

INTRODUCTION A LA CHIMIE THERAPEUTIQUE

I. Introduction

Définition : La chimie thérapeutique ou pharmacochimie est une discipline étudiant la **conception** et la **synthèse** de molécules à visée thérapeutique.

C'est un domaine pluridisciplinaire, faisant appel à de nombreux domaines :

- **Chimie organique** : Pour mettre en œuvre leur synthèse
- **Pharmacologie** : Correspond à l'étude de leurs propriétés thérapeutiques
- **Biochimie** : 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.
- **Physico-chimie** : Caractériser ces molécules, et leur comportement vis-à-vis du vivant.
- **Modélisation moléculaire** :
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.
- **Biophysique** : Étude des systèmes biologiques par des méthodes physique.
- **Biologie moléculaire** : Comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire.

1. La maladie :

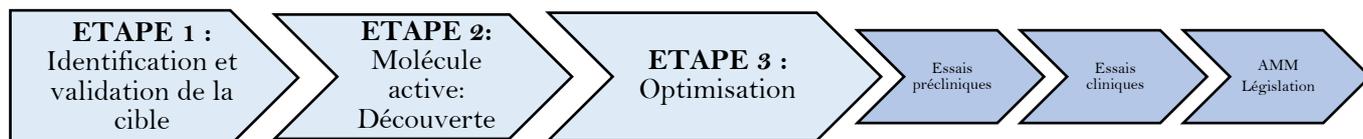
Altération de l'équilibre biologique d'un être vivant.

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 impliqués dans cette altération.

2. 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



Conception du médicament : Aspects chimiques

- Les étapes 1/2/3 font parties de la conception du médicament.
- Les étapes 1et 2 sont concomitantes.

A. Identification et validation de la cible ++ :

Une **cible thérapeutique** peut être une structure cellulaire ou moléculaire

- Protéine
- 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 de la cible			
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 (activer ou inhiber) l'activité de la cible : drugable	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 :

Pour caractériser la cible thérapeutique, il faut étudier les interactions entre cette molécule (ligand ou médicament) et sa cible dans le but de :

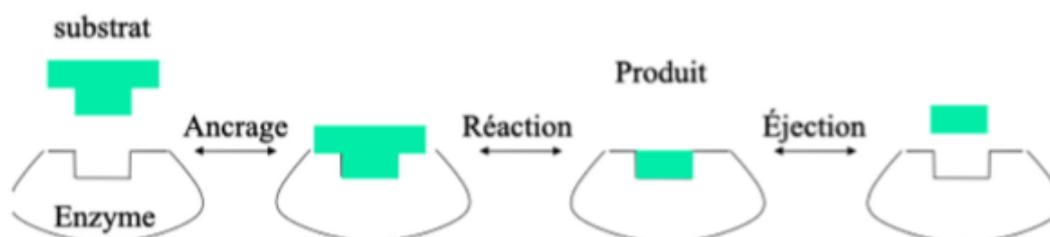
Création d'interactions plus sélectives vis-à-vis des différentes cibles	L'augmentation de l'activité du futur médicament/de la petite molécule	La diminution des effets secondaires
--	--	--------------------------------------

2. Les enzymes :

Les enzymes		
Ce sont les catalyseurs de la vie. Sans elles, les réactions chimiques qui se produiraient seraient trop lente pour être exploitable.	Les processus enzymatiques sont REVERSIBLES	Il y a une complémentarité enzyme/substrat. Les substrats s'encrent à l'enzyme au niveau du site actif (SA).

Caractéristiques des enzymes			
Augmentent la vitesse des réactions biochimiques	Elles se trouvent intactes à la fin du processus enzymatique	Affaiblissent les liaisons à rompre	Elles offrent une surface propice à la réaction biochimique pour que la réaction se déroule dans les meilleures conditions
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)			

+Toutes ces notions font *rappel* à vos connaissances vues au 1^{er} semestre notamment en biochimie enzymatique ! N'hésitez pas à relire le cours juste avant celui-ci pour vous aider. +



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 ligand responsable de l'activité pharmacologique	Permettent aux différents systèmes de l'organisme de communiquer entre eux.

Les caractéristiques des récepteurs :

Ils peuvent être **membranaires** ou **endoplasmiques**.

