



Comprendre les connaissances de base concernant les peptides et les protéines

Par Gary Hu Vice-président des ventes et du marketing chez American Peptide Company.

Email : gary@americanpeptide.com; - Web : www.americanpeptide.com

Avec le grand essor de ces dernières années dans le domaine de la biologie, des grandes molécules, et des médicaments biopharmaceutiques, les industries pharmaceutiques et biotechnologiques se tournent de plus en plus vers les peptides et les protéines, dans le domaine de la recherche, pour la découverte de nouveaux médicaments. Alors que protéines et peptides possèdent de nombreuses propriétés offrant un potentiel thérapeutique significatif, il existe des différences fondamentales entre ces deux types de composés. Cet article examine certaines des similitudes et des différences entre les protéines et les peptides, au niveau des applications potentielles pour le marché, des techniques de fabrication, et de l'environnement de réglementation.

Définitions

Les peptides sont des polymères courts formés par l'alliance d'acides aminés (d'ordinaire moins que ou égal à 100), et comprennent certains des composants de base des processus biologiques humains, y compris des enzymes, des hormones, et des anticorps. Le lien entre un résidu d'acide aminé et le suivant est connu sous le nom de liaison peptidique ou liaison amide – formée lorsqu'un groupe carboxyle réagit avec un groupe aminé d'un résidu adjacent – qui donne son nom au produit chimique. Les protéines, par contraste, sont des chaînes typiquement bien plus longues (de

plus de 100 acides aminés), liées de manière similaire par les liaisons peptidiques. Elles jouent un rôle crucial dans les réactions biochimiques se produisant à l'intérieur des cellules. Les protéines sont omniprésentes en chimie et structure cellulaire et sont indispensables pour que s'effectuent la plupart des fonctions biologiques des organismes vivants.

Il existe diverses conventions pour déterminer la distinction entre peptides et protéines, mais en règle générale on peut dire que les chaînes peptidiques sont courtes et les protéines longues.

Applications et marchés

L'utilisation thérapeutique des protéines et des peptides est régie par le « Projet Génome Humain » qui a conduit à découvrir la séquence initiale de l'ADN pour identifier environ 20000 à 25000 gènes du génome humain, tant d'un point de vue physique que d'un point de vue fonctionnel.

Les développements dans la production, qui incluent des méthodes transgéniques, des procédés recombinants et synthétiques, se sont révélés essentiels alors que les médicaments à base de protéines et de peptides deviennent monnaie courante. La thérapie des peptides et des protéines, et spécialement les médicaments anticorps, offrent un grand attrait à cause de leur haute spécificité et puissance et de leur faible incidence au niveau de la toxicité.

Un récent rapport effectué par la compagnie de recherche en marketing et en technologie Frost & Sullivan a indiqué que plus de 40 médicaments approuvés à base de peptides sont utilisés aujourd'hui et qu'environ 800 sont en cours de développement pour le traitement d'allergies, du cancer de même que des maladies d'Alzheimer, de Huntington, et de Parkinson (1).

Le marché des médicaments à base de protéines est aussi prometteur. Dans une étude publiée en octobre dernier, BCC Research a indiqué que le marché global de la thérapie des protéines se montait à 86,8 milliards de dollars en 2007 et était estimé à 95,2 milliards de dollars pour 2008. On s'attend à ce qu'il atteigne 160,1 milliards de dollars en 2013 avec un taux de croissance annuelle composé (TCAC) de 10,9 %.

Une grande partie de la recherche se concentre sur les exigences uniques des peptides et des protéines, spécialement en ce qui concerne les systèmes d'administration de médicaments. Beaucoup de compagnies actives dans le domaine des sciences de la vie se lancent dans de nouvelles approches pour développer des médicaments à base de protéines et de peptides pour fournir des formulations qui soient stables, aient une biodisponibilité effective, et permettent une production saine.

Par exemple, les technologies d'administration contrôlée parentérales et nasales ont évolué pour mieux livrer ces composés. De même, de grands progrès ont été faits dans des domaines comme l'administration orale, l'administration transdermique, pulsatile, et concernant l'administration à la libération de peptides et de protéines.

Les peptides offrent, typiquement, une basse toxicité, une haute spécificité, et posent moins de problèmes toxicologiques comparés à d'autres médicaments basés sur de petites molécules, et dans bien des cas conduisent au développement de thérapies qui, sinon, seraient difficiles à commercialiser.

Les médicaments à base de protéines ont reçu une très grande attention de la part des compagnies pharmaceutiques, et ce en raison de leur bioréactivité, leur spécificité, leur sécurité et leur taux global de succès. Cependant, il y a encore des progrès à faire, particulièrement au niveau de la production qui reste coûteuse, de la formulation et des méthodes d'administration. Avec les avancées qui ont lieu dans le domaine de l'administration de médicaments protéiques, il y a de grandes chances que nous connaissions une expansion de nombreux marchés de médicaments et une augmentation de l'adaptation au patient.

