Conception du médicament – Identification et validation de la cible

I - Les différents types d'interactions ligand-cible protéique :

Les interactions entre une petite molécule et la cible protéique dépendent de :

• De liaisons faibles entre les deux (types électrostatiques)	• De la nature des fonctions chimiques du ligand et de la cible
• De leur conformation spatiale	• De la complémentarité des deux partenaires

→ C'est un processus réversible, car il met en jeu des liaisons faibles, non covalentes.

A – Les liaisons ioniques

Elles se forment entre les groupements ionisables du ligand et de la cible.

Ce sont les liaisons les plus fortes, appartenant à la catégorie des liaisons faibles
Cela nécessite donc des groupements ionisables, sur la cible et sur le ligand
Et que ces groupements soient complémentaires (charge + avec charge -)
Ces fonctions chimiques ont un pKa, et les liaisons dépendent du pH du milieu ; cela influence sur l'ionisation de la fonction chimique en fonction du pH
Les groupements ionisables de la cible sont les fonctions chimiques des chaines latérales des AA

Les fonctions chimiques ionisables des acides aminés sont : DEKRH
Les acides aminés ionisables à pH physiologique

D = Asp : acide aspartique / E = Glu : acide glutamique → fonctions carboxyliques
K = Lys : lysine / R = Arg : arginine / H = His : histidine → fonctions amines

Chargés négativement -	Chargés positivement +
→ Acide glutamique (E) pKa = 4,3 → Acide aspartique (D) pKa = 3,9	→ Arginine (R) pKa = 13,2 → Lysine (K) pKa = 10,8 → Histidine (H) pKa = 6,1 *(sous conditions)*

NB 1 : les charges vous le voyez en structurale (cf. cours protéine de la merveilleuse Elosidique)
NB 2 : dans la logique, on sait que pH physiologique c'est 7, donc à <7 on est dans l'acidité / >7 dans un environnement plutôt basique (à prendre avec pincette, juste un ordre d'idée)

Les fonctions carboxyliques et amines des acides aminés possèdent un caractère acido-basique défini par le pKa.

Les molécules acides	• Sont capables de céder un proton • Ont toutes les deux une fonction acide carboxylique (COOH) en bout de chaine • pKa inférieur à 7 • Cette fonction acide est capable de s'ioniser à pH physiologique en ion carboxylate afin de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand chargée positivement

Donc on l'a dit, les molécules chargées (+) vont se lier à des molécules chargées (-) !

Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.

Les molécules basiques	• Sont capables de capter un proton • Ont des chaines latérales basiques, en effet, elles possèdent au moins une fonction amine • pKa supérieur à 7 • Cette fonction est capable de s'ioniser à pH physiologique en ion ammonium (Lysine) ou iminium (Arginine) afin de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand chargée négativement

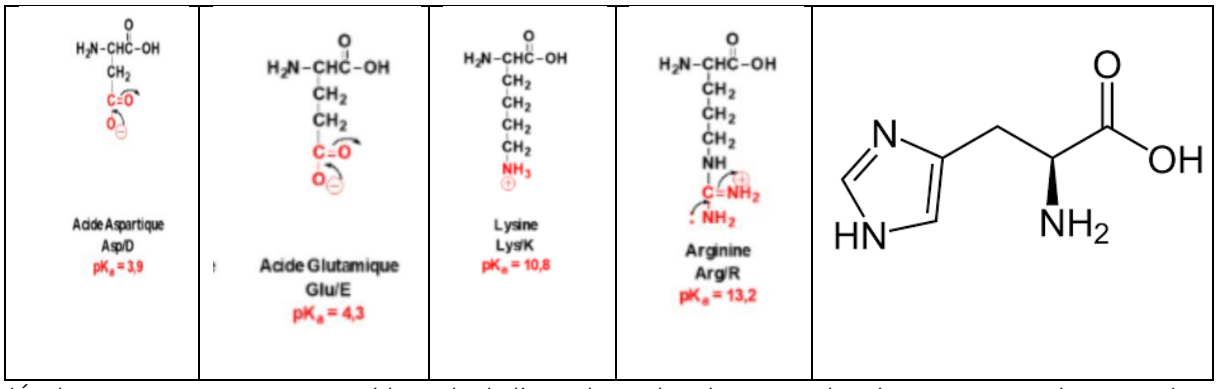
On reste sur le même système, les molécules chargées (-) vont se lier à des molécules chargées (+) !
Ne confondez pas l'ionisation physiologique pour la lysine et l'arginine ++

Sauf, que nous l'avons vu plus haut – l'Histidine a un pKa < 7 (6,1) on va du coup essayer de comprendre le pourquoi du comment.

