

TTR S2 - LES TUT'S FONT DU SKI

PHARMASKIGLISS



Episode 1

Jadextrine x Agatropine

PETITE PRESENTATION DE LA PHARMACIE

La pharmacie c'est facile c'est que trois cours :

- Pr. Alibert : CHIMIE THERAPEUTIQUE
- Pr. Piccerelle : OPERATIONS PHARMACEUTIQUES
- Pr. Bun Llopet : PLANTES ET MDC

A l'examen :

- ECUE-9 avec MAIEUTIQUE ET ANAT PB
- 15 QCM en PHARMA sur 40 en 2024 (15 en ANAT et 10 en MAIEU)
- 4 QCM sur les plantes et le reste QUE OP (22-23 que OP) mais...



SI TU VEUX PAS TE RETROUVER COMME CA

A essayer de déchiffrer les
mots quand on te parlera de
docking, de spectroscopie, syn
anti, ou de Pka à l'exam
n'essaye pas d'impasser



OU BIEN COMME CA...

Toi seul au monde le jour de l'exam quand le profs ont décidé de mettre que des QCMs sur les plantes cette année :

parce que tu as écouté les gens sur discord qui t'ont dit "impasse les plantes" car "c'est pas rentable"...



PROGRAMME ET REPARTITION

- TTR S2 :

Présentiel : Chimie thérapeutique (complet) avec Jad

Distanciel : Opérations pharmaceutiques (complet) avec Agathe

- Apres la TTR

Fiche plantes : partie 1 (Jad) et partie 2 (Agathe)

75 % du programme
a la fin de la TTR



**P1 APRES S'ÊTRE FAIT MÊLER PAR OSTEOLASTES, OSTEOCYTES,
OSTEOGLASTES, CHONDROCYTES, CHONDROBLASTES, CHONDROPLASTES**



LA PHARMA QUI COMPATIT



LA PHARMA QUI VOUS SAUVE EN HEROS

imgflip.com

CONSEILS

FAITES LES ANNALES

ET IMPASSEZ PAS

elle vous le rendra

CHIMIE THERAPEUTIQUE

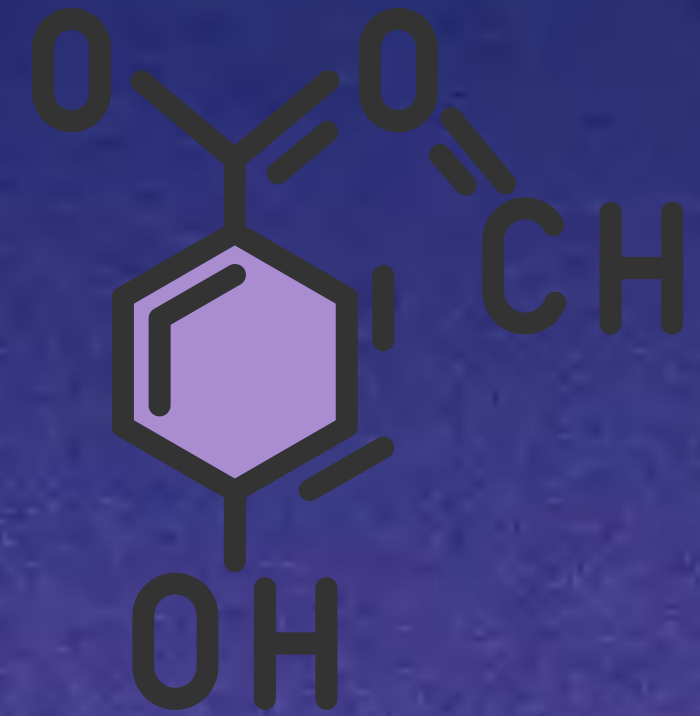
PLAN :

I – DEFINITIONS

II – CONCEPTION DE MÉDICAMENTS : ASPECTS CHIMIQUES

- A – Identification et validation de la cible
- B – Découverte de la molécule active
- C – De la molécule active au médicament : Optimisation

QUESTIONS ? WOOCLAP ou levez la main

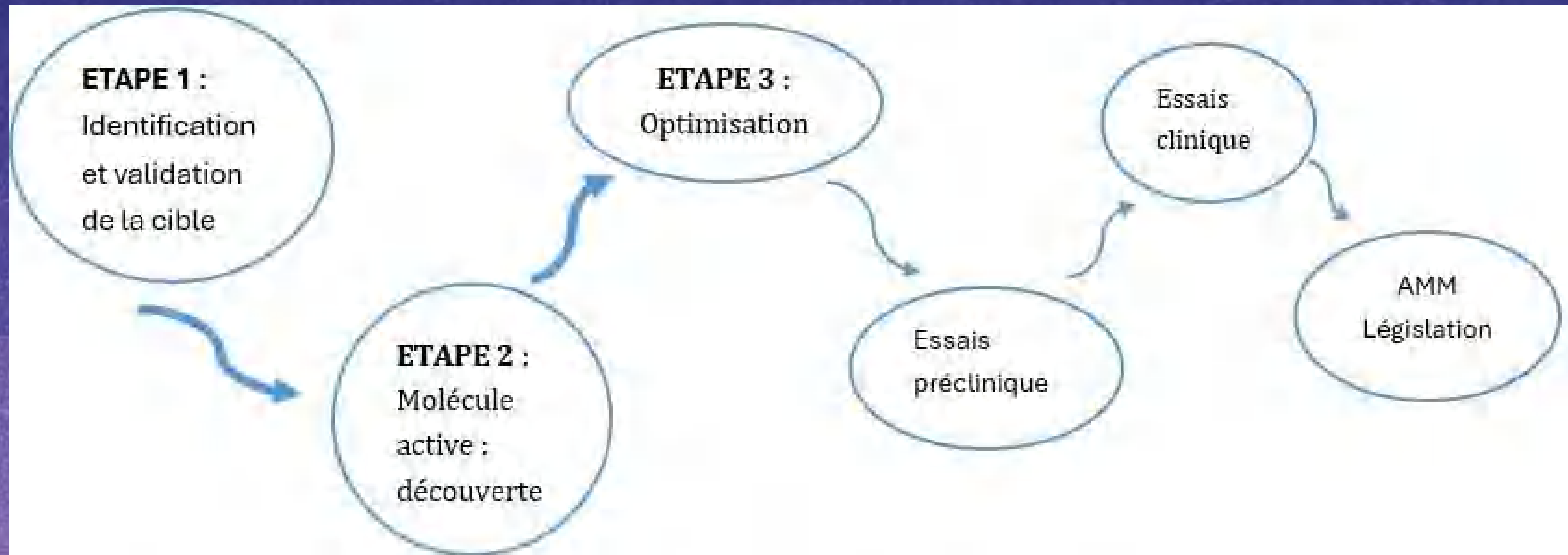


DEFINITIONS

- Chimie thérapeutique
- Maladie
- Médicament

#RappelPHARMACOWWduS I

II - CONCEPTION DU MÉDICAMENT : ASPECTS CHIMIQUES



Les étapes 1 - 2 - 3 font parties de la conception du médicament.

Les étapes 1 et 2 sont **concomitantes**.

A – IDENTIFICATION ET VALIDATION DE LA CIBLE => ETAPE 1

- Cible thérapeutique = structure cellulaire OU moléculaire
- Pour l'identification et la validation de la cible :
 - Une quantification de la modulation de l'activité de la cible
 - Que la cible ait la capacité de se lier à une petite molécule (généralement de faible masse molaire)
 - Que la petite molécule (mdc) ait la capacité de moduler (activer ou inhiber) l'activité de la cible : elle doit être « drugable »
 - Cloner et exprimer la cible (dans une structure cellulaire) pour mieux étudier l'interaction cible-ligand

INTERACTION ENTRE UN MÉDICAMENT ET SA CIBLE

I. Objectif de l'étude

- Créer des interactions plus sélectives vis-à-vis des différentes cibles
- Augmenter l'activité pharmacologique du futur médicament / de la petite molécule
- Diminuer les effets secondaires

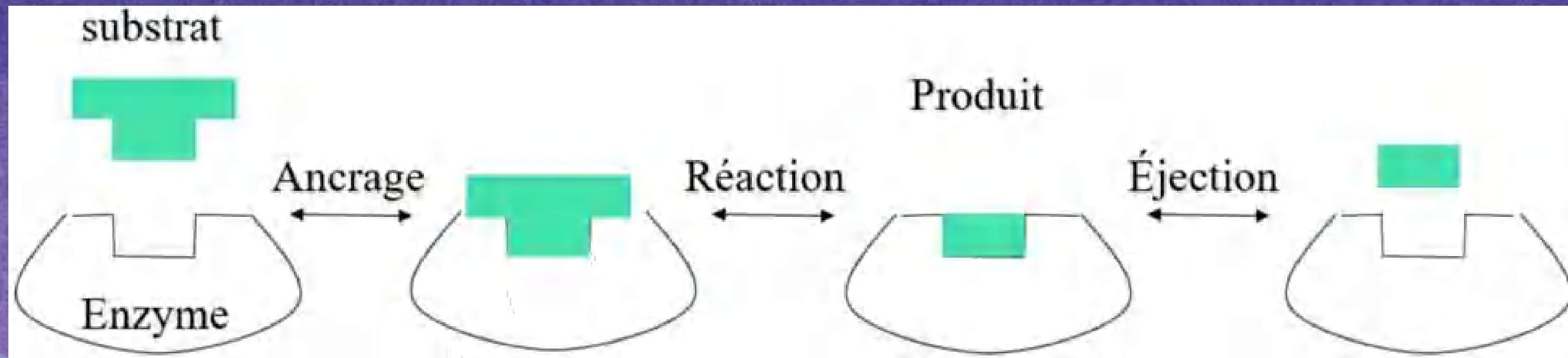
IL EXISTE 2 TYPES DE CIBLES : LES ENZYMES ET LES RC

2. Les enzymes :

- catalyseurs de la vie
- augmentent la vitesse du processus chimique
- sont intacts a la fin du processus
- offrent une surface propice à la réaction
- affaiblissent les liaisons chimiques à rompre afin d'en former d'autres

PROCESSUS ENZYMATIQUE

- Est réversible
- Le substrat s'encastre au niveau du site actif de l'enzyme



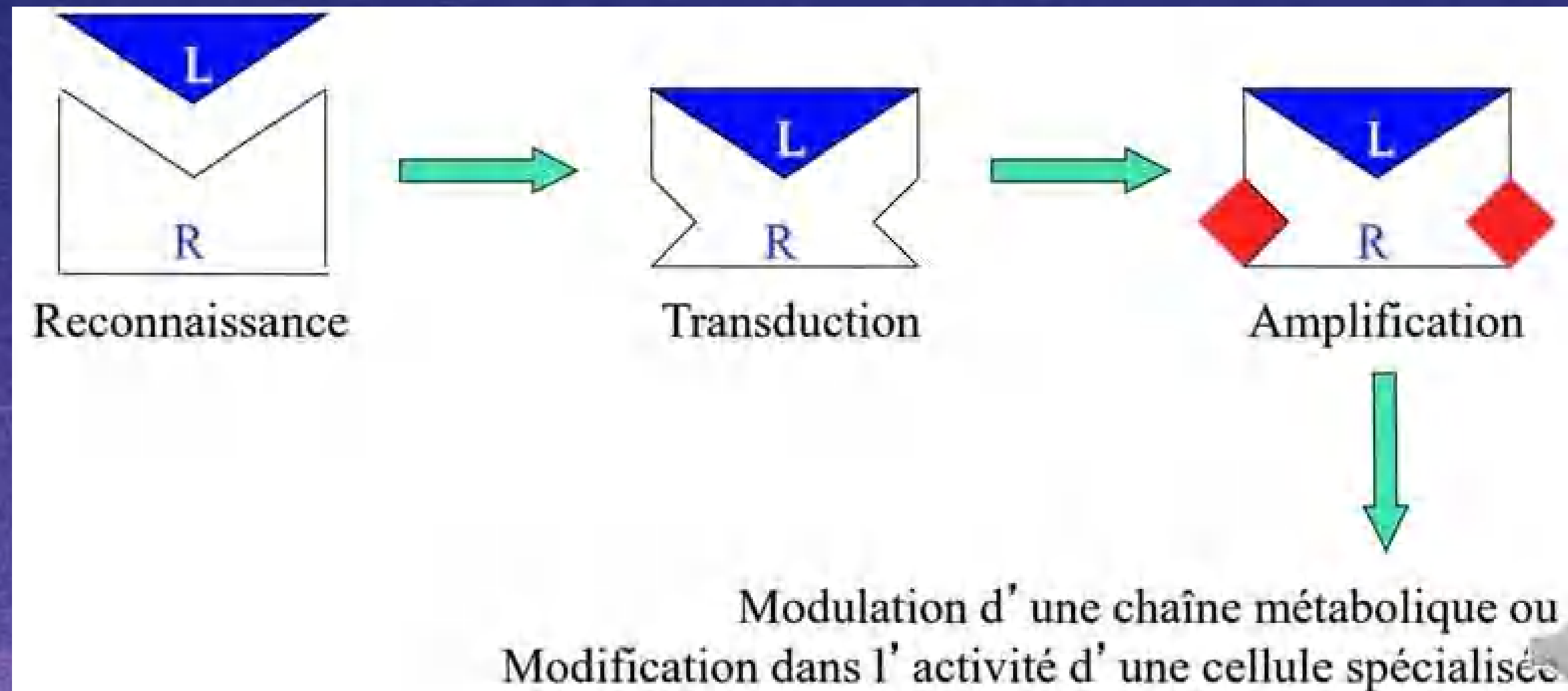
3. Les Rc :

- Sont des macromolécules
- Interagissent avec la partie chimique du ligand/la petite molécule responsable de l'activité pharmacologique
- Permettent aux différents systèmes de l'organisme de communiquer entre eux
- Ils peuvent être membranaires ou endoplasmiques

=> Les Rc membranaires se situent dans les zones très hydrophobes de la membrane

=> Les Rc endoplasmiques se situent dans le cytoplasme, donc plutôt hydrophile

INTERACTION LIGAND-RC



MAIS :

- L'isolement d'un récepteur est difficile

Leur caractérisation repose sur une étude in vivo, ex vivo et in vitro de leurs interactions avec des substances endogène ou exogène de haute radioactivité spécifique (3H, 14C, 125I).

4. Les ligands

Caractéristiques :

Affinité du ligand	Activité intrinsèque	Activité thérapeutique
<u>Aptitude</u> du ligand à se fixer à sa cible	Correspond aux agonistes , antagonistes ou mixtes	Elle est différente de l'activité intrinsèque
Elle est due aux propriétés géométriques et électroniques du ligand	C'est <u>l'activité pharmacologique mesurée directement sur la cible</u>	C'est l'activité qu'on mesure in vivo sur l'ensemble de l'organisme
Lorsqu'on va vouloir développer la substance médicamenteuse, c'est sur ces propriétés qu'on se focalisera pour comprendre <u>la relation structure-affinité</u>	Elle dépend des propriétés physico-chimiques du ligand. Stimule ou inhibe les processus physiologique	Elle est la résultante de <u>toutes les interactions avec les différentes cibles de l'organisme</u>

5. Les conditions d'interaction ligand-cible protéique :

Les cibles protéiques sont les cibles thérapeutiques les plus étudiées.

L'interaction ligand-cible est un phénomène dynamique.

Les cibles biologiques (comme les protéines) sont des édifices polyatomiques complexes qui prennent forme grâce aux :

- LIAISONS **COVALENTES** INTERATOMIQUES
- LIAISONS **FAIBLES** (INTERACTIONS ÉLECTROSTATIQUES).

a) Les liaisons covalentes et Acides aminés (AAs) :

La liaison peptidique est la liaison covalente qui sera déterminante de la structure des protéines, elle permet l'enchaînement des AA dans la protéine

Ces AA sont soit synthétisés par l'organisme :

- AAs synthétisés par l'organisme : alanine – arginine – asparagine – acide aspartique – acide glutamique – glutamine – cystéine – glycine – proline – sérine – tyrosine

Soit apportés par l'alimentation :

- AAs essentiels (fournis par les aliments) : leucine – isoleucine – thréonine – lysine – tryptophane – phénylalanine – valine – méthionine – histidine

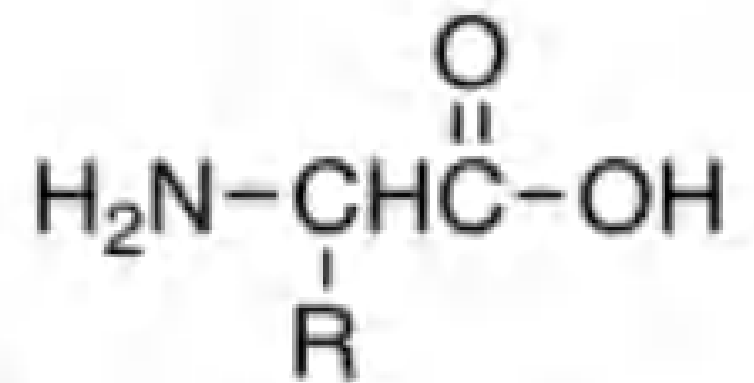
La structure de base des AAs est caractérisée par :

- Une fonction **carboxylique** (COOH)
- Une fonction **amine primaire** (NH₂)
- Une chaîne **latérale (R)**. C'est cette chaîne qui va différencier chaque AA.

