

La fin des chauves?

Afin d'identifier les causes moléculaires de l'alopécie (la perte des cheveux), une équipe internationale a étudié des personnes totalement dépourvues de cheveux et de poils. Leur gène *hairless* est muté. Ce gène, aussi actif chez les hommes que chez les femmes, ne détient certainement pas toutes les clés de l'alopécie, mais il aidera les biologistes à comprendre comment s'organisent les protéines qui participent à la pousse des cheveux et à identifier les étapes incorrectes qui déclenchent leur chute.

Des instruments en béton

N'en déplaisent aux musiciens, le son d'un instrument à vent ne dépend pas du matériau constitutif de l'instrument : même des musiciens avertis ne dis-



tinguent pas une flûte en béton d'une flûte en métal ou en bois, pourvu que la forme interne et l'état de surface de l'instrument soient identiques. D'où vient alors que, selon les flûtistes, une flûte en or ou en argent sonne mieux qu'une flûte en métal? Sans doute de la facture : les instruments en métal ou en bois précieux sont mieux finis que les instruments en matériaux moins nobles.

Verre recyclé

Spécialiste des molécules azotées, Yves Laurent, à Rennes, avait observé que les verres de nitrures gonflent quand ils fondent, parce qu'ils libèrent des bulles d'azote gazeux. Le chimiste a alors testé la fusion du verre de récupération additionné de verres de nitrures... et obtenu une mousse de verre, très bon isolant thermique et phonique, très résistant chimiquement et imputrescible. Le nouveau matériau, qui sera produit par les Sociétés Cockerill Sambre et Car Meuse, pourrait remplacer l'amiante.

La génétique du langage

Environ cinq pour cent des enfants qui se développent par ailleurs normalement ont des difficultés pour s'exprimer et pour comprendre les textes écrits. Les études de jumeaux avaient déjà montré le rôle des facteurs génétiques dans les troubles du langage, mais des généticiens anglais viennent d'en donner la preuve. Ils ont étudié une famille dont la moitié des membres, sur trois générations, ont des troubles du langage, et des difficultés à coordonner les muscles faciaux de la parole. Ils ont localisé sur le chromosome 7 une région impliquée dans ces troubles.

Suite page 26

Une enzyme artificielle

Les biologistes fabriquent une enzyme «sur mesure» en modifiant une protéine naturelle.

Les enzymes accélèrent diverses réactions chimiques naturelles. Il en existe toute une panoplie, mais des lacunes interrompent le spectre de ces activités catalytiques. André Ménez, Éric Quéméneur et leurs collègues du Commissariat à l'énergie atomique, le CEA, à Saclay, ont fabriqué l'une des enzymes manquantes, la première protéase artificielle.

Les protéases découpent les protéines spécifiquement à proximité de certains acides aminés : ainsi, l'élastase découpe les protéines à proximité des acides aminés alanine, la trypsine près des acides aminés basiques (la lysine et l'arginine), la chymotrypsine près des acides aminés aromatiques (la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine). En revanche, aucune protéase naturelle ne découpe les protéines près de l'acide aminé proline. La proline est disposée dans les zones charnières où s'effectue le repliement des protéines. L'équipe du CEA a fabriqué une protéase spécifique de la proline à partir d'une enzyme qui reconnaît spécifiquement cet acide aminé, mais qui, normalement, ne découpe pas les molécules qui portent ce groupe.

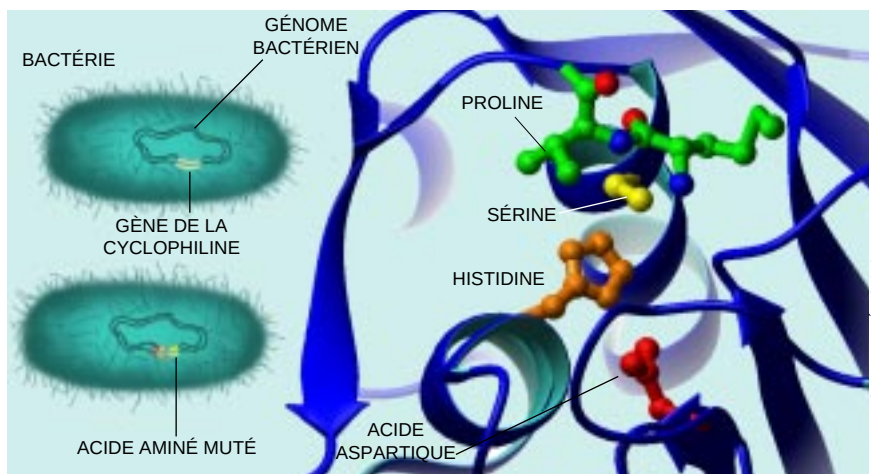
Cette enzyme de départ est la cyclophiline qui, dans tous les organismes vivants, catalyse le repliement des protéines en facilitant la torsion des chaînes autour des acides aminés proline. Comme toutes les enzymes, la cyclophiline a un site actif, une «poche» où s'adapte par-

