

qui ne satisfont pas à ces critères explosent. Elles peuvent amasser lentement de l'hélium, produit par la fusion de l'hydrogène, jusqu'à atteindre la limite de Chandrasekhar et exploser. La couche d'hélium peut aussi atteindre, avant la limite de Chandrasekhar, une masse critique et s'allumer de manière explosive. Dans ce dernier cas, des ondes de choc secouent violemment l'étoile et déclenchent la fusion du carbone dans son cœur. La fusion s'emballe et, en quelques secondes, l'étoile est transformée en nickel et en d'autres éléments de masse comprise entre celle du silicium et celle du fer. Le nickel, dispersé dans l'espace, se désintègre radioactivement en cobalt, puis en fer, en quelques centaines de jours.

Les astronomes avaient déjà attribué les supernovae de type Ia à l'explosion de naines blanches riches en carbone. Le spectre d'émission d'une telle supernova ne révèle aucune trace d'hydrogène ni d'hélium, contrairement à ceux des autres supernovae produites par l'explosion d'étoiles massives. Les supernovae de type Ia seraient une source importante de fer et d'éléments lourds dans l'Univers. En moyenne, quatre supernovae de type Ia explosent tous les 1 000 ans dans une galaxie telle que la Voie lactée.

Avant la découverte des sources de rayonnement X de basse énergie, les astronomes n'étaient pas certains du déroulement des événements qui conduisent à une supernova de type Ia. Les explications invoquaient soit des systèmes doubles symbiotiques, en particulier les novae récurrentes (qui ont été observées au moins deux fois), rares, soit la coalescence de deux naines

blanches riches en carbone. Cependant, cette dernière hypothèse est aujourd'hui contestée : on n'a jamais observé de système de deux naines blanches de masses et de périodes orbitales adéquates, et des calculs ont montré qu'une telle fusion ne serait pas assez violente pour produire une explosion thermonucléaire. Les sources de rayonnement X de faible énergie et les autres systèmes où la fusion se produit sur des naines blanches sont les candidats les plus crédibles : leur fréquence de disparition est proche de la fréquence observée des supernovae. Ces sources binaires lumineuses de rayonnement X de faible énergie sont ainsi la première classe d'objets identifiés qui peuvent achever leur existence en supernovae de type Ia.

Ce résultat peut améliorer la précision des mesures des distances dans l'Univers. De faibles variations de brillance peuvent faire la différence entre des hypothèses contradictoires sur l'origine et le destin de l'Univers. Les cosmologistes ont toujours craint que de petites erreurs systématiques, dues à la connaissance incomplète que les astronomes ont de l'évolution des étoiles qui deviennent supernovae, ne soient prises pour des variations réelles. Quand les sources de rayonnement X furent découvertes pour la première fois, personne ne s'attendait à ce que les recherches qu'elles susciteraient rassemblent tant de phénomènes en une seule théorie cohérente. Nous savons aujourd'hui que plusieurs classes d'étoiles variables, de novae et de supernovae ne sont que des variantes d'un même système : une étoile ordinaire en orbite autour d'une naine blanche à la surface de laquelle de l'hydrogène fusionne.

Peter KAHABKA dirige l'Institut d'astronomie de l'Université d'Amsterdam, où travaille aussi Edward VAN DEN HEUVEL. Saul RAPPAPORT est professeur de physique à l'Institut de technologie du Massachusetts.

Edward VAN DEN HEUVEL et Jan VAN PARADIJS, *Les étoiles binaires émettrices de rayons X*, in *Pour la Science*, janvier 1994.

Sumner STARRFIELD et Steven SHORE, *Vie et mort de la nova V1974 Cygni*, in *Pour la Science*, mars 1995.

Rosanne DI STEFANO, *Luminous Supersoft X-ray Sources as Progenitors of Type Ia Supernovae*, in *Supersoft X-ray Sources*, sous la direction de Jochen Greiner, Springer-Verlag, 1996.

