

# Les médicaments de la mer

## espoir ou illusion ?

Le milieu marin a toujours fasciné l'homme et depuis quelques décennies, il apparaît de plus en plus comme l'inépuisable réservoir de ce qui nous manque ou manquera sur Terre. Après avoir servi comme voie de communication, comme source de nourriture, nous avons vu que l'océan est présenté comme le nouvel Eldorado de la recherche de nouvelles sources d'énergie ou de matières premières (Chapitres de Y. Fouquet, G. Herrouin et J.-L. Charlou). Depuis que l'homme s'aventure sous sa surface, sa richesse en espèces vivantes – la biodiversité – est de plus en plus manifeste. On connaît tous les milieux coralliens richement colorés et peuplés des mers chaudes et transparentes, mais on connaît aussi l'étonnante diversité de quelques oasis thermales des grands fonds, oasis si l'on peut s'exprimer ainsi car en ces lieux sans lumière, il règne des températures pouvant dépasser les cent degrés et des pressions considérables, comme en témoigne le chapitre précédent.

Sur Terre, derrière la biodiversité, se cache la diversité chimique – la chimiodiversité

– c'est-à-dire un ensemble de substances élaborées par le vivant et nécessaires à sa vie ou à sa survie ; on les appelle parfois **les molécules de la vie**. Ce sont pour leur plus grande part des molécules organiques, souvent très complexes, élaborées à partir de matières premières simples trouvées dans l'alimentation des organismes en faisant appel à des « cascades de réactions enzymatiques ». On compte actuellement un peu plus de 300 000 substances naturelles « terrestres » ; se peut-il qu'il y en ait autant ou davantage sous l'eau ? Ces substances seraient-elles différentes des autres ? Autant de questions auxquelles il était difficile de répondre il y a un demi-siècle, car l'exploration chimique des fonds marins débutait à peine.

### 1 Des molécules d'origine marine aux propriétés étonnantes !

On a eu assez rapidement une bonne estimation de la valeur du « patrimoine » organique marin grâce à des travaux pionniers sur des toxines marines. Arrêtons-nous sur deux exemples.

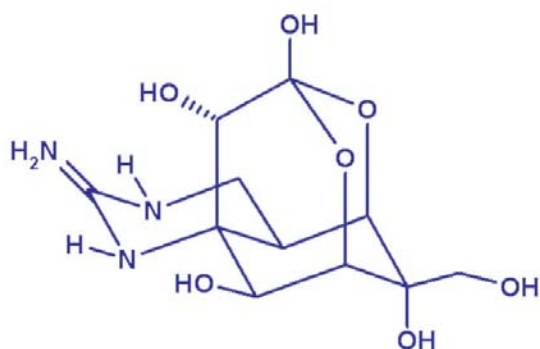
Le premier est celui de la toxine du fugu, un poisson-

## LA TÉTRODOTOXINE



Figure 1

La tétrodotoxine, redoutable poison du fugu, ce poisson-coffre étant lui-même un redoutable plat de la gastronomie japonaise !



La tétrodotoxine

coffre, grande délicatesse de la cuisine japonaise. Il requiert une éducation spéciale des rares chefs diplômés ayant le droit de découper ce poisson, en vue de le servir sans risque d'empoisonner le client. En effet, son foie et ses ovaires contiennent une redoutable substance nommée la tétrodotoxine (*Encart « La tétrodotoxine »* et *Figure 1*). Cette substance est bien complexe, avec ses nombreux cycles qui « s'enchevêtrent » et sa richesse inhabituelle en hétéroatomes (oxygène, azote...). L'élucidation structurale de cette molécule peu commune a pris de nombreuses années à cause notamment de l'impossibilité d'en préparer quelque

dérivé que ce soit sans provoquer un effondrement architectural fatal à la molécule. Inutile de dire qu'une fois la structure connue, la molécule a continué à faire de la résistance face à de nombreux chimistes qui avaient osé la prendre pour cible dans leurs travaux de synthèse au laboratoire ! Le mécanisme d'action de ce poison est maintenant connu : il bloque de façon très efficace les canaux calciques, provoquant la mort par atteinte du système nerveux et arrêt respiratoire. À faible dose, à celle du poison contenu dans les restes du poisson et qui servent à faire une soupe réservée aux gourmets avertis, il paraît qu'elle pique la langue. On a reparlé de cette substance il y a une vingtaine d'années dans un ouvrage traitant des recettes de « zombification » en Haïti [1] : le poisson-coffre entre toujours dans la composition du poison et la tétrodotoxine ne doit pas être étrangère à l'abrutissement prolongé qui caractérise les victimes de ce procédé.

La seconde toxine est associée à un phénomène bien connu sur la côte Est des États-Unis et appelé « marées rouges ». Cette coloration du littoral est liée à la multiplication dans des conditions météorologiques favorables de micro-algues dinoflagellées, *Gonyaulax tamarensis*, ou encore d'*Alexandrium* (*Encart « La saxitoxine, STX »* et *Figure 2*). Elles provoquent des intoxications sévères après consommation des produits de la mer ayant ingéré l'algue en question, et ces observations ont suscité de nombreux travaux sur les

