

Aloha los amigos, on se retrouve pour la dernière partie de la chimie thérapeutique (~~youpi~~). J'espère que mes supports vont ont plu, et si j'ai le temps je vous les mets en format paysage (si évidemment vous préférez en paysage).

Etape n° 2 : Découverte d'une molécule active

I - Molécule HIT ou Tête de série

Cette deuxième étape est importante dans l'identification et la validation de la cible thérapeutique car cette première molécule découverte doit être capable de se lier à la cible et de moduler son activité.

La molécule HIT :

- Première molécule que l'on découvre et qui a les propriétés pharmacologiques recherchées ;
- La première d'une série d'autres molécules avec qui elle va partager certaines propriétés et différer par d'autres après optimisation (*prochaine étape*) ;
- Doit être optimisée car celle n'a pas toutes les qualités requises pour être qualifiée candidat médicament.

Cependant, elle peut avoir quelques défauts qu'il faudra corriger.

Les principales caractéristiques d'une molécule HIT à améliorer lors de l'optimisation :

Le manque de sélectivité ou de spécificité	On recherche une action sur une cible bien déterminée, si ce n'est pas le cas, cela ouvre la porte à de potentiels <u>effets secondaires indésirables</u> , qu'ils soient acceptables ou non
L'activité pharmacologique insuffisante	Qui ne peut pas être insuffisante à la <u>dose thérapeutique</u> qui doit être administrée au patient, si on augmente la dose on risque d'avoir une <u>toxicité</u>
L'instabilité métabolique	Cela empêchera d'atteindre sa cible dans son <u>intégrité structural</u>
L'instabilité chimique	Cela peut lui faire <u>perdre aussi sa structure moléculaire</u> nécessaire a son interaction avec la cible thérapeutique <i>Ex : elle peut être instable en milieu acide, comme l'estomac</i>
La Haute toxicité	<u>Diminue</u> l'intervalle de concentration (index thérapeutique) auquel la molécule est efficace
La faible biodisponibilité	Cela ne permettra pas à la molécule d'atteindre sa cible dans les meilleures conditions (<u>ADME</u>)
La solubilité insatisfaisante	On aura un impact sur le choix de la <u>voie d'administration</u> , elle peut influencer la biodisponibilité (hydrophilie/hydrophobie)
Le manque d'originalité	Du point de vue de sa structure chimique, et ou de ses propriétés thérapeutiques aura un impact sur la protection et la valorisation du candidat médicament par un <u>brevet</u>

Cette liste est non exhaustive

II - Les différentes sources de découverte

Le Hasard	« Dans les champs de l'expérience, la hasard ne favorise que les esprits préparés » L. Pasteur
	Les résultats inattendus, oeuvre du hasard, peuvent contribuer de manière favorable à une belle découverte s'ils ne sont <u>pas négligés</u> .
	Ex : la découverte de la <u>pénicilline</u> par Fleming

Le Criblage (ou screening)		
Définition	<p>On part d'un <u>grand nombre de substances</u> chimiques de milieu différents (<i>industrie des peintures, des colorants...</i>) dont on ne connaît <u>aucune</u> de leurs propriétés, et on les <u>teste</u> pour voir s'il n'y en a pas une qui aurait une activité intéressante sur la cible</p> <p>⇒ cela permet d'effectuer un <u>tri</u> parmi ces molécules en fonction de <u>l'intérêt thérapeutique</u> qu'elles apportent</p>	
Criblage haut débit	<p>Aujourd'hui ces molécules de criblage sont <u>automatisées</u> : on parle de <u>criblage à haut débit</u> ou « <i>High Throughput Screening</i> » (HTS)</p> <p>Ces criblages peuvent ainsi être réalisés sur de grandes bibliothèques de molécules (<u>chimiothèques</u>) afin d'évaluer <u>l'activité pharmacologique</u> d'un grand nombre de molécules sur <u>une ou plusieurs</u> cibles et d'obtenir le maximum d'informations pour sélectionner la molécule Hit.</p>	
Criblage de substances d'origine naturelle	<u>Monde végétal</u>	<p>Ex : Le Taxol (paclitaxel) est un extrait de l'écorce d'If du Pacifique, ayant des propriétés antitumorales</p> <p>On a pu ensuite exploiter cette molécule par hémisynthèse</p>
	<u>Monde microbiologique</u>	<p>Ex : La pénicilline à partir du <i>pénicillium notatum</i></p>
	<u>Monde marin</u>	<p>Les organismes produisent des substances pour se défendre pouvant être intéressantes</p>
	<u>Règne animal</u>	<p>Notamment à partir de toxines</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <u>Avantages</u> : structure très originale, très complète, très complexe <u>Inconvénients</u> : difficulté de synthèse ou d'extraction (onéreuse – laborieuse – faible rendement, car quantités de PA très faible) 	

