

Plantes transgéniques purifiées

Pour sélectionner les plantes transgéniques qui ont incorporé le gène que l'on souhaite y introduire, on adjoint à ce dernier un gène de résistance aux antibiotiques : en présence de ces antibiotiques, seuls résistent les plants qui ont intégré le gène de résistance à l'antibiotique et, par conséquent, le gène d'intérêt. Toutefois ce gène de résistance aux antibiotiques inquiète, car on redoute sa dissémination dans l'environnement. Une équipe de l'Université Rockefeller a remplacé ce gène de résistance par un gène codant une enzyme qui participe à la synthèse de l'hormone de croissance des plantes. Au même stade de développement, les tout jeunes plants modifiés ont des rejets, ceux qui n'ont pas incorporé le gène sélectionné n'en ont pas.

Virus gelés

Des virus piégés dans les glaces arctiques y dorment depuis la nuit des temps. Un réchauffement notable de la température de la Terre entraînerait la fonte des glaces et, par conséquent, la libération possible de virus que l'homme n'a jamais côtoyés et qui seraient potentiellement très dangereux. Cette crainte est née de la découverte d'un virus de plante, commun aujourd'hui, dans une carotte glaciaire prélevée au Groenland et qui couvrirait une période d'environ 140 000 ans.



Transportés par l'air ou par l'eau, des virus seraient piégés dans les glaces. Dans la glace, leur évolution est figée. Cela expliquerait que des souches apparemment «invariables» réapparaissent en divers points de la Terre : la fonte régulière de la glace au voisinage des pôles libérerait des virus emprisonnés ; emportés par les eaux, ils réinfecteraient une nouvelle région du monde.

Dépollution par les algues

Les algues peuvent absorber des métaux lourds dissous dans les rejets industriels. Séchées puis broyées, les algues sont conditionnées en granulés, bon marché. Mélangés à l'effluent à traiter, ces granulés absorbent jusqu'à plusieurs dizaines de grammes de métaux lourds par kilogramme de granulés. Après saturation, ils sont régénérables plusieurs fois et incinérables en fin de cycle. Une solution écologique!

Anti-inflammatoires de demain ?

Une nouvelle classe d'inhibiteurs enzymatiques.

La vie est un équilibre délicat : chaque réaction biologique est régulée de sorte que la quantité de substance produite reste confinée dans une fourchette «normale». Les enzymes jouent un rôle essentiel dans cette surveillance de la normalité : elles dégradent les molécules, dès qu'elles sont en excès. Simultanément, de multiples inhibiteurs régulent l'activité des enzymes elles-mêmes. Joëlle Vidal, dans l'équipe d'André Collet, à l'École normale supérieure de Lyon, et l'équipe de Michèle Reboud-Ravaux, à l'Institut Jacques Monod, à Paris, ont conçu, synthétisé et testé une nouvelle classe d'inhibiteurs enzymatiques, les alpha-hydrazinopeptides. Ils ont pour cible l'élastase leucocytaire humaine, une enzyme impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires, telles que l'emphysème pulmonaire, la bronchite chronique, l'arthrite rhumatoïde ou encore le psoriasis.

