

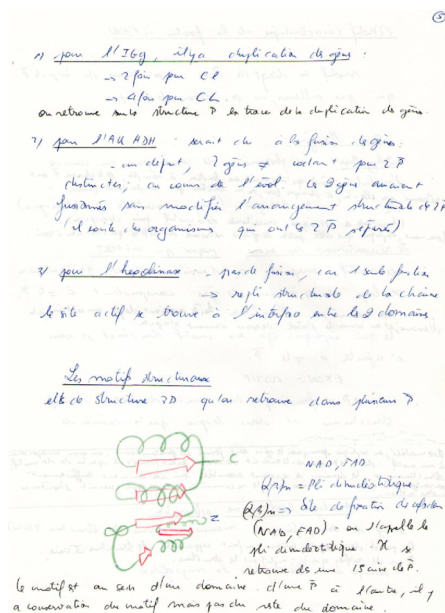
Chimie du Vivant : Rencontre et Plus si Affinité

Philippe KAROYAN

Journée Annuelle de la Chimie 2010

4 février 2010

CHIMIE DU VIVANT : INTERFACE ENTRE LA CHIMIE ET LA BIOLOGIE



COURS MORANGE 1993

BIOLOGIE

« LA PIRE QUESTION QUE L'ON PUISSE POSER À UN ÉTUDIANT DES SCIENCES DU VIVANT EST DE LUI DEMANDER UNE DÉFINITION DU VIVANT. »

M. MORANGE (PR.UPMC/ENS)

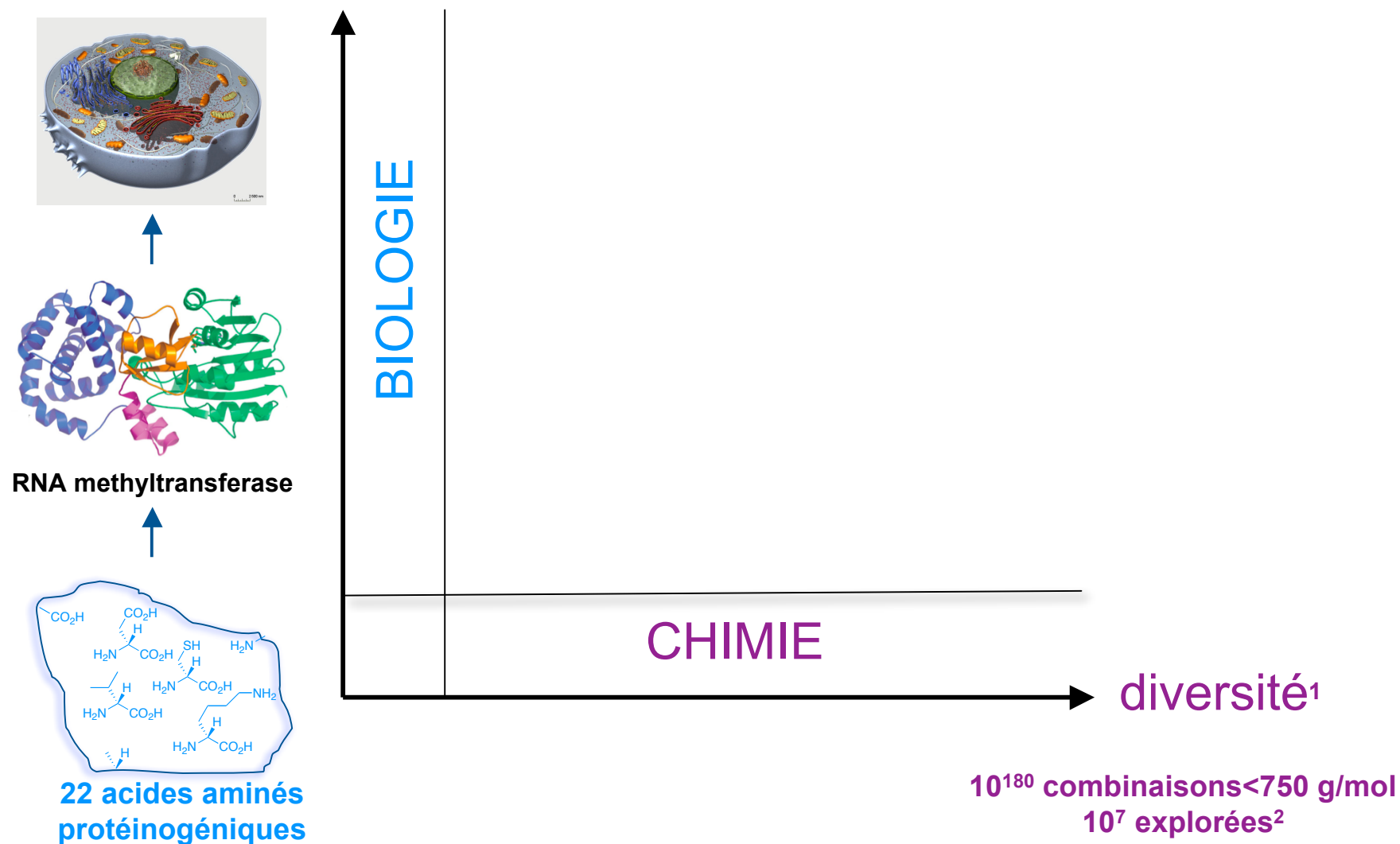
« LA CHIMIE N'EST PAS JUSTE UN OUTIL QUI SERT À FAIRE OU DÉFAIRE DES LIAISONS, MAIS UN OUTIL IDÉAL POUR COMPRENDRE LE VIVANT »

