

Conception du médicament

Identification et validation de la cible

I. Les différents types d'interactions ligand-cible protéiques

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**



1. 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 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**, par conséquent 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 acides aminés (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**

<u>Chargés négativement -</u>	<u>Chargés positivement +</u>
→ 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 (<i>sous conditions</i>)

Il faut bien apprendre les valeurs de pKa, de si les AA sont chargés négativement ou positivement et à quel(s) type(s) d'interaction ligand cible ils appartiennent :)

a. Les molécules acides

Les molécules acides :

- Sont capables de **céder** un proton
- Ont toutes les deux une fonction **acide carboxylique (COOH)** en bout de chaîne
- 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



b. Les molécules basiques

Les molécules basiques :

- Sont capables de **capter** un proton
- Ont des chaînes 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

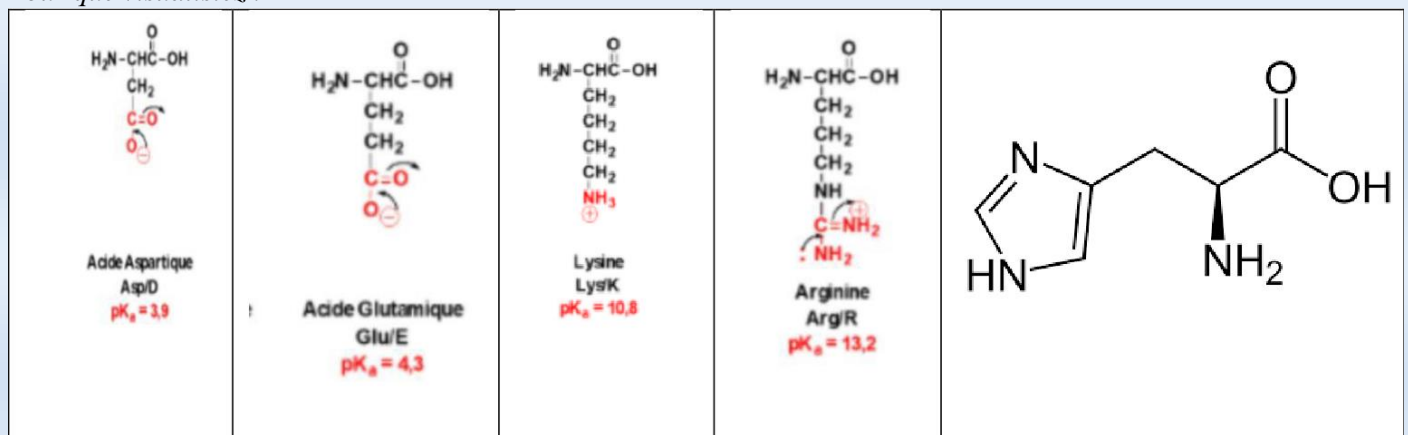
c. La particularité de l'histidine

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

- Les fonctions amines prises dans le cycle imidazole aromatique 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 $pK_a < 7$).
- Cependant, cette protonation reste possible si dans l'environnement de la chaîne 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 protonnée.
- Dans sa forme ionisée, la charge (-) du cycle est délocalisée entre les deux atomes d'azotes.

Mdrrrrr, moi aussi je capte R, retenez simplement que l'Histidine ne s'ionise pas à pH physiologique à cause du cycle imidazole aromatique, mais que cette protonation reste possible quelques fois !

Pour que visualisiez :



C'est juste pour la compréhension et la visualisation.

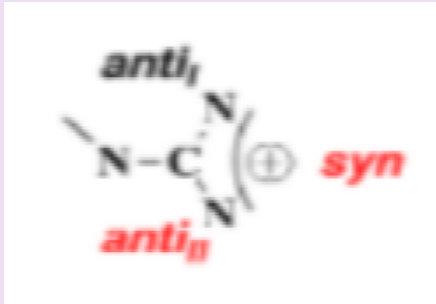
d. La stéréochimie de la liaison ionique

