

Enzyme et cancer

Le dysfonctionnement d'un système enzymatique participerait au déclenchement de certains cancers.

Allure d'haltère, poids et taille respectables, cette molécule est dispersée en milliers d'exemplaires dans chaque cellule. Son nom : le protéasome. Sa fonction : la décomposition des protéines cellulaires. Parce qu'elle semble ralentir ou accélérer la destruction de ces protéines, elle participerait à l'emballage de la multiplication cellulaire et, par conséquent, aux mécanismes de cancérisation.

La molécule, découverte au début des années 1980, est une protéase, une enzyme qui dégrade la plupart des protéines de la cellule, celles qui ont une courte durée de vie, et celles qui sont anormales ou endommagées. De ce complexe ressortent des fragments de protéines, décomposés eux-mêmes par d'autres enzymes en acides aminés (les constituants des protéines), lesquels sont ensuite réinjectés dans le circuit producteur de protéines.

Le protéasome sélectionne ses proies grâce à d'autres enzymes qui fixent sur les protéines cibles des étiquettes «À détruire», constituées d'un assemblage de petites molécules d'ubiquitine. Grâce à ce marquage, les protéines

sont reconnues par le protéasome, qui les dégrade. En contrôlant la durée de vie et d'action de nombreuses protéines, le système protéasome-ubiquitine commande le devenir des cellules. En effet, le cycle cellulaire, qui détermine le rythme de division des cellules, est réglé comme une horloge de précision par des protéines régulatrices. Si l'une d'elles est produite en trop grande quantité, en quantité insuffisante, ou encore à des périodes du cycle inadéquates, l'horloge fonctionne mal. C'est l'une des fonctions du système protéasome-ubiquitine de veiller à l'expression correcte des protéines régulatrices. Ses dérèglements risquent d'avoir des conséquences désastreuses, la cancérisation par exemple.

De telles perturbations surviennent lorsqu'un gène codant l'un des constituants du système subit des mutations ou des délétions. Toutefois, des mécanismes non génétiques peuvent aussi opérer. Par exemple, dans le cancer du col de l'utérus, dont 90 pour cent des cas sont causés par des papillomavirus, une protéine virale facilite la fixation d'ubiquitine sur la protéine p53, ce qui en accélère la dégradation. Or p53 est une protéine suppresseur de tumeur, qui inhibe les mécanismes tumoraux. De même, il y a quelques mois, une équipe américaine a montré que la concentration cellulaire d'un autre suppresseur de tumeur potentiel, la protéine p27, est réduite dans des cellules de certaines tumeurs colorectales ; le protéasome semble la reconnaître trop bien.

Une autre protéine, tre-2, présente dans diverses tumeurs humaines, en est un autre exemple. En 1993, une équipe américaine a montré que cette protéine est une version inactive d'une enzyme qui retire les étiquettes ubiquitine des protéines cibles du protéasome, juste avant leur dégradation. Ainsi, le protéasome dégrade sans relâche des protéines dont les étiquettes «À détruire» ne sont pas retirées. Enfin, dans certains cancers, on retrouve des concentrations élevées des protéines fos et jun, qui semblent échapper au système protéasome-ubiquitine.

Les anomalies du système protéasome-ubiquitine n'expliquent pas tous les phénomènes aboutissant à un cancer. Sylvie Beaudenon, de l'Université Rutgers, constate que l'inactivation de la protéine p53 observée dans plus de 50 pour cent des cancers

humains résulte de mutations de cette protéine, mais pas d'un dérèglement de la voie protéasome-ubiquitine. De plus, le système ubiquitine-protéasome n'est pas le seul à incriminer. Selon Marc Piechaczyk, de l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier, de nombreuses autres protéases sont synthétisées dans les cellules, et certaines pourraient aussi être indispensables au bon déroulement du cycle cellulaire.

Par ailleurs, le système protéasome-ubiquitine a d'autres fonctions. D'après Olivier Coux, à l'Université de Harvard, il joue un rôle dans l'immunité antivirale, parce qu'il produit les antigènes viraux activant les acteurs du système immunitaire ; il intervient aussi dans la fonte musculaire qui survient lors de certaines infections et au cours des cancers, et dans l'inflammation des tissus.

