

## Comment atteindre la bonne taille ?

Céline Roisin-Bouffay, Richard H. Gomer

> Les mécanismes de régulation de la taille d'un organisme ou de tissus spécifiques au sein d'un organisme sont actuellement mal connus. L'organisation et la régulation de la taille des tissus sont nécessaires au développement, à la cicatrisation des plaies et à la régénération. Une mauvaise régulation de ces mécanismes peut conduire à des anomalies congénitales ou à des cancers. Différentes informations sur les mécanismes possibles de la régulation de la taille sont exposées. La taille d'un tissu est définie par le produit de la taille des cellules constituant le tissu et par le nombre de ces cellules. La taille des cellules peut être contrôlée par les nutriments et par des facteurs sécrétés perçus par ces cellules, dépendant de la capacité maximale du génome à produire les ARNm et à les traduire en protéines. Pour contrôler le nombre de cellules dans un tissu, plusieurs exemples impliquant des facteurs sécrétés sont décrits. Une meilleure connaissance de la régulation de la taille par ces facteurs peut nous permettre de développer de nouvelles thérapies pour pallier les anomalies congénitales ou les maladies affectant la taille des tissus. <



C. Roisin-Bouffay: Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, CNRS-Inserm-Université de la Méditerranée, Campus de Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 09, France.

R.H. Gomer: Howard Hughes Medical Institute, Department of Biochemistry and Cell Biology MS-140, Rice University, Houston, Texas, États-Unis.

[roisin@ciml.univ-mrs.fr](mailto:roisin@ciml.univ-mrs.fr)

[1]. De plus, d'autres méthodes très utilisées

comme l'exercice physique ou le régime alimentaire permettent de moduler la masse musculaire [2] ainsi que la masse grasseuse. Ces chiffres reflètent bien le besoin particulier et important que nous ressentons de pouvoir contrôler et moduler notre propre taille. Autre exemple «mythique», le foie, capable de se régénérer jusqu'à l'obtention d'une taille définie en réponse à des mécanismes de régulation encore mal connus (→). Un dysfonctionnement des mécanismes de régulation de la taille des organes peut entraîner une multiplication anarchique des cellules, avec des conséquences pathologiques dont l'apparition de cancers est un exemple.

J.B.S. Haldane (1892-1964) faisait remarquer que différentes pressions sélectives peuvent affecter la taille des animaux. Des contraintes physiques comme la dureté des os, la faculté du cœur à apporter le sang au cerveau ou la nécessité de se maintenir en l'air pour les oiseaux, peuvent restreindre la taille maximale atteinte par un organisme (ou un organe). Dans le cas des insectes, la diffusion limitée de l'oxygène par les trachées limite également leur taille. Des limites minimales de taille chez les animaux sont fixées par des facteurs comme le rapport surface/volume qui affecte

(→) m/s  
2004, n° 2,  
p. 146

Pouvoir augmenter ou réduire la taille d'organismes suscite depuis longtemps un grand intérêt. Charles Darwin notait déjà qu'outre une sélection naturelle, il existait une sélection artificielle, employée par les agriculteurs, pour obtenir des animaux ou des fruits de plus grande taille. Les chirurgiens «esthétiques» pratiquent eux aussi chaque année de nombreuses interventions afin d'ajuster (par une augmentation ou une réduction) certaines parties du corps. En 2001, aux États-Unis, 385 390 personnes ont subi une liposuction, et plus de 300 000 femmes ont modifié la taille de leurs seins (216 754 dans le sens d'une augmentation et 114 926 dans le sens d'une réduction)

la capacité des cellules à retenir la chaleur [3, 4]. Quel programme gouverne la taille des organismes (et des organes à l'intérieur de ces organismes)? Comment cette taille est-elle maintenue constante et dans quelles circonstances développe-t-on une taille anormale? Ces questions sont essentielles en biologie du développement. Nous tenterons de définir quels peuvent être les mécanismes modulant la taille en nous appuyant sur différents exemples.

### La taille et le nombre des cellules déterminent la taille totale de l'organe

La taille (volume) d'un organisme ou d'un organe est le produit de la taille moyenne des cellules par le nombre de cellules. La croissance des cellules, leur taux de division et de mort cellulaire sont les principaux paramètres déterminant la taille d'un organisme. En effet, le nombre de cellules dépend de la capacité des cellules à proliférer et à survivre, et la prolifération cellulaire dépend de la croissance des cellules et de leur division. La taille d'une cellule est, quant à elle, définie par le volume qu'elle occupe.