La particularité de l'Histidine :

- Les fonctions amines prises dans le cycle imidazole aromatiques n'ont pas les mêmes propriétés basiques ; le caractère du cycle diminue la capacité des atomes d'azotes à s'ioniser.
- L'azote est ici conjugué aux doubles liaisons du cycle, et donc sera moins disponible pour capter un proton du milieu (ce qui explique son pKa < 7).
- Cependant, cette protonation reste possible si dans l'environnement de la chaine latérale de l'Histidine, les conditions chimiques permettent l'échange de protons avec d'autres AA.
- L'Histidine ne peut pas s'ioniser à pH physiologique, mais si au niveau du récepteur ou de l'enzyme elle est mise à proximité d'un groupement capable de donner des protons, elle pourra être protonée.
- Dans sa forme ionisée, la charge (-) du cycle est délocalisée entre les deux atomes d'azotes.

(je sais ce que vous êtes en train de vous dire, je vous vois, vous pigez rien ~~et moi non plus~~, mais ne vous attardez pas sur des notions trop ardues, *retenez simplement que l'Histidine ne s'ionise pas à pH physiologique, à cause de son cycle imidazole aromatique – mais que cette protonation reste possible quelques fois*)
Donc un item : l'Histine ne se protone jamais, *sera compté faux* !

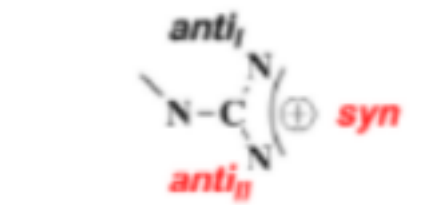


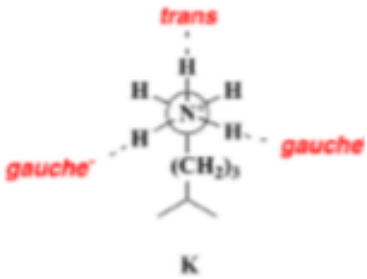
(Évidement vous avez remarqué le cycle de l'Histidine – les chaines carbonées ne sont pas à apprendre, juste pour la compréhension, de la visualisation)

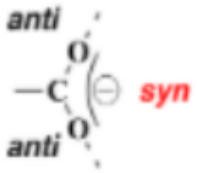
- La stéréochimie de la liaison ionique :

Pour que la force de la liaison avec le ligand soit optimale, il faut qu'elle se fasse dans une direction déterminée. Si la bonne direction est privilégiée, alors l'interaction ligand-cible sera meilleure.
→ La stéréochimie dépend de la longueur de la liaison.

Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.

L'Arginine  	*L'amine de l'Arginine est appelée* ***fonction guanidique*** *(trois amines séparées par un carbone). La charge (+) est délocalisée entre deux atomes d'azote terminaux. Le doublet non liant est conjugué avec la double liaison carbone/azote qui est protonée.* • On voit que l'atome d'azote en amont de la fonction guanidique est dissymétrique • On définit alors trois côtés : syn – anti$_I$ – anti$_{II}$ • On aperçoit qu'au niveau du côté anti$_I$ l'atome d'azote est relié au reste de la chaine latérale, c'est le côté le plus encombré : il sera défavorisé ! • Du côté anti$_{II}$ – la place est occupée par le doublet non liant de l'azote, qui est moins encombrant que la chaine latérale • De part cette dissymétrie d'encombrement, la liaison sera d'autant plus forte si le ligand arrive du côté syn ou anti$_{II}$.

La Lysine  	Sur la représentation de Newman – on observe que la fonction NH3+ est face à nous, et derrière on a la chaine hydrocarbonée. • La formation décalée est la plus stable, les interactions sont minimisées • Ici, le ligand peut arriver par trois côtés : trans – gauche$^-$ – gauche$^+$; l'interaction sera optimale peu importe la direction • Ces trois directions sont équiprobables.

Acide aspartique & Acide glutamique  	L'atome de carbone et les deux atomes d'oxygène sont dans le même plan, la charge négative est délocalisée entre les deux atomes d'oxygène – en raison d'une conjugaison entre les doublets d'électrons de la charge et les doublets d'électrons de la double liaison CO de la fonction carbonyle. • Le ligand peut soit arriver par le côté syn, soit par un des deux côtés anti (symétriques/équivalents en raison de la fonction carboxylate) • La liaison ionique sera d'autant plus forte que la molécule arrive du côté syn • Cette liaison sera moins efficace si le ligand arrive d'un côté anti

Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.

