

LE CAL HABITUE DE BETTERAVE SUCRIERE : DEVIATIONS METABOLIQUES ET CANCERISATION

F. LE DILY¹, C. KEVERS², C. HUAULT¹ et J.P. BILLARD¹

¹ Laboratoire de Physiologie et Biochimie Végétales (UA INRA 950), Institut de Recherche en Biologie Appliquée, Univ. de Caen, F-14032 Caen, France

² Laboratoire d'Hormonologie Fondamentale et Appliquée, Institut de Botanique B 22, Univ. de Liège, Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

Résumé

Les caractéristiques biologiques, morphologiques et biochimiques d'un cal habitué non organogène (HNO) de betterave, considéré comme étant en fin de progression néoplasique, sont résumées dans cette revue. Les cellules de ce cal ont en commun avec les cellules cancéreuses animales de nombreuses perturbations métaboliques. Des relations sont mises en évidence entre les perturbations de la perméabilité membranaire, de l'édification pariétale et les modifications biochimiques affectant les métabolismes carboné, azoté et soufré de ce cal hétérotrophe. L'exaltation des métabolismes des polyamines et des composés phénoliques est associée à une production réduite des hémoprotéines et à une accumulation d'H₂O₂ responsable d'un stress oxydatif permanent. Le ralentissement probable du métabolisme soufré du cal HNO (déficient en chloroplastes différenciés) pourrait entraîner une moindre disponibilité de la S-adénosylméthionine et ainsi conduire à une hypométhylation de l'ADN, contribuant au processus de cancérisation.

Le cal habitué non organogène de betterave : modèle de cancérisation sans introduction de pathogènes

Le cancer végétal, en absence de pathogènes et à la fin d'une progression néoplasique, a été associé à l'habitué (indépendance vis à vis des phytohormones) et à l'hyperhydricité (vitrification) du cal habitué non organogène (HNO) de betterave [1, 2]. Ce type de cancérisation cellulaire végétale est caractérisé, à son stade terminal, par l'absence de différenciation cellulaire, mais également par l'incapacité des cellules à se réorganiser en méristèmes primaires organogènes [1]. Alors que les cals normaux, croissent autour de points méristématiques, dans le cal HNO chaque cellule se multiplie indépendamment des autres, sans méristèmes. La perte irréversible de totipotence organogène constituerait l'aboutissement d'une progression néoplasique [1]. Les cellules cancéreuses du cal HNO présentent de nombreuses caractéristiques biologiques morphologiques et biochimiques

Tableau 1 : Caractéristiques qui conduisent à considérer le cal habitué non organogène (HNO) de betterave comme constitué de véritables cellules cancéreuses (en absence de pathogènes introduits)

Caractéristiques biologiques

- origine monoclonale
- totale indépendance hormonale *in vitro*
- vitesse élevée de division cellulaire
- friabilité (adhésion intercellulaire réduite)
- susceptibilité à la nécrose

Caractéristiques cytologiques

- déficience de la différenciation pariétale
- déficience de la perméabilité membranaire
- déficience de la différenciation des chloroplastes et des mitochondries
- gros noyau de forme irrégulière avec de nombreux nucléoles et micronoyaux
- corps apoptotiques

Caractéristiques biochimiques

- hyperhydricité
- déficience en composés tétrapyrroliques
- stress oxydatif permanent
- faible production d'éthylène et accumulation des polyamines
- fixation anaplerotique du CO₂
- activation du cycle des pentoses phosphate et de la respiration alternative

Particularité du cancer végétal

- perte irréversible de la totipotence organogène, c'est à dire de la capacité pour les cellules de s'organiser en méristèmes primaires organogènes à la fin d'une progression néoplasique

communes aux d
des voies biochim
présent, il a ét
métabolisme, le
cellulaire et à la
Notre objectif e
métabolismes so
déviations méta
permanente.

Cancérisation et

Contrairement a
caractéristiques
caractérise, en ef
stade juvénile, et
gras polyinsaturé
[8], au dépend
perméabilité men
l'aspect hyperhyd
transmembranaire
NO₃⁻, le NH₄⁺
affectée par la dé
[1].

Cancérisation et

• Absorption et

Le cal HNO, co
membranes sont
chlorophylles [11
du CO₂ par une
l'absence de diffé
saccharose qui
particulièrement
dans le milieu de
du saccharose rés
synthase qui est t
cal HNO dont l
l'activité élevée d
P [8] dont le p
phosphoinositides
la cancérisation [

communes aux cellules cancéreuses animales (Tableau 1). Des déviations métaboliques et des voies biochimiques inhabituelles ont pu être identifiées dans ce cal [3, 4, 5, 6]. Jusqu'à présent, il a été difficile d'établir des relations certaines entre les modifications du métabolisme, le comportement biologique et l'état morphologique liés à la rejuvénalisation cellulaire et à la cancérisation.

