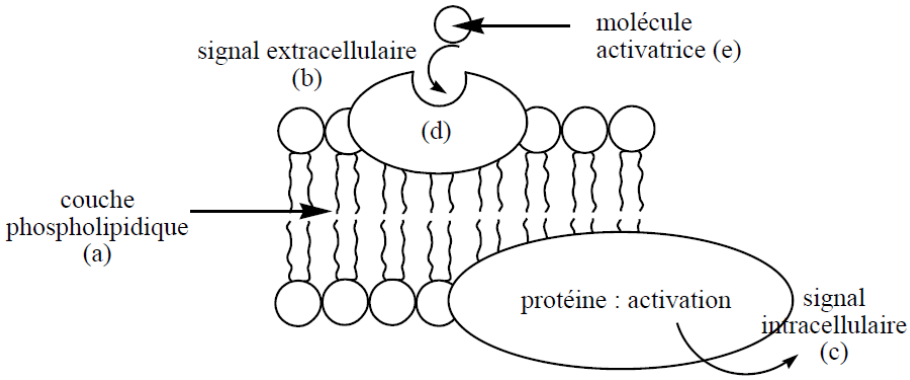
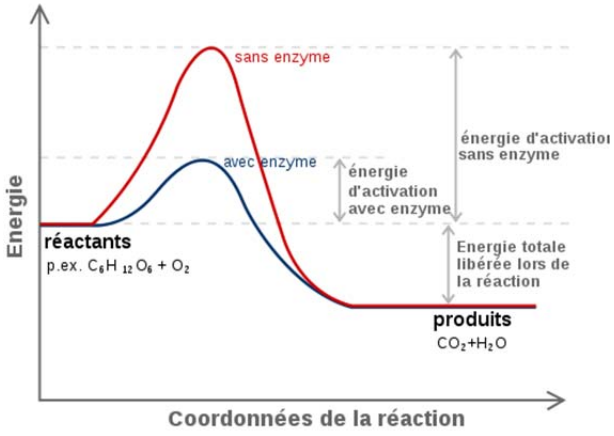
Support de Cours de Chimie et Santé

Médicament dont cible est un récepteur :



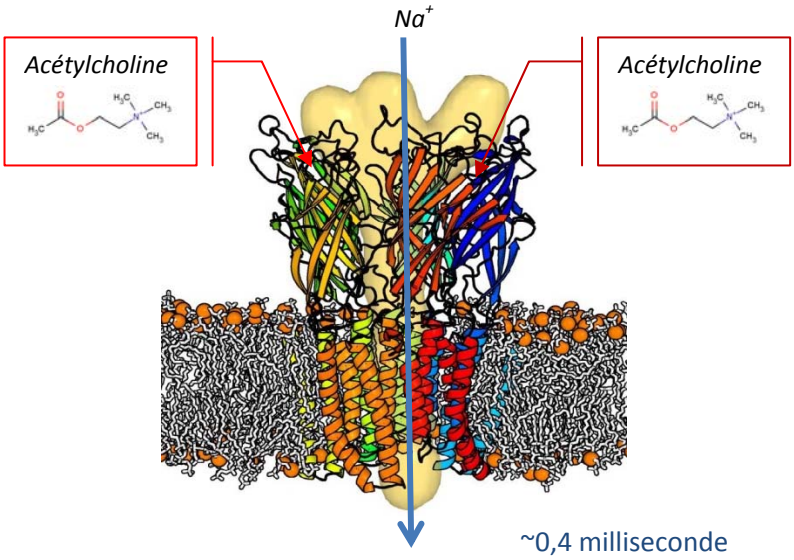
Tiré de M. Defranceschi, ed. ellipses, 2011

Médicament dont la cible est une enzyme :

