Chimie thérapeutique

Définitions

La chimie thérapeutique (ou pharmacochimie) est une discipline qui étudie la conception et la synthèse de molécules à visées thérapeutiques. C'est un domaine pluridisciplinaire qui nécessite des connaissances en :

Chimie organique	mettre en œuvre leurs synthèses
Pharmacologie	Etude de leurs propriétés thérapeutiques
Biochimie	Comprendre leur mode d'action chez les organismes vivants
Physicochimie	Caractériser les molécules et leur comportement vis-à-vis du vivant
Modélisation moléculaire	Simuler le comportement des molécules
Biophysique	Etudier les systèmes biologiques par des méthodes physiques
Biologie moléculaire	Comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire également

La maladie

Altération de l'équilibre biologique interne d'un être vivant. Un médicament va donc permettre de rétablir cet équilibre en agissant soit sur des **facteurs génétique** soit sur des **facteurs externe**s 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 r**estaurer**, **corriger** ou **modifier** leurs fonctions organiques.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Chimie thérapeutique

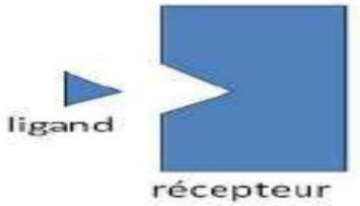
Conception d'un médicament : aspects chimiques

1. Etape 1 : identification et validation de la cible

Une cible thérapeutique peut être une **structure cellulaire ou moléculaire** (acides nucléiques ou protéines ces dernières étant majoritaire de 85/90%) **impliquée dans la pathologie** sur laquelle le médicament agit. En fonction de l'objectif recherché, les médicaments n'agissent pas de la même manière.

Pour l'identification et la validation il faut :

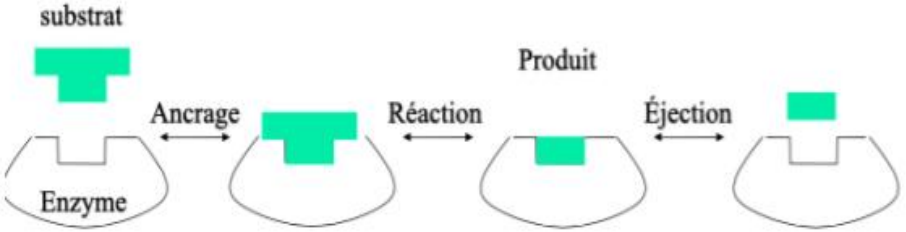
- Quantification de la modulation de l'activité de la cible
- Que la cible ait la capacité de se lier à une petite molécule
- Que la petite molécule ait la capacité de moduler l'activité de la cible (on dit que la cible est drugable)
- Clonage et expression de la cible



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

- Affaiblit les liaisons à rompre

A. Objectif de l'étude : Il faut étudier les interactions entre cette petite molécule (ligand ou médicament) et sa cible afin de créer des interactions plus sélectives par rapport à d'autres cibles de l'organisme.



Quand ces interactions deviennent encore plus sélectives alors :

- ↑ activité pharmacologique
- ↓ des effets secondaires indésirables

B. Les enzymes : Ce sont des catalyseurs de la vie. En leur absence les réactions chimiques qui se produisent au sein de l'organisme seraient trop lentes pour être exploitable. Ce sont des macromolécules qui ;

- ↑ vitesse de réaction biochimique
- Se retrouvent intact à la fin de la réaction (leur structure est inchangée)
- Obligent les réactifs à se positionner correctement pour atteindre des configurations exigées

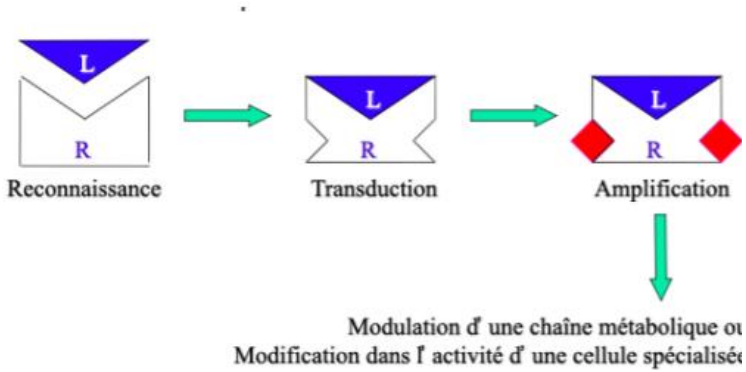
Le processus enzymatique est réversible. Le substrat s'encre à l'enzyme par le site actif.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

