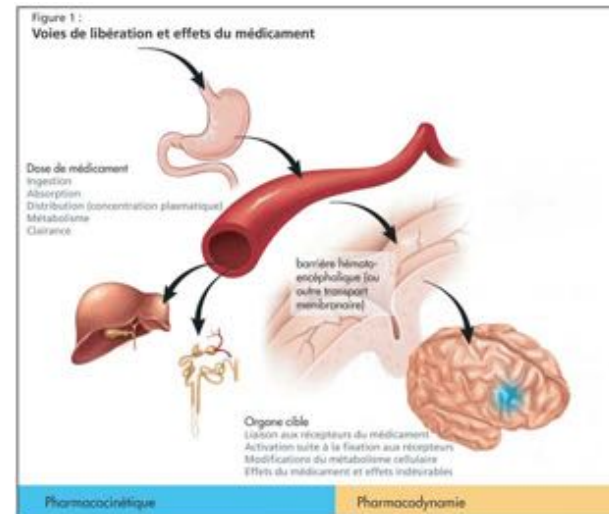
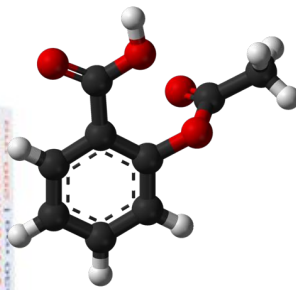


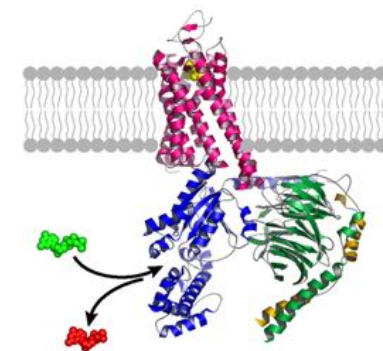
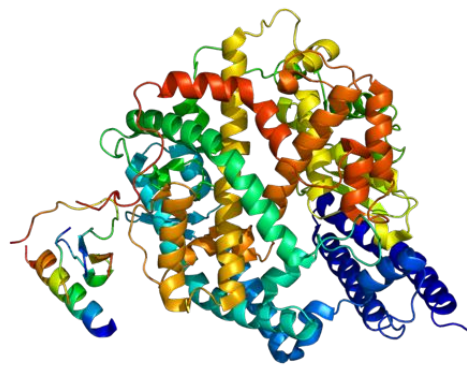
INTRODUCTION AUX SCIENCES BIOPHARMACEUTIQUES

BPS 2510





Chap.2 : Les médicaments et leurs cibles



Les médicaments

- **La chimie médicinale** a pour but de concevoir et de synthétiser des agents pharmaceutiques ayant un effet biologique sur un système vivant (en général le corps humain).
- Ces agents pharmaceutiques sont appelés **médicaments**.
- Mais qu'est-ce qui différencie les médicaments des drogues?



Les médicaments et les drogues

- **Une drogue** est considérée comme un agent bioactif néfaste pour le corps humain contrairement à un médicament.
- Mais la frontière entre ce qui est un médicament et ce qui est une drogue n'est pas si clair que ça.
- Si on considère les médicaments comme des agents sans toxicité et sans effets secondaires, aucun médicament commercial ne pourrait être nommé « médicament ».
ex. : morphine, barbituriques



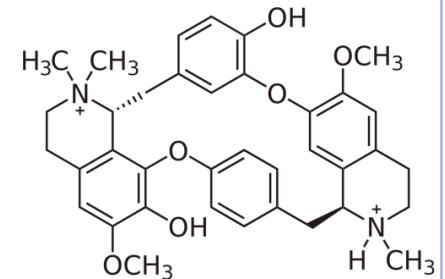
Les médicaments et les drogues

- Certains agents actifs considérés comme des « drogues » peuvent aussi présenter des propriétés médicinales intéressantes.
ex. : héroïne ou diamorphine en milieu hospitalier
- *Que ce soit un médicament ou une drogue, on a affaire à un agent bioactif qui possède de bons et mauvais effets sur le corps.* (plus les mauvais effets sont importants, plus l'agent sera considéré comme une drogue)
- Mais il existe des agents bioactifs qu'on aurait du mal à classer dans la catégorie médicament ou drogue.
ex. : caféine, nicotine, alcool.



Les médicaments et les drogues

- Certains poisons peuvent être utilisés comme agent thérapeutique. (ex. : arsenic, curare)



- À une certaine dose des agents thérapeutiques peuvent devenir des poisons. (ex. : morphine)
- Pour évaluer la **dangerosité d'un agent bioactif**, on a établi une échelle appelé **indice thérapeutique**.

$$\text{Indice thérapeutique (I.T)} = \frac{\text{Effets bénéfiques à petites doses}}{\text{Effets dangereux à hautes doses}}$$

Indice thérapeutique

- **L'indice thérapeutique** compare la dose nécessaire pour produire un effet toxique sur 50% des patients avec la dose nécessaire pour avoir les effets thérapeutiques maximaux sur 50% des patients.
- Plus l'indice est grand, plus le caractère bénéfique de l'agent actif est important par rapport à son caractère toxique.

ex. :



VS



Agent actif et toxicité

- Tout agent bioactif présente donc une certaine toxicité.
- C'est le rapport entre effets bénéfiques et toxicité qui importe le plus.
- Même des composés qui semblent innocents peuvent montrer un certain niveau de toxicité.
ex. : soda, brocoli, chou fleur, arachides,...



=



=



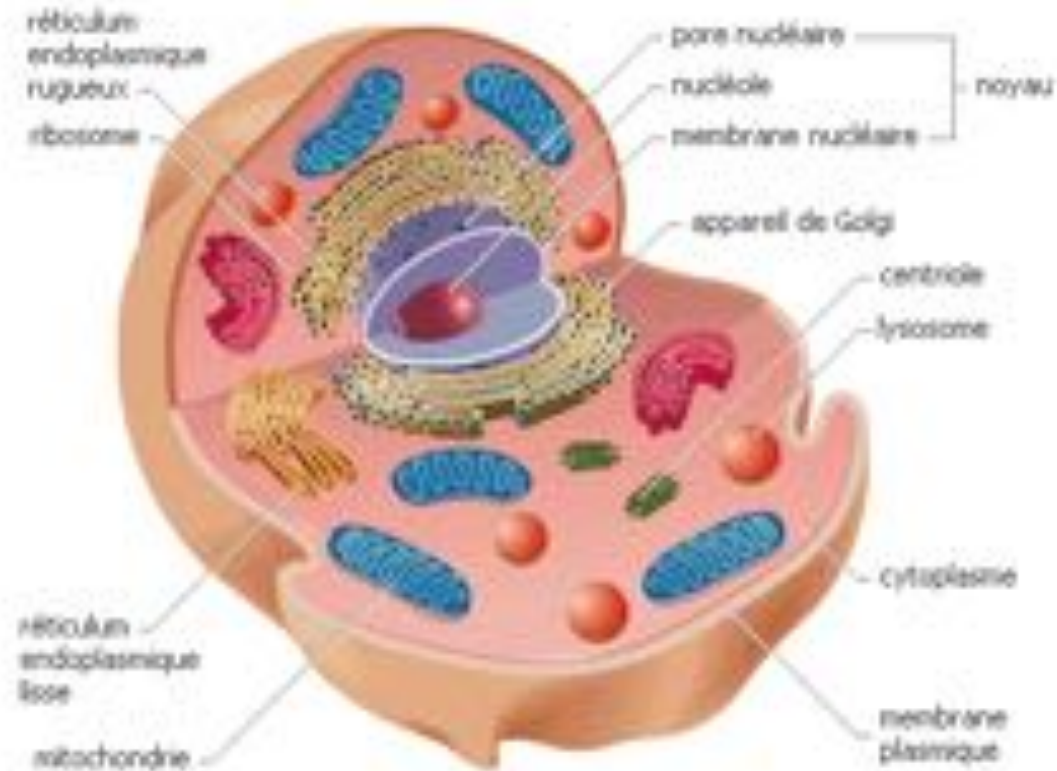
Agent actif et toxicité

- Tout médicament est toxique mais cette toxicité est dirigée vers les cellules qui posent problème → toxicité sélective.
- De nombreux médicaments sont des **agents antibactériens, antifongiques, antiprotozoaires** qui montrent une toxicité vis-à-vis des cellules microbiennes et pas mammifères.
- Il existe des **agents anticancéreux** qui ciblent les cellules cancéreuses et pas les cellules saines.
- Les médicaments **antiviraux** seront toxiques pour les virus.



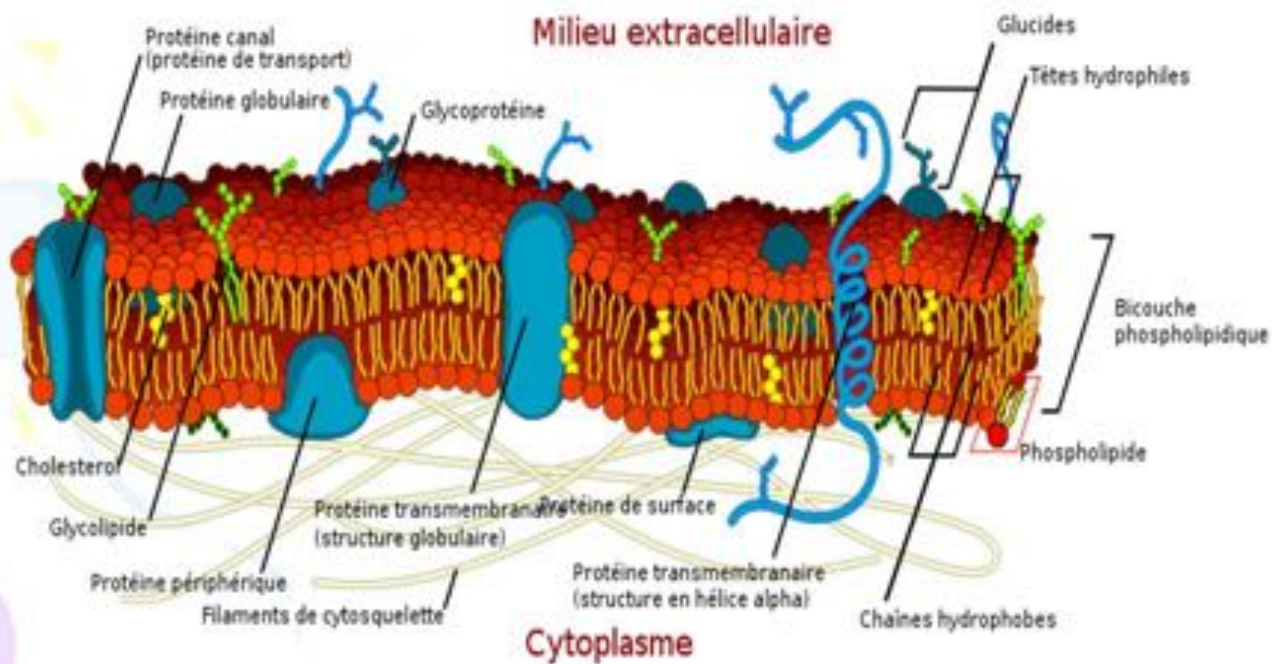
La cellule

- **Les cellules** sont les constituants essentiels de la vie. Il est donc normal que tout **agent bioactif agit à leur niveau.**

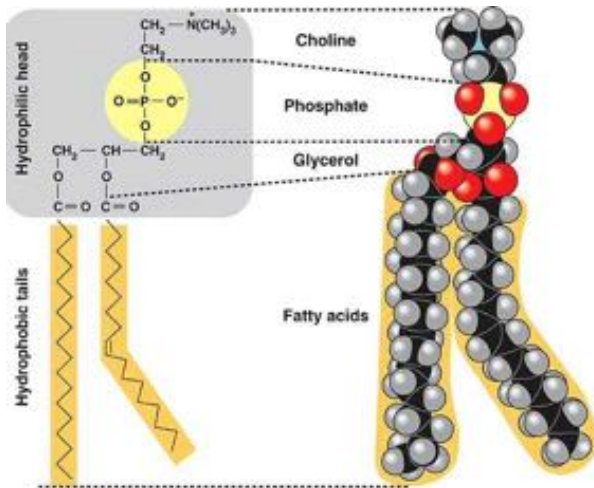


La membrane cellulaire

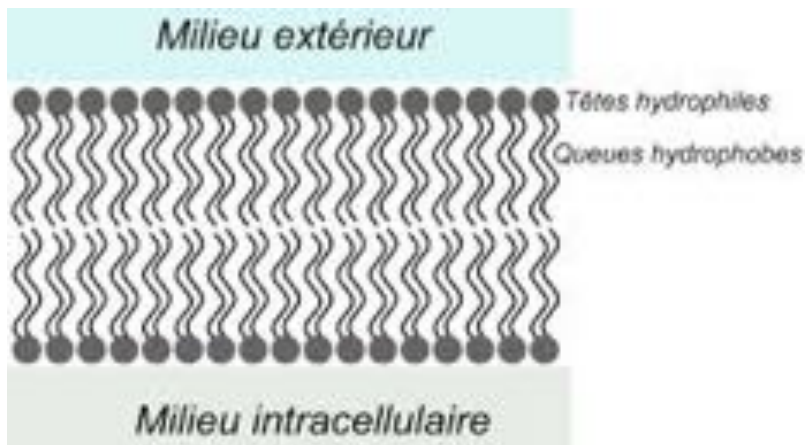
La membrane plasmique



La membrane cellulaire



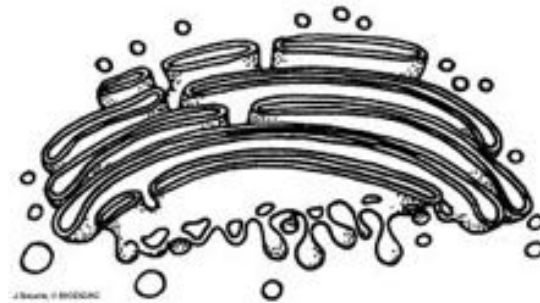
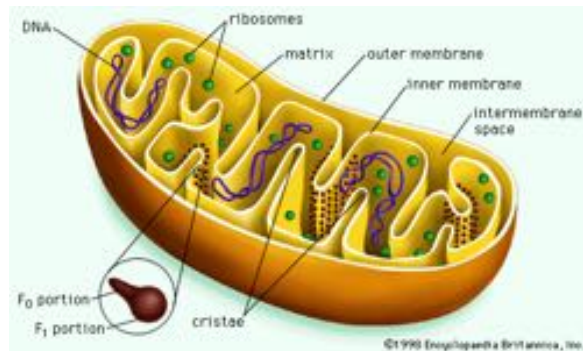
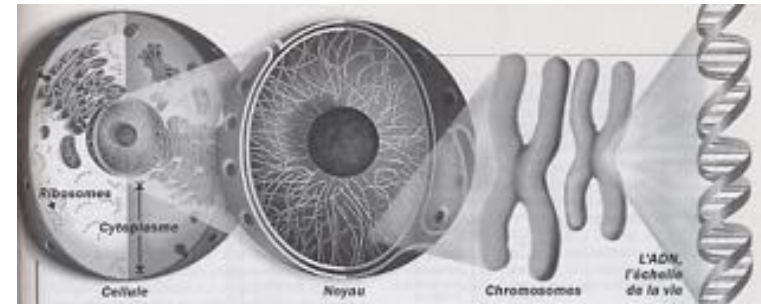
- La membrane cellulaire est constituée de rangées ordonnées de phosphoglycérines (ex. : lécithine)



- La membrane cellulaire est formée d'une bi-couche de phosphoglycérines.

Cellule et agent thérapeutique

- Autres parties d'intérêt de la cellule :
 - le noyau
 - mitochondries
 - appareil de Golgi



- Chaque médicament agira sur des cibles moléculaires spécifiques situé à des endroits différents de la cellule.

Cellule du point de vue moléculaire

- Les agents thérapeutiques agissent au niveau moléculaire
→ interaction molécule-molécule.
- Et les molécules les plus ciblées lors de la conceptualisation d'un médicament sont **les** protéines (enzymes, récepteurs, protéines de transport) et **les** acides nucléiques (ADN et ARN).
- Les protéines et les acides nucléiques sont qualifiés de macromolécules. Leur masse molaire est en général de plusieurs milliers de g/mol.
- En comparaison les agents thérapeutiques font quelques centaines de g/mol.