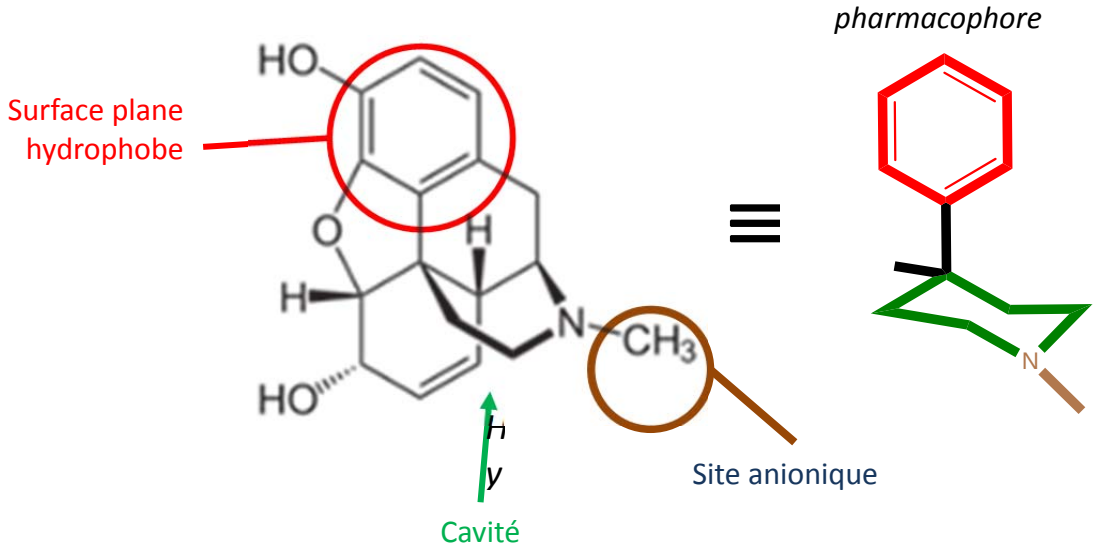


Tiré de wikipédia.fr

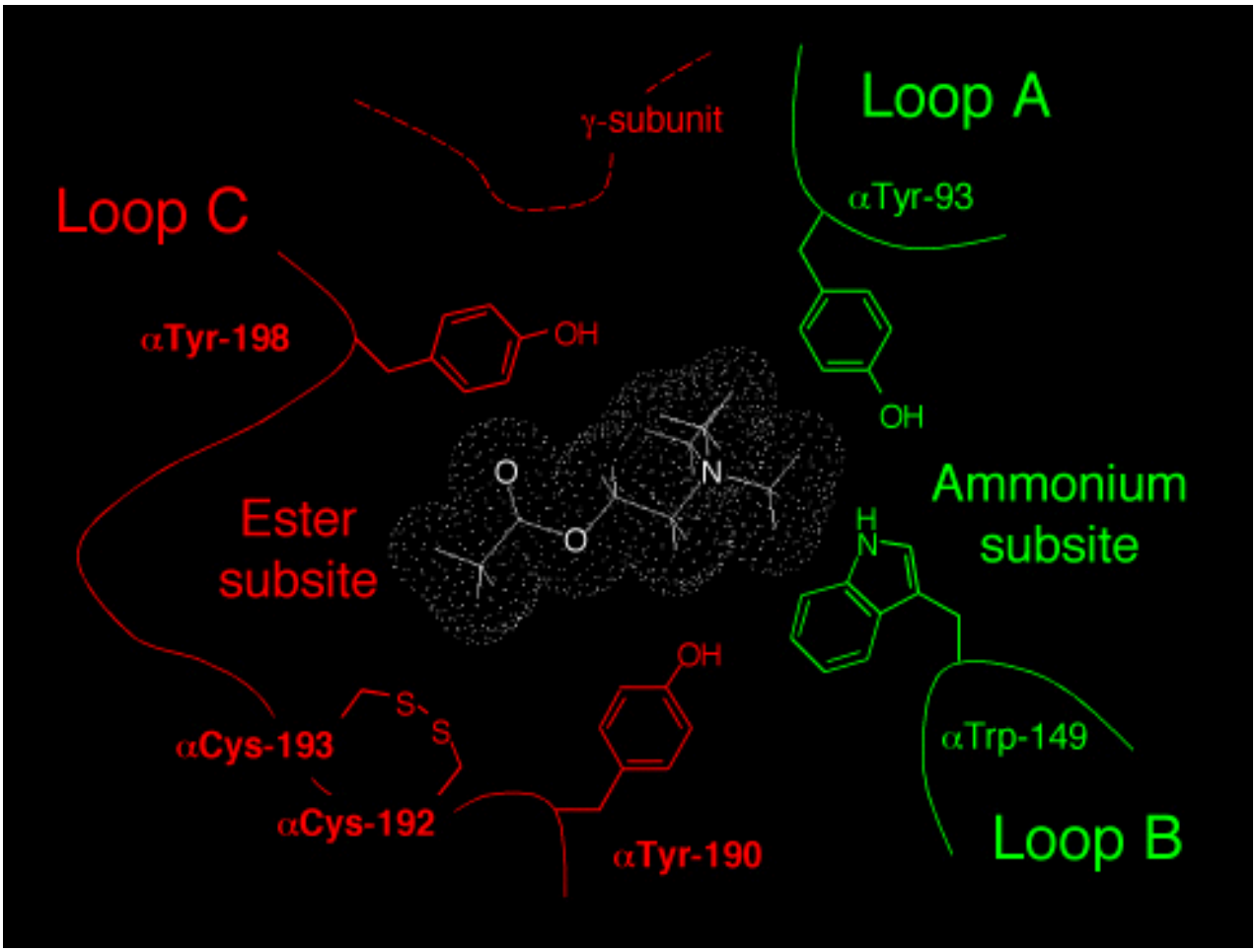
Médicament dont les récepteurs sont couplés aux canaux ioniques : *interaction de l'acétylcholine et le récepteur nicotinique (Tiré de www.idris.fr/docs/docu/projets-Babel) :*



La structure spatiale du médicament :



La structure électronique du médicament :



Tiré de bioorga.u-strasbg.fr

Les liaisons formées peuvent être forte (liaison covalente) mais elles sont généralement faibles. Lorsqu'un effet à court terme est souhaité de façon à mettre fin à l'action du médicament, on préfère une molécule formant des liaisons faibles avec le récepteur (par exemple les antidépresseurs) et inversement pour une action prolongée (chimiothérapie sur une tumeur) elle doit former un complexe irréversible avec son récepteur.

- ***Liaisons covalentes*** *: ($\Delta_r G$ = -40 à -110 kcal/mol) liaison forte avec partage d'électrons.*

- ***Liaisons ioniques*** *(ou électrostatiques) : ($\Delta_r G$ = -5 à -10 kcal/mol) ces liaisons sont moins fortes que les liaisons covalentes mais elles restent efficaces à des distances relativement plus grandes que pour les autres types de liaisons.*

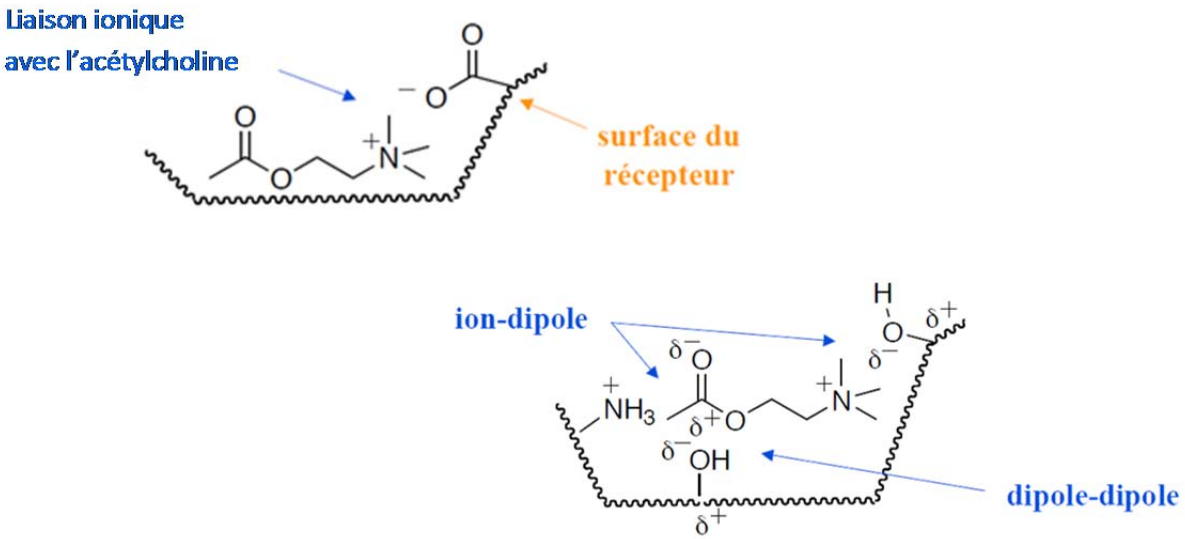
- ***Interactions Ion-dipôle et dipôle-dipôle*** *: ($\Delta_r G$ = -0,5 à -7 kcal/mol) la charge d'un dipôle étant plus faible que celle d'un ion, une interaction dipôle-dipôle est plus faible qu'une interaction ion-dipôle, elle-même plus faible qu'une interaction ionique. Ce type d'interaction s'établit lorsque les charges de signes opposés sont adéquatement alignées. L'attraction qui en résulte peut contribuer de façon significative à l'affinité entre le médicament et sa cible si la surface de contact entre les atomes des deux molécules est grande.*

- ***La liaison hydrogène*** *: ($\Delta_r G$ = -3 à -5 kcal/mol) ce sont des interactions entre un atome d'hydrogène attaché à un atome X électronégatif et un atome Y lui aussi électronégatif pourvu d'un doublet éléconique non-liant.*

