

Biomédecine

Un intestin humain fonctionnel reconstitué

L'intestin comporte son propre système nerveux, dit entérique, qui contrôle de nombreuses fonctions du tube digestif. Avec l'aide d'une équipe de l'université de Nantes (Inserm U913), des biologistes de l'hôpital des enfants de Cincinnati ont construit un intestin fonctionnel à partir de cellules souches humaines. L'éclairage de Maxime Mahé, coauteur des travaux.

cela s'ajoute un faisceau laser qui interagit avec les atomes. Ces derniers s'organisent alors, mais deux symétries mathématiques du superfluide et de son réseau cristallin se voient perturbées par les cavités de façon bien précise. C'est exactement ce que cherchaient à produire les physiciens, car la théorie montre qu'un superfluide devient supersolide à condition que deux types de symétrie du système soient brisées (l'expérience de Wolfgang Ketterle conduit également à des brisures de symétrie).

Ces deux expériences ont-elles vraiment obtenu des supersolides ? Leurs auteurs ont vérifié que les symétries en question étaient bien brisées, ce qui permet, conformément à la théorie, de qualifier ces phases de supersolides.

Cependant, pour certains chercheurs, le véritable défi serait de créer un supersolide avec de l'hélium 4, où les atomes sont en interaction plus intense et où la structure cristalline régulière (l'espacement entre les atomes) n'est pas imposée par un élément externe (la longueur d'onde du laser). Dans l'hélium 4, les choses seraient plus « directes » tout en restant fondamentalement équivalentes.

Reste que, comme le souligne Anatoly Kuklov, de l'université de Staten Island, ces deux résultats expérimentaux sont fantastiques et donnent déjà à voir un état de la matière étonnant où coexistent des propriétés de superfluidité et de solide. Un monde bien étrange que celui de la physique quantique !

Sean Baillly

J. Léonard et al., en ligne le 28 sept. 2016, <https://arxiv.org/abs/1609.09053> ;
L. Li et al., en ligne le 26 octobre 2016, <https://arxiv.org/abs/1610.08194>

Qu'apporte cette reconstitution par rapport aux précédentes ?

Maxime Mahé : Il y a eu en effet d'autres productions de tissus intestinaux, elles aussi réalisées dans notre groupe. Depuis la fin des années 2000, l'équipe travaillait sur la différenciation de l'endoderme, le tissu primaire qui donne naissance aux tissus intestinaux. Or en 2010, nous avons découvert comment des cellules souches pluripotentes (capables de se différencier en divers types de cellules) deviennent intestinales. Au fil des ans, nous avons amélioré le système. Au début, le tissu obtenu n'était pas innervé, mais aujourd'hui, il s'agit d'un tissu intestinal comportant un tissu neuronal, qui correspond au système nerveux entérique.

Comment avez-vous procédé ?

M. M. : On savait que le système nerveux entérique provient d'un autre tissu primaire – l'ectoderme, qui, comme l'endoderme, apparaît au tout début de l'embryogenèse. Nous avons créé un endoderme dans une boîte de culture et un ectoderme dans une autre, puis nous les avons rassemblés. Chaque cellule s'est placée dans une organisation quasi similaire à celle trouvée dans un embryon. Bien sûr à une échelle simplifiée, car les tissus primaires créés ne sont que bidimensionnels. En les combinant, on obtient

une sorte de sphéroïde creux de 1 à 2 millimètres dont l'intérieur est nappé de villosités telles celles qui constituent la paroi intestinale. Et autour, un tissu dit mésenchymateux maintient cet épithélium et est traversé de neurones.

Comment avez-vous testé sa fonctionnalité ?

M. M. : D'abord, *in vitro*, après avoir étudié sa morphologie et le type de cellules qui le composent, nous avons testé certaines fonctions du sphéroïde :



M. Mahé, Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

ses capacités d'absorption et de digestion, l'activité neuronale... On s'est ainsi aperçu qu'il assimilait certains sucres et peptides, mais qu'il lui manquait des enzymes digestives essentielles. Peut-être n'était-il pas assez mature ? Mais le cultiver plus longtemps n'a rien changé. En revanche, transplanté dans une souris sans défenses immunitaires, il s'est développé et a acquis les enzymes manquantes. La prochaine étape sera de rattacher l'intestin de la souris à ce greffon, pour voir comment les microbes

et autres éléments intestinaux interagiront avec lui.

Quelles utilisations envisagez-vous ?

M. M. : Dès maintenant, ce mini-intestin peut servir de modèle pour tester comment des molécules passent cette barrière et ce qu'elles deviennent. En utilisant des cellules souches pluripotentes induites à partir de cellules de patients, on pourrait aussi produire des mini-intestins portant des mutations liées à une maladie digestive, voire étudier sa genèse en suivant le développement du tissu transplanté chez l'animal. *In vitro*, nous avons ainsi recréé des intestins qui présentent une mutation liée à la maladie de Hirschsprung, un trouble congénital de la motilité intestinale dû à un défaut de mise en place du système nerveux entérique. Les intestins produits avaient le même défaut.

