

Chimie et biologie, un mariage particulièrement fécond

Chimie et biologie sont en dialogue constant pour faire progresser la connaissance, en particulier pour la découverte de nouvelles molécules actives dans le domaine de la santé. En effet, un médicament est d'abord une molécule et, sans la chimie, on ne peut ni la connaître, ni surtout la synthétiser, comme nous l'avons vu dans le *chapitre de F. Albericio (paragraphe 2.1) (Figure 1)*.

1 Médicaments, la révolution du xx^e siècle

Au cours du xx^e siècle, le médicament a connu d'énormes progrès, une véritable révolution. Au début de ce siècle, on connaît déjà beaucoup de sédatifs contre la douleur, mais rien encore de véritablement efficace dans un domaine qui fait des ravages, celui des anti-infectieux (l'épidémie de grippe espagnole de 1918-1919 a fait plus de morts que la guerre de 1914-1918).

L'une des révolutions les plus extraordinaires du xx^e siècle a sans aucun doute été la découverte des antibiotiques,

classe d'anti-infectieux particulièrement performants, dont les molécules sont souvent d'origine naturelle. Il en existe beaucoup et avec des formules très diverses ; la *Figure 2* en donne un exemple typique, ce qu'on appelle une « tête de série ».

2 De nombreux médicaments sont des produits naturels

La plupart des molécules anti-infectieuses, en particulier les antibiotiques, sont à l'origine produites par des organismes vivants : bactéries, champignons, plantes, etc. comme mentionné précédemment. Ce fait illustre bien le lien entre les deux disciplines, chimie et biologie. En effet, le système vivant, comme le chimiste dans son laboratoire, effectue



Figure 1

Un médicament, c'est d'abord une molécule.

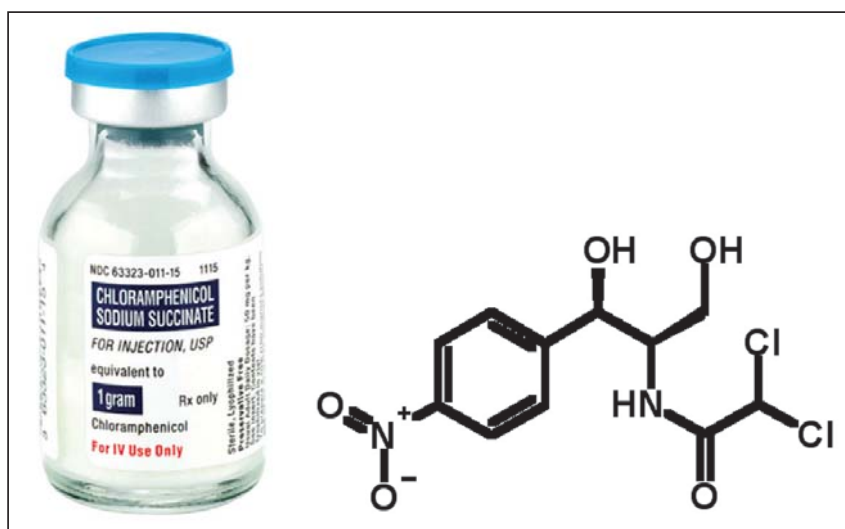


Figure 2

Le chloramphénicol a longtemps été utilisé comme antibiotique depuis les années 1950. Son mode d'action consiste en une fixation de cette molécule sur l'**ARN du ribosome** des bactéries.

la synthèse de molécules. Car ce sont très exactement les mêmes réactions chimiques, utilisant les mêmes mécanismes et les mêmes lois de la thermodynamique, qui déterminent l'activité de synthèse dans le vivant et dans le laboratoire du chimiste.

Puisque de nombreux médicaments sont issus de produits naturels, il faut d'abord les caractériser, avant d'essayer de comprendre comment ils fonctionnent, et savoir éventuellement les modifier pour pouvoir mieux les utiliser.

2.1. 1943 : découverte de la streptomycine

La découverte de la streptomycine en 1943 (**Figure 3**) illustre cette démarche. Cette molécule, produite par une bactérie nommée *Streptomyces griseus* (**Figure 4**), est



Figure 3

La cave du laboratoire du professeur Selman Waksman, où Albert Schatz a découvert la streptomycine (1943).

d'une grande importance car elle a permis de soigner la tuberculose, la première maladie infectieuse de l'époque. Même de nos jours, alors qu'on la croyait éradiquée au moins dans les pays à haut revenu, une personne sur trois sur Terre est encore porteuse de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*.

2.2. La famille s'agrandit : les aminoglycosides

L'identification de la streptomycine fut suivie de la découverte de plusieurs molécules analogues, qui forment alors la famille des aminoglycosides. Le nom de cette famille est dû à la présence, d'une part, de structures cycliques très particulières appelées sucres (= « glyco », d'où « glycoside ») ; d'autre part, à la présence de fonctions amines $-NH_2$ (d'où « amino- ») (**Figure 5**). Ces molécules ont des structures complexes, comme beaucoup de celles issues de la nature, et donc souvent difficiles à synthétiser au laboratoire.

On remarque sur la représentation de la streptomycine et de la néomycine que certaines liaisons sont en traits gras, et d'autres en pointillés. Cela indique que les molécules sont en trois dimensions, avec, au niveau des atomes de carbone, des liaisons qui pointent soit vers le haut (traits gras), soit vers le bas (pointillés), et de manière parfaitement définie. Ces molécules possèdent, au niveau de ces carbones, ce qu'on appelle des **centres d'asymétrie** : le changement au niveau d'un seul même de ces centres en

fait une autre molécule, ayant des propriétés différentes, comme la température de fusion, les propriétés optiques, et surtout les propriétés pharmacologiques. En effet, c'est la forme de la molécule et la position de ses groupements d'atomes dans l'espace qui déterminent, comme on va le voir, la possibilité d'avoir une interaction entre le médicament et sa cible dans l'organisme.

