

CHIMIE THERAPEUTIQUE

I. Définition

La chimie thérapeutique (= pharmaco-chimie) : *conception et synthèse* de molécules à visée thérapeutique. C'est un domaine *pluridisciplinaire*.

La maladie : *altération de l'équilibre biologique interne* d'un être vivant. Ces modifications sont *dues à différents facteurs :*

- ↳ *facteurs génétiques*
- ↳ *facteurs externes*

Le médicament : toute substance ou composition présentée comme possédant des *propriétés curatives ou préventives* à l'égard des maladies *humaines ou animales*, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, *en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques*.

II. Recherche et développement de médicaments – contexte

- ☞ Etape 1 : Identification et validation de la *cible*
 - ☞ Etape 2 : Découverte d'une *molécule active*
 - ☞ Etape 3 : **Optimisation**
- } Conception du médicament : aspects chimiques
- ☞ Essais pré-cliniques
 - ☞ Essais cliniques
 - ☞ AMM : législation

III. Conception de médicaments : aspects chimiques

A. Identification et validation de la cible

La cible : structure *cellulaire ou moléculaire* (protéines ou acides nucléiques) impliquée dans la pathologie *sur laquelle le médicament agit*.

1. Identification et validation

Pour identifier et valider la cible, il faut :

- ☞ **quantifier/mesurer l'activité de la cible**, et savoir *comment elle est modulée*
- ☞ que la cible ait la **capacité de se lier à une petite molécule**
- ☞ que la petite molécule ait la **capacité de moduler l'activité de la cible** : « **drugable** »
 - ↳ si la molécule n'est *pas drugable*, elle ne modifie rien → c'est un **placebo**
- ☞ **clonage et expression de la cible** : pour mieux étudier l'interaction cible-ligand

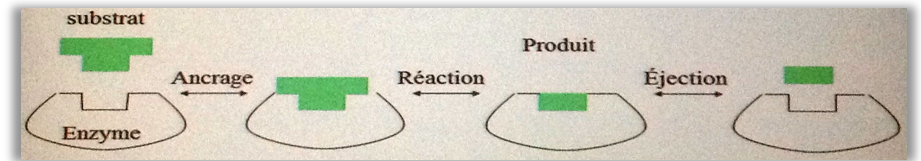
2. Interactions entre un médicament et sa cible

a. Objectif de l'étude

- ☞ Créations **d'interactions plus sélectives** vis à vis des différentes cibles
- ☞ **Augmentation de l'activité** du médicament
- ☞ **Diminution des effets secondaires indésirables** : primordial pour l'obtention de l'**AMM**

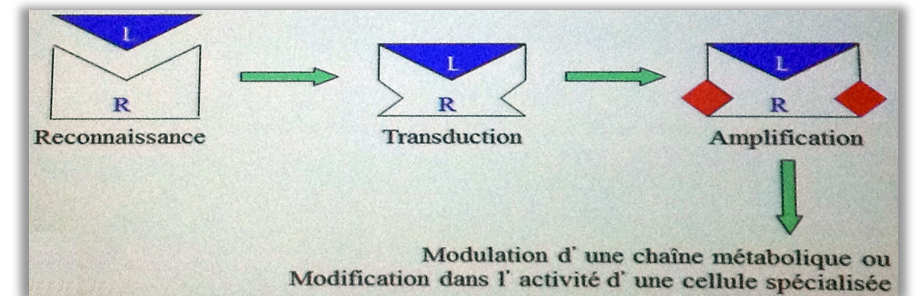
b. Les enzymes

- ☞ **Catalyseurs de la vie :**
 - ↳ *augmente la vitesse* de réaction
 - ↳ se retrouve *intact à la fin du processus*
 - ↳ offre une *surface propice* à la réaction
 - ↳ *oblige les réactifs à se rapprocher* et à se positionner correctement pour *atteindre les configurations exigées par l'état de transition*
 - ↳ *Affaiblit les liaisons à rompre*
- ☞ **Processus réversible** : le produit peut donc devenir le substrat, et inversement
- ☞ Les substrats s'encrent à l'enzyme au niveau du **site actif**



c. Les récepteurs

- ☞ *Petite région macromoléculaire* de la cellule
- ☞ **Se combine** chimiquement **avec la partie responsable de l'activité pharmacologique du médicament** ou **d'un ligand naturel (molécule active)** : il a une **forme bien déterminée**.
- ☞ **Permet des communications** entre les différents systèmes de l'organisme