<p>Criblage virtuel « in silico »</p>	<p>Il permet de voir les interactions que pourraient avoir certaines molécules avec la cible, <u>d'orienter le criblage</u>.</p> <p>On utilise des <u>modèles moléculaires</u> de cibles générés par un logiciel sur lequel sont étudiées les interactions avec des composés issus de banques de données de molécules virtuelles ou existantes.</p> <p><i>Ex : concernant la structure du récepteur B1 adrénergique, on observe l'interaction du ligand endogène avec diverses chaînes latérales des domaines transmembranaires de ce récepteur.</i></p>
<p>Criblage de substances synthétiques</p>	<p>Ces molécules sont souvent trouvées dans des <u>chimiothèques</u> et peuvent provenir d'<u>autres domaines</u> que la pharmacologie.</p> <p><i>Ex : intermédiaire de synthèse, ce qui donne accès au produit chimique final.</i></p> <p>Ils ne sont donc pas forcément intéressants dans le premier domaine dans lequel on les a trouvés, mais l'objectif est <u>d'évaluer pharmacologiquement</u> le plus grand nombre de molécules.</p>
<p>Les objectifs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Produire <u>un maximum</u> de molécules dans <u>un minimum</u> de temps • Trouver des structures très <u>différentes</u> • Identifier une molécule qui a un <u>intérêt thérapeutique</u>

Dans nos différentes sources de découvertes, on retrouve également :

A partir de médicaments déjà existants	
<u>Les médicaments « Me Too »</u>	
<p>Définition</p>	<p>Une molécule ayant été mise sur le marché, servira de composé pilote. Elle est protégée par le <u>brevet</u>, les industriels ne peuvent pas copier la molécule mais peuvent utiliser toutes les recherches qui ont été faites dessus pour créer une <u>molécule analogue</u> au composé pilote dont on connaît toutes les propriétés chimiques et pharmacologiques.</p> <p>Cela représente actuellement <u>plus de la moitié</u> des médicaments sur le marché.</p>
<p>Certaines conditions sont à noter</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'<u>activité</u> pharmacologique doit être <u>maintenue</u> • Elle doit être <u>améliorée</u> afin de justifier le caractère <u>innovant</u> de cette nouvelle molécule (<i>minoration d'effets indésirables, meilleure biodisponibilité, baisse de la toxicité...</i>)
<p>Exemples : <u>Le Captopril</u></p>	<p>Médicament anti-hypertenseur = <i>contre l'hypertension</i></p> <p>Qui, au départ, avait le <u>monopole</u> des antihypertenseurs. Mais d'autres industriels ont repris cette molécule, et l'ont modifié ce qui leur a permis de breveter leur nouvelle molécule antihypertensive inspirée du Captopril.</p>
<p>Les avantages du « Me Too »</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cela permet <u>d'échapper à la restriction</u> des brevets • Permet <u>d'économiser</u> beaucoup <u>d'argent</u> et de <u>temps</u> en recherche et en développement
<p>Amplification d'effet secondaire</p>	<p>C'est l'exploitation de l'effet indésirable dans <u>un autre contexte</u>. On <u>supprime</u> l'effet biologique principale passant sur un plan secondaire</p>

On a deux exemples pour illustrer cette partie du cours, cependant ils ne sont pas à connaître, je les mets quand même et je demanderais à la prof si c'est vraiment bullshit :) :

