

Technique durable

La plus ancienne technique de fabrication d'outils a aussi été la plus durable. Selon S. Semaw et ses collègues américains de l'Université Rutgers, des blocs de roche volcanique taillés il y a 2,5 millions d'années sont de même type que

les outils découverts dans la gorge d'Olduvai, en Tanzanie, et datés de 1,8 million d'années. Ces outils tranchants permettaient de creuser la terre à

la recherche de nourriture et de couper la viande. La technologie d'Olduvai aurait donc été utilisée pendant près d'un million d'années. Il reste à déterminer par quelle espèce d'hominidé (*Nature*, 23 janvier 1997).

Victoires du bruit

Le prix de l'Oreille cassée, décerné par le Conseil national du bruit, signale des initiatives irrespectueuses de l'environnement sonore. Deux lauréats ont été distingués en 1997 : les utilisateurs de téléphones portables qui n'éteignent pas la sonnerie de leur appareil dans les lieux publics, et les organisateurs de concerts qui diffusent la musique à un niveau dangereux pour l'audition des spectateurs. Ils rejoignent au palmarès les souffleurs à moteur utilisés par les jardiniers pour rassembler les feuilles mortes, et les chaînes de télévision qui augmentent le niveau sonore lors des écrans publicitaires.

Un sucre et une tétée

Comment diminuer la douleur ressentie par les nourrissons? En leur donnant du sucre et en les faisant téter. C'est le résultat d'une étude menée sur la sensibilité à la douleur de jeunes rats. Ronald Dubner et ses collègues de l'Université de Maryland ont observé qu'après dix minutes de tétée et ingestion d'eau sucrée, les pattes antérieures de rats âgés de dix jours étaient moins sensibles à la chaleur et à la pression que celles de rats témoins. Les neurologues n'ont pas observé d'effet pour les pattes arrières, ce qui suggère que les parties du système nerveux central qui commandent le haut et le bas du corps se développent à des vitesses différentes. Cette étude fournira une nouvelle approche des mécanismes analgésiques chez le nourrisson.

La partition de données

Un traitement «magnétique» pour regrouper des données semblables.

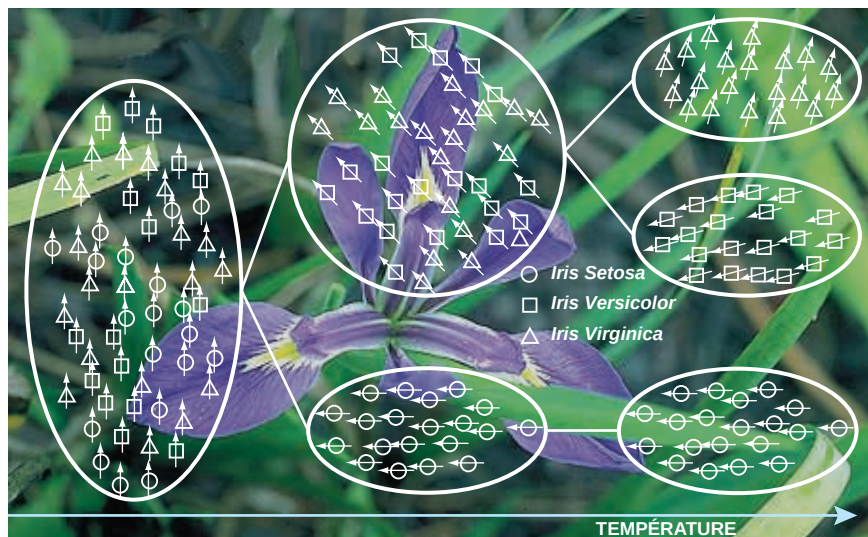
Un enfant observant des points sur un graphique les regroupe intuitivement selon leur proximité. Lorsque l'on étudie un ensemble de données en dimension supérieure à deux, on recourt à des algorithmes qui séparent les différentes zones selon des critères mathématiques de proximité. À l'aide d'un modèle de physique statistique, le modèle de Potts, Eytan Domany et ses collègues de l'Institut Weizmann, en Israël, ont conçu un algorithme qui regroupe les points selon leur «proximité» pour toutes sortes de données.