P. KAHABKA et E.P.J. VAN DEN HEUVEL, *Luminous Supersoft X-ray Sources*, in *Annual Review of Astronomy and Astrophysics*, vol. 35, pp. 69-100, 1997.

Pilar RUIZ-LAPUENTE, Ramon CANAL et Andreas BURKERT, *SNeIa : On the Binary Progenitors and Expected Statistics*, in *Thermonuclear Supernovae*, sous la direction de Ramon Canal, Pilar Ruiz-Lapuente et Jordi Isern, Kluwer, 1997.

Ken'ichi NOMOTO, Koichi IWAMOTO et Nobuhiro KISHIMOTO, *Type Ia Supernovae : Their Origin and Possible Applications in Cosmology*, in *Science*, vol. 276, pp. 1378-1382, 30 mai 1997.

Nicolas PRANTOS et Thierry MONTMERLE, *Naissance, vie et mort des étoiles*, Presses Universitaires de France, 1998.

Le développement des membres

ROBERT RIDDLE • CLIFFORD TABIN

La protéine Sonic hedgehog qui commande le développement des membres chez l'embryon participerait aussi à l'apparition de certains cancers.

L'attente nous avait semblé interminable, mais, enfin, le temps était venu de casser quelques œufs. Une semaine plus tôt, nous avions percé un petit trou dans la coquille d'un œuf fécondé et nous avions introduit quelques cellules génétiquement modifiées dans l'un des deux minuscules bourgeons de l'embryon qui devaient donner les ailes de l'oiseau. Nous avons modifié les cellules pour leur faire produire une protéine que nous pensions être indispensable au développement correct des ailes. Comment les cellules introduites avaient-elles perturbé la formation de l'aile?

Tandis que nous scrutons l'embryon au microscope, nous avons constaté que les cellules génétiquement modifiées avaient déclenché la formation de plusieurs doigts à l'extrémité de l'aile : nous avons bien identifié un facteur essentiel du développement des membres.

Cette expérience, réalisée au cours de l'été 1993, apportait une réponse partielle à la question que des biologistes se posent depuis près de 100 ans : dans un membre en développement, comment les cellules «reconnaissent»-elles la gauche de la droite, le haut du bas, l'arrière de l'avant? Plus précisément, pourquoi le premier doigt est-il le pouce, et le cinquième l'auriculaire? Qu'est-ce qui garantit que l'os du bras (l'humérus) est le plus proche du tronc, et ceux des doigts les plus éloignés?

1. AU COURS DU DÉVELOPPEMENT embryonnaire, les mains humaines et les ailes de poulet sont façonnées par les mêmes signaux chimiques. Les biologistes identifient aujourd'hui les signaux qui indiquent aux cellules des membres en développement où sont le haut et le bas, l'avant et l'arrière ou la tête et la queue.

Pendant des décennies, les embryologistes ont étudié ces questions en identifiant les cellules nécessaires au développement correct des membres. Grâce aux techniques de la biologie moléculaire, ils peuvent aujourd'hui analyser les gènes de la formation des membres. Plusieurs de ces gènes – et les

protéines qu'ils fabriquent – sont analogues à d'autres gènes qui commandent le développement des membres chez la drosophile : c'est étrange, car les vertébrés et les insectes semblent avoir eu un ancêtre commun dépourvu de membres. Éclairant enfin le miracle de la vie, ces études expliquent également



certaines anomalies du développement embryonnaire. De surcroît, elles montrent que la même protéine qui détermine l'organisation des membres agit aussi sur d'autres mécanismes du développement, que ce soit la formation du système nerveux central ou la croissance des cellules qui, lorsqu'elle n'est plus contrôlée, déclenche des cancers.

La manipulation des œufs

Au cours de l'embryogenèse, tous les organismes sont-ils régis par des mécanismes similaires ou chacun a-t-il son propre mode de développement ? Les bras des humains se développent vraisemblablement comme ceux des chimpanzés, mais quelle est la ressemblance entre le développement d'un bras de mammifère et celui d'une aile de poulet ou encore d'une aile de drosophile ?