C. Les récepteurs :

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

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



- **Reconnaissance** mutuelle entre le ligand et le récepteur qui implique une complémentarité entre les deux. C'est un phénomène dynamique : quand le ligand s'approche de la cible il va y avoir une induction de complémentarité ; le ligand et la cible possèdent un certain degrés de liberté permettant de modifier leur conformation pour induire cette complémentarité.
- Ce complexe subit une **transduction** qui induit une modification conformationnelle du récepteur.
- Cette modification permet le phénomène d'**amplification** du signal par de nouvelles interactions moléculaires

Quelles sont les caractéristiques d'un récepteur ?

Ils peuvent être :

- Membranaire donc dans des zones hydrophobes
- Endoplasmique (dans le cytoplasme) donc dans des zones hydrophiles

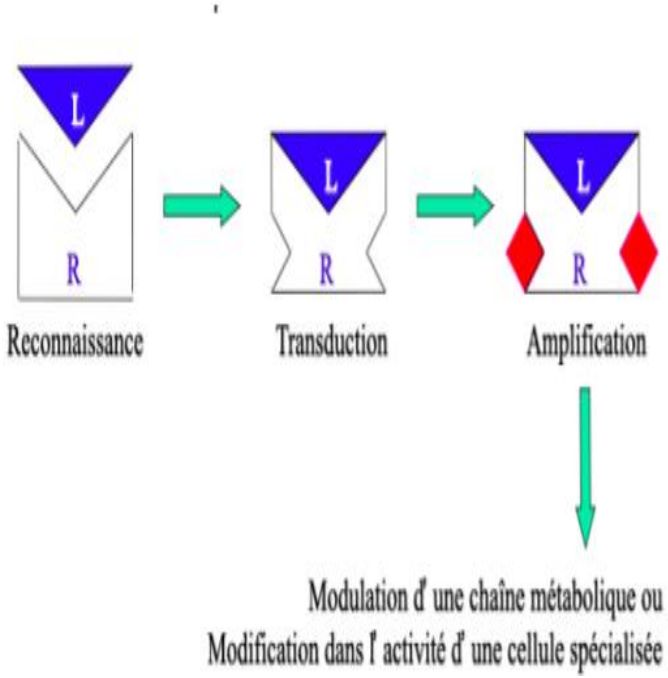
Leur structure spatiale dépend de l'environnement cellulaire (hydrophile ou hydrophobe)

L'isolement d'un récepteur est difficile : dès qu'on sort la protéine de son environnement on risque de perdre sa conformation et donc sa fonction

Leur caractérisation repose sur une étude in vivo, ex vivo, in vitro avec des substances endogènes ou exogènes radio marquées.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

D. Les ligands :



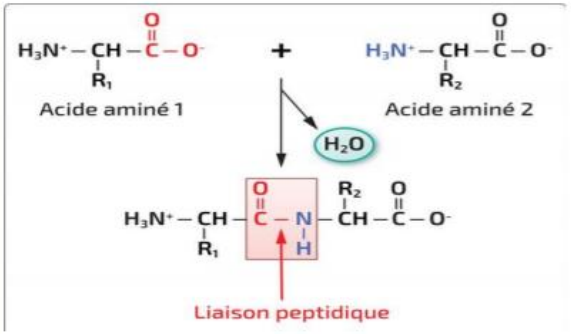
- **L'affinité** c'est l'aptitude du ligand à se fixer à la cible. Elle dépend des propriétés géométriques et électroniques du ligand
- **L'activité intrinsèque** (agoniste, antagoniste, mixte) dépend des propriétés physico-chimiques. C'est l'activité pharmacologique au niveau de la cible.
- Le ligand stimule ou inhibe les processus physiologiques
- **L'activité thérapeutique** est la résultante de toutes les interactions avec les différentes cibles de l'organisme.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

E. La forme des cibles biologiques : Les cibles biologiques sont des édifices polyatomiques complexes qui prennent leur forme grâce à des liaisons de deux types : les liaisons covalentes interatomiques et les liaisons faibles.

