

Des enzymes aux nouveaux biocatalyseurs

Vers le développement de nouvelles approches thérapeutiques

Alain Friboulet

Abstract

From enzymes to new biocatalysts: towards new therapeutic strategies

The variety of uses of enzymes in medicine is potentially immense although, at present, the number of applications is relatively small. This can be mainly explained by the capacity of the body to develop defensive responses to foreign enzymes resulting in their inactivation or removal. In the two last decades, alternative approaches have been proposed to produce new biocatalysts mimicking enzyme activities. The results obtained with abzymes, ribozymes and molecular imprints are presented and discussed in this review.

Mots-clés

Enzyme, abzyme, ribozyme, empreinte moléculaire, biocatalyseur.

Key-words

Enzyme, abzyme, ribozyme, molecular imprinting, biocatalyst.

Les enzymes sont des protéines qui allient la capacité de reconnaître très spécifiquement des molécules au pouvoir de catalyser très efficacement leur transformation en des composés utiles au métabolisme des organismes vivants. Leur propriété de « turnover », c'est-à-dire la capacité pour une même molécule enzymatique de catalyser un nombre considérable de fois la même réaction, a fait des enzymes des outils de choix dans le secteur des biotechnologies, pour la synthèse de composés stéréospécifiques dans l'industrie pharmaceutique, pour les transformations de produits en agro-industrie ou dans le domaine analytique.

Cependant, malgré le potentiel que représentent ces biomolécules pour une utilisation en médecine, que ce soit pour la transformation d'un métabolite toxique pour l'organisme, pour la supplémentation dans les cas de déficiences enzymatiques d'origine génétique, pour l'hydrolyse ciblée de protéines virales ou pour l'activation *in situ* de composés ayant pour objet de tuer spécifiquement certaines cellules, le nombre d'utilisations thérapeutiques d'enzymes reste relativement restreint. Ce faible nombre d'applications des enzymes s'explique principalement par la capacité de l'organisme à se défendre contre toute intrusion de biomolécule étrangère. La réponse physiologique de l'organisme à l'administration d'une enzyme exogène est de produire des anticorps spécifiques contre elle pour la piéger et l'inactiver. Cette capacité à produire des anticorps contre une molécule donnée est ensuite acquise par l'organisme pour une très longue période ; c'est la base de l'immunité acquise. Un autre problème à l'utilisation thérapeutique d'enzymes réside dans le temps de demi-vie des enzymes injectées dans le sérum d'un patient, indépendamment de la réponse immunitaire, qui dépend notamment de l'état de glycosylation de la protéine.

Vers la conception de nouveaux biocatalyseurs à activités enzymatiques

L'idée de créer de nouveaux biocatalyseurs mimant les propriétés fonctionnelles des enzymes, mais échappant au

Glossaire

Anticorps monoclonaux

Anticorps produits par un « clone » de cellules, c'est-à-dire des cellules toutes issues de la même cellule-mère spécialisée du système immunitaire (lymphocyte B). Ces anticorps sont donc tous identiques.

Méthode de « bait and swich »

Méthode d'induction d'anticorps catalytiques qui ajoute à la complémentarité de l'état de transition une complémentarité de charge. Par exemple, en utilisant un antigène porteur d'une charge positive, le site de liaison de l'anticorps devra posséder un résidu acide aminé présentant une charge négative nette à pH physiologique (acide glutamique ou acide aspartique).

Réaction de Diels-Alder

Réaction très utilisée en synthèse organique industrielle qui permet de produire des hydrocarbures cycliques par addition d'un composé diénique sur une molécule diénophile.

Ribozyme

Molécule d'acide ribonucléique (ARN) capable d'activité catalytique sur elle-même (auto-excision) ou sur une autre molécule.

Synthèse de novo (de catalyseurs)

Pour les biochimistes, *de novo* signifie que la production des biocatalyseurs se fait en ne prenant pas comme base de départ une structure déjà connue naturellement pour effectuer un type de réaction, ou de façon plus générale en n'essayant pas de reproduire une solution d'arrangement catalytique sélectionné par la nature au cours de l'évolution.