Les mécanismes permettant la transduction d'un signal extracellulaire vers l'intérieur de la cellule, et la réponse cellulaire qui en découle, qui se traduit sous la forme d'événements prolifératifs ou de mort cellulaire, sont bien connus. En revanche, les mécanismes utilisés ensuite pour contrôler la taille des organismes ou des organes, ou même celle des cellules, sont beaucoup moins bien connus. Une des hypothèses serait qu'il existe un taux plafond de transcription et de traduction résultant en un taux maximal de protéines produites par un seul gène. Étant donné que les protéines ont une durée de vie limitée, cela limiterait la quantité de protéines pouvant être traduites par un seul gène, et par conséquent un taux maximal de protéines et de masse cellulaire associée à ces protéines pourrait être supporté par un seul génome. Un second élément de contrôle pourrait être la ploïdie, clairement corrélée à la taille des cellules. Par exemple, les cellules de tritons tétraploïdes sont bien plus volumineuses que celles de tritons diploïdes. Toutefois, le volume d'un organe ou d'un tissu peut rester invariant même si la taille des cellules qui le composent varie: c'est le cas par exemple des tritons qui, diploïdes ou tétraploïdes, présentent la même taille. De même, dans le cas des segments des ailes de la drosophile, l'altération de la taille des cellules ou du degré de prolifération sera compensée par une variation inverse du nombre des cellules, de façon à garder constante la taille de l'organe. On pourra trouver un plus grand nombre de petites cellules ou, à l'inverse,

un nombre diminué de grosses cellules [5-7]. Ces expériences indiquent l'existence de mécanismes réglant la taille d'un organe ou d'une structure indépendamment du nombre des cellules qui la composent.

### Le nombre de cellules peut être prédéterminé

Dans les cas où la taille des cellules reste constante, le volume du tissu concerné peut être contrôlé par le nombre de cellules qui le constituent. Au moins deux types de mécanismes semblent être impliqués dans cette régulation. Dans le premier, les cellules effectuent un certain nombre de divisions cellulaires pour produire un nombre précis de cellules. Comme dans le cas du nématode *Caenorhabditis elegans*, une «horloge» permet de compter le nombre de divisions réalisées et de produire un nombre spécifique de cellules, chacune appartenant à une lignée prédéterminée (→). Un autre exemple de processus où un comptage intervient est la phase de transition *mid-blastula* du batracien *Xenopus laevis*, pendant laquelle l'œuf se divise rapidement 12 fois pour former  $2^{12}$  cellules, avant un ralentissement de la division cellulaire [8]. L'œuf contient une quantité déterminée de facteurs intracellulaires dosés en fonction de la quantité d'ADN. Lorsque la quantité d'ADN augmente de  $2^{12}$  fois, tous les facteurs se sont liés à l'ADN et sont donc «consommés». L'absence de facteur libre est le signal informant les cellules que les 12 cycles de répliations et de divisions ont été effectués. Dans un second type de mécanisme, il existe une horloge interne qui compte le temps, et non plus le nombre de divisions, et arrête la division cellulaire après un temps donné. Si l'on admet que la durée du cycle cellulaire est à peu près constante, le nombre de cellules sera équivalent. C'est à ce mécanisme de contrôle qu'obéiraient les pré-curseurs d'oligodendrocytes et les myocytes cardiaques lors de la formation des tissus correspondants [9]. Lorsque les cellules sont peu nombreuses (d'où une masse cellulaire peu importante), il est important, pour préserver la taille de l'organe, que la prolifération cellulaire soit induite, ce qui sous-entend qu'un signal soit perçu et traduit [10]. Les cellules doivent donc être «informées» de leur nombre au sein du groupe, et ce de façon simultanée, ce qui peut être réalisé par la sécrétion d'un facteur diffusible (Figure 1). Par exemple, si l'on part du principe que la taille de la cellule est fixe, une augmentation de la taille de l'organe nécessite forcément une augmentation du nombre des cellules et donc une prolifération cellulaire. Dans l'hypothèse de la sécrétion d'un facteur diffusible, si les cellules dans un

(→) m/s  
2003, n° 12,  
p. 1209

organe sont peu nombreuses, elles sécrètent peu de substance, et la prolifération cellulaire est stimulée. Quand la taille normale de l'organe est atteinte, la concentration sérique augmente et la prolifération cellulaire est inhibée. Peut-être est-ce ce qui se passe dans le cas d'une hépatectomie qui stimule la mise en cycle des hépatocytes.