Récap (vitefaitbienfait) :

Arginine	Lysine	Acide aspartique/Glutamique
Syn ou Anti II	*Trans – Gauche (-) – Gauche (+)* *Équiprobabilité*	*Liaison + forte si SYN* *Liaison – efficace si ANTI*

En raison de leur pKa : l'acide aspartique – l'acide glutamique – la lysine et l'arginine sont ionisables à pH physiologique.

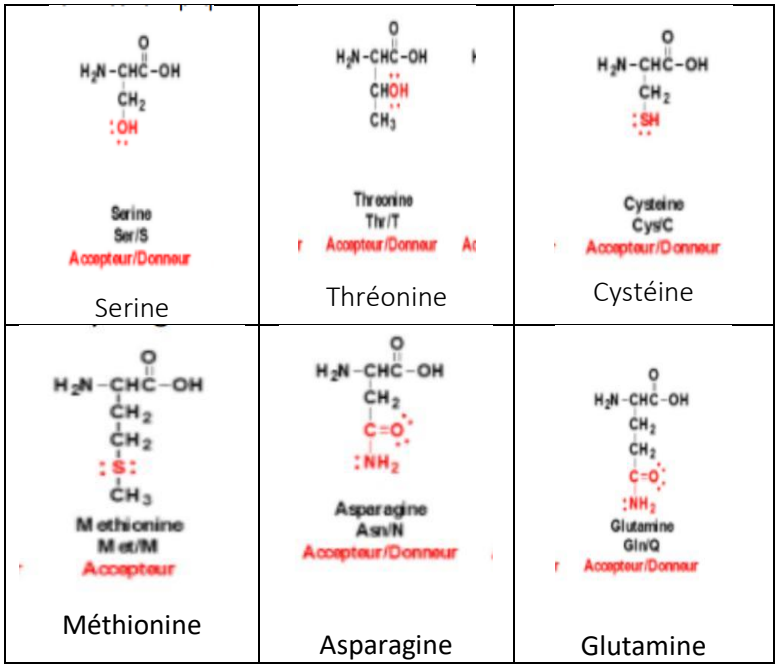
A chaque fois qu'une liaison ionique se forme, le $\triangle G°$ diminue de 100 à 200 $kcal.mol^{-1}$

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

B – Les liaisons hydrogènes

Elle se produit entre un groupement chimique accepteur, et un donneur de liaisons hydrogènes.
6 acides aminés sont impliqués dans la formation de liaisons hydrogènes : STCMNQ

Sérine	Fonction Hydroxyle OH	Accepteur : DNL de l'oxygène Donneur : liaison polarisée entre O et H
Thréonine	Fonction Hydroxyle OH	Accepteur : DNL de l'oxygène Donneur : liaison polarisée entre O et H
Cystéine	Fonction Thiol SH	Accepteur : 2 DNL du souffre Donneur : liaison polarisée entre S et H
Méthionine	Fonction Thioéther S	Accepteur : 2 DNL du souffre UNIQUE ACCEPTEUR
Asparagine	Fonction Amide I CONH2	Accepteur : DNL de l'oxygène fonction carbonyle Donneur : liaison polarisée entre N et H
Glutamine	Fonction Amide I CONH2	Accepteur : DNL de l'oxygène fonction carbonyle Donneur : liaison polarisée entre N et H



Très honnêtement je sais que les termes accepteur et donneur sont abstraites.. Essayez de l'apprendre bêtement – mais ce n'est jamais tombé – je mettrais 1 ou 2 items, mais ne vous tracassez pas*(*voir p8*)

Attention pour asparagine et glutamine, le DNL de l'azote n'est pas accepteur, car il est engagé dans une conjugaison avec le DNL de la fonction carbonyle

Les hydrogènes sont donneurs car la liaison avec l'oxygène ou le souffre (même structure électronique de valence) est polarisée

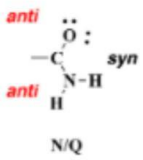
Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.

