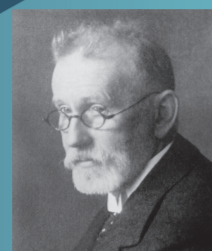


Pour concevoir un médicament, il faut connaître une molécule –protéine, ADN, ARN, ribosome...– de l'agent pathogène ou de l'organisme malade (cas des cancers notamment), impliquée dans la maladie : c'est la « cible ». Il faut ensuite synthétiser une petite molécule thérapeutique, capable de se fixer et d'interagir avec la cible, afin de soigner tout en limitant les effets indésirables. Pour un vaccin, la molécule thérapeutique va interagir avec un des acteurs du système immunitaire du patient dans le but de le stimuler. Cette approche récente de « drug design » est basée sur la détermination de la structure 3D de la molécule-cible, une technique de biologie structurale dans laquelle le synchrotron SOLEIL est particulièrement performant.

### Ils ont écrit, à leur époque

Même vieux de plusieurs centaines d'années, ces principes, appliqués à la conception de nouveaux médicaments, restent vrais.



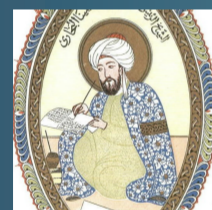
« Les substances n'agissent pas si elles ne se fixent pas »  
Paul EHRlich (1854-1915)



« Comme une clé et sa serrure »  
Emil FISCHER (1852-1919)



« Tout est poison, rien est poison, c'est la dose qui fait le poison »  
PARACELSE (1493-1541)

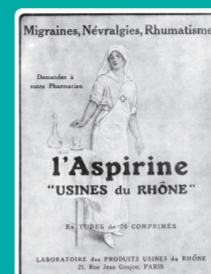


« Combattre le mal par son contraire »  
AVICENNE (980-1037)

### > Longtemps de cible inconnue

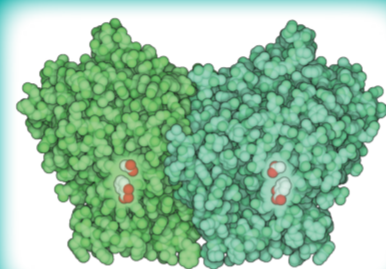
#### L'aspirine

Les Sumériens puis les Grecs préparaient les feuilles de saule sous forme d'infusion, pour traiter la fièvre et la douleur. En 1899, l'aspirine, dont le principe actif est extrait de l'écorce de saule, est commercialisée pour la première fois sous forme de comprimés. Mais sa cible et donc son mécanisme d'action n'ont été découverts qu'en 1971.



Publicité pour l'aspirine en 1923

La prostaglandine H2 synthase est une enzyme de signalisation de la douleur. Elle a plusieurs sites actifs, dont le site « cyclooxygénase » communément appelé « COX ». En se liant à l'enzyme, la molécule d'aspirine se casse en deux ; la plus petite partie se fixe au site « COX » par une liaison covalente, ce qui inhibe l'enzyme. La douleur n'est plus signalée.



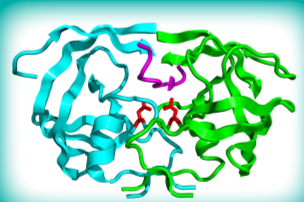
### > Coeurs de cible à identifier

Les candidats médicaments sont conçus pour avoir une affinité biologique avec les sites de fixation (ou les sites actifs) des macromolécules visées. D'où la nécessité de bien connaître la structure 3D des cibles.

Exemples avec les enzymes et les ribosomes :

#### Les enzymes

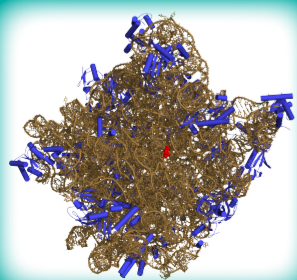
Pour activer ou inhiber une enzyme, les médicaments s'arriment au site actif. En temps normal, le site actif est le site de liaison de l'enzyme à son ligand, petite molécule au rôle fonctionnel (catalyse, transport, signalisation, etc.).



