

Chimie thérapeutique :

Les différents types d'interaction ligand-cible

Les interactions entre une **petite molécule (ligand)** et la cible **protéique** dépendent de (+++)-:

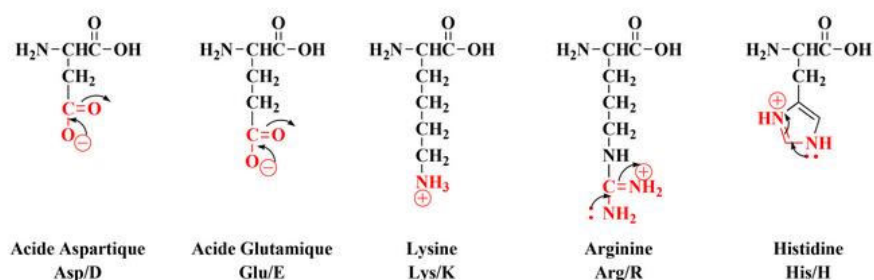
- Liaisons faibles électrostatiques
- La nature des fonctions du ligand et de la cible
- Leur conformation spatiale
- La complémentarité entre le ligand et la cible

Ces interactions sont **réversibles**.

1. Les liaisons ioniques

Ce sont **les plus fortes** parmi ces liaisons faibles.

Elles se forment entre les **groupements ionisables** du ligand et de la cible. Elles nécessitent donc des groupements ionisables **complémentaires** sur chaque molécule (charge + avec charge -). Les groupements ionisables de la cible sont les fonctions chimiques des chaînes latérales des acides aminés (AA).



Ces fonctions ont un pKa et donc dépendent du pH du milieu, l'ionisation de la fonction chimique dépend du pH.

Les fonctions chimiques ionisables sont sur les 5 acides aminés D E K R H (les acides aminés polaires chargés)

- D = Acide Aspartique/Aspartate + E = Acide Glutamique/Glutamate → fonctions carboxyliques acides
- K = Lysine + R = Arginine + H = histidine → fonctions amines basiques

Fonctions acides : chargées négativement	Fonctions basiques : chargées positivement
→ Acide aspartique (D) pKa = 3,9	→ Lysine (K) pKa = 10,8
→ Acide glutamique (E) pKa = 4,3	→ Arginine (R) pKa = 13,2
	→ Histidine (H) pKa = 6,1

(les informations de ce tableau sont à connaître : le type de fonction, la charge, les pKa +++)

a. Les fonctions acides

Ces deux **acides carboxyliques** (COOH) avec un **pKa < 7** sont capables de **céder un proton** donc de s'ioniser à pH physiologique en ion carboxylate, chargé (-) en cédant un proton. Cet **ion carboxylate COO⁻** est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire chargée (+)

b. Les fonctions basiques

Les fonctions **amines basiques** sont capables de capter un proton, avec un **pKa > 7** sont capables de s'ioniser à pH physiologique en ion **ammonium** (Lysine) ou **iminium** (Arginine) chargés (+). Ces ions chargés positivement sont capables de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire chargée (-)

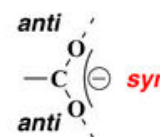
L'Histidine est un **cas particulier** : elle a un **pKa < 7** (=6,1). En effet, les fonctions amines contenues dans le cycle imidazole aromatique n'ont pas les mêmes propriétés basiques : l'azote est conjugué aux doubles liaisons du cycle, ce qui diminue son caractère basique par délocalisation, il sera moins disponible pour capter un proton donc moins basique.

L'histidine ne peut pas s'ioniser à pH physiologique mais l'ionisation existe si les conditions permettent l'échange de proton (ionisation) avec d'autres AA à proximité, l'atome chargé du cycle imidazole sera capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand chargée (-)

c. Stéréochimie de la liaison ionique

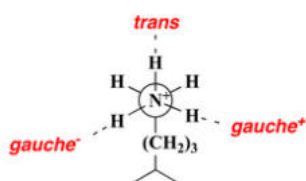
Pour que la liaison avec le ligand ait une force optimale, elle doit se faire dans une direction déterminée. Si la bonne direction est privilégiée, alors l'interaction ligand-cible sera meilleure.

Pour chacun des **acides**, la charge négative de l'ion carboxylate est délocalisée entre les deux atomes d'O, il y a **conjugaison** entre les doublets d'e- de la charge et le doublet de la fonction C=O carbonyle. L'atome de carbone est dans le même plan que les 2 O ce qui permet la **délocalisation**.



D/E

Le ligand peut faire la liaison du côté **syn** ou un des deux côtés **anti** (équivalents). La liaison en **syn** sera plus forte et donc généralement favorisée.