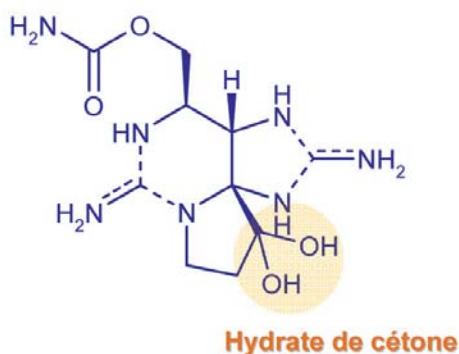
plans fondamentaux et appliqués. Sur le plan fondamental, ce sont les chimistes qui se sont attachés à isoler et déterminer la structure de la molécule – appelée saxitoxine, STX – et à titre d'observateur privilégié de ce type de travaux lors d'un séjour aux États-Unis, je puis révéler les conditions pour le moins extraordinaires dans lesquelles la substance a été isolée. Il s'agissait de **chromatographie** sur colonne, comme il s'en pratique partout dans les laboratoires de chimie organique, mais le détecteur, ici mille fois plus sensible que la couche mince habituelle, était... la souris. Sur la paillasse, au pied de la colonne, il y avait des souris, qui chacune recevait une fraction aliquote des « éluats » sortant de la colonne, et l'unité souris était la quantité de toxine capable de tuer une souris en une minute ! Parfois dans une fraction il y avait 10000 unités souris, de quoi faire trépasser 10000 de ces rongeurs dans la minute. Cela a été une méthode fort efficace pour purifier la STX, permettant ensuite son analyse structurale : celle-ci a révélé une structure de petite taille hautement fonctionnalisée et comportant la rare fonction « hydrate de cétone », ce qui n'est guère étonnant pour une molécule préparée dans l'eau. Des applications, il en a germé immédiatement dans les cerveaux de la CIA, qui eurent tôt fait d'en préparer une dizaine de grammes, en cas de nécessité pour le service. À la faveur d'une alternance, l'agence fut priée de rendre le produit à des études plus classiques et le produit prit

## LA SAXITOXINE, STX



Figure 2

La saxitoxine (STX), toxine des dinoflagellées *Gonyaulax tamarensis*, ces algues responsables du phénomène des marées rouges.



La saxitoxine

le chemin d'un coffre-fort de l'université où je me trouvais à l'époque. Pendant des années, il avait été tenté d'appivoiser la STX et d'en faire quelque chose d'utile, comme un anesthésique de très longue durée. Le produit n'étant pas facile à manipuler, l'idée fut abandonnée, non sans quelque expérimentation.



Figure 3

Deux anémones de mer rouges, l'une repliée sur elle-même, l'autre laissant flotter quelques-unes de ses tentacules, à côté d'un escargot de mer dans un trou d'eau.

## 2 Tirer profit des molécules de la mer ?

Il y avait donc des molécules de valeur dans la mer ! Petit à petit allait se constituer une communauté de chimistes capables d'isoler ces molécules extraordinaires, présentes en infimes quantités mais dotées de propriétés remarquables, comme celles que nous venons de voir. Un très gros effort allait être dédié aux macro-organismes marins, ces éponges, **ascidies**, escargots et lièvres de mer, et ils se disaient : « si c'est mou (sans carapace), lent (incapable de se sauver) et paré de couleurs vives, cela doit être capable de se défendre » (Figures 3 et 4). Le grand principe était énoncé, puisque si ces organismes tout mous savent se défendre, c'est qu'ils disposent d'un équipement chimique hors du commun, car pour se défendre chimiquement dans

l'eau, un milieu qui dilue tout, il faut disposer de puissantes toxines.

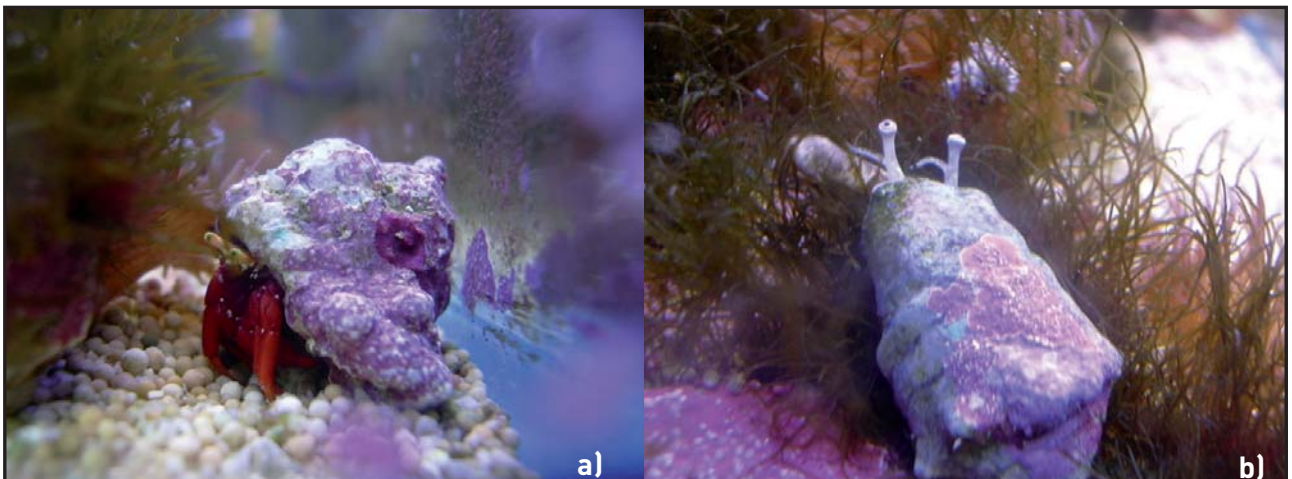
### 2.1. Apprivoiser les molécules : premières tentatives

Voici quelques molécules représentatives des sommets atteints par les chimistes : la palytoxine (Encart « La palytoxine » et Figure 5) et la brevetoxine B (Encart « Quelques molécules représentatives des progrès de la chimie »), molécules qui étaient considérées en leur temps comme les monts Everest de la chimie organique. Comme le mont en question, elles ont été vaincues, c'est-à-dire synthétisées en laboratoire ; comme l'Everest, elles restent, vingt ans après leur isolement, uniques et les molécules les plus compliquées jamais vues.

Une autre substance à examiner est un clin d'œil à l'ancien maître de céans, le regretté Pierre Potier, qui voyait dans le lagon calédonien une nouvelle source de médicaments et qui a fait de la girolline (voir encart « Quelques molécules représentatives des progrès de la chimie »), son cheval de

Figure 4

Bernard-l'ermite (a) et escargot de mer (b), des macro-organismes marins qui ne se déplacent pas vite : les prédateurs les auront vite repérés !