Ces 3 groupements (COOH, NH₂ et R) sont portés par le même carbone !

La liaison peptidique se met en place entre deux AAs au niveau de :

- La fonction carboxylique d'un AA
- La fonction amine d'un autre AA



On aura alors un enchaînement d'AAs qui sera la résultante de cette réaction.

Une liaison peptique est une fonction AMIDE PRIMAIRE, c'est elle qui structure toute la protéine.

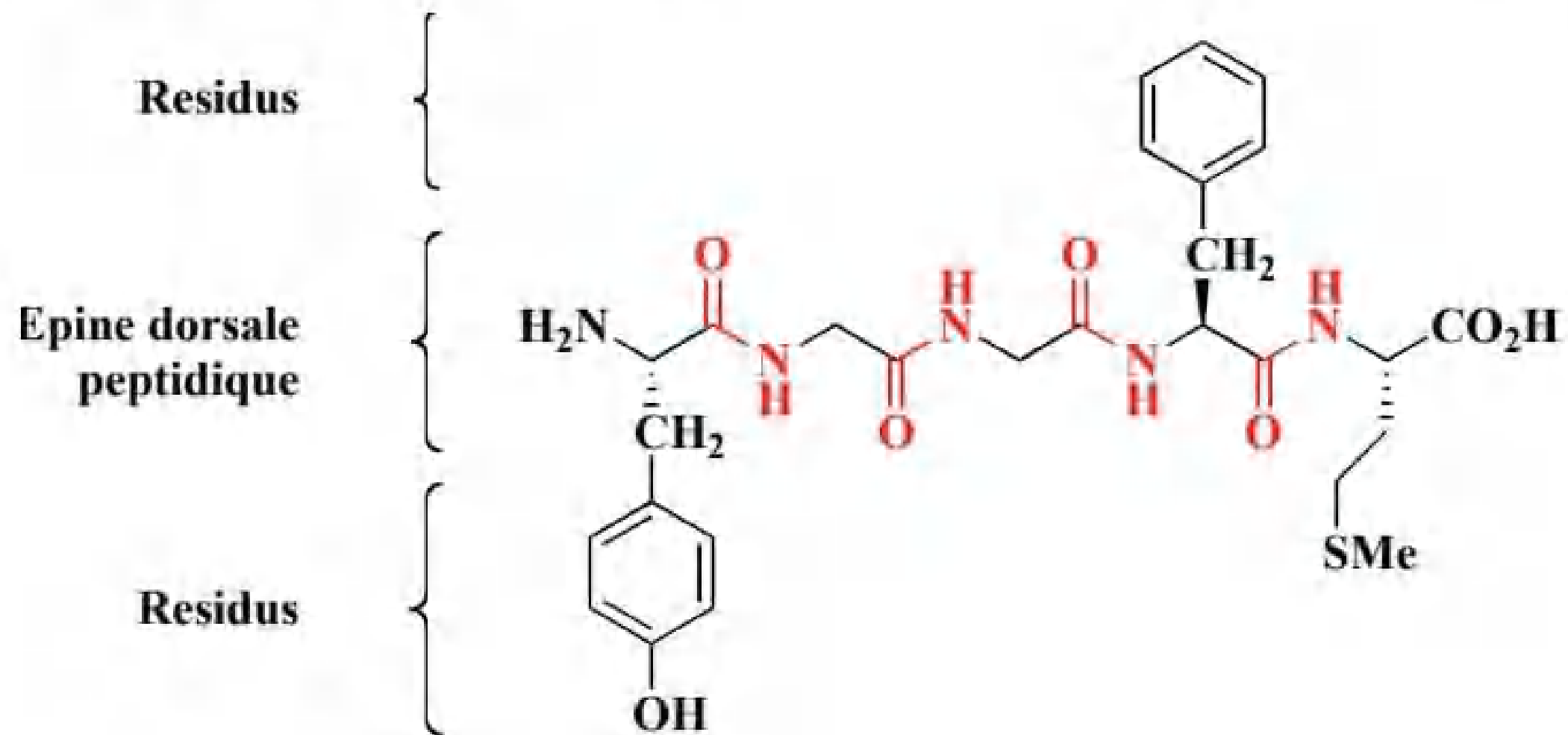
Tu t'en rappelleras pour les QCMs ? (j'ai le piège facile)

AMIDE ≠ AMINE

b) Liaisons peptidiques et structure primaire des protéines :

Grâce aux liaisons peptidiques ou AMIDES (CONH) l'enchaînement des AAs, constitue la structure primaire de la protéine.

L'exemple de la mét-encéphaline ci- dessous n'est pas à connaître mais juste pour illustrer.
On voit que la liaison peptidique (en rouge) constitue l'épine dorsale de cette structure primaire de part et d'autre de laquelle on retrouve les résidus, ou chaînes latérales d'AA.

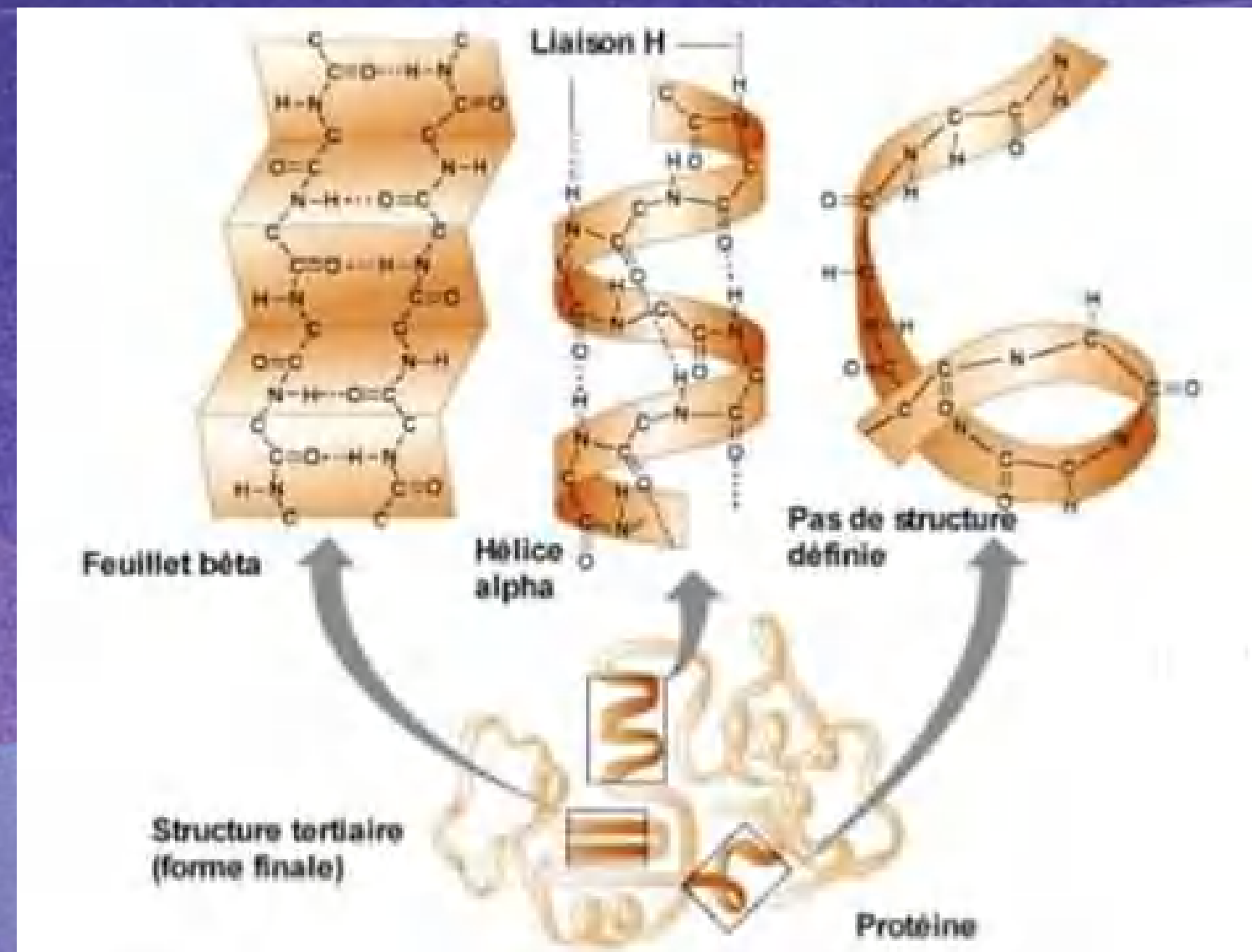


Notation: H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH ou YGGFM
Structure de la met-encephaline

c) Structure secondaire des protéines : les liaisons faibles

Les liaisons faibles électrostatiques permettent à la protéine d'acquérir sa structure secondaire...

Ces liaisons faibles électrostatiques sont des liaisons hydrogènes entre les fonctions peptidiques CONH.



On retrouve deux types de structure particulières : des hélices α et des feuillet β :

Hélice α	Feuillet β
<ul style="list-style-type: none">• Les liaisons hydrogènes sont orientées selon l'axe de l'hélice.• Les chaînes latérales pointant en dehors et perpendiculairement à cet axe.• Les DNL de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle CO de la fonction peptidique sont accepteur de liaisons hydrogènes Alors que la fonction amine NH est donneuse de liaisons hydrogènes. <p>=> La liaison hydrogène se met en place entre l'accepteur et le donneur.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Superposition de 2 chaînes protéiques antiparallèles.• Les liaisons hydrogènes vont se faire entre les 2 chaînes, entre 2 fonctions peptidiques complémentaires (comme pour l'hélice : une fonction NH en face d'une fonction CO).• Les chaînes latérales R sont perpendiculaires au feuillet, les carbones alpha se trouvent au niveau des crêtes et des creux du feuillet.

d) La structure tertiaire

La structure tertiaire résulte de l'interaction de liaisons faibles et plus particulièrement des liaisons hydrogènes. Les liaisons hydrogènes se forment entre les chaînes latérales des AA en différents points de la structure secondaire : c'est la forme fonctionnelle, finale, avec laquelle le ligand va rentrer en interaction.

e) La structure quaternaire

Les liaisons faibles électrostatiques permettent également l'association de deux ou plusieurs structures tertiaires pour former la structure quaternaire de la cible protéique

Exemple de l'hémoglobine :



QCM TIMEEE

QCM I : A propos de la chimie thérapeutique

- A) Les étapes 2 (Découverte de la molécule active) et 3 (Optimisation de la molécule active) sont concomitantes
- B) Une cible thérapeutique peut être une structure cellulaire ou moléculaire
- C) Avant la conception du médicament il faut obtenir l'AMM et s'occuper de la législation
- D) Le médicament rétablit l'équilibre biologique altéré en agissant uniquement sur des facteurs génétiques
- E) A, B, C et D sont fausses

CORRECTION

QCM 1 : B

- A) Les étapes 2 (Découverte de la molécule active) et 3 (Optimisation de la molécule active) sont concomitantes (1 et 2)
- B) Une cible thérapeutique peut être une structure cellulaire ou moléculaire
- C) Avant la conception du médicament il faut obtenir l'AMM et s'occuper de la législation (jamais)
- D) Le médicament rétablit l'équilibre biologique altéré en agissant uniquement sur des facteurs génétiques (non externes et internes)
- E) A, B, C et D sont fausses

QCM TIMEEE

QCM2 : A propos de l'identification et la validation de la cible

- A) Pour valider la cible : il faut que la petite molécule (mdc) ait la capacité de moduler l'activité de la cible (elle doit être « hypnotisable »)
- B) L'objectif de l'étude de l'interaction entre la cible et le médicament est de créer des interactions plus sélectives
- C) Il y a deux types de cibles protéiques : les enzymes et les récepteurs
- D) Le processus enzymatique est réversible
- E) A, B, C et D sont fausses

CORRECTION

QCM2 : BCD

A) Pour valider la cible : il faut que la petite molécule (mdc) ait la capacité de moduler l'activité de la cible (elle doit être « ~~hypnotisable~~ ») = DRUGABLE

B) L'objectif de l'étude de l'interaction entre la cible et le médicament est de créer des interactions plus sélectives

C) Il y a deux types de cibles protéiques : les enzymes et les récepteurs

D) Le processus enzymatique est réversible

E) A, B, C et D sont fausses

QCM TIMEEE

QCM3 : A propos de la chimie thérapeutique

- A) Les récepteurs membranaires se situent dans les zones très hydrophobes de la membrane
- B) L'isolement d'un récepteur est facile et sans risques
- C) L'affinité du ligand est défini comme : l'aptitude du ligand à se fixer à sa cible
- D) Activité thérapeutique et activité intrinsèque sont des synonymes
- E) A, B, C, et D sont fausses

CORRECTION

QCM3 : A propos de la chimie thérapeutique

A) Les récepteurs membranaires se situent dans les zones très hydrophobes de la membrane

B) L'isolement d'un récepteur est facile et sans risques (difficile et on perd le contexte)

C) L'affinité du ligand est défini comme : l'aptitude du ligand à se fixer à sa cible

D) Activité thérapeutique et activité intrinsèque sont des synonymes (surtt pas attention)

E) A, B, C, et D sont fausses

6. LES DIFFÉRENTS TYPES D'INTERACTIONS

LIGAND-CIBLE

Les interactions entre une petite molécule (ligand) et la cible protéique dépendent de (+++) :

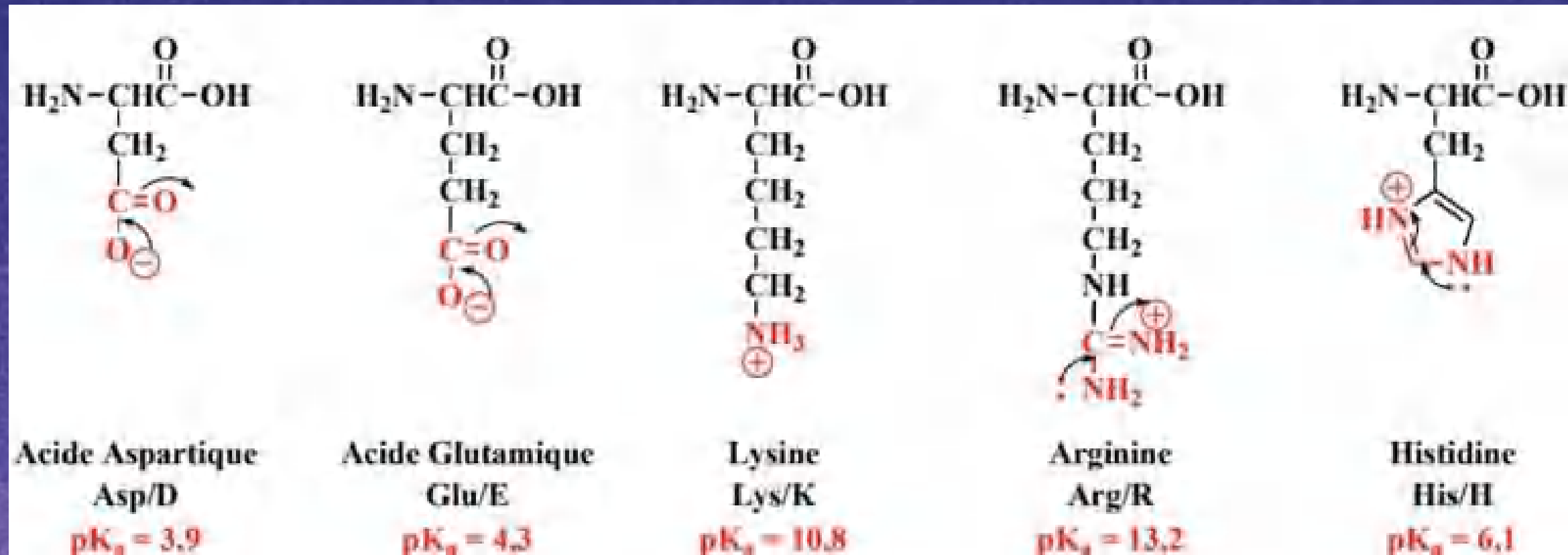
- Liaisons faibles électrostatiques
- La nature des fonctions du ligand et de la cible
- Leur conformation spatiale
- La complémentarité entre le ligand et la cible

Ces interactions sont réversibles.

Il y a plusieurs types de liaisons faibles électrostatiques.

