

Vers une conception rationnelle des médicaments

GERD FOLKERS • HUGO KUBINYI

Les progrès de la biologie moléculaire, de la chimie et de l'informatique permettent une conception rationnelle des médicaments. Aujourd'hui ceux-ci servent moins à combattre les symptômes qu'à lutter contre les maladies dont on connaît les mécanismes moléculaires.

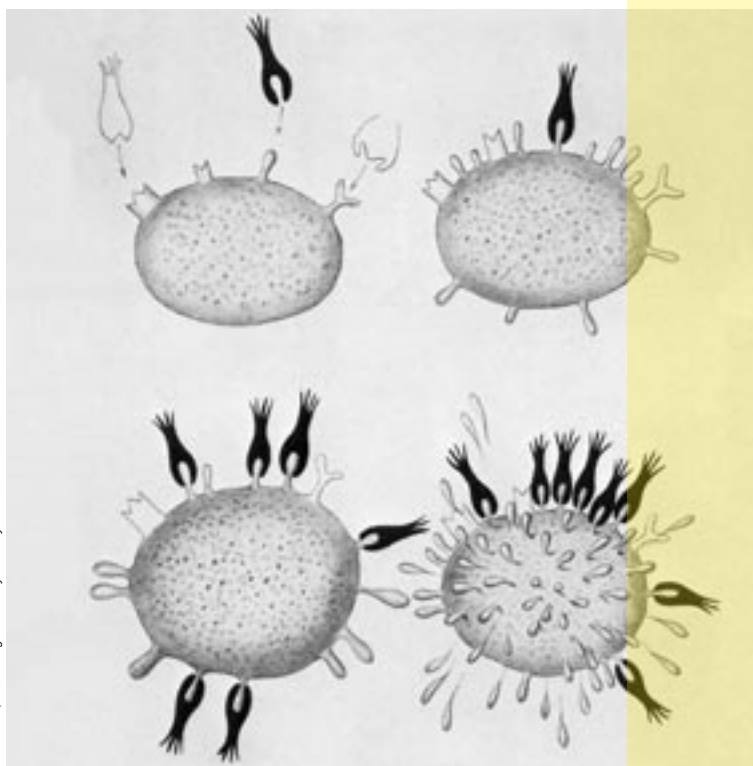
Il y a un siècle, le chimiste allemand Emil Fischer (1852-1919) et le médecin allemand Paul Ehrlich (1854-1915) décrivaient les mécanismes moléculaires des interactions entre médicaments et structures de l'organisme. Fischer compara les principes actifs à des clefs, et leurs récepteurs à des serrures, tandis qu'Ehrlich imaginait le concept de boulet magique (voir la figure 1) : une partie d'un tel médicament acheminerait ce dernier jusqu'aux organes malades, où il exercerait ses effets sans léser les tissus sains. Les progrès de l'analyse physico-chimique, de l'informatique, de la biologie moléculaire et du génie génétique ont récemment concrétisé les visions de ces deux pionniers : la pharmacie progresse grâce à la compréhension moléculaire des maladies et à la conception rationnelle de molécules ayant une action spécifique.

Quelle différence avec la méthode classique, par essais éclairés et par erreurs ! Naguère la pharmacie testait chaque année des milliers de composés de

