

Les membranes de nos ancêtres

On trouve dans le pétrole la composition chimique des premières cellules vivantes.

Comment les premières cellules vivantes se sont-elles formées? La réponse que proposent Guy Ourisson, Yoichi Nakatani et leurs collaborateurs du Centre de neurochimie de Strasbourg se fonde sur des études *a priori* sans relation avec l'étude de la chimie prébiotique : l'analyse chimique du pétrole.

Il y a une trentaine d'années, G. Ourisson et Pierre Albrecht étudiaient les molécules constituant la matière organique des sédiments : pétroles, charbons, argiles, schistes, calcaires, etc. Ils observaient que la présence d'une molécule nommée cholestane, dans de nombreux sédiments, est un indice de la présence initiale de cholestérol (ce dernier, que l'on considère comme un ennemi de nos artères, est un constituant des membranes cellulaires de tous les êtres vivants, à l'exception des bactéries). Le cholestane est fréquemment accompagné de ses dérivés portant un ou deux atomes de carbone supplémentaires, structures que l'on retrouve dans les stérols des plantes ou de certains micro-organismes. Les «fossiles moléculaires» de stérols sont souvent accompagnés de produits nommés diastéranes, dont on peut obtenir le squelette par chauffage modéré des dérivés du cholestane avec des argiles : cette «simulation» renforce l'hypothèse d'une présence de cholestérol d'êtres vivants ayant conduit, par chauffage sous pression, dans les entrailles de la Terre, à la formation des pétroles.

Lors de cette étude de la matière organique des sédiments, les chimistes trouvèrent des composés qui furent nommés «géohopanoïdes», dérivés d'une molécule nommée hopane, à 30 atomes de carbone. Cette molécule est un triterpène, c'est-à-dire qu'elle est composée par l'enchaînement de motifs isoprène (voir la

figure), dont le squelette est formé de cinq atomes de carbone.

Les terpènes sont des molécules abondantes dans le monde naturel : on les trouve dans l'essence de térébenthine, dans l'écorce des bouleaux ou dans le parfum des roses ; ce sont des hormones de plantes, des constituants de membranes cellulaires d'archéobactéries, des hormones sexuelles d'animaux, des pigments de légumes... Leur structure fortement ramifiée rend leur biodégradation difficile, ce qui explique leur pérennité dans les sédiments.

Quelle était l'origine de ces géohopanoïdes? Les chimistes étaient perplexes, car aucun produit naturel connu n'avait une structure moléculaire ayant pu, même par maturation dans les sédiments, se transformer en une molécule ayant cinq atomes de carbone de plus que le hopane,

au demeurant rare. Les géohopanoïdes étaient des structures «orphelines».

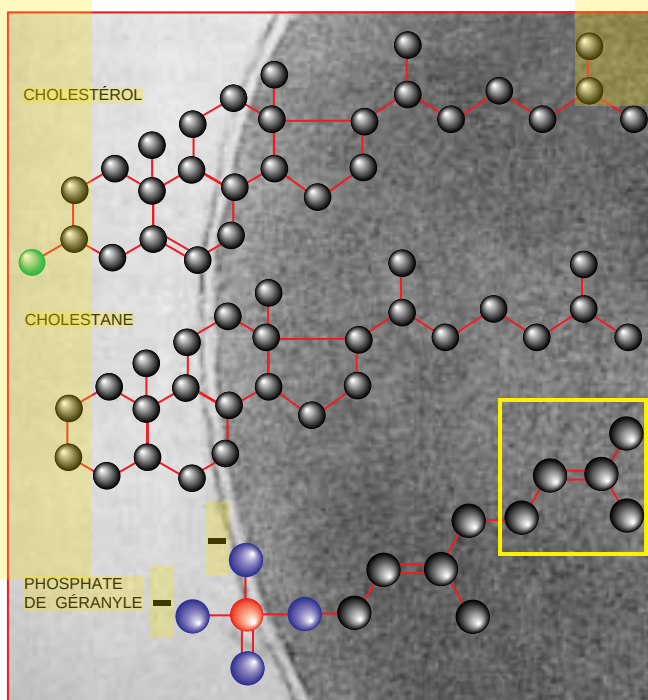
Nouveau détournement de l'histoire : les précurseurs des géohopanoïdes furent bientôt trouvés... dans des bactéries : ces «biohopanoïdes» étudiés par Michel Rohmer constituent une classe nouvelle de lipides bactériens ; tous sont amphiphiles, avec une partie composée seulement d'atomes de carbone et d'atomes d'hydrogène, qui n'a pas d'affinité pour l'eau, et une queue hydrophile. On sait aujourd'hui, grâce à des résultats obtenus en Allemagne et à Strasbourg, que les biohopanoïdes sont localisés dans les membranes bactériennes, où ils jouent un rôle comparable à celui du cholestérol cellulaire : ils rigidifient les membranes.