faitement la proline. Les protéases sont pourvues, en plus de leur site actif spécifique, de «ciseaux moléculaires», souvent une triade de trois acides aminés (une sérine, une histidine et un acide aspartique), la même dans toutes les protéases.

Les biologistes ont modifié la séquence connue du gène de la cyclophiline de la bactérie *Escherichia coli* ; ainsi, dans la protéine que code ce gène, trois acides aminés ont été remplacés par le groupe des trois acides aminés qui assurent l'activité lytique (de «ciseaux») des protéases. Pour choisir l'emplacement de ce trio d'acides aminés, ils ont utilisé la modélisation moléculaire. Effectivement, la nouvelle molécule, la cyproase 1, découpe les protéines à proximité des acides aminés proline.

Quel est l'intérêt d'une telle protéase? Tout d'abord, on dispose ainsi d'un nouvel outil pour le séquençage des protéines. Pour élucider la séquence d'une protéine, on doit la découper en morceaux, ou peptides, avec diverses protéases. Par recoupement des différents peptides obtenus, on détermine l'enchaînement des acides aminés. La cyproase 1 permettra de placer de nouveaux jalons (les acides aminés proline) sur les protéines. Cette enzyme devrait aussi être utile dans le domaine agroalimentaire. Ainsi l'amertume des agrumes provient de petits peptides qui ont une proline à leur extrémité : une protéase spécifique éliminerait la proline, adoucissant l'amertume. Enfin, on peut envisager une application dans le domaine médical : le collagène, une protéine fibreuse, riche en proline, est présent dans les os et dans les tissus conjonctifs. Or, le collagène est anormal dans certaines pathologies. On pourrait utiliser la cyproase 1 pour diagnostiquer, *in vitro*, ces anomalies de structure ou de séquence.

Marie-Thérèse LANDOUSY



La séquence du gène codant la cyclophiline de la bactérie *Escherichia coli* a été modifiée en trois endroits pour que la nouvelle protéine (à droite) codée par le gène muté porte les ciseaux moléculaires que constitue la triade des acides aminés sérine (en jaune), histidine (en orange) et acide aspartique (en rouge). La nouvelle enzyme coupe spécifiquement les protéines à proximité des acides aminés proline (en vert).

Jean-Baptiste Charbonnier et Éric Quéméneur

Le lysosome : l'appareil digestif des cellules

De nouveaux traitements évitent l'accumulation des sucres, des lipides ou des protéines dans cette structure cellulaire.

En 1955, Christian de Duve (prix Nobel de physiologie et médecine en 1974) découvrait les lysosomes. Depuis, on a montré que ces structures arrondies sont présentes dans la plupart des cellules. Les lysosomes sont entourés d'une membrane qui isole leur contenu «corrosif» du reste de la cellule : ils contiennent des enzymes qui «lysant», c'est-à-dire découpent en morceaux, les protéines, les sucres, les lipides et autres molécules qui y sont transportées. Les lysosomes sont souvent plusieurs centaines par cellule et leur morphologie est variée, mais, malgré cette diversité structurale, leur fonction biochimique est la même : ce sont des sites de digestion. Lorsque les enzymes lysosomales manquent ou ne sont pas actives, la fonction de nettoyage n'est plus assurée : les molécules non dégradées s'accumulent et perturbent le métabolisme cellulaire. De nouveaux traitements de ces maladies sont issus d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires.

