



Chimie Thérapeutique

Conception et synthèse de molécules thérapeutiques

Une Discipline Pluridisciplinaire

La chimie thérapeutique, ou pharmacochimie, intègre plusieurs domaines scientifiques pour concevoir et synthétiser des molécules thérapeutiques.



Chimie organique

Synthèse de molécules



Biochimie

Mode d'action et cibles



Pharmacologie

Propriétés thérapeutiques



Physico-chimie

Caractérisation moléculaire



Biologie moléculaire

Mécanismes cellulaires



Modélisation

Simulation moléculaire

Le Médicament et la Maladie



La maladie

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

Le médicament

Substance rétablissant l'équilibre perdu en agissant sur :

- Facteurs génétiques
- Facteurs externes

Conception du Médicament

01

Identification et validation de la cible

Structure cellulaire ou moléculaire impliquée dans la pathologie

02

Molécule active : Découverte

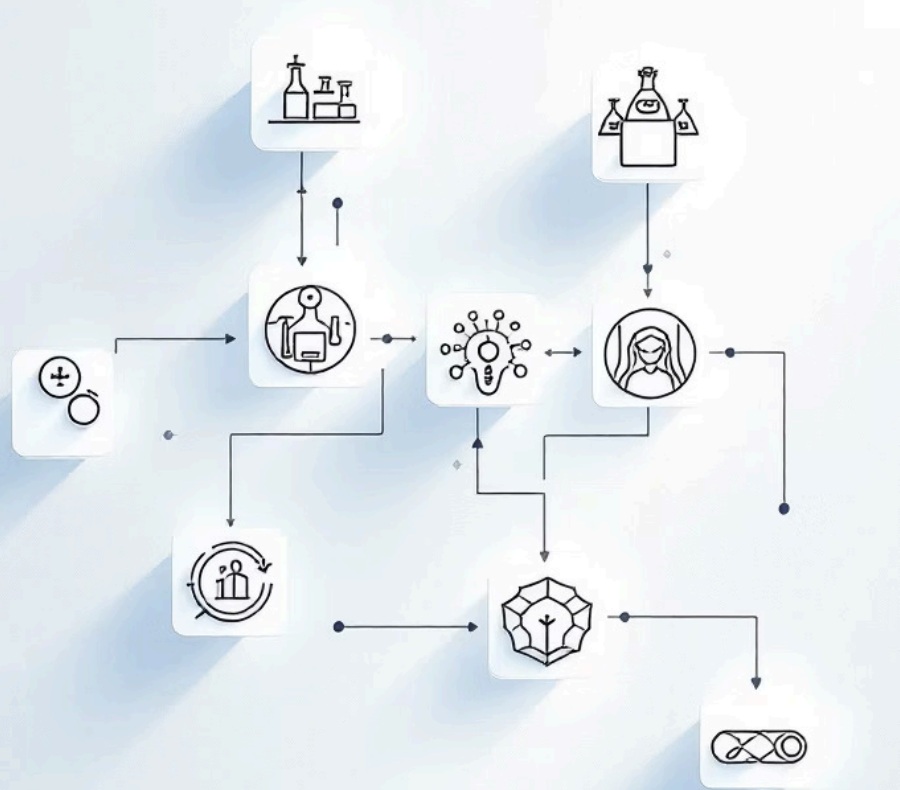
Identification d'un composé avec potentiel thérapeutique