Pendant des années, les biologistes ont été convaincus que les facteurs qui modèlent les jambes d'une future ballerine et les pattes d'une drosophile sont très différents. Les ressemblances

paraissaient résulter d'une évolution convergente : des mécanismes différents aboutiraient à des structures analogues. Puis deux concepts ont bousculé ces *a priori*.

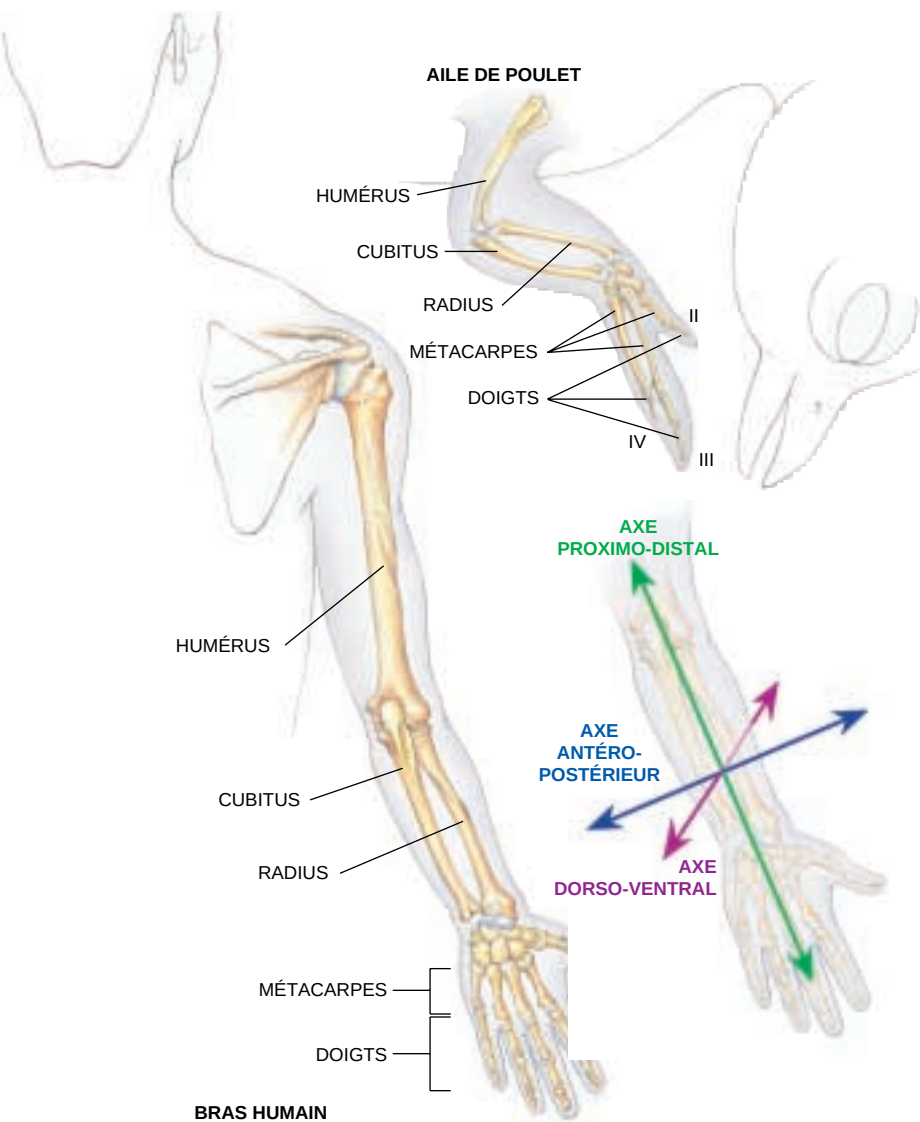
D'une part, les biologistes ont découvert que des gènes similaires (parfois les mêmes gènes) orchestrent le développement de nombreux organismes, de la mouche à l'homme en passant par la souris. Presque tous les animaux ont une tête située à une extrémité et une queue à l'autre, notamment en raison de la présence, chez ces différentes espèces, d'une famille de gènes, les gènes homéotiques (gènes *Hox*). D'autre part, des gènes qui commandent un aspect du développement – la formation des membres, par exemple – jouent aussi un rôle dans des domaines éloignés, la formation du système nerveux par exemple. La nature semble utiliser sans cesse les mêmes pièces détachées pour construire des organismes très variés.

