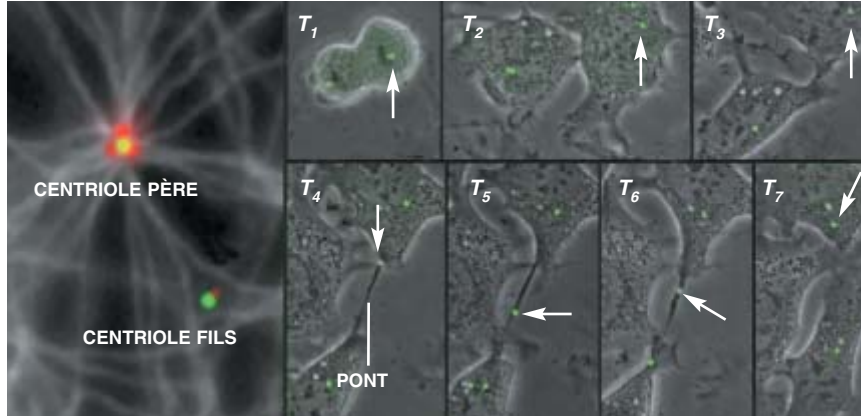


## Un agent de division

*Le centrosome, un organe normalement situé au centre de la cellule, se déplace, lors de l'ultime étape de la division cellulaire, pour donner son feu vert à la séparation des cellules.*

La vie repose sur un mécanisme essentiel : la division cellulaire. Durant cette division, le matériel génétique, et tous les constituants cellulaires, doivent être reproduits. Toute une série de contrôles interviennent à des étapes cruciales du cycle de division : le cycle peut être interrompu pour que d'éventuelles erreurs (dans la répllication de l'ADN, par exemple) soient corrigées. Quand l'erreur n'est pas réparable, la mort des cellules peut même être déclenchée pour assurer la survie de l'organisme. En «filmant» des cellules en cours de division observées au microscope, nous avons découvert que l'ultime étape de la division des cellules de mammifères est contrôlée par un des organites intracellulaires, le centrosome, qui, après avoir «constaté» que tout se déroule correctement, se déplace de sa position centrale vers la périphérie où il «autorise» la poursuite de la division.

Le centrosome, une structure constituée de protéines, est situé au centre de la cellule, où il a un rôle d'«organisateur». De lui rayonnent, vers la périphérie cellulaire, des polymères de protéines, les microtubules, qui constituent un squelette dynamique, une ossature



**Le centrosome père d'une cellule en cours de division, d'où rayonnent les microtubules (à gauche), se déplace vers le pont qui relie les cellules en cours de division, puis retourne vers sa position centrale (ce centrosome est repéré par les flèches blanches).**

souple. Pendant le cycle de division cellulaire, le centrosome, qui renferme deux petites unités protéiques, les centrioles, se reproduit par duplication de chacune de ces sous-unités. Les deux centrosomes ainsi formés, qui contiennent toujours un ancien centrosome (père) et un nouveau centrosome (fils), se placent de part et d'autre du noyau ; chacun sera le centrosome de l'une des deux cellules produites lors de la division.

À l'aide d'un microscope équipé d'une vidéo-caméra numérique, nous avons étudié le mouvement des centrioles pendant la division cellulaire. Pour cela, nous avons introduit dans le génome des cellules étudiées un gène codant une protéine des centrioles couplée à une petite protéine fluorescente ; ainsi, nous pouvons suivre les centrioles, qui sont les seuls constituants cellulaires fluorescents, dans les cellules vivantes. Lorsque la cellule se divise, elle se contracte en son milieu et forme un étranglement, dont on croyait qu'il se resserrait jusqu'à la séparation complète des deux nouvelles cellules. Nous avons observé que l'étranglement aboutit en fait à la formation d'un «pont» stable entre les deux cellules filles, qui peut persister plusieurs heures, et ne se rompt qu'après un curieux manège du centrosome : une fois l'étranglement formé, les centrioles de chaque centrosome s'éloignent l'un de l'autre. Le centrosome père, d'où rayonnent les microtubules qui maintiennent la forme de la cellule, est moins mobile que le fils et garde une position centrale. Pourtant, le centrosome père de l'un ou des deux centrosomes quitte soudain son poste central (toujours lié aux microtubules qui se déplacent avec lui) et avance rapidement vers le pont étroit qui relie les deux cellules naissantes, y reste quelques minutes et reprend sa position centrale. Alors seulement les cellules se séparent. Par ailleurs, la plupart des cellules privées de centrosome, ou dont le centrosome père n'a pas la possibilité d'effectuer cette courte excursion, n'achèvent pas leur division.