Leur structure tridimensionnelle dépend de l'environnement cellulaire :

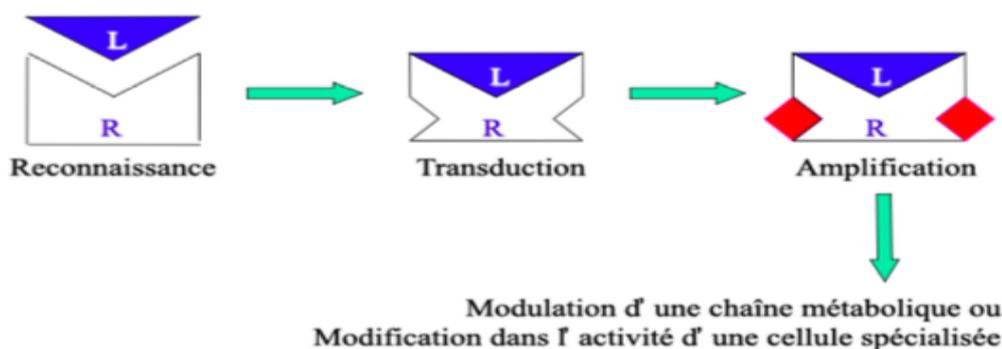
- Les Rc membranaires se situent dans les zones très **hydrophobes** de la membrane
- Les Rc endoplasmiques se situent dans le **cytoplasme**, donc plutôt **hydrophile**

L'isolement d'un récepteur est **difficile** (par ultracentrifugation) : dès qu'on sort la protéine de son environnement, on risque de perdre sa **conformation**, et par conséquent sa **fonction**.

Leur **caractérisation** repose sur une étude in vivo, ex vivo, in vitro de leurs **interactions** avec des **substances** endogènes ou exogènes de **haute radioactivité spécifique** (³H, ¹⁴C, ¹²⁵I).

Il est possible de produire des récepteurs clonés par des techniques de génie génétique.

Au niveau moléculaire : les interactions ligand-récepteur se divisent en 3 étapes :	
1. RECONNAISSANCE	Il y a une reconnaissance mutuelle entre le ligand et le récepteur. Il faut qu'il y ait une complémentarité entre les deux protagonistes pour que l'interaction 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	Part du signal du récepteur, par de nouvelles interactions moléculaires.



4. Les ligands :++

Caractéristiques du ligand		
<u>L'affinité du ligand</u>	<u>L'activité intrinsèque</u>	<u>L'activité thérapeutique</u>
Aptitude du ligand à se fixer à la cible	Correspond aux agonistes, antagonistes ou mixtes	Elle est différente de l'activité intrinsèque
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 <u>développer la substance médicamenteuse</u> , c'est sur ces propriétés qu'on se focalisera pour comprendre <u>la relation structure-affinité</u>	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

Ce tableau est à apprendre par cœur il tombe très souvent le jour de l'examen !

5. Les conditions d'interaction ligand-cible protéique :

L'interaction ligand-cible est un phénomène dynamique.

- Ce n'est pas figé : lorsque le ligand s'approche de la cible, cela induit la complémentarité. En effet, le ligand et la cible possède un certain degré de liberté leur permettant de modifier leur conformation et d'induire cette complémentarité.

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

- La liaison peptidique se met en place entre deux acides aminés entre :
 - La **fonction carboxylique** d'un **acide aminé**
 - 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.

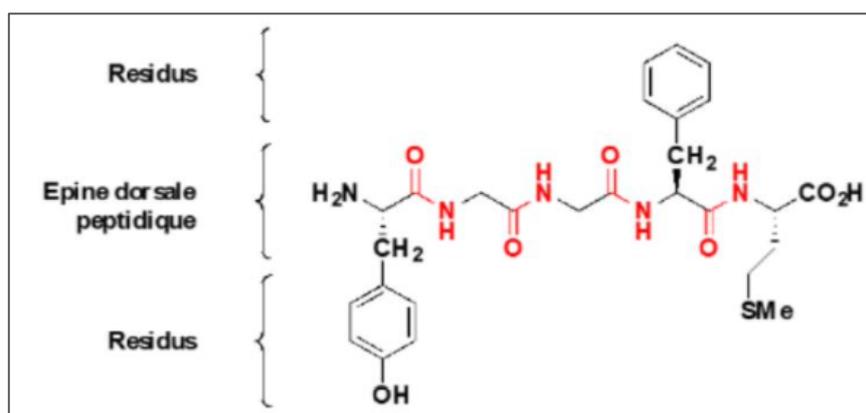
- La structure de base des AA est caractérisée :
 - Une **fonction carboxylique (COOH)**
 - Une fonction **amine primaire (NH₂)**
 - **Une chaîne latérale (R)**. C'est cette chaîne latérale qui va **différencier chaque AA**.

Les 3 groupements COOH, NH₂ et R sont portés par **le même carbone**.