➤ **Caractéristiques des récepteurs**

- ✓ Récepteur membranaire ou endomembranaire
- ✓ Leur structure spatiale dépend de l'environnement cellulaire :
 - ↳ Dans la membrane : les AA sont **hydrophobes**
 - ↳ Dans le cytoplasme : les AA sont **hydrophiles**
- ✓ Leur **isolement est difficile** (pour les étudier séparément)
 - ↳ Se fait par chromatographie d'affinité ou ultracentrifugation
- ✓ Leur caractérisation repose sur une étude in vivo, ex vivo et in vitro de **leurs interactions avec des substances endogènes ou exogènes** de haute radioactivité spécifique
- ✓ **Production de récepteurs clonés** par des techniques de génie génétique

d. Les ligands

➤ **Caractéristiques des ligands**

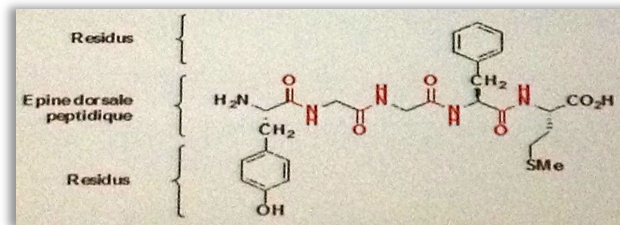
- ✓ **Affinité** : aptitude du ligand à se fixer à la cible
- ✓ Affinité due aux **propriétés géométriques et électroniques du ligand**
- ✓ **Activité intrinsèque** (agoniste, antagoniste ou mixte) dépend des propriétés physico-chimiques
- ✓ **Stimule ou inhibe** les processus physiologiques
- ✓ **L'activité thérapeutique** est la résultante de toutes les interactions avec les différentes cibles de l'organisme

e. Conditions de l'interaction ligand-cible protéique (phénomène dynamique)

Les cibles biologiques (édifices polyatomiques complexes) prennent leur forme grâce aux :

➤ **Liaisons covalentes interatomiques**

- ☞ Les macromolécules protéiques résultent d'un enchaînement d'AA
- ☞ Liaisons peptidiques entre un acide carboxylique d'un AA et l'amine d'un autre AA.
- ☞ Certains AA sont synthétisés par l'organisme : ce sont les **AA non essentiels**
- ☞ D'autres AA ne sont fournis que par l'alimentation : ce sont les **AA essentiels**
 - ↳ Le : Leucine
 - ↳ Très : Thréonine
 - ↳ Lyrique : Lysine
 - ↳ Tristan : Tryptophane
 - ↳ Fait : Phénylalanine
 - ↳ Vachement : Valine
 - ↳ Méditer : Méthionine
 - ↳ Iseut : Isoleucine



➤ **Liaisons faibles**

✓ **Structure secondaires et liaisons hydrogènes**

Hélice α	Les <u>liaisons hydrogènes</u> sont orientées selon l'axe de l'hélice . Les <u>chaines latérales des AA</u> pointent en dehors et perpendiculairement à l'axe de l'hélice
Feuillet β	Superposition de 2 chaines protéiques antiparallèles . Liaisons hydrogène entre fonctions peptidiques différentes. Les <u>chaines latérales</u> sont perpendiculaires au feuillet

✓ **Structure tertiaire**

Résulte de l'interaction par liaisons hydrogène entre les chaines latérales des acides aminés en différents points de la structure secondaire.

