

on a observé que, dans quelques rares cas, le groupe nitro $-\text{NO}_2$ peut agir comme un groupe carboxylate $-\text{COO}^-$.

D'autres analogies entre groupes chimiques apportent également des variations intéressantes qui préservent les activités de base. Ainsi un atome d'oxygène O peut parfois être remplacé avantageusement par un groupe difluorométhyle $-\text{CHF}_2$, parce que la densité d'électrons est forte dans les deux cas (cette densité d'électrons détermine la liaison des médicaments aux récepteurs). De même, on conserve une bonne solubilité dans les graisses quand on remplace un groupe méthyle $-\text{CH}_3$ par un atome de chlore $-\text{Cl}$.

Deux groupes chimiques ne sont jamais équivalents, mais c'est là un avantage : les différences conduisent à une gamme d'activités biologiques. En raison de la très grande diversité des cibles biologiques, l'observation des propriétés de molécules déjà synthétisées ne permet pas une prévision parfaitement fiable du comportement de molécules nouvelles, mais elle guide les tentatives de modification.

Le concept de «pharmacophore» est beaucoup utilisé pour ces travaux. Ce concept est à la fois plus ancien et plus large que celui de «bio-isostère» : c'est la structure nécessaire pour obtenir une activité biologique particulière. Généralement c'est un ensemble de groupes chimiques (le plus souvent

deux à quatre) qui occupent des positions définies dans l'espace (parce que ces groupes sont portés par des atomes de carbone voisins, dans les molécules, ou parce qu'ils sont éloignés, mais à des distances fixes). Ce concept a évolué avec l'avènement des banques de données informatisées de structures tridimensionnelles de molécules : initialement le pharmacophore correspondait à une molécule réelle ou, du moins, à une structure partielle, tandis qu'aujourd'hui une combinaison disjointe de groupes peut porter ce nom.

Un des pharmacophores les plus simples que nous ayons étudiés est celui des estrogènes, classe d'hormones dont le chef de file est l'estradiol, l'hormone des mammifères qui intervient au cours du cycle menstruel (voir la figure 3) : ce pharmacophore est constitué de deux donneurs de liaisons hydrogène (des groupes hydroxyle $-\text{OH}$) séparés de un nanomètre environ par un squelette hydrophobe (le noyau stérane). À cette définition correspond une foule de molécules capables de se lier au même récepteur. C'est cette «largeur» du pharmacophore des estrogènes qui explique que de nombreuses molécules de l'environnement ou des plantes aient une activité analogue à l'activité des hormones humaines : ces molécules sont respectivement des xénoestrogènes et des phytoestrogènes.

L'action analogue des molécules possédant le même pharmacophore que celui des estrogènes est un inconvénient pour les femmes : on savait que les estrogènes peuvent favoriser la croissance de certains cancers du sein quand ils sont à des doses excessives, et les cancérologues ont établi qu'une proportion notable de cancers du sein sont dus à ces xéno- et phytoestrogènes ; inversement certains phytoestrogènes présents dans l'alimentation (soja) semblent protéger les femmes japonaises.

La partie hydrophobe, entre les deux groupes hydrophiles, est importante, parce que, selon sa constitution exacte, elle modifie l'activité globale de la molécule ; souvent, même, elle participe directement à la liaison au récepteur. Notons en outre qu'un même pharmacophore peut avoir plusieurs activités différentes : par exemple, le RU 486 est un anti-glucocorticoïde, c'est-à-dire qu'il s'oppose à l'activité du cortisol, mais c'est aussi un antiprogestérone ; il se fixe donc sur plusieurs récepteurs.