Liaisons covalentes = liaison peptidique = fonction amide :

Permet l'enchainement des AA dans la protéine. Ces AA sont soit synthétisés par l'organisme soit apportés par l'alimentation (AA essentiel).

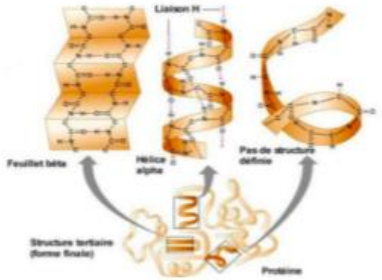


La structure de base des AA est caractérisé par, d'une une fonction carboxylique (COOH) d'autre part une fonction amine primaire (NH2) et aussi d'une chaine latérale R, c'est cette chaine qui va différencier chaque AA.

C'est ce qu'on appelle la structure primaire qui est donc un enchainement d'AA.

Liaisons faibles :

Elles permettent aux protéines d'acquérir leur structure secondaire, ce sont des liaisons hydrogènes entre les fonctions peptidiques



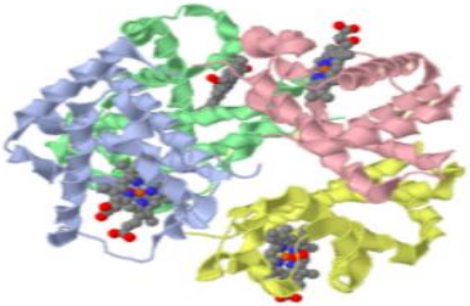
Hélice α : Les liaisons hydrogènes sont orientées selon l'axe de l'hélice, les chaines latérale pointant en dehors et perpendiculairement à cet axe. Les DNL de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle CO sont accepteur de liaisons hydrogènes alors que la fonction amine NH est donneuse de liaisons hydrogènes. La liaison hydrogène se met en place entre l'accepteur et le donneur

Feuillet β : Superposition de 2 chaines protéiques antiparallèles. Les liaisons H vont se faire entre les 2 chaines, entre 2 fonctions peptidiques complémentaires. Les chaines latérales sont perpendiculaires au plan du feuillet.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

La structure tertiaire :

Elle résulte de l'interaction par liaisons hydrogènes entre les chaines latérales des acides amines en différents points de la structure secondaire. Cette structure tertiaire est la structure finale de la protéine, avec laquelle le ligand va entrer en interaction. Il faut donc connaitre cette structure tertiaire pour agir le plus efficacement possible sur la cible



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.

F. Les différents types d'interaction ligand-cible protéique :

Les interactions entre une petite molécule et la cible dépendent de :

- Liaisons faibles ente les deux
- La nature des fonctions chimiques du ligand et de la cible
- Leur conformation spatiale
- Complémentarité des deux partenaires

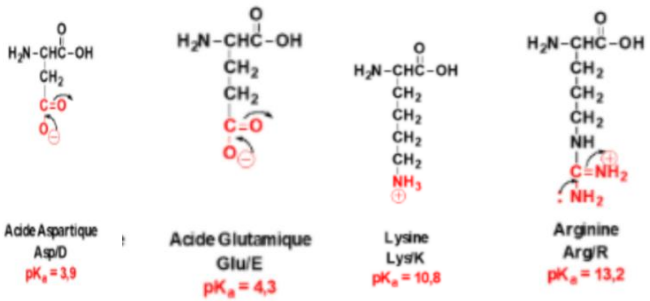
Il existe différents types de liaisons faibles électrostatiques :

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

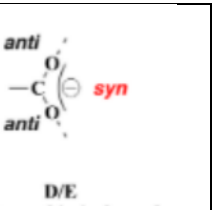
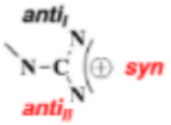
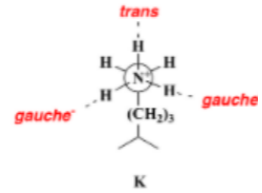
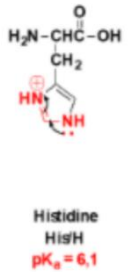
Les liaisons ioniques

Elles se forment entre les groupements ionisables du ligand et de la cible. Ces fonctions chimiques ont un pKa et les liaisons dépendent donc du pH du milieu. Les groupements ionisables de la cible sont les fonctions chimiques des chaines latérales des AA.