Les œufs de poule sont très utiles pour l'étude de la formation des membres. Depuis Aristote, qui observa

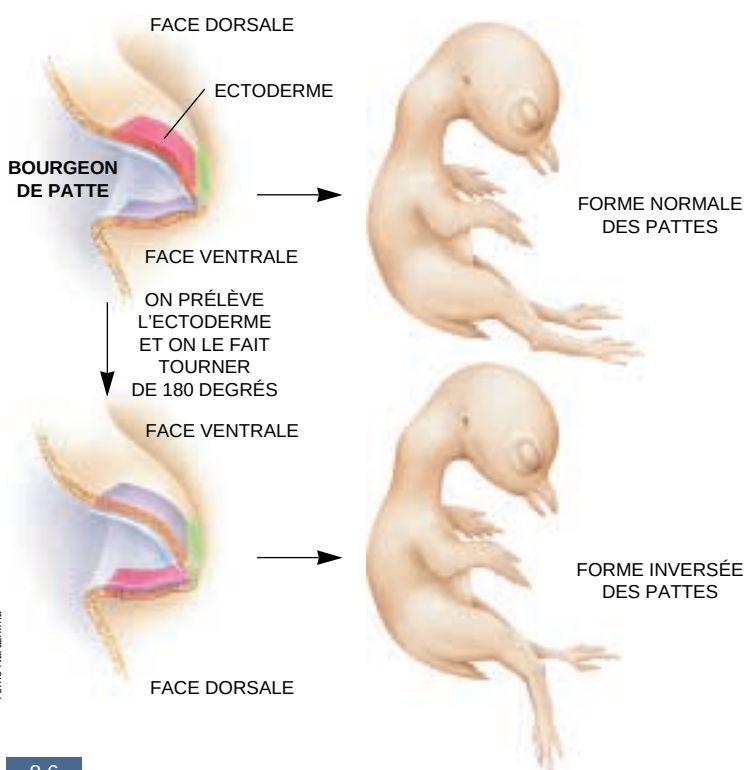
des œufs à des stades d'évolution différents, on sait que, pour observer comment un embryon de poulet se développe, il suffit de pratiquer un petit trou dans la coquille d'un œuf fécondé. Les embryologistes modifient chirurgicalement des embryons de poulets en opérant par ces petites ouvertures, puis en les rebouchant avec de la paraffine (ou avec du ruban adhésif) et en attendant l'éclosion des œufs.

Ainsi, ils ont observé que les membres commencent à se former à partir de bourgeons qui apparaissent sur les côtés de l'embryon. Ces bourgeons consistent en un « manchon » de cellules externes, ou ectoderme, entourant un « cœur » de cellules du mésoderme. Bien que les ébauches de membres ne soient pas des structures organisées, elles contiennent toutes les informations requises pour la formation d'un membre : quand on prélève une telle ébauche et qu'on la transplante en un autre endroit de l'embryon, un membre normal se développe dans une position anormale.

