

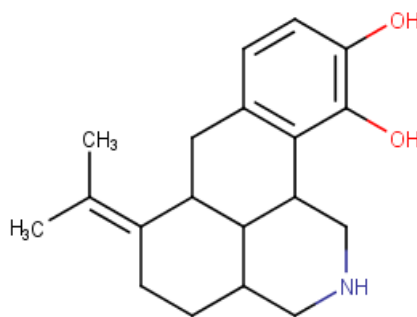
# TD\_3

---

## Q1

La condition pour qu'un principe actif puisse jouer un rôle sur une fonction de l'organisme est son interaction avec une structure propre de cet organisme. Diverses groupes fonctionnels sont présents dans la molécule Glipine.

- Quelles sont les possibilités pour réaliser des interactions avec un récepteur ?
- Quels sont les différents types des liaisons entre un médicament et le récepteur ?



Glipine

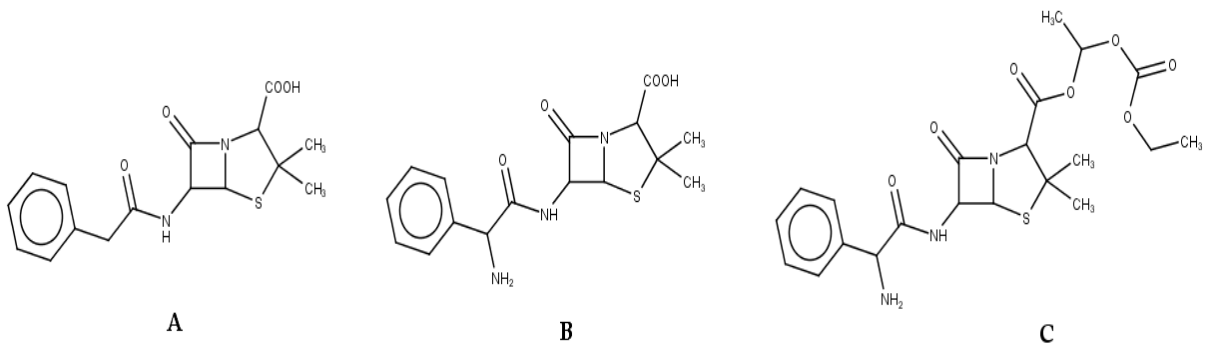
## Q2

Donner la définition des termes suivants :

1. QSAR
2. Pharmacophore
3. Agoniste
4. Antagoniste
5. Bioisostère

### Q3

Soient les trois molécules suivantes, **A**, **B** et **C** :



**Q1.** Parmi ces phrases, lesquels sont justes ?

1. L'indication thérapeutique de **A**, **B** et **C** est le traitement de l'inflammation.
2. La molécule **C** est une prodrogue de la molécule **B**.
3. La molécule **B** est un analogue structural de la molécule **A**.
4. La molécule **C** est une prodrogue de **A**.

**Q2.** Discuter la relation structure activité de ces 3 molécules ?

## Q1

**Liaison covalente :** Deux atomes forment une liaison covalente lorsque chacun d'eux fournit au moins un électron à un nuage électronique commun. L'existence de cette paire d'électrons commune sera représentée dans les structures par un trait continu. La liaison covalente est solide et n'est pas, ou seulement difficilement, réversible. Peu de médicaments se lient de façon covalente. En effet, la liaison, et donc éventuellement l'effet, persistent longtemps après l'arrêt du traitement si bien que l'action thérapeutique est difficile à contrôler. Parmi les exemples connus, on trouve des agents anticancéreux alkylants ou des composés organophosphorés. Les réactions de couplage qui se produisent au cours du métabolisme des médicaments forment des liaisons covalentes (par exemple un acide glucuronique).

**Liaison non covalente :** Dans ce cas, il ne se forme pas de nuage électronique commun, la liaison est réversible et apparaît caractéristique des interactions avec les produits pharmaceutiques. Un médicament s'associe en général à plusieurs sites au niveau de la cible, et plusieurs des types de liaison présentés ci-dessous peuvent participer à cette interaction.

