



Les médicaments

Où et comment agissent-ils ?

I Différents types de médicaments

On peut classer les médicaments en fonction du type de molécule sur laquelle celui-ci va agir.

► **Médicaments dont la cible est un lipide**

Il existe très peu de médicaments de ce type. Leur principale action est de désorganiser la membrane cellulaire.

► **Médicaments dont la cible est un glucide**

On pensait que la principale fonction des glucides était structurale (cellulose, amidon) ou énergétique (glycogène). Mais aujourd'hui, on sait qu'ils forment la majeure partie des récepteurs cellulaires.

Ces récepteurs permettent à la cellule de s'identifier par rapport aux autres (détection immunologique), de répondre à certaines hormones (récepteur de l'insuline ...) et peuvent aussi servir de porte d'entrée aux virus. On essaie donc de fabriquer des médicaments de ce type pour empêcher l'entrée des virus dans les cellules.

► **Médicaments dont la cible est une protéine**

Les protéines jouant quasiment tous les rôles dans l'organisme (structure, métabolisme, messenger, etc ...), la majorité des médicaments ciblent une protéine.

► **Médicaments dont la cible est un acide nucléique**

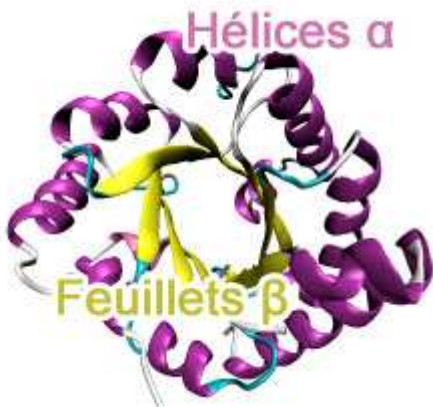
Il existe aussi beaucoup de médicaments prenant pour cible un acide nucléique.

Lys-Val-Phe-Gly-Arg-Cys-Glu-Leu-Ala-Ala-10
Ala-Met-Lys-Arg-His-Gly-Leu-Asp-Asn-Tyr-20
Arg-Gly-Tyr-Ser-Leu-Gly-Asn-Trp-Val-Cys-30
Ala-Ala-Lys-Phe-Glu-Ser-Asn-Phe-Asn-Ser-40
Gln-Ala-Thr-Asn-Arg-Asn-Thr-Asp-Gly-Ser-50
Thr-Asp-Tyr-Gly-Val-Leu-Gln-Ile-Asn-Ser-60
Arg-Trp-Tip-Cys-Asn-Asp-Gly-Arg-Thr-Pro-70
Gly-Ser-Arg-Asn-Leu-Cys-Asn-Ile-Pro-Cys-80
Ser-Ala-Leu-Gln-Ser-Ser-Asp-Ile-Thr-Ala-90
Thr-Ala-Asn-Cys-Ala-Lys-Lys-Ile-Val-Ser-100
Asp-Gly-Asp-Gly-Met-Asn-Ala-Trp-Val-Ala-110
Trp-Arg-Lys-His-Cys-Lys-Gly-Thr-Asp-Val-120
Arg-Val-Trp-Ile-Lys-Gly-Cys-Arg-Leu 129

II Médicaments ciblant les enzymes

Structure primaire du lysozyme

A. Rappels - structure d'une protéine



Une protéine est un enchaînement d'acides aminés, liés par des liaisons peptidiques (liaisons amides). Il existe 20 acides aminés protéinogènes. Cet ensemble définit sa structure primaire.

Certaines régions s'organisent en microstructures ordonnées, appelées structures secondaires. On trouve principalement des hélices α et des feuillets β .

Enfin la protéine acquiert une certaine organisation dans l'espace, sa structure tertiaire. Elle acquiert sa conformation, selon un repliement précis.

Les différentes interactions entre les chaînes latérales des acides aminés sont à l'origine (entre autres) du repliement. Les principales interactions sont :

- ➔ **Liaisons covalentes** : il se forme des ponts disulfures entre les résidus Cystéine. Cette liaison est la plus forte, elle impose une forme à la protéine.
- ➔ **Liaisons ioniques** : entre les résidus ionisés, par exemple entre les résidus Aspartate et Lysine.
- ➔ **Liaisons hydrogènes et liaisons de Van der Waals** : bien que peu énergétiques, elles sont excessivement nombreuses. Ces liaisons sont très importantes pour déterminer la position d'un acide aminé ; par exemple un résidu Sérine se trouvera plutôt en périphérie, tandis qu'un résidu Phénylalanine se trouvera au cœur.