La partition, utilisée dans des disciplines variées, allant de la reconnaissance de la parole à l'astrophysique, consiste à séparer un ensemble de données en sous-ensembles selon un critère de «ressemblance». Dans la plupart des techniques de partition, on suppose que l'on connaît *a priori* la structure des données. Par exemple, certaines techniques requièrent que les sous-ensembles soient sphériques, bien séparés et qu'ils contiennent approximativement le même nombre de points. Pour pallier cet inconvénient, Eytan Domany a conçu un algorithme, fondé sur une analogie de physique statistique, qui fait apparaître naturellement les différents sous-ensembles de

points sans connaissance *a priori* du type de données à regrouper.

En physique statistique, il existe un modèle où des sous-ensembles apparaissent naturellement, le modèle de Potts. Ce modèle décrit, en fonction de la température, le comportement collectif d'un ensemble d'atomes auxquels sont associés des moments magnétiques (des spins) pouvant prendre de nombreuses orientations. Lors de transitions de phases du système (transitions entre une phase désordonnée et une phase plus ordonnée), des régions avec des spins de même orientation apparaissent.

Par analogie, on associe à chaque point de l'ensemble étudié un spin qui peut prendre plusieurs valeurs (les moments magnétiques peuvent s'orienter dans plusieurs directions) et on introduit une interaction entre points voisins qui décroît avec la distance. C'est l'équivalent d'un système magnétique qui présente trois phases : à basse température, le système est complètement ordonné car tous les points ont leurs spins orientés dans le même sens ; lorsque la température croît, les spins fortement couplés (c'est-à-dire ceux relativement proches) restent corrélés ce qui permet de distinguer des sous-ensembles de points. La transition vers cette phase intermédiaire est caractérisée par un saut brusque des paramètres d'ordre du système, calculés grâce à la physique statistique. Finalement, à très haute température le système est complètement désordonné et chaque point forme un sous-ensemble.



Pour 150 fleurs d'iris appartenant à trois espèces, on mesure quatre paramètres. On place ces points dans un espace à quatre dimensions et on associe à chaque point un «spin» (les petites flèches blanches). En élevant artificiellement la «température» du système, les points se séparent selon leur distance dans l'espace à quatre dimensions, ce qui s'observe sur l'orientation des spins. D'abord, un groupe formé par les *Iris setosa* se sépare du groupe constitué des *Iris versicolor* et des *Iris virginica*. À température supérieure, ce dernier se subdivise, et on retrouve la classification en espèces.

Considérons un exemple. Pour 150 fleurs d'iris appartenant à trois espèces, on mesure quatre paramètres : la longueur et la largeur des pétales et des sépales. On possède donc un ensemble de 150 points dans un espace à quatre dimensions, la position de chaque point étant déterminée par les quatre mesures. L'analyse «magnétique» distingue-t-elle les sous-ensembles de points relatifs à chaque espèce ?

On associe à chaque point un spin dont la position est déterminée par les quatre paramètres et qui peut prendre de nombreuses orientations. À température nulle, tous les spins sont orientés dans le même sens : les données forment un seul ensemble. On «chauffe» alors le système en diminuant les interactions entre spins. Plus les points sont proches, plus les interactions entre les spins sont importantes. Lorsque la température dépasse un premier seuil, on

assiste à une transition de phase : deux sous-ensembles de points apparaissent, d'une part, les points correspondant aux *Iris setosa* et, d'autre part, ceux qui correspondent aux *Iris versicolor* et aux *Iris virginica*, ce qui montre que, pour les paramètres mesurés, les fleurs de ces deux espèces sont plus proches. À une température encore supérieure, un nouveau changement de phase se produit et ce dernier groupe se sépare encore. Finalement, on obtient trois sous-ensembles avec des spins alignés : les points sont séparés selon l'espèce à laquelle ils correspondent.

