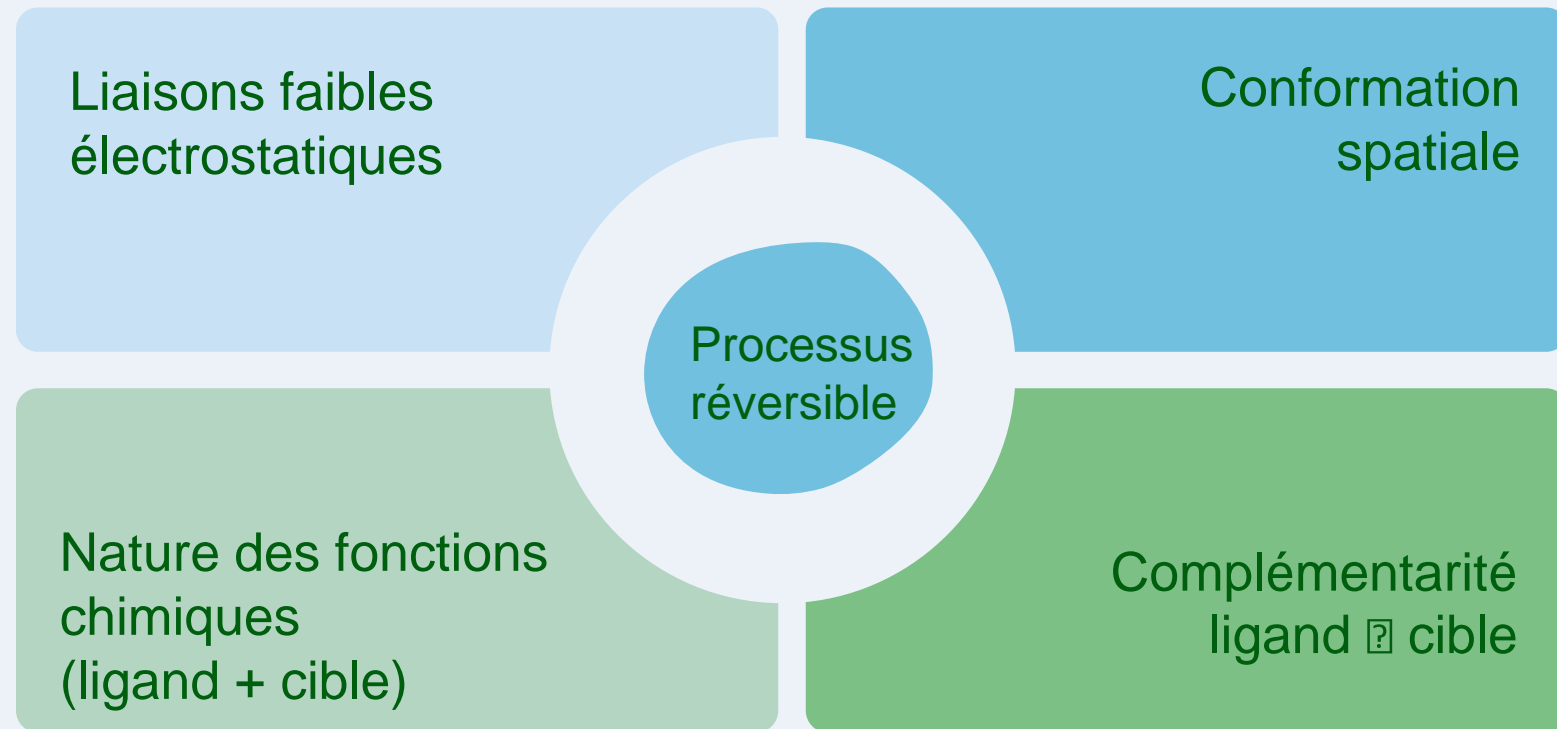


Chimie thérapeutique – partie 2

Les différents types d'interactions ligand – cible protéique



Les liaisons ioniques

- Les plus **fortes**
- Entre les **groupements ionisables** du ligand et de la cible
- Les fonctions chimiques ont un **pKa**
- Dépendent du **pH**
- Les groupements chargés de la cible et du ligand doivent être de signes complémentaires : **+/-**
- Ces groupements chargés sont situés sur la chaîne latérale des AA de la cible

Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons ioniques

Fonction chimiques ionisables des AA (AA polaires chargés DEKRRH):

- Fonctions **carboxyliques** acides COOH : Acide Aspartique (=aspartate) D, Acide Glutamique (= glutamate) E
- Fonctions **amines** basiques : Lysine K, Arginine R, Histidine H

Toi quand tu vois des
AA et des notions de
bioch au S2 :



Toi quand tu verras que
c'est pas si terrible que
ça, et que tu auras tout
compris :



Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons ioniques

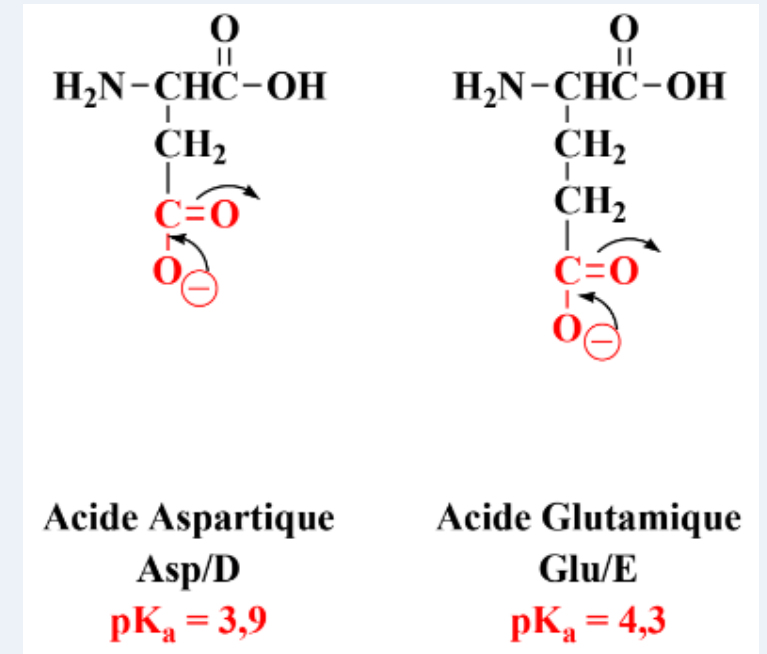
Chargés négativement	Chargés positivement
<ul style="list-style-type: none">• Acide Aspartique (D) : pKa = 3,9• Acide Glutamique (E) : pKa = 4,3	<ul style="list-style-type: none">• Lysine (K) : pKa = 10,8• Arginine (R) : pKa = 13,2• Histidine (H) : pKa = 6,1 (cas particulier de l'histidine)

Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons ioniques

Les fonctions acides :

- Capables de **céder un proton**
- Fonctions carboxyliques en bout de chaîne
- Propriétés acides avec **pKa < 7**
- Capable de s'ioniser à **pH physiologique** en **ion carboxylate COO⁻**
- Forme une liaison avec un ligand chargé positivement

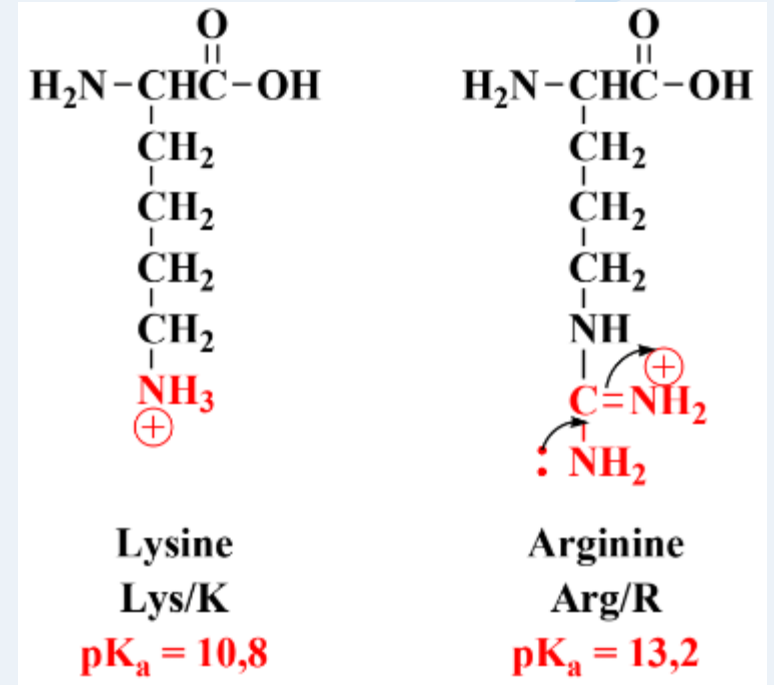


Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons ioniques

Les fonctions basiques :

- Capables de **capter un proton**
- Fonction amine dans la chaîne latérale
- Propriétés basiques avec **pKa > 7**
- Capable de s'ioniser à **pH physiologique**
 - en ion **ammonium** : Lysine (K)
 - en ion **imminium** : Arginine (R)
- Forme une liaison avec un ligand chargé négativement