Notre objectif est de montrer (1) que les interconnexions et les compétitions entre ces métabolismes sont effectivement à l'origine d'un état cancéreux irréversible, (2) que les déviations métaboliques du cal HNO contribuent à créer une contrainte oxydante permanente.

Cancérisation et perméabilité membranaire

Contrairement au cal normal non organogène (N), le cal HNO présente toutes les caractéristiques membranaires d'un tissu dont l'homéostasie est perturbée [7]. Il se caractérise, en effet, par une abondance d'acides gras libres et de malondialdéhyde même au stade juvénile, et par une faible insaturation des acides gras [7]. La peroxydation des acides gras polyinsaturés et l'accroissement des lipides neutres, et en particulier du diacylglycérol [8], au dépend des phospholipides sont autant d'indices d'une augmentation de la perméabilité membranaire. La perturbation de la perméabilité membranaire a été associée à l'aspect hyperhydrique du cal HNO ; elle devrait entraîner une augmentation des transports transmembranaires notamment du saccharose et des ions du milieu de culture, tels que le NO_3^- , le NH_4^+ et le SO_4^{2-} . La capacité d'échange ionique du cal HNO est par ailleurs affectée par la déficience en composés pariétaux [9, 10] et par la faible adhésion des cellules [1].

Cancérisation et déviations du métabolisme carboné (Fig. 1)

• Absorption et hydrolyse accrue du saccharose

Le cal HNO, contrairement au cal N, contient des chloroplastes indifférenciés dont les membranes sont pauvres en galactolipides [7], dépourvues de caroténoïdes et de chlorophylles [11]. Ce cal hétérotrophe compense la carence de la fixation photosynthétique du CO_2 par une absorption importante du saccharose qui pourrait être responsable de l'absence de différenciation des plastes [12]. Le cal HNO présente une forte hydrolyse du saccharose qui est corrélée à de fortes concentrations intracellulaires de glucose et particulièrement de fructose [3, 13]. Ces deux hexoses sont relargués en grande quantité dans le milieu de culture, ce qui traduit la forte perméabilité du plasmalemme. L'hydrolyse du saccharose résulte principalement de l'activité invertasique et non de l'activité saccharose synthase qui est très faible [13]. Ce résultat permet d'expliquer la pauvreté en cellulose du cal HNO dont la synthèse nécessite de l'UDP-glucose. L'accumulation des hexoses et l'activité élevée des hexokinases, dans ce cal, expliquent l'importante production d'inositol 1-P [8] dont le précurseur est le glucose 6-phosphate (G_6P). L'activation du cycle des phosphoinositides (PI), liée à l'activation de la phospholipase C, pourrait être un élément de la cancérisation [8] comme cela a déjà été observé dans les cellules tumorales animales et

végétales [14, 15]. Les polyamines (PAs) qui sont accumulées massivement dans le cal HNO pourraient contrôler le turn-over des PI [16].

• ***Orientation privilégiée vers la voie des pentoses phosphate et vers la production de composés phénoliques (Fig. 1)***

Le catabolisme des sucres est orienté essentiellement vers la voie oxydative des pentoses phosphate (OPP) qui est à l'origine de la production de NAD(P)H nécessaire au métabolisme azoté. Une telle activation de la voie OPP a été observée dans les tissus animaux soumis à un stress oxydatif [17]. Une forte activité glucose 6-phosphate déshydrogénase est considérée, par ailleurs, comme un marqueur de la transformation maligne des cellules animales. La voie shikimate est alimentée par la voie OPP qui est activée, ce qui explique la production importante, dans le cal HNO, de composés phénoliques (dérivés de l'acide férulique, acides de la série benzoïque) et l'accumulation d'acides aminés aromatiques [18]. L'absence de lignification [1], liée aux faibles activités peroxydases, pourrait être à l'origine de l'accumulation des dérivés féruliques.

• ***Fixation anaplerotique du CO₂ et relation avec l'alimentation nitrique (Fig. 2)***

Des expériences de marquage, utilisant le ¹⁴CO₂, ont mis en évidence, chez le cal HNO, une fixation anaplerotique importante du CO₂ [6] associée à une augmentation de l'activité phosphoenolpyruvate carboxylase (PEP-case). La production d'acide oxalo-acétique qui en résulte accélère ainsi le fonctionnement du cycle de Krebs utilisant, par ailleurs, le pyruvate de la glycolyse [6, 19, 20]. Des travaux récents [21] ont montré que le NO₃⁻ accélère la transcription des gènes de la PEP-case mais aussi des citrate et isocitrate déshydrogénases. L'accumulation de l' α -cétoglutarate qui résulte de cette activation par le NO₃⁻ et de la déficience en α -cétoglutarate déshydrogénase [13,22] est indispensable à l'assimilation réductrice de l'azote. Cette observation est très importante car le cal HNO absorbe et accumule le NO₃⁻ [23].

