

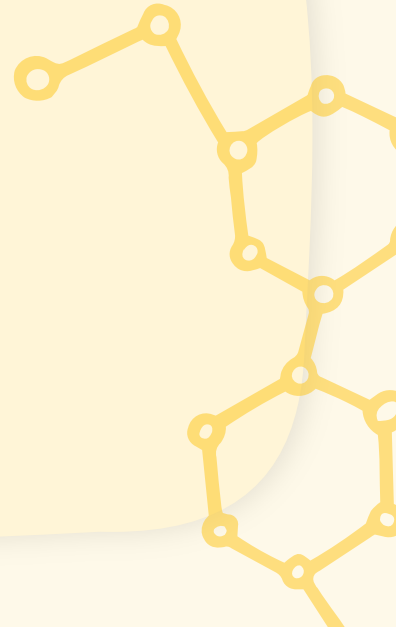


Introduction à la chimie thérapeutique

Mel'Antibio

Sommaire

- I. Définitions
- II. Conception du médicament
 - A. Identification et validation de la cible
 - B. Découverte d'une molécule active
 - C. De la molécule active au médicament : optimisation



I. Définitions

La chimie thérapeutique ou pharmacochimie étudie:

- La conception
- La synthèse de *molécules à visée thérapeutique*.

C'est un domaine **pluridisciplinaire**

- Chimie organique
- Pharmacologie
- Biologie moléculaire
- La biochimie
- Physico-chimie
- Modélisation moléculaire
- Biophysique



I. Définitions



La maladie

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

- Facteurs génétiques
- Facteurs externes



Le médicament

Toute substance ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales (...) en vue d'*établir un diagnostic médical* ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques



II. Conception du médicament

A. Identification et validation de la cible

- Une quantification de la modulation de l'activité de la cible
- 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
- Clonage et expression de la cible, pour mieux étudier l'interaction cible-ligand

B. Interaction entre un médicament et sa cible

1. Objectif de l'étude

- 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

II. Conception du médicament

2. Les enzymes



- Les catalyseurs de la vie
- Sans elles, les réactions chimiques seraient trop lente pour être exploitable



Les PROCESSUS
ENZYMATIQUES sont
REVERSIBLES +++



- Complémentarité enzyme/substrat
- Les substrats s'ancrent à l'enzyme au niveau du site actif

Caractéristiques des enzymes

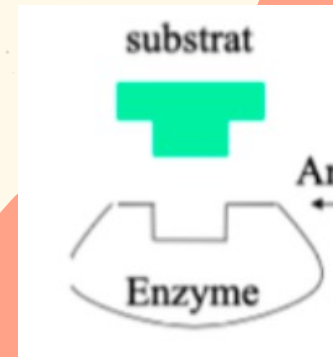
AUGMENTENT la
vitesse des
réactions
biochimiques

INTACTES à la fin du
processus enzymatique

surface propice à la
réaction

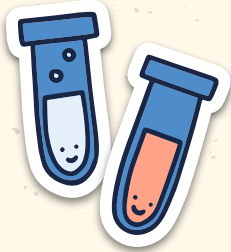
AFFAIBLISSENT les
liaisons à rompre

Conformation
nécessaire
état de transition



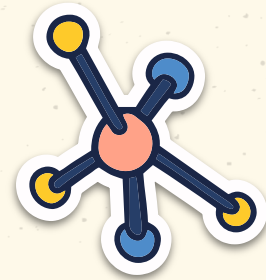


3. Les Récepteurs



Macromolécules
protéiques localisées
dans une PETITE
partie de la cellule

Interagissent avec la
partie chimique du
médicament



Permettent la
COMMUNICATION
entre les différents
systèmes de
l'organisme



Les caractéristiques des récepteurs



MEMBRANAIRES
ENDOPLASMIQUES

- Zones **hydrophobes** de la membrane
- Dans le cytoplasme, **hydrophile**

Isolement difficile

⇒ Perte de conformation

⇒ Perte fonction

Interactions
avec des
substances
endo/exogènes
de haute
radioactivité

Production de récepteurs clonés par génie génétique

Etapes interactions ligand-récepteur



4. Les ligands



AFFINITE DU LIGAND

Aptitude du ligand à se fixer à la cible

- Elle est due aux propriétés géométriques et électroniques du ligand
- Quand on va vouloir développer la substance médicamenteuse, c'est sur ces propriétés qu'on se focalisera pour comprendre la relation structure-affinité