Les fonctions chimiques ionisables des AA sont : **DEKRH**



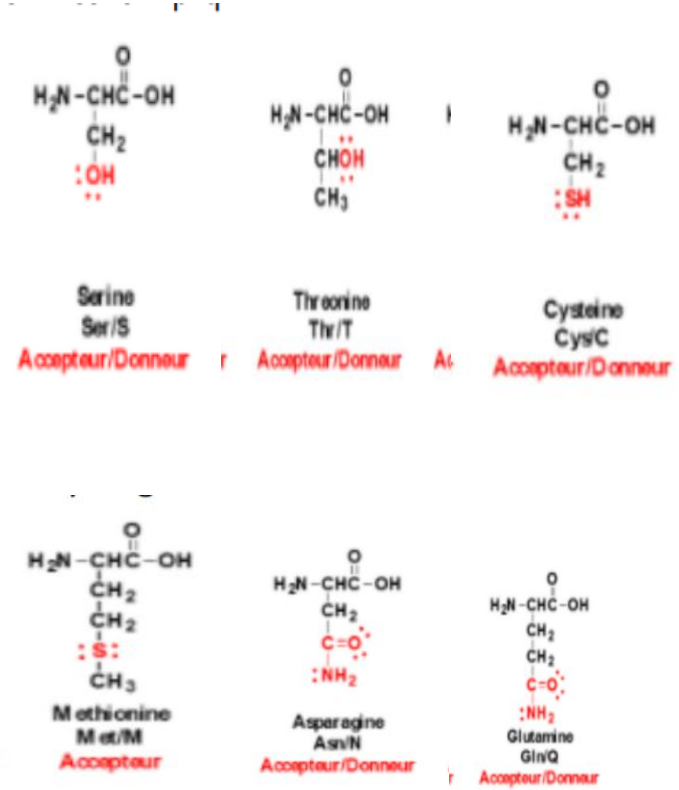
A chaque fois qu'une interaction ionique se produira entre un ligand et sa cible l'énergie mis en jeu sera comprise entre 100 et 200 Kcal/mol en fonction de la nature des fonctions chimiques mis en jeu et la direction de la liaison ionique.

Fonction carboxylate = D // E **pKa(D)=3,9** **pKa(E)=4,3**	La charge négative est délocalisée entre les deux atomes d'oxygène. Un ligand possédant une fonction chimique chargée positivement pourrait donc faire une liaison ionique soit en arrivant du coté syn soit du anti. Il y a deux coté anti qui sont indifférenciés.	Côté syn favorisé	
R **pKa = 13,2**	Il y a une dissymétrie à cause du N en anti, donc on a 2 possibilités d'anti (1 et 2). La direction anti II est plus accessible qu'anti I car elle se situe du côté du doublet non liant de l'atome d'azote et est donc moins encombrée	Côté syn et anti 2 favorisés	
K **pKa = 10,8**	Les trois directions : trans / gauche+ / gauche- sont équiprobables et aussi favorable les unes que les autres pour une interaction avec un ligand.		
H **pKa = 6,1**	Les fonctions NH sont incluses dans un cycle imidazole aromatique, ce qui change la basicité des fonctions azotes. L'Histidine ne peux pas s'ioniser à pH physiologique, mais si au niveau du recepteur ou de l'enzyme elle est mise à proximitéd'un groupement capable de donner des protons, elle pourra être protonée.		

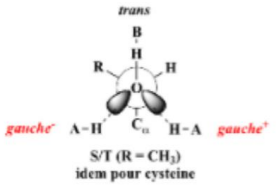
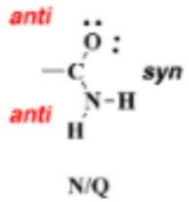
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Les liaisons hydrogènes

6 AA sont impliqués dans la formation de liaisons hydrogènes : **STCMNQ**



A chaque fois qu'une liaison hydrogène se forme, le ΔG° diminue de 2 à 7 kcal.mol-1 (beaucoup plus faible qu'une liaison ionique).

