

petit composé que l'on modifie progressivement. L'équipe de K. Nicolaou a choisi une synthèse convergente, parce que l'on peut modifier facilement la structure finale en introduisant différents éléments de construction à n'importe quelle étape de la synthèse ; on pouvait modifier systématiquement soit le noyau taxane, soit la chaîne latérale de la molécule.

Les chimistes se livrent couramment à de telles modifications structurales des molécules bioactives, car ils attendent que ces variations leur révèlent les relations entre les propriétés de ces molécules et leur organisation moléculaire. Par exemple, si le remplacement d'un groupe hydroxyle (-OH) par un atome d'hydrogène rend un composé moins efficace, on en conclut que le groupe hydroxyle intervient directement dans les interactions entre le composé et sa cible biologique ; nanti de cette information, on peut alors fabriquer de nouvelles molécules en modifiant ou en supprimant des segments qui ne modifient pas l'efficacité ou qui provoquent des effets secondaires nocifs.

C'est ainsi que l'un d'entre nous (P. Potier) et ses collaborateurs (Daniel Guénard et Françoise Guéritte-Vogelin) produisirent le premier taxoïde notable, qu'ils nommèrent Taxotère. La structure de cette molécule diffère de celle du taxol en deux sites ; il en résulte que le Taxotère est deux fois plus actif que le Taxol. Aujourd'hui des médecins japonais et européens administrent régulièrement du Taxotère contre les cancers du sein et des ovaires ; vers la fin de l'année 1995, l'Agence américaine du médicament a approuvé le Taxotère pour les femmes américaines dont le cancer du sein a engendré des métastases ou résiste aux autres traitements. Le Taxotère et le taxol semblent avoir des particularités d'action. L'utilisation extensive des deux médicaments dans le cadre d'essais cliniques devrait permettre aux médecins de définir les avantages respectifs de ces produits.

Deux d'entre nous (K. Nicolaou et R. Guy) et leurs collègues de l'Institut Scripps ont produit deux classes importantes de dérivés du taxol qui pourraient un jour avoir des applications pharmaceutiques importantes. Tout d'abord, ils ont simplifié la struc-



4. L'IF DU PACIFIQUE a été la source initiale de l'agent anticancéreux nommé taxol.

ture du taxol et produit un taxoïde un peu plus facile à fabriquer que le taxol. Au cours des tests préliminaires, il est apparu que ce taxoïde a néanmoins conservé la capacité de tuer certains types de cellules cancéreuses. Ensuite ces chimistes ont mis au point une classe de taxoïdes qui diffèrent légèrement du taxol par la région qui semble se lier aux microtubules. Ils cherchent aujourd'hui à augmenter l'efficacité du taxol en jouant sur ce site de liaison, afin d'améliorer sa capacité à se lier aux microtubules, et à empêcher la division cellulaire.

Les améliorations récentes

Tous les trois, nous avons également tenté de pallier l'un des inconvénients majeurs du taxol : son insolubilité dans l'eau, qui gêne l'administration du médicament. Aujourd'hui, les médecins effectuent des perfusions par voie intraveineuse, pendant plusieurs heures ; le milieu liquide utilisé, le Cremophor EL, a entraîné des complications chez certains patients, de sorte qu'un composé soluble dans l'eau serait préférable. De nouveaux taxoïdes solubles ont été trouvés à l'Institut Scripps et à l'Institut de chimie des substances naturelles ; si leur activité anticancéreuse est suffisante, on pourra les employer en remplacement du taxol ou du Taxotère.

D'autres taxoïdes solubles dans l'eau permettent d'examiner en détail le mécanisme de liaison du taxol aux microtubules. Très insoluble, le taxol a l'avantage de cristalliser, ce qui facilite les études de structure. Toutefois, la forme solide d'une molécule ne repro-

duit pas toujours fidèlement ses propriétés dans l'environnement aqueux de la cellule. En observant la manière dont les taxoïdes dissous s'attachent aux microtubules, nous pouvons tenter d'identifier les segments de ces molécules qui ont la plus forte probabilité d'interagir dans la cellule. Afin de manipuler la structure du taxol pour améliorer son efficacité, nous devons découvrir où et comment la liaison se produit. Nous pourrions alors augmenter sa capacité à s'arrimer aux microtubules et, donc, à tuer les cellules.