Techniques de fabrication des peptides

Les peptides sont fabriqués en utilisant deux techniques distinctes, en phase solide et en solution. Chacune d'entre elles a des applications uniques et leur mise en oeuvre peut affecter gravement le coût et l'échelonnabilité des produits pharmaceutiques qui incorporent leurs peptides respectifs.

La synthèse de peptides à base de liquide ou à base de solution est la plus ancienne des deux techniques, et la plupart des laboratoires utilisent de nos jours la synthèse en phase solide. La

méthode est meilleure pour les chaînes peptidiques plus courtes et est toujours utile pour la production à grande échelle supérieure à 100 kg à l'échelle.

La synthèse en phase solide permet un mélange de peptides naturels qui sont difficiles à exprimer dans des bactéries. Elle peut incorporer des acides aminés qui ne se trouvent pas naturellement et modifier le squelette peptidique/protéinique. Dans cette méthode, les acides aminés s'attachent à des perles de polymère suspendues dans une solution pour former des peptides. Ils restent attachés aux perles jusqu'à ce qu'ils soient clivés par un réacteur, tel que l'acide trifluoroacétique. Ceci immobilise le peptide durant la synthèse et ainsi il peut être capturé durant la filtration. Les réactifs en phase liquide et les produits annexes sont simplement éliminés.

Les avantages de la synthèse en phase solide comprennent une vitesse supérieure de production de peptides, car c'est un processus relativement simple, et une mise à l'échelle aisée. Elle est aussi plus adaptée que la synthèse en solution pour des séquences plus longues.

Au sein de la synthèse en phase solide, il existe deux méthodes différentes, (t)ert-(B)ut(o)xy(c)arbone, ou t-Boc, et 9H-(f)luor-9-yl(m)eth(o)xy(c)arbone, ou Fmoc.

T-Boc est la méthode d'origine utilisée dans la synthèse en phase solide. Elle utilise la condition acide pour enlever Boc d'une chaîne peptidique en phase de croissance. La méthode requiert l'utilisation de faibles quantités d'acide fluorhydrique, qui est généralement considéré comme étant un équipement sûr et spécialisé. On préfère cette méthode pour les synthèses complexes et lorsque l'on synthétise des peptides synthétiques.

Fmoc a été découvert plus tard que t-Boc et simplifie le clivage de peptides. De plus, il est plus facile d'hydrolyser le peptide de la résine avec un acide plus faible. Ceci élimine le besoin d'un équipement spécialisé. Mais encore une fois, les deux méthodes sont précieuses et chacune d'entre elles convient à des applications spécifiques. Pourtant, Fmoc est plus communément utilisé car il élimine le besoin d'acide fluorhydrique.

Techniques de fabrication des protéines

Fabriquer des médicaments biotechniques est un processus compliqué, qui prend du temps. On peut attendre des années avant d'identifier la protéine thérapeutique, déterminer sa séquence génique et valider un processus permettant de fabriquer les molécules en utilisant la biotechnologie.

Avant les progrès dans la biotechnologie comme la technologie cellulaire ADN^r et celle des cellulaires d'hybridomes, les rares médicaments protéiniques disponibles étaient dérivés de cadavres humains et de cadavres d'animaux. En fait, l'hormone de croissance humaine provenait de cadavres humains, et l'insuline nécessaire pour traiter le diabète était prélevée sur des porcs à l'abattoir. Vu leur source, ces médicaments étaient chers et disponibles dans des quantités limitées.

Les technologies cellulaires d'hybridomes et d'ADN^r, cependant, ont fourni un moyen économique de produire des médicaments à base de protéines en quantités massives.

LES MICROPIPETTES SOCOREX, UN CHOIX A LA HAUTEUR DE MES EXIGENCES

Laissez-vous aussi convaincre par la gamme Acura® sur laquelle il fait bon s'appuyer.

- Ergonomie exceptionnelle
- Légèreté et activation sans effort
- Ejecteur réglable* - s'adapte à vos embouts
- Système Swift-set® pour un étalonnage rapide
- Performances métrologiques et stabilité inégalées
- Résistance aux chocs et rayons UV, autoclavable

* Brevet Socorex

Dans la pure tradition suisse et à des prix qui ménagent votre budget

POUR PLUS D'INFORMATION: **SOCOREX ISBA SA**
 Champ-Colomb 7
 1024 Ecublens / Lausanne
 Suisse
 Tel. +41 (0)21 651 6000
 Fax +41 (0)21 651 6001
 socorex@socorex.com
 www.socorex.com

Forum LABO Stand F39

SOCOREX SWISS