

Transcription¹ de la 620^e conférence de l'Université de tous les savoirs donnée le 27 juin 2006 revue par l'auteur.

Daniel Mansuy : « La chimie du et pour le vivant : la recherche face aux enjeux du début du XXI^{ème} siècle »

Résumé

La compréhension des mécanismes associés à la vie, au niveau moléculaire et cellulaire aussi bien qu'au niveau des organismes, des populations et des écosystèmes, et la mise au point de composés ou de méthodes pour les réguler, sont des enjeux de recherche majeurs pour le début du 21^{ème} siècle.

Les retombées attendues concernent aussi bien la santé humaine et animale (médicaments, vaccins, matériaux biocompatibles pour prothèse, diagnostic) que l'agroalimentaire, les biotechnologies ou l'environnement. Le développement spectaculaire des sciences du vivant au cours de ces 20 dernières années, avec, en particulier, le décryptage des séquences de très nombreux génomes, a ouvert la voie.

Les chimistes ont un rôle très important à jouer dans ce contexte du post-génome. Ils ont tout d'abord à faire progresser de façon considérable notre connaissance de la chimie du vivant, en découvrant les nouveaux schémas de biosynthèse et les nouveaux médiateurs qui dépendent des gènes "orphelins" (dont on ne connaît pas la fonction à l'heure actuelle). Ils se doivent aussi d'élaborer de nouvelles méthodes et de construire de nouveaux objets (molécules, matériaux ...) pour permettre ou faciliter la compréhension du vivant et pour intervenir sur certains dysfonctionnements du vivant (chimie pour le vivant). Ces recherches devraient aussi conduire à des retombées en chimie au sens large, avec des applications en dehors du vivant, l'observation de la biodiversité devenant alors une source d'inspiration pour la création d'une chimiodiversité beaucoup plus large (nouvelles molécules, nouveaux catalyseurs, nouveaux matériaux ...) (chimie d'après le vivant). Ces différents rôles des chimistes seront illustrés dans chaque cas à l'aide de résultats récents.

Introduction

Le but de cet exposé est d'illustrer les différents rôles qu'un chimiste joue et jouera dans les années à venir à l'interface avec la biologie. L'exposé s'articule autour de 4 parties :

- la chimie du vivant
- la chimie pour le vivant
- la chimie d'après le vivant
- la chimie par-delà le vivant

Le début du XXI^{ème} siècle devrait être une période prolifique pour la recherche en chimie à l'interface avec la biologie. Les enjeux scientifiques majeurs des 15 années à venir sont définis, d'une part, par l'émergence de domaines qui relèvent essentiellement de la recherche

¹ Transcription Julie Voignier

fondamentale. Ils dépendent, d'autre part, de demandes sociétales fortes, qui concernent principalement :

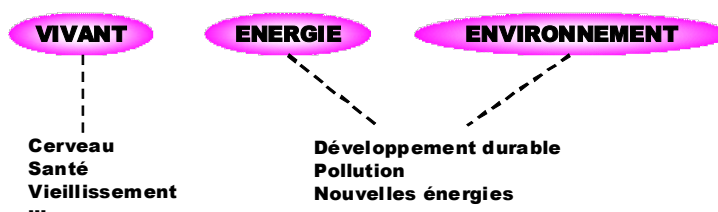
- le vivant : peut-on améliorer de façon notable la santé humaine et la santé animale ? Pourra-t-on intervenir sur le problème du vieillissement ? Comprendra-t-on à terme en détail comment fonctionne le cerveau ?

- l'énergie et l'environnement : comment faire face à l'épuisement des sources d'énergie à base de carbone fossile ? comment passer au développement durable ? comment faire face à la pollution et aux changements climatiques ?

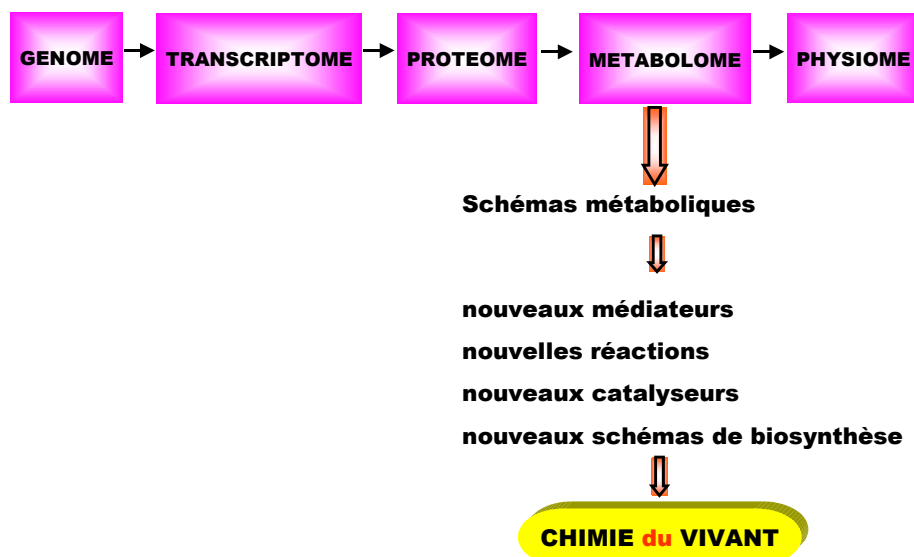
ENJEUX SCIENTIFIQUES MAJEURS du DEBUT du 21^{ème} SIECLE

Secteurs majeurs à développer, identifiés par le CNRS
(contrat d'objectifs du CNRS, 2002)

- Le vivant et ses enjeux sociaux
- Information, communication et connaissance
- Environnement, énergie et développement durable
- Nanosciences, nanotechnologies et matériaux
- Astroparticules : du noyau à l'Univers



Les chimistes ont un rôle très important à jouer dans tous ces domaines.



