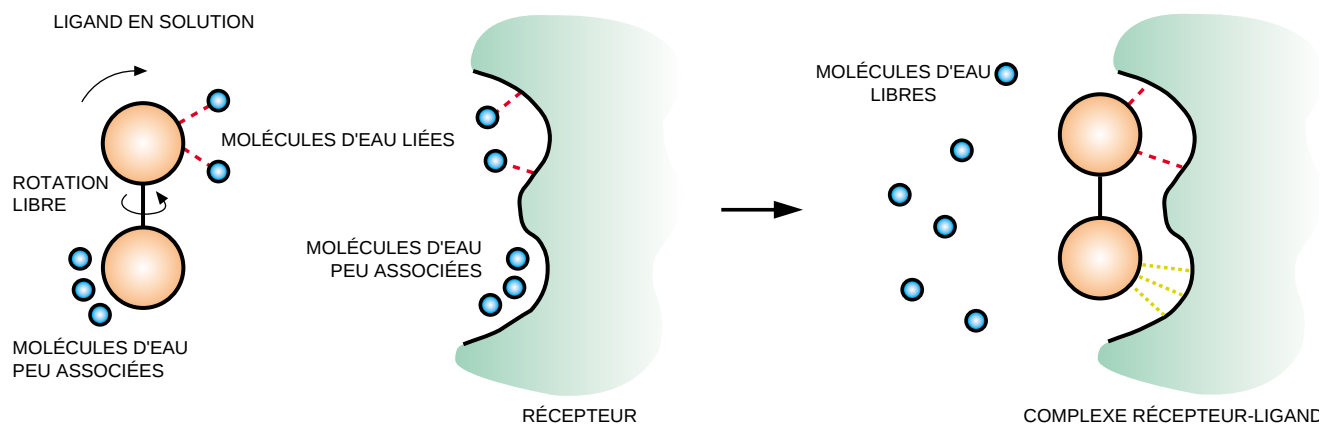




P.R. Andrews

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

dans le cerveau, augmente la durée de vie de la dopamine.

Les médicaments agissent généralement sur des enzymes, sur des récepteurs, sur des transporteurs, sur des canaux ioniques ou sur des protéines servant de signaux. Ceux qui agissent sur les enzymes les inhibent généralement. Ceux qui s'attachent sur des récepteurs déclenchent des effets analogues à ceux des molécules de l'organisme (agonistes) ou bloquent le fonctionnement des récepteurs (antagonistes). Ceux qui se lient aux molécules servant de transporteurs de molécules endogènes bloquent les transports. Ceux qui se lient aux canaux ioniques stabilisent ces derniers en configuration ouverte, ou bien, au contraire, en position fermée. Enfin, ceux qui agissent sur les protéines de communication cellulaire modifient l'activité des enzymes, des récepteurs ou des canaux ioniques.

Des cibles moléculaires pour les substances actives

Dans tous les cas, le médicament n'est efficace que s'il se lie aux molécules de l'organisme, de sorte que la conception rationnelle d'un nouveau principe actif se fonde sur une connaissance approfondie des structures de reconnaissance de l'organisme. Toutes les cibles des médicaments sont des macromolécules ou des associations de plusieurs molécules. Le plus souvent, ce sont des protéines, c'est-à-dire des chaînes de plusieurs centaines d'acides aminés repliées sur elles-mêmes en pelote.

Les fonctions des protéines sont variées. Dans les membranes cellulaires, par exemple, des protéines assurent la transmission des signaux chimiques : ce sont des récepteurs. Des protéines transmembranaires ont une fonction de canaux ioniques, de pores ou de pompes. Certaines protéines de transport sont composées de plusieurs protéines : ainsi des transporteurs d'acides aminés introduisent dans les cellules des molécules qui participent à l'édification des structures cellulaires, ou font traverser la barrière hémato-encéphalique à des molécules qui nourrissent les cellules cérébrales ; des protéines de résistance font sortir des cellules les substances étrangères, dont certains médicaments.

