

Introduction à la chimie thérapeutique

I- Introduction

La chimie thérapeutique ou pharmacochimie est une discipline étudiant la conception et la synthèse de molécule à visée thérapeutique

C'est un domaine pluridisciplinaire :

- 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 en avoir une vision avant de la concevoir. Permet de simuler le comportement de la molécule vis-à-vis de la cible
- Biophysique : étude des systèmes biologiques par des méthodes physiques
- Biologie moléculaire : comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire

A. La maladie

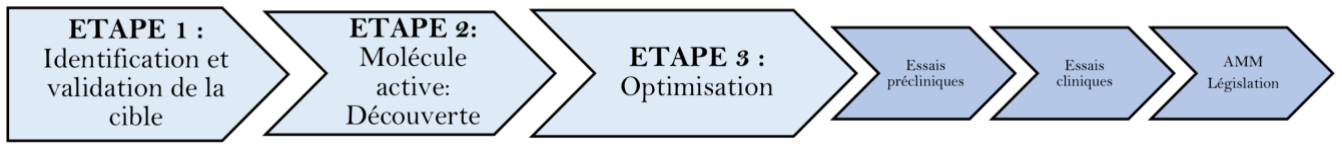
Altération de l'équilibre biologique interne d'un être vivant

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 impliqués dans cette altération

B. 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



Les étapes 1 - 2 - 3 font parties de la conception du médicament

Les étapes 1 et 2 sont concomitantes

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 de la cible :

- ★ Une **quantification** de la modulation de l'activité de la cible
- ★ La cible a la capacité de **se lier** à une petite molécule
- ★ La petite molécule a 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 :

- ★ Créer des interactions plus sélectives vis-à-vis des différentes cibles
- ★ Augmenter l'activité pharmacologique du futur médicament / de la petite molécule
- ★ La diminution des effets secondaires

2. Les enzymes

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

Les caractéristiques des enzymes :

★ **Augmentent la vitesse** des réactions biochimiques

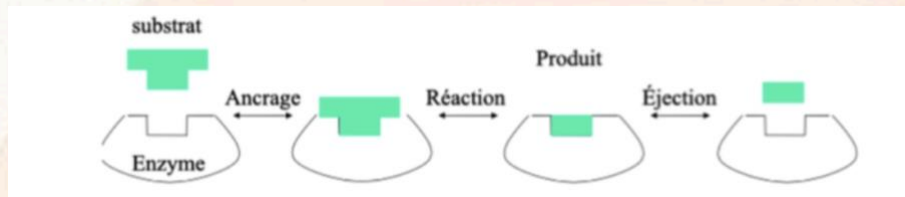
★ Elles se retrouvent **intactes** à la fin du processus enzymatique

★ **Affaiblissement des 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)

Ici est schématisé les interactions enzyme-substrat selon un processus réversible :



3. Les récepteurs

Ce sont des **macromolécules protéiques** localisées dans une petite région de la cellule.

Ils interagissent avec le ligand au niveau de la **partie chimique** responsable de l'activité pharmacologique

Ils 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

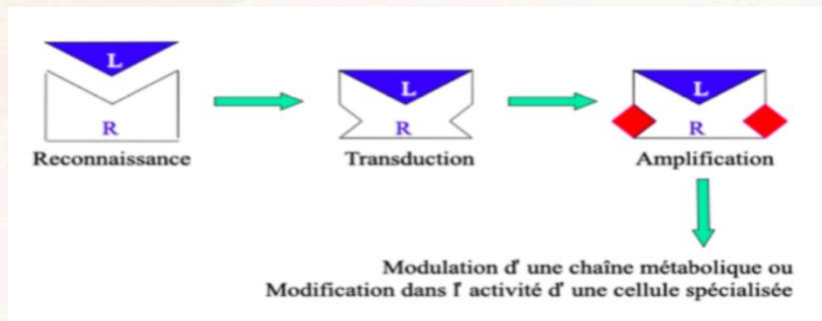
Les Rc endoplasmiques se situent dans le cytoplasme, donc plutôt hydrophile

★ L'isolement d'un récepteur est **difficile** (ultracentrifugation, chromatographie d'affinité) : 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 et in vitro de leurs interactions avec des substances endogène ou exogène de haute radioactivité spécifique (^3H , ^{14}C , ^{125}I)

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		
L'affinité du ligand	L'activité intrinsèque	L'activité thérapeutique
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 qu'on mesure <i>in vivo</i> sur l'ensemble de l'organisme
Lorsqu'on va vouloir <u>développer la substance médicamenteuse</u> , 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

