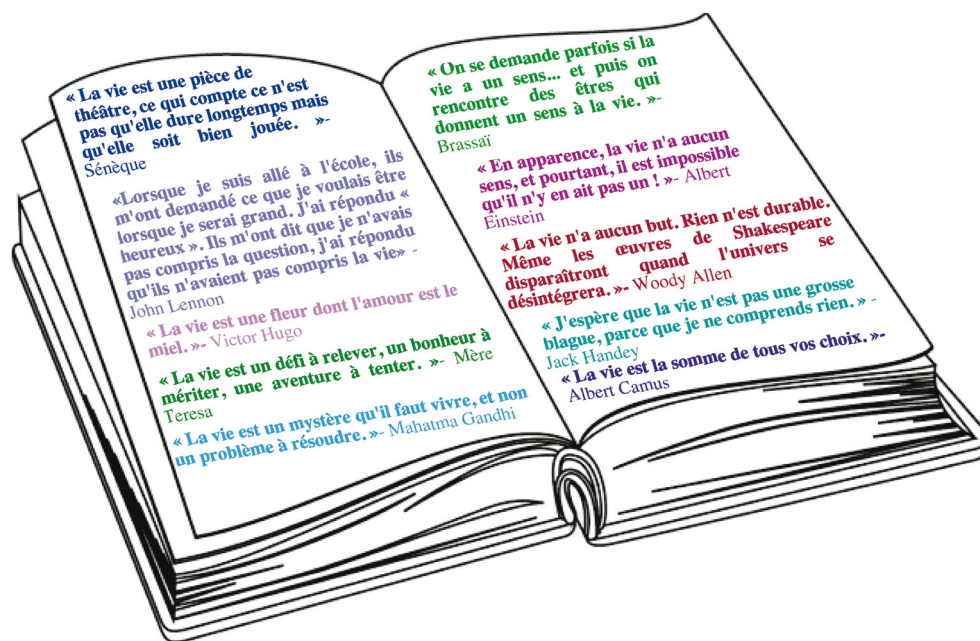


Chapitre 1- INTRODUCTION GÉNÉRALE

I- De la chimie « *in vivo* » à la chimie « *in vitro* »

L'objectif de cet ouvrage est d'aborder la chimie organique en mettant en avant son intérêt pour les sciences du vivant et la première question qu'un étudiant qui aborde ces sciences pourrait se poser est de savoir ce qu'est la vie¹ ?

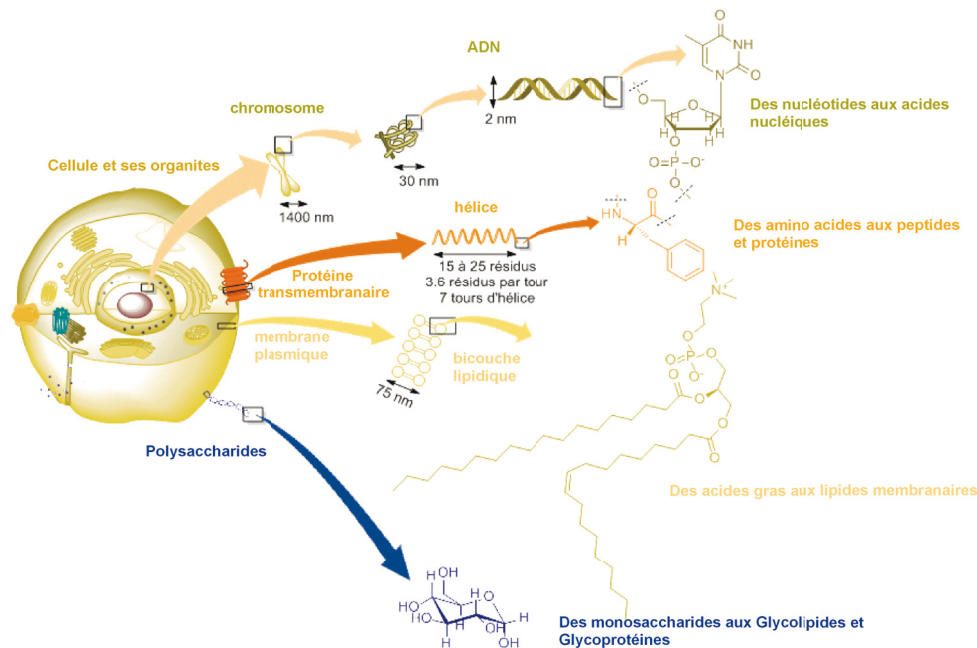
Il est difficile de répondre à cette question de manière univoque, les définitions variant de la philosophie à la théologie en passant par les sciences, où là plus qu'ailleurs, chacun, suivant sa formation, chimiste, biologiste, médecin ou physicien par exemple, donnera sa propre définition, autour de notions comme les interactions moléculaires, l'autoréplication, la maladie et la santé ou les considérations d'ordre thermodynamique. Trouver une définition scientifique, philosophique ou littéraire univoque, semble donc illusoire, mais l'espoir fait vivre paraît-il !