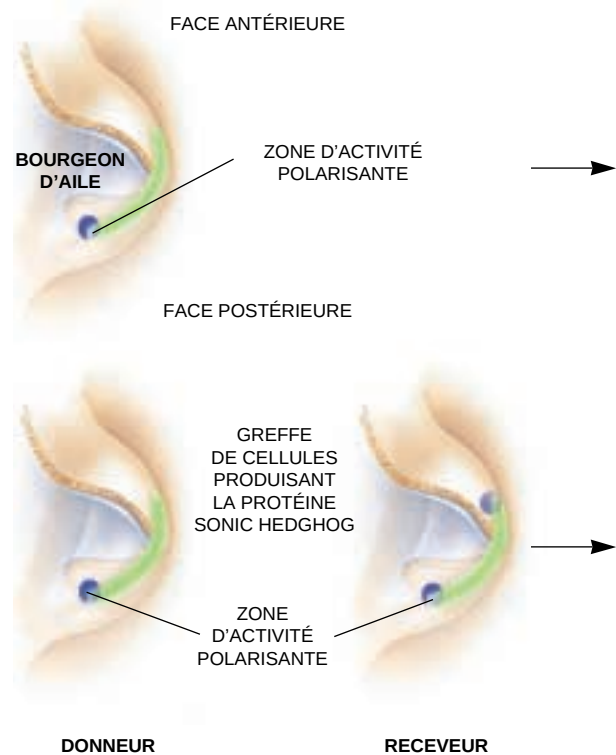




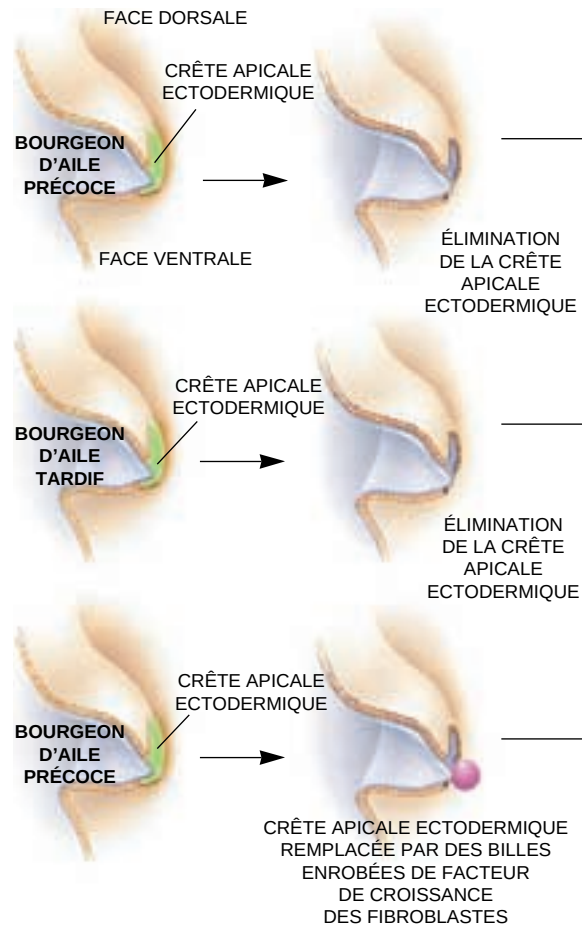
AXE DORSO-VENTRAL

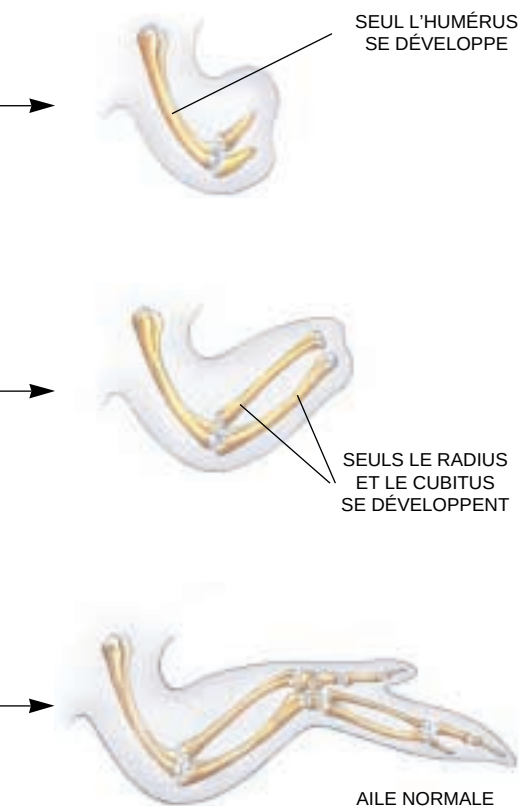
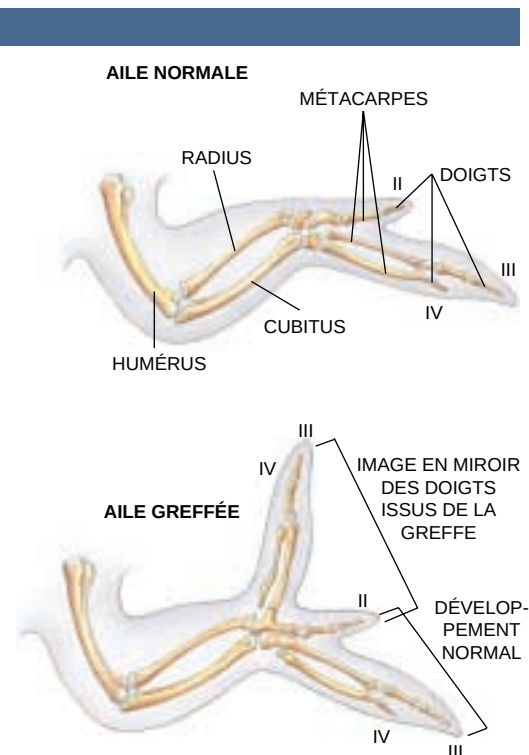