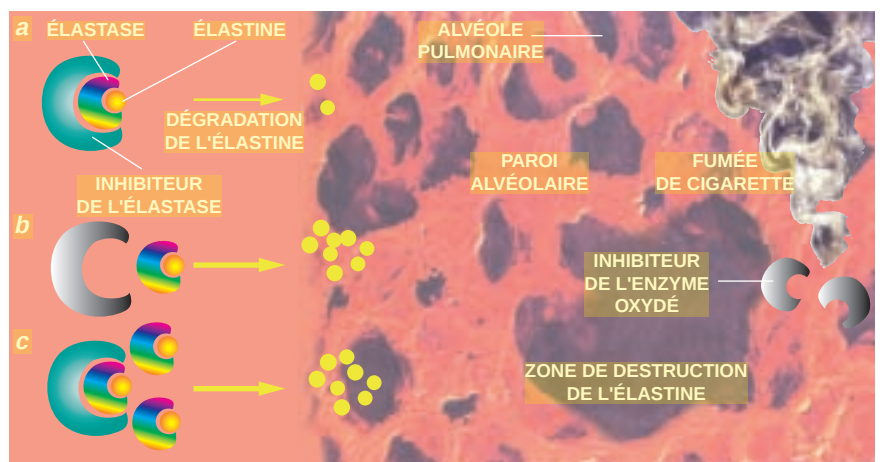
Dans l'organisme, les protéines sont dégradées par des enzymes, les protéases, lesquelles sont contrôlées par des inhibiteurs spécifiques qui évitent une suractivité des protéases et, par conséquent, des dégradations excessives des protéines. Parfois, les protéines sont exagérément dégradées, car les protéases sont trop actives en raison d'un

manque d'inhibiteur : ou bien un gène codant l'inhibiteur est muté, et ce dernier n'est pas produit ou est inactif ; ou bien l'inhibiteur est produit, mais sa structure est modifiée, et il est partiellement inactivé ; ce défaut d'inhibition d'une enzyme est responsable de plusieurs réactions inflammatoires.

L'élastase leucocytaire humaine est une enzyme véhiculée par des globules blancs. Elle est située dans les lysosomes, des organites qui constituent l'appareil digestif des cellules. Dans les conditions physiologiques normales, l'élastase, qui reste localisée dans les lysosomes, participe à l'élimination des cellules infectées ou anormales, mais lors de certaines inflammations, elle est excrétée des lysosomes et libérée sur le lieu de l'inflammation.

Son activité est modulée de deux façons : comme les lysosomes sont des vésicules isolées du reste des constituants cellulaires, l'élastase n'agit, normalement, que dans ces compartiments. Quand il lui arrive de quitter les lysosomes, elle passe dans le sang, et son activité y est contrôlée par son inhibiteur naturel, l'alpha-1 PI, et par des inhibiteurs tissulaires, qui agissent localement. Le large spectre d'action de l'élastase lui permet de dégrader différentes molécules, telles que des immunoglobulines (des anticorps) et des constituants de la matrice extracellulaire, l'élastine notamment.

Ainsi, on sait que dans l'emphysème pulmonaire, le gène codant l'inhibiteur principal de l'élastase, l'alpha-1-PI, est parfois muté ; la concentration plasmatique de cet inhibiteur diminue, de sorte que l'élastase est trop active et



La protéine élastine est dégradée par l'enzyme élastase leucocytaire humaine, dont l'activité est contrôlée par l'inhibiteur de l'élastase (a). Normalement la dégradation de l'élastine est limitée. Lorsque l'inhibiteur est inefficace (b, en gris), la réaction de dégradation de l'élastine s'emballe et les produits de dégradation de l'élastine (en jaune) s'accumulent. C'est également le cas lorsque l'inhibiteur est actif, mais que l'enzyme est présente en trop grande quantité (c). La paroi (en rouge orangé) des alvéoles pulmonaires (en gris) est alors détruite, de sorte que la surface disponible pour les échanges gazeux diminue. Les personnes ont alors des difficultés respiratoires. La fumée de cigarette oxyde l'inhibiteur, accélérant encore le phénomène.

dégrade à l'excès l'élastine, présente dans la paroi des alvéoles pulmonaires. La surface alvéolaire totale diminue et, par conséquent, les échanges gazeux sont perturbés : les malades ont des difficultés respiratoires. La fumée de tabac aggrave la situation en oxydant l'inhibiteur α_1 -PI, ce qui l'inactive.

Dans le cas de la mucoviscidose, les infections bactériennes (notamment par *Pseudomonas aeruginosa*) sont fréquentes ; la concentration en inhibiteur est normale, mais c'est un excès d'enzyme destructrice qui est en cause : en réaction à une telle infection, certaines cellules immunitaires produisent de l'élastase, à laquelle s'ajoute l'élastase libérée par la bactérie, qui est proche de l'enzyme humaine.