- ***Complexation à transfert de charge*** *: ($\Delta_r G$ = -1 à -7 kcal/mol) cette interaction s'établit lorsqu'une molécule (ou un groupe) électro-donneuse (i.e., systèmes électroniques π tels que des alcènes, alcynes ou cycles aromatiques porteurs de substituants électro-donneurs ou des groupes constitués d'atomes avec des doublets non-liants tels que l'oxygène, l'azote et le souffre) contacte une autre molécule électro-acceptrice (i.e., systèmes possédant des orbitales π déficientes en électron tels que des alcènes, alcynes ou cycles aromatiques porteurs de substituants électro-accepteurs ou des protons faiblement acides). Il s'agit en fait d'une interaction dipole-dipole moléculaire.*

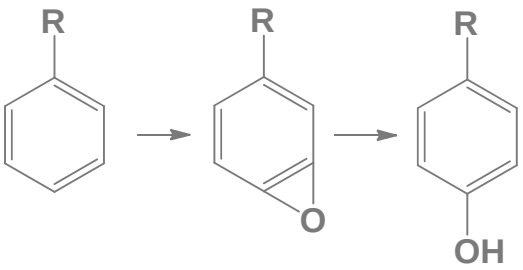
- ***Interactions hydrophobes*** *: ($\Delta_r G$ = -1 à -3 kcal/mol) les particules hydrophobes s'attirent dans un milieu aqueux et sont maintenues ensemble de par les forces exercées par les molécules d'eau qui les entourent. Elles correspondent à une association de chaînes hydrocarbonées (constituée par des atomes de carbone et d'hydrogènes liés entre eux pour former des groupements méthylène – CH_2–.) dans un milieu aqueux ou polaire.*

Par exemple, l'acétylcholine et le récepteur nicotinique AChn :

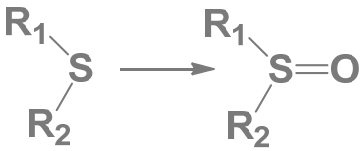


Inactivation ou dégradation du médicament :

Réaction de phase 1 :

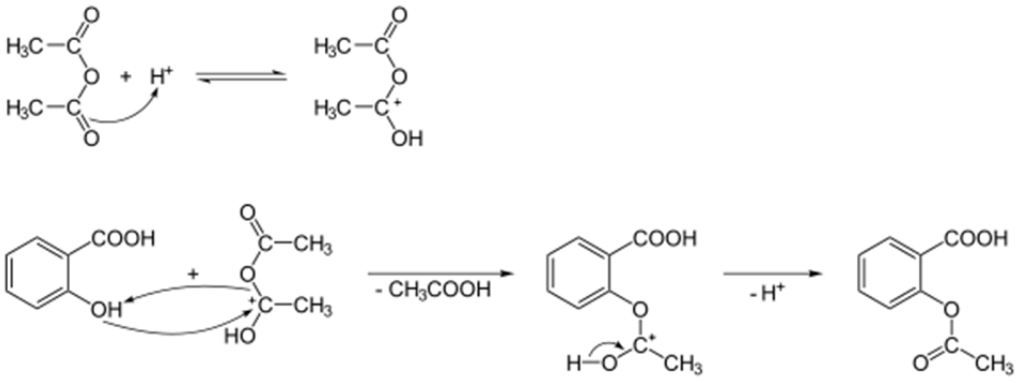


Hydroxylation aromatique

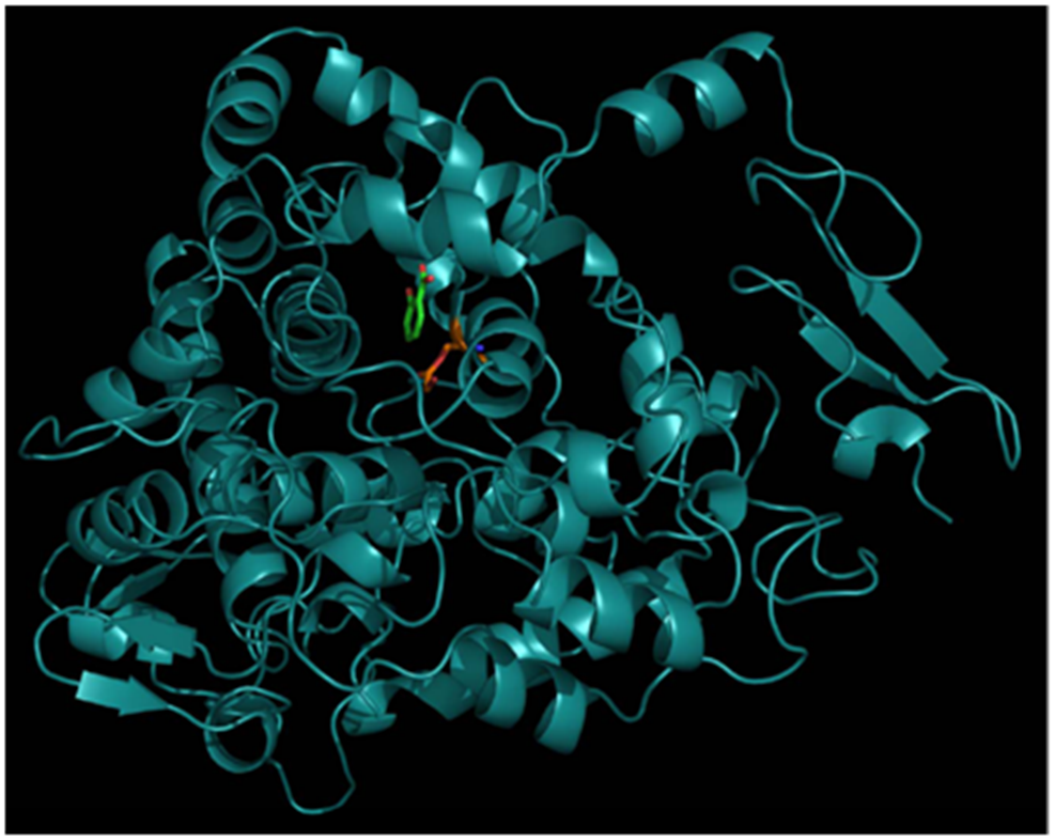


S-oxydation

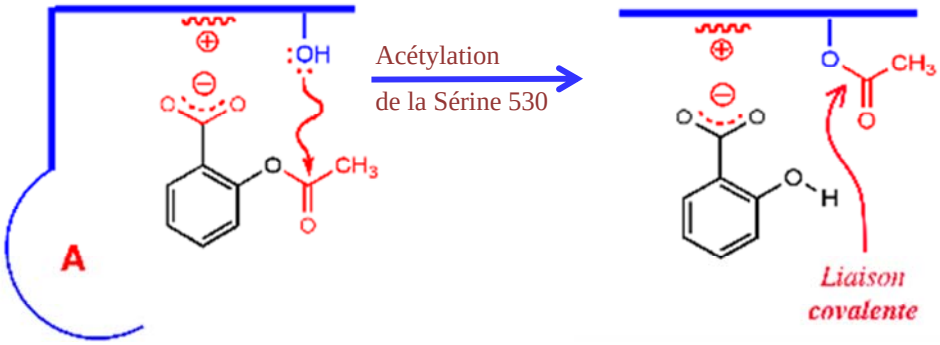
La synthèse initiale de Gerhardt (aspirine) :