DU SÉDIMENT À LA MEMBRANE

Si les biohopanoïdes sont amphiphiles, comme les phospholipides qui composent les membranes de nos cellules, ils ont la même rigidité et les mêmes dimensions que le cholestérol, qui sert de renforteur de nos membranes cellulaires. D'autre part, les géohopanoïdes ne sont pas les seuls fossiles moléculaires dont les précurseurs soient des terpènes : l'équipe de P. Albrecht a trouvé un grand nombre de familles moléculaires différentes, dont certaines semblent dériver de lipides membranaires bactériens connus, tandis que d'autres sont encore orphelins, comme l'étaient les géohopanoïdes au moment de leur découverte.

Connaissant la structure de ces fossiles moléculaires, les réactions susceptibles de se produire au cours de la maturation dans les sédiments et les mécanismes généraux utilisés par les êtres vivants pour synthétiser leurs constituants, on en a déduit les structures des précurseurs des fossiles moléculaires isolés.

Les chimistes ont alors déterminé que ces précurseurs, connus ou postulés, étaient tous des dérivés terpéniques, qu'ils étaient tous amphiphiles et que leur partie hydrophobe avait soit les dimensions du cholestérol, soit une longueur double, avec deux têtes polaires, hydrophiles. Ils en ont déduit – et vérifié expérimentalement – que toutes ces molécules avaient un rôle de renforcement comparable à celui du cholestérol dans les membranes modèles. Ainsi le rôle des dérivés terpéniques serait membranaire, dans tous



Trois molécules associées aux membranes (liseré sur l'image du fond) : le cholestérol (en haut), le cholestane (au milieu) et le phosphate de géranyle (en bas). Les atomes de carbone sont en noir et les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés ; ils complètent à quatre la valence de chaque atome de carbone. En vert figure un groupe hydroxyle OH, en violet des atomes d'oxygène et en rouge un atome de phosphore. Le cadre jaune indique un motif isoprène.

les êtres vivants ; dans les archéobactéries, ces molécules seraient les constituants de base des membranes, et, dans les organismes supérieurs, elles serviraient seulement de renforçateurs.

Pourrait-on alors reconnaître, parmi les substances isolées, quelles sont les plus anciennes ? Une molécule semblait ancienne quand sa synthèse pouvait s'effectuer à l'aide de peu d'enzymes et quand les réactions de synthèse étaient analogues à des réactions supposées prébiotiques. Les chimistes ont établi un arbre phylogénétique de tous les terpénoïdes connus ou postulés comme constituants membranaires, et ils ont observé que les constituants membranaires les plus anciens devaient avoir été les phosphates d'alcools polyterpéniques.

MEMBRANES PRIMITIVES

Ces derniers étaient connus, puisqu'ils sont les précurseurs biosynthétiques de tous les terpénoïdes, mais on ne les avait jamais préparés en quantités suffisantes pour vérifier s'ils formaient des vésicules. À Strasbourg, N. Plobeck s'est livré à cette synthèse, et il a alors obtenu des phosphates de bis-polyterpényle : ceux qui portaient deux queues hydrophobes courtes, à cinq atomes de carbone, étaient solubles dans l'eau, mais ceux qui portaient deux queues longues, à 15 ou à 20 atomes de carbone, formaient des vésicules. De surcroît, même le phosphate de bis-géranyle, avec deux queues à seulement dix atomes de carbone, formait également des vésicules.

Une vésicule n'est pas une cellule, mais elle en possède plusieurs propriétés caractéristiques. Par exemple, l'intérieur de la membrane elle-même constitue une phase lipidique : l'ajout d'une trace d'un hydrocarbure fluorescent, insoluble dans l'eau, mais soluble dans la membrane, rend fluorescente la mince pellicule qui entoure les vésicules. En outre, au moins sur de petites vésicules, l'environnement diffère des couches interne et externe conduit à des différences d'acidité et à des possibilités de transport qui sont à l'étude.

