

Introduction à la Chimie Thérapeutique



Plan du cours

- Définitions
- Conception du médicament : aspect chimique
 - Identification et validation de la cible
 - Découverte d'une molécule active
 - De la molécule active au médicament : optimisation

Ca c'est vous
devant les
cours d'UE
Trans



I - Définitions

La Chimie Thérapeutique ou Pharmaco-Chimie

Conception et synthèse de
molécules à visées
thérapeutique

Domaine pluridisciplinaire

- Chimie organique
- Pharmacologie
- Biologie moléculaire
 - Biochimie
- Physicochimie
- Modélisation moléculaire
- Biophysique

Mais là c'est vous faisant les
BG en p2 (bande de
crâneurs)



I – Définitions

La Maladie

Altération de l'équilibre biologique interne d'un être vivant

Ces modifications biologiques sont dues à différents facteurs

- Facteurs génétiques
- Facteurs externes

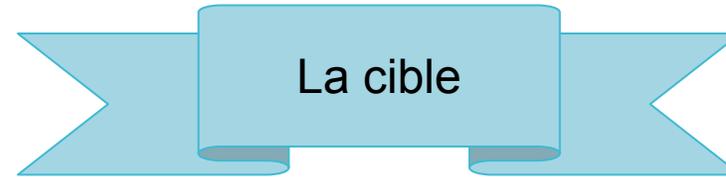
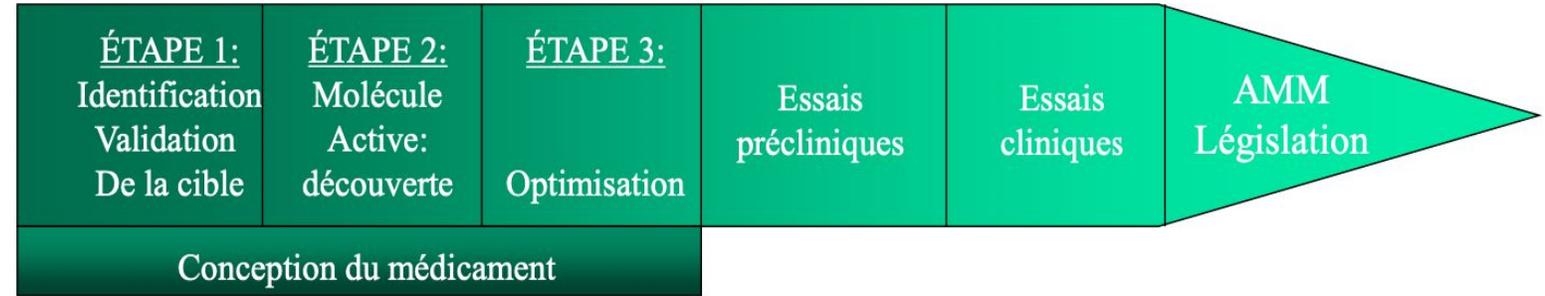
I – Définitions

Le médicament

On entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curative 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 restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques... »**

II – Conception du médicament : aspect chimique

A – Identification et validation de la cible



Structure cellulaire ou moléculaire (protéines ou acides nucléiques) impliquée dans la pathologie sur laquelle le médicament agit

II – Conception du médicament : aspect chimique

A – Identification et validation de la cible

- Identification et validation :
 - ▢ Quantification de la modulation de l'activité de la cible
 - ▢ Capacité à se lier à une petite molécule
 - ▢ Capacité de la petite molécule à moduler l'activité de la cible « drugable »
 - ▢ Clonage et expression de la cible
- Interactions entre un médicament et sa cible :
 - Objet d'étude
 - ▢ Créations d'interactions plus sélectives vis-à-vis des différentes cibles
 - ▢ L'augmentation de l'activité du médicament
 - ▢ La diminution des effets secondaires indésirables

A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre
un médicament et sa
cible

- Objet d'étude

Les enzymes

- Catalyseurs de la vie
- Processus réversibles
- Les substrats s'encrent à l'enzyme au niveau du site actif

