

Toutes les molécules naturelles et artificielles collectées par les laboratoires de chimie français sont réunies dans une bibliothèque unique au monde.

Dans les réserves de la Chimiothèque nationale

C'est une institution scientifique à nulle autre pareille ! Rien à voir avec les immenses infrastructures des accélérateurs de particules, les bâtiments imposants des télescopes ou autres machines du genre. La Chimiothèque nationale relève plutôt de l'herbier ou de la collection entomologique : y sont réunies toutes les molécules, celles obtenues par voie de synthèse dans les laboratoires de recherche publics, et celles directement prélevées dans la nature. Une sorte de

banque de composés où l'on peut s'informer des caractéristiques physiques et chimiques de chaque substance, en « emprunter » certaines et bénéficier de leur recette de fabrication. Une véritable bibliothèque de molécules, qui joue surtout le rôle « d'un instrument de partage et d'incitation à collaborer entre disciplines : chimistes et biologistes viennent y chercher de quoi enrichir leurs réflexions, trouver la perle rare qui s'accordera à merveille à telle protéine sur laquelle ils travaillent », souligne le chémo-

informaticien Philippe Jauffret, archiviste en chef. Le tout est mis à la disposition de tous, institutions académiques comme acteurs privés. Un modèle qui fait des émules : une chimiothèque européenne est sur le point de naître en s'inspirant de cette initiative nationale.

Piluliers, fioles et flacons

Tout commence en 1997, lorsque démarre réellement le programme de décryptage du génome humain. Un consortium international composé de laboratoires publics à travers le monde mène le travail de séquençage : la quasi-totalité des 3,5 milliards de nucléotides formant les macromolécules d'ADN de nos chromosomes sont identifiés. Sur ces 3,5 milliards, seuls certains assemblages de nucléotides forment des gènes capables d'aboutir à la fabrication de protéines, ces

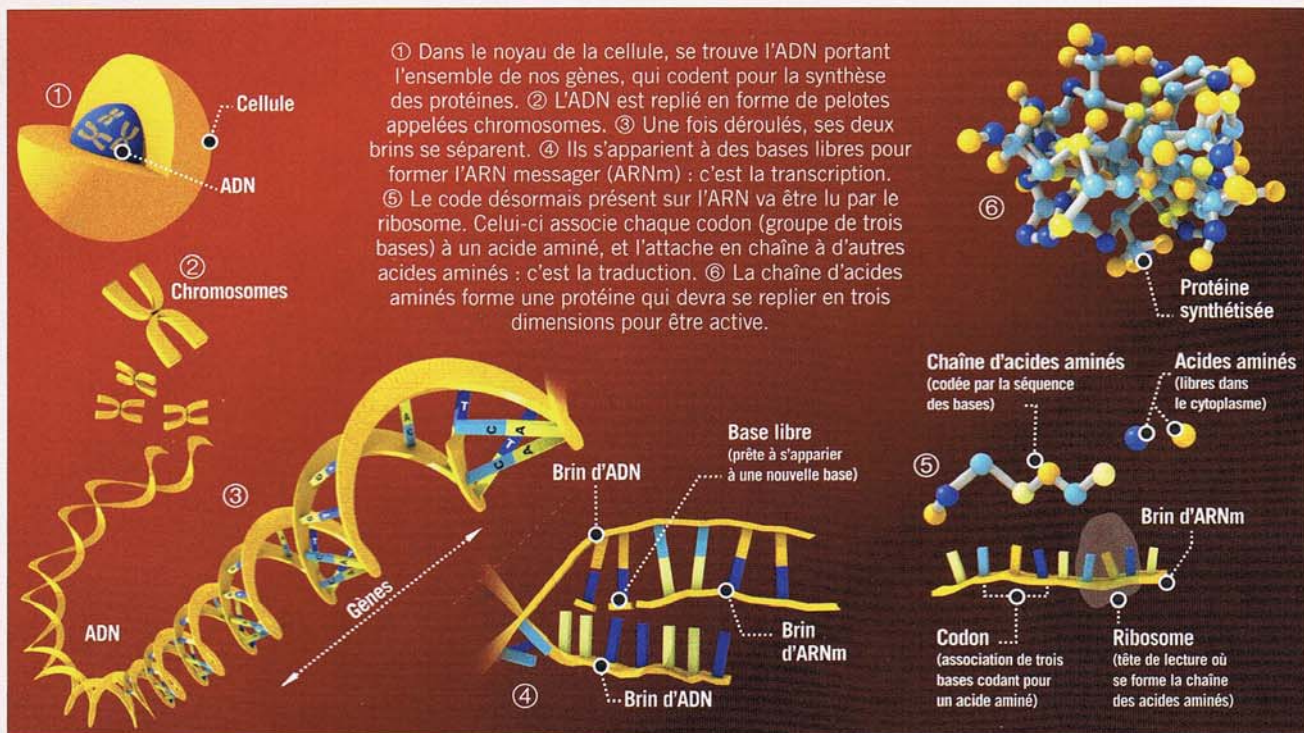
constituants essentiels de nos cellules (lire l'encadré p. 61). « Nous nous sommes retrouvés face à un nouveau défi : d'un seul coup, un très grand nombre de protéines ont vu leur structure décrite. Il a fallu rapidement déterminer leur fonction, leur spécificité, et aussi la manière de les étudier », raconte Marcel Hibert, directeur de la Chimiothèque et responsable du laboratoire d'Innovation thérapeutique de l'université de Strasbourg, maître d'œuvre du projet. De nouvelles questions ont surgi : quelle molécule inhibe ou renforce les fonctions de telle protéine nouvellement découverte ? Quelles sont