A) LES LIAISONS IONIQUES (DEKRH) :

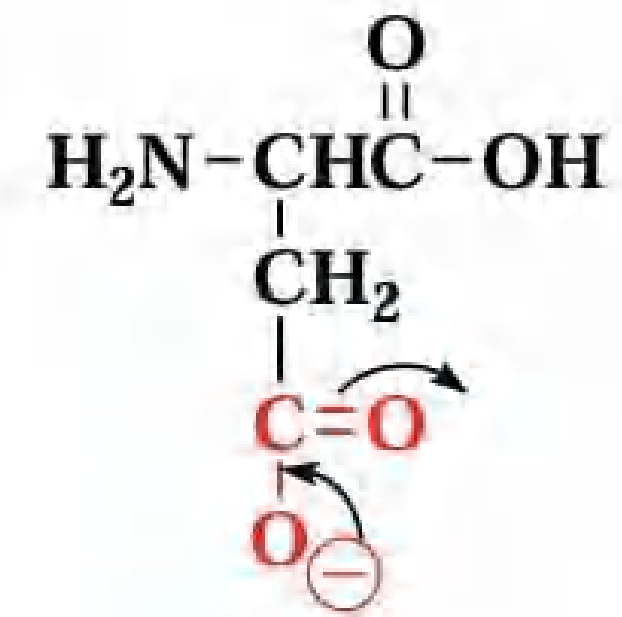
- Ce sont les plus fortes parmi ces liaisons faibles.
- Elles se forment entre les groupements ionisables du ligand et de la cible.



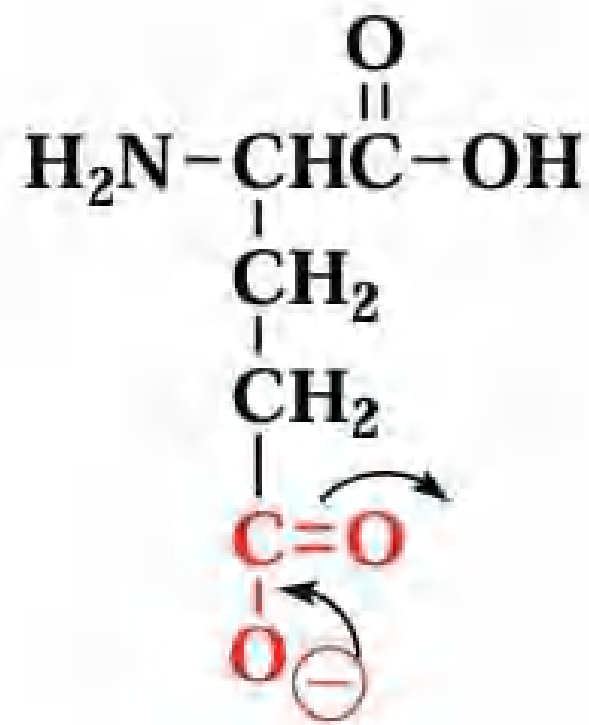
Les fonctions chimiques ionisables sont sur les 5 acides aminés D E K R H (les acides aminés polaires chargés), il s'agit des :

- **Fonctions carboxyliques (COOH)** de l'acide aspartique/aspartate (Asp/D), et l'acide glutamique/glutamate (Glu/E).
- **Fonctions amines (NH ou NH₂)** de la lysine (Lys/K), l'arginine (Arg/R), et l'histidine (His/H).

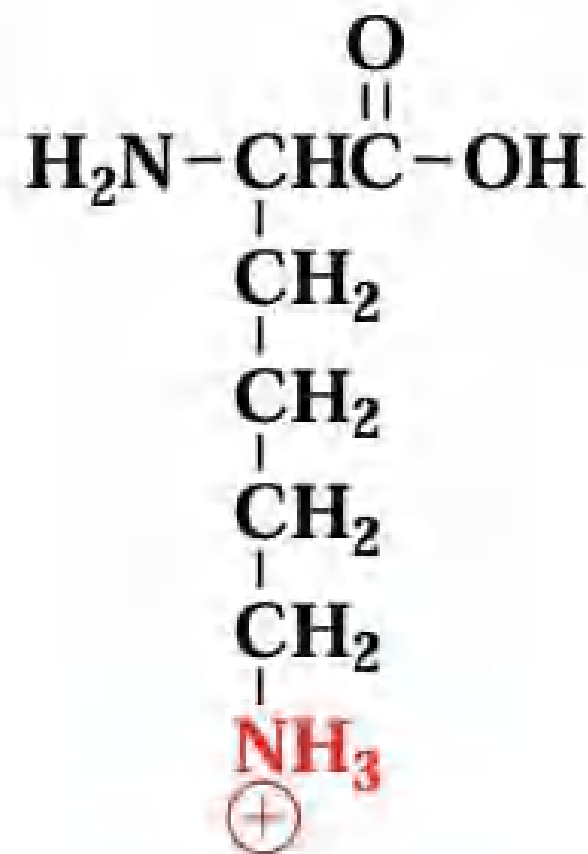
A) LES LIAISONS IONIQUES (DEKRH):



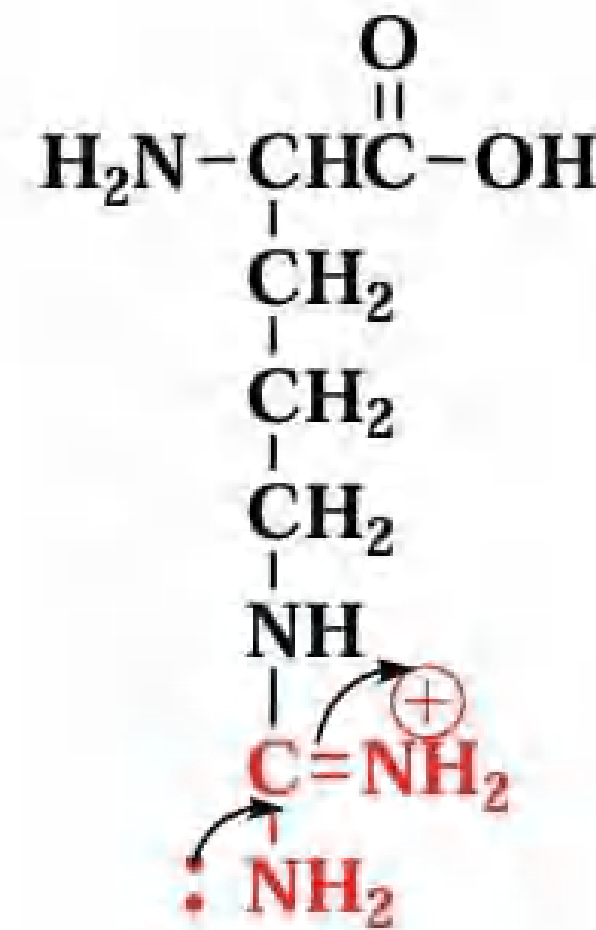
Acide Aspartique
Asp/D
 $\text{pK}_a = 3,9$



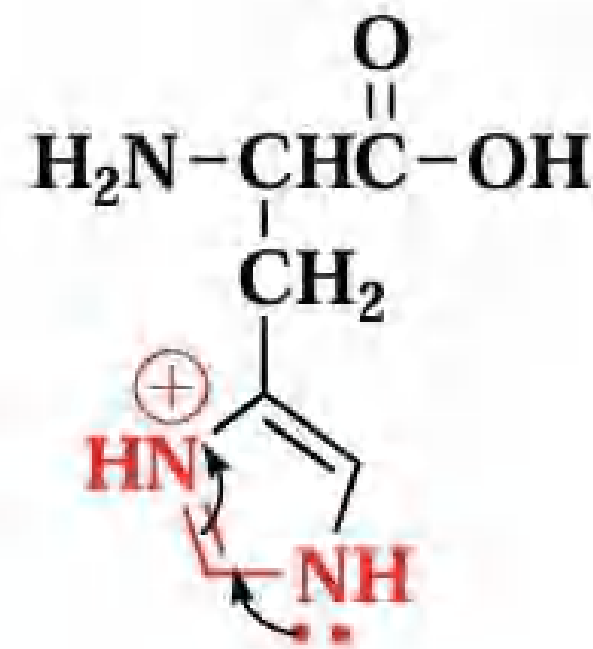
Acide Glutamique
Glu/E
 $\text{pK}_a = 4,3$



Lysine
Lys/K
 $\text{pK}_a = 10,8$



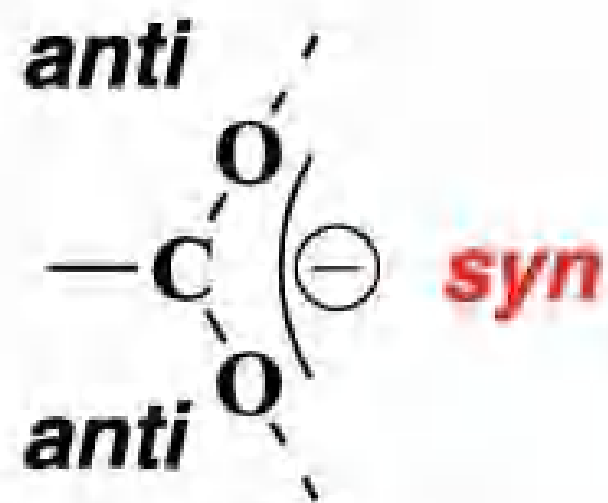
Arginine
Arg/R
 $\text{pK}_a = 13,2$



Histidine
His/H
 $\text{pK}_a = 6,1$

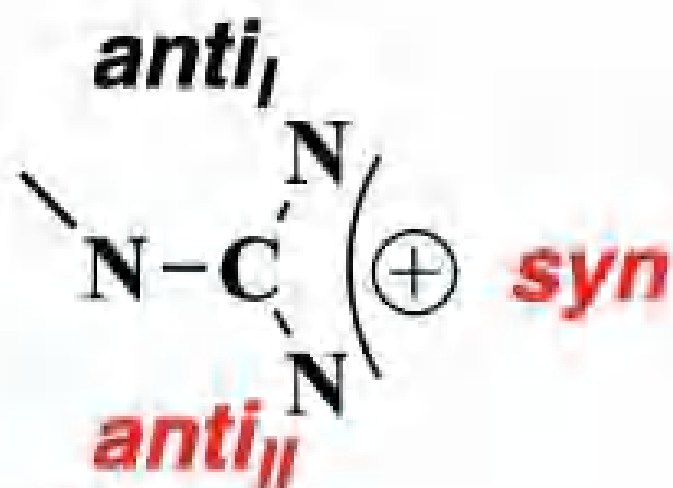
EH BIENSUR LES PH C'EST PAR <3

STÉRÉOCHIMIE DE LA LIAISON IONIQUE:

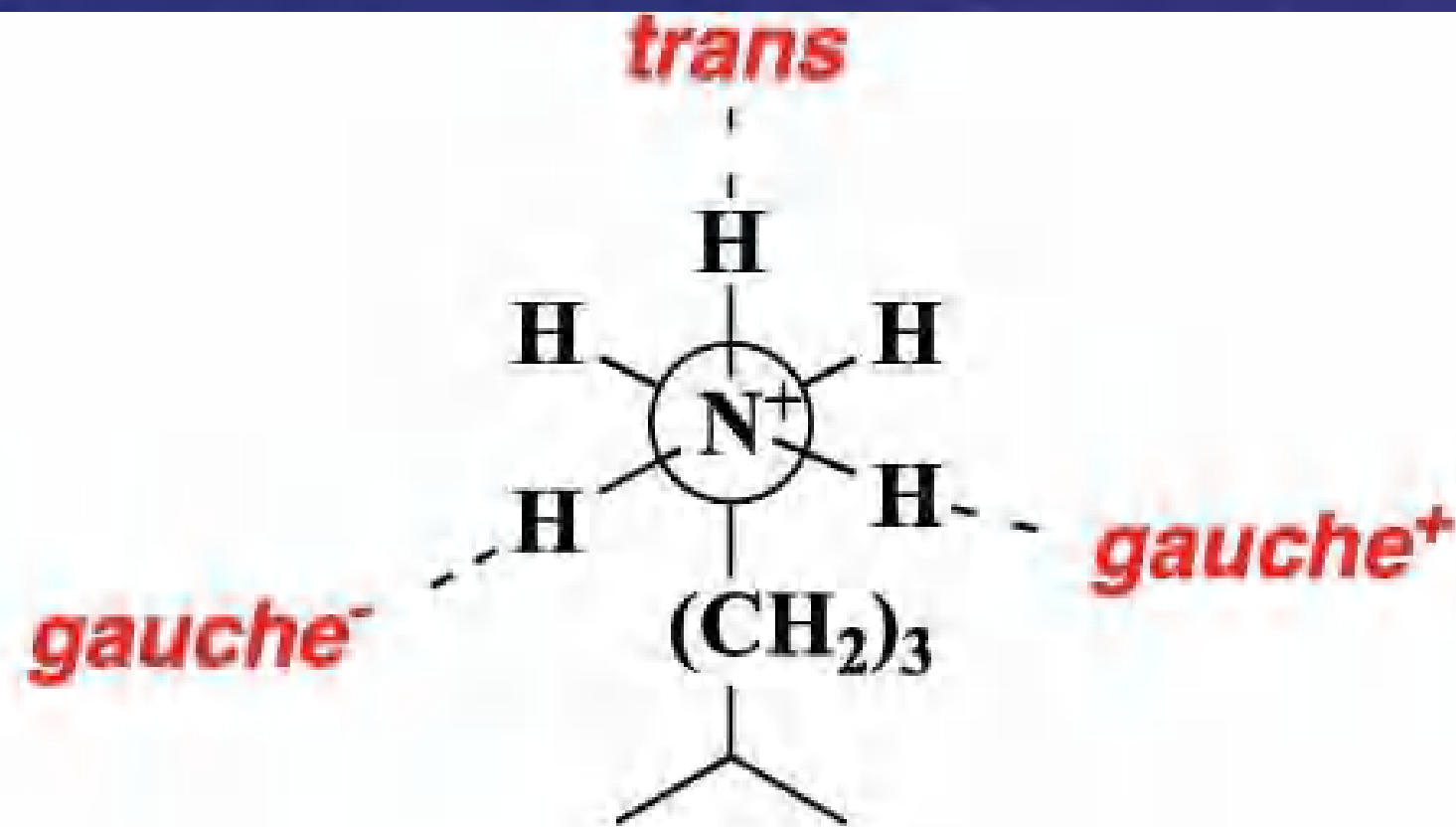


D/E

La stereochemie depend
de la longueur de la liaison



R



K

Interaction ionique de 100 à 200 kcal.mol⁻¹

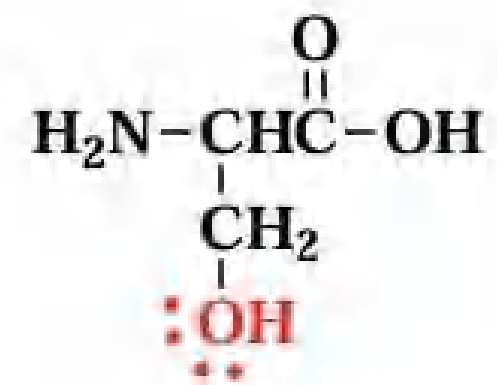
B) LES LIAISONS HYDROGÈNES (STMNCQ) :

- Elles se forment entre un groupement chimique **accepteur**, et un **donneur** de liaisons hydrogène.
- 6 acides aminés sont impliqués dans la formation de liaisons hydrogènes : STCMNQ (acides aminés polaires sauf Y) :
 - Sérine, Thréonine, Cystéine, Méthionine, Asparagine, Glutamine

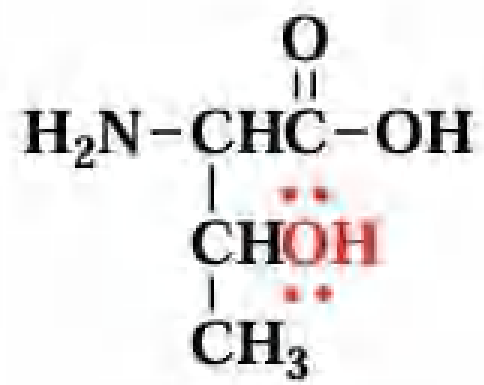
Tu t'appelleras à l'exam ?

