

© POUR LA SCIENCE - N° 241 NOVEMBRE 1997

Chimie combinatoire virtuelle

ROGER LAHANA

La modélisation de molécules obtenues par la méthode combinatoire et la prévision de leurs propriétés permettent aux chimistes de synthétiser seulement les substances qui semblent avoir l'activité biologique recherchée.

Concevoir de nouvelles molécules qui auront les propriétés thérapeutiques recherchées, tel est le Graal de tout laboratoire pharmaceutique. La chimie combinatoire (voir *La synthèse combinatoire*, par Daniel Michelet et Claude Hélène, page 50) est une puissante méthode de synthèse, offrant d'innombrables molécules originales. Toutefois, l'identification d'une molécule active parmi des centaines contenues dans le même mélange réactif reste souvent difficile. Les chimistes tentent de tourner la difficulté en modélisant les molécules obtenues par la méthode combinatoire avant de les synthétiser : ils évaluent, par des logiciels adaptés, leurs propriétés potentielles et seules les plus prometteuses de ces molécules virtuelles sont effectivement synthétisées.

Ainsi, la modélisation moléculaire facilite la sélection des molécules potentiellement intéressantes obtenues par la méthode combinatoire. L'ordinateur prévoit toutes les combinaisons que l'on pourrait obtenir en faisant réagir des molécules élémentaires judicieusement choisies, puis les chimistes-informaticiens doivent répondre à plusieurs questions : comment sélectionner les plus intéressantes ? Comment limiter le nombre de molécules étudiées sans écarter une molécule qui aurait pu, *in fine*, être intéressante ? Plusieurs de ces questions ouvertes peuvent être résumées en une seule : comment évaluer la diversité des molécules obtenues par la méthode combinatoire, c'est-à-dire déterminer en quoi elles diffèrent ?

Pendant longtemps, les algorithmes disponibles en modélisation ne visaient qu'à l'optimisation rationnelle du meilleur analogue d'une molécule déjà connue (un analogue est une molécule qui, tout en étant différente, se com-

porte comme la molécule mère). Puis, dans leur course aux nouvelles molécules, les laboratoires pharmaceutiques ont parfois abandonné cette approche rationnelle au profit d'une approche «aléatoire». On aurait, semble-t-il, davantage de chances de trouver une molécule intéressante nouvelle en testant plusieurs millions de molécules au hasard qu'en «construisant» une molécule d'après les caractéristiques idéales qu'elle devrait présenter.

En réalité, les deux approches sont complémentaires. Pour qu'une molécule nouvelle présente une activité biologique, il ne suffit pas qu'elle soit un analogue d'une molécule active connue : elle peut, par exemple, avoir une stabilité inadéquate ou interagir avec des cibles différentes de la cible visée, ce qui risque de déclencher des effets secondaires parfois désastreux.

De surcroît, les molécules des banques combinatoires – ou chimiothèques – ne sont pas conçues au hasard : elles sont fondées sur un motif moléculaire particulier, le synthon, sur lequel se feront des variations ; celles-ci sont de plus en plus souvent ciblées, et les chimistes tendent à restreindre la taille des chimiothèques (de plusieurs millions de molécules, il y a quelques années, à quelques milliers, pour faciliter l'identification des molécules actives). Toutefois, s'ils cherchent à réduire la taille des banques, les chimistes veulent conserver la biodiversité, c'est-à-dire les représentants de toutes les familles de molécules obtenues par la méthode combinatoire.

C'est alors qu'intervient la modélisation moléculaire. Fondant leur analyse sur divers paramètres, notamment sur les relations entre la structure d'une molécule et son activité, les chimistes modélisent les molécules des banques combinatoires et évaluent leur diver-

sité. Dès qu'ils ont détecté des molécules potentiellement intéressantes, ils réduisent la taille de la collection, en éliminant notamment les molécules redondantes. Ensuite, ils comparent les molécules des chimiothèques virtuelles et ils conservent uniquement les plus prometteuses. Ainsi, l'amélioration des techniques d'évaluation de la biodiversité moléculaire explique que l'on ait réussi à diminuer la taille des banques combinatoires, virtuelles, puis réelles.

L'évaluation de la diversité moléculaire

Comment évalue-t-on la diversité moléculaire ? S'il est facile d'affirmer que deux objets sont identiques, il est moins aisé de mesurer en quoi ils diffèrent. Supposons, par exemple, que l'on veuille décrire l'humanité en termes de diversité. On dira que les êtres humains appartiennent tous à la même espèce, qu'ils sont donc tous identiques, et que la diversité est nulle. Puis, si l'on différencie les êtres humains selon leur sexe, on crée deux groupes et, si l'on affine encore davantage leurs caractéristiques jusqu'à leur code génétique, on conclut que l'espèce humaine est constituée de plusieurs milliards d'individus tous différents.

Ainsi, selon les critères, ou descripteurs, une même population peut être considérée comme strictement monotone ou infiniment diverse ! Supposons maintenant que l'on classe l'ensemble des êtres vivants en fonction de leur sexe : un homme sera alors plus proche d'un cloporte mâle que d'une femme. La diversité dépend avant tout des critères que l'on choisit, elle ne correspond à aucune grandeur physique absolue.

Pour mesurer la diversité moléculaire d'une chimiothèque, on la décrit