

## Académie des sciences

### Séance solennelle de réception des Membres élus en 2003 15 juin 2004

---

#### Une voie insoupçonnée pour la biosynthèse des isoprénoïdes chez les bactéries et les végétaux

**Michel Rohmer**

Ceci sera une histoire, choisie parmi d'autres, d'une recherche programmée, puisque cela est nécessaire pour demander des crédits, qui a abouti à des résultats et à des applications non prévisibles, et donc par essence même non programmables.

Les isoprénoïdes représentent une classe de substances naturelles qui nous sont familières à tous. Qui ne connaît pas le cholestérol, le  $\beta$ -carotène, le menthol... ? Ils sont d'une extrême diversité. Leur nombre est impressionnant (20 000 à 30 000 suivant la façon de compter). Ils présentent la particularité, comme leur nom l'indique, d'être tous formés à partir d'unités à cinq atomes de carbone formellement dérivées de l'isoprène.

Tout a commencé à propos d'une famille d'isoprénoïdes bactériens particulière : les hopanoïdes que l'on trouve dans la matière organique de toutes les roches sédimentaires. C'était à l'époque de ma thèse à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg avec Guy Ourisson. A l'époque, personne ne savait d'où venaient ces fossiles moléculaires. Ma tâche était donc de trouver leur origine : mission accomplie puisque ce sont des bactéries qui sont à l'origine de ces biomarqueurs. En chimistes consciencieux, nous avons isolé de nombreux produits nouveaux, déterminé leurs structures, fait des hypothèses sur leur rôle. De façon tout à fait naturelle, nous nous sommes interrogés sur un motif inédit de leur structure : une chaîne carbonée greffée par une liaison carbone/carbone sur un squelette isoprénique. Cette particularité n'ayant pas d'équivalent dans d'autres substances naturelles, nous avons donc fait les premières incorporations avec un premier précurseur, marqué au  $^{13}\text{C}$ , de l'acétate. Nous avons trouvé d'où venait la curiosité structurale, mais une surprise de taille nous attendait du côté de la partie isoprénique.

Normalement, la biosynthèse d'une unité isoprénique n'aurait pas dû poser de problème. En effet, depuis les années 50, la voie du mévalonate se trouve dans tous les ouvrages de base de biochimie. Elle était acceptée par tous pour la formation de tous les isoprénoïdes chez tous les êtres vivants. Cette affirmation est incorrecte ! Les marquages observés sur le squelette des hopanoïdes bactériens ne correspondaient en rien à ce qui était attendu de la voie du mévalonate. Pour en savoir plus, nous avons effectué des incorporations d'autres précurseurs avec d'autres bactéries pour finalement devoir proposer une voie de biosynthèse complètement différente, où le mévalonate n'intervient pas, et où les unités isopréniques sont directement dérivées de la glycolyse par une succession de réactions enzymatiques toutes inédites, avec un premier intermédiaire clé, le méthylérythritol phosphate (MEP lorsque l'on aime les acronymes) qui possède déjà le squelette isoprénique. Ce premier schéma hypothétique s'est trouvé par la suite vérifié lorsque les gènes et les enzymes correspondants ont été identifiés par nous-mêmes et d'autres groupes.

Il se trouve que, indépendamment de nos travaux sur les hopanoïdes bactériens, le groupe de Duilio Arigoni à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich, travaillait sur la biosynthèse des diterpènes du ginkgo pour aboutir à la même conclusion. La voie bactérienne du MEP intervient

aussi dans la biosynthèse des diterpènes de plantes. En fait, cette voie du MEP est largement distribuée. Elle est la seule voie chez la plupart des bactéries. Elle est présente chez tous les végétaux et les autres organismes phototrophes, mais uniquement localisée dans les chloroplastes. Dans le cytoplasme, c'est la voie du mévalonate qui opère.

Comment se fait-il qu'une voie métabolique majeure ait échappé pendant près de cinquante ans à la perspicacité des chercheurs, et cela en dépit de nombreux indices suggérant la présence d'une voie alternative ? La réponse est simple. La voie du mévalonate était acceptée comme un dogme, y compris par nous. Les expériences étaient conçues pour le vérifier, et, quand cela ne marchait pas, l'explication était toujours trouvée dans le cadre du dogme. Il se trouve que, pour des raisons qui n'ont rien à voir avec la biosynthèse des unités isopréniques, nous avons changé les conditions habituelles des expériences d'incorporation d'un précurseur marqué pour tomber sur un problème auquel nous ne pouvions plus échapper.

Que faire de cette découverte ? Voici une perspective parmi d'autres.

La voie du MEP est présente chez de nombreuses bactéries pathogènes ou opportunistes (responsables de la tuberculose, d'un certain nombre d'infections nosocomiales...) ou de parasites (comme celui de la malaria). Elle est absente chez l'homme. Chaque enzyme de cette voie est donc une cible potentielle pour la conception d'un agent antibactérien ou antiparasitaire.

Dans cette aventure couvrant des domaines scientifiques très divers, j'ai naturellement été guidé, accompagné, aidé par un certain nombre de personnes, surtout au début de ma carrière.

- Guy Ourisson. Il me fait partager son enthousiasme et son optimisme, aiguise ma curiosité depuis près de 35 ans et m'a laissé toute marge de manœuvre lors de ma thèse et en début de carrière.
- Duilio Arigoni, membre de mon jury de thèse. Après la soutenance, à propos d'un problème épineux non résolu, il m'a dit qu'il ne faut jamais laisser en suspens ce genre de question. Il avait raison, et cela s'est vérifié une deuxième fois, dix ans plus tard, à propos de la voie du MEP.
- Pierre Benveniste. C'est avec lui que j'ai acquis le bagage intellectuel qui a éveillé mon attention pour découvrir la voie du MEP.
- Robert Anton et Roland Carbiener. Ils m'ont accueilli à la Faculté de Pharmacie de l'ULP, où j'ai solidement enraciné un penchant naturel pour la botanique, la taxonomie, l'écologie végétale.
- Jean-Pierre Fleury, Jacques Streith, Raymond Wey. Ils m'ont accueilli comme tout jeune professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, en me donnant carte blanche pour fonder un laboratoire de chimie microbienne.
- Et finalement tous les thésards et tous les collaborateurs qui ont participé à cette aventure et fait l'essentiel du travail.

S'il y a un message à emporter chez soi aujourd'hui, je voudrais qu'il soit bref. Une découverte majeure n'est pas programmable. Sans souplesse, sans marge de manœuvre, sans moyen approprié, nous ne pouvons essentiellement faire que de la routine.