

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE 2

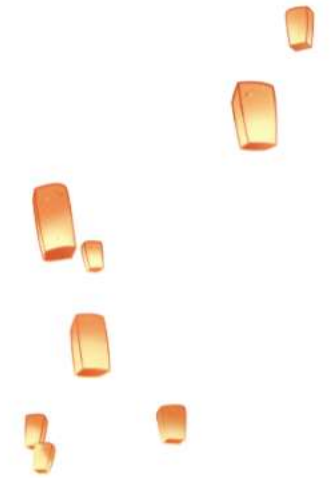


By Louishémie



ÉTAPE 2: DÉCOUVERTE D'UNE MOLÉCULE ACTIVE

Étape 1 + Étape 2 = **CONCOMITANTES**





Molécule tête de série ou “Hit”

= première molécule que l'on découvre

=> possède **ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE RECHERCHÉE**
mais va devoir être **OPTIMISÉE** pour être qualifiée de candidat
au médicament



SOURCES

=> HASARD

=> **CRIBLAGE OU « SCREENING »** : teste un **grand nombre** de structures chimiques pour les **trier** en fonction de leur **intérêt thérapeutique**

Substances criblées

Origines **NATURELLES**

⇒ **Médicament provient :**

- . Directement de l'extraction
- . Après optimisation d'un composé d'origine naturelle

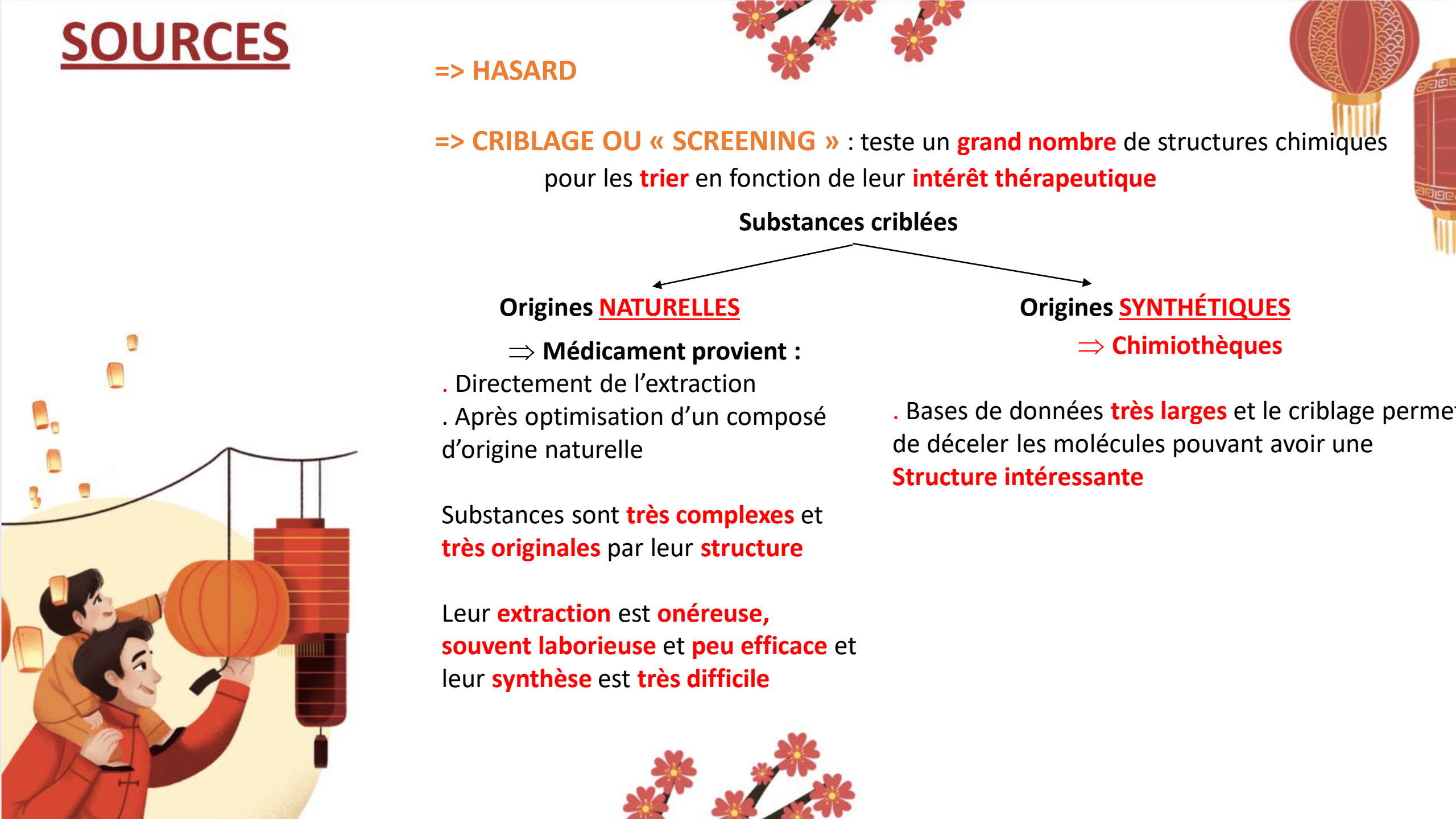
Substances sont **très complexes** et **très originales** par leur **structure**

