

TD_1

Solution

1. Notion fondamentale

1. Qu'est-ce qu'un médicament ?

Un médicament est toute substance naturelle, synthétique ou semi-synthétique utilisée dans un but préventif (vaccin), curatif (anti-inflammatoire...) ou diagnostique (radiologie). Il est constitué d'un ou plusieurs **principe(s) actif(s)** ainsi que de plusieurs **excipients**.

- **Principe actif** : substance(s) bioactive(s) / molécule(s) active(s) responsables de l'activité pharmacologique. Il est défini par sa dénomination commune internationale (DCI). Cette DCI est le nom international du principe actif, qui sera le même quel que soit le pays. Le médicament peut porter un nom de spécialité suivi de ® (nom de marque) qui est le nom commercial donné par le laboratoire.
- **Excipients** : des substances non actives pharmacologiquement dont les rôles sont multiples dans le médicament.

2. Citez les sources de principes actifs ?

Les principes actifs sont de diverses sources :

- Les molécules naturelles (*les médicaments d'origine naturelle*)
- Les molécules issues de la biotechnologie (*les médicaments issus des biotechnologies*)
- Les molécules de synthèse (*obtenues par synthèse*)

3. Où les médicaments agissent- ils ?

Étant donné que la vie tient à l'existence de cellules, il est parfaitement clair que les médicaments doivent exercer leur activité au niveau de celles-ci.

4. Qu'est-ce qu'une cellule ?

Les cellules sont des éléments essentiels pour notre organisme. Elles constituent tous les organes et tissus de celui-ci et assurent son bon fonctionnement. La cellule est une unité

fondamentale, structurale et fonctionnelle des organismes vivants. C'est une entité vivante qui fonctionne de manière autonome, tout en restant coordonnée avec les autres.

Toutes les cellules du corps humain sont pourvues d'une paroi qui les circonscrit et qu'on appelle **la membrane plasmique** également appelée **la membrane cellulaire**. Celle-ci sépare l'intérieur et l'extérieur de la cellule. A l'intérieur de la cellule on trouve : **le noyau** (qui contient le code génétique, en l'occurrence l'ADN, ce qui correspond aux plans de construction de toutes les protéines indispensables à la cellule) délimité lui-même par **la membrane nucléaire** et **le cytoplasme**, qui est un milieu aqueux semi fluide (gel) parcouru par un système membranaire interne (**Figure 1.1**). On trouve encore de nombreux organites dans la cellule : les mitochondries, les ribosomes , l'appareil de Golgi... *'ces éléments ne font pas partie du programme de ce cours'*.

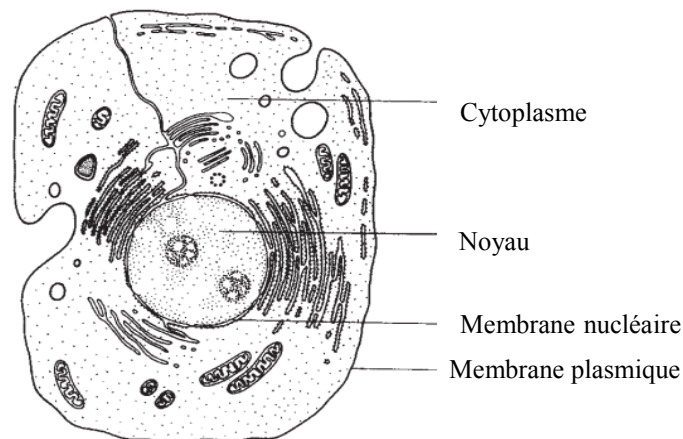


Figure. La structure de la cellule.

L'intérieur de la cellule est le siège de transformations chimiques incessantes. Ces réactions biochimiques constituent le métabolisme cellulaire et permettent à la cellule de fabriquer et de renouveler ses constituants. Les cellules communiquent entre elles par contacts membranaires, échanges de molécules et d'ions, et par l'intermédiaire du système nerveux et/ou d'hormones

5. Qu'est-ce qu'une membrane plasmique (membrane cellulaire) ?

La membrane cellulaire est constituée d'une double couche de phospholipides (ou bicouche phospholipidique), dont l'orientation répond à sa nature amphipathique¹, dans laquelle se trouvent insérées de nombreuses molécules (protéines, glycoprotéines, glycophospholipides...) de manière ordonnée.

Les phospholipides comprennent une petite tête polaire **hydrophile** (le groupe phosphate hydrophile), ainsi que les deux longues chaînes **hydrophobes** (les queues des acides gras sont hautement hydrophobes).