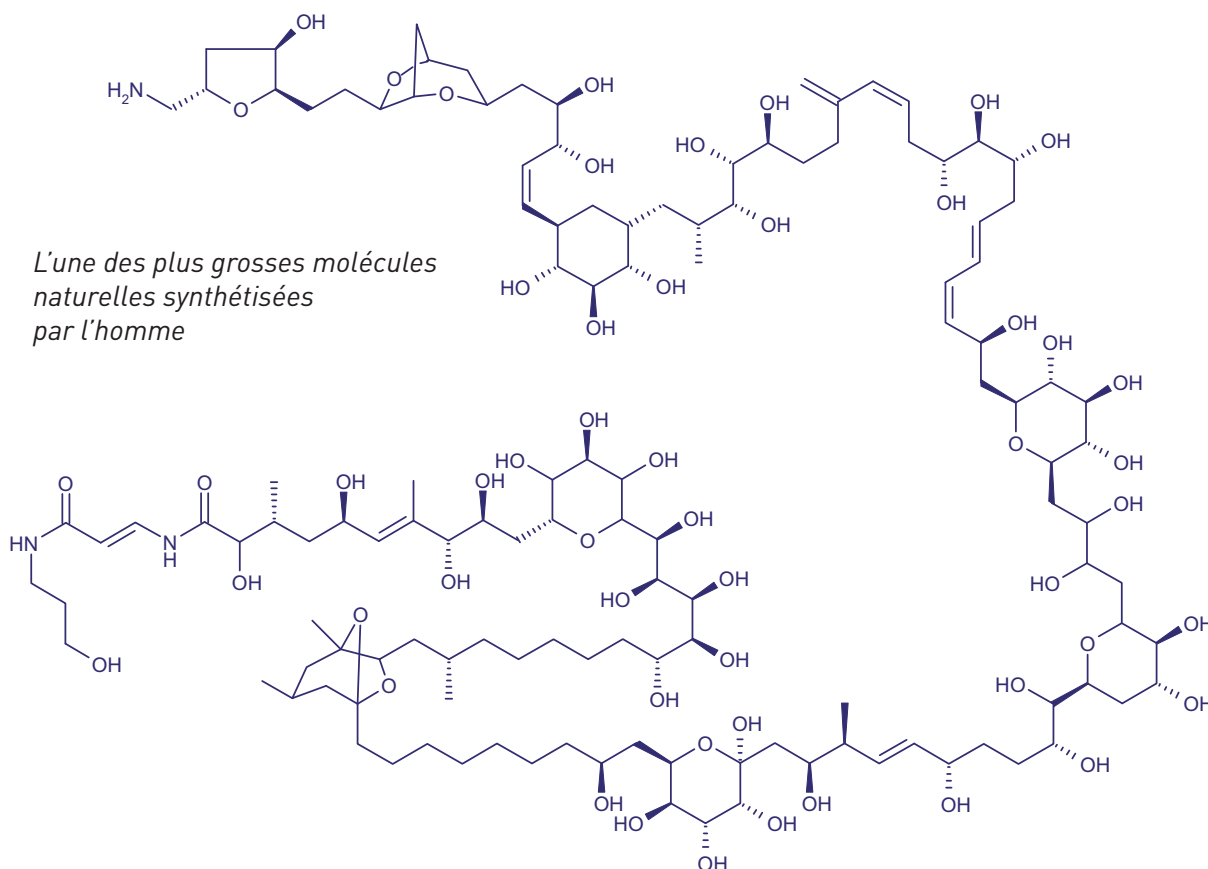


## LA PALYTOXINE

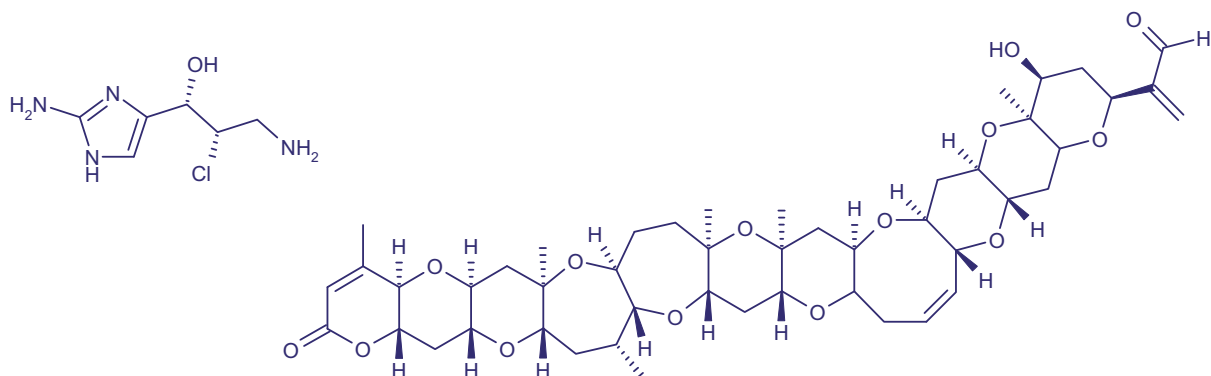


Figure 5

Les Palythoa sp, renfermant dans leur tissu la palytoxine, tapissent des zones rocheuses en compagnie d'algues calcaires.