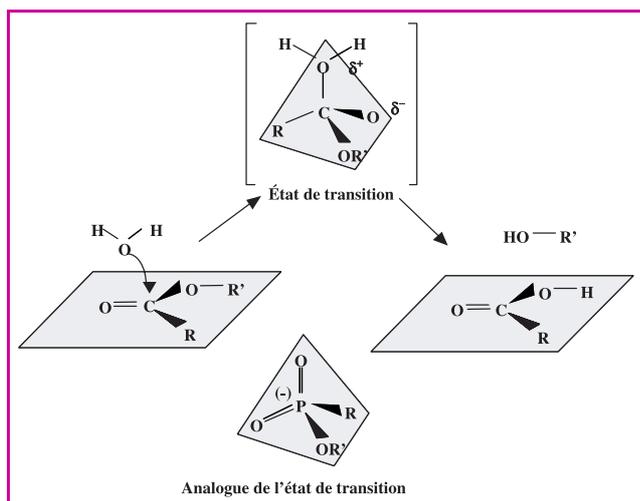


Figure 1 - Exemple de l'hydrolyse d'une liaison ester.

C'est une réaction de transfert d'un groupement acyle vers l'eau. La réaction fait intervenir le passage d'un carbone plan sp^2 à un carbone tétraédrique sp^3 . Pauling proposa que les enzymes à activité estérase accélèrent cette réaction par abaissement de la barrière énergétique, en reconnaissant plus spécifiquement la structure tétraédrique de l'état de transition. Jencks proposa de synthétiser des analogues stables de cet état de transition en remplaçant l'atome de carbone par un atome de phosphore.

moins partiellement aux contraintes liées à la structure et à l'origine de ces enzymes, a été proposée. En fait, les différentes démarches décrites dans cette revue reposent toutes sur les travaux pionniers de Linus Pauling [1]. Dans les années 40, Pauling proposa qu'une enzyme accélère une réaction chimique en abaissant la barrière énergétique par liaison préférentielle à l'état de transition plutôt qu'à la molécule de substrat dans son état énergétique de base (figure 1). Il suggéra à la même période l'idée totalement novatrice qu'un anticorps dirigé contre l'état de transition d'une réaction serait capable de catalyser la réaction correspondante. Ces états de transition ont par définition une durée de demi-vie extrêmement courte, rendant impossible la validation de cette hypothèse. Vingt ans plus tard, William Jencks proposa de mimer la structure des états de transition en synthétisant des analogues stables [2]. Par exemple, en remplaçant l'atome de carbone impliqué dans une liaison ester par un atome de phosphore, il devient possible d'obtenir un analogue stable, mimant la structure tétraédrique du carbone pendant l'état de transition de l'ouverture de la liaison ester, et présentant une répartition des charges électriques sur l'atome d'oxygène semblable à l'état de transition. Jencks proposa que tout composé possédant un site complémentaire de cet analogue de l'état de transition serait capable de catalyser la réaction d'hydrolyse de la liaison correspondante.

Cette hypothèse devait rester encore une vingtaine d'années une simple proposition intellectuelle, avant que les premiers résultats expérimentaux ne soient publiés.

Les abzymes ou anticorps catalytiques

La genèse d'abzyme (terme résultant de la contraction de antibody, ab, et enzyme) a pour objectif de faire exprimer au sein d'une même protéine les fonctions naturellement présentes sur deux entités protéiques distinctes, les anticorps et les enzymes. Les anticorps sont des protéines produites par le système immunitaire des mammifères en réponse à l'intrusion dans l'organisme de tout agent exogène

appelé antigène. La structure du site de fixation des anticorps produits contre un antigène évolue au court de la réponse immunitaire pour atteindre une très grande spécificité et une très grande affinité. Potentiellement, le système immunitaire d'un individu est capable de produire jusqu'à 10^{12} anticorps de spécificités différentes.