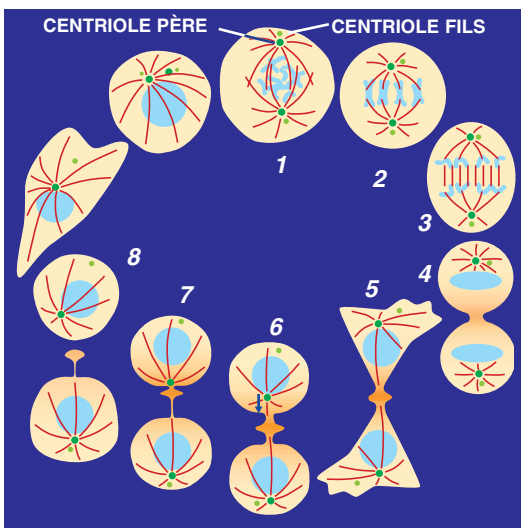
Pourquoi le «centre organisateur» des microtubules de la cellule doit-il lui-

même se déplacer? La question est ouverte. Le centrosome, au cœur du réseau de microtubules, est l'organe le mieux placé pour recevoir et centraliser toutes les informations spatiales et environnementales de la cellule. Lors de la division cellulaire, il pourrait rassembler et analyser les informations sur le déroulement des étapes de division et, lorsque tout s'est bien passé, déclencher la fission cellulaire.

D'autres biologistes ont observé que les cellules privées de centrosome non seulement n'achèvent pas leur division, mais qu'elles ne reprennent pas leur cycle cellulaire : l'absence de centrosome pendant cette étape ultime est un signal suffisant pour interdire une nouvelle duplication des cellules. Ainsi, le centrosome participerait aussi au contrôle de la prolifération, de la différenciation, voire de la migration des cellules, en traitant des informations provenant de l'intérieur comme de l'extérieur de la cellule et en émettant à son tour des signaux. Dans un tissu, chaque cellule fait partie d'une «communauté» cellulaire, où les signaux périphériques émis par les voisines doivent être analysés en permanence, et pris en compte ; il pourrait être essentiel que les informations soient centralisées pour que le comportement de chaque cellule soit asservi à celui de ses voisines.

Les différentes étapes de la division cellulaire sont autant de cibles potentielles pour empêcher la prolifération tumorale des cellules défectueuses. Les mécanismes de surveillance de l'ultime étape de la division cellulaire semblent participer au contrôle de la prolifération cellulaire : les cellules normales, en cas d'échec de cette dernière étape, n'ont plus l'«autorisation» de se diviser. En revanche, si cette interdiction est levée, les cellules peuvent se reproduire sans contrôle, et chaque nouvelle division engendre des cellules de plus en plus anormales. Le centrosome pourrait être une des cibles des futurs médicaments contre le cancer.

Matthieu PIEL et Michel BORNENS, CNRS-UMR 144, Institut Curie



**Au cours de la division cellulaire, les constituants sont dupliqués (1 à 4). Pour que les cellules se séparent, le centrosome père doit s'être déplacé vers le pont qui les relie et avoir donné son autorisation (5 à 8).**

## Énergie et douleur

*La molécule qui fournit leur énergie aux cellules est aussi un messager de la douleur.*

L'ATP (l'adénosine triphosphate) est la principale ressource énergétique des cellules. Toutefois, cette molécule joue aussi un rôle à l'extérieur de la cellule : John Wood, de l'Université de Londres, et Debra Cockayne, des Laboratoires *Roche*, ont précisé le rôle de cette molécule dans le circuit de la douleur. Les premiers indices du rôle de l'ATP dans la douleur sont apparus vers le milieu des années 1970. Au cours d'une expérience, des biologistes ont appliqué des compresses imbibées d'un extrait cellulaire riche en ATP sur la peau saine de volontaires. Ces derniers ont alors eu la sensation que la compresse recouvrait une blessure.

Une molécule n'agit sur une cellule qu'à condition d'être reconnue par un récepteur qui lui est spécifique et qui est présent sur la membrane cellulaire. Quel est le récepteur spécifique de l'ATP?