En tout état de cause, la vie correspond à un état organisé et homéostatique² de la matière, symbolisée par la cellule (procaryote et eucaryote) au sein de laquelle s'associent les briques de la vie, de la chimie à la biologie :

¹ Qu'est-ce que la vie ? est un grand classique de la littérature scientifique paru en 1944. Erwin Schrödinger, son auteur, prix Nobel de physique en 1933 pour ses travaux en mécanique ondulatoire, philosophe et physicien, prédit les propriétés de l'ADN avant l'élucidation de sa structure !

² Selon Walter B. Cannon (1871-1945), médecin-physiologiste américain, « l'homéostasie est l'équilibre dynamique qui nous maintient en vie ». Précurseur dans l'utilisation des rayons X découverts par Roentgen vers 1895, il utilise et améliore la technique pour étudier les mécanismes de digestion chez l'animal par ingurgitation

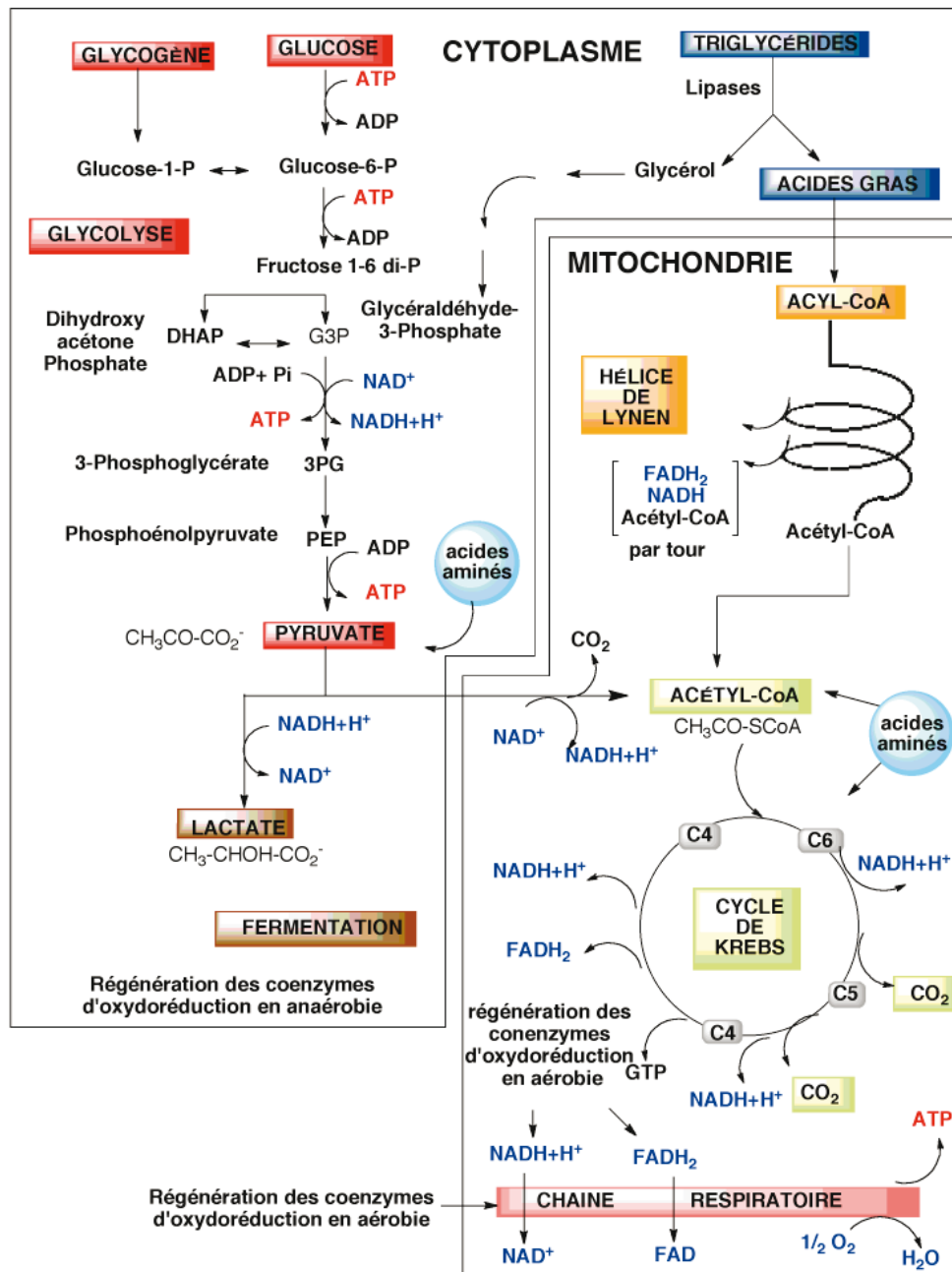


La vie pourrait donc être le paradigme de la coopération entre quatre composés baignant dans un **environnement aqueux** - acides nucléiques, protéines, glucides, lipides - parmi lesquels les protéines occupent une place primordiale : elles représentent en effet 15% du matériel biologique de la cellule (ARN : 6%, ADN : 1%, Glucides : 3%, Lipides : 2%, Autres : 3%, Eau : 70%) et elles interviennent dans tous les processus physiologiques vitaux (métabolisme, transport, régulation, motricité, structure, nutrition, défense...).

La vie suppose des barrières difficiles à franchir, représentées par des membranes lipidiques, dont la rupture entraîne la mort.

