

# LA NATURE, UNE SOURCE INÉPUISABLE D'IDÉES POUR LE CHIMISTE !

Patrice Bray, Monique Savignac, Jean-Claude Bernier

D'après l'article *La nature pour inspirer le chimiste : Substances naturelles, phytochimie et chimie médicinale* de Françoise Guéritte publié dans l'ouvrage « La chimie et la nature » EDP Sciences, 2012, ISBN : 978-2-7598-0754-3

Trop souvent, l'expression « substance chimique » est opposée à « substance naturelle », mais cet antagonisme est-il justifié ?

En effet, toute matière, naturelle ou non, est composée d'espèces chimiques. Ainsi, étant donné son impressionnante richesse et sa complexité, la nature est une source d'inspiration pour les chimistes qui peuvent produire des substances chimiques synthétiques<sup>1</sup> (Figure 1) par analogie avec les substances chimiques naturelles<sup>2</sup> (1).

On peut illustrer le travail du chimiste à travers deux exemples : la découverte de l'aspirine®, un

antalgique<sup>3</sup> et un antipyrétique<sup>4</sup> et celle du taxotère, un anticancéreux.

## L'ASPIRINE : DU SAULE AU LABORATOIRE

### La découverte

L'histoire de l'aspirine (Encart et Figure 1A) commence en l'an -400 lorsque Hippocrate conseillait la tisane de feuilles de saule pour soulager douleurs et fièvres. En 1763, Edward Stone préconise l'utilisation de l'écorce de saule séchée et réduite en poudre pour faire baisser la fièvre dans une lettre adressée à Lord Macclesfield de la Royal Society à Londres.

1. Substances chimiques produites par l'homme.

2. Substances chimiques produites par la nature.

3. Substance qui lutte contre la douleur.

4. Substance qui lutte contre la fièvre.

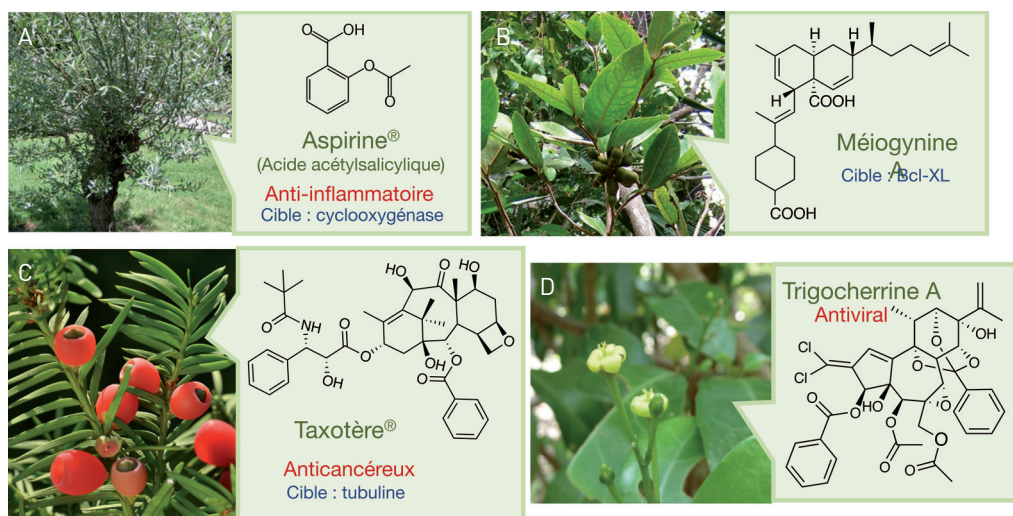


Figure 1 – Exemples de substances naturelles bioactives, des plus simples aux plus complexes. La nature est une source régulière de nouveaux médicaments et de molécules originales. A) L'acide acétylsalicylique (ou aspirine®) est dérivé de l'acide salicylique que l'on trouve dans l'écorce de saule ; B) la méiogynine A est isolée des écorces de *Meiogynia cylindrocarpa* ; C) le taxotère® (docetaxel) est synthétisé à partir d'un composé qui se trouve dans les feuilles d'if (*Taxus baccata*) ; D) la trigocherrine A est issue de l'arbuste *Trigonostemon cherrieri*. Source : B et D, photos V. Dumontet.