Pour retenir soit tu retiens comme moi STMNCQ bizarre comme ça ou MSTCQN « chopper une MST C QoN » (merci aux vieilles <3)

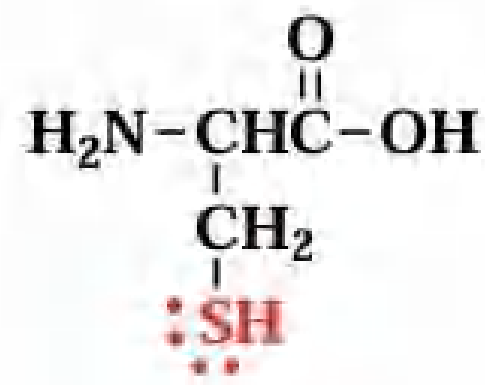
B) LES LIAISONS HYDROGÈNES (STMNCQ):



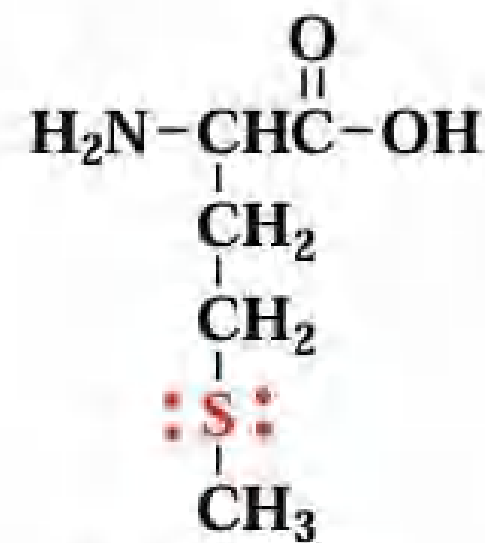
Serine
Ser/S



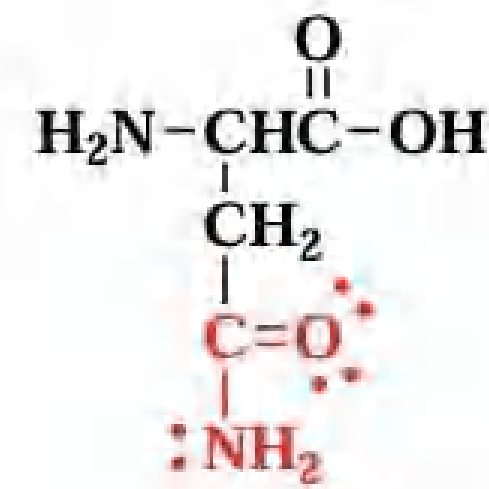
Threonine
Thr/T



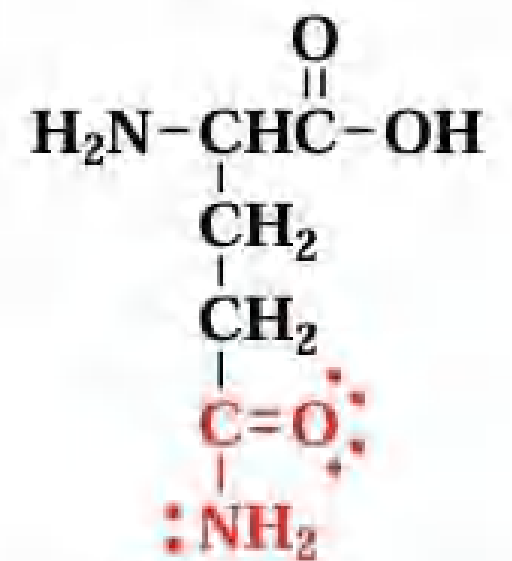
Cysteine
Cys/C



Méthionine
Met/M



Asparagine
Asn/N



Glutamine
Gln/Q

Accepteur/Donneur

Accepteur/Donneur

Accepteur/Donneur

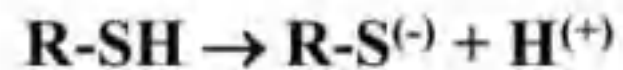
Accepteur

Accepteur/Donneur

Accepteur/Donneur

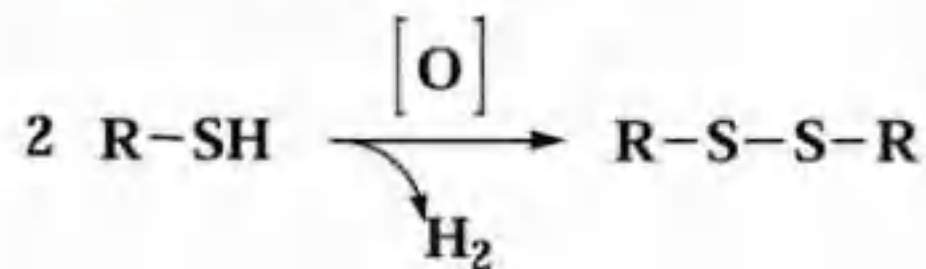
Cas particulier de la cystéine

- $\text{pK}_a = 8,4 \leftrightarrow$ ionisation possible



La liaison se fera à plus grande distance

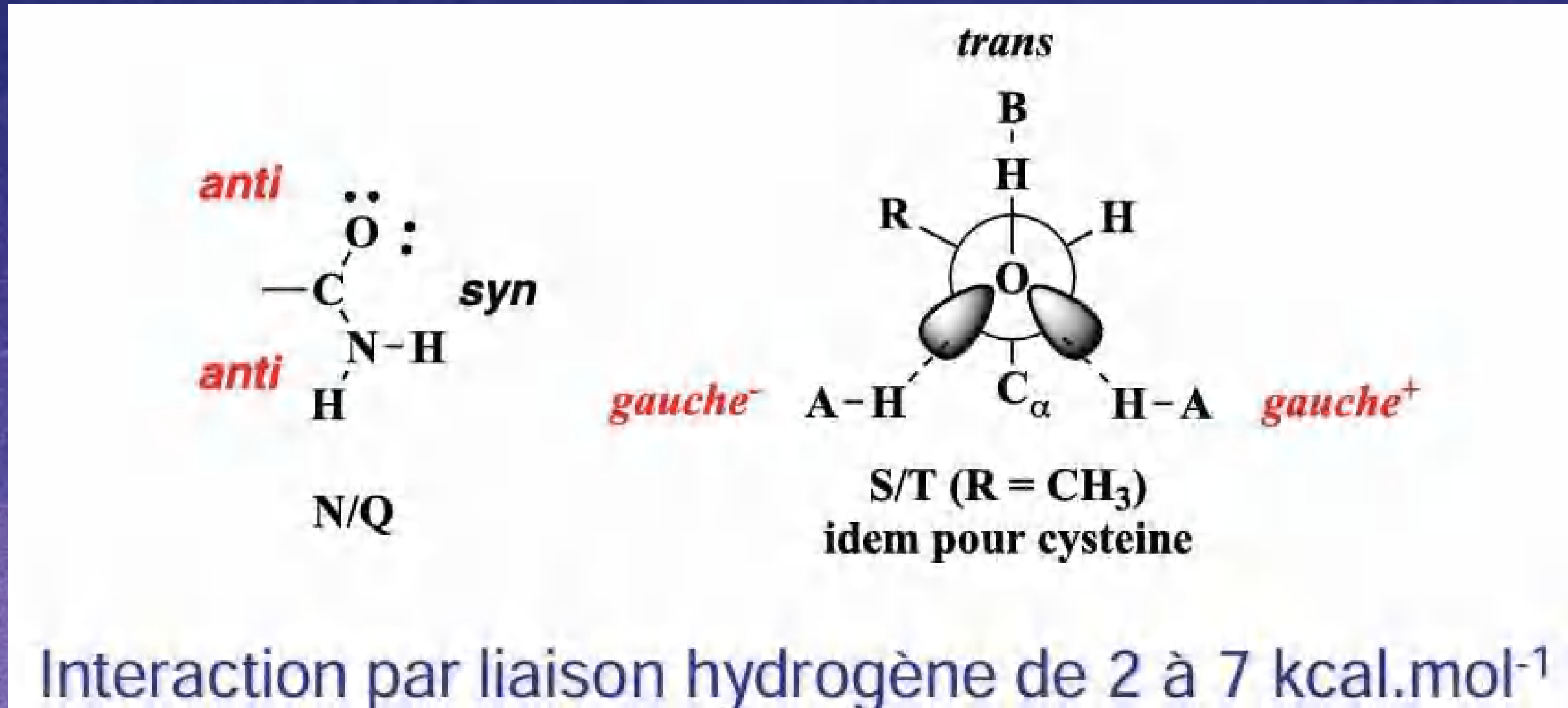
- Pont disulfure



Tu t'appelleras à l'exam ?

TOUS DONNEURS ET ACCEPTEURS SAUF LA METHIONINE A CAUSE DE SON ENCOMBREMENT

• STÉRÉOCHIMIE DE LIAISON HYDROGÈNE



Interaction par liaison hydrogène de 2 à 7 kcal.mol⁻¹

Tut' rappelleras à l'exam ?

TOUS DONNEURS ET ACCEPTEURS SAUF LA METHIONINE A CAUSE DE SON ENCOMBREMENT

C) LES LIAISONS DIPOLAIRES :

Elles se produisent entre deux fonctions chimiques qui sont des dipôles.

On distingue :

- Dipôle permanent : avec 2 atomes d'électronégativité différente ou répartition charges fixes ou partielles différentes.
- Dipôle induit : avec 2 atomes de même nature substitués par des groupements chimiques qui induiront une dissymétrie dans la répartition de leurs électrons : l'environnement induit une polarité à une molécule initialement non polarisée

C) LES LIAISONS DIPOLAIRES :

Les interactions peuvent se faire entre :

- Ion – dipôle qu'il soit induit ou permanent
- Dipôle permanent – dipôle induit
- Dipôle permanent – dipôle permanent

Les AAs à chaînes latérales ionisables et à chaînes latérales polaires sont susceptibles de faire des interactions dipolaires.

Ce sont des interactions faibles de **0,5 à 7 kcal.mol⁻¹**.

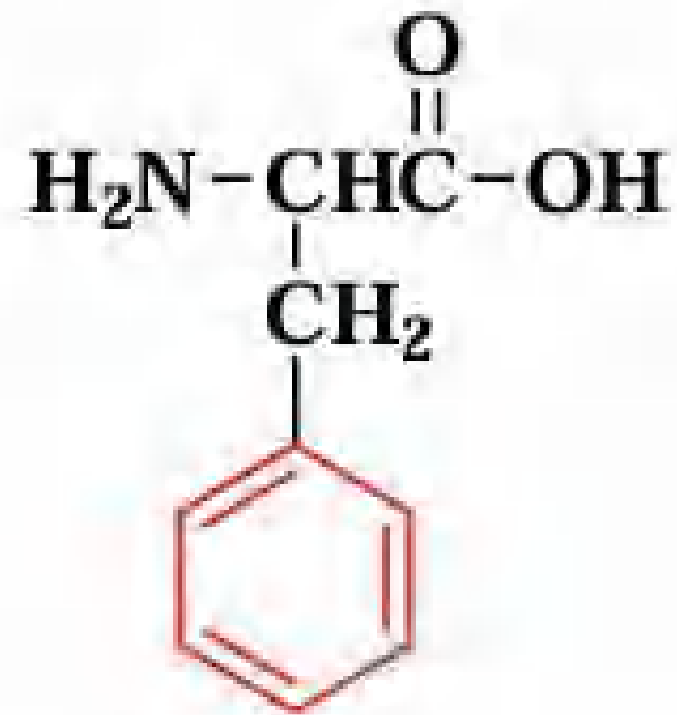
D) LES LIAISONS VAN DER WAAALS (WYF):

Ces liaisons se forment entre cycles aromatiques de densité électronique différente substitués par des groupements électrodonneurs et un électroattracteurs. (elles se forment entre un électrodonneur et un électroattracteur). Donc ces liaisons se font entre un groupement aromatique **riche** en électrons, et un **déficitaire** en électron.

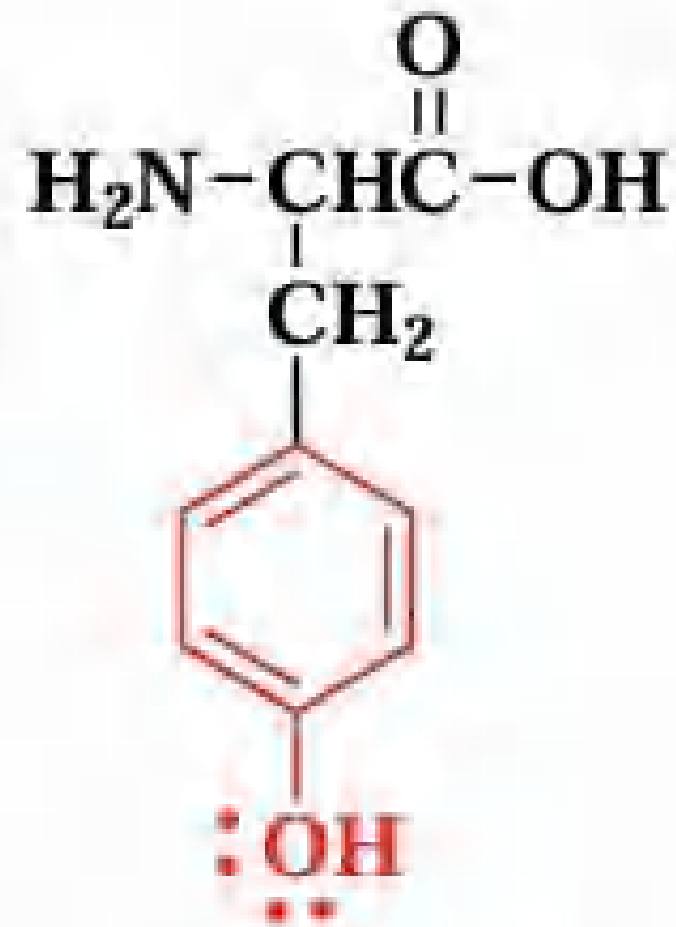
Les acides aminés impliqués dans ces liaisons sont : Phénylalanine, Tyrosine et Tryptophane = WYF.



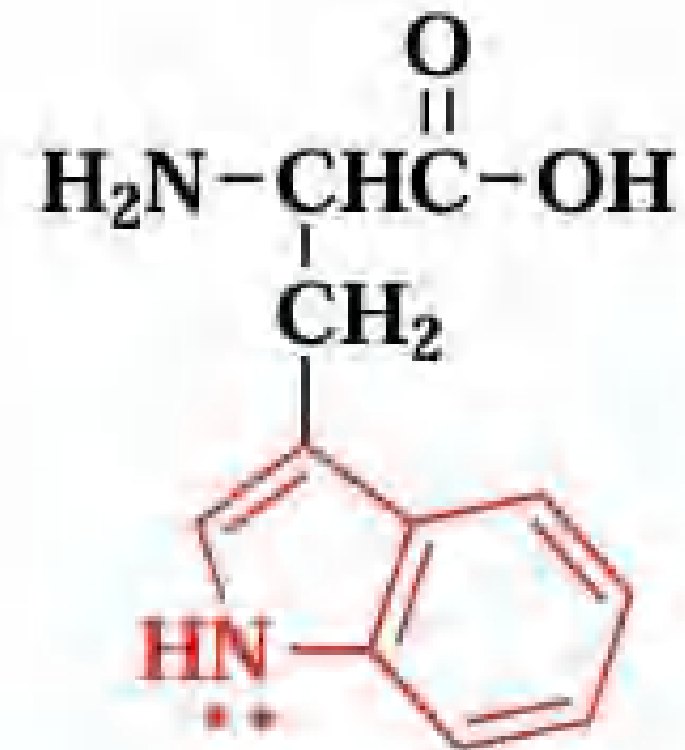
D) LES LIAISONS VAN DER WAAALS (WYF):



Phenylalanine
Phe/F



Tyrosine
Tyr/T



Tryptophane
Trp/W

Interaction de Van der Waals de 1 à 10 kcal.mol⁻¹

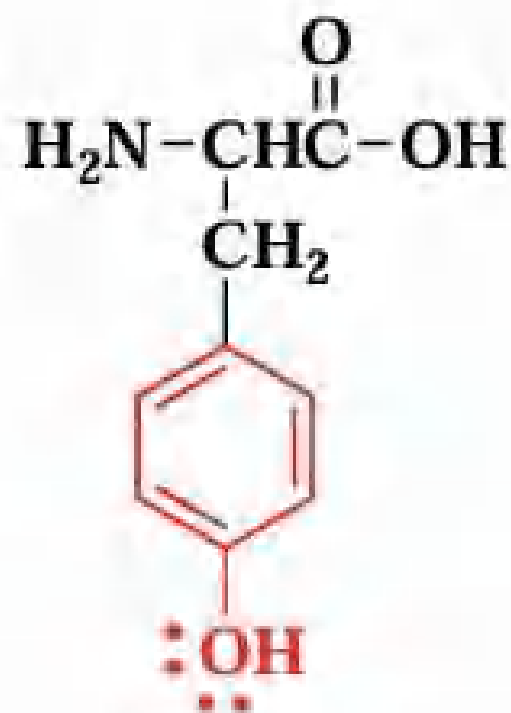
D) LES LIAISONS VAN DER WAAALS (WYF):

- Cas particulier de la tyrosine

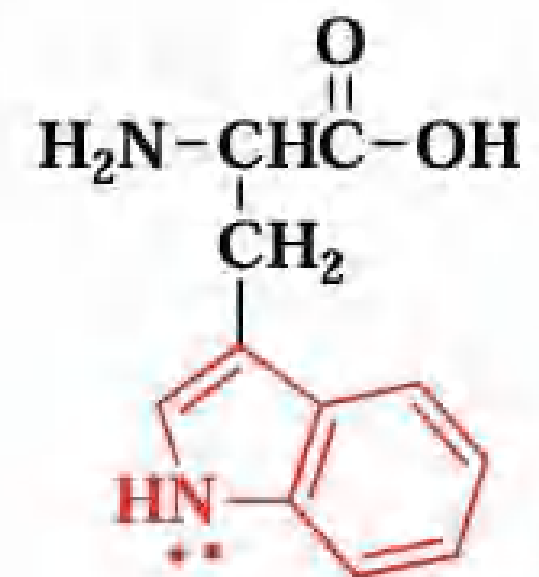
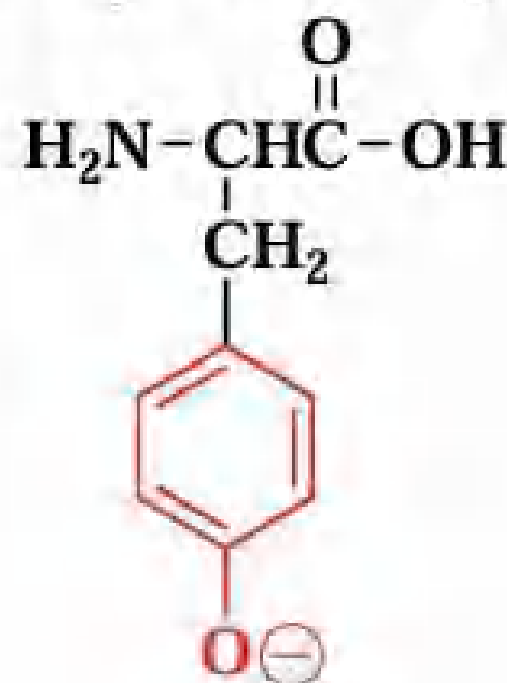
$pK_a = 10,1 \leftrightarrow$ ionisation possible