Liaisons d'encrage

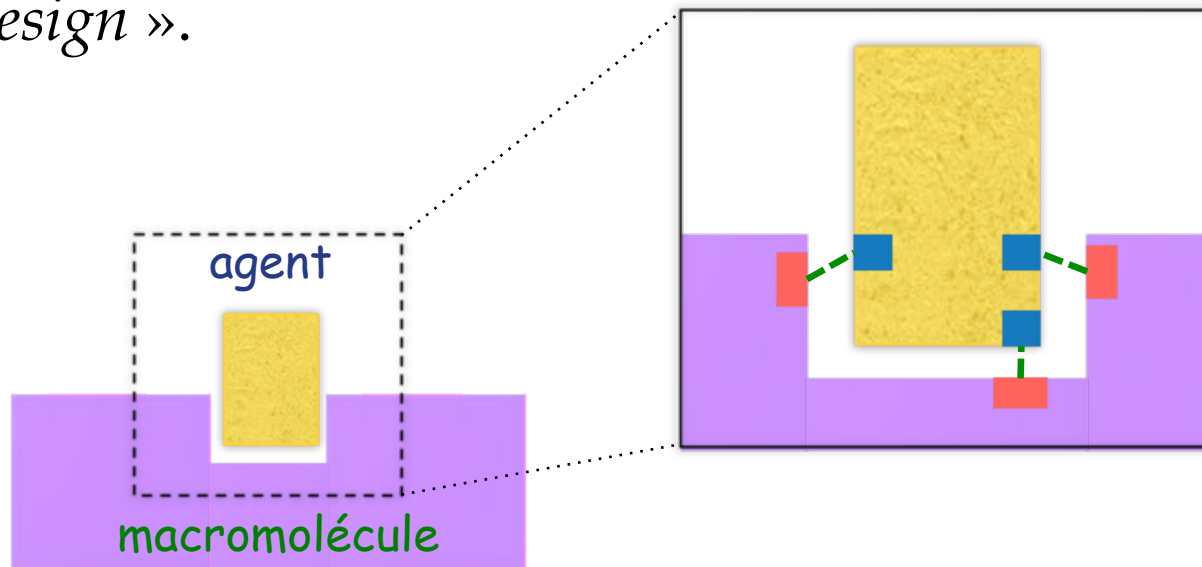
- La plus part des liaisons qui interviennent entre un agent et une macromolécules sont des **liaisons intermoléculaires**.
- Les liaisons intermoléculaires sont beaucoup plus faible (~ 4 et 45 kJ/mol) en énergie que les liaisons covalentes (~ 200 à 400 kJ/mol) → **équilibre dynamique** entre agent lié et non lié à la macromolécule.



- L'agent restera d'autant plus lié à la macromolécule que le nombre de liaisons intermoléculaires est important → efficacité plus grande.

Groupes permettant l'encrage

- Il est important que l'agent thérapeutique se fixe et reste le plus longtemps sur la macromolécule cible pour agir et être le plus efficace.
- Un agent thérapeutique doit donc posséder des groupes permettant ces interactions avec la macromolécule cible → « design ».



Groupes permettant l'encrage

- La façon dont un agent interagit avec une macromolécule pour donner un effet thérapeutique est appelé la pharmacodynamique.
- *Rappel* : Les différentes parties d'un agent thérapeutique doivent interagir avec la macromolécule à travers des **liaisons** souvent **intermoléculaires**.
- Ces liaisons sont :
 -
 -
 -
 -
 -
 -

Forces de Van der Waals

- Les forces intermoléculaires qui régissent la cohésion de la matière condensée sont appelées **forces de Van der Waals**.
- Elles sont sous trois formes :
 - interactions (ou forces) dipôle-dipôle
 - Forces de Keesom
 - interactions (ou forces) dipôle-dipôle induit
 - Forces de London
 - interactions (ou forces) de dispersion ou interactions dipôle instantané-dipôle induit
 - Forces de Debye

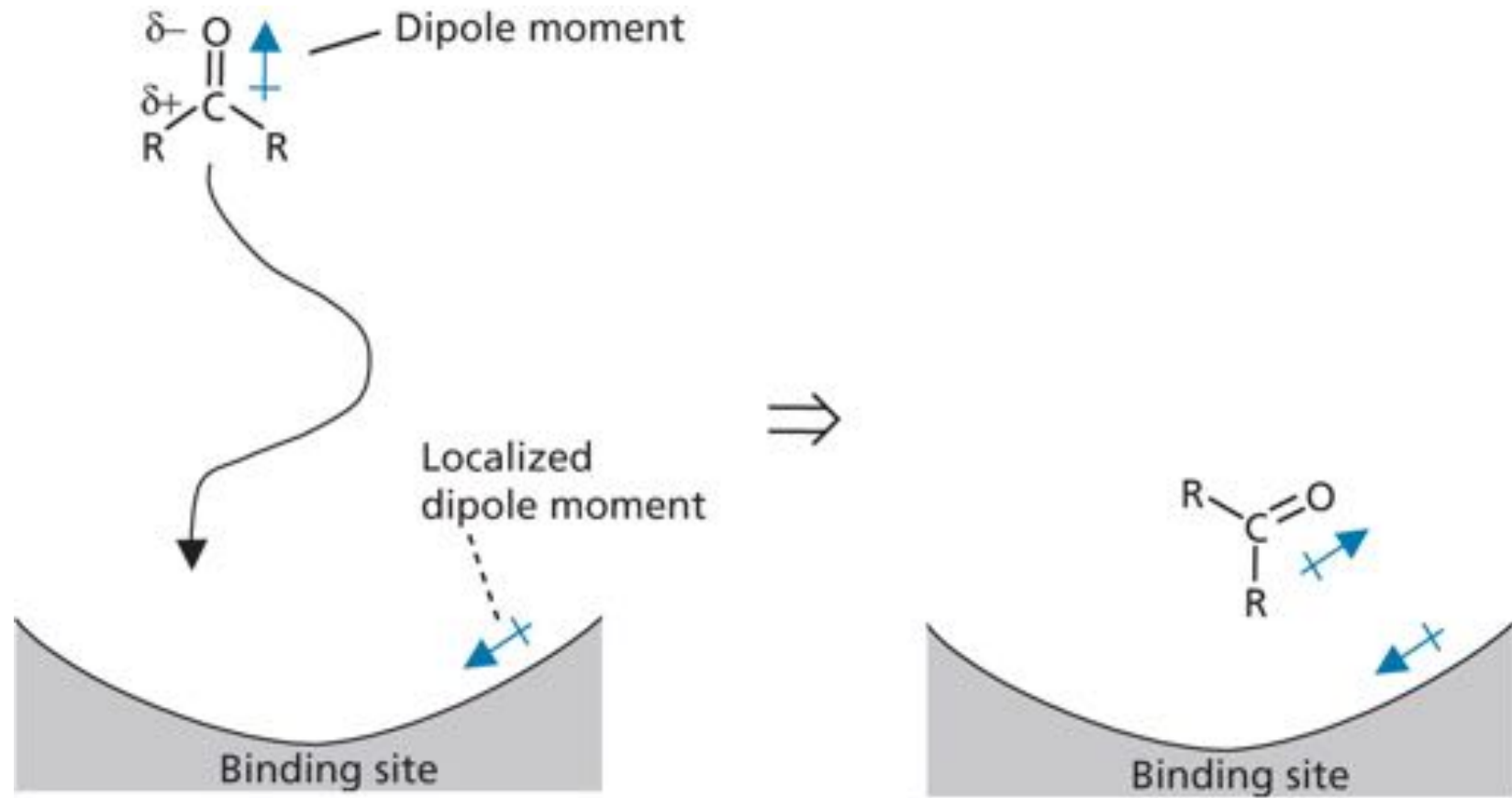
Forces de Keesom

- Les forces dipôle-dipôle ou force de Keesom sont les forces qui agissent entre des molécules polaires.
- Rappel : une molécule polaire est une molécule possédant un moment dipolaire permanent

- *Plus le moment dipolaire est élevé, plus la force de Keesom est importante.*

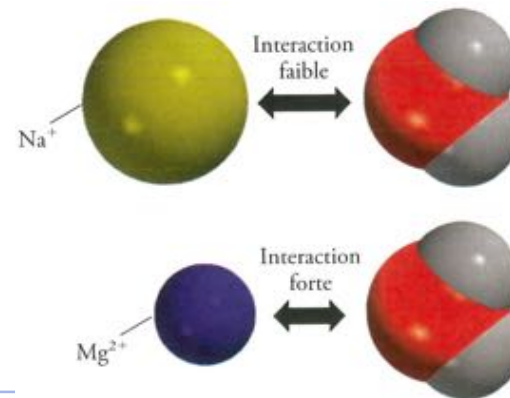
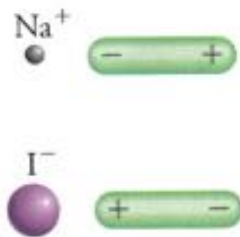


Forces de Keesom

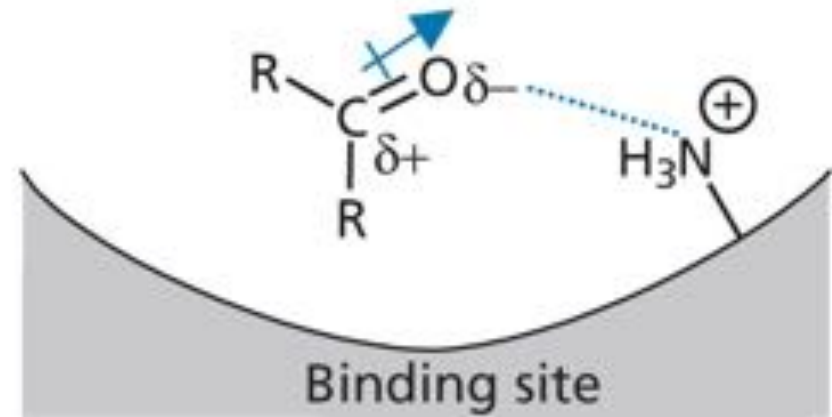
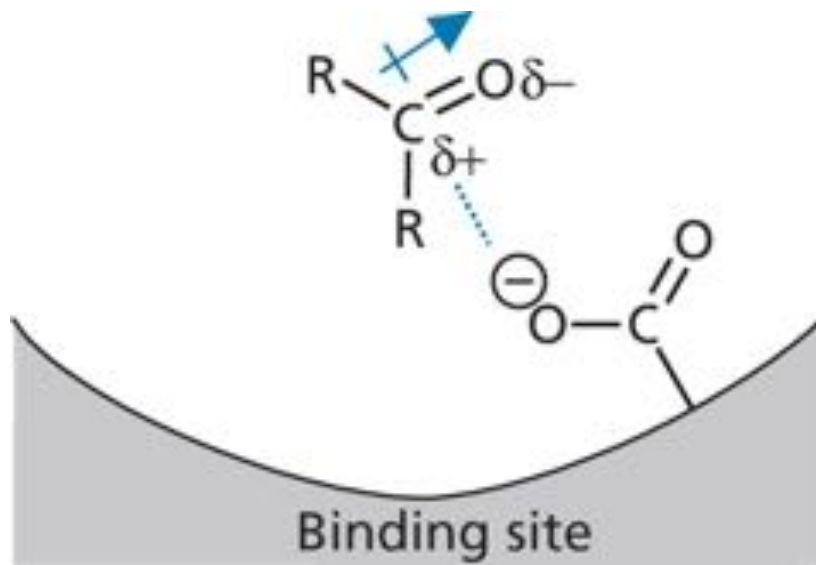


Forces ion-dipôle

- **Les forces ion-dipôle** sont les forces qui s'exercent entre un ion (cation ou anion) et une molécule polaire.
- *Ces forces varient en fonction de la charge et de la taille de l'ion (densité de charge) ainsi que le moment dipolaire et la taille de la molécule polaire.*
- Plus l'ion est petit, plus sa densité de charge est grande → plus l'interaction ion-dipôle est grande.
- Les interactions cation-dipôle sont donc plus fortes que les interactions anion-dipôle en général.

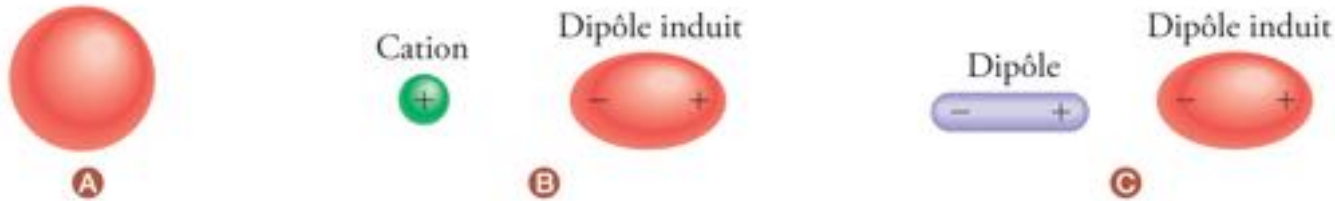


Forces ion-dipôle



Forces de Debye

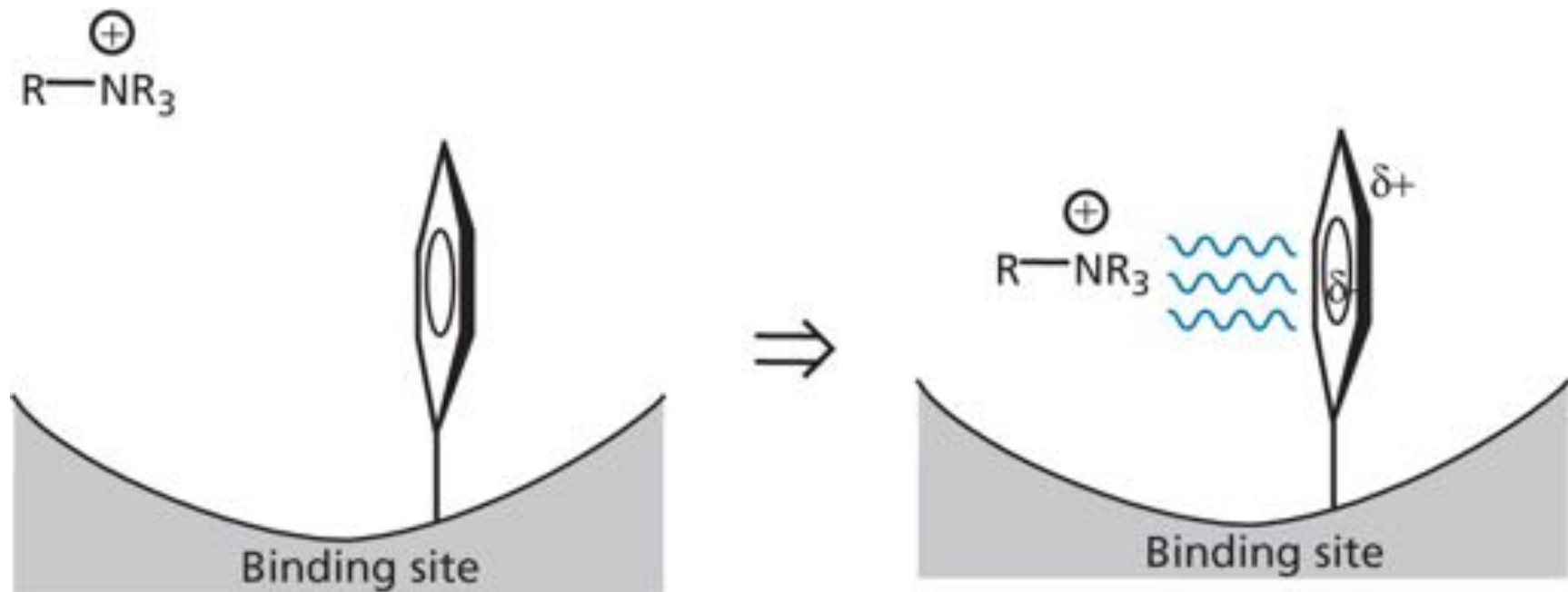
- **Les forces de Debye** sont les forces qui s'exercent **entre un dipôle et un dipôle induit**.
- Si on place une molécule polaire ou ion près d'une molécule non polaire, le nuage électronique de cette molécule va se déformer par la force qu'exerce la molécule polaire ou l'ion.



Chimie générale – © 2009 Chenelière Éducation inc.