• ***Activation de la voie respiratoire alternative***

Les mesures de consommation d'oxygène de mitochondries, en présence des inhibiteurs de la voie cytochrome ou de la voie alternative, ont montré que la part de cette dernière est augmentée dans le cal HNO, par rapport à la voie cytochrome [13, 24]. Ce constat est, sans doute, à relier à la faible activité de la cytochrome oxydase du cal HNO, déficient en composés tétrapyrroliques [25]. La forte activité de la voie alternative résulte aussi des effets inducteurs, sur la synthèse ou l'activité de l'alternative oxydase, des formes toxiques de l'oxygène et des acides benzoïques (acide salicylique) qui s'accumulent dans le cal HNO [18, 26]. Par ailleurs, l'accélération du métabolisme carboné (via la production de malate, succinate et de NADH) favorise le fonctionnement de la voie alternative qui, à son tour, via la régénération du NAD⁺, alimentera le cycle de Krebs.

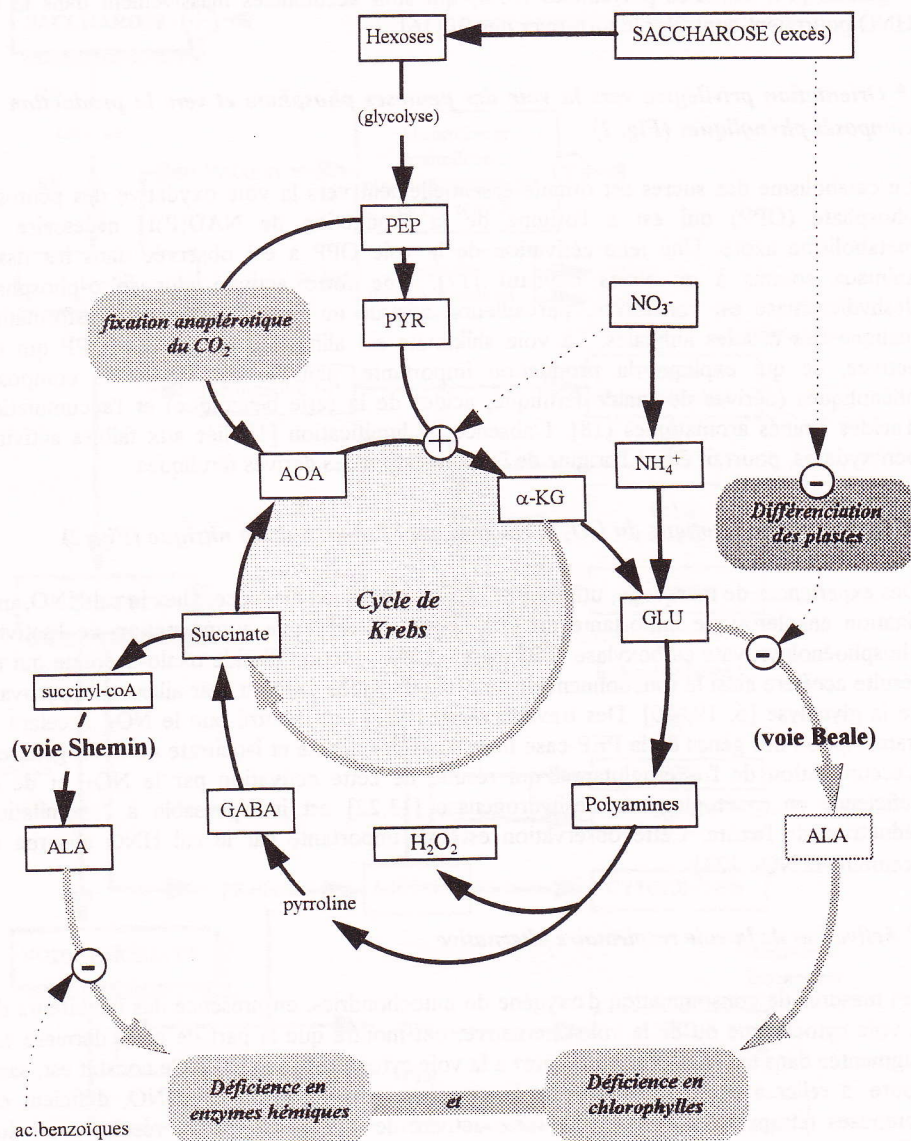


Figure 2 : Relations entre la synthèse des polyamines, le shunt GABA, le cycle de Krebs et la voie Shemin du cal habitué de betterave.

