

La chimie du vivant en action

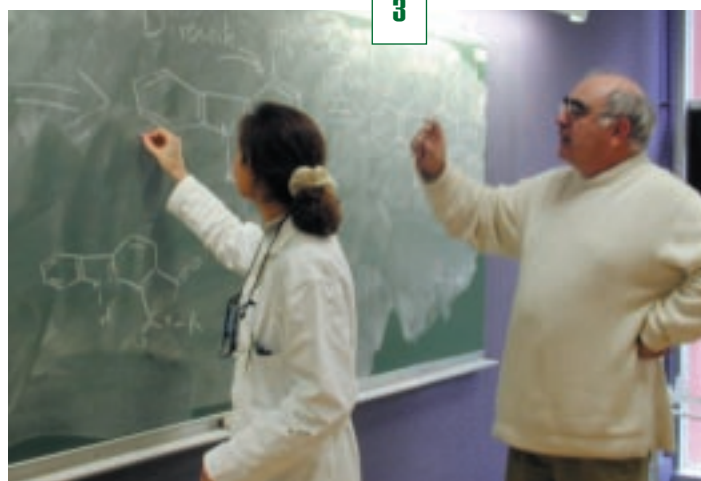
Le but de la chimie bioorganique est de concevoir, synthétiser, analyser et purifier des molécules biologiquement actives. La vocation première de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), UMR du CNRS et de L'université d'Orléans s'inscrit parfaitement dans cet axe de recherche. Dans ce laboratoire, une grande partie des chercheurs travaillent à l'élaboration de nouvelles stratégies et méthodes dirigées vers la découverte de médicaments. Les cibles pharmacologiques sont diverses : traitement de différentes affections cardio-vasculaires (hypertension, athérosclérose, thrombose), de maladies du système nerveux central (anxiété, dépression), et mise au point d'antitumoraux de structures chimiques variées. L'ICOA développe également des antiviraux nucléosiques et des glycomimétiques (mimes de sucre) à fort potentiel thérapeutique.



1

■ Photo n°3

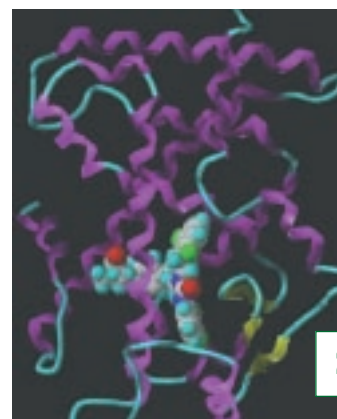
Une fois la structure cible définie, le chercheur imagine différentes stratégies de synthèse multi-étapes à partir de molécules commerciales judicieusement choisies. Cet exercice est particulièrement difficile puisque le chimiste organicien doit combiner un très grand nombre de structures et de réactions chimiques connues (plus de 250000). Le dialogue s'instaure entre les chercheurs pour trouver parmi l'infinité des voies de synthèse virtuellement possibles, celle qui est la plus efficace.



3

■ Photo n°1

Le groupe de modélisation cherche à prédire à l'aide de puissants outils informatiques l'activité biologique d'une molécule donnée afin de guider les chimistes de synthèse vers celles qui auront le plus de chance de présenter un intérêt pharmacologique. Etudiants et chercheurs définissent et optimisent les modèles mathématiques qui leurs permettront de relier la structure moléculaire aux propriétés recherchées.



2

■ Photo n°2

Les modèles ainsi calculés permettent de trouver les structures moléculaires qui s'adaptent le mieux au récepteur biologique dont on cherche à réguler l'activité (c'est à dire la meilleure clé pour une serrure donnée) ; ici, la modélisation de la fixation d'un anti-inflammatoire potentiel sur son récepteur biologique cible.



4

■ Photo n°4

La voie de synthèse étant établie, le scientifique va chercher, à l'aide de bases de données informatiques, à utiliser au mieux la mémoire collective des chimistes qui est rassemblée dans la bibliothèque de l'ICOA. Les différentes informations trouvées dans les revues scientifiques vont aider à définir les conditions réactionnelles des expériences envisagées.

■ Photo n°5

Après la phase de conception théorique, le chimiste retourne à la paillasse et met en pratique une à une les étapes de synthèse qu'il a imaginées. Pour obtenir la molécule attendue, le produit de départ est mis en solution dans un ballon-réacteur où il va être transformé par l'action de différents réactifs. Compte tenu de la haute réactivité des molécules mises en jeu, les réactions sont le plus souvent effectuées sous gaz inerte (Argon) et dans des conditions parfaitement anhydres.



7

■ Photo n°7

A ce stade le chimiste organicien va chercher la signature spectroscopique de la molécule synthétisée. Parmi les différentes méthodes utilisées, la résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de visualiser l'empreinte des noyaux de certains atomes (carbone et hydrogène). Ces informations confirment la structure du produit attendu. Le champ magnétique intense nécessaire à de telles analyses est généré par un aimant supraconducteur refroidi à -269°C grâce à de l'hélium liquide.



5

■ Photo n°6

Après arrêt de la réaction, évaporation du solvant et une première purification, le produit obtenu peut prendre la forme d'un liquide, d'une huile ou d'un solide cristallin.



6



8

■ Photo n°8

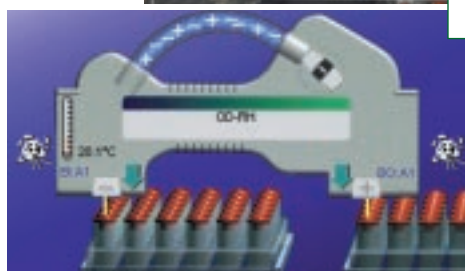
Si la purification ou la caractérisation de la molécule obtenue se révèle délicate le chimiste de synthèse fait appel au groupe d'analytique dont un des objectifs est de mettre au point de nouvelles méthodologies de séparation. Ainsi, le produit destiné aux tests biologiques peut exister sous la forme d'un mélange de deux énantiomères, c'est à dire de molécules images l'une de l'autre dans un miroir mais pouvant induire une réponse pharmacologique différente. Cette purification se révèle particulièrement importante dans le cas où un des énantiomères serait toxique pour l'homme.



9

■ Photo n°9

Pour déterminer le rapport entre deux énantiomères (pureté énantiomérique) les chercheurs de l'ICOA ont mis récemment au point une technique de séparation : l'électrophorèse capillaire. Cette méthode est fondée sur le déplacement d'espèces ioniques dans un capillaire de quelques dizaines de microns sous l'influence d'un fort champ électrique.



Après avoir été modélisée, synthétisée et purifiée, la molécule va pouvoir être testée *in vivo*. Si les résultats biologiques sont prometteurs, le long chemin vers la mise en vente d'un nouveau médicament pourra alors se poursuivre.

Contacts : G. Guillaumet, P. Compain, L. Robin
Institut de chimie organique et Analytique (ICOA), Orléans
gerald.guillaumet@univ-orleans.fr