## Mécanismes de régulation de la taille

### Facteurs sécrétés réglant la taille

Chez les mammifères, différents exemples suggèrent que la taille des tissus est sous le contrôle de facteurs sécrétés diffusibles. Par exemple, si l'on implante des fragments de rate dans divers sites anatomiques chez un animal hôte, les cellules de ces fragments vont se multiplier jusqu'à ce que la masse totale du tissu splénique implanté (en additionnant les différents fragments) soit équivalente à celle d'une rate normale pour l'individu. Cette observation suggère, même si elle ne le prouve pas, que des facteurs diffusibles sont capables de coordonner la croissance des différents fragments de rate [11].

Des facteurs sécrétés sont impliqués dans la régulation de la taille des muscles par effet rétroactif. La perception de ces facteurs par les cellules leur permet d'évaluer le nombre de cellules sécrétant ce facteur. La myostatine est peut être l'un de ces facteurs: ce polypeptide, qui appartient à la famille du TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ), est fabriqué et sécrété par les myoblastes. Lorsque la masse musculaire d'un organisme augmente, la concentration en myostatine dans le sérum augmente également et inhibe la prolifération des myoblastes. Cet effet rétroactif négatif contribue au maintien d'une

masse musculaire constante dans l'organisme [12]. La myostatine intervient en augmentant l'inhibiteur de CdK (*cyclin dependent kinase*) p21 et en bloquant la transition G1  $\rightarrow$  S du cycle cellulaire.

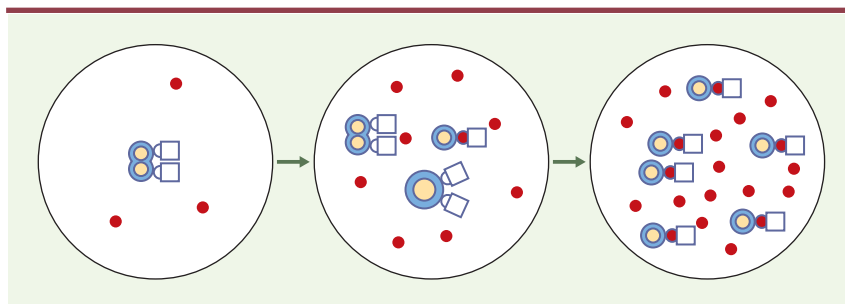
On peut citer d'autres exemples: le contrôle de la taille de la thyroïde met en jeu un système de régulation complexe impliquant des effets en boucle. Les cellules thyroïdiennes sécrètent l'hormone thyroïdienne T3 qui inhibe la libération de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) par l'hypophyse. La TSH stimule la croissance de la thyroïde. Si la thyroïde est endommagée, la diminution des concentrations d'hormone T3 qui en résulte entraîne une libération accrue de TSH et stimule ainsi la croissance de la thyroïde. Dans le cas de la masse adipeuse, un système encore plus complexe d'effets rétroactifs négatifs intervient, qui implique différentes voies neuronales. La concentration sérique en leptine (un facteur polypeptidique sécrété par les cellules adipeuses) reflète la proportion de tissu adipeux dans l'organisme. Elle agit sur plusieurs cibles de l'hypothalamus et, *via* des voies neuronales encore mal connues, conduit à une réduction de l'appétit. Cette diminution de l'appétit (et la réduction de l'apport nutritionnel qui l'accompagne) conduit à une réduction de l'accumulation de lipides dans les adipocytes, complétant la boucle d'effet rétroactif. Chez l'homme, des mutations du récepteur de la leptine ou de la leptine elle-même entraînent une obésité massive [13].