L'eau, les acides nucléiques, les protéines, les sucres et les lipides n'en demeurent pas moins des molécules, et la chimie moléculaire est donc à la base de la vie. Notre **organisme** pourrait en effet être décrit comme une véritable **usine chimique**, présentant de nombreuses zones, délimitées en général par des barrières, où se déroulent à chaque instant un nombre incalculable de réactions chimiques décrites par le **métabolisme**. Le métabolisme correspond à l'ensemble des transformations chimiques qui se déroulent au cours du temps à tous les niveaux d'un organisme vivant. C'est un processus hautement régulé, ordonné, qui comprend des réactions de dégradation appelées **catabolisme** et des réactions de synthèse organique appelées **anabolisme** et dont le rôle est de fournir, outre les briques élémentaires, l'énergie nécessaire à la vie sous la forme de molécule d'adénosine triphosphate ou ATP. Le métabolisme cellulaire peut être perturbé pour différentes raisons, d'ordre génétiques (déficits enzymatiques congénitaux) ou non, comme les maladies, les médicaments, les substances toxiques. Dans tous les cas, **l'analyse et la caractérisation chimiques** des métabolites (petites molécules issues du métabolisme) dans les milieux biologiques (sang, fèces, urine, ...) sont des moyens efficaces d'identifier les perturbations métaboliques et leurs causes.

de bouillie au bismuth. Cette technique permettra ainsi par la suite de déceler les anomalies de l'estomac comme les tumeurs par exemple.