• Accumulation

Les polyamines ont été montré que HNO, contrairement putrescine [30] transformation s glutamate déshy de glutamate [putrescine [23, la gabaculine, putrescine, prés spermine à la lin réduite en S-ad pourraient expli synthèse et l'AC 32]. Le piégea nécessaires au formation d'éthyl

• Dégradation

La dégradation pyrroline et d'H particulièrement cancéreuses [3- responsable d' cétoglutarate d transaminase e alimentent en s

• Déficience

L'absence de tétrapyrroles p intervenant ch pomme de terr de cette voie, i succinyl-CoA. succinate proc cétoglutarate synthèse rédu déshydratase p

Cancérisation et déviations du métabolisme azoté (Fig. 3)

• Accumulation des polyamines

Les polyamines (PAs) exogènes induisent le cancer dans les cellules animales. De plus, il a été montré que les cellules cancéreuses animales accumulent des PAs [27, 28, 29]. Le cal HNO, contrairement au cal N, synthétise des quantités massives de PAs et en particulier de putrescine [30]. Cette accumulation résulte de la forte absorption des ions NH_4^+ et de leur transformation successive en glutamate et en proline [23]. Ce cal présente une forte activité glutamate déshydrogénase impliquée dans la détoxification du NH_4^+ et la production élevée de glutamate [23]. La forte synthèse de proline explique la production de la diamine putrescine [23, 30]. Cette synthèse passe par l'ornithine, ce qui a pu être montré en utilisant la gabaculine, inhibiteur de l'ornithine aminotransférase [31]. Le cal HNO, riche en putrescine, présente des quantités moindres [30] de PAs libres (spermidine et surtout de spermine à la limite de la détectabilité) ou conjuguées, ce qui peut traduire une disponibilité réduite en S-adenosylméthionine (SAM). La production des PAs et la limitation en SAM pourraient expliquer la faible formation d'éthylène du cal HNO, d'autant plus, que l'ACC synthase et l'ACC oxydase sont inhibées à la fois par les PAs et par les acides benzoïques [2, 32]. Le piégeage de l' $\text{O}_2^{\cdot -}$ par les PAs et la déficience en ascorbate [33] du cal HNO, nécessaires au fonctionnement de l'ACC synthase, sont également des facteurs limitant la formation d'éthylène.

• Dégradation des polyamines et shunt GABA (Fig. 2 et 3)

La dégradation des PAs et en particulier de la putrescine conduit à la production de Δ -pyrroline et de H_2O_2 . Cette transformation est assurée par les diamine et polyamine oxydases, particulièrement actives dans le cal HNO [30] ainsi que dans les cellules animales cancéreuses [34]. La forte activité pyrroline déshydrogénase, mesurée dans le cal HNO [13], responsable d'une forte synthèse de GABA, permet de palier à la déficience en α -cétoglutarate déshydrogénase. En effet, les fortes activités, dans le cal HNO, de la GABA transaminase et de la succinate semialdéhyde déshydrogénase (enzymes du shunt GABA) alimentent en succinate le cycle de Krebs [2, 13].

• Déficience en tétrapyrroles et voie Shemin (Fig. 2)

L'absence de structures chloroplastiques fonctionnelles empêche la synthèse des tétrapyrroles par la voie Beale. Le cal HNO utilise la voie Shemin [5], voie mitochondriale, intervenant chez les animaux et qui a déjà été observée dans le cal de soja [35], chez la pomme de terre [36] et chez l'euglène [37] en conditions hétérotrophes. Le fonctionnement de cette voie, impliquant la 5-aminolévulinate synthase [5, 38], nécessite du glycocolle et du succinyl-CoA. Il est favorisé par une forte activité succinyl-CoA synthase [13] qui utilise le succinate produit par le shunt GABA et compense ainsi la déficience du complexe α -cétoglutarate déshydrogénase (et le détournement de α -cétoglutarate vers les PAs). La synthèse réduite du 5-aminolévulinate [13] et l'inhibition de la 5-aminolévulinate déshydratase par les composés phénoliques de la série benzoïque (résultats non publiés)

