

virions). Pour fonctionner, cette enzyme requiert des ions magnésium. Dès lors, on a recensé différentes molécules capables de complexer ces ions pour les séquestrer, notamment des composés de la famille des quinoléines. En associant deux sous-unités de telles molécules, on a obtenu une styrylquinoléine inhibitrice qui s'insère dans l'intégrase et bloque son fonctionnement. Testées sur des cultures cellulaires, les styrylquinoléines présentent une bonne activité anti-virale à des concentrations très faibles, non toxiques. Ces inhibiteurs semblent empêcher la fixation du magnésium sur le site actif de l'enzyme.

À la fin du cycle de réplication du VIH, une autre enzyme, la protéase virale, intervient en découpant les protéines virales, qui peuvent alors s'assembler en nouvelles particules virales infectieuses. Cette enzyme est constituée de deux sous-unités identiques ; chaque monomère est inactif, car le site actif de l'enzyme n'apparaît qu'avec la formation du dimère.

Les antiprotéases thérapeutiques dont on dispose aujourd'hui bloquent le site actif de l'enzyme déjà dimérisée. M. Reboud et S. Sicsic ont envisagé un autre mécanisme d'inhibition de la protéase : ils en empêchent la formation, de sorte que le site actif n'est pas constitué. Pour ce faire, ils tirent parti de la structure particulière de ce dimère, parfaitement symétrique : chaque monomère a une extrémité dite C-terminale et une autre dite N-terminale, et les deux monomères s'assemblent, notamment, en intercalant leurs extrémités N- et C-terminales. Pour inhiber la formation du dimère, ils ont créé des « pinces moléculaires » qui enserrant l'extrémité C-terminale d'un monomère, empêchant ainsi son interaction avec l'autre monomère.

Ces pinces sont constituées d'un espaceur rigide de type aromatique (naphthalène ou pyridine), sur lequel sont greffés deux tripeptides qui assurent la liaison de l'inhibiteur aux acides aminés de l'extrémité C-terminale. Les espaceurs rigides étant d'excellents inhibiteurs de la dimérisation, on cherche à en augmenter la biodisponibilité. Ces composés, qui visent une cible moléculaire différente des antiprotéases disponibles aujourd'hui, forment une nouvelle classe de candidats thérapeutiques qui bloqueraient la prolifération des virus résistants aux antiprotéases actuelles.

Ces exemples illustrent l'effervescence qui continue de régner dans les laboratoires où l'on recherche des moyens de lutte contre le VIH. Toute la question reste de savoir combien de ces traitements potentiels démontreront qu'ils sont également efficaces *in vivo* et bien tolérés.

Marie-Thérèse Landousy

L'interférence du désordre

La rétrodiffusion de la lumière par des atomes mesure leurs propriétés quantiques.

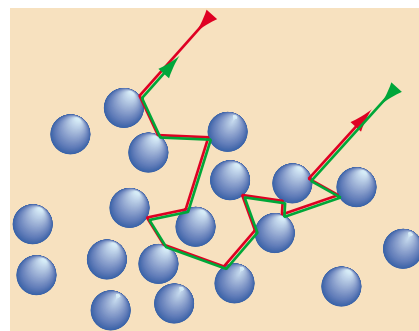
Pourquoi ne voit-on pas le disque solaire à travers une épaisse couche de nuages ? Parce que les multiples réflexions et réfractions des rayons lumineux sur les molécules du nuage font perdre à l'onde lumineuse la trace de sa direction initiale. Toutefois, dans une direction privilégiée, celle du retour arrière de la lumière vers l'émetteur, on observe une surintensité de lumière diffusée. Cette rétrodiffusion n'avait été observée que sur des diffuseurs classiques, tel le lait ou les anneaux de Saturne, jamais sur des atomes. En éclairant un paquet d'atomes froids, donc quasiment immobiles, avec un laser, nous avons observé un pic de rétrodiffusion de la lumière incidente dont l'amplitude traduit la structure quantique des atomes.