AXE ANTÉRO-POSTÉRIEUR



AXE PROXIMO-DISTAL





Aux tout premiers stades du développement, les cellules d'un bourgeon de membre ne sont pas «programmées» pour devenir telle partie du pouce ou de l'auriculaire (c'est-à-dire qu'un groupe de cellules, transplantées, n'engendre pas spécifiquement tel ou tel doigt), mais elles portent la clé des mécanismes qui aboutiront à l'un ou à l'autre. Les expérimentateurs les utilisent pour comprendre les règles qui régissent le développement des membres.

Dans chaque bourgeon, il existe des meneurs et des suiveurs. Ainsi, les embryologistes ont déterminé que chaque axe d'un membre en cours de développement – l'axe antéro-postérieur, l'axe proximal-distal et l'axe dorso-ventral – est commandé par des types cellulaires distincts, présents dans des zones distinctes des bourgeons : ces cellules sont des centres de signalisation.

L'ectoderme, par exemple, est à l'origine d'une partie de la peau de l'adulte, mais il établit aussi l'axe dorso-ventral qui détermine l'emplacement et la formation de tous les muscles et de tous les tendons : quand on enlève l'ectoderme d'un bourgeon de membre et qu'on le fait tourner de 180 degrés avant de le replacer, les muscles qui auraient dû se développer sur la face dorsale de l'aile du poussin se retrouvent sur la face ventrale, et *vice versa*. Cette transformation résulte d'une signalisation chimique : l'ectoderme envoie des molécules servant de signaux aux cellules sous-jacentes, qui forment les muscles et les tendons.

À la fin des années 1940, John Saunders et ses collègues de l'Université d'Albany observèrent qu'un amas de cellules de l'ectoderme situées à l'extrémité de chaque bourgeon de membre de poulet en cours de développement – qu'ils nommèrent crête apicale ectodermique – est responsable de l'agencement antéro-postérieur du membre. Lorsqu'ils enlevaient cet amas de cellules, seul un moignon de membre se développait ; lorsqu'ils greffaient un tel amas cellulaire sur un bourgeon normal, deux membres se développaient. Le moment où était pratiquée cette intervention microchirurgicale déterminait le degré d'achèvement du

membre et la distance entre les deux ailes. Ces expériences démontraient que la crête apicale ectodermique est à la fois nécessaire et suffisante à la croissance des membres. De surcroît, comme la croissance des structures proximales des membres précède celle des structures distales, les expériences montraient que la crête apicale ectodermique dirige le développement le long de l'axe proximo-distal.

