

Chimie thérapeutique

2

Salut les loulous ! J'espère que tout va bien ! Aujourd'hui, nous allons aborder la deuxième partie du cours chimie thérapeutique ! Je vous ferai des petits QCM à la fin pour vous entraîner ! N'hésitez pas si vous avez des questions, posez-les-moi sur le forum et si vous voulez discuter ou prendre un café à la BU Louise Vermeersch sur Messenger ! Et maintenant... GOOOOOOOOOOO ! C'est parti on défonce ce cours !

Petit récap, dans la partie 1, vous aviez commencé à voir la conception du médicament avec :

- ÉTAPE 1 : IDENTIFICATION ET VALIDATION DE LA CIBLE

Dans ce cours, on va parler des deux autres étapes :

- ÉTAPE 2 : DÉCOUVERTE D'UNE MOLECULE ACTIVE
- ÉTAPE 3 : OPTIMISATION DE LA MOLECULE

ÉTAPE 2 : DÉCOUVERTE D'UNE MOLECULE ACTIVE

Cette 2° étape est concomitante avec la première. C'est-à-dire qu'elles se font en même temps, car ici, la molécule découverte doit être capable de se lier à la cible et de moduler son activité.

1) TÊTE DE SÉRIE OU « HIT »

La **tête de série** ou « **hit** » correspond à la **première molécule que l'on découvre**. C'est le **point de départ** de la **conception du médicament**. Cette molécule est la **première** d'une **série d'autres molécules** avec lesquelles 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 au médicament**.

Optimiser une molécule, on verra ce que cela signifie dans la suite du cours mais pour faire court, optimiser une molécule signifie qu'on va modifier ou ajuster sa structure pour la rendre plus stable/ plus efficace.

Il faut noter que les molécules peuvent avoir quelques défauts, et il faudra les corriger :

- ★ **Manque de sélectivité ou spécificité**
- ★ **Activité pharmacologique insuffisante** à la dose thérapeutique qui doit être administrée
- ★ **Instabilité métabolique** qui l'empêche d'atteindre sa cible dans son intégrité structurale
- ★ **Instabilité chimique** qui peut lui faire perdre aussi sa structure moléculaire nécessaire à son interaction avec la cible thérapeutique (par exemple : elle peut être instable en milieu acide comme l'estomac)

- ★ **Haute toxicité** qui diminuera l'intervalle de concentration auquel la molécule est efficace
- ★ **Faible biodisponibilité** qui ne permettra pas à la molécule d'atteindre sa cible dans les meilleures conditions
- ★ **Solubilité insatisfaisante** qui aura un impact sur le choix de la voie d'administration
- ★ **Manque d'originalité** du point de vue de sa structure chimique et/ou de ses propriétés thérapeutiques, ce qui aura un impact sur la protection et la valorisation du candidat médicament par un brevet

Ainsi on essaiera de corriger ces défauts durant la phase numéro 3 d'optimisation.

2) SOURCES

Il existe différentes sources qui permettent de découvrir la molécule tête de série ou hit.

A) *le hasard*

« *DANS LES CHAMPS DE L'EXPÉRIENCE, LE HASARD NE FAVORISE QUE LES ESPRITS PRÉPARÉS* » L. Pasteur


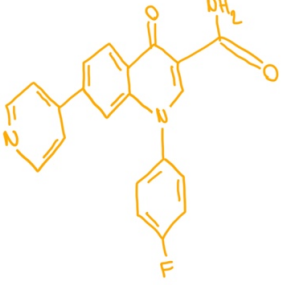
Les résultats inattendus, œuvre du hasard, peuvent contribuer de manière favorable à une belle découverte s'ils ne sont pas négligés.

L'année dernière, j'avais eu du mal à comprendre ce que cette phrase voulait dire... En gros ici, le prof veut juste dire que si vous faites une expérience et que vous obtenez un truc bizarre, il faut absolument le garder en tête / conserver ce résultat car il peut aider pour autre chose.