- Cas particulier du tryptophane

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



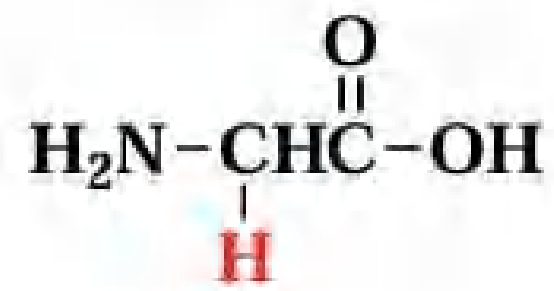
Tyrosine
Tyr/T



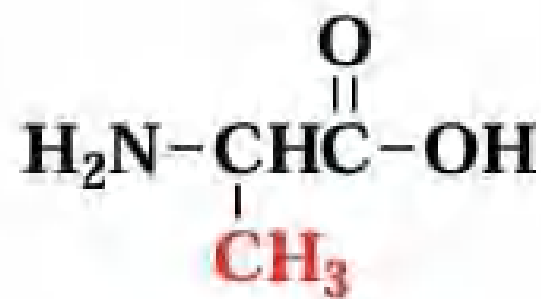
Tryptophane
Trp/W

D) LES LIAISONS HYDROPHOBES (GAVLIP):

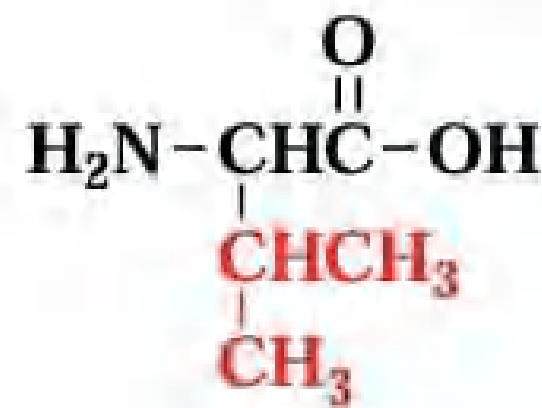
Tous les autres AA à chaîne latérale hydrogénocarbonée, sont susceptibles d'établir des liaisons hydrophobes : **Glycine, Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine, Proline.**



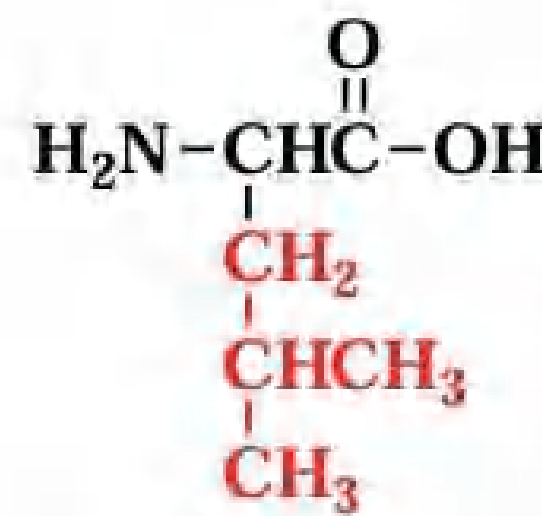
Glycine
Gly/G



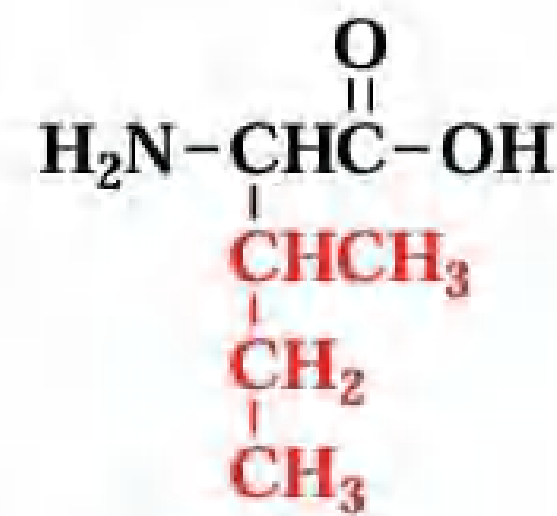
Alanine
Ala/A



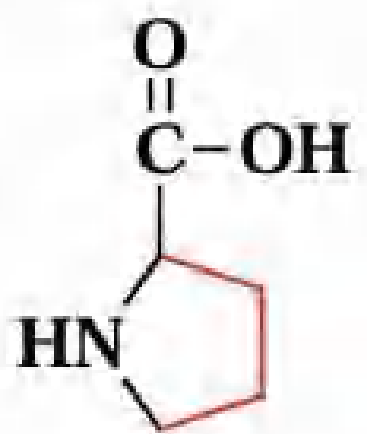
Valine
Val/V



Leucine
Leu/L



Isoleucine
Ile/I



Proline
Pro/P

À chaque fois que 2 atomes de carbone s'associent,
Interaction hydrophobe de $0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$

QCM TIMEEE

QCM4 : A propos de la chimie thérapeutique

- A) L'enchaînement des AAs, constitue la structure primaire de la protéine
- B) Les liaisons hydrogènes sont des liaisons faibles
- C) Même avec leur structure tertiaire les protéines ne sont toujours pas fonctionnelles
- D) Les liaisons ioniques sont des liaisons fortes car elles mettent en jeu des électrons
- E) A, B, C et D sont fausses

CORRECTION

QCM4 : A propos de la chimie thérapeutique

A) L'enchaînement des AAs, constitue la structure primaire de la protéine

B) Les liaisons hydrogènes sont des liaisons faibles

C) Même avec leur structure tertiaire les protéines ne sont toujours pas fonctionnelles

D) Les liaisons ioniques sont des liaisons fortes car elles mettent en jeu des électrons

E) A, B, C et D sont fausses

QCM TIMEEE

QCM5 : Le Pka de l'histidine est de :

A) 3,9

B) 4,3

C) 6,1

D) 13,2

E) A, B, C et D sont fausses

CORRECTION

QCM5 : Le Pka de l'histidine est de :

A) 3,9

B) 4,3

C) 6,1

D) 13,2

E) A, B, C et D sont fausses

B – DÉCOUVERTE DE LA MOLÉCULE ACTIVE

= ETAPE 2



1 . Tête de série ou « Hit »

C'est la première molécule que l'on découvre, qui sert de point de départ à la conception du médicament. Cette molécule est la première d'une série d'autres molécules avec qui elle va partager certaines propriétés et différer par d'autres.

La molécule tête de série possède l'activité pharmacologique recherchée, mais elle va devoir être optimisée pour pouvoir être qualifiée de candidat médicament.

Par exemple, elle peut avoir des défauts qu'il faudra corriger :

Manque de sélectivité ou de spécificité	On recherche une action sur une cible précise. Si ce n'est pas le cas, cela ouvre la porte à de potentiels effets secondaires indésirables.
Activité pharmacologique insuffisante	Elle ne doit pas être insuffisante à la dose thérapeutique qui doit être administrée au patient, car si on augmente la dose on risque d'avoir une toxicité.
Instabilité métabolique	Cela l'empêchera d'atteindre sa cible dans son intégrité structurale.
Instabilité chimique	Cela peut lui faire perdre aussi sa structure moléculaire nécessaire à son interaction avec la cible thérapeutique.
Haute toxicité	La toxicité diminue l'intervalle de concentration (=index thérapeutique) auquel la molécule est efficace.
Faible biodisponibilité	Cela ne permettra pas à la molécule d'atteindre sa cible dans les meilleures conditions (ADME).
Solubilité insatisfaisante	On aura un impact sur le choix de la voie d'administration, et cela peut influencer la biodisponibilité (hydrophilie/hydrophobie).
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 brevet.

On essaiera de corriger ces défauts durant la phase numéro 3 d'optimisation (cf. le chemin plus haut).

2. SOURCES

- Sources:
 - Le hasard
 - Le criblage de substances naturelles ou synthétiques
 - À partir de médicaments déjà existants
 - D'après les connaissances médicales des civilisations anciennes
 - À partir du ligand ou du modulateur naturel
 - La synthèse combinatoire
 - La conception assistée par ordinateur
 - La conception par RMN

A) LE HASARD

- Le hasard:

« Dans les champs de l'expérience, le hasard ne favorise que les esprits préparés »

Louis Pasteur



B) LE CRIBLAGE OU SCREENING

■ Criblage ou « Screening »:

■ Substances naturelles:

- Dans le règne végétal
- Dans le monde microbiologique
- Dans le monde marin
- Dans le règne animal

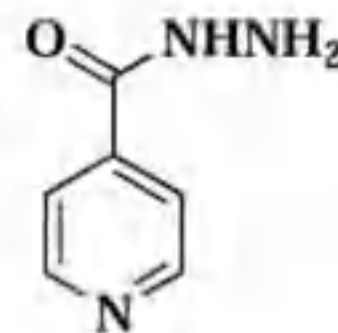
■ Criblage ou « Screening »:

■ Substances naturelles:

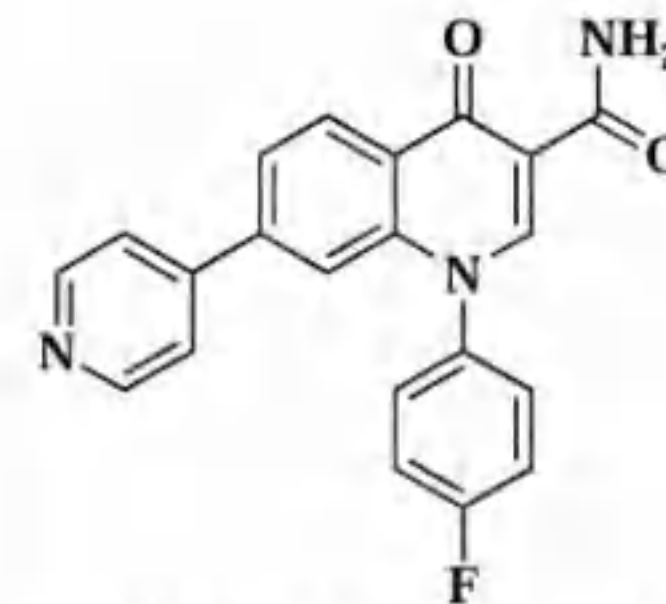
- Le médicament provient soit directement soit après optimisation d'un composé d'origine naturelle
- Structure chimique très complexe et originale
- Synthèse difficile
- Extraction onéreuse, laborieuse et peu efficace

■ Substances synthétiques

■ « Banques de composés ou chimiothèques »



Isoniazide
(Antituberculeux)



quinoleine-3-carboxamide
(Antiviral)

Intermediaires de synthese

C) LE CRIBLAGE HAUT DÉBIT OU HIGH THROUGHPUT SCREENING (HTS) :

C'est la technique utilisée actuellement, elle est réalisée sur de grandes bibliothèques de molécules (chimiothèques).

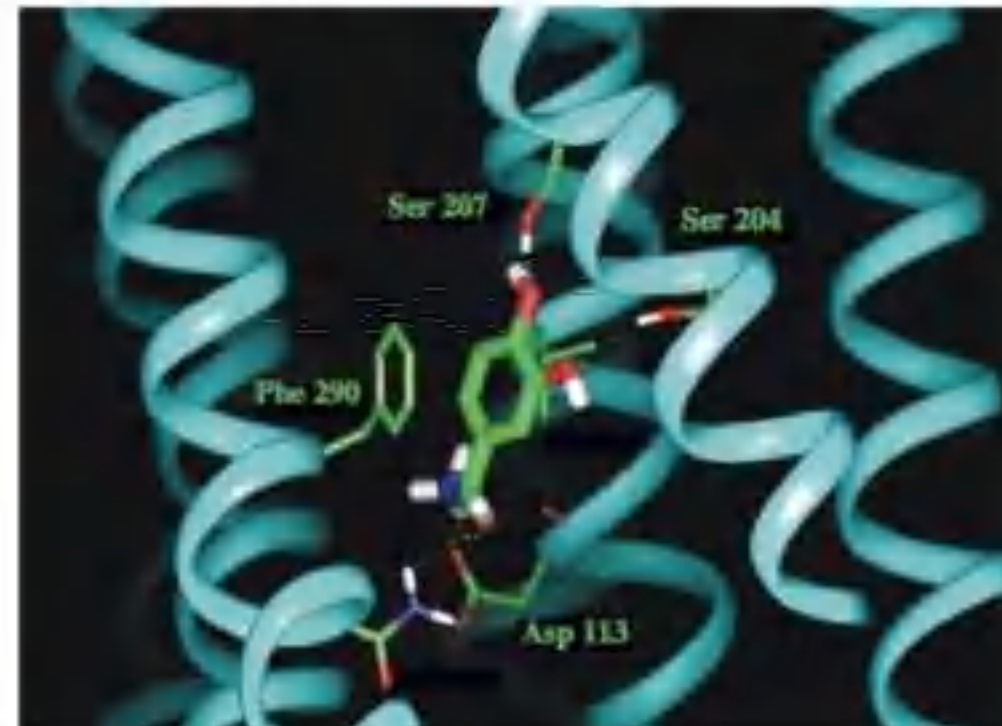
- **Ce procédé a pour but d'identifier les propriétés pharmacologiques des molécules testées sur une ou plusieurs cibles et leur capacité à stimuler ou inhiber la cible.**

D) CRIBLAGE VIRTUEL :

Cette technique est réalisée à partir de modèles moléculaires de la cible visée, générés par un ordinateur. Les logiciels de modélisation permettent l'étude des interactions entre la cible et de grandes bibliothèques de composés virtuels, ou existant. On va ensuite sélectionner des molécules d'intérêt pour les tester expérimentalement.

■ Criblage virtuel

Utilise un modèle de la cible généré par ordinateur sur lequel sont étudiées les interactions avec des composés de bibliothèques virtuelles ou non



Récepteur β_1 -adrénergique



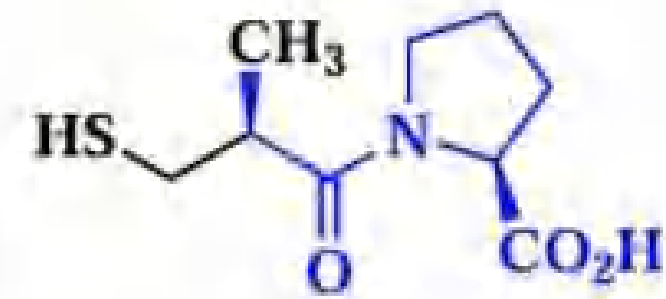
E) À PARTIR DE MÉDICAMENTS DÉJÀ EXISTANTS (1)

Le principe est d'utiliser un médicament déjà mis sur le marché comme molécule tête de série ou composé pilote.

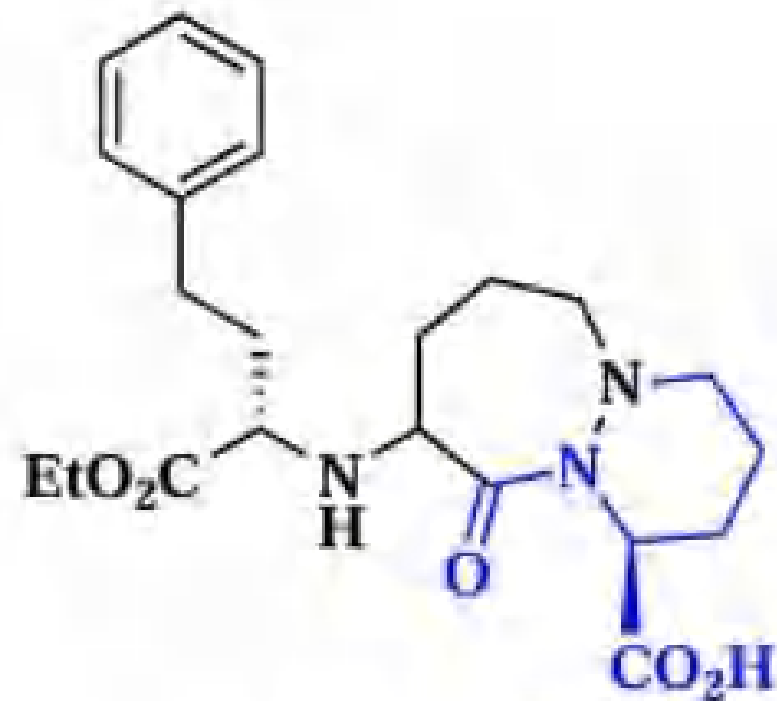
L'utilisation des connaissances sur ce médicament va permettre de développer une nouvelle molécule appelée médicament « me too » .