Pharmacologie de l'aspirine :

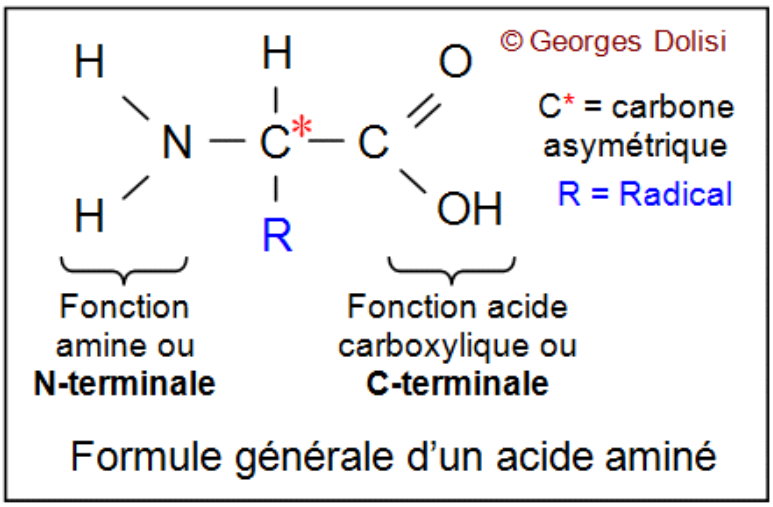


Tiré de Loll et col., Nat.Struct.Biol. v2, 1995

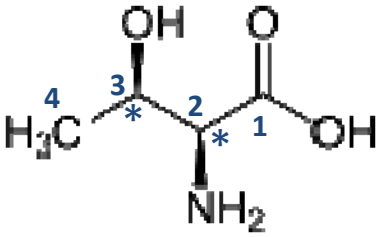


Tiré de unspf.fr

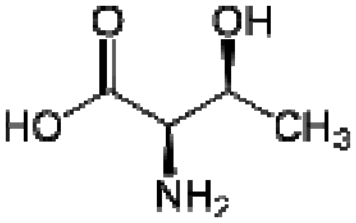
Acides aminés



L-thréonine
(2*S*,3*R*)

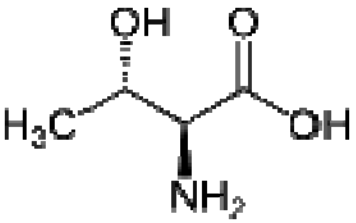


D-thréonine
(2*R*,3*S*)

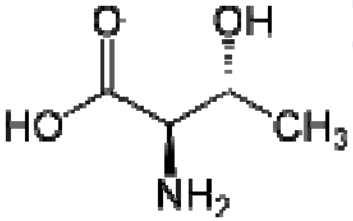


miroir

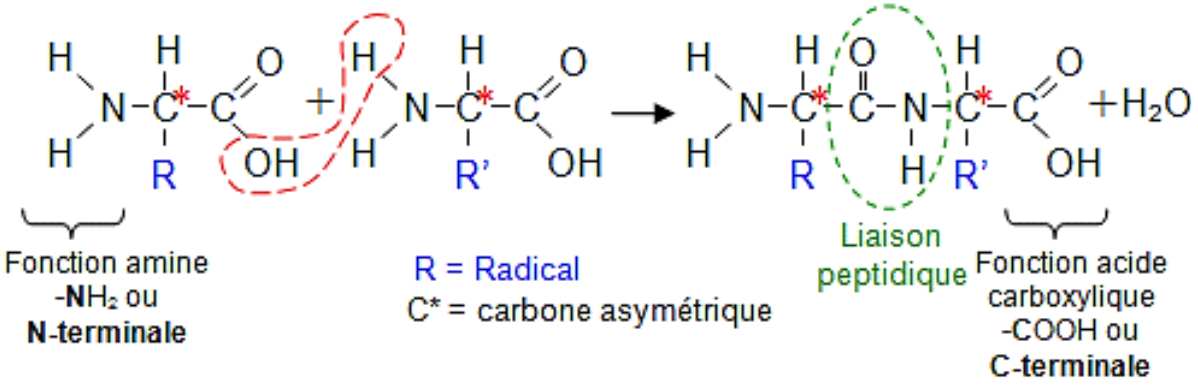
L-*allo*-thréonine
(2*S*,3*S*)



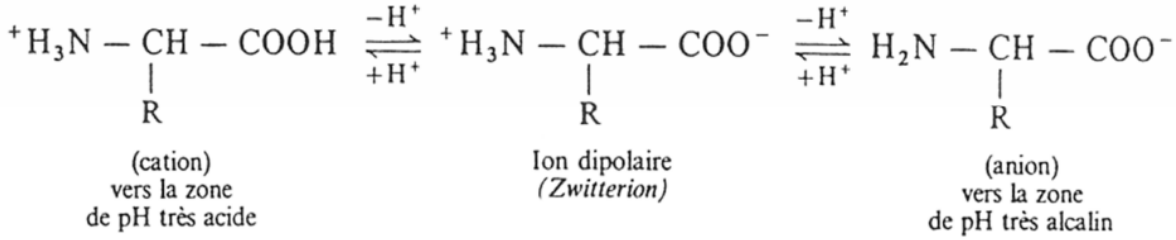
D-*allo*-thréonine
(2*R*,3*R*)

