

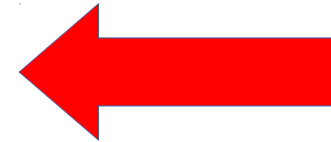
Chimie thérapeutique

Pr Alibert
6H de cours
6 QCM



Cours divisé en 3 parties :

- Identification et validation de la cible
- Découverte d'une molécule active
- Optimisation



Découverte d'une molécule active :



- Tête de série ou « hit » :

Molécules qui servent de **points de départ**, sur lesquelles on va faire des modifications chimiques —————> précurseurs d'un grand nombre des molécules utilisées dans les médicaments.

Mais plusieurs **inconvénients** qu'il va falloir corriger :

- faible activité
- faible spécificité/sélectivité
- faible biodisponibilité
- instabilité métabolique ou chimique
- haute toxicité
- solubilité insatisfaisante
- manque d'originalité

Découverte d'une molécule active :



- 7 sources de découvertes :



Criblage ou « screening »	A partir du ligand ou modulateur naturel
Criblage à haut débit ou « High Throughput screening »	Par conception assistée par ordinateur
A partir de médicaments déjà existants	Par conception par résonance magnétique nucléaire
D'après les connaissances médicales des civilisation anciennes	

Découverte d'une molécule active :



1. Criblage ou screening :

Méthode permettant d'effectuer un tri parmi des **substances naturelles** ou **synthétiques** dont on ignore les propriétés pharmacologiques éventuelles, dans la perspective de la recherche d'un médicament. Seules sont présélectionnées les molécules qui présentent une activité intéressante.

- Pour les substances naturelles → synthèse difficile et onéreuse
- Pour les substances synthétiques → répertoriées dans une chimiothèque
- **Criblage virtuel** : utilise un modèle ciblé généré par ordinateur sur lequel on étudie les interactions avec des composés de bibliothèque virtuelles ou non .

Découverte d'une molécule active :



2. Criblage haut débit :

Criblage plus précis, plus perfectionné : identification des propriétés pharmacologiques ; obtention d'un maximum d'information sur le produit concerné.

3. A partir d'un médicament déjà existant :

- Médicament « me too »
- Amplification d'un effet secondaire

Découverte d'une molécule active :



4. D'après les connaissances médicales des civilisations anciennes :

Archives de la médecine chinoise : 200 substances naturelles contre la malaria.

5. A partir du ligand ou modulateur naturel :

- **Agoniste** : composé différent du composé naturel mais qui donne la même réponse pharmacologique.
- **Antagoniste** : composé qui empêche le ligand de se fixer à sa cible.

Découverte d'une molécule active :



6. Par conception assisté par ordinateur :

- Structure de la protéine connue : **docking** → stimulation du ligand dans le site actif
- Structure de la protéine non connue : utilisation d'une protéine analogue a celle souhaité
- Structure de la protéine non connue et pas de moyens pour synthétiser une proteine : **matching** → superposition de molécule

Découverte d'une molécule active :



7. Conception assisté par ordinateur :

Marquage radioactif de la liaison peptidique de la molécule à étudier

Découverte d'une molécule active :



- **Isolement et purification d'une molécule tête de série :**

La facilité d'isolement et de purification dépend :

- de la structure
- de la stabilité
- de la qualité du composé

Technique utilisée → chromatographie

Découverte d'une molécule active :



- **Établissement de la structure d'un composé :**

Cristallographie par rayon X

Substance en grande quantité
Sous forme cristalline

Spectroscopie par RMN

Quantité faible nécessaire
Tout type d'échantillons (solide, liquide, huile)

Spectrométrie de masse

Très petite quantité utilisée
Analyse par fragmentation
Séparation en phase gazeuse de molécules chargées en fonction du rapport masse/charges

Synthèse totale

Comparaison des propriétés physico chimiques avec la molécules originales