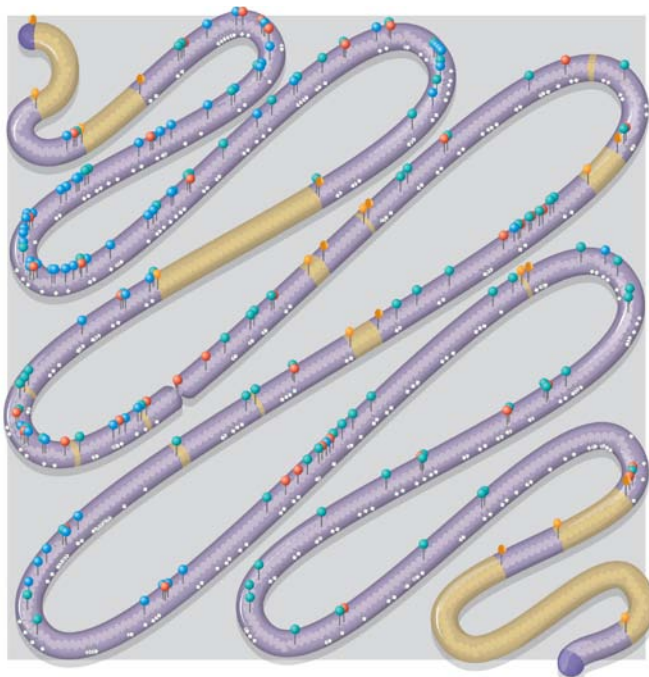


Biotechnologie

Le premier chromosome synthétique

Une équipe internationale a synthétisé un chromosome fonctionnel de la levure de bière.
Une première étape vers la synthèse du génome entier d'une cellule eucaryote.



© Lucy Reading-Ikkanda



Le chromosome synthétisé (ci-dessus, une vue d'artiste) a été représenté comme un long ruban (à gauche). Les modifications apportées sont indiquées par des épingles et des diamants blancs, et les séquences supprimées, par des bandes jaunes.

Quel est le génome minimal nécessaire pour qu'un organisme soit viable ? Quels gènes ou quelles combinaisons de gènes peut-on supprimer sans que ce soit létal ? Répondre à ces questions offrirait la possibilité de concevoir et construire à l'envi des sortes d'usines biologiques : des organismes – bactéries, levures – optimisés pour une fonction telle que produire une molécule d'intérêt thérapeutique à moindre coût, de nouvelles molécules d'intérêt biologique ou chimique, ou du biocarburant. Une équipe internationale dirigée par Srinivasan Chandrasegaran, Joel Bader et Jef Boeke, de l'Université Johns Hopkins, à Baltimore aux États-Unis, a franchi une étape importante dans cette quête du génome minimal.

Ces biologistes ont synthétisé un chromosome réduit (ils ont supprimé ses régions silencieuses et non codantes) de la levure de bière *Saccharomyces cerevisiae* et ont montré que, introduit dans la levure, il est fonctionnel :

quelles que soient les conditions de culture, rien ne distingue le fonctionnement des levures équipées du chromosome synthétique de celui des levures naturelles. Surtout, ils ont introduit dans ce chromosome synthétique des séquences génétiques leur permettant d'agir sur chaque gène non essentiel du chromosome de façon indépendante.

Sur les quelque 6 000 gènes que compte le génome de la levure, environ 5 000 sont non essentiels : l'extinction de l'un d'eux n'est pas létale pour l'organisme. Toutefois, l'extinction simultanée de plusieurs de ces gènes peut lui être fatale. Combien ? Lesquels ? C'est ce que devrait permettre de déterminer de façon systématique le nouveau dispositif, puisqu'il offre le moyen d'observer directement l'effet de l'extinction d'un ou plusieurs gènes non essentiels sur la viabilité de l'organisme et sa multiplication. Chaque gène non essentiel a été flanqué d'une séquence qui permet de déclen-

cher son évolution accélérée ou de le supprimer. Une fois stimulée cette évolution accélérée, cette approche permet de sélectionner les variants les plus adaptés à un objectif donné. Les biologistes ont ainsi observé que certaines combinaisons de variants ralentissent la croissance des levures, tandis que d'autres l'accélèrent fortement.