La chimie du vivant

Figure 2 : la chimie du vivant, les nouveaux outils et les découvertes à venir

La fin du XX^{ème} siècle a vu des avancées considérables dans notre connaissance du fonctionnement du Vivant, avec le décryptage de l'ensemble des gènes (génomés) et des protéines (protéomes) qui sont à la base du fonctionnement de tout être vivant. Quand on considère les génomes et les protéomes décrits jusqu'à maintenant, on est frappé de constater que ces génomes et protéomes comportent 30 à 40% d'éléments (gènes ou protéines) inconnus, c'est à dire, dont on ne connaît pas la fonction. Ceci signifie que près de la moitié de nos schémas de fonctionnement, avec tous les processus métaboliques, les médiateurs et les processus de régulation que cela implique, reste à découvrir. Dans les années à venir, la recherche devrait donc permettre d'écrire une part importante du grand livre de la Chimie du Vivant.

L'exemple de l'oxyde nitrique, NO

- Avant 1970 : NO seulement connu comme un gaz polluant et un très bon ligand des métaux de transition
- Début 1970s : NO se fixe sur la guanylate cyclase et l'active (F. MURAD)
- Début 1980s : Découverte de l'EDRF (Endothélium-Derived Relaxing factor) par R. FURCHGOTT
- 1987 : NO est l'EDRF (L. IGNARRO et al.)
- 1987 - 1990 : Découverte des rôles majeurs de NO dans les :

SYSTÈMES	<ul style="list-style-type: none"> CARDIOVASCULAIRE NERVEUX (CENTRAL et PERIPHERIQUE) IMMUNITAIRE
----------	--
- 1998 : Prix Nobel attribué à FURCHGOTT, MURAD et IGNARRO
- 1990 - 2006 : Découverte des rôle multiples de NO dans la plupart des organismes vivants

Figure 3 : découverte des rôles biologiques de NO, une révolution dans les sciences de la vie

Pour l'instant, une seule voie de biosynthèse de NO a été découverte chez les mammifères (figure 4). Cette voie fait intervenir un de nos acides aminés essentiels, l'arginine, ainsi qu'une hémoprotéine (en rouge sur la figure ; l'hème est représenté par un ovale, c'est un cofacteur) qui fait partie de la famille des monooxygénases (enzymes capables d'oxyder un substrat en lui transférant un atome d'oxygène de l'oxygène moléculaire). Ainsi, la NO-synthase utilise l'oxygène afin d'oxyder la fonction guanidine de l'arginine pour former la citrulline avec relargage de NO.

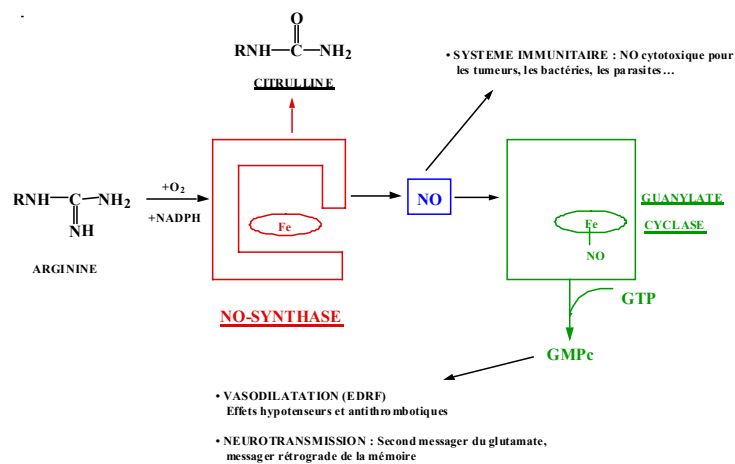


Figure 4 : schéma de biosynthèse et cibles majeures de NO

La cible majeure de NO est une autre hémoprotéine, la guanylate cyclase, en vert sur la figure. Quand NO se fixe sur le fer de la guanylate cyclase, il active la protéine qui se met alors à jouer son rôle catalytique : la transformation du GTP en GMP cyclique, médiateur très important de la signalisation cellulaire. C'est de cette façon que NO agit au niveau du système cardiovasculaire, puisque ce processus est à la base de ses effets vasodilatateurs, mais aussi de ses effets hypotenseurs et antithrombotiques.

Cette petite molécule joue aussi un rôle au niveau du système nerveux central, de la neurotransmission : c'est le second messenger du glutamate, mais c'est aussi un messenger très important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation.

NO joue aussi un rôle clé au niveau du système immunitaire ; il est un élément majeur de notre défense vis à vis des organismes invasifs. Nous savons depuis très longtemps que pour se défendre, les cellules immunocompétentes que sont les lymphocytes ou les macrophages fabriquent toute une série d'agents cytotoxiques qui proviennent de l'oxygène moléculaire (le radical anion superoxyde, l'eau oxygénée et ClO^- qui est produit par réaction de l'eau oxygénée avec Cl^- au sein même des cellules immunocompétentes). Mais ce n'est qu'à la fin du XX^{ème} siècle qu'il a été découvert que NO était un autre agent cytotoxique produit par ces mêmes cellules pour détruire des bactéries par exemple. NO agit par lui-même et au niveau du produit qu'il forme avec le radical anion superoxyde pour former le peroxyde nitrite. Le peroxyde nitrite est peut-être l'agent le plus destructeur qu'on puisse former au niveau cellulaire et qui fait partie de notre bagage d'agents cytotoxiques.