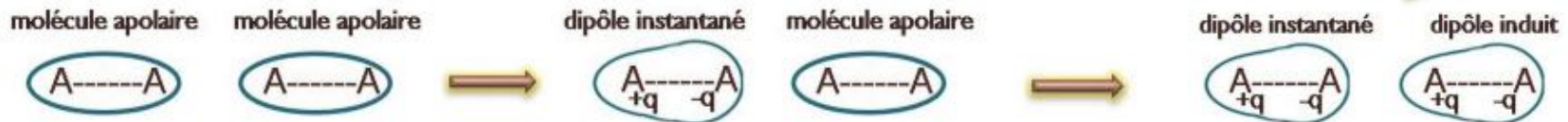
- *Il y a séparation des charges positives et négatives dans le nuage électronique de la molécule non polaire qui entraîne la formation d'un dipôle → **dipôle induit**.*

Forces de Debye



Forces de London

- *L'apparition d'un dipôle instantané peut entraîner l'apparition de dipôle induit dans les autres molécules.*

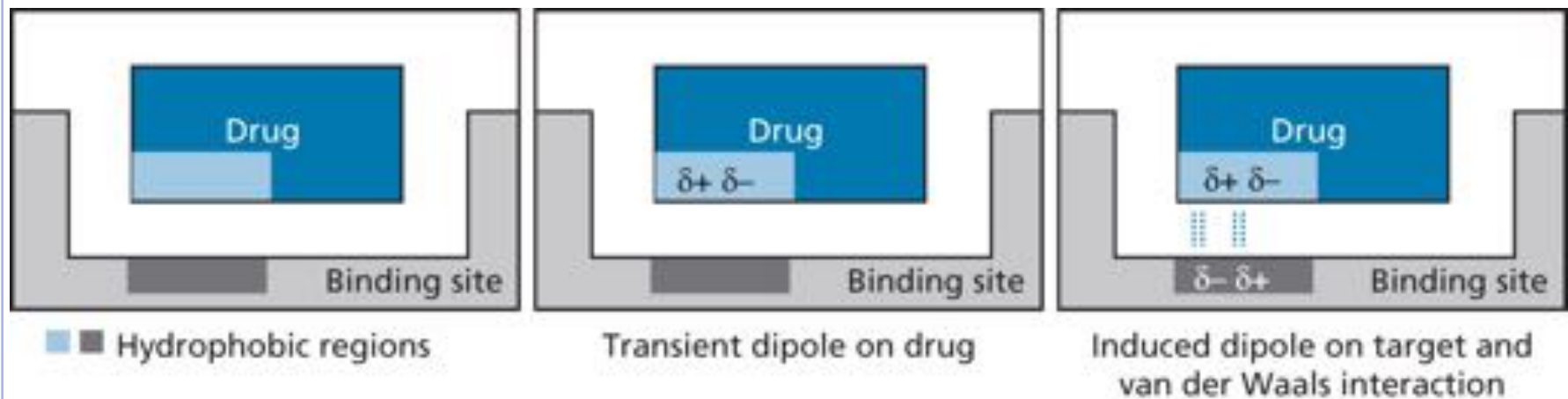


- L'apparition de dipôles induits entraîne une interaction entre les différentes molécules → **forces de dispersion.**
- *Les forces de dispersion sont les forces qui résultent de dipôles temporaires induits dans un atome ou une molécule.*

Forces de London

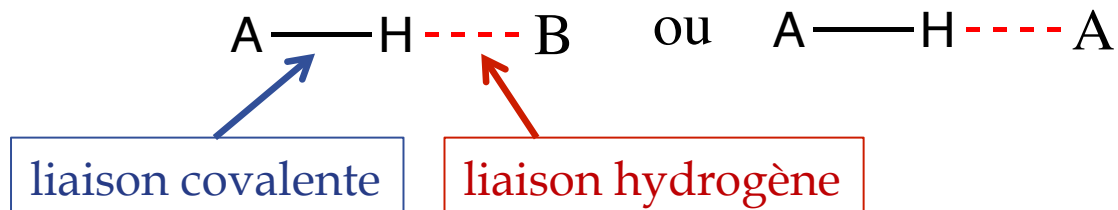
- Les forces de London sont **directement proportionnelles** à la taille de l'atome ou de la molécule.
- Les forces de London **augmentent** généralement avec la **masse molaire** pour des composés similaires.
- La forme moléculaire (**surface de contact**) constitue un autre facteur qui influe sur l'intensité des forces de London. *Plus une molécule est linéaire, plus grandes sont les forces de dispersion.*

Forces de London



Ponts hydrogènes

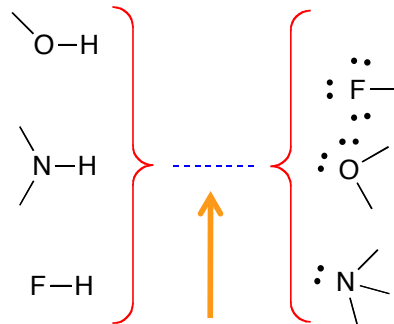
- *Les liaisons hydrogène sont un type spécial de force dipôle-dipôle entre l'atome d'hydrogène participant déjà à une liaison polaire (H lié à N, O ou F) et un atome électronégatif O, N ou F.*



- A et B sont N, O ou F
- A – H est une molécule ou partie de molécule
→ donneur de ponts H (HBD)
- B est une partie d'une autre molécule
→ accepteur de ponts H (HBA)

Ponts hydrogènes

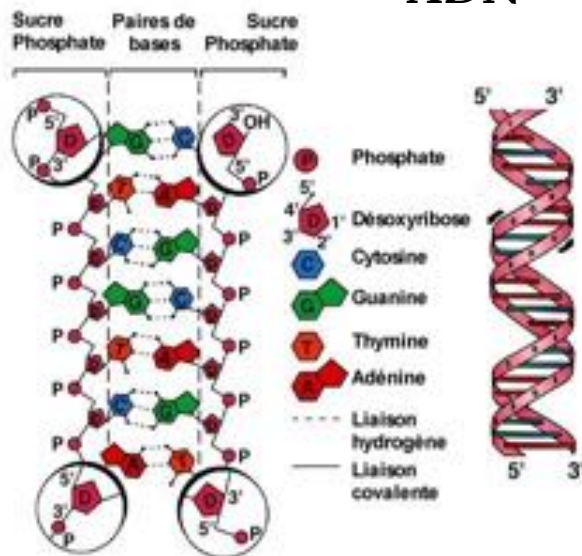
donneurs de pont H
(HBD)



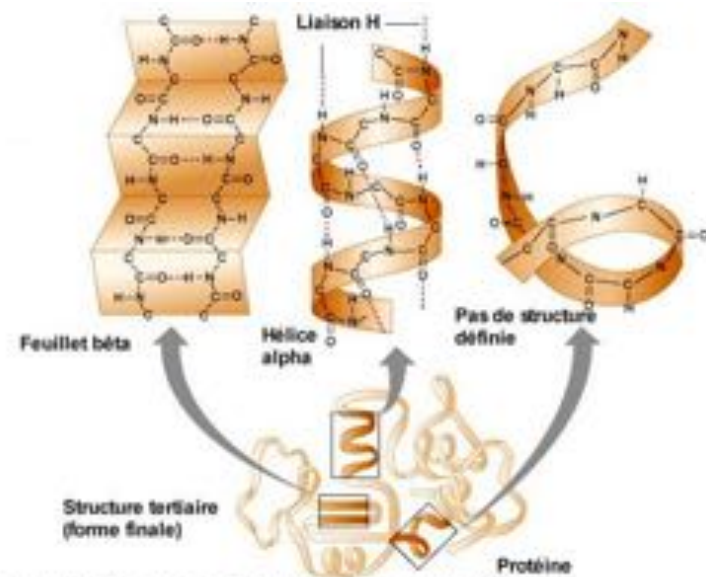
liaison
hydrogène

accepteurs de pont H
(HBA)

ADN



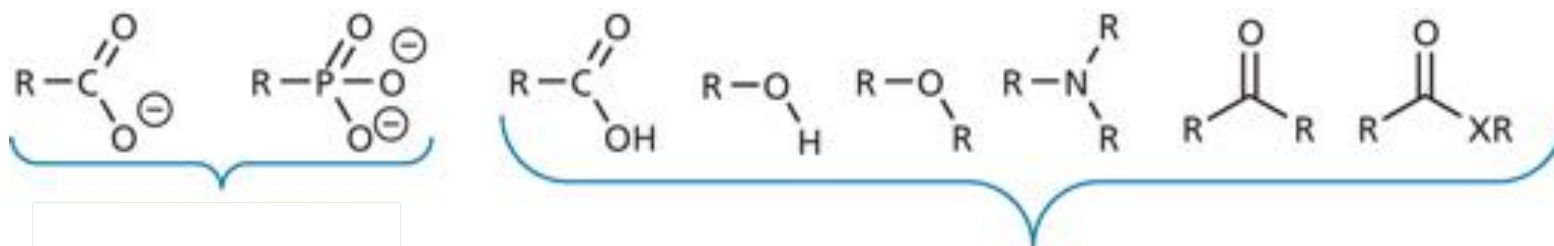
Protéine



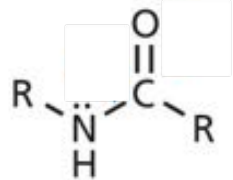
Ponts hydrogènes



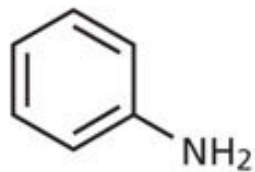
Ponts hydrogènes



Tertiary amine



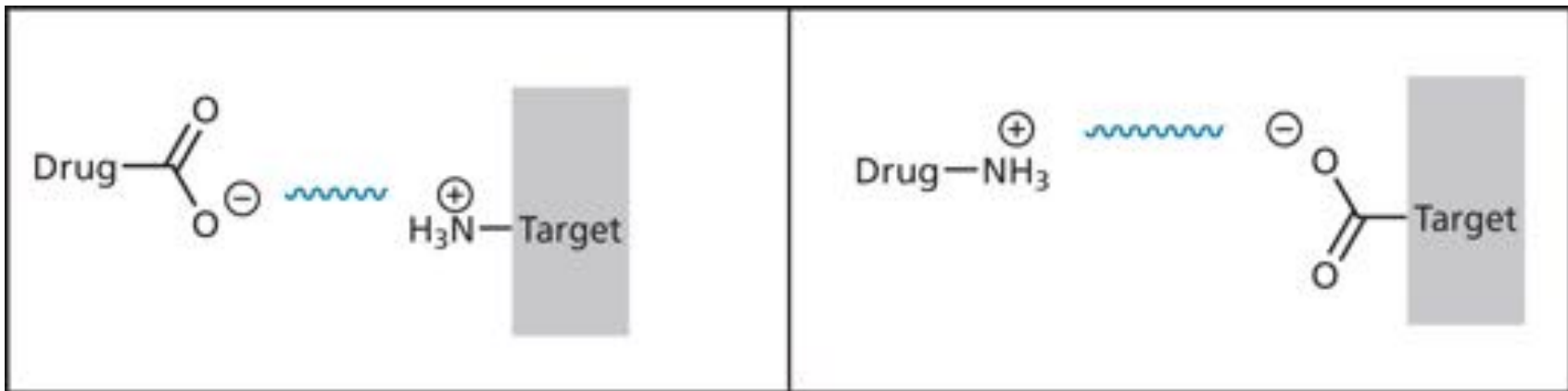
Amide



Aniline

Liaisons ioniques

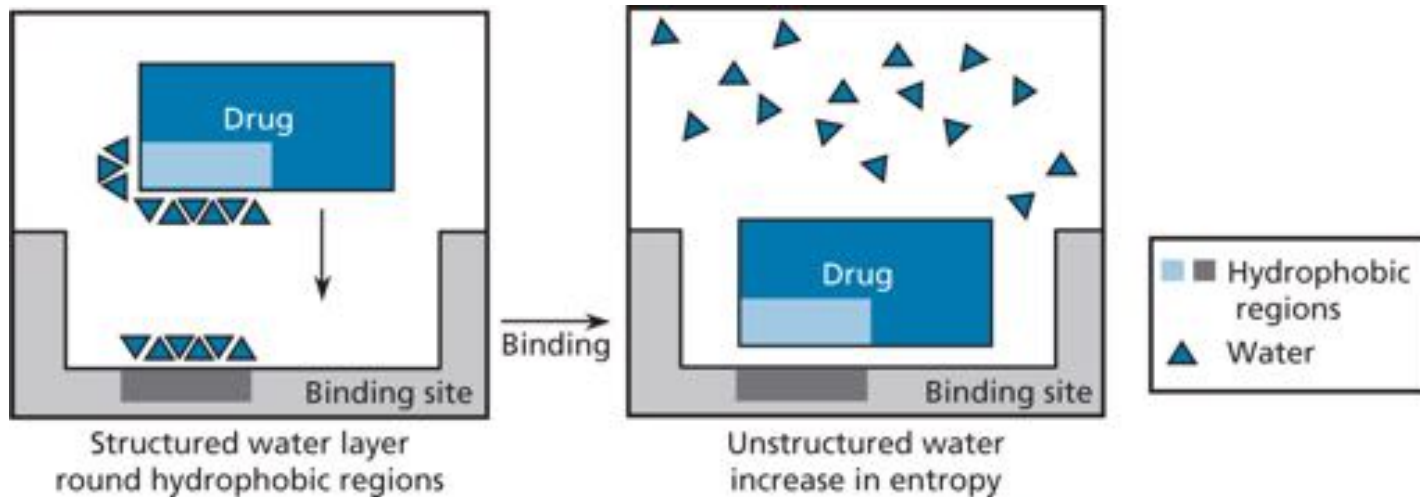
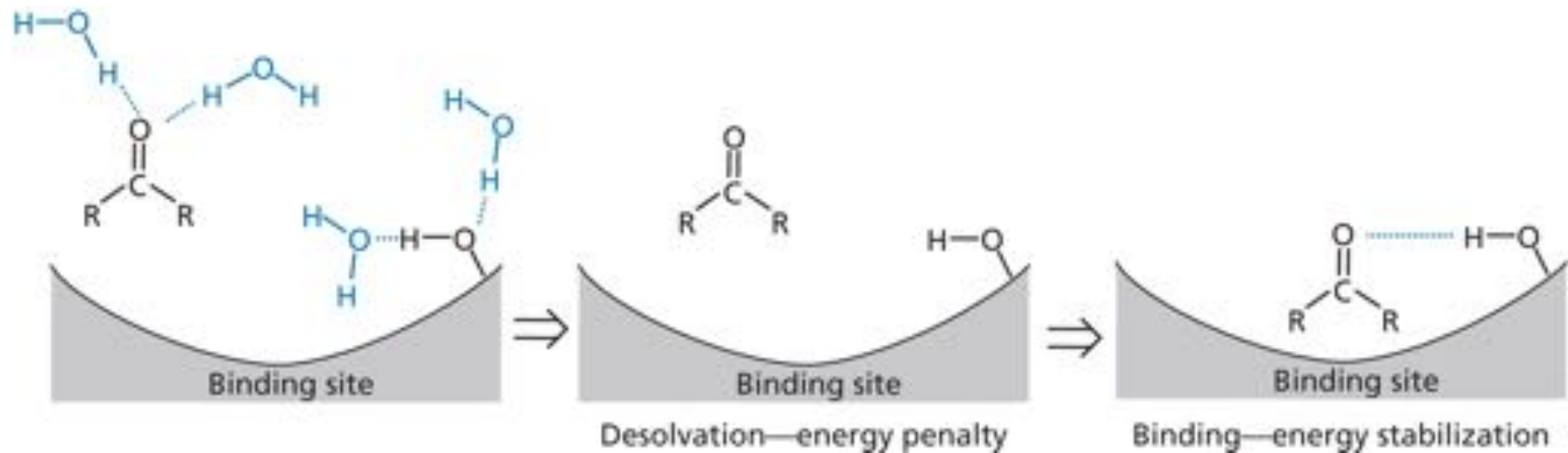
- **Une liaison ionique** est une liaison intermoléculaire entre un cation (charge positive) et un anion (charge négative)
- C'est l'interaction intermoléculaire la plus forte (~20-40 kJ/mol)
- Une liaison ionique est d'autant plus forte que:
 - la distance entre les 2 charges est petite (loi de Coulomb)
 - l'environnement est hydrophobe



Eau et interactions hydrophobes

- Un agent thérapeutique doit *agir in vivo* donc dans un milieu aqueux.
- L'eau peut être la source de différents problèmes :
 - solubilité de l'agent thérapeutique ;
 - accessibilité à la macromolécule qui est solvatée.
- Les macromolécules sont très stables sous forme solvatées.
- Pour favoriser l'interaction agent-macromolécule par rapport à la solvataion :
 - rendre l'agent moins soluble en remplaçant un groupe hydrophile par un groupe hydrophobe.
 - favoriser les interactions hydrophobes.