**A. Interactions électrostatiques :** Une charge positive et une charge négative s'attirent mutuellement.

- *Interaction ionique* ; un ion est une particule comportant une charge positive (cation) ou négative (anion), c'est-à-dire qu'un atome a dans son nuage électronique un électron manquant ou au contraire un électron excédentaire. L'attraction entre deux ions de charge opposée s'exerce à une distance importante et constitue la première force d'attraction vers le site de liaison. Cette liaison ionique est relativement stable.

- *Interaction ion-dipôle* ; lorsque la probabilité de présence des électrons de liaison n'est pas répartie de façon symétrique autour des noyaux des deux atomes, l'un des atomes porte une charge négative partielle ( $\delta^-$ ), l'autre une charge positive partielle.

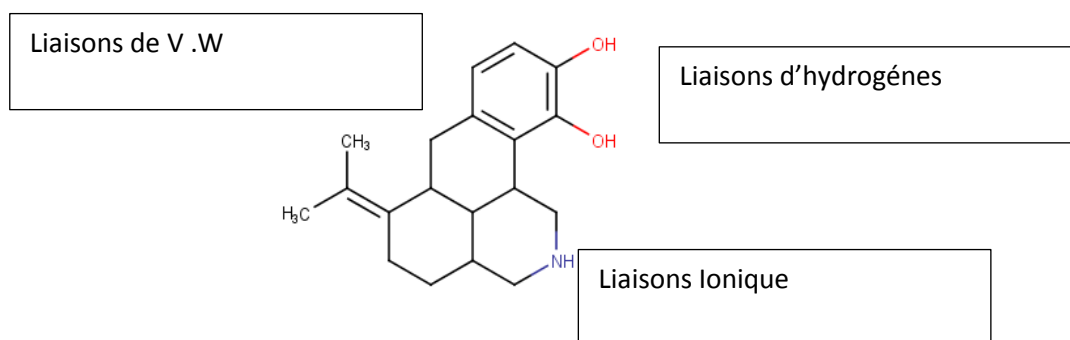
La molécule qui comporte un pôle négatif et un pôle positif constitue un *dipôle*. Une charge partielle peut former une liaison électrostatique faible avec un ion de signe opposé.

- *Interaction dipôle - dipôle*. C'est l'interaction électrostatique entre deux charges partielles de signes opposés. La liaison hydrogène relie un atome d'oxygène porteur d'une charge négative partielle à deux atomes comportant une charge positive partielle.

**B. Interactions de van der Waals** : Elles se forment entre deux groupements apolaires situés à proximité l'un de l'autre. Des altérations spontanées et transitoires de la répartition électronique d'une molécule (dipôles transitoires de faible amplitude 68) induisent un changement en sens contraire sur la molécule voisine. La liaison de van der Waals est également une forme de liaison électrostatique mais de faible force.

**C. Interaction hydrophobe**. L'interaction entre les molécules d'eau (dipôles) est si forte qu'un groupement apolaire, c'est-à-dire non chargé peut à peine se glisser entre elles ou même s'en approcher. Les molécules d'eau serrées les unes contre les autres repoussent en quelque sorte les groupements apolaires hors de leur milieu. Les groupements apolaires ont donc dans l'organisme une forte probabilité de présence dans un environnement non aqueux (apolaire) par exemple à proximité des chaînes d'acides gras membranes cellulaires ou des zones apolaires d'un récepteur.

- **Quels sont les possibilités de réaliser des interactions liantes avec un récepteur ?**



- Groupe hydroxyle : Assure la liaison d'hydrogéné
- Aromatique : participent des interactions de V.W endroits aplaties et hydrophobe.
- Double liaisons : liaison de V.W surface plane
- Amino : liaisons hydrogéné ou ionique

## Q2

1. **QSAR** : Relation quantitatives structure- activité : c'est un modèles mathématique reliant l'activité pharmacologique ou biologique aux caractéristiques physico-chimiques appelées descripteurs d'un ensemble de molécules. Une forme générale pour un modèle QSAR simple est présentée ci-dessous.