Le concept d'anticorps catalytiques est donc né de l'application des propositions de Pauling et de Jencks, mais aussi du développement des techniques pour la production d'anticorps monoclonaux. En effet, en réponse à l'injection d'un antigène, un individu produit un certain nombre d'anticorps spécifiques qui sont mélangés dans le sérum aux anticorps propres à l'individu. La technique de préparation d'anticorps monoclonaux proposée pour immortaliser et séparer les différents clones cellulaires produisant un seul type d'anticorps [3] a conduit à l'obtention de préparations pures d'anticorps, permettant ainsi leur caractérisation.

Les premières abzymes furent obtenues simultanément en 1986 par les équipes de R. Lerner et de P. Schultz [4-5] en immunisant des souris avec des analogues d'états de transition. Ces abzymes catalysaient l'hydrolyse de liaisons chimiques simples, esters et carbonates. Si ces premiers anticorps catalytiques présentaient une accélération de la vitesse de réaction extrêmement faible par rapport à celles obtenues avec des enzymes, ils se comportaient néanmoins comme de vraies enzymes, par rapport à leur spécificité, leur stéréospécificité, leurs cinétiques de saturation ou leur inhibition compétitive par l'analogue de l'état de transition. Depuis ces travaux, plus de 100 réactions d'hydrolyse, de synthèse ou d'isomérisation, catalysées par des anticorps ont été décrites, en utilisant simplement des analogues de l'état de transition ou en développant des méthodes plus sophistiquées [6]. Ainsi, la méthode de « bait and switch » utilise des analogues de l'état de transition porteurs de groupements ioniques permettant d'induire une charge complémentaire dans le site actif de l'anticorps. L'immunisation réactive utilise des analogues de l'état de transition réagissant avec des acides aminés dont la présence est nécessaire à une activité catalytique donnée, et l'approche du puits en tropique a pour but de créer un site actif dans lequel la flexibilité de la molécule à transformer est contrainte. L'ensemble de ces approches a abouti à l'obtention d'anticorps catalytiques très spécifiques dont l'activité est de plus en plus efficace.

Si l'approche initiale dans la genèse d'anticorps catalytiques avait essentiellement pour objet de produire des biocatalyseurs utilisables en synthèse organique, l'évolution dans ce domaine tend actuellement vers une approche plus biologique, avec le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Cette évolution est en partie liée à la découverte d'anticorps catalytiques naturels présents dans certaines pathologies et capables d'hydrolyser des peptides et protéines [7] ou l'ADN [8]. Elle est également liée à la démonstration que le système immunitaire est capable de produire naturellement des anticorps mimant la structure et l'activité catalytique d'enzymes naturelles [9], ou de générer des anticorps capables d'hydrolyser des protéines injectées de façon répétitive à un malade [10].

De nombreuses applications thérapeutiques ont été proposées pour les abzymes, comme par exemple la possibilité de faire produire par le système immunitaire d'un malade souffrant d'une déficience enzymatique son propre médicament, à savoir des anticorps possédant l'activité enzymatique manquante. Cependant, dans l'état actuel des recherches, deux approches principales sont en

développement. La première consiste à utiliser des anticorps catalytiques pour détoxifier l'organisme. L'application la plus avancée est l'utilisation d'abzymes catalysant l'hydrolyse de la cocaïne pour traiter les patients en overdose, mais aussi pour permettre de traiter les problèmes d'addiction en dégradant la cocaïne en produits non toxiques [11]. D'autres travaux portent également sur l'utilisation d'anticorps catalytiques dégradant des composés organophosphorés neurotoxiques. L'autre application principale consiste en l'activation ciblée de molécules cytotoxiques pour le traitement de cellules tumorales. La stratégie de l'ADAPT (« antibody directed abzyme prodrug therapy ») consiste à construire des anticorps bi-spécifiques, une moitié reconnaissant spécifiquement des marqueurs présents à la surface de cellules tumorales, l'autre moitié possédant une activité catalytique naturellement absente dans l'organisme, mais capable d'activer une molécule non toxique en molécule cytotoxique au contact de la cellule tumorale (figure 2). Un anticorps capable de catalyser une réaction séquentielle rétro-aldol/rétro-Michael a permis de démontrer la faisabilité de cette approche *in vivo* sur des souris modèles atteintes naturellement de tumeurs malignes du système nerveux sympathique (neuroblastomes) [12]. Si l'utilisation d'anticorps de souris pose les problèmes rencontrés dans l'utilisation d'enzymes exogènes, les progrès faits dans l'humanisation de ces anticorps devraient permettre de lever cet obstacle. D'autre part, les avancées faites dans le domaine de l'ingénierie des anticorps permettent de n'exprimer de façon fonctionnelle que la partie de l'anticorps impliquée dans la fonction recherchée.