Le Prontosil	La Prométhazine
<p><u>Anti-bactérien</u> dû à une fonction sulfamide</p> <p>On s'aperçoit que la molécule a un effet indésirable <u>hypoglycémiant</u></p> <p><i>Si on change le contexte d'utilisation de la molécule, l'effet indésirable devient intéressant à utiliser chez un diabétique</i></p> <p>Le <u>Tolbutamide</u>, c'est un sulfamide hypoglycémiant qui est un <u>dérivé</u> du Prontosil. Utilisé en tant qu'agent <u>anti-diabétique</u> de première génération et a permis le traitement du diabète de type II, non insulino-indépendant</p>	<p><u>Antihistaminique H1</u>, utilisé contre les allergies</p> <p>Comme effet indésirable on retrouve : un <u>effet sédatif</u>.</p> <p>Cette molécule, passant la <u>barrière hémato-encéphalographique</u>, et agira sur le système nerveux central.</p> <p>Développement alors de la <u>chlorpromazine</u> (neuroleptique) à partir de la prométhazine amplifiant l'effet sédatif et diminuant l'effet antihistaminique.</p>

A partir de connaissances médicales anciennes	
Définition	<p>Les études des pratiques médicales et l'ethnopharmacologie permettent l'accès à la connaissance à l'ensemble des matières d'origine végétale, animal, et minéral utilisés à des fins thérapeutique, préventive, curative ou diagnostique.</p> <p>Parmi elles, les usages empiriques des plantes ont <u>apporté une grande partie des médicaments quotidiens inscrit dans nos pharmacopées</u>.</p> <p>Ces études permettent de créer un lien direct entre les connaissances thérapeutiques traditionnels et l'évaluation pharmacologique, ou on vérifie l'effet chez l'animal ou en culture cellulaire.</p> <p>Ensuite, on cherche à connaître la composition chimique de la plante donnant l'effet attendu.</p>
Exemple de l'étude des archives de Médecine Chinoise	<p>Dans les archives, 200 substances naturelles étaient déjà utilisées pour traiter la <u>malaria</u> (paludisme).</p> <p>Dans les années 2000, il eut une recrudescence de malaria due au développement d'une <u>résistance aux anti-paludiques</u> du parasite.</p> <p>Il y a donc eu la mise au point d'un programme de recherche : la découverte de <u>l'Artémisinine</u> qui est extraite de l'artémisia → permet de traiter la <u>Plasmodium falciparum</u> résistant.</p>

Encore dans les différentes sources de découvertes, on peut également citer :

A partir du ligand ou du modulateur naturel de la cible	
Objectif	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser les <u>connaissances qu'on a du ligand</u> pour développer un médicaments, on va prendre le ligand endogène, et le modifier La structure de base du ligand est <u>conservée</u> et <u>optimisée</u>

Attention	<p>L'utilisation directe du ligand naturel est <u>impossible</u> car les effets secondaires seraient beaucoup trop importants.</p> <p><i>Exemple : L'adrénaline ; dans l'organisme elle est biosynthétisée à l'endroit où elle en a besoin pour n'atteindre qu'un type de récepteur contrairement au médicament qui en atteindra plusieurs.</i></p>
Fabrication d'agoniste	<p><u>Structure chimique différente</u> du ligand mais qui va donner la <u>même réponse</u> pharmacologique sur la cible.</p> <p><i>Exemple : Dobutamine et Salbutamol = agoniste de l'adrénaline et de la noradrénaline</i></p>
Fabrication d'antagoniste	<p>Composé qui bloque l'activité du ligand naturel.</p> <p><i>Exemple : Pronethalol = antagoniste de l'adrénaline et la noradrénaline.</i></p>

Bon on va récapituler, les différentes sources de découverte des molécules :

- Le hasard ;
- Le criblage (screening) :
 - Criblage haut débit ;
 - Criblage de substances d'origine naturelle ;
 - Criblage virtuel ou « in silico » ;
 - Criblage de substances synthétiques ;
- A partir de médicaments existants ;
- A partir de connaissances médicales anciennes ;
- A partir du ligand ou du modulateur naturel de la cible.

Donc, après avoir découvert les sources des molécules, on va maintenant s'intéresser à :

III - Etablissement de la structure chimique d'un composé

On a d'une part ;

La Conception assistée par un ordinateur	
Qu'est ce que c'est ?	<p>Cela permet la création de <u>modèles moléculaires</u> de cibles et de ligands pour faire une étude théorique de la <u>nature</u> et la <u>forme</u> du site de fixation afin de sélectionner un ligand après un <u>criblage virtuel</u>.</p> <p>Cette étude théorique sera ensuite <u>vérifiée</u> expérimentalement.</p> <p>Un logiciel va transformer les <u>données cristallographiques</u> obtenues par <u>diffraction des rayons X</u> en image <u>3D</u>, puis il faudra analyser comment peuvent se faire les <u>interactions</u> avec la petite molécule.</p>
Le Docking	<p><u>Simulation virtuelle d'une interaction entre une cible et son ligand.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • On étudie l'orientation des interactions, la force des liaisons etc. <p>Attention : cela nécessite de connaître les données tridimensionnelles de la cible, la structure de la protéine doit être connue.</p>