A. MARQUET (PR.UPMC)

CHIMIE

CHIMIE DU VIVANT : INTERFACE ENTRE LA CHIMIE ET LA BIOLOGIE

complexité

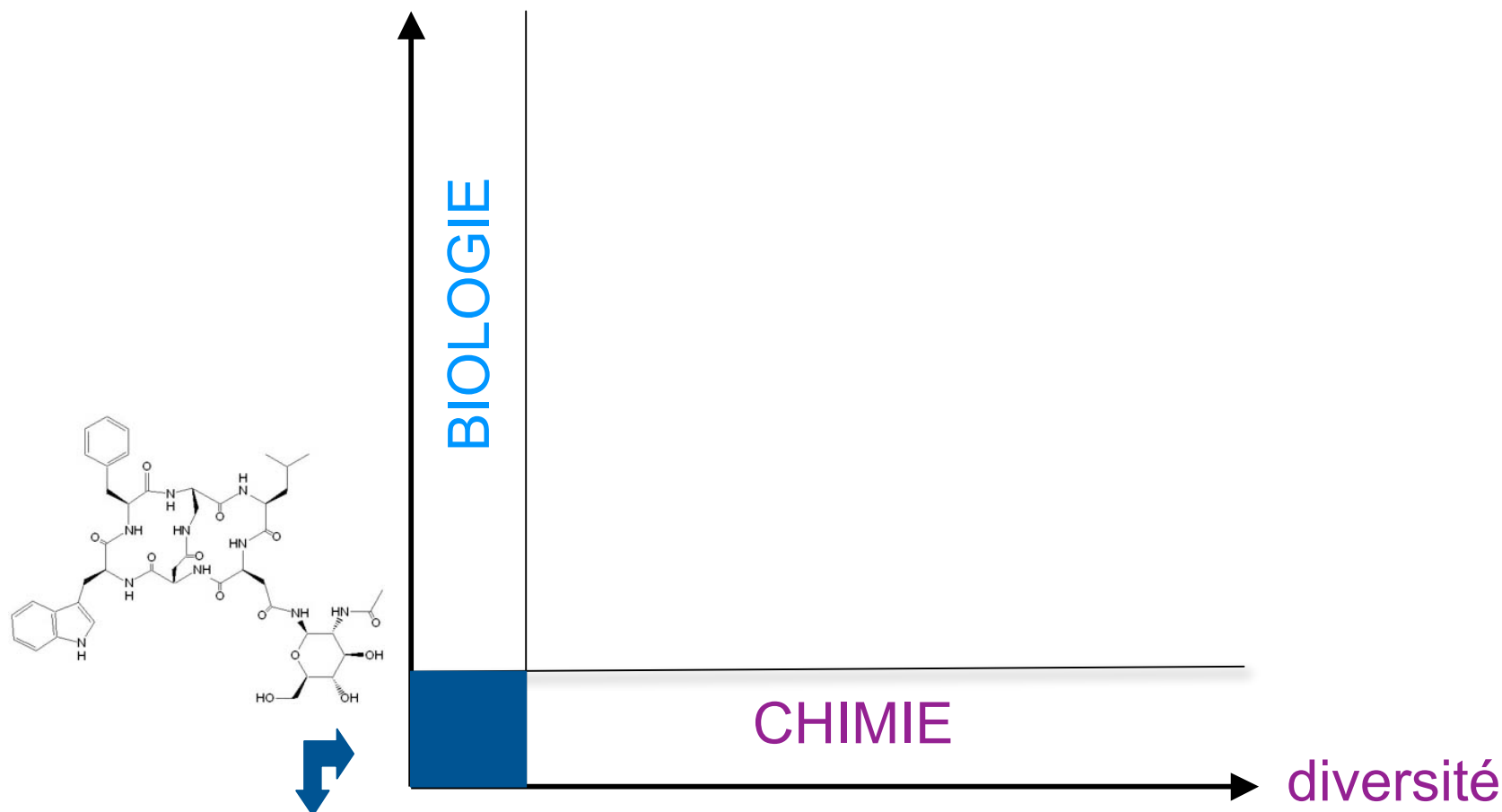


1-Lehn, J-M. *supramolecular chemistry*, **1995**, 1st edition, VCH.

2-Balkenhohl et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288-2337.

CHIMIE DU VIVANT : INTERFACE ENTRE LA CHIMIE ET LA BIOLOGIE

complexité



CHIMIE THÉRAPEUTIQUE : STAGE POSTDOCTORAL INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (1997-1998)

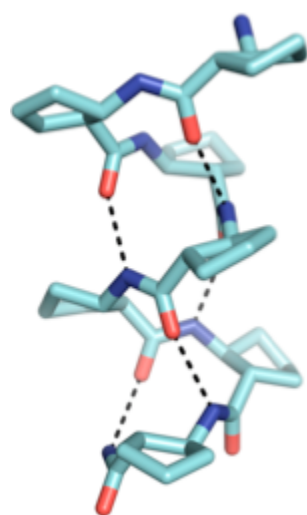


MODÉLISATION, CHIMIE COMBINATOIRE ET HTS DE PETITS ANALOGUES

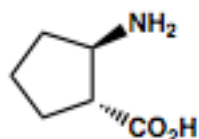
HÉTÉROCYCLIQUES DU NEPADUTANT (TRAITEMENT DES COLITES RECTALES)

CHIMIE DU VIVANT : INTERFACE ENTRE LA CHIMIE ET LA BIOLOGIE

complexité



Hélice 12

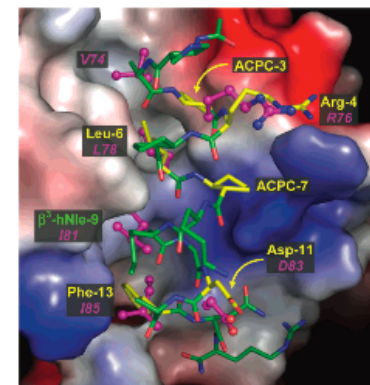
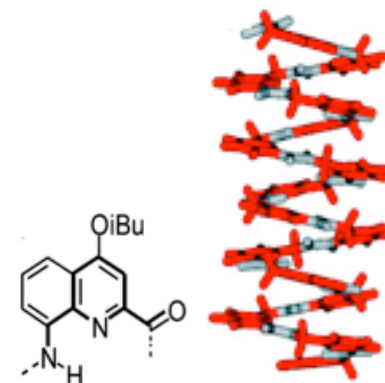


BIOLOGIE

ASSOCIER
DIVERSITÉ ET COMPLEXITÉ
ET « MIMER » LA NATURE:

- 1- STRUCTURE
- 2- INTERACTION
- 3- CATALYSE
- 4- AUTO-RÉPLICATION
- 5- VIE ARTIFICIELLE?

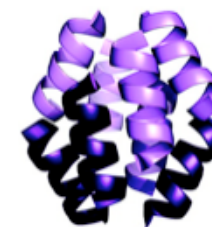
CHIMIE



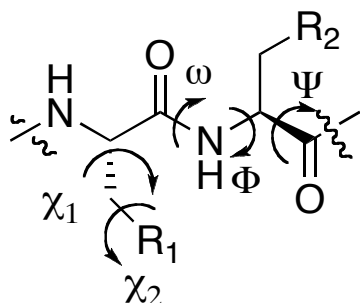
diversité

3- Appella and Gellman, **1996**, *J. Am. Chem. Soc.*, 13071.
Appella et al, **1997**, *Nature*, 387, 381.
Huc et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11348.
Schepartz et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1532.
Windsor et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 48:922 (**2009**).

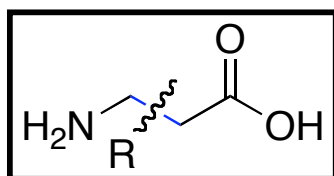
β-Peptide	Rel. k_{cat}/K_M
	1
	0.004
	0.09



LES PEPTIDES, DES MOLÉCULES INSTABLES ET FLEXIBLES

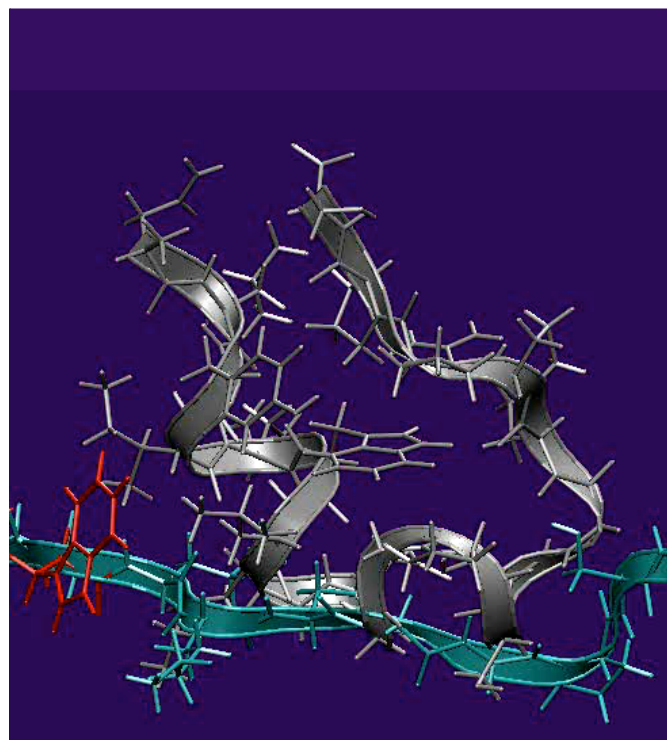


Stabilisation protéolytique



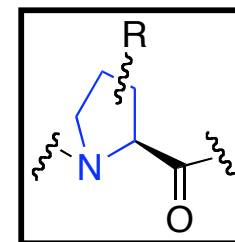
Acides β-aminés

BIOLOGIE

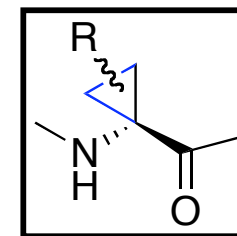


CHIMIE

Contraintes conformationnelles



Prolines chimères

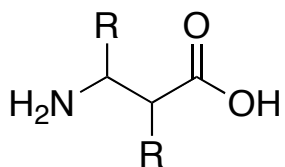
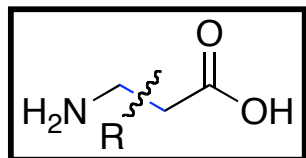