SYSTEME	BENEFIQUES (Rôles physiologiques)	DELETERES (sur- ou sous- production de NO)
CARDIOVASCULAIRE	Vasorelaxant (EDRF) Hypotenseur, Antithrombotique Erection Fonction rénale	Choc Septique (hypotension)
NERVEUX	Second messenger du glutamate Médiation de la plasticité synaptique (NO = messenger rétrograde de la mémoire)	Migraine Maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson...)
IMMUNITAIRE	Motilité gastrique Gastroprotection Défense contre les bactéries, virus, parasites, tumeurs	Nécrose tissulaire Carcinogénèse

Figure 5 : effets biologiques de NO

Comment à lieu cette production régulée du médiateur NO au niveau cellulaire ?

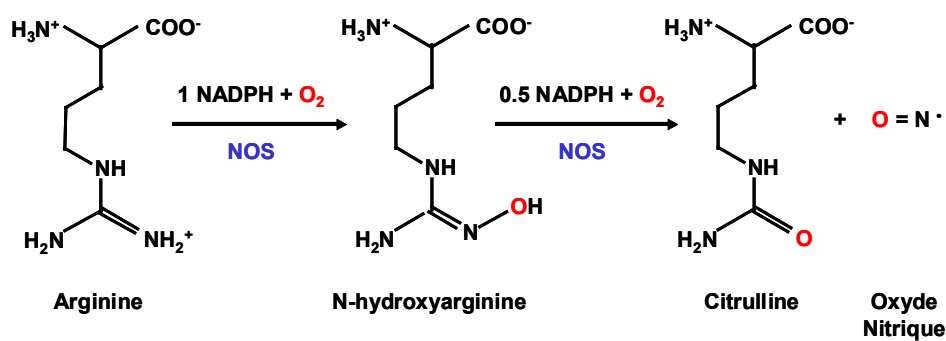


Figure 6 : étapes de la biosynthèse de NO par les NO-synthases

La NO-synthase catalyse l'oxydation de la L-arginine par l'oxygène moléculaire, avec consommation d'une molécule de NADPH (figure 6). Ceci aboutit à l'hydroxylation de la partie guanidine pour former la N-hydroxyarginine. Celle-ci est aussi oxydée par la NO-synthase avec de nouveau consommation d'oxygène moléculaire, mais cette fois un seul électron est mis en jeu (0,5 NADPH) : cela donne lieu à un clivage oxydant de la liaison double C=N, avec formation de citrulline et de NO.

Mais comment ces enzymes s'y prennent-elles pour réaliser la synthèse sélective et hautement régulée de NO, sans formation des autres oxydes d'azote.

Au sein du site actif composé d'un hème (la protoporphyrine IX de Fe(III)), se trouve un autre petit cofacteur appelé tétrahydrobioptérine qui est capable de transférer un électron de manière régulée à l'hème.

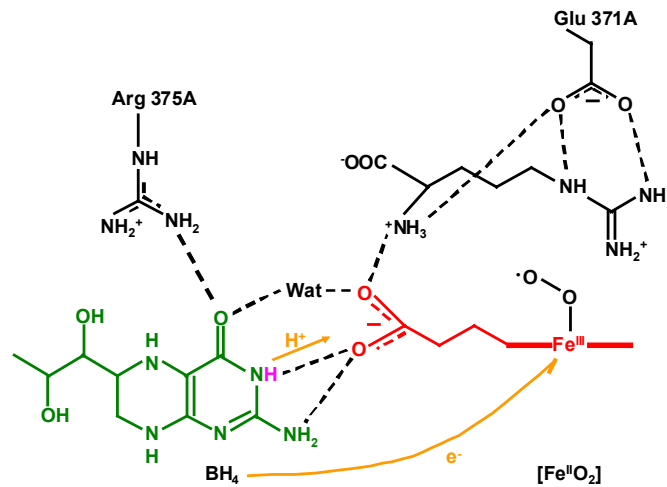


Figure 7 : disposition des cofacteurs et du substrat au niveau du site actif des NO-synthases et 1^{ère} étape du mécanisme

Les trois acteurs majeurs de la biosynthèse de NO (figure 7) sont positionnés par la protéine de manière adéquate, à bonne distance d'interaction les uns des autres. Le motif guanidine de l'arginine se trouve juste au-dessus de l'hème (en rouge). La tétrahydrobioptérine est représentée en vert (nommée BH₄). Entre ces trois acteurs, un réseau de liaisons hydrogènes est formé, ce qui leur permet de communiquer entre eux. C'est un échange extrêmement sophistiqué d'électrons et de protons qui aboutit à la formation sélective de NO dans des concentrations bien déterminées.

La première réaction (figure 7) est un transfert d'électron entre la tétrahydrobioptérine et l'hème, facilité par la déprotonation partielle du NH en position de 3 de BH₄ (due à la liaison hydrogène formée avec le carboxylate de l'hème) : il y a donc transfert d'électron et de proton de BH₄ à l'hème (la déprotonation de la tétrahydrobioptérine la rend négative, elle est donc plus apte à transférer un électron).

