

UE-C

Intitulé : Chimie des Hétérocycles

Enseignants : Bernd Schöllhorn et Chang-Zhi Dong

Résumé du programme :

Les hétérocycles constituent une classe de composés chimiques dans lesquels un atome ou plus d'un carbocycle est remplacé par un hétéroatome tel que l'oxygène, l'azote, le phosphore ou le soufre. Un très grand nombre de substances naturelles et de médicaments contiennent des hétérocycles. Au cours de la première partie de cette UE sont traités les hétérocycles les plus courants de petites tailles (à 3, 4, 5 ou 6 chaînons) et de différentes natures (saturés et non saturés, monocycliques et bicycliques, contenant un à plusieurs hétéroatomes). Les méthodes de synthèse et les mécanismes correspondants sont présentés en premier. Les propriétés chimiques évoquées par la suite présentent en général un intérêt en synthèse. Des exemples de produits naturels et/ou synthétiques sont également donnés afin d'illustrer l'importance d'un hétérocycle dans le domaine biomédical. Dans la deuxième partie du cours, les diverses classes de macrocycles (7 chaînons ou plus) sont traitées. Une synthèse de chaque type de cycles est présentée et, surtout, leurs propriétés chimiques sont détaillées (ligands sélectifs, catalyseurs...).

Compétences visées :

Les étudiants acquerront une bonne connaissance théorique de la synthèse et de la réactivité des hétérocycles courants, en particulier, ceux présents dans les molécules biomédicales. En fin de formation, ils pourront concevoir d'une manière rationnelle et avec une certaine facilité des voies de synthèse permettant d'obtenir de tels composés hétérocycliques.

Nombre de crédits et coefficient de l'UE : 6 ECTS

Modalités d'évaluation (CC, examen final...) :

2 contrôles continus (à 25% chacun) et un examen final (à 50%).

UE-B

Intitulé : Synthèse et réactivité

Enseignants : François Chau, Christine Cordier

Résumé du programme :

Chiralité : Les notions de centre chiral, d'énantiométrie, et de diastéréoisomérisation seront reprises. Les règles de représentation et de nomenclature ainsi que les éléments de symétrie des molécules seront rappelés aux étudiants.

Dans ce cours et à l'aide de nombreux exemples, nous verrons comment d'autres atomes que le carbone peuvent donner des structures organiques chirales et comment des molécules dépourvues de centre chiral présentent une chiralité. Mais c'est dans le domaine biologique, que la chiralité prend une importance particulière comme l'illustrent par exemple, les composés à structure hélicoïdale. Dans ce domaine, la chiralité est une des clés de la reconnaissance moléculaire dans le sens où les interactions moléculaires mises en jeu sont hautement sélectives.

Inspirés de l'assemblage moléculaire chiral du monde du vivant (virus de la mosaïque du tabac, par exemple), nous montrerons comment obtenir certains édifices supramoléculaires présentant une chiralité globale à partir de leurs briques constitutives non obligatoirement chirales.

Une seconde partie du cours sera dédiée aux méthodes d'obtention de substances optiquement actives à partir des mélanges racémiques (séparation mécanique ou triage manuel, cristallisation sélective ou préférentielle, séparation cinétique, catalytique, enzymatique, chromatographie,...). Puis, quelques méthodes d'analyse de la pureté optique seront évoquées.

Synthèse : Cet enseignement a pour objectif de compléter la formation des étudiants en synthèse organique et réactivité. La démarche s'inscrit dans la continuité des notions acquises les années précédentes. Mr F. Chau, en charge de cet enseignement, a choisi de développer les trois points suivants :

- L'utilité des composés organométalliques en synthèse organique ;
- L'importance des réactions de cyclo-addition (la réaction de Diels-Alder, les réactions 1,3 dipolaires et les éne réactions) ;
- La nécessité de la sélectivité en synthèse organique (chimiosélectivité, régiosélectivité et stéréosélectivité).

Compétences visées :

Donner aux étudiants la capacité à poser correctement les problèmes d'isomérisation et de chiralité. Le cours comprendra un glossaire qui regroupera les définitions des termes usuels de la stéréochimie.

