

Considérons un exemple. Pour 150 fleurs d'iris appartenant à trois espèces, on mesure quatre paramètres : la longueur et la largeur des pétales et des sépales. On possède donc un ensemble de 150 points dans un espace à quatre dimensions, la position de chaque point étant déterminée par les quatre mesures. L'analyse «magnétique» distingue-t-elle les sous-ensembles de points relatifs à chaque espèce ?

On associe à chaque point un spin dont la position est déterminée par les quatre paramètres et qui peut prendre de nombreuses orientations. À température nulle, tous les spins sont orientés dans le même sens : les données forment un seul ensemble. On «chauffe» alors le système en diminuant les interactions entre spins. Plus les points sont proches, plus les interactions entre les spins sont importantes. Lorsque la température dépasse un premier seuil, on

assiste à une transition de phase : deux sous-ensembles de points apparaissent, d'une part, les points correspondant aux *Iris setosa* et, d'autre part, ceux qui correspondent aux *Iris versicolor* et aux *Iris virginica*, ce qui montre que, pour les paramètres mesurés, les fleurs de ces deux espèces sont plus proches. À une température encore supérieure, un nouveau changement de phase se produit et ce dernier groupe se sépare encore. Finalement, on obtient trois sous-ensembles avec des spins alignés : les points sont séparés selon l'espèce à laquelle ils correspondent.

Cette méthode a montré son efficacité dans plusieurs cas réels comme le traitement d'images de satellites ou la reconnaissance de la parole. Elle fait ressortir naturellement le nombre de sous-ensembles et elle reste efficace lorsque l'on étudie des ensembles de tailles, de densités et de formes variées.

## Agrégats neurotoxiques

**Des amas de protéines anormales seraient stabilisés par une enzyme, dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Huntington.**

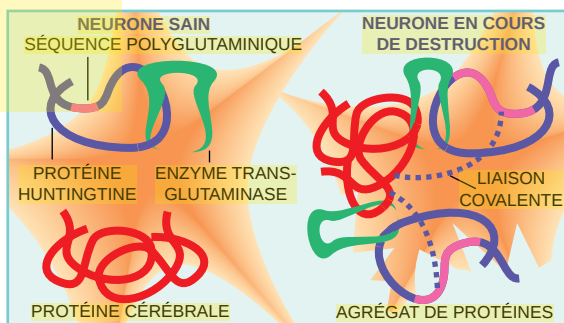
On a récemment découvert des protéines anormales dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Huntington ou de six autres maladies neurodégénératives (où certains groupes de neurones sont détruits). Nous avons montré qu'une enzyme favorise la création de liaisons stables entre ces protéines anormales et d'autres protéines cérébrales : chez les malades, elles s'accumuleraient dans les neurones au lieu d'être dégradées et éliminées.

La maladie de Huntington est la plus fréquente de ces sept maladies ; 6 000 Français en sont atteints. Elle se manifeste par des mouvements anormaux, une instabilité émotionnelle et une démence progressive. La maladie évolue sur une vingtaine d'années. Une proportion notable des neurones du cortex cérébral, notamment, est détruite.

Les sept maladies apparaissent souvent à l'âge adulte, ce qui est rare

pour des maladies génétiques. Elles sont dominantes, c'est-à-dire qu'il suffit qu'un des deux parents soit atteint pour que l'enfant puisse l'être. Comme les symptômes apparaissent tardivement, les personnes atteintes ont souvent déjà eu des enfants lorsqu'elles découvrent leur maladie, laquelle tend à être plus précoce et plus grave au fil des générations.

Ces maladies sont causées par sept protéines différentes, mais dans cinq cas, on en ignore la fonction normale. Ces protéines ont en commun une séquence, nommée séquence polyglutaminique, qui contient une répétition de la glutamine : dans la population saine le nombre moyen de motifs glutamine dans cette séquence est égal à 20. Lorsque cette séquence dépasse une quarantaine de motifs glu-



Lorsque la protéine huntingtine contient une région nommée séquence polyglutaminique (en rose) de petite taille, l'enzyme transglutaminase n'a pas d'action délétère et les neurones restent sains (à gauche). Au contraire, lorsque la séquence polyglutaminique est longue, l'enzyme crée des liaisons covalentes entre la huntingtine et des protéines cérébrales (à droite). Chez les patients atteints de la maladie de Huntington, les neurones semblent disparaître à cause de la formation de ces amas de protéines.

# France Culture et Pour la Science

**vous invitent  
au Palais  
de la découverte  
à l'enregistrement  
de l'émission**

**les  
Inattendus  
de la  
Science**

**Samedi 8 mars 1997  
à 15h**

*Les inattendus  
en neurophysiologie*

avec Henri Korn,  
directeur de recherche  
à l'INSERM

**Invitations à demander  
au 08 36 68 10 99 (2,23F/mn)**



**Palais de la découverte**

**POUR LA  
SCIENCE**

tamine, les maladies apparaissent. Ce nombre dépasse même 100 dans les cas des maladies de Huntington les plus précoces et les plus graves.