Acides aminés cyclopropaniques

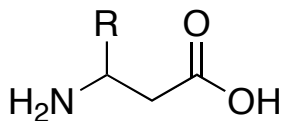
« With increasing clarity, I see how scientific progress is a consequence of previous research, and that we follow in the footsteps of our scientific predecessors. »

Hans Jörnvall, 2003 (Professeur de Chimie et Physiologie, institut Karolinska, Suède).

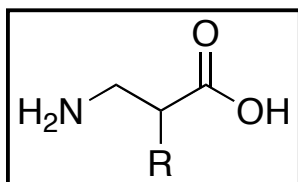
ACIDES β -AMINÉS



Acide $\beta^{2,3}$ -aminé
chimie
des β -lactames

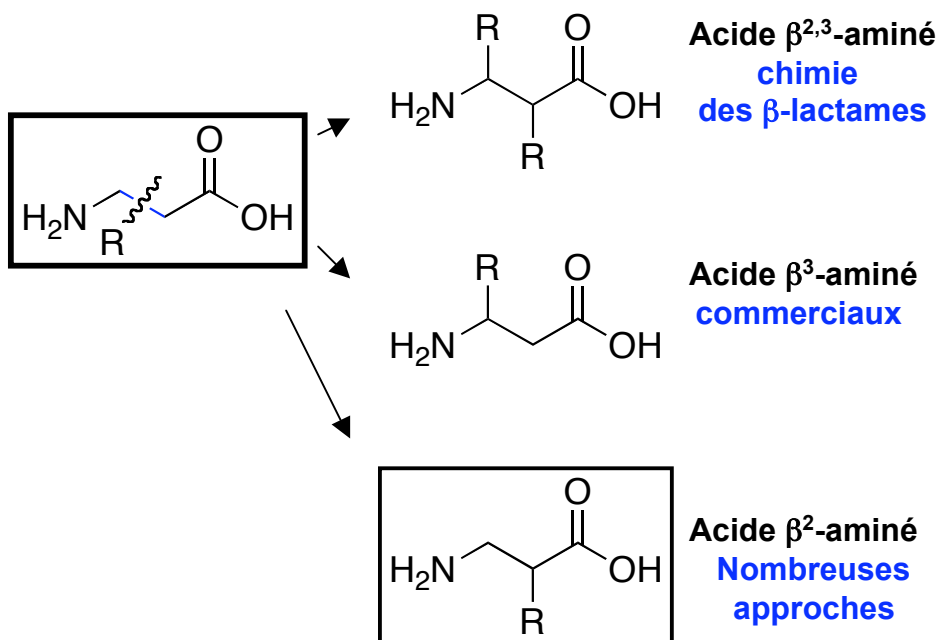


Acide β^3 -aminé
commerciaux



Acide β^2 -aminé
Nombreuses
approches

ACIDES β -AMINÉS



SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE D'ACIDES β^2 -AMINÉS



OBJECTIFS :

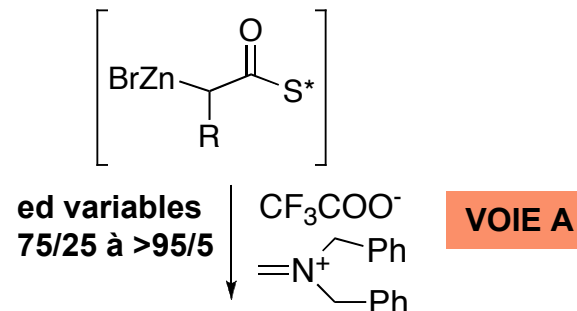
Méthode générale

Applicable à échelle industrielle

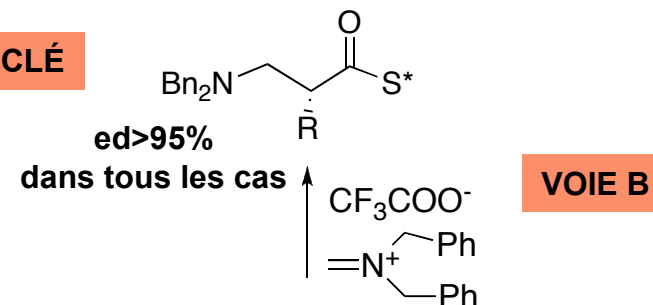
Contraintes : température, solvant...

Thèse R. Moumné (2002-2005, Cifre)
(S. Lavielle et Ph. Karoyan)

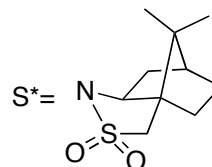
J. Org. Chem., 2006, 71, 3332.



ÉTAPE CLÉ



Collaboration H. Rudler



R = -CH₃, iPr, iBu, Benzyl, -Hexyl, BromoButyl-, N-benzylindolyl-3-methylene-

Eur. J. Org. Chem. 2007, 1912.
Tetrahedron lett. 2007, 48, 8277.
Tetrahedron lett. 2008, 49, 4704.

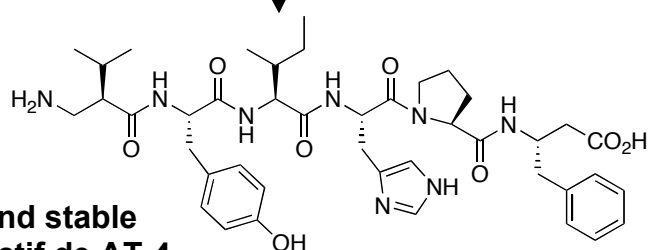
APPLICATIONS BIOLOGIQUES

AngIV : V-Y-I-H-P-F

Hexapeptide instable, nombreux rôles physiologiques

Cibles supposées : AT-4, AT-1, AP-N

Librairie de 18 mimes via β^2 et β^3 -scan de l'hexapeptide



Ligand stable
et sélectif de AT-4

J. Med. Chem. 2008, 51, (7). 2291..

J. Pep. Sci., 2008, 14, (8), 143.

Coll. D. Tourwé
(Thèse A. Lukaszuk)

SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE D'ACIDES β^2 -AMINÉS

CONTRAINTES :

Méthode générale

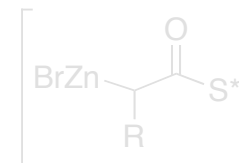
Applicable à échelle industrielle

Contraintes : température, solvant...

