

Table des matières

Avant-propos	1
Introduction	3
Chapitre 1. Cinétiques enzymatiques, inhibition et activation . . .	7
1.1. Théorie de Michaelis et Menten.	8
1.2. Inhibiteurs irréversibles.	9
1.3. Inhibiteurs réversibles dans un système michaelien	10
1.3.1. Inhibiteurs compétitifs réversibles	10
1.3.2. Inhibiteurs non compétitifs réversibles	13
1.3.3. Inhibiteurs incompétitifs réversibles	17
1.4. Allostérie : inhibiteurs et activateurs	19
1.4.1. Cinétiques des enzymes allostériques	20
1.4.1.1. Système allostérique K	20
1.4.1.2. Système allostérique V	21
1.4.2. Mécanisme de régulation des enzymes allostériques	22
1.4.2.1. Modèle symétrique.	22
1.4.2.2. Modèle séquentiel	23
1.5. Bibliographie.	23
Chapitre 2. Enzymes virales et microbiennes ciblées	25
2.1. Cibles virales	26
2.1.1. Virus du groupe Herpès : ADN polymérase ADN dépendantes (EC 2)	26

2.1.2. Virus <i>influenza</i> (virus de la grippe) : l'exo-alpha-sialidase ou neuraminidase (EC 3)	28
2.1.3. Protéase du VIH (EC 3)	28
2.1.4. Transcriptase inverse du VIH (ADN polymérase ARN/ADN dépendante – EC 2)	32
2.1.5. Intégrase du VIH (EC 2)	36
2.1.6. Virus de l'hépatite C (VHC) : l'ARN polymérase ARN dépendante (NS5B – EC 2) et la protéase virale (NS3-4A – EC 3) . . .	36
2.2. Cibles bactériennes	37
2.2.1. Cible spécifique (action essentiellement sur l'espèce <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	38
2.2.1.1. Alanine racémase (EC 5)	38
2.2.1.2. D-alanine-D-alanine ligase (EC 6)	38
2.2.1.3. Enoyl (<i>Acyl-Carrier-Protein</i> = ACP) réductase (EC 1) . . .	38
2.2.1.4. Arabinosyltransférases (EC 2)	39
2.2.2. Actions générales	40
2.2.2.1. Ciblant une ARN polymérase ADN dépendante (EC 2) . . .	40
2.2.2.2. Ciblant une ADN topoisomérase, gyrase (EC 5)	41
2.2.2.3. Ciblant les sous-unités ribosomales 30S ou 50S	43
2.2.2.4. Carboxypeptidases (EC 3), transpeptidases (EC 2), transglycosylases (EC 2), endopeptidases (EC 3) (<i>Penicilline Binding Proteins</i> – PBPs) et les bêta-lactamases (EC 3)	52
2.2.2.5. UDP-N-acétylglucosamine 1-carboxyvinyltransférase (EC 2)	67
2.2.2.6. Uréase bactérienne (EC 3)	68
2.2.2.7. Dihydrofolate synthétase (EC 6) et dihydrofolate réductase (EC 1)	68
2.2.2.8. Dihydroptéroate synthase (EC 2)	71
2.3. Cibles fongiques	72
2.3.1. 1,3-bêta-glucane synthase (EC 2)	72
2.3.2. Squalène mono-oxygénase (EC 1)	73
2.3.3. 14-stérol déméthylase (EC 1)	73
2.3.4. Thymidylate synthase (EC 2)	73
2.4. Cibles parasitaires	74
2.4.1. Ornithine décarboxylase (EC 4)	74
2.4.2. Hème polymérase (EC 2)	75
2.5. Bibliographie	75

Chapitre 3. Enzymes humaines ciblées 79

3.1. Traitement <i>via</i> des effecteurs	79
3.1.1. Ophtalmologie	79

3.1.1.1. Anhydrase carbonique (EC 4)	79
3.1.1.2. Aldose réductase (EC 1).	80
3.1.2. Neurologie	81
3.1.2.1. Acétylcholinestérase (EC 3)	81
3.1.2.2. Monoamine oxydases A et B (EC 1)	83
3.1.2.3. L-amino acide aromatique décarboxylase (EC 4).	85
3.1.2.4. Catéchol-O-méthyltransférase (EC 2).	86
3.1.2.5. Succinate semi-aldéhyde déshydrogénase (EC 1).	86
3.1.2.6. GABA transaminase (EC 2)	86
3.1.3. Métabolisme et endocrinologie	88
3.1.3.1. Hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (EC 1)	88
3.1.3.2. Phénylalanine hydroxylase (EC 1)	89
3.1.3.3. Bêta hydroxystéroïde déshydrogénase (EC 1).	89
3.1.3.4. Alcool déshydrogénase (EC 1).	90
3.1.3.5. Aldéhyde déshydrogénase (EC 1)	90
3.1.3.6. Dipeptidyl peptidase (plusieurs isoenzymes) (EC 3)	91
3.1.3.7. Alpha-glucosidases (EC 3)	93
3.1.3.8. ATPase H ⁺ /K ⁺ (EC 3)	95
3.1.3.9. HMG-CoA réductase (EC 1)	96
3.1.3.10. Triacylglycérol lipases (pancréatiques et gastriques) (EC 3)	100
3.1.3.11. Xanthine oxydase (EC 1)	100
3.1.3.12. Enképhalinase (EC 3)	101
3.1.4. Cardiovasculaire et immunologie	103
3.1.4.1. Phosphodiesterases (PDE – EC 3).	103
3.1.4.2. Cyclo-oxygénases (COX – EC 1)	105
3.1.4.3. Histidine décarboxylase (EC 4)	117
3.1.4.4. Dihydroorotate déshydrogénase (EC 1).	117
3.1.4.5. Facteur de la coagulation Xa (EC 3)	118
3.1.4.6. Inosine monophosphate déshydrogénase (EC 1)	118
3.1.4.7. Kallikréine plasmatique (EC 3)	119
3.1.4.8. Plasmine (EC 3)	120
3.1.4.9. Thrombine (EC 3)	121
3.1.4.10. ATPase Na ⁺ /K ⁺ (EC 3).	122
3.1.4.11. Tyrosine 3-hydroxylase (EC 1).	122
3.1.4.12. Vitamine K (époxy)-réductase (EC 1).	123
3.1.4.13. Enzyme de conversion de l'angiotensine (EC 3)	123
3.1.4.14. Rénine (EC 3)	124
3.1.4.15. Oxydes nitriques synthases (EC 1)	124
3.1.5. Oncologie	126
3.1.5.1. Adénosine désaminase (EC 3)	126