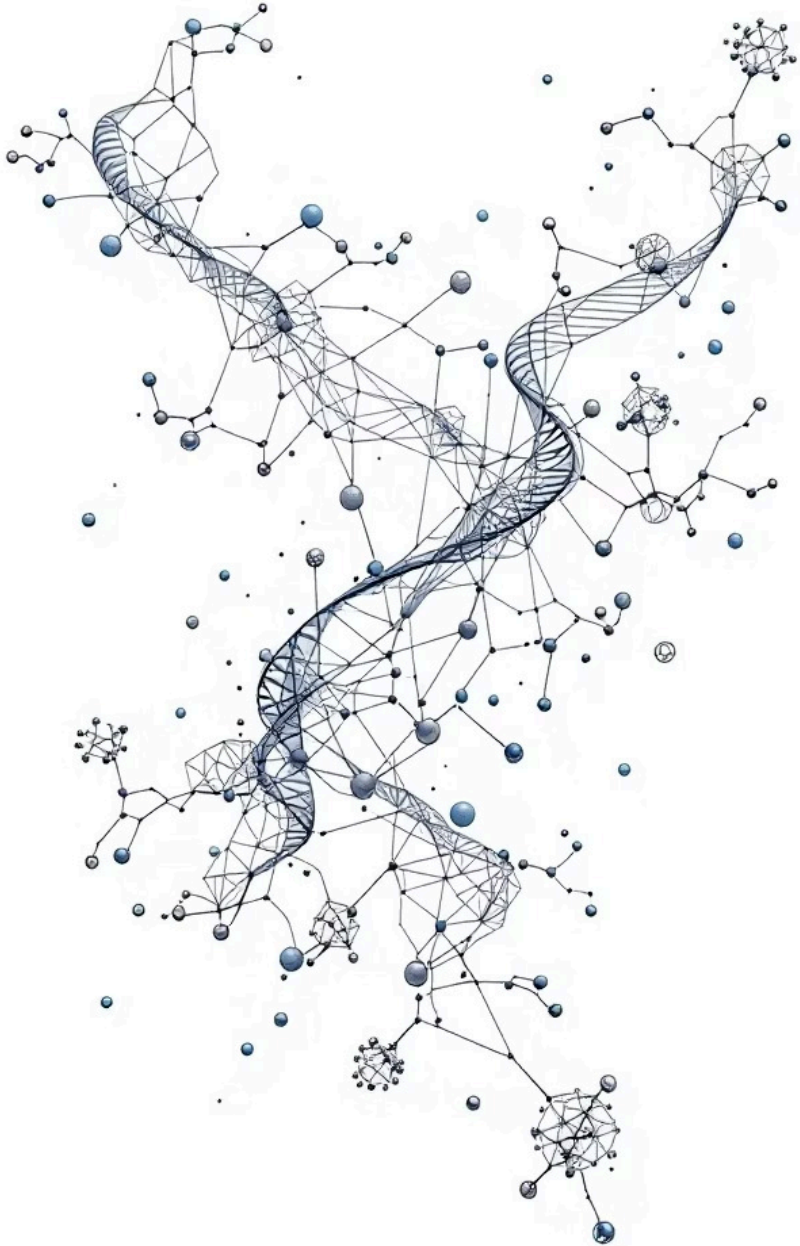
03

Optimisation

Amélioration des propriétés pharmacologiques

Les étapes 1, 2 et 3 sont concomitantes et constituent la phase de conception





La Cible Thérapeutique

Structure cellulaire ou moléculaire (protéines ou acides nucléiques) impliquée dans la pathologie



