

## De l'étude de la Lune à la maladie d'Alzheimer

### Qu'est-ce que la cosmochimie ?

La cosmochimie isotopique est la mesure et l'utilisation de l'abondance isotopique de certains éléments dans des matériaux extraterrestres tels que des météorites ou des échantillons lunaires pour étudier l'origine du système solaire et des planètes. Les avancées récentes des techniques analytiques permettent aujourd'hui de mesurer avec une précision jusqu'ici inégalée les compositions isotopiques naturelles des métaux, par exemple pour étudier l'origine de la Lune [1]. Les produits de désintégration d'éléments radioactifs sont par exemple utilisés pour dater des événements comme la formation des premiers grains solides du système solaire ou l'âge de formation du noyau terrestre [2-3]. La variation des abondances d'isotopes stables naturels permet quant à elle d'étudier certains processus comme l'évaporation ou la condensation qui produisent des effets isotopiques distincts. Ce sont ces variations de rapports d'isotopes stables qui vont nous intéresser ici.

### Quelques principes de cosmochimie isotopique

Les isotopes d'un élément se distribuent de manière hétérogène entre différentes phases dans lesquelles l'élément a des environnements de coordination différents [3-4]. Même au minimum de leur énergie potentielle, les liaisons chimiques ne sont jamais au repos ; l'état d'énergie le plus bas est appelé l'énergie du point zéro. Comme l'énergie d'une liaison dépend de la masse  $M$  des atomes qui se lient, l'énergie du point zéro et les niveaux d'énergie successifs diffèrent pour les isotopes d'un même élément : par exemple, une molécule  $X$  liée à un isotope de  $^{66}\text{Zn}$  aura une énergie de point zéro différente de celle liée à l'isotope de  $^{64}\text{Zn}$  (figure 1). C'est l'origine du fractionnement des isotopes stables en fonction de leur masse.

Le fractionnement isotopique est aussi dépendant de la différence de masse relative entre les isotopes, c'est-à-dire que pour un élément avec deux isotopes de masses  $m_1$  et  $m_2$ , le fractionnement est proportionnel à  $(m_2 - m_1)/(m_2 \times m_1)$ . En règle générale, le fractionnement isotopique est donc beaucoup plus grand pour les éléments légers que pour les éléments lourds. Cet effet de la différence de masse implique aussi que pour un même élément ayant par exemple trois isotopes, de masses  $m_1$ ,  $m_2$ , et  $m_3$ , les fractionnements isotopiques entre les rapports  $m_2/m_1$  et  $m_3/m_1$  sont proportionnels, avec comme coefficient de proportionnalité :  $(m_3 - m_1)/(m_2 - m_1) \times (m_2/m_3)$ . Il suffit donc de représenter l'abondance isotopique pour un couple seul d'isotopes. Par exemple, pour une même réaction, le fractionnement entre le  $^{68}\text{Zn}$  et le  $^{64}\text{Zn}$  (différence de masse de 4) sera environ deux fois plus grand que pour le couple  $^{66}\text{Zn}$  et  $^{64}\text{Zn}$  (différence de masse de 2). Il a été démontré beaucoup plus tard que certaines réactions ne suivent pas ce principe de proportionnalité et peuvent créer des fractionnements indépendants de la masse [3]. Cette dépendance en masse implique que le fractionnement isotopique est, en règle générale, beaucoup plus petit pour des éléments lourds que légers. Il a ainsi fallu attendre les années 2000 pour atteindre une précision instrumentale suffisante pour observer des variations isotopiques naturelles pour des métaux tels que le fer ou le cuivre. Un deuxième fait marquant en géochimie fut le retour d'échantillons lunaires ramenés par les missions

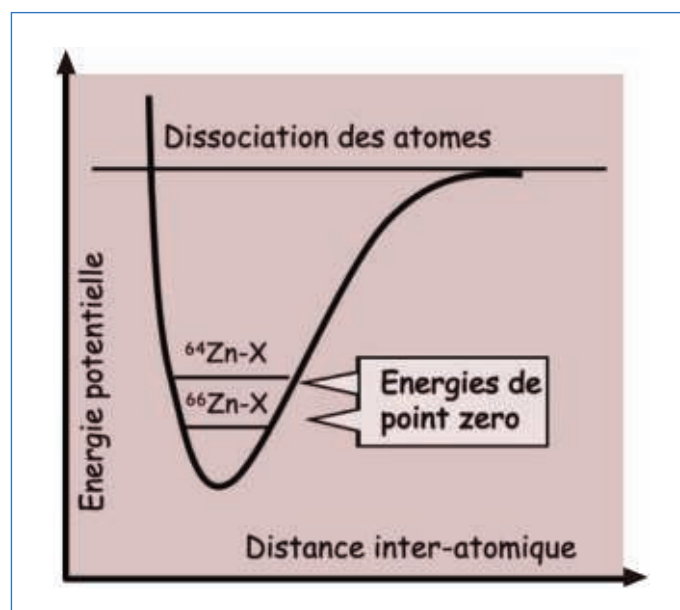


Figure 1 - Représentation schématique de l'énergie potentielle de la liaison du  $^{64}\text{Zn}$  et du  $^{66}\text{Zn}$  avec un ligand  $X$ , en fonction de la distance inter-atomique. L'énergie de la liaison  $^{64}\text{Zn-X}$  est différente de celle de  $^{66}\text{Zn-X}$ , ce qui représente le fondement du fractionnement isotopique.