L'histoire du taxol n'est pas terminée, car la recherche pharmaceutique a peu d'«Eurêka!».

C'est un travail qui dure des années, pendant lesquelles on explore les mécanismes de fonctionnement d'un principe actif, afin d'améliorer son efficacité. Dans le cas du taxol, les chercheurs ont déjà découvert comment produire de grandes quantités d'une molécule initialement rare et trouvé de nouvelles applications pour son utilisation dans le traitement du cancer. Il reste maintenant à modifier la structure du taxol pour obtenir un médicament moins cher et plus efficace.

Kyriakos NICOLAOU et Rodney GUY travaillent à l'Institut Scripps. Pierre POTIER est directeur de l'Institut de chimie des substances naturelles.

Hal HARTZELL, *The Yew Tree : A Thousand Whispers*, Hulogosi Communications, Eugene, Ore., 1991.

D. GUÉNARD, F. Guéritte-Vogelin et P. POTIER, *Taxol and Taxotere : Discovery, Chemistry, and Structure-Activity Relationships*, in *Accounts of Chemical Research*, vol. 26, n° 4, pp. 160-167, avril 1993.

R.C. DONEHOWER et E.K. ROWINSKY, *An Overview of Experience with Taxol (Paclitaxel) in the U.S.A.*, in *Cancer Treatment Reviews*, vol. 19, Supplément C, pp. 63-78, octobre 1993.

K.C. NICOLAOU, W.-M. DAI et R.K. GUY, *Chemistry and Biology of Taxol*, in *Angewandte Chemie, International Edition in English*, vol. 33, n° 1, pp. 45-66, 17 janvier 1994.

K.C. NICOLAOU, Z. YANG, J.J. LIU, H. UENO, P.G. NANTERMET, R.K. GUY, C.F. CLAIBORNE, J. RENAUD, E.A. COULADOUROS, K. PAULVANNAN et E.J. SORENSEN, *Total Synthesis of Taxol*, in *Nature*, vol. 367, pp. 630-634, 17 février 1994.

La sculpture et les nombres

IAN STEWART

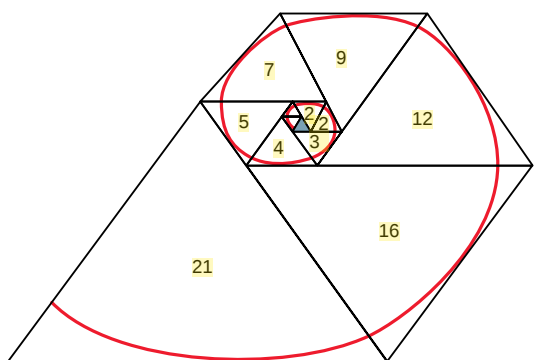
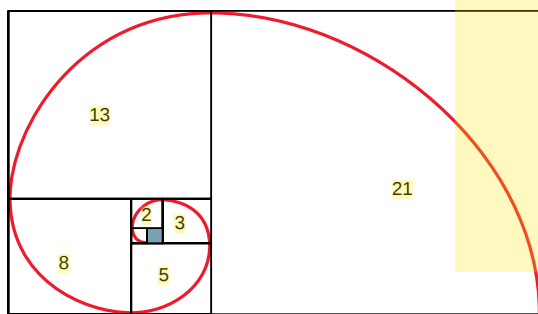
Comme le nombre d'or, le nombre plastique inspire les sculpteurs.

Alan Saint George est un architecte britannique à la retraite qui vit au Portugal et qui crée des sculptures mathématiques. Il utilise fréquemment les propriétés du nombre d'or, ainsi que celles d'un cousin moins prestigieux, le «nombre plastique», qu'il a découvert grâce l'architecte Richard Padovan. Le nombre plastique a une courte histoire en architecture, mais son origine mathématique est au moins aussi respectable que celle de son cousin doré. On ne l'a pas trouvé dans la nature aussi fréquemment que le nombre d'or, mais personne ne l'avait vraiment cherché.