Identifié en 1995, c'est le troisième membre de la famille des récepteurs  $P_2X$  : il fut nommé  $P_2X_3$ . On a ensuite montré que seules les cellules nerveuses qui participent au circuit de la douleur portent le récepteur  $P_2X_3$ . Cette molécule forme l'extrémité d'un canal membranaire qui s'ouvre quand une molécule d'ATP s'y lie. Lorsque l'ouverture a lieu, la répartition des charges électriques de part et d'autre de la membrane change, ce qui engendre un signal électrique propagé jusqu'au cerveau.

J. Wood et D. Cockayne ont étudié des souris génétiquement modifiées, qui sont dépourvues de récepteurs  $P_2X_3$ . Ces souris sont peu sensibles aux blessures, mais restent sensibles aux autres types de douleurs, par exemple aux brûlures ou encore aux chocs électriques. On évalue la douleur ressentie par les animaux en mesurant le nombre de fois où ils lèchent une patte douloureuse. Qu'elles aient ou non des récepteurs  $P_2X_3$ , les souris réagissent avec la même intensité à un stimulus douloureux qui n'est pas dû à une blessure.

Les biologistes ont aussi mis en évidence que l'ATP joue un rôle dans la miction. Les souris dépourvues du récepteur  $P_2X_3$  urinent moins souvent que les



Pour soulager une patte douloureuse, une souris ou un chat la lèche.

autres. L'ATP semble jouer un rôle lorsque la pression augmente dans la vessie : lorsque la couche de cellules qui recouvre la paroi interne de la vessie est distendue par la pression, elle libérerait de l'ATP. Cette émission serait perçue par les récepteurs de terminaisons nerveuses en contact avec la vessie comme une envie d'uriner. Ils ont aussi constaté que les souris dépourvues de récepteurs  $P_2X_3$  ne perçoivent pas la chaleur et l'on s'interroge : l'ATP participe-t-il aussi à la perception de la chaleur par la peau?

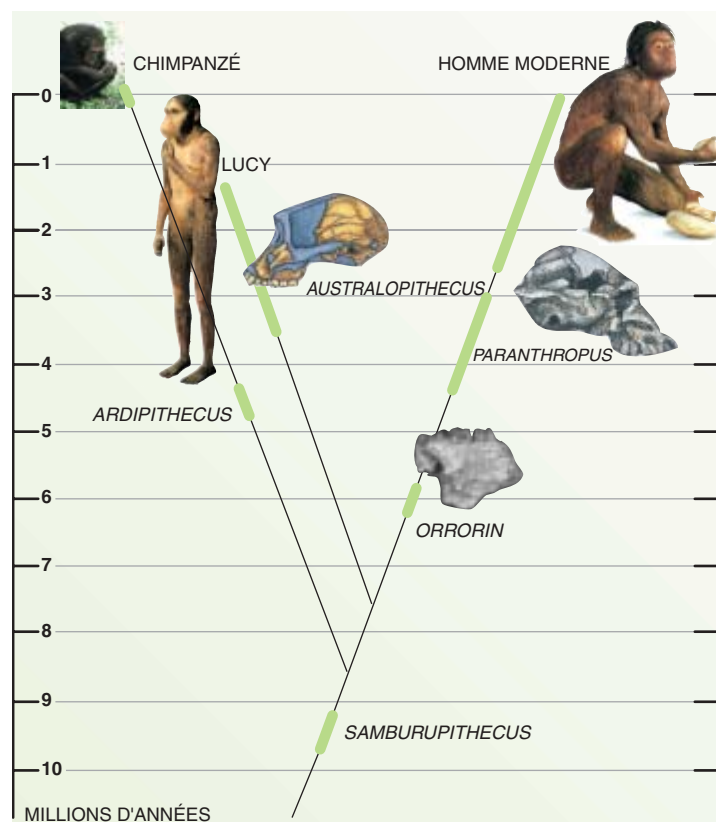
Une molécule qui agirait en bloquant les récepteurs  $P_2X_3$  sera-t-elle une nouvelle substance contre la douleur? C'est peu probable, car l'ATP étant une molécule omniprésente, son inhibition aurait sans doute des conséquences graves sur le fonctionnement de l'organisme.