- Augmente la vitesse de réaction
- Se trouve intact à la fin du processus
- Offre une surface propice à la réaction
- Oblige les réactifs à se rapprocher et à se positionner correctement pour atteindre les configurations exigées par l'état de transition
- Affaiblit les liaisons à rompre

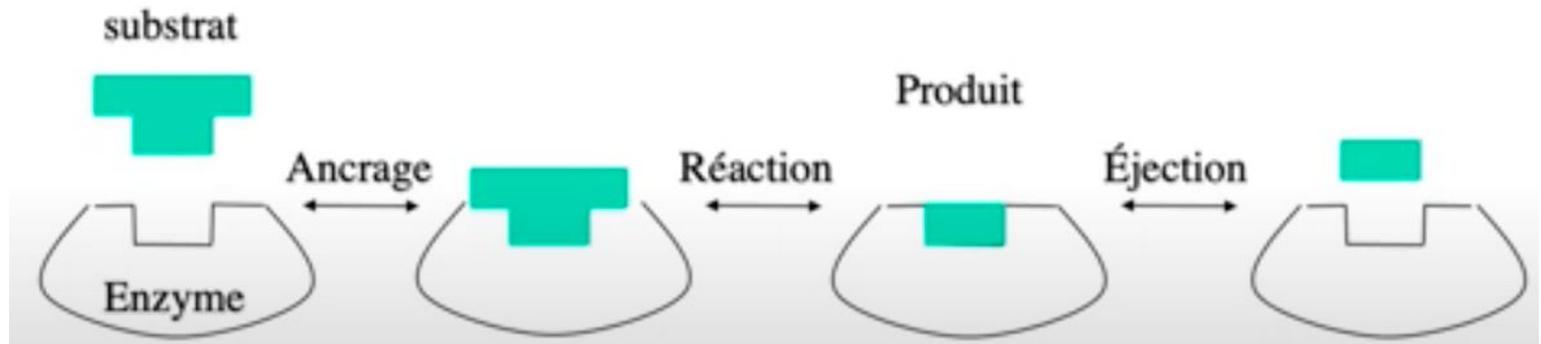
**PAR
COEUR**

A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre
un médicament et sa
cible

Objet d'étude

Enzymes

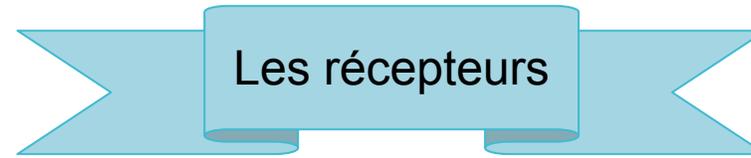


A- Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

Objet d'étude

Enzymes



- Petite région macromoléculaire de la cellule
- Se combine chimiquement avec la partie responsable de l'activité pharmacologique du médicament ou d'une molécule active, appelé Ligand
- Permet des communications entre les différents systèmes de l'organisme



Modulation d'une chaîne métabolique ou
Modification dans l'activité d'une cellule spécialisée

A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre
un médicament et sa
cible

Objet d'étude

Enzymes

Les récepteurs

- Les caractéristiques de ces récepteurs :
 - Récepteur membranaire ou endoplasmique
 - Leur structure spatiale dépend de l'environnement cellulaire
 - Isolement difficile (chromatographie d'affinité, ultracentrifugation)
 - Leur caractérisation repose sur une étude in vivo, ex vivo et in vitro de leurs interactions avec des substances endogènes ou exogènes de haute radioactivité spécifique (^3H – ^{14}C – ^{125}I)
 - Production de récepteurs clonés par des techniques de génie génétique