Cette méthode a montré son efficacité dans plusieurs cas réels comme le traitement d'images de satellites ou la reconnaissance de la parole. Elle fait ressortir naturellement le nombre de sous-ensembles et elle reste efficace lorsque l'on étudie des ensembles de tailles, de densités et de formes variées.

Agrégats neurotoxiques

Des amas de protéines anormales seraient stabilisés par une enzyme, dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Huntington.

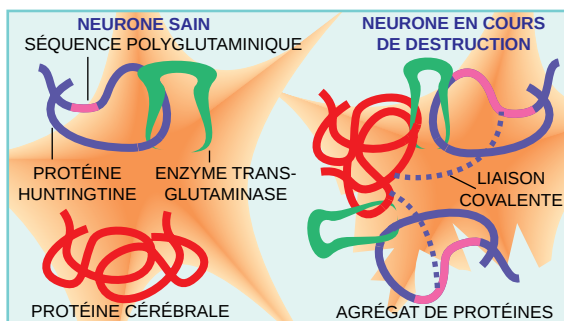
On a récemment découvert des protéines anormales dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Huntington ou de six autres maladies neurodégénératives (où certains groupes de neurones sont détruits). Nous avons montré qu'une enzyme favorise la création de liaisons stables entre ces protéines anormales et d'autres protéines cérébrales : chez les malades, elles s'accumuleraient dans les neurones au lieu d'être dégradées et éliminées.

La maladie de Huntington est la plus fréquente de ces sept maladies ; 6 000 Français en sont atteints. Elle se manifeste par des mouvements anormaux, une instabilité émotionnelle et une démence progressive. La maladie évolue sur une vingtaine d'années. Une proportion notable des neurones du cortex cérébral, notamment, est détruite.

Les sept maladies apparaissent souvent à l'âge adulte, ce qui est rare

pour des maladies génétiques. Elles sont dominantes, c'est-à-dire qu'il suffit qu'un des deux parents soit atteint pour que l'enfant puisse l'être. Comme les symptômes apparaissent tardivement, les personnes atteintes ont souvent déjà eu des enfants lorsqu'elles découvrent leur maladie, laquelle tend à être plus précoce et plus grave au fil des générations.

Ces maladies sont causées par sept protéines différentes, mais dans cinq cas, on en ignore la fonction normale. Ces protéines ont en commun une séquence, nommée séquence polyglutaminique, qui contient une répétition de la glutamine : dans la population saine le nombre moyen de motifs glutamine dans cette séquence est égal à 20. Lorsque cette séquence dépasse une quarantaine de motifs glu-



Lorsque la protéine huntingtine contient une région nommée séquence polyglutaminique (en rose) de petite taille, l'enzyme transglutaminase n'a pas d'action délétère et les neurones restent sains (à gauche). Au contraire, lorsque la séquence polyglutaminique est longue, l'enzyme crée des liaisons covalentes entre la huntingtine et des protéines cérébrales (à droite). Chez les patients atteints de la maladie de Huntington, les neurones semblent disparaître à cause de la formation de ces amas de protéines.

France Culture et Pour la Science

**vous invitent
au Palais
de la découverte
à l'enregistrement
de l'émission**

**les
Inattendus
de la
Science**

**Samedi 8 mars 1997
à 15h**

*Les inattendus
en neurophysiologie*

avec Henri Korn,
directeur de recherche
à l'INSERM

**Invitations à demander
au 08 36 68 10 99 (2,23F/mn)**



Palais de la découverte

**POUR LA
SCIENCE**

tamine, les maladies apparaissent. Ce nombre dépasse même 100 dans les cas des maladies de Huntington les plus précoces et les plus graves.