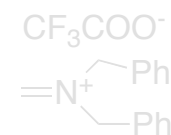
Thèse R. Moumné (2002-2005, Cifre)

(S. Lavielle et Ph. Karoyan)

J. Org. Chem., 2006, 71, 3332.

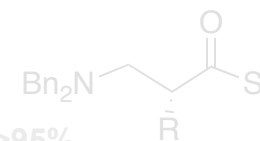


ed variables
75/25 à >95/5

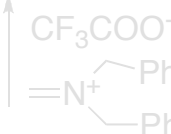


VOIE A

ÉTAPE CLÉ

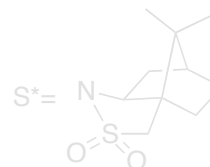
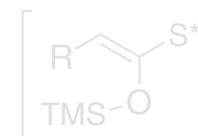


ed>95%
dans tous les cas



VOIE B

Collaboration H. Rudler



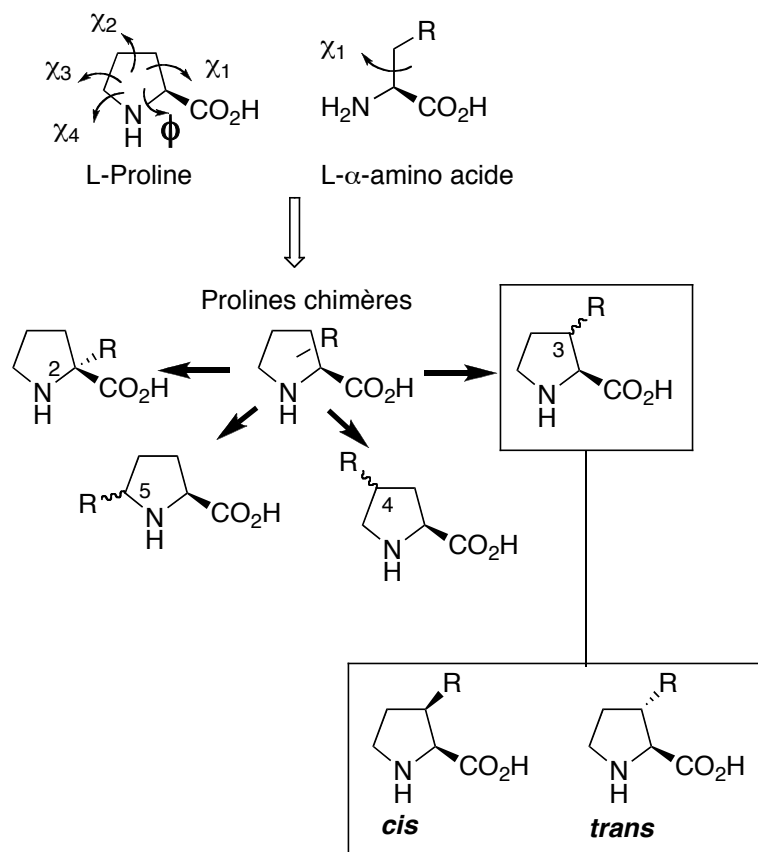
R = -CH₃, iPr, iBu, Benzyl, -Hexyl,
BromoButyl-, N-benzylindolyl-3-methylene-

Eur. J. Org. Chem. 2007, 1912.

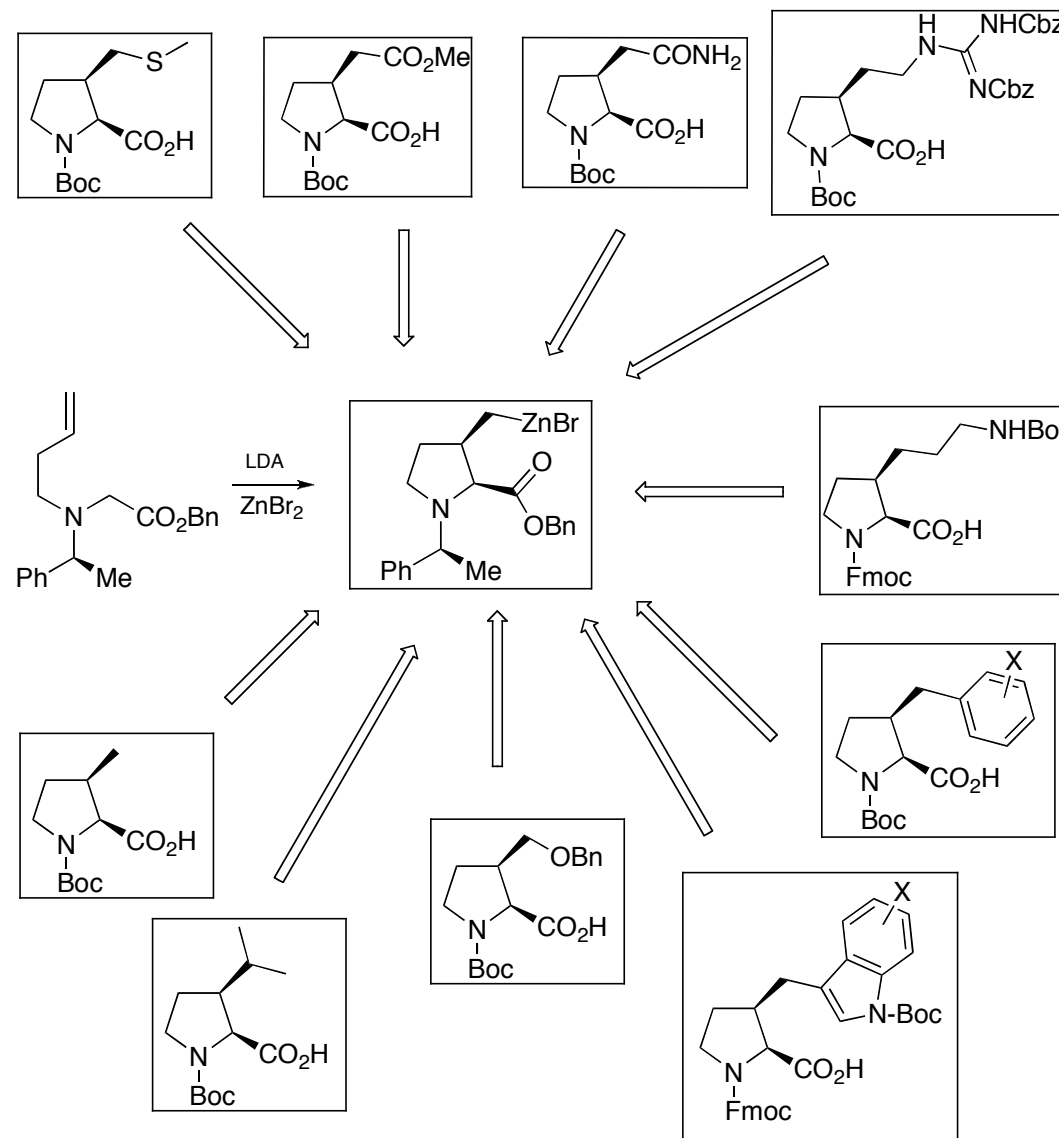
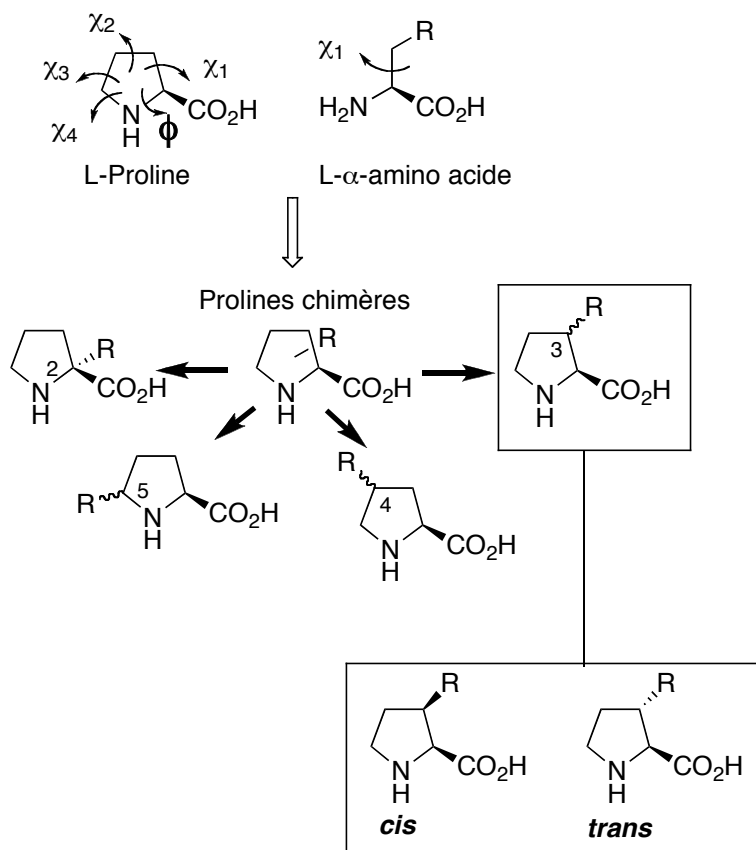
Tetrahedron lett. 2007, 48, 8277.

