

Une minimouche

La mutation d'un gène montre que la croissance et la prolifération cellulaire sont indépendantes.

Chez certaines espèces de fourmis, lorsqu'une colonie devient trop importante, elle se scinde en deux et chacun des groupes prend possession d'un nouveau domaine. Cependant, en deçà d'un nombre critique d'individus, le groupe reste uni. Après des expériences sur les levures, les biologistes pensaient que toutes les cellules ont un comportement similaire : elles déclenchent le processus de division, nommée mitose, seulement après avoir atteint une taille critique. Or, Jacques Montagne, de l'Institut Friedrich Miescher, à Bâle, a montré que l'absence d'une protéine, nommée S6 kinase, déclenche, chez la drosophile, la division des cellules avant qu'elles n'aient la taille normale : les mécanismes de croissance et de division sont indépendants, l'un pouvant être perturbé sans que l'autre le soit.

La S6 kinase, présente également chez les mammifères, est une enzyme qui active la synthèse des ribosomes, c'est-à-dire des petits éléments cellulaires qui fabriquent toutes les protéines nécessaires à un organisme. Lorsque la S6 kinase est présente, les ribosomes et les protéines sont synthétisés en quantité suffisante, et les cellules croissent normalement jusqu'à avoir la taille nécessaire pour se diviser. Que se passe-t-il lorsque la S6 kinase est absente ?

J. Montagne a créé des mouches où le gène codant la S6 kinase est inactivé par une mutation : la plupart des insectes meurent pendant le stade

larvaire. Cependant, quelques-uns survivent jusqu'à l'âge adulte. Tandis qu'une drosophile normale se développe en neuf jours, ces drosophiles ont une croissance qui dure cinq jours de plus, et elles ont une taille réduite d'environ 40 pour cent par rapport à une mouche normale.

Un examen au microscope des cellules des ailes et des yeux a révélé que l'organisme est plus petit, car toutes les cellules de l'organisme sont réduites. Les insectes porteurs de la mutation sont des copies réduites des mouches normales ; cependant, ils ont autant de cellules que les insectes normaux (voir la figure). Malgré l'absence de S6 kinase, les drosophiles parviennent à se développer grâce aux ribosomes synthétisés en infime proportion et, surtout, à ceux hérités de l'ovocyte maternel, qui se répartissent à mesure du développement dans toutes les cellules de l'organisme.

Après l'observation des cellules d'une mouche adulte, J. Montagne a vérifié que la mutation a déjà des conséquences au cours du développement : il a observé des groupes de cellules, nommés disques imaginaux, situés à l'intérieur de la larve, qui formeront les ailes de l'insecte après la métamorphose. Les disques imaginaux présentent le même aspect en cercles concentriques (voir la figure ci-dessus) ; cependant, ceux des drosophiles porteuses de la mutation sont plus petits que ceux des drosophiles normales. De plus, les cellules des premiers sont également plus petites que celles des seconds, dans les mêmes proportions que les cellules des mouches adultes. C'est bien la preuve que la S6 kinase commande la taille des cellules.

La mise en évidence de l'action d'une enzyme sur la taille des cellules constitue un pas vers l'élucidation des mécanismes toujours inconnus par lesquels un organisme ou un organe «sait» qu'il a atteint sa taille normale.

BRÈVES

Métrie ou pas métrie

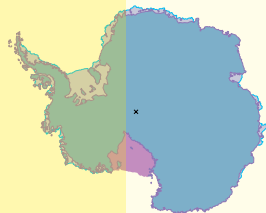
Dans son film *Brazil*, le cinéaste Terry Gilliam décrit des techniciens incapables de réparer une maison en raison d'un changement d'unités de mesure intervenu quelque temps plus tôt. La réalité dépasse parfois la fiction : c'est pour une erreur d'unités que le satellite de la NASA *Mars Climate Orbiter* a percuté la surface martienne le 23 septembre dernier. Une équipe de la Société *Lockheed Martin*, principal artisan de la sonde, a transmis des données exprimées en unités anglo-saxonnes (pieds, pouces, etc.) aux ingénieurs chargés de la navigation de la sonde, qui, eux, ont utilisé les unités du système international. Avant de penser à la mondialisation du commerce, pensons à la mondialisation des unités, entre les pays, et aussi entre les sociétés.

Ebola, es-tu là ?