La rétrodiffusion est un cas particulier de la propagation d'une onde dans un milieu où les « réflecteurs » sont disposés de manière aléatoire. Éclairons un sac de billes de verre à l'aide d'un faisceau laser. La lumière diffusée a un aspect granulaire, très irrégulier, comme la « neige » sur l'écran de télévision. Cette structure, nommée tavelure, résulte de l'interférence des ondes qui ont emprunté de multiples trajets. Dans certaines directions, l'interférence entre les ondes est constructive (zone brillante sur un écran), ailleurs, elle est destructive (zone sombre). Secouons maintenant les billes, de façon à en modifier la configuration, et renouvelons l'expérience. La nouvelle figure d'interférence est radicalement différente : les zones sombres et brillantes se sont déplacées et déformées.

Quand on ajoute les figures d'interférence de tavelure, l'intensité de la lumière devrait être la même dans toutes les directions : les interférences constructives ou des-



Lorsque l'on éclaire un groupe d'atomes froids à l'aide d'un laser, la majeure part de la lumière est diffusée de manière aléatoire. La lumière rétrodiffusée (en sens opposé à celui de la lumière laser), interfère constructivement et donne naissance à un pic de rétrodiffusion.



Une onde qui suit le chemin rouge effectue la même séquence de diffusion, mais en sens inverse, qu'une onde qui suit le chemin vert. Ces chemins sont géométriquement réciproques.

tructives devraient se compenser. Qu'observe-t-on en faisant l'expérience ? L'intensité est bien uniforme, excepté dans un secteur angulaire étroit autour de la direction de rétrodiffusion, où apparaît un pic d'intensité. Ce pic résulte d'une interférence entre chemins optiques réciproques : les rayons lumineux, qui empruntent deux chemins identiques, mais en sens inverse, interfèrent constructivement (voir la figure ci-dessus).

Précisons : dans la direction inverse de la direction initiale, l'interférence est toujours constructive, car la différence de longueur des chemins réciproques est exactement nulle, de sorte que les amplitudes des ondes réciproques s'ajoutent. Cet effet est observé quelle que soit la nature des ondes (ondes acoustiques, ondes de matière) quand elles se propagent dans un milieu aléatoire.

Que voit-on lorsque le milieu diffusant est constitué d'atomes froids ? Pour le savoir, nous avons envoyé un faisceau laser sur un gaz d'atomes de rubidium refroidis. Le pic de rétrodiffusion est bien présent, mais son amplitude est inférieure à celle qui est prévue par la théorie des diffuseurs classiques. L'intensité de la lumière transmise dépend de la séquence d'excitation des atomes. Tous les atomes ne sont pas exactement dans le même état quantique : la diffusion sur un premier atome, puis sur un deuxième, ne sera pas équivalente aux diffusions sur le chemin réciproque, où les atomes sont excités dans l'ordre inverse (dans la diffusion directe, le premier atome est excité avant le deuxième, tandis que, sur le chemin de l'onde réciproque, le deuxième est excité avant le premier). Les « chemins quantiques » ne sont pas réciproques.

La réalisation de la même expérience sur un condensat de Bose-Einstein, où les atomes solidaires sont tous dans le même état quantique, accentuera vraisemblablement les effets d'interférence entre les chemins de diffusion multiple.

Ch. MINIATURA, G. LABEYRIE et R. KAISER, Institut non linéaire de Nice

Mourir de rire

Lorsque l'on rit aux éclats, la sensation de faiblesse serait due à l'inhibition du tonus musculaire.

Le réflexe H, découvert en 1918, ressemble au réflexe de la contraction du mollet que l'on obtient en percutant le tendon d'Achille avec un marteau à réflexe. Toutefois, pour stimuler le réflexe H, on n'utilise pas un marteau à réflexe, mais une impulsion électrique appliquée sur le nerf sciatique, à travers la peau de la face arrière du genou : cette stimulation entraîne une contraction réflexe du mollet. Une équipe néerlandaise a montré que ce réflexe, qui est un indicateur du tonus musculaire, est inhibé lors des fous rires, ce qui expliquerait la faiblesse ressentie alors, et justifierait l'expression «mourir de rire».

Un coup de marteau sur le tendon d'Achille exerce une pression qui étire le mollet et stimule les mécanorécepteurs, très sensibles aux variations de la longueur

des muscles qui les contiennent. Après le coup de marteau, le muscle se contracte en raison de l'existence d'un circuit réflexe. La stimulation électrique du nerf sciatique excite directement les fibres sensorielles qui proviennent de ces récepteurs sensoriels situés dans le mollet. Les impulsions envoyées sur ces fibres activent directement les neurones moteurs de la moelle épinière, qui commandent le muscle : la stimulation électrique équivaut à un étirement du muscle. Comme le choc mécanique, la stimulation électrique entraîne une contraction du mollet après excitation.

