

une perméabilité négatives : lorsque ces deux quantités sont négatives, l'onde électromagnétique se propage de nouveau puisque l'indice de propagation est un nombre réel positif.

Dans les matériaux «inversés», où la perméabilité et la permittivité sont simultanément négatives, la loi de la réfraction et le décalage Doppler sont

inversés : les lentilles divergentes en matériau inversé sont convergentes, et réciproquement ; le rayonnement d'un objet qui s'éloigne est décalé vers les petites longueurs d'onde (vers le bleu) et non vers les grandes longueurs d'onde (vers le rouge), comme c'est le cas pour l'effet Doppler classique (celui que l'on entend au passage d'une ambulance).

Les physiciens cherchent aujourd'hui à étendre ces propriétés vers les longueurs d'onde inférieures, notamment dans le domaine visible. Les matériaux à perméabilité négative pourraient également servir pour l'absorption des ondes électromagnétiques, dont les interférences sont parfois nuisibles.

Cellules en sommeil prolongé

Une meilleure protection des cellules du sang contre les médicaments anticancéreux.

Pour lutter contre le cancer, une maladie caractérisée par une prolifération de certaines cellules, on utilise des molécules qui tuent surtout les cellules qui se divisent. Toutefois les cellules saines en cours de division sont alors également détruites : c'est le cas des cellules souches, qui engendrent la quasi-totalité des cellules du sang, notamment les globules blancs, lesquels protègent contre les infections. L'organisme contient un tétrapeptide nommé ACSDKP, qui semble bloquer la division cellulaire, mais une enzyme qui participe à la régulation de la tension artérielle le dégrade. Vincent Dive et ses collègues du Département d'ingénierie et d'études des protéines du CEA, à Saclay, en col-

laboration avec Pierre Corvol, au Collège de France, et avec Michel Azizi et Éric Ezan, ont découvert un inhibiteur de cette enzyme, qui évite la dégradation du tétrapeptide protecteur des cellules souches sans perturber la pression artérielle.

L'enzyme qui dégrade le tétrapeptide ACSDKP est l'enzyme de conversion de l'angiotensine, présente à la surface de nombreuses cellules endothéliales (qui constituent le revêtement des vaisseaux sanguins, des poumons, des reins et de l'intestin) et sous forme soluble dans le sang. Elle règle la pression artérielle, transformant l'angiotensine I, inactive, en angiotensine II, vasoconstrictrice (sous son action, les vaisseaux sanguins se contractent) ; de surcroît, elle inactive un vasodilatateur, la bradykinine (laquelle déclenche la dilatation des vaisseaux sanguins). L'enzyme a un site actif à chacune de ses extrémités, et la plupart des inhibiteurs de cette enzyme bloquent de façon équivalente l'un ou l'autre de ces deux sites : en empêchant la production de l'angiotensine II et l'in-

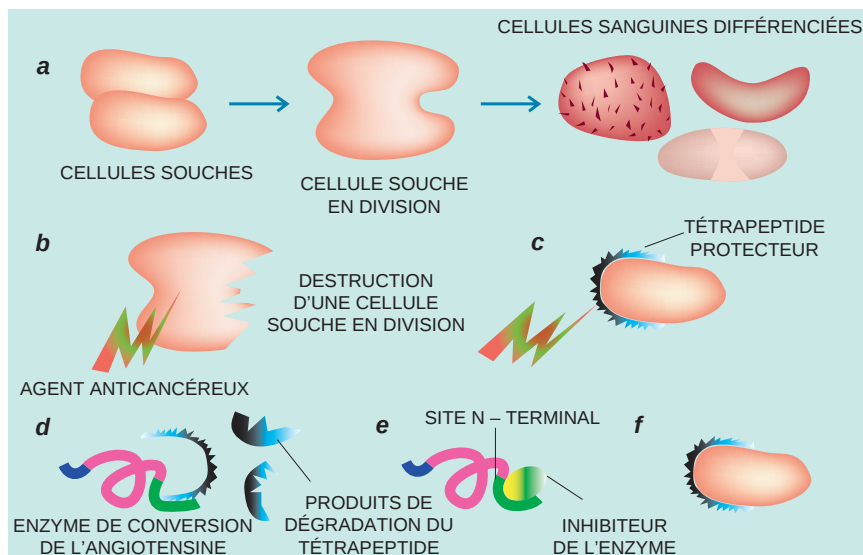
hibition de la bradykinine, ils luttent contre l'hypertension.