### Alimentation et croissance

Les voies réglant la taille d'un organisme ou d'un organe ne sont pas encore totalement élucidées. Cependant, on connaît un certain nombre des protéines impliquées. Ces protéines sont des hormones (et

protéines impliquées dans la synthèse ou la sécrétion d'hormones), des protéines participant aux voies de transduction du signal et des effecteurs en aval réglant la croissance et la division cellulaires. Ces mécanismes semblent mettre en jeu une cellule ou un tissu d'une taille fixe sécrétant un facteur nécessaire aux autres cellules (Figure 2).

Les troubles de la croissance observés chez les enfants présentant un défaut en hormone de croissance peuvent être corrigés par un traitement apportant cette même hormone. De même, des études réalisées sur des cellules de mammifères et de *C. elegans* montrent que des récepteurs de facteurs de croissance, récepteurs de l'insuline et de l'IGF (*insuline-like growth factor*), les sub-



**Figure 1. Régulation du nombre de cellules d'un tissu par les cellules du même tissu.** Les cellules sécrètent un facteur spécifique capable de réprimer leur propre croissance en se fixant sur leur récepteur. Lorsque les cellules se multiplient, le nombre de cellules augmente au sein d'un tissu, la quantité de facteurs sécrétés par ces cellules dans le tissu augmente également. Arrivés à une certaine concentration, ces facteurs vont être reconnus par les cellules par l'intermédiaire d'un récepteur et vont inhiber la prolifération de ces cellules. Même s'il y a d'autres types cellulaires, ces autres cellules ne fixent pas le facteur. La myostatine contrôle la taille des muscles avec ce type de mécanisme.

strats des récepteurs de l'insuline, la kinase phosphatidylinositol-3-OH (PI3K), PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome ten*), Akt/PKB (protéine kinase B) et la kinase S6 (une enzyme qui phosphoryle la protéine S6 des ribosomes) constituent une voie de transduction du signal impliquée dans la régulation de la synthèse protéique et de la croissance des cellules [14, 15].

L'insuline permet aux cellules de percevoir la quantité de nutriments disponibles, tandis que l'IGF permet de détecter la teneur protéique du régime alimentaire. Lorsque des larves de drosophile sont cultivées sur un milieu pauvre en nutriments, les mouches résultantes sont de petite taille. Il est probable que la voie de l'insuline/IGF chez la drosophile coordonne la croissance de tous les tissus en fonction des nutriments disponibles. L'IGF est un petit polypeptide comme l'insuline, présent dans le sérum de mammifères sous forme de complexe avec des protéines fixant l'IGF [15]. Ces protéines règlent les niveaux d'activité de l'IGF [16]. Un des IGF, l'IGF-1, contrôle la taille des reins, qui est augmentée en présence de l'IGF ou par la présence de molécules modifiant la fixation de l'IGF sur le complexe [17]. Chez la drosophile, les mutations des gènes codant pour le récepteur de l'insuline, CHICO (un homologue des substrats des récepteurs de l'insuline), la PI3K et Akt/PKB réduisent le nombre et la taille des cellules et du corps [18]. Chez l'homme, des mutations du gène codant pour le récepteur de l'insuline conduisent également à une réduction de sa taille. Ces gènes sont exprimés dans des tissus spécifiques, et la surexpression de l'un de ces gènes augmente le nombre et la taille des cellules comme celle du corps [18].

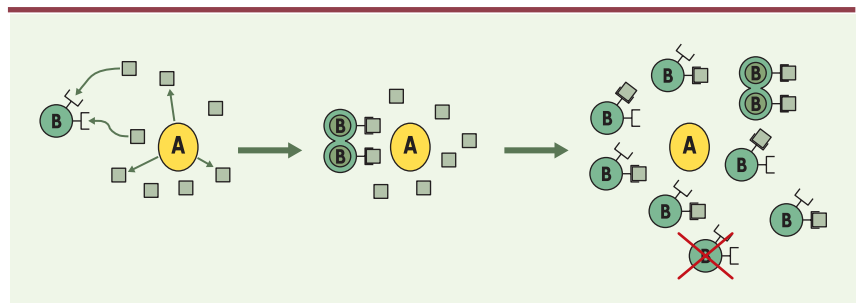
La croissance et la division cellulaires sont, en général, fortement liées. Ainsi, aussi bien les régulateurs de croissance comme la kinase S6 que les régulateurs du cycle cellulaire affectent la taille du corps. Chez la drosophile, des mutations de la kinase S6 réduisent la taille des cellules et réduisent la taille du corps [19]. Chez la souris, la destruction des inhibiteurs de kinase dépendante de la cycline p27 ou p18 conduit à une augmentation de la prolifération des cellules et de la taille du corps. Des mutations de cdk4 chez la drosophile aboutissent à une réduction de sa taille. En revanche, la surexpression du complexe cycline D/cdk4 dans certains types cellulaires de drosophile provoque la prolifération des cellules sans modifier la taille de celles-ci, alors que l'expression du même complexe dans d'autres tissus provoque une augmentation de la