✓ **Structure quaternaire**

Association de deux ou plusieurs structures tertiaires, pour former une macromolécule

Exemple : l'hémoglobine

f. Conditions thermodynamiques

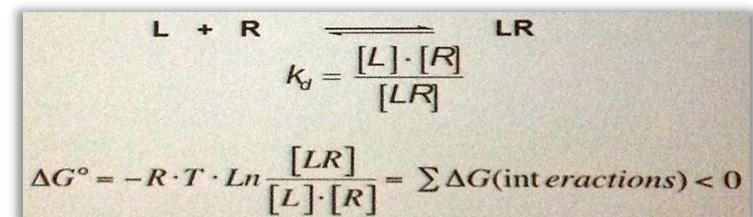
- ☞ Mêmes conditions qu'une réaction chimique
- ☞ La thermodynamique étudie les variations et les échanges d'énergies
- ☞ Précise pourquoi les réactions chimiques se produisent
- ☞ Détermine la spontanéité de la réaction et son état d'équilibre
- ☞ Passage par un état de transition
- ☞ C'est l'énergie d'activation qui **conditionne la vitesse de réaction**

➤ **En présence de catalyseur**

- ✓ **Diminution de l'Ea**
- ✓ État de transition plus stable

➤ **2ème principe de la thermodynamique**

- ✓ Caractérisé par **l'entropie d'un système**
- ✓ Mesure le degré de désordre d'un système par rapport à son état initial
- ✓ Les édifices biologiques sont, de nombreuses manières, **ordonnés**
- ✓ Les phénomènes biologiques vont **contre l'augmentation spontanée d'entropie**



g. Les différents types d'interactions ligand-cible protéique

Elles dépendent :

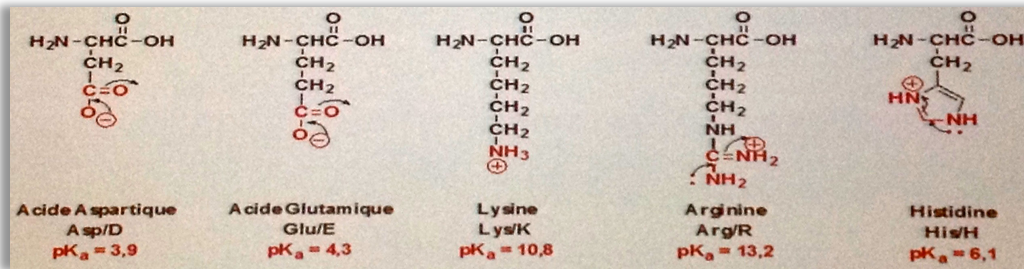
- ↳ Des **liaisons faibles**
- ↳ De la **nature des fonctions chimiques** du ligand et de la cible
- ↳ De leur **conformation spatiale**
- ↳ De la **complémentarité** des deux partenaires

C'est un **processus réversible** (donc ce sont *que des liaisons faibles*)

➤ **Les liaisons ioniques**

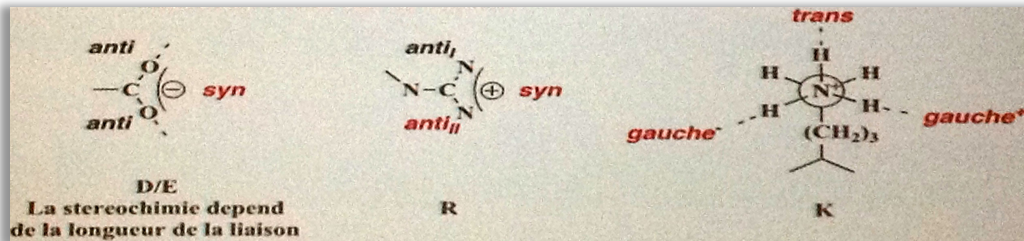
- ☞ Elles se forment **entre les groupements ionisables** du ligand et de la cible
- ☞ Elles **dépendent du pH**
- ☞ Les **groupements ionisables** sont les fonctions chimiques des **chaînes latérales des AA**