2.3. Concevoir un médicament : une molécule, une cible biologique

Comment agissent donc les aminoglycosides ? Ils ont pour cible biologique le **ribosome** des bactéries, ce qui en fait des antibiotiques. La néomycine par exemple va aller se loger dans un trou du ribosome, appelé site de décodage. Le ribosome est une structure cellulaire qui sert à lire l'information génétique contenue dans le noyau (les gènes), et il est constitué d'environ 10 000 acides aminés formant une macromolécule globulaire d'environ une dizaine de nanomètres de diamètre (*pour rappel, voir l'encart « La structure des protéines »*). Il agit comme interrupteur et permet de fabriquer des protéines dans une cellule. En effet, il possède un système de cliquet : si la lecture d'un élément de base de l'information génétique est bonne, le cliquet est ouvert, et l'on peut avancer d'un cran ; si, au contraire, elle ne l'est pas, le cliquet est fermé. Lorsque la molécule antibiotique s'y fixe, elle maintient le cliquet

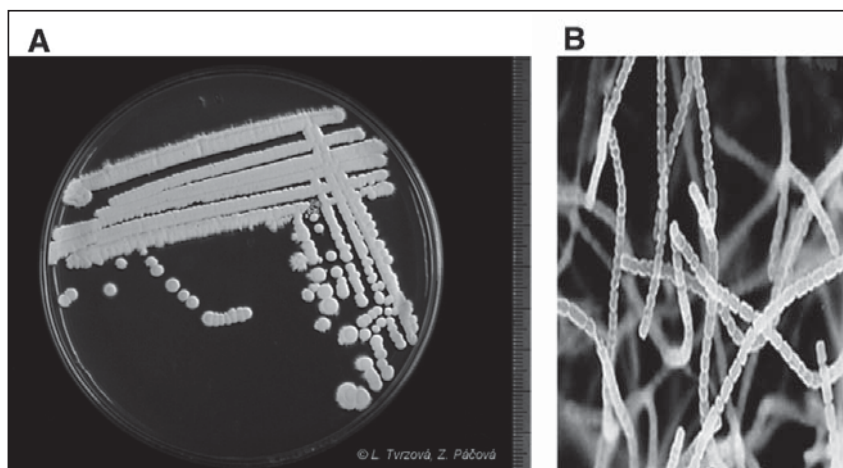


Figure 4

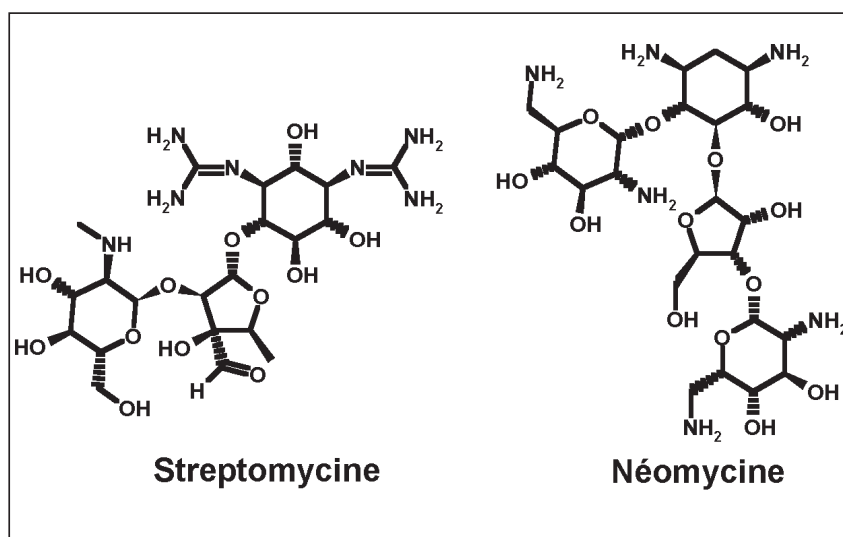
La bactérie *Streptomyces griseus*, dans une boîte de Pétri (A) et au microscope (B). Elle est faite de petits filaments d'un mycélium. Elle produit de la streptomycine, qui a permis de lutter contre la tuberculose.

ouvert tout le temps, et fait donc croire au ribosome que rien de négatif n'intervient dans le processus ; le ribosome fait alors de nombreuses erreurs. Les protéines fabriquées sont donc anormales et la cellule bactérienne en meurt.

La vision en trois dimensions des objets sur lesquels on travaille est essentielle dans ce domaine (*Figure 8*). Elle permet de mieux comprendre comment fonctionnent ces molécules afin de définir les collaborations avec les chimistes, qui sont capables de les modifier pour améliorer leur action dans un but donné.

Figure 5

Deux représentants de la famille des aminoglycosides, la streptomycine et la néomycine.



LA STRUCTURE DES PROTÉINES

Les protéines sont des macromolécules constituées d'enchaînements de plusieurs acides aminés, choisis parmi les vingt acides aminés présents dans le monde vivant, et reliés entre eux par des liaisons peptidiques **CO-NH**. De formule générale : $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}(\text{R}_1)\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-\dots-\text{CHR}_2-\text{NH}_2$, la séquence linéaire des acides aminés constitue la **structure primaire** de la protéine (*Figure 6*).

Rappelons que la structure primaire d'une protéine est le fruit de la traduction de l'**ARNm** par le **ribosome**, selon le code génétique ; cet **ARNm** résultant de la transcription d'une molécule d'ADN comme expliqué dans le *chapitre de C. Giovannangeli, paragraphe 1.1*).

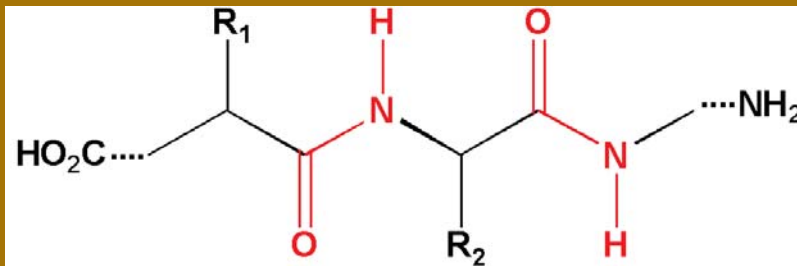


Figure 6

La structure primaire d'une protéine est l'enchaînement de ses acides aminés constitutifs, liés entre eux par des liaisons peptidiques. Chacun des acides aminés apporte un groupement latéral R_i à la structure.

Selon la nature des acides aminés et des interactions qui peuvent s'établir entre eux, des segments de protéines peuvent subir des repliements locaux, dont les plus connus sont des hélices, des feuillets ou des coudes : cela détermine la **structure secondaire** de la protéine. L'ensemble adopte une structure tridimensionnelle complexe, la **structure tertiaire**, qui présente souvent un caractère globulaire (elle forme une sorte de pelote) doté d'un fort degré de rigidité en son centre et de chaînes flexibles à la périphérie (*Figure 7*). Lorsque cette structure tertiaire est cassée, on dit que la protéine est dénaturée.