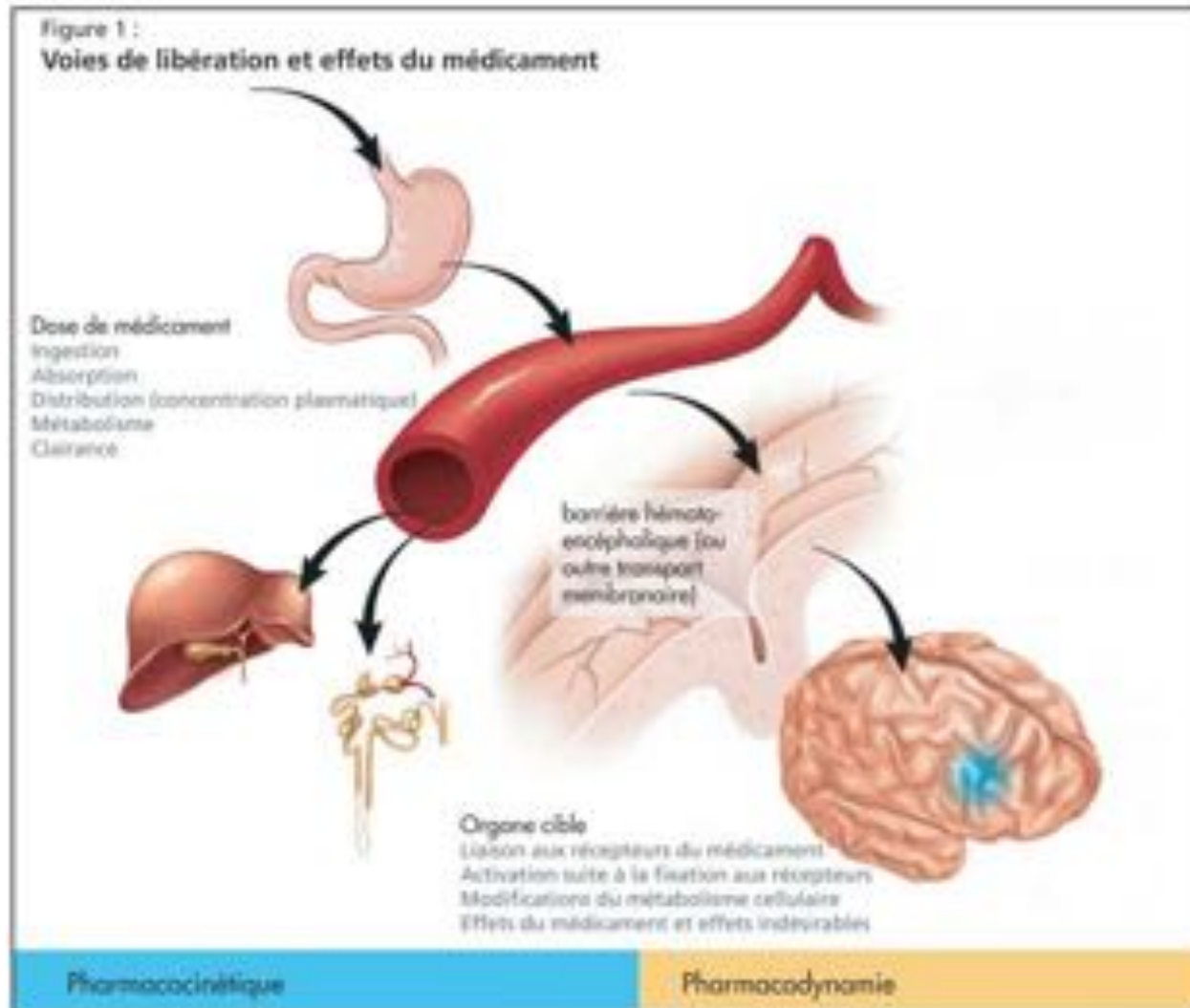
Eau et interactions hydrophobes



Pharmacocinétique

- Une des premières étapes dans le développement d'un agent thérapeutique c'est de comprendre comment il se lie à la cible et produit son effet → pharmacodynamique.
- Mais ça ne fait pas de lui un médicament. En plus de se lier à la cible, il faut qu'il arrive à cette cible → pharmacocinétique.
- De nombreux obstacles peuvent se dresser entre l'agent et la cible.
ex. : acidité de l'estomac, enzymes du foie, les acides gras des tissus,...

Pharmacocinétique vs Pharmacodynamie



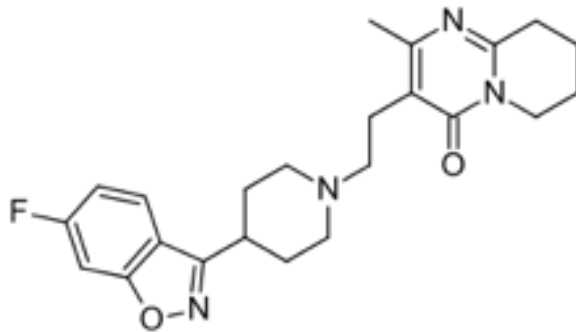
Pharmacocinétique

- **La pharmacocinétique (ADME)** est l'étude de la manière dont est Absorbé, Distribué, Métabolisé et Éliminé un agent thérapeutique.
- On peut décrire *la pharmacocinétique* comme « ce que le corps fait sur l'agent » tandis que *la pharmacodynamie* est « ce que fait l'agent sur le corps ».
- La modification du design d'un agent peut améliorer sa pharmacocinétique (synthèse) mais sa formulation et son administration sont aussi importantes.
ex. : médicament sous forme de gélule.

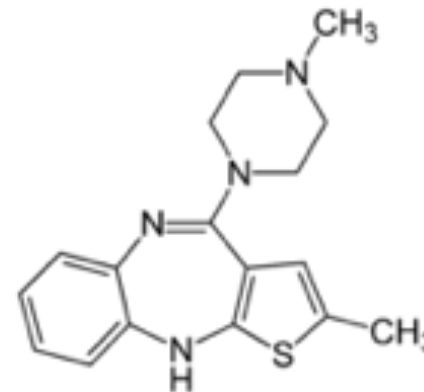


Classification des agents thérapeutiques

- Il existe de nombreuses manières de classer les agents thérapeutiques, mais en général on se base sur 4 types de regroupements :
- 1- Par effet pharmacologique (analgésiques, anti-psychotiques, antibiotiques,...)
ex. : anti-psychotiques



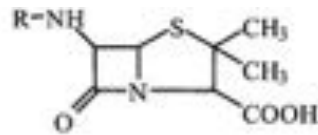
Rispéridone (Risperdal)



Olanzapine

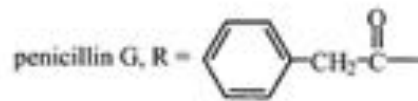
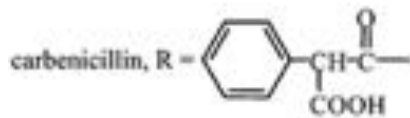
Classification des agents thérapeutiques

- 2- Par structure chimique (ex. : les pénicillines, les barbituriques, les opiacés, les stéroïdes,...)

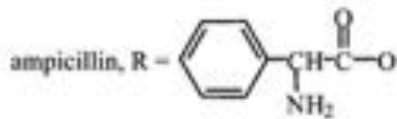


Where R =

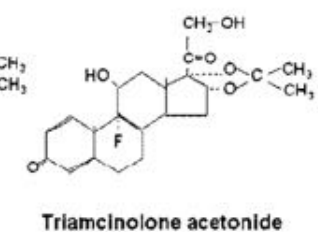
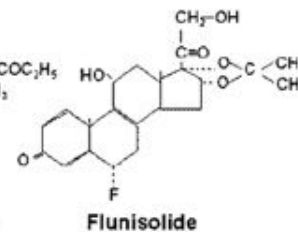
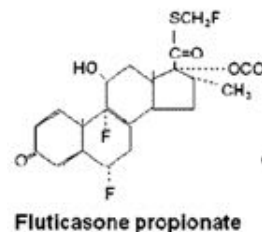
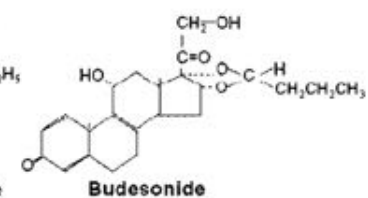
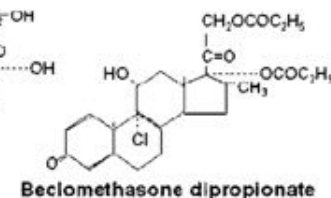
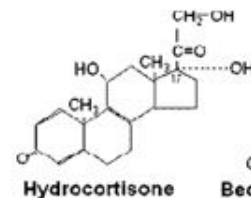
6-aminopenicillanic acid, R = H



← Pénicillines

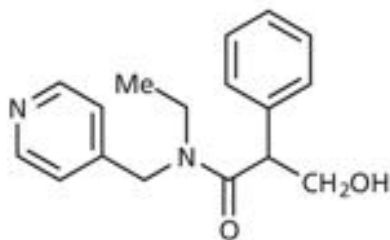


stéroïdes →

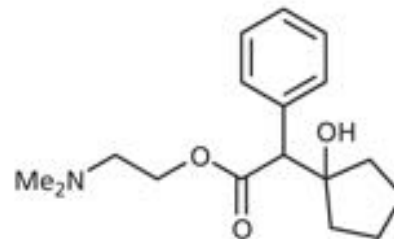


Classification des agents thérapeutiques

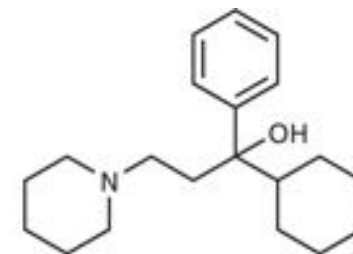
- **3- Par le métabolisme ciblé** (ex. : système adrénergique, système cholinergique)



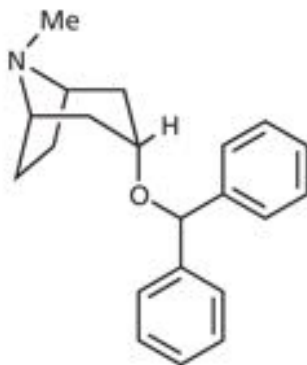
Tropicamide



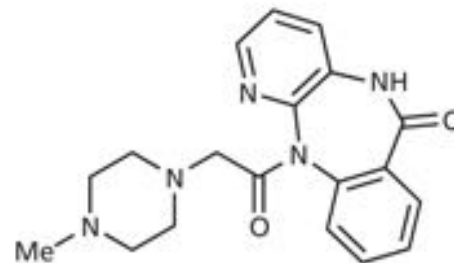
Cyclopentolate



Trihexyphenidyl



Benztropine



Pirenzepine

Antagonistes cholinergiques

Classification des agents thérapeutiques

- 4- Par la macromolécule ciblée (ex. : inhibiteurs d'enzyme, de récepteur,...)
ex. : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

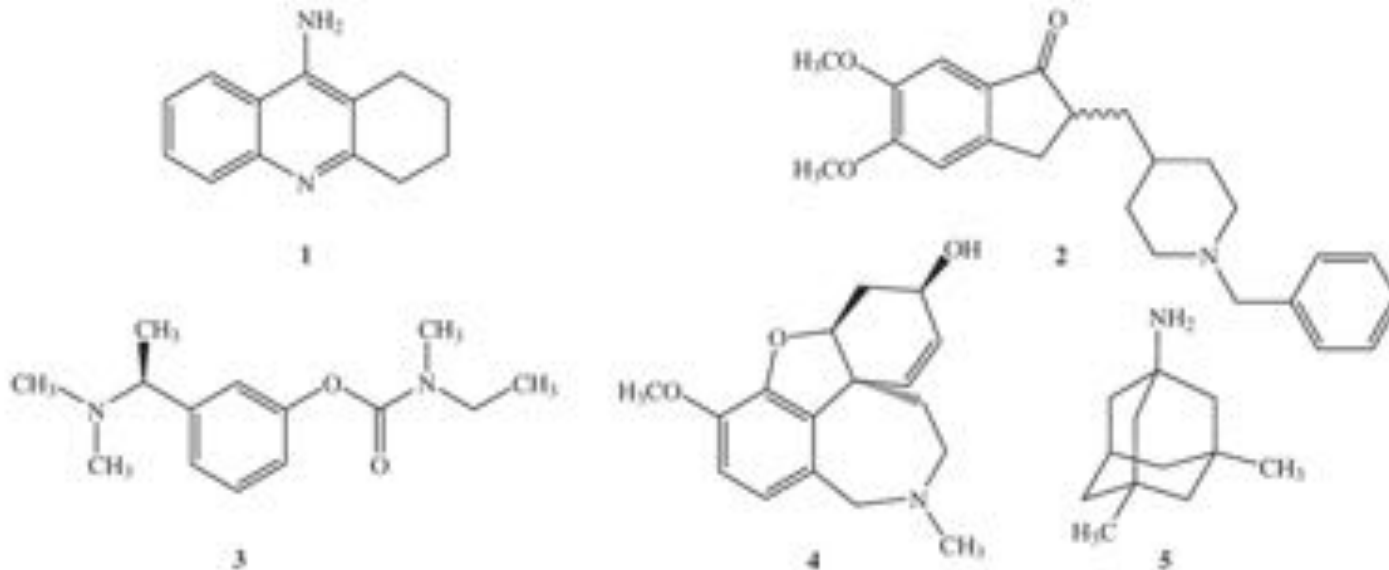
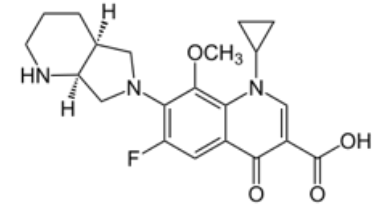


Figure 1. Marketed acetylcholinesterase inhibitors tacrine (1), donepezil (2), rivastigmine (3), galantamine (4) and NMDA/glutamate receptor blocker memantine (5).

Noms des agents thérapeutiques

- Les agents thérapeutiques sont rarement nommés selon les règles de l'UICPA. (Ce serait à vous tirer les cheveux)
- Étapes de nominations :



Moxifloxacin
(antibactérien)

Code (Ro31-8959, ABT-538,...)



Effets thérapeutiques intéressants

Nom (saquinavir, ritonavir,...)



Approuvé et va sur le marché

Nom déposé (Tylenol®, Crixivan®)

Les macromolécules comme cibles

- Le design et le développement d'agents thérapeutiques est souvent basé sur la macromolécule qui interviendrait dans la maladie.
- Donc une **bonne compréhension de la structure et du fonctionnement des macromolécules** du corps humains est essentiel en chimie médicinale.
- La majorité des cibles visées en chimie médicinale sont des **protéines** mais certains processus thérapeutiques sont plus efficace en intervenant au niveau des **acides nucléiques**.

Les macromolécules comme cibles

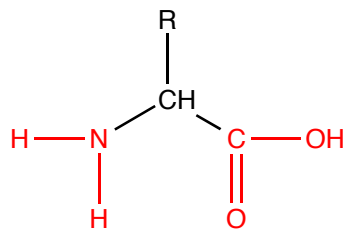
- Pour aider au design et au développement d'un agent thérapeutique :
 1. Bien connaître la fonction de la macromolécule ciblée et savoir si l'interaction avec cette cible est bénéfique pour traiter la maladie.
 2. Bien connaître la structure de la macromolécule ciblée → rendre la liaison agent-macromolécule la plus efficace possible.
 3. Savoir quelle partie de la macromolécule est essentiel pour son fonctionnement → attache spécifique.
 4. Bien connaître le fonctionnement de la macromolécule ciblée → *design* efficace pour interférer dans le processus.

Les protéines

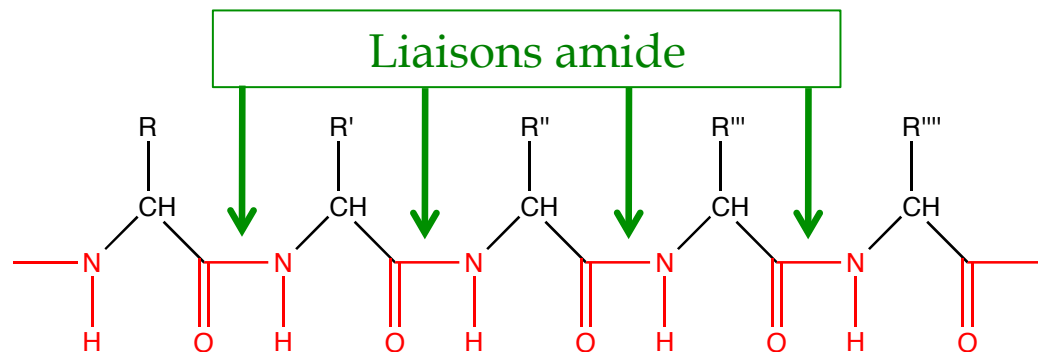
- *Rappel* : La majorité des macromolécules ciblées sont des protéines (récepteurs, enzymes, protéines de transport)
- **Les protéines** (polypeptides) ont des rôles très variés :
 - Les *enzymes* et les *hormones* catalysent et régulent les réactions dans l'organisme ;
 - Les *muscles* et les *tendons* procurent au cours un moyen de se déplacer ;
 - La *peau* et les *cheveux* fournissent un revêtement protecteur ;
 - L'*hémoglobine* apporte l'oxygène ;
 - Les *anticorps* assurent la protection de l'organisme contre les maladies.

Les protéines

- Les protéines ont des masses moléculaires très élevées
ex. : Le lysozyme, protéine relativement petite, a une masse de 14 600 g/mol.
- Les protéines prennent des formes variées : globules, feuillets plissés β , spirales hélicoïdales.
- Les protéines sont basées sur la même structure. Ce sont des polyamides dont les monomères regroupent une vingtaine d'acides α -aminés.