Commençons avec le nombre d'or, qui vérifie l'égalité $\phi = 1 + 1/\phi$; ϕ est égal à 1,618034... Ce nombre a des relations avec les nombres de Fibonacci, que l'on construit géométriquement en formant une spirale à partir de carrés (voir la

figure 1 en haut). Le carré initial (en gris) a un côté de longueur égale à 1, de même que son voisin de gauche. On ajoute alors un carré, dont la longueur du côté est égale à 2, au-dessus des deux premiers carrés, puis on poursuit l'ajout des carrés adjacents, en tournant : la longueur du côté augmente selon la suite : 3, 5, 8, 13, 21..., chaque nombre de cette suite étant la somme des deux nombres précédents. Cette suite est nommée suite de Fibonacci. Le rapport de deux nombres successifs tend vers le nombre d'or ϕ . Par exemple, $5/3$ est égal à 1,6666..., et $21/13$ est égal à 1,615384...

Ces propriétés résultent de la règle qui engendre les nombres de Fibonacci : pour les grands nombres, elle conduit à l'équation $\phi = 1 + 1/\phi$. Quand on trace un quart de cercle à l'intérieur de chacun des carrés précédents, les arcs forment une spirale harmonieuse, qui approche la spirale logarithmique, souvent présente dans la nature : les graines du tournesol ou les coquilles du nautilus sont enroulées ainsi. Les tours de spirale croissent en raison du nombre d'or.



1. Construction géométrique des nombres de Fibonacci (en haut) et des nombres de Padovan (en bas).

LE NOMBRE PLASTIQUE

Passons maintenant au nombre plastique. On commence sa construction en utilisant un principe analogue, mais en utilisant des triangles équilatéraux à la place des carrés (voir la figure 1, en bas). Au triangle initial (en gris), on ajoute des triangles successifs dans le sens des aiguilles d'une montre. La spirale, à nouveau, est approximativement logarithmique. Les trois premiers tri-

angles ont un côté de longueur égale à 1 ; les deux triangles suivants ont un côté de longueur égale à 2 ; puis les longueurs des côtés sont égales à 3, 4, 5, 7, 9, 12, 16, 21... Là encore, la règle de construction des nombres successifs est simple : chaque nombre s'obtient en laissant de côté le nombre précédent et en ajoutant les deux nombres qui précédaient celui-ci : 21 est égal à 9 + 12. J'aimerais donner à cette suite le nom de Richard Padovan qui l'a étudiée (par une coïncidence heureuse, «Padovan» a la même origine que «Padoue», ville peu éloignée de Pise, dont Fibonacci était originaire).

Du point de vue algébrique, les règles de construction des suites de Fibonacci $F(n)$ et de Padovan $P(n)$ sont les suivantes : $F(n+1) = F(n) + F(n-1)$, avec $F(0) = F(1) = 1$; $P(n+1) = P(n-1) + P(n-2)$, avec $P(0) = P(1) = P(2) = 1$. En reprenant pour la suite de Padovan la définition du nombre d'or, nous obtenons le nombre plastique p , limite du rapport des nombres successifs de Padovan : 1,324718... L'écriture algébrique permet d'établir l'équation $p = 1/p + 1/p^2$, ou encore $p^3 - p - 1 = 0$; p est l'unique nombre réel qui soit solution de cette équation.

La suite de Padovan augmente moins vite que celle de Fibonacci, et p est inférieur à ϕ . Elle a de nombreuses propriétés intéressantes. Par exemple, la figure illustre avec des triangles l'égalité $21 = 16 + 5$; elle donne aussi une autre définition de la suite de Padovan : $P(n+1) = P(n) + P(n-4)$.

Des nombres tels que 3, 5, et 21 appartiennent aux suites de Padovan et de Fibonacci. En existe-t-il d'autres ? Si oui, combien ? Certains nombres de Padovan, tels que 9, 16 et 49, sont des carrés ; en existe-t-il d'autres ? Les racines carrées de ces nombres sont respectivement 3, 4 et 7, qui sont également des nombres de Padovan. Les racines carrées des autres carrés de Padovan sont-elles également des nombres de Padovan ? Voilà des questions qui méritent un peu d'attention.