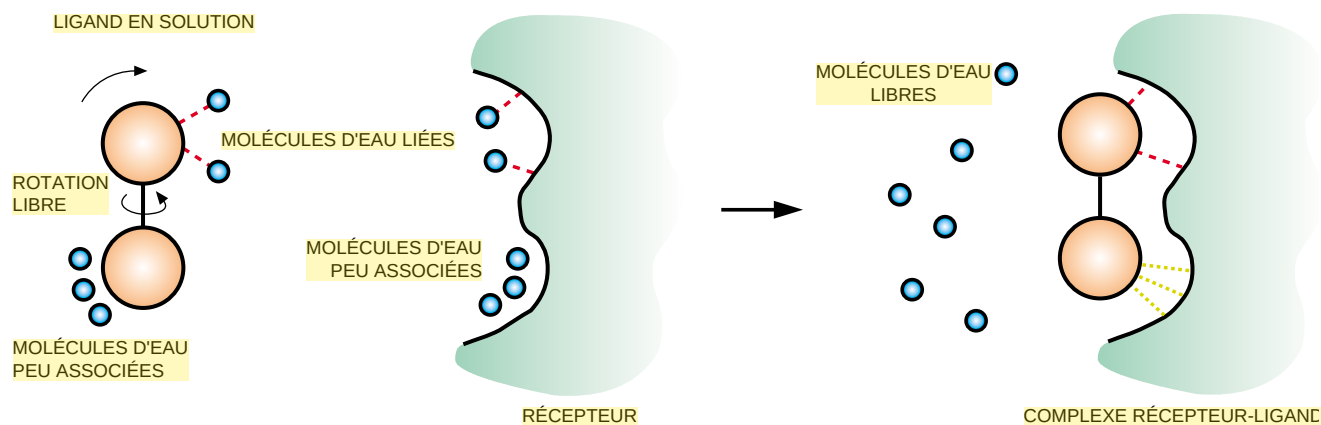
synthèse ou d'extraits de plantes ; souvent elle devait choisir les molécules testées au hasard, et elle utilisait de nombreux animaux de laboratoire, sur lesquels on recherchait d'éventuels effets biologiques. La recherche rationnelle des médicaments, qui se fonde plutôt sur la connaissance des mécanismes

moléculaires de la maladie, a le double avantage de conduire à des médicaments mieux ciblés, par des tests d'efficacité effectués *in vitro*, sur des systèmes acellulaires ou sur des cellules cultivées.

Comment identifier les molécules associées à une déficience biochimique ? Les découvertes récentes du génie génétique ont montré que de nombreuses maladies résultent de défauts génétiques ou de perturbations des mécanismes de régulation. Une fois que les gènes responsables de la maladie sont identifiés, on sait en produire un très grand nombre de copies par amplification de gènes (ou PCR, pour l'anglais *polymerase chain reaction*, soit « réaction en chaîne à la polymérase ») ; introduites dans des bactéries ou dans des levures, ces copies font produire aux cellules modifiées de grandes quantités de la protéine codée par le gène, de sorte qu'on peut ensuite analyser les relations entre la structure et la fonction des protéines. Ainsi on identi-



1. LES INTERACTIONS DE RÉCEPTEURS disposés à la surface des cellules et de ligands ont été décrites par le médecin Paul Ehrlich (1854-1915) en 1900. Les laboratoires pharmaceutiques cherchent aujourd'hui des ligands artificiels qui se fixent aussi spécifiquement que leurs homologues naturels sur des récepteurs déterminés, afin de traiter des maladies où interviennent ces récepteurs.



2. UN LIGAND s'ancre sur un récepteur quand sa forme est complémentaire de celle du site de fixation du récepteur, et aussi quand ses atomes établissent des liaisons avec les atomes du récepteur. Des liaisons hydrogène (*traits rouges*) se forment quand un atome d'hydrogène (H) lié à un atome électronégatif, tel un atome d'oxygène ou d'azote, attire un autre atome porteur d'une charge négative partielle (Y), formant une structure du type X-H...Y. Des forces hydrophobes apparaissent, en solution dans l'eau, entre des groupes chimiques non solubles dans l'eau. Enfin, la polarisabilité de la surface des molécules contribue à l'énergie de leur liaison. La liaison a lieu quand l'énergie de l'état lié est inférieure à l'énergie de l'état où le ligand, d'une part, et

le site de fixation, d'autre part, sont liés à des molécules d'eau. La tendance des systèmes à l'augmentation de l'entropie (désordre) joue également un rôle. Ainsi, l'entropie du ligand libre en solution, où il peut se mouvoir et tourner sur lui-même sans entraves, est supérieure à celle de l'état lié, où il est ancré au récepteur. En contrepartie, la libération des molécules d'eau augmente leur entropie. Le rapprochement mutuel de deux surfaces hydrophobes est toujours favorable (*traits jaunes*), car les molécules d'eau proches de telles surfaces ne leur sont que faiblement associées et peu ordonnées, et leurs liaisons hydrogène ne sont pas entièrement saturées : leur libération augmente alors l'entropie du système global et diminue son énergie.