Cas Particulier : l'histidine
 L'histidine est **non ionisée et non ionisable** à **pH physiologique** (pKa < 7), à cause du noyau amidazole
 Mais **en milieu protone**, l'histidine pourra faire des **échanges de protons**



✓ **Stéréochimie de la liaison**

Carboxylate	L'interaction en direction syn est la plus favorable, donc c'est la plus observée
Amidine	Dissymétrie à cause du N en anti, donc 2 possibilités d'anti (I et II). L'interaction anti II est plus accessible que l'anti I car elle est du côté du DNL, et est donc moins encombrée → anti II est plus observée que anti I.
Amine	Les 3 directions (trans, gauche⁻, gauche⁺) sont équiprobables



A chaque fois qu'une liaison ionique se forme, le ΔG° diminue de **100 à 200 kcal.mol⁻¹**.

➤ **Les liaisons hydrogènes**

Se produisent **entre** un groupement chimique **accepteur et un donneur de liaison hydrogène** :

- ↳ **Sérine** : **Accepteur/Donneur** (fonction hydroxyle OH)
- ↳ **Thréonine** : **Accepteur/Donneur** (fonction hydroxyle OH)
- ↳ **Cystéine** : **Accepteur/Donneur** (fonction thiol SH)
- ↳ **Méthionine** : **Accepteur** (soufre R-S-R)
- ↳ **Asparagine** : **Accepteur/Donneur** (fonction amide primaire O=C(R)-NH₂)
- ↳ **Glutamine** : **Accepteur/Donneur** (fonction amide primaire O=C(R)-NH₂)

✓ **Cas particulier de la cystéine**

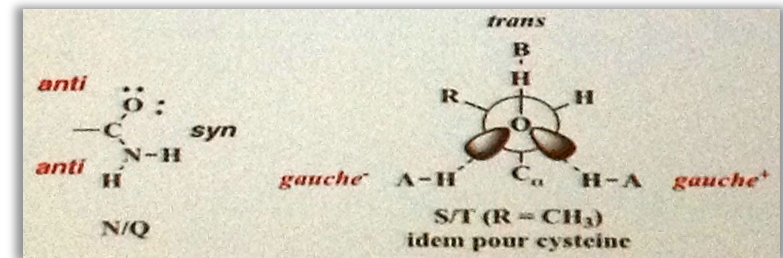
- ☞ pKa = 8,4 → **ionisation possible.**
- ☞ Si S est ionisé, la liaison se fera à **plus grande distance.**
- ☞ Création de **ponts disulfure** (par oxydation) : 2 R-SH → R-S-S-R
- ☞ Retrouvé dans les **structures secondaires (et tertiaires)** d'une protéines

✓ **Cas particulier de la méthionine**

- ☞ **Liaison hydrogène peu fréquente**, car le **soufre n'est pas très accessible** (il est entre un méthyl et une chaîne carbonée).
- ☞ **Liaison faible**
- ☞ **Chaîne latérale plus hydrophobe** que les autres chaînes polaires
- ☞ **Interactions dipolaires privilégiées**

✓ **Stéréochimie de la liaison**

Amides	La direction qui stabilise le plus la liaison est la direction anti
Hydroxyles / Thiols	Directions gauche⁻ et gauche⁺ sont privilégiés par rapport à la direction trans



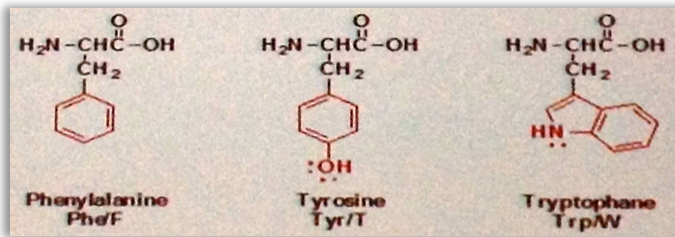
A chaque fois qu'une liaison hydrogène se forme, le ΔG° diminue de **2 à 7 kcal.mol⁻¹**.