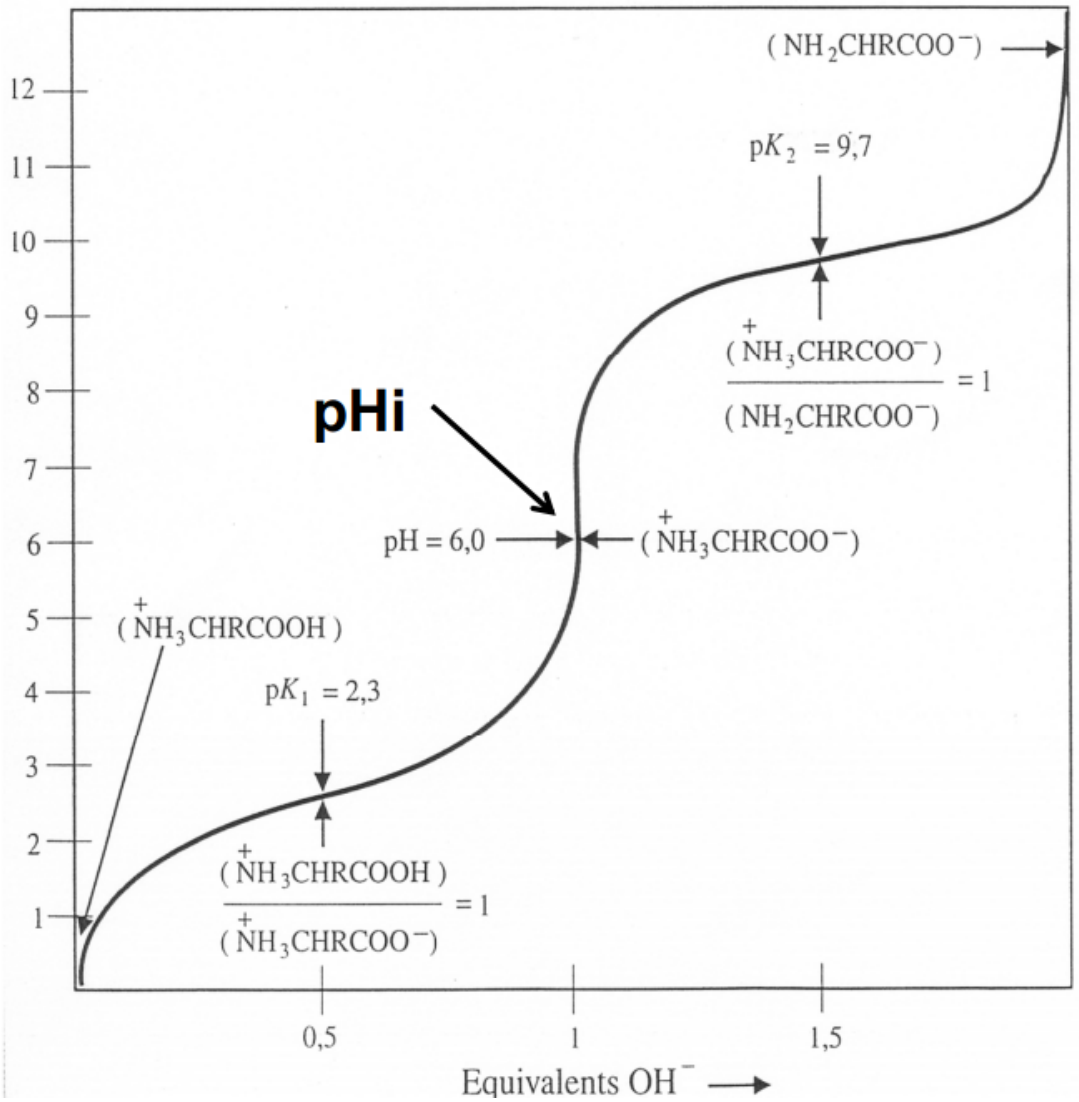


Liaison peptidique :

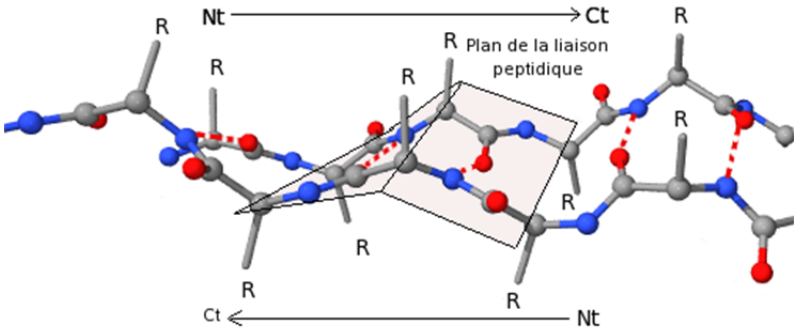


Switterion :

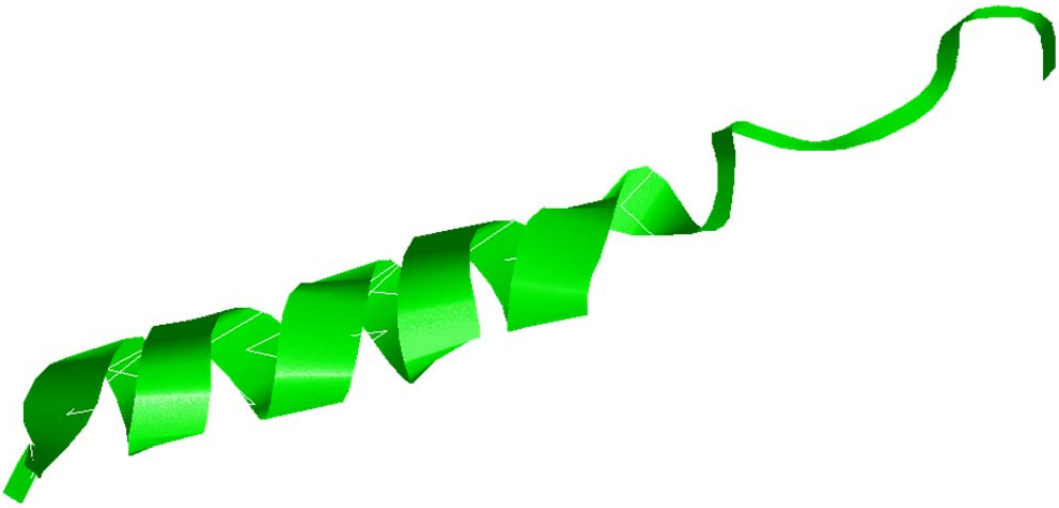




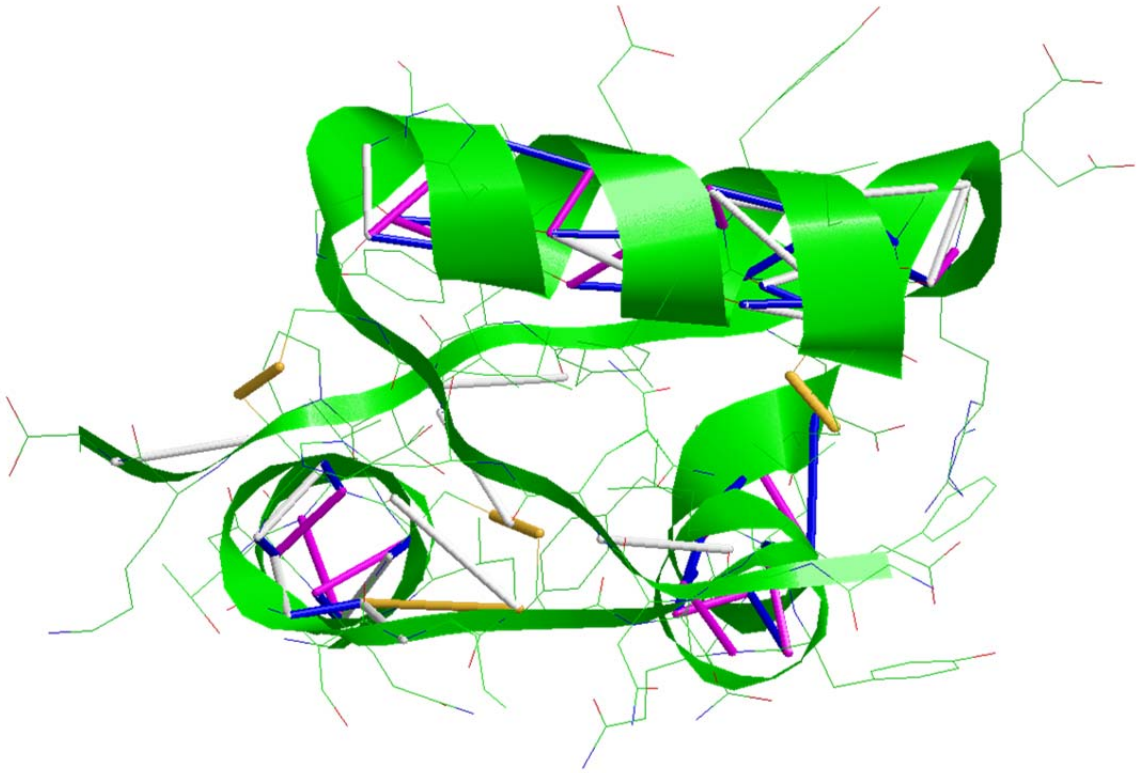
Polypeptides :