Parmi les trésors conservés à la Chimiothèque, des extraits de pervenche de Madagascar, dont les principes actifs sont utilisés comme anticancéreux.

Le site de la Chimiothèque nationale : www.chimiotheque-nationale.enscm.fr



De l'ADN à la protéine



INFOGRAPHIE: MEHDI BENEZZAR POUR SCIENCES ET Avenir HORS-SÉRIE

Carbone, oxygène, hydrogène, azote : voilà essentiellement les éléments chimiques qui s'allient pour former toute la variété des molécules nécessaires à la vie. L'unité de base des protéines est l'acide aminé : une molécule formée par un squelette de carbone sur lequel viennent se greffer un groupement azoté (NH_2) et un acide carboxylique

($-\text{COOH}$). Sur une centaine d'acides aminés découverts dans la nature, 22 entrent dans la constitution des êtres vivants. Ils peuvent exister à l'état libre dans la cellule ou s'allier entre eux pour former des molécules qui ressemblent à de longues chaînes. Entre deux acides aminés qui s'allient et cinquante, la structure est généralement appelée « peptide ». Si plus de 50 unités d'acides aminés

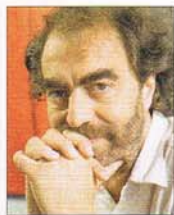
s'associent pour former une plus grosse molécule, on parle alors de « protéine ». L'ordre dans lequel s'enchaînent les acides aminés dans une protéine est imposé par le génome : c'est sa structure primaire. Ensuite, cette chaîne se replie sur elle-même pour former des hélices ou des feuillettes reliés par des zones moins structurées. Cette structure tertiaire confère à la protéine une forme en trois

dimensions. Une structure qui fait aujourd'hui l'objet de recherches intenses, car les biologistes ont compris qu'elle était déterminante pour le fonctionnement des protéines. C'est en effet à leur forme dans l'espace que les molécules qui interagissent avec elles les reconnaissent – notamment dans le cas de maladies génétiques (lire l'interview pp. 62-63).

les pathologies liées à chaque protéine? Comment élaborer des outils de recherche ou des médicaments au cas par cas? Il a fallu imaginer et développer une nouvelle stratégie pour accélérer la découverte de molécules actives et permettre cette exploration : le criblage. Cette technique consiste à tester grâce à des robots, c'est-à-dire des chaînes automatiques, l'action de milliers de molécules sur une protéine donnée...