Depuis 1976, les épidémies de fièvres hémorragiques dues au virus *Ebola* se manifestent de façon épisodique en Afrique centrale. Un tel comportement nécessite l'existence d'un «réservoir» où le virus se terre ; l'agent pathogène contamine l'homme au cours de contacts – directs ou indirects – occasionnels. Jusqu'à présent, les épidémiologistes situaient ce réservoir au cœur de la forêt équatoriale. Or, une équipe de l'Institut Pasteur a découvert des traces de ce virus chez des rongeurs et des musaraignes vivant à la périphérie des forêts, en bordure de la savane. Ce ne sont pas encore les réservoirs, mais ils pourraient nous y conduire.

Ainsi fond, fond,...

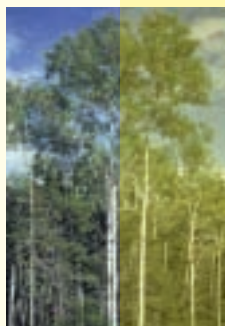
Le niveau de la mer remontera de six mètres... dans 7 000 ans lorsqu'en Antarctique, la banquise de Ross, qui s'étend sur la mer sur 1 000 kilomètres de longueur et 800 kilomètres de largeur (en rose sur la carte de l'Antarctique), se sera décrochée. L'équipe de Howard Conway, de l'Université de Washington, a établi cette prévision après avoir modélisé les courants internes de la calotte glaciaire d'après des données enregistrées par un satellite, et après avoir étudié le passé géologique des glaces et des terres qui bordent la calotte. Ils ont ainsi retracé le recul de la calotte et estimé, par extrapolation, la date de sa disparition.



L'absence de l'enzyme S6 kinase réduit la taille d'une drosophile adulte (à droite) d'environ 40 pour cent par rapport à une mouche normale (à gauche). Elle entraîne également la réduction des organes en cours de développement, tels les disques imaginaux, qui forment les ailes après la métamorphose (voir en haut). Sans influencer sur la prolifération, la mutation réduit la taille des cellules qui se divisent avant d'atteindre leur taille normale.

Un pauvre peuplier

La fabrication du papier à partir du bois est polluante, car elle nécessite l'élimination d'une substance indésirable, la lignine, qui confère au bois sa rigidité. En inhibant la synthèse d'une enzyme indispensable à la formation de lignine, une équipe du Centre de recherche sur les biotechnologies végétales, à Houghton, a créé des peupliers transgéniques dont la quantité de lignine est réduite de 40 pour cent par rapport aux arbres non modifiés. Une telle modification génétique d'espèces à



fort potentiel économique, tels l'eucalyptus et le pin, satisfera l'industrie papetière et les écologistes.

Hypernovae

Le débat sur l'origine des sursauts gamma cosmiques est-il sur le point de s'achever? Après 20 ans d'observations et de travaux, les astronomes savent que ces éclairs de rayonnement gamma qui déchirent le ciel proviennent de galaxies qui entourent la nôtre, mais les avis restaient partagés sur l'événement initiateur : s'agissait-il de la coalescence de deux étoiles à neutrons ou de supernovae particulièrement puissantes, des hypernovae. Pour le sursaut du 26 mars 1998, la balance pencherait en faveur de la seconde hypothèse. Des astronomes ont observé que l'émission résiduelle dans le visible, qui a suivi le sursaut gamma, correspond à la courbe de lumière d'une supernova.

Détecteurs supersensibles

Comment suivre la piste d'un terroriste? En détectant des résidus d'explosifs ou d'agents biologiques. Grâce à une méthode de détection des molécules 100 fois plus sensible que les précédentes, les chimistes identifient des quantités infimes de molécules. L'identification est fondée sur la spectroscopie : les molécules absorbent la lumière d'une façon qui révèle leur nature. Malheureusement, lorsque les molécules sont rares, les interactions avec la lumière le sont aussi. Andrew Pipino, de l'Institut américain des standards et de la technologie, utilise un minuscule cube creux de silice. Un rayon laser y pénètre et y reste piégé, car il rebondit sur les faces internes du cube : il traverse ainsi 100 000 fois le cube, où sont placées les molécules à identifier. Grâce à cette méthode, la détection d'une molécule unique devient envisageable.

Prévention miracle?

Chez le rat, un laxatif usuel est un puissant agent contre le cancer du côlon.

Certains aliments favoriseraient l'apparition de cancers, d'autres les préviendraient. Ce qui fut longtemps une «croyance» semble de plus en plus solidement étayé. Nous avons étudié l'effet de la nourriture sur la survenue de cancers chez le rat, et cette étude nous a conduit à une découverte inattendue : le polyéthylène glycol utilisé, notamment, comme laxatif serait un traitement préventif du cancer du côlon.