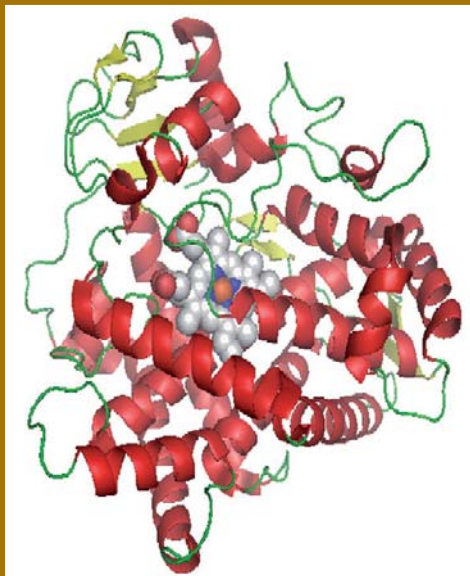


Figure 7

Une protéine : une véritable pelote d'hélices, de feuillets et de coudes, constitués d'enchaînements d'acides aminés.

La détermination de la structure tridimensionnelle des protéines est un objectif partagé aujourd'hui. Elle nécessite des instruments et des méthodes sophistiquées et coûteuses, dont les plus connues sont : la diffraction des rayons X, la **résonance magnétique nucléaire**, la **spectroscopie de masse**, ainsi que la simulation numérique.

Un fonctionnement chimique – et donc une action biologique – va de pair avec cette structure complexe. Souvent, les zones périphériques déterminent le positionnement général de la protéine par rapport aux autres macromolécules ou édifices moléculaires présents, alors que

la partie centrale est le siège des réactions chimiques spécifiques de l'action de la protéine ; elle porte alors le nom de centre actif (« site catalytique », pour les enzymes : *voir l'encart « Les enzymes, ces catalyseurs de notre organisme » du chapitre de D. Mansuy*). Ce centre est capable de fixer les molécules dans des positions adaptées aux réactions chimiques (réactions de coupure, réactions d'oxydoréduction par exemple) que demande sa fonction. La physico-chimie moderne permet souvent de bien décrire les interactions qui règnent au sein du centre actif. Il est alors possible d'imaginer d'autres molécules, artificielles, qui interagissent avec la protéine, et viennent perturber son fonctionnement naturel : c'est la démarche de base de la conception rationnelle des médicaments, dont le développement résulte des progrès de la connaissance moléculaire des processus biologiques (*voir le chapitre de J.-P. Maffrand, paragraphe 2.2 et Figure 8*).

Un médicament est une molécule active qui agit au niveau d'une cellule vivante en se fixant sur une cible biologique. Cette cible est en général une macromolécule, comme les ribosomes, les enzymes, les récepteurs cellulaires, etc. La petite molécule active va se lier et interagir avec la cible, ce qui va conduire soit à un blocage, comme dans le cas de la néomycine avec le ribosome (*Figure 9*), soit à activer quelque chose : déclencher une réponse positive.

La **biologie structurale** est une discipline qui permet de comprendre l'interaction entre le médicament et sa cible biologique, d'imaginer comment modifier la molécule, changer ses propriétés et rendre le médicament plus performant. La possibilité d'étudier ces molécules – médicament et cible biologique – en trois dimensions a déjà permis des progrès majeurs, dont les limites ne sont pas encore atteintes. Elle ouvre un dialogue particulièrement fructueux entre chimistes et biologistes car, nous l'avons vu, les lois de la nature sont identiques dans les deux mondes, et, en faisant de la biologie au niveau



moléculaire, en vérité on fait de la chimie !

La biologie structurale est une discipline qui permet de comprendre l'interaction entre le médicament et sa cible biologique, d'imaginer comment modifier la molécule, changer ses propriétés et rendre le médicament plus performant.

Figure 8

La modélisation moléculaire permet de construire virtuellement des molécules et des protéines en trois dimensions, et de simuler leurs interactions par informatique.

2.4. Modéliser et prédire

Les études du virus VIH fournissent un autre exemple des possibilités apportées

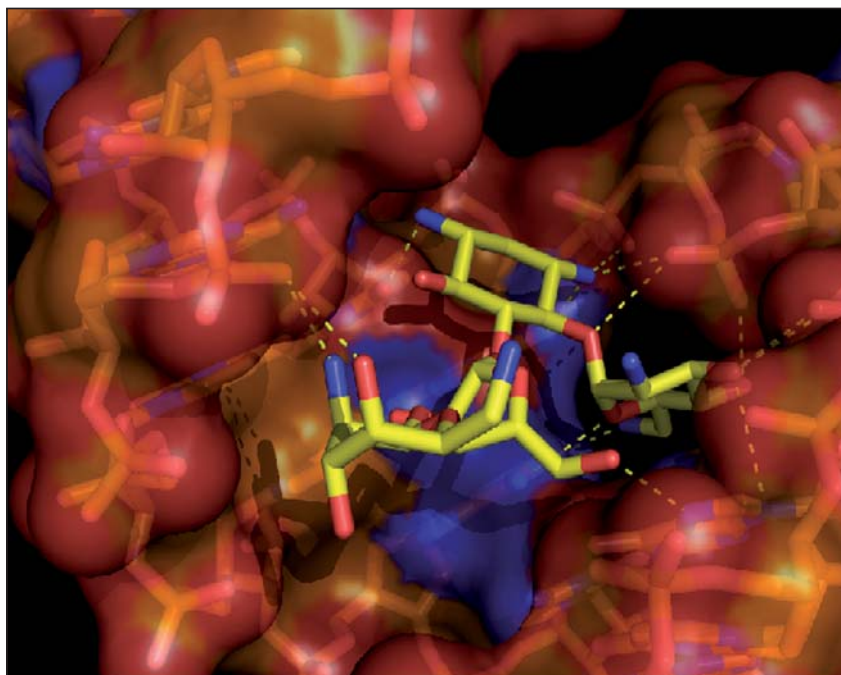


Figure 9

La biologie structurale a permis d'obtenir des images de synthèse représentant la néomycine (molécule au milieu) fixée à sa cible, le ribosome (structure en rouge autour). Pour ce faire, la néomycine établit un certain nombre d'interactions entre ses atomes et ceux de sa cible, et va en quelque sorte se verrouiller à l'intérieur de ce site. On s'aperçoit qu'en réalisant des modifications chimiques de la molécule, on pourrait ne pas conserver les interactions, et donc perdre l'effet recherché. Mais l'on pourrait aussi imaginer de modifier la structure de cette molécule, afin d'augmenter sa pénétration dans la cellule, diminuer sa toxicité, etc.

