Des chercheurs du CEA1 et du CNRS2 ont mis au point une **nouvelle méthode** qui permet de **marquer** des **molécules biologiques complexes** dans des **conditions** de **chimie douce** (température et pression proches de l'environnement atmosphérique). Basée sur l'utilisation de **nanocatalyseurs**, cette méthode pourrait permettre de gagner plusieurs mois dans l'**étude** et l'**évaluation pharmacologique de molécules**. Ce résultat est publié en ligne sur le site web de Angewandte Chemie International Edition.

Cette nouvelle méthode de marquage isotopique3 de molécules d'intérêt biologique utilise des nanocatalyseurs de ruthénium. Elle est applicable sur une large variété de produits et présente plusieurs points forts :

• elle se fait en conditions de chimie douce, sans chauffage ni pression extrême, ce qui facilite le marquage de molécules fragiles;

• son champ d'application est large et permet de marquer des motifs récurrents dans des médicaments ou des substances bioactives;

• enfin, elle permet d'incorporer à des endroits précis un grand nombre de deutérium, de façon à marquer sélectivement une fonction ou une partie spécifique de la molécule.

Le marquage isotopique est utilisé pour étudier le devenir in vivo de molécules actives (médicaments, insecticides, conservateurs…). Il s'agit de ''coller'' sur ces molécules une étiquette qui permettra de les détecter de manière sensible, sans dénaturer leur interaction avec leur environnement biologique. Une technique consiste à substituer certains atomes (H, C, F…) de la molécule à étudier par leurs isotopes, radioactifs ou non.

Ainsi, remplacer un ou plusieurs atomes d'hydrogène par du deutérium permet de quantifier une molécule et ses métabolites par spectrométrie de masse. En substituant un atome d'hydrogène par un tritium (radioactif), il devient possible de détecter, à des quantités très inférieures au milliardième de gramme, une molécule dans des fluides biologiques et, par imagerie, sur des coupes tissulaires.

1 CEA-iBiTec-S (Institut de biologie et de technologies de Saclay) & CEA-Iramis (Institut Rayonnement Matière de Saclay)
2 LPCNO, Laboratoire de Physique et Chimie de Nano-Objets (CNRS/INSA Toulouse/Université Toulouse 3 – Paul Sabatier) et -LCC, Laboratoire de Chimie de Coordination (CNRS)
3 Les isotopes sont des atomes dont le noyau possède le même nombre de protons et un nombre différent de neutrons. Ils ont les mêmes propriétés chimiques. Ainsi, l'hydrogène compte trois isotopes : l'hydrogène léger (un proton et pas de neutron), le plus répandu et appelé hydrogène, l'hydrogène lourd ou deutérium (un
proton et un neutron), et le tritium (un proton et deux neutrons). Ce dernier est radioactif.

Deux approches sont possibles pour marquer des molécules au deutérium ou au tritium :
• L'une consiste à construire la molécule en plusieurs étapes en utilisant des briques de base contenant déjà l'isotope ou un précurseur permettant son introduction.
• L'autre fait appel à une réaction de catalyse qui permet de substituer directement un ou plusieurs atomes d'hydrogène précis sur la molécule de départ par son isotope deutérium ou tritium. Cette deuxième approche est la plus intéressante : elle est plus rapide, moins coûteuse et à plus faible impact environnemental.

Dans leur étude publiée dans Angewandte Chemie, les chercheurs du CEA et du CNRS ont considérablement fait progresser la seconde méthode de marquage en utilisant des nanoparticules de ruthénium capables de fixer à leur surface du deutérium. En effet, ces nanoparticules catalysent avec une grande efficacité le marquage au deutérium de molécules d'intérêt biologique. Elles peuvent être mises en oeuvre dans des conditions de chimie douce et pour une large gamme d'applications.

L'efficacité de cette nouvelle méthode a été démontrée par le marquage d'une dizaine de molécules d'intérêt biologique de natures différentes, telles que des antidépresseurs, un vasodilatateur, une hormone humaine, un antitussif ou encore la nicotine.

Dans l'industrie pharmaceutique, cette technique innovante de marquage isotopique est susceptible de faire gagner plusieurs mois dans des études visant le développement de molécules à but thérapeutique. En effet, la large gamme de molécules concernées et la possibilité d'utiliser le tritium gaz comme source d'isotopes devrait permettre un accès rapide à des molécules radiomarquées complexes à coût réduit, ainsi qu'une diminution de la quantité d'effluents radioactifs par rapport aux méthodes classiquement employées. Les chercheurs travaillent désormais à l'utilisation de ces nanocatalyseurs pour le marquage de molécules d'intérêt biologique comportant d'autres types de fonctions chimiques.

Référence de la publication :
"Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles", Grégory Pieters, Céline Taglang, Eric Bonnefille, Torsten Gutmann, Céline Puente, Jean-Claude Berthet, Christophe Dugave, Bruno Chaudret and Bernard Rousseau, Angewandte Chemie, DOI:
10.1002/anie.201307930 – novembre 2013