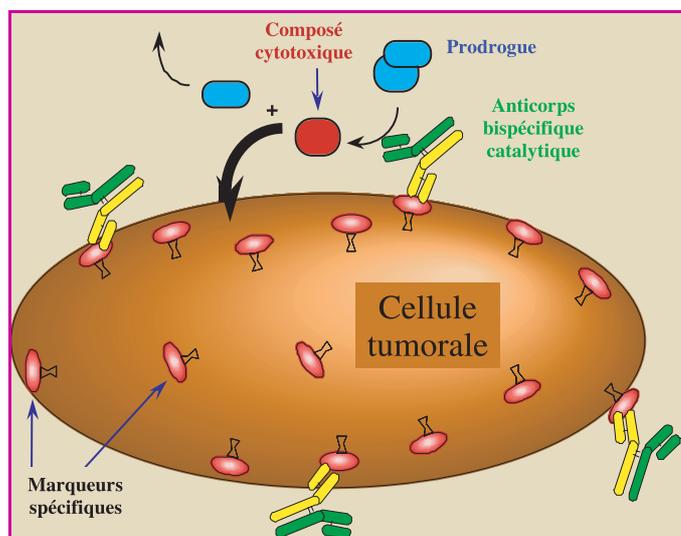


Figure 2 - Stratégie de l'ADAPT.

L'anticorps bi-spécifique, avec une moitié reconnaissant spécifiquement des marqueurs tumoraux et l'autre moitié possédant une activité catalytique, catalyse la transformation de molécules cytotoxiques masquées en molécules actives au contact de la cellule.

D'autres applications, à plus long terme, sont étudiées dans de nombreux laboratoires. L'une des plus ambitieuses consiste en l'élaboration de vaccins « catalytiques », c'est-à-dire induisant l'apparition d'anticorps catalytiques spécifiques, capables par exemple d'hydrolyser certaines protéines virales impliquées dans la fixation d'un virus sur les récepteurs cellulaires. La capacité de turnover de ces anticorps leur conférerait une efficacité largement accrue par rapport aux anticorps classiques.

Les ribosomes ou ARN catalytiques

On a longtemps cru que seules les protéines pouvaient être porteuses d'activité enzymatique. Les travaux pionniers de S. Altman et T. Cech ont bouleversé les idées tant sur la nature des molécules capables de catalyser les réactions chimiques que sur l'élucidation des mécanismes à l'origine de la vie. Les acides ribonucléiques (ARN) sont des molécules formées d'un enchaînement précis de nucléotides servant à transférer les instructions génétiques inscrites dans l'ADN du noyau vers le cytoplasme, et ainsi permettre la synthèse des protéines correspondantes. Il existe différents types d'ARN (messager, de transfert, ribosomal) qui tous ont un rôle particulier dans le processus complexe de la synthèse des protéines. Les travaux pour lesquels le prix Nobel de chimie leur a été attribué en 1989 ont permis à Altman de démontrer que la Rnase P est une enzyme constituée d'une partie protéique et d'une partie acide ribonucléique et que c'est l'ARN qui catalyse de manière très spécifique la coupure d'autres ARN [13]. Parallèlement, Cech, en étudiant la maturation de l'ARN ribosomal du protozoaire *Tetrahymena thermophilus*, montrait qu'une séquence excédentaire (intron) de la forme précurseur de l'ARN peut s'auto-exciser et assurer la ligature des extrémités adjacentes en absence de toute protéine [14] (figure 3). Ce phénomène d'auto-excision et de ligature a été retrouvé avec différents types d'ARN chez plusieurs espèces. Cependant, ces ARN ne catalysent qu'une fois leur réaction spécifique et ne sont donc pas de véritables