- plus de la moitié des médicaments mis sur le marché dans le monde.
- la structure chimique sera nouvelle pour échapper aux restrictions dues au brevet,
- l'activité pharmacologique sera maintenue avec une preuve d'une amélioration thérapeutique pour justifier l'innovation
- coûtent moins cher et prend moins de temps qu'un médicament à haute valeur ajoutée dont la structure chimique et l'apport thérapeutique sont

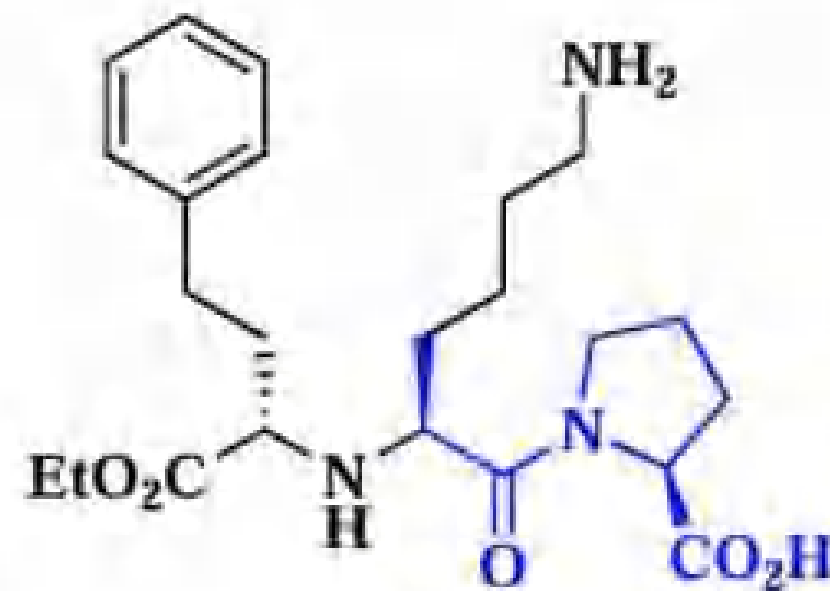
Exemple du captopril : ce médicament anti hypertenseur a servi de composé pilote et a permis d'obtenir de nouvelles molécules avec une structure chimique commune.



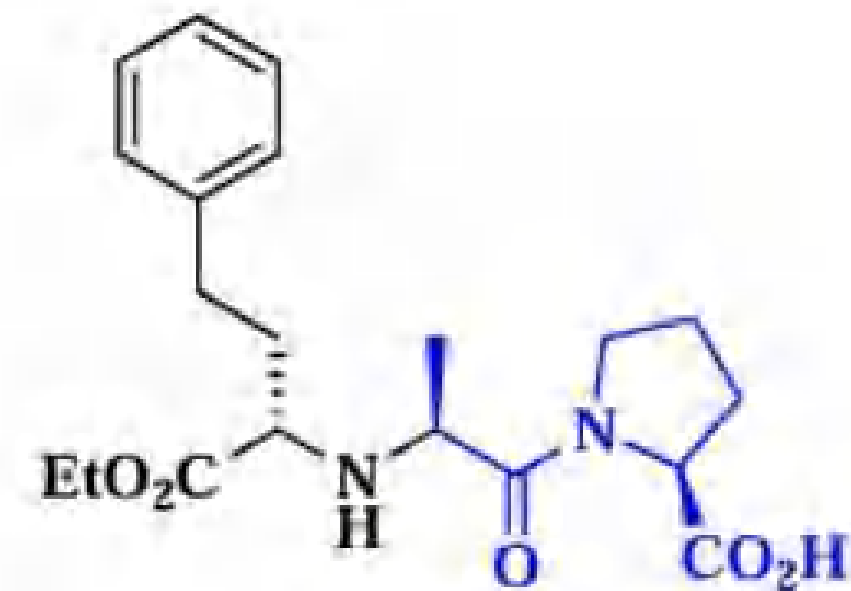
Captopril
(Antihypertenseur)



Cilazapril
Hoffmann-LaRoche



Lisinopril
Merk

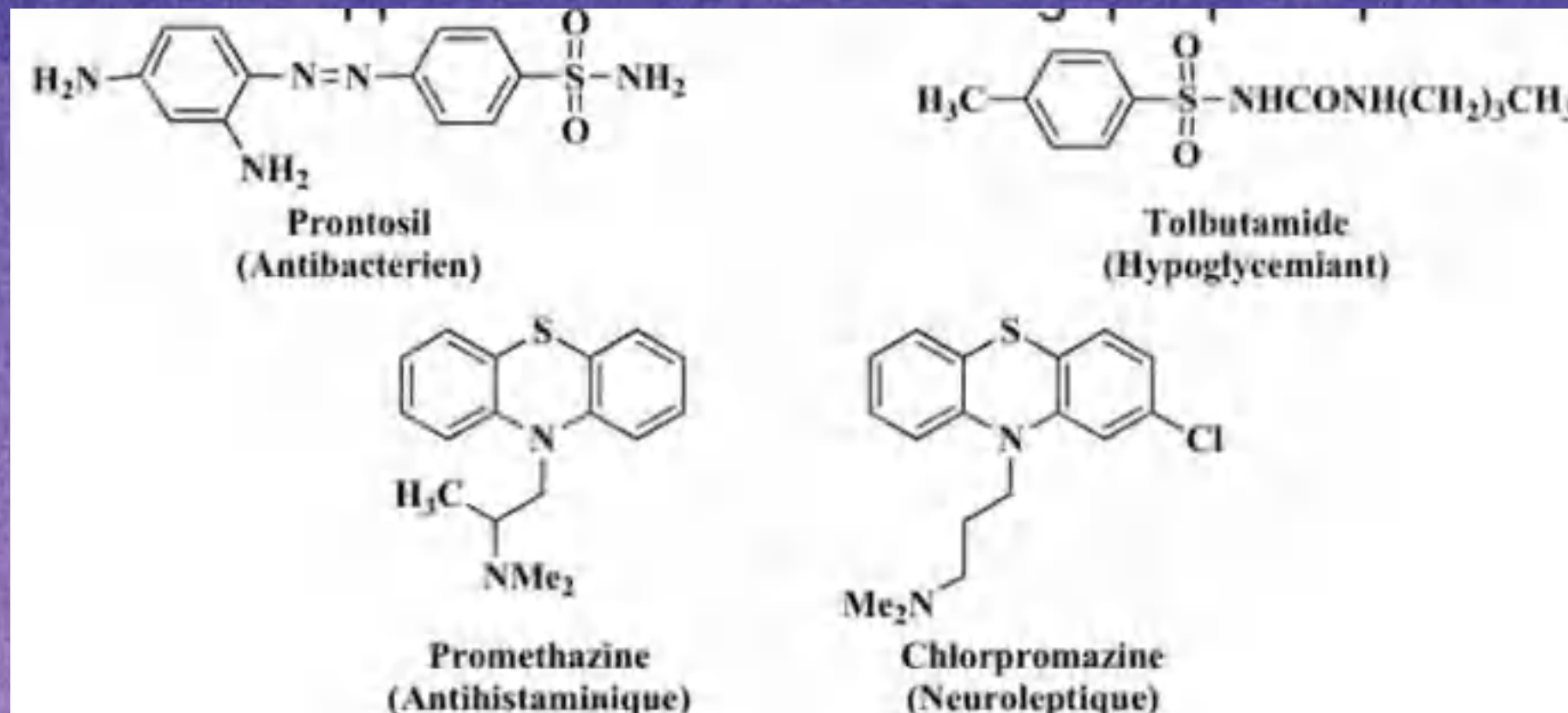


Enalapril
Merk

Sur ce schéma on retrouve le captopril et tous ses me-too qui ont la même structure de base (en bleu).

E) À PARTIR DE MÉDICAMENTS DÉJÀ EXISTANTS (2)

Dans le deuxième cas, il est possible d'utiliser un médicament déjà mis sur le marché pour développer cette nouvelle molécule en exploitant une indication médicale ou un effet indésirable dans un autre contexte dans le but d'amplifier cet effet secondaire recherché et de supprimer l'effet biologique principal pour lequel la molécule a été développée au départ.

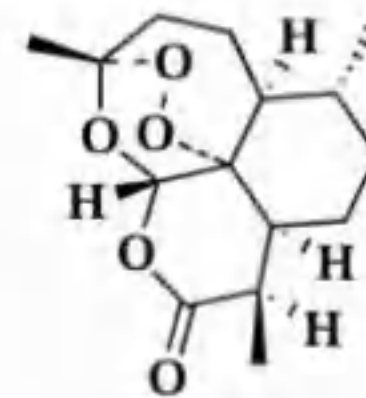


F) À PARTIR DES CONNAISSANCES MÉDICALES ANCIENNES

L'étude des pratiques médicales des civilisations anciennes et l'ethnopharmacologie permettent l'accès aux connaissances de l'ensemble des matières d'origine **végétale, animale, minérale**... utilisées à des fins thérapeutiques, préventives, curatives ou diagnostiques.

■ Archive de Médecine Chinoise

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



Artemisinin

G) À PARTIR DU LIGAND OU DU MODULATEUR NATUREL DE LA CIBLE

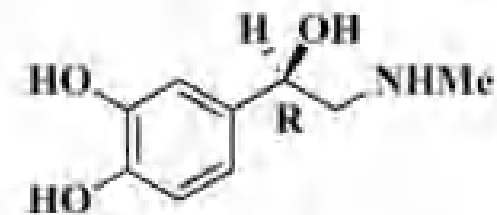
On peut développer un nouveau médicament en partant de la structure chimique du ligand endogène ou d'un modulateur naturel de la cible visée. À partir de là, 2 types de médicaments vont être développés :

- Les agonistes composés différents du ligand naturel, mais qui donnent la même réponse pharmacologique sur la cible que le ligand naturel (endogène).
- Les antagonistes qui bloquent l'activité du ligand naturel en l'empêchant de se lier à la cible.

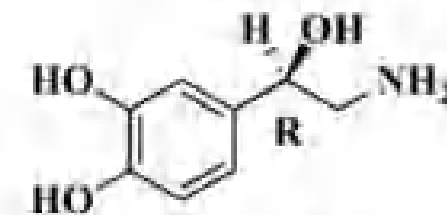
G) À PARTIR DU LIGAND OU DU MODULATEUR NATUREL DE LA CIBLE

Agonistes obtenus : Dobutamine et Salbutamol / Antagoniste obtenu : Pronethalol

■ Agoniste et antagoniste adrénergiques

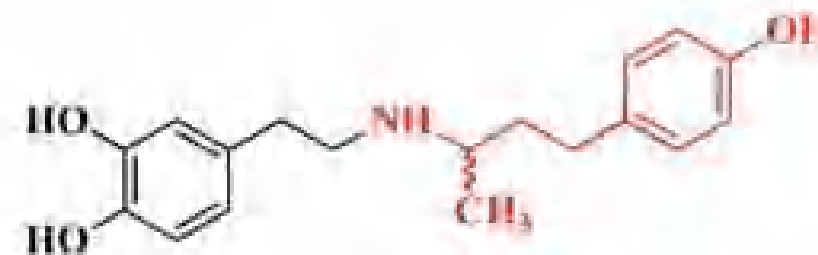


Adrenaline

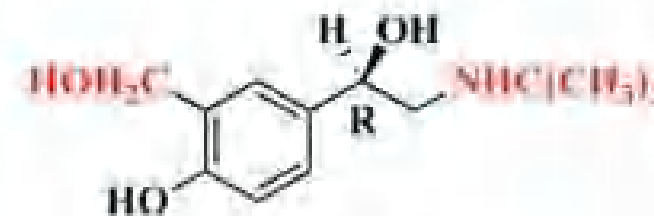


Noradrenaline

AGONISTES

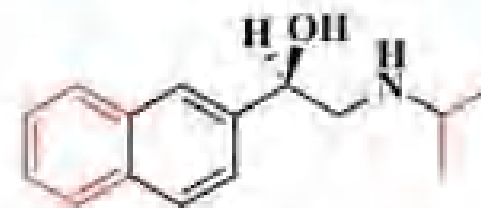


Dobutamine
(choc cardiogénique)



Salbutamol
bronchodilatation
asthme

ANTAGONISTE



Pronethalol
-bloquant
angine de poitrine, arythmies, hypertension

H) CONCEPTION ASSISTÉE PAR ORDINATEUR

Les logiciels de modélisation permettent de créer des modèles moléculaires de cibles et de ligands pour faire une étude théorique de la nature et de la forme de la cible visée, et plus particulièrement du site de fixation du ligand, qui sera ensuite vérifiée expérimentalement.

Il existe plusieurs cas :

1. Docking

Docking

- ⇒ Si la structure 3D de la protéine ciblée a été déterminée par diffraction des RX ou cristallographie.
- ⇒ Les coordonnées tridimensionnelles (cristallographiques) obtenues peuvent être transformées en image grâce à un logiciel de modélisation moléculaire qui permet d'étudier de manière théorique la nature et la forme de la cible visée et plus particulièrement celle du site de fixation du ligand pour sélectionner ou concevoir une molécule après un criblage virtuel.
- ⇒ L'analyse de la simulation d'un ligand dans le site de liaison de la cible s'appelle le Docking.

H) CONCEPTION ASSISTÉE PAR ORDINATEUR

Il existe plusieurs cas :

1. Docking
2. Docking sur protéine analogue

Docking sur protéine analogue

- ⇒ Si la structure 3D de la cible protéique n'est pas connue, il est possible de réaliser un Docking à partir de la structure 3D d'une protéine analogue ayant une **homologie de séquence d'AA > 90%**.
- ⇒ Dans ce cas le logiciel de modélisation moléculaire permet de modifier la nature des AA différents afin de générer un modèle de cible optimisé qui soit le plus représentatif de la cible étudiée.

H) CONCEPTION ASSISTÉE PAR ORDINATEUR

Il existe plusieurs cas :

1. Docking
2. Docking sur protéine analogue
3. Matching

Matching

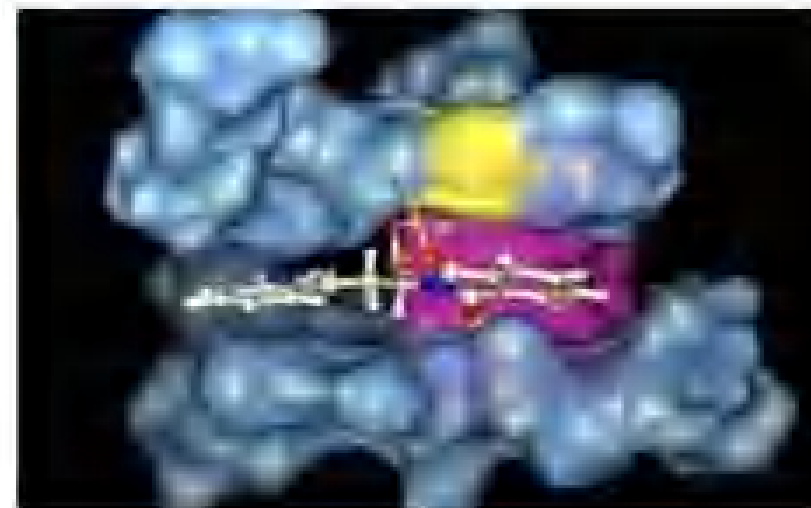
- ⇒ Parfois, malheureusement au début de la recherche d'une molécule active, la structure de la cible visée ou d'une cible analogue n'est pas connue.
- ⇒ Mais il est possible de comparer par modélisation moléculaire les structures chimiques de molécules criblées expérimentalement en fonction de leur activité pharmacologique. Cette comparaison se fait en superposant les structures chimiques des molécules criblées afin d'identifier les caractères structuraux communs reliés à leurs propriétés pharmacologiques évaluées.
- ⇒ Cela s'appelle le Matching.

H) CONCEPTION ASSISTÉE PAR ORDINATEUR

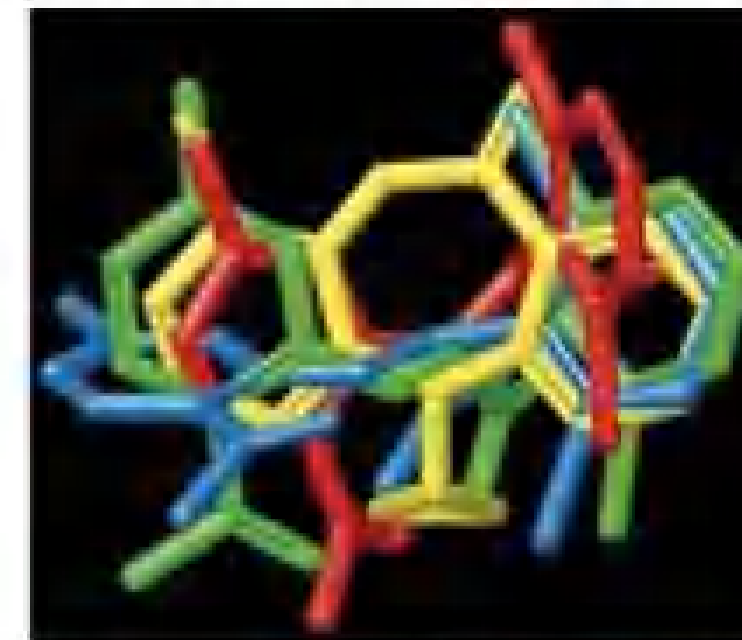
Exemples

Ici nous avons deux exemples d'analyse assistée par ordinateur. À gauche une analyse par Docking avec l'ADN méthyltransférase, la molécule cible visée dans cet exemple, où se trouve dans le site actif de l'enzyme inhibiteur RG108.