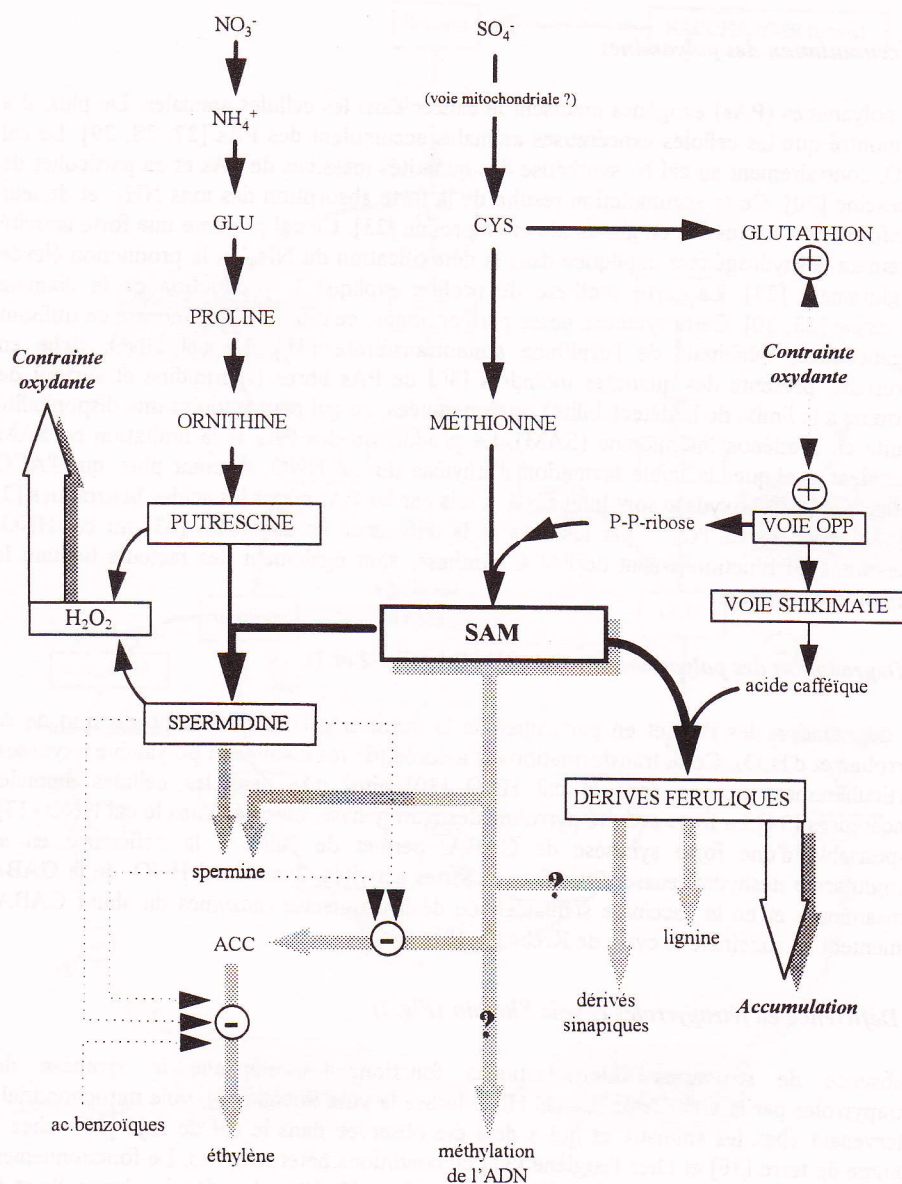


Figure 3 : Conséquences des déviations des métabolismes azoté et soufré sur la production et l'utilisation de la S-adenosylméthionine du cal HNO de betterave.

expliquent la pro
du cal HNO [2]
indépendantes de
et en particulier d

Cancérisation et

Les auxines et les
l'expansion cellula
[22]. L'activation
de la production d
formation d'anthr
synthèse de l'AIA
celle des tissus hé
oxydase réduite,
diminution génér
concentrations en
forte activité de la
que la synthèse d
également observ
production de nu
de nucléotides (ir
prolifération cellu
cal HNO [11].

Rétrogradations

Les déviations
transmembranaires
orientation des glu
dérivés de l'acide
tétrapyrroliques)
compte du statut
chez les cellules ar
nécroses est forte
protéines et des ac
à un stress photoc
Le maintien de l'im
variées de défense
perméabilité mem
significatifs d'un d
de protection est l
hémiques (catalase
le catabolisme des
en particulier l'ac

expliquent la production réduite des hémoprotéines (peroxydases, catalases, cytochromes) du cal HNO [2]. Une faible activité peroxydase a été associée aux tumeurs animales indépendantes des hormones [39]. Elle est également une caractéristique des cals habitués, et en particulier du cal HNO de betterave sucrière [40].

Cancérisation et modification des balances hormonales (Fig. 1)

Les auxines et les cytokinines sont deux phytohormones impliquées dans la division et dans l'expansion cellulaire. Le cal HNO contient plus d'AIA libre et de conjugués que le cal N [22]. L'activation de la voie shikimate et de la voie OPP devrait entraîner un accroissement de la production de tryptophane, précurseur de l'AIA. Celui-ci nécessite pour sa synthèse, la formation d'anthranilate et de P-P ribose. Il a, par ailleurs, été montré que la capacité de synthèse de l'AIA, via la tryptophane transaminase, des tissus habitués est plus élevée que celle des tissus hétérotrophes [41]. De plus, les tissus habitués présentent une activité AIA-oxydase réduite, probablement de type peroxydase [42], qui peut être expliquée par une diminution générale de la synthèse des hémoprotéines [25]. Le cal H présente des concentrations en cytokinines similaires de celles du cal N [22]. Compte tenu d'une plus forte activité de la cytokinine oxydase du cal H (comparativement au cal N), il est probable que la synthèse de cytokinines doit être élevée. L'activation de la voie OPP [3], qui est également observée dans les tissus cancéreux animaux, devrait entraîner une forte production de nucléotides [43], précurseurs en cytokinines. De plus, cette synthèse accrue de nucléotides (indispensable à la formation des acides nucléiques), pourrait favoriser la prolifération cellulaire. Ces faits peuvent être rapprochés de la polyploidie observée chez le cal HNO [11].