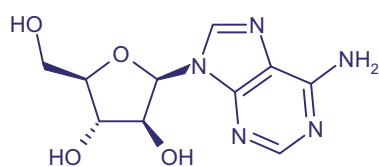


## QUELQUES MOLÉCULES REPRÉSENTATIVES DES PROGRÈS DE LA CHIMIE

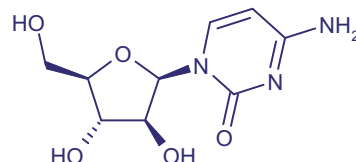


*La girolline*

*La brevetoxine B*



*La vidarabine*



*La cytarabine*

bataille marin. C'est une molécule de taille beaucoup plus modeste que les autres, mais douée d'une toxicité vis-à-vis des cellules qui lui permettait d'entrevoir un avenir thérapeutique. Plusieurs centaines de kilos de la source, une éponge à allure de girolle, une espèce nouvelle à l'époque, et des travaux de synthèse organique, réalisés à l'ICSN<sup>1</sup> et chez Rhône-Poulenc,<sup>2</sup> ont permis de disposer d'assez de matière pour réaliser des études cliniques de Phase II (*voir l'encart « Les essais cliniques d'une molécule »*). Le responsable de ce programme en a gardé un assez mauvais

souvenir, affirmant qu'à cause des effets de la molécule sur le système nerveux central, certains patients préféreraient ne pas être traités. Le problème n'a pas été résolu et la molécule semble définitivement abandonnée.

### 2.2. De la molécule au médicament

On a donc des molécules dans la mer, des simples et des complexes et dotées d'une activité biologique certaine. A-t-on des médicaments pour autant ? Deux brefs rappels : comment fait-on un médicament et quelles sont les qualités requises d'un produit naturel pour devenir un médicament ? Pour faire un médicament, il faut dépenser beaucoup d'argent et les

1. ICSN : Institut de chimie des substances naturelles (CNRS), à Gif-sur-Yvette.

2. Actuellement Sanofi-Aventis.

industriels ont cherché depuis longtemps à établir des règles qui permettraient d'aller plus directement au but en dépensant moins d'argent : les plus classiques sont les fameuses règles de Lipinsky dont la cinquième règle, la moins connue, dit que les quatre premières ne s'appliquent pas aux substances naturelles [2]. Alors voici les quatre miennes :

1. Que le produit dispose d'une certaine activité biologique.
2. Que son mécanisme d'action se démarque de celui des produits concurrents.
3. Que l'on puisse bâtir autour du produit une propriété intellectuelle solide.
4. Que le produit soit disponible.

Les quatre règles sont des conditions nécessaires au succès mais il faut ajouter pour le promoteur de l'idée une qualité : une volonté de fer, car nombreuses seront les embûches et ardents les détracteurs ; Pierre Potier, qui a passé deux fois l'obstacle, en savait quelque chose. Le chemin du produit de la recherche au médicament est long : plusieurs années une fois la touche<sup>3</sup> détectée afin de l'amener à la tête de série puis au candidat ; entre les deux, il faut faire de la chimie, améliorer la molécule et commencer à faire la démonstration de l'intérêt biologique du produit. On entre après en pré-développement, avec des quantités plus importantes de produit et des contraintes

3. La première marque d'activité, au sortir d'un criblage généralement.

## LES ESSAIS CLINIQUES D'UNE MOLÉCULE

**Étude de phase I :** les essais sont menés sur un nombre limité de sujets sains, sous strict contrôle médical. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables, sans mettre en danger des hommes.

**Étude de phase II :** Les essais cliniques sont réalisés sur des patients afin de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale. L'étude consiste à déterminer la posologie et contrôler les effets secondaires.

**Étude de phase III :** Menés sur de larges populations de patients, les essais cliniques de phase III permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence ou bien à un placebo.

**Étude de phase IV :** les essais cliniques sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques.

de plus en plus fortes avec la multiplication d'étapes qualifiées de *go/no-go* : cela passe ou cela casse, en particulier au niveau des études toxicologiques. Arrivent ensuite les phases cliniques proprement dites, la première administration à l'homme, les vérifications de tolérance et de sécurité, la recherche de la dose maximale tolérée, ou dose bioactive, et la démonstration d'activité ou de supériorité par rapport à l'état de l'art. Tout ceci, même mené tambour battant, prend entre dix et quinze ans, pendant lesquels il faut que le produit soit disponible et abordable économiquement, en quantités de plus en plus grandes à chaque étape et il faut bien le dire, le tout coûte au moins un demi-milliard d'euros, quelquefois beaucoup plus [3]. La protection

que les brevets nous accordent dure vingt ans, pendant lesquels personne d'autre ne peut exploiter l'invention. Ce brevet ne doit pas être déposé trop tôt pour bénéficier d'une période d'exploitation exclusive intéressante, ni trop tard car gare à la concurrence. En général, on demande un brevet quand on dispose d'un minimum d'informations sur la série et que l'on « sent » avoir quelque chose de valeur entre les mains.

### 2.3. Succès et embûches de l'industrie pharmaceutique

A-t-on réussi à sortir des médicaments de la mer ? Les revues bien faites et les livres nous citent toujours les exemples de la vidarabine et de la cytarabine (*voir encart « Quelques molécules représentatives des progrès de la chimie »*), dont les premières molécules ont été isolées au début des années 1950 d'une souche de micro-organisme marin. Ces molécules ont ensuite été reproduites chimiquement par synthèse au laboratoire, puis développées en tant que médicaments pour le traitement du cancer. Quelquefois même, on attribue à la baleine la synthèse de l'AZT. Dans ces trois cas, il y a un lien entre la mer et ces molécules, mais ce lien n'est probablement pas direct, et les recherches ayant mené à ces produits ne devaient pas dès le départ avoir été effectuées dans le but de valoriser les produits marins. En fait le seul et bel exemple d'une continuité dans la démarche a été obtenu en 2007 avec l'autorisation de mise sur le marché par les autorités européennes

de Yondelis (trabectedine, ET 743 : *Encart « Valorisation d'un produit issu d'organismes marins : la trabectedine »* et *Figure 6*) pour traiter certains sarcomes. Cette réussite est le fait de PharmaMar, une société de biotechnologie espagnole n'ayant pas peur de la chimie, qui a depuis une dizaine d'années entrepris de valoriser les produits issus d'organismes marins comme médicaments dans le domaine du cancer. Dans les premières phases du développement, le produit était issu du tunicier même, *Ecteinascidia turbinata*, avec un rendement de l'ordre du gramme à la tonne. Actuellement, il est produit par hémisynthèse<sup>4</sup> à partir d'un produit de fermentation. Pour la petite histoire, une équipe de l'ICSN vient d'en publier une synthèse totale.<sup>5</sup> Cette réussite, qui sera, nous l'espérons pour PharmaMar, accompagnée de plusieurs autres (plusieurs composés sont dans des phases cliniques avancées), est le fruit des efforts d'une société, mais qu'en est-il des recherches fondamentales dans le même but ?