## Vieux de six millions d'années

*Notre ancêtre *Orrorin tugenensis* grimpait aux arbres, mais marchait déjà sur ses deux pieds.*

À l'automne dernier, des restes d'hominidé ont été découverts au pied des collines Tugen, dans la Vallée du Rift, au Kenya. Ils datent de six millions d'années environ, ce qui fait de cet hominidé le plus ancien découvert à ce jour. Ce titre était jusqu'ici détenu par *Ardipithecus ramidus*, qui vivait en Éthiopie il y a environ quatre millions d'années, quelques centaines de milliers d'années avant les australopithèques. L'expédition, composée de paléontologues du Collège de France et d'une organisation non gouvernementale de promotion du patrimoine culturel kenyan, nommée *Community Museum of Kenya*, a récolté 13 ossements d'*Orrorin tugenensis* (l'homme «originel» des monts Tugen) sur quatre sites. Ils ont révélé que cet hominidé était plus «humain» qu'*Ardipithecus ramidus*, et moins «simiesque» que *Samburupithecus*, le grand singe le plus évolué découvert à ce jour parmi nos ancêtres. La divergence entre la lignée de l'homme et celle des autres hominidés serait plus ancienne que prévu, de même que l'apparition de la bipédie.

Martin Pickford, du Collège de France, avait étudié la géologie de la région des monts Tugen dans les années 1970 : des couches sédimentaires alternent avec des couches de lave. En 1974, il y avait trouvé une molaire inférieure, dans une couche de sédiments située entre une couche de lave volcanique de 6,2 millions d'années et une couche de lave basaltique de 5,6 millions d'années. L'origine de la dent était restée inconnue, parce qu'elle avait été érodée par un fleuve qui avait coulé à cet



Dans le nouvel arbre généalogique, revu après la découverte d'*Orrorin tugenensis*, les australopithèques ne seraient pas nos ancêtres. Ils auraient divergé de notre lignée il y a sept à huit millions d'années.

endroit. C'est entre ces deux mêmes couches de lave que les paléontologues ont retrouvé les restes de l'homme originel. Les plus anciens datent de 6,2 millions d'années.

Les ossements retrouvés appartiennent à au moins cinq individus dont un enfant, puisqu'on a retrouvé une dent de lait. Les paléontologues disposent de trois fémurs, de deux fragments de mandibule, d'un humérus et d'une poignée de dents. Ils estiment que l'homme originel mesurait 1,40 mètre et pesait 50 kilogrammes environ. Les dents sont petites et leur émail est épais, ce qui indique qu'il mangeait probablement des fruits à écorce dure ou même de la viande à l'occasion. Les dents des grands singes sont petites et leur émail est mince, tandis que les dents des australopithèques sont massives et l'émail est épais. Celles de l'homme originel sont à mi-chemin, plus primitives que celles des australopithèques. La dernière molaire est égale-

ment de petite taille, ce qui montre qu'il ne disposait de peu de place.

On déduit de la forme recourbée des phalanges et de la forme de l'humérus qu'il grimpait encore aux arbres. Toutefois, d'après la forme de la tête sphérique du fémur et des insertions des muscles fessiers, l'homme originel était bipède lorsqu'il se déplaçait sur le sol. Rappelons que ce critère est celui qui définit généralement la famille des hominidés. L'étude comparée des os montre que l'homme originel marchait mieux que les australopithèques, ce qui fait reculer d'au moins un million d'années l'apparition de la bipédie.

Les paléontologues ont également retrouvé des milliers de fossiles d'une faune riche et diversifiée : antilopes, gazelles, singes, éléphants, rhinocéros, girafes, crocodiles... Plusieurs ossements d'*Orrorin tugenensis* portent d'ailleurs des traces de crocs, ce qui laisse supposer qu'il était la proie des car-

nassiers. Son aptitude à grimper dans les arbres devait le mettre à l'abri des grands prédateurs, tandis que la bipédie lui permettait de se déplacer plus aisément à terre.

À cause de ses caractéristiques anatomiques, l'homme originel a été classé dans un nouveau genre, autour duquel les paléontologues ont esquissé un nouvel arbre généalogique : dans le schéma classique, les australopithèques sont nos ancêtres directs, tandis que dans le nouveau schéma, proposé par Brigitte Senut, du Muséum national d'histoire naturelle, ils appartiennent à une branche morte et l'homme originel se trouve en amont des *Homo* qui ont précédé l'arrivée de l'homme moderne *Homo sapiens sapiens*. Leur lignée aurait divergé de celle des grands singes africains il y a sept à huit millions d'années à partir d'un ancêtre commun. Cette découverte relance la course au plus vieil ancêtre de l'homme.

