycine** (un acide aminé) est identifiée dans de la poussière cométaire collectée par la sonde *Stardust*

■ Lancement du **télescope spatial Kepler**, qui identifiera des milliers d'exoplanètes



© Nasa / Jpl - Caltech

■ Des fossiles montrent que **la plume est apparue avant le vol** chez les dinosaures **p. 85**

■ Présentation des premiers résultats du **satellite Planck** sur le fond diffus cosmologique **p. 86**

■ Des géophysiciens dressent une carte des **dessous de la calotte glaciaire** de l'Antarctique

■ Des **microfossiles vieux de 3,4 milliards d'années** sont mis au jour

- 2016



© demarcomedia / shutterstock.com

- Mise en évidence du **boson de Higgs** au Cern **p. 90**
- Invention de la technique **CRISPR-Cas9** pour manipuler l'ADN **p. 92**
- Sur Mars, le rover **Curiosity**, de la Nasa, envoie ses premières images et données

- Un prix Nobel récompense les recherches sur les **diodes électroluminescentes** bleues, tandis que ces sources de lumière (les leds) se généralisent
- Premier traitement en France de l'**hépatite C** avec des antiviraux à action directe, qui s'avèrent efficaces à 90 %.

- La grotte de Bruniquel, en France, révèle **des structures disposées il y a 180 000 ans** par des Néandertaliens
- Une **intelligence artificielle** bat un champion du monde du jeu de go **p. 100**
- Des **traces de vie vieilles de 3,7 milliards d'années** sont repérées au Groenland
- La sonde spatiale **Juno** est mise en orbite autour de Jupiter

2012

2013

2014

2015

2016

- Le **génomé néandertalien** est séquencé **p. 92**
- Le rapport du Giec confirme avec une certitude de 95 % l'origine anthropique du **réchauffement climatique** **p. 94**
- Premier foie humain produit par **impression 3D**
- Des astronomes estiment que la Voie lactée contient quelque **10 milliards de planètes** où l'eau pourrait subsister à l'état liquide



© eLife 2017, doi:10.1371/journal.pone.0174232

- Des **outils de pierre datant de 3,3 millions d'années**, antérieurs au genre *Homo*, sont mis au jour au Kenya
- L'équipe de Lee Berger décrit un nouvel hominidé fossile trouvé en Afrique du Sud, ***Homo naledi***
- L'observatoire américain *Ligo* détecte, pour la première fois, des **ondes gravitationnelles** **p. 98**

DES CELLULES ADULTES REPROGRAMMÉES EN CELLULES SOUCHES

Tous les organismes multicellulaires commencent leur vie sous la forme d'une cellule unique qui se multiplie pour former des copies d'elle-même. Plus tard, chez l'animal, ces cellules filles se spécialisent pour devenir, qui des globules rouges, qui des cellules osseuses ou musculaires... Mais certaines restent en réserve, sans spécialisation, afin de pouvoir remplacer leurs congénères: ce sont les «cellules souches», capables de se spécialiser en temps voulu et de se reproduire par division cellulaire.

En principe, la spécialisation des cellules est un phénomène irréversible. D'ailleurs, dans un organisme adulte, les cellules souches sont rares et ne font habituellement pas tout: elles sont le plus souvent soit unipotentes (elles ne peuvent remplacer qu'un type particulier de cellule), soit multipotentes (elles peuvent se spécialiser dans une gamme restreinte de types, par exemple les cellules sanguines pour les cellules souches dites hématopoïétiques). Il y a de très bonnes raisons à cela: pour empêcher la prolifération incontrôlée des cellules, l'existence de mécanismes qui répriment les capacités qu'elles avaient au stade embryonnaire est nécessaire!

200

TYPES DIFFÉRENTS DE CELLULES ENVIRON COMPOSENT LE CORPS HUMAIN. LA GRANDE MAJORITÉ D'ENTRE EUX EST CONSTITUÉE DE CELLULES SPÉCIALISÉES. LES CELLULES SOUCHES NE SONT QU'UNE PETITE MINORITÉ.