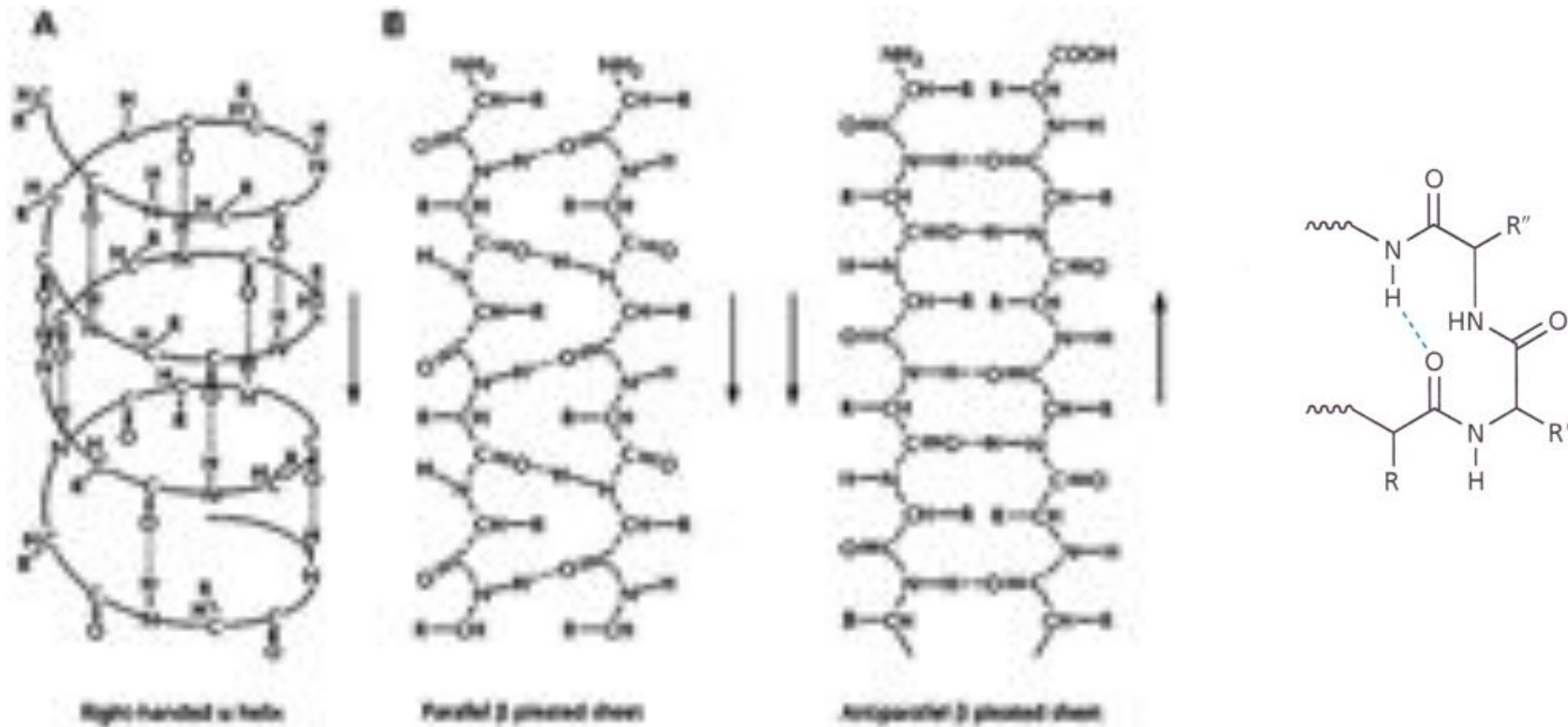


acide α -aminé

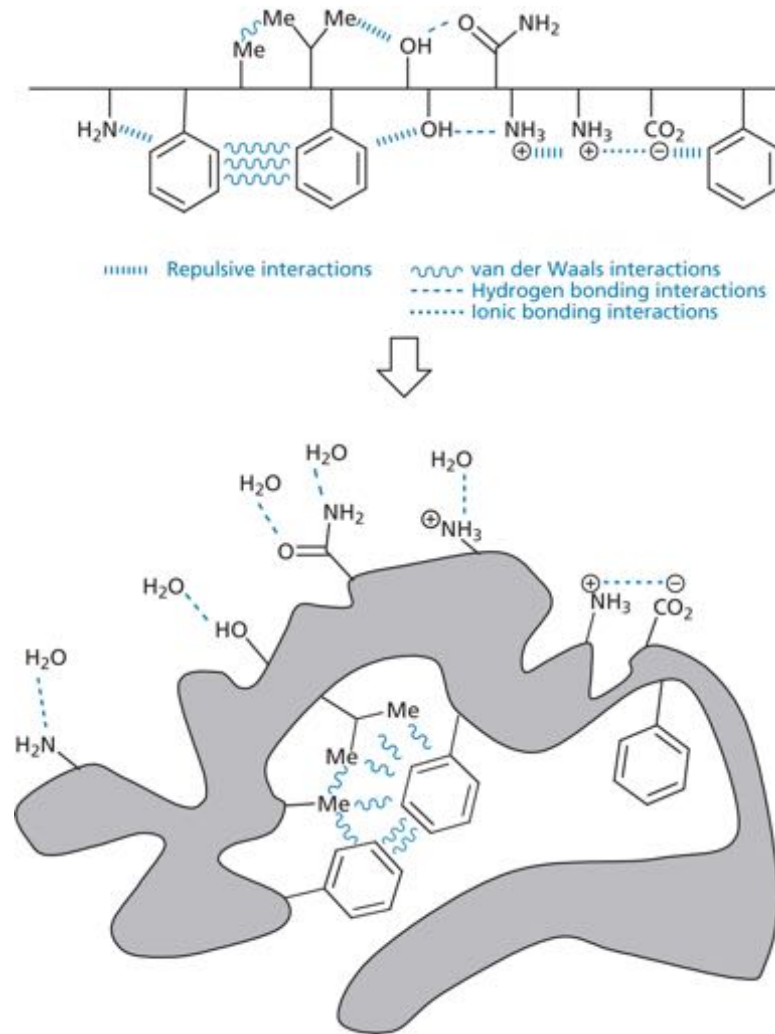


Segment d'une protéine

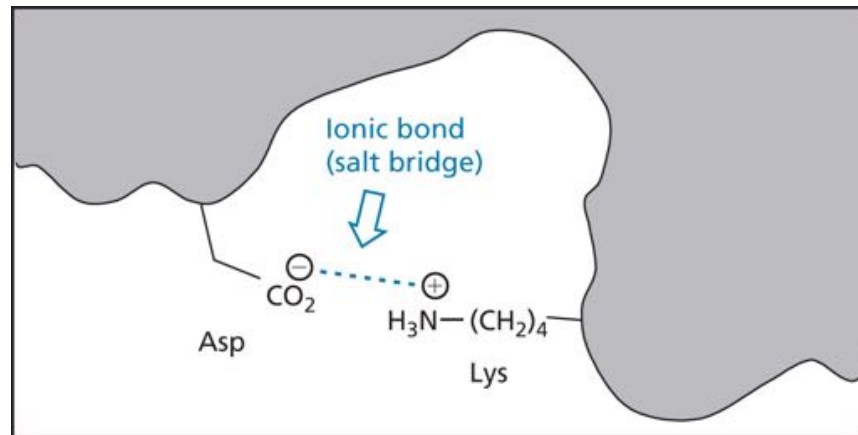
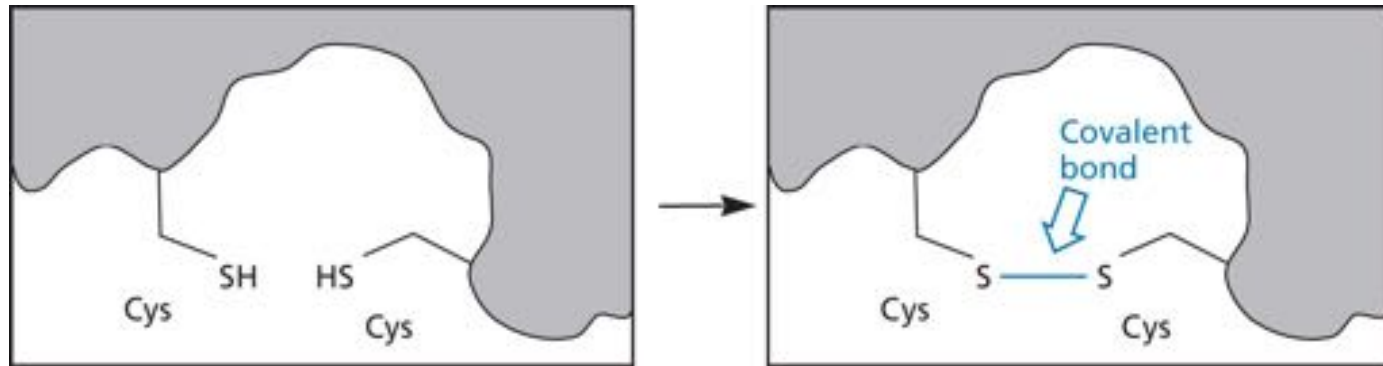
Structures et liaisons intermoléculaires



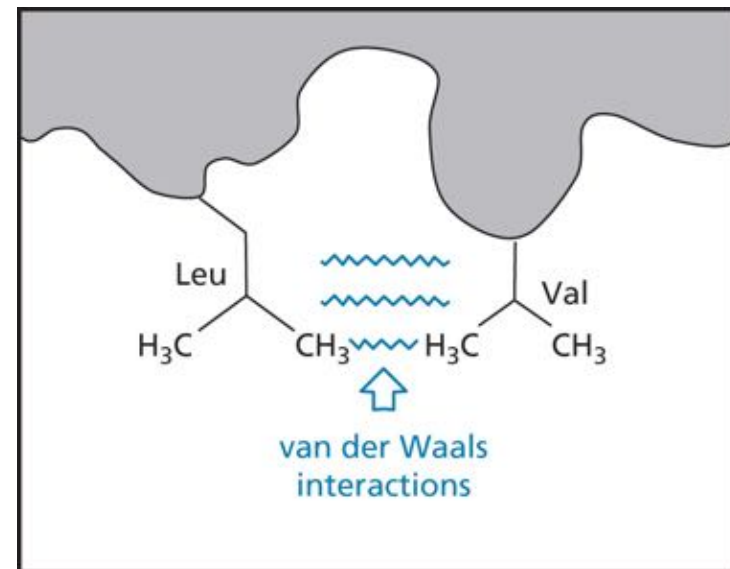
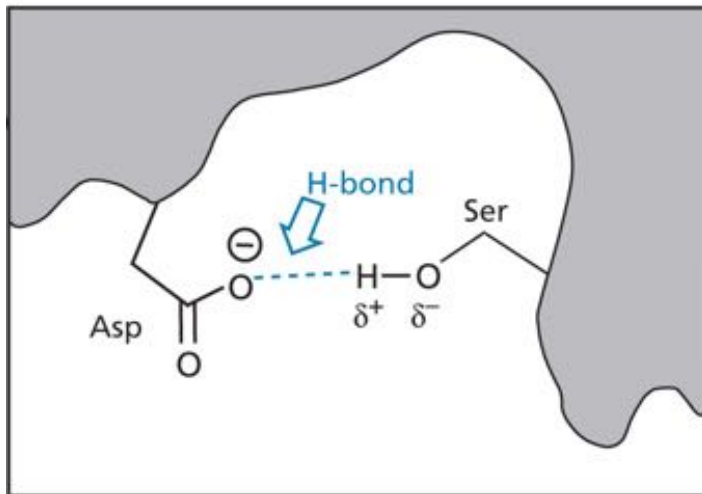
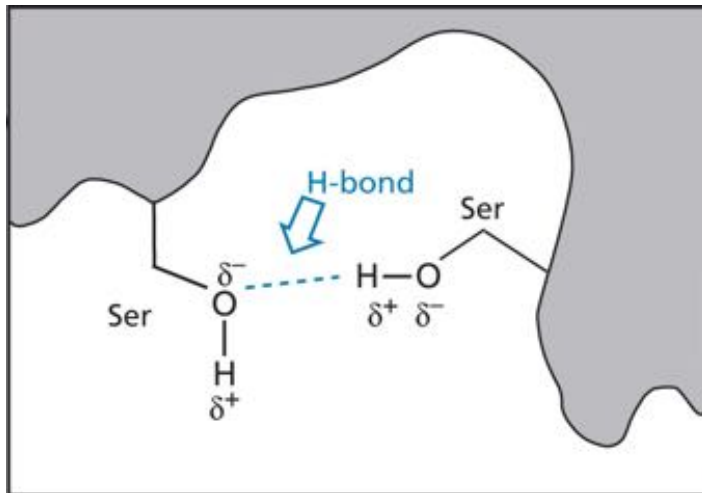
Structures et liaisons intermoléculaires



Structures et liaisons intermoléculaires

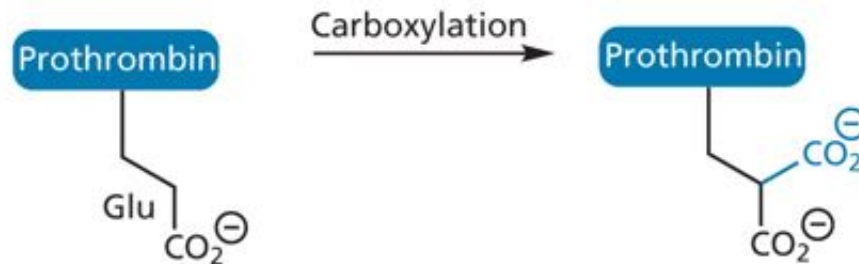
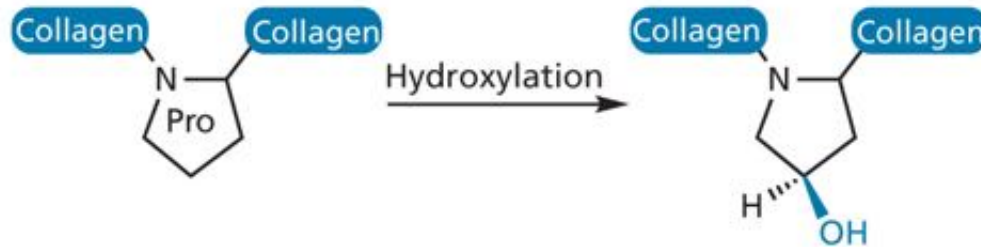


Structures et liaisons intermoléculaires

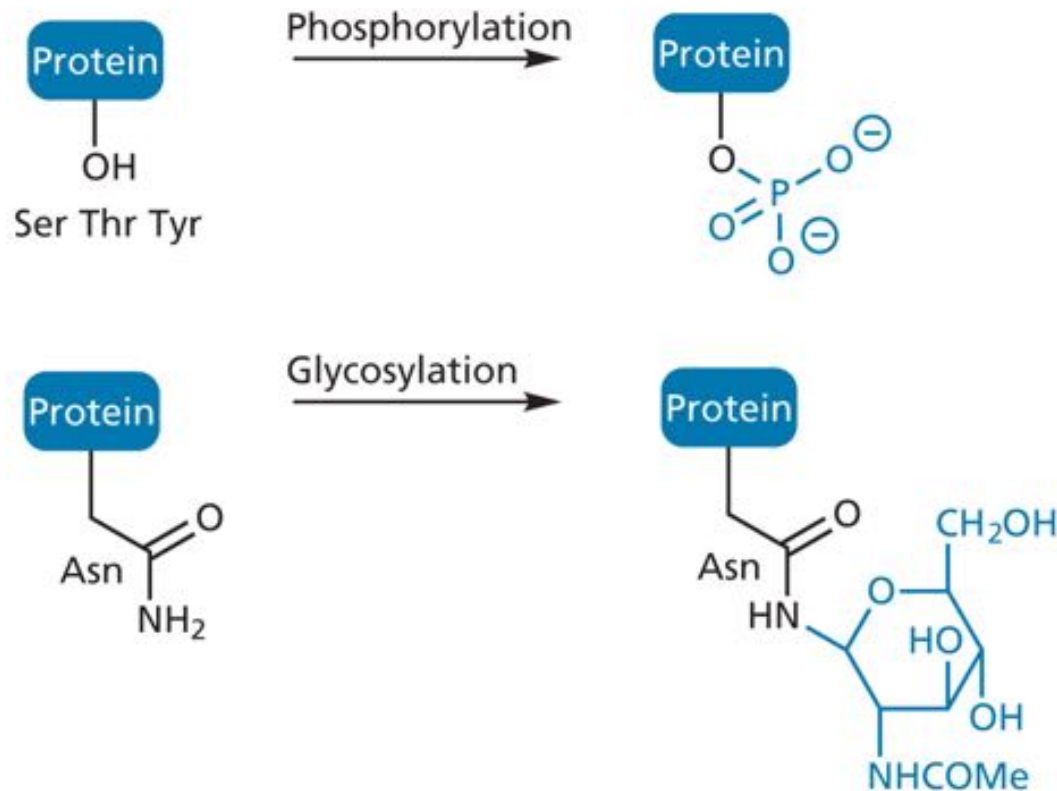


Modifications post-traductionnelles

- Certains protéines peuvent être **modifiées** après la **traduction** pour obtenir certaines propriétés essentielles.
ex. :



Modifications post-traductionnelles



- Les modifications peuvent également des clivages.
ex. : fibrinogène → fibrine, enzymes digestives,...