## L'histoire de l'aspirine, en quelques dates

### L'aspirine, sa découverte

– 400 : Hippocrate conseille la tisane de feuilles de saule blanc pour soulager douleurs et fièvres  
1763 : Utilisation de l'écorce de saule recommandée par Edward Stone pour soigner les fièvres  
1825 et 1829 : Isolement de la salicine de l'écorce de saule par Francesco Fontana et Henri Leroux  
1835 : Préparation de l'acide salicylique à partir de la spirée par Karl Jakob Lowig

### L'aspirine, médicament anti-inflammatoire

1853 : Synthèse de l'acide acétylsalicylique par Charles Frederic Gehard  
1897 : Production industrielle de l'acide acétylsalicylique par la firme Bayer (Felix Hoffmann)  
1899 : Mise sur le marché de l'aspirine par Bayer (Brevet)

Il faudra attendre 1825 pour que soit isolé, à partir de l'écorce de saule, le composé responsable de ces vertus thérapeutiques, la salicine (Figure 2). À la même époque, l'acide spirique est isolé de la Reine des prés. Sa structure est identique à celle de l'acide salicylique, qui est présent également dans l'écorce de saule. Il est obtenu chimiquement à partir de la salicine (2).

C'est à ce moment, en 1825, que s'effectue la première recherche pour comprendre quelle est la molécule bioactive dans le saule. En effet, une fois la plante identifiée, il faut isoler le principe actif (selon un procédé en plusieurs étapes décrit sur la figure 3 pour en connaître la structure, on parle alors d'étude phytochimique).

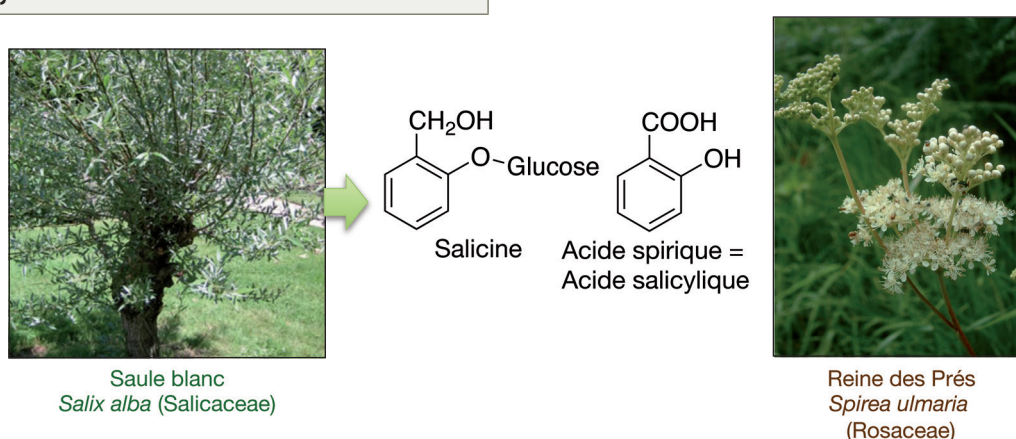


Figure 2 – Le saule, la spirée... et l'aspirine. Source : reine des prés : Licence CC-BY-SA-3.0, J.F. Gaffard Jeffdelong.