Pour protéger le tétrapeptide ACSDKP, V. Dive et ses collègues ont cherché des inhibiteurs de l'enzyme qui ne perturberaient pas la tension artérielle. Ils se sont fondés sur des différences ténues entre les deux sites actifs de l'enzyme : seul le site N-terminal, celui qui se trouve à l'extrémité de la molécule qui porte un groupe amine ($-NH_2$), est responsable de la dégradation du tétrapeptide ACSDKP. Pour trouver des molécules qui bloqueraient sélectivement ce site, les biochimistes ont synthétisé des mélanges de «peptides phosphiniques», c'est-à-dire de courts enchaînements d'acides aminés où une liaison peptidique (entre un atome de carbone et un atome d'azote) est remplacée par une liaison phosphinique (entre un atome de carbone et un atome de phosphore) : on savait que ces composés réagissent avec les membres de la famille à laquelle appartient l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les chercheurs ont utilisé des techniques de chimie combinatoire, et réalisé la synthèse systématique de toutes les combinaisons possibles de séquences : quelque 5 000 peptides phosphiniques ont ainsi été synthétisés. L'une des molécules obtenues, nommée RXP407, bloque le site N-terminal de l'enzyme, de sorte que cette dernière n'inactive plus le tétrapeptide ACSDKP.

Injecté à des souris, le peptide phosphinique RXP407 bloque la dégradation du tétrapeptide : la concentration sanguine de ce dernier augmente, de sorte qu'il maintient les cellules souches dans leur état quiescent plus longtemps et plus efficacement. En revanche, le peptide RXP407 n'empêche pas la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, qui se poursuit grâce à l'autre site actif de l'enzyme : la pression artérielle n'est pas perturbée.

D'autres expériences devront maintenant confirmer que la molécule RXP407 protège les cellules souches de la moelle osseuse lors des traitements anticancéreux. Elle pourrait alors devenir un adjuvant utile de la chimiothérapie.

Marie-Thérèse LANDOUSY



Les cellules souches sont à l'origine de la quasi totalité des cellules du sang (a). Toutes les cellules en division sont détruites par les agents anticancéreux, notamment les cellules souches (b) dont le stock, dans l'organisme, est limité. Une petite molécule (un tétrapeptide) protège ces précieuses cellules contre les agents anticancéreux (c), mais il est détruit par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (d). Afin d'améliorer l'effet protecteur du tétrapeptide, un inhibiteur de l'enzyme a été mis au point (e) : il devrait améliorer la protection des cellules souches pendant les chimiothérapies, car le tétrapeptide protecteur reste fonctionnel (f).

La ponte des pythons

Pourquoi les animaux adultes prennent soin de leurs œufs.

Dans le monde animal, les systèmes de soins parentaux sont variés : certains poissons protègent leurs jeunes en les plaçant dans leur bouche, des grenouilles ont leur rejetons dans leur estomac, et la mère poulpe se sacrifie pour assurer la garde et l'oxygénation de sa ponte. Une des formes de soin parental les plus fréquentes est la couvaison des œufs, qui garantit une température régulière de développement des embryons : c'est l'incubation des oiseaux et la gestation des mammifères. Quel est son intérêt biologique ? Pour l'analyser, nous avons étudié le python royal au Togo ; les résultats réfutent des théories récentes sur les soins parentaux.

Pourquoi les adultes s'occupent-ils de leurs œufs, puis de leurs jeunes ? Selon le biologiste américain C. Farmer, l'avantage reproducteur associé à la couvaison a pérennisé ce système (les individus qui protégeaient mieux leurs œufs ont eu plus de descendants), qui a ensuite favorisé l'apparition de l'endothermie, c'est-à-dire la régulation physiologique de la température corporelle, indépendamment des variations de l'environnement ; grâce à la couvaison ou à la viviparité, les oiseaux et les mammifères auraient produit des jeunes de meilleure «qualité».

De nombreuses observations et expériences ont corroboré cette théorie : des températures stables et assez élevées favorisent le développement des embryons ; les nouveau-nés sont alors précoces, ils présentent moins de malformations que les individus nés dans un environnement perturbé, trop chaud ou trop froid, leurs performances locomotrices et sensorielles à la naissance sont meilleures. En outre, cette hypothèse est la seule qui explique tout un cortège de convergences entre les oiseaux et les mammifères, groupes évolutivement éloignés.

Toujours selon cette hypothèse, l'endothermie aurait donné aux individus la capacité de soutenir un effort prolongé. Elle aurait favorisé le développement de l'isolation (plumes, poils, graisse...), une forme du corps ramassée, la posture parasagittale des membres (les membres sont sous le corps, pas à côté) ou la division du cœur en quatre cavités : toutes ces particularités permettent un effort de recherche alimentaire soutenu, pour assurer la production de chaleur nécessaires aux embryons.

Cependant, si les soins parentaux ont autant d'avantages, pourquoi ne sont-ils pas apparus dans tous les groupes zoologiques ? Parce qu'ils ont un coût biologique : la couvaison et la gestation exigent du temps, de l'énergie, et compromettent souvent la survie des parents. Une espèce qui se débarrasse rapidement de ses œufs peut rapidement s'investir dans un nouvel épisode reproducteur et augmenter ainsi le nombre de descendants produits.