En outre, les étudiants doivent être capables d'établir des voies de synthèse basées sur les cycloadditions et l'utilisation des organométalliques en vue d'établir des synthèses sélectives. Le maniement de ces concepts sera illustré en TD.

Nombre de crédits et coefficient de l'UE : 3 ECTS

Modalités d'évaluation : Examen écrit final : 100%

UE-G

Intitulé : Aspects fondamentaux de la modélisation moléculaire

Enseignants : Florent Barbault, George Dive, François Maurel

Résumé du programme :

Les concepts et fondements de la modélisation moléculaire seront abordés ainsi que les bases de l'analyse statistique. L'ensemble des points suivants seront développés et illustrés d'exemples :

- Graphisme moléculaire
- Mécanique moléculaire : le champ de force
- Introduction à la chimie quantique : méthodes *ab initio* et semi-empiriques
- Notions de surface d'énergie potentielle
- Optimisation d'énergie et recherche conformationnelle
- L'amarrage moléculaire : docking
- Régression linéaire et analyse de variance
- Régression multiple
- Analyse en composante principale

Compétences visées :

L'objectif de cet enseignement est double. D'une part, apporter aux étudiants une base solide de connaissance des différentes méthodes de modélisation moléculaire ; d'autre part, donner les fondements de l'analyse statistique tel qu'ils sont employés dans les méthodes de corrélation des relations structure-activité.

Nombre de crédits et coefficient de l'UE : 6 ECTS

Modalités d'évaluation : Contrôle continu 25% et examen final 75%

UE-H

Intitulé : Les interactions protéine-protéine comme cible thérapeutique

Enseignants : Miryana HEMADI, Thanh HA DUONG

Résumé du programme :

Les interactions protéine-protéine jouent un rôle fondamental dans les voies de signalisation qui régulent de nombreuses fonctions cellulaires. L'étude de ces interactions permet de comprendre les mécanismes biologiques et la physiopathologie de nombreuses maladies humaines (cancer, maladies neuro-dégénératives). Leur connaissance offre ainsi des opportunités pour des interventions thérapeutiques, en développant des inhibiteurs d'interface, souvent plus spécifiques que les inhibiteurs d'activité enzymatique.

Après avoir défini les caractéristiques des interactions protéine-protéine (thermodynamique, cinétique...) en présentant les propriétés structurales et fonctionnelles de ces interfaces, nous étudierons, les méthodes biochimiques pour détecter ces interactions (co-immunoprécipitation, double hybride, précipitation d'affinité...). Puis les techniques physico-chimiques d'analyse (FRET, SPRi...) seront décrites. Enfin, nous présenterons le développement de petites molécules capables de moduler et d'inhiber ce type d'interaction.

Nous illustrerons les différentes parties abordées par de nombreux exemples, qui pourront être développés et approfondis lors de travaux dirigés.

Compétences visées :

Les étudiants devront avoir des connaissances en biochimie, notamment sur la structure des protéines.

Le cours permettra de connaître des techniques classiques de détection et de caractérisation des interactions entre protéine, et d'aborder la stratégie thérapeutique pour inhiber ces interactions.

Nombre de crédits et coefficient de l'UE : 3 ECTS

Modalités d'évaluation (CC, examen final...)

Examen écrit final : 100%

UE-E

Intitulé : Initiation au médicament et à la toxicologie

Enseignants : Giorgi-Renault Sylviane

UE offerte au semestre 1 du master Chimie et Thérapeutique

Résumé du programme :

- 1 Conception et développement ;
- 2 Grandes familles de médicaments : extraction, synthèse, biotechnologie ;
Antihistaminiques et anti-ulcéreux, catécholamines et dérivés, production des antibiotiques, β -lactames, aminosides naturels et hémisynthétiques, macrolides naturels et hémisynthétiques, antipaludiques d'origine naturelle, inhibiteurs des topoisomérases, agents tubuloaffins, anxiolytiques et hypnotiques, hypoglycémiants oraux, hypolipémiants, antiviraux (grippe)
- 3 Cibles biologiques des xénobiotiques : récepteurs, enzymes, interactions
- 4 Pharmacologie générale
Terminologie pharmacologique : pharmacodynamie, pharmacocinétique, pharmacothérapie, sélectivité, toxicité sélective, rapport bénéfice-risque, pharmacoépidémiologie, pharmacoéconomie, toxicologie
Pharmacométrie de la liaison et de la réponse
Récepteurs, synapse et cibles pharmacologiques
Principales neurotransmissions
Notions de pharmacocinétique
Développement clinique d'un médicament

Nombre de crédits et coefficient de cette partie de l'UE : 9 ECTS

Modalités d'évaluation (CC, examen final...)

