

Médecine

Des ultrasons contre Alzheimer ?

Dans un modèle de la maladie d'Alzheimer chez la souris, des ultrasons éliminent des plaques accumulées dans le cerveau et restaurent la mémoire. Charles Duyckaerts, neuropathologiste à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, commente ces travaux de Gerhard Leinenga et Jürgen Götz, de l'Université du Queensland en Australie.

mais ces observations renforcent les scénarios de formation des galaxies fondés sur la matière noire et l'idée que les galaxies naines manquent à l'appel tout simplement parce qu'elles sont difficiles à observer. Les capacités des programmes DES, SMASH et Pan-STARRS laissent penser que nombre d'entre elles restent à découvrir.

Les galaxies naines présentent un autre intérêt pour la recherche de la matière noire. Les modèles les plus courants prévoient que les régions les plus denses en cette substance émettent un rayonnement gamma, lié à l'annihilation de particules de matière noire. Ainsi, le centre galactique, qui devrait en contenir beaucoup, serait une source importante de rayons gamma. Mais de nombreux objets astrophysiques (trous noirs, étoiles à neutrons, etc.) contribuent à un bruit de fond gamma dont il est difficile d'extraire l'éventuel signal dû à l'annihilation de matière noire. Les chercheurs se tournent donc vers les galaxies naines, dont la composition en matière noire atteindrait dans certains cas 99% ! Un rayonnement gamma émis par ces galaxies naines, très pauvres en étoiles et donc en sources de rayons gamma perturbatrices, pourrait trahir la présence de matière noire. Malheureusement, aucun signal gamma assez fort n'a été observé dans les galaxies naines connues.

Qu'en est-il de celles qui viennent d'être découvertes ? À ce stade, la seule qui présente une émission de rayons gamma potentiellement intéressante est Reticulum 2. Mais il est trop tôt pour dire s'il s'agit de matière noire...

Sean Bailly

S. E. Koposov et al., <http://arxiv.org/abs/1503.02079>, 2015; N. F. Martin et al., <http://arxiv.org/abs/1503.06216>, 2015

En quoi consistent ces travaux ?

Charles Duyckaerts : Un problème auquel les pharmacologues sont souvent confrontés est la barrière hémato-encéphalique : la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux empêche non seulement les agents pathogènes, mais aussi nombre de médicaments, d'atteindre le cerveau. En faisant agir des ultrasons sur le cerveau de leurs souris modèles, les chercheurs ont ouvert transitoirement la barrière. Ils ont alors observé une diminution des agrégats du peptide bêta-amyloïde – les plaques caractéristiques de la maladie. Les souris avaient une meilleure mémoire que leurs congénères non traitées.

Pourquoi utiliser des ultrasons ?

Ch. D. : C'est un moyen trouvé il y a assez longtemps (2001) pour ouvrir la barrière de façon transitoire, et testé chez l'animal. L'équipe de Marc Dhenain, au CEA, et d'autres chercheurs ont amélioré la technique en la couplant à l'injection dans le sang de microbulles, qui permettent de limiter la puissance d'ultrasons requise. Elles ouvriraient la barrière en vibrant sous les ultrasons.

Comment l'ouverture de la barrière entraîne-t-elle une destruction des plaques ?

Ch. D. : Les chercheurs ont observé que les sentinelles du cerveau – les cellules microgliales, des cellules

immunitaires – s'activent et phagocytent alors le peptide bêta-amyloïde. Un activateur a pu passer la barrière lors de son ouverture, telle une molécule non spécifique du peptide – l'albumine, par exemple. C'est ce que proposent les chercheurs, qui l'ont détectée dans le cerveau des souris après les ultrasons.

Comment une molécule non spécifique peut-elle inciter les sentinelles à détruire les plaques amyloïdes ?

Ch. D. : En arrivant dans le cerveau, l'albumine a pu entraîner une activation microgliale. Un mécanisme



Charles Duyckaerts, ICM, AP-HP, Univ. Paris-VI.

similaire se produit dans les accidents vasculaires cérébraux. Un infarctus cérébral provoque une nécrose tissulaire qui recrute les cellules microgliales. S'il touche un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer, ces sentinelles résorbent les peptides bêta-amyloïdes alors qu'elles ne le faisaient pas avant. En fait, les cellules microgliales sont toujours au centre des mécanismes d'élimination du peptide, même si l'on

ne comprend pas pourquoi elles ne le détruisent pas spontanément...