A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

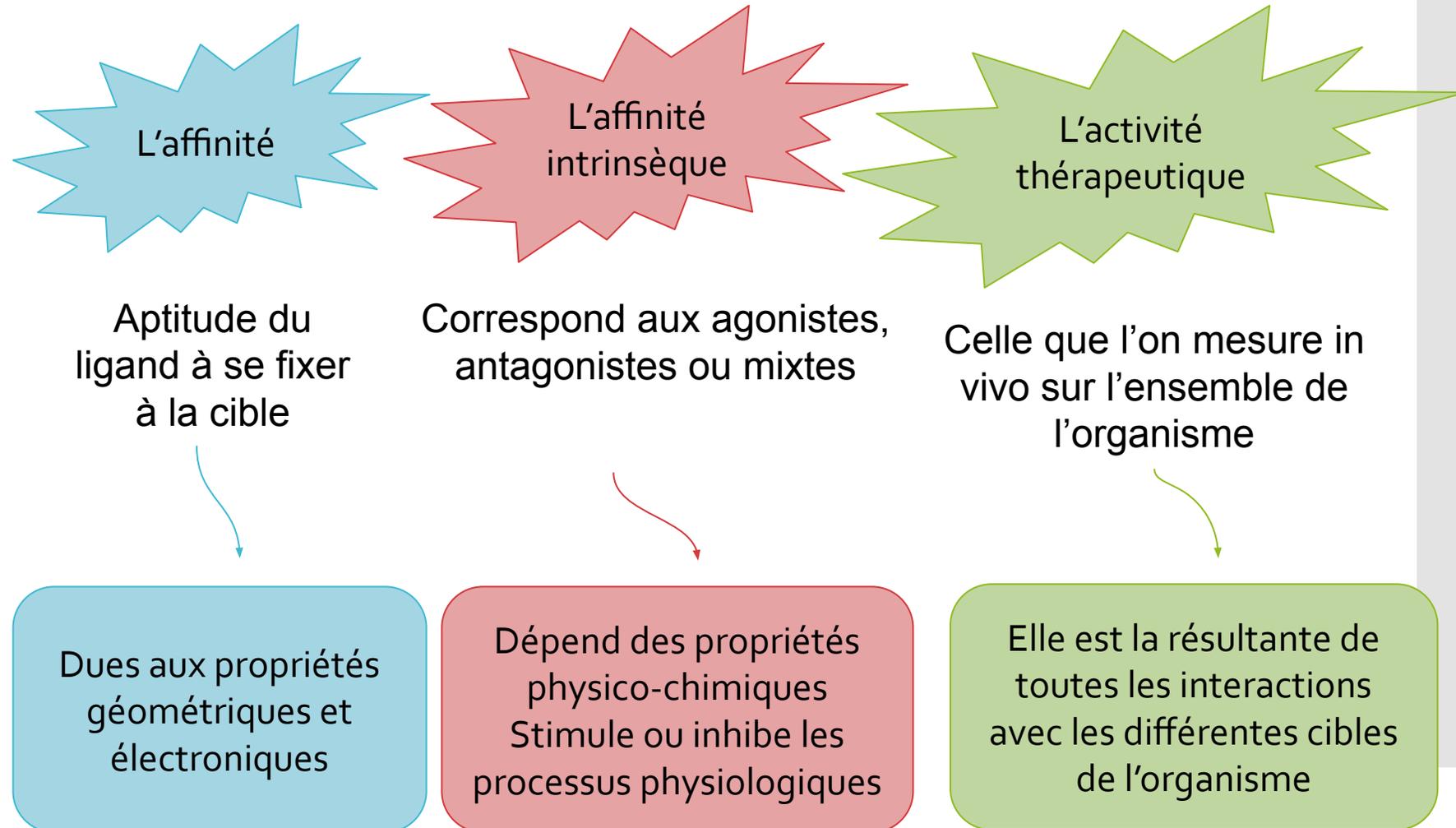
Objet d'étude

Enzymes

Les récepteurs

Les ligands

Les caractéristiques de ces ligands :



A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

Objet d'étude

Enzymes

Les récepteurs

Les ligands

Conditions de l'interaction

- L'interaction est un phénomène dynamique
- Les cibles biologiques sont des édifices poly-atomiques complexes qui prennent leur forme grâce aux :
 - Liaisons faibles
 - Liaisons covalentes interatomiques

