

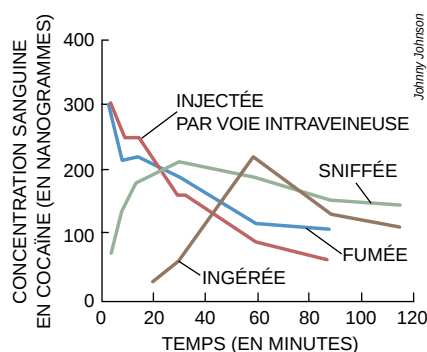
dation, à mi-chemin entre la forme initiale et la forme dégradée. Effectivement, les plis, les poches et les sites actifs d'un anticorps catalytique sont adaptés à la configuration de l'état de transition. L'anticorps aide la molécule cible à adopter cette configuration, augmentant ainsi la probabilité que la réaction de décomposition ait lieu.

Nous avons construit notre analogue de l'état de transition en remplaçant un groupe d'atomes par un autre qui stabilise l'état de transition. Nous avons dû concevoir une nouvelle méthode pour synthétiser ce composé, car aucune des méthodes connues n'avait fourni la structure voulue. Une fois l'analogue de l'état de transition de la cocaïne synthétisé, nous y avons attaché une protéine qui devait déclencher la réaction immunitaire (les petites molécules ne déclenchent généralement pas la production d'anticorps, de sorte que l'organisme ne produit pas d'anticorps contre la cocaïne ni contre l'aspirine, par exemple).

Enfin, nous avons injecté notre composé à des souris et isolé les cellules qui produisaient les anticorps contre lui. Parmi ces cellules, nous avons trouvé deux lignées qui fabriquaient des anticorps qui se lient à la cocaïne, la dégradent, libèrent des produits inactifs et recommencent leur cycle d'action : c'étaient les premières enzymes artificielles capables de dégrader la cocaïne. Depuis, nous avons synthétisé deux autres analogues de l'état de transition, et nous avons aujourd'hui neuf anticorps catalytiques anticocaïne. Chaque molécule de l'anticorps le plus puissant dégrade plus de deux molécules de cocaïne par minute. Cette activité était suffisante pour les premières études animales.

Pour que de tels anticorps soient utilisables chez l'homme, ils devront être plus actifs. Le sang d'un drogué dépendant devrait contenir plus de dix grammes de notre anticorps le plus actif pour qu'une prise de 100 milligrammes de cocaïne soit neutralisée, ce qui n'est pas envisageable. Si la vitesse de réaction atteignait deux dégradations par seconde, 500 milligrammes d'anticorps, facilement injectables à l'aide d'une seringue, limiterait notablement la quantité de cocaïne dans le cerveau. Comme certains anticorps catalytiques agissent plus de 40 fois par seconde, cet objectif semble réaliste.

Pour améliorer l'activité chimique de nos anticorps catalytiques, nous



5. LA CONCENTRATION SANGUINE en cocaïne augmente plus rapidement quand la drogue est fumée ou injectée que lorsqu'elle est sniffée ou ingérée : l'effet produit est supérieur. Le traitement par des anticorps catalytiques n'éliminerait pas totalement la drogue, mais réduirait l'intérêt pour la cocaïne en affaiblissant la puissance de son action.

avons élaboré une stratégie permettant d'obtenir d'autres analogues de l'état de transition, qui devraient déclencher la production d'anticorps catalytiques très actifs : quand ces anticorps se lient à ces nouveaux analogues, la cocaïne adopte une configuration fragile et se scinde en deux presque spontanément. Nous mettons également au point des méthodes de sélection des anticorps en fonction de leur activité catalytique, plus que de la force de liaison à un analogue de l'état de transition. Enfin, nous avons cloné nos anticorps catalytiques, de sorte que nous pourrions en modifier spécifiquement la structure.