Les molécules de polyéthylène glycol sont constituées d'un enchaînement de monomères d'oxyde d'éthylène, et ont pour formule $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$, où n est compris entre 2 et 500 : ce sont des polymères hydrophiles. Le polyéthylène glycol n'est pas du tout toxique, et il est utilisé comme additif alimentaire : on en ajoute un peu aux glaces pour en améliorer la consistance. Il n'est pas absorbé par l'intestin, ni fermenté par la flore du côlon. Le polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire égal à 4 000 sert de laxatif doux. On l'utilise aussi à forte dose pour préparer l'intestin avant une coloscopie.

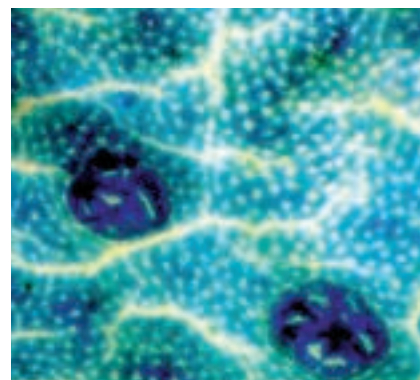
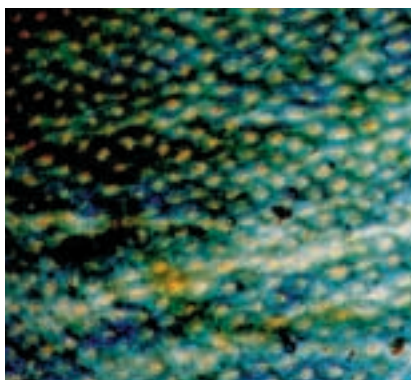
Si le cancer du poumon est le plus meurtrier chez les fumeurs, le cancer du côlon est le plus fréquent chez les non fumeurs. Aujourd'hui, plusieurs équipes recherchent s'il existe un aliment qui jouerait, dans le cancer du côlon, le rôle de la cigarette dans le cancer du poumon. Nous avons nourri des rats avec des régimes très riches en viandes, notamment en bacon grillé. Nous pensions, *a priori*, que le bacon, gras et contenant des nitrosamines cancérigènes, favoriserait

la croissance des tumeurs du côlon chez le rat. Or, nous avons découvert qu'au contraire, plus les rats mangent de bacon, moins vite les tumeurs de leur côlon grossissent. Nous avons alors émis l'hypothèse – la seule qui nous parut sensée – que le bacon, très salé, oblige les rats à boire beaucoup. Une forte consommation d'eau protégerait-elle contre le cancer du côlon? Des enquêtes récentes semblent confirmer, chez l'homme, cette première découverte.

Nous avons cherché si l'eau protégeait en favorisant l'excrétion fécale. Nous avons injecté à des rats un puissant agent cancérigène spécifique du côlon, l'azoxyméthane. On constate, un mois après l'injection, l'apparition de minuscules lésions, des microadénomes, sur la muqueuse du côlon. Plusieurs mois plus tard, les microadénomes ont grossi, et certains peuvent donner une tumeur nommée polype, ou un cancer.

Nous avons alors traité une partie des rats par un laxatif, le polyéthylène glycol : nous avons ajouté du polyéthylène glycol à la nourriture des rats pendant trois mois, en commençant une semaine après l'administration de l'agent cancérigène. Au bout de ces trois mois, les rats traités au polyéthylène glycol avaient 100 fois moins de gros microadénomes, et 20 fois moins de petits microadénomes, que les rats témoins qui n'avaient pas reçu de polyéthylène glycol.

Dans ce modèle, le polyéthylène glycol est dix fois plus efficace que tous les agents déjà testés. Il agit très vite, puisque trois jours de traitement suffisent à diminuer de moitié le nombre de microadénomes. Inversement, quand on arrête l'administration de polyéthylène glycol, le nombre de microadénomes augmente à nouveau. Le polyéthylène glycol agit sur des microadénomes récents, mais nous ignorons encore s'il peut détruire des cancers anciens. Chez le rat, il inhibe la formation des cancers du côlon.



Sur la face interne d'un côlon normal, on observe au microscope ($\times 40$) les ouvertures de «cryptes», très régulières (à gauche, en jaune), qui servent essentiellement au passage de l'eau à travers la paroi intestinale. Après l'injection d'un agent cancérigène à un rat, certaines cryptes se transforment et forment des masses sombres et protubérantes (à droite). Le polyéthylène glycol les fait disparaître.