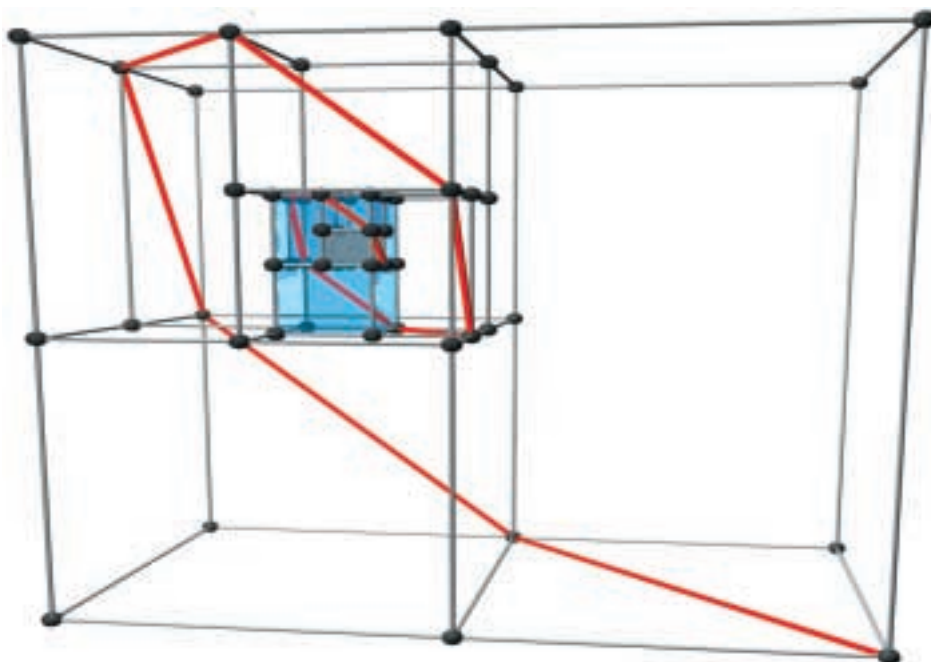
Une autre façon de construire les nombres de Padovan consiste à reproduire l'utilisation des carrés pour les nombres de Fibonacci, mais avec des parallélogrammes (voir la figure 2). Partons d'un cube de côté égal à 1, et plaçons à côté de lui un autre cube identique, adjacent par une face. On obtient un parallélogramme dont deux côtés sont égaux à 1, et le troisième côté est égal à 2 (parallélogramme $1 \times 1 \times 2$). Contre la face 1×2 , plaçons un autre parallélogramme $1 \times 1 \times 2$. Nous obtenons un parallélogramme $1 \times 2 \times 2$. Puis, contre une face 2×2 , plaçons un cube $2 \times$

2×2 , afin de former au total un parallélépipède $2 \times 2 \times 3$. Contre une face 2×3 , plaçons un parallélépipède $2 \times 2 \times 3$, afin d'obtenir un parallélépipède $2 \times 3 \times 4$, et ainsi de suite en ajoutant successivement des parallélépipèdes à l'Est, au Sud, en bas, à l'Ouest, au Nord, et en haut. À chaque étape, le nouveau parallélépipède a pour longueur des côtés trois nombres de Padovan consécutifs. En outre, si l'on relie les faces carrées successives des parallélépipèdes par des segments de droite, on obtient une spirale. Cette spirale reste dans un plan. A. Saint George a fondé ses sculptures sur cette propriété, en utilisant des tiges rigides terminées par des boules de liaison (quel diagramme forme l'intersection de ce système de parallélépipèdes avec ce plan?).

LA SUITE DE PERRIN

Une suite analogue à celle de Padovan, avec les mêmes règles de construction mais des valeurs initiales différentes, a été étudiée en 1876 par le mathématicien français Édouard Lucas. Comme les idées de ce dernier ont été développées par R. Perrin en 1899, la suite est aujourd'hui nommée suite de Perrin. Les nombres de Perrin $A(n)$ diffèrent des nombres de Padovan, parce que $A(0) = 3$, $A(1) = 0$ et $A(2) = 2$. Le rapport de deux nombres de Perrin consécutifs est encore égal à p , mais Lucas observa une propriété plus intéressante : pour tous les nombres n premiers, n divise exactement $A(n)$. Par exemple, 19 est premier, $A(19) = 209$, et $209/19 = 11$.