B) le criblage ou « screening »

Le criblage permet de **tester un grand nombre de structures chimiques pour les trier en fonction de leur intérêt thérapeutique.**

Les substances criblées peuvent être :

D'ORIGINES NATURELLES	SYNTHÉTIQUES
<ul style="list-style-type: none"> - Végétales - Microbiennes - Marines - Animales <p>Le médicament provient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ soit directement de l'extraction ⇒ soit après optimisation d'un composé d'origine naturelle. <p>Ces substances sont souvent très complexes et très originales par leur structure, qu'on ne penserait jamais à synthétiser et qui peuvent être très intéressantes (<i>le paclitaxel, anticancéreux, a été développé à partir de l'écorce de l'if</i>).</p> <p>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.</p> <p>Le médicament peut aussi venir de l'optimisation d'une molécule naturelle (= hémisynthèse).</p>	<p>Ici, on utilise des chimiothèques = banques de composés, constituées par des chimistes.</p> <p>Ça peut être des molécules provenant d'industries qui n'ont rien à voir avec le médicament et le domaine de la santé.</p> <p>Ces bases de données sont très larges et le criblage permet de déceler celles qui pourraient avoir une structure intéressante.</p> <p><i>Exemple d'intermédiaire de synthèse : l'isoniazide (antituberculeux), la quineléine-3- carbocamide utilisé comme antiviral.</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p><i>isoniazide (anti tuberculeux)</i></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><i>quinéline-3-carboxamide (anti viral)</i></p> </div> </div>

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 (**chimiothèque**).

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.
- ★ permet d'obtenir un **maximum de renseignements** pour sélectionner la molécule tête de série = hit

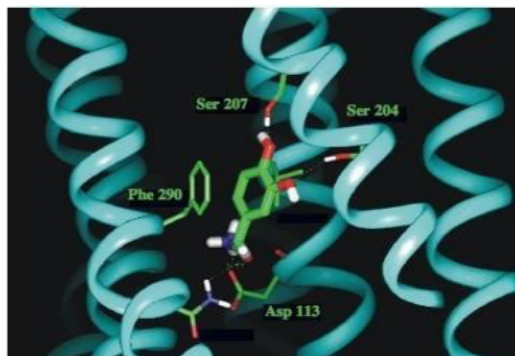
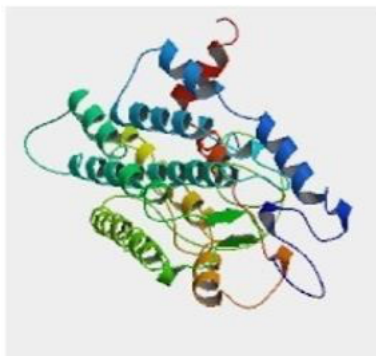
D) Le criblage virtuel ++

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 venir **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.



E) À partir de médicaments déjà existants

Le principe est donc 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 »**.

Ce procédé a une grande importance dans le monde. En effet, il représente actuellement **plus de la moitié des médicaments mis sur le marché**.

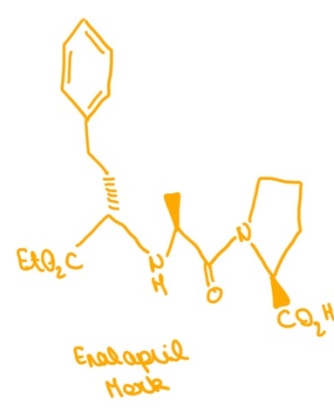
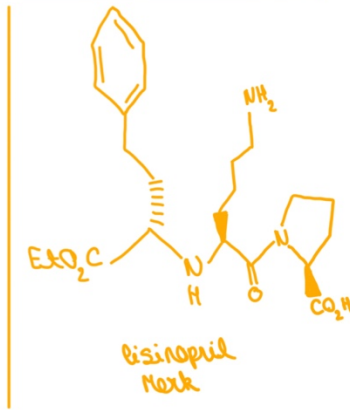
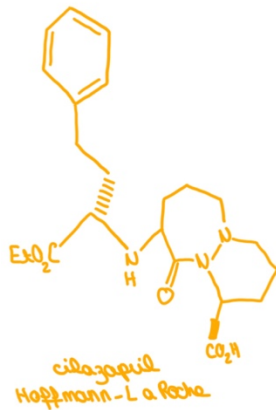
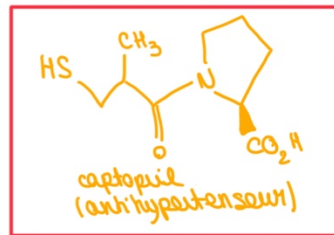
La structure de la nouvelle molécule développée est différente de celle du composé pilote, ce qui permet d'échapper aux restrictions des brevets.

L'**avantage** de ce procédé s'explique par le fait que le **coût en recherche** et en **développement** est **moins élevé** que pour un **médicament à haute valeur ajoutée**, de **structure chimique** et **d'apport thérapeutique nouveau**.