L'équipe américaine identifia aussi un autre groupe de cellules, qui commande l'axe antéro-postérieur d'un bourgeon. Ces cellules sont juste sous l'ectoderme, le long du bord postérieur du bourgeon. Lorsque les embryologistes transplantaient les cellules de la face postérieure d'un bourgeon de membre de poussin sur la face antérieure d'un autre bourgeon, ils observaient un ensemble complet de doigts surnuméraires, orientés à l'envers (comme si l'équivalent de notre auriculaire était tourné vers l'avant) : les cellules transplantées avaient contraint les cellules antérieures à former des doigts surnuméraires et, aussi, à les retourner (on dit à les repolariser), de sorte que le groupe de J. Saunders nomma la région d'où provenaient ces cellules, la zone d'activité polarisante.

Au milieu des années 1970, à l'Université de Dundee, Cheryll Tickle constata que l'activité de la zone polarisante dépendait du nombre de cellules transplantées : le nombre de doigts surnuméraires augmente avec celui des cellules transplantées. Ch. Tickle en déduisit que la zone d'activité polarisante sécrète un signal chimique, nommé morphogène, qui s'atténue à mesure qu'il diffuse dans le bourgeon de membre. La notion de morphogène, proposée dès 1900, s'imposa vers la fin des années 1960. Selon cette hypothèse, les doigts antérieurs se forment à partir des cellules les plus éloignées de la zone d'activité polarisante, qui reçoivent très peu de morphogène, tandis que les doigts postérieurs se forment à proximité de la zone d'activité polarisante, où les concentrations en morphogène sont supérieures. Toutefois, on ignorait la nature du morphogène et son action exacte.

2. UN BRAS HUMAIN ET UNE AILE DE POULET (*en haut à gauche*) se développent de la même façon le long des trois axes : dorso-ventral, antéro-postérieur et proximo-distal. En manipulant, chez l'embryon de poulet, des groupes de cellules de bourgeons de membre – tant des cellules qui deviendront des ailes que des cellules qui deviendront des pattes (*en bas à gauche, en haut et en bas à droite*) –, des biologistes ont déterminé quelles sont les cellules indispensables à la formation correcte des trois axes chez les vertébrés. Ils ont aussi identifié certaines des protéines qui dirigent la formation des membres chez l'embryon.

La protéine «hérisson»

Aujourd'hui, la biologie moléculaire offre aux chercheurs la possibilité d'identifier les gènes du développement et, notamment, ceux qui commandent le développement des membres. Une fois qu'un gène est isolé – c'est-à-dire que son ADN est connu –, il devient un puissant outil de recherche. En identifiant les «lettres chimiques» qui le constituent, on prévoit la structure de la protéine qu'il code. En outre, les généticiens utilisent des fragments de cet ADN comme sondes pour déterminer où et quand le gène est activé dans l'embryon. De surcroît, quand un gène est connu, on peut modifier son expression en l'activant en des endroits où, normalement, il ne fonctionne pas ou en l'inactivant là où il devrait fonctionner. On décode ainsi la fonction des gènes au cours du développement normal.

Au cours des années 1980 et 1990, des biologistes qui étudiaient les drosophiles découvrirent que les parties postérieures des différents segments qui forment le patron de l'embryon produisent une protéine indispensable au développement de la mouche. Cette protéine fut nommée *hedgehog* (ce qui, en anglais, signifie «hérisson»), car les larves de drosophile dont ce gène est muté ne se développent pas normalement : elles sont enroulées et ressemblent à des hérissons en boule.

Nous avons alors voulu savoir si une protéine analogue joue le même rôle dans le développement des vertébrés ; à l'aide de sondes extraites du gène *hedgehog* de la drosophile, nous avons essayé de «pêcher» des gènes similaires dans le génome de la souris, du poulet et du poisson. Nous n'avons pas trouvé une version de ce gène, mais trois ! Nous les avons nommées *Desert hedgehog* (un hérisson commun d'Afrique du Nord), *Indian hedgehog* (une variété du sous-continent indien) et *Sonic hedgehog* (d'après le nom du héros des consoles de jeux *Sega*).

