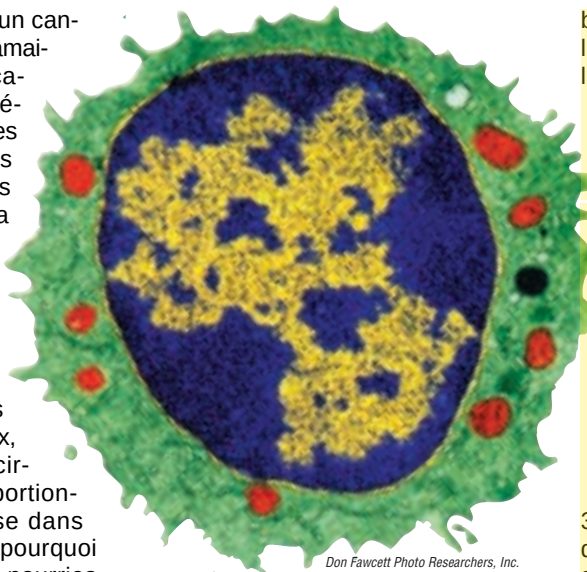


Les personnes souffrant d'un cancer sont souvent victimes d'un amaigrissement grave, nommé cachexie. Or, les cellules cancéreuses sécrètent des substances qui favorisent la croissance des vaisseaux sanguins. Des études sont en cours pour identifier la leptine parmi ces substances. Si tel est le cas, l'amaigrissement serait un effet secondaire du cancer.

Par ailleurs, l'équipe de Graham Lord, de Londres, a rapporté d'autres découvertes concernant la leptine. Selon eux, la concentration en leptine circulant dans le sang est proportionnelle à la quantité de graisse dans les cellules. En recherchant pourquoi les personnes maigres et mal nourries sont plus vulnérables aux maladies infectieuses, les biologistes ont découvert des récepteurs de la leptine dans les membranes de certains globules blancs, les lymphocytes T. Dans ces cellules, l'hormone activerait la sécrétion de cytokines, des molécules qui favorisent la réaction immunitaire en stimulant la sécrétion d'anticorps par d'autres lymphocytes et en accélérant la spécialisation de certaines cellules



Don Fawcett Photo Researchers, Inc.

Un lymphocyte T sur lequel on a découvert des récepteurs spécifiques de la leptine.

en cellules tueuses d'agents infectieux (par exemple, des bactéries).

La réaction immunitaire d'une souris qui jeûne pendant 48 heures à l'injection d'une substance irritante est trois fois moins importante que celle d'une souris bien nourrie. Cependant, l'injection de leptine compense cet affai-

blissement. Ces résultats expliquent l'inefficacité des vaccins sur des populations victimes de famine : leurs cellules contenant peu de graisses sécrètent peu de leptine, et le système immunitaire est moins activé et donc moins efficace.

Parallèlement à ces nouveaux résultats, l'étude des effets de la leptine sur le poids est toujours en cours. En juin, la Société Amgen, en Californie, a rapporté les résultats de tests cliniques sur l'utilisation de la leptine dans le traitement de l'obésité : huit obèses modérés qui ont absorbé une forte dose de leptine ont perdu plus de sept kilogrammes en six mois. En revanche, 37 autres, qui ont absorbé des doses d'hormone inférieures, ont perdu moins d'un kilogramme, alors qu'ils suivaient un régime hypocalorique.

La leptine est sans doute une hormone à fonctions multiples, son rôle dans la régulation pondérale n'étant vraisemblablement que la «partie émergée de l'iceberg». La réaction immunitaire étant une grande consommatrice d'énergie, son affaiblissement réduit les dépenses caloriques, mais cette réaction adaptative semble plutôt avoir des conséquences néfastes.

Des moteurs protéiques

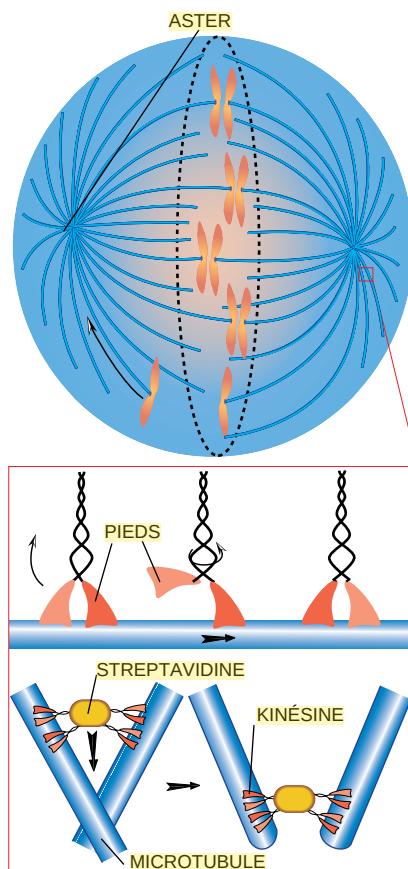
Trois protéines pour étudier le squelette des cellules.

