

souris dépourvues de ce gène ont des membres très courts, qui ne se développent correctement ni selon l'axe antéro-postérieur ni selon l'axe proximo-distal.

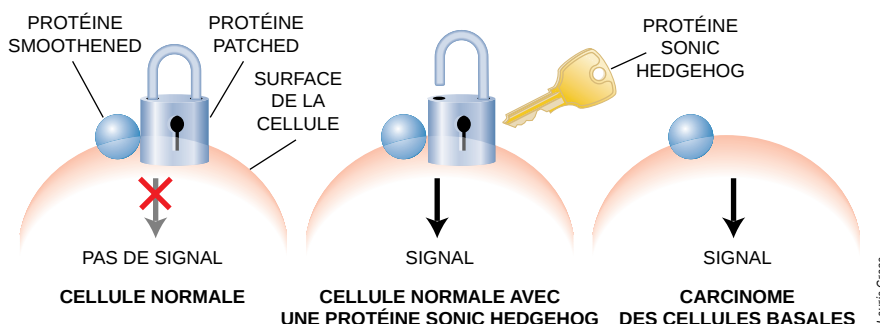
Les souris qui ne produisent pas la protéine Sonic hedgehog présentent d'autres déficits : dans le cerveau et dans la moelle épinière, la protéine indique aux cellules nerveuses primitives de devenir soit des neurones moteurs, soit des neurones sensoriels. Ainsi, les souris dépourvues du gène *Sonic hedgehog*, en plus de leurs pattes trop courtes, n'ont qu'un seul œil et une grave malformation du cerveau, une holoprosencéphalie : le cerveau antérieur n'est pas divisé en deux lobes. Ainsi, le développement normal de neurones moteurs et sensoriels, la formation des deux yeux et celle d'un cerveau bilobé dépendent de l'activité de la protéine Sonic hedgehog dans le tube neural – le précurseur du système nerveux central de l'adulte – et dans les cellules sous-jacentes.

Chez l'homme, l'holoprosencéphalie est l'anomalie congénitale du cerveau la plus fréquente. Elle survient généralement de façon sporadique, mais, parfois aussi, c'est une maladie héréditaire. Le degré d'holoprosencéphalie varie notablement selon les personnes : certaines ont des déficiences cognitives légères, d'autres un handicap grave, et des déformations du squelette du crâne et de la face.

Des mutations inactivant le gène *Sonic hedgehog* sont responsables de certaines formes sporadiques et héréditaires d'holoprosencéphalie. En l'absence d'une protéine Sonic hedgehog fonctionnelle, qui détermine l'axe dorso-ventral du cerveau en développement, les tissus cérébraux et oculaires ne forment pas de structures bilatérales.

Protéines hedgehog et cancer

Qu'un gène, tel *Sonic hedgehog*, intervenant dans la régulation du développement soit responsable de malformations n'a rien d'étonnant. En revanche, les biologistes ont découvert avec surprise des relations entre ce gène et le cancer. La protéine Sonic hedgehog est une protéine de signalisation : elle se lie à une protéine de surface des cellules basales de l'épithélium qui est impliquée dans le déclenchement de carcinomes, des cancers de la peau.



4. LA PROTÉINE SONIC HEDGEHOG active une protéine nommée Patched, qui, à son tour, module l'activité d'une autre protéine, nommée Smoothed ; cette dernière envoie des signaux de croissance à des cellules cutanées. Dans les carcinomes des cellules basales, la protéine Patched est absente ou non fonctionnelle, ce qui permet aux cellules de la peau de se multiplier jusqu'à former des tumeurs.

La plupart des molécules interagissent avec leurs cellules cibles en se fixant à des protéines de surface, nommées récepteurs. La fixation de ces molécules sur leurs récepteurs spécifiques déclenche, dans les cellules, une série de réactions qui conduit à l'activation ou à l'inhibition de certains gènes.