Pour la **Lysine**, en représentation de Newman (avec la fonction NH_3^+ en face et la chaîne hydrocarbonée projetée en arrière, projection en forme décalée, la plus stable)

Le ligand peut faire la liaison de trois côtés : **trans**, **gauche-**, **gauche+** équiprobables donc l'interaction sera optimale quelle que soit la direction de la liaison.

Pour **l'Arginine**, le ligand peut faire la liaison de trois côtés : **syn**, **anti I**, **anti II**. L'atome d'azote en amont de la fonction guanidique est dissymétrique : du côté **anti I** l'atome d'azote est relié au reste de la chaîne latérale et donc il est plus encombré et donc défavorisé. Du côté **anti II**, l'atome d'azote est occupé par un doublet non-liant, beaucoup moins encombrant.



La liaison sera d'autant plus forte si le ligand arrive du côté **syn** ou **anti II**

Quand une liaison ionique se forme le ΔG^0 diminue de 100 à 200 kcal.mol⁻¹

L'énergie d'une liaison dépend de la nature des groupements chimiques impliqués, et de la direction de la liaison.

2. Les liaisons hydrogène

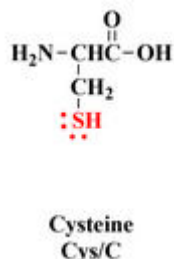
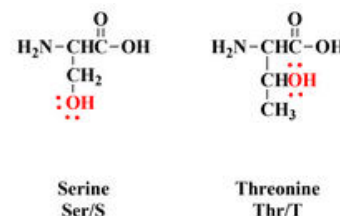
Elles se forment entre un groupement chimique accepteur, et un donneur de liaisons hydrogène

Les 6 acides aminés impliqués dans la formation de liaisons hydrogènes sont STCMNQ (*acides aminés polaires sauf Y*)

Mémo : si vous ne connaissez pas vos acides aminés polaires non chargés (grrr)
retenez MSTCQN « chopper une MST C QoN »

La **méthionine** est **uniquement accepteur** de liaisons H, les autres sont donneurs et accepteurs

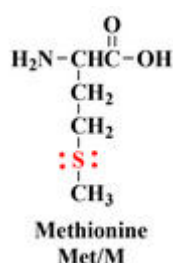
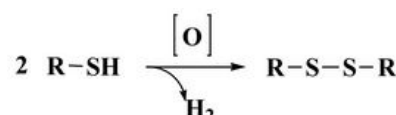
La **Sérine** et la **Thréonine** portent une fonction **OH hydroxyle** qui accepte une liaison H avec les deux doublets non liants et qui donne une liaison hydrogène grâce à la liaison polarisée par différence d'électronégativité O-H.



La Cystéine (**pKa = 8,4**) porte une fonction thiol SH qui accepte la liaison hydrogène via les 2 DNL du soufre et donne par la liaison polarisée entre S-H.

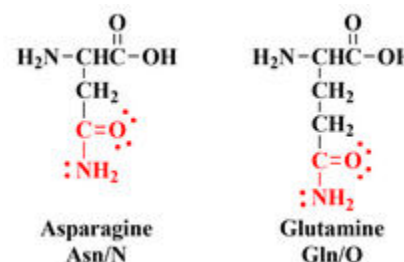
Cette fonction thiol a la particularité d'avoir un **pKa > 7** Cela veut dire que la cystéine a la capacité de s'ioniser en donnant un proton et un ion thiolate S⁻ dans des conditions particulières. Cet acide aminé fait des **liaisons hydrogène** et **occasionnellement des liaisons ioniques**, si la liaison ionique se forme, elle se fera à plus grande distance.

Elle peut aussi former des **ponts disulfures**, par une réaction d'oxydation entre deux cystéines pour former une liaison covalente, impliquée dans la structure secondaire en hélice des protéines. Plus la force de la liaison est importante, plus elle pourra se faire à grande distance.

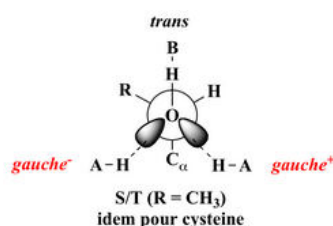


La **Méthionine** porte une fonction **thioéther -S-** qui accepte la liaison hydrogène par ses 2 DNL du soufre (uniquement accepteur de liaisons hydrogène). Elle fait peu de LH (moins fréquentes et plus faibles) car sa fonction est enchâssée dans la chaîne latérale hydrogénocarbonée ce qui rend les DNL du soufre bcp moins accessibles. La chaîne hydrogénocarbonée est plus hydrophobe que les autres chaînes latérales polaires, les interactions dipolaires seront privilégiées, grâce à la différence d'électronégativité entre S-C.

