

Bonjour, voilà la première fiche de la filière pharmacie. C'est vraiment beaucoup de compréhension, avec pas mal de passage de biochimie (comme je l'ai expliqué à la TTR).
Des questions ? go forum

I - Introduction à la chimie thérapeutique

La chimie thérapeutique (=pharmacochimie) est une discipline étudiant la conception et la synthèse de molécules à visée thérapeutique.

C'est un domaine pluridisciplinaire, faisant appel à la :

<u>Chimie organique</u>	▪ Pour mettre en œuvre leur synthèse
<u>Pharmacologie</u>	▪ L'étude de leurs propriétés thérapeutiques
<u>Biochimie</u>	▪ Permettant de comprendre leur mode d'action chez les organismes vivant, mais aussi de mettre en évidence le cycle thérapeutique afin d'agir sur la cible.
<u>Physico-chimie</u>	▪ Caractériser ces molécules, et leur comportement vis-à-vis du vivant.
<u>Modélisation moléculaire</u>	▪ Modéliser la cible, et d'en avoir une vision avant de concevoir la molécule. ▪ Permettre de simuler le comportement de la molécule vis-à-vis de la cible.
<u>Biophysique</u>	▪ Étude des systèmes biologiques par des méthodes physique.
<u>Biologie moléculaire</u>	▪ Comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire.

La maladie :

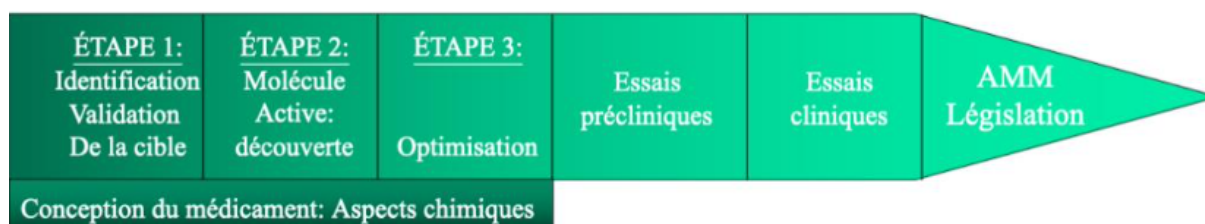
Altération de l'équilibre biologique interne d'un être vivant.

La conception d'un médicament va permettre de rétablir cet équilibre en agissant soit sur des facteurs génétiques, soit sur des facteurs externes à l'organisme qui sont 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 restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »

II - Conception du médicament : Aspects chimiques



A) Identification et validation de la cible

Une cible thérapeutique peut être une structure cellulaire ou moléculaire (protéine ou acide nucléique) 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 obligatoirement : (++++)			
Une quantification de la modulation de l'activité de la cible	Que la cible ait la capacité à se lier à une petite molécule	Que la petite molécule ait la capacité de moduler (stimuler/inhiber) l'activité de la cible : drugable	Clonage et expression de la cible, pour mieux étudier l'interaction cible-ligand

(ces points sont à apprendre par cœur mes petits potes)

B) Interaction entre un médicament et sa cible

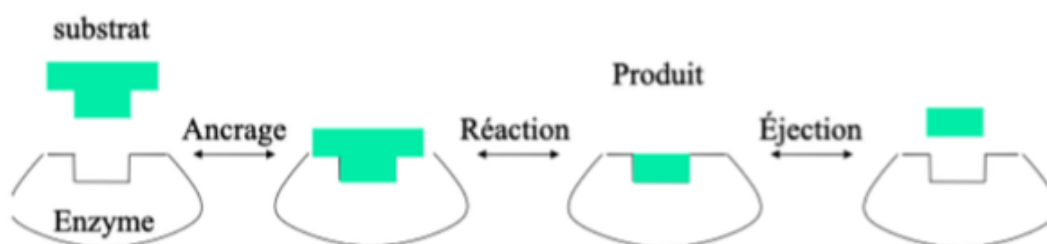
1. Objectif de l'étude

Pour caractériser la cible thérapeutique, il faut étudier les interactions entre cette petite molécule : ligand ou médicament et sa cible, dans le but de :		
Création d'interactions plus sélectives vis-à-vis des différentes cibles	L'augmentation de l'activité du futur médicament/de la petite molécule	La diminution des effets secondaires indésirables