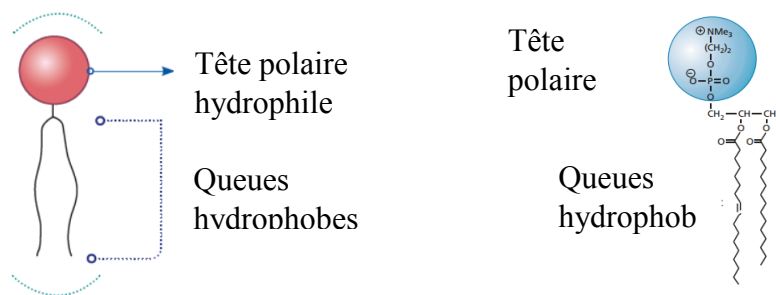


Figure. La structure d'une molécule de phospholipide.

Dans la membrane plasmique, les deux feuilletts de phospholipides sont disposés de manière à ce que les chaînes d'acides gras se présentent en vis-à-vis, formant ainsi le cœur hydrophobe de la bicouche, tandis que les têtes polaires hydrophiles bordent les deux faces (l'externe et l'interne) de la membrane.

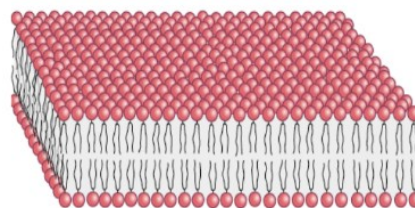


Figure. Les deux feuilletts de phospholipides.

On obtient ainsi une structure stable, vu que les têtes ionisées, hydrophiles, ont la possibilité d'interagir avec les milieux aqueux présents à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule, tandis que les chaînes hydrophobes rendent maximales leurs interactions réciproques de type van der

¹ Une molécule amphipathique est une molécule qui a une région hydrophobe et une région hydrophile

Waals et se trouvent hors de portée des environnements aqueux. Le résultat global de cet aménagement est d'avoir créé une barrière lipidique protégeant l'intérieur de la cellule vis-à-vis du milieu extérieur.

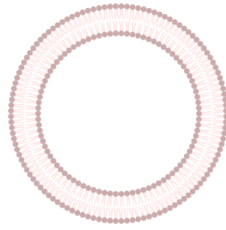


Figure.

Les protéines membranaires ont des rôles bien spécifiques au sein de la double couche phospholipidique : récepteurs, transporteurs, enzyme, messagers intracellulaires, etc. Chaque protéine possède une extrémité *N*-terminale et une extrémité *C*-terminale. Les protéines sont ancrées de différentes manières dans la membrane. Certaines se trouvent plutôt à la surface de la membrane. D'autres sont enfouies dans la bicouche lipidique, tout en laissant émerger une partie de leur structure sur l'une ou l'autre face de la membrane. D'autres encore traversent complètement les deux feuillettes, de sorte que certaines parties sont à nu tant du côté externe que du côté interne de la cellule. L'importance de l'enfouissement de ces protéines dans la membrane dépend de la structure de leurs acides aminés.

Les parties des protéines qui sont enfouies dans la membrane plasmique contiennent typiquement un grand nombre d'acides aminés hydrophobes, tandis que les parties qui émergent et qui se trouvent en surface sont plutôt constituées d'acides aminés hydrophiles. Bon nombre de protéines superficielles sont en outre pourvues de petites chaînes glucidiques, ce qui en fait des glycoprotéines. Ces fragments de type glucidique sont importants lors de la reconnaissance des cellules.