américaines Apollo. La préparation de l'étude chimique de ces échantillons a entraîné de nombreux développements en spectrométrie de masse afin de diminuer les quantités de matériels nécessaires aux mesures et d'améliorer les précisions. Ces développements ont traditionnellement perduré en cosmochimie avec l'étude d'autres échantillons ramenés par des missions spatiales comme les particules d'astéroïdes ramenées par la mission japonaise Hayabusa2 en 2020 et pour les futurs retours d'échantillons martiens dans les années 2030. À l'Institut de Physique du Globe de Paris, nous repoussons les limites de ces mesures de rapports isotopiques pour étudier ces précieux échantillons et comprendre leur histoire. Nous avons, par exemple, mis en place des mesures isotopiques de métaux les plus volatils (i.e. ceux qui s'évaporent à plus basse température lors de la fusion d'une planète, comme  $\text{Cu}$  et  $\text{Zn}$ ) pour étudier les mécanismes d'appauvrissement par évaporation de la Lune en composés volatils par rapport à la Terre, quantifier les températures régnant lors de ces phénomènes et utiliser ces résultats pour développer des scénarios de formation de la Lune.

### Pourquoi appliquer les méthodes de cosmochimie à l'étude de la maladie d'Alzheimer ?

La mise en place de telles mesures, qui sont à l'heure actuelle uniquement réalisées dans des laboratoires de géo/cosmochimie, nous a conduits à mesurer les rapports isotopiques des métaux dans des milieux biologiques afin d'étudier le stockage et les mécanismes de transport des métaux dans les êtres vivants. En géochimie, comme les rapports isotopiques absolus ne peuvent pas être déterminés avec une précision suffisante pour observer des variations naturelles, les abondances isotopiques sont mesurées et reportées relativement à un standard international commun à tous les laboratoires.

Comme expliqué précédemment, lors d'une réaction chimique, les isotopes d'un même élément vont se distribuer de manière hétérogène entre les réactifs et les produits en fonction de l'environnement de liaison. Le cuivre et le zinc se distribuent dans différentes protéines, au sein desquelles ils forment des liaisons différentes. Ils devraient donc être fractionnés isotopiquement entre les organes et les fluides corporels contenant ces différentes protéines. Nous avons mis cela en évidence en étudiant l'abondance isotopique de différents organes (cerveau, foie) et fluides corporels (sang, urine) d'une vingtaine de souris et confirmé que chaque organe est caractérisé par un rapport isotopique distinct en Cu et Zn, en accord avec des calculs théoriques tenant compte de l'environnement de liaison du cuivre et du zinc. Il y a autant de variations des abondances isotopiques du cuivre et du zinc au sein d'une souris qu'entre la Terre et la Lune !

Les maladies affectant l'abondance des métaux, en modifiant leur spéciation, peuvent donc changer la composition isotopique des métaux contenus dans les organes affectés et, par effet de réservoir, celle des métaux contenus dans les autres organes. La maladie d'Alzheimer (MA) est associée au développement de plaques peptidiques de bêta-amyloïdes (A $\beta$ ) qui sont extrêmement riches en métaux tels que Cu, Fe ou Zn pour lesquels les environnements de liaison sont très différents par rapport aux cerveaux sains. Par exemple, le zinc dans les plaques d'A $\beta$  se lie à des résidus d'histidine (acide aminé azoté), alors que dans le cerveau sain, le zinc est principalement lié à de la cystéine (acide aminé sulfuré). L'accumulation de plaques A $\beta$  devrait donc induire des changements des environnements de liaison et donc de la composition isotopique du zinc dans le cerveau atteint par la MA. À partir de calculs *ab initio*, nous avons estimé la différence de rapport isotopique du zinc et du cuivre liés à de l'histidine et à de la cystéine. Les résultats montrent que par exemple le zinc lié à l'histidine est enrichi en isotopes lourds d'environ 0,5 ‰ à 37 °C par rapport au zinc lié à la cystéine. Des calculs similaires prévoient un enrichissement en isotopes légers du cuivre dans les cerveaux MA. Notre avons donc testé si le développement de plaques A $\beta$  enrichit le cerveau MA en isotopes lourds de Zn et légers de Cu par rapport au cerveau sain.

Nous avons commencé par travailler sur la composition isotopique du cuivre et du zinc de cerveaux de souris modèles génétiquement modifiées pour développer des plaques d'amyloïde bêta après huit mois de la maladie d'Alzheimer [5-7]. Les cerveaux des souris ayant développé les plaques A $\beta$  ont des compositions isotopiques du zinc et du cuivre différentes des cerveaux de souris contrôles du même âge, confirmant nos hypothèses.