À droite, une analyse par matching où nous voyons 4 molécules dont les fragments moléculaires se superposent en différents points en fonction de leur activité inhibitrice sur la transcriptase inverse HIV-1.



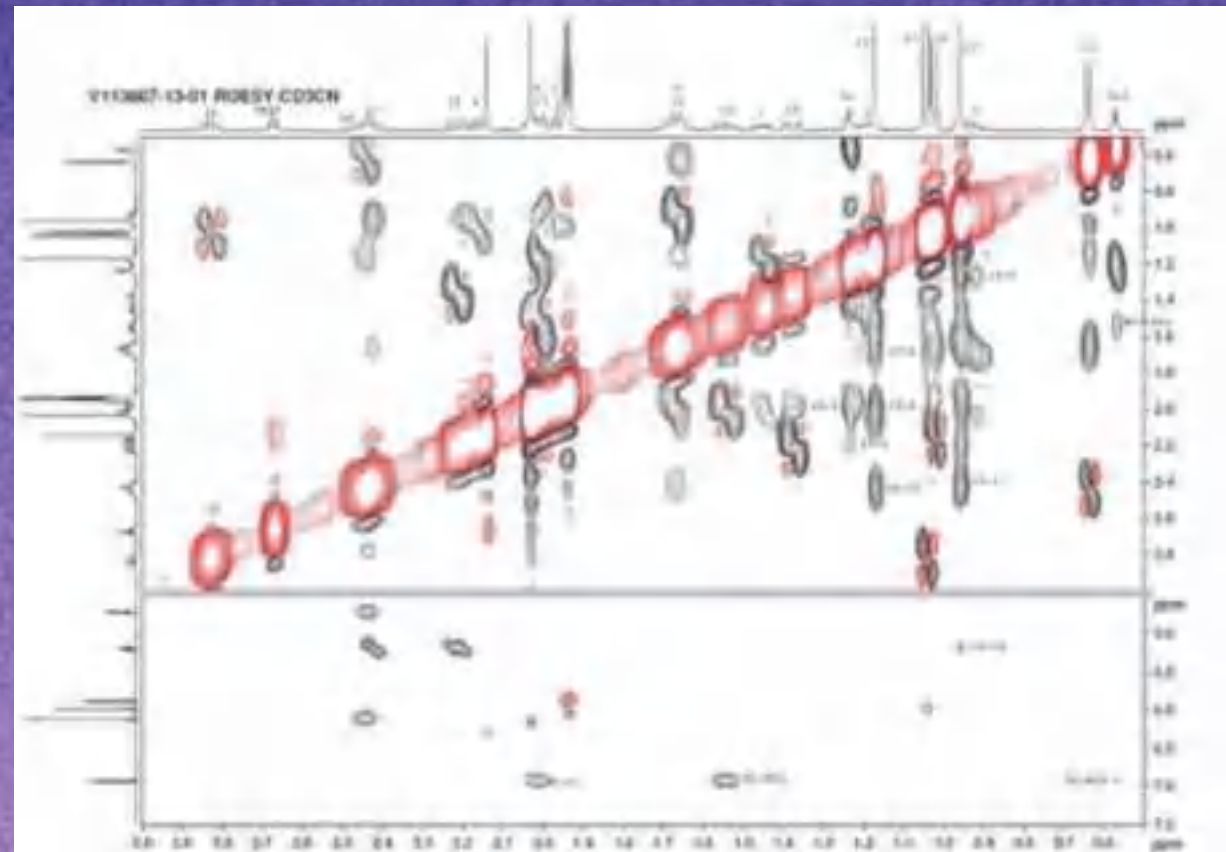
Docking de l' inhibiteur RG 108
dans le site actif de
l' ADN-méthyltransférase



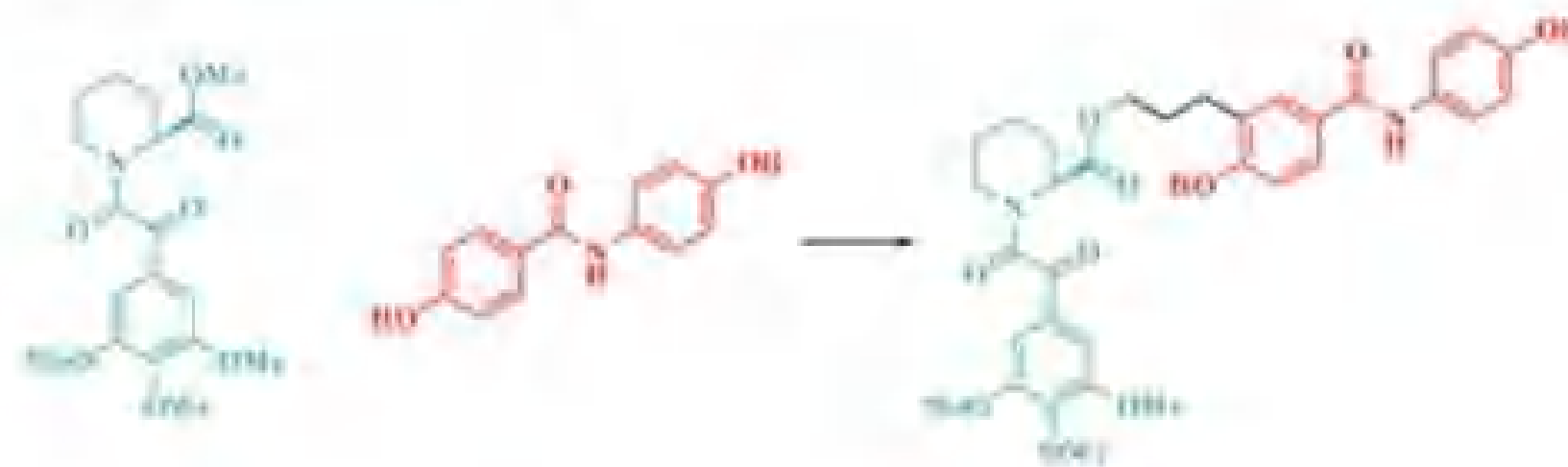
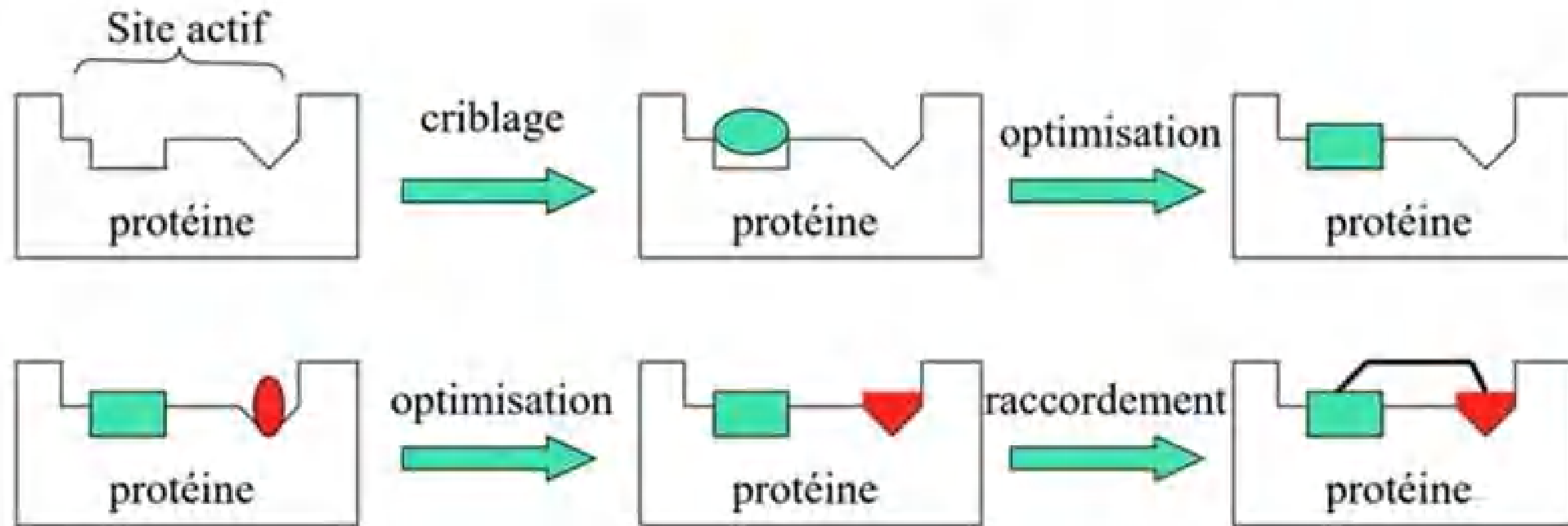
Matching d' inhibiteurs de la
transcriptase inverse HIV-1
non nucléosidiques

I) CONCEPTION PAR RMN : RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

C'est une méthode de détermination de la structure chimique des molécules par spectroscopie. Ce phénomène exploite les propriétés mécaniques du noyau de certains atomes lorsqu'ils sont soumis à des RMN pour déterminer la position des atomes les uns par rapport aux autres. Elle peut aussi être utilisée pour concevoir des molécules qui puissent interagir avec la cible visée.



I) CONCEPTION PAR RMN : RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE



3- ISOLEMENT ET PURIFICATION D'UNE MOLÉCULE TÊTE DE SÉRIE

Cette étape est indispensable si la molécule est mélangée à d'autres composés. Par exemple, pour les molécules provenant d'une source naturelle ou d'une synthèse combinatoire.

- **La technique de choix utilisée est la chromatographie.**

Les facteurs influant sur la facilité d'isolement et de purification sont (SSQ) :

- La **structure** du composé
- La **stabilité** du composé
- La **qualité** du composé

Tu rappelleras à l'exam ?

**LA TECHNIQUE DE CHOIX POUR L'ISOLEMENT ET LA PURIFICATION DE LA MOLECULE EST LA
CHROMATOGRAPHIE.**

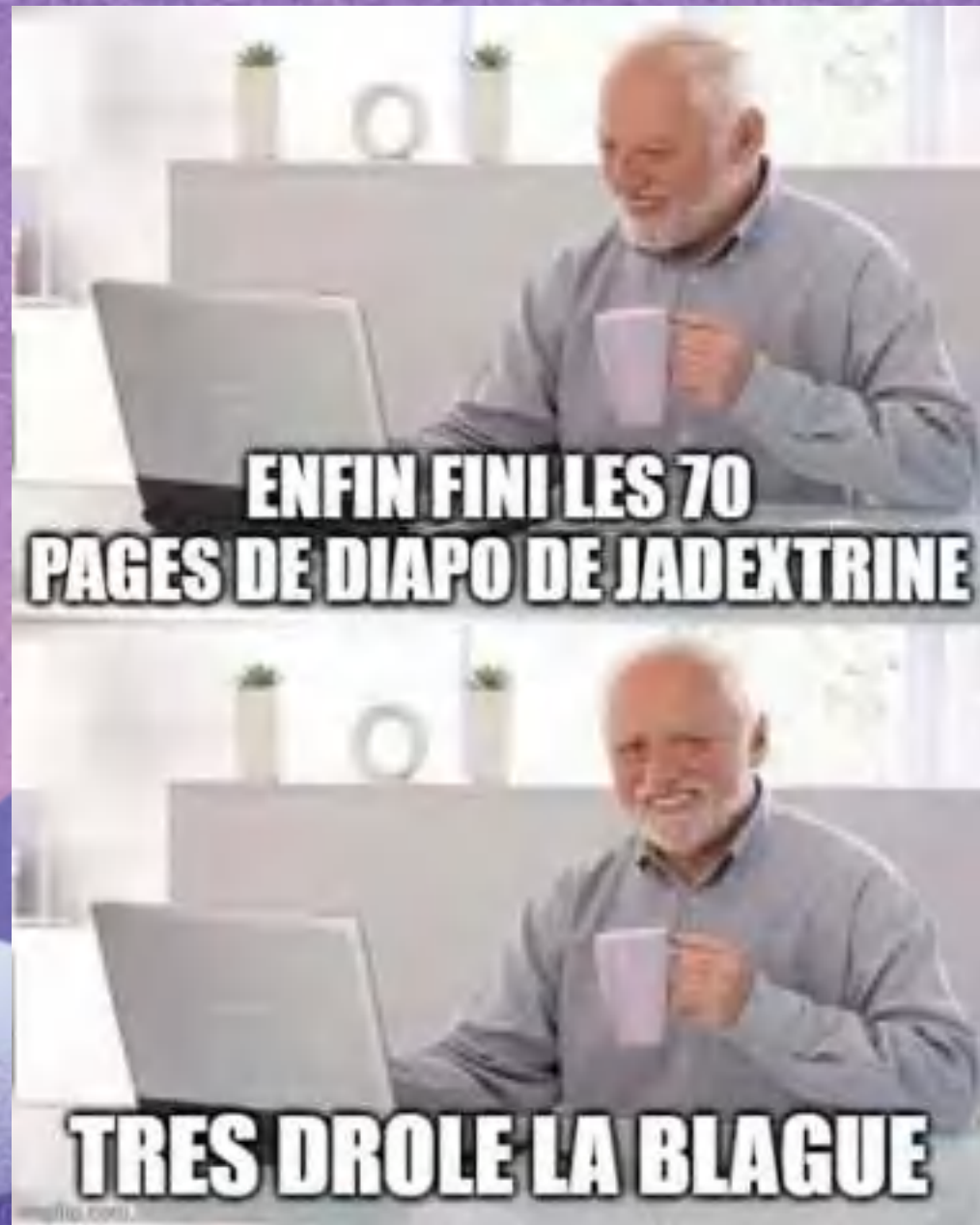
4 - ÉTABLISSEMENT DE LA STRUCTURE D'UN COMPOSÉ

Cristallographie par diffraction aux rayons X	Technique très précise, MAIS nécessite la forme cristalline de la molécule, et une grande quantité de produit.
Spectroscopie par RMN	Elle nécessite une faible quantité de produit, on peut travailler avec tous types d'échantillons : solide, liquide, huileux.
Spectrométrie de masse	Elle est utilisée quand on doit travailler avec des quantités très faibles (encore plus faible que la spectroscopie RMN). On effectue une analyse par fragmentation de la molécule, puis on sépare ces fragments par chromatographie en phase gazeuse en fonction de leur rapport masse/charge.
Synthèse totale	Elle est utilisée si on a un doute sur la structure obtenue par les autres techniques . Elle va comparer les propriétés physico chimiques de la molécule obtenue avec celles de la molécule originale. Si une seule de leur propriétés physico-chimique est différente : alors les molécules ont une structure chimique différente. Sinon, toutes ces caractéristiques communes permettent de valider la structure préalablement identifiée.

ET VOILA

FIN

MAIS NON LA PHARMA C'EST JMAIS FINI



C – DE LA MOLÉCULE ACTIVE AU MÉDICAMENT : OPTIMISATION

I – Modifications chimiques de la molécule active par la méthodologie « Hit to lead »

Les objectifs de cette étape sont divers :

- **Augmenter l'activité** pharmacologique sur la cible étudiée
- **Minimiser les effets secondaires indésirables** en réduisant les interactions avec d'autres cibles de l'organisme
- **Améliorer les propriétés pharmacocinétiques ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion (=Élimination)
- **Diminuer la toxicité** : améliore l'index thérapeutique

A) MÉTHODOLOGIE

- On procède avant tout à une simplification de la molécule tête de série afin de la rendre plus facilement modifiable pour la synthèse organique, tout en conservant les fragments moléculaires qui lui confère toutes les propriétés pour lesquelles elle a été sélectionnée. À partir de cette nouvelle structure, des dérivés proches seront synthétisés.
- À chaque modification structurale, les propriétés pharmacologiques ou pharmacocinétiques sont évaluées afin de quantifier leur impact.
- Enfin, les relations structure-activité (RSA) sont étudiées pour comprendre quelles sont les propriétés structurales et physicochimiques qui ont permis d'obtenir le résultat attendu.

B) OBJECTIFS

On va vouloir définir les pharmacophores ou groupements pharmacophoriques. C'est-à-dire les fonctions chimiques de la molécule responsables de son activité pharmacologique (intrinsèque) et des propriétés pharmacocinétiques. Ce sont les groupements qui interagissent avec la cible.