Figure 10

La protéase du virus du sida est composée de deux unités symétriques. Deux acides aminés (en jaune), sont impliqués dans la réaction de coupure de protéines-précurseurs, permettant au virus de se développer. Lorsque l'on place une molécule antiprotéase au centre de la protéase (B), elle a pour effet d'inhiber l'activité de l'enzyme, et donc d'arrêter le développement du virus.

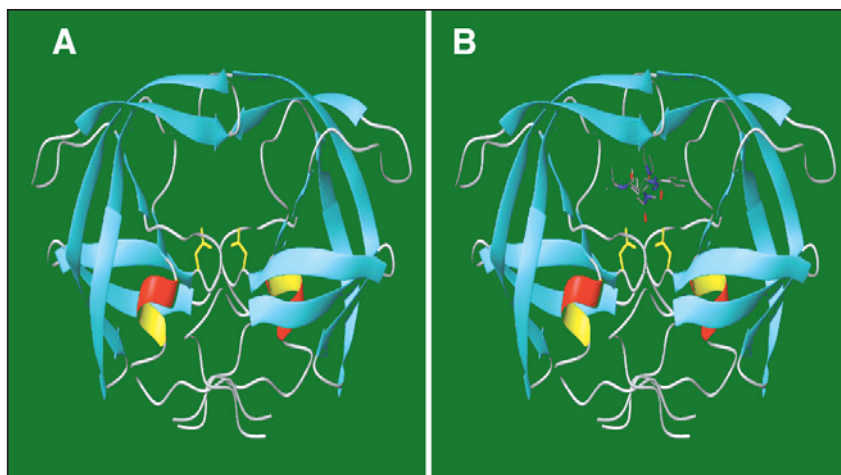
par la biologie structurale. La **protéase** du virus VIH (Figure 10) est une enzyme qui provoque une réaction de coupure de précurseurs protéiques, qui participent à la fabrication de l'enveloppe du virus, ainsi que des enzymes qui en permettent la réplication, et donc la multiplication du virus. Quand on bloque la coupure de cette protéase par des antiprotéases, la réplication du virus est arrêtée. C'est un élément essentiel de la thérapie anti-VIH.

La structure de la protéase a été déterminée, notamment sa forme et la nature des atomes

de la surface de la cavité. À partir de ces données, on a imaginé une structure de molécule qui pouvait se lier à cette protéase, pour bloquer son action. C'est ainsi qu'une molécule antiprotéase a été conçue, et les chimistes se sont chargés de la synthétiser à partir de molécules de départ simples. Une fois synthétisée, cette antiprotéase est placée à l'intérieur de la structure de la protéase, en bouchant la cavité où se fait normalement la coupure. On observe alors que la réaction de coupure ne se réalise pas : le virus ne peut donc pas survivre. La molécule a bien joué le rôle d'inhibiteur de protéase (Figure 11).

3 Biologie structurale : un pont entre chimie et biologie

Pont entre la chimie et la biologie, la biologie structurale est aussi un outil pour l'industrie pharmaceutique qui l'utilise pour essayer de découvrir et développer de nouveaux médicaments. On constate en effet que les propriétés pharmacologiques des molécules sont conditionnées par leurs structures chimiques...



Le fonctionnement du récepteur nucléaire aux œstrogènes est un exemple où **la structure explique la pharmacologie**. Dans les noyaux de nos cellules, il se trouve une protéine appelée récepteur nucléaire aux œstrogènes, lesquels font partie des principales hormones féminines. L'œstradiol en particulier, déterminant des caractères sexuels secondaires chez la femme, est un stéroïde qui va traverser la membrane des cellules, rentrer dans le noyau et se lier à un récepteur constitué de deux parties (**Figure 12**) : l'une qui fixe l'œstradiol (en bleu) et l'autre qui va interagir avec l'ADN (en rouge). Lorsque l'œstradiol se fixe sur ce récepteur, celui-ci dimérise, et peut ainsi facilement interagir avec deux sites de l'ADN. Les gènes situés à côté des sites d'interaction vont être activés, ce qui induit l'expression des caractères sexuels féminins.