Le Docking sur une protéine analogue	<p>Donc, <u>si la structure tridimensionnelle de la cible n'est pas connue</u>, pas disponible.</p> <p>La protéine analogue c'est une homologie d'une partie de séquences d'acides aminés mais pas pour toute la protéine. ⇒ Besoin d'une analogie > 90% ⇒ Ensuite, le logiciel ré-optimisera la structure avec les bons acides aminés afin d'obtenir un modèle représentatif de la cible étudiée.</p>
Le Matching	<p>Le cas où la <u>structure de la cible ou d'une protéine analogue sont inconnues</u>.</p> <p>On va superposer les structures des molécules qui ont un effet pharmacologique identique sur la cible, et en comparant leurs structures on pourra savoir ce qu'elles ont en commun.</p> <p>La structure commune entre ces molécules est ce qui interagit avec la cible.</p>

Instant où je ramène ma fraise 🍓🍓 :

Si la structure 3D de la protéine est connue :	
- Création d'un cristal	: cristallogénèse
- Analyse par diffraction des rayons X pour obtenir les coordonnées de chaque atome	: cristallographie
- Modélisation moléculaire de la forme et de la nature du site de fixation	
- Etude Docking	: simulation du ligand dans le site actif

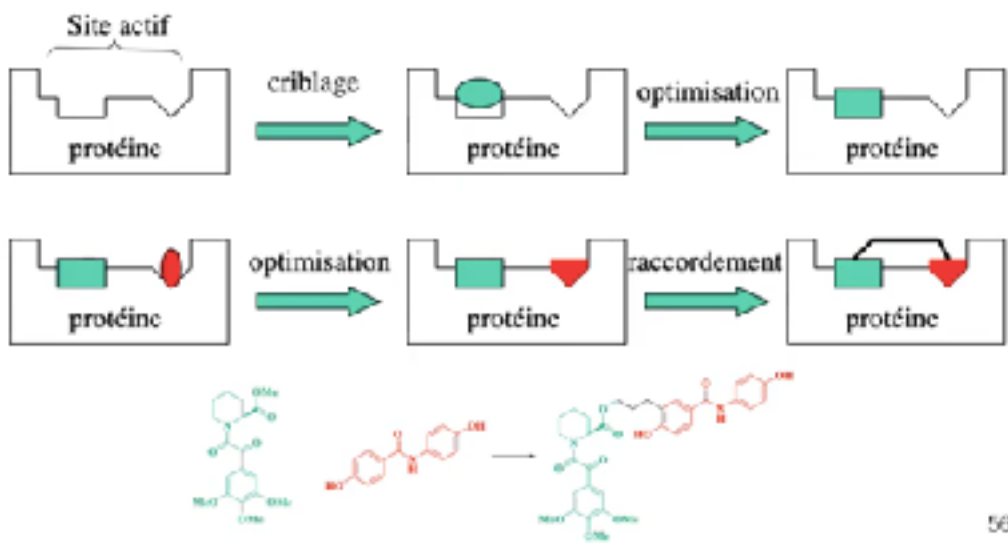
Je ramène ma poire cette fois-ci 🍐🍐 (j'arrête les jeux de mots (~~de tête~~)).

Pour bien comprendre, on a 3 manières d'établir la structure d'un composé :

Structure tridimensionnelle est connue	Structure tridimensionnelle n'est pas connue MAIS on a une protéine avec une analogie >90%	Le cas où la structure de la cible ou d'une protéine analogues est inconnue
DOCKING	DOCKING sur une PROTÉINE ANALOGUE	MATCHING



Après la conception assistée par un ordinateur, on retrouve :

