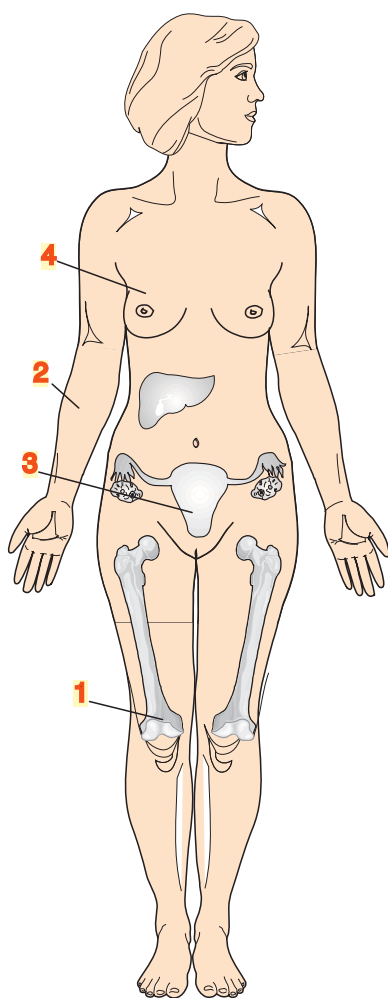


Le principal progrès récent résulte de la constitution de banques de données de structures tridimensionnelles de protéines cibles (récepteurs, enzymes), éventuellement complexées à leur ligand (pour les récepteurs) ou à un inhibiteur (pour les enzymes).

L'approche structurale

Le génie génétique, qui s'est beaucoup développé, a contribué à l'enrichissement rapide de ces banques de données : les méthodes de manipulation de gènes permettent de synthétiser des protéines sur mesure, à partir de



6. LES MODULATEURS SÉLECTIFS de récepteurs figureront sans doute parmi les médicaments de demain, parce qu'ils peuvent avoir simultanément plusieurs effets bénéfiques. Les plus avancés sont les modulateurs du récepteur des estrogènes, aujourd'hui testés pour la prévention de l'ostéoporose : ils conservent les propriétés bénéfiques des estrogènes sur le maintien de la masse osseuse (1) et la baisse du cholestérol (2), alors qu'ils ont une activité antiestrogénique sur l'utérus (3) et sur les cellules cancéreuses sensibles aux estrogènes (4).

séquences géniques identifiées. Puis les méthodes de cristallographie des protéines donnent la structure des molécules synthétisées.

Ces informations bouleversent la chimie médicinale : alors que le chimiste peinait naguère à obtenir une idée, souvent floue, du site actif, en essayant d'en dresser indirectement la topographie par la synthèse d'un grand nombre de ligands, il dispose de plus en plus fréquemment d'un modèle réaliste de la cible (voir la figure 1). C'est comme si quelqu'un venait d'allumer la lumière dans le château de la Belle au bois dormant, jusqu'alors plongé dans l'obscurité.

La mise au point d'inhibiteurs puissants de la protéase du VIH, avec lesquels on traite aujourd'hui les personnes atteintes du SIDA, a largement bénéficié des études cristallographiques de la protéase liée à des inhibiteurs initialement détectés par criblage moléculaire.

Ce procédé de cocrystallisation de protéines et de leurs ligands a même souvent été utilisé de manière itérative au cours de l'optimisation de molécules. Il permet d'améliorer rapidement l'affinité de l'inhibiteur (ou du ligand) pour le site actif ou (ou le récepteur) : connaissant les caractéristiques chimiques des liaisons, on augmente les interactions liantes et l'on réduit les interactions défavorables.

On a même conçu *de novo* des ligands d'enzymes à partir de la seule connaissance de la structure tridimensionnelle du site récepteur. Cette approche se développera rapidement, car les programmes de cartographie du génome humain promettent une explosion du nombre de protéines cibles. La conception de principes actifs ne deviendra pas pour autant une opération banale, car il restera toujours à résoudre les problèmes de pharmacodynamique et d'activité *in vivo*, pour lesquels on n'a pas de solution générale. On peut cependant espérer que l'utilisation extensive de banques de données informatiques sera d'un grand secours pour trouver des solutions par analogie.

De ce fait, on comprend que l'informatique est un des facteurs décisifs dans les progrès fulgurants de la chimie médicinale. Elle permet d'utiliser la modélisation moléculaire et la détermination structurale (rayons X) de manière interactive, les temps

de calcul étant considérablement réduits, mais aussi de cribler rapidement des banques de structures tridimensionnelles à la recherche de pharmacophores potentiels. L'avènement de la chimie combinatoire et des criblages biologiques à haut rendement conduit à un déluge de données qui seraient inexploitable sans moyens informatiques.

Quand on ignore la structure tridimensionnelle d'une protéine, on peut souvent la modéliser à partir de la structure d'une protéine apparentée. La constitution de bibliothèques virtuelles de produits, à l'aide de programmes informatiques, une technique que l'on a nommée *synthèse in silico*, permet d'évaluer un grand nombre de molécules potentielles, de pharmacophores, de conformations ou de caractéristiques calculables *a priori*. Grâce à ces exercices de simulation, la part de l'incertitude et du tâtonnement se réduira progressivement pour faire de la chimie médicinale une science, alors qu'elle s'apparentait plutôt à un art.

Le rêve des gestionnaires de l'industrie pharmaceutique, de pouvoir programmer la mise au point des nouveaux médicaments, n'a jamais été aussi près de se réaliser... mais gageons qu'il reste suffisamment d'inconnues pour laisser aux chimistes médicaux la possibilité d'exercer leur perspicacité et leur créativité.

Georges TEUTSCH est responsable du programme Chimie combinatoire au Centre de recherches de la Société Roussel Uclaf.

Camille Georges WERMUTH, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, 1996.

H. SINGH, A. CHAWLA, V. KAPOOR, D. PAUL et R. MALHOTRA, *Medical chemistry of tetrazole*, in *Progress in Medicinal Chemistry*, sous la direction de G. Ellis et G. West, Elsevier, pp 151-183, 1980.

C. WRIGHT, E. MANSELL, J.-C. GAZET et J. COMPSTON, *Effect of long term tamoxifen treatment on bone turnover in women with breast cancer*, in *British Medical Journal*, 1993, vol. 306, pp. 429-430.

T. B. CLARKSON, M. S. ANTHONY et C. L. HUGHES, *Estrogenic soybean isoflavones and chronic disease*, in *Trends Endocrinol. Metab.*, 1995, vol. 6, pp.11-16.