taille des cellules sans modifier leur nombre. Une hypothèse serait que le complexe cycline D/cdk4 induise la croissance cellulaire. Alors que les cellules capables de proliférer peuvent compenser la croissance en se divisant, les cellules postmitotiques ne peuvent plus compenser. Chez les mammifères, certaines cyclines D semblent être impliquées dans une voie similaire de régulation, contrôlant la croissance des cellules des tubules rénaux après des lésions.

Comme pour les animaux, les mécanismes réglant la taille des plantes sont peu connus. Divers facteurs extérieurs peuvent régler la taille de la plante, en altérant la taille des cellules sans changer de façon significative le nombre total de cellules. La surexpression de la cycline D dans le tabac augmente le nombre de cellules et la taille de la plante sans modifier la taille des cellules. Cependant, malgré les études de surexpression, le rôle de la cycline D dans la voie normale réglant la taille de la plante n'est pas encore élucidé.

### Fragmentation de tissus en sous-groupes

Deux mécanismes principaux contrôlent la taille d'un tissu: le premier, qui règle la taille du tissu entier, est parfaitement illustré par l'exemple du foie, capable de se régénérer à la taille constante après une ablation partielle. Le second mécanisme permet quant à lui la fragmentation d'un large primordium en sous-groupes de cellules: c'est le cas de la formation des dents ou des somites, ou du développement des cheveux ou des bourgeons. À partir d'une certaine taille, le groupe se scinde et le mécanisme contrôlant ce phénomène affecte la



**Figure 2. Régulation du nombre de cellules d'un tissu par une cellule d'un autre tissu: une seule cellule A peut contrôler le nombre des cellules B.** La cellule A peut permettre la formation par exemple d'un tissu de 8 cellules de type B si la cellule A produit 8 molécules d'un facteur (carré vert) chaque minute et que ces facteurs ont une durée de vie d'une minute. Il y aura donc toujours 8 molécules du facteur. Les cellules B croissent, se divisent et vivent si elles détectent (aidées par un récepteur de surface) au moins une molécule du facteur. Si le nombre de cellules B est inférieur à 8, le tissu augmente; s'il y a plus de 8 cellules B, les cellules B, ne reconnaissant pas le facteur, meurent. Un tel mécanisme peut être rencontré dans le cas des hormones de croissance où les cellules affectées sont différentes des cellules sécrétrices.



taille des sous-groupes. Dans les œufs de drosophile, des gradients de morphogènes spécifient les sous-régions de l'œuf et la taille des sous-groupes dans l'œuf.

Nous avons observé que les cellules de *Dictyostelium* utilisent simplement un facteur diffusible qui réduit l'adhérence cellulaire, réglant ainsi le réarrangement des cellules en groupes [20-22]. *Dictyostelium* est l'un des systèmes eucaryotes les plus simples pour l'étude du comptage du nombre de cellules. Lorsque les amibes sont en situation de carence, ces organismes unicellulaires du sol forment des corps fructifères multicellulaires constitués d'une masse de spores supportée par une tige. Si le corps fructifère est trop gros, la tige ne pourra pas supporter la masse de spores qui pourra tomber; une forte pression sélective est donc présente afin de limiter le nombre de cellules dans un corps fructifère. Chez *Dictyostelium* et dans d'autres systèmes, la formation de structures multicellulaires requiert une adhérence cellule-cellule, et plusieurs processus morphogénétiques semblent impliquer des molécules d'adhérence. Un groupe de cellules, ou n'importe quel autre type de groupe comme un groupe de molécules, vont avoir tendance à se disperser si leur adhérence diminue ou leur mobilité augmente.