Pour qu'une cellule réussisse sa division, elle doit dupliquer l'ensemble de ses chromosomes, puis le diviser en deux lots similaires. Lorsque cette opération réussit, chacune des cellules filles hérite d'un lot identique à celui de la cellule mère, et le cycle peut continuer. Cette «chorégraphie» de la reproduction est la même pour toutes les cellules. Tout d'abord les chromosomes, accolés en paires, se rassemblent dans le plan équatorial de la cellule (voir la figure) pendant qu'aux extrémités de la cellule apparaissent deux structures en forme d'étoile, les asters. Ces derniers sont composés de filaments (les microtubules) dont une extrémité est fixée à un chromosome. Puis les microtubules, en rétrécissant, entraînent les chromosomes qui se répartissent équitablement dans la cellule avant qu'elle ne se scinde en deux par le milieu. Qui est responsable de la bonne organisation des microtubules ? Comment se forment les asters ?

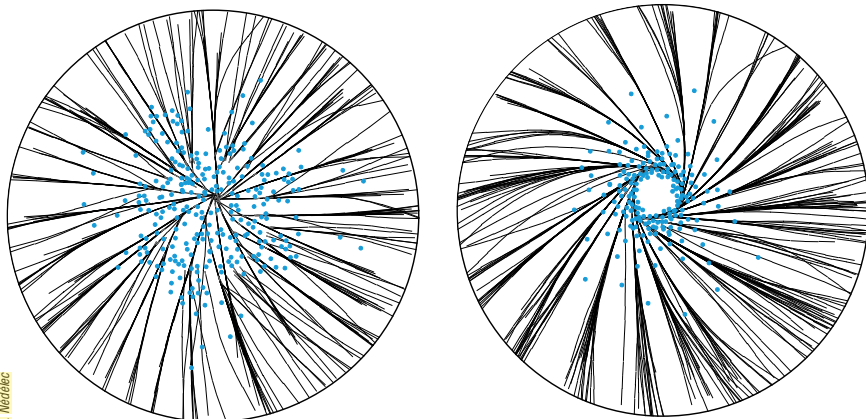
Dans les cellules animales, des petits éléments nommés centrosomes engendrent des asters. Cependant, certaines cellules, notamment les cellules végétales, sont dépourvues de centrosome. Dans ces cellules, la formation des asters semble être la conséquence d'un phénomène d'auto-organisation.

En 1998, à l'École supérieure de physique et de chimie industrielles de Paris, François Nédélec a étudié un mécanisme de formation d'aster. Il a construit un modèle expérimental de la cellule, où trois protéines seulement sont mélangées : la tubuline qui, en se polymérisant, forme les microtubules, la kinésine et la streptavidine.

Dans une cellule qui se divise (ci-contre, en haut), les chromosomes se rassemblent dans le plan équatorial (cercle en pointillé) pendant que des asters de microtubules se forment aux extrémités de la cellule. Ces microtubules, formés de tubuline, entraînent les chromosomes vers les pôles de la cellule. Les microtubules se déplacent les uns par rapport aux autres grâce à des complexes moteurs constitués de streptavidine et de kinésine (ci-contre, au milieu). Les deux «pieds» de la kinésine se meuvent le long du microtubule par une succession de petits pas (ci-contre, en bas).



F. Nédélec



Simulation informatique de la formation d'un aster (à gauche). Les microtubules sont représentées par les traits noirs et les complexes moteurs par des points bleus. À droite, les microtubules longs constituent un vortex, les moteurs sont regroupés au centre.

La kinésine est un moteur protéique bien connu : il a deux «pieds» qui se fixent simultanément sur un microtubule. L'un de ces pieds reste fixe pendant que l'autre pivote de 180 degrés et vient se placer de l'autre côté. À son tour, ce pied reste immobile tandis que l'autre se déplace. Ainsi, «pas à pas», la kinésine se déplace le long d'un microtubule.

La streptavidine lie quatre kinésines et forme ainsi des complexes de moteurs, qui en associant deux microtubules, forment un lien mécanique. Les kinésines appartenant au complexe se meuvent le long des deux microtubules qui se déplacent alors l'un par

rapport à l'autre jusqu'à ce que leurs extrémités se rejoignent. Ainsi, toutes les extrémités des microtubules initialement éparpillées se rassemblent et forment un aster.