Que de fonctions pour un système enzymatique à peine connu voilà dix ans !
Jean-Jacques PERRIER

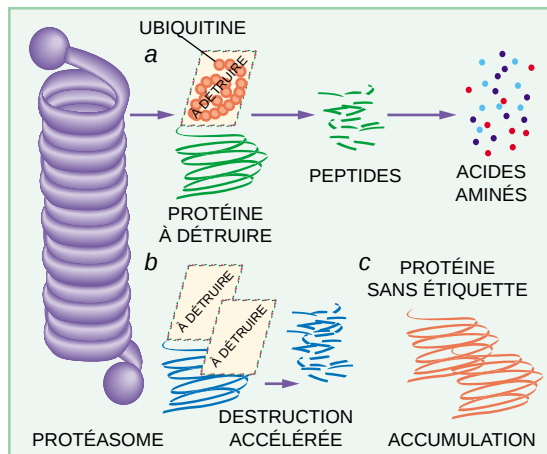
Meurtres sexistes dans la fourmilière

Les ouvrières tuent spécifiquement les larves mâles

Tout n'est pas pour le mieux dans le monde des fourmis. L'activité laborieuse de la fourmilière masque un conflit latent entre la reine et les ouvrières : ces dernières, responsables de l'élevage du couvain, favorisent les larves femelles en éliminant la majorité des mâles. Bien qu'en apparence, toutes les larves se ressemblent, Luc Passera et Serge Aron, du laboratoire d'éthologie et de psychologie animale du CNRS, à Toulouse, ont montré que les ouvrières sacrifient spécifiquement les mâles. Comment peuvent-elles les distinguer ?

Chez les abeilles, les guêpes ou les fourmis, chaque individu remplit une fonction précise au sein de la colonie : à côté des reines fertiles qui assurent la reproduction, les ouvrières, généralement stériles, récoltent la nourriture, défendent le territoire, entretiennent le nid et élèvent les larves. Les mâles, peu nombreux, ont une vie éphémère et disparaissent après l'accouplement.

Chez ces insectes sociaux, les œufs fécondés qui ont deux jeux de chromosomes, l'un provenant du père, l'autre de la mère, donnent des femelles qui deviendront soit des reines, soit des ouvrières. Toutes les filles d'une reine,



Le système protéasome-ubiquitine détruit les protéines qui portent une «étiquette» À détruire, constituée de molécules d'ubiquitine. Il fabrique des peptides qui sont eux-mêmes décomposés en acides aminés, lesquels sont réinjectés dans le circuit de fabrication des protéines (a). Quand une protéine porte trop d'étiquettes, elle est rapidement détruite (b). S'il s'agit d'une protéine suppresseur de tumeur, un cancer risque d'apparaître. Enfin, quand une protéine sans étiquette n'est pas reconnue par le protéasome, elle s'accumule (c), ce qui peut aussi perturber le rythme de division des cellules.

Un laser dans l'œil

L'ordinateur portable de demain n'aura pas d'écran, mais un système de laser qui formera directement l'image sur la rétine. La Société *Microvision* a mis au point un tel appareil constitué de lasers de très faible puissance. Son utilisateur voit une image flotter à un mètre de lui.

Le pénis manquant

Jadis les mâles de toutes les espèces d'oiseaux avaient un pénis. Pourquoi trois pour cent seulement des oiseaux mâles ont-ils conservé leur attribut? Pour des raisons d'économie.

Les mâles pénis déposent leur sperme à l'ouverture génitale de la femelle, qui choisit de faire ou non entrer le sperme dans des tubules de stockage où il subsiste jusqu'à la ponte d'un œuf.

Chez les espèces dont les œufs sont gros par rapport au corps, les femelles doivent être sélectives. Aussi, plutôt que de se débarrasser des œufs dus aux mâles munis de pénis, les femelles préfèrent s'accoupler avec les mâles sans pénis, car elles contrôlent alors l'insertion du sperme dans les tubules et la fécondation de l'œuf. La disparition de l'organe est un avantage adaptatif pour les mâles : ils sont plus souvent acceptés par les femelles.

Chez les espèces les plus grosses, telles les autruches, les femelles acceptent mieux le pénis (les œufs sont moins précieux), et les mâles ont pu, au cours de l'Évolution, garder leur organe.

Mort aux gorilles

La guerre civile au Zaïre fait d'innombrables victimes. Les singes payent aussi un lourd tribut aux malversations humaines. Peut-on s'en préoccuper alors que des dizaines de milliers de réfugiés sont dans la détresse? À chacun de répondre. Toujours est-il que mines, déforestations, fusillades et maladies font une hécatombe parmi les gorilles et les chimpanzés.