Une transplantation serait-elle envisageable chez l'homme ?

M. M. : C'est en théorie envisageable : on pourrait créer un mini-intestin à partir des cellules du patient, utiliser ce dernier comme incubateur, c'est-à-dire transplanter le mini-intestin dans son corps pour qu'il se développe, et le greffer ensuite à son système digestif. Mais on en est encore très loin.

Marie-Neige Cordonnier

M. J. Workman et al., *Nature Medicine*, 21 novembre 2016

Neurobiologie

Comment le cannabis perturbe la mémoire

Le cannabis agit sur la mémoire en modifiant directement l'activité des mitochondries des cellules cérébrales, qui ne peuvent alors plus fonctionner.



© frikita / Shutterstock.com

53%

*C'est la proportion de personnes ayant consommé du cannabis plus de 25 fois au cours de leur vie qui déclarent avoir souffert à maintes reprises d'un manque de concentration et de troubles de la mémoire.**

Le cannabis est connu pour perturber la mémoire, à court et à long terme. On sait que dans le cerveau, son composé actif, le THC (delta9-tétrahydrocannabinol), se fixe sur des récepteurs dits cannabinoïdes, le récepteur CB1 en particulier, ce qui modifie l'activité des neurones et d'autres cellules cérébrales. Mais on ignorait à ce jour comment le THC altérait directement la mémoire. L'équipe de Giovanni Marsicano, du neurocentre Magendie de l'Inserm à Bordeaux, a probablement trouvé la réponse : le THC perturbe le fonctionnement des centrales énergétiques des cellules, les mitochondries.

Or sans énergie, pas d'activité. À l'intérieur des cellules, les mitochondries convertissent l'oxygène et les nutriments en énergie (sous forme d'ATP), nécessaire à tous les processus biochimiques. Lors de n'importe quelle tâche cognitive,

les neurones consomment de l'ATP pour s'activer, communiquer ou créer des connexions avec des neurones voisins. Le cerveau ne représente que 2 % du poids du corps, mais il consomme 25 % de son énergie ! Des anomalies des mitochondries sont associées à des troubles neurologiques et psychiatriques souvent graves. Mais on n'avait jamais directement démontré l'importance des mitochondries dans des fonctions cérébrales.

Giovanni Marsicano et son équipe ont fait d'une pierre deux coups. Ils ont découvert qu'il existe un récepteur du THC sur la membrane des mitochondries – nommé mtCB1. Ils ont alors créé des souris génétiquement modifiées pour ne plus exprimer ce récepteur sur les mitochondries des neurones de l'hippocampe, le centre cérébral de la mémoire. Pour ce faire, ils se sont servi d'un virus non pathogène portant un

gène qui modifie l'expression de mtCB1, et l'ont injecté dans l'hippocampe des souris.

Les chercheurs ont ensuite soumis ces rongeurs dépourvus de récepteur mtCB1 et des souris normales à une tâche de reconnaissance d'un nouvel objet, qui permet d'évaluer la mémorisation. Les animaux examinent deux objets dans une pièce pendant un certain temps, puis l'un des éléments est remplacé par un nouveau. Si leur mémoire fonctionne correctement, les souris passent plus de temps à observer ce nouvel objet que l'autre, qu'elles connaissent déjà. Si elles tournent autant autour des deux éléments, c'est que leur mémoire est déficiente. Enfin, Marsicano et ses collègues ont administré du THC à certaines souris des deux groupes.

Les résultats sont flagrants : le cannabis rend les souris normales amnésiques, mais pas celles qui n'ont plus de récepteur mtCB1 mitochondrial dans l'hippocampe. C'est la preuve que le THC altère directement l'activité des mitochondries, *via* mtCB1, et que les cellules de l'hippocampe n'ont alors plus assez d'énergie pour fonctionner. Et grâce à l'analyse de tranches d'hippocampe de ces souris, les neurobiologistes ont montré que ce sont bien les récepteurs mtCB1 qui perturbent les voies de signalisation mitochondriale, puis l'excitation des neurones.

Les mitochondries contribuent donc à la mémorisation en apportant l'énergie nécessaire au fonctionnement des neurones, et le cannabis bloque l'activité des mitochondries. Ainsi, de nouveaux acteurs cellulaires des fonctions cérébrales viennent d'être découverts.

Bénédicte Salthun-Lassalle

É. Hebert-Chatelain et al., Nature, en ligne le 9 novembre 2016

* Source: Expertise collective Inserm, 2001. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé

Physique

Le compactage de la neige

Avec précaution, vous posez un pied sur la neige, puis un autre; tout va bien; vous avancez et vous vous détendez et là, une prise d'appui un peu plus dure vous ayant échappé, votre pied s'enfonce; vous ne bougez pas, puis, doucement, appuyez sur l'autre pied. Trop fort: il s'enfonce et... vous vous retrouvez enfoncé jusqu'à la taille! C'est ce phénomène que l'équipe de Michael Zaiser, de l'université Friedrich Alexander d'Erlangen-Nuremberg, vient d'étudier expérimentalement.