« La protéase du VIH-1 avec son site actif Asp-25 en rouge. La protéase est une enzyme indispensable à la réplication du VIH, virus responsable du SIDA. En se fixant au site actif, les médicaments, appelés inhibiteurs de protéase, bloquent le fonctionnement de l'enzyme et la multiplication du virus.

#### Les ribosomes

Les données structurales existantes concernent les ribosomes bactériens, ciblés par la moitié des antibiotiques actuels. Aujourd'hui, grâce à des synchrotrons comme SOLEIL, on peut aussi étudier la structure 3D des ribosomes eucaryotes, plus complexes.



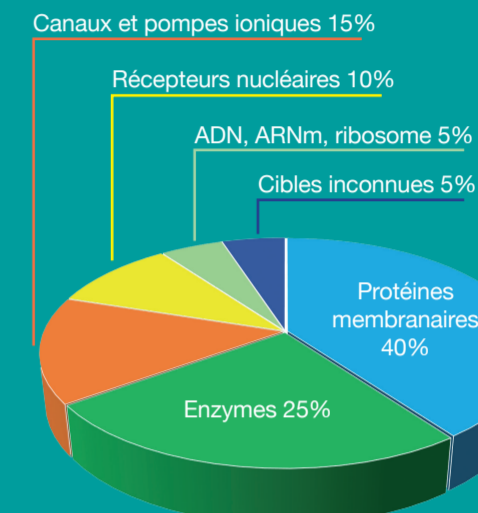
« Grande sous-unité 50S d'un ribosome procaryote. Les protéines sont en bleu et les ARN en brun. Le site actif, l'adénine 2486, est coloré en rouge.

### Un grand réservoir

Les milliers de médicaments commercialisés actuellement se partagent environ 330 cibles, 270 codées par le génome humain et 60 appartenant aux organismes pathogènes, virus, bactéries et parasites. Les cibles utilisées sont peu nombreuses par rapport aux 6500 cibles potentielles, incluant 3500 enzymes.

90% des cibles sont des protéines, à l'origine de nombreuses maladies si elles changent de forme, se raréfient ou au contraire s'accumulent dans le corps du patient.

5% des cibles de médicaments restent inconnues. Cependant, aujourd'hui, la commercialisation d'un nouveau médicament implique que sa cible soit identifiée.

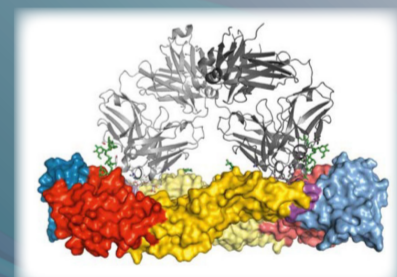


### L'apport du synchrotron SOLEIL

#### Un candidat-vaccin contre la dengue

Maladie virale la plus répandue des régions tropicales, la dengue est causée par un virus existant sous 4 formes. Un patient infecté par l'une de ces formes développe des anticorps non actifs contre les 3 autres. Des chercheurs ont étudié des cristaux de complexes d'une protéine de l'enveloppe du virus, et d'anticorps neutralisant les 4 formes du virus. Les données de diffraction X, enregistrées à SOLEIL et à l'ESRF, ont permis d'identifier le site de fixation anticorps/protéine virale. Inoculés chez un patient, des antigènes mimant ce site pourraient déclencher une réponse immunitaire dirigée à la fois contre les 4 formes du virus.

Structure 3D du complexe des anticorps spécifiques aux 4 formes du virus fixés à la protéine de l'enveloppe du virus de la dengue. ©Institut Pasteur.



#### Inhibiteurs de ribosome

PROXIMA-1, à SOLEIL, est l'une des rares lignes de diffraction X capables de résoudre la structure 3D de macromolécules aussi complexes que le ribosome eucaryote, avec une résolution assez élevée pour identifier les sites de fixation des inhibiteurs. Ceux-ci pourraient s'avérer des médicaments efficaces pour lutter contre certaines maladies infectieuses, cancers ou maladies génétiques.

Structure 3D du complexe formé de la sous-unité 80S du ribosome de S. cerevisiae (199 360 atomes), en bleu et d'une molécule de l'antibiotique pactamycine (78 atomes), en rouge.

