

de ses liaisons), sa réactivité, ou encore le coût de sa synthèse ou la disponibilité commerciale des réactifs. Une analyse statistique préalable des variables permet de sélectionner les plus pertinentes. Par exemple, quand on explore une chimiothèque de peptides, molécules très flexibles, on utilise de préférence tous les descripteurs qui ne dépendent pas de la géométrie de la molécule, mais seulement de sa topologie, laquelle reste identique quelle que soit la géométrie.

L'ensemble des clés permet de définir la diversité des molécules d'une chimiothèque, de comparer deux chimiothèques, et de caractériser les «trous» de diversité, c'est-à-dire les plages de variations non décrites par certaines variables. On calcule aisément les distances séparant les molécules dans l'espace de leurs descripteurs : plus la distance qui sépare des molécules est grande, plus ces molécules sont diverses par rapport aux descripteurs utilisés.

Lors de la conception d'une chimiothèque virtuelle, on en limite la taille en évaluant la diversité apportée par chaque nouvelle molécule : soit l'enrichissement en diversité est suffisant, et la molécule est ajoutée à la banque combinatoire, soit il ne l'est pas, et la molécule est rejetée (il sera inutile de la synthétiser, puisque *a priori* elle n'apporte aucune information supplémentaire par rapport aux molécules déjà présentes dans la banque).

Une fois la chimiothèque virtuelle créée, une analyse statistique peut réduire encore la taille de la banque avec une perte limitée d'informations.

De nouveaux immunosuppresseurs

Nous avons appliqué notre méthode à la recherche d'immunosuppresseurs menée par une entreprise de biotechnologie américaine. Les immunosuppresseurs limitent, voire suppriment, les réactions du système immunitaire responsables notamment des rejets de greffe. On disposait d'une molécule qui semblait rendre des souris plus tolérantes aux greffes de cœur. Comment améliorer l'activité et la stabilité de cette molécule ?

La première molécule active était un peptide, c'est-à-dire un enchaînement d'acides aminés ; nous avons comparé sa séquence avec celle d'autres

peptides très proches dont l'activité avait été mesurée expérimentalement. Nous avons trouvé que l'on pouvait faire varier six acides aminés et que certains descripteurs permettaient de séparer les molécules actives des inactives.

Nous disposions pour cette étude de 35 types d'acides aminés différents (les 20 acides aminés naturels et 15 autres artificiels), la banque combinatoire potentielle contenait près de deux milliards de molécules, trop, même pour l'ensemble des ordinateurs de la planète ! Heureusement, les six positions variables étaient soumises à diverses contraintes physico-chimiques, et certaines combinaisons n'apportaient aucune diversité à la banque. De plus, nous savions que la synthèse de certaines combinaisons d'acides aminés ne serait pas réalisable, et nous les avons éliminées de la chimiothèque virtuelle.

Il ne restait alors plus «que» 279 936 molécules virtuelles à tester. Après avoir encore affiné les critères de sélection, il ne restait que cinq molécules présentant les caractéristiques nécessaires pour être biologiquement actives *in vivo*. Seules ces cinq molécules ont été réellement synthétisées, puis testées sur des souris greffées. Parmi ces cinq molécules, quatre ont été plus actives que la molécule testée initialement. L'une d'elles est environ 1 000 fois plus active : traitées par cet immunosuppresseur, les souris meurent de vieillesse sans avoir rejeté leur cœur étranger transplanté.

La chimie combinatoire est un outil puissant d'accès à la biodiversité. Grâce à cette stratégie, nous synthétisons seulement les molécules sélectionnées par l'ordinateur. La chimie combinatoire virtuelle optimise la sélection des molécules qui ont l'activité biologique potentielle la meilleure.

Roger LAHANA est Directeur des développements en modélisation moléculaire de la Société Synt:em.

R. LAHANA, *Les outils de la modélisation moléculaire*, in *Biofutur*, Technoscope, n° 144, pp.1-8, 1995.

R. LAHANA, *Similitude moléculaire et activité biologique*, in *Pour La Science*, pp. 54-60, juin 1995.

A. YASRI et al., *Rational Choice of Molecular Dynamics Simulation Parameters through the Use of Conformational Autocorrelation 3-D Method*, in *Protein Engineering*, vol. 9, n° 11, pp. 959-976, 1996.

La thérapie génique, promesses et limites

THEODORE FRIEDMANN

Les biologistes modifient des virus et fabriquent des agrégats moléculaires pour introduire des gènes dans les cellules de personnes malades.