C'est pourquoi la recherche médicale sur les cellules souches est restée longtemps limitée à l'utilisation de cellules prélevées sur des embryons. Cela posait des problèmes éthiques liés au fameux «statut de l'embryon», mais aussi des problèmes pratiques puisqu'une greffe de cellules souches provenant d'un embryon encourt toujours le risque que le système immunitaire du patient la rejette.

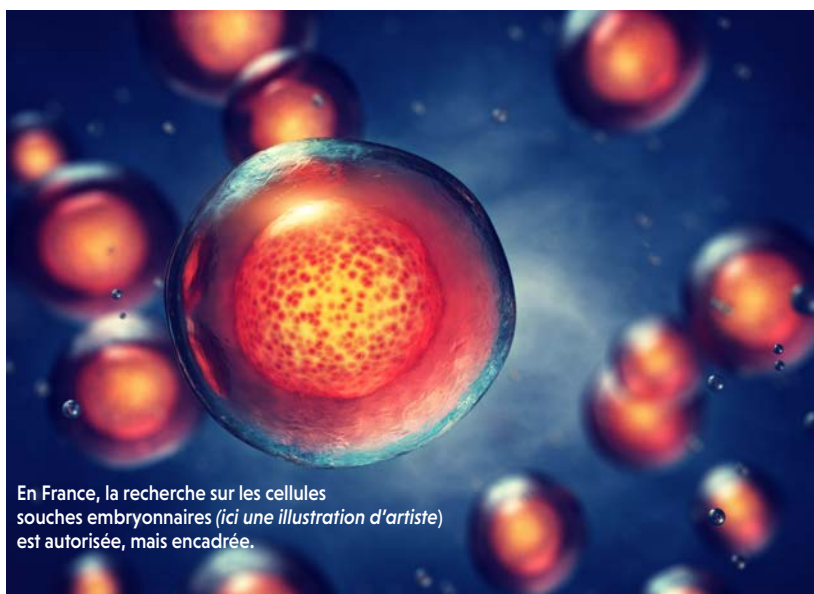
Toutefois, l'existence des cancers – des pathologies dans lesquelles des cellules arrêtent de jouer leur rôle dans l'organisme pour se multiplier de façon anarchique – suggérait qu'il était possible de contourner le mécanisme de répression des cellules souches. Des cellules adultes pourraient-elles être «reprogrammées» pour devenir au moins pluripotentes (capables de donner toutes les cellules spécialisées, sauf celles des organes externes transitoires tel le placenta qui accompagne l'embryon pendant sa croissance)?

En 2006, Shinya Yamanaka, de l'université de Kyoto, tenta une méthode simple sur des cellules provenant du derme d'une souris adulte dans lesquelles il injecta, *via* un rétrovirus, des facteurs de transcription particuliers. Les facteurs de transcription sont des protéines qui agissent lors de la «traduction» de l'ADN en ARN messager et, selon les cas, activent ou au contraire répriment l'expression d'un gène. Le cocktail utilisé par Shinya Yamanaka visait à provoquer l'expression de quatre gènes (*Oct3/Oct4*, *SOX2*, *KLF4* et *c-myc*) réprimés dans les cellules adultes, mais qui s'expriment dans les cellules embryonnaires. Il obtint ainsi des cellules pluripotentes induites. En 2007, l'expérience est répétée sur des cellules prélevées dans le derme humain qui, une fois rendues pluripotentes, sont conduites à se spécialiser en... neurones!

Ce résultat, qui offre des perspectives vertigineuses à la médecine, a été récompensé en 2012 par le prix Nobel de physiologie ou médecine, décerné à Shinya Yamanaka et à John Gurdon, qui a montré en 1962 que la spécialisation des cellules était réversible. ■

R. C.

K. Takahashi et S. Yamanaka, *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*, *Cell*, vol. 126 (4), pp. 663-676, 2006



En France, la recherche sur les cellules souches embryonnaires (ici une illustration d'artiste) est autorisée, mais encadrée.