➤ **Les liaisons dipolaires**

- ☞ **Dipôle permanent** : $\delta^+A-\delta^-B$
- ☞ **Dipôle induit** : la répartition électronique devient dissymétrique à cause de l'environnement
- ☞ Interactions faibles de **0,5 kcal.mol⁻¹ à 7 kcal.mol⁻¹** :
 - ↳ Ion – dipôle
 - ↳ Dipôle permanent – dipôle permanent
 - ↳ Dipôle induit – dipôle induit
- ☞ **Différents types d'AA impliqués** :
 - ↳ AA à chaînes latérales **ionisables**
 - ↳ AA à chaînes latérales **polaires**

➤ **Les liaisons de Van der Waals**

- ☞ Se forment **entre cycles aromatiques** substitués par des groupements électro-donneurs (Y = Tyrosine ; W = Tryptophane) et électro-attracteurs
- ☞ **La phénylalanine est plutôt neutre** :
 - ↳ Joue le **rôle de donneur** si le ligand en face est déficitaire
 - ↳ Joue le **rôle d'attracteur** si le ligand en face est riche en électrons



A chaque fois qu'une liaison de Van der Waals se forme, le ΔG° diminue de **1 à 10 kcal.mol⁻¹**.

✓ **Cas particulier de la tyrosine**

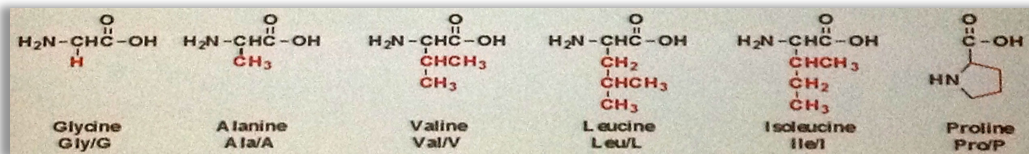
pKa = 10,1 → **ionisation possible**, mais il faut un environnement particulièrement protoné

✓ **Cas particulier du tryptophane**

Peut engager une **liaison hydrogène avec l'azote intracyclique** du groupement indole.

➤ **Les liaisons hydrophobes**

- ☞ Se forment **entre les chaînes aliphatiques alkyles**
- ☞ La **proline** fait moins de liaisons (et elles sont plus faibles), à cause de sa **structure cyclique**



A chaque fois qu'une liaison hydrophobe se forme, le ΔG° diminue de **0,5 kcal.mol⁻¹**.

B. Découverte d'une molécule active

1. Tête de série ou « Hit » ou Pilote

Point de départ de modifications chimiques → donc précurseur d'un grand nombre de molécules.

Possède parfois des inconvénients auxquels il faudra pallier :

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

2. Sources de découvertes d'une molécule active

a. Criblage ou « screening »

Tri d'un grand nombre de substances chimiques nouvelles

➤ **Substances naturelles**

- ☞ Dans le règne végétal
- ☞ Dans le monde microbiologique
- ☞ Dans le monde marin
- ☞ Dans le règne animal
- ✓ Le médicament provient soit directement, soit après optimisation d'un composé d'origine naturelle
- ✓ **Structure chimique très complexe** et originale
- ✓ **Synthèse difficile**
- ✓ **Extraction onéreuse**, laborieuse et peu efficace

➤ **Substances synthétiques**

- ☞ « Banques de composés = **chimiothèques** »

b. Criblage à haut débit ou « High Throughput Screening » (HTS) :

Grandes bibliothèques de produits chimiques testés pour leur capacité à stimuler ou inhiber la cible :

- ↳ Identification de leurs propriétés pharmacologiques
- ↳ Obtention d'un maximum de renseignements sur le produit concerné

c. Criblage virtuel

- ☞ Utilise un **modèle de la cible générée par ordinateur** sur lequel sont étudiées les interactions avec des composés de bibliothèques virtuelles ou non.
- ☞ Nécessite une **confirmation** par criblage réel

d. À partir de médicaments déjà existants

➤ **Médicaments « me too »**

- ☞ Sert de composé pilote
- ☞ **Modification de la structure de la molécule**
- ☞ Pour échapper aux restrictions des brevets
- ☞ **L'activité pharmacologique** est maintenue et améliorée