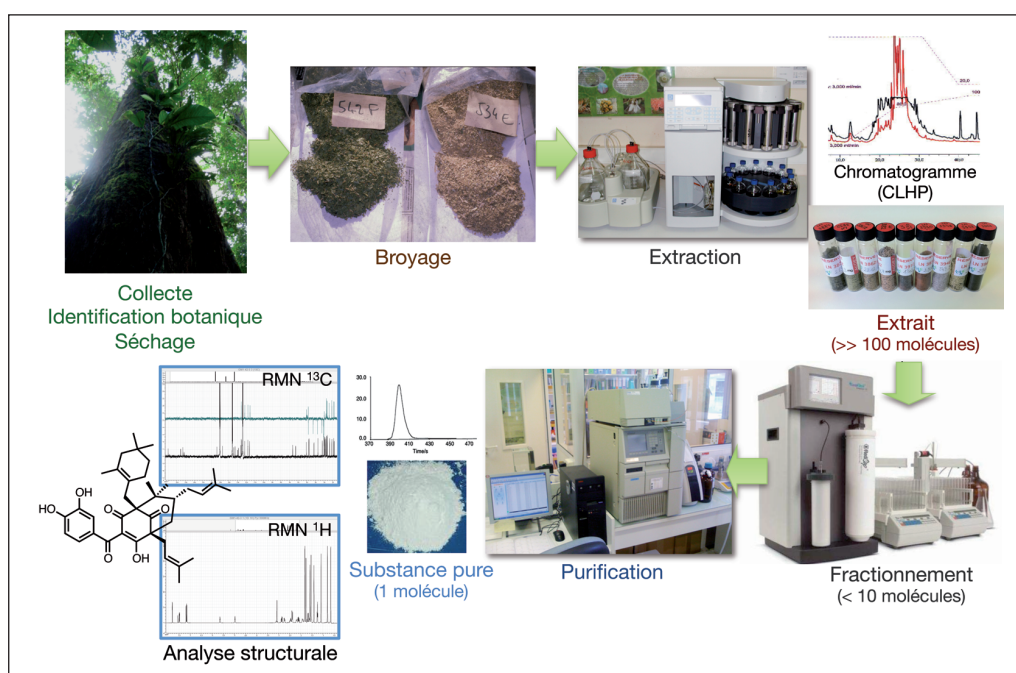


Figure 3 – Les étapes de la plante à la molécule. Source : arbre : Clusiaceae de Guyane (photo G. Marti) ; feuilles et écorces broyées, extraction, extraits de plantes et purification : photos M. Litaudon.

## Comprendre les propriétés des molécules naturelles pour la recherche thérapeutique

Une fois la molécule isolée et sa structure connue, il faut comprendre pourquoi cette molécule est active. L'activité de l'acide salicylique est due à sa structure tridimensionnelle (Figure 4).

Nom : Acide salicylique

Formule brute :  $C_7H_6O_3$

Modèle moléculaire :

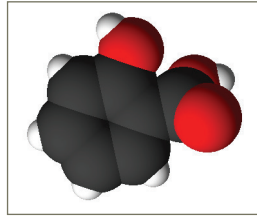


Figure 4 – La structure de l'acide salicylique, © P. Bray.

L'acide salicylique, par sa forme, et sa taille peut se lier à une protéine particulière dans l'organisme pour conduire à un effet biologique, ici la diminution des douleurs et de la fièvre. La molécule bioactive (l'acide salicylique) appelée ligand est comme une clé et la protéine sa serrure (Figure 5).

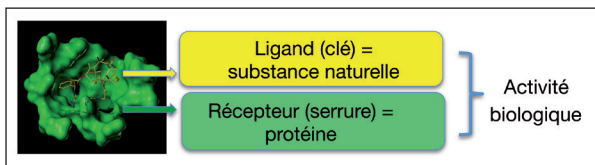
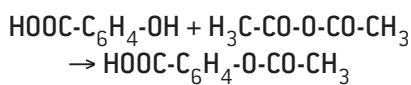


Figure 5 – L'interaction d'un ligand avec son récepteur, modélisation D. Guénard.

## Le développement de l'aspirine

Une fois le mécanisme d'action de la substance naturelle connu, le chimiste essaie de la modifier pour améliorer son action sur l'organisme ; c'est ainsi qu'a été synthétisé l'acide acétylsalicylique également appelé aspirine (Figure 6) en laboratoire selon l'équation-bilan suivante :



Les études de son activité ont alors montré qu'elle présente des propriétés anti-inflammatoires (3).

Nom : Acide acétylsalicylique (aspirine)

Formule brute :  $C_9H_8O_4$

Modèle moléculaire :

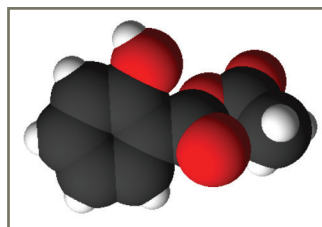


Figure 6 – La structure de l'acide acétylsalicylique ou aspirine, © P. Bray.

## DU TAXOL AU TAXOTÈRE

Bien que le cheminement global (étude phytochimique, étude de l'action sur l'organisme) reste

le même, l'étude du taxol par une approche différente a permis la découverte fortuite d'une nouvelle molécule : le taxotère.