A partir de 2000, chaque laboratoire a exploré ses réserves pour y découvrir des trésors cachés :

tous ont vu passer des générations de chercheurs ayant travaillé sur des sujets différents et élaboré des substances liées à leur domaine de recherche. Dans les armoires du laboratoire d'Innovation thérapeutique dormaient ainsi piluliers, fioles et flacons, renfermant pas moins de 7 000 substances. Il a d'abord fallu les analyser et les classer. « Près d'un millier d'entre elles étaient perdues, car évaporées ou décomposées... Un autre millier inutilisable, leur recette de fabrication étant propriété partagée avec des industriels, raconte Mar-



F. JANNINOT

« Des milliers de substances s'étaient évaporées »

Marcel Hibert

cel Hibert. *« Finalement, nous nous sommes retrouvés avec 5 000 composants disponibles dans des quantités dépassant 30 mg, et purs à plus de 70 % »*. Un trésor qui aurait pu disparaître faute d'entretien et de recensement.

Une première mise de départ est constituée, les produits identifiés et rangés dans un format standard, c'est-à-dire répartis dans des microplaques contenant chacune 96 cavités. « Il s'agit là d'un format facilement manipulable par les robots de criblage », explique Philippe Jauffret.

●●● Depuis, l'exemple strasbourgeois a fait des émules : une vingtaine de laboratoires à travers la France participent à la Chimiothèque nationale. Ils ont tous examiné leurs réserves, armoires et dépôts pour recenser les substances présentes entre les murs. « *Aujourd'hui*, précise Philippe Jauffret, la *Chimiothèque rassemble plus de 40 000 molécules et 11 000 extraits de plantes.* » Les uns et les autres sont rangés dans les microplaques disséminées à travers la France, mais chacun est consigné dans la base de données commune. C'est donc d'abord en quelques clics et à distance que l'utilisateur les visualise et peut faire son choix.

Des petits en Europe

Une somme de données qui bénéficie largement des progrès d'une nouvelle discipline, la chémo-informatique, soit le développement d'algorithmes qui permettent d'estimer rapidement une foule de propriétés. Les chercheurs peuvent ainsi accéder à la formule chimique, mais aussi à la forme dans l'espace de la molécule, à son action sur certaines protéines et à quelques-unes de ses propriétés physiques, comme la solubilité ou l'hydrophilie.

« *Notre but : que la recherche de nouveaux médicaments débute par la consultation de la Chimiothèque* », explique Philippe Jauffret. Certes, les géants de l'industrie pharmaceutique possèdent chacun leur propre « banque », jalousement gardée. Mais ils peuvent également venir piocher sur la base publique... à condition de collaborer avec les équipes des laboratoires, via un contrat de partenariat. Quant à ceux qui, au sein même des labos de recherche, ont mis au point la recette de préparation de telle ou telle substance, ils restent à jamais associés à sa valorisation.

Aujourd'hui, l'horizon des 100 000 produits est en ligne de mire. Mais d'ores et déjà, la Chimiothèque nationale a fait des petits en Europe : pas moins de 12 pays sont en train de constituer de tels conservatoires de molécules. Qui, à leur tour, se mettent en relation les uns avec les autres pour créer la Chimiothèque européenne.

AZAR KHALATBARI

« Structure et fonction sont très liées chez les protéines »

Maladies de la vache folle ou d'Alzheimer, mucoviscidose... A l'origine de ces affections, une protéine mal repliée, qui n'assure plus sa fonction.

Vous n'êtes pas biologiste, et pourtant vous avez consacré une part importante de votre carrière scientifique aux protéines. Atypique ?