A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

Objet d'étude

Enzymes

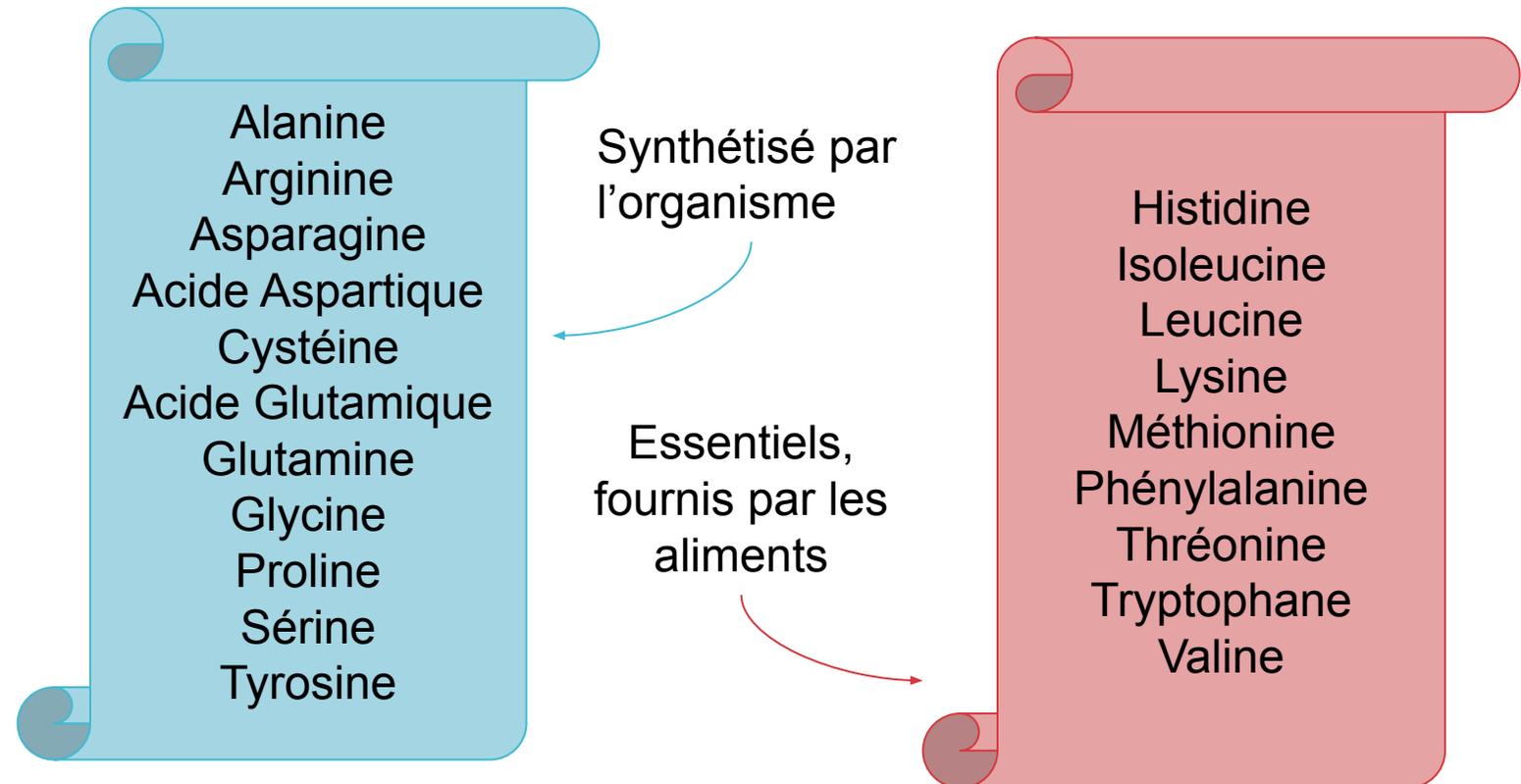
Les récepteurs

Les ligands

Conditions de l'interaction

● Concernant les liaisons covalentes :

- Les macromolécules protéiques résultent d'un enchainement d'acides aminés
- Liaison peptidique qui sera déterminante de la structure des protéines
- Cette liaisons peptidique est une fonction amide primaire, c'est elle qui structure toute la protéine