La Conception par RMN	
Définition	<p>Méthode d'analyse de la structure chimique des molécules par spectroscopie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très <u>répandue</u> et <u>facile</u> à mettre en oeuvre et à lire, si c'est une <u>petite molécule</u>. • Il est, cependant, <u>plus difficile d'analyser les spectres de grosses molécules</u>.
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> - Au départ on fera un radio-marquage au ^{15}N de la liaison peptique étudiée. - On fait, ensuite, un spectre 2D : on étudie la résonance magnétique de l'azote et la résonance magnétique de l'hydrogène, puis on croise les deux spectres. - Si cette cible est mise en présence d'un ligand, les spectres RMN seront modifiés, et il sera donc possible d'identifier la zone d'interaction ligand-cible, c'est à dire le site-actif. - On va regarder comment les différents pics des deux spectres interagissent les uns aux autres.
Exemple	 <p>L'ovale sur la deuxième image, du haut, (épitope) représente la petite molécule dont on observe l'interaction avec <u>une partie du site actif</u>. Ce dernier est mis en présence de la protéine pour analyser la zone spectrale modifiée par son interaction avec la cible. Cela permet d'identifier les acides aminés qui interagissent avec lui, ou qui sont dans son environnement proche.</p> <p>Cependant cette interaction <u>n'est pas optimale</u>, voilà pourquoi cela <u>nécessite une étape d'optimisation</u>.</p> <p>On fait la même chose avec <u>un autre fragment</u> (épitope) et autre partie du site actif de la cible. Les épitopes n'interagissent qu'avec une toute petite partie du site, ils n'ont <u>pas d'activité pharmacologique</u> par eux seuls.</p> <p>Ainsi les fragments moléculaires identifiés sont alors <u>raccordés chimiquement</u> de telle sorte que leurs interactions avec la cible ne soient pas modifiées.</p> <p>L'activité pharmacologique de la molécule obtenue est alors <u>évaluée expérimentalement</u>.</p>

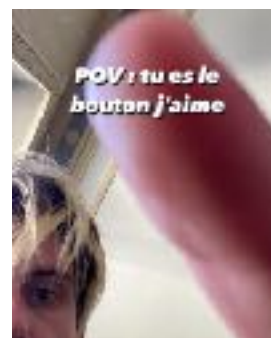
L'isolement et la purification d'une molécule tête de série :

Par technique de chromatographie	
Définition	C'est une étape <u>indispensable</u> lorsque la molécule est présente dans un <u>mélange</u> de divers composés provenant d'une source naturelle ou d'une synthèse combinatoire.
En quoi cela dépend ?	Donc, la facilité d'isolement et de purification dépend : <ul style="list-style-type: none"> • de la <u>structure</u> • de la <u>stabilité</u> • de la <u>qualité du composé</u>

Allez maintenant on va parler de la structure d'un composé, plus précisément :

L'établissement de la structure d'un composé	
Différentes technique analytiques :	Tout comme il faut identifier et valider la cible, il faut également caractériser structurellement la molécule tête de série.
La cristallographie par diffraction à rayons X	<ul style="list-style-type: none"> • Posséder la molécule sous forme <u>cristalline</u> • La posséder en <u>grande quantité</u> • Technique très <u>performante</u>, et très <u>précise</u>, aussi <u>rare</u>
La spectroscopie par RMN	<ul style="list-style-type: none"> • Besoin de <u>quantités faibles</u> de produits, donc il est <u>plus facile</u> à mettre en oeuvre • Possibilité de travailler sur <u>tous types d'échantillons</u> (<i>solide, liquide, huile</i>)
Spectroscopie de masse	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisée lorsque les <u>quantités sont très faibles</u> • Analyse par <u>fragmentation</u> (<i>en gros, cette molécule sera découpée en petits morceaux, on aura une analyse moléculaire pour remonter à sa structure</i>) • On aura une séparation par chromatographie en phase <u>gazeuses</u> des <u>fragments chargés</u> obtenus en fonction de leur <u>rapport masse / charge</u>
Synthèse totale	<ul style="list-style-type: none"> • Ici c'est plutôt une <u>comparaison de propriétés physico-chimique</u> avec la molécule originale • <i>Si une seule de leur propriété physico-chimique est différente, alors les molécules ont une structure chimique différente</i> • <i>Sinon, toutes ces caractéristiques communes permettent de valider la structure préalablement identifiée</i>

allez, on boit de l'eau, on respire, on fait une pause café, on scroll tiktok, on parle a ses crush/partenaire/animaux(best) fin bref vous comprenez le message. Le cours est très fat je comprends que ça puisse faire perdre des neurones mais vous inquiétez po vous allez le gérer.