Mais la vie ne se limite pas aux réactions de la **chimie organique** décrites par le métabolisme et leurs **mécanismes** qui impliquent la **rupture** ou la **formation** de **liaisons covalentes**, assurant la synthèse ou la dégradation de ces unités de base du vivant. La vie suppose également une interaction étroite entre ces partenaires, dans un domaine de la chimie qualifié de supramoléculaire par Jean-Marie Lehn.³

³ La chimie supramoléculaire a été ainsi introduite par Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie en 1987, lors de sa leçon inaugurale au collège de France: « Au-delà de la chimie moléculaire, fondée sur la liaison covalente, s'étend

Ce domaine, à la limite de l'inerte et du vivant, implique des liaisons moléculaires et des interactions négligeables d'un point de vue énergétique au regard des liaisons covalentes, interactions regroupées sous la dénomination de **liaisons faibles**. Les énergies mises en jeu ici ne sont que de l'ordre d'une dizaine de kJ/mole, comparées à la centaine de kJ/mole dans le cas des liaisons covalentes (*pour une description détaillée, vide infra chapitre structure*) :

Nature de la liaison faible	Énergie mise en jeu (kJ/mole)
Liaison hydrogène	10 à 40
Liaison ionique	40
Interaction de van der Waals	4
Interaction hydrophobe	4 à 10

Cependant, si les liaisons hydrogène et liaisons ioniques, interactions de van der Waals et interactions hydrophobes, sont faibles sur le plan énergétique, leur somme représente une énergie considérable, responsable par exemple de la stabilisation de la structure tridimensionnelle des biomolécules (structure en double brin de l'ADN, structure tridimensionnelle des peptides et des protéines, structure des membranes biologiques, qui mis à part les ponts disulfure, n'implique que des liaisons faibles !). La dénaturation de ces macromolécules qui conduit à la perte de leur activité biologique correspond à la désorganisation et la rupture de ces liaisons faibles. **La structure est liée à la fonction** et ces liaisons faibles sont d'une importance capitale dans les processus à l'origine de la vie. En effet, outre l'aspect structural, ces liaisons faibles confèrent toute la souplesse et la dynamique conformationnelle nécessaires aux interactions biologiques et notamment dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire. Cette flexibilité permet d'atteindre un haut degré d'affinité dans les interactions entre biomolécules grâce à l'adaptation mutuelle des partenaires, un paramètre parfaitement mis en avant dans la reconnaissance entre un ligand et son récepteur protéique, entre un enzyme et son substrat. Enfin, la facilité de rupture de ces liaisons faibles est compatible avec la chimie de la cellule où les propriétés de la vie découlent des interactions moléculaires. Ainsi, les liaisons faibles permettent des contacts brefs: les biomolécules s'assemblent, interagissent, puis se dissocient. Ces contacts brefs suffisent à induire des modifications structurales locales imperceptibles sur le plan macroscopique, mais d'un impact capital au niveau atomique, responsable par exemple de la transduction d'un message de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, lors de la liaison d'un ligand à son récepteur, provoquant alors une cascade d'interactions supramoléculaires à l'origine de la réponse biologique, à l'origine de la vie.

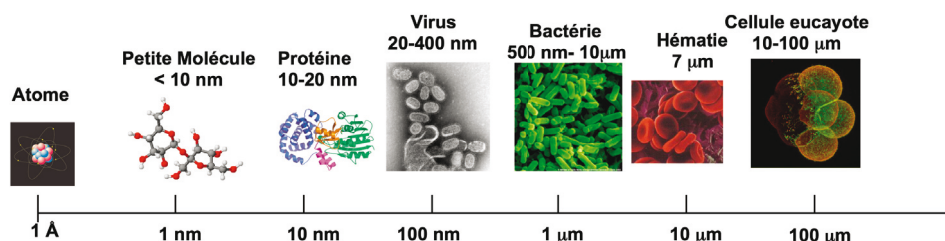
ainsi un domaine qu'on peut nommer supramoléculaire: la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, les complexes, et de la liaison intermoléculaire. » Son objectif est de construire des édifices de taille nanométrique et d'étudier les interactions non-covalentes et les relations entre la structure et la fonction de ces objets, phénomènes à la base de la compréhension des systèmes biologiques. Elle se distingue ainsi de la chimie moléculaire de par la nature des liaisons qui régissent la réactivité, covalentes (liaisons dites fortes) dans un cas et non-covalentes (liaisons dites faibles) dans l'autre.

