



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

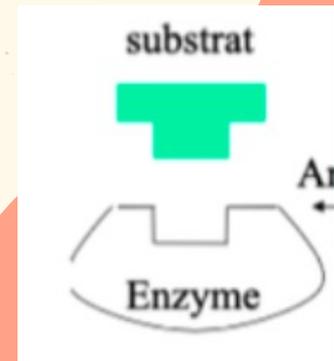
AUGMENTENT la
vitesse des
réactions
biochimiques

INTACTES à la fin du
processus enzymatique

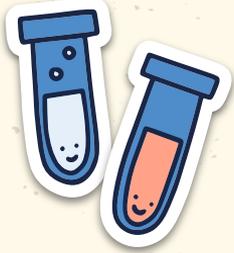
surface propice à la
réaction

AFFAIBLISSENT les
liaisons à rompre

Conformation
nécessaire
état de transition

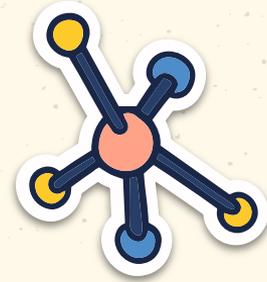


3. Les Récepteurs



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



Etapas interactions ligand-récepteur



01

02

03

RECONNAISSANCE

TRANSDUCTION

AMPLIFICATION

Reconnaissance
mutuelle

Modification
allostérique

Du signal du
récepteur

=>
Complémentarité

=> Plus petite
molécule

=> Nouvelles
interactions



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

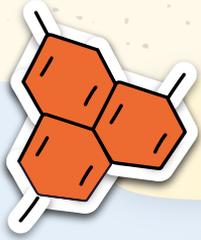


ACTIVITE THERAPEUTIQUE

+ 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**

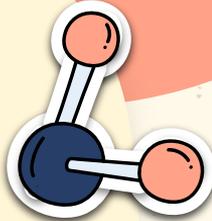
- La **liaison peptidique** est la liaison **covalente** qui sera déterminante de la structure des protéines

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

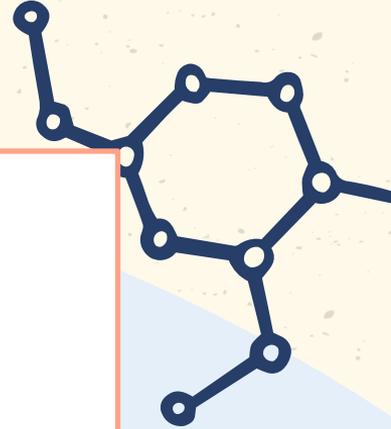
→ Fonction d'**AMIDE PRIMAIRE** structure toute la protéine

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

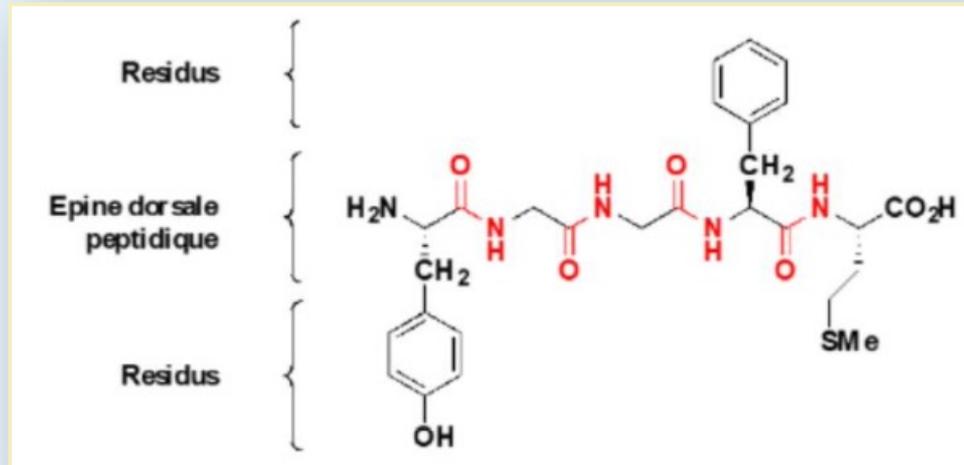
⇒ COOH, HN₂ et R sont porté par le même carbone.



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



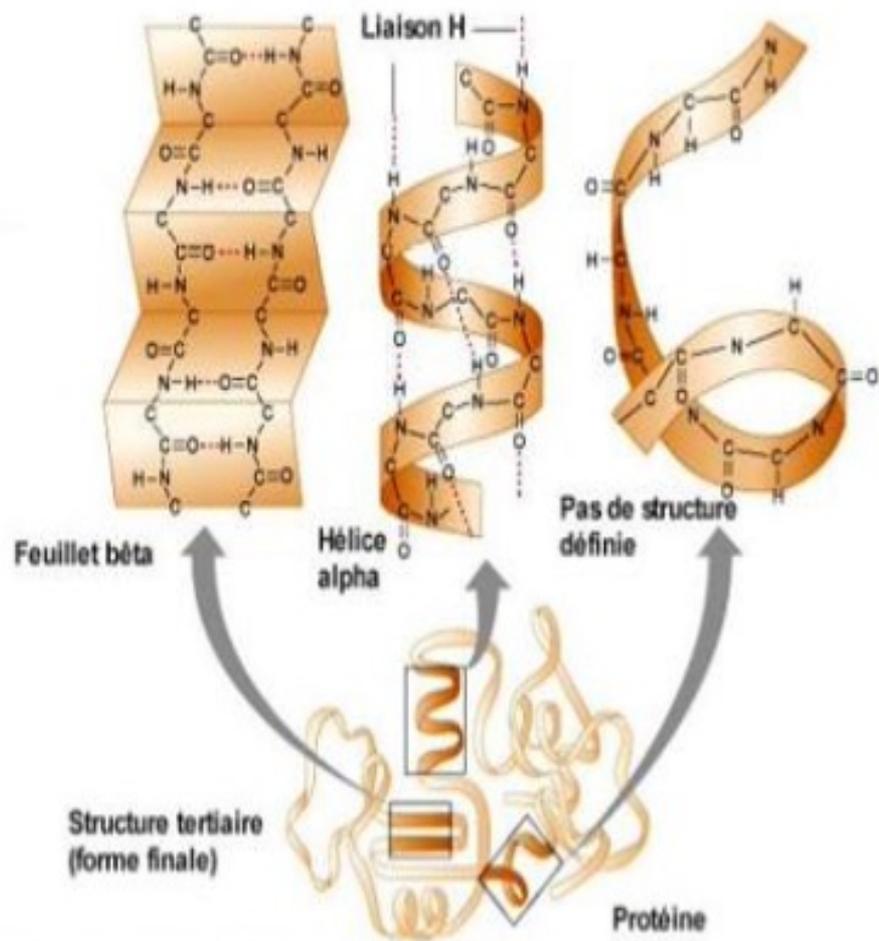
Hélice α (alpha)

+ 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.

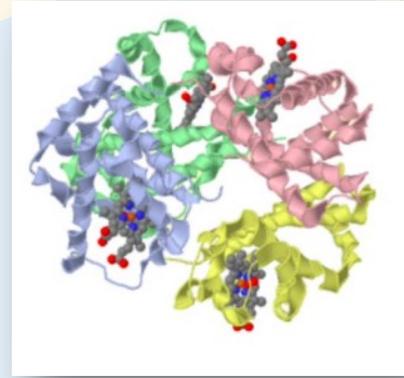


La structure tertiaire

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