Etape n° 3 : Optimisation de la molécule active

I - Les objectifs

- Augmenter l'activité pharmacologique sur la cible = Affinité
- Augmenter la sélectivité et/ou la spécificité
—> Diminuer les interactions avec d'autres cibles de l'organisme
- Diminuer la toxicité et les effets secondaires indésirables
- Améliorer la biodisponibilité
—> Améliorer les propriétés pharmacocinétique (ADME)
- Améliorer la solubilité (hydrophilie/hydrophobie)

II - La méthodologie

« Hit to Lead »

1. Simplification et synthèse des dérivés proches de la molécule active naturelle ou synthétique (HIT).
On enlève ou on remplace tous les fragments moléculaires inintéressants, tout en conservant ceux responsables des propriétés
2. Evaluation de l'activité pharmacologique ou des propriétés pharmacocinétique
Cette évaluation se fait à chaque fois qu'une modification de la molécule est réalisée, aussi petite soit-elle et elle permet de quantifier leur impact
3. Etude des relations structure-activité (RSA)
Cette étude relie l'activité ou les propriétés pharmacocinétique à la structure de la molécule

III - Définir les pharmacophores

Les pharmacophores sont des fonctions chimiques de la molécules responsables :

- de l'activité pharmacologique
- des propriétés pharmacocinétique

Remarque : certains pharmacophores sont spécifiques de l'activité pharmacologique, d'autres spécifiques de l'activité pharmacocinétique, et d'autres qui sont les deux à la fois.
Ils doivent être alors définis séparément

Mais attention, on parle aussi du pharmacophore pour désigner l'ensemble des groupements fonctionnels contribuant à l'optimisation de ses propriétés.

III - L'activité de la molécule, les conditions au niveau du corps

Au niveau de l'organisme entier	Au niveau d'un organe	Au niveau de la cible (in vitro)
<ul style="list-style-type: none">• très significatifs du point de vue pharmacocinétique• peu d'informations sur l'activité intrinsèque/pharmacologique	<ul style="list-style-type: none">• plus spécifique d'un point de vue pharmacologique• abstraction de l'accès de la molécule à ce niveau	<ul style="list-style-type: none">• très significatif pour l'activité intrinsèque/pharmacologique• peu d'informations sur l'activité pharmacocinétique

pour bien comprendre, on va prendre « comme exemple un AINS (pas de pub je suis pas payé ça sert à r) » d'acc ?

- 1) vous prenez le mdc pour soigner l'organisme en entier (alors oui vous allez me dire, j'ai mal à la tête donc je soigne l'organe, alors Jamie c'est vrai, mais si t'as mal à la tête tu peux rien faire, t'es cloué.e au lit, fin bref) suivant ton état d'hydratation ton mdc va passer plus facilement ton oesophage et donc arriver plus facilement à l'estomac (balance hydrophilie/hydrophobie) = PK ++, mais du coup, on a peu d'infos sur l'activité intrinsèque, on est pas encore au niveau de la cible à soigner ;
- 2) vous l'avez prit oralement le mdc, mais du coup maintenant on s'en fou, il est dans votre corps donc ça nous sert plus à grand chose, il est passé au niveau systémique (circulation G.) donc la PK osef, et on aura plus d'infos sur l'organe , car on est dans le sang
- 3) allez maintenant, il a fait le taff, grâce à l'AINS il est arrivé en 2-2 dans le sang, et donc on est au niveau de la cible, donc on ne soigne pas le cerveau (ok?) mais plutôt les cibles de la boîte crânienne, alors on est plus au niveau de l'organe, plutôt celle de la cible, et la BINGO on est bon pour des mesures de l'activité intrinsèque/ pharmacologique. Et la PK clairement plus du tout utile, on est bien passé à autre chose puisque la ça sera comment le mdc est, en fonction de la nature des fonctions chimiques.

J'espère que vous avez bien compris, c'est important de comprendre comment on passe des mesures, et lesquelles sont utilisées suivant l'endroit.

Evidemment j'ai grossi la chose pour que ça soit limpide et clair, dans la vraie vie c'est pas comme ça (c'est pas comme ça que j' imagine la vie) jspr vous avez la refffff <3

IV - Les techniques pour définir les pharmacophores

On va établir les Relations Structures-Activités (RSA).