Rétrogradations métaboliques et cancérisation

Les déviations métaboliques mises en évidence (augmentation des transports transmembranaires ; accumulation de molécules azotées telles que la proline et les PAs ; orientation des glucides vers la voie des pentoses et la synthèse des PI ; accumulation des dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide férulique ; déficience en composés tétrapyrroliques) accompagnent la progression néoplasique et leur interprétation rend compte du statut cancéreux du cal HNO. Le stress oxydatif est l'une des causes du cancer chez les cellules animales [44]. Lorsque le cal HNO est cultivé à l'obscurité, l'apparition de nécroses est fortement retardée [45]. La dégradation des membranes et l'altération des protéines et des acides nucléiques est, de ce fait, amplifiée à la lumière. Il est donc confronté à un stress photooxydant aggravé par une réduction de la synthèse des caroténoïdes [12]. Le maintien de l'intégrité cellulaire est sous la dépendance de la mise en oeuvre de stratégies variées de défense contre les formes toxiques de l'oxygène [46]. La perturbation de la perméabilité membranaire et l'importante peroxydation observée dans le cal HNO sont significatifs d'un déficit de protection contre les formes toxiques de l'oxygène. Cette absence de protection est liée, en partie, à l'absence d'ascorbate [33] et à la déficience en enzymes hémiqes (catalase, gaïacol peroxydase) impliquées dans l'élimination de l' H_2O_2 généré par le catabolisme des PAs et l'activité superoxyde dismutase (SOD). Les acides benzoïques et en particulier l'acide salicylique pourraient intervenir en inhibant la détoxification de l' H_2O_2

par la catalase et l'ascorbate peroxydase, comme cela a déjà été observé dans les relations plantes-pathogènes [47]. Les niveaux importants de SOD et de glutathion réductase sont aussi indicateurs d'un stress oxydant [48]. Dans ces conditions, l'accumulation d' H_2O_2 conduit à la production, via la réaction de Fenton [47], de radicaux $OH^\bullet$ pouvant contribuer à la peroxydation lipidique. Par ailleurs, l' H_2O_2 accumulé peut provoquer des dommages au niveau de l'ADN, affecter le cycle redox du glutathion et l'état d'oxydoréduction des thiols des protéines [46]. Un effet important de l' H_2O_2 est de stimuler le cycle OPP du cal HNO, ce qui est également observé au niveau des cellules cancéreuses animales [17]. Un autre effet de l' H_2O_2 est de favoriser l'accumulation du glutathion, ce qui est constamment observé en conditions de contrainte oxydante [49]. Le détournement de la cystéine vers le glutathion est probablement un facteur limitant de la synthèse de méthionine et de SAM. Le cal HNO se caractérise également par une importante friabilité correspondant à une perte des mécanismes d'adhésion cellulaire, incompatible avec l'édification de massifs méristématiques [1, 2]. Ce manque d'adhésion, dû à la réduction de la synthèse des polymères pariétaux [2] et à l'hyperméthylation des pectines [50] pourrait être un élément de la perte de totipotence organogène.

Un autre facteur de la progression néoplasique du cal HNO est associé à la production massive de PAs, qui en elles-mêmes, interviennent dans la cancérisation [27, 28, 29]. La synthèse de PAs dépend de la disponibilité du SAM, qui ne permet que la production de spermidine, celle de spermine étant très faible [30]. Les méthylations conduisant à l'acide férulique et à l'hyperméthylation des pectines constituent également des puits de SAM. La compétition vis à vis de la SAM peut expliquer en partie la formation réduite d'éthylène [51]. La faible disponibilité de la SAM pourrait être expliquée par l'incapacité des plastes indifférenciés du cal HNO de réduire le SO_4^{2-} en cystéine et de permettre la formation de méthionine, précurseur de la SAM. La production de cystéine doit donc utiliser une voie non chloroplastique et pourrait dépendre, dans le cal HNO, des mitochondries comme cela a déjà été mis en évidence chez l'euglène [52]. Rappelons que cet organisme présente, comme le cal HNO, la voie Shemin [37]. Ces caractéristiques biochimiques particulières constituent des indices de rétrogradations métaboliques associés à la progression néoplasique du cal HNO. De nombreuses tumeurs animales sont associées à une hypométhylation du DNA et peuvent être induites par la 5-azacytidine, inhibiteur de la méthylation du DNA [53]. Nous postulons que la faible disponibilité de la SAM, donneur universel de méthyle, utilisé massivement lors des déviations métaboliques du cal HNO (synthèse de spermidine, des dérivés féruliques, hyperméthylation des pectines) contribuerait à l'hypométhylation de l'ADN, à la rejuvénalisation et à la cancérisation de ce cal.