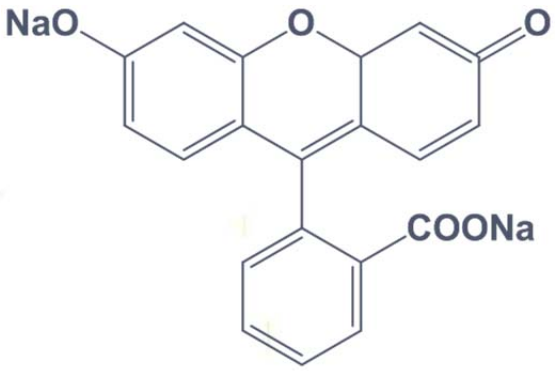
Glucagon :



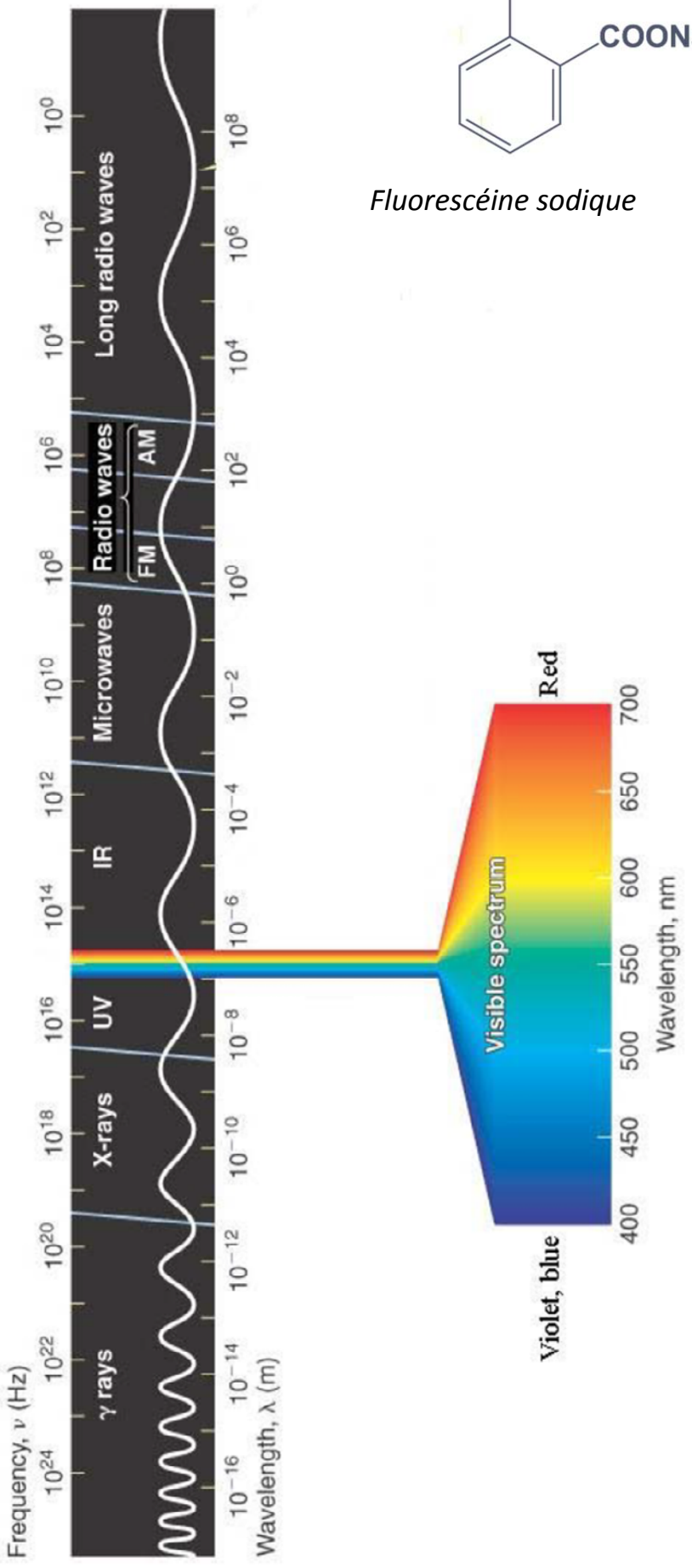
Insuline humaine :



Agents de contraste fluorescents

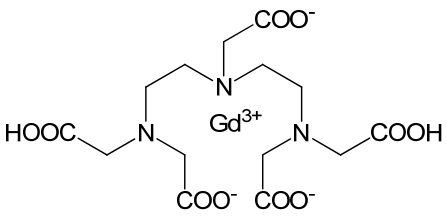


Fluorescéine sodique

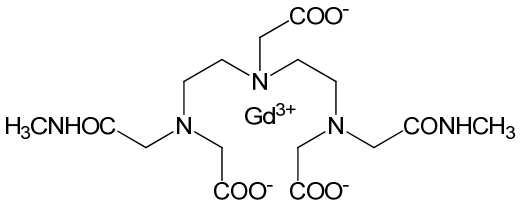


Agents de contraste paramagnétiques

Linéaires :

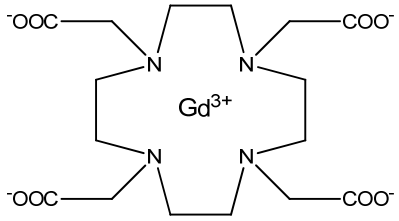


Gd-DTPA
(Magnevist®)