Pour cela on va définir les pharmacophores :

- a partir de la structure 3D de la cible, si elle est connue
- en comparant des molécules criblées (par matching, comme on a vu)

Définitions des groupements pharmacophoriques vis-à-vis de l'activité intrinsèque	
On s'intéresse à :	<ul style="list-style-type: none"> • Nature des fonctions chimiques • Chaînes et/ou cycles • Géométrie/position (configuration R ou S) • Répartition électronique
Les caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> – Tous ces caractères sont liés par liaisons faibles à la cible – Toutes modifications des pharmacophores modifient l'activité pharmacologique – Toutes modifications externes modulent l'activité
Cas particulier (ça change)	<p>Il peut y avoir plusieurs groupements pharmacophoriques sur la même molécule.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Il est donc nécessaire de les hiérarchiser – Eh oui, un pharmacophore peut avoir un impact plus ou moins prépondérant par rapport aux autres présents sur la molécule ce qui affecte les propriétés globales de celle-ci. <p>Un groupe pharmacophorique peut avoir des effets différents sur un même type de récepteur mais appartenant à des systèmes physiologiques différents.</p> <p><u>Exemple : la Clonidine est un agoniste des récepteurs α-adrénergiques : propriétés hypotensives au niveau du SNC / hypertensives en périphérie</u></p>

Définitions des groupements pharmacophoriques vis-à-vis des propriétés pharmacocinétiques

On s'intéresse :	<ul style="list-style-type: none"> - L'aptitude de la molécule à atteindre sa cible - L'aptitude à traverser les membranes cellulaires - Propriétés pharmacocinétique ADME : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Absorber</i> • <i>Distribuer</i> • <i>Métaboliser</i> • <i>Éliminer</i>
Les propriétés chimiques étudiées :	<ul style="list-style-type: none"> • La balance hydrophilie/hydrophobie • L'acido-basicité <p>Ces caractères sont définis pour la globalité de la molécule.</p> <p><i>Exemple : les groupements CF₃ - F - Cl - CH₃, qui ont un caractère hydrophobe vont augmenter globalement l'hydrophobicité d'une molécule //</i></p> <p><i>Alors que les groupements OH - CO₂ augmentent l'hydrophilie de la molécule</i></p>

Les modulations chimiques

La méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> • Synthèse de dérivés proches de la molécule active naturelle ou synthétique • Evaluation de l'activité pharmacologique et/ou de la toxicité chaque fois qu'on modifie la molécule • Etude des R.S.A
La modulation chimique	<ul style="list-style-type: none"> - Doit être limité pour conserver l'essentiel de la structure moléculaire d'origine - La simplification de la molécule active (suppression de certaines fonctions chimiques inutiles, toxiques, une ex...) - Association à des éléments divers (ajout de fragment, fonction chimique..)
Exemple de pharmaco-modulation	<p><i>La morphine</i></p> <p>C'est une molécule d'origine naturelle très complexe.</p> <p><i>L'objectif de l'étude est de chercher à modifier pour trouver une molécule n'induisant pas de dépendance physique.</i></p> <p>Synthèse de la Buprenorphine : très faible risque de toxicomanie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Association de différents groupements fonctionnels au pharmacophore qui rigidifient la structure, et augmentent son encombrement stérique - Permet une liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimise les besoins des toxicomanes en stupéfiants <p>Activité dans le traitement de substitution aux opioïdes.</p> <p>La molécule reste efficace pour l'aspect analgésique, et on réduit la problématique de dépendance.</p>

V - Conclusion

La recherche et le développement des médicaments consistent à tester :

- L'affinité avec la cible
- La sélectivité
- La biodisponibilité
- La toxicité du produit et ses métabolites
- Mettre au point la synthèse industrielle

Temps de développement : 10-15ans.

S'en est finit pour mes fiches, snif snouf triste tout plein.....

Plus sérieusement j'espère que les fiches que je vous ai proposé vous ont plu !

(on dirait mon travail de tuteur s'arrête aujourd'hui alors que j'ai pas finit de vous vendre du rêve (eh bah ui))

bref, je vous attends en p2 et même en pharma alors bougez vous les fe-fesses, et venez a marseille on va bien s'éclater <3

dédis à moi pcq j'en ai envie



Ca c'est moi quand vous critiquez les épiciers