

> «normaux», la nature des lésions pouvant altérer leurs propriétés, la régulation de leur expression, le système de codage gènes/protéines, la réplication, etc. Progressivement, les liens entre la génétique et le monde du gène s'établirent, en particulier dans deux domaines de la médecine, les maladies rares et le cancer. L'ADN devint la vedette d'innombrables colloques et publications et la source de nombreux prix Nobel.

C'est aussi au cours de ces recherches que furent identifiées des molécules pouvant servir dans une ingénierie de l'ADN (enzymes de restriction, ligase, transcriptase inverse, PCR et, récemment, CRISPR-Cas9...). Progressivement, une caisse à outils très performante a permis l'essor, d'une part, d'une biologie moléculaire fondamentale où l'on isole, amplifie, caractérise un gène ou modifie le génome d'une cellule, d'un organe ou d'un organisme et, d'autre part, du génie génétique à vocation plus appliquée, en particulier *via* la création d'entreprises de biotechnologie. Des molécules-médicaments comme l'insuline, puis des anticorps, impossibles à synthétiser par voie chimique, devenaient aisés à produire industriellement par voie biologique grâce au caractère universel de l'ADN (un fragment d'ADN extrait d'une espèce peut être lu et utilisé par une autre espèce). Les expériences princeps de Griffith, Avery et leurs collègues avaient montré la voie.

L'ÈRE DE LA GÉNOMIQUE

Il devint vite assez évident qu'une clé pour comprendre la machinerie du vivant, et en particulier l'évolution de l'ADN selon les espèces, résiderait dans notre capacité à déterminer l'ordre des éléments constitutifs d'un fragment et, mieux, d'un génome complet. Séquencer l'ADN devint un enjeu critique. De plus, la taille de nombreux génomes imposait de disposer de méthodes simples et rapides. Deux furent proposées dans la deuxième moitié des années 1970, l'une par le Britannique Frederick Sanger (déjà Prix Nobel en 1958 pour son travail sur la structure de l'insuline), l'autre par l'Américain Walter Gilbert. Et c'est ainsi qu'en 1977 fut séquencé le génome du phage. La méthode Sanger était née !

Ce premier génome était petit, mais l'ambition de séquencer des génomes plus complexes se fit jour au début des années 1980 et, en 1985, quelques scientifiques proposèrent de séquencer le génome humain. Ce projet pharaonique pour l'époque (durée prévue : 15 ans, coût : 3 milliards de dollars) démarra en 1990, associa 16 laboratoires dans le monde, dont le Genoscope d'Évry, et s'acheva en 2003 (en fait 2006). Au cours de cette période, les performances du séquençage ont évolué de manière fulgurante. Aujourd'hui, le séquençage d'un génome humain se fait en quelques jours – demain en quelques heures – pour 1000 dollars. Dès lors, la connaissance d'un génome humain complet peut entrer dans la

pratique hospitalière de routine. C'est l'objectif du plan France Médecine Génomique 2025, lancé le 22 juin 2016. Répartis sur douze plateformes régionales, les moyens techniques permettront dans cinq à sept années de séquencer plusieurs centaines de milliers de génomes en oncologie et dans le domaine des maladies rares, puis dans tous les secteurs médicaux qui le nécessitent. Une nouvelle médecine dite de précision se dessine ainsi, où les technologies du numérique permettront d'intégrer toutes les données cliniques d'un patient et de comparer son dossier à des milliers d'autres afin d'affiner le diagnostic et le choix du traitement.

La génomique a par ailleurs ouvert des portes dans de nombreux secteurs et est d'ores et déjà

Le Beagle s'appelle aujourd'hui Tara

à l'origine d'une bioéconomie qui bouleverse les modèles économiques et modifie les rapports de force entre pays. L'industrie pharmaceutique s'est investie dans les sciences du vivant pour utiliser des médicaments biosourcés ou produire des molécules chimiques complexes par biologie de synthèse, notamment en immunothérapie des tumeurs. La biotechnologie environnementale joue un rôle considérable dans la politique de développement durable. Décontamination des sites pollués, traitement et recyclage des déchets et des odeurs, traitement de l'eau, surveillance des agents pathogènes dans l'environnement font appel à des approches génomiques pour optimiser les procédures ou identifier les gènes et voies métaboliques impliqués. Agroalimentaire et agronomie, énergie et matériaux biosourcés, plastiques biodégradables, pâtes à papier, textiles, chimie verte constituent autant de domaines enrichis par l'apport des «omiques», que les techniques de synthèse de génomes ou de réécriture de séquences *in vivo* vont encore accélérer en posant de redoutables problèmes éthiques !

La métagénomique, inventaire des micro-organismes d'écosystèmes jusque-là totalement inconnus, nous ramène à l'époque des grandes explorations. Le *Beagle* s'appelle aujourd'hui *Tara*. Cette goélette parcourt les océans, collecte des échantillons de plancton et établit une cartographie mondiale de la répartition des micro-organismes marins – tout en participant à la surveillance des écosystèmes maritimes et à la lutte contre le réchauffement climatique. ■

BIBLIOGRAPHIE

International Human Genome Sequencing Consortium, **Finishing the euchromatic sequence of the human genome**, *Nature*, vol. 431, pp. 931-945, 2004.