Modifications et maladies

- Certaines maladies viennent d'un mauvais fonctionnement au niveau des modifications post-traductionnelles.

- ex. :

- Carence en vitamine C
 - Hydroxylation des prolines insuffisante
 - scorbut



- Carence en vitamine K
 - pas de carboxylation
 - saignements importants

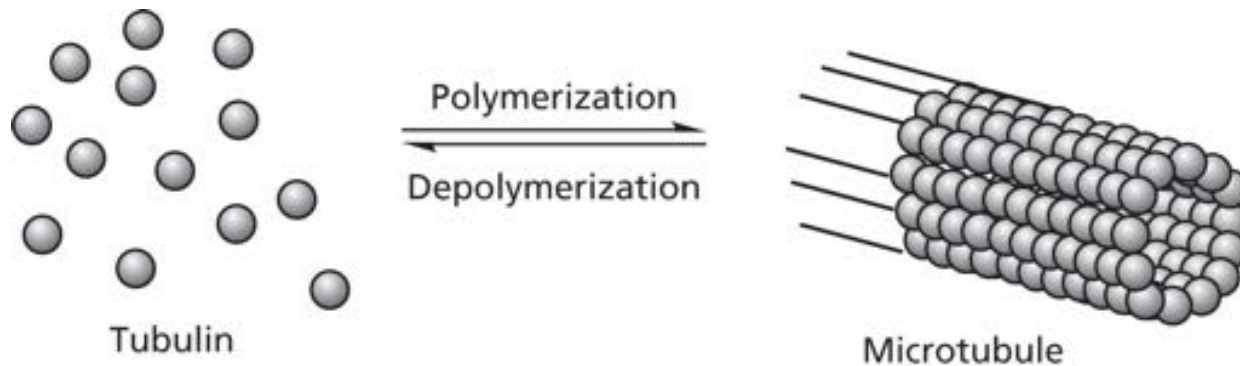


La protéomique

- Une meilleure compréhension du système du vivant au niveau des protéines (rôle, interaction,...) permettrait le développement efficace de nombreux médicaments.
- L'identification de toutes les protéines présentes dans les cellules et comment elles interagissent entre elle est **la protéomique**.
- **La protéomique** est beaucoup plus complexe que la génomique.
ex. : modification post-traductionnelle, un gène peut représenter plusieurs protéines,...

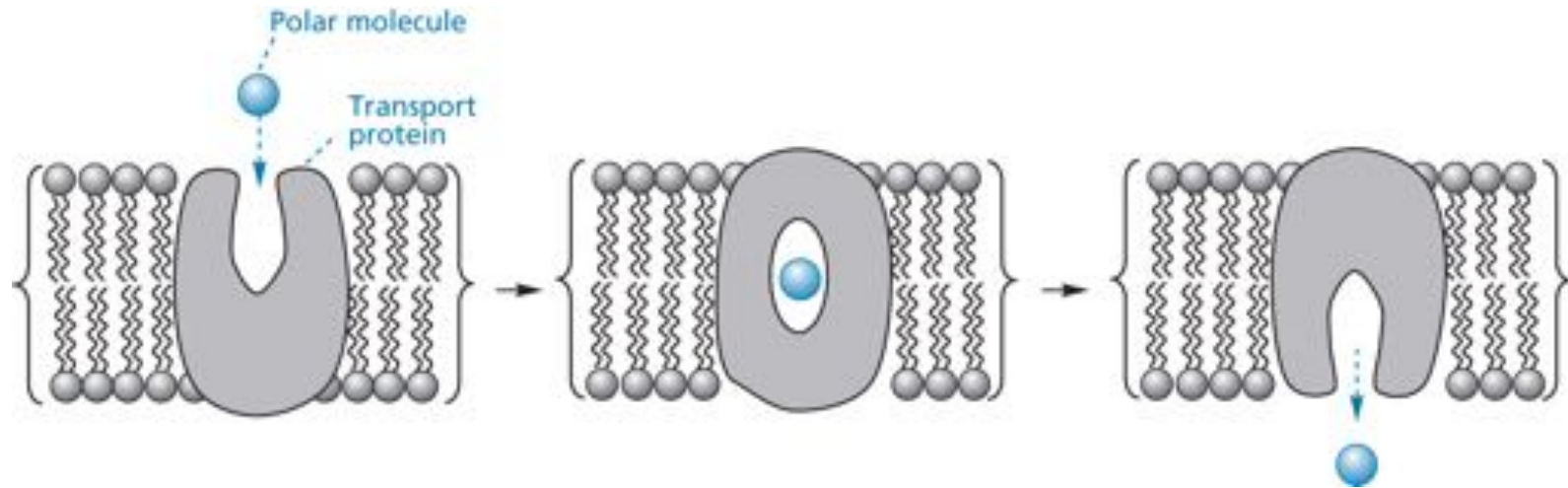
Fonctions des protéines

- Les protéines ont plusieurs rôles dans le corps humain :
- **1- Protéines de structure** : rarement cible thérapeutique.
ex. : tubuline



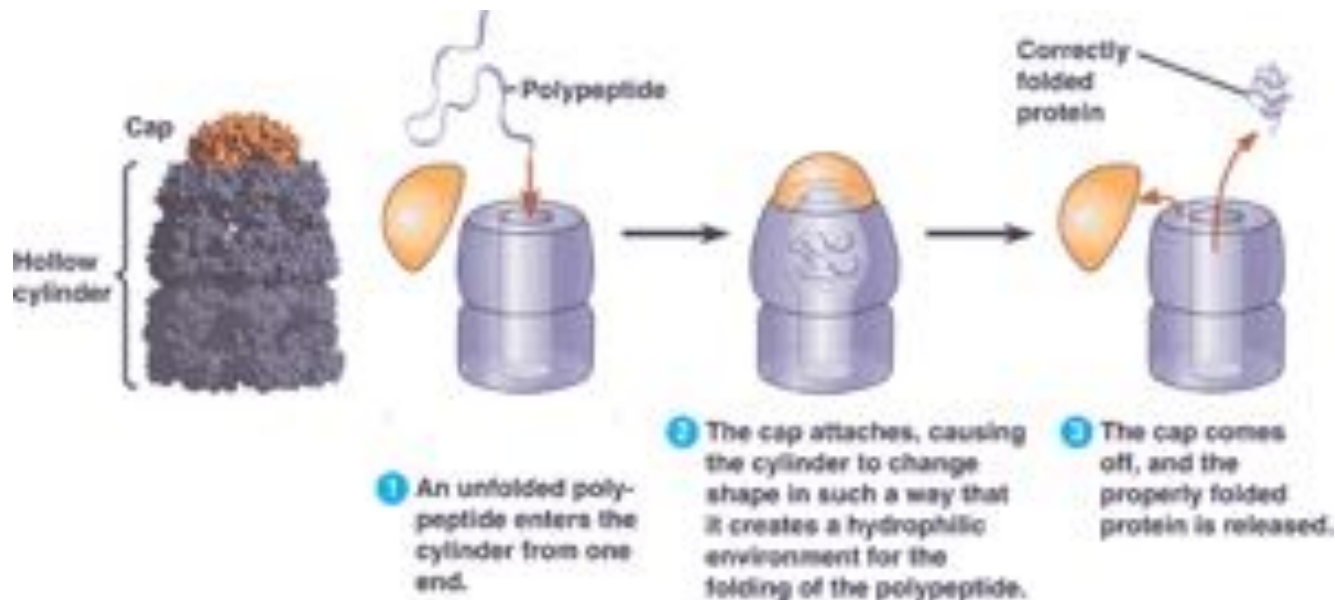
Fonctions des protéines

- 2- Les protéines de transport : permet de faire passer les synthons importants à la synthèse de macromolécules à l'intérieur de la cellule.



Fonctions des protéines

- **3- Les enzymes et les récepteurs** : Les cibles les plus importantes en chimie médicinale.
- **4- Système dû aux interactions protéine-protéine** : les canaux ioniques, certaines enzymes et récepteurs, protéines chaperonnes,...

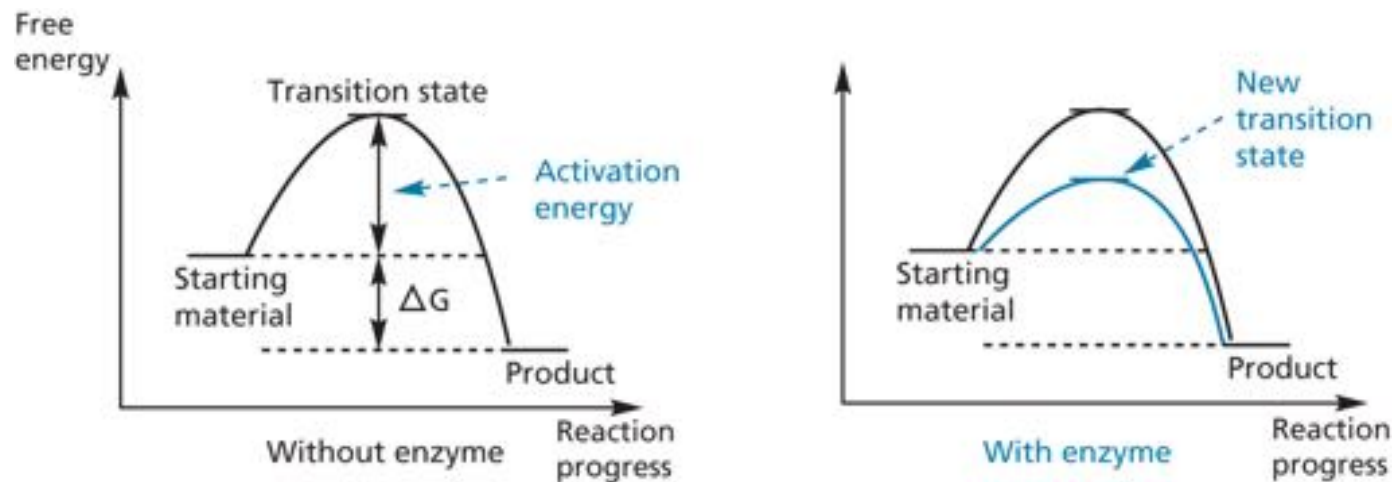


Les enzymes

- **Les enzymes** sont des protéines qui jouent le rôle de catalyseur dans le corps.
- Une réaction enzymatique est une réaction à l'équilibre :

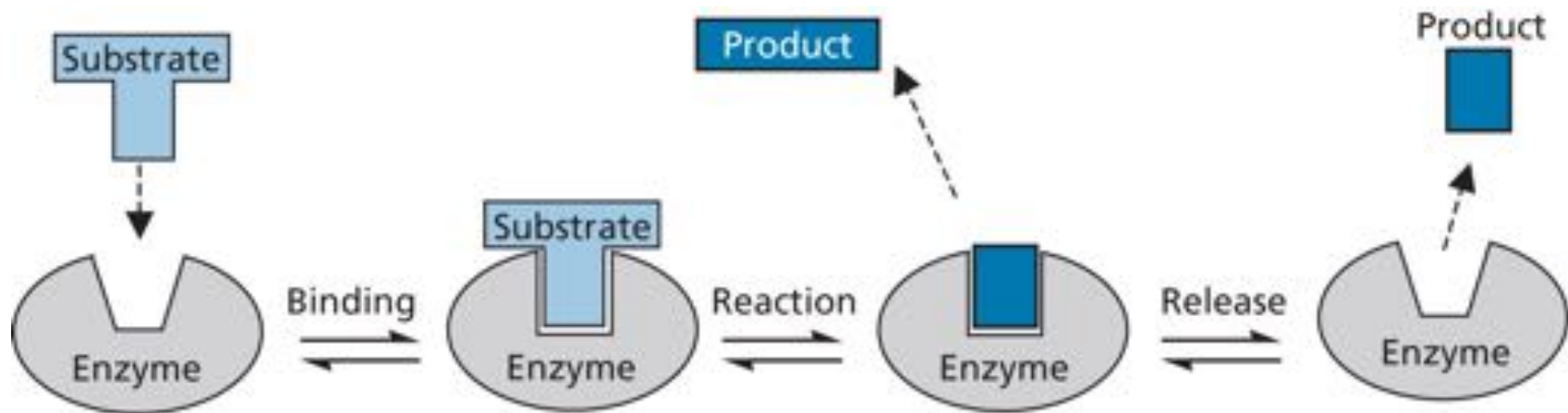


- Une enzyme va diminuer l'énergie d'activation de la réaction dans laquelle elle évolue.



Les enzymes

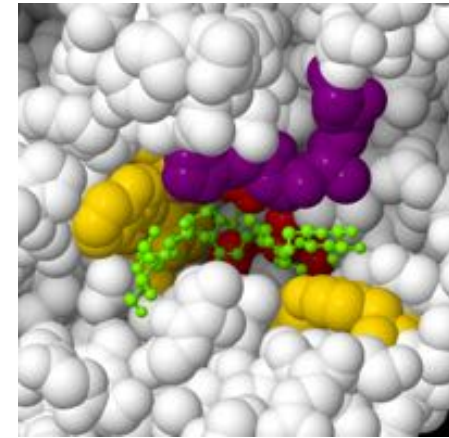
- Mode de fonctionnement des enzymes :



- Une enzyme intervient au niveau de :
 - L'enthalpie : affaiblissement des liens du substrat ;
 - L'entropie : orientation optimum pour la réaction.

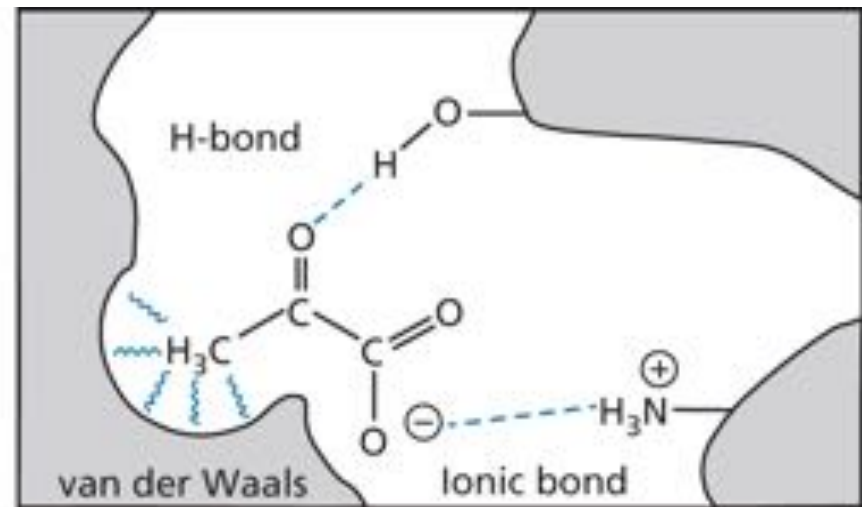
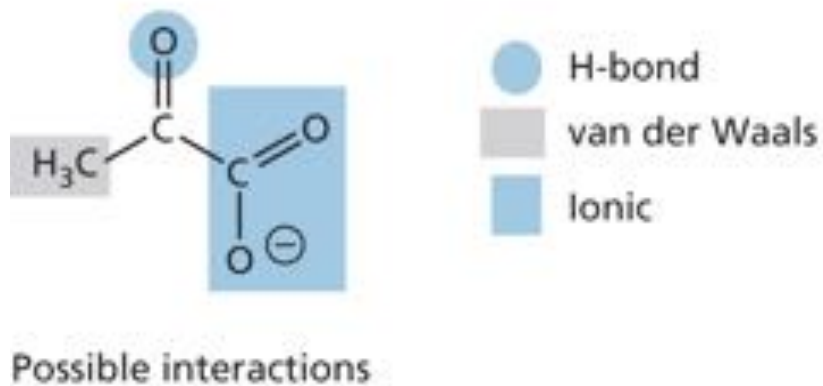
Les enzymes

- le site actif d'une enzyme est le lieu où se base la réaction catalysée.
- Le site actif est souvent hydrophobe.
- Il peut se trouver à la surface de l'enzyme, dans un trou, un sillon.
- Les acides aminés du site actif peuvent avoir 2 rôles possibles :
 - Lier le substrat à l'enzyme ;
 - Catalyser la réaction.