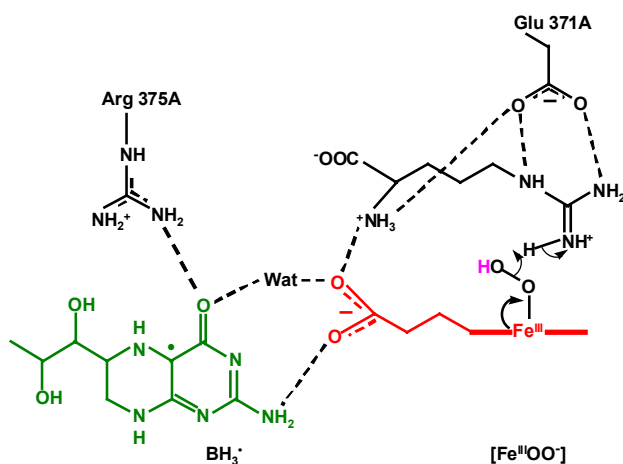


Figure 8 : Formation d'un intermédiaire Fe^{III}-OOH de la NOS

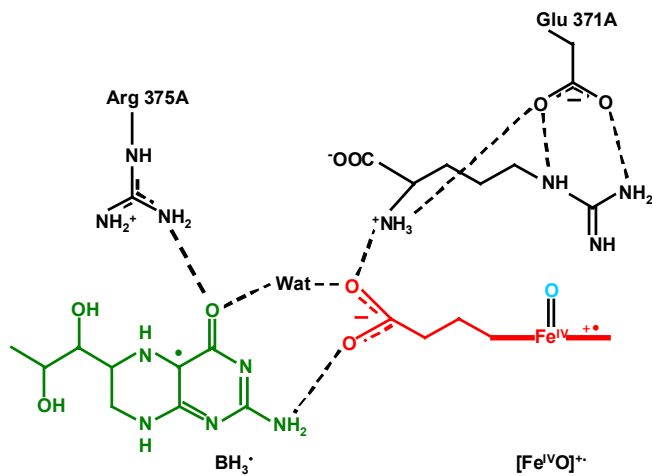


Figure 9 : Formation d'un intermédiaire fer-oxo de la NOS

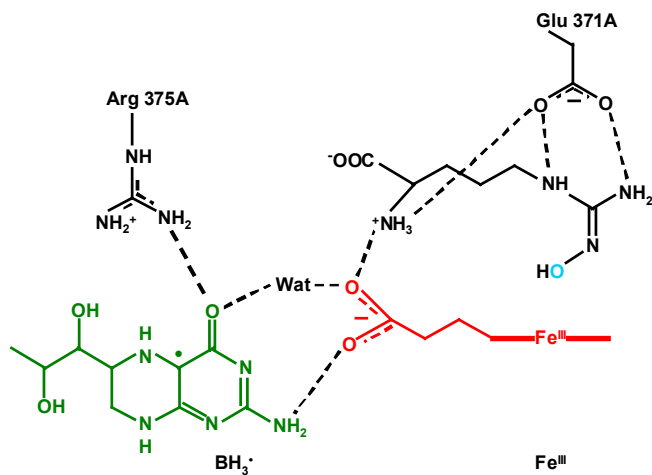


Figure 10 : Formation de la N-hydroxyarginine

Ainsi, par des investigations de type chimique, spectroscopique et biochimique, il est possible d'arriver à comprendre cette sophistication de la nature pour la biosynthèse hautement contrôlée de ce médiateur biologique très important qu'est NO.

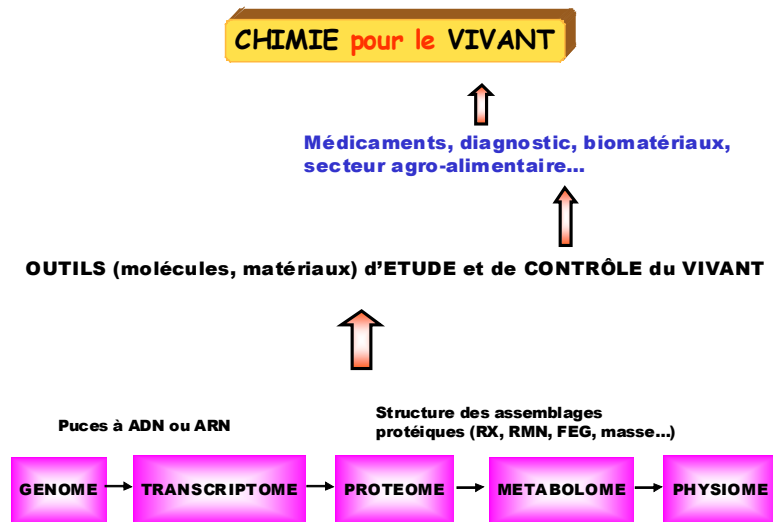
La chimie pour le vivant

Un autre rôle du chimiste dans la recherche post-génomique est de créer de nouveaux objets ou de nouveaux outils qui peuvent être soit des molécules, soit des matériaux susceptibles de servir à l'étude de la chaîne du vivant, ou qui peuvent participer à la contrôler (Figure 11).

Dans le but d'étudier cette chaîne, les chimistes ont participé à la fabrication des puces à ARN ou des puces à ADN, participent maintenant à l'élaboration des puces à protéome et participeront à celle des puces à métabolome. Mais ils ont également contribué à la détermination de la structure à l'échelle atomique des assemblages protéiques ou nucléoprotéiques, en utilisant des techniques diverses comme la diffraction des rayons X, la résonance magnétique nucléaire

(RMN) et la spectrométrie de masse. Ils participent aussi à la mise au point de molécules pour le diagnostic médical.

Dans le but de contrôler certains processus du vivant, le rôle des chimistes est de mettre au point des molécules qui vont permettre d'intervenir sur certaines réactions : c'est le domaine des médicaments, des composés utilisés en santé animale et dans le domaine phytosanitaire, et des biomatériaux. Les 2 exemples qui suivent illustrent divers rôles des chimistes dans la recherche de médicaments.



La mise au point d'un nouveau médicament nécessite environ 10 ans, et les premières étapes font intervenir la synthèse organique, la pharmacologie et la toxicologie (figure 12). Ces étapes conduisent à la mise au point d'un produit actif. Pour que ce dernier puisse devenir un candidat médicament, il faut l'étudier in vivo, et en particulier comprendre en détail son devenir à partir du moment où il a été introduit dans un organisme vivant, c'est à dire son métabolisme, sa pharmacocinétique. C'est seulement à l'issue de l'ensemble de ces études que la décision de le tester chez l'homme sera prise.