UNE PREMIÈRE CELLULE ARTIFICIELLE

En 2010, l'équipe de Craig Venter, l'un des pionniers du séquençage du génome humain, reconstitue le génome complet de la bactérie *Mycoplasma mycoides*. Les chercheurs ont ensuite introduit cet ADN de synthèse à l'intérieur de la membrane d'une bactérie proche – *Mycoplasma capricolum* – et le micro-organisme hybride ainsi créé s'est révélé viable!

L'audace du procédé a stimulé la fabrication de cellules artificielles, désormais une branche active de la recherche biomédicale. Récemment, l'équipe de Craig Venter a même réussi à synthétiser une cellule capable de se répliquer qui ne comporte que 473 gènes (le génome humain en contient environ 20 000...). Ces gènes ont été choisis pour permettre en principe à une bactérie de survivre, ce qui a fonctionné.

Aujourd'hui, la stratégie d'«édition du génome» adoptée par l'équipe de Craig Venter pour trouver le génome minimal nécessaire à



Dans cet amas de cellules artificielles, les plus grosses cellules à génome minimal mesurent environ un micromètre de diamètre.

la vie est concurrencée par la méthode CRISPR-Cas9, qui permet de modifier à volonté un génome cellulaire (voir page 92).

Il n'empêche... Depuis qu'en 1828 Friedrich Wöhler synthétisa l'urée – jusque-là produite exclusivement par un foie de vertébré –, l'idée qu'une « force vitale » est à l'œuvre dans les organismes a décliné parmi les biologistes. Ceux-ci ont en effet constaté que le vivant semble plutôt être un cas particulièrement complexe et ordonné de chimie du carbone en milieu aqueux. Dès lors, la biologie de synthèse ne pouvait qu'apparaître. La fabrication à partir d'un génome de synthèse d'une première cellule vivante capable de se reproduire en constitue sans aucun doute une étape majeure. ■

R. C.

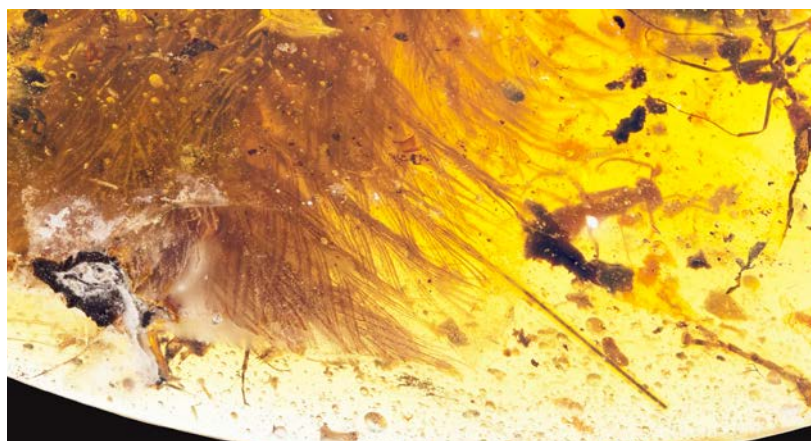
D. Gibson *et al.*, Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome, *Science*, vol. 329, pp. 52-56, 2010

LA PLUME AVANT LE VOL

Dès 1859, le paléontologue britannique Thomas Huxley proposa que les oiseaux modernes descendaient des dinosaures. Il se fondait sur les analogies anatomiques existant entre les dinosaures théropodes, le dinosaure volant archéoptéryx et les oiseaux actuels. Son hypothèse conférait aux dinosaures une « modernité » (certains d'entre eux existaient encore!) que beaucoup n'étaient pas prêts à accorder à ces archaïques « lézards géants ». Elle rencontra donc une énorme résistance, mais les preuves en sa faveur se sont ensuite accumulées pendant un siècle et demi...