L'**Asparagine** et la **Glutamine** portent une fonction amide primaire CONH₂ qui accepte la liaison hydrogène avec le DNL de l'O de la fonction carbonyle et donne une liaison hydrogène par la liaison polarisée entre N et H par différence d'électronégativité. Le doublet non-liant de l'atome d'azote N n'est pas accepteur de liaison H car il est conjugué avec le doublet de la double liaison C=O et donc non disponible.

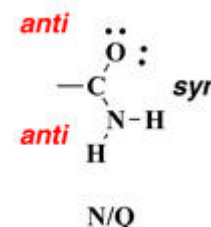


a. Stéréochimie



La **Sérine**, la **Thréonine** et la **Cystéine** favoriseront la liaison des côtés **gauche (-)** et **gauche (+)** plutôt que trans. Si le ligand est accepteur de liaison hydrogène il arrivera plutôt du côté trans avec la liaison O-H polarisée (ou S-H) et si le ligand est donneur de liaison hydrogène il arrivera plutôt du côté gauche (+) ou (-) de façon équiprobable avec les doublets non liants.

L'**Asparagine** et la **Glutamine** favorisent les deux côtés **anti** indifférenciés. Si le ligand est donneur de liaison hydrogène, la liaison se fera plutôt du côté de l'oxygène et si le ligand est accepteur de liaison hydrogène, l'autre côté sera privilégié.



A chaque fois qu'une liaison hydrogène se forme, le ΔG^0 diminue de 2 à 7 kcal.mol⁻¹

L'énergie dépend de la nature des fonctions chimiques et la direction de la liaison hydrogène.

3. Les liaisons dipolaires

Elles peuvent se produire entre deux fonctions chimiques qui sont des dipôles

Un dipôle est un groupement chimique avec différentes charges au sein de cette fonction chimique, il en existe deux sortes :

→ **Dipôle permanent** avec 2 atomes d'électronégativité différente ou répartition charges fixes ou partielles différentes

→ **Dipôle induit** avec 2 atomes de même nature substitués par des gp chimiques qui induiront une dissymétrie dans la répartition de leurs électrons : l'environnement induit une polarité à une molécule initialement non polarisée

Les interactions peuvent se faire entre : Ion-dipôle dipôle permanent-dipôle permanent dipôle induit-dipôle permanent

Les interactions sont faites par les acides aminés à chaîne latérale ionisable (DERKH), ou polaire (STCMNQ)

Ce sont des interactions faibles de 0,5 à 7 kcal.mol⁻¹

4. Les liaisons de van der Waals

Ces liaisons se forment entre cycles aromatiques de densité électronique différente, entre un électrodonneur et un électroattracteur. Donc ces liaisons se font entre un groupement aromatique riche en électrons, et un déficitaire en électron. La densité électronique du cycle aromatique dépend des substituants présents sur le cycle.

Les acides aminés impliqués dans ces liaisons sont F, W, Y

La **Tyrosine (pKa = 10,1)** a des capacités acido-basique, elle peut s'ioniser en phénolate (alcoolate, mais sur un cycle aromatique) mais difficilement car son pKa > 7. Un environnement favorable protoné est donc nécessaire, donc cela ne se fait pas à pH

physiologique. Elle peut former des liaisons de Van der Waals, des liaisons hydrogènes (uniquement sous sa forme non ionisée), des liaisons ioniques (uniquement sous sa forme ionisée), des liaisons dipolaires.

Le Tryptophane a une amine intra-cyclique donneuse de liaison hydrogène, N-H est polarisable donc des liaisons dipolaires sont également possibles. Il peut faire des liaisons de van der Waals, des liaisons hydrogène et des liaisons dipolaires.

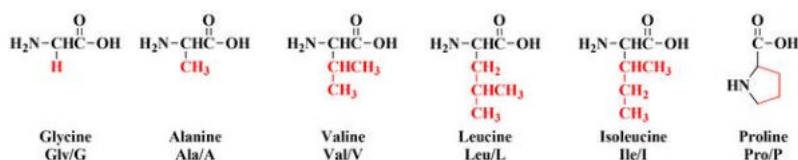


A chaque fois qu'une liaison de Van der Waals se forme, le ΔG^0 diminue de 2 à 7 kcal.mol⁻¹

5. Les liaisons hydrophobes

Les acides aminés impliqués dans ces liaisons sont G A L V I P (mémoriser : la gale VIP) soit les acides aminés non polaires moins la Méthionine :

Glycine, Alanine, Valine, Proline, Isoleucine, Leucine



Elles se forment entre les chaînes aliphatiques alkyles : c'est une interaction carbone/carbone entre deux acides aminés

A chaque fois qu'une liaison hydrophobe se forme, le ΔG^0 diminue de 0,5 kcal.mol⁻¹