2. Les Enzymes

<u>Les Enzymes</u>			
Ce sont les catalyseurs de la vie, en leur absence les réactions chimiques qui se produisent au sein de l'organisme seraient trop lente pour être exploitable.	Les processus enzymatiques sont réversibles +++	Il y a une complémentarité enzyme/substrat En effet, les substrats s'ancrent à l'enzyme au niveau du site actif	
<u>Caractéristiques des enzymes</u>			
Augmentent la vitesse des réactions biochimiques	Elles se trouvent intactes à la fin du processus enzymatique	Elles offrent une surface propice à la réaction biochimique pour que la réaction se déroule dans les meilleures conditions	Affaiblissent les liaisons à rompre
Obligent les réactifs à se rapprocher et à se positionner correctement pour atteindre les configurations exigées par l'état de transition (la barrière énergétique à franchir)			

(n'hésitez pas envoyer des msg sur le fofo si vous comprenez pas, y'a pas mal de notions de biochimie, pas mal de lien entre eux)



Ici on observe les interactions enzyme-substrat selon un processus réversible (double flèche). Le Substrat (S) est transformé en produit (P) et celui-ci peut lui-même devenir le substrat de la réaction enzymatique.

3. Les Récepteurs

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	Permettent aux différents systèmes de l'organisme de communiquer entre eux

<u>Les caractéristiques des récepteurs</u>	Ils peuvent être membranaires ou endoplasmiques
	Leur structure tridimensionnelle dépend de l'environnement cellulaire : Les Rc membranaires se situent dans les zones très hydrophobes de la membrane Les Rc endoplasmiques se situent dans le cytoplasme , donc plutôt hydrophile
	L'isolement d'un récepteur est difficile (ultra-centrifugation) : 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 <i>in vivo</i> , <i>ex vivo</i> , <i>in vitro</i> de leurs interactions avec des substances endogènes ou exogènes de haute radioactivité spécifique (³ H, ¹⁴ C, ¹²⁵ I)
	Production de récepteurs clonés par des techniques de génie génétique



Au niveau moléculaire, les interactions ligand-récepteur se divisent en 3 étapes :	
1 RECONNAISSANCE	Reconnaissance mutuelle entre le ligand et le récepteur. Il faut qu'il y ait une complémentarité entre les deux protagonistes pour que ça soit possible.
2 TRANSDUCTION	Il y a une modification allostérique : modification de la conformation du récepteur. Elle permet l'interaction avec une molécule plus petite qui va permettre la dernière étape.
3 AMPLIFICATION	Du signal du récepteur, par de nouvelles interactions moléculaires.

4. Les ligands

Les caractéristiques d'un ligand		
<u>L'affinité du ligand</u>	<u>L'activité intrinsèque</u>	<u>L'activité thérapeutique</u>
<u>Aptitude du ligand à se fixer à la cible</u>	<u>Correspond aux agonistes, antagonistes ou mixtes</u>	<u>ELLE EST DIFFÉRENTE DE L'ACTIVITÉ INTRINSÈQUE</u>
Elle est due aux propriétés géométriques et électroniques du ligand	C'est l'activité pharmacologique mesurée directement sur la cible	C'est l'activité que l'on mesure <i>in vivo</i> sur l'ensemble de l'organisme .
Quand on va vouloir développer la substance médicamenteuse, c'est sur ces propriétés qu'on se focalisera pour comprendre la relation structure-affinité	Elle dépend : Des propriétés physico-chimiques du ligand Stimule ou inhibe les processus physiologiques	Elle est la résultante de toutes les interactions avec les différentes cibles de l'organisme

(lé **100** ce tableau est barbare, un peu complexe au début, faites bien la différence, en pahun je retenais mieux avec un tableau (si ça vous convient pas msg les loulous), et j'ai bien différencié avec des couleurs pour se repérer ! mais je préviens ça tombe aux partiels, et ça tombera aux EB/tutorats) évidemment la moindre question —> FORUM.

5. Les conditions d'interaction ligand-cible protéique

L'interaction ligand-cible est un **phénomène dynamique**.

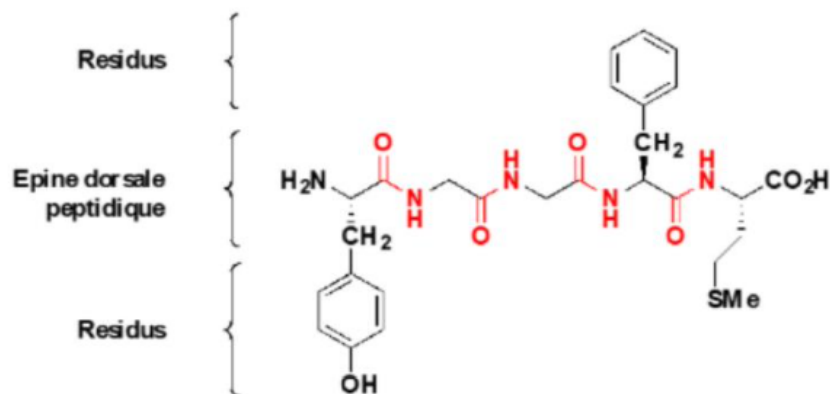
En effet, ce n'est pas figé : quand le ligand s'approche de la cible, il va y avoir une induction de la complémentarité, le ligand et la cible possède un certain degré de liberté leur permettant de modifier leur conformation et d'induire cette complémentarité.