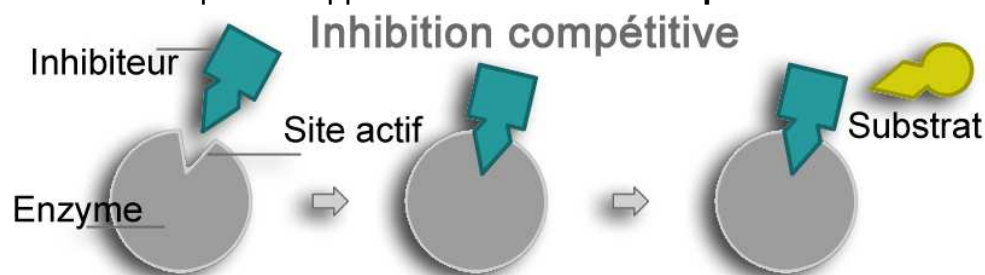
Sa structure est responsable de sa fonction.

B. Interactions entre le médicament et une enzyme

Une **enzyme** est une protéine particulière catalysant une réaction de l'organisme (métabolisme, digestion, etc ...). Elle est spécifique d'une réaction et d'un substrat. Sans elles aucune réaction en se déroulerait dans l'organisme, elles seraient cinétiquement trop lentes.

Les enzymes possèdent un **site actif**, où le substrat vient se fixer pour y subir une transformation. La fixation et la transformation sont dues à des interactions entre le substrat et les acides aminés du site actif.

Afin d'inhiber une enzyme, il est possible de produire une molécule ressemblant au substrat, de manière à s'insérer dans le site actif, mais sans être transformé. C'est ce que l'on appelle une **inhibition compétitive**.



Ex : l'**AZT** entre en compétition avec la molécule de TTP, une molécule dont la rétrotranscriptase a besoin pour répliquer le génome viral. C'est donc un antiviral contre les rétrovirus.

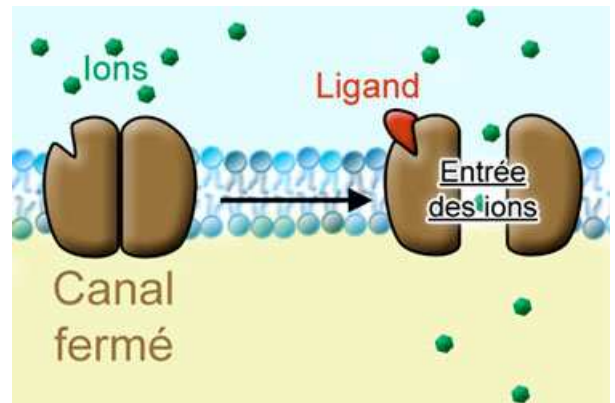
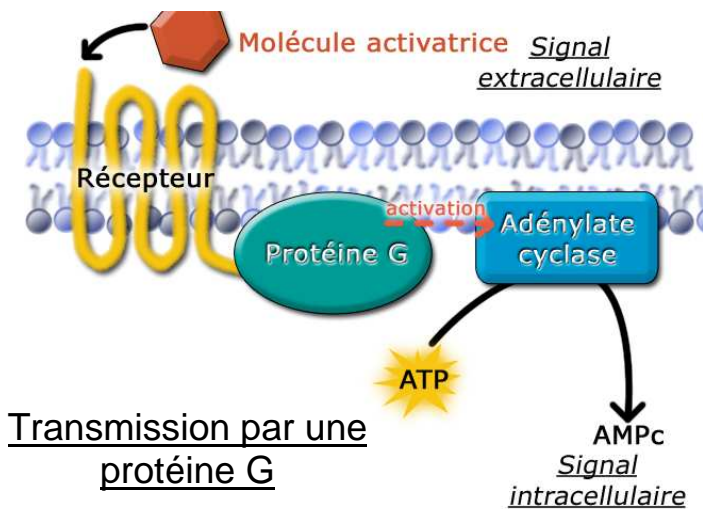
III Médicaments ciblant les récepteurs cellulaires

A. Rappels - Récepteurs et transduction

La membrane cellulaire est une bicouche de phospholipides. Elle contient certaines protéines et glycoprotéines membranaires. Certaines d'entre elles sont des **récepteurs**. Elles permettent, à partir d'un signal extracellulaire de transmettre un signal intracellulaire.