Les maladies lysosomales (on en a décrit une cinquantaine) sont des maladies génétiques rares, c'est-à-dire touchant moins d'une personne sur 1 000. En France, 350 nouveaux cas environ sont diagnostiqués chaque année. Si la plupart des gènes responsables de ces maladies ont été identifiés, ce n'est pas le cas de la cystinose. Cette maladie, progressive, résulte d'une accumulation d'un acide aminé, la cystine, issu de la dégradation des protéines, dans les lysosomes. La cystine s'y accumule parfois sous forme de cristaux, ce qui perturbe le fonctionnement des cellules, notamment des cellules rénales. Depuis le début des années 1980, on dispose d'une substance salvatrice : la cystéamine. Toutefois cette substance, préparée par la Pharmacie centrale des hôpitaux et distribuée aux enfants hospitalisés, n'avait pas le statut de médicament. Paradoxe ? Non, car la Pharmacie centrale prépare ainsi quelques substances, prescrites en pédiatrie notamment, sous la responsabilité des médecins hospitaliers. Cette procédure sauve des vies, mais pour que les produits deviennent des médicaments, ils doivent subir de nombreux tests que seuls des laboratoires pharmaceutiques peuvent assurer.

Ainsi la cystéamine, utilisée depuis une quinzaine d'années, vient de devenir un médicament officiel, car le Laboratoire *Orphan Europe* a obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

À défaut d'un diagnostic et d'un traitement précoces, l'évolution vers une insuffisance rénale est inévitable. Toutefois une greffe de rein est possible. Selon Michel Broyer, qui dirige le Service de néphrologie pédiatrique à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, on évite ou on retarde l'insuffisance rénale et les autres complications, notamment les plus graves, les complications neurologiques, en administrant de la cystéamine aussi tôt que possible.

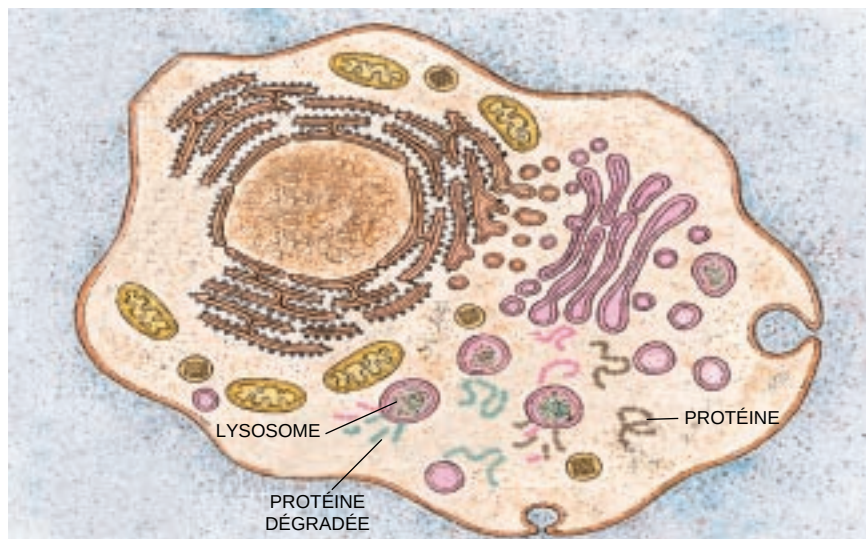
Bien que chacune des maladies lysosomales soit due à un gène particulier, l'évolution physiopathologique est souvent la même : ces maladies se traduisent par une dégradation des fonctions motrices et cérébrales, une perte de l'acquis. Ce sont des maladies dites de surcharge, qui entraînent des modifications du visage, des os, une augmentation du foie et de la rate, des troubles moteurs douloureux.

Dans la maladie de Niemann-Pick de type C, l'élément qui s'accumule dans les lysosomes est le cholestérol. Deux gènes responsables de cette pathologie ont été récemment identifiés ; quand ils sont mutés, le cholestérol s'accumule dans les lysosomes. Ce mécanisme diffère de celui qui intervient dans les maladies cardio-vasculaires, mais quand on aura élucidé les mécanismes de la régulation du transport du cholestérol dans les lysosomes, peut-être saura-t-on mieux prévenir l'accumulation de cette molécule dans les maladies cardio-vasculaires.