La nouvelle molécule peut soit maintenir et améliorer l'activité pharmacologique du composé pilote ou soit amplifier un effet secondaire. +++

DANS LE PREMIER CAS, l'amélioration du composé pilote justifie le caractère innovant de cette nouvelle molécule.

Exemple du captopril : médicament contre l'hypertension qui a servi de composé pilote à diverses entreprises pharmaceutiques et a permis d'obtenir de nouvelles molécules avec une structure chimique commune au captopril.

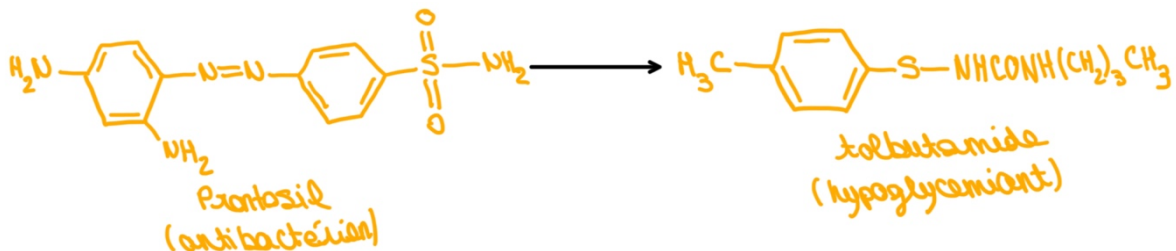


Ici, on retrouve le captopril et tous ses me too qui ont la même structure **de base**

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.

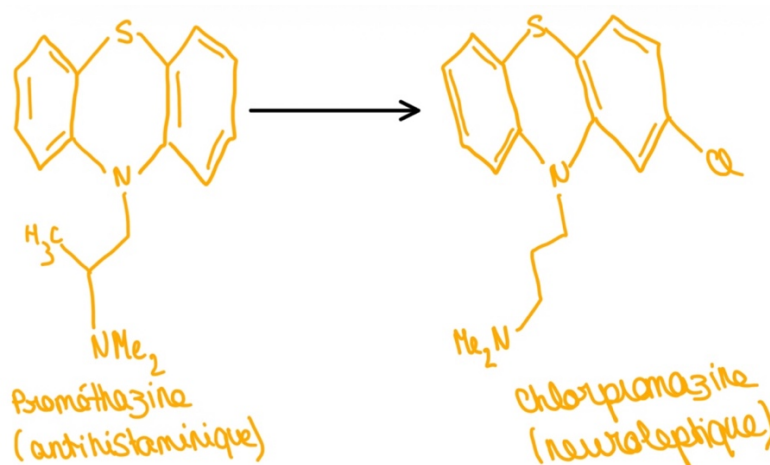
Exemple du Prontosil :

Premier médicament antibactérien introduit 10 ans avant la pénicilline. Cette découverte ouvre à l'ère des médicaments sulfamidés possédant le groupement fonctionnel sulfamide SO_2NH_2 . Leur effet secondaire hypoglycémiant a été amplifié comme dans le tolbutamide, agent antidiabétique 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 qui 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 antipsychotique 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



F) À partir des connaissances médicales anciennes

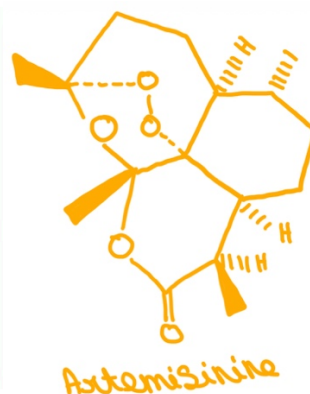
Les études des **pratiques médicales des civilisations anciennes** et l'**ethnopharmacologie** permettent l'**accès à la connaissance de l'ensemble des matières d'origine végétales, animales ou minérales** utilisées à des **fins thérapeutiques, préventives, curatives** ou **diagnostiques**.

Parmi elles, les **usages empiriques des plantes** ont apporté une grande partie des médicaments quotidiens inscrits dans nos pharmacopées. On va ensuite faire une **évaluation pharmacologique** de ces matières en laboratoire, où l'on va vérifier **l'effet chez l'animal ou sur culture cellulaire**.

On finit par **rechercher le composé chimique** qui **donne l'effet attendu de la plante**.