D'emblée on différencie bien : PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACOLOGIQUES
(piège annoncé)



c) CONDITIONS

L'évaluation de l'activité est définie au niveau :

- De l'**organisme entier** : le pharmacochimiste aura de nombreuses informations significatives du point de vue pharmacocinétique alors que les résultats seront peu significatifs vis-à-vis de l'activité intrinsèque car la mesure sur l'organisme entier est trop éloignée de la cible visée.
- De l'**organe** : La mesure fera abstraction de l'accès de la molécule à ce niveau mais sera plus spécifique du point de vue pharmacologique.
- De la **cible** (in vitro) : La mesure de l'activité intrinsèque sera hautement significative vis-à-vis de la cible visée, mais le pharmacochimiste n'aura aucune information sur l'aptitude de la molécule à l'atteindre.

D) OUTILS

Deux approches permettent d'établir les RSA pour définir les pharmacophores :

- Si la structure topographique 3D de la cible est connue, il est possible de comparer les interactions ligand-cible avec les propriétés pharmacologiques mesurées expérimentalement.
- Sinon, on va faire des comparaisons structurales et physico-chimiques sur des molécules évaluées par criblage.

2 - PHARMACOPHORES / ACTIVITÉ INTRINSÈQUE (+++++)

**“LES RSA NE PEUVENT PAS ÊTRE ÉTABLIES POUR
LES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET
PHARMACOCINÉTIQUES EN MÊME TEMPS CAR LES
PROPRIÉTÉS PHYSICO CHIMIQUES ET STRUCTURALES
QUI LES CARACTÉRISENT NE SONT PAS TOUJOURS
IDENTIQUES.”**

2 - PHARMACOPHORES / ACTIVITÉ INTRINSÈQUE (+++++)

Les RSA qui relient la notion de pharmacophores à l'activité intrinsèque mettent en jeu :

- La **nature** des fonctions chimiques
- Les **chaînes** (aliphatiques) et/ou cycles
- La **géométrie et position** par rapport à d'autres groupements fonctionnels
- La **répartition électronique**

Ces caractéristiques permettent au pharmacophore de se lier à la cible par des liaisons faibles (électrostatiques).

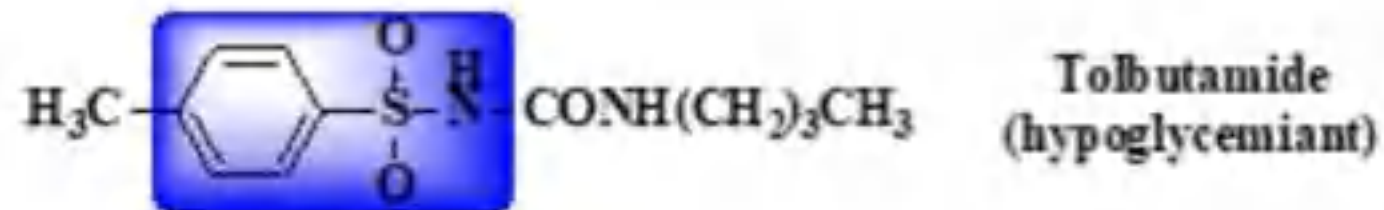
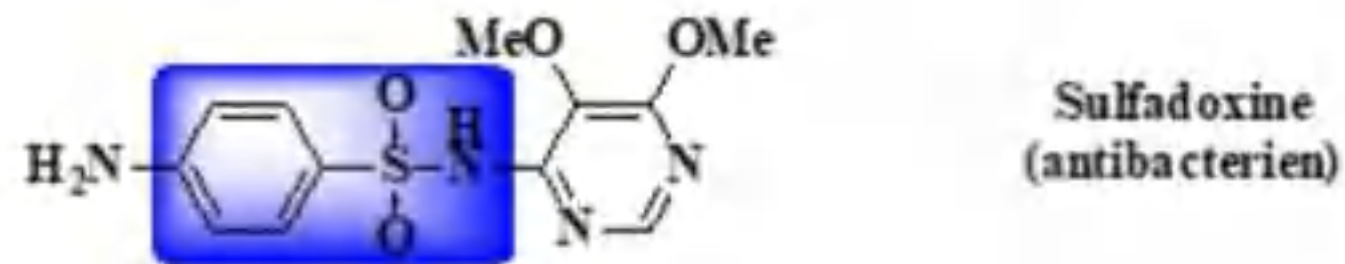
Toute modification des pharmacophores modifie l'activité pharmacologique, alors que toute modification externe au pharmacophore ne moduleront que leur activité.

2 - PHARMACOPHORES / ACTIVITÉ INTRINSÈQUE

Cas particulier :

Quand une même fonction chimique se trouve associée à des fragments moléculaires divers il faut alors procéder à une hiérarchisation.

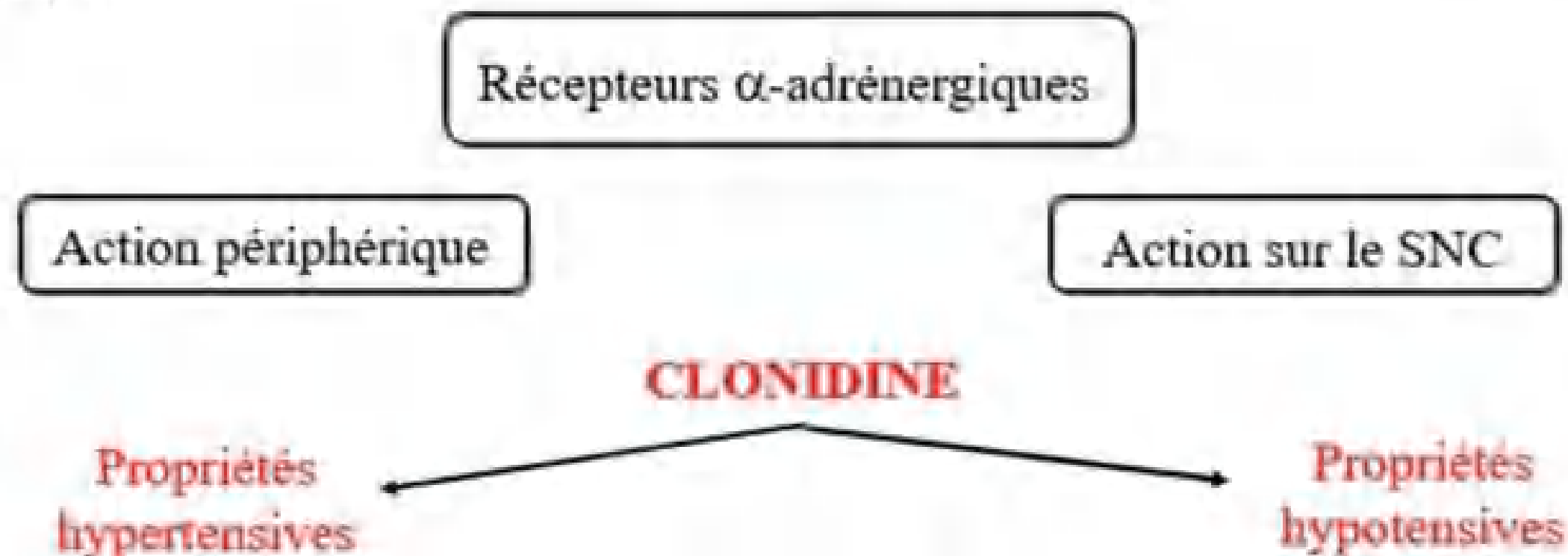
Ici, les trois molécules sont des dérivées de sulfamides, mais cette fonction chimique n'a pas le même environnement chimique dans le sulfadoxine, le tolbutamide, l'hydrochlorothiazide. L'impact de ce groupement chimique est donc différent en fonction des propriétés pharmacologiques de ces trois molécules car le pharmacophore sulfamide n'a pas le même impact par rapport aux autres sur ses propriétés.



2 - PHARMACOPHORES / ACTIVITÉ INTRINSÈQUE

Il est également plus difficile d'établir les RSA quand un même groupe pharmacophorique provoque des effets différents sur un type de récepteur appartenant à des systèmes physiologiques fonctionnellement différents.

Par exemple ici, les récepteurs alpha adrénergiques se localisent au niveau périphérique mais aussi au niveau du SNC. La Clonidine est un médicament agoniste des récepteurs alpha adrénergiques qui diminue l'activation du SN sympathique avec des propriétés hypotensives via un rétrocontrôle négatif central. Mais des propriétés hypertensives de la Clonidine se retrouvent au niveau périphérique.



3 - PHARMACOPHORES / PHARMACOCINÉTIQUE

Elle répète encore :

Comme évoqué précédemment, les RSA ne peuvent pas être établies pour les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques en même temps car les propriétés physico-chimiques et structurales qui les caractérisent ne sont pas toujours identiques.

Tu t'appelles on vient d'en parler?

*Les RSA ne peuvent pas être établies pour les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques en même temps.
(La prof le répète et spoiler : ça tombera souvent vu que c'est un QCM classique)*

En effet les RSA qui relient la notion de pharmacophore aux propriétés **pharmacocinétiques** sont de nature **physicochimiques**.

Les caractéristiques physico-chimiques ayant le plus d'impact sur l'aptitude d'une molécule à atteindre sa cible ou à traverser les membranes cellulaires ou encore à être absorbé/distribué/métabolisé/éliminé de l'organisme sont :

- Le balance **hydrophilie / hydrophobie**
- Le caractère **acido-basique / l'amphotarité** (=le caractère amphotère)

Ces paramètres physico-chimiques sont évalués pour la globalité de la structure moléculaire

4 – MODULATIONS CHIMIQUES

- Méthodologie :

=> Synthèse de dérivés proches de molécules actives, naturelles ou synthétiques

=> Évaluation de l'activité pharmacologique, des propriétés pharmacocinétiques et/ou de la toxicité à chaque modification

=> Étude des RSA

- Modulations chimiques :

=> Limitées pour conserver l'essentiel de la structure moléculaire d'origine

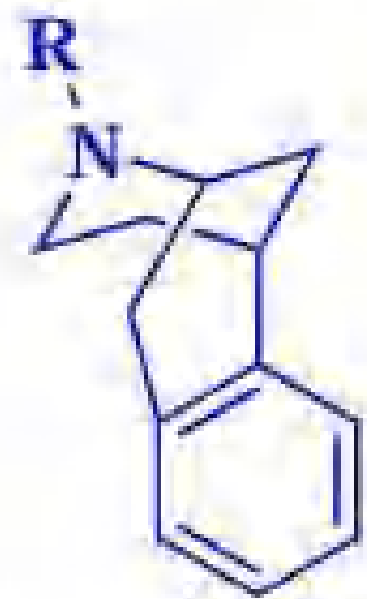
=> Simplification de la molécule active

=> Association à des éléments divers

EXEMPLE DE PHARMACO-MODULATION :

La morphine pour illustrer la notion de pharmacophore, de modification chimique et de RSA

Objectif: trouver une molécule qui n'induit pas de dépendance physique



Pharmacophore

Phenazocine: $R = (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$

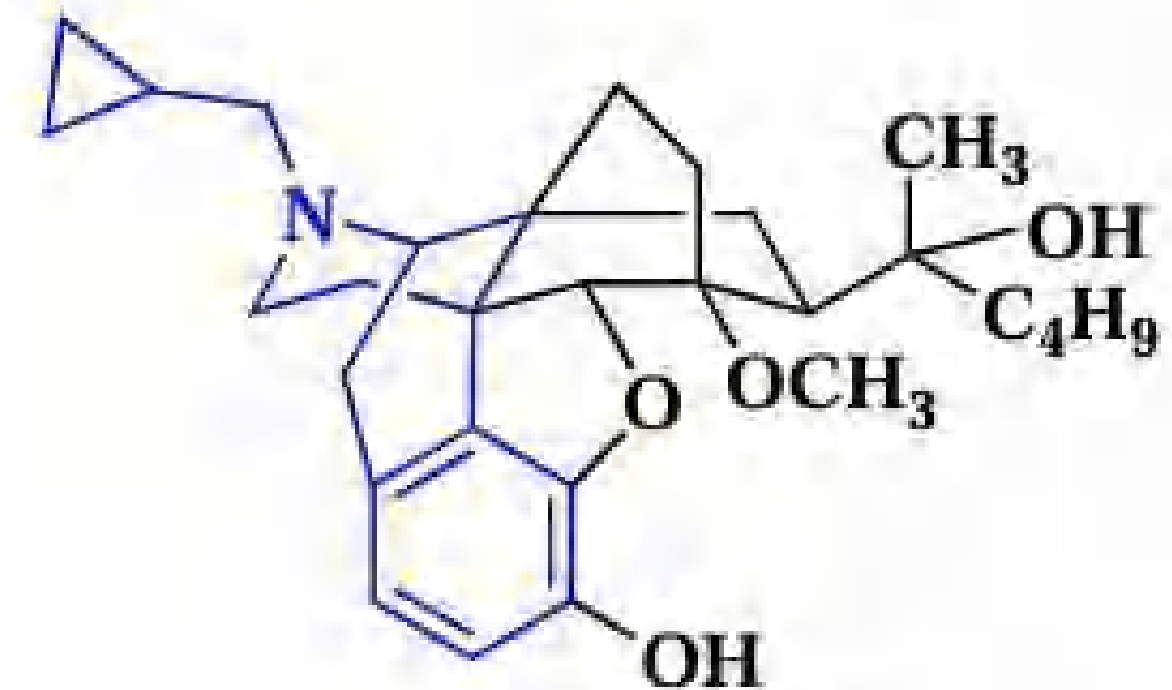
Pentazocine: $R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$



Morphine: $R = R' = \text{H}$

Codeine: $R = \text{CH}_3$, $R' = \text{H}$

Heroine: $R = R' = \text{COCH}_3$



Buprenorphine

très faible risque de toxicomanie

PETIT RAPPEL POUR LA FIN

La recherche et le développement de médicaments c'est :

=> Tester l'affinité de la cible

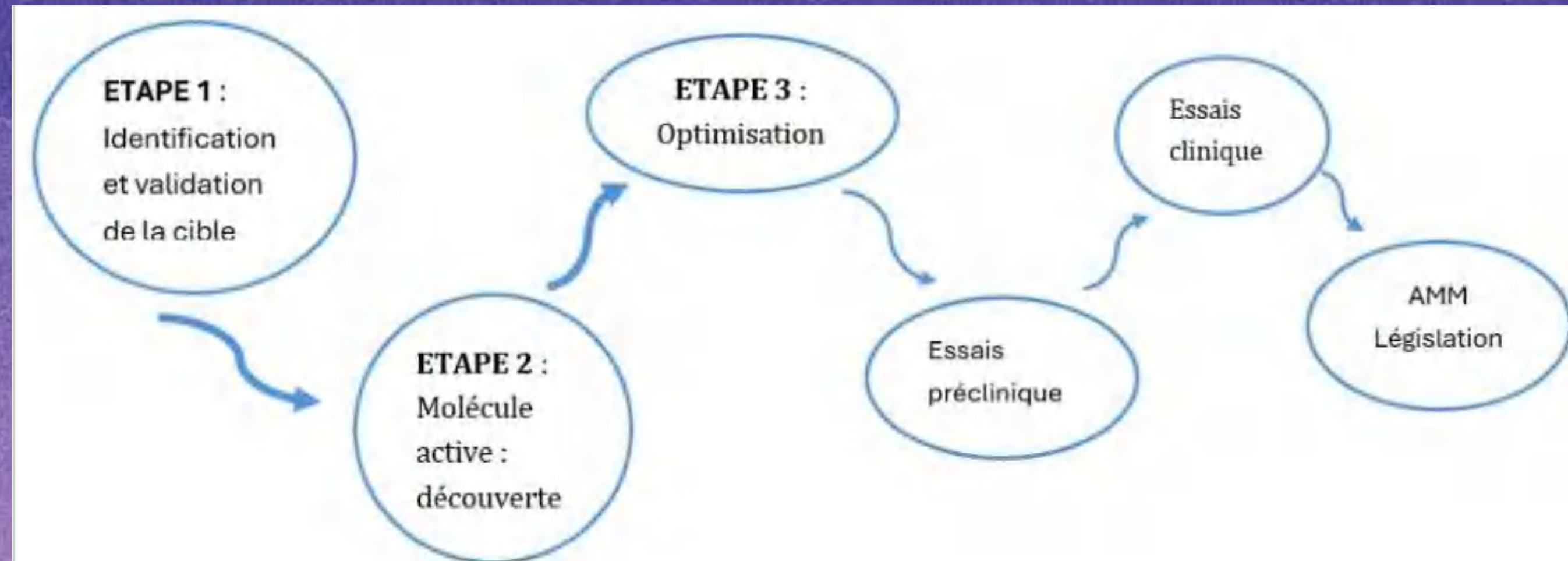
=> Tester la sélectivité

=> Tester la biodisponibilité

=> Tester la toxicité du produit et de ses métabolites

=> Mettre au point la synthèse industrielle

Le temps de développement : 10-15 ans.



**ET LÀ C'EST
VRAIMENT LA FIN**

PHARMASKIGLISS

MERCI LES BGS,
PERFECTEZ
NOUS LA
PHARMA !



Episode 1

Jadextrine x Agatropine