Tetrahedron lett. 2008, 49, 4704.

PROLINES CHIMÈRES



(G. Chassaing, S. Lavielle, Ph. Karoyan)



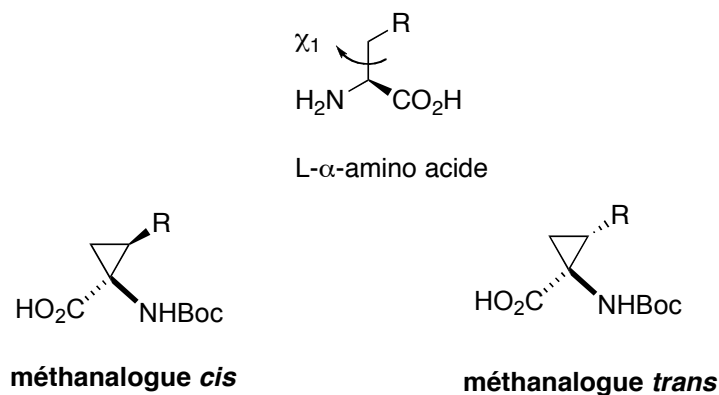
J. Org. Chem. 2003, 68, 2256.
ibid. 2004, 69, 7940.
ibid. 2008, 73, 6706.

Targets in Heterocyclic System, 2004, 8, 216
F. Denes, A. Perez-Luna, F. Chemla, Chem. Rev., 2010, 110.0,

CYCLOPROPYLAMINO ACIDES

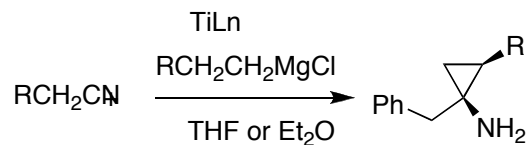
ANR SAA COUDES : COLLABORATION J. SZYMONIAK ET P. BERTUS (2008-2010)

T. Pradhan (Post-Doc), A. Beauseigneur (Post-Doc), K. Guitot (Post-Doc), J-L. Vasse,
M. Larregola (Thèse), E. Sachon, S. Sagan, O. Lequin, S. Lavielle, Ph. Karoyan (coordinateur équipe 2).



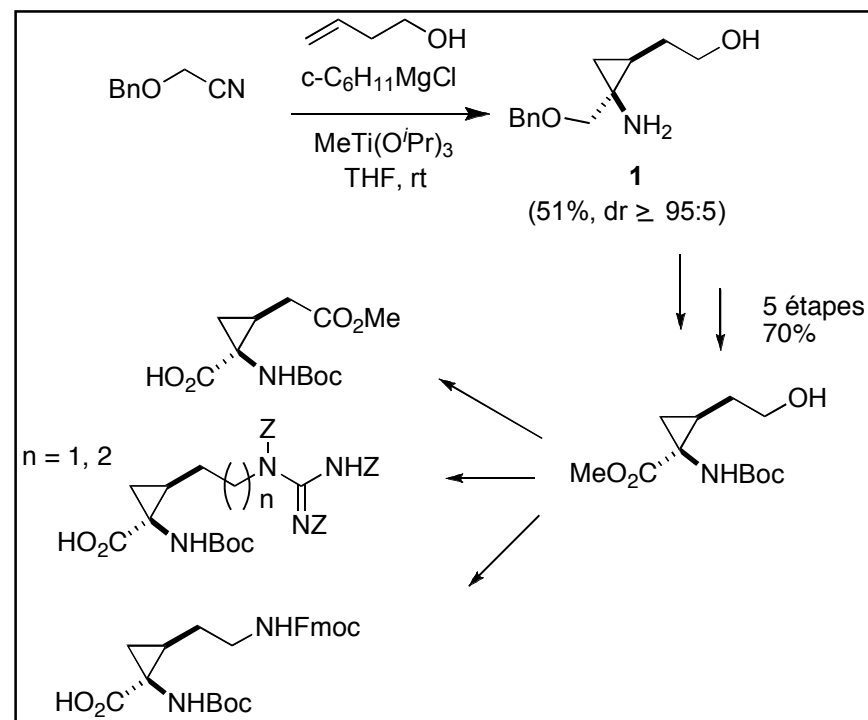
Objectifs :

- Synthèse des dérivés fonctionnalisés
- Applications structurales et pharmacologiques



TiLn = Ti(OiPr)₄ or (MeTi(OiPr)₃)

Synthèse des méthanalogue *cis*

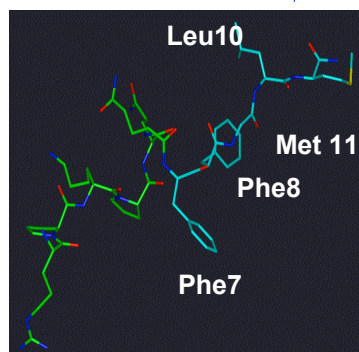
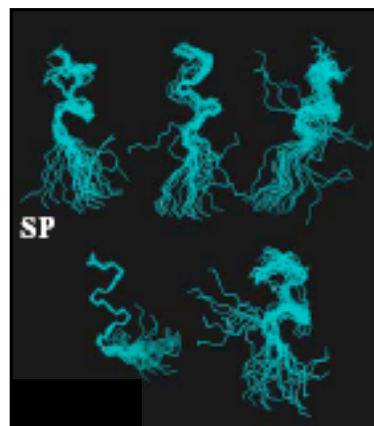
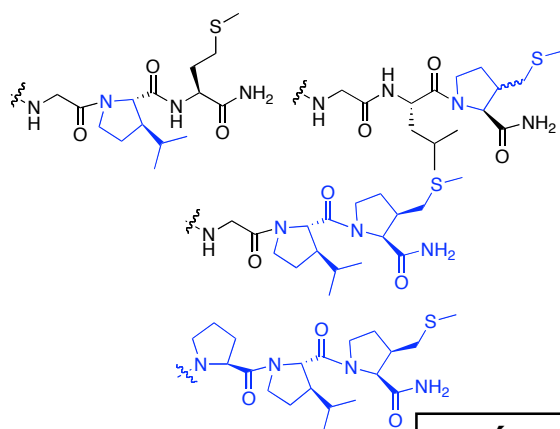


Eur. J. Org. Chem., 2009, 29, 5072.