A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

Objet d'étude

Enzymes

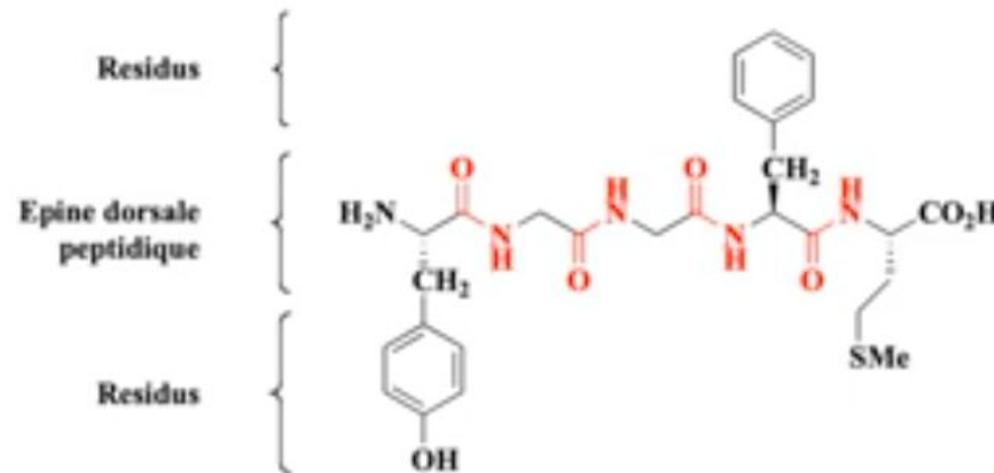
Les récepteurs

Les ligands

Conditions de l'interaction

- Liaisons peptidiques et structure primaire des protéines :

- Épine dorsale peptidique : enchainement d'acide aminé
- Dans la structure des AA, on a des fonctions chimiques communes qui leur confère la propriété d'interagir les unes avec les autres
- Ces interactions vont aboutir à une liaison covalente peptidique pour former cette épine dorsale qui permet d'avoir la structure primaire de la protéine



A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

Objet d'étude

Enzymes

Les récepteurs

Les ligands

Conditions de l'interaction

- Structure secondaire et liaisons hydrogènes entre les fonctions peptidiques



- Les liaisons hydrogènes sont orientées selon l'axe de l'hélice
- Les chaînes latérales des acides aminés pointent en dehors et perpendiculairement à l'axe de l'hélice



- Superposition de 2 chaînes protéiques antiparallèles
- Liaisons hydrogènes entre fonction peptidiques différentes
- Les chaînes latérales sont perpendiculaires au feuillet