Exemple de l'étude des archives de Médecine Chinoise :

Dans les années 1950-1960, on 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. Ils se sont penchés sur leurs archives et ils ont regardé comment étaient traités les différents 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, ils ont trouvé une plante qui synthétise l'artémisinine à partir des feuilles d'Artemisia annua et ça a marché !



G) À partir du ligand ou du modulateur de la cible

Développement d'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 :

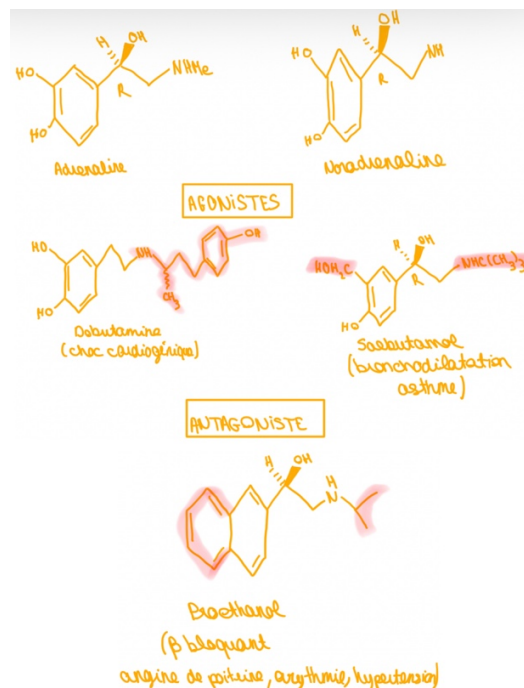
AGONISTES	ANTAGONISTES
<p>donnent la même réponse pharmacologique sur la cible que le ligand naturel mais ont une structure chimique différente du ligand naturel.</p>	<p>bloquent l'activité du ligand naturel en l'empêchant de se lier à la cible.</p>

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 : PROETHALOL



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**.

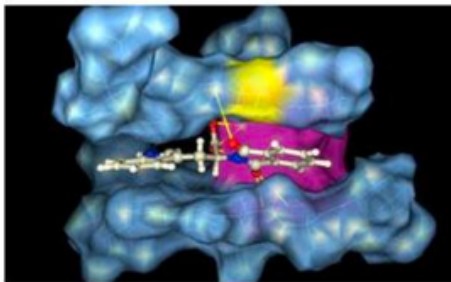
Il existe plusieurs cas :

<p>DOCKING</p>	<ul style="list-style-type: none"> ★ 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.
<p>DOCKING SUR PROTÉINE ANALOGUE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ★ 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 > 99% ★ 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.
<p>MATCHING</p>	<ul style="list-style-type: none"> ★ 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.

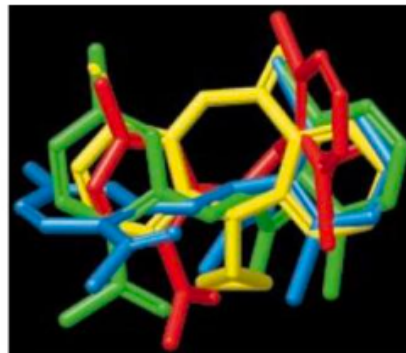
	<p>★ Mais il est possible de comparer par modélisation moléculaire les structures chimiques de molécules criblées expérimentalement en fonction de leur activité pharmacologique. Cette comparaison se fait en superposant les structures chimiques des molécules criblées afin d'identifier les caractères structuraux communs reliés à leurs propriétés pharmacologiques évaluées.</p> <p>★ Cela s'appelle le Matching.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