4. L'hémisynthèse est la synthèse d'une molécule réalisée à partir de composés naturels possédant déjà une partie de la molécule visée.

5. La *synthèse totale* est la synthèse complétée d'une molécule organique complexe à partir de composés de départ simples, le plus souvent disponibles commercialement. Elle implique une succession d'étapes chimiques.

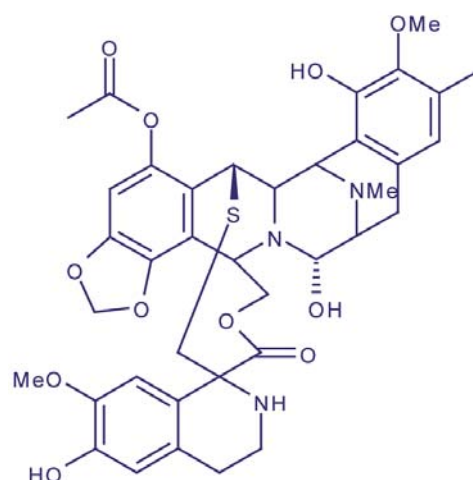


## VALORISATION D'UN PRODUIT ISSU D'ORGANISMES MARINS : LA TRABECTEDINE



Figure 6

Le tunicier *Ecteinascidia turbinata*.



La trabectedine

### 3 La recherche pour de nouveaux médicaments

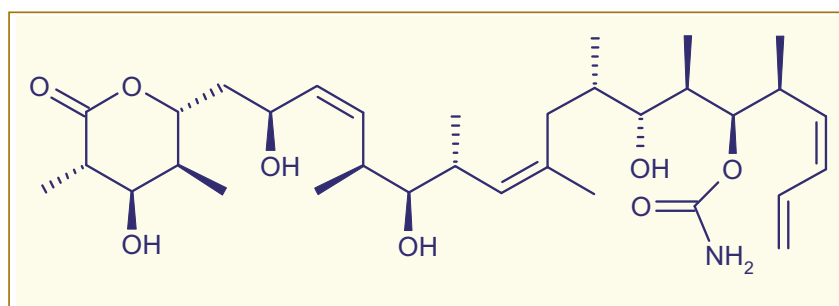
#### 3.1. Le cheminement difficile du discodermolide

À partir de trois exemples, nous allons tenter d'extraire quelques facteurs de réussite ou d'échec de telles démarches. Comme premier exemple, choisissons le discodermolide, une belle molécule avec un beau nom. Elle est d'une complexité qui pourrait être qualifiée de moyenne et a été en vogue comme cible parmi les chimistes en synthèse organique ; à ce jour, au moins deux équipes françaises ont préparé ce produit. En 2004, la communauté des chimistes de synthèse et celle des produits naturels ont eu leur attention attirée par un article de *Chemical and Engineering News* relatant la synthèse de 60 grammes du discodermolide (Figure 7) par quarante-trois chercheurs de Novartis, en vingt mois et

trente-neuf étapes. L'article faisait un rappel de l'histoire de ce produit isolé en milieu académique en 1990 et ayant rapidement démontré un intérêt comme agent de stabilisation des **microtubules**. On était donc dans un mécanisme d'action analogue à celui du taxol, mais avec deux avantages non négligeables : la molécule était un peu plus soluble que le taxol et surtout elle était efficace contre des lignées cellulaires cancéreuses résistantes à ce dernier. Il était aussi dit cependant dans le même article que l'éponge à l'origine de la découverte, *Discodermia dissoluta*, était rare et que son abondance naturelle estimée

Figure 7

Le discodermolide, une cible très prisée par les chercheurs.

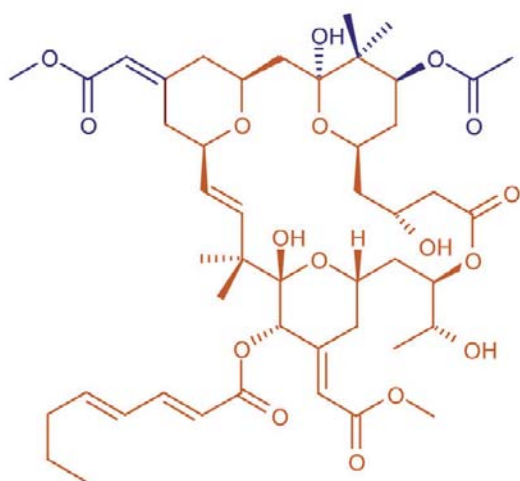


## LA BRYOSTATINE

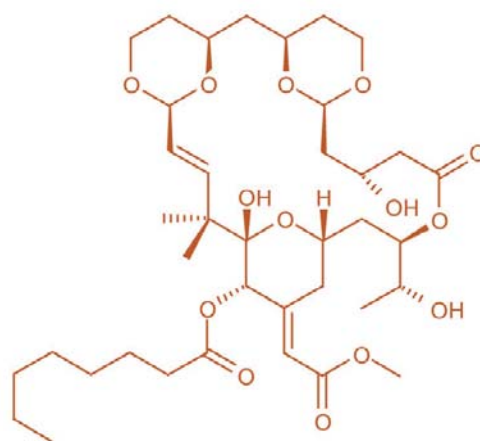


Figure 8

La bryostatine est extraite du *Bugula neritina*.



