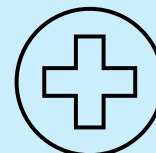




Chimie thérapeutique



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**

I - DEFINITIONS

- Chimie thérapeutique :

La **chimie thérapeutique** ou **pharmacochimie** est une discipline étudiant la conception et la synthèse de molécule à visée thérapeutique

C'est un domaine pluridisciplinaire, puisqu'il nécessite des connaissances en :

CHIMIE ORGANIQUE	Pour mettre en œuvre leur synthèse
PHARMACOLOGIE	Correspond à l'étude de leurs propriétés thérapeutiques
BIOCHIMIE	Permettant de comprendre leur mode d'action chez les organismes vivant, mais aussi de mettre en évidence le cycle thérapeutique afin d'agir sur la cible
PHYSICO-CHIMIE	Caractériser ces molécules et leur comportement vis-à-vis du vivant
MODÉLISATION MOLÉCULAIRE	Modéliser la cible et en avoir une vision avant de la concevoir. Permet de simuler le comportement de la molécule vis-à-vis de la cible
BIOPHYSIQUE	Etude des systèmes biologiques par des méthodes physiques
BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :	Comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire

- La maladie :

Elle correspond à : l'altération de l'équilibre biologique interne d'un être vivant. La conception d'un médicament va permettre de rétablir cet équilibre en agissant soit sur des facteurs **génétiques**, soit sur des facteurs **externes** à l'organisme impliqués dans cette altération.

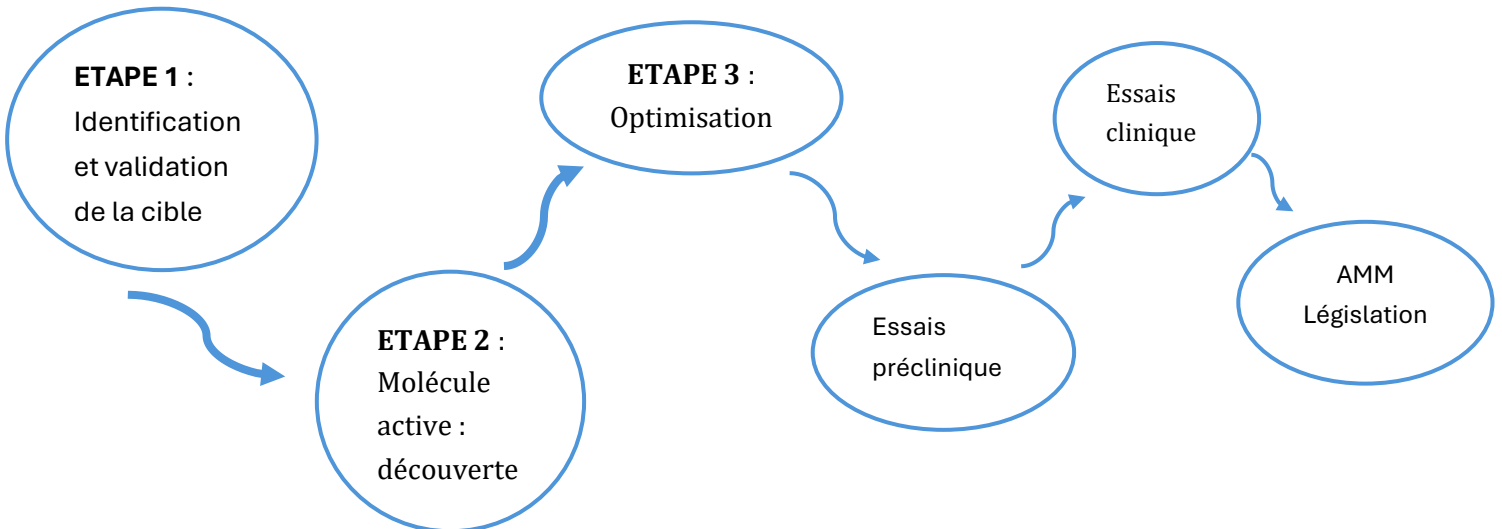
- Le médicament :

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.

*RCM = Roquebrune Cap Martin pour retenir
Restaurer, Corriger ou Modifier*

II - CONCEPTION DU MÉDICAMENT : ASPECTS CHIMIQUES

Elle se situe au niveau de l'échelle chronologique de développement et de découverte d'un médicament en amont des essais précliniques et se divise en trois étapes :



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

L'identification et la validation de la cible thérapeutique englobe un large éventail d'activités scientifiques axées sur l'identification de nouvelles cibles, qu'elles soient cellulaires ou moléculaires et la confirmation de leurs rôles dans la maladie.

Une cible thérapeutique peut être une structure **cellulaire** ou **moléculaire** (protéine ou acide nucléique) impliquée dans la pathologie sur laquelle le médicament agit.

- **Identification et la validation de la cible :**

Pour cette première étape il va falloir :

- 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**

1. Objectif de l'étude

Pour caractériser la cible thérapeutique, il faut étudier les interactions entre cette molécule (ligand ou médicament) et sa cible dans le but de :

- 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

Nous allons voir 2 types de cibles protéiques : les enzymes et les récepteurs.

2. Les enzymes

Les enzymes sont des **catalyseurs de la vie**. En leur absence, les réactions chimiques qui se produisent au sein des cellules organiques seraient trop **lentes** pour être exploitables.

Comme les catalyseurs chimiques, elles permettent :

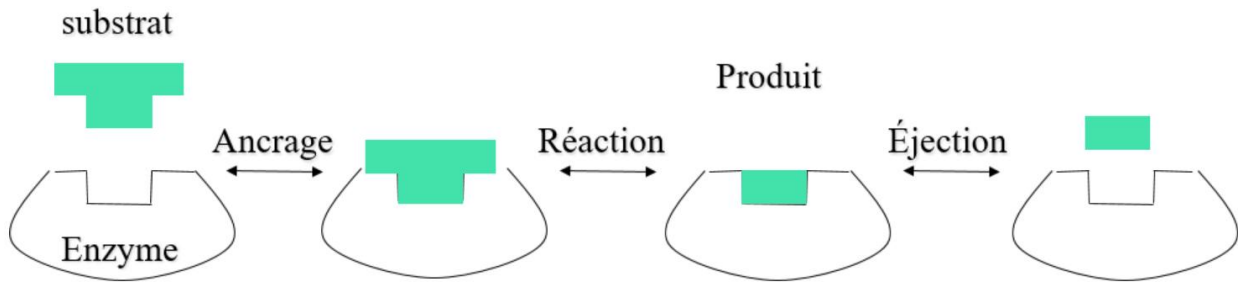
- Non seulement **d'augmenter** la vitesse du processus chimique mais aussi elles se retrouvent **intactes** à la fin de ce même processus (la structure de l'enzyme reste inchangée)
- Elles offrent **une surface propice** à la réaction en obligeant les entités chimiques à se rapprocher, à se positionner pour faciliter leurs interactions et atteindre les configurations exigées par l'état de transition, tout en **affaiblissant les liaisons chimiques à rompre afin d'en former d'autres**.

*Tu t'appelles la chimie du S1 ?
L'Etat de transition ou Et = barrière énergétique qu'il faut franchir pour transformer les réactifs en produits.
Dans notre cas, l'enzyme aide à l'atteindre.*

Le processus enzymatique est **réversible**.