Examen écrit final : 100%

UE-D

Intitulé : Méthodes Spectroscopiques d'analyse

Enseignants : M. Hémadi, T. HaDuong, Ch. Cordier

UE offerte au semestre 1 du master Chimie et Thérapeutique

Résumé du programme :

Le programme de RMN s'articule comme suit :

- 1- Premier chapitre d'introduction où les notions de RMN 1D seront reprises rapidement. Approfondissement du principe de la RMN 1D (modèle vectoriel). Ecriture des séquences impulsionnelles. Fonctionnement du spectromètre ; approche technique.
- 2- La relaxation et présentation du nOe
- 3- Noyaux courants autres que ^1H utiles pour étudier les molécules bio-actives (^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{19}F). Séquences impulsionnelles 1D en écho de spin (J-modulation) et transfert de polarisation (DEPT, INEPT)
- 4- Notions de RMN 2D et analyse de spectres avec l'objectif de montrer aux étudiants les types d'informations moléculaires accessibles et comment extraire ces informations à partir des différents spectres (COSY, NOESY, corrélations hétéro-noyaux :HMQC, HMBC,...).

Le cours de spectroscopie moléculaire consiste à introduire quelques techniques de spectroscopie et à montrer leur utilité : principe de fonctionnement des spectromètres et applications relatives à chaque technique. Le programme se divise en trois parties :

- 1- Introduction générale sur : les bases physiques de la lumière (onde électromagnétique), l'interaction de la lumière avec la matière, la quantification de l'énergie, le principe de Franck-Condon et l'application à l'étude des protéines.
- 2- Les spectroscopies électroniques :
 - Spectroscopie d'absorption UV-visible : principe et lois générales, construction d'un spectre, transitions électroniques, les chromophores, modification des longueurs d'onde et des intensités, la loi de Beer-Lambert.
 - Spectroscopie de fluorescence : principe, Loi de Stokes, excitation et émission, diagramme de Perrin-Jablonski, caractéristiques de la fluorescence (rendement quantique, durée de vie..), les fluorophores intrinsèques et extrinsèques, inhibition de la fluorescence : statique et dynamique.
 - Polarimétrie et Dichroïsme circulaire (DC) : principe et lois générales, lumière non polarisée et polarisée (linéairement et circulairement), loi de Biot, application à la détermination des structures secondaires des protéines (DC).
- 3- Spectroscopies vibrationnelles :
 - Spectroscopie Infrarouge: principe, vibrations des molécules, couplage vibration/onde électromagnétique, absorption IR des protéines, exploitation des spectres et exemples d'applications.
 - Raman : principes, diffusion élastique (Rayleigh) et inélastique (Stokes et anti-Stokes) et applications.

Un TP a été conçu pour illustrer de façon pratique l'usage de ces méthodes d'analyse dans le cas d'une étude cinétique (muta-rotation du glucose suivie par polarimétrie) et dans le cas d'une interaction protéine-ligand (complexation de la BSA par le Cu^{II} étudiée par UV-visible et fluorescence).

Compétences visées :

Cet enseignement a pour but de donner aux étudiants des bases théoriques succinctes mais pragmatiques dans différentes méthodes spectroscopiques d'analyse appliquées aux biomolécules ou molécules d'intérêt biologique. Plus que de dispenser des concepts théoriques, cet enseignement sera prioritairement orienté vers l'analyse spectrale c'est à dire la corrélation entre le contenu d'un spectre en termes d'informations moléculaires et la structure/activité d'une molécule d'intérêt thérapeutique et biologique.

Nombre de crédits et coefficient de cette partie de l'UE : 3 ECTS

Modalités d'évaluation (CC, examen final...)

Session 1 : TP : 20% + examen écrit : 80%

Session 2 : examen écrit ou oral : 100%