➤ **Amplification d'un effet secondaire**

- ☞ **Exploitation de l'effet indésirable** dans un autre contexte
- ☞ **Suppression** de l'effet biologique principal

e. D'après les connaissances médicales des civilisations anciennes

➤ **Archive de la Médecine Chinoise**

- ☞ **200 substances naturelles** étaient utilisées pour traiter la malaria
- ☞ Programme de recherche
- ☞ 1 molécule découverte (1972)
- ☞ Traitement contre Plasmodium falciparum résistant

f. À partir du ligand ou du modulateur naturel

Agoniste	Composé différent du ligand naturel mais qui donne la <u>même réponse pharmacologique</u>
Antagoniste	Composé qui empêche le ligand naturel de se fixer à la cible

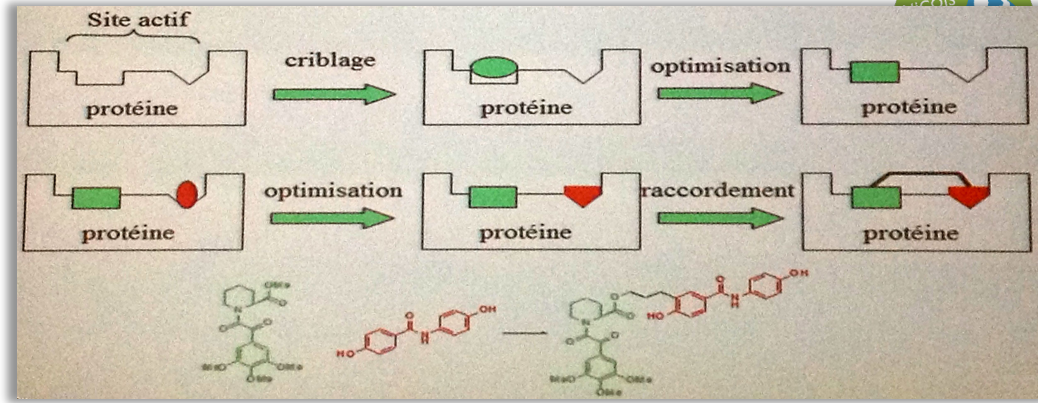
g. Conception assistée par ordinateur

- ☞ Si la structure de la protéine est connue :
 - ↳ Création d'un cristal : **crystallogénèse**
 - ↳ Analyse par diffraction des rayons X pour avoir les coordonnées de chaque atome : **crystallographie**
 - ↳ **Modélisation moléculaire** de la forme et de la nature du site de fixation
 - ↳ **Docking** : simulation du ligand dans le site actif
- ☞ Si la structure de la protéine n'est pas connue, on utilise une **protéine analogue à celle souhaitée**
- ☞ Si la structure de la protéine n'est pas connue et qu'on a pas de moyens pour synthétiser une protéine, on utilise le « **matching** » : superposition de molécules

h. Conception par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

- ☞ **Marquage à ¹⁵N** de la liaison peptidique de la protéine étudiée
- ☞ Spectre **RMN 2D** (¹⁵N et ¹H)

La plupart des molécules étudiées sont des molécules solubles



3. 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**
- ☞ La technique utilisée est la **chromatographe**

4. Établissement de la structure d'un composé

Les techniques analytiques les plus performantes :

- a. La cristallographie par rayons X**
 - ☞ Substance en **grande quantité**
 - ☞ Sous forme cristalline
- b. La spectroscopie par RMN**
 - ☞ **Quantité faible nécessaire**
 - ☞ Tout type d'échantillon (solide, liquide, huile)
- c. La spectrométrie de masse**
 - ☞ **Très petite quantité utilisée**
 - ☞ Analyse par fragmentation
 - ☞ **Séparation en phase gazeuse de molécules chargées** en fonction de leur rapport masse/charge
- d. La synthèse totale**
 - ☞ **Comparaison des propriétés physico-chimiques** avec la molécule originale