Vie et liaisons faibles ont donc une caractéristique commune : **l'aspect éphémère ou transitoire**. D'un point de vue physiologique, la vie « éternelle » est à ce jour le propre des cellules tumorales, qui, en échappant à la limite théorique de Hayflick⁴, conduisent à la mort de l'organisme où elles se multiplient de façon anarchique, et, qui isolées, peuvent être indéfiniment cultivées.

La reconnaissance moléculaire met donc en jeu différents paramètres (chimique, géométrique et dynamique) permettant de ce fait une interaction **sélective**, efficace et réversible entre les partenaires. Pour comprendre ces interactions et développer ensuite des outils susceptibles de les moduler (candidats médicaments potentiels, agonistes⁵ ou antagonistes de récepteurs cellulaires, inhibiteurs d'enzymes, inhibiteurs d'interactions protéine/protéine), il est nécessaire de déterminer avec une grande précision la conformation des molécules impliquées et d'identifier l'ensemble des liaisons faibles mises en jeu. C'est là un des objets de la chimie qui, sous toutes ses facettes, est ici **un outil idéal pour étudier ces biomolécules** d'un point de vue structurale ou pour concevoir de mimes susceptibles de perturber leurs interactions dans un but thérapeutique.

II-De la chimie « *in vitro* » à la chimie « *in vivo* »

La chimie peut se définir en tant que domaine des sciences qui étudie la transformation de la matière, de l'atome à la cellule, en passant par les édifices supramoléculaires (*vide supra note 3*) :



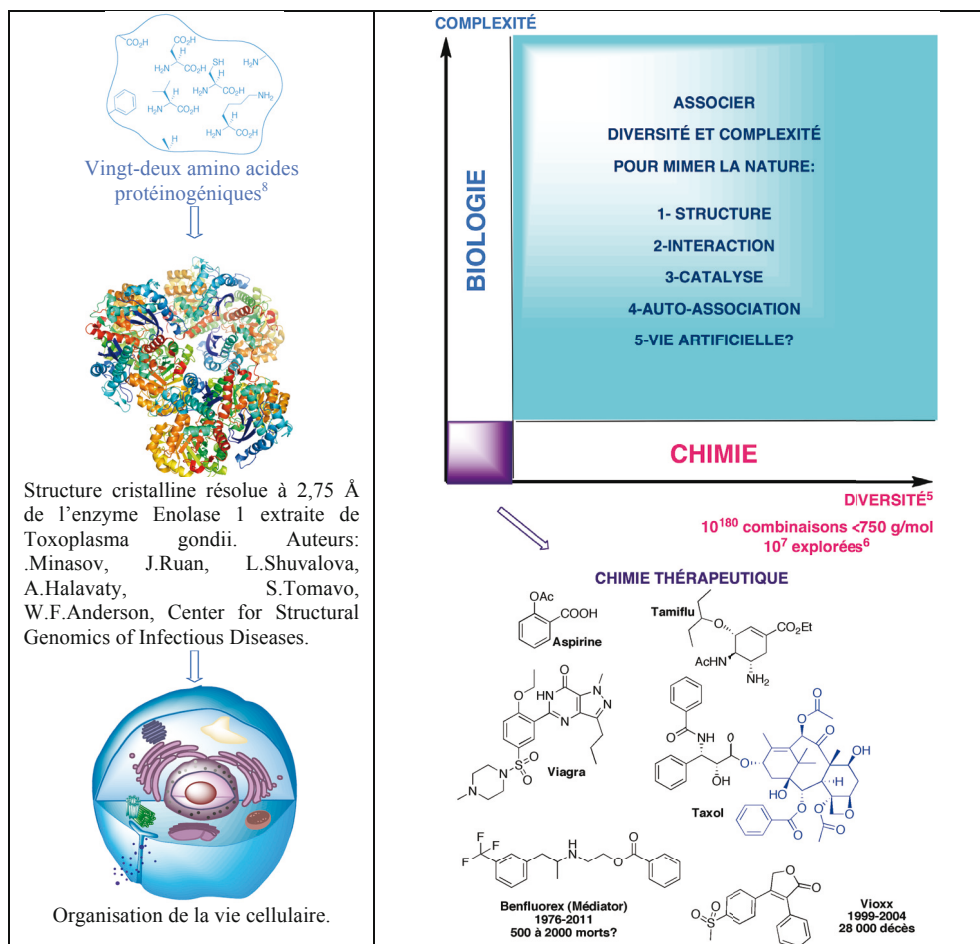
Le chimiste s'intéresse ainsi à la matière, de l'inerte au vivant, utilisant des outils allant de la **chimie théorique** qui fait appel aux calculs, à la **biochimie** qui se définit comme la chimie du vivant :