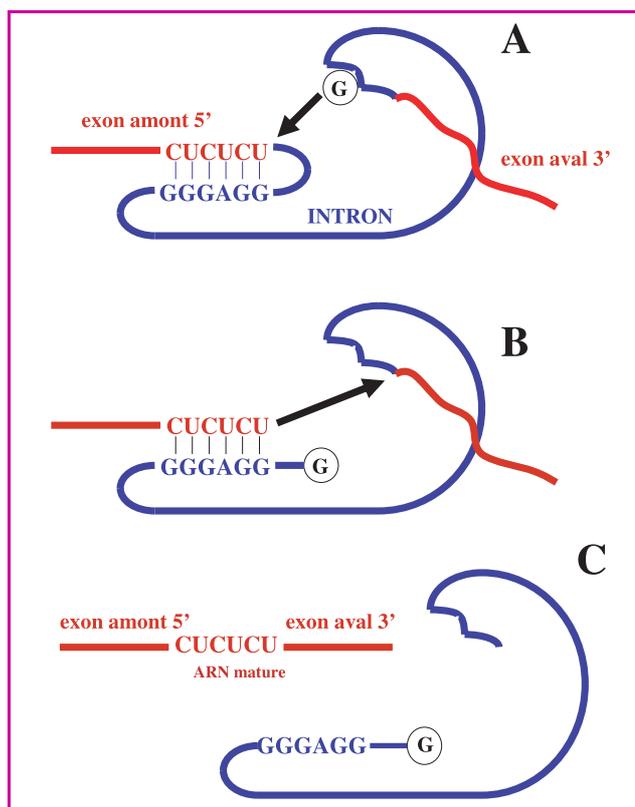


Figure 3 - Ribozyme de *Tetrahymena thermophila*.

Pour être fonctionnels, certains ARN doivent exciser une partie excédentaire (intron) et ligaturer les deux parties fonctionnelles (exons). Certains introns peuvent catalyser leur excision. Le site de coupure est reconnu par une séquence-guide. A : une molécule de guanosine (G) clive la liaison intron/exon située en amont. B : la guanosine est transférée sur l'extrémité amont de l'intron ; l'extrémité libre de l'exon réagit avec l'autre liaison intron/exon. C : les deux exons sont ligaturés pour donner l'ARN mature.

enzymes. Grâce à l'étude des mécanismes impliqués dans la catalyse et à l'étude structurale des ribozymes naturels, des ribozymes synthétiques ont été conçus qui se comportent comme de véritables endoribonucléases en agissant spécifiquement sur des ARN substrats, sans être eux-mêmes modifiés. De nombreux travaux réalisés ont permis de concevoir de véritables enzymes à ARN, capables d'hydrolyser d'autres molécules d'ARN ou au contraire de ligaturer successivement et spécifiquement des fragments d'ARN (ARN polymérases).

Ces ARN catalytiques ont rapidement soulevé un vif intérêt en raison de leurs nombreuses applications potentielles. Dans le domaine médical, divers systèmes sont en cours d'expérimentation. Ainsi les ARN de différents virus, en particulier du virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou du VIH, ont été choisis comme cibles pour le développement de ribozymes spécifiques capables d'inhiber leur réplication. Dans ces trois cas, des résultats significatifs ont été obtenus *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines infectées. Deux autres développements, actuellement en phase II d'essai clinique, portent sur le traitement du cancer du sein et du colon. La cible choisie dans ce cas est l'ARN messager (ARNm) codant pour un récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire ou l'ARNm codant pour le récepteur type 2 de facteur de croissance épidermique. Des essais *in vitro* portant sur de nombreux autres ARN cibles impliqués dans des pathologies sont actuellement en cours.