Puis, dans les années 1990, on découvrit dans le Liaoning, en Chine, des fossiles de théropodes non aviens, mais porteurs de plumes. Mises au jour en 1999, les empreintes de *Shuvuia deserti* révélèrent des traces de kératine bêta, l'un des constituants caractéristiques des plumes d'oiseaux. En 2007, on observa en outre que les plumes fossiles de *Velociraptor mongoliensis* étaient structurées de la même façon que celles des oiseaux actuels. Le dernier doute disparut en 2011, avec la découverte d'une queue emplumée de dinosaure fossilisée dans un morceau d'ambre (voir le cliché ci-dessus).

Aujourd'hui, on estime que les premières plumes constituaient une sorte de duvet iso-



Cette queue de dinosaure à plumes a été piégée dans de la résine, future ambre, au milieu du Crétacé birman. La fourmi piégée en même temps indique l'échelle de ces plumes qui, par leur structure, s'apparentent à du duvet.

lant comparable à la fourrure; puis qu'elles évoluèrent vite pour devenir aussi des moyens de communication visuelle (les répartitions structurées de divers types de pigments produisent chez les oiseaux des couleurs plus variées que la simple présence de mélanine dans les poils de mammifères). Ce n'est qu'ensuite que la légèreté et la portance des plumes ont été sélectionnées au sein de certaines lignées dinosauriennes pratiquant le vol. Les dinosaures n'ont pas du tout disparu: le nombre d'espèces d'oiseaux actuels est supérieur à celui des mammifères! ■

R. C.

R. C. McKellar *et al.*, A diverse assemblage of Late Cretaceous dinosaur and bird feathers from Canadian amber, *Science*, vol. 333, pp. 1619-1622, 2011

2011

Planck

sonde les débuts de l'Univers

La mission du satellite *Planck* : scruter la lumière fossile du Big Bang. Ses premiers résultats, dévoilés en janvier 2011, laissent supposer que 95 % du contenu de l'Univers nous échappe.

Bien racontée, l'histoire de la physique du **xx^e siècle convoquerait des milliers de personnages plus ou moins célèbres.** Acceptant par avance le reproche de pécher par trop d'omissions, je veux ici mettre en avant le nom de George Gamow, pionnier de la cosmologie moderne et vulgarisateur génial, auteur d'une vingtaine de livres enthousiastes et accessibles à tous, notamment *Monsieur Tompkins au pays des merveilles* (1939).

Ce joyeux drille naquit le 4 mars 1904 à Odessa, principal port de la mer Noire. Dans le petit monde de la physique, il fut vite reconnu comme un théoricien de première classe. Changeant à plusieurs reprises de thème de recherche, il se montra inventif tout au long de sa vie, entremêlant les champs disciplinaires, traversant les lignes de partage académiques. Il faut dire que son esprit aiguisé avait la topologie d'un couteau suisse : il était multifonction, qualité sans doute nécessaire lorsqu'on s'intéresse à l'Univers et à tout ce qui s'y passe.

Après la Seconde Guerre mondiale, Gamow, alors professeur à l'université Georges Washington, à Saint Louis, aux États-Unis, s'intéressa à l'astrophysique nucléaire, et notamment à l'origine des éléments chimiques. Il pensait que la compréhension des noyaux permettrait de mieux saisir l'histoire et l'évolution de la matière : comment se sont formés, se demandait-il, les atomes d'hélium, de carbone, d'oxygène, de soufre, de fer ?

NAISSANCE DES ÉLÉMENTS

Aidé par l'un de ses étudiants, Ralph Alpher, il émit l'hypothèse que tous ont été produits durant les premières phases, très chaudes, de l'Univers en expansion. Il y avait alors les protons, les neutrons, les électrons et les photons, filant en tous sens et se percutant régulièrement. Mais du fait de l'expansion du cosmos et du refroidissement qu'elle induisait, ces particules perdirent rapidement de l'énergie. Après seulement quelques secondes, les photons, dont l'énergie était jusque-là suffisante pour qu'ils brisent systématiquement l'union d'un proton et d'un neutron, devinrent

Fond diffus cosmologique vers 380 000 ans

Inflation

Fluctuations quantiques

©Nasa/WMAP Science Team