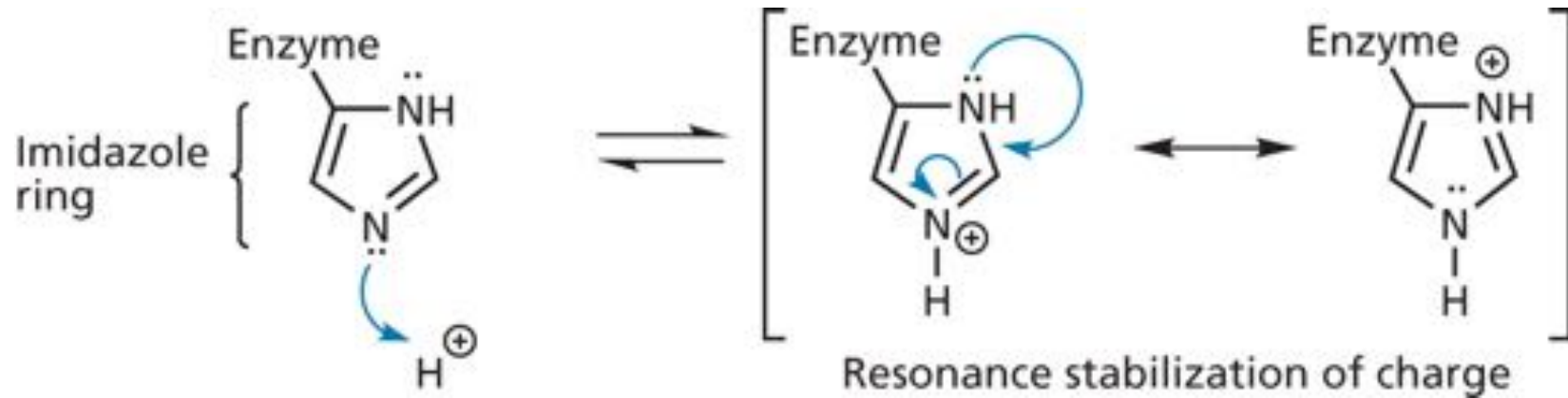
Les enzymes

- Une enzyme catalyse une réaction en offrant :
 - 1- Des interactions optimales avec le substrat



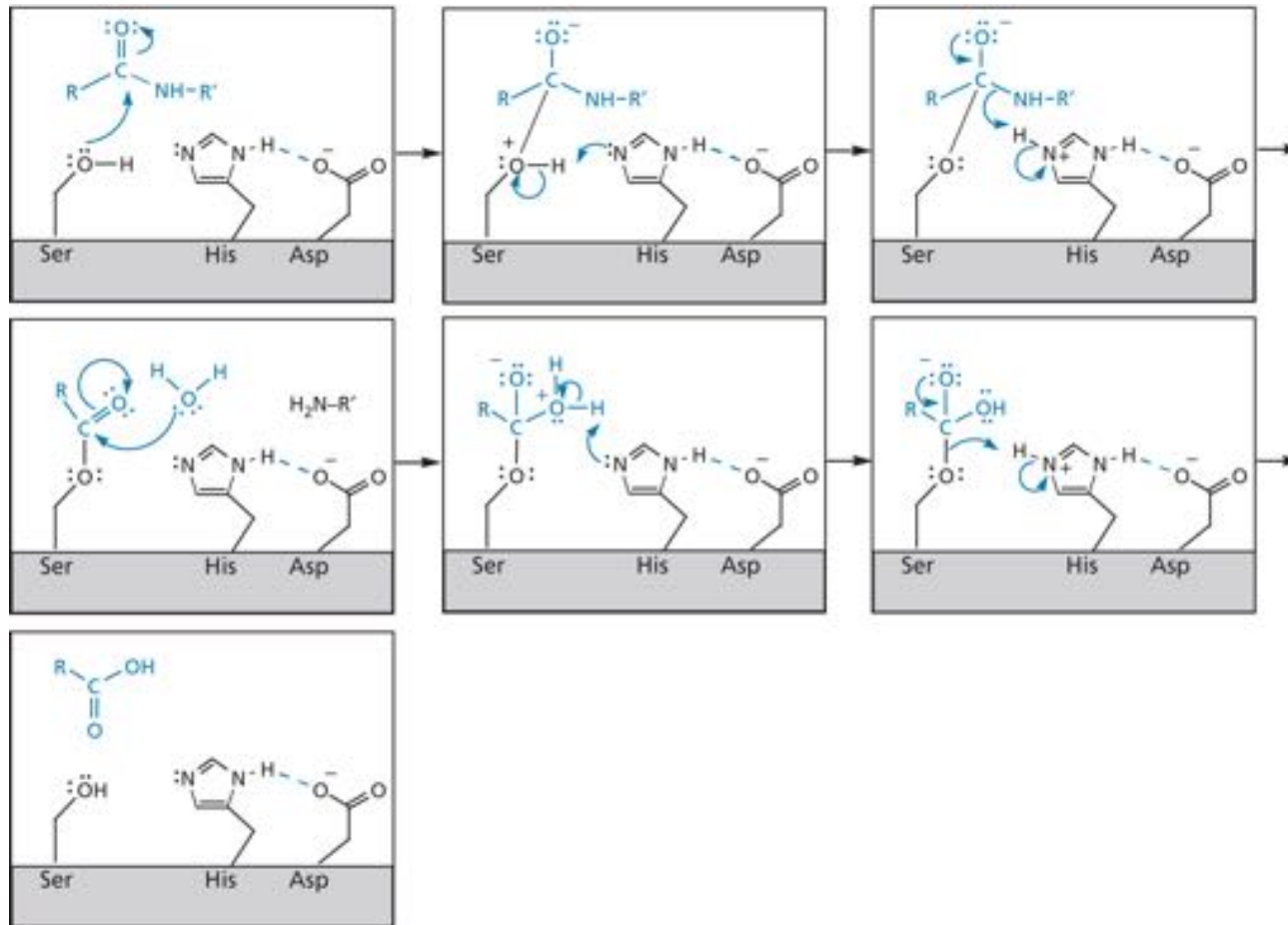
Les enzymes

2- De la catalyse acido/basique (histidine, acide aspartique,...)



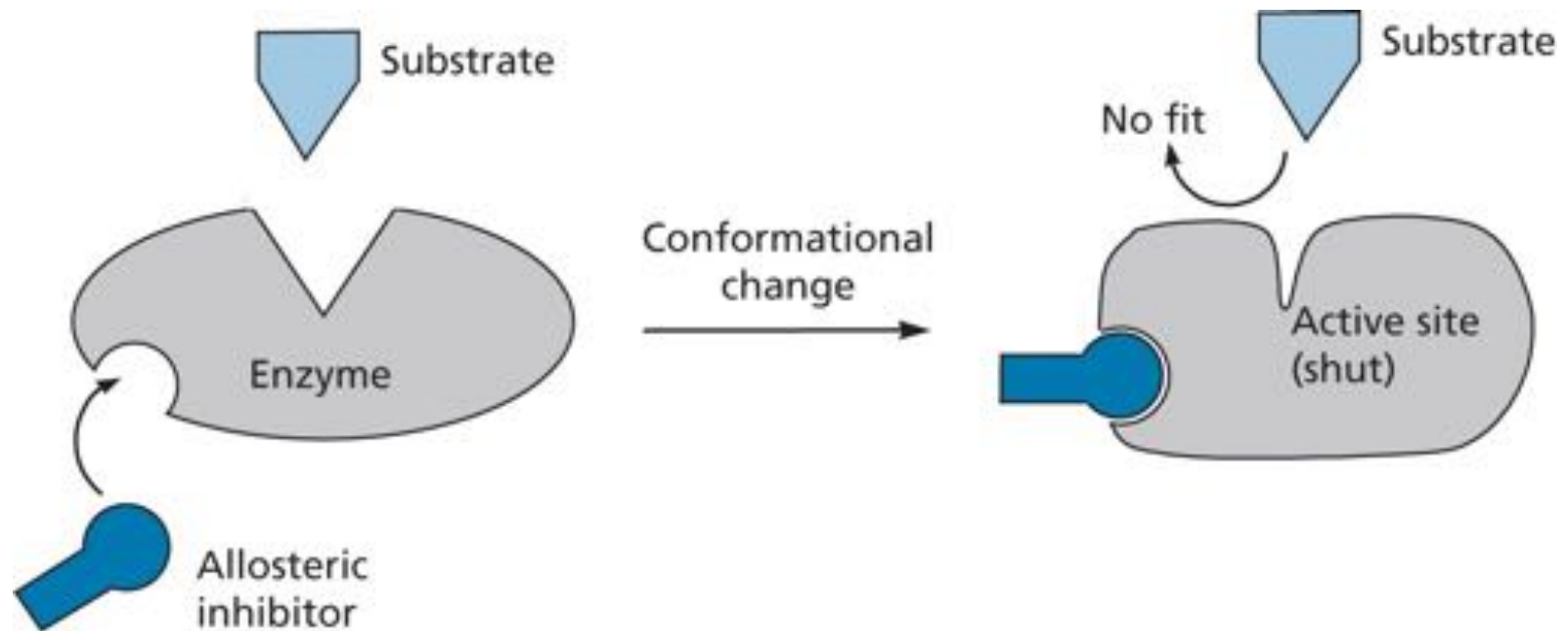
Les enzymes

3- Un nucléophile (serine, cystéine)



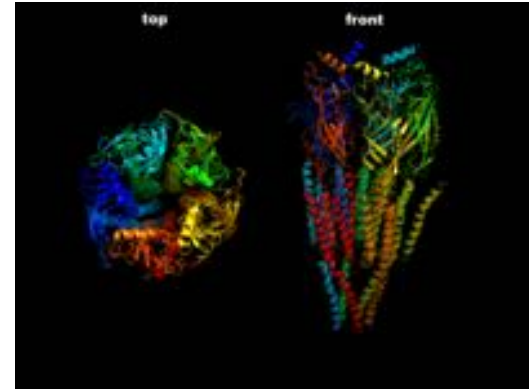
Les enzymes

- **Site** allostérique = site de régulation



Les récepteurs

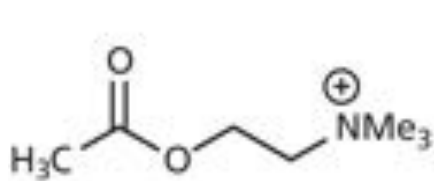
- **Les récepteurs** sont les protéines les plus ciblés en chimie médicinale.



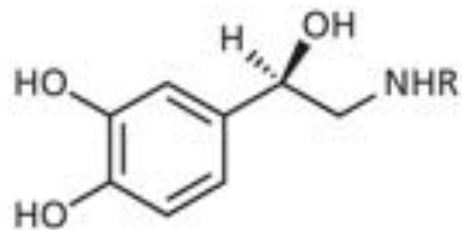
- Les récepteurs interviennent dans de nombreuses maladies (ex. : douleur, dépression, asthme, maladie de Parkinson,...)
- Les récepteurs sont les protéines permettant **la communication entre les différentes cellules du corps**.
- Ils se situent à la surface de la cellule.
- Ils interagissent avec des molécules (neurotransmetteurs ou aux hormones).

Les récepteurs

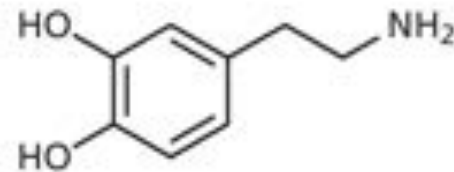
- Les structures moléculaires interagissant avec les récepteurs sont très variés → messagers
ex. : acide aminé, monoamine, adénosine, ATP,...



Acetylcholine



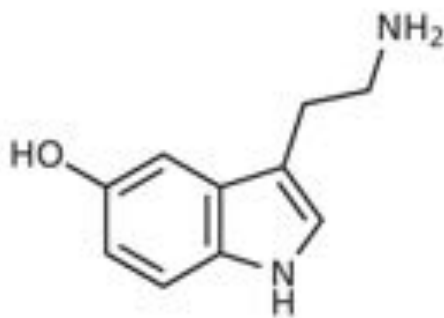
R=H Noradrenaline
R=Me Adrenaline



Dopamine



Glycine



Serotonin



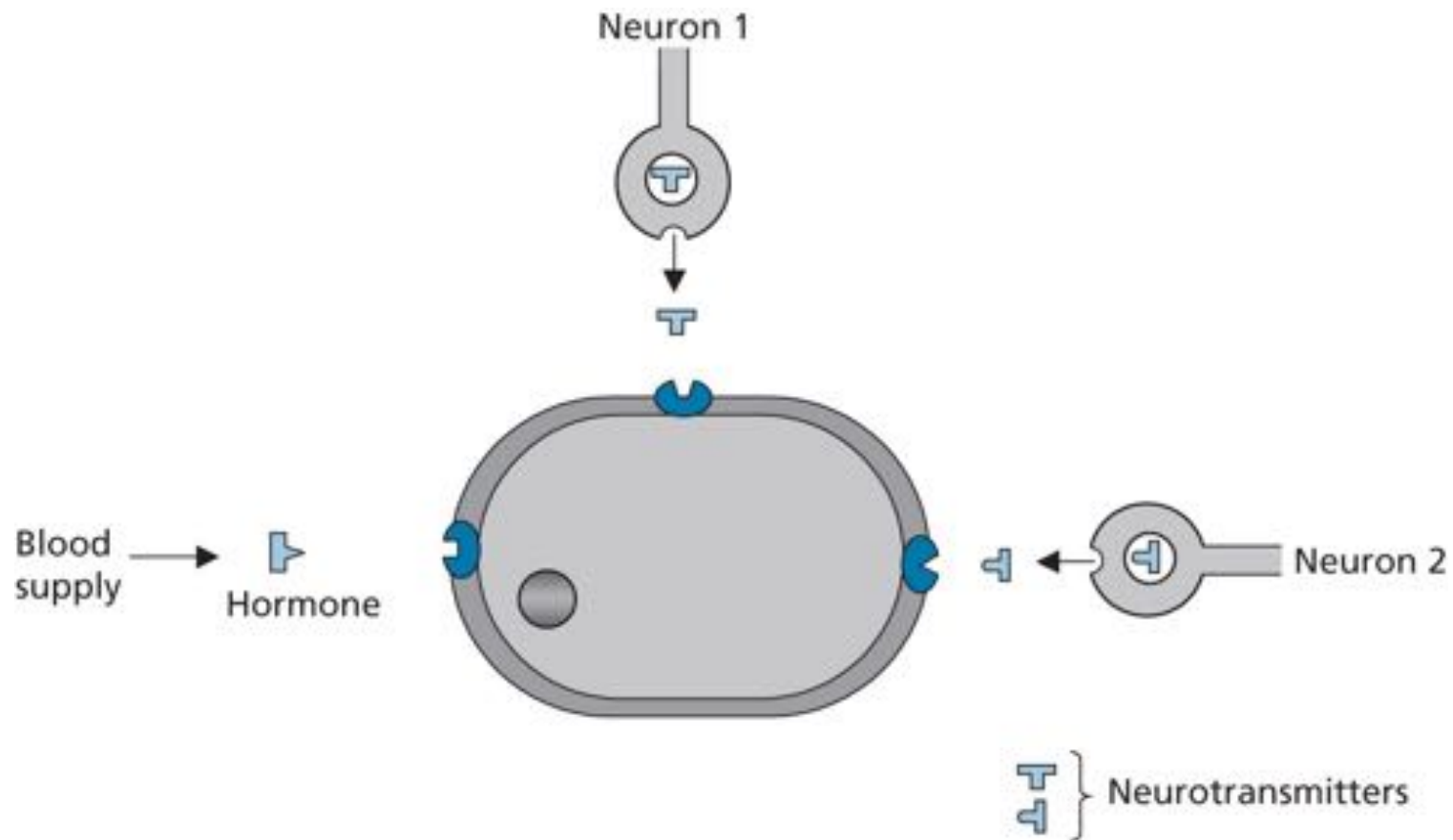
γ -Aminobutyric acid



Glutamic acid

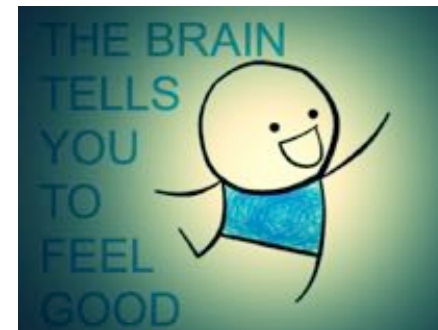
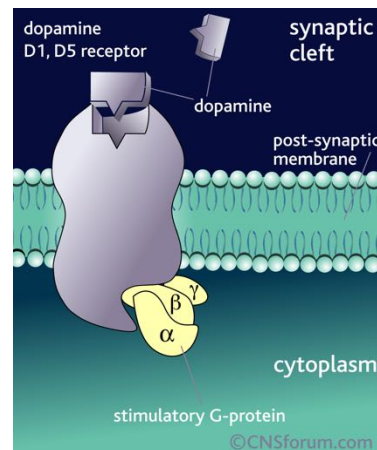
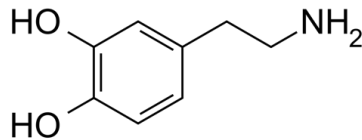
Les récepteurs

- Une cellule ne possède pas un seul type de récepteurs.