De nombreux matériaux sont résistants lorsqu'on leur applique une déformation lente, mais fragiles quand cette déformation est rapide. La neige en fait partie: elle résiste d'abord à la pression, puis, celle-ci devenant trop forte, s'effondre localement d'un seul coup. Ce phénomène de seuil résulte de la rupture des ponts de glace entre grains, qui se ressolident ensuite en quelques secondes. Pour étudier le compactage produit après une telle rupture, les chercheurs



Quand on appuie lentement sur la neige, elle résiste jusqu'à un certain point. Mais lorsqu'on effectue des mouvements brusques, elle cesse d'opposer de la résistance.

ont réalisé des essais de compression dans une cuve à l'aide d'un piston avançant par incréments, en expérimentant avec toute une série d'échantillons de neige sèche, artificielle ou naturelle.

Qu'en ressort-il? Lorsque la neige cède à la pression, une bande de neige comprimée se forme, puis la compression se propage à vitesse constante vers le fond, où elle peut parfois se réfléchir et remonter. Les allers et retours de cette compression laissent l'échantillon compacté de façon assez homogène. Lorsque la contrainte extérieure est exercée plus vite (incrémentes rapides), la vitesse de propagation du front de compression augmente, mais la structure de l'échantillon après son passage reste la même. Finalement, une série d'essais avec des échantillons de neige âgée de cinq minutes à plus de trois jours a montré que la pression nécessaire pour déclencher le compactage augmente avec l'âge de la neige.

Ces résultats, décrits par un modèle physique, aideront à simuler les départs d'avalanche et les interactions des équipements hivernaux avec la neige.

François Savatier

T. W. Barraclough et al., *Nature Physics*, en ligne le 21 novembre 2016

Mégaséismes et géométrie

Dans les zones de subduction, les plaques océaniques très denses s'enfoncent sous les plaques continentales et provoquent parfois des mégaséismes (de magnitude supérieure à 8,5). Quentin Bletery, de l'université de l'Oregon, aux États-Unis, et ses collègues ont montré que la courbure de la faille de subduction joue un rôle primordial dans le déclenchement de mégaséismes.

Si une telle faille présente une courbure importante, les contraintes de cisaillement entre les plaques sont très hétérogènes sur toute l'interface. Cela permet une dissipation régulière et progressive de l'énergie mécanique accumulée lors de la subduction. Si la faille est plane (courbure nulle), les contraintes se répartissent de façon homogène. Un décrochage se fera alors brutalement sur une grande zone. L'événement sera plus ponctuel dans le temps et donc violent.

Au vu de la géométrie de leurs failles, l'Amérique du Sud, le Japon et l'Indonésie seraient donc particulièrement propices à des mégaséismes.

Astrophysique

Aux origines des anneaux de Saturne

Les anneaux de Saturne sont l'un des bijoux du Système solaire. Pour mieux comprendre leur origine, Sébastien Charnoz, de l'Institut de physique du globe de Paris, et ses collègues ont simulé la rencontre de la géante gazeuse avec des corps venant de la ceinture de Kuiper (au-delà de l'orbite actuelle de Neptune) il y a environ quatre milliards d'années.

Parmi les plus gros de ces corps, de masses proches de celle de Pluton, certains auraient croisé de près les planètes géantes. Et, soumis aux forces de marée de Saturne, ils auraient été disloqués.

Les chercheurs ont simulé ce scénario et montré que lors

d'une telle rencontre, entre 0,1 et 10 % de la masse du corps est capturée en orbite autour de la planète géante. Ainsi, plusieurs dizaines de corps ont pu croiser le chemin de Saturne et contribuer à la masse de son anneau.

Après leur capture, les débris sont encore assez gros et ont des orbites très elliptiques. Les simulations effectuées par Sébastien Charnoz et ses collègues montrent que les débris subissent de nombreuses collisions, ce qui les réduit en fragments de plus en plus petits. La dissipation de l'énergie lors des chocs conduit aussi leurs orbites à devenir plus circulaires et à former *in fine* des anneaux.

Les chercheurs expliquent aussi pourquoi les anneaux de Saturne sont plus riches en glace d'eau (90 à 95 % de leur composition) que ceux d'Uranus. Du fait des densités différentes (0,69 gramme par centimètre cube pour Saturne et le double pour Uranus), un petit corps peut se rapprocher davantage d'Uranus sans s'abîmer sur la planète et subir des forces de marée plus intenses. Uranus a pu ainsi briser plus en profondeur les corps et atteindre leur noyau rocheux, alors que Saturne n'a détruit que leur surface glacée.

S. B.

R. Hyodo et al., *Icarus*, 15 janvier 2017