Les petites molécules appelées **substrat s'encroquent au niveau du site actif de l'enzyme** qui est la surface propice à la réaction enzymatique (on parle de complémentarité enzyme-substrat).

Ici est schématisé les interactions enzyme-substrat selon un processus réversible :



3. Les récepteurs

Ce sont des **macromolécules** protéiques localisées dans une petite région de la cellule. Ils interagissent avec la partie chimique du ligand/la petite molécule responsable de l'activité pharmacologique. Ils permettent aux différents systèmes de l'organisme de **communiquer** entre eux.

Les caractéristiques des récepteurs :

- Ils peuvent être **membranaires** ou **endoplasmiques**

- Leur structure tridimensionnelle dépend de l'environnement cellulaire :

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

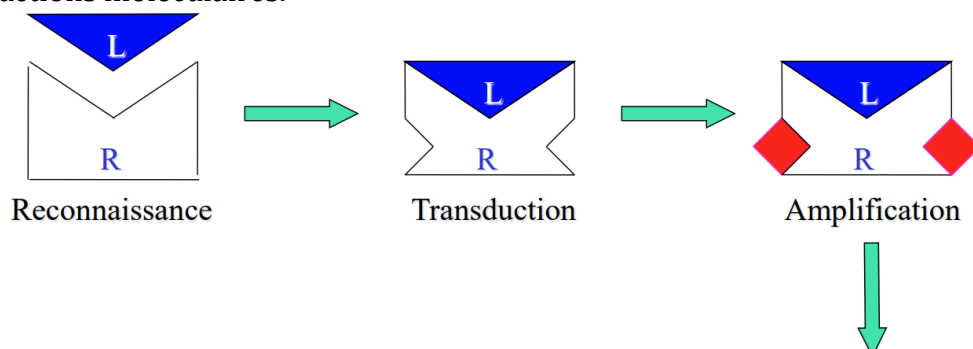
=> Les Rc **endoplasmiques** se situent dans le cytoplasme, donc plutôt **hydrophile**

- L'isolement d'un récepteur est difficile (ultracentrifugation, chromatographie d'affinité) : car dès qu'on sort la protéine de son environnement, on risque de perdre sa conformation et par conséquent sa fonction.

- 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 , ^{14}C , ^{125}I).

Au niveau moléculaire, les interactions ligand-récepteur se divisent en 3 étapes :

1. **Reconnaissance** : il y a une reconnaissance mutuelle entre le ligand et le récepteur impliquant une complémentarité entre les deux protagonistes.
2. **Transduction** : le complexe ligand-récepteur formé subit un phénomène de transduction qui induit une modification conformationnelle du récepteur (modification allostérique).
3. **Amplification** : la modification permet une amplification du signal par de nouvelles interactions moléculaires.



Modulation d'une chaîne métabolique ou
Modification dans l'activité d'une cellule spécialisée

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**. Ce n'est pas figé, lorsque le ligand s'approche de la cible cela induit la complémentarité.

En effet, le ligand et la cible possèdent un certain degré de liberté leur permettant de modifier leur conformation et d'induire cette complémentarité.

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

*Tu t'appelles la bioch S du S1 ?
Et bah tu l'oublies mdr pour le nb AAs essentiels et non essentiels, enfants etc...
Pour la pharma tu retiens ça !!*

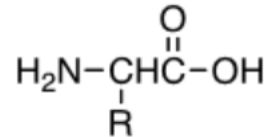
La structure de base des AAs est caractérisée par :

- 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.

Tut'rappelleras pour les QCMs ? (j'ai le piège facile)

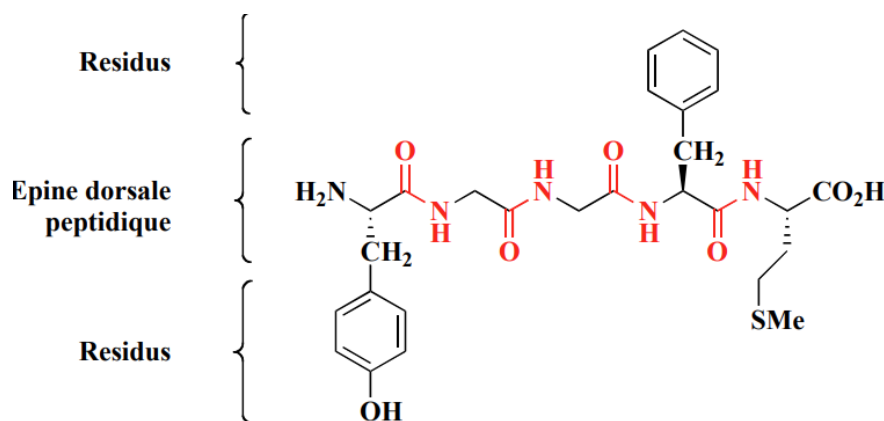
AMIDE ≠ AMINE

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

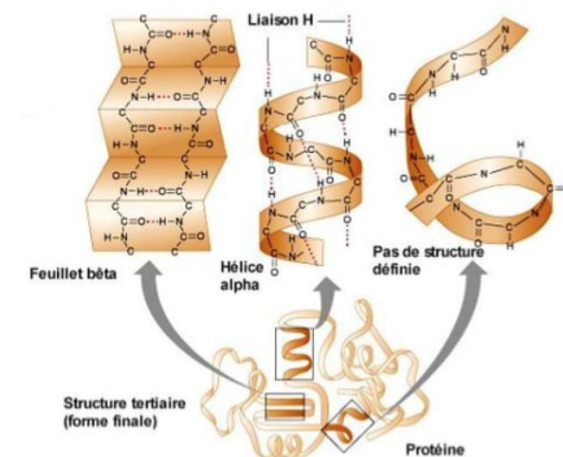
Les liaisons faibles électrostatiques permettent à la protéine d'acquérir sa structure secondaire... Ces liaisons faibles électrostatiques sont des **liaisons hydrogènes** entre les fonctions peptidiques CONH.

Tut'rappelles (encore) la bioch du S1 ?

Elles se font entre la fonction carbonyle d'un AA accepteur et la fonction amine d'un autre AA donneur (déjà engagés dans une liaison peptidique)

On retrouve deux types de structure particulières : des hélices α et des feuillets 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.



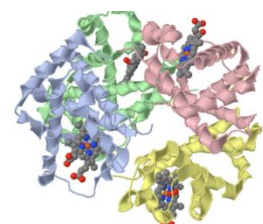
d) La structure tertiaire

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.

=> Il faut donc connaître cette structure tertiaire pour agir le plus efficacement possible sur la cible.

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 : Elle est composée de 4 sous-unités (4 structures tertiaires elles-mêmes composées de structures secondaires en hélices).