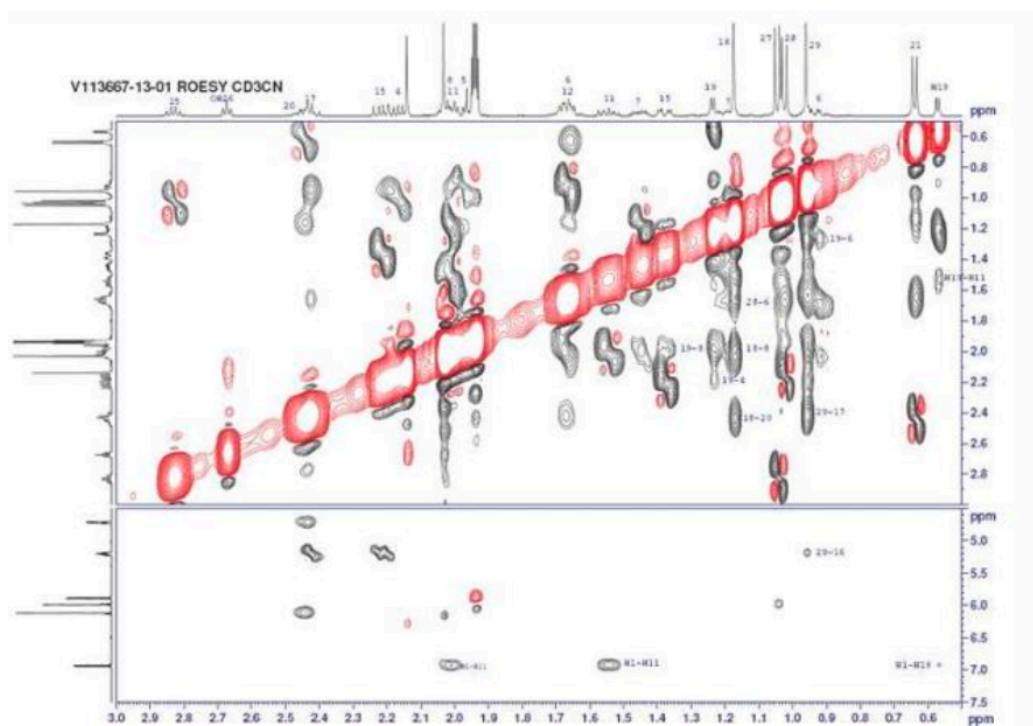
I) Conception par RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

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.

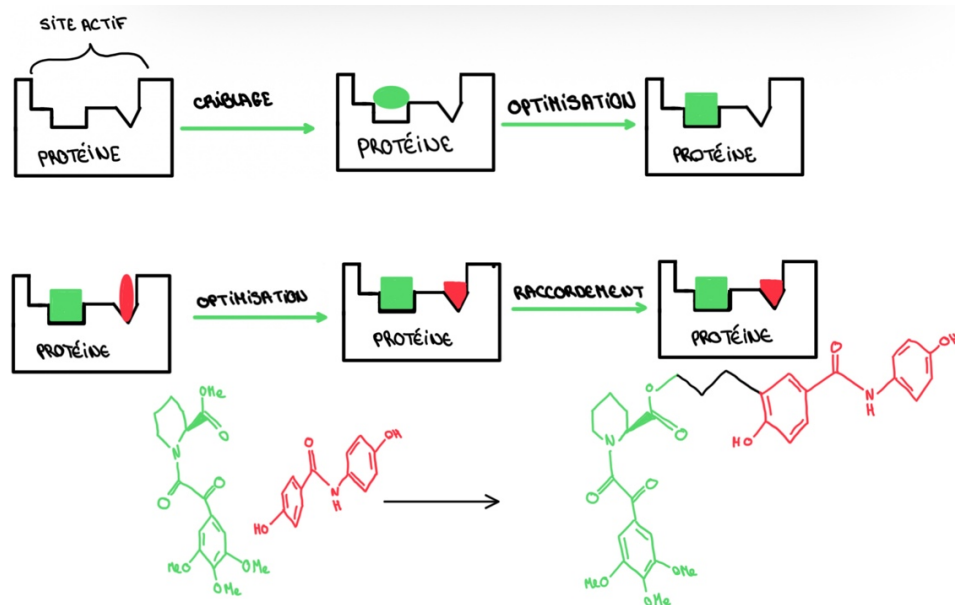
Elle peut aussi être utilisée pour **concevoir des molécules** qui puissent **interagir avec la cible visée**.

Comment détermine-t-on la structure de la cible ?

On va d'abord faire un **marquage à l'azote 15 de la protéine** au niveau de ses **liaisons peptidiques**. S'ensuit une **analyse croisée** des spectres RMN de **2 types d'atomes différents** : ^{15}N et ^1H . Ce qui nous permet d'obtenir un **spectre RMN bidimensionnel (2D)**, nécessaire pour 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 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 identifiés (molécules triangulaires et rectangulaires), de sorte que leur **interaction avec la cible ne soit pas modifiée**.

5- Évaluation expérimentale de l'activité pharmacologique

3) ISOLEMENT ET PURIFICATION D'UNE MOLECULE 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 la **facilité d'isolement** sont : +++++

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

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**.