Les récepteurs de la protéine Sonic hedgehog sont constitués de deux sous-unités : l'une, Smoothed, transmet les signaux vers l'intérieur des cellules, et l'autre, Patched, empêche Smoothed d'agir. Lorsque la protéine Sonic hedgehog se fixe sur Patched, la sous-unité de signalisation Smoothed est activée. Néanmoins, dans des cellules dont le génome muté les empêche de fabriquer des protéines Patched fonctionnelles, la protéine Smoothed est activée en permanence, comme si la protéine Sonic hedgehog inondait sans fin les cellules. Toutefois, on ignore encore comment Sonic hedgehog intervient dans le développement normal de la peau et comment la signalisation ininterrompue de Smoothed rend les cellules basales tumorales.

Le carcinome des cellules basales est un cancer de l'épiderme ou des cellules qui tapissent les follicules pileux ; il résulte souvent de mutations provoquées par une surexposition aux rayonnements solaires ultraviolets. Un cancer se déclenche quand les deux exemplaires du gène *Patched* sont mutés dans les cellules de follicules pileux. Ces mutations peuvent apparaître après la naissance, mais certaines personnes naissent avec une mutation dans l'un des deux exemplaires, ce qui augmente les risques de carcinome des cellules basales, puisqu'une seule mutation dans l'autre exemplaire suffit alors à déclencher la maladie. Le carcinome des cellules basales se traite bien, mais les récurrences sont fréquentes.

Si l'on parvenait à bloquer l'activité de la protéine Smoothed, on réussirait à prévenir ces cancers.

A posteriori, le rôle de la protéine Sonic hedgehog dans les cancers n'est pas surprenant : les biologistes moléculaires ont montré que les mécanismes du développement et ceux du cancer se ressemblent souvent. Ainsi, les facteurs de la régulation de la croissance cellulaire et du développement chez l'embryon interviennent aussi chez l'adulte. Lorsque, chez l'embryon, les gènes codant ces facteurs sont mutés, des malformations de naissance surviennent ; lorsque ces mutations apparaissent chez l'adulte, des tumeurs risquent de se développer.

La surprise vient plutôt de la variété des effets de la protéine Sonic hedgehog. Le gène *Sonic hedgehog* est apparu il y a longtemps : tant la drosophile que les vertébrés utilisent de plusieurs façons les protéines codées par ce gène et par d'autres gènes du développement. Une fois qu'une voie de signalisation moléculaire est tracée, la nature trouve souvent différentes façons de l'utiliser. L'un des thèmes récurrents de la symphonie de la vie pourrait être la participation de la protéine Sonic hedgehog...

Robert RIDDLE est professeur à la Faculté de médecine de Pennsylvanie ; il a travaillé dans le laboratoire que dirige Clifford TABIN à la Faculté de médecine de Harvard.

Scott F. GILBERT, *Developmental Biology*, 5^e édition, Sinauer Associates, 1997.

Neil SHUBIN, Cliff TABIN et Sean CARROLL, *Fossils, Genes and the Evolution of Animal Limbs*, in *Nature*, vol. 388, pp. 639-648, 14 août 1997.

John GERHARD et Marc KIRSCHNER, *Cells, Embryos and Evolution*, Blackwell Science, 1998.

Mesures et information

JACQUES OKSMAN

*Comment connaître des grandeurs qui ne sont pas directement observables ?
En les déduisant d'observations auxquelles elles sont reliées par des modèles.*

Un conducteur qui aborde une agglomération ralentit. Il adapte la vitesse de son véhicule en se fondant sur les indications de son compteur de vitesse. Ce dernier est une interface entre le monde physique, le véhicule en mouvement, et le monde de la décision, le conducteur. Cette interface réalise une mesure.

Dans notre vie quotidienne, la mesure évite que nous nous trompions trop souvent. En science, elle permet de corroborer ou d'infirmer des hypothèses ou des modèles de la réalité. Ainsi, à la fin du XIX^e siècle, la théorie de la relativité restreinte est née quand on a mesuré que la vitesse de la lumière était constante dans des repères en mouvement les uns par rapport aux autres.