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

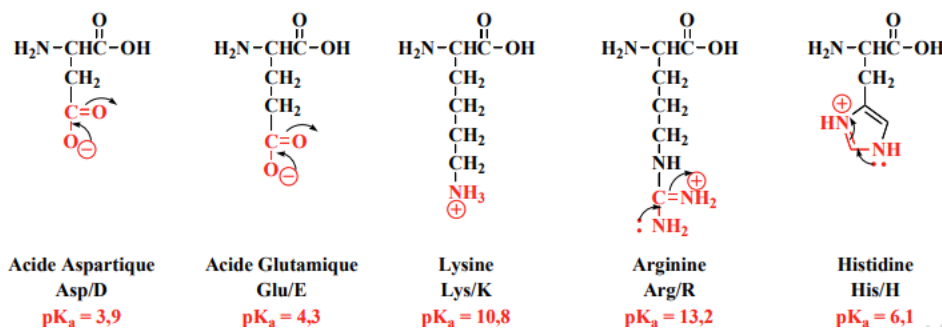
Ces interactions sont réversibles.

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.

Elles nécessitent donc des groupements ionisables complémentaires sur chaque molécule (charge + avec charge -). Les groupements ionisables de la cible sont les fonctions chimiques des chaînes latérales des acides aminés (AA).



Ces fonctions ont un pKa et donc dépendent du pH du milieu, l'ionisation de la fonction chimique dépend du pH.

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

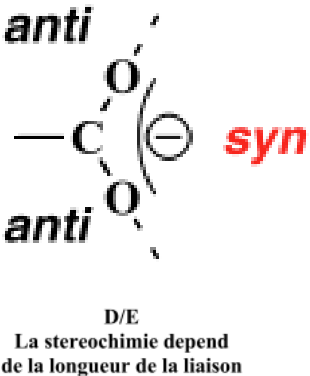
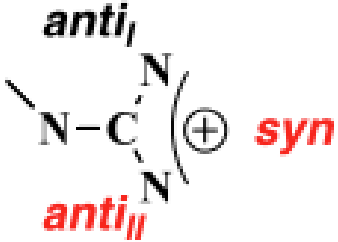
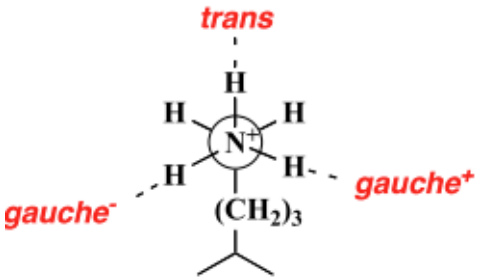
- Fonctions **carboxyliques (COOH)** de l'acide aspartique/aspartate (Asp/D), et l'acide glutamique/glutamate (Glu/E).
- Fonctions **amines (NH ou NH₂)** de la lysine (Lys/K), l'arginine (Arg/R), et l'histidine (His/H).

Fonctions Acides = chargés négativement	Acide aspartique (D) pKa = 3,9	Ces deux acides carboxyliques (COOH) avec un pKa < 7 sont capables de céder un proton donc de s'ioniser à pH physiologique en ion carboxylate , chargé (-) en cédant un proton. La charge négative de l'ion carboxylate est délocalisée entre les deux atomes d'O en raison d'une conjugaison entre le doublet d'électrons de la charge et le doublet d'électron de la double liaison CO de la fonction carbonyle (Cf. les flèches).
	Acide glutamique (E) pKa = 4,3	

		Cet ion carboxylate est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand chargée (+)
Fonctions Basiques = chargés positivement	Lysine (K) pKa = 10,8	La fonction amine NH ₂ de la lysine a des propriétés basiques avec un pKa > 7. Cette fonction amine s'ionise à pH physiologique en ion ammonium . La charge + se trouve sur l'atome d'azote. Cet ion ammonium est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand qui sera chargée négativement .
	Arginine (R) pKa = 13,2	Les fonctions amine NH et NH ₂ de l'arginine ont aussi des propriétés basiques avec un pKa > 7. Ces fonctions amines s'ionisent à pH physio en ion imminium . La charge + se trouve sur un des atomes d'azote. Elle est délocalisée entre deux atomes d'N en raison d'une conjugaison entre le doublet non liant de la fonction amine primaire et le doublet d'électron de la double liaison de la fonction imine (C=NH) (Cf flèches). Cet ion imminium est capable de faire une liaison ionique avec un ligand chargé négativement .
	Histidine (H) pKa = 6,1	Les fonctions amines du cycle imidazole de l'histidine pas les mêmes propriétés basiques que la lysine ou l'arginine . En effet le pKa < 7 mais le caractère aromatique diminue la capacité des atomes d'azotes à s'ioniser. Néanmoins cette ionisation existe si, dans l'environnement de la chaîne latérale de l'histidine, les conditions chimiques permettent l'échange de protons avec d'autres AA . Dans sa forme ionisée, la charge - du cycle est délocalisée entre deux atomes d'azotes (Cf. Flèches). L'atome d'azote chargé positivement est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand chargée négativement .

- **Stéréochimie de la liaison ionique :**

Nous avons précédemment dit que les interactions ligand-cible étaient dépendantes de la conformation spatiale. Ici, la liaison ionique se fait en effet dans une direction bien déterminée dont dépend la force de l'interaction avec le ligand.

Acide aspartique/ glutamique	 <p>D/E La stereochemie depend de la longueur de la liaison</p>	<p>L'atome de carbone et les deux atomes d'oxygène sont dans le même plan. La charge - est délocalisée entre les deux atomes d'oxygène.</p> <p>Un ligand possédant une fonction chimique chargée + peut faire une liaison ionique avec ces AA du côté syn ou anti.</p> <p>En regardant la figure on remarque que les deux côtés anti sont équivalents, ils sont donc indifférenciés en raison de la symétrie de la molécule.</p> <p>=> <u>C'est le côté « syn » (en rouge) qui donnera l'interaction la plus forte/favorable</u></p>
Arginine		<p>Les 4 atomes de la fonction guanidique, 1 atome de C et 3 N sont dans le même plan. La charge est délocalisée entre les deux atomes d'azote terminaux.</p> <p>L'azote enchâssé entre le carbone et le reste de la chaîne latérale de l'AA est dissymétrique. Du côté (appelé arbitrairement) anti1 cet atome d'azote est relié au reste de la chaîne latérale. Du côté anti2 la place est occupée par le doublet non liant de l'azote qui est moins encombrant que la chaîne latérale. De part cette dissymétrie d'encombrement stérique, => ce sont les <u>côtés « syn » et « anti2 » qui donneront les interactions les plus fortes/favorables avec une fonction chimique - d'un ligand</u></p>
Lysine		<p>La fonction amine de la lysine est représentée en projection de Newman décalée.</p> <p>On regarde donc dans la direction de la liaison entre l'azote terminal et l'azote qui le porte dans la conformation la plus stable. On remarque qu'il y a trois directions possibles pour une charge négative d'un ligand : trans, gauche - et gauche +.</p> <p>=> Ces trois directions sont <u>équiprobables et aussi favorables</u> pour une interaction ionique avec un ligand.</p>

⇒ A chaque fois qu'une liaison ionique se forme entre un ligand et sa cible, l'énergie mise en jeu sera comprise en **100 et 200 kcal/mol** (=ΔG° diminue de 100 à 200 kcal.mol⁻¹).

L'énergie de la liaison ionique dépend de la nature des fonctions chimiques impliqués, et de la direction de la liaison.