Pour étudier plus en détail le réflexe H, l'équipe de S. Overeem et de G. Lammers, à l'Université de Leiden, aux Pays-Bas, a étudié des volontaires sains, qu'ils ont confortablement installés dans un fauteuil, les jambes maintenues pour éviter les mouvements parasites. Des électrodes de stimulation et d'enregistrement ont été fixées sur la peau. Au cours de l'expérience, on déclenche des contractions réflexes H par des stimulations électriques répétées du nerf sciatique. On enregistre l'électromyogramme grâce à des électrodes placées au-dessus du muscle soleus, au tiers inférieur de la jambe.



M. JACOT/RAPO

Le tonus musculaire des quatre volontaires a été évalué pendant qu'on leur projetait des diapositives tristes, neutres ou très drôles. L'équipe hollandaise a montré que les contractions musculaires réflexes, normalement déclenchées par la stimulation électrique du nerf sciatique, disparaissent quand les personnes observées rient à gorge déployée. À chaque fois que les spectateurs éclatent de rire, le réflexe H est inhibé, ce qui prouve que le tonus musculaire diminue. La diminution de l'amplitude du réflexe H expliquerait la sensation de faiblesse ressentie lorsque l'on rit à gorge déployée. Reste à comprendre quelle est la fonction de ce relâchement général du tonus musculaire.

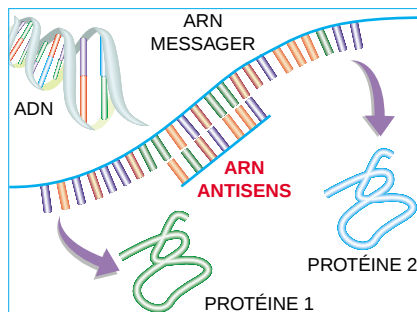
Manque d'expression

Gâce au programme international de séquençage du génome humain, on identifie tous les jours de nouveaux gènes. Toutefois, lorsque l'on connaît la séquence d'un gène, il reste à trouver – tâche immense – la fonction de ce gène. Le génome humain contient quelque 150 000 gènes, mais on a élucidé la fonction d'un millier seulement d'entre eux. Les méthodes d'étude des gènes étaient jusqu'à présent longues et fastidieuses. L'utilisation d'oligonucléotides antisens, des substances qui, à volonté, interdisent la production de protéines ciblées, accélère notablement l'étude des gènes.

Aujourd'hui, deux ans séparent souvent le clonage d'un gène et l'obtention d'une lignée stable d'animaux où ce gène a été inhibé. Dans la méthode, dite de *knockout*, on supprime définitivement l'expression du gène étudié, ce qui empêche de suivre sa fonction au cours de la vie de l'animal, voire même dans les stades précoces du développement si son inactivation est létale. On sait aussi museler l'expression d'un gène à un moment voulu et dans des tissus particuliers, mais l'obtention de tels animaux transgéniques est encore plus difficile. Avec la méthode des oligonucléotides antisens, on muselle les gènes comme on le souhaite. Ces antisens sont des assemblages de «briques» complémentaires des éléments constitutifs des ARN messagers : ils se fixent sur leurs séquences complémentaires, empêchant ainsi la traduction des ARN en protéines.

L'équipe de Samuel Driver, à Boston, a modifié chimiquement des oligonucléotides antisens de sorte qu'ils résistent aux enzymes qui abondent dans l'organisme et qu'ils diffusent, après injection intraveineuse, dans tout l'organisme. Ces antisens, injectés à des souris en gestation, traversent la barrière placentaire et, en s'appariant à leur ARN complémentaire, ils inhibent des gènes spécifiques à différents moments du développement embryonnaire. Les généticiens ont d'abord injecté des oligonucléotides antisens dont on savait qu'ils se fixent sur les ARN messagers du gène VEGF (le gène du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Le facteur VEGF déclenche, *in vitro*, la prolifération et la migration des cellules endothéliales et, *in vivo*, joue un rôle essentiel dans la vascularisation des tissus. Ils ont obtenu des souris dont le système vasculaire était plus ou moins perturbé : la gravité de la pathologie provoquée dépend de la séquence injectée, du moment de l'injection et de la dose administrée.