La mesure est une recherche de la connaissance quantitative de la réalité, fondée sur l'observation de celle-ci. Toutefois, cette observation n'est pas toujours aussi directe que pour la vitesse d'un véhicule, et la « mesure » n'est pas restreinte à l'« observation » : dans cet article, nous nommons « mesure » toute opération visant à l'obtention d'une certaine quantité d'information.

Industriellement, la mesure est évidemment importante. Par exemple, les industriels qui déposent du zinc sur des tôles d'acier pour les protéger de la corrosion souhaitent obtenir une couche la plus uniforme possible, d'une part parce qu'une minceur excessive est source de défauts, et, d'autre part, parce qu'une épaisseur excessive est source de gaspillage et de coût. Afin de régler le dépôt, on doit en permanence mesurer l'épaisseur de la couche. Un procédé classique consiste à observer les valeurs de l'impédance d'une bobine électrique placée en regard de la tôle (voir la

figure 1). Alimentée par un courant alternatif, la bobine crée dans le zinc et dans l'acier des courants électriques dits « courants de Foucault », du nom du physicien français Léon Foucault (1819-1868) ; ces courants agissent en retour sur la bobine : pour une fréquence donnée du courant d'alimentation, l'impédance de la bobine (qui caractérise son comportement électrique) dépend de la répartition des courants de Foucault et, donc, de l'épaisseur du zinc.

Toutefois, dans les conditions industrielles, ni la température du zinc (dont dépend sa résistivité) ni la distance entre la tôle et la bobine ne sont connues avec précision. Or, les variations de ces deux dernières grandeurs ont, sur les impédances, des conséquences supérieures à celles qui sont créées par les variations de l'épaisseur du zinc. On doit alors considérer comme inconnues l'épaisseur du zinc, bien sûr, mais aussi sa résistivité et la distance entre la bobine et la tôle.

Comment mesurer l'épaisseur du zinc ? On doit d'abord modéliser le système physique, c'est-à-dire écrire les relations entre les inconnues et les valeurs de l'impédance de la bobine à différentes fréquences : c'est le problème direct. Puis on cherche quelles valeurs des inconnues sont associées aux valeurs de l'impédance qui ont été mesurées : c'est le problème inverse.

En recherche comme dans l'industrie, on doit souvent chercher ainsi des valeurs de grandeurs inconnues à partir de l'observation d'autres grandeurs et de la connaissance de la relation qui existe entre ces inconnues et les observations. Par exemple, en prospection pétrolière, on souhaite souvent connaître la quantité de pétrole présente dans

un gisement, alors que l'on ne peut observer des grandeurs (des résistances électriques, par exemple) que dans un puits (voir la figure 2). Le contrôle non destructif de canalisations s'effectue souvent par sondage aux ultrasons ou analyse par courants de Foucault : on cherche les caractéristiques géométriques d'éventuelles fissures en analysant des signaux mécaniques ou électriques. Enfin, les instituts de sondage, pour connaître les opinions d'une population, n'en interrogent qu'une partie, puis déduisent de ces observations les pourcentages cherchés. Afin de résoudre de tels problèmes, de nombreuses équipes mettent au point des méthodes générales d'exploration des problèmes inverses. Nous avons notamment trouvé des méthodes qui résolvent les problèmes « mal posés » par un choix pertinent du modèle utilisé.