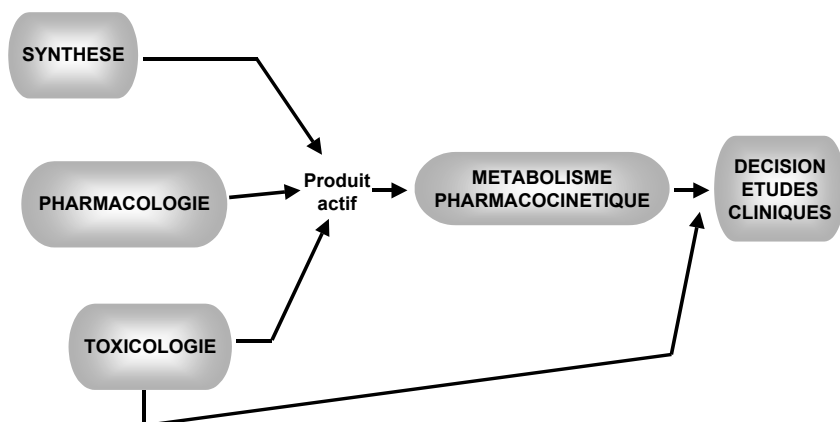


Figure 12 : les premières étapes de la recherche d'un nouveau médicament

Le chimiste joue un rôle très important dans la détermination du métabolisme du médicament dans l'organisme. Dans ce contexte, il est important de savoir comment les organismes vivants s'y sont pris pour s'adapter à des substances chimiques tout le temps nouvelles apparaissant dans leur environnement : comment ont-ils pu, après les avoir absorbées, les éliminer de façon suffisamment efficace ? En comparant l'ensemble des processus utilisés par les organismes aérobies pour biotransformer les molécules exogènes (encore appelées xénobiotiques), il est frappant de constater que la réponse est quasiment la même d'un organisme à un autre (figure 13).

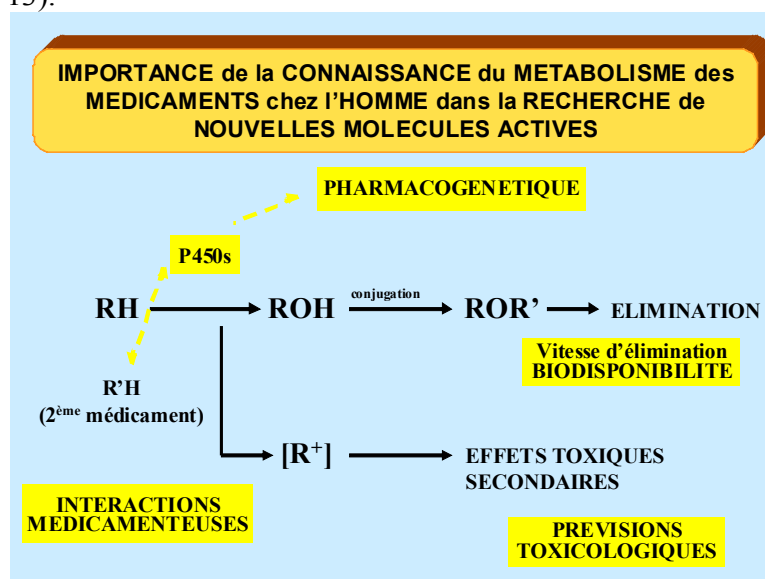


Figure 13

Le xénobiotique qui peut être un médicament (RH sur la figure 13) est tout d'abord fonctionnalisé, car la plupart des molécules de notre environnement sont relativement hydrophobes, peu fonctionnelles, donc ne peuvent pas passer la barrière rénale telles quelles. La fonctionnalisation est effectuée par des monoxygénases qui utilisent une hémoprotéine appelée cytochrome P450. Une fois le métabolite primaire devenu plus fonctionnel (ROH), toute une série d'enzymes de conjugaison vont le transformer en quelque chose d'encore plus hydrosoluble (ROR') qui peut alors être éliminé par les reins.

L'action de ces enzymes de fonctionnalisation des médicaments a au moins 4 conséquences importantes en pharmacologie et en toxicologie :

- 1) c'est souvent la première étape de métabolisme du médicament qui détermine sa vitesse d'élimination, c'est l'étape lente du processus global ; c'est elle qui va déterminer en partie la biodisponibilité du médicament.
- 2) Nous ne sommes pas égaux en ce qui concerne notre capacité à métaboliser les médicaments, parce que ces enzymes de phase I font l'objet de ce qu'on appelle un polymorphisme génétique : un certain nombre d'entre nous possède certaines de ces enzymes sous une forme mutée, très peu active, donc incapable de métaboliser les médicaments de la même manière que la forme non mutée. Ceci constitue donc un problème de pharmacogénétique qu'il faut appréhender le plus tôt possible.
- 3) Il est très souvent question d'effets secondaires toxiques des médicaments. Il est maintenant

connu que, dans beaucoup de cas, les médicaments RH ne sont pas toxiques par eux-mêmes, mais le deviennent au sein de la cellule, après avoir été transformés par ces enzymes très puissamment oxydantes : de temps en temps, elles oxydent le xénobiotique en quelque chose d'électrophile (de type R⁺) qui réagit alors de façon covalente avec les nucléophiles cellulaires aux alentours (avec les protéines ou les acides nucléiques) : c'est souvent le démarrage d'un effet toxique secondaire.

4) Les enzymes qui sont capables de traiter n'importe quel xénobiotique et de l'éliminer sont très sensibles aux xénobiotiques. Ainsi, si un deuxième médicament (R'H) est donné en association avec RH, il va très souvent jouer le rôle d'inhibiteur ou d'inducteur pour les enzymes qui métabolisent le premier médicament. Ceci est souvent le point de départ de la survenue de toute une série d'interactions médicamenteuses qui ont conduit au retrait de certains médicaments.

Passons maintenant aux exemples.