La méthode devrait faciliter l'étude de la fonction des nouveaux gènes séquencés, mais il reste quelques difficultés techniques à résoudre : les séquences antisens doivent réellement empêcher la traduction de la protéine ciblée ; ils doivent diffuser dans tout l'organisme pour y inhiber la production de la protéine étudiée ; or ils ne traversent pas tous la barrière hémato-encéphalique, de sorte que l'on ne bâillonne pas toujours les gènes qui s'expriment dans le cerveau.



L'ADN est transcrit en ARN, lequel est normalement traduit en protéine. Un ARN antisens se lie à l'ARN qui lui est complémentaire, ce qui empêche toute production de la protéine correspondante, tandis que les autres protéines continuent à être synthétisées.

Un Big Bang à l'envers

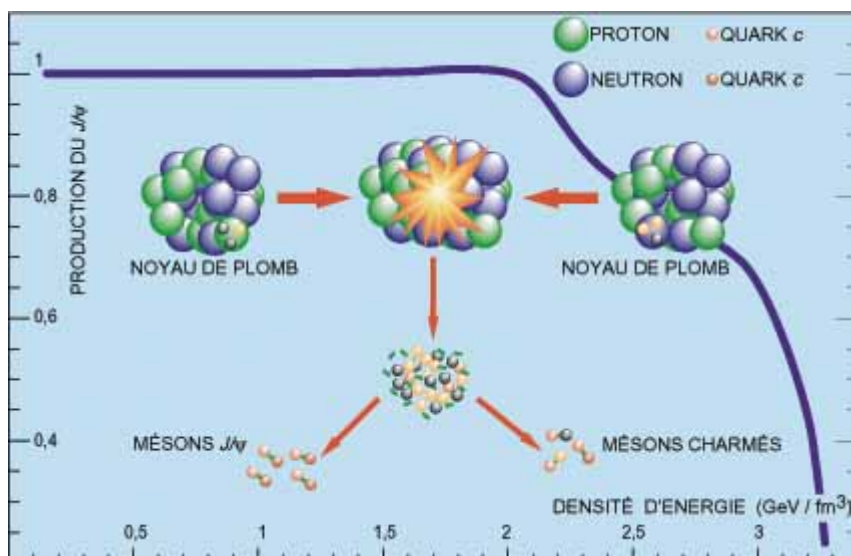
Le CERN annonce la mise en évidence du plasma quark-gluon.

Quelques microsecondes après le Big Bang, les quarks et les gluons se sont combinés pour constituer les particules «élémentaires», notamment les protons et les neutrons. Depuis, impossible de les isoler : les quarks restent désespérément confinés avec d'autres quarks dans les particules élémentaires. Impossible ? Pas tout à fait, car notre équipe vient de mettre en évidence un nouvel état de la matière, le plasma quark-gluon ou «quagma», prévu par la théorie il y a une vingtaine d'années.

Comme la matière ordinaire, le quagma est constitué de quarks et de gluons, mais ses constituants sont dans des conditions de température et de pression où sont annihilées les forces qui les lient par paires de quarks dans les mésons (π , K , etc.) ou par groupe de trois quarks dans les baryons (tels le neutron ou le proton). De façon imagée, quarks et gluons sont à ce point serrés qu'ils perdent leur sentiment d'appartenance aux mésons et aux baryons : ils deviennent des objets autonomes. La création et la détection de ce Big Bang à l'envers sont difficiles : un quagma formé en laboratoire ne survit que 10^{-23} seconde. Après quoi, quarks et gluons se réassocient avec leurs voisins.

L'année 1986 marque un tournant dans la quête du quagma. Le CERN, à Genève, met à la disposition des physiciens des faisceaux d'ions oxygène de 200 gigaélectronvolts par nucléon, une énergie bien supérieure à celles que l'on obtenait auparavant. Désormais, l'étude des collisions de noyaux lourds à haute énergie est possible et la voie vers le quagma est ouverte.