Quantifier la modulation

Activité de la cible



Capacité de liaison

À une petite molécule



Druggable

Capacité de modulation



Clonable

Expression et étude

Interaction Médicament-Cible

Objectifs de l'étude

Sélectivité

Interactions plus spécifiques vis-à-vis des cibles

Activité pharmacologique

Augmentation de l'effet thérapeutique

Sécurité

Diminution des effets secondaires

Les Enzymes : Catalyseurs de la Vie

1 Ancrage

Substrat s'insère dans le site actif

2 Réaction

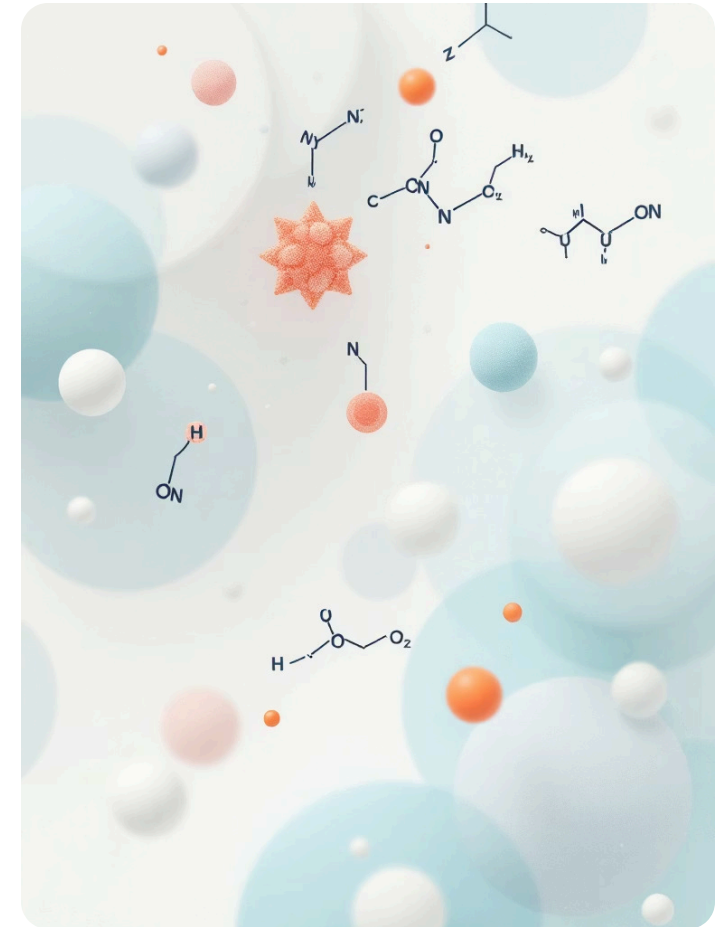
État de transition facilité

3 Éjection

Production du produit

4 Régénération

Enzyme intacte et disponible



Processus réversible avec complémentarité enzyme-substrat



Les Récepteurs

Macromolécules protéiques permettant la communication entre systèmes de l'organisme

Localisation

Membranaires ou endoplasmiques

Structure

Dépend de l'environnement cellulaire

Isolation

Méthodes complexes : ultracentrifugation, chromatographie

Les Ligands : Caractéristiques



Affinité

Aptitude à se fixer à la cible par propriétés géométriques et électroniques



Activité intrinsèque

Agoniste, antagoniste ou mixte - mesurée sur la cible



Activité thérapeutique

Effet global in vivo sur l'organisme entier

❏ **Distinction importante** : L'activité intrinsèque est différente de l'activité thérapeutique !

Interactions Ligand-Cible Protéique

Phénomène dynamique avec complémentarité induite



Liaisons ioniques

Entre groupements ionisables (100-200 kcal/mol)



Liaisons hydrogène

2-7 kcal/mol selon conformation



Liaisons dipolaires

0,5-7 kcal/mol



Van der Waals

1-10 kcal/mol entre cycles aromatiques



Liaisons hydrophobes

~0,5 kcal/mol - la plus faible



Quelles sont les caractéristiques d'une liaison dipolaire :

- A) Elle se forme entre deux chaînes aliphatiques alkyles
- B) Elle se forme entre deux dipôles
- C) Elle met en jeu des liaisons polarisées
- D) Elle se forme entre un ion et un dipôle
- E) toutes les propositions sont fausses



Quelles sont les caractéristiques de l'arginine ?

- A) Elle a un pKa de 5,8
- B) Elle engage des liaisons ioniques
- C) Elle engage des liaisons hydrophobes
- D) Elle engage des liaisons dipolaires
- E) la stéréochimie de l'interaction est trans



Quelles sont les caractéristiques d'une enzyme ?

- A) augmentation de la vitesse de la réaction chimique
- B) Augmentation de l'énergie d'activation de la réaction biochimique
- C) implication dans un processus irréversible
- D) affaiblissement des liaisons chimiques à rompre
- E) toutes les réponses sont fausses



Quelles sont les propriétés définies pour l'activité intrinsèque d'une molécule pour sa cible :

- A) Les propriétés géométriques
- B) Les propriétés hydrophobes
- C) Les propriétés hydrophiles
- D) Les propriétés physico-chimiques
- E) toutes les réponses sont fausses