<u>Les liaisons covalentes/peptidiques</u>
La liaison covalente qui sera déterminante de la structure des protéines est la liaison peptidique. La liaison peptidique se met en place entre deux acides aminés entre la fonction carboxylique d'un acide aminé , et la fonction amine d'un autre AA .
On aura alors un enchaînement d'acide aminé qui sera la résultante de cette réaction. Une liaison peptidique est une fonction amiDe primaire , c'est elle qui structure toute la protéine.
La structure de base des AA est caractérisée d'une part une fonction carboxylique (COOH), d'autre part une fonction amine primaire (HN2), et aussi une chaîne latérale (R). C'est cette chaîne latérale qui va différencier chaque AA.
COOH, NH2 et R sont portés par le même carbone (qui est asymétrique <i>cc la chimie o</i>)

<u>Les acides aminés propres à l'Homme</u>	
AA synthétisés par l'organisme	Alanine - Arginine - Asparagine - Acide Aspartique - Acide glutamique - Glutamine - Cystéine - Glycine - Proline - Sérine - Tyrosine
AA essentiels fournis par les aliments	Leucine - Thréonine - Lysine - Tryptophane - Phénylalanine - Valine - Methionine - Isoleucine - Histidine

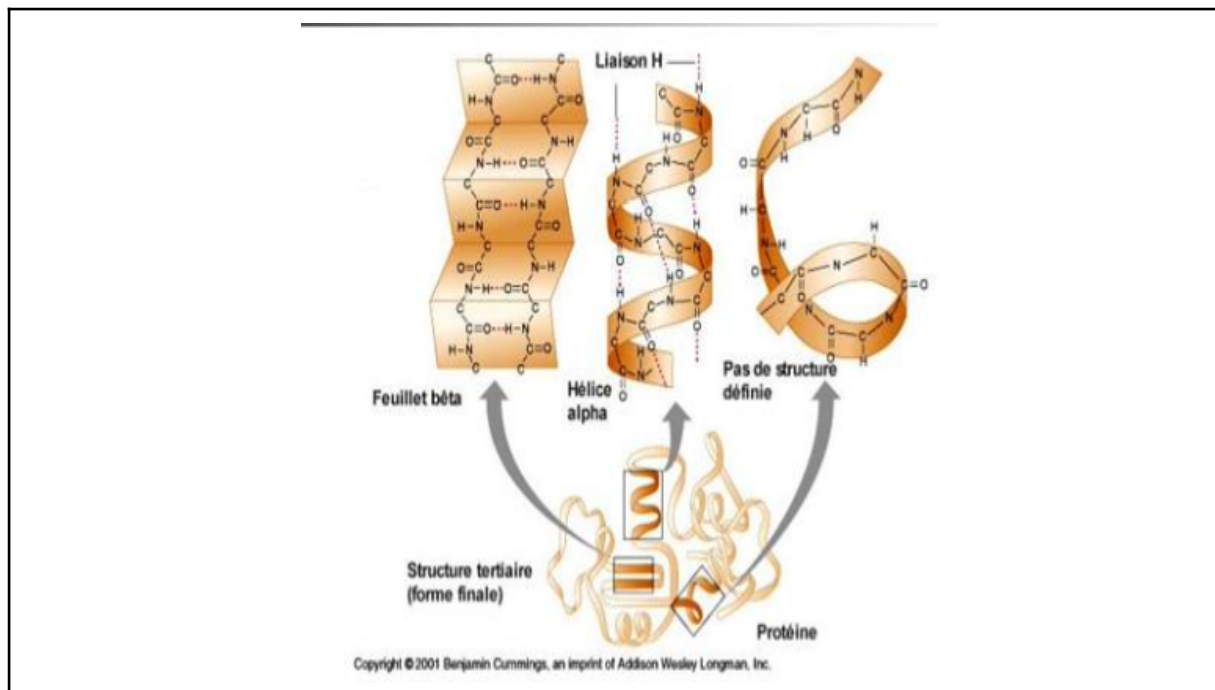
(bon je vous le mets quand même, il n'est JAMAIS tombé aux cc/partiels, mais en bioch vous l'apprenez donc retenez le, vous gagnerez du temps par la suite les loustics).