4. Les ligands



ACTIVITE INTRINSEQUE

Correspond aux agonistes, antagonistes ou mixtes

- C'est l'activité pharmacologique mesurée directement sur la cible
 - Elle dépend :
 - Des propriétés physico-chimiques du ligand
 - Stimule ou inhibe les processus physiologiques



4. Les ligands

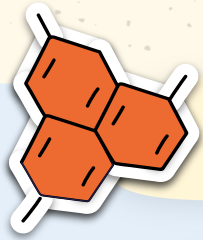


ACTIVITE THERAPEUTIQUE

+ ELLE EST DIFFÉRENTE DE L'ACTIVITÉ INTRINSÈQUE +

- C'est l'activité que l'on mesure in vivo sur l'ensemble de l'organisme.
- Elle est la résultante de **toutes les interactions** avec les **différentes cibles** de l'organisme





5. Les conditions d'interaction ligand-cible protéique



- Phénomène **dynamique**

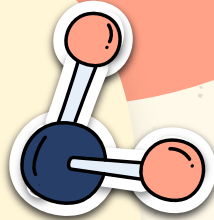
- La **liaison peptidique** est la liaison **covalente** qui sera déterminante de la structure des protéines

Entre 2 AA entre la fonction carboxylique d'un AA et et la fonction amine d'un autre AA.

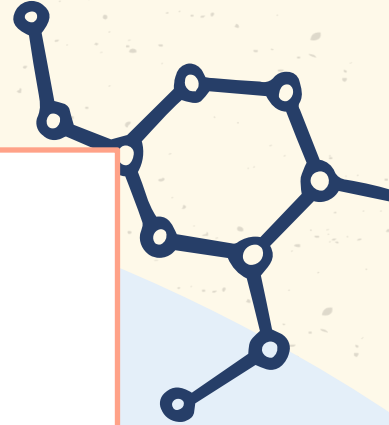
→ Fonction d'**AMIDE PRIMAIRE** structure toute la protéine

⇒ **Chaîne latérale R** qui **différencie les AA**

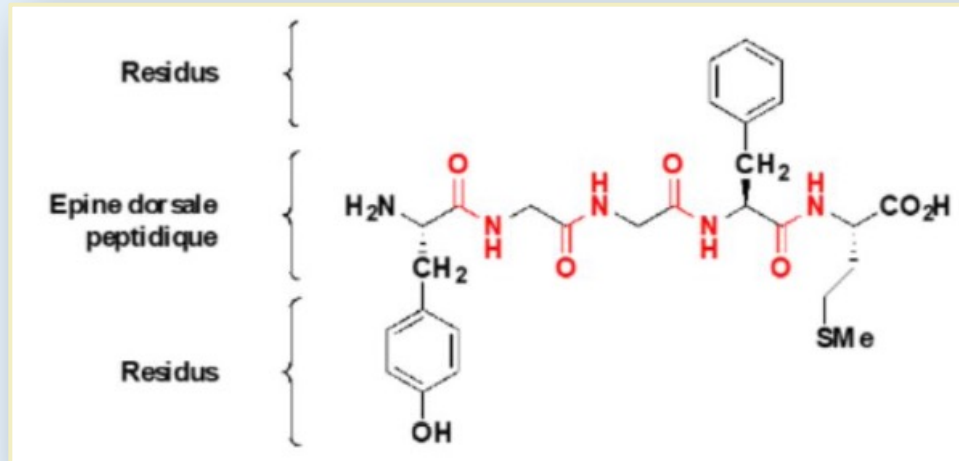
⇒ COOH, HN2 et R sont porté par le même carbone.



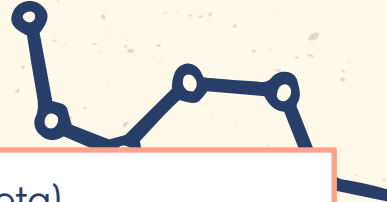
Liaisons peptidiques, et la structure primaire des protéines



- ✓ Épine dorsale peptidique : l'enchaînement des acides aminés.
 - Les **chaines latérales R** sont de **part et d'autre de l'épine** dorsale peptidique.
Dans la structure des AA (fonctions chimiques communes) => interactions
- => Liaison covalente peptidique pour former cette **épine dorsale** qui permet d'avoir la **structure primaire** de la protéine