## La découverte

Le taxol est une molécule anticancéreuse, isolée pour la première fois à partir de l'if du Pacifique. Sa découverte provient d'un criblage (test de nombreuses molécules) au National Cancer Institute qui avait mis en place un important programme de recherches de molécules anticancéreuses. À cette fin, 108 000 extraits furent préparés à partir de 35 000 plantes puis évalués pour leur toxicité sur des cellules cancéreuses. Parmi les extraits actifs se trouvait un extrait des écorces d'if du Pacifique. Après purification, on a trouvé le taxol (Figure 7).

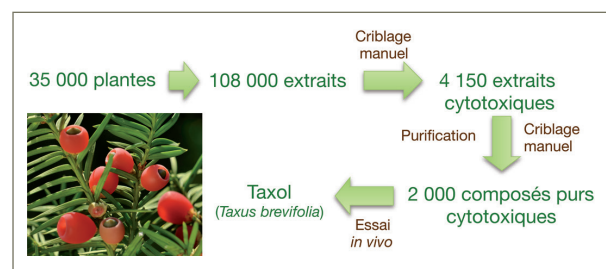


Figure 7 – Découverte du taxol par criblage au cours de la recherche de molécules naturelles anticancéreuses (National Cancer Institute).

## Comment le taxol agit-il ?

L'étude du taxol a conduit à modéliser sa structure en trois dimensions (Figure 8) montrant que les parties I, II et III qui semblent être éloignées dans la formule de la molécule sont en fait très proches dans l'espace. Cette proximité s'avère importante pour expliquer l'activité du taxol, qui peut ainsi se lier à une protéine (4), la tubuline (forme des microtubules, fibres constituant le squelette des cellules). Cette activité provoque l'inhibition de la division cellulaire.

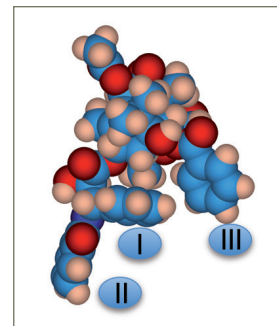


Figure 8 – Modélisation 3D du taxol, d'après Croteau et al. [1998]. Arch. Biochem. Biophys.

## L'extraction : quand écologie et chimie vont de pair

À l'époque où les propriétés du taxol furent découvertes, la question de l'approvisionnement était

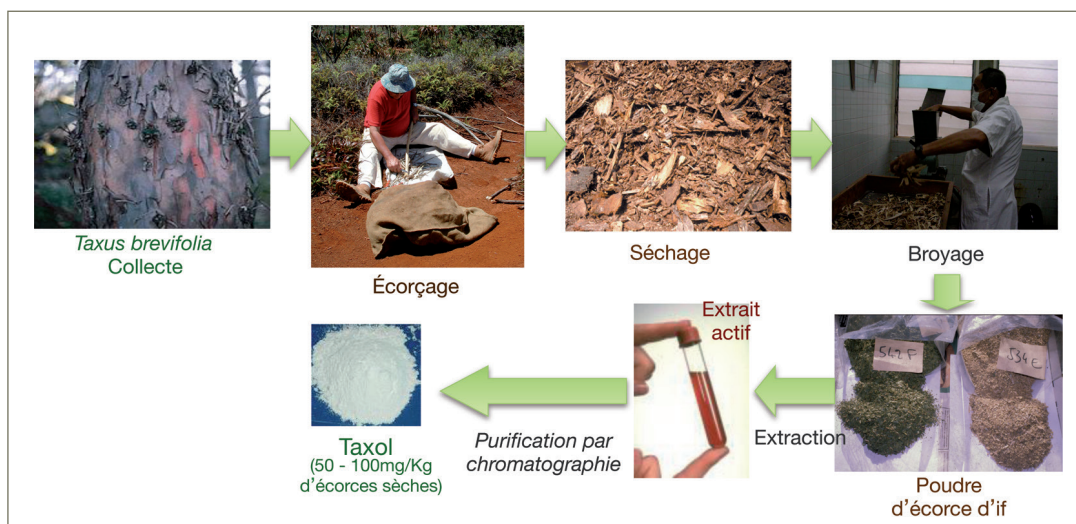


Figure 9 – Extraction et purification du taxol à partir de l'if. Source : écorçage : photo F. Guéritte ; séchage, broyage, poudre : photos M. Litaudon.

problématique car l'if du Pacifique est un arbre protégé, à croissance lente et les quantités de taxol extraites sont très faibles. La méthode d'obtention du taxol étant destructive pour l'if du Pacifique (Figure 9), il fallait trouver une autre solution.