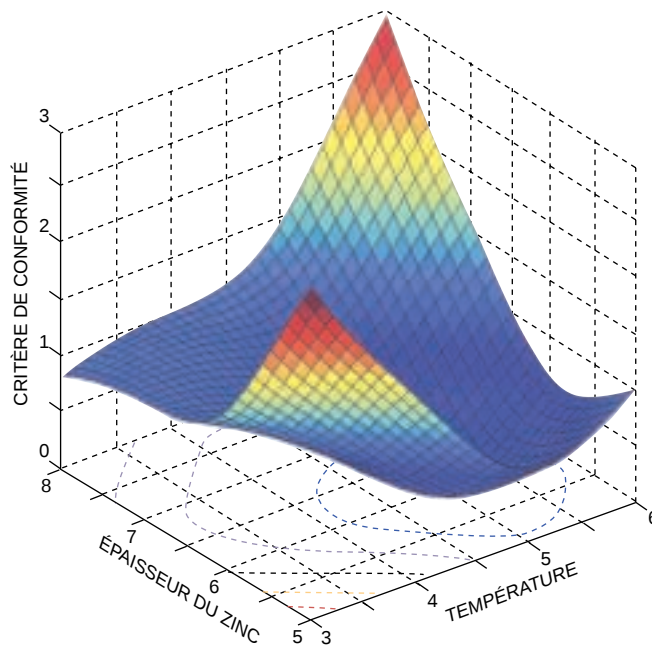
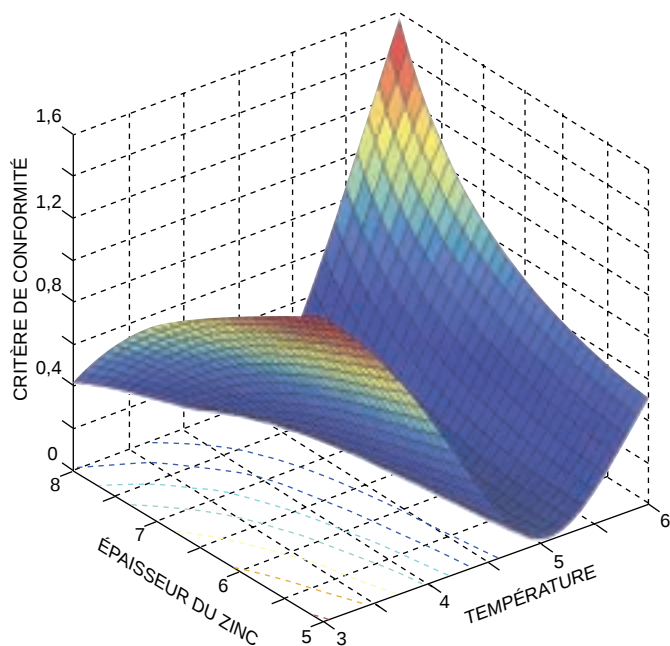
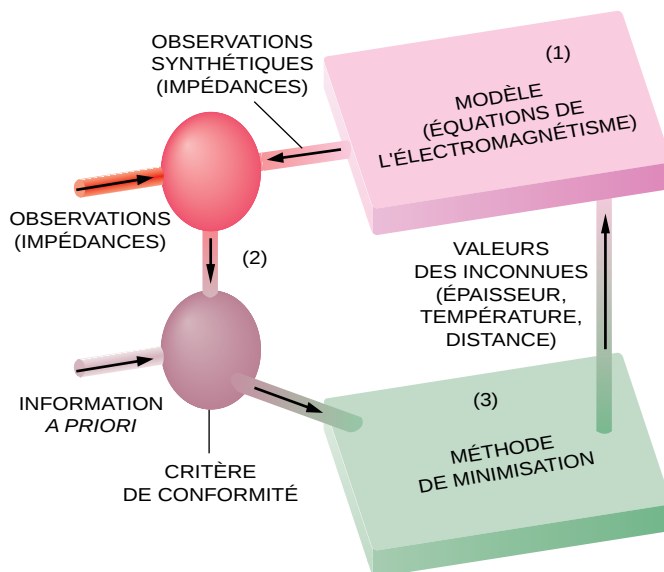
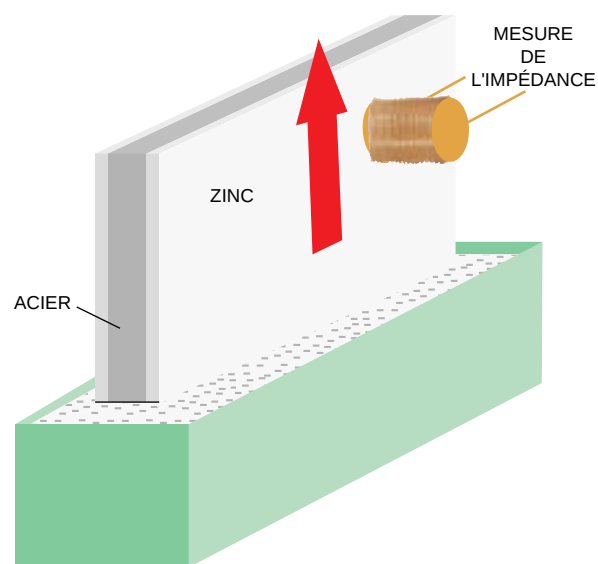
Des mesures généralisées