Nous avons ensuite démarré une étude sur vingt échantillons de cerveaux humains, dix atteints par la maladie d'Alzheimer et dix sains, pour lesquels les abondances isotopiques de Zn et Cu ont été mesurées [8]. Les patients avaient des âges (entre 22 et 97 ans) et sexes différents, ce qui a permis de vérifier que ni l'âge ni le sexe n'affectent les compositions isotopiques des cerveaux. Le degré d'évolution de la maladie avait été préalablement caractérisé en utilisant la classification de Braak (échelle de 0 à VI) basée sur la distribution des lésions cérébrales, avec un stade zéro pour les cerveaux sains et des stades jusqu'à VI pour les cerveaux les plus atteints par la MA. Nous avons découvert que les cerveaux humains affectés par la MA comportaient bien des rapports

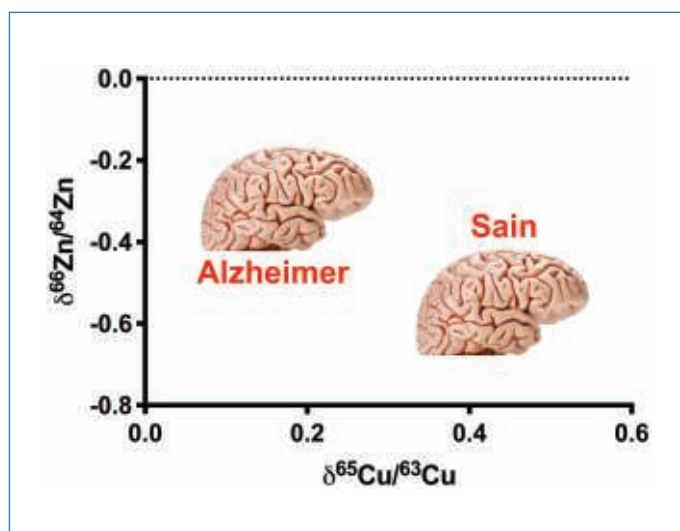


Figure 2 - Rapport isotopique du Zn,  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$ , en fonction de celui du Cu,  $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$ , en unité delta, utilisée en géochimie, et qui représente la déviation en pour mille du rapport isotopique par rapport à un standard. Le cuivre et le zinc des cerveaux des patients atteints par la maladie d'Alzheimer ont des compositions isotopiques distinctes des patients sains.

isotopiques du cuivre et du zinc différents de ceux des cerveaux sains contrôles. Les cerveaux MA sont enrichis en isotopes lourds du zinc (i.e. des rapports  $^{66}\text{Zn}/^{64}\text{Zn}$  plus haut) et légers du cuivre ( $^{65}\text{Cu}/^{63}\text{Cu}$  plus bas) que les cerveaux sains contrôles (figure 2). De plus, les changements de rapports isotopiques de Cu et Zn dans les cerveaux affectés par la MA sont corrélés avec les stades de l'échelle de Braak, les stades les plus avancés (VI) étant les plus fractionnés isotopiquement. Ces travaux démontrent donc que le développement de la maladie d'Alzheimer entraîne une modification de la composition isotopique des métaux dans le cerveau, indépendamment de l'âge et du sexe du patient. Ces changements de la composition isotopique sont en accord avec le changement de spéciation des métaux associé au développement de la maladie [8]. La prochaine étape sera d'étudier si ces changements isotopiques affectent les fluides corporels (liquide céphalo-rachidien, sang), dans l'optique d'avoir un nouvel outil diagnostique de la maladie.

[1] R.C. Paniello, J.M. Day, F. Moynier, Zinc isotopic evidence for the origin of the Moon, *Nature*, **2012**, *490*, p. 376-379.

[2] C.C. Patterson, The  $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$  age of some stone meteorites, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **1955**, *7*, p. 151-153.

[3] F. Albarede, *La Géochimie*, Gordon and Breach, **2001**.

[4] H.C. Urey, The thermodynamic properties of isotopic substances, *J. Chem. Soc. (Londres)*, **1947**, p. 562-581.

[5] F. Moynier *et al.*, Serum and brain natural copper stable isotopes in a mouse model of Alzheimer's disease, *Sci. Rep.*, **2019**, *9*, art. 11894.

[6] F. Moynier *et al.*, Zinc isotopic behavior during Alzheimer's disease, *Geochem. Perspect. Lett.*, **2017**, *3*, p. 142-150.

[7] F. Moynier *et al.*, Heterogeneous distribution of natural zinc isotopes in mice, *Metallomics*, **2013**, *5*, p. 693-699.

[8] F. Moynier *et al.*, Copper and zinc isotopic excursions in the human brain affected by Alzheimer's disease, *Alzheimers & Dementia*, **2020**, *12*, e12112.

Cette fiche a été préparée par **Frédéric MOYNIER**, professeur à l'Université Paris Cité, responsable du thème « Origines » à l'Institut de Physique du Globe de Paris (moynier@ipgp.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org).