La bryostatine

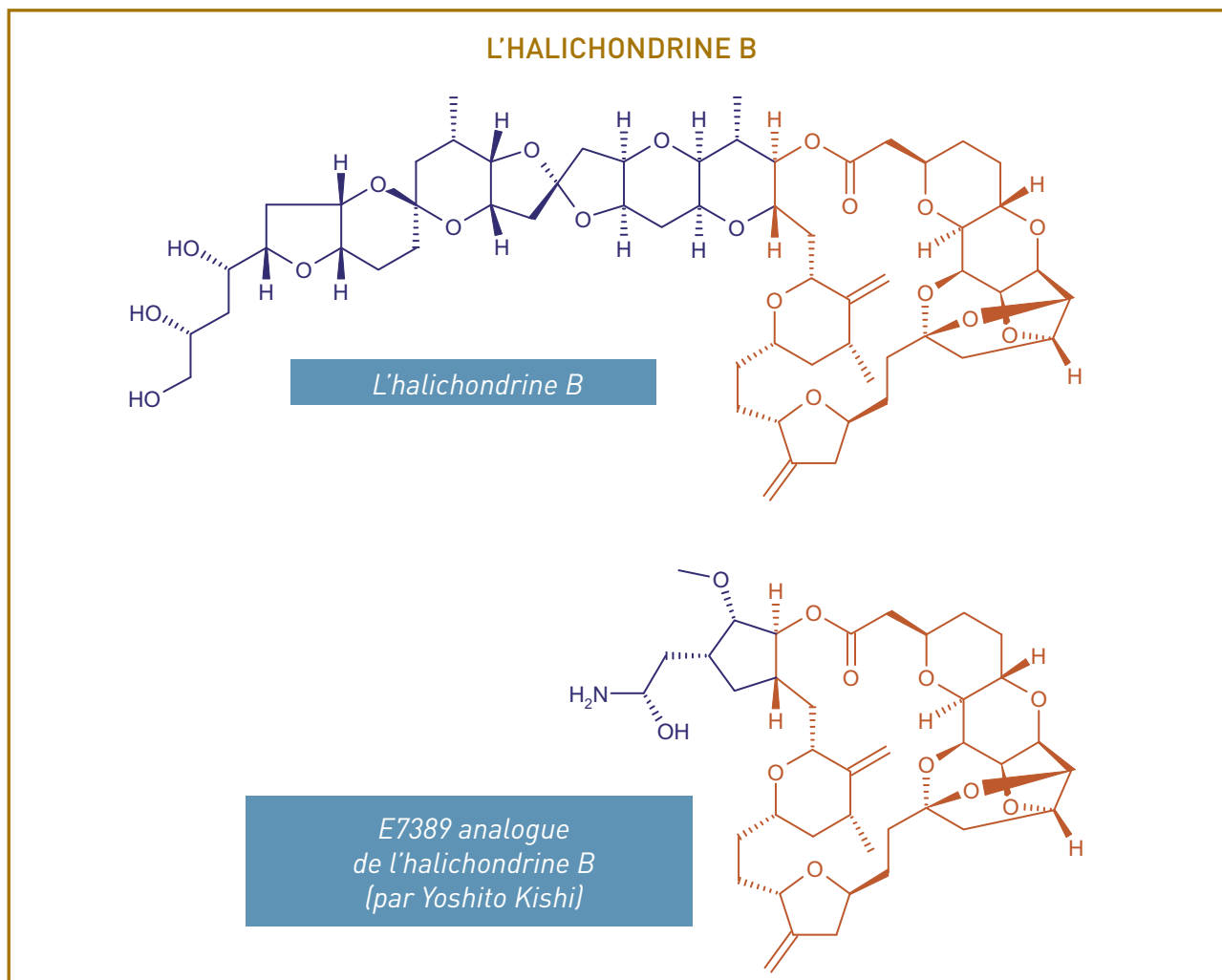
L'analogue de la bryostatine  
(par Paul Wender)

aurait à peine suffi à réaliser les essais cliniques préalables au dépôt d'un dossier. C'était le même langage qui avait été tenu quelque dix ans auparavant à propos du taxol, que l'ensemble des ifs du Pacifique présents en Amérique du Nord ne suffirait à produire en quantité suffisante pour traiter les seuls patients des États-Unis. À la suite de ce fait d'armes, la molécule, dont la synthèse avait été annoncée par un tapage médiatique inhabituel dans notre monde, est rentrée dans les souterrains du développement. Plus de nouvelles, jusqu'à l'ajout en

2007 d'une seule ligne dans le tableau de bord de Pharma-projects : « Discodermolide : discontinued » ! Il va falloir du temps pour connaître la raison exacte de ce sort : peut-être une analyse économique défavorable, mais on peut imaginer que les calculs avaient été faits avant, plus probablement une toxicité de mauvaise augure.

### 3.2. La bryostatine ouvre des portes

Le second exemple, dont nous allons retracer l'histoire, est celui de la bryostatine. La molécule, isolée au



début des années 1980 par George Pettit à Arizona State (un haut lieu de la recherche sur les substances naturelles marines) provient d'un bryozoaire *Bugula neritina* (**Encart « La bryostatine » et Figure 8**). C'est une substance très puissante (une cytotoxicité de l'ordre du picomolaire), mais un rendement d'extraction faible de l'ordre du gramme à la tonne. Le brevet initial date de novembre 1982. En 1988, l'intérêt du groupe Bristol-Myers-Squibb (BMS) pour la substance était marqué avec le financement de l'extraction de treize tonnes de l'organisme marin pour en fournir 18 grammes. En 1990, première synthèse totale et maîtrise de l'aquaculture. En 1998, BMS se retire du projet et GPC Biotech reprend la main pour obtenir une autorisation de mise sur le marché avec un statut de médicament

orphelin dans le traitement du cancer de l'œsophage. En 2004, Pharmaprojects nous apprend que toutes les études cliniques sont interrompues. Un analogue simplifié de la bryostatine, conçu et synthétisé par le professeur Paul Wender à Stanford, est en train de faire son chemin.