1^{er} exemple : l'acide tiénilique

L'acide tiénilique (figure 14) est un diurétique uricosurique mis sur le marché dans les années 80 et qui avait passé sans aucun problème toutes les barrières de la toxicologie animale : aucun effet toxique direct n'avait été observé chez les animaux. Mais après quelques années de sa mise sur le marché, un certain nombre d'hépatites de type immunoallergique, avec une incidence faible (un patient sur 10 000 environ), ont été observées ; ceci a conduit au retrait du médicament après quelques années. Le laboratoire ayant mis cette molécule sur le marché a essayé de comprendre d'où venaient ces hépatites.

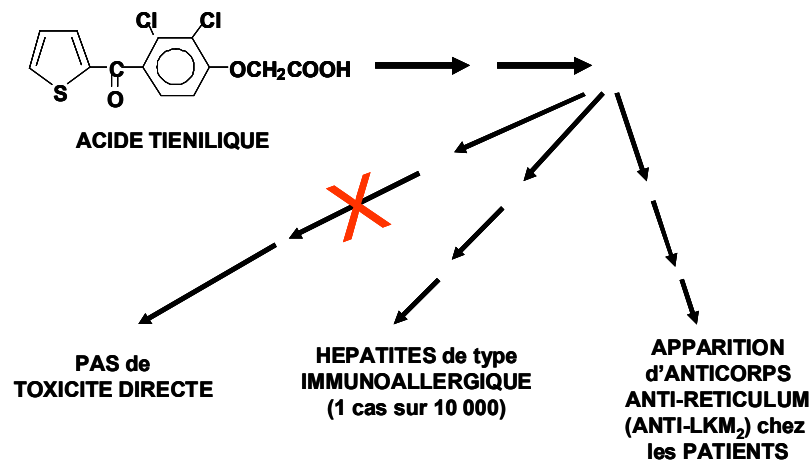


Figure 14 : le cas de l'acide tiénilique

Durant ces investigations, la 1^{ère} étape a été d'essayer de comprendre le devenir du médicament dans l'organisme, en particulier au niveau du foie (figure 13).

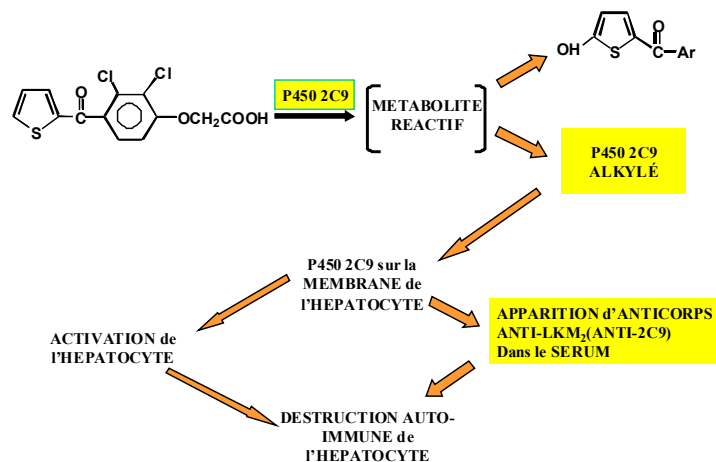


Figure 15 : devenir de l'acide tienilique dans l'organisme

Le médicament est majoritairement métabolisé dans le foie humain par un cytochrome P450, le cytochrome P450 2C9. L'oxydation a lieu au niveau du noyau thiophène (noyau soufré) de l'acide tienilique : la preuve de cette affirmation est donnée par la nature du métabolite majeur retrouvé dans les urines (en haut à droite sur la figure 15). Au cours de l'oxydation, un métabolite réactif électrophile est formé. Il est capable d'établir un lien covalent avec le cytochrome P450 2C9 qui a servi à le former : cela donne lieu à la formation d'une protéine alkylée, potentiellement antigénique, qui apparaît sur la membrane de l'hépatocyte. Cette protéine est reconnue par le système immunitaire qui déclenche alors à son encontre la synthèse d'anticorps anti-LKM₂ (dirigés contre le cytochrome P450 2C9 qui métabolise le médicament). Si le médicament est administré une seconde fois, toute cette chaîne se reproduit, mais cette fois nous retrouvons au niveau de la membrane de l'hépatocyte à la fois l'antigène (la protéine alkylée) et les anticorps : un complexe immun se forme (association antigène-anticorps). La présence de ce dernier active l'hépatocyte et déclenche sa destruction par les macrophages. C'est ce qui est vraisemblablement à la base de cette destruction auto-immune, qui conduit à terme à une hépatite, quelquefois fulminante.

Les chimistes se sont posé la question suivante : quelle est la structure de ce métabolite réactif ? Ceci est important pour comprendre ce qui se passe, mais surtout pour ne pas reproduire la même chose avec un autre médicament. Ils ont utilisé des systèmes recombinants et ont étudié en particulier la transformation de l'acide tienilique par le cytochrome P450 2C9 (figure 16).

