

## Avant-propos

La mise au point de nouveaux médicaments constitue une activité pluridisciplinaire. Elle s'appuie, entre autres, sur des domaines aussi variés que la chimie, la physique, l'informatique et la galénique, sans oublier la protéomique, la biologie, la physiologie et l'enzymologie qui y occupe une place prépondérante.

Cet ouvrage poursuit les objectifs suivants :

- aider les étudiants en biochimie, en biologie des facultés des sciences de médecine, de pharmacie, de médecine vétérinaire, des écoles d'ingénieurs et de chimie médicinale, d'accéder au domaine de l'enzymologie médicinale ;
- soumettre une information actualisée de cette discipline à la portée des professionnels biochimistes, chimistes, biologistes, médecins, pharmaciens et vétérinaires ;
- offrir une documentation utile à l'exercice des activités de recherche fondamentale et appliquée conduites dans les entreprises pharmaceutiques, ainsi qu'à l'hôpital et en université ;
- mettre en exergue, à l'aide de divers exemples, les nombreuses applications thérapeutiques ayant un lien avec les enzymes ;
- d'entrevoir le potentiel considérable de cette discipline pour la découverte de nouveaux médicaments avec les activateurs et les inhibiteurs enzymatiques et les enzymes de substitution dans le cas de nombreuses maladies rares.

Nonobstant une méticuleuse attention apportée aux figures élaborées et vérifiées par nos soins, une erreur aurait pu se glisser. Les auteurs et l'éditeur, comme il est d'usage, déclinent toute responsabilité pour les conséquences qui pourraient en résulter et remercient d'avance les lecteurs de bien vouloir les en informer.



# Introduction

## Historique

Même si les enzymes sont impliquées dans des processus de fermentation connus depuis la fin de la préhistoire, c'est au XVIII<sup>e</sup> siècle que les premières notions d'enzymologie « pure » apparaissent, avec les expériences de Lazzaro Spallanzani. Afin d'étudier si la digestion n'était pas due uniquement à un processus physique, il mit au point plusieurs protocoles visant à démontrer l'intervention d'autres facteurs de nature biochimique. Il ne put qualifier ces facteurs, mais il avait démontré leur existence. Il s'agissait d'expériences de digestion à la suite de l'ingestion de capsules en bois percées, remplies de viande, et également d'essais conduits avec des tubes contenant le suc gastrique de volatile avec de la viande ou des céréales, placés sous les aisselles.

Par la suite, dans les années 1830, la première enzyme fut caractérisée. Son rôle était la catalyse de l'amidon en maltose. Le terme de « diastase », venant du grec *diastasis*, lui fut d'abord attribué et remplacé ultérieurement par « enzyme », venant du mot allemand *Enzym*, ayant pour origine grecque *En* (« dans ») et *Zumé* (« levure de bière »).

En 1897, la découverte des enzymes intervenant dans le processus de fermentation alcoolique fut réalisée par les frères Buchner dans un contexte initialement thérapeutique, et leur fonctionnement dans des conditions déterminées *in vitro* prouvé.

En 1922, la nature protéique des enzymes est établie, et en 1926, l'uréase, la première enzyme, est isolée à l'état pur et cristallisée.

À partir des années 1940, des centaines d'enzymes sont purifiées et cristallisées. Il faudra cependant attendre une vingtaine d'années pour obtenir la première structure cristallographique d'une protéine déduite de la diffraction des rayons X (Kendrew *et*

*al.* 1958) (il s'agit de la myoglobine), et de disposer du premier séquençage en acides aminés de la ribonucléase (White et Anfinsen 1959).

Les enzymes sont donc des catalyseurs biologiques de nature protéique. Les catalyseurs sont des accélérateurs de réactions chimiques. Quelques ARN peuvent avoir également une activité de catalyse (Altman et Cech 1989).

La vie dépend de structures au sein desquelles des réactions chimiques ont lieu de façon ordonnée dans le temps et l'espace (anabolisme et catabolisme du vivant). Sans les enzymes, les réactions chimiques ne seraient pas compatibles avec la vie. Leur dysfonctionnement se traduit par l'apparition de diverses pathologies qui sont partiellement surmontées de nos jours par la mise au point de nouveaux médicaments grâce aux progrès scientifiques réalisés dans de nombreux domaines.