Les stratégies actuelles visent donc à activer les cellules microgliales ?

Ch. D. : Dans l'ensemble, oui, car elles se fondent sur l'hypothèse de la cascade amyloïde : initialement, il y aurait accumulation du peptide, ce qui provoquerait l'apparition de dégénérescences neurofibrillaires (l'agrégation d'une protéine devenue anormale, tau, dans les neurones). La recherche d'un vaccin repose sur cette idée. Jusqu'à présent, les résultats sont négatifs. Peut-être parce que la maladie était prise trop tard. Aussi les résultats d'études telles que A4 et Dian, qui testent l'effet d'anticorps administrés à un stade précoce, sont très attendus. Cependant, l'interaction de tau et du peptide bêta-amyloïde est indispensable pour produire les symptômes. Un point majeur est de comprendre cette synergie.

Les ultrasons sont-ils une piste prometteuse ?

Ch. D. : Intéressante, mais il reste de nombreuses étapes à franchir ! La technique est-elle inoffensive ? Quels sont les effets à long terme de l'activation des sentinelles ? L'expérimentation animale devra répondre à ces questions avant toute application à l'homme.

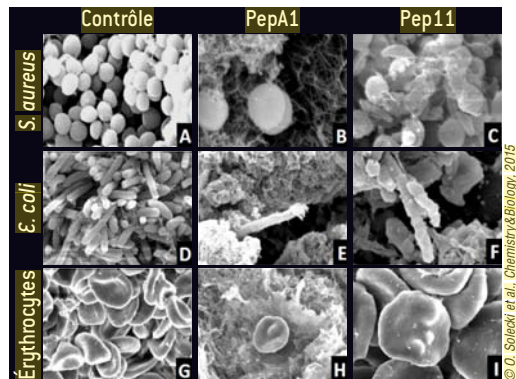
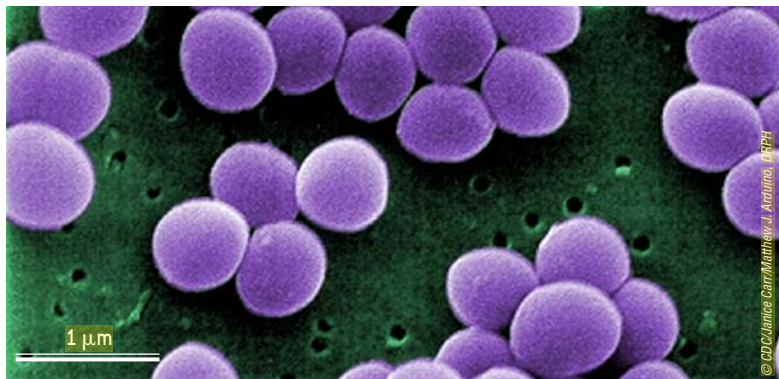
Marie-Neige Cordonnier

G. Leinenga et al., *Sc. Transl. Med.*, 11 mars 2015

Médecine

Une toxine bactérienne bientôt convertie en antibiotique ?

En modifiant la forme et la structure d'une toxine bactérienne, des biochimistes l'ont transformée en une arme efficace contre nombre de bactéries.



Les bactéries *S. aureus* [a], produisent une toxine, PepA1. Cette toxine tue les bactéries *S. aureus* [b, B] et *E. coli* [E], mais aussi les cellules sanguines humaines [H]. Sa version modifiée Pep11, en revanche, détruit les bactéries [C, F], mais pas les cellules humaines [I].

Retourner l'arme d'une bactérie contre elle-même et ses cousines, c'est ce que propose l'équipe de Brice Felden, du laboratoire de Biochimie pharmaceutique (U835 Inserm), à l'Université de Rennes. Comme nombre de bactéries, le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), pathogène pour l'homme, présente un système de suicide autoprogrammé : lors d'un stress (oxydation, acidification), il produit une toxine, un petit peptide en forme d'hélice nommé PepA1, qui se fixe sur la membrane bactérienne, ce qui entraîne sa destruction et la mort de la bactérie.