Le récepteur interagit spécifiquement avec un messager (**hormone, neurotransmetteur**), en modifiant sa conformation. Cela provoque une cascade de

réaction à l'intérieur de la cellule, la **transduction**. Selon le signal, l'activité de la cellule est modifiée.



B. Interaction entre le médicament et le récepteur

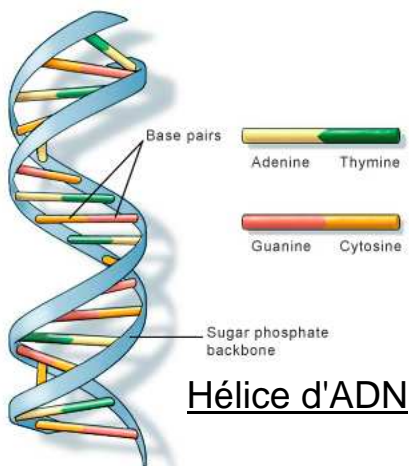
Le but du médicament est alors de modifier l'activité de ce récepteur. On peut, dans le cas d'une anomalie d'une certaine hormone, fabriquer une molécule qui va remplacer l'hormone déficiente.

La molécule médicamenteuse doit alors posséder une taille adaptée au site de fixation, et posséder des groupements de manière à provoquer le même changement de conformation que l'hormone d'origine.

On peut aussi inhiber un récepteur, pour inhiber la libération d'un neurotransmetteur par exemple. Pour cela le médicament doit se fixer au récepteur sans induire de changement de conformation, ou en induisant une conformation passive.

IV Médicaments ciblant l'ADN et l'ARN

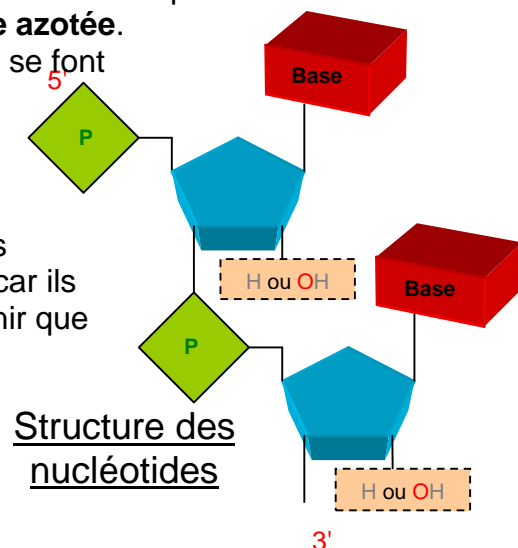
A. Rappels - structure de l'ADN et des acides nucléiques



L'ADN est une double chaîne de **nucléotides** liés par des **liaisons phosphodiesteres**. Les nucléotides sont formés d'un ribose (désoxy-ribose pour l'ADN) lié à un ou plusieurs groupements phosphates, et une **base azotée**.

Deux chaînes complémentaires se font face, de manière à appairer les nucléotides : A avec T et C avec G. Les chaînes forment alors une double hélice.

Celle-ci possède elle-même des surenroulements, qui sont importants car ils déterminent son activité. On peut retenir que l'ADN est enroulé autour d'**histones**.

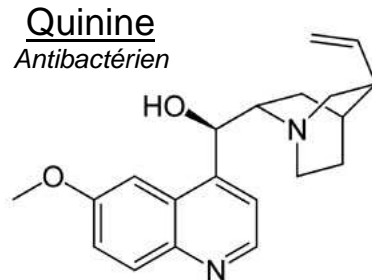


B. Interactions entre le médicament et l'ADN

1) Intercalation

Les médicaments peuvent agir par **intercalation**. La molécule s'insère entre les paires de bases pour bloquer la réplication. Ces molécules doivent donc être planes, elles sont presque toujours aromatiques. Ce sont surtout des **antibactériens**. Pas toujours trop bons pour nous non plus ...

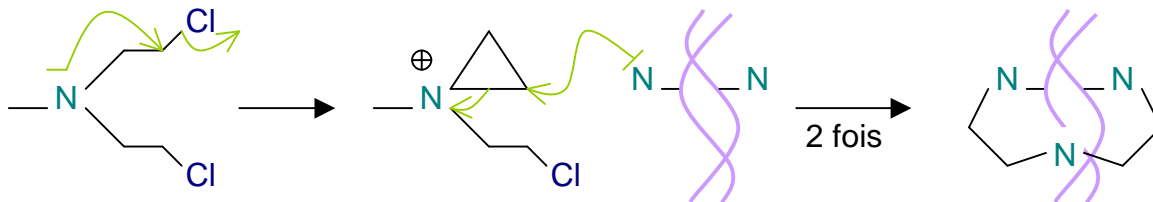
Ex :



2) Agents alkylants

C'est une réaction entre les azotes nucléophiles des bases azotées, de manière à les lier entre elles. Cela empêche l'ouverture et la réplication de l'ADN. Ces médicaments servent principalement à limiter des tumeurs.