## La dyslexie universelle

*Malgré les disparités des symptômes, ce trouble a des origines physiologiques identiques, indépendantes de la langue maternelle.*

Une lecture lente et entachée d'erreurs est l'un des symptômes les plus fréquents de la dyslexie. En France, les troubles de l'apprentissage du langage écrit touchent environ un million d'enfants. Toutefois, la proportion des enfants atteints varie d'un pays à l'autre : par exemple, la proportion de dyslexiques aux États-Unis est deux fois supérieure à la moyenne en Italie. Pourtant, l'équipe de Jean-François Démonet, de l'unité INSERM U455, à Toulouse, en coopération avec des équipes anglaises et italiennes, a montré que les lésions cérébrales associées à ce trouble sont universelles : celles d'un Italien sont identiques à celles d'un Français ou d'un Anglais.

Jusque dans les années 1990, la dyslexie était interprétée comme la conséquence de difficultés psychologiques au sein de la famille et/ou avec les enseignants. Puis, avec l'avènement des techniques d'imagerie fonctionnelle, les neurologues ont pu étudier la dimension biologique de la dyslexie. Ainsi, les différentes équipes ont demandé à des étudiants italiens, français et britanniques de lire des mots pendant que l'activité de leur cerveau était enregistrée

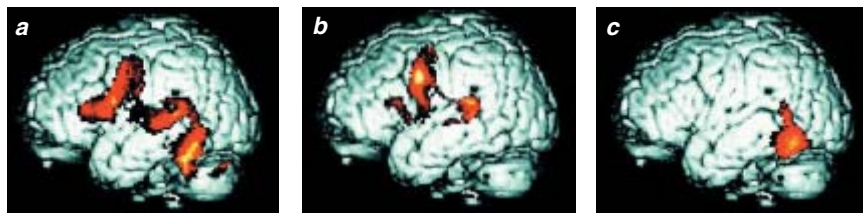
par tomographie par émission de positons. Chez tous les sujets dyslexiques, une zone du lobe temporal gauche est moins active que celle des sujets non dyslexiques étudiés comme témoins.

Cette zone est cruciale pour la lecture : elle constitue l'interface où l'information sur la forme des lettres lues est transformée en une information phonologique, un son qui peut ensuite être articulé à haute voix. En d'autres termes, le codage visuel est transformé en un codage auditif : ce mécanisme, automatisé chez les bons lecteurs, est déficient et laborieux chez les dyslexiques. Cette lésion résulterait d'une perturbation de la migration des neurones lors de la formation du cerveau : certains neurones de la zone incriminée dépasseraient leur lieu de « destination » normale jusqu'à atteindre la couche la plus superficielle, dite moléculaire, du cortex.

Quelle est alors l'origine des disparités observées selon les pays ? Elle dépend de la difficulté de la langue. Le français et l'anglais sont des langues dites opaques, car un même son peut être représenté par un grand nombre de

combinaisons de lettres. Par exemple, dans les mots *crapaud*, *seau* et *sabot*, le son *o* a trois orthographes différentes. En anglais, 1120 combinaisons de lettres, nommées graphèmes, représentent 40 sons, ou phonèmes ; en français, 190 graphèmes représentent 35 phonèmes. La complexité de ces deux langues oblige les individus à disposer, dans leur mémoire à long terme, d'un dictionnaire de mots (le lexique) qui s'enrichit à mesure de l'apprentissage.

À l'inverse, l'italien, comme l'espagnol, est une langue transparente : il y a environ autant de graphèmes que de phonèmes. Ainsi, on écrit sans ambiguïté un mot entendu : l'italien s'écrit comme il se prononce. Il en résulte qu'en Italie la dyslexie ne se manifeste que par un ralentissement de la lecture, tandis qu'en France et dans les pays anglophones s'y ajoutent des déformations des mots lus. La dyslexie, un dysfonctionnement du codage automatique des graphèmes en phonèmes, est d'autant plus prononcée que la langue est complexe, et que le nombre de graphismes pour représenter un son est grand.



L'activité cérébrale de sujets normaux (a) et de sujets dyslexiques (b) a été enregistrée pendant la lecture. La différence entre les deux cartes (c) montre que la zone responsable du codage de l'information graphique (les lettres) en information phonologique (les sons), située dans la partie inférieure du lobe temporal gauche, est sous-activée chez les dyslexiques.