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**

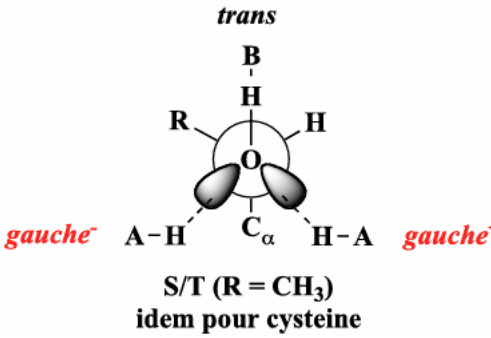
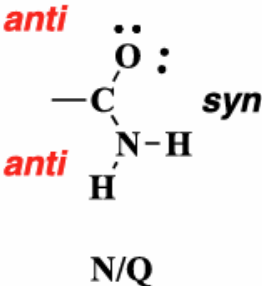
*Tu t'appelleras à l'exam ?
Pour retenir soit tu retiens comme moi STMNCQ bizarre comme ça ou MSTCQN « chopper une MST C
QoN » (merci aux vieilles <3)*

Fonctions Hydroxyles	Sérine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:OH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">Serine Ser/S Accepteur/Donneur</p>	<p>La Sérine et la Thréonine sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACCEPTEURS : car ils portent une fonction OH hydroxyle qui accepte une liaison H grâce aux deux doublets non liants. • DONNEURS : car ils donnent une liaison hydrogène grâce à la liaison O-H polarisée par différence d'électronégativité.
	Thréonine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CHOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">Threonine Thr/T Accepteur/Donneur</p>	
Fonction ThioÉther (-S-)	Méthionine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:S:} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p style="text-align: center;">Methionine Met/M Accepteur</p> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; margin-top: 10px; text-align: center;"> <p><i>Tu t'appelleras à l'exam ? Méthionine = uniquement accepteur de liaisons hydrogène</i></p> </div>	<p>La Méthionine : est</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACCEPTEUR uniquement : car porte une fonction thioéther -S- qui accepte la liaison hydrogène par les 2 DNL du soufre. <p>⇒ Ses liaisons hydrogènes sont moins fréquentes et plus faibles car sa fonction THIOETHER est enchâssée dans la chaîne latérale hydrogénocarbonée rendant les DNL du soufre beaucoup moins accessibles. La chaîne hydrogénocarbonée est plus hydrophobe que les autres chaînes latérales polaires.</p> <p>⇒ Les interactions dipolaires seront privilégiées, grâce à la différence d'électronégativité entre S-C.</p>

Fonction ThioL	<p>Cystéine Pka = 8,4</p> $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:SH} \end{array} $ <p>Cysteine Cys/C Accepteur/Donneur</p>	<p>La Cystéine est :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACCEPTEUR : car elle porte une fonction thiol SH qui accepte une liaison hydrogène via les 2 DNL du soufre • DONNEUR : par la liaison polarisée entre S-H. <p>⇒ Cette fonction thiol a la particularité d'avoir un pKa > 7.</p> <p>⇒ Cela veut dire que la cystéine a la capacité de s'ioniser en ion thiolate S⁻ (et donne un H⁺ aussi) dans un environnement chimique favorable.</p> <p>⇒ Cet acide aminé fait des liaisons hydrogènes, des liaisons ioniques, et des liaisons dipolaires. Comme ses liaisons ioniques sont plus fortes elles peuvent se faire à plus grande distance.</p> <p>⇒ Deux fonctions thiols sont capables de former un pont disulfure par une réaction d'oxydation. Ce pont est impliqué dans l'ultrastructure de la protéine notamment dans la structure secondaire en hélice (α).</p>
Fonction Amide primaire (CONH2)	<p>Asparagine</p> $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{:NH}_2 \end{array} $ <p>Asparagine Asn/N Accepteur/Donneur</p>	<p>L'Asparagine et la Glutamine sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACCEPTEURS : car portent une fonction amide primaire CONH₂ qui accepte la liaison hydrogène avec les DNLs de l'O de la fonction carbonyle. • DONNEURS : car donnent une liaison hydrogène par la liaison polarisée entre N et H par différence d'électronégativité. • Attention : ici le doublet non-liant de l'atome d'azote N n'est pas accepteur de liaison H car il est conjugué avec le doublet de la double liaison C=O et donc non disponible.
Glutamine	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{:NH}_2 \end{array} $ <p>Glutamine Gln/Q Accepteur/Donneur</p>	

Tu t'appelleras à l'examen ?
TOUS DONNEURS ET ACCEPTEURS SAUF LA METHIONINE A CAUSE DE SON ENCOMBREMENT

- **Stéréochimie de liaison hydrogène :**

<p>Sérine Thréonine CYSTEINE</p>	 <p style="text-align: center;"><i>Tut' rappelleras à l'exam ? On retient avec <u>T</u>rans = accep<u>T</u>eur</i></p>	<p>Les doublets non liants de l'oxygène sont représentés sur cette projection de Newman.</p> <p>Le caractère accepteur du groupement hydroxyle favorisent les liaisons gauche(-) et gauche (+). Néanmoins, la liaison est possible du côté Trans en fonction de sa nature donneur ou accepteur de liaison H.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si le ligand (B) est accepteur liaison H, il arrivera plutôt du côté Trans (au niveau de la liaison O-H polarisée ou S-H à l'origine du caractère donneur) • Si le ligand (A) est donneur de liaison H, il arrivera plutôt du côté gauche + et gauche - de manière équiprobable (au niveau des doublets non liants qui sont à l'origine du caractère accepteur).
<p>Asparagine Glutamine</p>		<p>Les atomes sont dans le même plan donc :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'Asparagine et la Glutamine privilégient les deux côtés anti indifférenciés. • Si le ligand est donneur de liaison hydrogène, la liaison se fera plutôt du côté de l'oxygène • Si le ligand est accepteur de liaison hydrogène, l'autre côté sera privilégié.

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

L'énergie dépend de la nature des fonctions chimiques et la direction de la liaison hydrogène.

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

Les interactions peuvent se faire entre :

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

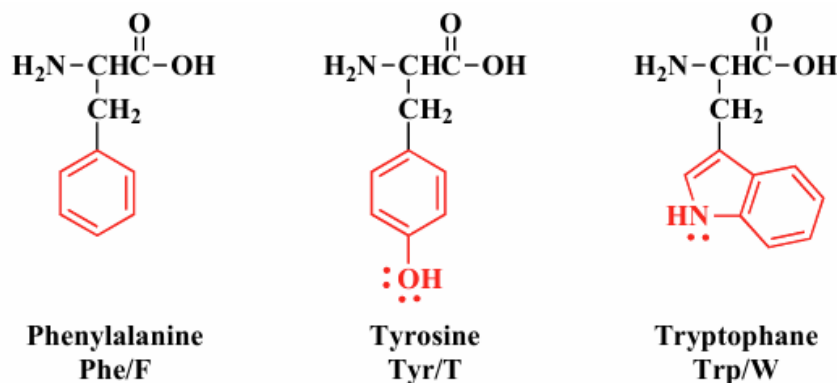
Les AAs à chaînes latérales ionisables et à chaînes latérales polaires sont susceptibles de faire des interactions dipolaires.

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

d) Les liaisons Van der Waals (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**.