Pas tout à fait. Les scientifiques qui ont œuvré sur la structure des protéines sont souvent issus du monde de la physico-chimie et de la cristallographie. En effet, depuis que Pasteur,

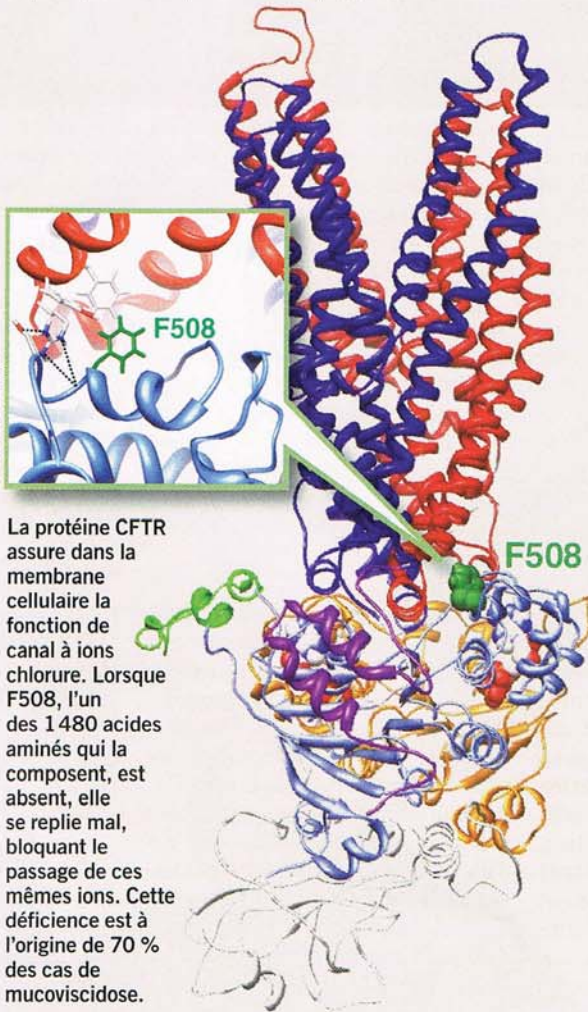
triant sous le microscope des cristaux d'acide tartrique, a découvert que 50 % sont l'image en miroir des autres, comme la main droite vis-à-vis de la main gauche [phénomène appelé *chiralité*, *NDLR*], des minéralogistes et des cristallographes ont été en première ligne dans l'étude structurale des protéines.

Souvent, on décrit les protéines comme de longs colliers dont les vingt acides aminés (de chiralité gauche) sélectionnés par la vie constituent les perles. L'image est-elle pertinente ?

Elle n'est pas fautive, mais incomplète. L'image du collier décrit ce qu'on appelle la structure primaire, ou séquence, de la protéine. C'est l'ordre dans lequel sont assemblés les vingt acides aminés. Cette structure, qui peut compter de quelques dizaines à quelques milliers d'acides aminés, est linéaire et sans ramification. Mais, tout comme des briques mises les unes à côté des autres ne constituent pas une maison, ce collier de perles n'est pas actif. Pour le devenir, il va devoir se replier, se pelotonner sur lui-même sans jamais faire de nœud. Dans l'opération, les deux extrémités du collier, sans se rejoindre, se retrouvent souvent proches l'une de l'autre. Cette structure tridimensionnelle (3D) est désormais apte à assumer la fonction que lui impartissent les gènes. Chez les protéines, structure et fonction sont étroitement liées.

Ce repliement se fait-il au petit bonheur la chance ?

Sauf accident, une protéine donnée se replie toujours de façon spécifique. Cependant, pour le nombre extrêmement grand de séquences d'acides aminés qu'utilise la vie terrestre, les protéines n'adoptent qu'environ un



La protéine CFTR assure dans la membrane cellulaire la fonction de canal à ions chlorure. Lorsque F508, l'un des 1 480 acides aminés qui la composent, est absent, elle se replie mal, bloquant le passage de ces mêmes ions. Cette déficience est à l'origine de 70 % des cas de mucoviscidose.