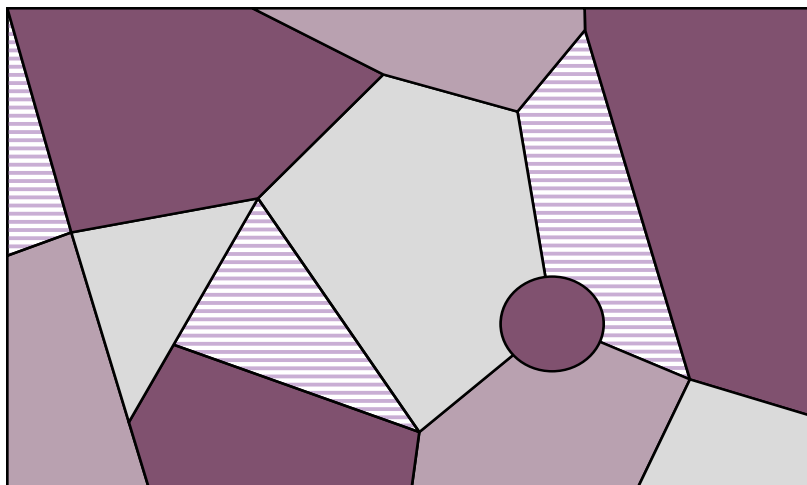
F. Sanger et al., **Nucleotide sequence of bacteriophage phiX174 DNA**, *Nature*, vol. 265, pp. 687-695, 1977.

LE THÉORÈME DES QUATRE COULEURS EST DÉMONTRÉ

En 1852, Francis Guthrie, mathématicien et botaniste sud-africain, a postulé que quatre couleurs suffisent à colorier n'importe quelle carte plane en s'assurant que deux pays ayant une frontière commune soient de couleurs différentes. Le résultat semblait d'autant plus évident que, bien souvent, trois couleurs suffisent et que, en 1890, une preuve simple a été trouvée pour cinq couleurs. Pourtant, pendant près d'un siècle, toutes les preuves que quatre couleurs suffisent se sont révélées fausses.

En 1977, à la suite des travaux de l'Allemand Heinrich Heesch, Kenneth Appel et Wolfgang Haken, de l'université de l'Illinois, ont démontré que s'il devait y avoir un contre-exemple, il appartiendrait à un ensemble de 1936 cas « critiques » possibles (plus tard réduit à 1478). Ils ont alors écrit un programme informatique qui a réussi – en tâtonnant – à colorier ces 1936 cas avec quatre couleurs seulement : une vérification impossible à la main et qui a pris à l'époque plus de 1200 heures de calculs ! Le théorème des quatre couleurs était donc démontré ? À voir...

Ce tout premier cas de preuve informatique consistant non pas à prouver un théorème par le raisonnement, mais à tester puis à rejeter un



nombre fini mais colossal de contre-exemples fit scandale à l'époque. En 2005, Georges Gonthier et Benjamin Werner, à l'Inria (Institut national de recherche en informatique et automatique), ont reproduit les résultats d'Appel et Haken à l'aide d'un logiciel assistant de preuve (où le raisonnement est formalisé dans ses moindres détails, de telle façon qu'il soit vérifiable par tous), mettant ainsi fin à la polémique. L'informatique est devenue depuis un outil légitime de la recherche et de la formulation de preuves en mathématique. ■

RENÉ CUILIERIER
journaliste scientifique

K. Appel et W. Haken, *Illinois Journal of Mathematics*, vol. 21, pp. 429-490, 1977

Quatre couleurs suffisent pour colorier une carte de telle sorte que deux pays ayant une frontière commune soient toujours de couleurs différentes (en supposant que tous les pays sont faits d'un seul morceau, sans enclave).

LA CRYPTOGRAPHIE À CLÉ PUBLIQUE VOIT LE JOUR

Depuis l'Antiquité, pour échanger des messages secrets, il fallait au préalable que l'auteur et son destinataire se mettent d'accord sur une méthode de chiffrement. Hélas, si un tiers interceptait cet échange, leurs efforts de discrétion étaient réduits à néant.

En 1976, Whitfield Diffie et Martin Hellman, alors à l'université Stanford, ont proposé l'idée d'une « cryptographie à clé publique » ou « asymétrique ». Une analogie l'illustre. Alice (le destinataire) envoie à Bernard (l'émetteur) un coffre ouvert (la clé publique) dont elle seule a la combinaison (la clé secrète). Bernard introduit le message dans le coffre, le ferme et le réexpédie à Alice qui est alors la seule à pouvoir y accéder, quand bien même le coffre serait intercepté avant

1 024

C'EST LE NOMBRE DE BITS QUI CODENT LES PLUS PETITES CLÉS PUBLIQUES ACTUELLES. CELA CORRESPOND À DES NOMBRES D'ENVIRON 256 CHIFFRES DÉCIMAUX.

de lui parvenir. Whitfield Diffie et Martin Hellman n'avaient pas donné d'algorithme mettant ce principe en pratique, mais, en 1978, Ronald Rivest, Adi Shamir et Leonard Adleman y sont parvenus à partir de résultats de la théorie des nombres, ce qui a donné l'algorithme RSA. La fonction publique f qui produit le message chiffré, $f(M)=C$, est choisie de telle façon que f^{-1} , sa réciproque qui redonne le message initial, $f^{-1}(C)=M$, soit presque impossible à calculer. Dans l'algorithme RSA, la fonction est construite à partir de deux nombres premiers p et q , sachant qu'il est facile de les multiplier pour obtenir $n=p \times q$, mais que trouver les facteurs premiers p et q à partir de la seule connaissance de n nécessite un temps de calcul rédhibitoire si les entiers sont très grands.

La cryptographie asymétrique est aujourd'hui à la base de presque tous les échanges de données sécurisés sur Internet. ■

R. C.

R. L. Rivest et al., *Comm. of the ACM*, vol. 21(2), pp. 120-126, 1978