S / T	Fonction hydroxyle a la fois acceptrice de liaison hydrogène du a ses 2 DNL et donneuse de liaison hydrogène du a la différence d'électronégativité entre l'oxygène et l'hydrogène qui fait que la liaison OH est polarisée.	
C **pKa = 8,4**	Fonction Thiol SH : acceptrice et donneuse de liaisons hydrogène par la présence de 2 DNL (acceptrice) et par la liaison polarise entre l'atome de soufre et d'hydrogène qui ont une différence d'électronégativité(donneuse)	La fonction thiol SH peut s'ioniser dans un environnement chimique favorable pour donner l'ion thiolate S- capable de faire des liaisons ioniques & dipolaires**.** Par oxydation, 2 fonctions thiols donnent un pont disulfure impliqué dans la structure secondaire de la protéine.
M	Fonction thioether S : accepteur de liaison hydrogène par la présence de 2 DNL sur cet atome de soufre.	Les liaisons H sont peu fréquentes car la fonction thioether est enchâssée dans la chaine latéral hydrogénocarboné ce qui rend les DNL du souffre beaucoup moins accessible et donne un caractère hydrophobe à la méthionine. Les interactions dipolaires seront donc privilégiées en raison de la différence d'électronégativité entre le soufre et les atomes de carbone.
N / Q	Fonction amide primaire CONH2 : Accepteur de liaisons hydrogène par la présence des DNL de l'oxygène et donneur par la polarisation du a la différence d'électronégativité de l'azote et des hydrogènes. Attention le DNL de l'azote n'est pas accepteur car il est engagé dans une conjugaison avec le DNL de la	

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Les liaisons dipolaires

Ce sont aussi des liaisons électrostatiques faibles qui peuvent se produire entre 2 fonctions chimiques qui sont des dipôles.

Elles peuvent être ;

- Dipôle permanent : il est constitué de deux atome d'électronégativité différentes ou de répartitions de charges électrique fixe ou partielle -> δ+A–Bδ–
- Dipôle induit : il est constitué de deux atomes de mêmes nature mais qui sont substitués par des groupements chimiques qui induiront une dissymétrie dans la répartition de leurs électrons.

Ces interactions dipolaires peuvent se produire entre un ion et un dipôle permanent ou induit ou entre un dipôle permanent et un dipôle induit ou induit-induit.

Les AA à chaine latérale ionisable et à chaine latérale polaire sont susceptibles de faire des interactions dipolaires.

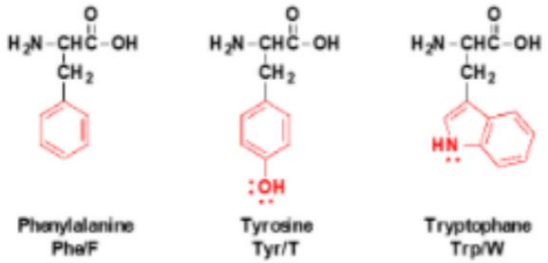
A chaque fois qu'une liaison dipolaire se forme, le ΔG° diminue de 0,5 à 7 kcal.mol-1

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Les liaisons de Van Der Waals

FWY

Se fait entre cycles aromatique de densité électronique différente (substitués par des groupements donneurs ou électro attracteurs). Donc ces liaisons se font entre un groupement aromatiques riche et un déficitaire en électron.



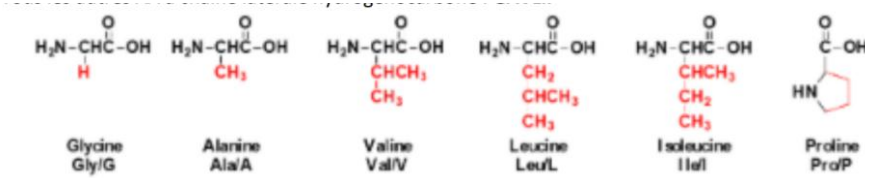
A chaque fois qu'une liaison de Van der Waals se forme, le ΔG° diminue de 1 à 10 kcal.mol–1

Tyrosine Y pKa = 10,1	Elle possède un groupement hydroxyle OH, a des capacités acido-basique et peux s'ioniser. Comme pour l'histidine, en raison du cycle aromatique, elle a du mal à s'ioniser elle peut le faire si le milieu est protoné (donc pas à ph physiologique). Elle va pouvoir faire des liaisons Van der Waals, mais aussi des liaisons H, ionique et des liaisons dipolaires
Tryptophane	La présence de la fonction amine intra cyclique lui permet d'interagir par liaison hydrogène (uniquement par son caractère donneur). La polarisabilité de la liaison NH permet de considérer la fonction NH comme un dipôle et donc le tryptophane peut aussi interagir par liaison dipolaire.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Les liaisons hydrophobes