Les AA propres à l'Homme	
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 - Méthionine - Isoleucine - Histidine

1. Liaisons peptidiques : structure primaire des protéines :

- **Épine dorsale peptidique** correspond à 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**.

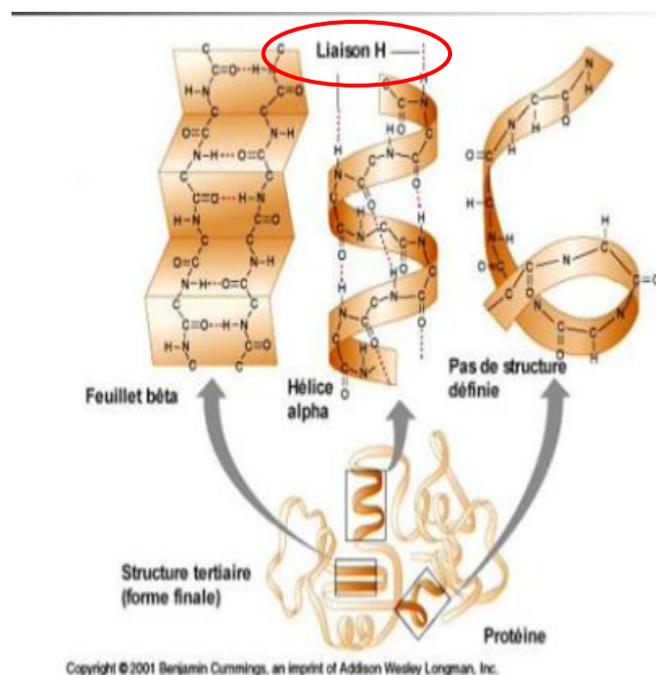


Il s'agit juste d'un exemple (la métancéphaline) pour illustrer la structure primaire des AA.

Petit récap : La liaison peptidique constitue l'épine dorsale peptidique de la structure primaire. De part et d'autre les résidus (chaîne latérale) se positionnent.

2. Liaisons faibles : structure secondaire des protéines : ++

Hélice α	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les liaisons hydrogènes sont orientées selon l'axe de l'hélice <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les chaînes latérales pointant en dehors et perpendiculairement à cet axe. ▪ 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>La liaison hydrogène se met en place entre l'accepteur et le donneur.</p>
Feuillet β	<p>Superposition de 2 chaînes protéiques antiparallèles. 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.

Elle se font entre la fonction carbonyle d'un acide aminé accepteur, et la fonction amine d'un autre acide aminé donneur.

3. La structure tertiaire :

La structure tertiaire résulte de **l'interaction de liaisons faibles** et plus particulièrement des liaisons hydrogènes.

- **Les chaînes latérales des AA** sont mises en jeu.
- Les liaisons hydrogènes se forment **entre les chaînes latérales des AA en différents points de la structure secondaire** : c'est la forme **FONCTIONNELLE, FINALE**, avec laquelle le ligand va rentrer en interaction.

Il faut donc connaître cette structure tertiaire pour agir le plus efficacement possible sur la cible.

4. La structure quaternaire :

- **Définition :** Les **liaisons faibles électrostatiques** permettent également l'association de deux ou plusieurs structures tertiaires pour former la structure quaternaire de la cible protéique.

- **Exemple de l'hémoglobine :**

Elle est composée de 4 sous-unités.

Le cycle porphyrrique qui permet les interactions avec l'oxygène

- **Utilisation en cristallographie :**

Lors de la cristallographie, on obtient des coordonnées cristallines 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).

Place aux dédis :

Dédis à toi d'avoir fini cette fiche avec des petits rappels de la bioch' du S1 ! (Une matière incroyable vous verrez en P2 !! C'est super intéressant !!)

Dédis encore une fois à ma famille et mes amies ! Merci d'avoir été là et c'est à mon tour de vous soutenir pour vos concours !!!

Dédis à mes 2 chats, les plus beaux de l'univers qui m'ont réconfortée pendant cette P1 !

Dédis à tous les Tut's et les CT. Ils font un travail incroyable.

Dédis à mon co-tut Félix qui vous a fait des fiches incroyables !!

Dédis aussi à la BU de Valrose et SJA, des lieux de tranquillité pour travailler et vous motiver, n'hésitez pas à y aller si vous n'avez pas essayé.

Dédis à toutes les personnes que j'ai rencontrées grâce au Tutorat ! Restez comme vous êtes !

Dédi finale pour vous, ne lâchez rien, donnez tout, vous serez très fiers de vous-même si le chemin est difficile !