Cas de la Tyrosine et du Tryptophane :

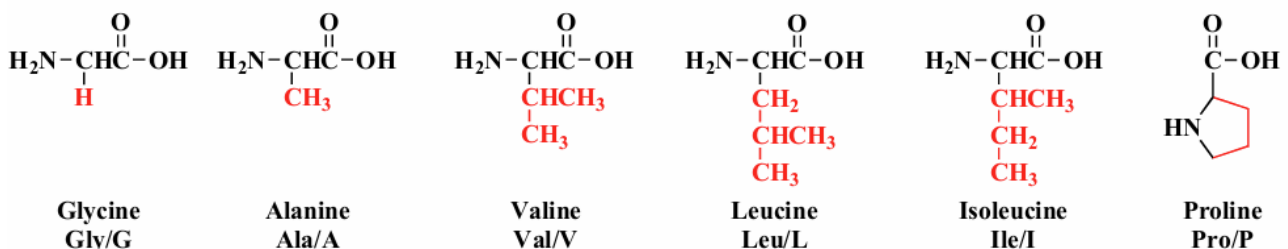
<p>Tyrosine pKa = 10, 1</p>	<p>Tyrosine Tyr/T</p> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; margin: 10px auto; width: 80%; text-align: center;"> <p><i>Tu t'appelleras à l'exam ? Tyrosine (presque tyrosine) a un pKa avec des 1 => 10, 1</i></p> </div>	<p>La Tyrosine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A des capacités acido-basiques, grâce à son groupement hydroxyle OH. Elle peut s'ioniser en alcoolate, mais difficilement car son pKa > 7 (comme l'histidine tu t'appelles ?). <p>Un environnement favorable protoné est nécessaire, donc cela ne se fait pas à pH physiologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elle peut former des liaisons Van der Waals, des liaisons hydrogènes (via sa fonction
---------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>hydroxyle accepteuse de liaisons grâce aux DNLs sur l'O et donneuse de liaisons H grâce à la liaison polarisée entre O et H qui ont une différence d'électronégativité).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sous forme ionisé, avec sa charge -, elle peut faire : des liaisons ioniques, et des liaisons dipolaires (grâce à la fonction OH polarisée et considérée comme un dipôle). ⇒ Elle va pouvoir faire des <u>liaisons Van der Waals, des liaisons H, ioniques et des liaisons dipolaires.</u>
Tryptophane	<ul style="list-style-type: none"> • Le Tryptophane a une amine intra-cyclique donneuse (UNIQUEMENT) de liaison hydrogène. • La liaison N-H est polarisable donc des liaisons dipolaires sont également possibles. • Il peut faire des liaisons <u>Van der Waals, des liaisons hydrogènes et des liaisons dipolaires.</u> 	

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

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.



⇒ A chaque fois que deux atomes de carbone s'associent (1 sur le ligand l'autre sur la cible) par liaison hydrophobe, le ΔG° diminue de **0,5 kcal.mol⁻¹**.

B - Découverte de la molécule active = ETAPE 2

Cette étape est concomitante de l'étape 1 car la molécule découverte doit être capable de se lier à la cible et de moduler son activité.

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

2. Sources**a) Le hasard**

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

Les résultats inattendus, œuvres du hasard, peuvent contribuer de manière favorable à une belle découverte s'ils ne sont pas négligés. *Découverte d'une molécule par hasard (pénicilline).*

b) Le criblage ou screening :

Permet de tester un grand nombre de structures chimiques pour les trier en fonction de leur intérêt thérapeutique qu'elles apportent.

Les substances criblées peuvent provenir de :

- Substances d'origine naturelle : **végétales, microbiologiques, marines** ou **animales**.

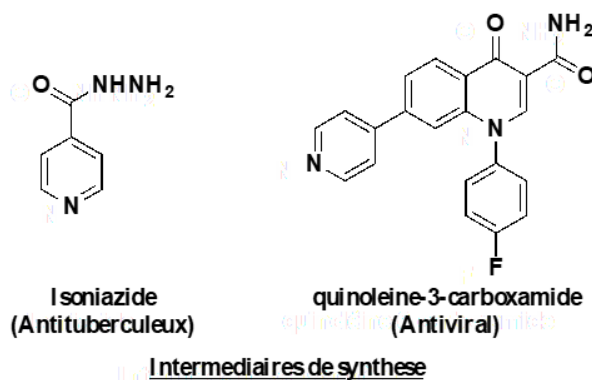
Le médicament provient soit directement de l'extraction, soit après optimisation d'un composé d'origine naturelle. Ces substances sont souvent très complexes et très originales par leur structure, qu'on ne penserait jamais à synthétiser et elles peuvent être très intéressantes (le paclitaxel, un anti-cancéreux, a été développé à partir de l'écorce de l'If).

Cependant, leur extraction est onéreuse, souvent laborieuse et peu efficace et leur synthèse est très difficile car les quantités de principe actif extraites sont souvent très faibles. Le médicament peut aussi venir de l'optimisation d'une molécule naturelle (hémisynthèse).

- Substances synthétiques : **utilisation de chimiothèques = banques de composés, constituées par des chimistes**.

Ça peut être des molécules provenant d'industries qui n'ont rien à voir avec le médicament et le domaine de la santé. Ces bases de données sont très larges et le criblage permet de déceler celles qui pourraient avoir une structure intéressante.

Exemple d'intermédiaire de synthèse : l'isoniazide qui est un antituberculeux, ou la quinoleine-3-carboxamide utilisée comme antiviral.

**c) Le criblage haut débit ou High Throughput Screening (HTS) :**

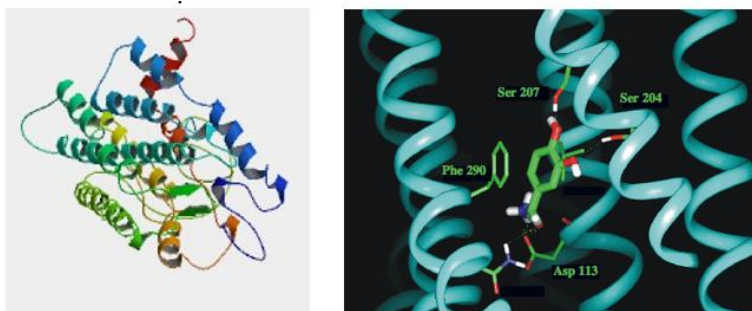
C'est **la technique utilisée actuellement**, elle est réalisée sur de grandes bibliothèques de molécules (chimiothèques).

- 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.

Exemple : La structure du récepteur B1 adrénergique à gauche, à droite un zoom sur ses domaines transmembranaires impliqués dans l'interaction du ligand endogène. On voit la structure du ligand en gras au milieu interagissant avec diverses chaînes latérales d'AA.