Une des méthodes qui empêchent l'accumulation d'un substrat dans les lysosomes consiste à diminuer la concentration de la molécule dont elle dérive, mais les

précurseurs des molécules non dégradées ne proviennent pas directement de l'alimentation : ils sont synthétisés dans les cellules. Toutefois, dans la maladie de Tay-Sachs, les biochimistes ont récemment décodé la chaîne des réactions qui aboutissent à la molécule qui n'est pas dégradée dans les lysosomes. Ils ont identifié les enzymes qui interviennent dans cette synthèse et ont trouvé un inhibiteur d'une de ces enzymes : on inhibe ainsi la synthèse de la molécule que les lysosomes ne dégradent pas dans cette maladie.

D'autres traitements sont envisageables. Ainsi, on traite certaines maladies lysosomales avec des enzymes de substitution. C'est déjà le cas de la maladie de Gaucher. Ce type de traitement semble aussi efficace (chez l'animal) dans la maladie de Pompe (on administre l'enzyme alpha glucosidase). La maladie de Pompe de l'enfant entraîne une insuffisance cardiaque aiguë. Chez l'adulte, il existe une forme bénigne de cette maladie : bien que dix pour cent seulement de l'enzyme déficitaire soient fabriqués, l'organisme fonctionne. Une partie des enzymes lysosomales est excrétée hors de la cellule productrice et pénètre dans les cellules environnantes, compensant les déficits. Ainsi, une production notablement inférieure à la normale (environ dix pour cent) suffirait à assurer un fonctionnement quasi normal de l'organe. Selon Livia Poenaru, professeur de génétique à la Faculté de médecine Cochin-Port Royal, on espère que, grâce à cette particularité, une thérapie génique appliquée aux maladies lysosomales serait efficace : il est possible que quelques cellules génétiquement modifiées produisent assez d'enzymes pour compenser les anomalies fonctionnelles des cellules environnantes déficitaires.



Dans les cellules normales, les protéines codées par le génome sont transportées jusqu'aux lysosomes. Elles y sont dégradées. Lorsqu'une enzyme lysosomale manque, des protéines s'accumulent dans les lysosomes, perturbant le fonctionnement des cellules.

La fin de la fraise?

Une invention suédoise reléguera-t-elle au musée des antiquités la fraise du dentiste et les angoisses afférentes? La Société *Medi Team* vient de mettre au point un gel qui, appliqué sur une dent cariée, dissout l'ivoire abîmé en moins de 30 secondes : à une goutte d'acide placée sur la dent, on ajoute un gel qui protège la partie saine de la dent. Une fois préparées et nettoyées, les cavités cariées sont ensuite rebouchées avec un amalgame classique.

Le système nerveux des momies

À l'aide d'anticorps, des neurologues britanniques ont découvert, dans des momies égyptiennes âgées de 2 500 à 3 000 ans, des neuromédiateurs, des molécules qui transfèrent l'information entre les cellules nerveuses. Comme les lésions des cellules nerveuses périphériques réduisent le nombre de neuromédiateurs échangés, on espère que la détection de ces molécules révélera l'importante de maladies qui provoquent ces lésions, comme le diabète ou l'alcoolisme, dans d'anciennes civilisations.



D.R.

Levures et hormones humaines

La levure *Saccharomyces cerevisiae* fabrique des protéines avec un bon rendement et à faible coût. Peut-on lui faire produire les hormones stéroïdes humaines? Denis Pompon et ses collègues du Centre de génétique moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette, ont construit et assemblé tous les gènes qui assurent la synthèse de ces hormones, et ils les ont ensuite intégrés dans le génome de la levure sans que cela ne perturbe son métabolisme : la levure produit désormais les hormones stéroïdes humaines. Ce travail a été soutenu par les Laboratoires *Hoechst Marion Roussel*.

Le regard commande

Chaque année, à la suite d'accidents, 1 000 Français deviennent tétraplégiques et ne peuvent plus utiliser d'ordinateurs pour travailler. Pour y remédier, l'Association *Delta 7* a mis au point un système de commande par le regard. Constitué d'une caméra pilotée par un dispositif de repérage et de suivi de l'œil, cet appareil identifie la position et l'orientation de l'œil de l'utilisateur par rapport à l'écran d'un ordinateur. Un utilisateur tétraplégique peut ainsi « taper » avec les yeux un texte à la vitesse maximale de 60 caractères par minute.

Emplumés ou non?

Des fossiles chinois relancent le débat sur le plumage de certains dinosaures.