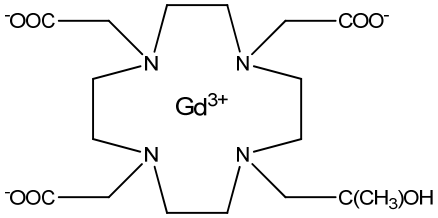


Gd-DTPA-BMA
(Omniscan®)

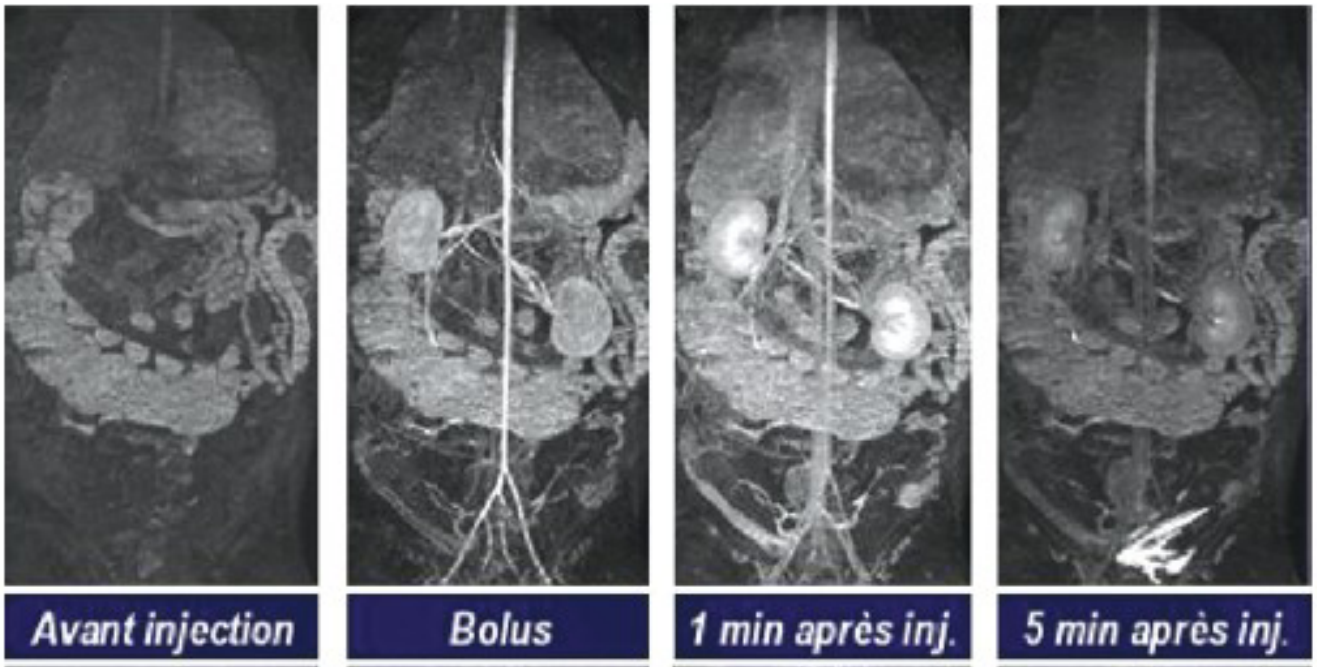
Cycliques :



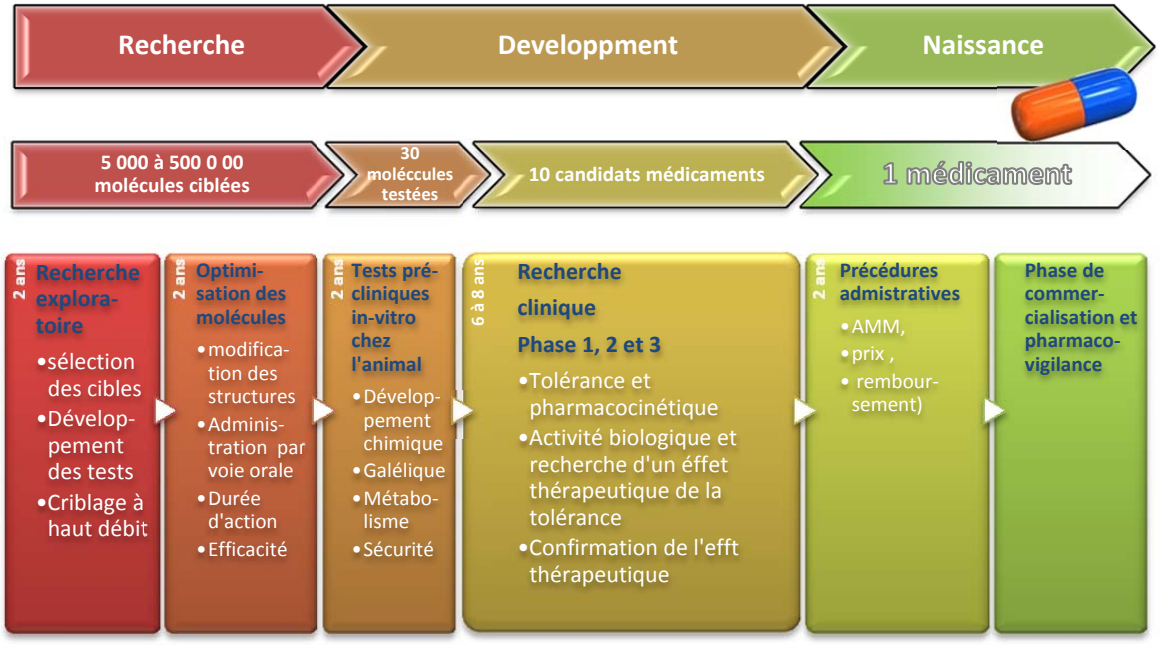
Gd-DOTA
(Dotarem®)