## Domaines d'application

Les enzymes ont été étudiées tout d'abord pour leur implication dans le métabolisme du vivant. Il s'agissait, dans ce premier temps, de molécules facilement accessibles (issues de liquides ou d'organismes simples). Lorsque les processus de purification ont été améliorés, de nombreuses enzymes furent isolées. Une fois caractérisées, leurs possibles applications par et pour l'homme pouvaient être envisagées. À l'heure actuelle, il y a trois domaines majeurs d'applications industrielles ou de ciblage des enzymes :

- entreprises pharmaceutiques et cosmétiques ;
- entreprises agroalimentaires (Kilara et Shahani 1979) ;
- entreprises liées à l'environnement dans l'optique de générer des produits écologiques (Baupai 1999 ; McKinlay *et al.* 2007).

Parfois, un même produit peut être utilisé dans ces trois domaines (cas du succinate ou du mannane (Zeikus *et al.* 1999 ; Singh *et al.* 2018)). Il faut noter aussi que des réactions enzymatiques sont mises à profit en vue de réaliser diverses transformations en synthèse organique et en chimie médicinale. Toutefois, ce vaste domaine ne sera pas abordé dans cet ouvrage. Il en est de même des déterminations d'activités enzymatiques utilisées comme moyen de diagnostic clinique.

## Les objectifs de l'ouvrage

Les progrès réalisés en enzymologie depuis la naissance de cette science ont permis d'en élargir les divers champs d'application.

Cet ouvrage a pour objectif de souligner l'importance des enzymes en chimie médicinale et d'envisager les stratégies présentes et futures destinées à pallier les dysfonctionnements enzymatiques.

Chaque molécule enzymatique a une mission bien définie dans la cellule où elle catalyse une réaction chimique qui lui est spécifique. Elle constitue une partie indispensable d'un tout qui la dépasse, mais qui a besoin impérieusement d'elle. Si elle ne fonctionne pas, pas suffisamment bien, voire trop, l'organisme en subit les conséquences. Des stratégies sont alors possibles pour corriger ces défaillances transitoires ou permanentes.

L'ouvrage comporte cinq chapitres. Le premier aborde brièvement l'activité catalytique des enzymes et les différentes techniques d'étude de cinétique enzymatique. Les chapitres suivants sont consacrés à la mise en évidence de leur rôle dans les divers domaines thérapeutiques se rapportant aux virus, aux bactéries, aux mycètes, aux protozoaires et à l'être humain. Sont respectivement abordés :

- le mécanisme d'action de nombreux médicaments ;
- la mise au point des traitements ou des enzymes de substitution pour corriger leur dysfonctionnement ;
- la découverte de nouvelles cibles enzymatiques en vue de la mise au point de nouveaux traitements grâce aux apports de la chimie médicinale et de la génétique.

Notons que l'industrie pharmaceutique fait appel aux enzymes en vue d'accéder à des intermédiaires et/ou à des médicaments chiraux en une étape, permettant un gain économique et écologique non négligeable, par comparaison aux procédés de synthèse organique classique. Toutefois, ce vaste domaine ne sera pas abordé dans cet ouvrage.

## Bibliographie

- Altman, S., Cech, T.R. (1989). Propriétés catalytiques de certains ARN. Prix Nobel de Chimie. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1989/summary/>.
- Bajpai, B. (1999). Application of enzymes in the pulp and paper industry. *Biotechnol. Prog.*, 15(2), 147–157.
- Kendrew, J.C., Bodo, G., Dintzis, H.M., Parrish, R.G., Wyckoff, H., Phillips, D.C. (1958). A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis. *Nature*, 181(4610), 662–666.

- Kilara, A., Shahani, K.M. (1979). The use of immobilized enzymes in the food industry: a review. *CRC Crit. rev. Food Sc. Nutr.*, 12(2), 161–198.
- McKinlay, J.B., Vieille, C., Zeikus, J.G. (2007). Prospects for a bio-based succinate industry. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 76(4), 727–740.
- Singh, S., Singh, G., Arya, S.K. (2018). Mannans: An overview of properties and application in food products. *Int. J. Biol. Macromol.*, 119, 79–95.
- White, F.H., Anfinsen, C.B. (1959). Some relationships of structure to function in ribonuclease. *Ann N Y Acad Sci.*, 81, 515–523.
- Zeikus, J.G., Jain, M.K., Elankovan, P. (1999). Biotechnology of succinic acid production and markets for derived industria products. *Appl. Environ. Microbiol.*, 51, 545–552.