ANALYSE CONFORMATIONNELLE

Modèle d'étude: Substance P/NK-1

R-P-K-P-Q-Q-F-F-G-L-M-NH₂



Étude de l'effet de ces
contraintes



Structure et activité



Modèle : Hélice PPII

J. Biol. Chem. 1999, 34, 23770.

Eur. J. Biochem. 2003, 270, 2869.

Chem. Biol. 2005, 12, 555.

HÉLICES PPII FONCTIONNALISÉES
INHIBITEUR D'INTERACTION PROTÉINE/PROTÉINE

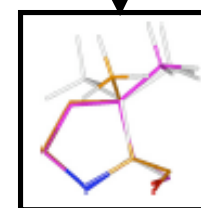
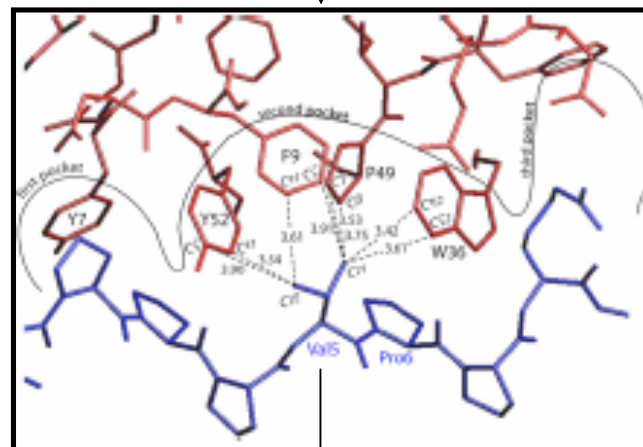
Modèle d'étude



Interaction Grb2 et Sos(V10R)



K_d=38μM



Ac-(VPPP³P_cVPPRRR)₂K-NH₂, K_d= 70nM

Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 1439.

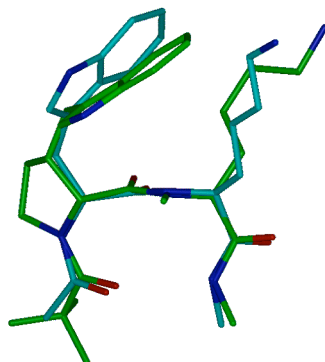
MIMÉTIQUES MIMES DE COUDES β

Thèse C. Mothes (BDI)

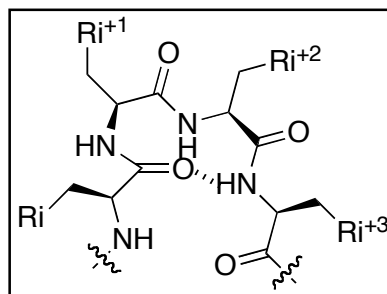
PEPTIDOMIMÉTIQUES

Modèle d'étude :
Somatostatine :

H-A¹-G²-[C³-K⁴-N⁵-F⁶-F⁷-W⁸-K⁹-T¹⁰-F¹¹-T²-S¹³-C¹⁴]-OH



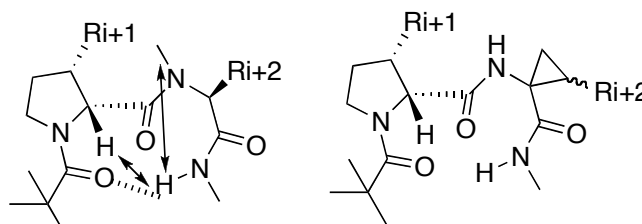
Librairie de peptides



Coude β

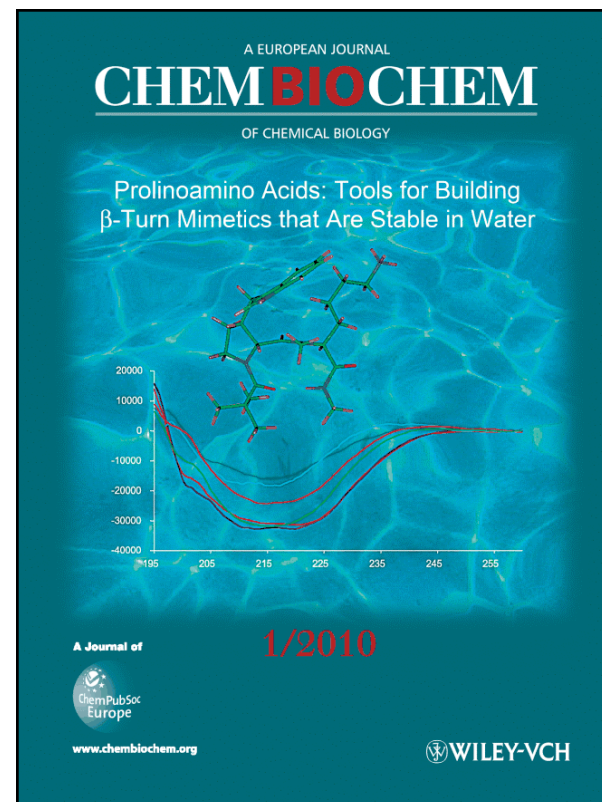
Tyndall et al. *Chem. Rev.* 2005, 793.

Peptides modèles



NOE caractéristiques

Mothes et al, 2010. *ChemBioChem*,

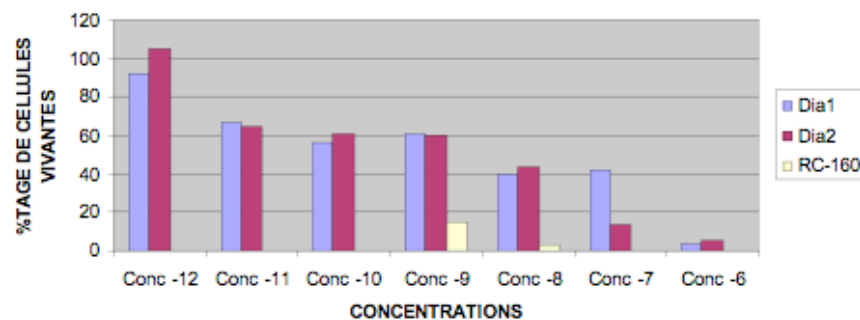


Intérêt de l'approche :

- structuration par liaison faible (flexibilité).
- fonctionnalisation possible de i à i+3.
- synthèse peptidique type SPPS.
- objet stable (pepsine).
- Structuration dans l'eau.

Karine Guitot (Post-Doc ANR)

MANIP1 48H

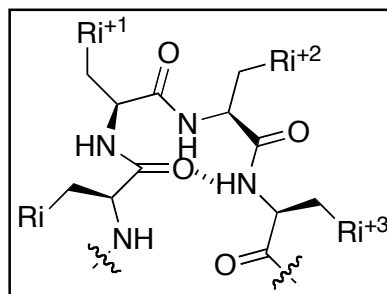


PEPTIDOMIMÉTIQUES

Modèle d'étude :
Somatostatine :



MIMÉTIQUES MIMES DE COUDES β



Coude β

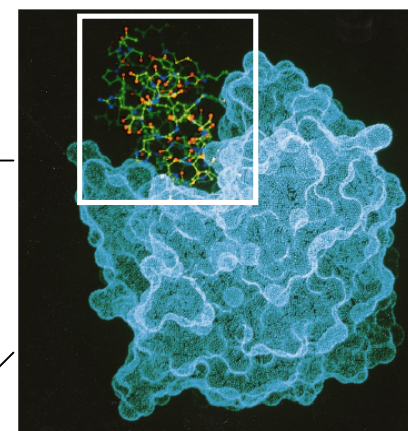
Tyndall et al. *Chem. Rev.* 2005, 793.