Ce n'est pas la première fois que l'on synthétise un génome pour l'introduire dans un organisme. En 2010, l'équipe de l'Institut J. Craig Venter, à Rockville aux États-Unis, a reconstitué le génome complet d'une bactérie, *Mycoplasma mycoides*, et transféré cette copie synthétique dans une autre espèce bactérienne, *Mycoplasma capricolum*. Fonctionnelles, ces bactéries se sont transformées en *Mycoplasma mycoides*. Cette étude avait montré qu'il est possible, chez des organismes procaryotes (dont le matériel génétique n'est pas enfermé dans un noyau), de prendre les commandes d'une

cellule par le biais d'un génome synthétique. S. Chandrasegaran et ses collègues vont plus loin. D'une part, ils montrent que cela est aussi possible chez des organismes eucaryotes (pourvus d'un noyau). D'autre part, ils offrent une méthode systématique pour optimiser le génome introduit.

Leur étude est la première étape d'un programme plus large, la reconstruction d'un génome synthétique entier de la levure de bière (projet Sc2.0). L'ensemble de ces recherches s'inscrit dans le mouvement de la biologie de synthèse, une discipline émergente qui vise à simplifier et clarifier, par une approche d'ingénierie, les processus à l'œuvre en biologie, afin de rationaliser et systématiser la transformation des organismes. Une démarche qui, bien que louable et prometteuse, soulève aussi de nombreuses questions éthiques.

Marie-Neige Cordonnier

N. Annaluru et al., *Science*, vol. 344, pp. 55-58, 2014

Mathématiques

Yakov Sinai, prix Abel 2014

Le prix Abel est un prix annuel pour les mathématiques créé par l'Académie norvégienne des sciences et des lettres en 2003. Son prestige équivaut à celui de la médaille Fields. La cuvée 2014 a été attribuée à Yakov Sinai, mathématicien russe travaillant à l'Université de Princeton, aux États-Unis, et à l'Institut Landau de physique théorique de l'Académie russe des sciences. Il est récompensé pour ses contributions fondamentales à la théorie des systèmes dynamiques et à la physique mathématique.

Y. Sinai s'est surtout intéressé aux systèmes dynamiques, qui évoluent dans le temps selon certaines règles. Il a, en particulier, développé des outils, telle l'entropie de Kolmogorov-Sinai, pour classer les systèmes en fonction de leur imprévisibilité. Un système peut être déterministe – parfaitement prévisible, du moins en principe, quand on en connaît l'état initial – ou stochastique, quand son évolution est aléatoire et n'autorise que des prévisions



Yakov Sinai, spécialiste de la théorie des systèmes dynamiques.

probabilistes. Certains systèmes déterministes peuvent être imprévisibles en pratique. Dans cette situation dite de « chaos déterministe », deux états initiaux légèrement différents du même système conduisent rapidement à des évolutions très distinctes. Y. Sinai a notamment étudié comment, pour de tels systèmes dynamiques, l'analyse statistique permet de faire des prévisions précises.

Il a par exemple étudié le billard qui porte son nom. Il s'agit d'un billard carré dont le centre est occupé par un disque. Une

petite boule de masse négligeable est lancée dans le billard et rebondit contre les parois du carré et du disque, comme le ferait une vraie boule de billard. Y. Sinai a montré qu'il s'agit d'un système chaotique (contrairement au billard rectangulaire ordinaire). Ce modèle lui a permis d'étudier la dynamique des gaz, où les molécules sont représentées par des petites billes qui entrent fréquemment en collision.