Leur **extraction** est **onéreuse**, **souvent laborieuse** et **peu efficace** et leur **synthèse** est **très difficile**

Origines **SYNTHÉTIQUES**

⇒ **Chimiothèques**

- . Bases de données **très larges** et le criblage permet de déceler les molécules pouvant avoir une **Structure intéressante**





=> LE CRIBLAGE HAUT DÉBIT

- 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

=> LE CRIBLAGE VIRTUEL

- réalisé à partir de **modèles moléculaires** de la **cible visée** générés par un **ordinateur**.
- sélectionner des **molécules d'intérêt** pour les **tester expérimentalement**.

=> À PARTIR DE MOLÉCULES DÉJÀ EXISTANTES

- ME TOO
- La structure de la nouvelle molécule développée est **différente** de celle du composé pilote
- La nouvelle molécule peut soit **maintenir** et **améliorer l'activité pharmacologique** du **composé pilote** ou soit **amplifié un effet secondaire. +++**

=> À PARTIR DES CONNAISSANCES MÉDICALES ANCIENNES



⇒ À PARTIR DU LIGAND OU DU MODULATEUR DE LA CIBLE

AGONISTES

- **Même** réponse pharmacologique
- Structure chimique **différente**

ANTAGONISTES

- Bloquent activité du ligand naturel
- L'empêchent de se lier à la cible

⇒ PAR CONCEPTION ASSISTÉ PAR ORDINATEUR

- DOCKING
- DOCKING SUR PROTÉINE ANALOGUE
- MATCHING

⇒ PAR CONCEPTION PAR RMN

- Par SPECTROSCOPIE
- Propriétés mécanique du noyau
- Concevoir des molécules pouvant agir avec la cible visée



ISOLEMENT ET PURIFICATION D'UNE MOLÉCULE TÊTE DE SÉRIE

INDISPENSABLE si la molécule est **MÉLANGÉE** À D'AUTRES COMPOSÉS

CHROMATOGRAPHIE

Les facteurs influant sur la **facilité d'isolement** sont : ++++

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



ÉTABLISSEMENT DE LA STRUCTURE D'UN COMPOSÉ

- Étape importante pour que la molécule découverte puisse être un **médicament candidat**.