Les anticorps au travail

Même lorsque nous disposerons d'anticorps catalytiques dégradant efficacement la cocaïne, un traitement efficace contre la drogue ne sera pas immédiatement disponible. Les médecins ne pourront pas vacciner les drogués dépendants avec un analogue de l'état de transition, car seuls quelques-uns des anticorps produits contre cet analogue seraient des anticorps catalytiques efficaces. Pour que la concentration sanguine en anticorps catalytiques soit élevée, il faudra les injecter directement ; c'est une immunisation passive. Dans ces conditions, les laboratoires pharmaceutiques devront obtenir des lignées cellulaires produisant de grandes quantités de ces anticorps ; compte tenu des évolutions actuelles, une telle fabrication est envisageable.

Trouvera-t-on un anticorps catalytique qui resterait dans le sang pen-

dant plusieurs semaines, comme les anticorps humains naturels ? Le traitement des drogués en serait facilité, dans la mesure où une seule injection inhiberait la cocaïne pendant un mois. Un tel traitement serait suffisamment long pour calmer les angoisses psychologiques les plus graves, et pour qu'un traitement classique contre la dépendance commence à agir.

La majorité des drogués qui suivent une cure de désintoxication continuent à prendre de la cocaïne, même lorsqu'ils bénéficient d'un soutien psychologique et des traitements de la dépendance. Si la cocaïne pouvait être dégradée dans le sang, les autres traitements seraient plus efficaces. Ainsi, parmi les héroïnomanes bénéficiant d'un traitement qui combine soutien psychologique et méthadone, 60 à 80 pour cent cessent de consommer la drogue ; en revanche, 10 à 30 pour cent seulement arrêtent s'ils n'ont pas de méthadone (la méthadone est une drogue qui agit sur les récepteurs morphiniques, mais dont les effets sont inférieurs à ceux de l'héroïne et qui évite le syndrome de manque au cours des cures de désintoxication).

Même si une substance bloquant la cocaïne n'empêchait pas toute la drogue d'atteindre le cerveau, elle diminuerait la dépendance en atténuant l'intensité des sensations provoquées par la drogue. Le besoin impérieux de fumer une forte dose de crack se limiterait à celui de sniffer quelques milligrammes de poudre. Cette différence serait, à elle seule, suffisante pour conduire les drogués dépendants sur la voie de la guérison.

Donald LANDRY est professeur à la Faculté de médecine de l'Université de Columbia.

Richard A. LERNER et Alfonso TRAMONTANO, *Les anticorps catalytiques*, in *Pour la Science*, mai 1988.

D.W. LANDRY, K. ZHAO, G.X.-Q. YANG, M. GLICKMAN et T.M. GEORGIAIDIS, *Antibody-Catalyzed Degradation of Cocaine*, in *Science*, vol. 259, pp. 1899-1901, 26 mars 1993.

G. YANG, J. CHUN, H. ARAKAWA-URAMOTO, X. WANG, M.A. GAWINOWICZ, K. ZHAO et D.W. LANDRY, *Anti-Cocaine Catalytic Antibodies : A Synthetic Approach to Improved Antibody Diversity*, in *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, n° 25, pp. 5881-5890, 26 juin 1996.

Les tambours liquides

MARIA BRAZOVSKAIA • CATHERINE EVEN • PAWEŁ PIERANSKI

La mesure des fréquences de vibration de la peau d'un tambour en cristal liquide confirme que des formes différentes donnent parfois les mêmes fréquences : on ne peut pas entendre la forme d'un tambour !

Les bruits qui frappent, plus ou moins agréablement, nos oreilles résultent quelquefois de vibrations de cordes, le plus souvent de vibrations de plaques métalliques de formes variées. Les changements de ces vibrations se traduisent par des changements de sons, lesquels dénotent parfois le défaut des organes d'une machine : nous savons qu'une fêlure est diagnostiquée à l'oreille, et que l'on écoute si un moteur «tourne rond».

Depuis les travaux du physicien anglais Rayleigh, au XIX^e siècle, nous savons, pour quelques contours simples (triangle, cercle, carré), calculer le spectre de vibration d'une membrane, c'est-à-dire déterminer ses fréquences de vibration.