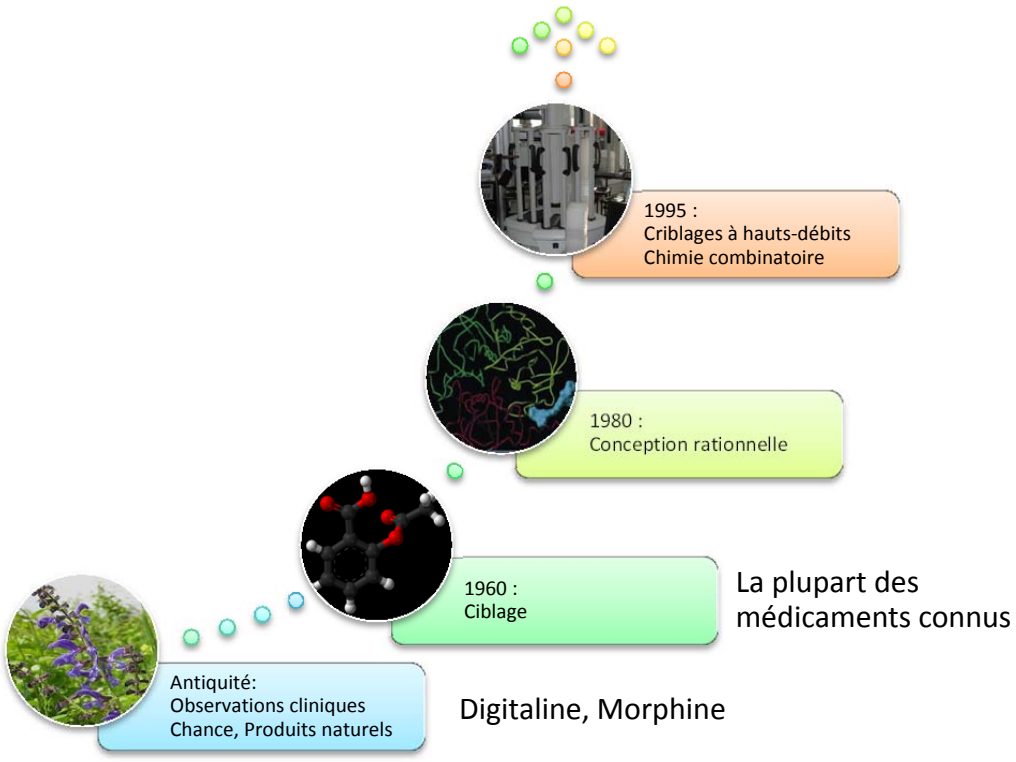


Gd-HP-DO3A
(ProHance®)

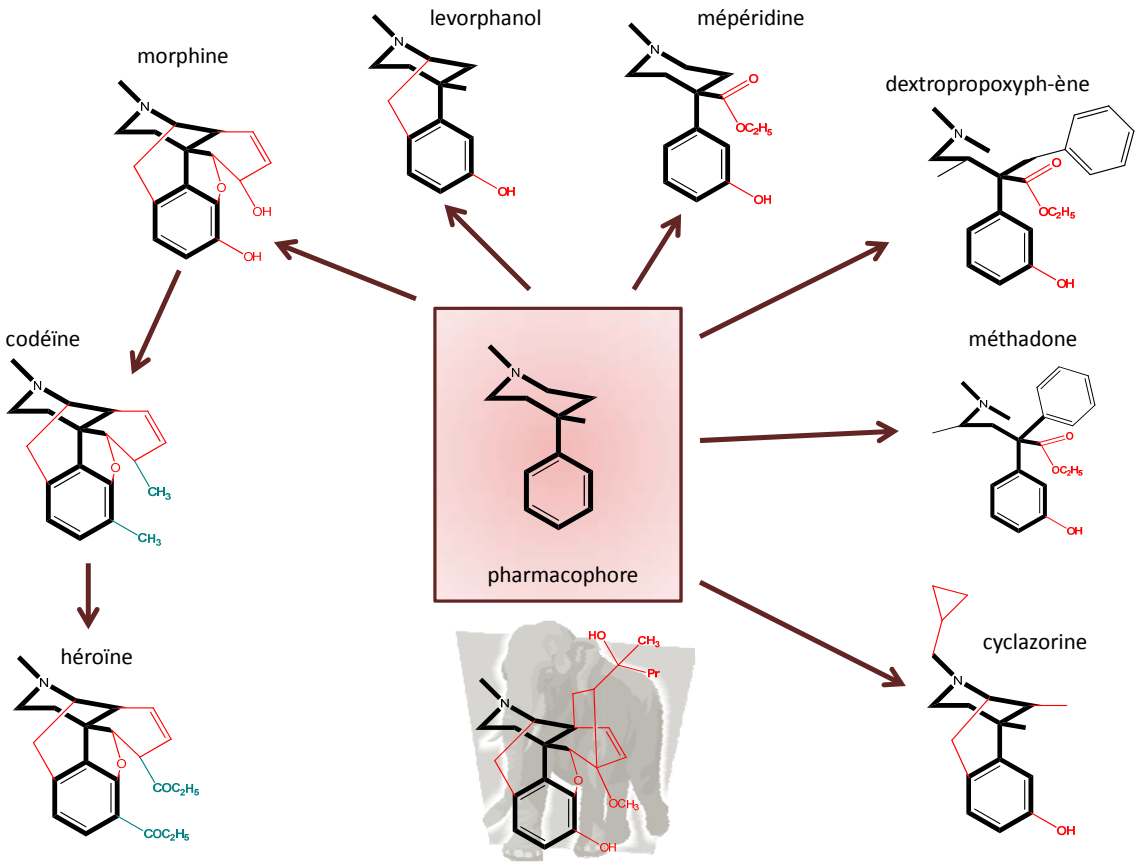
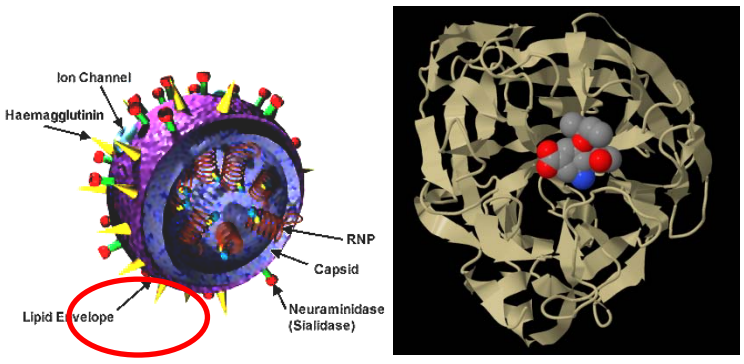


R&D :


Recherche
Developpment
Naissance
5 000 à 500 0 00 molécules ciblées
30 moléccules testées
10 candidats médicaments
1 médicament
2 ans
Recherche explora-toire
•sélection des cibles
•Dévelop-pement des tests
•Criblage à haut débit
2 ans
Optimi-sation des molécules
•modifica-tion des structures
•Adminis-tration par voie orale
•Durée d'action
•Efficacité
2 ans
Tests pré-cliniques in-vitro chez l'animal
•Dévelop-pement chimique
•Galélique
•Métabo-lisme
•Sécurité
6 à 8 ans
Recherche clinique
Phase 1, 2 et 3
•Tolérance et pharmacocinétique
•Activité biologique et recherche d'un éffet thérapeutique de la tolérance
•Confirmation de l'efft thérapeutique
2 ans
Précédures admistratives
•AMM,
•prix ,
• rembour-sement)
Phase de commer-cialisation et pharmaco-vigilance


1995 :
Criblages à hauts-débits
Chimie combinatoire
1980 :
Conception rationnelle
1960 :
Ciblage
La plupart des médicaments connus
Antiquité:
Observations cliniques
Chance, Produits naturels
Digitaline, Morphine

Développement d'un médicament par modification d'une tête de série : cas de la morphine



Drug design : cas du Tamiflu®