CRISTALLOGRAPHIE PAR DIFFRACTION À RX

- **TRÈS PRÉCISE**
- forme **CRISTALINE**
- **GRANDE QUANTITÉ DE PRODUIT**

SPECTROSCOPIE PAR RMN

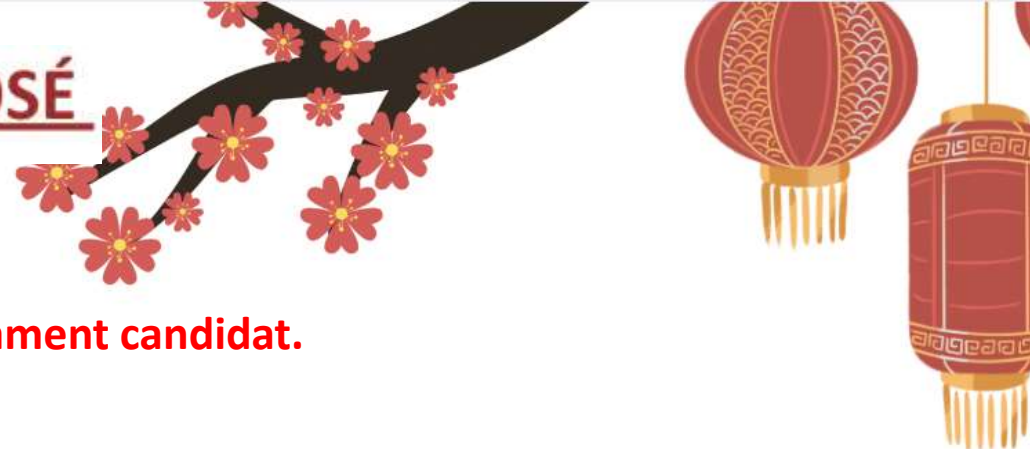
- **FAIBLE QUANTITÉ DE PRODUIT**
- **SOLIDE, LIQUIDE, HUILEUX.**

SPECTROSCOPIE DE MASSE

- **QUANTITÉS TRÈS FAIBLES**
- **fragmentation** de la molécule
- puis **séparation** des fragments par **CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE EN FONCTION DE LEUR RAPPORT MASSE/CHARGE.**

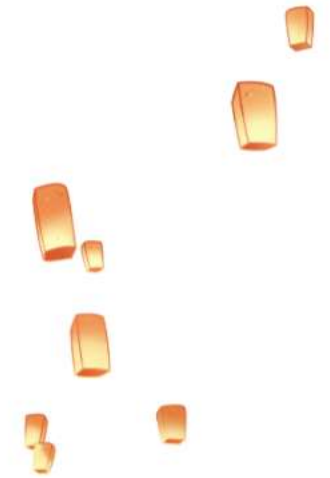
SYNTHÈSE TOTALE

- **doute persiste**
- **comparer les propriétés physicochimiques** de la molécule **obtenue** avec celles de la molécule **originale.**



Récap : étape 1 : identification et validation de la cible
étape 2 : découverte d'une molécule active

ÉTAPE 3: OPTIMISATION DE LA MOLÉCULE



MODIFICATIONS CHIMIQUES DE LA MOLÉCULE

ACTIVE PAR LA MÉTHODOLOGIE « HIT TO LEAD »



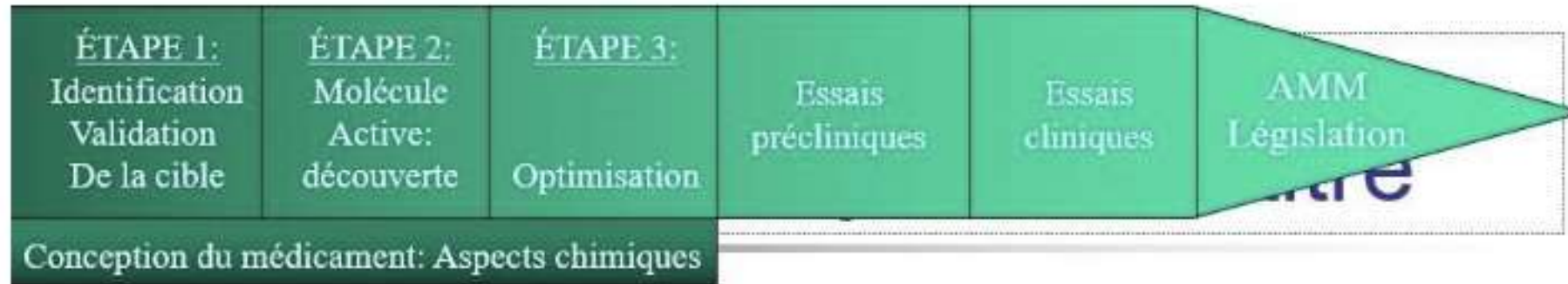
- 1) Simplification de la molécule « hit » et synthèse des dérivés proches
- 2) Évaluation de l'activité pharmacologique et des propriétés pharmacocinétiques
- 3) Étude des relations structure activité

Définir les **pharmacophores**

=> Définir **les fonctions chimiques** de la molécule responsables de son **activité pharmacologique** (intrinsèque) et des **propriétés pharmacocinétiques**

Utilisation des **RSA**





- 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

The background features a repeating pattern of interlocking circles in a light gold color. Scattered throughout are several red lanterns with gold tassels, some hanging from blue branches with red cherry blossoms. Small gold lanterns are also scattered across the scene. In the bottom left corner, there is a stylized red lion dance mask with large eyes and a wide smile. In the bottom right corner, there is a traditional Chinese pagoda with multiple tiers and a sign that reads '黄鹤楼' (Yellow Crane Tower).

FIN

QUESTION => FORUM