### 3.3. L'halichondrine B : bientôt l'aboutissement ?

Le troisième exemple concerne une molécule de complexité analogue et tout aussi puissante, l'halichondrine B (**Encart « L'halichondrine B »**), dont l'isolement et la démonstration de structure se sont échelonnés entre 1985 et 1990. Rapidement, des efforts considérables sont déployés autour de cette molécule : 600 kilogrammes d'éponge *Halichondria okadai* sont extraits et la purification,

dont on peut imaginer la complexité, fournit 12 milligrammes de substance. En 1992, Yoshito Kishi à Harvard met au point la première synthèse totale de la molécule. Chemin faisant, il travaille à la préparation d'analogues simplifiés dont l'un, E7389, est breveté en 2001. En 2007, quatorze essais cliniques de phases II et III sont en cours sur cette molécule dont on peut imaginer une prochaine mise sur le marché.

Ces trois exemples montrent que tout espoir n'est pas perdu de voir une substance marine augmenter de façon significative l'arsenal thérapeutique dans un avenir proche. Ce qui apparaît de façon évidente est que deux écueils intimement liés doivent être surmontés : le facteur temps et le « sourcing ». La prise d'un brevet, nécessaire à la protection de toute invention exploitable, déclenche un compte à rebours contre lequel on ne peut rien et les financiers feront comprendre rapidement aux chercheurs et développeurs qu'il est illusoire d'attendre d'eux un soutien à des projets dont la courte durée de vie n'assurera pas le nécessaire retour sur investissement. Le développement exigeant des quantités importantes de matériel, c'est sur cet aspect qu'il faut rapidement focaliser les efforts. Les trois exemples que nous venons de voir ont tous fait de la synthèse totale multistade le moyen de régler le problème dans des délais plus ou moins brefs. Les deux derniers exemples sont particulièrement riches d'enseignements car ils font appel à la synthèse d'analogues,

plus simples, donc *a priori* plus rapides à préparer. Dans les deux cas, la molécule mère a d'abord été synthétisée et, en ce qui concerne la bryostatine, c'est le produit naturel qui a ouvert le chemin, puis l'analogue, dix ans plus tard. Dans le cas de l'halichondrine B, c'est directement l'analogue E7389 qui a été mis en avant par la société Esai.

#### 4 Des perspectives pour les médicaments de la mer

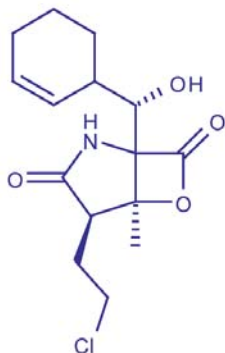
À un niveau comparable d'avancement des produits, citons deux autres exemples de produits naturels marins porteurs d'espoir (*Encart « Deux exemples de produits naturels marins porteurs d'espoir »* et *Figure 9*). Le premier est le ziconotide, un petit peptide isolé d'un cône et connu sous le nom commercial de Prialt, car il est arrivé à un stade très proche d'une mise sur le marché. Encore une fois, c'est à sa puissance que cette molécule doit son succès : c'est un analgésique que l'on annonce de cent à mille fois plus puissant que la morphine. Il est produit par le cône pour immobiliser ses proies par une simple injection et l'on retrouve le concept de départ : pour être efficace dans l'eau, il faut que la molécule soit très puissante. Le dernier exemple illustre une nouvelle tendance de la recherche pharmaceutique marine : il s'agit du salinosporamide A, un inhibiteur du protéasome (complexe enzymatique), actuellement en phase clinique II chez Nereus Pharmaceuticals. Cette société, consciente des problèmes de production, s'est délibérément

## DEUX EXEMPLES DE PRODUITS NATURELS MARINS PORTEURS D'ESPOIR

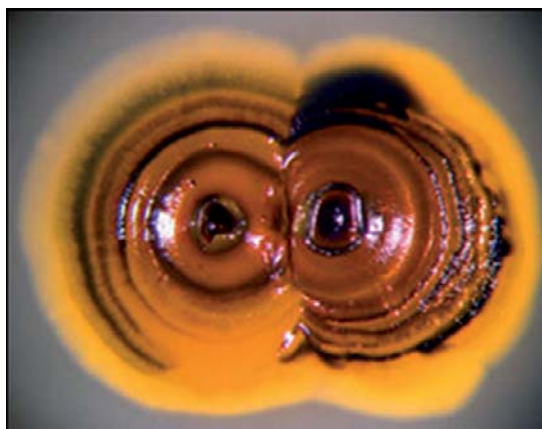
H-Cys-Lys-Gly-Lys-Gly-Ala-Lys-Cys-Ser-Arg-Leu-Met-Tyr-Asp-Cys-Cys

Thr-Gly-Ser-Cys-Arg-Ser-Gly-Lys-Cys-NH<sub>2</sub>

*Le ziconotide*



*La salinosporamide A*



*Figure 9*

*Culture de Salinispora Tropicana.*

ournée vers la recherche de micro-organismes marins et c'est d'un de ceux-ci – une espèce nouvelle d'ailleurs, *Salinispora* – qu'est isolé le salinosporamide A.