<p>CRISTALLOGRAPHIE PAR DIFFRACTION À RX</p>	<p>★ Technique TRÈS PRÉCISE, nécessite la forme CRISTALINE de la molécule, ainsi qu'une GRANDE QUANTITÉ DE PRODUIT</p>
<p>SPECTROSCOPIE PAR RMN</p>	<p>★ Elle nécessite une FAIBLE QUANTITÉ DE PRODUIT, il est possible de travailler avec tous types d'échantillons : SOLIDE, LIQUIDE, HUILEUX.</p>
<p>SPECTROSCOPIE DE MASSE</p>	<p>★ Elle est utilisée quand on doit travailler avec des QUANTITÉS TRÈS FAIBLES. Il y a une analyse par fragmentation de la molécule, puis séparation des fragments par CHROMATOGRAPHIE EN</p>

	<p>PHASE GAZEUSE EN FONCTION DE LEUR RAPPORT MASSE/CHARGE.</p> <p>Elle va déterminer les fonctions chimiques de chaque fragment.</p>
<p>SYNTHÈSE TOTALE</p>	<p>★ Utilisée si un doute persiste sur la structure obtenue avec les autres techniques.</p> <p>Elle va comparer les propriétés physicochimiques de la molécule obtenue avec celles de la molécule originale.</p> <p>En cas de différence : les molécules ont une structure chimique différente. Sinon la structure préalablement identifiée est validée.</p>

ÉTAPE 3 : OPTIMISATION DE LA MOLECULE

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

Les objectifs de cette étape sont divers :

- ★ **Augmenter l'activité pharmacologique sur la cible / son affinité**
- ★ **Réduire les interactions avec d'autres cibles de l'organisme : minimise les effets secondaires indésirables**
- ★ **Diminuer la toxicité : améliorer l'index thérapeutique**
- ★ **Améliorer les propriétés pharmacocinétiques ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion (=Élimination).**

1) MODIFICATIONS CHIMIQUES DE LA MOLECULE ACTIVE PAR LA METHODOLOGIE « HIT TO LEAD »

A) méthodologie

1- simplification de la molécule hit et synthèse de dérivés proches

Par des **modifications chimiques de la molécule**. On va la rendre **plus facilement modifiable** en synthèse organique tout en **conservant les groupements** qui lui confèrent les **propriétés pour lesquelles elle a été sélectionnée**.

À partir de cette nouvelle **structure simplifiée** on va **synthétiser des dérivés proches**.

2- évaluation de l'activité pharmacologique et des propriétés pharmacocinétiques

Afin de **quantifier l'impact** de chaque modification structurale réalisée.

3- étude des relations structure-activité (RSA)

Pour comprendre quelles **propriétés structurales** et **physicochimiques** ont permis d'obtenir le **résultat attendu**. Cette étape est **INDISPENSABLE** avant d'engager de **nouvelles modifications**.

B) objectifs

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

Les RSA sont établies séparément pour intervenir dans l'optimisation de l'activité pharmacologique. Ce sont les groupements qui interagissent avec la cible.

Petite précision : un pharmacophore c'est une molécule ou une région d'une molécule dont l'activité biologique possède un effet thérapeutique.

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

On va établir les RSA pour définir les pharmacophores.

- À partir de l'étude topographique 3D de la cible, si elle est connue. Il est impossible de comparer les interactions ligand-cible avec les propriétés pharmacologiques mesurées expérimentalement.
- Sinon on va faire une comparaison au niveau structural et physico-chimique 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 permettent à ce dernier de se lier à la cible par des liaisons faibles ou électrostatiques.

On retrouve :

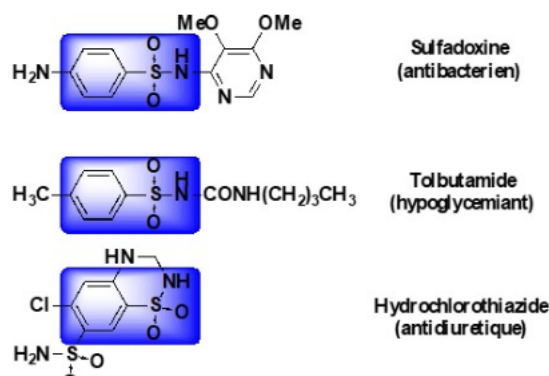
- ★ La nature des fonctions chimiques +++
- ★ Les chaînes aliphatiques et/ou cycles +++
- ★ La géométrie et position par rapport à d'autres groupements fonctionnels +++
- ★ La répartition électronique +++

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

Toutes **modifications des pharmacophores modifient l'activité pharmacologique**, cependant toute **modification externe au pharmacophore module l'activité**.