⁴ La limite de Hayflick, découverte par Leonard Hayflick en 1965, correspond à un nombre maximum de division cellulaire possible (autour de 50 cycles chez l'Homme) pour une cellule donnée, nombre contrôlé par la longueur des extrémités des chromosomes, appelés télomères. À chaque cycle cellulaire, ces extrémités raccourcissent, provoquant le moment venu, la mort de la cellule par apoptose. Les cellules tumorales échappent entre autres à ce contrôle par le biais de la surexpression d'enzymes, les télomérases, qui régénèrent ces télomères.

⁵ Le terme d'agoniste désigne toute molécule susceptible de se lier à un récepteur biologique et provoquer une réponse suite à cette liaison. Le terme d'antagoniste désigne toute molécule susceptible de se lier au récepteur sans induire de réponse biologique, et, il implique, qu'en présence du ligand agoniste (endogène ou exogène), l'antagoniste diminue la réponse biologique de ce dernier.

À cela s'ajoute des domaines spécialisés ou d'interface (chimie thérapeutique, chimie verte, nanotechnologie, ...) qui rendent difficiles voir impossibles la délimitation des champs d'investigation de la chimie. Parmi les domaines spécialisés, l'interface entre la chimie et la biologie va nous permettre de définir la **chimie bioorganique**:



Si la biologie se caractérise par sa complexité, la chimie se caractérise par sa diversité.⁶ Il existe par exemple 10¹⁸⁰ combinaisons d'atomes possibles conduisant à des molécules de masse inférieure à 750 g/mole et seules 10⁷ combinaisons ont été explorées à ce jour.⁷ Cette masse limite de 750 g/mole (quelque peu supérieure à la limite théorique de Lipinski⁸), permet d'entrevoir les possibilités de combinaison quasi infinies qu'il reste à explorer pour la découverte de nouvelles molécules aux propriétés inédites. Face à la diversité de la chimie donc, la biologie se caractérise par sa complexité : à partir de briques élémentaires

⁶ Lehn, J.-M. *supramolecular chemistry*, 1995, 1st edition, VCH.

⁷ Balkenhohl F., Bussche-Hünnefeld C. V. D., Lansky A., Zechel C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288-2337.

⁸ Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**; 23, 3-25. Dans cet article, les auteurs développent quatre règles importantes dans la conception de molécules à visée thérapeutique autour de la masse moléculaire à ne pas dépasser, la capacité à établir des liaisons hydrogènes (*vide infra*), la solubilité et la perméabilité membranaire.