Pourquoi l'excès de glutamine est-il toxique? La présence d'un long motif polyglutaminique confère-t-elle des propriétés nouvelles à ces protéines, qui deviendraient neurotoxiques? La mutation n'est présente que sur une des deux copies du gène incriminé, de sorte que la protéine normale est toujours synthétisée à partir du gène normal. En revanche, le gène muté code une nouvelle protéine anormale, qui est responsable de la maladie. Selon Howard Green, de l'Université Harvard, la protéine mutée serait anormalement sensible à la transglutaminase neuronale, une enzyme qui catalyse la formation de liaisons fortes entre protéines : la mort neuronale résulterait d'une accumulation d'agrégats de protéines stabilisés par les liaisons covalentes formées par la transglutaminase.

Avec H. Green, nous avons apporté des arguments importants en faveur de cette hypothèse. Aucune des protéines responsables de maladie neurologique n'avait été purifiée, mais nous connaissions leurs séquences d'après celles des gènes qui les codent. Nous avons étudié l'action de l'enzyme transglutaminase sur des fragments de ces protéines (des peptides) contenant des quantités variables de glutamine : la transglutaminase agit sur les peptides qui contiennent plusieurs motifs glutamine, mais elle n'agit pas sur les peptides qui ne contiennent qu'une seule glutamine. En présence de transglutaminase et de protéines cérébrales, les peptides qui contiennent plusieurs motifs glutamine forment des agrégats insolubles, stabilisés par des liaisons covalentes. Ainsi, toute protéine qui acquiert un motif polyglutaminique devient une cible pour la transglutaminase et peut former des agrégats.

Toutefois, les sept protéines sont synthétisées dans tous les tissus et l'on s'interroge : pourquoi les neurones sont-ils les seules cellules détruites? Peut-être en raison de la présence d'ions calcium : l'activation de la transglutaminase requiert des ions calcium et la concentration neuronale en ions calcium est élevée pour assurer la transmission de l'influx nerveux. De surcroît, contrairement aux autres cellules de l'organisme, les neurones ne se renouvellent pas et les agrégats protéiques s'y accumulent progressivement.

D'autres questions restent ouvertes : quelles sont les protéines cérébrales qui s'agrègent aux protéines contenant des motifs polyglutaminiques? Les inhibiteurs de la transglutaminase traversent-ils la barrière qui protège le cerveau et sont-ils efficaces pour empêcher la formation des agrégats? Pourra-t-on dissoudre les agrégats déjà formés? Des modèles animaux de ces maladies ont été élaborés récemment et devraient aider les neurobiologistes à répondre à ces questions.

Philippe DJIAN – Centre de recherche sur l'endocrinologie moléculaire – CNRS

RMN et vipères

**Des techniques d'exploration
médicale sont utilisées
en écologie.**

Les ressources des animaux sont limitées et réparties entre la reproduction, la croissance et la maintenance de l'organisme. Des compromis s'établissent ainsi entre des voies physiologiques et comportementales concurrentes.

La diversité des stratégies de reproduction exprime les solutions adoptées par les diverses espèces. Certains animaux constituent d'abord des réserves corporelles, qu'ils utilisent ultérieurement pour la reproduction ; d'autres investissent directement les ressources tirées de l'environnement dans la reproduction, sans stockage intermédiaire. Les premières doivent avoir un mode de vie qui préserve les réserves accumulées, tan-

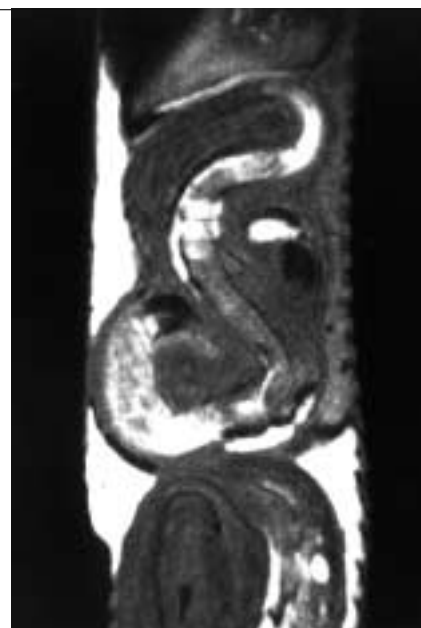


Image RMN d'une femelle en fin de gestation : on observe, de haut en bas, le reste d'un œuf qui a régressé, et deux vipéreux sur le point de naître.