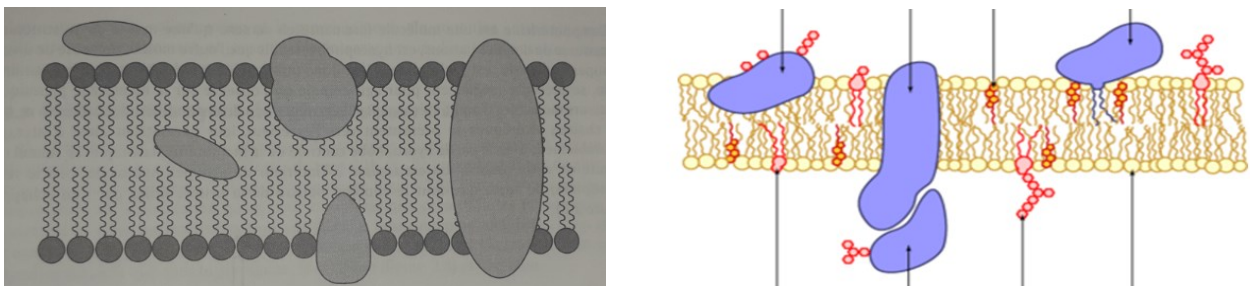


Figure. Structure et forme des protéines membranaires

- **Les protéines extrinsèques** : Les protéines extrinsèques sont localisées en dehors de la bicouche phospholipidique et sont ainsi soit entièrement intracellulaire, soit entièrement extracellulaire. Elles interagissent avec la membrane, par des liaisons électrostatiques de types liaisons hydrogènes et liaisons de Van der Waals, au niveau de domaines caractéristiques de protéines transmembranaires ou de lipides. Ces interactions étant faibles, elles sont rompues facilement par des variations de forces ioniques et de pH.
- **Les protéines ancrées dans des acides gras** : Les protéines périphériques ancrées dans les lipides sont de deux types :
 - Ancrées sur les **glyco-phosphatidyl-inositol (GPI)** qui correspondent à l'association d'une phospho-éthanol-amine sur des sucres, eux-mêmes ancrés sur un phosphatidyl-inositol. Ces protéines sont présentes sur la face extracellulaire de la membrane.
 - Ancrées à la membrane par l'intermédiaire d'acide gras (acide palmitique et acide myristique). Ces protéines sont présentes sur la face intracellulaire de la membrane.
- **Les protéines transmembranaires** : Les protéines transmembranaires traversent les deux feuillets de la membrane. Ces protéines sont liées de manière stable à la membrane avec l'environnement hydrophobe de la face interne de la membrane, par les acides aminés apolaires de leurs hélices α . Elles ne peuvent ainsi être séparées de la double couche phospholipidique (et donc étudiées) que par l'action de détergents.

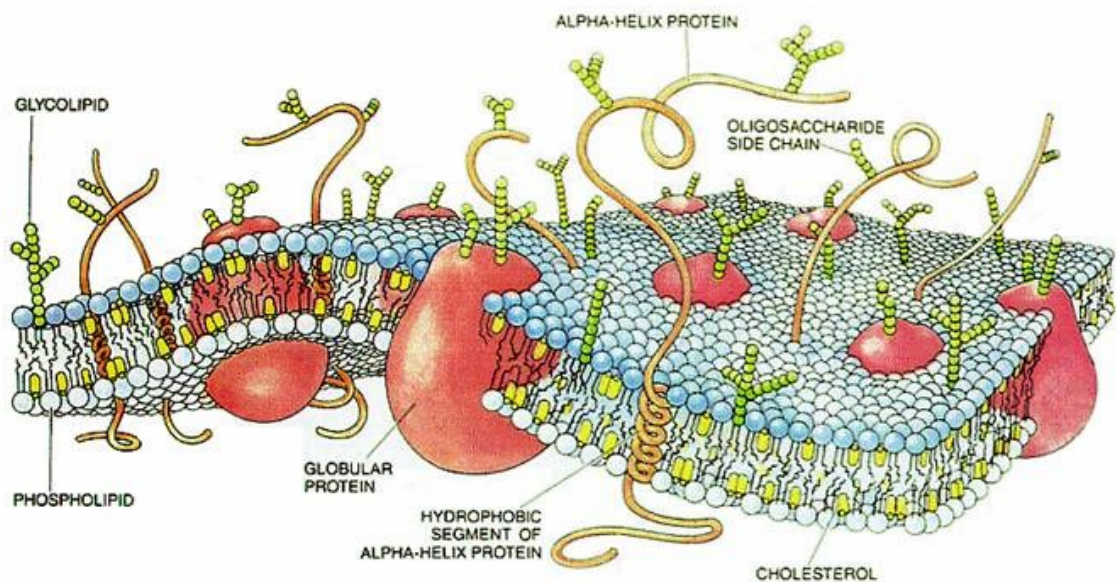


Figure. Représentation schématique de la bicouche lipidique d'une membrane

6. Qu'est-ce qu'une cible médicamenteuse ?

La cible thérapeutique est une structure macromoléculaire qui possède une activité biologique dans l'organisme sur laquelle viendra se fixer le principe actif. La conception de nouvelles molécules nécessite une cible thérapeutique définie par le biologiste et des molécules synthétisées par le chimiste.

D'un point de vue chimique, un médicament est une molécule, parfois un ion, qui interagit avec une cible moléculaire. Ces interactions supposent une reconnaissance mutuelle des deux partenaires, qui peuvent alors interagir et former une ou plusieurs liaisons chimiques. La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible, ce qui induit une réponse de la cellule. Ceci est à l'origine des effets bénéfiques d'un médicament, mais aussi dans certains cas de ses effets secondaires.

7. Citez les différentes cibles médicamenteuses ?

Les principes actifs des médicaments ont pour cible des macromolécules biologiques :

- **Des acides nucléiques (ARN, ADN) :** ils sont très utilisés comme cibles d'anti-tumoraux.
- **Des protéines :** Ces cibles protéiques peuvent être :
 - Des canaux ioniques.
 - Des transporteurs.
 - Des enzymes : protéases, kinases, ...
 - Des récepteurs : récepteurs nucléaires, récepteurs transmembranaires dont les RCPG (récepteurs couplés aux protéines G)
- **Des sucres :** glycanes bactériens (cible de la pénicilline G par exemple), molécules d'adhésion, ...
- **Des lipides :** prostaglandines, thromboxanes, céramides, sphingolipides, ...