

Chimie et Biologie : un mariage de raison

Frédéric DARDEL

Cristallographie et RMN Biologiques, UMR8015 CNRS/Université Paris Descartes

Un médicament, c'est la rencontre d'une molécule chimique et d'une cible biologique. Depuis toujours, cette dualité a conduit les chimistes médicaux et les biologistes à travailler de manière plus ou moins concertée, pour découvrir ou améliorer les molécules bio-actives.

Depuis quelques années, ce partenariat a tendance à devenir plus intégré, ce qui a permis de devenir plus efficace. Ceci est lié à la découverte ou à la redécouverte de méthodes innovantes dans les deux champs disciplinaires : chimie combinatoire dynamique, synthèse par fragment, biologie structurale, criblage, modélisation, mutasynthèse. Les chimistes peuvent ainsi développer des nouvelles stratégies pour produire des molécules actives en utilisant des informations ou des outils que leurs procurent les biologistes. Parmi les progrès majeurs, la capacité de visualiser en trois dimensions le mode d'action des médicaments est essentielle : au lieu d'avancer "dans le noir", on peut anticiper les bonnes stratégies de synthèse, éviter les impasses et tenter d'expliquer les activités relatives des différentes molécules étudiées. Réciproquement, les "têtes de série" actives obtenues par les chimistes permettent d'avancer sur la compréhension par les biologistes des mécanismes ciblés, des éventuels modes de résistance ou des effets indésirables. Cet échange itératif est extrêmement utile et permet d'avancer plus rapidement.

Ces démarches nouvelles seront illustrée par l'exemple des anti-infectieux. Cette classe de médicaments est en effet extrêmement intéressante, car leur développement impose une interaction constante et soutenue entre chimistes et biologistes. La découverte des antibiotiques dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle a constitué une révolution thérapeutique majeure. Malheureusement, les agents pathogènes, soumis à la pression de sélection des traitements, développent des mécanismes de résistance qui nécessitent désormais une adaptation constante de l'arsenal thérapeutique. L'analyse par les biologiste des modes d'action, des mécanismes de résistance est essentielle pour faire évoluer ces composés, dont un grand nombre sont dérivés de produits naturels et nécessitent une chimie complexe qu'il a également fallu faire évoluer.