D'où viennent les phosphates d'alcools terpéniques ? On suppose aujourd'hui qu'ils résultent de réactions entre des alcools et des polyphosphates, présents dans les eaux volcaniques. Une simple catalyse acide due à des argiles, par exemple, devrait permettre d'obtenir les alcools polyterpéniques à partir de constituants plus simples, tels l'isobutène et le formaldéhyde. Ainsi la recherche des membranes de nos ancêtres les plus lointains passe, aujourd'hui, par l'exploration chimique de classes de molécules universelles, retrouvées grâce à l'étude du pétrole. □

Vaccin anti-cocaïne

*Chez la souris,
un vaccin diminue
les effets de la drogue.*

La consommation de cocaïne entraîne parfois des perturbations neurologiques, des anomalies comportementales et un besoin quasi irréprouvable de consommer la drogue. Comment lutter contre cette dépendance ? George Koob et ses collègues de l'Institut de recherches Scripps ont considéré la cocaïne comme un agent étranger et «vacciné» des animaux contre cette substance. Ils ont publié dans la revue *Nature* que, de la même façon qu'un vaccin classique protège contre un micro-organisme pathogène, leur vaccin contre la cocaïne rend les souris vaccinées insensibles à la drogue.

Depuis plus de 1 000 ans, les feuilles de coca sont consommées pour leurs effets psychotropes. Selon les Incas, «les anges de Dieu avaient fait cadeau à l'homme de la feuille de coca pour rassasier ceux qui avaient faim, donner une vigueur nouvelle à ceux qui éprouvaient fatigue et défaillance, et faire oublier leurs misères aux malheureux.» Les feuilles de coca sont apparues en Europe au milieu du XIX^e siècle. En 1863, un pharmacien corse, Angelo Mariani, a déposé le brevet du vin Mariani, une boisson aux extraits de coca, vite populaire en Europe. La frontière entre boisson plaisante et médication s'est encore estompée quand, en 1886, le pharmacien américain, John Pemberton, a inventé le Coca Cola.

Les feuilles de coca produisent sensiblement les mêmes effets que la substance pure, mais la cocaïne se déverse plus progressivement dans l'estomac, puis dans le sang, et ses effets sont moins intenses que ceux de la poudre administrée par inhalation ou par injection.

La cocaïne favorise la libération de la dopamine et bloque sa recapture dans les zones «de la récompense», le noyau accumbens et le cortex préfrontal : la concentration en dopamine y augmente, procurant les effets mentionnés.

Pour dresser le système immunitaire contre un antigène étranger, celui-ci doit

être stable ; or la molécule de cocaïne se décompose spontanément par hydrolyse. Ainsi, il fallait trouver un moyen d'en empêcher la dégradation. L'équipe de G. Koob y est parvenue en associant un analogue stable de la cocaïne à une protéine-porteur étrangère : le composé stabilisé était alors susceptible d'activer le système immunitaire.

Afin de tester l'efficacité de l'immunisation, les chercheurs ont d'abord évalué l'effet de la cocaïne sur des rats : leur activité locomotrice augmente, et leur comportement devient stéréotypé. Puis, ils ont administré à quelques animaux le «vaccin» contre la cocaïne. Après une injection et deux rappels, l'équipe américaine a injecté de la cocaïne aux rats vaccinés et observé leurs réactions : la drogue n'avait plus d'effet.

Après la vaccination, le système immunitaire produit des anticorps. Lors d'une injection ultérieure de la drogue, les anticorps se fixent sur la cocaïne, l'empêchant de traverser la barrière hématoencéphalique, de pénétrer dans le cerveau et d'y exercer ses effets. L'immunisation contre la cocaïne abaisse la concentration en cocaïne dans le cerveau.

Si, devant le vide thérapeutique auquel sont confrontés les médecins qui veulent traiter les toxicomanes, ce résultat est encourageant, de nombreuses questions restent ouvertes : lors de l'expérience menée sur les rats vaccinés, la drogue n'était pas injectée par voie intraveineuse, mais par voie sous-cutanée, de sorte que les anticorps avaient le temps de se fixer sur la cocaïne et de l'empêcher d'agir. Lorsqu'un toxicomane s'administre la drogue par voie intraveineuse, l'action est immédiate et les anticorps neutralisants n'auraient sans doute pas le temps d'interdire à la cocaïne de pénétrer dans le cerveau. De surcroît, si les anticorps avaient le temps d'agir, les toxicomanes, n'éprouvant plus les effets qu'ils recherchent, risqueraient de s'administrer des doses croissantes, et de mourir d'overdose.

Enfin, le système immunitaire est très précis, et même s'il reconnaissait la cocaïne, il serait insensible aux analogues que les trafiquants ne manqueraient pas de synthétiser : ces molécules seraient suffisamment proches de la cocaïne pour en reproduire les effets, mais assez différentes pour échapper au système immunitaire. □



Publicité pour le vin Mariani.