D'où les travaux des chimistes qui ont cherché à le synthétiser en laboratoire. Le choix s'est orienté vers une synthèse dite biomimétique de cette molécule, c'est-à-dire en mimant ce qui est réalisé dans la biosynthèse naturelle [5].

### La solution conduit à la découverte d'une nouvelle substance bioactive

Toute une partie du taxol est trop compliquée à synthétiser pour le chimiste en laboratoire, il a donc

fallu trouver une molécule pouvant servir de base à la synthèse. C'est ainsi qu'à partir des feuilles a été isolé un composé, la 10-désacétylbaccatine III (DAB), de structure légèrement plus simple que le taxol et isolable en quantité beaucoup plus importante (Figure 10). Mais comment passer de cette molécule DAB au taxol ?

Plusieurs transformations successives du DAB (Figure 11) ont conduit à synthétiser le taxol, en produisant d'abord des molécules intermédiaires dont le taxotère.

Au cours de ces travaux de synthèse du taxol, l'activité de toutes les molécules intermédiaires a été évaluée et il s'est avéré que le taxotère possédait

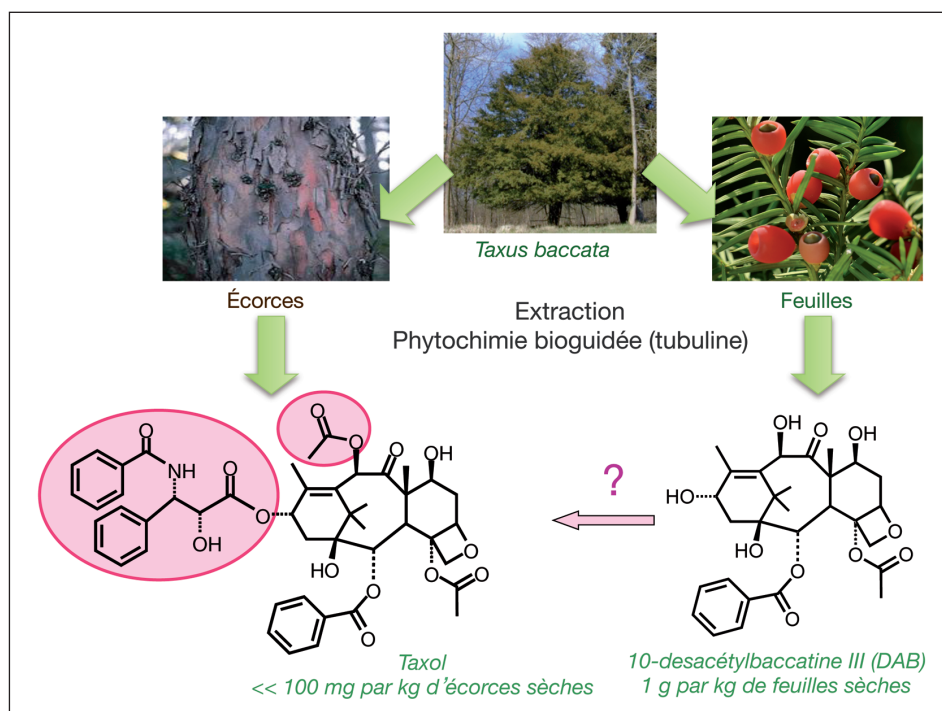


Figure 10 – Réflexions sur la phytochimie du taxol en vue d'une synthèse chimique biomimétique.

LA NATURE, UNE SOURCE INÉPUISABLE D'IDÉES POUR LE CHIMISTE !