Ce sont tous les autres AA à chaine latérale hydrogénocarbonée : **GALVIP**



A chaque fois que deux atomes de carbones s'associent l'énergie mis en jeu sera de l'ordre de 0,5 kcal.mol-1

A RETENIR :

- Comprendre les notions d'enzymes, récepteurs, ligands ainsi que les différentes liaisons présentes dans une cible biologique
- Liaisons ioniques > hydrogènes > dipolaires > VDW > hydrophobes
- Retenir quels AA sont impliqués dans chaque liaisons, retenir leur pKa, leur interaction en syn/anti ainsi que leurs caractéristiques particulières

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

2. Etape 2 : découverte d'une molécule active

A. Têtes de série ou « hit » :

C'est la première d'une autre série de molécules avec qui elle va partager certaines propriétés et différer par d'autres après optimisation. Cette molécule possède l'activité pharmacologique recherchée mais va devoir être optimisée pour être qualifiée de médicament.

Elle peut avoir quelques défauts qu'il faudra corriger ;

- **Manque de sélectivité / de spécificité**
- **Activité pharmacologique insuffisante**
- **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 ; ex : 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 ; aura un impact sur la protection et la valorisation du candidat médicament par un brevet

B. Les sources de cette découverte :

- **Le hasard**
- **Criblage/ / screening**

Permet de tester un grand nombre de structure chimique pour les trier en fonction de l'intérêt thérapeutique apporté. Les molécules peuvent provenir de :

- **Substances naturelles** : 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, qu'on ne penserait

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

jamais à synthétiser et qui peuvent être très intéressantes. Cependant, leur extraction est onéreuse, souvent laborieuse et peu efficace et leur synthèse est très difficile.

- **Substances synthétiques :** Utilisation de chimiothèques (banques de composés), ça peut être des molécules provenant d'industries qui n'ont rien à voir avec le médicament.

➢ Criblage haut débit ou HTS

Ces méthodes sont automatisées. On utilise des chimiothèques qui sont testées pour leur capacité à stimuler/inhiber une cible. On va identifier leurs propriétés pharmacologiques pour obtenir l**e** maximum de renseignements sur le produit concerné.

➢ Criblage virtuel

Permet l'étude des interactions de grandes bibliothèques de composés virtuel ou non afin de sélectionner les molécules d'intérêt qui seront testées expérimentalement.

➢ A partir d'un médicament déjà existant

Les médicaments **«** me too » représentent 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 du haut brevet**.** L'activité pharmacologique sera maintenue avec une amélioration thérapeutique pour justifier l'innovation. La recherche et le développement de me too coute moins cher.

Il est possible aussi d'utiliser un médicament déjà sur le marché en exploitant un effet indésirable dans le but d'amplifier cet effet secondaire et de supprimer l'effet biologique principal pour lequel la molécule a été développée au départ.

➢ D'après les connaissances médicales de civilisations anciennes

L'ethnopharmacologie permet l'accès à la connaissance de l'ensemble des matières d'origine végétales, animales, minérales utilisées à des fins thérapeutiques, préventives, curatives ou diagnostiques. Parmi elle les usages empiriques des plantes ont apporté une grande partie des médicaments quotidiens inscrits dans nos pharmacopées.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

➢ A partir du ligand ou du modulateur naturel

On étudie le ligand naturel qui interagit avec la cible. On s'en inspire pour faire un agoniste (composé diffèrent du ligand naturel mais qui donne la même réponse pharmacologique) ou un antagoniste (composé qui empêche le ligand naturel de se fixer à la cible) en fonction de ce que l'on recherche à faire (activation ou inhibition de la cible).

➢ Conception assistée par ordinateur

Permet de générer des modèles de cibles et de ligands pour en faire une étude théorique qui sera vérifiée expérimentalement.

➔ Si la structure 3D de la protéine cible est connue ;

1. **Cristallogenèse** = création d'un cristal
2. **Cristallographie** = analyse par diffraction des RX pour avoir les coordonnées de chaque atome
3. **Modélisation moléculaire** de la forme et de la nature du site de fixation
4. **Etude de Docking** = simulation du ligand dans le site actif. On étudie les interactions du ligand avec la cible.

➔ Si la structure n'est pas connue

Il est possible de réaliser un docking a partir de la structure 3D d'une **protéine analogue** ayant une homologie de séquence d'AA **supérieure à 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.