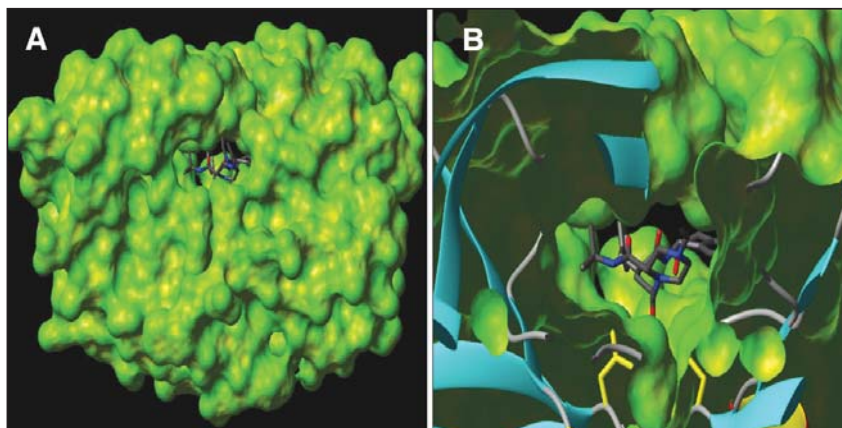


Figure 11

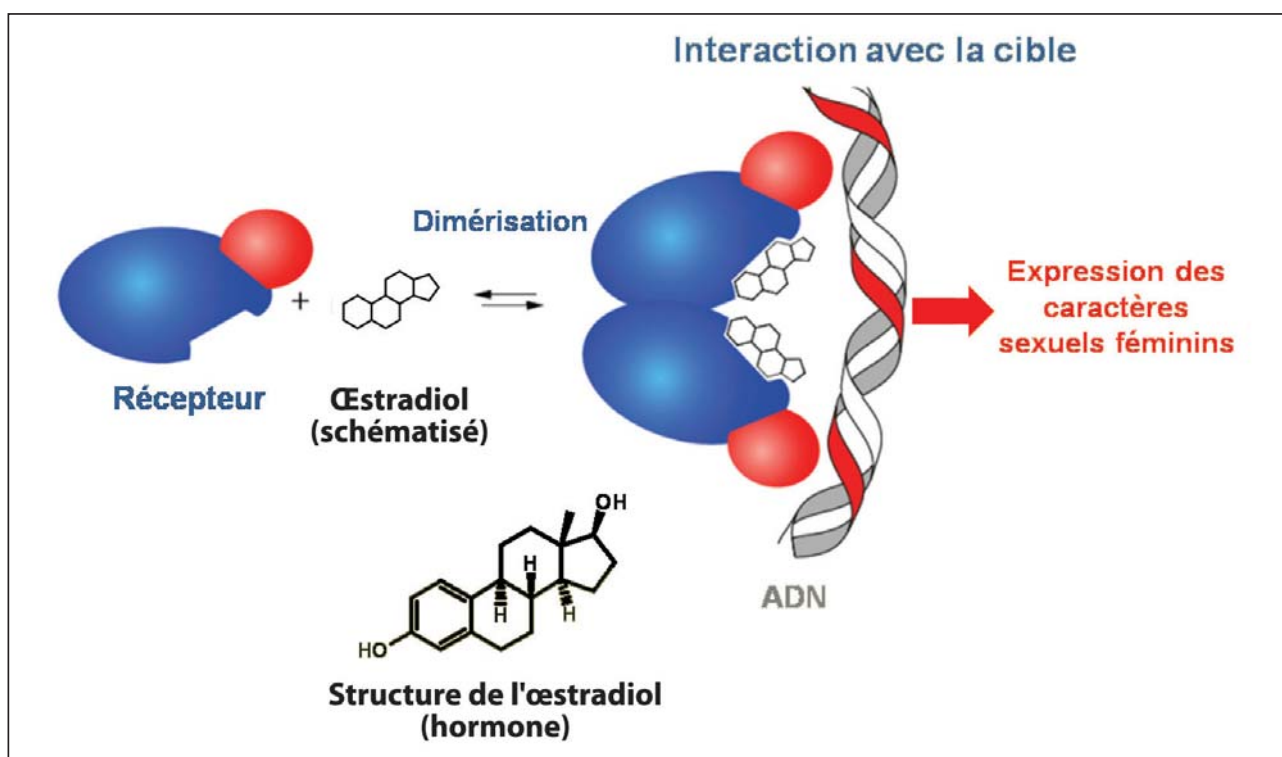
La protéase du virus du sida (en vert) avec un inhibiteur en son centre : vue de la surface et de près (B), en coupe : l'inhibiteur empêche l'accès aux deux acides aminés impliqués dans l'activité de l'enzyme. On note à nouveau l'importance de la spécificité spatiale des objets chimiques en interaction.

Le tamoxifène (**Figure 13**), utilisé par exemple pour traiter des cancers du sein, est un **antagoniste** du récepteur nucléaire aux œstrogènes, c'est-à-dire qu'il empêche ce récepteur de réagir avec l'ADN. En bloquant la stimulation par les œstrogènes, il empêche la prolifération des cellules cancéreuses.

L'œstradiol et le tamoxifène sont des molécules qui se ressemblent et vont se fixer au même endroit sur le récepteur, mais qui auront des effets tout à fait différents.

Figure 12

L'œstradiol se fixe sur la partie bleue du récepteur nucléaire aux œstrogènes. Après dimérisation du récepteur, la partie rouge va interagir avec l'ADN, provoquant l'expression des caractères sexuels féminins. C'est ainsi que fonctionne l'hormone œstradiol.



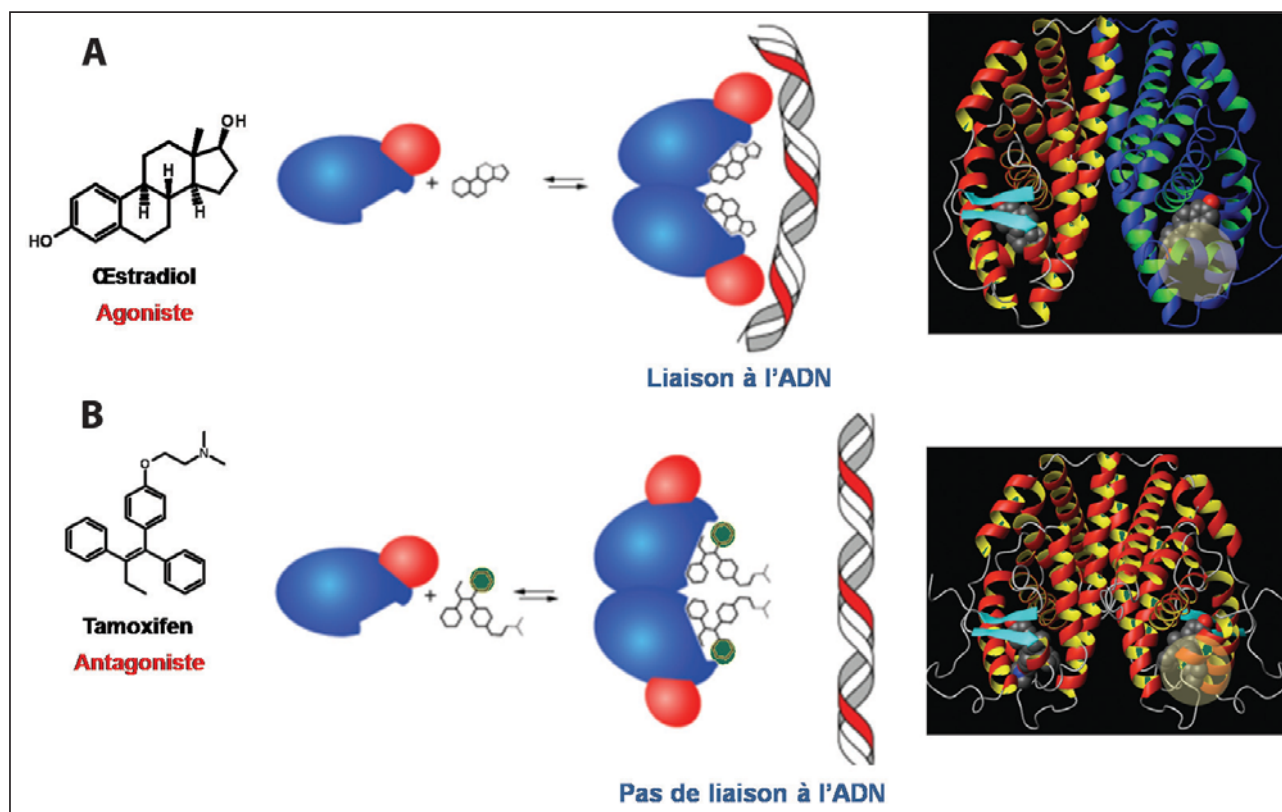


Figure 13

A. Lorsque l'œstradiol (l'agoniste) se fixe sur le récepteur, celui-ci dimérise puis peut sous cette forme se lier à l'ADN.