A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

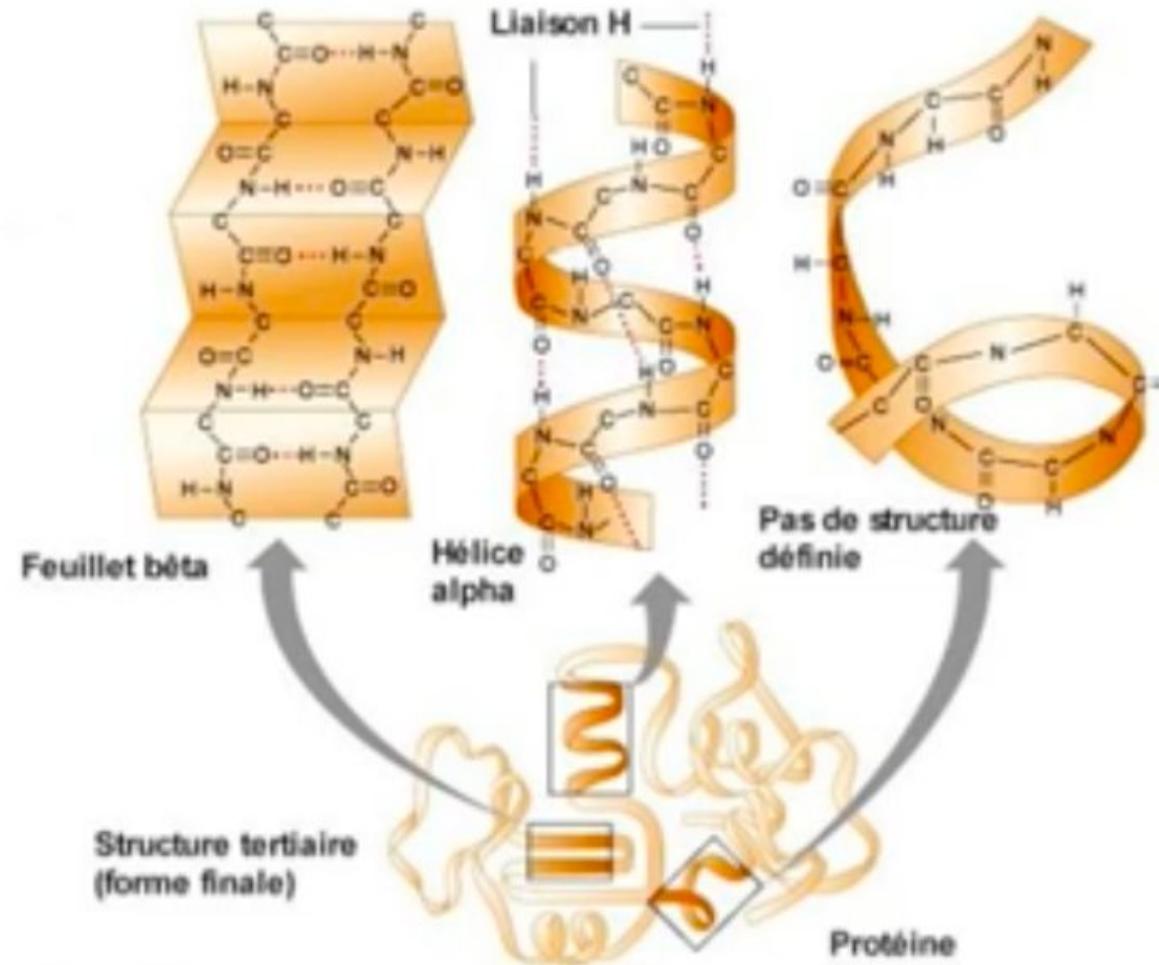
Objet d'étude

Enzymes

Les récepteurs

Les ligands

Conditions de l'interaction



A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

Objet d'étude

Enzymes

Les récepteurs

Les ligands

Conditions de l'interaction

- La structure tertiaire

- Résulte de l'interaction par liaisons hydrogènes entre les chaînes latérales des acides aminés en différents points de la structure secondaire
- Forme fonctionnelle, finale, avec laquelle le ligand va rentrer en interaction

A – Identification et validation de la cible

1 – Interactions entre un médicament et sa cible

Objet d'étude

Enzymes

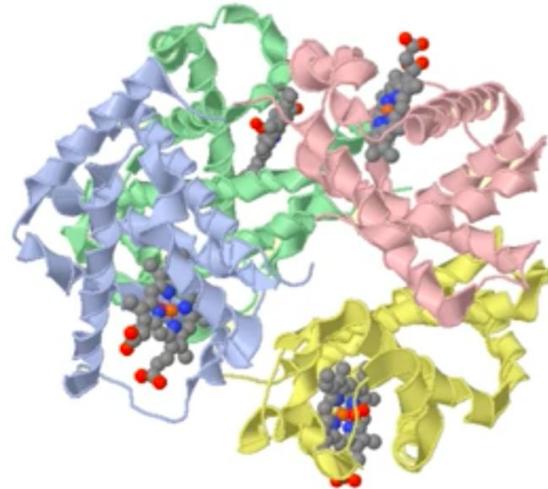
Les récepteurs

Les ligands

Conditions de l'interaction

- La structure quaternaire

□ Association de deux ou plusieurs structures tertiaires afin de former une macromolécule



Exemple : l'hémoglobine

- Composée de 4 sous-unités
- Le cycle porphyrrique permet l'interaction avec l'oxygène