Une voie empruntée par les cellules de *Dictyostelium* pour régler la taille du corps fructifère est l'utilisation d'un facteur sécrété leur permettant de percevoir au sein d'un groupe le nombre de cellules. Si le groupe est trop important, la forte concentration de facteur réduit l'adhérence et les groupes de cellules se fragmentent pour former des petits groupes. Chez les mutants ne sécrétant pas ce facteur, et présentant ainsi une forte adhérence cellule-cellule, les groupes ne se fragmentent pas et d'énormes corps fructifères sont formés. L'exposition des cellules au facteur purifié réduit fortement l'adhérence et provoque la fragmentation des groupes de cellules en des groupes de taille anormalement petite. Ainsi, *Dictyostelium* utilise un signal sécrété pour régler la fragmentation de tissu en sous-groupes.

## Conclusions

Nous avons vu qu'il existe des mécanismes simples utilisant des facteurs sécrétés afin de percevoir le nombre de cellules, ou de régler ce nombre. Dans les mécanismes permettant de percevoir le nombre de cellules présentes, des facteurs peuvent contrôler la croissance des cellules et donc la taille des tissus, ou contrôler l'adhérence afin de moduler la taille des sous-groupes de cellules. Aujourd'hui, nous commençons à comprendre les voies impliquées dans la perception de ces facteurs. Ces informations pourraient conduire à de nouvelles conceptions thérapeutiques quant aux défauts de taille des tissus. ♦

## SUMMARY

### How to reach the right size?

Very little is known about how the size of an organism, or a specific tissue in an organism, is regulated. Coordinating and regulating the size of tissues is necessary for proper development, wound healing, and regeneration. Defects in a tissue-size regulation mechanism could lead to birth defects or cancer. In addition, there is a strong psychological aspect to some areas of tissue size regulation, as many cosmetic surgery procedures involve enlarging or reducing the size of some body parts. This review addresses the little bit that we know about size regulation. A key concept is that the size of a tissue is the size of the component cells multiplied by the number of those cells. This breaks the size regulation problem down to two parts. The size of cells can be regulated by nutrient sensing and secreted factors, and may have an upper limit due to an upper limit of a genome's ability to produce mRNA's and thus proteins. To regulate the number of cells in a tissue, there are several simple theoretical models involving secreted factors. In one case, the cells can secrete a characteristic factor and the concentration of the factor will increase with the number of cells secreting it, allowing the tissue to sense its own size. In another scenario, a specific cell secretes a limited amount of a factor necessary for the survival of a target population, and this then limits the size of the target population. There are currently several examples of secreted factors that regulate tissue size, including myostatin, which regulates the amount of muscles, leptin, which regulates adipose tissue, and growth hormone and insulin-like growth factors which regulate total mass. In addition, there are factors such as the «counting factor» found in *Dictyostelium* that regulate the breakup of a tissue into sub-groups. A better understanding of how these factors regulate size will hopefully allow us to develop new therapeutic procedures to treat birth defects or diseases that affect tissue size. ♦