Cas particulier :

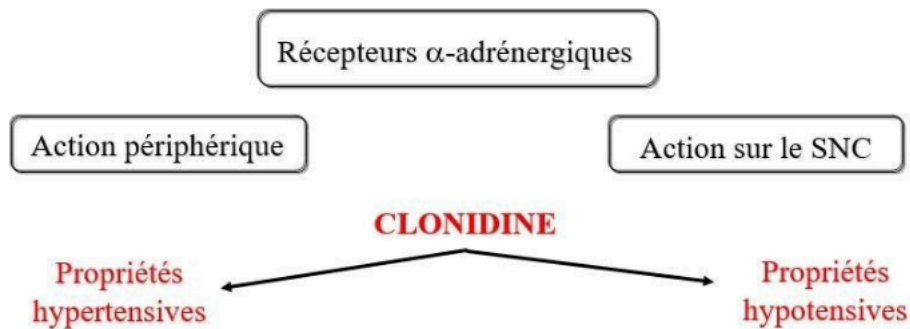
Quand une **même fonction chimique** se trouve **associée** à des **fragments moléculaires divers** il faut alors procéder à une **HIÉRARCHISATION**.



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**.



3) PHARMACOPHORES / PHARMACOCINÉTIQUE

Attention à ne pas confondre le 2) et le 3) !!

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**.

En effet les RSA qui relie la notion de pharmacophore aux propriétés pharmacocinétiques sont de natures 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 :

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

Ils sont évalués pour la globalité de la structure moléculaire. 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'hydrophile de la molécule.

4) LES MODULATIONS CHIMIQUES

Méthodologie

- ★ Synthèse de dérivés proches de molécules actives, naturelles ou synthétiques
- ★ Évaluation de l'activité pharmacologique, des propriétés PK 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'.*

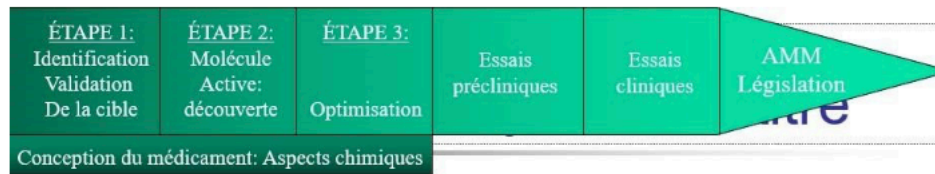
*À gauche, le pharmacophore commun à ces trois molécules mais aussi à deux autres dérivés : la phenazocine et la pentazocine **diffèrent par la substitution R de l'atome d'azote.***

*La morphine est un analgésique puissant qui induit une dépendance physique. Une optimisation envisagée est de **modifier la structure** de la molécule pour **minimiser le risque de toxicomanie.***

*L'objectif a été atteint avec la molécule de **buprenorphine** qui possède le **même pharmacophore que les dérivés morphiniques auxquels ont été associés divers groupements fonctionnels** qui rigidifient encore plus la structure par le **pontage d'un cycle** et qui **augmente l'encombrement stérique** de la molécule par des 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.

Petit recap :



- La recherche et le développement de médicaments c'est:
 - Tester l'affinité avec la cible
 - Tester la sélectivité
 - Tester la biodisponibilité
 - Tester la toxicité du produit et de ses métabolites
 - Mettre au point la synthèse industrielle
- Le temps de développement: 10-15 ans

C'est bon c'est fini ! Bravo à toi soldat ! tu mérites bien une petite pause ! une fois ta pause terminée, je te propose de faire des petits QCMs pour s'entraîner !

Moment QCMs

QCM1 : concernant les étapes de la conception du médicament, indiquez la (les) proposition (s) exacte (s) :

- A) Etape1 : découverte d'une molécule active / Etape2 : identification et validation de la cible / Etape3 : optimisation de la molécule.
- B) Etape1 : identification et validation de la cible / Etape2 : optimisation de la molécule / Etape3 : découverte d'une molécule active.
- C) Etape1 : optimisation de la molécule / Etape2 : découverte d'une molécule active / Etape3 : identification et validation de la cible
- D) Etape1 : identification et validation de la cible / Etape2 : découverte d'une molécule active / Etape3 : optimisation de la molécule.
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QCM1 : D

Louishémie

- A) FAUX
- B) FAUX
- C) FAUX
- D) VRAI
- E) FAUX

Les loulous, on se souvient :