Ce théorème donne un test de non-primauté. Par exemple, pour $n = 18$, on a $A(18) = 158$, et $158/18 = 8,777$, qui n'est



2. Les nombres de Padovan s'obtiennent également à l'aide de spirales formées par juxtaposition de parallélépipèdes.

pas entier ; aussi conclut-on que 18 est un nombre composé, c'est-à-dire non premier. Plus généralement, on utilise les nombres de Perrin pour déterminer la non-primauté : tout nombre n qui ne divise pas $A(n)$ est composé.

Si n divise $A(n)$, n est-il premier ? Voilà une fascinante question ouverte. Personne n'a trouvé de nombre composé n qui divise $A(n)$, mais personne n'a démontré qu'un tel nombre, nommé nombre pseudo premier de Perrin, n'existe pas. En 1991, Steven Arno, du Centre de recherche informatique de Bowie, a démontré que les nombres pseudo premiers de Perrin doivent avoir

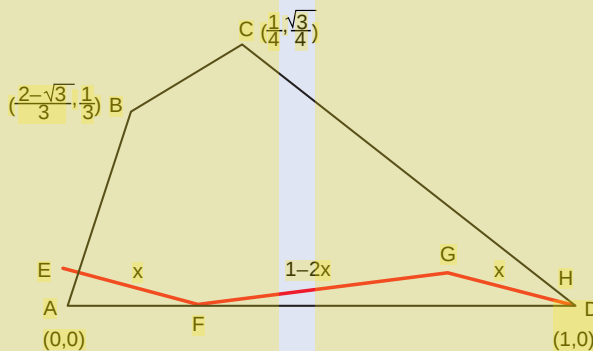
plus de 14 chiffres. Si vous avez entendu parler de progrès dans l'étude de ce problème, n'hésitez pas à m'écrire.

La conjecture de l'existence des nombres pseudo premiers de Perrin est importante, car le reste de la division de $A(n)$ par n se calcule rapidement. Si la conjecture était démontrée, on obtiendrait un test de primalité (en 1982, à l'Université du Maryland, William Adams et Daniel Shanks ont trouvé un moyen de calculer ce reste en $\log(n)$ étapes). Ainsi, la conjecture aurait des applications utiles en cryptographie, laquelle est aujourd'hui souvent fondée sur les nombres premiers.

Réaction

Richard Delaware, de l'Université de Kansas City, m'a signalé que, en 1992, Rick Norwood, George Poole et Michael Laidacker ont trouvé une couverture de mamant (voir *La couverture*, *Pour la Science*, mars 1996) d'aire égale à 0,27523. Cette couverture est plus petite que celle qui avait été trouvée en 1973 par Gerriets et Poole.

Ce résultat détient sans doute encore le record, parce que la couverture $ABCD$ (à droite) que je présentais est moins bonne que prévue. Richard Kendon, de Nottingham, a trouvé un ver que la couverture ne recouvre



pas. Il a observé que les angles DAB et ADC sont respectivement égaux à 75 et 30 degrés. Son ver $EFGH$ est composé de trois segments. Le point G est à une distance x sur une droite qui fait un angle GDA de 15 degrés, et le point F est à la distance $1 - 2x$ de G sur la droite AD . Le point E est à la distance x de F , de sorte que l'angle EFA est égal à 15 degrés. R. Kendon a calculé que, pour $x = 0,01$, par exemple, l'angle EAD est égal à 75,177 degrés, c'est-à-dire supérieur à 75 degrés : le point E n'est pas dans la couverture.

Chargeurs d'eau

Tel le titan Atlas, cet insecte semble porter le Monde sur son dos. Son fardeau est en fait une minuscule goutte d'eau, l'insecte lui-même ne mesurant que quelques millimètres. Tel Sysiphe, sitôt la goutte perdue, il se chargera d'un nouveau fardeau. Pour observer ce curieux portefaix, nul besoin de partir sous les tropiques : ce staphylin est commun dans les forêts et les jardins d'Europe. C'est pourtant chez une espèce de Nouvelle-Guinée, *Megarthus auricola* (en haut, à droite), que j'ai découvert le comportement «chargeur d'eau».