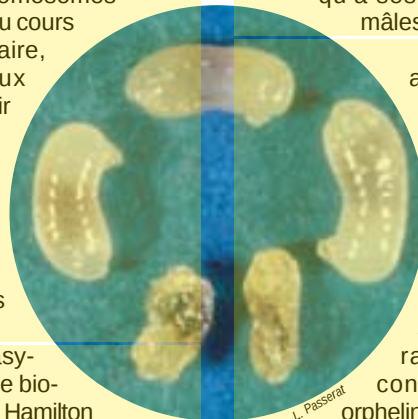
Courir sous la pluie

Pour être le moins mouillé possible par la pluie, doit-on courir ou marcher d'un pas stoïque? T. Peterson et T. Wallis ont calculé la quantité d'eau qui frappe le promeneur : un marcheur dont la vitesse est de 1,5 m/s est 23 pour cent plus mouillé qu'un coureur dont la vitesse de course est de 4 m/s.

fruits d'un même accouplement, ont 75 pour cent des gènes en commun : chacune hérite de l'unique jeu de chromosomes paternels (soit 50 pour cent de son propre génome) et de la moitié des chromosomes maternels (soit 25 pour cent de son propre génome). Contrairement aux mâles, les femelles ont deux jeux de chromosomes qui se recombinent au cours de la division cellulaire, de sorte que deux sœurs peuvent n'avoir aucun gène commun ou les avoir tous. De même, on calcule qu'elles ne partagent que 25 pour cent de tous leurs gènes avec leurs frères.

Partant de ces asymétries génétiques, le biologiste anglais William Hamilton a proposé l'hypothèse de la sélection de parentèle, pour expliquer l'origine du comportement social des hyménoptères : les ouvrières auraient avantage à promouvoir le développement des individus qui ont le plus grand patrimoine génétique en commun avec elles pour favoriser l'expression de leurs propres gènes dans les générations futures. Cela justifierait pourquoi les ouvrières, génétiquement plus proches

de leurs sœurs (75 pour cent) que de leurs propres descendants (50 pour cent) sont stériles. Comme elles sont également plus proches de leurs sœurs que de leurs frères (25 pour cent), elles n'hésitent pas à les tuer, voire à les dévorer. Au contraire, la reine, qui transmet la moitié de ses gènes tant à ses filles qu'à ses fils, pond autant de mâles que de femelles.



Deux larves mâles ont été détruites (en bas), tandis que les trois autres sont intactes.

L'équipe de Toulouse a vérifié que les ouvrières favorisent la survie des femelles : ces biologistes ont prélevé des œufs et des larves d'âges différents d'un couvain de fourmis d'Argentine qui prolifèrent sur le littoral méditerranéen. Ils les ont confiés à des sociétés orphelines, c'est-à-dire privées de reine, et ils ont observé que les ouvrières font le tri entre les mâles et les femelles dès l'éclosion des œufs, juste au moment où apparaît la larve. À ce stade l'observateur humain ne fait aucune distinction entre un mâle et une femelle. Les ouvrières opéreraient cette sélection grâce à une molécule odorante, une phéromone, spécifique du sexe de la larve.

Marie-Thérèse LANDOUSY

Un accident stimulant

En 1284, l'écroulement partiel de la cathédrale de Beauvais a fait évoluer l'architecture.

La cathédrale de Beauvais, dont la construction a commencé en 1227, n'a jamais été achevée. Son histoire mouvementée est légendaire : la témérité de ses constructeurs, qui projetaient le plus haut édifice de leur temps, aurait été sanctionnée par des écroulements. Celui d'une partie de la voûte qui arrêta temporairement les travaux du chœur en 1284 n'a toutefois pas l'ampleur décrite par la tradition. En outre, les architectes en ont très vite tiré les leçons et ont inventé de nouvelles structures plus sûres.

Avec Patrick Hoffsummer, de l'Université de Liège, nous avons daté, par dendrochronologie (l'étude des cernes de croissance des arbres) la charpente du chœur de la cathédrale, qui s'étend de 48 à 65 mètres au-dessus du sol. Son

squelette qui couvre, sans discontinuité, les trois quarts de la longueur du vaisseau est constitué de bois coupés durant l'hiver 1257-1258 et vraisemblablement assemblés dans leur position actuelle en 1258 ou 1259. Cette date se situe 25 ans avant l'écroulement de 1284. L'examen des pièces montre qu'elles n'ont pas chuté de 50 mètres de haut. Elles n'ont pas non plus été démontées puis remontées. Elles appartiennent donc à la charpente originelle dont elles sont toujours le noyau.

L'écroulement de 1284 n'est toutefois pas imaginaire. Stephen Murray, de l'Université Columbia, a étudié attentivement les ouvrages de maçonnerie et situé l'avarie dans un espace restreint, à cheval entre la deuxième et la troisième travée du chœur. Cette hypothèse est confirmée par deux anomalies visibles dans la charpente au voisinage immédiat de cette zone. Au rang 6 de la charpente, un bois postérieur de quelques années a été placé en renfort sous un assemblage disloqué. À la cime de la charpente, un poinçon, pièce verticale