Il apparaît maintenant de plus en plus clairement que la recherche de substances naturelles marines dans l'optique d'en faire des médicaments est en train de prendre une nouvelle tournure : finies les études de macro-organismes, à la fois producteurs en eux-mêmes de métabolites secondaires<sup>6</sup> et hôtes de bactéries jouissant de capacités analogues. De plus en plus, on travaillera directement sur ces micro-organismes, du moins sur ceux que l'on saura cultiver, problème récurrent dans ce contexte. Ne nous attendons pas à retrouver les mêmes produits car rares sont les cas où du macro-organisme

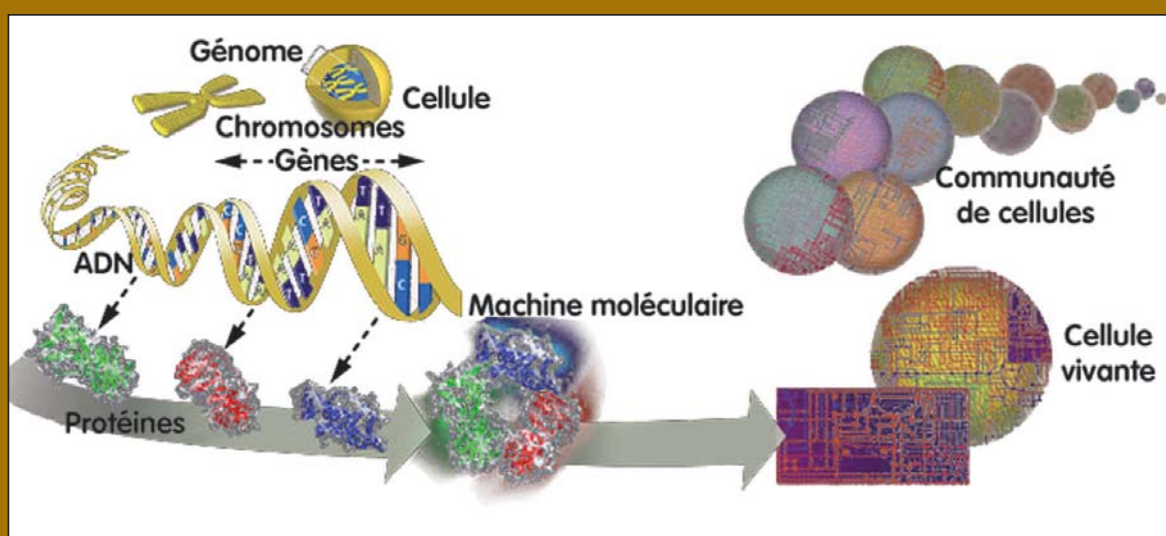
ont été isolées les bactéries **sympyotiques** productrices des molécules recherchées (le producteur de la bryostatine fait partie de ces exemples). En principe en suivant cette piste, on devrait pouvoir répondre aux problèmes de fourniture et lancer le développement dans des conditions plus favorables. Outre cette facilité de culture, il semble aussi plus facile d'extrapoler, sur ces organismes, des données de génomique au métabolisme secondaire (la métabolomique), c'est-à-dire qu'à partir d'un génome, séquencé entièrement ou partiellement, on pourra apprécier la richesse du métabolisme secondaire qui lui est associé (qu'il soit exprimé ou non, d'ailleurs) (rappels dans l'**encart « Les gènes et la génomique »**). Cette nouvelle branche des substances naturelles alliant les concepts de métabolome, de « *genome mining* » (on fouille le génome comme les mineurs fouillent la terre) peut être illustrée par une communication parue

6. molécules non nécessaires à la survie telles que les flavonoïdes, terpénoïdes ou alcaloïdes.

## LES GÈNES ET LA GÉNOMIQUE

Tout individu ou espèce possède un matériel génétique appelé **génome**, encodé dans son ADN, et dont l'expression se traduit par la synthèse des protéines constitutives de l'organisme. C'est la **génomique**, discipline de la biologie moderne, qui étudie le fonctionnement d'un organisme à l'échelle de son génome.

Les protéines de l'organisme se chargent de son fonctionnement grâce à un ensemble bien organisé de réactions chimiques – le **métabolisme** – en mettant en jeu des **métabolites** (sucres, acides aminés, acides gras etc.). La **métabolomique** est la discipline qui étudie ces molécules.



récemment sur le génome de *Streptomyces coelicolor* et son métabolisme secondaire [4].

En poussant le bouchon un cran plus loin, on arrive aux initiatives récentes de Craig Venter consistant à considérer la biodiversité comme un tout et d'en explorer la diversité sans séparer les espèces, en séquençant des blocs entiers de génomes appartenant au même **biotope** : la métagénomique. C'est sur les océans que Craig Venter a

décidé d'explorer le concept et depuis quelques années, lui et son bateau, le *Sorcerer 2*, ont entrepris un tour du monde à la recherche d'échantillons. Il se dit que la biodiversité est bien plus importante encore qu'on ne l'imaginait et ces fragments de génomes révèlent des combinaisons moléculaires riches, variées et originales. Les molécules de demain y sont probablement... À qui elles appartiennent est une autre question.

### Bibliographie

[1] Wade Davis (1988). The passage of Darkness, University of North Carolina Press.

[2] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. (2001). *Adv. Drug Delivery Rev.*, **46** : 3.

[3] Colloque « chimie et santé, au service de l'Homme », octobre 2008, [www.maisondelachimie.asso.fr](http://www.maisondelachimie.asso.fr)

[4] Bentley S.D. *et al.*, (2002). Complete genome sequence of *Streptomyces coelicolor*. *Nature*, **417**, 141.

# Crédits photographiques

- Fig. 3 : Sophie G - <http://sophie-g.net/>
- Fig. 4 : [micro.over-blog.com](http://micro.over-blog.com).
- Fig. 5 : Nanozine.
- Fig. 6 : PharmaMar.
- Fig. 8 : Southeastern Regional Taxonomic Center/ South Carolina Department of Natural Resources (USA).
- Fig. 9 : Scripps Institution of Oceanography, UC San Diego.