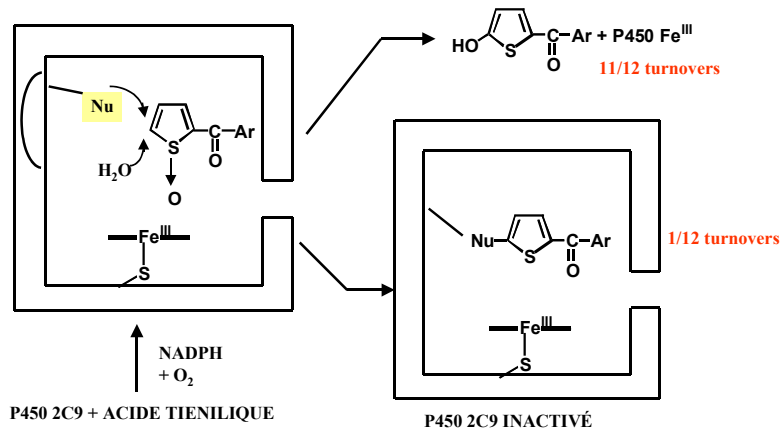


Figure 16 : inactivation suicide du cytochrome P450 2C9 par l'acide tienilique

Le métabolite réactif dérive d'un transfert d'atome d'oxygène du fer vers le soufre du médicament : une espèce hautement réactive est formée (impossible à isoler, très électrophile, appelée sulfoxyde de thiophène). La molécule a perdu une partie de son aromaticité et est d'autant plus réactive qu'elle possède deux groupements électroattracteurs (CO et SO, à gauche sur la figure 16). Le carbone en position 5 du noyau thiophène est donc rendu très électrophile : ce métabolite va réagir avec tout nucléophile qu'il va rencontrer dans son environnement, c'est-à-dire dans le site actif.

Dans 11 cycles catalytiques sur 12, il trouve une molécule d'eau : le métabolite 5-hydroxylé est formé, on le retrouve dans l'urine (en haut à droite sur la figure 16).

Dans 1 cas sur 12, il trouve un nucléophile de la protéine (une sérine) : un lien covalent avec la protéine est alors formé, ce qui a 2 conséquences :

- le cytochrome P450 2C9 est inactivé (catalytiquement) car un métabolite encombrant est fixé au niveau du site actif : c'est pour cela que l'on dit que l'acide tienilique est un substrat suicide de l'enzyme.
- une protéine alkylée est formée, elle devient l'antigène au démarrage du processus de ces hépatites de type auto-immune.

2^{ème} exemple : le TAO

Ceci est un exemple concernant les interactions médicamenteuses (figure 17), qui fait intervenir un antibiotique très en vogue dans les années 70, le TAO.

Lorsque le TAO est associé à la série de médicaments en vert sur la figure 17, leur métabolisme est inhibé, ce qui engendre une augmentation de leur taux plasmatique. Quelquefois, l'augmentation est suffisante pour qu'apparaissent des effets toxiques secondaires.

MEDICAMENT	EFFET	Conséquences pharmacologiques
+ CARBAMAZEPINE	↘ Vitesse d'élimination du médicament	-
+ THEOPHYLLINE	↘ " "	+ -
+ DIHYDROERGOTAMINE	↘ " "	-
+ Me - PREDNISOLONE	↘ Vitesse d'élimination du médicament	+

Figure 17 : interactions médicamenteuses impliquant le TAO

Prenons l'exemple de l'association TAO-dihydroergotamine (dérivé de l'ergot de seigle, très utilisé comme vasodilatateur cérébral). Si la dihydroergotamine est très bien dosée, elle ne conduit à aucun effet toxique. Mais si sa dose dépasse un certain seuil, apparaissent les effets secondaires classiques de ces dérivés de l'ergot de seigle (l'ergotisme) qui ont conduit dans certains cas à la mort des patients. Comment tout ceci peut-il être traduit en termes moléculaires ?

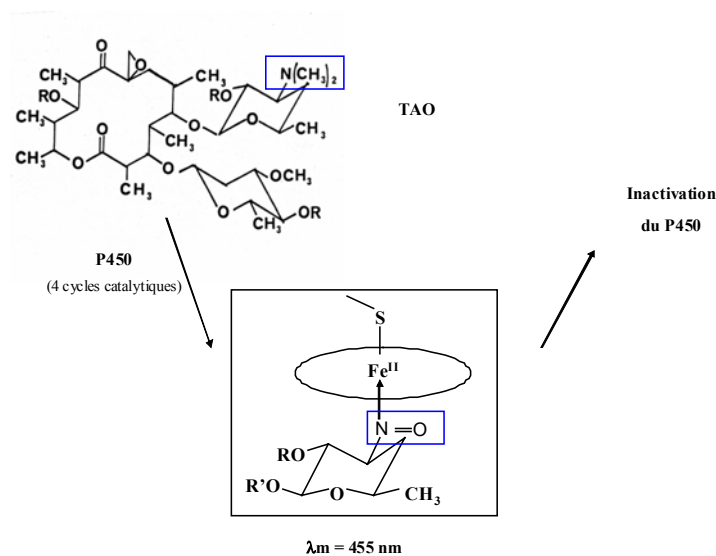


Figure 18 : Inactivation des cytochromes P450 par le TAO.

Le TAO est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides qui comporte deux substituants osidiques (figure 18), dont l'un est aminé (fonction N-diméthylamino). Au cours de 4 cycles catalytiques successifs par le cytochrome P450, la fonction N-diméthylamino subit deux N-demethylations successives, puis une N-hydroxylation suivie d'une oxydation conduisant à un métabolite de type nitrosoalcane. Le groupe N=O de ce nitrosoalcane est un excellent ligand des métaux de transition, en particulier du Fe(II) du cytochrome P450 sur lequel il se fixe de façon quasi-irréversible, ce qui conduit à une inhibition très forte de cette enzyme.

La compréhension de ce mécanisme au niveau moléculaire nous a permis de mettre au point un test pour vérifier si des complexes de ce type se forment à partir d'autres antibiotiques : des rats sont traités par l'antibiotique et leur foie est récupéré. La partie des hépatocytes riches en cytochromes P450 (microsomes) est alors étudiée en utilisant la spectroscopie UV-Visible (car

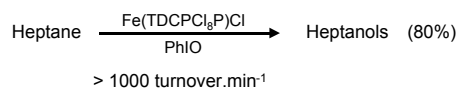
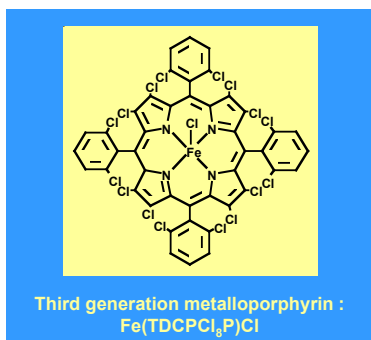
l'hème du cytochrome P450 est un chromophore) : si le complexe est formé, il apparaît une bande caractéristique à 455 nm.