# L'effet papillon n'existe plus!

**RAOUL ROBERT**

*Les prévisions météorologiques seraient impossibles au-delà de deux semaines, à cause de l'«effet papillon». Ce dogme est démenti par la mécanique statistique.*

**L**a sérénité de l'Olympe étant réservée aux dieux, les humains tentent depuis longtemps de deviner quel morceau du ciel risque de leur tomber sur la tête. En deux millénaires, les systèmes de prévision sont passés de la consultation des oracles, fondés sur le sacrifice animal, voire humain, aux modèles théoriques et aux calculs numériques.

La mécanique céleste était au centre des préoccupations scientifiques du XIX<sup>e</sup> siècle, et la prévision météorologique prend son essor au XX<sup>e</sup> siècle. Elle se heurte à des difficultés sérieuses, liées à la modélisation des phénomènes atmosphériques, ainsi qu'au traitement des équations obtenues, qui sont complexes. Face à ces obstacles, l'optimisme qui régnait dans les années 1950 se mue au cours des années 1960 en un pessimisme excessif, qui tient en un seul nom, charmant au demeurant : l'effet papillon.

## **Le déterminisme laplacien**

Dans la longue histoire de la prévision, qu'elle traite du temps ou des mouvements célestes, un moment crucial est la découverte par Issac Newton au XVII<sup>e</sup> siècle des équations qui régissent le mouvement des planètes : connaissant la position et la vitesse des planètes à un instant donné, on détermine les points de leur trajectoire à tout instant ultérieur. Comme tous les systèmes mécaniques obéissent à des équations du même type, l'état ini-

tial d'un système détermine complètement son avenir. Cette idée est popularisée par Laplace, au point de devenir une idéologie : le déterminisme laplacien, selon lequel rien de neuf ne peut advenir qui ne soit déjà contenu dans les conditions initiales. Le problème de la prévision semble dès lors résolu, du moins en théorie.

Dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, le déterminisme laplacien est mis à mal quand des mathématiciens entreprennent de calculer les trajectoires des astres. Henri Poincaré, puis Jacques Hadamard découvrent que des systèmes pourtant simples, comme celui constitué de trois corps qui s'attirent par gravitation, donnent lieu à des trajectoires très compliquées et que, pour beaucoup de systèmes, la moindre variation des positions ou des vitesses initiales engendre des écarts de trajectoire considérables. Comme on ne connaît jamais l'état initial avec une exactitude parfaite, on ne peut déterminer l'évolution d'un tel système au-delà d'un certain temps. Ces travaux sont les prémices de la théorie du chaos, qui se développe à partir des années 1970 et étudie l'évolution de l'incertitude sur l'état initial. À partir des années 1980, les astronomes montrent qu'il est impossible de connaître l'état du système solaire au-delà de quelque 100 millions d'années. Au-delà de cet horizon, il faudrait tenir compte, dans les calculs, de la forme des astres, des effets des marées, et d'une multitude d'autres paramètres...

Cette découverte est fatale au déterminisme laplacien.

Revenons à la météorologie : dans les années 1950, la prévision météorologique «moderne», entreprise scientifique ambitieuse, commence à se mettre en place. Elle associe la physique de la modélisation de l'atmosphère, les mathématiques, le calcul numérique et l'informatique. Au début des années 1960, les premiers ordinateurs performants apparaissent et permettent des calculs auparavant inaccessibles. Le météorologiste américain Edward Lorenz commence alors à étudier un modèle simplifié de la convection atmosphérique, fondé sur des équations classiques de la convection dans les fluides. Son modèle contient trois degrés de liberté, c'est-à-dire trois inconnues, et se résume à trois équations différentielles à trois variables. En essayant de prévoir l'évolution de son modèle sur

#### **1. LE BATTEMENT D'UNE AILE DE PAPILLON**

ne déclenche pas de tempête, contrairement à une idée très répandue. Des effets statistiques entrent en jeu dans l'atmosphère : la turbulence s'organise et la sensibilité aux conditions initiales disparaît. Par conséquent, on peut espérer prédire le temps qu'il fera au-delà de la limite fatidique de deux semaines avancée par Edward Lorenz, météorologiste à l'origine de l'effet papillon.