Cette découverte dut beaucoup au hasard. Désirant photographier un individu de cette espèce, je le plaçais quelques instants au réfrigérateur afin de ralentir son activité. Je m'aperçus alors qu'il accumulait l'eau condensée, formant

une goutte sur l'avant de son corps. Par l'action combinée du labre et des maxilles, il propulsait l'eau, via la face extérieure de ses mandibules, jusqu'à des «gouttières» situées de part et d'autre de la tête, entre l'oeil et l'insertion de l'antenne. Bordés de soies, ces sillons permettent le transfert de l'eau de la base des mandibules jusqu'au sommet de la tête. Une gouttelette se forma, qui recouvrit bientôt l'avant-corps, les élytres et une partie de l'abdomen. En quelques minutes, la gouttelette atteignit le double du volume de l'insecte. L'eau fut ensuite rejetée dans le milieu, ce qui nécessite parfois l'action des pattes postérieures. Le tout dure rarement plus de dix minutes.

J'ai retrouvé le même comportement chez huit autres espèces de staphylin, dont plusieurs sont communes en Europe (ci-dessous et page de droite). De taille modeste (deux à quatre millimètres), les chargeurs d'eau vivent sur les vieux champignons, dans la litière forestière, les composts, les excréments et les cadavres d'animaux.

Le comportement «chargeur d'eau» fait intervenir des structures morphologiques complexes et remplit

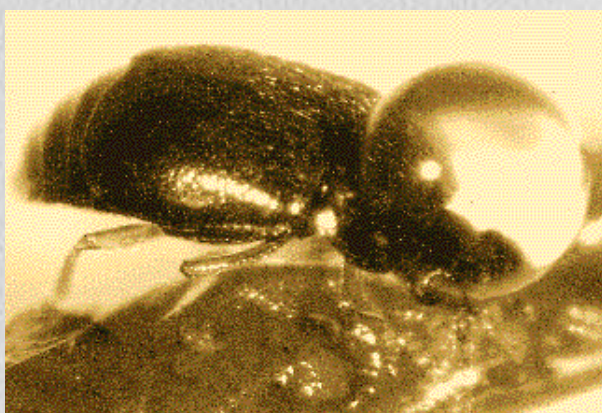
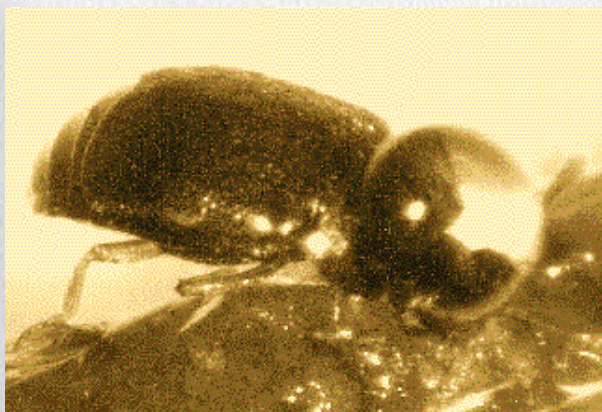


Les individus de l'espèce néo-guinéenne *Megarthus auricola* Cuccodoro forment des gouttelettes hémisphériques (taille de l'individu : trois millimètres).

probablement une fonction importante. Le pompage et le stockage de l'eau pourraient faciliter l'hydratation ou la régulation thermique du corps de l'insecte, ou encore améliorer la dispersion des sécrétions glandulaires qui le protègent contre les prédateurs, les bactéries et les champignons. Il pourrait aussi s'agir d'un mode de nutrition élaboré, l'insecte filtrant ainsi un grand volume d'eau sans avoir à se déplacer. Le stockage de la gouttelette lui éviterait alors de filtrer deux fois la même eau. Des recherches menées au Muséum d'histoire naturelle de Genève et au Natural History Museum de Londres permettront de trancher entre ces hypothèses.

Qu'il ait fallu se rendre dans l'une des régions les plus reculées du Globe pour découvrir un phénomène observable dans nos jardins souligne la marginalisation actuelle de la recherche en biologie des organismes.

Giulio CUCCODORO
Muséum d'histoire
naturelle de Genève



Ces deux photographies de *Proteinus brachypterus* (Fabricius), prises à une minute d'intervalle, montrent l'acroissement du volume de la gouttelette.

Fréquent en Europe sur les vieux champignons (ici sur de la mousse), *Proteinus brachypterus* forme des gouttelettes sphériques.