Toutefois, cette toxine attaque aussi les membranes des cellules de l'hôte infecté. Comment, alors, la transformer en une arme spécifiquement dirigée contre les bactéries ? Comment la modifier pour qu'elle devienne inoffensive pour les cellules de l'organisme ?

Les biochimistes sont partis d'une analogie : depuis quelques années, une classe de petites molécules – les peptides antimicrobiens – intéresse les pharmacologues. Produits par de nombreux organismes (bactéries, plantes, animaux), ces peptides participent à leur défense contre les microbes. Petits, de charge positive, ils interagissent facilement avec les membranes

bactériennes, de charge négative, et constituent donc un réservoir potentiel de molécules thérapeutiques, notamment d'antibiotiques. À l'état naturel, cependant, ces peptides linéaires sont détruits par les enzymes de l'organisme. En revanche, lorsqu'on les modifie en leur donnant une forme cyclique et en leur insérant des analogues d'acides aminés, ils deviennent plus stables et ont même une meilleure activité, ce qui en fait de bons candidats pour de futurs antibiotiques.

Brice Felden et ses collègues se sont inspirés de cette idée : ils ont synthétisé une série de peptides cycliques dérivés de la toxine PepA1 et ont étudié leur effet sur deux espèces bactériennes, *S. aureus* et *Escherichia coli*, ainsi que sur des cellules sanguines humaines, afin de mesurer leur toxicité.

Pour optimiser ces peptides vis-à-vis de leur double objectif (une destruction efficace des bactéries tout en préservant les cellules de l'organisme), ils ont aussi raccourci la séquence de la toxine et lui ont incorporé des acides aminés qu'elle ne présentait pas naturellement. Résultat : une des toxines modifiées, nommée Pep11, est sortie du lot. Cette toxine modifiée a sur *S. aureus* un effet 13 fois supérieur à celui de PepA1, et

31 fois supérieur sur *E. coli*. De façon générale, elle est capable de détruire un large spectre de bactéries. Elle est aussi sans effet toxique détectable sur les cellules sanguines humaines aux concentrations testées, contrairement à la molécule de départ, PepA1.

Les biochimistes envisagent à présent la préparation d'un antibiotique à partir de ce peptide. « Plusieurs entreprises pharmaceutiques sont intéressées, explique Brice Felden. De notre côté, il s'agit auparavant de déterminer sa pharmacocinétique, sa toxicité sur l'animal et son activité sur un modèle animal d'infection bactérienne. Pep11 pourrait également être développé pour faciliter la pénétration de molécules antibiotiques existantes, en plus de son activité antibactérienne. »

Quant au risque que les bactéries développent une résistance au peptide, comme elles le font avec nombre d'antibiotiques, Brice Felden a bon espoir : « Ce risque n'est pas exclu, mais le peptide a un atout : il ne s'attaque pas à une molécule cible, mais à l'ensemble de la membrane des bactéries, qu'il dénature et détruit. Pour résister, il faudrait donc que les bactéries changent de membrane... »

M.-N. C.

O. Solecki et al., *Chemistry & Biology*, 19 mars 2015

Au moins 50 000 décès par an

peuvent être attribués aux infections résistantes aux antibiotiques en Europe et aux États-Unis.

Archéologie

L'extraordinaire service à boire gaulois de Lavau

Qui eût cru cela possible ? La tombe à char celte fouillée à Lavau, près de Troyes, par l'équipe de Bastien Dubuis, de l'Inrap, semble aussi importante que celle de la tombe de Vix. La princesse celte enterrée dans cette dernière, située en Côte-d'Or, était accompagnée d'un service à boire comportant le plus grand cratère grec jamais découvert. Or la tombe de Lavau livre aussi un extraordinaire service à boire.

La tombe de Lavau date du V^e siècle avant notre ère. Elle a livré un char à deux roues, deux céramiques, un poignard et son fourreau ainsi que de très nombreuses traces de bois et de tissus. Toutefois, c'est son service à boire qui lui confère son rang de découverte exceptionnelle, et confirme que le culte de Dionysos, le dieu du vin et... de ses excès s'était répandu chez les élites celtes de la fin du premier âge du Fer (-800 à -450).