5. Les conditions d'interaction ligand-cible protéique

Les cibles protéiques sont les cibles thérapeutiques les plus étudiées

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 possèdent un certain degré de liberté leur permettant de modifier leur conformation et d'induire cette complémentarité

Les cibles biologiques sont des édifices polyatomiques complexes qui prennent leur forme grâce aux liaisons covalente interatomiques et les liaisons faibles (interactions électrostatiques)

La liaison peptidique est la liaison covalente qui sera déterminante de la structure des protéines, elle permet l'enchaînement des AA dans la protéine

Ces AA sont soit **synthétisés par l'organisme** soit **apportés par l'alimentation** (AA essentiels)

- 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 – isoleucine – thréonine – lysine – tryptophane – phénylalanine – valine – méthionine – histidine

La structure de base des AA est caractérisée par :

- ★ Une **fonction carboxylique** (COOH)
- ★ Une **fonction amine primaire** (NH₂)
- ★ Une **chaîne latérale** (R). C'est cette chaîne qui va **différencier chaque AA**

Ces 3 groupements (COOH, NH₂ et R) sont portés par **le même carbone**

La liaison peptidique se met en place entre deux AA au niveau de :

- La fonction carboxylique d'un AA
- La fonction amine d'un autre AA

On aura alors un enchaînement d'AA qui sera la résultante de cette réaction. Une liaison peptique est une fonction AMIDE PRIMAIRE, c'est elle qui structure toute la protéine

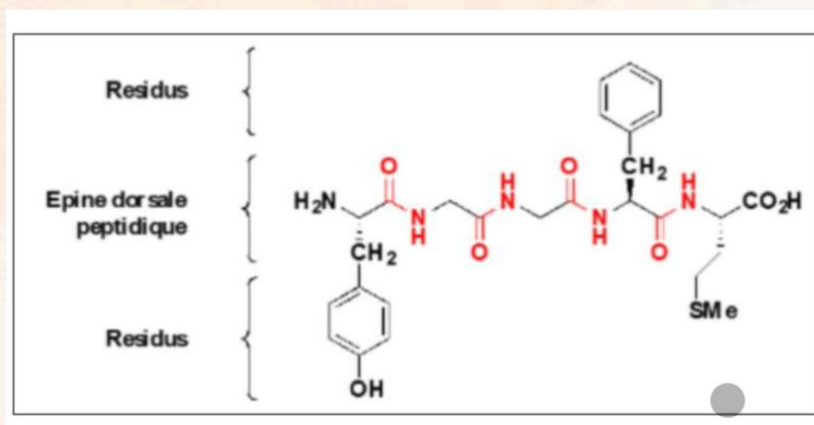
a) Structure primaire des protéines : les liaisons peptidiques

L'épine dorsale peptidique correspond à l'enchaînement des AA

Les chaînes latérales R sont de part et d'autre de l'épine dorsale peptidique

Dans la structure des AA, il y a des fonctions chimiques communes qui leur confèrent la propriété d'interagir les uns 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



b) Structure secondaire des protéines : les liaisons faibles

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 ce sont des liaisons hydrogènes

Elles se font entre la fonction carbonyle d'un AA accepteur et la fonction amine d'un autre AA donneur

Hélice α	<ul style="list-style-type: none"> - Les liaisons hydrogènes sont orientées selon l'<u>axe</u> de l'hélice - 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 <ul style="list-style-type: none"> o Alors que la fonction amine NH est donneuse de liaisons hydrogènes <ul style="list-style-type: none"> ▪ La <u>liaison hydrogène</u> se met en place <u>entre l'accepteur et le donneur</u>
Feuillet β	<ul style="list-style-type: none"> - Superposition de 2 chaînes protéiques antiparallèles - Les <u>liaisons hydrogènes</u> vont se faire <u>entre les 2 chaînes</u>, entre 2 fonctions peptidiques complémentaires (comme pour l'hélice : une fonction NH en face d'une fonction CO) - Les chaînes latérales R sont perpendiculaires au feuillet, les carbones alpha se trouvent au niveau des <u>crêtes</u> et des <u>creux</u> du feuillet

c) 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

d) La structure quaternaire

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 porphyrique 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 protein data bank (PDB)

Tout d'abord dédicace à toi en P1 qui continue cette année difficile

Ensuite dédi à Ramm votre tuteur de biochimie à la retraite qui suit mes galères quotidiennes

Dédi à Chiraz votre tut de maïeutique, c'est un vrai rayon de soleil ☀

Dédi à Meyli votre tut d'histo, incroyable rencontre de cet été. On se voit pas souvent mais jtm fort💖

Et dédi à mes chats que j'aime de tout mon cœur (eux pas trop)