Ex : analogue du gaz moutarde, contre les leucémies



VI Découverte et mise au point d'un médicament

A. Choix d'une cible

1) Compréhension de la maladie

Pour soigner une maladie, on essaie de comprendre quels mécanismes sont en cause, afin d'identifier une cible biologique. Il faut ensuite synthétiser une molécule qui va interagir avec la cible de manière à soigner, ou au moins améliorer l'état du malade.

Le choix d'une maladie à étudier se fait presque toujours en fonction du bénéfice financier potentiel. Ainsi il existe beaucoup de recherche pour les maladies des pays riches (cancer, maladies cardio-vasculaires ...) et peu pour les pays pauvres (SIDA, lèpre ...).

Grâce aux progrès récents en biochimie et biologie moléculaire, on est capable aujourd'hui d'identifier une pléthore Wow je l'ai écrit sans faute d'après Word ! de cibles moléculaires.

2) Molécule médicamenteuse

La difficulté est de concevoir une molécule capable d'interagir spécifiquement avec la cible de manière bénéfique, avec le moins d'effets secondaires possibles. Le pharmac-chimiste doit alors produire une molécule :

- _ par *synthèse organique classique*, il essaie de former une molécule possédant des groupements judicieusement placés
- _ par **synthèse combinatoire**, il mélange plusieurs produits et récupère plusieurs produits, qu'il teste un par un
- _ par *modélisation moléculaire*, il essaie de reproduire une molécule théoriquement capable de s'insérer dans le site, modélisé par un biologiste moléculaire, puis il la synthétise.

3) Tests d'efficacité

Les tests peuvent être effectués *in vivo*, sur des animaux proches de l'homme, que l'on aura rendu malade, par manipulation génétique par exemple, ou *in vitro*, sur une culture de cellules voire directement sur des enzymes.

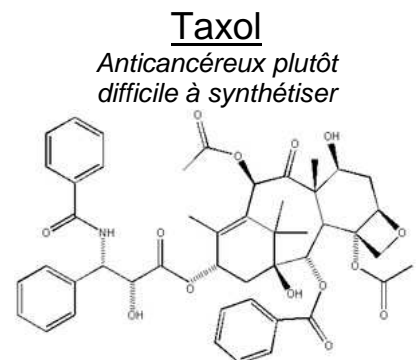
B. Recherche du composé

1) Recherche de la molécule

Afin de trouver un **composé pilote**, ou **tête de série**, le chercheur peut chercher à isoler une molécule naturelle. L'avantage de ces molécules est qu'elles sont déjà synthétisées, et peuvent avoir une structure très compliquée.

Le problème est qu'elles sont en nombre limité. On essaiera donc de la synthétiser dans la mesure du possible.

Ex : morphine *anti-douleur*, pénicilline *anti-bactérien*



2) Détermination de la structure de la molécule

Le chercheur synthétise différents **pharmacophores**, qui sont des molécules auxquelles il a modifié un des groupements, afin de les tester et d'essayer de connaître leur action et leur emplacement respectif afin de fonctionner.

Par exemple, il peut comparer l'importance des liaisons hydrogènes d'une fonction alcool, en comparant l'action de la forme —OH et la forme —OCH_3 .

3) Synthèse de la molécule

Les synthèses prioritaires pour les médicaments dépendent de leur mise en œuvre (moyens financiers et techniques). Ainsi on favorise les synthèses aux rendements élevés, et dont la stéréosélectivité est peu importante.

C. Essais cliniques

Quand on a réussi à synthétiser une molécule potentiellement bénéfique, on effectue plusieurs tests cliniques pour vérifier son efficacité :

- ➔ **Phase 1** : administration à des sujets sains volontaires C'est un métier bien payé, mais qui offre peu d'avenir ...
- ➔ **Phase 2** : administration à un petit groupe malade
- ➔ **Phase 3** : administration à un nombre plus important de malades
- ➔ **Phase 4** : médicament produit et disponible, il reste en phase de **pharmacovigilance** où l'on surveille ses effets à plus grande échelle