Thèse M. Larregola (AMN)
Ph. Karoyan, E. Sachon,
O. Lequin, S. Lavielle

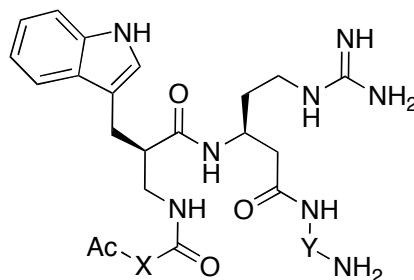
PROTÉINOMIMÉTIQUES

-problème complexe :
en amont et en aval.

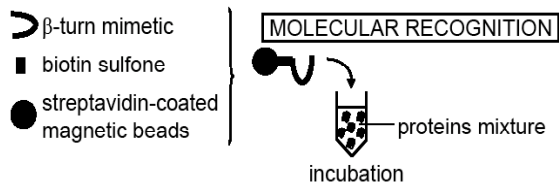
Modèle d'étude:
tendamistat/ α -amylase



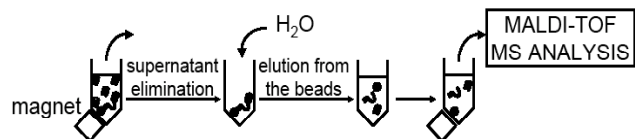
Enchaînement β^2 - β^3



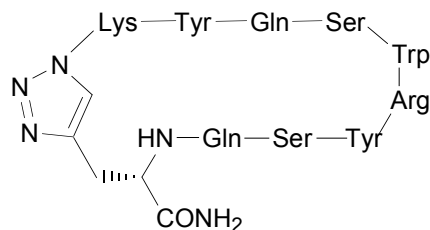
Évaluation protéomique



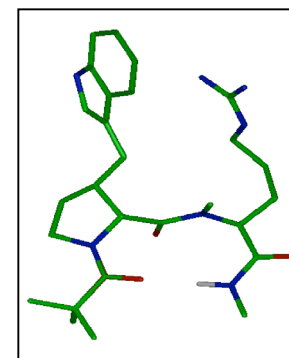
ISOLATION OF THE FOLDAMER/PROTEIN COMPLEX



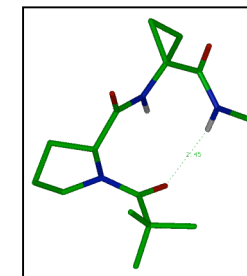
Peptide cyclique



Piv-D-P₃^CW-NMeR-NHMe



Piv-P-ACC-NHMe



VERS DES ENZYMES ARTIFICIELS



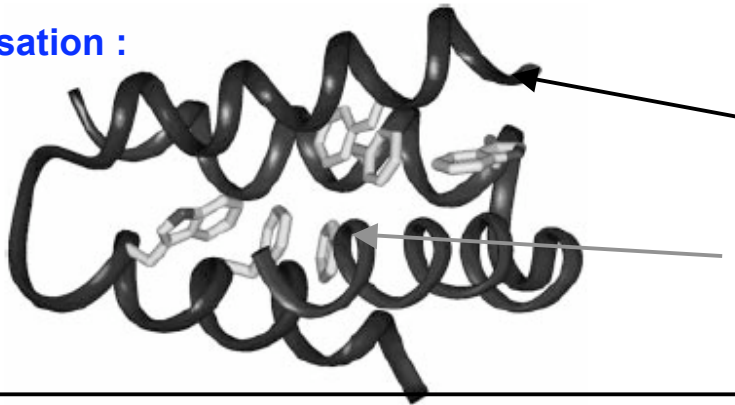
PROJET ANR « FAC »
FOLDAMÈRES À ACTIVITÉ CATALYTIQUES

UMR 7201/7203

F. Chemla, A. Perez-Luna, I. Correia, L. Carlier, D. Guianvarc'h, S. Sagan, O. Lequin, Ph. Karoyan

Objectif : - développer des enzymes artificiels totalement synthétiques, de type protéase à sérine, première étape vers la construction d'un enzyme artificiel de type L-asparaginase.

Réalisation :



1- Nécessité de contrôle du repliement du foldamère synthétique dans l'eau

2- Introduire et orienter correctement les chaînes latérales des résidus impliqués dans l'acte catalytique dans un environnement hydrophobe.



Contrôle de l'aspect structural essentiel dans la construction d'enzymes artificiels
difficile à réaliser avec les oligomères d'acides aminés naturels
Développement de ces objets autour de foldamères de β -peptides

ACTIVITÉS D'ENSEIGNEMENT

CHIMIE

Organique	Combinatoire	Biopolymères
L2 L3	L3 L3 M2	L2 L3
CM	CM	CM, TD et TP

BIOLOGIE

Pharmacologie	Enzymologie	Biol. Struc.
L2 L3 L3 M1 M2	M1	L2 L3 L3 M1 M2
TD	CM	TD

RÉFORME LMD

CRÉATION DE NOUVEAUX ENSEIGNEMENTS du L3 au M2

AXÉS SUR LA CHIMIE DU VIVANT

Chimie des biopolymères (aa, peptides, sucres, AN)

Analyse conformationnelle (structure)

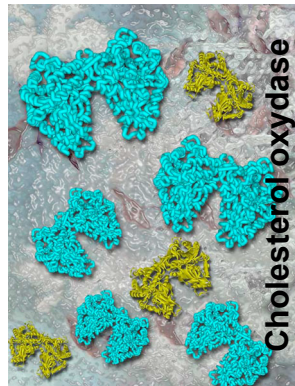
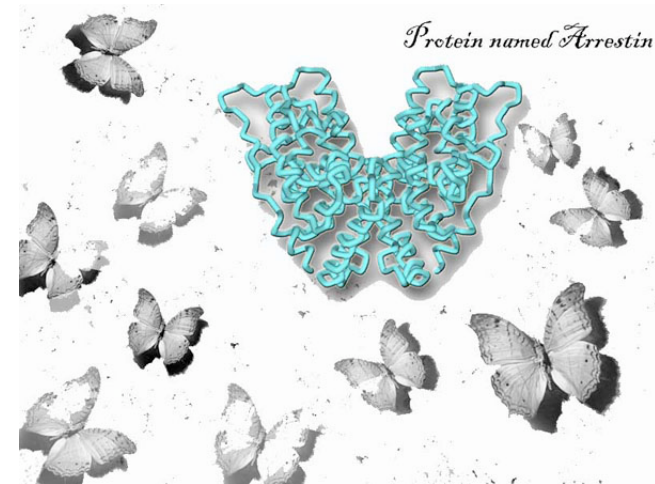
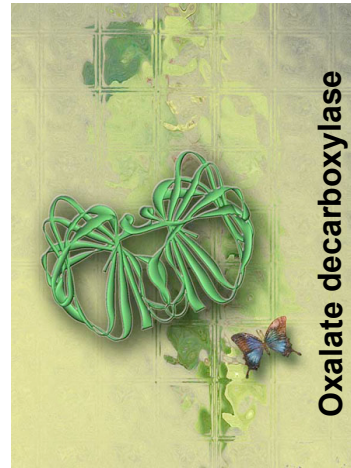
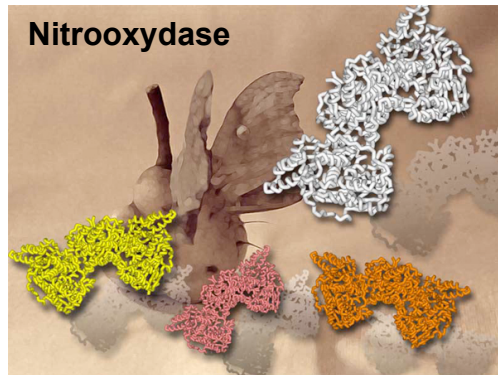
Pharmacologie (reconnaissance moléculaire)