Cas particuliers (~~oui oui encore~~) :

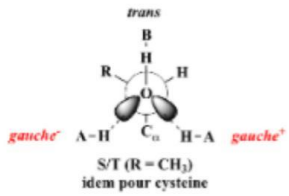
La Cystéine	La fonction thiol a la particularité de posséder un pKa supérieur à 7 (pKa = 8,4) • Cela veut dire que la cystéine a la capacité de s'ioniser en donnant un proton en un ion thiolate (anion S-) dans des conditions particulières • Cet acide aminé peut donc faire des liaisons hydrogène, mais aussi des liaisons ioniques, si la liaison ionique se forme elle se fera à plus grande distance →Son autre particularité, c'est qu'elle peut former des ponts disulfures, c'est une *réaction d'oxydation* se produisant entre deux cystéines afin de former une liaison covalente. Notamment impliqués dans la structure secondaire en hélice des protéines. $R\text{-}SH \rightarrow R\text{-}S^{(-)} + H^{(+)}$ • Plus la force de la liaison est importante, plus elle pourra se faire à grande distance.

La méthionine	On a une chaine latérale hydrogéno-carbonée avec un atome de souffre (*fonction thioéther*) enchâssé entre deux atomes de carbones. Ses doublets non liants sont donc moins accessibles. • Les liaisons hydrogènes seront alors *peu fréquentes* et *plus faibles* ; la chaine latérale est plus hydrophobe que les autres chaines polaires. • Les groupements hydrogéno-carbonés confèrent à la Méthionine un **caractère hydrophobe** plus prononcé que les autres AA à chaines latérales polaires • Les interactions dipolaires sont alors à privilégier en raison de la différence d'électronégativité entre le souffre et les atomes de carbone.

- Stéréochimie de la liaison hydrogène :

Asparagine et Glutamine (Fonction amide) :  	Les deux côtés anti seront privilégiés car indifférenciés.	- SI le ligand est donneur de liaison H, la liaison se fera plutôt du côté de l'oxygène. - SI le ligand est accepteur de liaison H, ce sera l'autre côté anti qui sera privilégié.
Sérine, Thréonine (fonction hydroxyle) et Cystéine (fonction thiol) :	Les directions Gauche (+) et Gauche (-) sont favorisées, plutôt que Trans.	- SI le ligand (B) est accepteur de liaison H, il arrivera plutôt du côté Trans (au niveau de la liaison O-H polarisée, et à l'origine du caractère donneur). - SI le ligand (A) est donneur de la liaison H, il arrivera plutôt du côté

Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.

		Gauche (+) / (-) de manière équiprobable (au niveau des doublets non liants qui sont à l'origine du caractère accepteur)

→ On remarque que le caractère accepteur du groupement hydroxyle est privilégié, c'est-à-dire dans les directions Gauche +/-.

→Néanmoins, la liaison est possible du côté Trans en fonction de sa nature donneuse ou acceptrice de liaison H.

→ A chaque fois qu'une liaison hydrogène se forme, le $\triangle G°$diminue de 2 à 7 kcal.mol^{-1} en fonction de la nature des fonctions chimique et la direction de la liaison hydrogène

C – Les liaisons dipolaires

Certains acides aminés peuvent faire des liaisons dipolaires. Ce sont aussi des liaisons électrostatiques faibles, pouvant se produire entre 2 fonctions chimiques qui sont des dipôles.

Un dipôle est un groupement chimique avec différentes charges au sein de la fonction chimique.

Il y a deux sortes de dipôles :

- Dipôle permanent : il est constitué de deux atomes d'électronégativité différentes ou de répartitions de charges électrique fixe ou partielle : $^{\delta+}A – B^{\delta-}$
- Dipôle induit : l'environnement induit une polarité à une molécule initialement non polarisée

→ La répartition des électrons devient dissymétrique avec l'apparition de charges partielles.
(*il est constitué de deux atomes de mêmes natures mais qui sont substitués par des groupements chimiques qui induiront une dissymétrie dans la répartition de leurs électrons*)

Différents types d'associations :	- Ion – dipôle - Dipôle permanent – Dipôle permanent - Dipôle induit – Dipôle induit	
Différents types d'acides aminés impliqués :	Les Acides Aminés ionisables :	DERKH
	Les Acides Aminés polaires :	STCMNQ

→ Ce sont les acides aminés à chaînes latérales ionisables (impliqués dans les liaisons ioniques) +
→ les acides aminés à chaines latérales polaires (impliqués dans les liaisons hydrogènes)

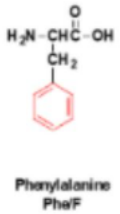
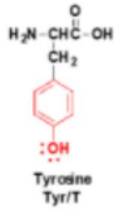
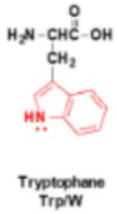
→ Ce sont des interactions faibles de 0,5 kcal.mol^{-1} à 7 kcal.mol^{-1}

D – Les liaisons de Van der Waals

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

Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.