Récepteur β_1 -adrénergique

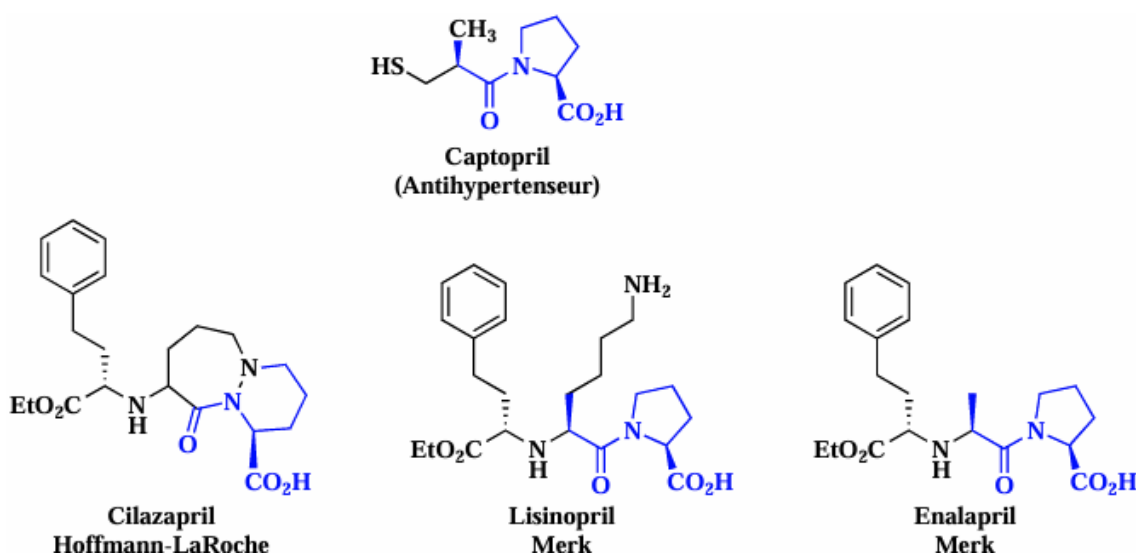
e) À partir de médicaments déjà existants

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 » (rien à voir avec le mouv de libération de la parole).

Cette méthode représente actuellement **plus de la moitié des médicaments** mis sur le marché dans le monde. Les connaissances sur le médicament déjà mis sur le marché sont utilisées pour développer une nouvelle molécule, **dont la structure chimique sera nouvelle pour échapper aux restrictions dues au brevet**, et dont l'activité pharmacologique sera maintenue avec une preuve d'une amélioration thérapeutique pour justifier l'innovation. La recherche et le développement des MeToo coûtent moins cher et prend moins de temps qu'un médicament à haute valeur ajoutée dont la structure chimique et l'apport thérapeutique sont nouveaux.

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.

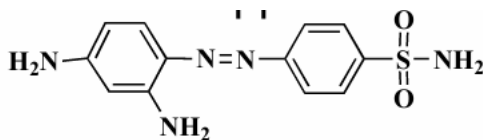


Sur ce schéma on retrouve le captopril et tous ses me-too qui ont la même structure de base (en bleu).

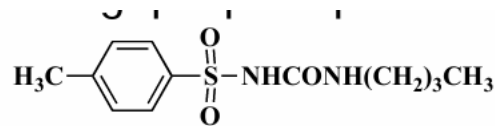
Dans le deuxième cas, il est possible d'utiliser un médicament déjà mis sur le marché pour développer cette nouvelle molécule en exploitant une indication médicale ou un effet indésirable dans un autre contexte dans le but **d'amplifier cet effet secondaire recherché et de supprimer l'effet biologique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

Exemple du Prontosil : C'est le premier médicament anti bactérien, introduit 10 ans avant la pénicilline. Il ouvre l'ère des médicaments sulfamidés (=possédant le groupement fonctionnel sulfamide SO₂NH₂). Leur effet secondaire hypoglycémiant a été amplifié comme dans le tolbutamide, agent anti diabétique de première génération en associant à la fonction sulfamide une fonction urée NHCONH. Cela a permis le développement de médicaments contre le diabète de type 2 non insulino-dépendant.

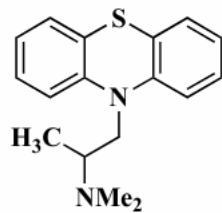
Exemple de la Prométhazine : Antihistaminique H1 avec une structure tricyclique de base phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, Elle se caractérise par un effet sédatif marqué aux doses usuelles d'origine histaminergique et adrénolytique centrales. Cet effet, au niveau du SNC a été amplifié dans la structure de Chlorpromazine, agent anti psychotique neuroleptique en substituant le tricyclic phénothiazinique par un atome de Cl et en éloignant du système tricyclique le groupe fonctionnel diméthylamino en bout de chaîne latérale aliphatique.



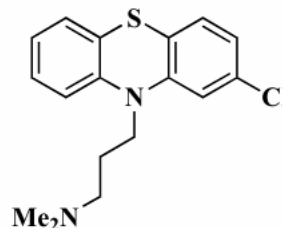
Prontosil
(Antibacterien)



Tolbutamide
(Hypoglycemiant)



Promethazine
(Antihistaminique)



Chlorpromazine
(Neuroleptique)

f) À partir des connaissances médicales anciennes

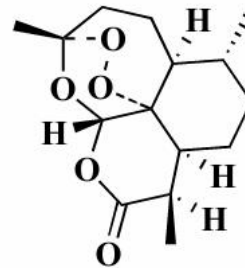
L'étude des pratiques médicales des **civilisations anciennes** et **l'ethnopharmacologie** permettent l'accès aux connaissances de l'ensemble des matières d'origine **végétale, animale, minérale**... utilisées à des fins **thérapeutiques, préventives, curatives** ou **diagnostiques**.

Parmi elles, les usages empiriques **des plantes** ont apporté une grande partie des médicaments quotidiens inscrits dans nos pharmacopées. Ces études permettent de créer un lien direct entre les connaissances thérapeutiques traditionnelles et l'évaluation pharmacologique ou on vérifie l'effet chez l'animal ou en culture cellulaire. Ensuite on cherche à connaître la composition chimique de la plante qui donne l'effet attendu.

Exemple de l'étude des archives de Médecine Chinoise : (miam la pharmacognosie, on adore !)

Dans les années 50-60, il y avait une croissance importante du paludisme : le plasmodium falciparum devenait résistant aux antipaludiques sur le marché. L'armée chinoise a lancé une grande campagne pour essayer de trouver de nouvelles molécules. A partir des archives sur le

traitement des symptômes du paludisme, ils ont trouvé 200 substances naturelles utilisées, et à partir de ces 200 substances, ils ont lancé un programme de recherche pour trouver une nouvelle molécule efficace sur le *plasmodium falciparum* résistant. En 1972, il a été déterminé que les feuilles de l'*Artémisia annua* contiennent de l'artémisinine, qui fonctionne comme traitement antipaludique.



Artemisinin

g) À partir du ligand ou du modulateur naturel de la cible

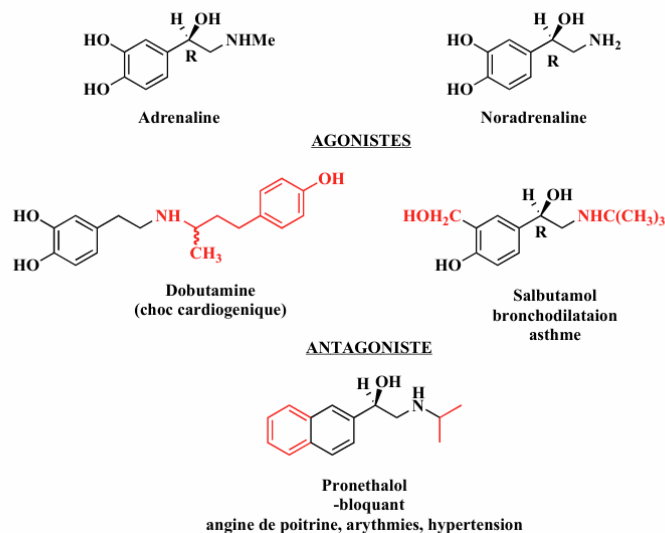
On peut développer un nouveau médicament en partant de la structure chimique du ligand endogène ou d'un modulateur naturel de la cible visée. À partir de là, **2 types** de médicaments vont être développés :

- 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.