Enzymologie (bioconversion)



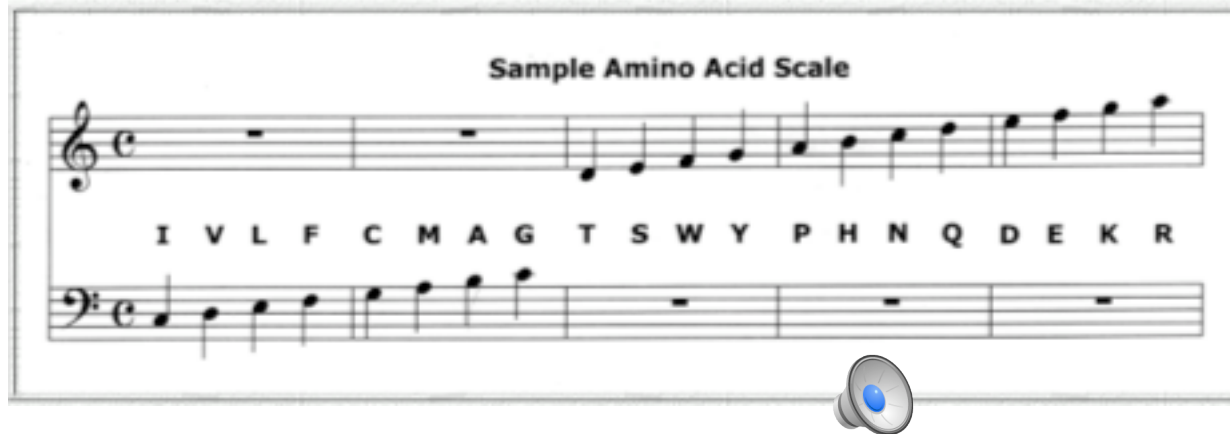
L'ART DES PROTÉINES

Art graphique



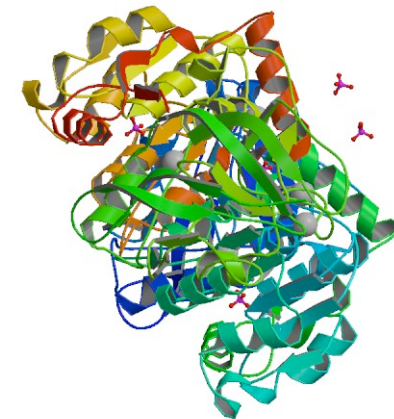
L'ART DES PROTÉINES

Art musical



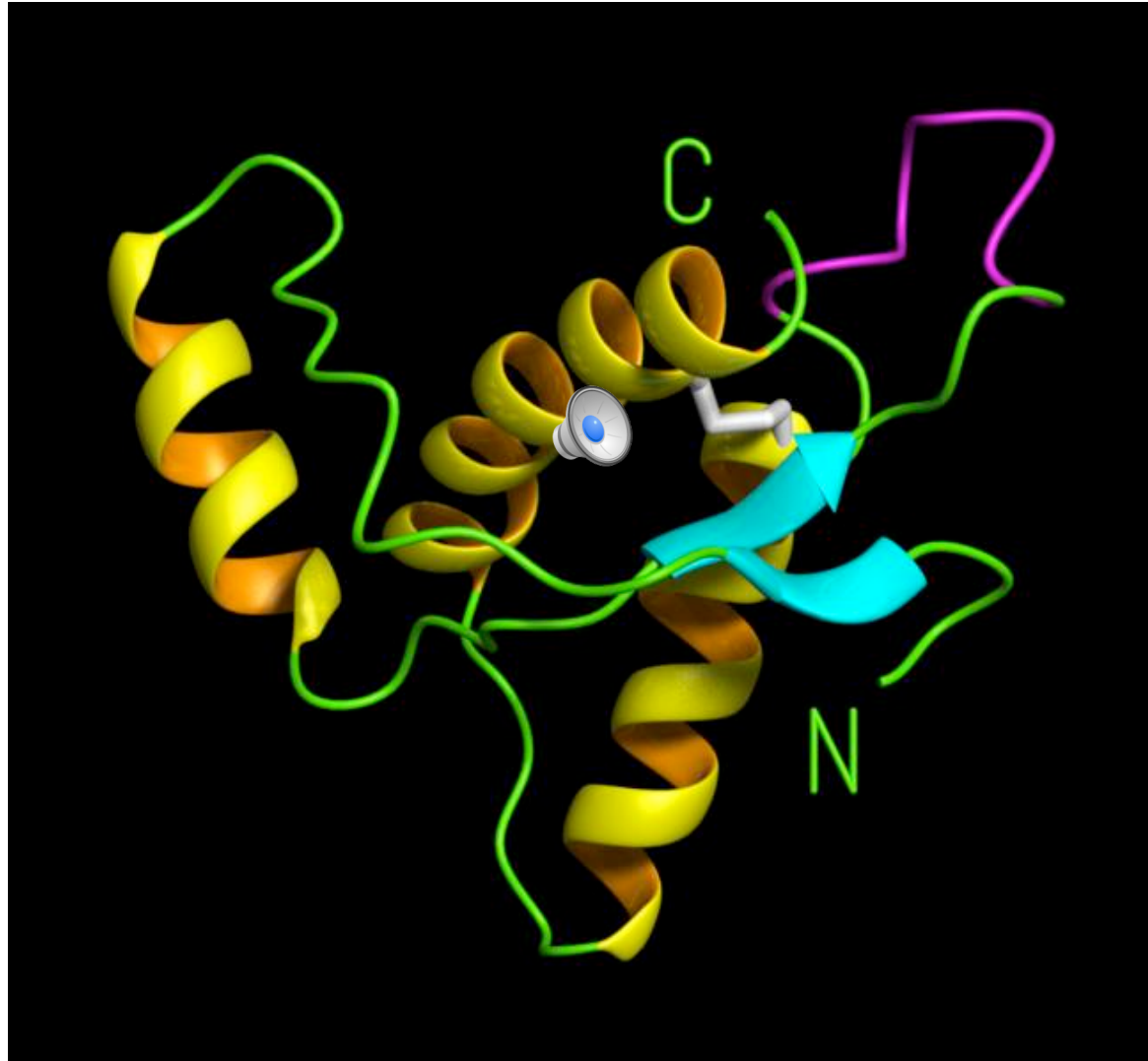
Principe : une note est attribuée à chaque acide aminé, classés en fonction de l'hydrophobicité décroissante.
La durée de chaque note varie en fonction du nombre de codon associé à chaque acide aminé.
Les instruments sont choisis en fonction de la structure (hélice, brins ou coude).
Une signature musicale est ainsi attribuée à chaque protéine de la pdb.

Exemple : ADH



http://www.whozoo.org/mac/Music/Primer/Primer_index.htm

Exemple 2 : Prion



Exemple 3 : GamacrySTALLine