De nombreuses expériences ont étudié ces coûts, notamment chez les oiseaux. Quand on ajoute des œufs dans un nid, l'effort reproducteur des parents augmente, et généralement les coûts reproducteurs aussi ; la réduction de la ponte a les effets inverses. Cette relation de proportion entre la fécondité et les coûts de reproduction s'applique aussi aux mammifères.

Nous avons effectué des expériences sur la couvaison des pythons royaux (*Python regius*), parce que ces animaux semblaient donner des soins parentaux intermédiaires entre ceux des oiseaux et ceux des mammifères : les femelles couvent leurs œufs durant la totalité de l'incubation, soit deux mois, et ces animaux «ectothermes» (dont le métabolisme de base est environ dix fois inférieur à celui des endothermes) réchauffent leurs œufs, en contractant leurs puissants muscles squelettiques.

L'étude s'est déroulée au Togo, en collaboration avec une ferme d'incubation qui commercialise les pythons nouveau-nés comme animaux de compagnie. Avec Stéphanie Maumelat, Guy-Kodjo Avodité et Éric Fouchard, nous avons ainsi disposé de plus de 50 femelles reproductrices, dont nous avons suivi la couvaison. Nous voulions mesurer les coûts et les bénéfices de celle-ci chez une espèce qui n'avait jamais été étudiée.

Nous avons constitué cinq lots : un lot témoin où les femelles ont couvé leur

ponte jusqu'aux éclosions ; un lot où les femelles ont couvé pendant 15 jours, avant d'être séparées de leur ponte ; un lot où les femelles ont été immédiatement séparées de leur ponte ; un lot où la ponte a été augmentée de 50 pour cent (par ajout d'œufs d'autres femelles) ; un lot où la ponte a été réduite de 50 pour cent (des œufs ont été retirés). Pour ces deux derniers lots, la couvaison a été complète, comme dans le lot témoin.

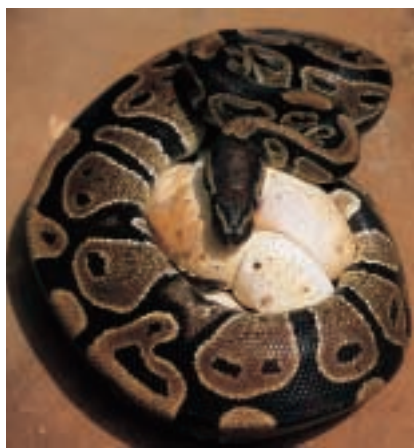
Nous avons pesé les femelles et les nouveau-nés... et découverts deux phénomènes surprenants. Premièrement le coût métabolique de la couvaison est étonnamment faible : durant les deux mois de couvaison, les femelles perdent peu de poids (environ cinq pour cent), alors qu'elles cessent totalement de s'alimenter. Ces pertes révèlent un métabolisme de couvaison très bas, ce qui contredit la théorie précédente, qui stipulait que la couvaison s'accompagnait d'une dépense énergétique accrue, pour produire de la chaleur. Deuxièmement nos manipulations de la taille de la ponte n'ont pas modifié la masse des femelles : les coûts énergétiques de la couvaison sont indépendants de la fécondité.

Au total, c'est surtout la fabrication des œufs, qui est biologiquement coûteuse, et non les soins parentaux. Le pythons diffèrent donc complètement des endothermes, notamment parce que l'effort de reproduction et les coûts potentiels associés sont amortis par des masses de ponte élevées (jusqu'à 70 pour cent de la masse des femelles). Les individus ont alors intérêt à faire des réserves pour assurer des investissements reproducteurs massifs : quant à se reproduire, autant le faire pour le plus de descendants possibles. Selon cette nouvelle hypothèse, les faibles tailles de ponte devraient être rares. C'est bien ce que nous observons : sur 140 femelles de pythons dont la production moyenne est de 7,7 œufs, une seule ponte de 3 œufs a été enregistrée, et 95 pour cent des pontes sont de plus de six œufs.

Les différents lots de couvaison ont donné des variations très fortes chez les serpenteaux, qui ont gagné à être couvés plus longtemps : leur longueur, leur masse, leur vigueur sont supérieures. Enfin le contrôle de l'humidité semble avoir été plus important que la régulation de la température : les femelles sont comme un couvercle, et la masse de ponte maximale pourrait être déterminée par la capacité de la femelle à recouvrir les œufs, plutôt que par ses capacités à produire de la chaleur.

Fabien AUBRET et Xavier BONNET

Conseil Général 79, Centre CNRS d'études biologiques de Chizé



Les serpenteaux sont plus vigoureux et plus actifs quand ils sont bien couvés. Ici, une femelle de python royal du Togo couve ses œufs.