Les récepteurs

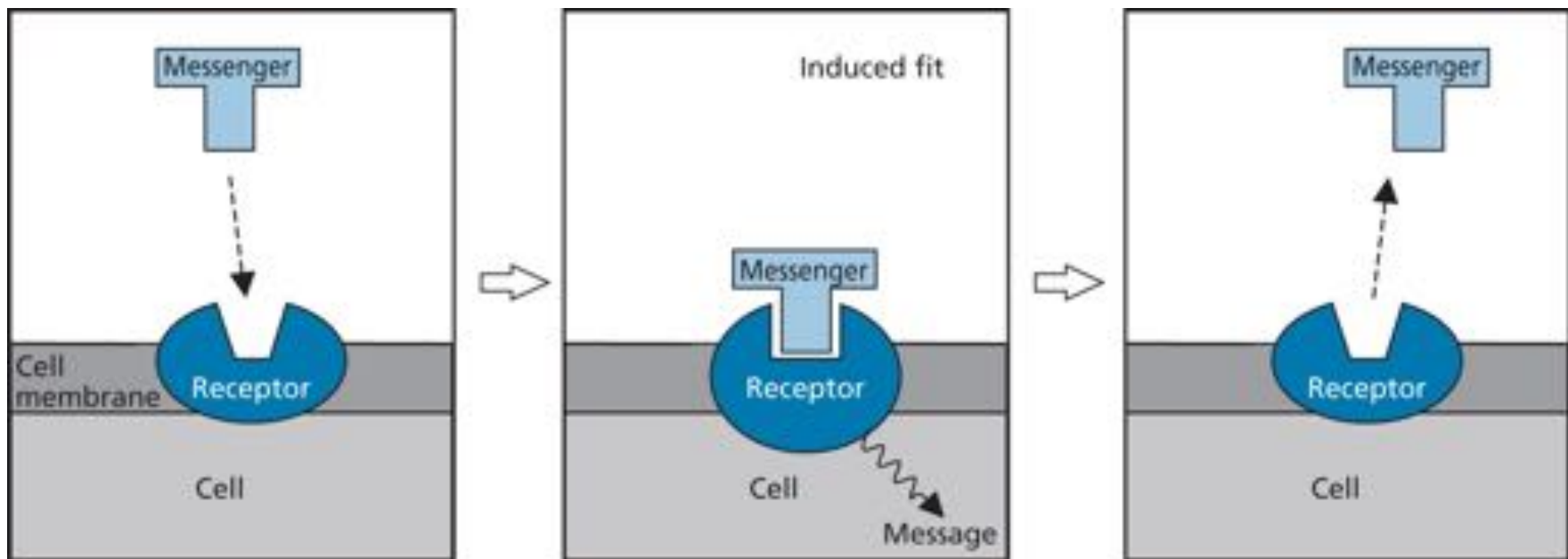
- Les récepteurs sont identifiés selon le neurotransmetteur ou l'hormone avec lequel ils interagissent.
ex. : récepteur dopaminergique → dopamine



- Pour une même molécule messenger, le récepteur peut différer dans sa structure selon la cellule ciblée → *spécificité lors de l'action d'un agent thérapeutique*
ex. : les récepteurs adrénergiques dans les poumons sont différents de ceux du cœur.

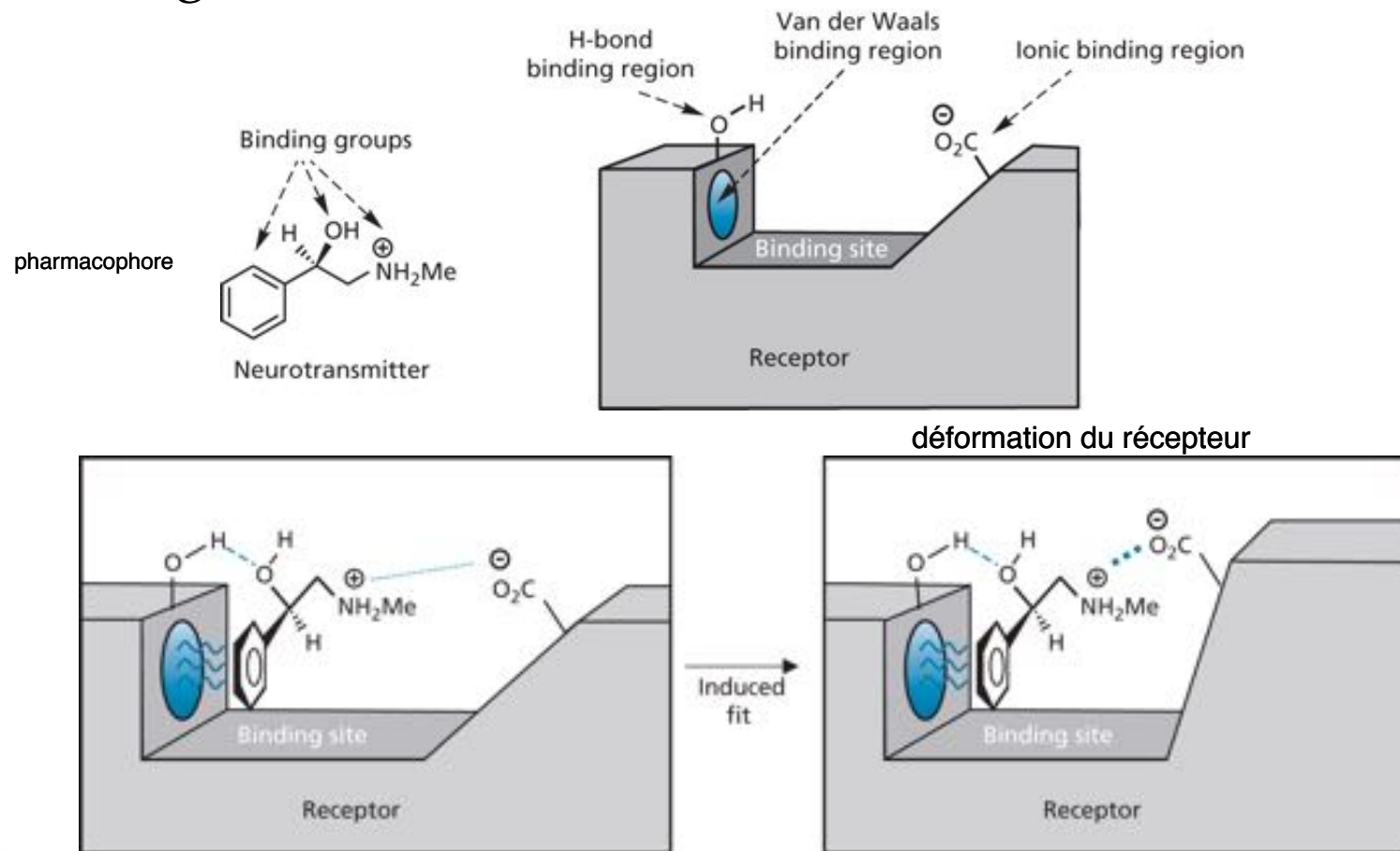
Les récepteurs

- L'interaction entre récepteur et messenger se fait dans une zone spécifique → **site d'ancrage**, de fixation, de liaison



Les récepteurs

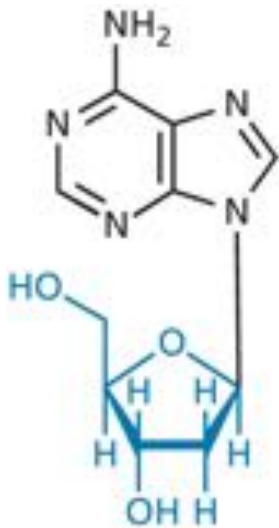
- Le site d'ancrage d'un récepteur change au moment que le messenger se lie à lui .



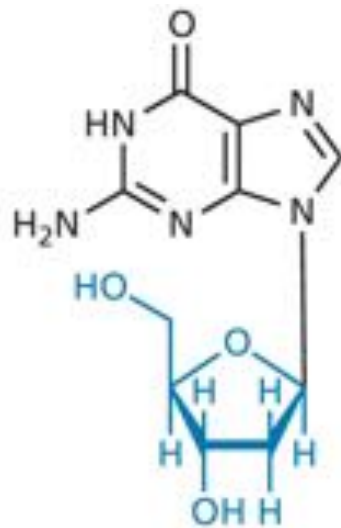
Les acides nucléiques

au niveau du cancer

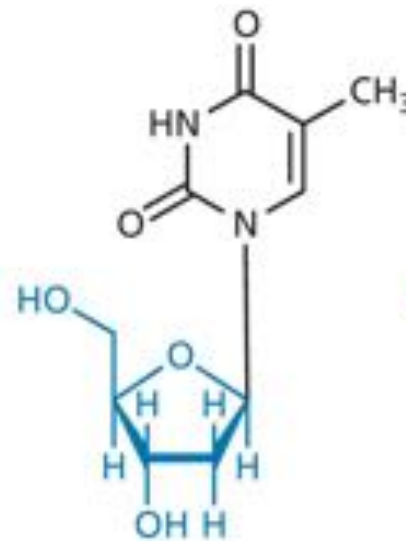
- Bien que de nombreux agents thérapeutiques agissent au niveau des protéines, certains ont pour cible **les acides nucléiques (ADN et ARN)**.
- Comme les protéines, l'ADN a une structure primaire, secondaire et tertiaire.



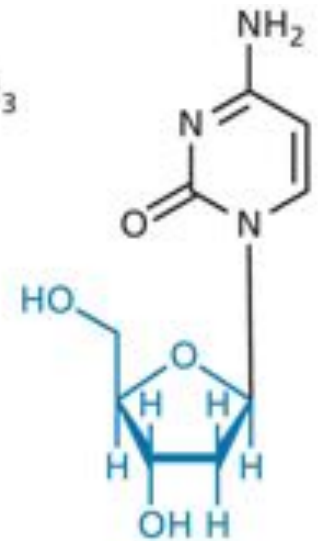
Deoxyadenosine



Deoxyguanosine

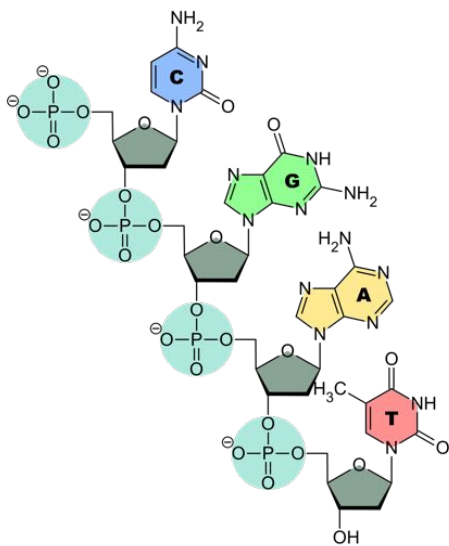


Deoxythymidine

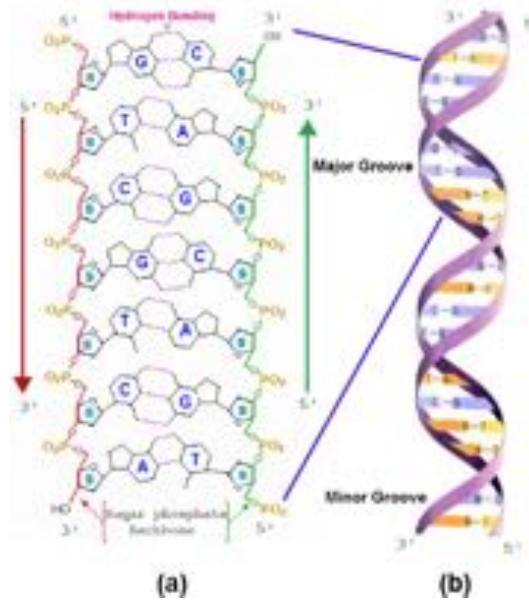


Deoxycytidine

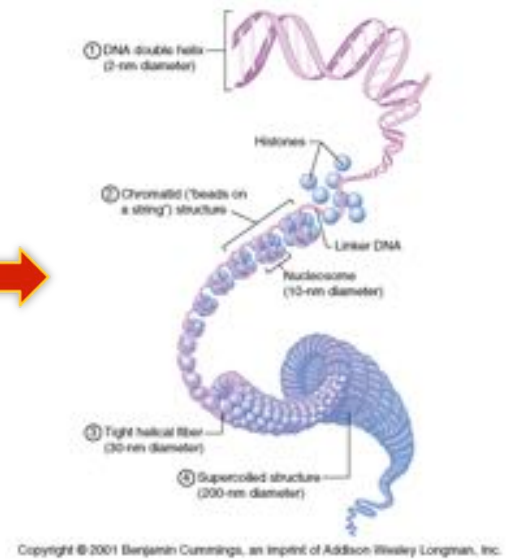
Les acides nucléiques



Structure primaire
structure covalente

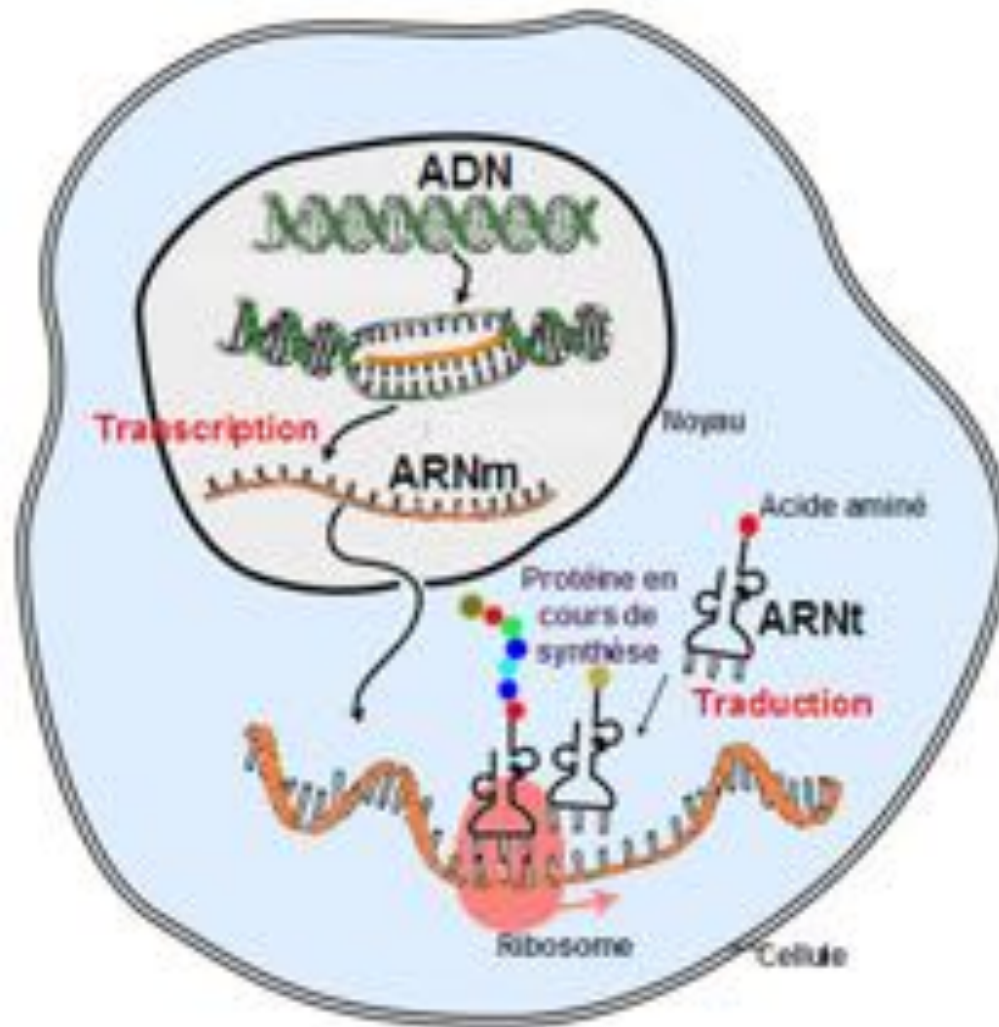


Structure secondaire
conformation (double hélice)



Structure tertiaire
surenroulement

Les acides nucléiques



Les acides nucléiques

- De nombreuses **maladies génétiques** sont dues à une anomalie génétique qui entraîne un manque d'expression d'une certaine protéine ou bien l'expression d'une protéine défectueuse.
- ex. : albinisme (déficiency de la tyrosinase), hémophilie, dystrophie musculaire (absence de dystrophine)



Les acides nucléiques

- La thérapie génique essaie de remplacer le bout d'ADN déficient par l'ADN non-muté.
- Pour transférer ce nouvel ADN dans les cellules, plusieurs méthodes peuvent être utilisées :
 - plasmide
 - bactériophages (phages)
 - cyclodextrines
intérieur hydrophile