A l'automne de 1996, une rumeur fait vibrer les paléontologues : on aurait découvert en Chine les restes fossiles d'un dinosaure montrant les traces d'un plumage! Le fossile provenait de dépôts lacustres de la province du Liaoning, au Nord-Est de Pékin. Depuis quelques années, les gisements de cette région (exploités par les paysans du cru) avaient livré une faune abondante, variée et très bien conservée, datée du début du Crétacé, il y a 130 millions d'années.

Ainsi, fin 1996, deux chercheurs de Pékin, Ji Qiang et Ji Shuan, décrivent le fossile d'un mystérieux animal baptisé *Sinosauropteryx prima*. Selon eux, les traces de revêtement épidermique visibles autour du squelette étaient bel et bien des plumes, et *Sinosauropteryx* devait être classé parmi les oiseaux : ce serait le plus ancien et le plus primitif d'entre eux. La question est d'importance : selon certains paléontologues, les oiseaux seraient les descendants des dinosaures.



Pei-Ji Chen

Fossile de *Sinosauropteryx prima* (à gauche) et sa reconstitution (à droite).

Cette interprétation ne fit pas l'unanimité. Plusieurs spécialistes de l'origine des oiseaux se rendirent en Chine pour examiner le spécimen et ses prétendues plumes. Durant l'année 1997, une certaine confusion régna quant au statut de *Sinosauropteryx*. Trois paléontologues chinois, Chen Peiji, Dong Zhiming et Zhen Shuonan, ont mis fin à cette confusion en publiant une description détaillée de cet animal, fondée sur deux spécimens conservés à Nankin (l'un d'entre eux étant l'autre face de l'exemplaire de Pékin : ces fossiles insérés dans une roche feuilletée apparaissent lorsqu'on fend en deux les dalles les contenant, une face du squelette apparaissant sur chacune des moitiés). Les fossiles chinois sont remarquablement conservés : non seulement le squelette est préservé, avec ses os en connexion, mais on distingue les restes de « parties molles » qui, d'ordinaire, ont disparu. Il s'agit non seulement du revêtement épidermique, mais aussi des restes de certains organes internes. Le plus grand des spécimens décrits contient aussi deux œufs non encore pondus, ainsi que les restes de son dernier repas, un petit lézard (un troisième exemplaire, pas encore décrit, contiendrait les restes d'un mammifère).

L'étude du squelette montra que *Sinosauropteryx* est très proche du petit dinosaure *Compsognathus*, dont on a trouvé deux squelettes dans des calcaires du Jurassique supérieur, l'un en Bavière, l'autre dans le Var. La sanction tomba : les fossiles chinois ne sont pas des oiseaux, mais de petits dinosaures carnivores, des théropodes de la famille des *Compsognathidés*. Les spécimens du Liaoning nous apportent une foule d'informations nouvelles sur ces bipèdes aux membres antérieurs très courts, ne dépassant guère, pour

le plus grand, une longueur totale d'environ un mètre, à la queue plus longue que le reste du corps. Un groupe de chercheurs américains (J. Ruben, T. Jones, N. Geist et W. Hillenius), en examinant la disposition des cavités thoracique et abdominale, a même conclu que ces petits dinosaures avaient des poumons plus proches de ceux des crocodiles que de ceux des oiseaux, et qu'ils étaient donc probablement des animaux à sang froid.

Quid du revêtement? S'agit-il de véritables plumes, comme l'ont pensé certains, ou de « proto-plumes » à partir

desquelles de vraies plumes auraient pu évoluer, ou encore de tout autre chose? La question prend toute son importance dans le cadre de la vieille controverse sur l'origine des oiseaux : ceux-ci, qui se caractérisent notamment par leurs plumes, sont-ils des descendants directs de petits dinosaures (peut-être emplumés eux-mêmes), comme le pensent de nombreux paléontologues, ou bien faut-il chercher leur origine plus loin parmi des reptiles plus primitifs? Selon Chen, Dong et Zhen, les formations tégumentaires qui couvrent le corps de *Sinosauropteryx* sont des sortes de filaments, probablement souples et peut-être creux, longs de 4 à 20 millimètres. Ils sont particulièrement apparents le long du dos, de la tête à la queue, et à la partie ventrale de celle-ci. Il ne s'agit

pas de vraies plumes pourvues de barbes et de barbules, et il n'est même pas certain qu'on puisse y voir des proto-plumes, bien que Chen, Dong et Zhen n'excluent pas cette possibilité. Seules des études plus poussées, notamment biochimiques si cela est possible, permettront peut-être de résoudre l'énigme.