À côté des stratégies visant à détruire des molécules d'ARN indésirables, une autre approche a été développée dans le but de réparer des ARN mutés. Des ribozymes ont pu être synthétisés pour couper en amont d'une mutation et remplacer l'extrémité mutée par un exon portant l'information correcte, restaurant ainsi l'information génétique sauvage (figure 4). Des essais *in vitro* ont porté sur la réparation d'ARN mutés de la protéine kinase impliqués dans la dystrophie musculaire myotonique, une maladie génétique dégénérative des cellules musculaires, ou de la protéine p53, protéine humaine présente dans le noyau des cellules qui se comporte naturellement en suppresseur de tumeur en induisant la mort cellulaire en réponse à un stress cellulaire (exposition aux agents endommageant l'ADN, hypoxie, déficit en nucléotides...). Le gène de la protéine p53 présente un taux de mutations élevé dans de très nombreux cancers.

Enfin, il est possible de rechercher de nouvelles activités catalytiques en partant de bibliothèques combinatoires

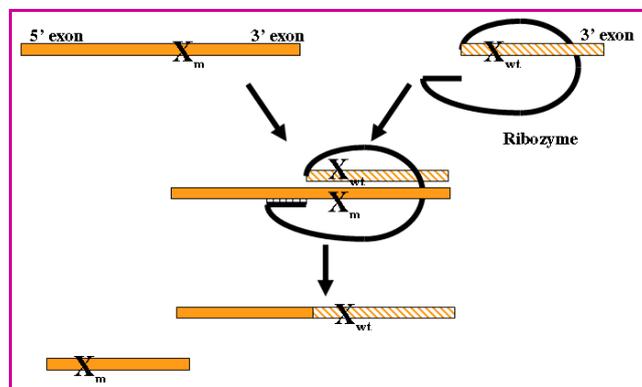


Figure 4 - Correction d'un ARNm muté par un ribozyme. L'ARN muté est clivé en amont de la mutation (X_m ; m = mutation) et le fragment 3' est remplacé par un exon portant la séquence sauvage (X_{wt} ; wt = wild type) pour redonner un ARN fonctionnel.

d'ARN. L'utilisation d'analogues d'état de transition pour le criblage de ces ARN a permis d'isoler quelques ribozymes agissant sur des substrats ARN et non ARN et possédant des activités catalytiques diverses, comme la réaction de Diels-Alder, la formation de liaisons glycosydiques ou amides, ou des réactions d'alkylation et d'acylation [15].

Vers de nouveaux biocatalyseurs synthétiques

Les développements de la chimie supramoléculaire et de la chimie des polymères ont permis de concevoir des molécules ou des polymères capables de reconnaissance spécifique vis-à-vis de composés biologiques, mais permettent aussi d'entrevoir la synthèse *de novo* de catalyseurs doués de propriétés proches de celles des enzymes. Ainsi, la technique de synthèse d'empreintes moléculaires (« molecular imprinting ») qui permet de générer des sites de reconnaissance très spécifiques au sein d'un polymère synthétique a été proposée par Wulff et coll. en 1972 [16] et développée par le groupe de Mosbach [17]. Le concept permettant l'impression moléculaire repose sur la constitution d'une matrice polymérique, assemblée autour d'une molécule servant de gabarit (figure 5). Après élimination de la molécule cible, des sites de reconnaissance spécifiques, complémentaires en termes de forme et de fonctionnalité, sont créés au sein de la matrice. La fixation de monomères fonctionnels à la molécule gabarit, ou dans le site de fixation après son élimination, peut être réalisée par liaison covalente ou interactions non covalentes, permettant une très grande flexibilité dans le choix des monomères et le type de molécule cible qui peut être reconnue. Des polymères qui reconnaissent des composés aussi différents que des sucres, des peptides, des nucléotides, des protéines, des cristaux, et même des cellules entières, ont pu être produits [18]. La caractéristique générale de l'ensemble de ces polymères récepteurs est leur très grande sélectivité, ainsi que leur très forte affinité pour les molécules cibles, avec des valeurs comparables à celles des anticorps.