Pourquoi l'excès de glutamine est-il toxique ? La présence d'un long motif polyglutaminique confère-t-elle des propriétés nouvelles à ces protéines, qui deviendraient neurotoxiques ? La mutation n'est présente que sur une des deux copies du gène incriminé, de sorte que la protéine normale est toujours synthétisée à partir du gène normal. En revanche, le gène muté code une nouvelle protéine anormale, qui est responsable de la maladie. Selon Howard Green, de l'Université Harvard, la protéine mutée serait anormalement sensible à la transglutaminase neuronale, une enzyme qui catalyse la formation de liaisons fortes entre protéines : la mort neuronale résulterait d'une accumulation d'agrégats de protéines stabilisés par les liaisons covalentes formées par la transglutaminase.

Avec H. Green, nous avons apporté des arguments importants en faveur de cette hypothèse. Aucune des protéines responsables de maladie neurologique n'avait été purifiée, mais nous connaissons leurs séquences d'après celles des gènes qui les codent. Nous avons étudié l'action de l'enzyme transglutaminase sur des fragments de ces protéines (des peptides) contenant des quantités variables de glutamine : la transglutaminase agit sur les peptides qui contiennent plusieurs motifs glutamine, mais elle n'agit pas sur les peptides qui ne contiennent qu'une seule glutamine. En présence de transglutaminase et de protéines cérébrales, les peptides qui contiennent plusieurs motifs glutamine forment des agrégats insolubles, stabilisés par des liaisons covalentes. Ainsi, toute protéine qui acquiert un motif polyglutaminique devient une cible pour la transglutaminase et peut former des agrégats.

Toutefois, les sept protéines sont synthétisées dans tous les tissus et l'on s'interroge : pourquoi les neurones sont-ils les seules cellules détruites ? Peut-être en raison de la présence d'ions calcium : l'activation de la transglutaminase requiert des ions calcium et la concentration neuronale en ions calcium est élevée pour assurer la transmission de l'influx nerveux. De surcroît, contrairement aux autres cellules de l'organisme, les neurones ne se renouvellent pas et les agrégats protéiques s'y accumulent progressivement.

D'autres questions restent ouvertes : quelles sont les protéines cérébrales qui s'agrègent aux protéines contenant des motifs polyglutaminiques ? Les inhibiteurs de la transglutaminase traversent-ils la barrière qui protège le cerveau et sont-ils efficaces pour empêcher la formation des agrégats ? Pourra-t-on dissoudre les agrégats déjà formés ? Des modèles animaux de ces maladies ont été élaborés récemment et devraient aider les neurobiologistes à répondre à ces questions.

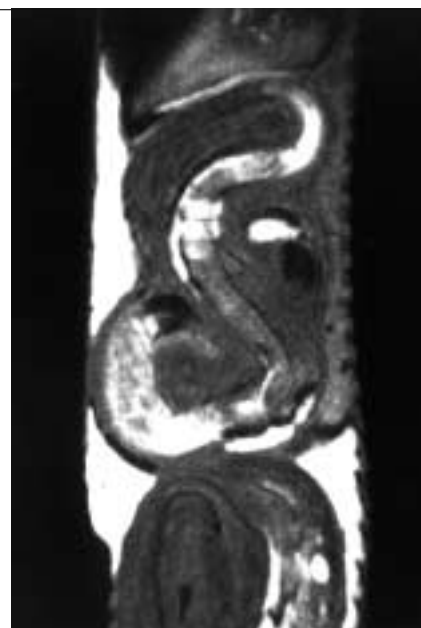
Philippe DJIAN – Centre de recherche sur l'endocrinologie moléculaire – CNRS

## RMN et vipères

**Des techniques d'exploration  
médicale sont utilisées  
en écologie.**

**L**es ressources des animaux sont limitées et réparties entre la reproduction, la croissance et la maintenance de l'organisme. Des compromis s'établissent ainsi entre des voies physiologiques et comportementales concurrentes.

La diversité des stratégies de reproduction exprime les solutions adoptées par les diverses espèces. Certains animaux constituent d'abord des réserves corporelles, qu'ils utilisent ultérieurement pour la reproduction ; d'autres investissent directement les ressources tirées de l'environnement dans la reproduction, sans stockage intermédiaire. Les premières doivent avoir un mode de vie qui préserve les réserves accumulées, tan-



**Image RMN d'une femelle en fin de gestation : on observe, de haut en bas, le reste d'un œuf qui a régressé, et deux vipéreux sur le point de naître.**

X. Bonnet et S. Alouka