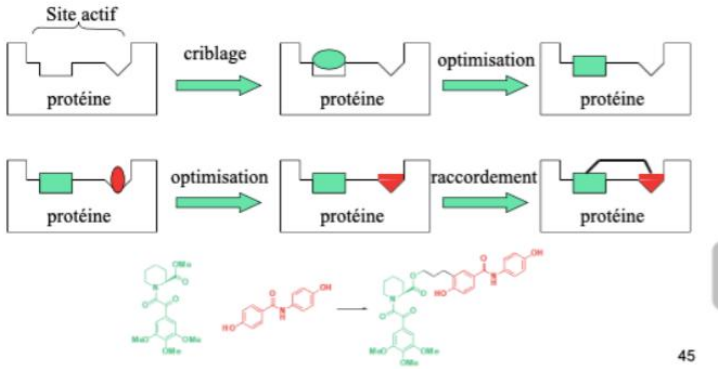
On peut aussi comparer par modélisation moléculaire les structures chimiques des molécules criblées expérimentalement **en fonction de leur activité pharmacologique**. Cette comparaison se fait en superposant les structures chimiques des molécules criblées afin **d'étudier les caractères structuraux commun relié a leur propriété pharmacologique** ; c'est le **« matching ».**

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

➢ Conception par RMN

La RMN est une méthode analytique**.** Les spectres sont très complexes ; il y a beaucoup de pics car les protéines ciblées sont très grosses. On va radiomarquer les protéines à l'azote 15 au niveau de la liaison peptidique, puis on fait des spectres 2D.

Comment fait-on pour découvrir une petite molécule qui puisse interagir avec la protéine qu'on a analysé ?



➔ on va prendre un fragment moléculaire (l'ovale sur le schéma), on va le mettre en présence de la protéine, et on va faire le spectre RMN de l'ensemble. Donc si on a une interaction entre la petite molécule et la protéine, certains pics vont changer de position dans le spectre.

➔ On va regarder ce qui a changé et on va pouvoir déterminer quels AA vont interagir avec notre fragment. On va ainsi pouvoir optimiser le fragment en ajoutant/modifiant des groupements pour créer des interactions supplémentaires, pour « qu'elle s'emboite parfaitement ».

➔ On fait la même chose pour différents sites de la protéine (le petit triangle), sinon il n'y aura pas d'activité pharmacologique

➔ On raccorde entre eux les différents fragments moléculaires pour obtenir une unique molécule qui interagit parfaitement avec la cible !

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

C. Isolement et purification d'une molécule tête de série :

Étape indispensable lorsque celle-ci est présente dans un mélange de divers composés provenant d'une source naturelle ou d'une synthèse combinatoire.

La facilité d'isolement et de purification dépend ;

- De la structure
- De la stabilité
- De la qualité du composé

La technique de choix utilisée est la chromatographie.

D. Etablissement de la structure d'un composé :

Parmi les techniques les plus performantes il y a :

➢ Cristallographie par RX

Technique rare et précise qui nécessite un échantillon de substance en grande quantité et sous forme cristalline.

➢ Spectroscopie par RMN

Elle peut être réalisée sur n'importe quel type de composé (solide, liquide, huile) et sur des quantités de substances plus faible.

➢ Spectrométrie de masse

Mieux adaptée à de très petite quantité**.** L'analyse se fait par fragmentation moléculaire caractéristique des fonctions chimiques de la molécule. Les fragments obtenus sont séparés par chromatographie en phase gazeuse en fonction de leur rapport masse-charge

➢ Synthèse totale

Comparaison des propriétés physico-chimiques avec la molécule originale. Si une seule de leur propriété physicochimique est différente alors les molécules ont une structure chimique différente ; Si ce n'est pas le cas, toutes ces caractéristiques communes permettent de valider la structure préalablement identifiée.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

3. Etape 3 : Optimisation

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

A. Modification chimiques de la molécule active :

On veut :

- Accroitre l'activité pharmacologique de la cible étudiée
- Réduire les interactions avec les autres cibles de l'organisme
- Améliorer les propriétés pharmacocinétiques (ADME = Absorption, distribution, Métabolisme, Elimination)
- Diminuer la toxicité

B. Méthodologie :

1. **Simplification de la molécule tête de série** afin de la rendre plus facilement modifiable en synthèse organique tout en conservant les fragments moléculaire qui lui confère toutes les propriétés pour lesquelles elle a été sélectionnée.
2. A chaque modification structurale les propriétés pharmacologiques ou pharmacocinétiques seront évaluées afin de quantifier leur impact.
3. **Relations structure activité** RSA seront étudiées pour comprendre quelles sont **les propriétés structurales et physico-chimiques** qui ont permis d'obtenir le résultat attendu.

