



9. LES ENDOTHÉLINES sont des peptides synthétisés par l'organisme, aux puissantes propriétés vasoconstrictrices. Elles agissent en se fixant à deux récepteurs, ET_A et ET_B . L'exploration informatique de la banque de substances de la Société BASF, à la recherche d'un antagoniste du récepteur ET_A , a conduit à un composé qui avait été pressenti pour des usages phytosanitaires (a). L'étude de sa fixation aux endothélines a conduit à un composé plus facile à synthétiser et qui se fixe encore

plus fortement au récepteur (b). Lorsque la Société *SmithKline Beecham* publia la structure d'un antagoniste qu'elle avait mis au point, la superposition de cette substance avec celle de la Société BASF fit imaginer d'autres modifications. On a notamment compris que le remplacement du groupe méthoxyle ($-OCH_3$) par une structure lipophile plus grande (en rouge) s'accompagnerait d'une augmentation de l'affinité : le composé (c) qui fut alors synthétisé s'est révélé 15 fois plus actif.

H.-J. Böhm

Toutefois cette mutation modifie la fixation du premier acide aminé.

Par modélisation moléculaire, D. Rognan a alors conçu un peptide capable de différencier les deux sous-types lors d'expériences *in vitro*. Il se caractérise par la présence d'un acide aminé bêta en première position. On n'a pas encore de médicament qui pourra être administré aux malades : il faut maintenant vérifier que l'on peut atteindre dans l'organisme les concentrations actives déterminées *in vitro*, et trouver une forme appropriée d'administration du médicament.

De la plante au récepteur

La réalisation d'inhibiteurs des endothélines est un autre exemple de synthèse raisonnée. Constituées de 21 acides aminés, les endothélines ont été découvertes en 1988 ; synthétisées par l'organisme, ce sont des vasoconstricteurs qui augmentent fortement la pression artérielle (l'action est un ordre de grandeur supérieure à celle d'autres hormones déjà connues depuis longtemps telles que la vasopressine, l'angiotensine II ou la noradrénaline). Leur sécrétion excessive peut entraîner une vasoconstriction si grave que des organes tels que les reins ne sont plus suffisamment irrigués et peuvent être endommagés.

Les endothélines exercent leur action par l'intermédiaire de deux récepteurs, ET_A et ET_B . Les substances thérapeutiques peuvent ainsi être dirigées soit contre les endothélines, soit contre leurs récepteurs, mais comme on ne connaît pas encore la structure spatiale des récepteurs ET et qu'on ne dispose même pas de modèles des domaines de fixation, la concep-

tion d'inhibiteurs ne peut être fondée que sur la structure des endothélines. C'est ce qui a incité récemment plusieurs laboratoires pharmaceutiques à passer au crible, à l'aide des récepteurs ET_A et ET_B obtenus par génie génétique, les banques de substances dont ils disposaient afin d'y détecter d'éventuels antagonistes : il suffit de mettre le récepteur en présence de la substance à tester et de déterminer la force de liaison.

Parmi des milliers de composés testés, les chimistes de la Société BASF ont identifié une substance qui avait initialement été pressentie comme produit phytosanitaire. Ce composé était non seulement fort efficace, mais se distinguait en outre par sa différence d'affinité pour le récepteur ET_A et pour le récepteur ET_B . Il comportait deux centres chiraux, ce qui amena les chimistes à tenter, dans une première étape, de simplifier la molécule, sans perdre d'efficacité ni de sélectivité. Finalement les chimistes ont trouvé une substance qui se fixe au récepteur ET_A avec une affinité 40 fois supérieure à celle du produit phytosanitaire initial et avec une sélectivité supérieure pour le récepteur ET_B (voir la figure 9, à gauche).

La modélisation moléculaire a été employée tout à la fin de cette étude, lorsqu'une équipe des Laboratoires *SmithKline Beecham* publia la structure d'un autre antagoniste des récepteurs ET, mis au point dans ses propres laboratoires. Celui-ci se différenciait nettement de la substance mise au point par la Société BASF, mais des analogies apparaissaient. On découvrit alors que l'insertion de groupes spécifiques devrait augmenter notablement l'affinité pour le récepteur (voir la figure 9, à droite). Quelques dérivés furent alors

synthétisés, et l'un d'entre eux montra une affinité 15 fois supérieure, sans perte de sélectivité.

Ainsi la recherche rationnelle de médicaments donne aujourd'hui des composés plus efficaces que ceux qui sont découverts par hasard. C'est le cas de l'hypotenseur Captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), et c'est aussi le cas de l'inhibiteur de la pompe à protons Omeprazol contre l'hyperacidité gastrique, par exemple. La découverte rationnelle de substances actives repose sur la compréhension des causes moléculaires des troubles de la santé ; cette compréhension permettra de soigner les maladies les plus graves, car elle identifie des événements multifactoriels qui sont souvent à l'origine de ces maladies.

Gerd FOLKERS est professeur de chimie pharmaceutique à l'École polytechnique de Zurich. Hugo KUBINYI est professeur de chimie à la Faculté de pharmacie de Heidelberg.

H.-J. BÖHM, G. KLEBE et H. KUBINYI, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996.

Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, sous la direction de N. Cohen, Academic Press, Londres, 1996.

H.-D. HÖLTJE et G. FOLKERS, *Molecular Modeling, Basic Principles and Applications*, in *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, vol. 5, VCH, Weinheim, 1996.

P. KROGSGAARD-LARSEN, T. LILJEFORS et U. MADSEN, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1996.

C.G. WERMUTH, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, Londres, 1997.