Les expériences ont été effectuées dans un espace restreint de la taille d'une cellule et ont confirmé cette mécanique de formation des asters. Quand les microtubules deviennent plus longs que le rayon de la boîte, ils ne peuvent plus se maintenir en aster, et s'arrangent en une nouvelle structure nommée vortex, où les filaments sont disposés en spirale.

F. Nédélec a ensuite modélisé le système. La simulation informatique a repro-

duit les structures obtenues dans les expériences et confirmé les hypothèses retenues. Une telle simulation aide le biochimiste à choisir des conditions expérimentales optimales (par exemple, concentration en tubuline ou en moteurs), mais aussi à explorer l'action de paramètres inaccessibles dans la pratique (vitesse de déplacement des moteurs par exemple). Bien que la simulation prenne en compte des concentrations en microtubules et en moteurs inférieures à celles des expériences, les résultats obtenus sont identiques : les microtubules s'allongent ; des asters, puis des vortex apparaissent.

Les expériences de F. Nédélec sont des versions simplifiées de ce que l'on trouve dans une cellule vivante : la majorité des protéines du squelette des cellules y sont absentes. Cependant, les résultats ont, d'une part, prouvé que des complexes de moteurs qui existent dans toutes les cellules suffisent à expliquer l'apparition d'asters et, d'autre part, explicité comment ces structures se forment. Les complexes de moteurs existent dans toutes les cellules ; ils expliquent à eux seuls la formation des asters, et dans les cellules animales, complètent l'action des centrosomes dans le bon déroulement d'une division cellulaire.

Drôles de mouvements

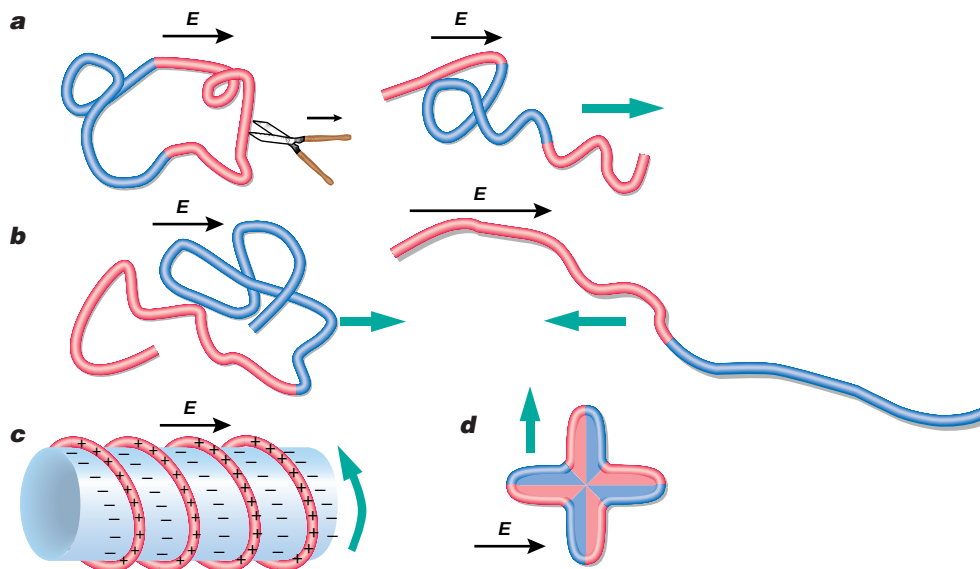
En électrophorèse, la force électrique ne domine pas toujours.

En biologie, l'électrophorèse est une méthode de séparation des protéines, des molécules d'ADN ou des cellules. Elle consiste à mettre en mouvement ces objets électriquement chargés en appliquant un champ électrique.

On admettait que le champ électrique engendre sur l'objet une force à laquelle s'oppose une force de friction visqueuse, proportionnelle à sa vitesse. L'objet acquiert ainsi une vitesse qui dépend du champ électrique appliqué. Le coefficient de friction varie avec la taille de la particule, de sorte qu'après un temps donné, les molécules (pour une charge identique) ont été séparées selon leur taille : les plus petites, pour lesquelles les forces de frottement sont les plus faibles, migrent le plus loin.

Nous montrons que cette description classique n'explique pas toujours l'électrophorèse. Pour rendre compte du mouvement des particules, on doit prendre

en compte des effets plus fins, tels la répartition géométrique des charges électriques. En particulier l'absence de déplacement d'une particule ne signifie pas que cette dernière est neutre.



Des polymères chargés sont plongés dans une solution saline. Les parties rouges sont chargées positivement en surface, les parties bleues, négativement. Soumis à un champ électrique, ces brins de polymères ont un déplacement (flèches vertes) qui dépend de la répartition des charges électriques, car les polymères positivement chargés sont entourés par un excès d'ions négatifs présents dans la solution.