Liaisons peptidiques, et la structure primaire des protéines	
Définition	<ul style="list-style-type: none"> • Épine dorsale peptidique : l'enchainement des acides aminés. • Les chaînes latérales R sont de part et d'autre de l'épine dorsale peptidique. • Dans la structure des AA on a des fonctions chimiques communes qui leurs confèrent 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.



Exemple de la métancéphaline (pas à apprendre) nous fait remarquer que la liaison peptidique constitue l'épine dorsale de cette structure primaire de part et d'autre de laquelle se positionnent les résidus ou chaîne latérale d'AA

Les liaisons faibles et structure secondaire	
Hélice α (alpha)	<p>Les liaisons hydrogènes sont orientées selon l'axe de l'hélice, les chaînes latérales pointant en dehors et perpendiculairement à cet axe.</p> <p>Les DNL de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle CO de la fonction peptidique sont accepteur de liaisons hydrogènes, alors que la fonction amine NH est donneuse de liaisons hydrogènes.</p> <p>La liaison hydrogène se met en place entre l'accepteur et le donneur.</p>
Feuillet β (beta)	<p>Superposition de 2 chaînes protéiques antiparallèles.</p> <p>Les liaisons hydrogènes vont se faire entre les 2 chaînes, entre 2 fonctions peptidiques complémentaires (comme pour l'hélice, une fonction NH en face d'une fonction CO).</p> <p>Les chaînes latérales R sont perpendiculaires au feuillet, les carbones α se trouvent au niveau des crêtes et des creux du feuillet.</p>



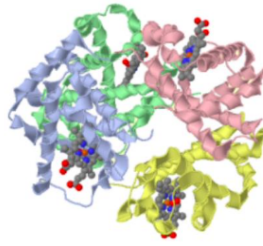
Les liaisons faibles sont des liaisons électrostatiques.

Elles interviennent dans la structure secondaire des protéines (au sein des liaisons peptidiques). Dans le cas des protéines se sont des liaisons hydrogènes.

Se font entre la fonction carbonyle d'un acide aminé accepteur, et la fonction amine d'un autre acide aminé donneur. (la répétition est à la base de l'apprentissage)

<u>La structure tertiaire</u>	
Définition	<ul style="list-style-type: none"> Résulte de <u>l'interaction de liaisons faibles</u> et plus particulièrement des <u>liaisons hydrogènes</u>. Les chaînes latérales des AA mises en jeu. <p>Les liaisons hydrogènes se forment entre les chaînes latérales des AA en différents points de la structure secondaire : c'est la <u>forme fonctionnelle, finale</u>, avec laquelle le ligand va rentrer en interaction.</p> <p>Il faut donc connaître cette structure tertiaire pour agir le plus efficacement possible sur la cible.</p>

<u>La structure quaternaire</u>	
Définition	Les liaisons faibles électrostatiques permettent également l'association <u>de deux ou plusieurs structures tertiaires</u> pour former la structure quaternaire de la cible protéique
Exemple : l'hémoglobine	Elle est composée de 4 sous-unités Le cycle porphyrique qui permet les interactions avec l'oxygène
Cristallographie	Lors de la cristallographie, on obtient des <u>coordonnées cristallines</u> que l'on peut utiliser lors de la modélisation moléculaire. On peut trouver ce genre d'image dans des banques de données comme la PDB (protein data bank)



lé bg j'en ai fini pour cette fiche, alors pour info j'ai coupé la ronéo en 2 parce qu'elle est vraiment FAT, et pour ça soit plus clair pour vous, apprenez les infos petits à petits.

Après au fil du semestre ça rentrera tout seul, et vous serez des bosses de la pharmacie wola

Elle est clairement complète pour la TTR, elle ne changera sans doute pas dans l'année (la prof fait ce cours sans modif depuis 2014), elle peut être votre support pour l'année.

Vous êtes des malades à tenter une année comme celle-ci, mais ne regrettez jamais votre choix vous allez tout Dfoncer je vous fait entièrement confiance.

Si la fiche vous plait (ou non snif) rdv bu pour des bisous (ou la bagarre), mais dites moi si le support vous convient, c'est clairement pour vous que je l'ai fait.

Pleins de bisous mes JUL

Dédi à mes fillotes : Théa – Fatmanur – Meriem – Kenza (svp perfectez moi la pharmacie)

Dédi a ma nouvelle fillote Ouissal (tié la best) et dédi à la BuV donnez tout, mais dormez un peu ossi.

GROSSE DEDI AUX TUTORAT NICOIS