En conclusion, la progression néoplasique (en absence de pathogènes) du cal HNO pourrait résulter de la conjonction de déviations métaboliques conduisant à une forte teneur en PAs (putrescine et spermidine), à une concentration élevée en H_2O_2 ainsi qu'à une hypométhylation de l'ADN (du fait de la carence probable en SAM).

Dans ce contexte, il serait important (1) d'élucider les mécanismes de réduction du SO_4^{2-} en cystéine qui conditionnent la formation de méthionine et de SAM et (2) de préciser la localisation subcellulaire du métabolisme soufré de ce cal déficient en chloroplastes.

Références

- 1 - Gaspar Th, K Huault C et F Demarly Y éd
- 2 - Gaspar Th, B F, Rideau M
- 3 - Bisbis B, Le 13 : 257-261
- 4 - Le Dily F, Bil
- 5 - Bisbis B, Kev 144
- 6 - Bisbis B, Kev
- 7 - Arbillo J, Le
- 8 - Feutry S, Pod
- 9 - Crèvecoeur M
- 10 - Crèvecoeur M Biochem 30 :
- 11 - Bisbis B, Duja
- 12 - Dijkwel PP, Koo
- 13 - Bisbis B (1997
- 14 - Srivastava V e
- 15 - Fleischman LF
- 16 - Sethi V, Basu
- 17 - Ramasarma T
- 18 - Engelmann I, M
- 19 - Bisbis B, De R
- 20 - Bisbis B (1997
- 21 - Scheible WR, The Plant Cell
- 22 - Gaspar Th, Ke JP et Foidart J
- 23 - Le Dily F, Hua 74
- 24 - Bisbis B, Wagn
- 25 - Hagège D, W 649-654
- 26 - Elthon TE, Nic

Références

- 1 - Gaspar Th, Kevers C, Bisbis B, Crèvecoeur M, Penel C, Greppin H, Le Dily F, Billard JP, Huault C et Foidart JM (1995) Dans Quel Avenir pour l'Amélioration des Plantes (Dubois J et Demarly Y éds) pp 165-171 Ed. AUPELF-UREF. John Libbey Eurotext Paris
- 2 - Gaspar Th, Bisbis B, Kevers C, Penel C, Greppin H, Le Dily F, Billard JP, Huault C, Garnier F, Rideau M et Foidart JM (1998) *Plant Growth Regul* 24 : 135-144
- 3 - Bisbis B, Le Dily F, Kevers C, Billard JP, Huault C et Gaspar Th (1993) *Plant Growth Regul* 13 : 257-261
- 4 - Le Dily F, Billard JP, Gaspar Th et Huault C (1993) *Physiol Plant* 88 : 129-134
- 5 - Bisbis B, Kevers C, Huault C, Billard JP et Gaspar Th (1997) *Plant Growth Regul* 24 : 135-144
- 6 - Bisbis B, Kevers C, et Gaspar Th (1997) *Plant Physiol Biochem* 35 : 363-368
- 7 - Arbillot J, Le Saos J, Billard JP, Boucaud J et Gaspar Th (1991) *Phytochem* 30 : 491-494
- 8 - Feutry S, Poder D, Hagège D (1995) *Plant Physiol Biochem* 33 : 115-120
- 9 - Crèvecoeur M, Kevers C, Greppin H et Gaspar Th (1987) *Biol Plant* 29 : 1-6
- 10 - Crèvecoeur M, Hagège D, Catesson AM, Greppin H et Gaspar Th (1992) *Plant Physiol Biochem* 30 : 87-95
- 11 - Bisbis B, Dujardin E, Kevers C, Hagège D et Gaspar Th (1994) *Biol Plant* 36 : 443-449
- 12 - Dijkwel PP, Kock AM, Bezemer R, Weisbeek PJ et Smeckens CM (1996) *Plant Physiol* 110 : 455-463
- 13 - Bisbis B (1997) Thèse, Univ. Liège 209 p.
- 14 - Srivastava V et Guha-Murkerjee S (1992) *Phytochem* 31 : 773-774
- 15 - Fleischman LF, Chahwala SB et Cantley L (1986) *Science* 231 : 407-410
- 16 - Sethi V, Basu A et Guha-Mukherjee S (1990) *Phytochem* 29 : 825-828
- 17 - Ramasarma T (1990) *Indian J Biochem Biophys* 27 : 269-274
- 18 - Engelmann I, Macheix JJ et Gaspar Th (1993) *Saussurea* 24 : 15-21
- 19 - Bisbis B, De Riek J, Kevers C et Gaspar Th (1995) *Bull Rech Agron Gembloux* 30 : 113-128
- 20 - Bisbis B (1997) *Arch Physiol Biochem* 105 : PP4
- 21 - Scheible WR, Gonzalez-Fontes A, Lauerer M, Muller-Röber B, Caboche M et Stitt M (1997) *The Plant Cell* 9 : 783-798
- 22 - Gaspar Th, Kevers C, Bisbis B, Penel C, Greppin H, Garnier F, Rideau M, Huault C, Billard JP et Foidart JM (1998) *Agronomie (sous presse)*
- 23 - Le Dily F, Huault C, Gaspar Th et Billard JP (1993) *Plant Cell Tissue Organ Culture* 35 : 69-74
- 24 - Bisbis B, Wagner AM, Kevers C, Krab K et Gaspar Th (1998) en préparation
- 25 - Hagège D, Werck-Reichhart D, Schmitt P et Gaspar Th (1992) *Plant Physiol Biochem* 30 : 649-654
- 26 - Elthon TE, Nickels RL et McIntosh L (1989) *Planta* 180 : 82-89