Quelques mois plus tôt, deux théoriciens, H. Satz et T. Matsui, avaient prédit que la formation du quagma s'accompagnerait d'une forte diminution de la production du méson J/ψ , un état où le quark «charmé» c , et son antiquark, le $\bar{c}$, sont regroupés. Ces deux quarks sont créés, en faible proportion, aux tout premiers instants de la collision. Quand, par la suite, ces quarks sont immergés dans le quagma, ils y évoluent librement et se perdent de vue ; lors du reconfinement ultérieur, ils sont bien trop éloignés et, du fait de leur rareté dans le milieu, ils ne trouvent plus leur conjoint pour former un méson J/ψ . Ces quarks abandonnés se regroupent alors avec d'autres



Lorsque l'on projette l'un contre l'autre deux noyaux lourds, du plomb par exemple, leurs protons et neutrons se séparent en leurs constituants les plus intimes : les quarks et les gluons. Pour des densités d'énergie de la collision très élevées, certains de ces quarks, dits charmés, se recombinaient moins souvent, de sorte que la production du méson J/ψ , une combinaison de deux quarks charmés, décroît anormalement (courbe bleue). Cette décroissance est le signe de la création d'un nouvel état de la matière : le plasma quark-gluon.

quarks de leur entourage immédiat, plus légers et plus abondants : ils formeront d'autres mésons, voire des baryons.

Dès que cette prédiction est publiée, en 1986, les physiciens saisissent au vol cette possibilité de diagnostic du déconfinement des quarks en réaménageant l'expérience NA38 au CERN. Commence alors une longue série de mesures de la production du méson J/ψ dans les interactions entre noyaux d'oxygène et noyaux d'uranium, puis, plus tard, entre les noyaux de soufre et d'uranium.

Encore fallait-il déterminer le taux de production «normal» du méson J/ψ , ce qui est réalisé dans une expérience où l'on bombarde divers noyaux avec des protons. Les résultats de cette expérience montrent que, à mesure que l'énergie mise en jeu dans la collision augmente, la production de méson J/ψ décroît régulièrement. Cette décroissance traduit la destruction normale que subit le J/ψ lors de ses interactions avec les protons et neutrons impliqués dans la collision des deux noyaux. Connue de longue date dans le cas de protons incidents, cette «suppression normale» se trouve également vérifiée pour les collisions qui résultent du choc de noyaux d'oxygène et de soufre. Restait à détecter une éventuelle «suppression anormale», révélatrice de la formation d'un quagma dans des collisions de plus haute énergie.

En 1994, le CERN réussit à accélérer des noyaux de plomb à 158 gigaélectronvolts par nucléon : l'expérience NA38, transformée, prend le nom de NA50. En 1996, les premiers résultats montrent que pour les interactions plomb-plomb «périphériques», où les noyaux

se frôlent à peine dans la collision, la production de J/ψ reste normale. En revanche, pour les interactions les plus violentes, où les deux noyaux qui interagissent se cognent frontalement, la production de mésons J/ψ n'atteint que la moitié de la valeur attendue. De nouvelles mesures, l'année suivante, confirment avec une bien meilleure précision cette suppression anormale du J/ψ . En outre, elles révèlent que le régime anormal apparaît soudainement, pour des densités d'énergie supérieures à un seuil de deux gigaélectronvolts par femtomètre cube (un femtomètre, ou fermi, est égal 10^{-15} mètre, la taille typique d'un nucléon).

Les mesures les plus récentes, déduites des données collectées à la fin de 1998, établissent, sans ambiguïté, que la suppression anormale s'accroît nettement pour les interactions les plus frontales, dès que la densité d'énergie dépasse 2,8 gigaélectronvolts par femtomètre cube.

Ainsi, après plusieurs séries de mesures longues et difficiles, les éléments d'une conclusion claire ont émergé. On a d'abord mesuré la production de J/ψ pour des densités voisines de celle de la matière froide ordinaire, un élément de référence indispensable. On a ensuite établi l'apparition soudaine d'écarts importants par rapport à cette référence. Cet écart révèle un nouveau mécanisme de déconfinement. Les futures expériences, notamment au collisionneur de Brookhaven cette année, puis au CERN, à partir de 2005, étudieront en détail les propriétés de ce rétro-Big Bang miniature.

Louis KLUBERG, Expérience NA50