très simples et dont la diversité est limitée, comme par exemples les vingt-deux acides α -aminés protéinogéniques,⁹ le vivant élabore des structures complexes à l'image des protéines (exemple de l'enzyme enolase sur le schéma précédent) pour atteindre le degré de complexité ultime représenté par la vie. À la croisée des deux disciplines, l'interface entre la chimie et la biologie, représentée par la **chimie bioorganique** qui se distingue de la **biochimie** : en effet, si le biochimiste étudie entre autres la structure, la conformation et le métabolisme des molécules qui constituent le vivant, le chimiste bioorganicien va développer des molécules synthétiques susceptibles d'interagir avec le vivant, voir de mimer ses propriétés, d'un point de vue structural ou fonctionnel. La chimie thérapeutique apparaît ici comme un des champs d'investigation de la chimie bioorganique¹⁰, représenté en violet sur le schéma précédent, avec pour objectif de construire de **petites molécules** susceptibles de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques défaillantes. Quelques exemples de molécules constituant les principes actifs de médicaments¹¹ sont donnés, à l'image de l'aspirine, du Tamiflu®¹², ou du Viagra®¹³. Si ces composés sont préparés par synthèse chimique totale, ce n'est pas le cas du Taxol, une substance naturelle possédant des propriétés anticancéreuses. La synthèse chimique complexe de ce composé, bien que décrite et donc possible, n'en demeure pas moins inexploitable sur le plan industriel, en raison des rendements très faibles et donc du coût prohibitif de sa production. Ce composé est obtenu par synthèse partielle, la partie complexe de la molécule (en bleu sur le schéma ci-dessus, nommée 10-désacétyl-baccatine III) étant extraite de feuilles d'If européen avant d'être couplée par une réaction chimique d'estérification (*vide infra fonctions trivalentes*) à la partie dessinée en noir (acide β -aminé). Si la conception de petites molécules à visée thérapeutique a été plébiscitée par l'industrie pharmaceutique au 19^{ème} et 20^{ème} siècle, face aux échecs tels que le Vioxx®, le Mediator® ou plus récemment le Pradaxa® accentuant le cahier des charges autorisant la mise sur le marché d'une nouvelle entité moléculaire, au coût de la recherche pour la mise sur le marché d'un nouveau

⁹ Plus de 700 acides aminés naturels sont répertoriés à ce jour. Seuls vingt-deux d'entre eux sont génétiquement codés.

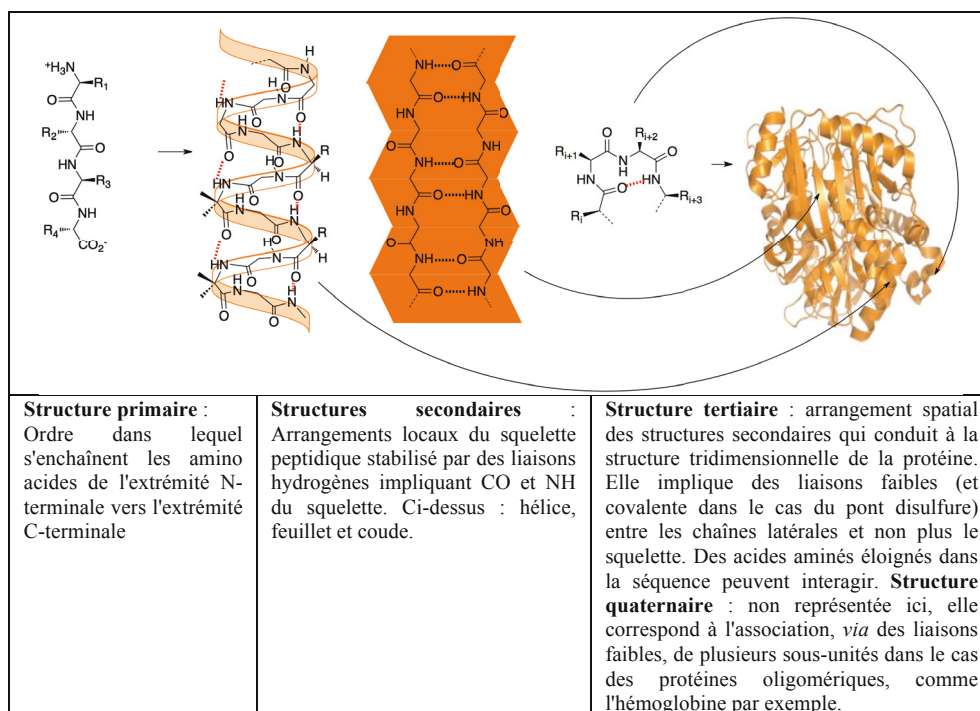
¹⁰ Le terme "chimie bioorganique" est récent, par rapport à "chimie organique". En effet, en 1690, Nicolas Lémery distingue la chimie minérale (chimie des minéraux) de la chimie organique dont les substances sont issues des animaux et des végétaux. Cette distinction va persister jusqu'en 1828 : Friedrich Wöhler synthétise alors l'urée, une substance organique, à partir de cyanate d'ammonium, substance minérale. Aujourd'hui, la chimie organique se définit comme la chimie des composés du carbone et la chimie bioorganique comme une branche spécialisée de cette dernière.