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.**



L'Arginine

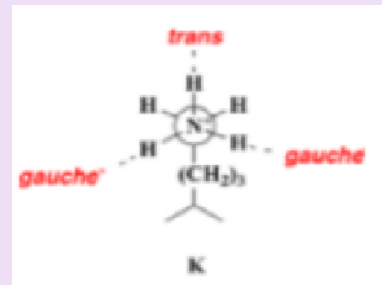


- On voit que l'atome d'azote en amont de la fonction guanidique est **dissymétrique**
- On définit alors trois côtés : syn – antiI – antiII
- On aperçoit qu'au niveau du côté antiI l'atome d'azote est relié au reste de la chaîne latérale, c'est le côté le plus encombré : **il sera défavorisé !**
- Du côté antiII – la place est occupée par le doublet non liant de l'azote, qui est moins encombrant que la chaîne latérale
- **De part cette dissymétrie d'encombrement, la liaison sera d'autant plus forte si le ligand arrive du côté syn ou antiII.**

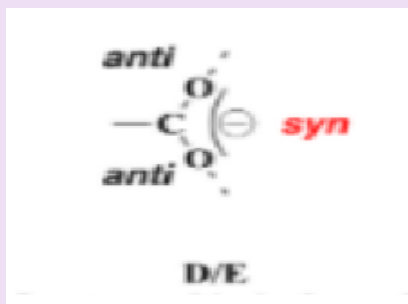
Sur la représentation de Newman – on observe que la fonction NH_3^+ est face à nous, et derrière on a la chaîne hydrocarbonée.

- 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**

La Lysine



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**

Voici un petit récap de ce qu'il faut vraiment retenir :

Arginine	Lysine	Acide aspartique/glutamique
Syn ou Anti II	Trans, gauche (-), gauche (+) Equiprobabilité	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 ΔG° 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 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 pKa = 8,4	Fonction Thiol SH	Accepteur : 2 DNL du soufre Donneur : Liaison polarisée entre S et H
Méthionine	Fonction Thioéther S	Accepteur : 2 DNL du soufre UNIQUEMENT ACCEPTEUR
Asparagine	Fonction Amide I CONH ₂	Accepteur : DNL de l'O fonction carbonyle Donneur : Liaison polarisée entre N et H
Glutamine	Fonction Amide I CONH ₂	Accepteur : DNL de l'O fonction carbonyle Donneur : Liaison polarisée entre N et H

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 soufre (même structure électronique de valence) est polarisée.

Toujours pour visualiser :

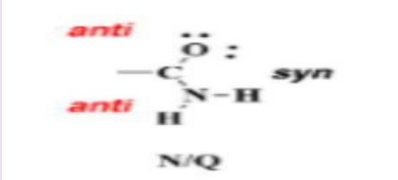
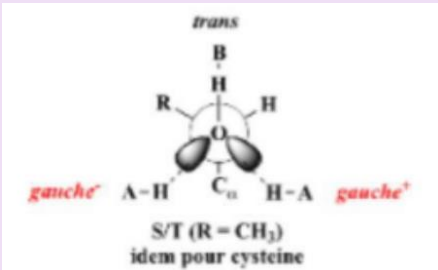
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:OH} \\ \cdot\cdot \end{array}$ <p>Sérine Ser/S Accepteur/Donneur</p> <p>Sérine</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CHOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Thréonine Thr/T Accepteur/Donneur</p> <p>Thréonine</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:SH} \\ \cdot\cdot \end{array}$ <p>Cystéine Cys/C Accepteur/Donneur</p> <p>Cystéine</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:S:} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Méthionine Met/M Accepteur</p> <p>Méthionine</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C=O}^+ \\ \\ \text{:NH}_2^- \end{array}$ <p>Asparagine Asn/N Accepteur/Donneur</p> <p>Asparagine</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C=O}^+ \\ \\ \text{:NH}_2^- \end{array}$ <p>Glutamine Gln/Q Accepteur/Donneur</p> <p>Glutamine</p>
---	--	---	---	--	--