L'approche mécanistique

Si le chimiste doit souvent tâtonner pour trouver des molécules qui se lient à un récepteur dont la structure est encore inconnue, une approche plus rationnelle est possible, lors de la recherche d'inhibiteurs d'en-



5. DANS L'ÉCURIE des Laboratoires Roussel, à Romainville (photographiée ici dans les années 1930), on extrayait des estrogènes de l'urine de juments gravides. Les hormones stéroïdiennes, telle la progestérone (sécrétée par le corps jaune et le placenta, elle assure la

nidation de l'œuf et intervient au cours de la grossesse), sont synthétisées par les organismes animaux à partir du cholestérol. Elles sont présentes dans le sang et dans les urines, mais en concentrations trop faibles pour satisfaire les besoins thérapeutiques.

zymes. Dans ce cas particulier (mais important : pensons aux anti-protéases utilisées en trithérapie du SIDA), deux lignes de travaux ont jeté les bases d'une méthode rationnelle de mise au point de principes actifs. Tout d'abord, les biochimistes ont appris à cristalliser les protéines (et les enzymes, qui sont des protéines), de sorte que les cristallographes ont déterminé leur structure. D'autre part, des études plus classiques de biochimie ont amélioré notre connaissance des réactions enzymatiques. Nous reviendrons ultérieurement sur les exemples d'utilisation rationnelle des données structurales.

Même quand il ne dispose pas de ces informations, le chimiste médical n'est pas démuni. Pour inhiber une enzyme, on peut tout d'abord administrer une grande quantité d'une molécule analogue au substrat de cette enzyme, de sorte que l'enzyme transforme ce substrat exogène, plutôt que le substrat endogène. On peut aussi administrer un substrat exogène que l'enzyme ne peut couper, nommé inhibiteur compétitif ; dans ce cas, l'affinité de l'inhibiteur pour le site actif de l'enzyme est déterminante pour que l'enzyme se lie plutôt à l'inhibiteur qu'au substrat naturel. Contre les enzymes qui contiennent un atome de métal (tel le zinc ou le fer), les inhibiteurs chélatants, qui forment un complexe résistant avec l'atome métallique, sont particulièrement efficaces. On peut aussi viser non le substrat isolé, mais le substrat en cours de transformation, afin de mieux cibler l'effet, en raison de la forme très particulière que prend le substrat lié à l'enzyme.

Enfin les inhibiteurs suicides ont semblé très prometteurs : ces molécules, modifiées par les enzymes, sont alors suffisamment réactives pour se lier irréversiblement à l'enzyme et la désactiver ; ainsi l'enzyme succombe à une sorte d'accident du travail. Malgré l'élégance de l'opération, les inhibiteurs de ce type ne sont plus guère recherchés, parce que les intermédiaires réactifs qu'ils forment peuvent s'échapper et agir sur d'autres molécules que les enzymes ; en outre, la destruction des enzymes provoque souvent une réaction de l'organisme, qui, détectant une concentration réduite en enzyme, met en œuvre ses systèmes de renouvellement de la molécule.



Le Forum Centrale Entreprises aura lieu sur le site de l'école Centrale Paris, à Châtenay-Malabry.

Mardi 18 Novembre: Journée Métiers

Lors de cette journée, des stands regrouperont des ingénieurs provenant de diverses entreprises mais appartenant au même secteur d'activité.

De plus, un débat se tiendra à 17 heures sur le thème des formations complémentaires.

Mercredi 19 Novembre: Journée Entreprises

Lors de cette journée, chaque société disposera de son propre stand, où les élèves pourront apprécier ses spécificités.

Le Forum s'achèvera sur une conférence d'une personnalité du monde industriel.

Pendant les deux jours, seront à la disposition des élèves un Espace Conseil (avec simulations d'entretiens et stands de rédaction de CV), des Petits-Déjeuners et Déjeuners Rencontres entre élèves ingénieurs et entreprises, ainsi que l'accès au serveur Internet du Forum.

Renseignements : Forum Centrale Entreprises,
tel: 01 41 13 15 15, fax: 01 46 83 93 39

Attention, le Forum est strictement réservé aux étudiants (carte d'étudiant exigée à l'entrée).