L'idée d'utiliser la même démarche que celle permettant de générer des anticorps catalytiques, à savoir l'utilisation d'analogues d'état de transition comme molécules cibles, a donc tout naturellement été avancée. Par cette approche, différentes réactions ont pu être catalysées par des polymères imprimés, dont des réactions de formation de liaison carbone-carbone, la réaction de Diels-Alder, des réactions de décarboxylation ou des réactions de type aldolase. Un exemple intéressant est la synthèse de polymères imprimés dans lequel a été induite la présence de groupements hydroxyle, imidazole et carboxylate dans le site de reconnaissance, mimant la triade catalytique sérine-histidine-acide aspartique présente dans de nombreuses enzymes naturelles à activité estérase et protéase.

Si les résultats obtenus à ce jour avec des polymères synthétiques sont encore très loin en termes d'efficacité catalytique des catalyseurs biologiques, les progrès faits dans ce domaine laissent entrevoir la possibilité d'obtenir des composés utilisables non seulement en synthèse organique, où des conditions extrêmes de pression, température et pH rendent l'utilisation d'enzymes difficile, mais également dans le domaine analytique ou médical, où la grande stabilité de ces polymères apporterait des outils utiles à certaines utilisations spécifiques. Ainsi, des « anticorps plastiques » ont été proposés pour le développement de dosages cliniques utilisables sur de très

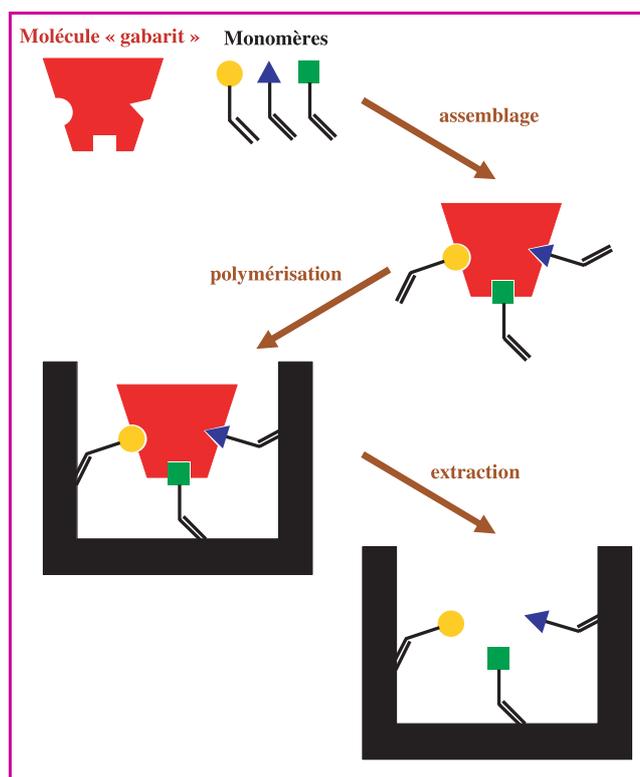


Figure 5 - Stratégie de synthèse de polymères à empreinte moléculaire.

La molécule « gabarit » est incubée avec des monomères choisis pour interagir avec des fonctionnalités spécifiques de la molécule. Le complexe gabarit-monomère est formé par associations covalentes ou non covalentes. Le complexe est polymérisé par un excès de monomères. La molécule « gabarit » est ensuite éliminée afin de libérer les empreintes fonctionnelles créées dans le polymère.

longues périodes et hors des laboratoires. L'addition à ces propriétés de reconnaissance d'une activité catalytique stable dans des polymères imprimés permettrait le développement de biocapteurs moins sensibles aux conditions d'utilisation que ceux produits actuellement avec des enzymes. D'autre part, par couplage à des biomatériaux, la grande stabilité de ces biocatalyseurs permet d'envisager la réalisation d'« implants catalytiques » afin de remplacer des activités enzymatiques déficientes.