X. Bonnet et S. Alakia



X. Bonnet et S. Akoka

Mise bas d'un vipéreau.

dis que les secondes doivent avoir un mode de vie plus actif, parce qu'elles doivent trouver continuellement des ressources dans l'environnement.

La vérification de tels comportements est difficile, parce que l'identification et l'estimation des réserves corporelles nécessite l'autopsie des animaux. Les mesures de la résistance électrique d'animaux vivants ne discernent pas les réserves, et la mesure de la dissolution du cyclopropane (un gaz très soluble dans les graisses) permet d'estimer la quantité totale de lipides corporels chez certaines espèces, mais l'animal reste alors une boîte noire : on ne sait pas si les valeurs mesurées se rapportent aux réserves maternelles ou aux lipides déposés dans les œufs en formation.

Aussi connaissait-on mal la physiologie de nombreuses espèces, tels les serpents. Ces animaux discrets intéressent peu de biologistes, alors qu'ils sont utiles pour le test des idées théoriques : comme ils ne prodiguent aucun soin parental aux nouveau-nés, et que les embryons se développent exclusivement à partir des réserves accumulées dans les œufs, le succès reproducteur des femelles dépend de leurs capacités à fabriquer le plus grand nombre possible d'œufs, de la meilleure qualité possible, afin de produire des serpenteaux autonomes.

En étudiant la vipère aspic, espèce vivipare, nous avons récemment démontré que la résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de relier le mode de vie et la morphologie des serpents avec leur stratégie de reproduction. La résonance magnétique nucléaire est classiquement utilisée en imagerie de l'hydrogène : on dresse des cartes de la répartition en noyaux d'hydrogène (et donc en eau, qui en contient) dans les échantillons. Tou-

tefois les biophysiciens ont également mis au point des appareils de spectroscopie, qui, se fondant sur la présence de phosphore et de carbone, par exemple, permettent de déterminer la nature des molécules et de distinguer l'eau des lipides. On obtient ainsi des images de la composition chimique des corps vivants.

Pouvait-on, tout d'abord, identifier et mesurer les réserves corporelles de femelles adultes ? Par RMN, nous avons visualisé les réserves que les femelles accumulent, durant plusieurs années, avant d'atteindre une condition physique suffisante pour se reproduire. Puis, à l'aide de mesures de spectrométrie, nous avons déterminé la quantité de lipides corporels et mis au point un indice de condition corporelle, fondé sur la longueur et sur la masse corporelle des animaux (indice ultérieurement utilisable sur le terrain, sans RMN). Ces données ont été confrontées à des résultats antérieurs, issus d'autopsies : la parfaite concordance des deux méthodes valide les observations faites par RMN.

Comment les réserves maternelles sont-elles investies, au cours de la croissance des œufs ? Pour étudier cette question, nous avons capturé des femelles de vipère aspic dès le début de la saison de reproduction, avant l'utilisation des réserves maternelles pour la reproduction ; certains de ces animaux avaient pu s'accoupler, d'autres non. La RMN a montré que les réserves maternelles «fondaient» au cours des trois mois que durent la formation des œufs. Ainsi, chez certaines espèces, la reproduction dépend des réserves accumulées par la mère avant la reproduction (là encore, les résultats ont été validés par des autopsies).

Au cours de leur captivité, certaines femelles qui n'avaient pas été fécondées