Ces études ont permis de savoir si d'autres macrolides du type du TAO pourraient être susceptibles d'engendrer des interactions médicamenteuses.

La chimie d'après le vivant, ou chimie biomimétique

Lorsque le fonctionnement du vivant au niveau moléculaire est connu, est-il possible de l'imiter ? Il est intéressant d'imiter certaines classes de composants biologiques : c'est le cas des enzymes, car elles sont très hautement sélectives, et possèdent une grande activité catalytique. Pour reproduire ces propriétés, on essaye de mettre au point des catalyseurs biomimétiques.

Par exemple, est-il possible de synthétiser des catalyseurs purement chimiques qui reproduisent les réactions catalysées par les enzymes vues précédemment (comme le cytochrome P450) ? Ces catalyseurs seraient-ils donc capables d'hydroxyler des molécules très peu réactives chimiquement par elles-mêmes, comme des alcanes ?



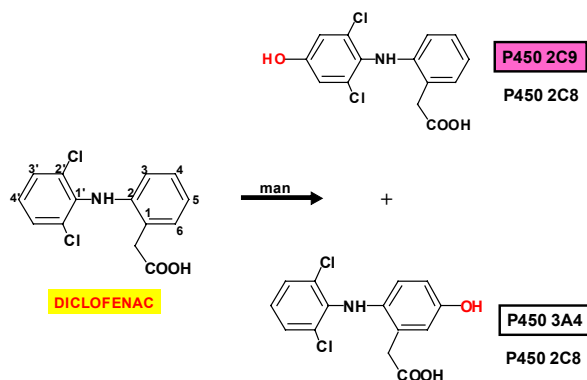
Les chimistes sont partis de l'hème (porphyrine de fer). Mais l'hème est très rapidement dégradé dans un milieu chimique oxydant : il a donc fallu modifier l'environnement direct du cycle tétrapyrrolique par synthèse pour le rendre plus résistant vis à vis de dégradations oxydantes (figure 19).

Figure 19 : un exemple d'hydroxylation biomimétique

Sur la figure 19, nous pouvons voir que jusqu'à 16 groupements Cl ont été introduits à la périphérie de la porphyrine. En utilisant ce catalyseur en présence d'un donneur d'atome d'oxygène, une réaction chimique très difficile peut être réalisée : l'hydroxylation de l'heptane en heptanol avec 80% de rendement, et avec des vitesses de l'ordre de 1000 turnovers/minute.

Peut-on utiliser ces catalyseurs biomimétiques pour oxyder des médicaments et pour préparer des métabolites oxydés de médicaments ? La réponse est oui.

La figure ci-dessous (figure 20) présente le cas d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien, le diclofenac, dont les métabolites majoritaires chez l'homme sont les 5-hydroxy- et 4'-hydroxy-diclofenac (Figure 20).



SYNTHÈSE du 5-HYDROXY-DICLOFENAC UTILISANT des CATALYSEURS BIOMIMÉTIQUES

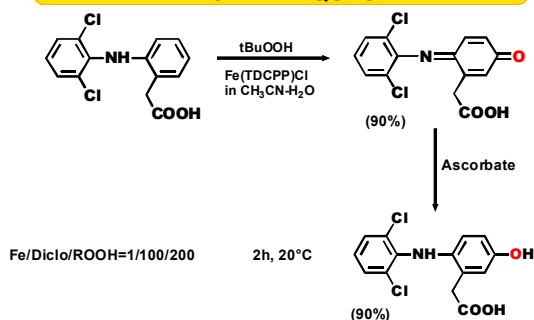


Figure 20 : métabolisme du diclofénac chez l'homme.

Figure 21

Quand le diclofenac est soumis à un donneur d'atome d'oxygène (hydroperoxyde de tertibutyle par exemple) et à un catalyseur biomimétique, une porphyrine de fer, sa position 5 est oxydée de manière sélective pour donner le 5-hydroxydiclofenac avec un rendement de 90% (en bas à droite sur la figure 21).

Ces catalyseurs biomimétiques sont à l'heure actuelle utilisés par les industries pharmaceutiques pour préparer les métabolites d'hydroxylation des médicaments, pour tester leur activité pharmacologique, pour étudier leur toxicité et éventuellement pour breveter le plus vite possible ces métabolites.

La chimie par-delà le vivant

Cette partie reprend les termes utilisés par J.-M. Lehn lors d'un rapport sur la prospective à l'interface chimie-biologie remis au ministère en 2005, qui commence par une citation de Berthelot, datant de 1860 mais toujours d'actualité : « la chimie crée son objet, cette faculté créatrice semblable à celle de l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques ».

Dans cette chimie par-delà le vivant, ce qu'il s'agit de faire, c'est de transcender les limites du monde moléculaire élaboré par le vivant, soit en s'en inspirant (ce sont les systèmes

bio-inspirés), soit en changeant complètement les objets grâce aux 100 éléments de la classification périodique (par rapport aux quelques 20 éléments dont le vivant se sert). Cela constitue une multiplication considérable de potentialité pour créer de nouveaux objets.

Le point clé est de comprendre, puis de maîtriser, l'autoorganisation de la matière, non seulement pour comprendre l'apparition de la vie (c'est la chimie prébiotique) et de la pensée (chimie du cerveau), mais aussi pour créer d'autres modes d'organisation (chimie métabiotique).