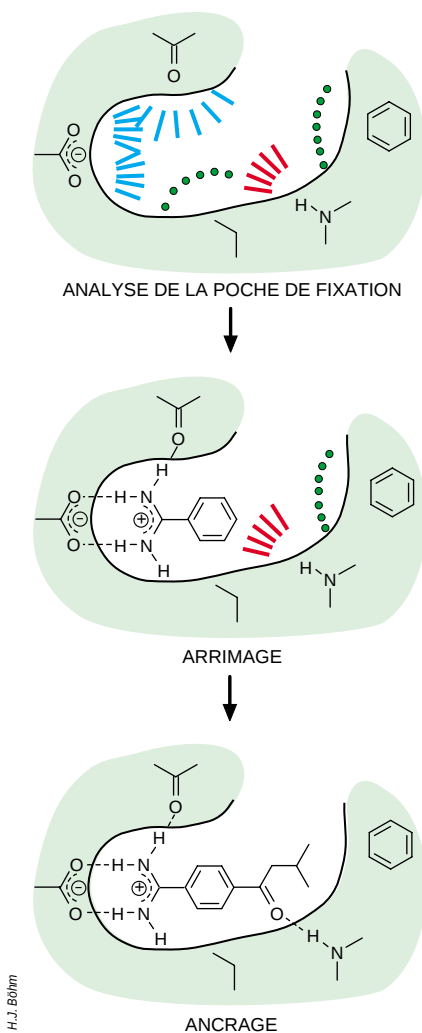
Généralement les protéines comportent des sites auxquels se lient spécifiquement des molécules variées : hormones, acides aminés, acides nucléiques, sucres, graisses ou produits du métabolisme cellulaire... Le plus souvent, ces ligands sont petits

et de masse moléculaire inférieure à 1 000, mais la règle n'est pas absolue : les enzymes du système digestif qui sont chargées de l'assimilation des aliments doivent interagir avec de gros biopolymères pour les transformer, ce qui ne les empêche pas d'être bloquées par des ligands de faible masse moléculaire lorsque ces derniers s'adaptent à la poche de fixation et y adhèrent plus fortement que le ligand naturel. L'inhibition est alors compétitive.

On connaît également des molécules actives qui se fixent en un autre site que le site de fixation naturel du ligand et qui modifient ainsi le repliement de la protéine ou la configuration du groupe de protéines. Certaines de ces modifications changent la structure du site de fixation et bloquent la fixation du ligand, inhibant la protéine. De telles inhibitions « allostériques » sont plus fréquentes pour les protéines membranaires, tandis que l'inhibition compétitive est de règle chez les enzymes.

Les molécules d'ADN sont également des cibles thérapeutiques importantes pour les techniques de conception rationnelle de médicaments. En effet, l'ADN contient l'information nécessaire à la synthèse de toutes les protéines des cellules. Cette synthèse a lieu quand des protéines de signalisation se lient à des séquences particulières de la molécule. Des médicaments qui se logent entre les deux brins qui constituent la double hélice d'ADN ou qui se lient aux protéines de signalisation bloquent toutefois la transcription en ARN.

Enfin, les membranes sont une cible longtemps négligée, mais des découvertes récentes ont montré leur rôle fondamental dans la stabilisation des protéines qui y sont plongées et aussi, parfois, dans leur capacité à former des complexes. Les membranes cellulaires humaines sont constituées de deux feuillets, rigidifiés par des sortes de « clous », que sont les molécules de stéroïdes, tel le cholestérol. En revanche, chez les champignons, la stabilisation des membranes est assurée par l'insertion de molécules d'ergostérol, un composé qui n'existe pas chez l'homme. De ce fait, on peut inhiber un champignon responsable de mycoses à l'aide d'un médicament qui bloque l'enzyme de synthèse de l'ergostérol.



3. LE PROGRAMME DE CONCEPTION ASSISTÉE PAR ORDINATEUR LUDI facilite l'étude de nouveaux ligands des protéines. Quand on connaît la structure atomique d'une protéine, l'utilisateur peut définir un site de fixation et tester la liaison, à ce site, de petites molécules de structure connue. Dans un premier temps, le programme analyse le site de fixation et définit les positions que doivent occuper les partenaires de l'interaction (*en haut*) ; sur cette figure, des domaines donneurs de liaisons hydrogène (X-H) sont représentés par des traits bleus, les zones acceptrices de liaisons hydrogène (Y) par des traits rouges, et les régions lipophiles par des points verts. Puis le programme détermine comment des ligands potentiels se lieraient en les disposant de toutes les façons possibles. Les molécules qui se lient bien sont alors mises en mémoire avec l'évaluation de leur affinité. Lors de la dernière étape, on peut ajouter divers groupes sur les structures ainsi trouvées, afin d'augmenter les forces de liaison.