Enfin, l'élastase leucocytaire joue également un rôle dans les mécanismes d'invasion tumorale et de dissémination des métastases, en activant d'autres enzymes qui dégradent, elles aussi, la matrice extracellulaire ; n'étant plus bloquées dans un réseau semi-rigide, les cellules tumorales peuvent migrer vers d'autres sites.

Aujourd'hui, la seule parade face à un emphysème pulmonaire d'origine génétique consiste à administrer de l'inhibiteur naturel extrait du plasma. Toutefois ce traitement est onéreux. C'est pourquoi plusieurs équipes recherchent des inhibiteurs de synthèse. Ainsi, les chimistes de Lyon ont modifié la structure d'un peptide cible de l'élastase leucocytaire humaine et ont remplacé un des six acides aminés par un analogue dérivé de l'hydrazine ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$). Grâce à l'élaboration de nouveaux réactifs, cette substitution s'effectue aisément et transforme la liaison peptidique CO-NH en une liaison CO-NHNH : on obtient des pseudopeptides, nommés hydrazinopeptides.

M. Reboud-Ravaux et ses collègues ont testé, *in vitro*, l'activité des différents hydrazinopeptides obtenus sur de l'élastase purifiée. Ils sont tous reconnus par la protéase et s'y fixent, mais ils ne sont pas tous dégradés : selon la place occupée par l'acide alpha-hydraziné, les pseudopeptides sont coupés par l'enzyme ou restent intacts. Les hydrazinopeptides qui ne sont pas dégradés bloquent le site actif de l'enzyme : ce sont des inhibiteurs de l'élastase.

Les hydrazinopeptides sont-ils les anti-inflammatoires de demain ? Le passage des tests *in vitro* aux tests *in vivo* reste toujours une étape cruciale et imprévisible. Toutefois, cette nouvelle méthode de préparation d'inhibiteurs enzymatiques offre aux pharmacologues toute une palette de molécules dont l'activité biologique reste à découvrir.

Marie-Thérèse LANDOUSY

Lacs ou océans ?

La surface de Titan, un satellite de Saturne, comprend des zones sombres qui seraient des lacs de matériau organique liquide.

Le 18 août 1999, le véhicule spatial *Cassini-Huygens* a profité de l'attraction terrestre pour être accéléré en direction de Saturne. En 2004, la sonde *Huygens* se séparera de *Cassini* et plongera dans l'atmosphère de Titan, le plus gros satellite de Saturne. Y trouvera-t-elle des lacs ou des océans d'éthane et de méthane, comme le pensent les planétologues ? Dès aujourd'hui, à l'aide du télescope *Keck*, des astronomes américains ont obtenu des images de haute résolution de Titan où l'on distingue des motifs sombres, caractéristiques de lacs d'hydrocarbures.

Malgré des siècles d'observation, Titan demeure l'un des objets les plus mystérieux du Système solaire. Avec un diamètre angulaire de 0,8 seconde d'angle, Titan est une planète difficile à observer : c'est la plus petite taille observable en raison de la turbulence atmosphérique et, par conséquent, toutes les observations faites jusqu'à aujourd'hui mesuraient uniquement des propriétés de l'ensemble du disque de Titan.

Comme celle de la Terre, l'atmosphère de Titan est principalement constituée d'azote, mais elle comprend aussi du méthane, de l'hydrogène et, peut-être, de l'argon. Lorsque les sondes *Voyager* passèrent à proximité, dans les années 1980, tout ce qu'elles distinguèrent fut une couche de brume orangée au sommet de l'atmosphère.

La mince couche de brume qui masque Titan résulte de réactions photochimiques du méthane atmosphérique :



Image de Titan prise par la sonde *Voyager 2*. Une brume opaque, au sommet de l'atmosphère, cache la surface.