- 27 - Niskioka K (1996) Polyamines in Cancer. Basic Mechanisms and Clinical Approaches, Univ de Houston TX 230pp
- 28 - Porciani S, Becciolini A, Lanini A, Balzi M, Boanini P, Mauri P et Maugeri A (1993) Cell Prolif 26 : 490
- 29 - Seiler N et Moulinoux J (1996) Médecine / Sciences 12 : 745-754
- 30 - Kevers C, Bisbis B, Faivre-Rampant O et Gaspar Th (1998) J Plant Physiol (sous presse)
- 31 - Le Dily F, Huault C, Gaspar Th et Billard JP (1993) Plant Growth Regul 15 : 221-223
- 32 - Leslie CA et Roman RJ (1988) Plant Physiol 88 : 833-837
- 33 - Kevers C, Hagège D, Penel C, Greppin H et Gaspar Th (1991) Arch Int Physiol Bioch Biophys 100 : 1
- 34 - Perin A, Sesa A et Desiderio M (1985) Dans Structure and Function of Amine Oxidase (Mondovi B éd) pp179-186 CRC Press Boca Raton
- 35 - De Barreiro O (1975) Phytochem 14 : 2165-2168
- 36 - Ramaswamy NK et Nair PM (1973) Biochem Biophys Acta 293 : 269-277
- 37 - Foley T, Dzelzkalns V et Beale SI (1982) Plant Physiol 70 : 219-226
- 38 - Bisbis B, Kevers C, Penel C, Greppin H et Gaspar Th (1998) Plant Perox Newslett 11 : 19-26
- 39 - Penney GC et Hawkins RA (1981) Histochem J 13 : 983-988
- 40 - Le Dily F, Kevers C, Huault C, Billard JP et Gaspar Th (1993) Dans Proceedings IIIrd Intl Symposium : Plant Peroxidases : Biochemistry and Physiology (Welinder KG, Rasmussen SK, Penel C et Greppin H éds) pp 345-348 Univ de Genève
- 41 - El-Bahr MK, Kutacek M et Opatrny Z (1987) Biochem Physiol Pflanzen 182 : 213-222
- 42 - Penel C, Gaspar Th et Greppin H (1992) Dans Plant Peroxidase 1980-1990 (Penel C, Gaspar Th et Greppin H éds) 481 p Univ de Genève
- 43 - Phang JM (1985) Curr Top Cell Regul 25 : 91-132
- 44 - Burdon RH (1996) Biochem Soc Trans 24 : 1028-1032
- 45 - Kevers C, Bisbis B, Le Dily F, Billard JP, Huault C et Gaspar Th (1995) In Vitro Cell Dev Biol 31 : 122-126
- 46 - Elstner EF (1982) Ann Rev Plant Physiol 33 : 73-96
- 47 - Durner J et Klessing PF (1995) Proc Natl Acad Sci USA 92 : 11312
- 48 - Hagège D, Kevers C, Salabert P et Gaspar Th (1992) In Vitro Cell Dev Biol 28P : 143-147
- 49 - Smith IK (1985) Plant Physiol 79 : 1044-1047
- 50 - Liners F, Gaspar Th, Van Cutsem (1994) Planta 192 : 545-556
- 51 - Even-Chen Z, Matoo AK et Goren R (1982) Plant Physiol 69 : 385-388
- 52 - Brunold C et Schiff JA (1976) Plant Physiol 57 : 430-436
- 53 - Razin A, Cedar H et Riggs AD (1984) Dans DNA Methylation (Razin A, Cedar H et Riggs AD éds) 392 p Springer-Verlag New York

Greentech SA, B

Jusqu'à re
étaient soit de re
embauchés dans
d'un laboratoire
l'enseignement re
publique voit ses
pour absorber le
entreprises se re
d'activités. Pour
des fusions amio
déroulent dans
possédant un sav
présenter une cr
industrielle, ont a

Alors pou
original, ne cré
répondant ainsi à

Quels son

Il y a en
moins de 10 sala
industrie et artis

Le poids s
française, car elle
gouvernements s
embauche une pe

Chaque a
générant 550000
2,5 millions d'em
d'emplois indire