Ces trois gènes existent chez la souris, chez le poulet et chez le poisson, mais ils ne jouent pas le même rôle au cours du développement de ces organismes. Ainsi, le gène *Desert hedgehog* joue un rôle important dans la production du sperme : les souris mâles dont ce gène est muté sont stériles. Le gène *Indian hedgehog* est exprimé dans le cartilage en cours de croissance. Quant au gène *Sonic hedgehog*, il est

exprimé dans diverses régions de l'organisme, notamment dans les zones d'activité polarisante des bourgeons de membres et dans une région de la moelle épinière qui se comporte comme un centre de signalisation autonome. Enfin, il déclenche la croissance de doigts surnuméraires après introduction dans un bourgeon de membre.

La protéine *hedgehog* de la drosophile étant sécrétée hors des cellules, nous avons pensé que la protéine *Sonic hedgehog* pourrait être l'un des signaux qui gouverne la croissance des membres des vertébrés. Pour le savoir, nous avons introduit le gène *Sonic hedgehog* dans des cellules embryonnaires de poulet cultivées en laboratoire ; puis nous avons implanté ces cellules qui produisent la protéine *Sonic hedgehog* sur la face antérieure d'un bourgeon de membre de poulet. Comme dans les expériences de J. Saunders, les cellules transplantées ont déclenché la formation d'une deuxième rangée de doigts, orientés vers l'arrière.

Depuis, on a montré que la protéine *Sonic hedgehog* purifiée a le même effet que les cellules où l'on a introduit le gène, ce qui prouve que la protéine est bien responsable de la mise en place de l'axe antéro-postérieur au cours du

développement des membres des vertébrés. De surcroît, la protéine fonctionne exactement comme nous l'attendions d'un morphogène : des concentrations élevées entraînent la fabrication de tout un jeu de doigts surnuméraires inversés, tandis que des concentrations plus faibles produisent moins de doigts, orientés vers l'arrière.

Le début des années 1990 a été faste pour la biologie du développement. Au moment où nous découvriions que la protéine *Sonic hedgehog* est le signal chimique qui détermine l'axe antéro-postérieur des membres en développement, d'autres biologistes isolaient les facteurs responsables de l'axe proximo-distal, qui sont fabriqués par les cellules de la crête apicale ectodermique. Ces cellules fabriquent plusieurs protéines, nommées facteurs de croissance des fibroblastes, qui assurent la prolifération des cellules sous-jacentes.

Les facteurs de croissance des fibroblastes purifiés dirigent la croissance d'un membre tout comme des cellules de la crête apicale ectodermique : quand on retire la crête apicale ectodermique d'un bourgeon, le membre est atrophié ; en revanche, quand on fixe de minuscules perles enrobées de facteurs de croissance des fibroblastes à l'extrémité d'un tel bourgeon, le membre se développe normalement.

Aujourd'hui, on sait même que, dans un membre en développement, la production de la protéine *Sonic hedgehog* et celle des facteurs de croissance des fibroblastes sont coordonnées, ce qui assure une harmonisation de la croissance selon l'axe antéro-postérieur et selon l'axe proximo-distal. Quand on retire d'un bourgeon de membre de poulet la crête apicale ectodermique, qui produit le facteur de croissance des fibroblastes, la zone d'activité polarisante de ce bourgeon ne fabrique plus la protéine *Sonic hedgehog*. De la même façon, la suppression de la zone d'activité polarisante empêche la crête apicale ectodermique de produire des facteurs de croissance des fibroblastes. En revanche, la protéine *Sonic hedgehog* recommence à être fabriquée quand on ajoute des facteurs de croissance. De même, la réintroduction de la protéine *Sonic hedgehog* stimule la production des facteurs de croissance des fibroblastes.

Le gène *Sonic hedgehog* est nécessaire au bon fonctionnement de la zone d'activité polarisante et de la crête apicale ectodermique chez la souris. Des



Robert D. Riddle

3. LES BOURGEONS DE MEMBRE, chez un embryon de poulet, ne se développent en ailes et en pattes, avec la bonne orientation antéro-postérieure, qu'en présence d'une protéine nommée *Sonic hedgehog* (en noir). La protéine est fabriquée sur le bord postérieur de chaque bourgeon.