Les Acides Aminés impliqués dans ces liaisons : FWY

 Phénylalanine	 Tyrosine	 Tryptophane

(*aparté : je sais que ce cours est vraiment imbuvable, y'a des notions vous vous demandez ce que ça fait ici – mais les annales sont les mêmes depuis 2014 – par crainte d'un changement #cc2021 – je vous mettrais des qcm de toutes sortes pour vous entrainer, mais ne cherchez pas la petite bête – soyer logique dans l'apprentissage du cours / je vous ferais un récap pour vraiment visualiser les points +++ à avoir en tête le j-j*)

La Phénylalanine

La Tyrosine	- Le groupement hydroxyle lui confère un pKa = 10,1. - Elle a des capacités acido-basique, et peut …. - … donc s'ioniser en *phénolate* (alcoolate) mais difficilement car pKa supérieur à 7. Un environnement favorable est donc nécessaire (si le milieu est protoné (*comme pour l'histidine*) alors pas à pH physiologique). - Cet acide aminé peut donc faire des liaisons Van der Waals, des liaisons hydrogènes, des liaisons ioniques, et des liaisons dipolaires. → Liaisons hydrogène, possibles uniquement sous sa forme non ionisée. → Liaisons ioniques, possibles uniquement sous sa forme ionisée.

Le Tryptophane	- Il possède un groupement *indole* (bicycle aromatique) qui est caractérisé par une fonction amine intracyclique donneuse de liaisons hydrogènes, mais le doublet non liant de l'azote n'est pas accepteur de liaisons hydrogènes. - Uniquement par son caractère donneur □ - La polarisabilité de la liaison NH permet de considérer la fonction NH comme un dipôle, alors… - …cet acide aminé peut donc faire des liaisons de Van der Waals, des liaisons hydrogènes, et des liaisons dipolaires.

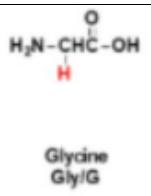
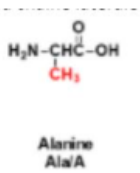
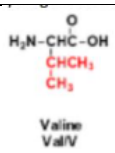
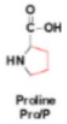
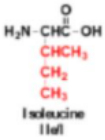
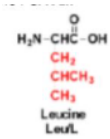
→ A chaque fois qu'une liaison de Van der Waals se forme, le $\triangle G°$ diminue de 1 à 10 kcal.mol^{-1}

Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.

E – Les liaisons hydrophobes

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

Les Acides Aminés impliqués possèdent une chaine hydrogéno-carbonée : GAVLIP

 Glycine	 Alanine	 Valine
Proline 	 Isoleucine	Leucine 

→ A chaque fois que 2 atomes de carbone s'associent dans une liaison hydrophobe, le $\triangle G°$ diminue de 0,5 kcal.mol^{-1}

*(ici ui) bon je sais y'a beaucoup de notions qui vous paraissent wtf, donc vous allez me dire ce que vous préférez entre faire une SDA (même si je sors la fiche autant prendre de l'avance avant que la prof ne donne cours) ou une fiche explicative complète vraiment point par point. Je vous ferais une com pour mettre ça au clair.

Je sais que cette fiche paraît très infâme la première fois que vous allez la voir, j'en ai conscience, c'est pour ça que je l'ai séparé du premier cours (dans la ronéo les deux sont ensemble donc bossez avec le support qui vous convient) cette fiche est ULTRA complète y'a tout +++
Si vous avez des questions n'hésitez vraiment pas à poser sur le forum ou discord, on est là pour ça autant en profiter hein ☺
Bosser, donnez tout et ne regrettez jamais rien, vous êtes des champions <3

Bref grosse □di au gang tutorat, aux groupes messengers (aled y'en a trop) mais le meilleur c'est « manger c'est bon » j'vs M les gars
□di aux chefs tut' qui font un boulot monstre
□di aux gens de Farma et à ceux qui veulent aller en farma l'année pro', manifestez vous
□di à ma co-marraine et à mes fillotes défoncez tous svp
□di à mes co-tut j'vs ème un peu quand même <333333
□di à moi pcq mes fiches sont prêtes depuis septembre j'avais trop hâte de vous sortir tout ça

Le tutorat est un service gratuit.
Toute vente ou reproduction est interdite sous peine de vous faire goumer par les chefs tut'.