3.1.5.2. Dihydrofolate réductase (EC 1)	128
3.1.5.3. Thymidylate synthase (EC 2).	130
3.1.5.4. 3-oxo-5-alpha stéroïde 4-déshydrogénase (EC 1).	131
3.1.5.5. ADN topoisomérase (EC 5)	132
3.1.5.6. Histone déacétylase (différentes isoenzymes) (EC 3)	134
3.1.5.7. Histone-lysine N-méthyltransférase (EC 2)	135
3.1.5.8. Protéasome (EC 3)	135
3.1.5.9. Ribonucléoside-diphosphate réductase (EC 1)	136
3.1.5.10. Cytochrome p450 (plusieurs isoformes, dont l'aromatase) (EC 1)	138
3.1.5.11. Isocitrate déshydrogénases (EC 1).	141
3.1.5.12. ADN polymérase ADN dépendantes (dont télomérase) (EC 2)	142
3.1.5.13. Poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) (EC 2)	142
3.1.6. Phosphatome et Kinome	142
3.1.6.1. Phosphatases (EC 3)	143
3.1.6.2. Kinases (EC 2)	144
3.2. Traitement par enzyme(s) de substitution	156
3.2.1. La goutte	156
3.2.2. Leucémies aiguës et lymphomes non hodgkiniens	156
3.2.3. Hypophosphatasie.	157
3.2.4. Bronchopneumopathie chronique obstructive	157
3.3. Bibliographie	157

Chapitre 4. Vers quelles nouvelles cibles ? 165

4.1. Stratégies d'inhibition ou d'activation : avantages, inconvénients et état des lieux	165
4.1.1. Les inhibiteurs irréversibles	166
4.1.1.1. Avantages	166
4.1.1.2. Inconvénients	167
4.1.2. Les inhibiteurs compétitifs	167
4.1.2.1. Avantages	168
4.1.2.2. Inconvénients	168
4.1.3. Les inhibiteurs non compétitifs	169
4.1.3.1. Avantages	169
4.1.3.2. Inconvénients	170
4.1.4. Les inhibiteurs incompétitifs	170
4.1.5. Les effecteurs allostériques	171
4.1.5.1. Avantages	171

4.1.5.2. Inconvénients	171
4.1.6. Autres stratégies.	171
4.2. Cibles exogènes et endogènes	172
4.2.1. Cibles exogènes	172
4.2.1.1. Coronavirus ; SARS-CoV-2 : ARN polymérase ARN dépendante (EC 2) et <i>3C like-protease</i> (EC 3)	172
4.2.1.2. Protéase du VIH (EC 3)	174
4.2.1.3. Intégrase du même virus	174
4.2.1.4. Transcriptase inverse du VIH (EC 2)	174
4.2.1.5. Virus respiratoire syncycial (VRS)	174
4.2.1.6. Dihydrodipicolinate synthase (DHPDS) (EC 4).	175
4.2.1.7. GDP-mannose pyrophosphorylase (GDP-MP) (EC 2)	175
4.2.1.8. Acides gras synthase (EC 2)	176
4.2.1.9. Isoleucine ARNt synthétase (EC 6)	176
4.2.2. Cibles endogènes	176
4.2.2.1. Alpha-amylase (EC 3)	176
4.2.2.2. Enzymes impliquées dans le métabolisme du galactose	177
4.2.2.3. Enzymes impliquées dans le métabolisme du fructose	177
4.2.2.4. Arachidonate 5-lipoxygénase (EC 1)	178
4.2.2.5. Farnésyl-diphosphate farnésyltransférase (EC 2)	178
4.2.2.6. Histone acétyltransférase (différentes isoenzymes) (EC 2)	178
4.2.2.7. Phosphoribosylglycinamide formyltransférase (EC 2)	179
4.2.2.8. Thyroxine-5'-déiodinase (EC 1)	179
4.2.2.9. Carboxypeptidases (plusieurs isoformes pour chaque type de carboxypeptidase) (EC 3)	179
4.2.2.10. Dioxygénases (EC 1).	180
4.2.2.11. Caspases (EC 3).	180
4.3. Maladies rares et enzymes	181
4.3.1. Maladies lysosomales de stockage	182
4.3.2. Autres maladies génétiques rares liées à une ou à des enzymes	191
4.4. Bibliographie	192

Chapitre 5. Vers quels « nouveaux » médicaments ? 197

5.1. La chimie	197
5.1.1. La chimie combinatoire	197
5.1.2. La vectorisation	198
5.2. La biologie	200
5.2.1. Inducteurs et répresseurs.	200
5.2.2. Anticorps	201

5.3. La génétique	202
5.3.1. Thérapie génique	202
5.3.2. Stratégies antisens	210
5.4. Bibliographie.	211
Conclusion.	213
Index	217