C. Objectifs :

L'objectif, c'est de définir les pharmacophores : c'est-à -dire les fonctions chimiques de la molécule qui vont être responsables de l'activité pharmacologique et des propriétés pharmacocinétiques.

D. Conditions :

L'activité est définir au niveau de :

➔ L'organisme entier : le pharmacochimiste aura de nombreuses informations du point de vue pharmacocinétiques alors que les résultats seront peu significatifs vis-à-vis de l'activité intrinsèque.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

➔ 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 : > 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

E. Outils :

On va établir la RSA. Pour cela on va définir les pharmacophores :

➔ A partir de la structure 3D de la cible lorsqu'elle est connue
➔ En comparant des molécules criblées (par matching)

F. Pharmacophore / activité intrinsèque

Les caractéristiques des pharmacophores déterminent l'activité intrinsèque de la petite molécule :

- Les interactions avec une cible sont définies par les fonctions chimiques de la molécule
- Si elle se trouve dans une chaine aliphatique ou dans un cycle ça change les propriétés de la fonction chimique
- La géométrie et position par rapport à d'autres groupements fonctionnels
- La répartition électronique

Tous ces caractères sont liés par liaisons faibles à la cible ; plus on a d'interactions avec la cible, meilleure sera l'activité intrinsèque. Toutes modifications des pharmacophores modifient l'activité pharmacologique. Cependant toutes modifications externes modulent l'activité.

G. Pharmacophore / pharmacocinétique :

Les caractéristiques physico-chimiques ayant le plus d'impact sur

- L'aptitude d'une molécule à atteindre sa cible
- A traverser les membranes cellulaires
- A absorber/ distribuer/métaboliser/éliminer

Sont :

- La balance hydrophilie/hydrophobie

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

- Le caractère acido-basique

Par exemple : les groupements CF3, F, Cl, CH3, qui ont un caractère hydrophobe vont augmenter globalement

H. Les modulations chimiques :

Méthodologie :

- Synthèse de dérivés proches de molécules actives, naturelles ou synthétiques
- Evaluation de l'activité pharmacologique, des propriétés PK et/ou de la toxicité à chaque modification
- Etude de RSA

Modulation chimique :

- 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 à la morphine :

Molécule d'origine naturelle très complexe. Les différents groupements moléculaires ont des impacts différents sur l'activité de la molécule. Les pharmacophores représentent la structure minimale nécessaire pour avoir l'effet pharmacologique. Le problème de la morphine c'est qu'elle rend dépendante, on cherche à la modifier pour trouver une molécule qui n'induit pas de dépendance physique.

On sait d'ailleurs que cette dépendance est dû à la flexibilitéd'un cycle qui agit sur certains récepteurs qui joue sur la dépendance. En pontant le cycle, l'interaction avec

ces récepteurs de la dépendance est largement réduite, et le risque de toxicomanie est beaucoup plus faible

→ La molécule reste efficace pour l'aspect analgésique, et on a réduit la problématique de dépendance par modulation chimique.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Conclusion :

La recherche et le développement de médicaments c'est :

- o Tester l'affinité avec la cible
- o Tester la sélectivité
- o Tester la biodisponibilité
- o Tester la toxicité du produit et de ses métabolites
- o Mettre au point la synthèse industrielle

Le temps de développement : 10-15 ans

J'espère que cette fiche vous a plus ! Je vous souhaite un grand courage, le début c'est le plus difficile mais vous allez voir, une fois les cours bien compris, il s'enregistre tout seul !! Ce sont des notions que vous allez voir et revoir en biochimie et en pharmacologie, donc ne stressez pas tout de suite à ne pas arriver à tout comprendre !! N'hésitez pas à poser des questions sur le forum, quelles quelles soient on est là pour vous aider, n'ayez pas honte ou peur de nous, on ne mord pas !!

Je vous fais des gros bisous de la Team Tutorat <3

~ Champ's

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.