B. Lorsque le tamoxifen (l'antagoniste) est utilisé, il prend la place de l'œstradiol sur le site du récepteur, modifie sa structure tridimensionnelle (déplacement d'une hélice), et défavorise toute interaction avec l'ADN.

Cette différence s'explique par leurs structures : l'œstradiol va se placer au centre du récepteur, le tamoxifen également mais, étant plus grand, il va repousser une partie de ce récepteur et changer l'orientation d'une de ses hélices. Or, c'est justement là que se trouve la partie du récepteur qui devrait se lier à l'ADN ; en changeant ainsi de forme, cette liaison ne sera plus possible (**Figure 13**). Ainsi, alors que l'**agoniste** (l'œstrogène) va déclencher une réponse, l'**antagoniste** va empêcher cette réponse en occupant la place de l'agoniste.

On voit donc que le changement de structure de la molécule explique bien le changement de son activité sur une protéine donnée. Une petite partie de cette molécule (le cycle en vert **Figure 13**) va jouer un grand rôle : elle transforme un agoniste en antagoniste, car c'est la partie qui va repousser l'hélice vers l'extérieur et donc empêcher le récepteur de se lier à l'ADN.

Sur de telles bases, on peut faire de la **pharmacomodulation**, c'est-à-dire **modifier la structure de la molécule pour modifier ses propriétés biologiques**. Une belle illustration de l'interaction entre chimie et biologie.

4 Contourner la biorésistance : découvrir de nouvelles molécules

Il existe un mécanisme naturel que l'on connaît bien aujourd'hui, qui stimule la recherche de nouveaux médicaments, et donc l'étude moléculaire de l'action biologique des entités en jeu. Il s'agit de la résistance aux antibiotiques, l'**antibiorésistance**, que peuvent développer les bactéries, et qui rendent inefficaces les médicaments usuels ; cette baisse d'efficacité constatée à partir des années 1970 est due à l'usage excessif et inadapté d'antibiotiques.

Un exemple de cette situation est fourni par la famille

des aminoglycosides déjà évoquée, avec la découverte en 1943 de la streptomycine. Efficaces jusqu'aux années 1970, elles ne le sont pratiquement plus, et de nos jours, la streptomycine n'est plus utilisée pour traiter la tuberculose ; le seul antibiotique naturel encore utilisé étant la gentamicine.

La résistance aux molécules de première génération est malheureusement un phénomène très général, et il a fallu inventer des antibiotiques dits de seconde génération, semi-synthétiques, en transformant astucieusement chimiquement la molécule originale naturelle pour en changer la fonctionnalité et tromper ainsi la cible biologique.

Plus grave, depuis 2002, on s'est aperçu, en testant l'ensemble des aminoglycosides connus, qu'il pouvait exister des bactéries dites **totorésis-**

tantes, capables de résister à toutes les molécules appartenant à la famille des aminoglycosides, voire même à tous les antibiotiques structurellement différents !

4.1. La biologie structurale permet-elle de prédire des molécules actives ?

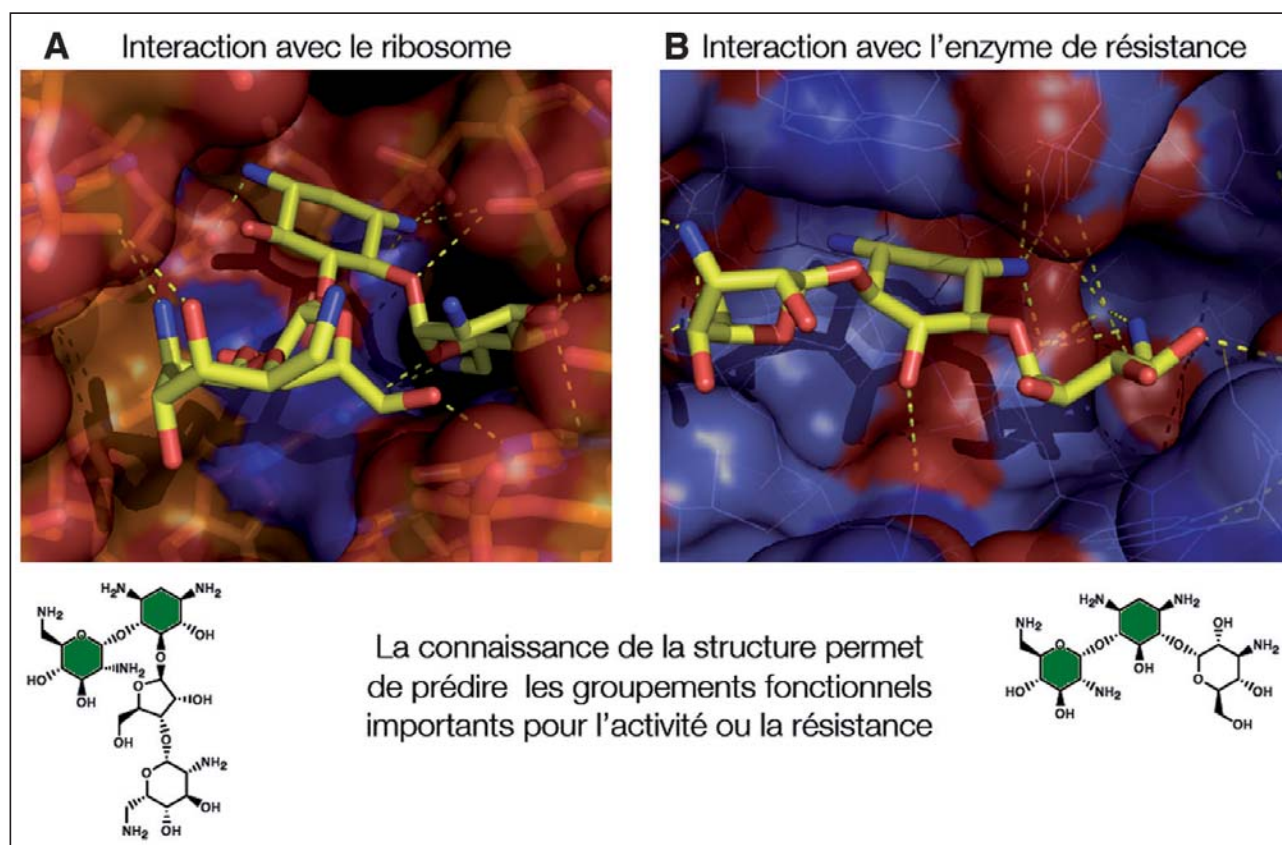
Pour lutter contre les germes totorésistants, il est à nouveau possible d'utiliser les outils de la biologie structurale pour prédire des molécules actives qui soient efficaces, qui puissent contourner les mécanismes de résistance.