A la fin du XIX^e siècle, les associés de l'architecte Daniel Burnham le regardaient avec scepticisme dessiner les plans de quelques-uns des premiers gratte-ciel modernes. Inversement, Burnham leur enjoignait d'avoir «des plans d'envergure, pleins d'une magie capable d'émouvoir l'imagination humaine». Il les incitait à dépasser les limites traditionnelles de l'architecture, à imaginer des projets entièrement nouveaux, à réaliser des exploits impensables auparavant.

Depuis quelques siècles, la médecine est aussi bouleversée sans cesse : elle s'est enrichie de l'utilisation du microscope, de l'anesthésie, de la vaccination, des antibiotiques, des transplantations... Elle s'apprête à passer un autre cap : bientôt, nous soignerons de nombreuses maladies, héréditaires ou non, en insérant des gènes dans les cellules des malades.

Quelques chercheurs trop enthousiastes, des industriels et des journalistes ont laissé croire que les applications cliniques de la thérapie génique étaient au point : c'est exagéré. Les fondements théoriques de la thérapie génique sont connus, et chaque fois qu'un nouveau gène est découvert, les biologistes cherchent s'il peut être utilisé pour soigner une maladie. En revanche, bien que l'on sache faire fonctionner des gènes transférés dans l'organisme humain et que l'on améliore ainsi la santé des patients, on n'a pas encore prouvé l'efficacité à long terme d'un traitement par thérapie génique.

Le manque de résultats cliniques spectaculaires est dû en grande partie aux tâtonnements initiaux, comme il y en a chaque fois que l'on met au

point une nouvelle technique, et aussi à des obstacles plus importants que ceux que nous avions prévus. L'absence d'efficacité des premiers traitements incite à la modestie, mais elle ne remet pas en question les promesses de la thérapie génique : les essais cliniques sur des malades ont commencé il y a à peine dix ans.

Comment insérer des gènes étrangers dans des cellules et les rendre fonctionnels ? Les biologistes utilisent le plus souvent des virus, parce que ceux-ci, naturellement, infectent les cellules en y insérant leurs propres gènes. En les modifiant, on veut éviter leurs effets pathogènes et leur donner une action thérapeutique adaptée aux différentes pathologies.

Nous n'examinerons ici que les thérapies relatives aux cellules somatiques, c'est-à-dire ne concernant ni les spermatozoïdes ni les ovocytes : jusqu'à présent, les chercheurs en thérapie génique se sont interdit de modifier la descendance des personnes traitées. Toutefois, depuis le clonage récent d'une brebis adulte, un débat public clarificateur sur les bienfaits et les risques d'une thérapie des cellules germinales devient urgent.

ADN, ARN et protéines

Avant d'examiner les obstacles à la mise en œuvre de la thérapie génique, examinons comment les gènes participent à la synthèse des protéines. Une protéine est une molécule formée d'un enchaînement d'acides aminés. Les gènes, qui codent les protéines, sont également des molécules formées par l'enchaînement de petites molécules

nommées bases : un groupe de trois bases successives code un acide aminé. Le passage de l'ADN à la protéine s'effectue indirectement : d'abord l'ADN est recopié sous la forme d'ARN messager, puis les organites intracellulaires nommés ribosomes synthétisent la protéine à partir de l'ARN, en traduisant les groupes de trois bases en acides aminés qui s'enchaînent successivement. Les gènes, pour y revenir, sont rassemblés en chromosomes, dans le noyau des cellules. Toutes les cellules d'un même organisme contiennent les mêmes gènes, mais toutes ne les utilisent pas tous. Ainsi, les cellules du foie se comportent différemment des neurones, parce qu'elles fabriquent des ensembles de protéines différents, en utilisant («exprimant») différents sous-ensembles de gènes : dans chaque cellule, seuls certains gènes sont transcrits en ARN messager.

Quand une mutation touche un gène particulier, la protéine correspondante peut ne pas être fabriquée, fonctionner au ralenti ou, au contraire, être trop active. Ce défaut de fabrication peut perturber les fonctions vitales des cellules et des tissus qui utilisent la protéine produite par le gène anormal, et déclencher les symptômes d'une maladie.

Classiquement, les médecins traitent les maladies dues à des mutations génétiques héréditaires en intervenant sur les conséquences biologiques de ces mutations. Par exemple, contre la phénylcétonurie (une accumulation toxique de produits du métabolisme de l'acide aminé phénylalanine, due à l'absence d'un gène), on a longtemps prescrit un régime alimentaire qui réduit l'absorption de la phénylala-