

face plane portent un groupe protecteur sensible à la lumière qui les empêche de réagir. La lumière coupe les groupes protecteurs de sorte que seuls les peptides situés dans les zones éclairées se couplent à l'acide aminé présent dans la solution où est plongé le plan. En utilisant les stratégies de masquage de la photolithographie, on synthétise 2^n peptides avec n masques en n étapes de synthèse. La société californienne *Affymax*, qui a mis au point cette méthode, a obtenu 2^{16} (soit 65 536) peptides différents sur une surface de moins de deux centimètres carrés.

On localise les peptides potentiellement intéressants en détectant ceux qui se lient à la cible biologique voulue, par exemple grâce à des anticorps fluorescents. Comme on connaît la suite des acides aminés que l'on a ajoutés et que l'on a enregistré la position des masques, on déduit la composition des peptides de leur position sur le plan.

Les molécules de la synthèse combinatoire

La chimie combinatoire a d'abord servi à la synthèse de peptides à partir d'acides aminés naturels, puis, par le même procédé, des banques de peptides ont été préparées à partir d'autres acides aminés (artificiels), dont on espérait qu'ils résisteraient à l'action des protéases, les enzymes qui dégradent les protéines. Des pseudopeptides, nommés peptoides, ont ainsi été préparés. Les chimistes ont également synthétisé des banques combinatoires d'oligonucléotides. On synthétise un

mélange d'oligonucléotides (des fragments d'ADN) ; ces molécules sont composées de deux séquences fixes (les deux extrémités constituées d'une quinzaine de nucléotides) et d'une séquence centrale aléatoire de n nucléotides. Pour cette synthèse, on utilise les quatre nucléotides naturels (les constituants de l'ADN), de sorte que le mélange contient 4^n molécules.

Différentes techniques permettent de séparer, dans ce mélange, les molécules qui se fixent sur une cible choisie ; ensuite, on les amplifie par la méthode d'amplification des gènes, nommée PCR, qui a joué un rôle déterminant dans la sélection et l'identification d'oligonucléotides reconnaissant une cible biologique donnée. On recommence plusieurs fois le cycle de séparation et d'amplification, avant de séquencer les molécules intéressantes. C'est ainsi qu'ont été sélectionnés des oligonucléotides courts qui inhibent la thrombine, l'une des enzymes de la cascade de la coagulation du sang. Dans l'organisme, cette enzyme ne se fixe pourtant pas sur des acides nucléiques.

Les oligonucléotides ont la propriété de se replier en formant des «cages» qui ressemblent aux sites actifs des enzymes. Les molécules cibles s'y logent de façon très spécifique : par exemple, un oligonucléotide sélectionné pour fixer la théophylline (la principale substance stimulante contenue dans les feuilles de thé) reconnaît 10 000 fois moins bien la caféine, qui ne diffère de la théophylline que par un seul groupe méthyle (CH_3).

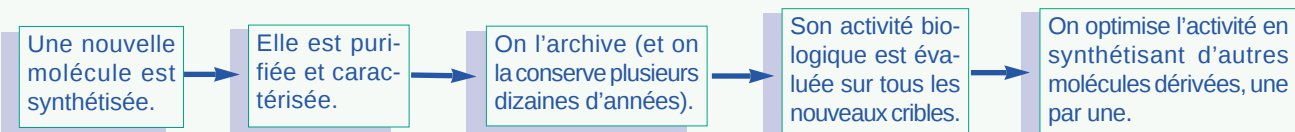
Dans tous les cas énoncés jusqu'à présent, la diversité moléculaire a été

obtenue par la synthèse de toutes les combinaisons possibles d'éléments de construction bifonctionnels (portant une fonction acide et une fonction amine dans le cas des peptides, et deux fonctions alcool reliées par des groupes phosphate dans le cas des oligonucléotides) dans un oligomère linéaire. Une autre façon de créer des banques de molécules intéressantes consiste à «décorer» un «répartiteur de fonctions chimiques» par les méthodes combinatoires.

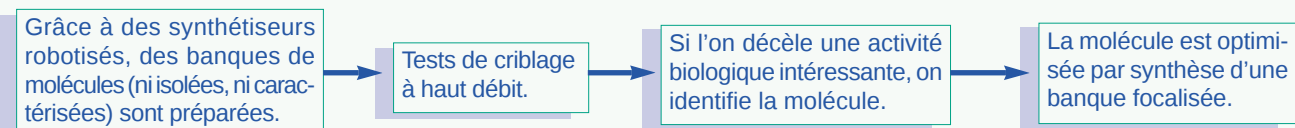
Considérons, par exemple, un cycle portant trois fonctions $-\text{COOH}$, protégées par des groupes qui les empêchent de réagir. Quand on élimine le groupe protecteur d'une fonction $-\text{COOH}$, on peut la combiner avec 20 amines différentes ; on obtient 20 amides $-\text{CO}-\text{NHR}_n$, où n prend les valeurs de 1 à 20. En éliminant ensuite les deux autres groupes protecteurs, on obtient 8 000 ($= 20^3$) triamides (des molécules portant trois fonctions amide, $-\text{CO}-\text{NH}-$). Sachant que quelque 5 000 acides et plus de 3 000 amines sont commercialisés, et que le nombre de fonctions portées par les répartiteurs varie quasi «à volonté», on conçoit la diversité des molécules ainsi obtenues. Outre leur diversité, ces molécules, en forme d'étoiles, sont de meilleurs produits pharmaceutiques potentiels que les peptides ou les oligonucléotides : elles ont, généralement, une meilleure biodisponibilité (leur concentration dans les organes cibles est supérieure à celle des peptides, car elles ne sont pas reconnues par les enzymes qui dégradent les protéines).

De la chimie classique à la chimie combinatoire

Chimie classique



Chimie combinatoire



Dans la méthode «classique», on consacre beaucoup de temps à synthétiser et à caractériser des molécules, sans savoir si elles auront les propriétés recher-

chées. Au contraire, dans la méthode combinatoire, on ne s'intéresse qu'aux molécules dont on sait déjà qu'elles ont les propriétés recherchées.