C. Optimisation

1. Modifications chimiques de la molécule active : « Hit to Lead »

- ☞ Pour accroître l'activité pharmacologique sur la cible étudiée
- ☞ Pour réduire les interactions avec les autres cibles de l'organisme
- ☞ Pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques (ADME)
- ☞ Pour diminuer la toxicité

2. Méthodologie

- ☞ **Simplification et synthèse de dérivés proches** de la molécule active naturelle ou synthétique : le Hit
- ☞ **Évaluation** de l'activité pharmacologique ou des propriétés pharmacocinétiques
- ☞ **Étude des relations structure-activité** (R.S.A.)

3. Objectifs

Définir les « pharmacophores », c'est à dire les fonctions chimiques de la molécule responsables :

- ↳ De **l'activité pharmacologique**
- ↳ Des **propriétés pharmacocinétiques** (aptitude de la molécule à atteindre sa cible)

4. Conditions

L'activité est définie au niveau :

- ↳ De **l'organisme entier** → peu significatif pour l'activité intrinsèque
- ↳ De **l'organe** → abstraction de l'accès à ce niveau
- ↳ De la **cible** → hautement significatif pour l'activité intrinsèque, mais pas d'information pharmacocinétique

5. Outils

Etablissement des Relations Structure-Activité (R.S.A) :

- ☞ **Définir les PHARMACOPHORES** :
 - ↳ A partir de l'étude topographique 3D de la cible
 - ↳ En comparant des molécules criblées

6. Pharmacophores / activité intrinsèque

- ☞ **Caractéristiques** :
 - ↳ Fonctions chimiques
 - ↳ Chaines et/ou cycles
 - ↳ Géométrie/position
 - ↳ Répartition électronique
- ☞ Tous ces caractères sont **liés par liaisons faibles à la cible**
- ☞ Toutes les modifications des pharmacophores **modifient l'activité pharmacologique**
- ☞ Toutes modifications externes **modulent l'activité**

Cas Particuliers	<ul style="list-style-type: none"> ☞ <u>Plusieurs groupes</u> pharmacophoriques sur la <u>même molécule</u> → hiérarchisation ☞ Effets différents d'un groupe pharmacophorique sur un <u>type de récepteur</u> appartenant à des <u>systèmes physiologiques fonctionnellement différents</u>
-------------------------	--

7. Pharmacophore/Pharmacocinétique

- ☞ Aptitude d'une molécule à atteindre sa cible
- ☞ Aptitude à traverser les membranes cellulaires
- ☞ ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination) de l'organisme
- ☞ **Caractères définis pour la globalité de la molécule**
 - **Caractéristiques liées aux paramètres physico-chimiques de la molécule**
- ☞ Hydrophilie/hydrophobie
- ☞ Acido-basicité/amphotarité

8. Les modulations chimiques

Méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Synthèse de <u>dérivés proches de molécules actives naturelles ou synthétiques</u> ☞ Évaluation de l'activité pharmacologique et/ou de la toxicité ☞ Étude des Relations Structure-Activité (R.S.A)
Modulations chimiques	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Limitées pour <u>conserver l'essentiel de la structure moléculaire d'origine</u> ☞ Simplification de la molécule active ☞ Association à des <u>éléments divers</u>
Exemple : morphine	<p><u>Objectif</u> → trouver une molécule qui n'induit pas de dépendance physique</p>

IV. Conclusion

La recherche et le développement de médicaments c'est :

- ↳ Tester l'affinité avec la cible
- ↳ Tester la sélectivité
- ↳ Tester la biodisponibilité
- ↳ Tester la toxicité du produit et de ses métabolites
- ↳ Mettre au point la synthèse industrielle

Le **temps de développement** est de 10-15 ans