Sinosauropteryx ne saurait être considéré comme un ancêtre potentiel des oiseaux, pour la bonne raison qu'il existait déjà, de son temps, de vrais oiseaux (comme le montrent les fossiles trouvés dans les mêmes sédiments lacustres chinois), et aussi parce que le plus ancien oiseau indiscutable actuellement connu, *Archaeopteryx*, est très probablement plus ancien que les spécimens chinois.

Les curieux filaments couvrant le corps de *Sinosauropteryx* ne pouvaient lui per-

mettre de voler (ce que son squelette ne lui permettait pas non plus, d'ailleurs). À quoi servaient-ils? Peut-être à isoler le corps de l'animal, pour maintenir une température corporelle constante (auquel cas ce ne serait plus vraiment un animal à sang froid comme son système respiratoire semblait l'indiquer...).

Sinosauropteryx prima ne démontre ni n'infirme l'origine dinosaurienne des oiseaux, mais ce que ceux qui l'origine des oiseaux intéressent se rassurent : les couches fossilifères du Liaoning ont livré un autre animal étrange, auquel Ji Qiang et Ji Shuan ont donné le nom de *Protarchaeopteryx*, et qui possède, semble-t-il de véritables plumes, même s'il est improbable qu'il ait été capable de voler, à en juger par son squelette.

Eric BUFFETAUT, CNRS

Les langues en péril

La diversification des langues, la malédiction de Babel, empêchait les hommes de se comprendre. Aujourd'hui, apparaît le péril inverse : le village électronique global réunifie les langues, menaçant les cultures associées aux langues et aux dialectes.

Les langues naissent, vivent et évoluent ; certaines meurent. Des épidémies, des catastrophes, des invasions, et la colonisation ont amené la disparition de dialectes, la culture dominante gommant celle des ancêtres. Certains enfants, tels les Gallois ou les Aborigènes d'Australie, n'ont pas le droit de parler leur langue maternelle en classe. Parfois, des groupes ont été délocalisés et contraints d'apprendre une nouvelle langue : ce fut le cas des Africains envoyés comme esclaves en Amérique.

La mort d'une langue est un drame pour ses derniers locuteurs et pour le patrimoine culturel mondial. Par sa langue, chaque culture exprime son identité, et les efforts visant à préserver la variété linguistique reposent sur le respect universel des différentes cultures. Pour préserver cet aspect du patrimoine mondial, l'UNESCO cherche à préserver les langues menacées et a publié, en 1996, un atlas des langues en voie de disparition.

Sur la carte, établie à partir des données qui figurent dans l'atlas de l'UNESCO, on a représenté les langues éteintes au

cours des 400 dernières années ; on a également indiqué les langues menacées, c'est-à-dire celles que les enfants n'apprennent plus (ceux qui parlent ces langues ont plus d'une quarantaine d'années), et les langues en voie d'extinction (les langues parlées seulement par les personnes âgées).

On constate que, partout, même en Europe, plusieurs langues risquent de disparaître. Ainsi la langue des îles britanniques Shetland (le *norn*) et celle de l'île de Man (le *manx*) se sont éteintes au profit de l'anglais ; en France, l'avenir du breton, du provençal et du basque est incertain.

Pour sauver les langues en voie d'extinction, les linguistes suivent deux approches : pour les langues moribondes, ils tentent de préserver le vocabulaire, la grammaire, les sons et les traditions pour que les étudiants et leurs enfants puissent les apprendre un jour. Il existe environ 6 000 langues et dialectes parlés aujourd'hui de par le monde : la moitié est en danger. Seule la moitié des 3 000 langues en péril ont été correctement étudiées par les linguistes, et plusieurs centaines le seront lors des dix prochaines années. L'étude des langues menacées est relativement peu coûteuse, et préserverait un patrimoine culturel dont on ne mesure pas toujours l'intérêt. Que deviendront nos consignes pour le stockage des déchets nucléaires si, dans 20 000 ans, la langue utilisée n'était plus comprise?