---

### TIRÉS À PART

C. Roisin-Bouffay

## RÉFÉRENCES

1. <http://surgery.org/stats.html.pages/2001.totals.html>
2. Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, et al. Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M641-8.
3. Haldane JBS. On being the right size. In: *Possible worlds and other papers*. New York: Harper and Brothers, 1928: 20-8.
4. Schmidt-Nielsen K. *Scaling why is animal size so important?* Cambridge UK: Cambridge University Press, 1984.
5. Neufeld TP, de la Cruz AF, Johnston LA, Edgar BA. Coordination of growth and cell division in the *Drosophila* wing. *Cell* 1998; 93: 1183-93.
6. Day S, Lawrence P. Measuring dimensions: the regulation of size and shape. *Development* 2000; 127: 2977-87.
7. Potter C, Xu T. Mechanisms of size control. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 279-86.
8. Newport J, Kirschner M. A major developmental transition in early *Xenopus* embryos. I. Characterization and timing of cellular changes at the midblastula stage. *Cell* 1982; 30: 675-86.
9. Durand B, Raff M. A cell-intrinsic timer that operates during oligodendrocyte development. *BioEssays* 2000; 22: 64-71.
10. Gomer RH. Not being the wrong size. *Nat Rev Cell Mol Biol* 2001; 2: 48-54.
11. Metcalf D. Restricted growth capacity of multiple spleen grafts. *Transplantation* 1964; 2: 387-92.
12. Thomas M, Langley B, Berry C, et al. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J Biol Chem* 2000; 275: 40235-44.
13. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
14. Weinkove D, Neufeld T, Twardzik T, Waterfield M, Leever S. Regulation of imaginal disc cell size, cell number and organ size by *Drosophila* class I (A) phosphoinositide 3-kinase and its adaptor. *Curr Biol* 1999; 9: 1019-29.
15. Winkler R, Pasleau F, Boussif N, Hodzic D. The IGF system: summary and recent data. *Rev Med Liege* 2000; 55: 725-39.
16. Noguchi T. Protein nutrition and insulin-like growth factor system. *Br J Nutr* 2000; 2 (suppl): S241-4.
17. Roelfsema V, Lane M, Clark R. Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) displacers: relevance to the treatment of renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 584-8.
18. Brogiolo W, Stocker H, Ikeya T, Rintelen F, Fernandez R, Hafen E. An evolutionarily conserved function of the *Drosophila* insulin receptor and insulin-like peptides in growth control. *Curr Biol* 2001; 11: 213-21.
19. Montagne J, Stewart MJ, Stocker H, Hafen E, Kozma SC, Thomas G. *Drosophila* S6 kinase; a regulator of cell size. *Science* 1999; 285: 2126-9.
20. Brock DA, Gomer RH. A cell-counting factor regulating structure size in *Dictyostelium*. *Genes Dev* 1999; 13: 1960-9.
21. Roisin-Bouffay C, Jang W, Caprette DR, Gomer RH. A precise group size in *Dictyostelium* is generated by a cell-counting factor modulating cell-cell adhesion. *Mol Cell* 2000; 6: 953-9.
22. Tang L, Ammann R, Gao T, Gomer RH. A cell number-counting factor regulates group size in *Dictyostelium* by differentially modulating cAMP-induced cAMP and cGMP pulse sizes. *J Biol Chem* 2001; 276: 27663-9.



## Tarifs d'abonnement pour M/S - 2004

# Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Je souhaite m'abonner à M/S:

Nom: ..... Prénom: .....  
 Adresse: .....  
 Code postal ..... Ville: .....  
 Pays: .....  
 E-mail obligatoire: .....

### Mon règlement:

Par téléphone, notre service clientèle: 01 53 91 06 06  
 Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 53 91 06 07  
 Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration    Signature: \_\_\_\_\_

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à:

**EDK**

10, villa d'Orléans  
 75014 Paris

Pour recevoir une facture, cochez cette case

**Médecine/Sciences**  
 500, rue Sherbrooke Ouest,  
 bureau 800, Montréal, Québec H3A 3C6, Canada

**Tarifs Canada:**  
**Particuliers** 110 \$CAN  
**Institutions** 215 \$CAN  
**Étudiants** 60 \$CAN

Je choisis l'abonnement:

	Particuliers			Institutions			Étudiants*			Enseignants*		
	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 128 €	<input type="checkbox"/> 138 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 298 €	<input type="checkbox"/> 308 €	<input type="checkbox"/> 200 €	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 68 €	<input type="checkbox"/> 50 €	<input type="checkbox"/> 80 €	<input type="checkbox"/> 90 €	<input type="checkbox"/> 70 €
UE et Suisse	<input type="checkbox"/> 128 €	<input type="checkbox"/> 138 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 346 €	<input type="checkbox"/> 356 €	<input type="checkbox"/> 200 €	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 68 €	<input type="checkbox"/> 50 €	<input type="checkbox"/> 80 €	<input type="checkbox"/> 90 €	<input type="checkbox"/> 70 €
Autres	<input type="checkbox"/> 128 €	<input type="checkbox"/> 138 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 365 €	<input type="checkbox"/> 375 €	<input type="checkbox"/> 200 €	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 68 €	<input type="checkbox"/> 50 €	<input type="checkbox"/> 80 €	<input type="checkbox"/> 90 €	<input type="checkbox"/> 70 €

\* Joindre un justificatif