Sa pièce maîtresse est un chaudron en bronze de près d'un mètre de diamètre. Son bord est



À gauche, l'une des anses ornées du chaudron voisine avec l'œnochoé, à droite de la ciste.

décoré de huit têtes de félins et quatre anses circulaires ornées de têtes d'Achéloos, l'esprit-dieu du fleuve grec Achéloos. En son centre reposait l'un des éléments bien connus du culte dionysiaque : une ciste, sorte de contenant à objets sacrés.

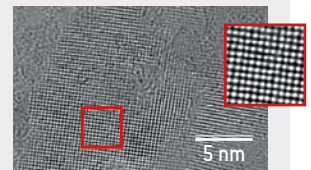
Toutefois, l'intérêt du chaudron et de ces objets est dépassé de loin par celui de la seule œnochoé accompagnée d'une passoire d'argent découverte dans le chaudron. Une œnochoé, littéralement une « puiseuse à vin », est une cruche à panse large, à une seule anse et à bec verseur trilobé. La décoration de celle de Lavau met

en scène Dionysos couché sous une vigne parlant à une femme, qui pourrait être Ariane – une mortelle censée avoir épousé Dionysos – ou Déméter, la déesse grecque de l'agriculture et des moissons souvent figurée avec Dionysos sur les œnochoés. Les deux personnages sont représentés par des figures noires sur fond rouge, un type de céramique produit dans la région d'Athènes jusqu'à la moitié du V^e siècle avant notre ère. Pour Dominique Garcia, président de l'Inrap, cette œnochoé ornementée d'or et de filigranes est unique au monde.

François Savatier

De l'eau dans le graphène

Andre Geim a reçu le prix Nobel en 2010 pour sa découverte du graphène – une monocouche de carbone, dont les propriétés sont remarquables. Avec une équipe internationale de physiciens, il vient d'étudier le comportement de l'eau confinée entre deux couches de graphène. Lorsque les couches de graphène se rapprochent, une force attractive, de type force de van der Waals, s'exerce entre les atomes de carbone des deux couches. Les calculs montrent qu'à une distance de un nanomètre, la pression qui s'exerce sur la goutte d'eau est d'environ un gigapascal. Les images prises au microscope électronique montrent que l'eau cristallise à température ambiante, ce qui était attendu pour une pression si élevée. En revanche, la structure cristalline est rare : un maillage à carrés de 0,283 nanomètre de côté.



Physico-chimie

Le secret des caméléons : un réseau de cristaux

Comment le caméléon change-t-il de couleur ? Pour le découvrir, Jérémie Teyssier et ses collègues de l'Université de Genève ont étudié des caméléons panthères mâles en phase de combat. Ils passent en quelques minutes de l'état de repos – bleu, vert et rouge – à l'état excité – blanc, jaune-orange et rouge vermillon. L'étude révèle que leur peau est constituée de deux couches de cellules iridescentes, nommées iridophores, qui contiennent des nanocristaux de guanine, l'une des bases azotées qui composent l'ADN.

Dans chaque iridophore de la couche extérieure, les cristaux for-

ment un réseau triangulaire. Leur indice de réfraction vaut 1,83, alors que celui du cytoplasme – le milieu cellulaire environnant – n'est que de 1,33. Cette différence conduit le réseau de nanocristaux à se comporter comme un « cristal photonique » : il est opaque à la lumière dans certaines gammes de longueurs d'onde, nommées bandes de fréquences interdites et qui dépendent de la période spatiale du réseau.

Les chercheurs ont remarqué que la distance entre les nanocristaux augmente de 30% quand les caméléons s'excitent, et ils ont pu vérifier que c'est bien cette expansion du réseau qui

modifie les bandes interdites, donc la couleur des caméléons.

La couche intérieure d'iridophores, où les cristaux sont plus grands, a pour sa part la particularité de réfléchir 45% du rayonnement dans le proche infrarouge, une protection thermique utile pour les caméléons.

Il reste à déterminer les mécanismes neuronaux et hormonaux impliqués dans le fonctionnement des iridophores : le caméléon n'a pas fini de nous livrer les secrets de son étonnante parure.

Marie Perez

J. Teyssier et al., *Nature Communications*, vol. 6, 6368, 2015



Un caméléon panthère mâle [*Furcifer pardalis*] au repos.