fie la nature des déficiences et l'on obtient des informations qui seront précieuses pour la conception rationnelle de médicaments. On fabrique ces derniers conformément au principe clef-serrure, afin de leur conférer une spécificité biologique indispensable.

La biodisponibilité

Toutefois une molécule biologiquement active n'est pas un médicament : la molécule doit pouvoir migrer, de son lieu d'application à son lieu d'action, et rester suffisamment longtemps dans l'organisme pour agir, avant d'être dégradée par diverses enzymes. La plupart des médicaments modernes sont administrés par voie orale : après l'ingestion, la substance active doit se dissoudre, dans l'estomac ou dans les intestins, puis traverser les parois de ces organes pour gagner le sang. En chemin, le médicament doit traverser plusieurs membranes : ces dernières étant composées de molécules de phospholipides, avec une extrémité soluble dans l'eau et une extrémité insoluble, la partie centrale des membranes est un milieu de type huile ; de ce fait, les médicaments doivent se dissoudre aussi bien dans l'eau que dans les graisses. Des substances moyennement lipophiles (qui se dissolvent dans les graisses) ont cette propriété. Les acides ou les bases or-

ganiques faibles sont, à cet égard, remarquablement appropriés, car, selon l'acidité du milieu, ce sont soit des molécules neutres, solubles dans les graisses, soit des molécules ionisées, solubles dans l'eau. De ce fait, les acides et les substances neutres lipophiles sont souvent absorbés lors de leur passage dans le milieu acide de l'estomac, tandis que les bases et les composés neutres polaires ne sont totalement absorbés que lors de leur passage dans l'intestin, où le milieu est neutre ou légèrement basique.

Une fois dans le sang, les molécules doivent résister à l'action du foie. Tout le sang qui provient de la paroi intestinale arrive d'abord par la veine porte, où s'effectue la détoxification du sang. Certaines substances, telles celles qui sont lipophiles ou celles qui possèdent une masse moléculaire supérieure à 500, sont immédiatement ramenées dans l'intestin par l'intermédiaire de la bile ; d'autres molécules sont dégradées dans le foie par des enzymes (par hydrolyse ou oxydation) et généralement transformées en produits inoffensifs et facilement excrétables. Enfin, quelques molécules sont transformées en substances toxiques. Le pharmacologue doit s'assurer que son médicament potentiel ne produira pas de tels métabolites dangereux. Inversement, il peut tirer parti des enzymes du foie ou d'autres

organes pour libérer un composé actif à partir d'un précurseur inactif : ce concept de « promédicament » est aujourd'hui important.

On traite la maladie de Parkinson, par exemple, en faisant parvenir jusqu'au cerveau des malades de la dopamine, qui est un neuromédiateur, c'est-à-dire une molécule utilisée par les neurones pour communiquer. Comme cette substance polaire traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique, entre le sang et le cerveau, on utilise un précurseur qui transporte l'acide aminé L-dopa dans le cerveau. Une enzyme, la décarboxylase, transforme alors ce précurseur en dopamine active.

Cependant cette décarboxylase est également présente dans d'autres parties de l'organisme, où la libération de dopamine s'accompagne de phénomènes secondaires indésirables, tels qu'une accélération du rythme cardiaque et une hypertension. En administrant, en même temps que le précurseur de la dopamine, un inhibiteur de la décarboxylase qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (en raison de sa polarité), on inhibe la conversion de la L-dopa en neuromédiateur dans le sang. Enfin l'administration d'un inhibiteur de la monoaminoxydase, l'enzyme responsable de la dégradation de la dopamine, qui se concentre en particulier