- ÉTAPE 1 : IDENTIFICATION ET VALIDATION DE LA CIBLE
- ÉTAPE 2 : DÉCOUVERTE D'UNE MOLECULE ACTIVE
- ÉTAPE 3 : OPTIMISATION DE LA MOLECULE

QCM2 : Quels sont les objectifs d'un criblage (screening) ? 6-2016

- A) Optimiser un composé d'origine naturelle
- B) Synthétiser des structures chimiques complexes
- C) Trier un grand nombre de nouvelles molécules
- D) Identifier les propriétés pharmacologiques
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QCM2 : CD

- A) FAUX :
- B) FAUX :
- C) VRAI
- D) VRAI
- E) FAUX

QCM3 : Donnez la/les études(s) qui permette(nt) la découverte d'une molécule active. 9-2017

- A) Le criblage de substances naturelles
- B) Le criblage virtuel
- C) La cristallographie par rayons X
- D) La chromatographie
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM3 : AB

- A) VRAI
- B) VRAI
- C) FAUX :
- D) FAUX :
- E) FAUX

Olala les loulous c'est déjà mes dernières Dédis...

Dédis à ma Maman qui me supporte tous les jours depuis 20 ans (la pauvre, vous n'imaginez même pas la patience qu'elle a...) et qui n'a toujours pas trouvé ce qu'elle allait faire de moi ! Heureusement que tu es là pour me soutenir tous les jours !

Dédis à Eugé

Dédis encore une fois à mes copines que je nomme Margaux, Marie-Lou, Camille, Laura et Chloé ! les filles nous sommes les meilleures danseuses que le tutorat n'a jamais connu !!!

Dédis à mon voyage à Paris au Noël de ma P1, c'était trop bien ! et à tous ceux qui ont suivi !

Dédis aux girls night au minimum une fois par mois pour se ressourcer et qui en rendent jaloux plus d'un

Dédis à mon papi qui m'a filmé entrain de faire mon discours pendant la rentrée solennelle et qui était trop fier de moi

Dédis à ma mamie qui était trop contente de me voir à la télé entrain de planter ma lavande

Dédis à Manon et Alexane, les loulouttes je vous adore

Dédis à Roxane et Iris

Dédis à la crémaillère à Paris, une soirée riche en émotions

Dédis à ma 1° AG à Marseille c'était dingue ! j'ai trop hâte de recommencer (attention PXI nous voilà !)

Dédis aux sorties dans des lieux plus qu'insolites avec la pharma

Dédis à l'AEPCA

Dédis à toutes les décorations de Noël qui ont fini sur ma tête au lieu d'être sur le sapin

Ma dernière dédi et pour toi, toi qui viens de terminer cette fiche ! je suis si fière de toi et j'espère que tu l'es aussi ! tu imagines où tu en es arrivé ! Derrière cette année un peu trop riche en émotions à mon goût, il y a un RÊVE : porter une blouse blanche ! oui, je parle bien de celle que tu vois dans les films, celle qui est beaucoup trop stylée, celle que tu attends depuis un bon moment, celle qui te permettra de dire : « J'AI SURVÉCU À LA P1 »

Rappelle-toi ces moments de doutes face à ces QCM étranges, ces pics de stress juste avant de s'asseoir aux EB, tous ces litres de café ingurgités, les fous rires à la BU avec tes copains, la sensation de fierté quand tu sors des EB car oui, tu es le plus fort ! TU N'AS PAS ABANDONNÉ (même si tu as sûrement sacrifié 3 vies sociales et 2 cerveaux mais c'est okay) ! tu es beaucoup plus fort que ce que tu penses ! en effet, la P1 c'est dur mais tu es toujours là et rien que ça c'est déjà une victoire énorme ! alors maintenant, tu vas aller chercher la suivante !! tu vas t'armer de ton meilleur Paper mate noir, tu vas entrer dans ce palais des expos comme un guerrier, tu vas remplir ces grilles QCM comme tu ne l'as jamais fait et tu vas sortir la TÊTE HAUTE car tu l'as fait !

Maintenant l'heure n'est plus à douter, mais à briller. L'examen ne t'attend pas : il te fuit !!

PS : une fois cet examen explosé, je t'autorise à faire une sieste de 72h bien méritée ! mais surtout profites à fond tu l'auras bien mérité !

Je te fais plein de bisous mon loulou !

Ta tutrice de pharmacie préférée !