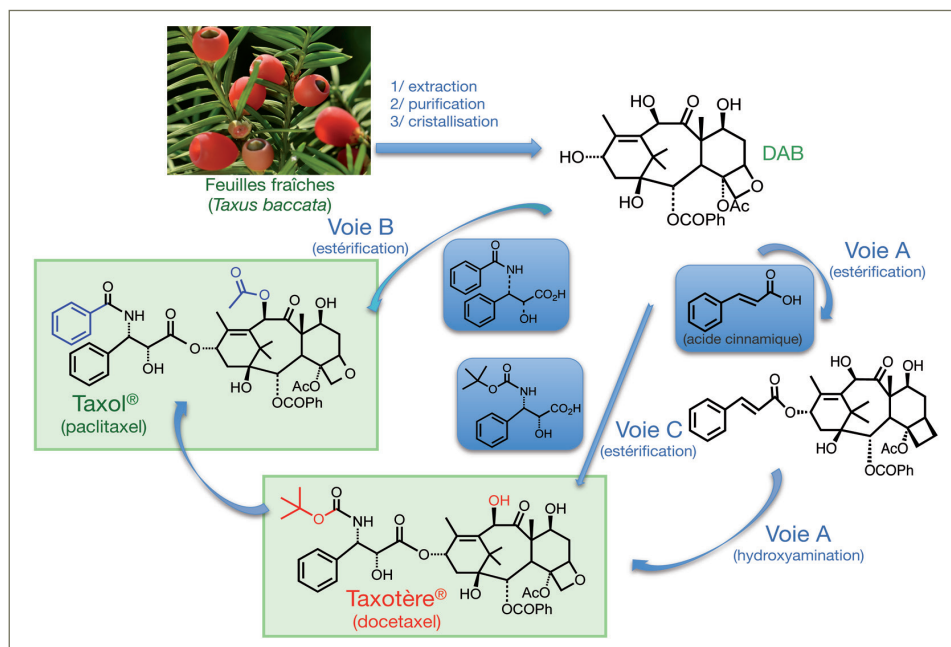


Figure 11 – Voies de synthèse chimique biomimétique du taxol et de son dérivé le taxotère. D'après Potier P., Guénard D., Guéritte F., Produits naturels anticancéreux. La Navelbine® et le Taxotère®. [2003]. L'Act. Chim., 263-264 : 89-92.

également une activité anticancéreuse, plus importante même que celle du taxol.

La trop faible quantité de taxol obtenue par extraction de l'écorce et l'impossibilité d'abattre tous les ifs du Pacifique ont donc conduit à la découverte d'une nouvelle molécule, le taxotère, synthétisée à partir de la DAB obtenue dans de plus grandes quantités, à partir des aiguilles de l'arbre.

Pour conclure, ces deux exemples montrent que la nature est une source d'inspiration pour les chimistes [6]. La biodiversité recèle encore un grand nombre de molécules inconnues à ce jour, offrant un champ de recherche quasi infini. Ce champ de recherche est d'autant plus grand que le chimiste est capable, à partir de structures connues de molécules naturelles, d'en réaliser des synthèses biomimétiques et de les modifier éventuellement pour en optimiser l'activité biologique recherchée. Dans la recherche de médicaments [7], ceci produit ainsi de nouvelles molécules non identifiées dans la nature.

On estime à environ deux cent mille les molécules « offertes » par la nature. Or, le nombre de molécules que l'on pourrait obtenir avec onze atomes, par

exemple, a été évalué à plus de 26 millions et en passant à treize atomes, on monte à 960 millions de molécules. Parmi toutes ces possibilités, certaines pourraient devenir demain des médicaments efficaces contre des maladies comme le cancer ou la maladie d'Alzheimer [8]...

#### POUR EN SAVOIR PLUS

- [1] La nature au labo : la phytochimie (vidéo) <http://www.mediachimie.org/node/347>
- [2] L'aspirine, une origine végétale <http://www.mediachimie.org/node/1244>
- [3] Acide acétylsalicylique et aspirine <http://www.mediachimie.org/node/860>
- [4] La molécule et les maladies : les protéines infectieuses <http://www.mediachimie.org/node/1073>
- [5] Matériaux inorganiques et hybrides bio-inspirés <http://www.mediachimie.org/node/293>
- [6] Un arbre à l'origine d'un anticancéreux (vidéo) <http://www.mediachimie.org/node/624>
- [7] Un exemple d'un médicament extrait d'une substance naturelle : la pervenche de Madagascar <http://www.mediachimie.org/node/558>
- [8] Maladie d'Alzheimer et cibles thérapeutiques : état de l'art <http://www.mediachimie.org/node/1074>

Jean-Claude Bernier, professeur émérite de l'Université de Strasbourg, ancien directeur scientifique des sciences chimiques du CNRS

Patrice Bray, professeur de physique chimie

Monique Savignac, professeur honoraire d'université, spécialité de recherche : synthèse organique

Grégory Syoën, professeur agrégé, chef de projet Mediachimie-Fondation de la maison de la chimie