Voyons comment les choses se passent lorsqu'un antibiotique telle la néomycine interagit avec une bactérie (**Figure 14**). Celle-ci va mobiliser ses armes pour résister à la molécule active, en se comportant comme un petit laboratoire de chimie : elle va

Figure 14

A. La néomycine à l'intérieur du ribosome.

B. L'enzyme de résistance a induit des modifications sur la néomycine, il n'y a plus la même interaction avec le ribosome.



parvenir à induire des modifications fonctionnelles sur l'antibiotique et ce, à l'aide d'une enzyme dite de résistance. Ces modifications vont suffire pour empêcher la molécule de se fixer sur le ribosome. L'antibiotique ne peut plus faire effet.

Mais si l'on connaît les structures de la molécule active et de la molécule transformée par l'enzyme, on peut s'arranger pour modifier chimiquement l'antibiotique de façon à ce qu'il ne soit plus reconnu par l'enzyme de résistance. En revanche, il restera reconnu par le ribosome, ce qui lui permet de conserver son efficacité antibactérienne.

Biologistes et chimistes se concertent donc pour opposer à la stratégie de défense du germe pathogène une stratégie d'attaque fondée sur des considérations analogues !

Le travail de synthèse ainsi défini peut cependant se révéler extrêmement compliqué et/ou coûteux pour une production à l'échelle industrielle. On peut illustrer ce problème en revenant à l'exemple des aminoglycosides. Ceux-ci sont formés à

base d'un cœur, la néamine (**Figure 15**), qui comporte une partie nommée 2-désoxystreptamine, molécule très compliquée à synthétiser (elle a quatre **centres d'asymétrie** mais une réactivité identique des deux côtés (c'est un **composé meso**) ce qui rend l'asymétrie difficile à introduire, car il faut un moyen de fonctionnaliser un côté mais pas l'autre). L'obtention d'une telle molécule est cependant possible, comme le montre la synthèse de l'un de ses dérivés, réalisée en 2003. Mais cette synthèse implique 14 réactions chimiques successives, et son rendement final n'est que de 6 %. Beaucoup trop coûteuse, elle est donc inexploitable à l'échelle industrielle.

4.2. La biologie pour guider la chimie de synthèse

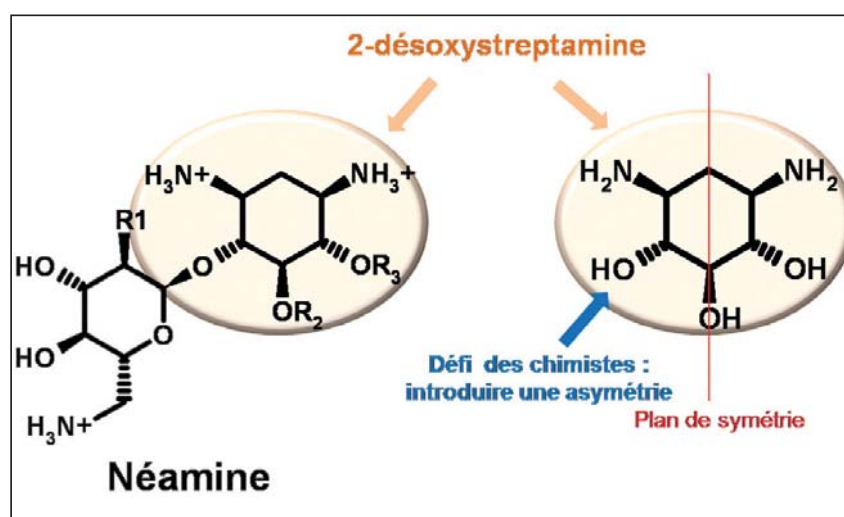
Évaluer l'activité biologique d'une molécule à chacun de ses changements structuraux est une tâche immense. D'où l'idée de réduire le nombre de composés à tester et à synthétiser, en construisant des molécules de façon plus astucieuse, à partir d'une approche rationnelle. Par ailleurs, en s'appuyant sur la connaissance du mécanisme des réactions en jeu, on peut choisir de tester des molécules plus simples, mais aux mêmes propriétés chimiques, en évitant ainsi des synthèses longues et difficiles.

4.2.1. Réduire le nombre de composés par une approche rationnelle

Prenons l'exemple de l'agoniste du récepteur de la somatostatine. Cette hormone

Figure 15

La néamine, cœur des aminoglycosides, comporte une partie 2-désoxystreptamine dont la synthèse chimique est un casse-tête pour les chimistes.



a une très forte activité biologique ; ses constantes physico-chimiques indiquent qu'elle va aller facilement sur sa cible, le récepteur de la somatostatine. C'est un composé avec lequel on espère soigner le cancer des glandes surrénales. Cette molécule en apparence compliquée est comme un lego fait de différentes briques, de blocs très simples.

On essaie donc de faire du « lego moléculaire », c'est-à-dire de trouver une molécule active qui aille se loger dans le site actif de la cible biologique. Or, ce site actif a la forme d'une cavité pouvant avoir une surface compliquée. Il faut donc trouver une molécule qui ait exactement la bonne forme, ce qui n'exclue pas, malheureusement, de devoir en tester beaucoup, avant de parvenir à trouver la bonne structure. À partir de tels blocs moléculaires élémentaires, on détermine une collection de molécules de différentes formes dans laquelle il faut piocher intelligemment pour choisir celles qui sont potentiellement les plus prometteuses, et éviter ainsi de synthétiser trop de composés inutiles.

Le fil conducteur est le suivant : on se limite à étudier la fixation de fragments de molécules sur la cible, plutôt que d'effectuer la recherche directe d'une molécule finale active. On pourrait ainsi identifier un à un chacun des blocs élémentaires intéressants, puis les accrocher ensemble.

Déterminer l'interaction entre un fragment et la cible est cependant beaucoup plus

difficile qu'avec la molécule complète car cette interaction est moins forte : il faut utiliser des techniques d'analyse sophistiquées, en particulier la cristallographie (*Figure 16*) et la **Résonance Magnétique Nucléaire** (RMN).

Dans des protéines cristallisées, de l'eau et du solvant emplissent les canaux entre les protéines. On introduit la petite molécule en la dissolvant dans le milieu avant cristallisation.