Exemple : médicaments ciblant les récepteurs adrénergiques Des agonistes et des antagonistes adrénergiques ont été développés à partir des ligands endogènes des récepteurs adrénergiques que sont l'adrénaline et noradrénaline. La base structurale se conserve dans les exemples d'agonistes et d'antagonistes. Seuls quelques fragments moléculaires montrent comment la structure de base a été optimisée pour développer les molécules médicamenteuses recherchées.

Agonistes obtenus : Dobutamine et Salbutamol / Antagoniste obtenu : Pronethalol

■ Agoniste et antagoniste adrénergiques



h) Conception assistée par ordinateur

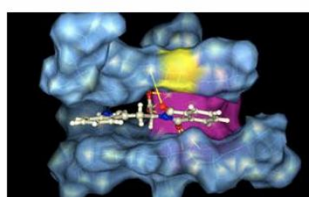
Les logiciels de modélisation permettent de créer des modèles moléculaires de cibles et de ligands pour faire une **étude théorique de la nature et de la forme de la cible visée**, et plus particulièrement du site de fixation du ligand, qui sera ensuite vérifiée expérimentalement.

Il existe plusieurs cas :

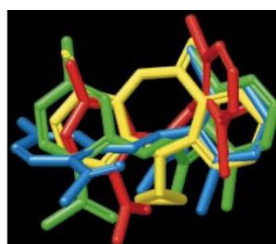
Docking	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ <u>Si la structure 3D de la protéine ciblée a été déterminée par diffraction des RX ou cristallographie.</u> ⇒ Les coordonnées tridimensionnelles (cristallographiques) obtenues peuvent être transformées en image grâce à un logiciel de modélisation moléculaire 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.
Docking sur protéine analogue	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ <u>Si la structure 3D de la cible protéique n'est pas connue</u>, 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.
Matching	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Parfois, malheureusement au début de la recherche d'une molécule active, <u>la structure de la cible visée ou d'une cible analogue n'est pas connue.</u> ⇒ 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 liés à leurs propriétés pharmacologiques évaluées. ⇒ Cela s'appelle le Matching.

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



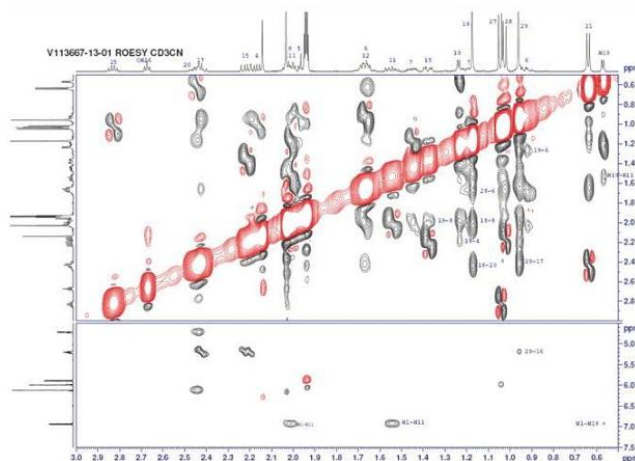
Matching d'inhibiteurs de la transcriptase inverse HIV-1 non nucléosidiques

54

i) Conception par RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

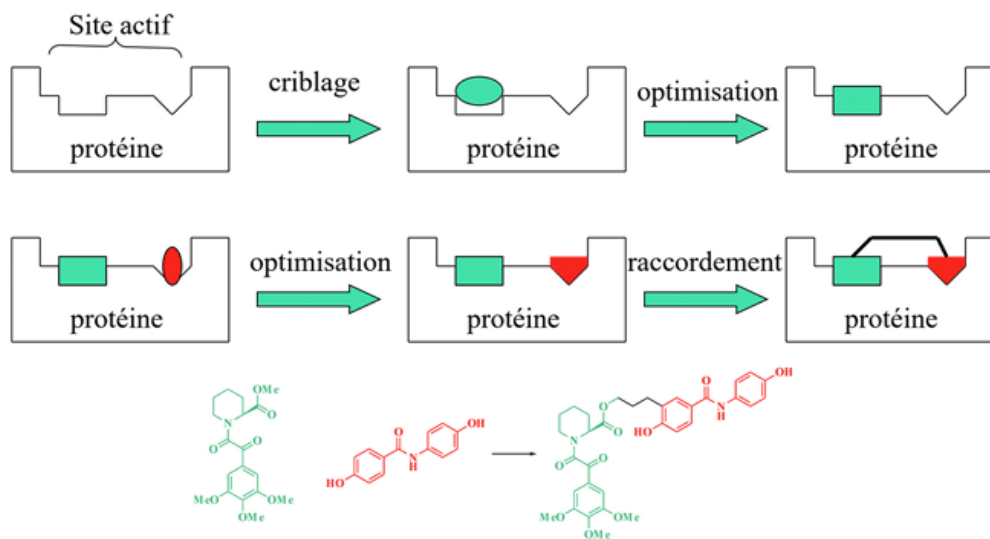
C'est une méthode de détermination de la structure chimique des molécules **par spectroscopie**. Ce phénomène exploite les propriétés mécaniques **du noyau de certains atomes lorsqu'ils sont soumis à des REM** pour déterminer la position des atomes les uns par rapport aux autres. Elle peut aussi être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

On commence par faire un marquage à l'azote 15 de la protéine au niveau de ses liaisons peptidiques. Puis, une analyse croisée des spectres RMN de 2 types d'atomes différents (15N et 1H) nous permet d'obtenir un spectre RMN bidimensionnel (2D), nécessaire pour l'analyse des molécules de structure complexe comme les protéines.



Si cette cible est mise en présence d'un ligand, les spectres RMN seront modifiés et il sera possible d'identifier la zone d'interaction ligand-cible.

Tout ça permet d'identifier le site actif de la cible.



Le site actif a été identifié au préalable grâce à l'analyse spectroscopique RMN 2D de la protéine.

Étapes :

- 1- **Par criblage**, un petit fragment moléculaire (= épitope) est mis en présence de la protéine afin d'analyser la zone spectrale qui a été modifiée par son interaction avec la

cible et donc d'identifier les AA qui interagissent avec lui ou qui sont dans son environnement proche.

- 2- **Optimisation de la structure du fragment moléculaire**, en fonction des données spectroscopiques précédentes afin d'améliorer ses interactions avec la cible.
- 3- **Répétition des étapes** : l'épitope est optimisé en fonction des données spectroscopiques obtenues et ainsi de suite jusqu'à ce que l'ensemble du site actif de la cible ait été analysé.

Remarque sur les épitopes : ils n'interagissent qu'avec une toute petite partie du site actif et ne peuvent donc pas avoir d'activité pharmacologique par eux seuls.