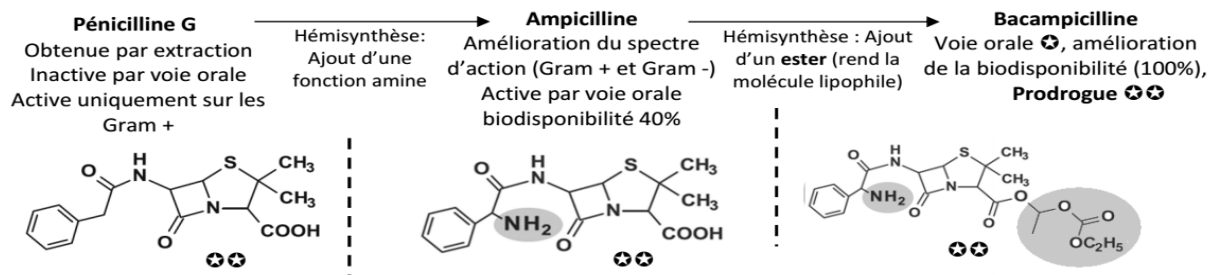
$$(\text{Activity} = n_1x_1 + n_2x_2 + n_3x_3 + \dots \text{Constant avec } n_x : \text{descripteur moléculaire})$$

2. **Pharmacophore** : C'est l'ensemble des caractéristiques stériques et électroniques d'une molécule nécessaire à son interaction avec sa cible pour induire (ou bloquer) la réponse biologique (définition officielle de l'IUPAC). //C'est l'arrangement spatial de groupes d'atomes reconnu par la cible et indispensable à son activité biologique.
3. **Agoniste** : des composés pouvant présenter des propriétés biologiques similaires ou améliorées.
4. **Antagoniste** : des composés pouvant présenter des propriétés biologiques différentes voire inverses
5. **Bioisostère** : composé résultant de l'échange d'un atome (ou groupe d'atomes) par un autre atome (ou groupe d'atomes) stériquement voisin. Les objectifs sont de :
  - Créer un nouveau composé, le bioisostère qui est un analogue structural possédant (théoriquement) des propriétés physico-chimiques similaires et biologiques identiques à celles du composé parent.
  - Modifier structurellement une tête de série : cette approche a démontré son utilité dans la diminution des effets indésirables, la modulation du métabolisme d'une tête de série, ... mais aussi parfois l'activité risque d'être modifiée.

### Q3

1. L'indication thérapeutique de A, B et C est le traitement de l'inflammation. **F 0.25**
2. La molécule C est une prodrogue de la molécule B. **V 0.25**
3. La molécule B est un analogue structural de la molécule A. **V 0.25**
4. La molécule C est une prodrogue de A. **F 0.25**

### Q2 : La SAR



La pénicilline G, l'ampicilline, la bacampicilline sont des analogues structuraux.

- **La pénicilline G (A) : 1**
  - présente un spectre d'action limité (uniquement sur les Gram +)
  - ne peut pas être administrée par voie orale car elle est inactivée par le pH acide de l'estomac.
- **Ampicilline (B) : L'ajout d'une fonction amine 1**
  - permet d'améliorer le spectre d'action active sur les Gram + et les Gram -)
  - permet d'améliorer leur administration par voie orale (l'ampicilline résiste au pH acide de l'estomac).
- **La bacampicilline (C) : L'ajout de la fonction ester par estérification 2**
  - permet de rendre le principe actif lipophile (passage facilité au niveau de la barrière intestinale lipidique) ce qui améliore sa biodisponibilité.
  - Une fois dans le sang, des estérases cliveront cette fonction ester, ce qui rendra la molécule active. C'est pour cela qu'on définit la bacampicilline (C) comme une prodrogue (définition de prodrogue au point II).

**L'ajout de la fonction ester est donc une modification transitoire permettant d'améliorer la lipophilie du principe actif et son passage à travers la barrière intestinale.**