Dans tous les exemples précédents, les mesures sont indirectes, mais elles s'apparentent à la simple mesure d'une longueur à l'aide d'un double décimètre : l'objectif est toujours d'extraire de la réalité une ou plusieurs valeurs de grandeurs. La démarche générale de mesure consiste à chercher les valeurs des inconnues les plus proches de la réalité à l'aide d'un modèle direct de la réalité, c'est-à-dire d'une relation entre des inconnues et des grandeurs observables (dire, par exemple, que la différence de potentiel aux bornes d'une résistance électrique est proportionnelle au courant qui traverse la résistance exprime un modèle de la réalité). Cette démarche se nomme « inversion », puisqu'il s'agit d'inverser la relation directe.

Ainsi, dans le cas du dépôt de zinc; en nous fondant sur la théorie de l'électromagnétisme, nous obtenons assez facilement des équations qui expriment l'impédance de la bobine à une fréquence donnée en fonction des trois inconnues, l'épaisseur, la température et la distance. On peut ainsi calculer les

valeurs de l'impédance pour toutes les valeurs possibles des inconnues. Il suffirait alors, en principe, de chercher pour quelles valeurs des inconnues l'impédance calculée est la plus proche de l'observation. Malheureusement, en pratique, cette méthode donne une infinité de valeurs pour l'épaisseur.

Dans de nombreux autres cas, l'inversion est ainsi compliquée, en particulier par l'incertitude des observations et de la modélisation. La diversité des exemples que nous traitons nous a conduits à mettre au point une démarche générale de mesure, qui permet de réaliser l'inversion en tenant compte de l'in-



1. COMMENT MESURER L'ÉPAISSEUR de zinc déposé sur une tôle d'acier dans une cuve de galvanisation (en haut, à gauche)? Quand on enregistre l'impédance (le comportement électrique) d'une bobine d'induction qui est parcourue par un courant électrique, on obtient un signal qui dépend de l'épaisseur du zinc, mais aussi de la distance entre la bobine et la tôle, et de la température, mal connues. On doit donc chercher les valeurs de ces trois inconnues. On calcule d'abord l'impédance de la bobine pour toutes les valeurs possibles des trois inconnues. Les valeurs de ces inconnues correspondant à une observation donnée sont celles pour lesquelles une «distance» (nommée critère de conformité aux observations) entre l'impédance calculée et l'impédance observée est minimale. Toutefois, à cause de l'incertitude sur les observations, cette méthode fournit une infinité de valeurs (en bas, à gauche, on n'a représenté, par commodité, le critère de conformité qu'en

fonction de deux des trois inconnues ; les unités sont arbitraires) : le critère de conformité est minimal pour une infinité de valeurs de l'épaisseur, qui correspondent à la «vallée» centrale. En choisissant convenablement les fréquences auxquelles on mesure l'impédance de la bobine, on peut toutefois obtenir que le critère de conformité ne présente plus qu'un seul minimum (en bas, à droite). Cet exemple illustre la méthode générale de mesure exposée dans l'article (en haut, à droite) : (1) avec un modèle du système physique étudié, on calcule les observations correspondant à des valeurs arbitraires des inconnues (l'épaisseur, la distance et la température) ; (2) on calcule un critère de conformité entre ces observations synthétiques et les observations réelles, complété de l'information a priori dont on dispose sur les observations ; (3) on recherche les valeurs des inconnues qui minimisent ce critère de conformité, puis on répète l'opération.