¹¹ Art.L.511 du code civil : on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

¹² Développé par les laboratoires Gilead Sciences en 1996, commercialisé sous licence par Hoffman La Roche, l'oséltamivir ou Tamiflu® est un inhibiteur de neuraminidase, enzyme présent à la surface des virus de la grippe et impliqué dans l'infection. L'enzyme reconnaît un sucre, l'acide sialique, présent à la surface des cellules eucaryotes. La synthèse relativement complexe de l'oséltamivir utilise l'acide shikimique extrait de l'anis étoilé chinois comme produit de départ. Cet anis étoilé, encore appelé badiane et connu depuis l'Antiquité pour ses vertus thérapeutiques, est également présent dans la composition de certains apéritifs anisés totalement dépourvus d'effet thérapeutique !

¹³ Le citrate de sildénafil ou Viagra® est un médicament inhibiteur de PhosphoDiésterases. Il existe onze isoformes de PhosphoDiésterases (PD1 à PD11) au niveau de l'organisme, distribuées du cerveau (PD1) aux muscles squelettiques (PD7, PD1) en passant par le cœur (PD1), la rétine (PD6) et le corps caverneux du pénis (PD5). Développé à l'origine pour le traitement de l'angine de poitrine, l'indication thérapeutique du Viagra a été modifiée lors de l'étude clinique en phase 1. En effet, un des effets secondaires observés chez les patients traités était l'érection. Notons que parmi les effets secondaires, certains patients ont une vision bleutée, liée non pas à la couleur bleue du comprimé, mais au manque de sélectivité du sildénafil qui se fixe sur la PD6 présente dans les cellules à cône de la rétine.

médicament (autour du milliard de dollars en 2014), de nouvelles approches thérapeutiques doivent être identifiées. Dans cette optique, un espace beaucoup plus vaste qui associe la diversité de la chimie à la complexité de la biologie, représenté en bleu clair sur le schéma précédent, reste à explorer avec pour dessein de mimer la nature, tant sur le plan structural que fonctionnel. Les chimistes bioorganiciens explorent cet espace depuis une quinzaine d'années, développant des objets capables non seulement de mimer les structures tridimensionnelles adoptées par les biomolécules, mais également d'interagir avec le vivant. Comme nous l'avons présenté précédemment, la structure et la fonction des macromolécules biologiques, à l'image des protéines, sont intimement liées. Les protéines sont ainsi capables, à partir de leur séquence primaire, de se replier pour adopter des structures tridimensionnelles complexes responsables de leur activité :



L'information concernant le repliement est contenue dans la structure ou séquence primaire, c'est-à-dire l'ordre dans lequel s'enchaînent les amino acides de l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale. La séquence primaire se replie adoptant localement des structures secondaires canoniques (hélices, feuillets et coudes) et l'arrangement spatial de ces structures secondaires conduira à la structure tridimensionnelle de la protéine fonctionnelle. Cette capacité de structuration était jusqu'à présent considérée comme une des caractéristiques du vivant. Mais depuis une quinzaine d'année, les chimistes ont démontré que des **oligomères** totalement synthétiques étaient capables d'adopter des structures tridimensionnelles très similaires à celle du vivant, à l'image des exemples ci-dessous, développés au départ de **monomères** de type quinolinique et pyridinique par le groupe d'Ivan Huc¹⁴ à Bordeaux :

¹⁴ Je remercie Ivan qui m'a transmis ces images parues dans le journal *Angewandte* en 2007 sous la référence : N. Delsuc, J-M. Léger, S. Massip, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 214–217.