Y. Sinai, âgé aujourd'hui de 78 ans, a eu un rôle important dans plusieurs domaines à la frontière des mathématiques et de la physique. De nombreux résultats en mathématiques ayant des applications en physique portent son nom : les marches aléatoires de Sinai, les mesures de Sinai-Ruelle-Bowen ou encore la théorie de Pirogov-Sinai. Il a aussi exercé une grande influence sur les chercheurs qui l'ont côtoyé, notamment ses doctorants, dont il a formé plus d'une cinquantaine au cours de sa carrière.

S. B.

<http://www.abelprize.no>

Un hiver volcanique ?

Les volcans projettent dans l'atmosphère de grandes quantités de particules, qui réfléchissent une partie de la lumière du Soleil vers l'espace et peuvent ainsi refroidir le climat. Or le réchauffement climatique s'est un peu ralenti lors de la dernière décennie. Benjamin Santer, du Laboratoire Lawrence Livermore, en Californie, et ses collègues ont montré que les 17 éruptions relativement petites survenues depuis 1999 ont eu un effet cumulé significatif, qui a participé à ce ralentissement.

Thérapie génique de l'ataxie

L'ataxie de Friedreich est une maladie génétique rare, qui touche une protéine des mitochondries, les usines énergétiques de la cellule. Elle entraîne notamment des complications cardiaques, souvent mortelles. Hélène Puccio, de l'INSERM, et ses collègues ont mis au point une thérapie génique qui a neutralisé ces complications chez la souris. Un vecteur viral, introduit par injection intraveineuse, a livré un gène fonctionnel aux cellules cardiaques, afin de leur faire produire une protéine mitochondriale non défectueuse.

Paléontologie humaine

Little Foot, aussi vieux que Lucy ?

On ne dispose que d'un seul squelette presque complet d'Australopithèque : celui d'un individu nommé Little Foot. Dégagé de sa gangue rocheuse pendant 13 ans après sa mise au jour en 1997, en Afrique du Sud, il n'a pu être daté directement. À la demande de son découvreur – Ronald Clarke, de l'Université du Witwatersrand à Johannesburg –, Laurent Bruxelles, de l'INRAP, et des collègues viennent d'analyser de près le chaos sédimentaire souterrain dans lequel il a été retrouvé, et concluent à un âge compris entre 2,2 et 4 millions d'années.

Little Foot a été trouvé au bas d'un puits donnant dans l'une des

grottes du Berceau de l'humanité, une zone d'à peine 25 000 hectares, ainsi surnommée parce qu'elle a livré plus du tiers des fossiles humains anciens. Après sa mort, il avait été enseveli dans la roche formée par la chute de fragments que le ciment naturel, déposé par les eaux d'infiltration saturées de minéraux, a soudés. Ces dépôts ont souvent été dérangés, mais aussi complétés, par d'épais planchers de calcites venus remplir les vides ou s'intercaler entre les périodes de sédimentation détritique.

C'est ce puzzle sédimentaire qu'ont analysé les chercheurs. En montrant que le squelette avait été

scindé en deux groupes d'ossements séparés par un plancher, ils ont reconstitué l'histoire de la strate dont il a autrefois fait intégralement partie. L'intervalle temporel ainsi déterminé encadre l'âge de 3,3 millions d'années auquel était parvenu R. Clarke en étudiant les détails des ossements de Little Foot et en les comparant à ceux des autres Australopithèques. Ainsi, la géologie ne contredit pas le résultat de R. Clarke qui, s'il est juste, apporte au genre *Homo* un ancêtre potentiel comparable à Lucy. Sud-africain celui-là.

François Savatier

L. Bruxelles et al., *J. of Human Evolution*, en ligne le 31 mars 2014



Le crâne de Little Foot sur le point de sortir de sa gangue de pierre. Ce fossile d'Australopithèque est vieux de 2,2 à 4 millions d'années.