S'il y a un site de fixation sur la protéine, lorsqu'on examine la structure protéine-molécule par les techniques de la biologie structurale, on va observer la petite molécule dans la cavité à l'endroit où elle aura trouvé un site de fixation préférentiel. Cela nous permet de trouver un premier bloc à partir duquel on peut commencer à construire la molécule agoniste finale recherchée.

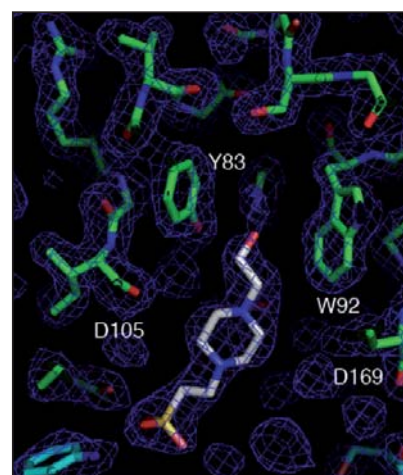
Diverses techniques sont utilisées pour ces études, notamment la RMN qui permet de différencier certains atomes d'une molécule supposée active, dans un mélange cible-molécule, selon qu'elle est ou non fixée sur la cible.

4.2.2. Simplifier la synthèse en sélectionnant des analogues

Reprenons l'exemple des aminoglycosides, où il était très difficile de synthétiser les molécules à cause de l'élément de base très complexe, constitué de six atomes de carbone asymétriques. Si on le remplace par un cycle à cinq atomes de carbone, avec seulement trois centres d'asymétrie, la synthèse est beaucoup plus rapide (*Figure 17*).

Figure 16

La molécule active, un inhibiteur, s'est logée sur le site de fixation de la protéine.



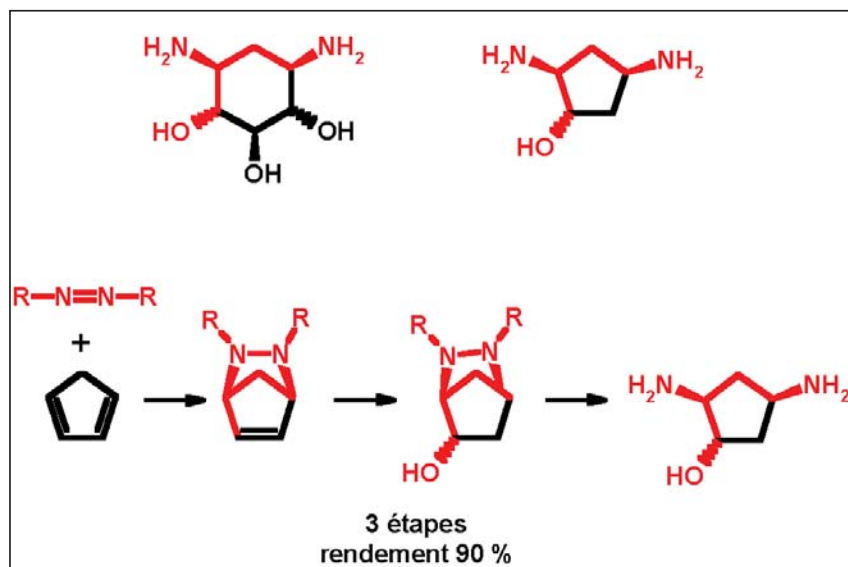


Figure 17

Au lieu de travailler avec la 2-déoxystreptamine, on utilise un cycle à cinq carbones au lieu de six.

Mais cette molécule présente-t-elle la même activité biologique que celle qui comporte un cycle à six atomes de carbone ? Sa fixation, déterminée expérimentalement sur l'ARN du ribosome et sur l'enzyme de résistance, valide le fait qu'elle puisse effectivement avoir une activité biologique. On peut même aller plus loin et prévoir que c'est l'empreinte de ces molécules – en rouge sur la **Figure 17** – qui est probablement responsable de l'activité. À partir de cette hypothèse raisonnable, on a cherché à savoir quelles modulations doivent être réalisées autour de ce fragment élémentaire ; pour ce faire, on a synthétisé une vingtaine de molécules et on les a testées pour trouver la meilleure en termes d'activité, de stabilité, etc.

4.2.3. Simplifier le processus : la chimie combinatoire dynamique

Il existe une autre voie où l'observation biologique permet de simplifier la synthèse chimique. Il s'agit d'utiliser les méthodes par lesquelles les organismes vivants effectuent eux-mêmes la synthèse des molécules dont ils ont besoin. Par exemple, comment fait la bactérie pour synthétiser des molécules complexes telles que la néomycine et la streptomycine ? La voie de synthèse en laboratoire est assez longue mais la bactérie la réalise efficacement grâce à l'intervention des enzymes, qui agissent comme catalyseurs.

Aujourd'hui, on connaît les gènes responsables de la production des enzymes et l'on sait manipuler génétiquement les micro-organismes. Par exemple, on peut à partir d'un précurseur synthétique faire effectuer le reste du travail par le micro-organisme. Depuis les avancées de la génétique (**voir le chapitre de C. Giovannangeli**), cette méthode est devenue de plus en plus intéressante : aujourd'hui on est même capable de faire fabriquer « naturellement » des molécules qui n'existaient pas ; on arrive donc à combiner approches chimique et biologique pour vaincre la complexité et la difficulté de synthèse en ne fabriquant que les précurseurs pour des molécules très complexes.

Conclusion

Cette nouvelle branche de la chimie biologique, au cœur de la compréhension du fonctionnement des systèmes vivants, acquiert depuis quelques années une importance stratégique particulièrement critique. On observe en effet depuis quelques années une décroissance marquée du nombre de nouvelles molécules conduisant à des filières de médicaments. Cette tendance est peut-être due à la saturation de nos méthodes actuelles d'exploration des milieux naturels, qui apportent traditionnellement des voies fondamentales de recherche aux chimistes et pharmacologues ; peut-être aussi est-elle due à la complexité croissante des méthodes utilisées par les chimistes pour imaginer et synthétiser des molécules thérapeutiques à partir des bases actuelles. Toujours est-il que la définition *in situ* des molécules thérapeutiques faite à partir de la base, c'est-à-dire du fonctionnement même des systèmes vivants, comme cela a été montré dans ce chapitre, fournit aux collaborations entre chimistes et biologistes une voie royale, plus que jamais prometteuse vers les traitements pharmacologiques des maladies.

Crédits photographiques

- Fig. 4 : Library of congress.
- Fig. 8 : CNRS Photothèque/
Perrin Emmanuel, UMR 6098

- Architecture et fonction des
macromolécules biologiques
(AFMB) – Marseille.