- 4- **Raccordement chimique des fragments moléculaires identifiées** (les carrés et triangles du schéma), de sorte que leur interaction avec la cible ne soient pas modifiées.
- 5- **Évaluation expérimentale** de l'activité pharmacologiques

En gros la RMN c'est une sorte de puzzle : on regarde quels fragments interagissent avec la cible, et ensuite on les relie entre eux au fur et à mesure pour déterminer la structure finale.

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 t'appelleras à l'examen ?

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

4 - Établissement de la structure d'un composé

La caractérisation structurale de la molécule tête de série est une étape **importante** pour que la molécule découverte puisse **être un médicament candidat.**

Parmi les techniques analytiques les plus performantes, on a :

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.

C - De la molécule active au médicament : Optimisation

On a identifié et validé la cible, on a trouvé notre petite molécule, il est temps de l'optimiser pour remédier à certains inconvénients, pour pouvoir la qualifier de candidat médicament.

1- 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**.

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.

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**

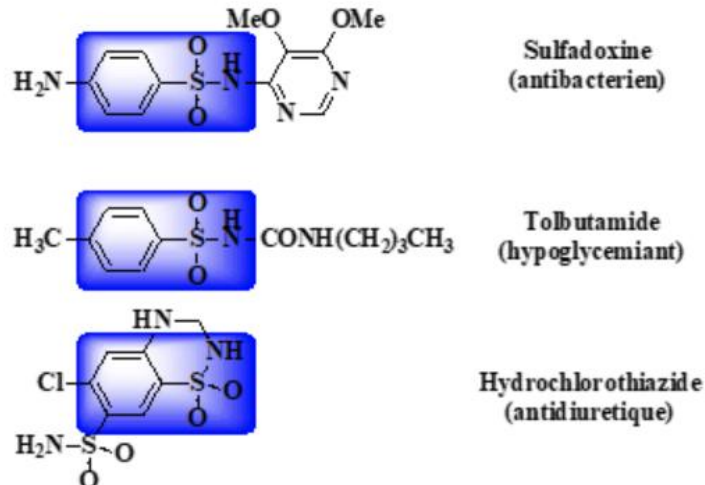
Ces caractéristiques permettent au pharmacophore de se lier à la cible **par des liaisons faibles (électrostatiques)**.

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

Cas particulier :

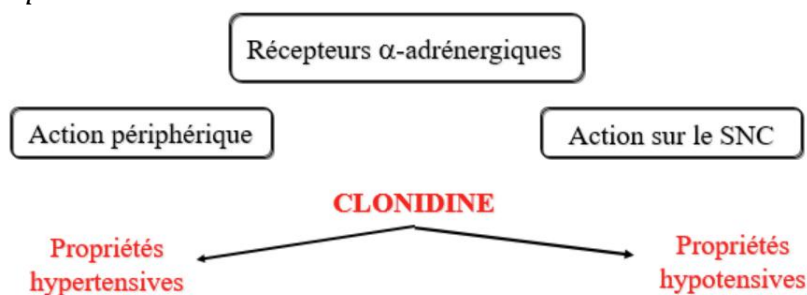
Quand une même fonction chimique se trouve associée à des fragments moléculaires divers il faut alors procéder à une **hiérarchisation**.

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.



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

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.

Tut'rappelles 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 (en français : les caractéristiques ayant le plus d'impact sur la pharmacocinétique) 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. Et les groupements chimiques qui la constituent vont les moduler.

Par exemple : les groupement CF₃, F, Cl, CH₃, qui ont un caractère hydrophobe vont augmenter globalement l'hydrophobicité d'une molécule, alors que les groupements OH, CO₂ augmentent l'hydrophilie de la molécule.

4 - Modulations chimiques

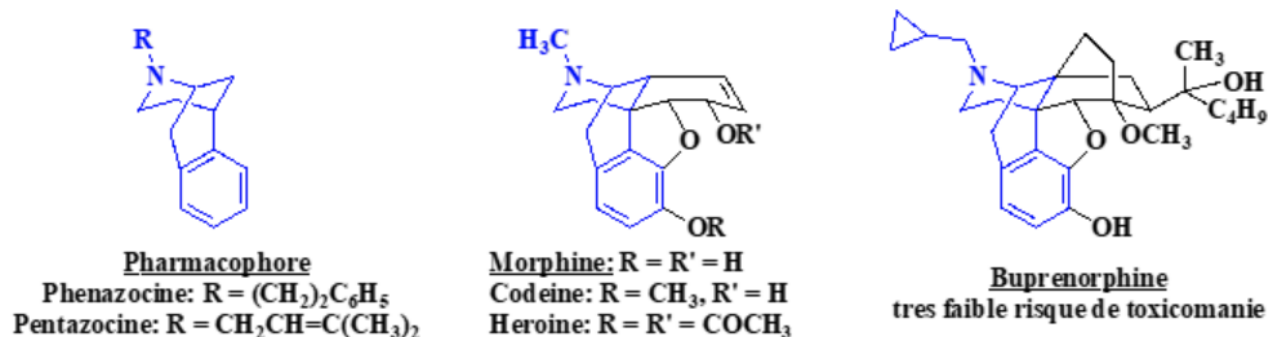
Méthodologie :

- ⇒ 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



On voit sur la structure du milieu les différents dérivés de la morphine : codéine et héroïne en fonction de la nature des groupements chimiques R et R'.

À gauche, le pharmacophore commun à ces trois molécules et à deux autres dérivés : la phénazocine et la pentazocine qui diffèrent par la substitution R de l'atome d'azote.

La morphine est un analgésique puissant qui induit une dépendance physique : pour diminuer cette dépendance, on envisage une optimisation de la molécule pour minimiser le risque de toxicomanie.

L'objectif a été atteint avec la Buprénorphine, qui possède le même pharmacophore que les dérivés morphiniques (structure en bleu sur le schéma) sur lequel on a rajouté des groupements fonctionnels variés qui rigidifient la structure : pontage d'un cycle, ce qui augmente l'encombrement stérique de la molécule (substituants volumineux).

La Buprénorphine est un agoniste/antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs cérébraux mu : son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs mu dû à la structure rigide et à l'encombrement stérique des substituants précédemment cités qui minimisent de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants. (Ces résultats ont été obtenus grâce à l'étude des RSA).

Pour finir, petit rappel de la conception d'un médicament :

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.

Place aux dédis :

- Dédii avant tout à mes parents, ma famille et mes cops qui me soutiennent dans tous mes projets fous
- Dédi a mon partiel de décembre qui m'effraie
- Dédii au buffet de la rentrée solennelle, la fac avait mis le budget et surtout au traiteur qui nous a filer des grosses boites de bouff à la fin !!
- Dédiii à la P2 parce que c'est cool quand même
- Dédiiii au S2 on va vous régaler
- Pas dédii à la cérémonie du ballon d'or, on m'explique ?
- Dédiiiii à cette fiche que je finis le 11/11 à 02h05 alors que je l'ai commencé en Août...
- Dédii a Maroua qui m'a sauvée avec sa robe marocaine sublime
- Pas dédi aux embouteillages
- Dédii aux vacances avec mon petit (grand ?) frère et incrrr
- Merci a celui qui à tjrs été là et qui m'aide chaque jour
- Et enfin, dédiii a tous mes fillots et à toi qui lis cette fiche, c'est 28p mais j'ai bcp aéré pour que ça soit lisible <3