Les mathématiciens ont examiné le problème réciproque : pouvons-nous

«remonter à la source» et connaître la forme d'une surface à partir de son spectre de vibration ? Cette question a été posée pour la première fois par M. Kac (mathématicien américain d'origine polonaise), en 1966, sous la forme suivante : «Can one hear the shape of a drum?» ou : «Peut-on, à partir du spectre de fréquences, déterminer la forme du tambour?»

Après un long cheminement, la réponse théorique à cette question a enfin été apportée en 1992 par les mathématiciens américains C. Gordon, D. Webb et S. Wolpert. On peut la résumer de façon lapidaire : «Non.»

Nous verrons dans cet article comment l'analyse des vibrations d'un film de cristal liquide, très proche d'un tambour idéal, confirme l'analyse mathématique.

Les cristaux liquides

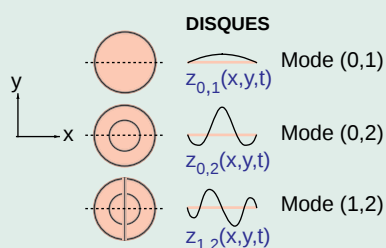
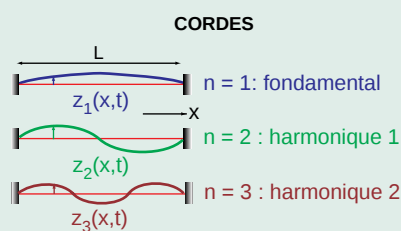
Les trois états habituels de la matière, solide, liquide et gazeux, sont connus de tous. Certaines substances présentent des états intermédiaires où les molécules s'arrangent en structures qui tiennent à la fois du liquide et du solide cristallin. Ces états ont été découverts à la fin du XIX^e siècle par le biologiste M. Reinitzer, puis baptisés «mésophases» par Georges Friedel en 1921.

Quelles propriétés spécifiques des molécules leur permettent-elles de former des mésophases ? La réponse est que, souvent, les molécules ont une structure très compliquée, avec plusieurs parties attachées chimiquement. Par exemple, certaines comportent un «noyau» rigide et une «queue» flexible. Si ces deux parties étaient des molécules séparées, elles auraient des températures de transition solide-liquide différentes. Ainsi, pour la molécule composée des deux parties, il existe un intervalle de température où le noyau «veut» être dans l'état cristallin, et la queue dans l'état liquide. La compétition entre les deux conduit à la formation d'une mésophase dans une fourchette de températures.

Une autre dénomination des mésophases est «cristaux liquides». Adopté pour des raisons historiques, ce nom exprime également le caractère intermédiaire des mésophases. La dénomination «cristal liquide» est plus courante, de sorte que nous l'utiliserons par la suite, bien qu'elle puisse introduire des confusions : un cristal liquide n'a jamais l'aspect cristallin ; c'est plutôt un liquide très visqueux.

Nous nous intéressons plus particulièrement aux cristaux liquides dits smectiques, qui sont caractérisés par l'organisation des molécules en couches. Ainsi, dans ce type de méso-

Modes de vibration



À l'équilibre, la corde et le disque sont en position horizontale. Leurs positions au cours des vibrations sont des «photographies» de la corde ou de la membrane à un instant donné. À chaque dessin correspond un «mode» de vibration possible pour la corde. Un «nœud» est un point qui reste immobile au cours du temps : les deux extrémités de la corde, tout comme le périmètre du disque, sont des nœuds, quel que soit le mode. Un mode est alors caractérisé par le nombre de nœuds qu'il comporte ou de lignes

nodales. On classe ainsi les différents modes d'une corde par nombre de nœuds croissants : le fondamental n'en comporte aucun, le premier harmonique en a un, le deuxième deux, etc. On a ainsi une infinité de modes possibles. Il en est de même des disques où les vibrations modifient les deux dimensions de la surface plane. Un mode de surface est caractérisé par deux nombres.

En pratique, quand une corde ou un disque vibrent, plusieurs modes se superposent.