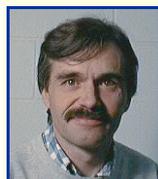
Conclusion

Depuis une vingtaine d'années, différentes stratégies ont été développées pour produire des nouveaux biocatalyseurs mimant l'activité catalytique d'enzymes ou possédant des activités pour lesquelles on ne connaît pas d'enzyme. Si ces approches n'ont pas encore débouché sur de réelles applications thérapeutiques, des stratégies originales ont été

proposées, dont on peut attendre dans un futur plus ou moins proche de nouveaux outils permettant de lever les limitations liées à l'utilisation des enzymes, et mieux exploiter ainsi les propriétés de la fonction biocatalytique dans le domaine médical.

Références

- [1] Pauling L., Molecular architecture and biological reactions, *Chem. Eng. News*, **1946**, 24, p. 1375.
- [2] Jencks W., *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Mc Graw-Hill, New York, **1969**.
- [3] Köhler G., Milstein C., Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature*, **1975**, 256, p. 495.
- [4] Tramontano A., Janda K.D., Lerner R.A., Catalytic antibodies, *Science*, **1986**, 234, p. 1566.
- [5] Pollack S.J., Jacobs J.W., Schultz P.G., Selective chemical catalysis by an antibody, *Science*, **1986**, 234, p. 1570.
- [6] Blackburn G.M., Garçon A., Catalytic antibodies, *Biotechnology vol. 8B*, D.R. Kelly, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p. 403.
- [7] Paul S., Volle D.J., Beach C.M., Johnson D.R., Powell M.J., Massey R.J., Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibody, *Science*, **1989**, 244, p. 1158.
- [8] Shuster A.M., Gololobov G.V., Kvashuk O.A., Bogomolova A.E., Smirnov I.V., Gabibov A.G., DNA hydrolyzing autoantibodies, *Science*, **1992**, 256, p. 665.
- [9] Kolesnikov A.V., Kozyr A.V., Alexandrova E.A., Koralewski F., Demin A.V., Titov M.I., Avale B., Tramontano A., Paul S., Thomas D., Gabibov A.G., Friboulet A., Enzyme mimicry by the antiidiotypic antibody approach, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, 97, p. 13526.
- [10] Lacroix-Desmazes S., Moreau A., Sooryanarayana, Bonnemain C., Stieljes N., Pashov A., Sultan Y., Hoebeke J., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V., Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia, *Nature Med.*, **1999**, 5, p. 1044.
- [11] Deng S.X., de Prada P., Landry D.W., Anticocaine catalytic antibodies, *J. Immunol. Methods*, **2002**, 269, p. 299.
- [12] Shabat D., Lode H.N., Pertl U., Reisfeld R.A., Rader C., Lerner R.A., Barbas C.F., *In vivo* activity in a catalytic antibody-prodrug system: antibody catalyzed etoposide prodrug activation for selective chemotherapy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, 98, p. 7528.
- [13] Guerrier-Takada C., Gardinier K., Marsh T., Pace N., Altman S., The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme, *Cell*, **1983**, 35, p. 849.
- [14] Zaug A.J., Cech T.R., The intervening sequence RNA of *Tetrahymena* is an enzyme, *Science*, **1986**, 231, p. 470.
- [15] Jäschke A., Seelig B., Evolution of DNA and RNA as catalysts for chemical reactions, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2000**, 4, p. 257.
- [16] Wulff G., Sharan A., Zabrocki K., Enzyme-analogue built polymers and their use for the resolution of race mates, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 14, p. 4239.
- [17] Mosbach K., Molecular imprinting, *Trends Biochem. Sci.*, **1994**, 19, p. 9.
- [18] Haupt K., Fradet A., Polymères à empreintes moléculaires. Principes et applications, *L'Act. Chim.*, **2001**, 4, p. 23.



Alain Friboulet

est directeur de recherche CNRS au Laboratoire Génie enzymatique et cellulaire de Compiègne*.

* Génie enzymatique et cellulaire, UMR 6022 CNRS, Université de Technologie de Compiègne, BP 20529, 60205 Compiègne Cedex.
Tél. : 03 44 23 44 13. Fax : 03 44 20 39 10.
Courriel : alain.friboulet@utc.fr

Retrouvez la SFC et L'Actualité Chimique sur la toile

<http://www.sfc.fr>