Les liaisons faibles et structure secondaire



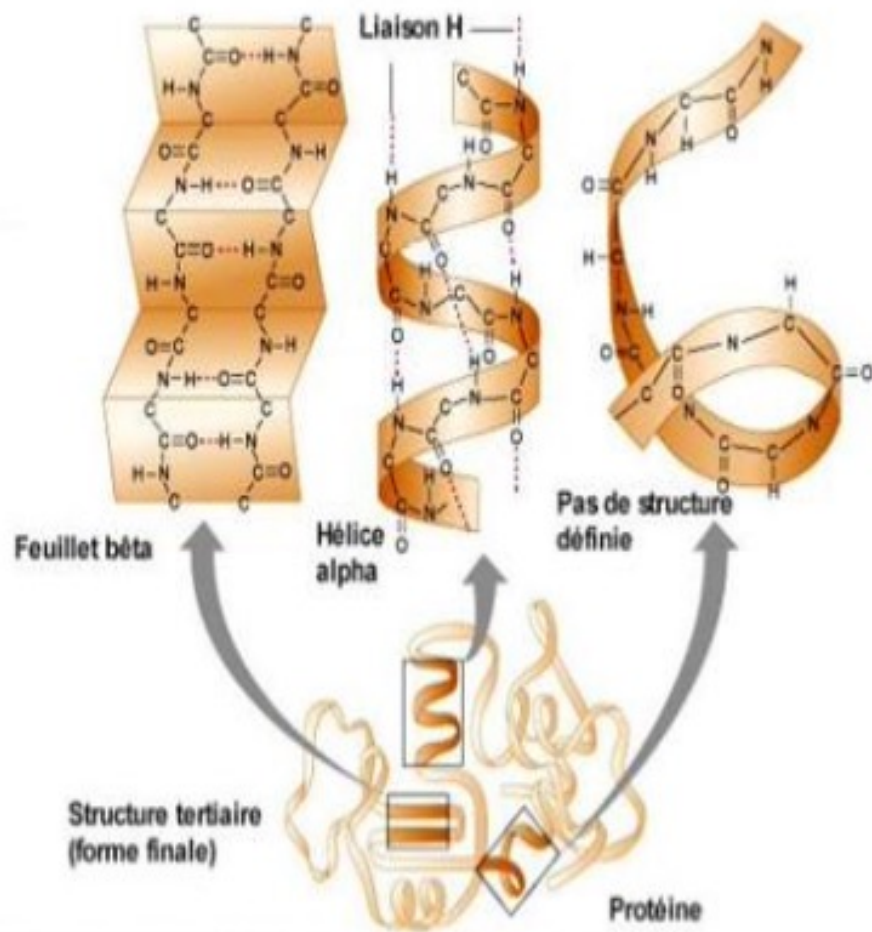
Hélice α (alpha)

+ AXE +

- Les **liaisons hydrogènes** (H)
⇒ l'**axe** de l'hélice
- les **chaines latérales**
⇒ en **dehors** et **perpendiculairement** à cet axe.
- Les **DNL** de l'oxygène de la fonction **CO** sont **accepteur** de liaisons H
- la fonction **amine NH** est **donneuse** de liaisons H

Feuillet β (beta)

- Superposition de 2 chaines protéiques antiparallèles.
Les liaisons **hydrogènes** vont se faire entre les 2 chaines, **entre 2 fonctions peptidiques complémentaires**
- Les **chaînes latérales R** sont **perpendiculaires** au feuillet, les carbones α se trouvent au niveau des crêtes et des creux du feuillet.

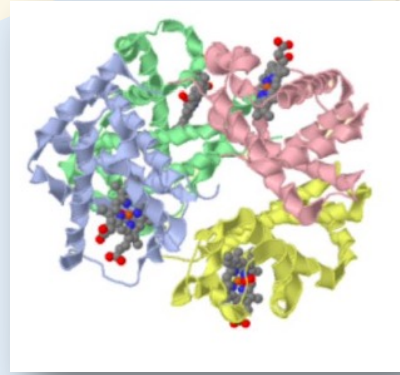


La structure tertiaire

Résulte de l'interaction par **liaisons hydrogènes** entre les chaînes latérales des AA en différents points de la structure secondaire.

- ✓ Forme **FONCTIONNELLE, FINALE** avec laquelle le ligand va rentrer en interaction.

La structure quaternaire



- ✓ Association de **2 ou plusieurs structures tertiaires** afin de former une macromolécule.

Ex : hémoglobine