a. Cas particuliers

<p>La Cystéine pKa = 8,4</p>	<p>La fonction thiol a la particularité de posséder un pKa supérieur à 7 (pKa = 8,4)</p> <p>→ 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</p> <p>→ 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</p> <p>→ 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.</p> $\text{R-SH} + \text{R-SH} \rightarrow \text{R-S-S-R} + \text{H}_2$ <p>→ Plus la force de la liaison est importante, plus elle pourra se faire à grande distance.</p>
<p>La Méthionine</p>	<p>On a une chaîne latérale hydrogéo-carbonée avec un atome de soufre (fonction thioéther) enchâssé entre deux atomes de carbones.</p> <p>Ses doublets non liants sont donc moins accessibles.</p> <p>→ Les liaisons hydrogènes seront alors peu fréquentes et plus faibles ; la chaîne latérale est plus hydrophobe que les autres chaînes polaires.</p> <p>→ Les groupements hydrogéo-carbonés confèrent à la Méthionine un caractère hydrophobe plus prononcé que les autres AA à chaînes latérales polaires</p> <p>→ Les interactions dipolaires sont alors à privilégier en raison de la différence d'électronégativité entre le soufre et les atomes de carbone.</p>

b. La stéréochimie de la liaison hydrogène

<p>Asparagine et Glutamine (Fonction amide)</p> 	<p>Les deux côtés anti seront privilégiés car indifférenciés.</p>	<p>→ Si le ligand est donneur de liaison H, la liaison se fera plutôt du côté de l'oxygène.</p> <p>→ Si le ligand est accepteur de liaison H, ce sera l'autre côté anti qui sera privilégié.</p>
<p>Sérine, Thréonine (fonction hydroxyle) et Cystéine (fonction thiol)</p> 	<p>Les directions Gauche (+) et Gauche (-) sont favorisées, plutôt que Trans.</p>	<p>→ 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).</p> <p>→ Si le ligand (A) est donneur de la liaison H, il arrivera plutôt du côté Gauche (+) / (-) de manière équiprobable (au niveau des doublets non liants qui sont à l'origine du caractère accepteur)</p>

→ 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 ΔG° diminue de 2 à 7 kcal.mol⁻¹++
L'énergie dépend de la nature des fonctions chimique et la direction de la liaison hydrogène

3. Les liaisons dipolaires

Certains acides aminés peuvent faire des liaisons dipolaires, ce sont aussi des liaisons électrostatiques faibles.

Elles peuvent 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.

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 chaînes latérales **polaires** (impliqués dans les liaisons hydrogènes)

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

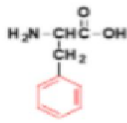
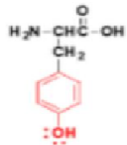
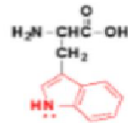
4. Les liaisons de Van der Waals

Ces liaisons se forment entre **cycles aromatiques de densité électronique différente**, entre un 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.

Les Acides Aminés impliqués dans ces liaisons : **FWY**

 <p>Phenylalanine Phe/F</p> <p>Phénylalanine</p>	 <p>Tyrosine Tyr/T</p> <p>Tyrosine</p>	 <p>Tryptophan Trp/W</p> <p>Tryptophane</p>
---	---	--

Bon il y a beaucoup de notions, je vous en ferais tomber certaines aléatoirement pour que vous lisiez bien tout, mais les annales sont les mêmes depuis 2014, ne vous péciez pas trop le crâne sur les petites notions.



Vous avez donc 3 Acides Aminés qui font les liaisons de Van der Waals : **FWY**

La Tyrosine
pKa = 10,1

- Le groupement hydroxyle lui confère un **pKa = 10,1**.
- Elle a des capacités acido-basique
- Elle 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**.

La Phénylalanine

Ya rien à dire dessus mdrrrrr

- 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**.

Le Tryptophane

A chaque fois qu'une liaison de Van der Waals se forme, le ΔG° diminue de 1 à 10 kcal.mol⁻¹

5. Les liaisons hydrophobes

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

Les Acides Aminés impliqués dans ces liaisons : **GALVIP** *Mémo : La galle du VIP mdr*

§ Glycine

§ Alanine

§ Valine

§ Proline

§ Isoleucine

§ Leucine

A chaque fois que 2 atomes de carbone s'associent dans une liaison hydrophobe, le ΔG° diminue de 0,5 kcal.mol⁻¹