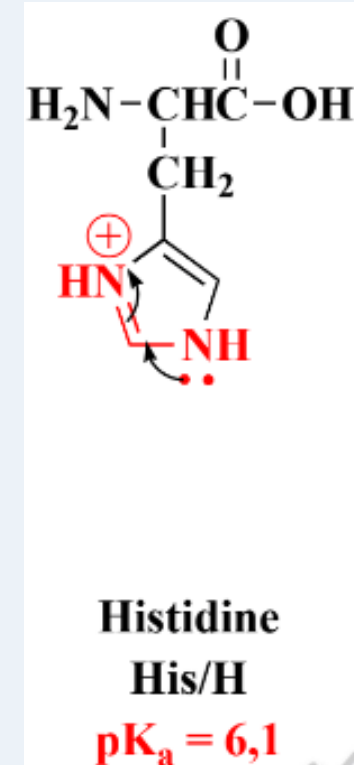


Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons ioniques

Cas particulier de l'histidine :

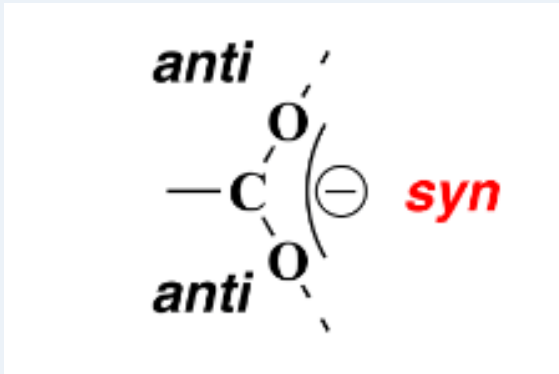
- Ne peut **PAS s'ioniser** à pH physiologique
- Fonction basique avec **pKa < 7** ???
- Fonction amine comprise dans le cycle **imidazole** aromatique



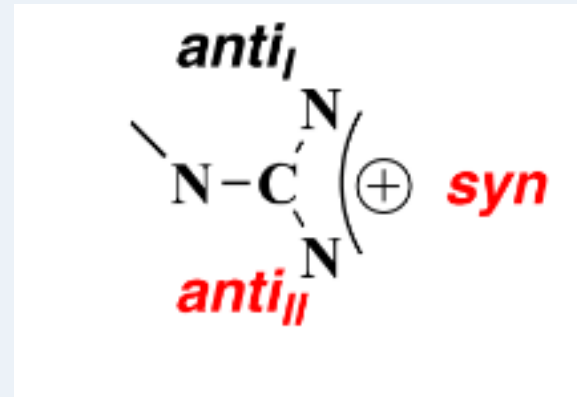
Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons ioniques

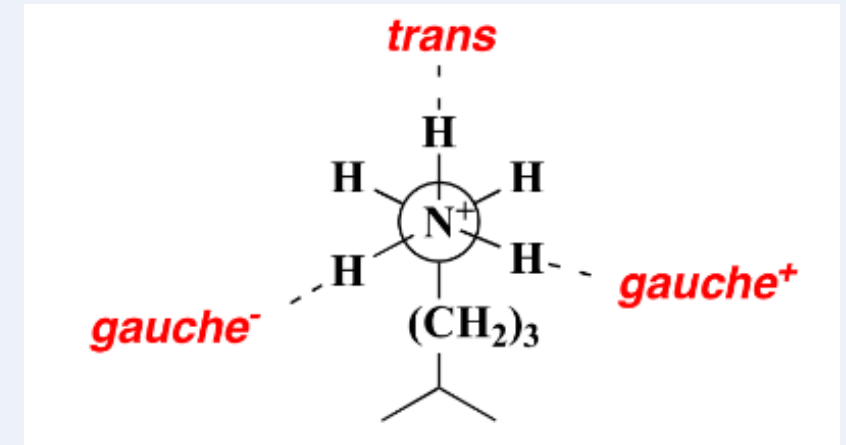
La stéréochimie de la liaison ionique (miam !) :



Aspartate et Glutamate



Arginine



Lysine

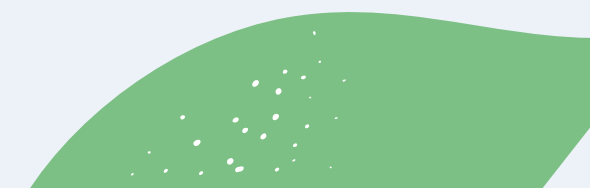
Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons ioniques

La stéréochimie de la liaison ionique : récap

Aspartate et Glutamate	Arginine	Lysine
SYN : plus favorable, plus fort	SYN ou ANTI II	Trans, Gauche (+) et Gauche (–)
ANTI : possible mais moins fort		Equiprobables +++

A chaque fois qu'une liaison ionique se forme, le ΔG^0 diminue de
100 à 200 kcal/mol



Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons hydrogène

- Entre un groupement donneur et un groupement accepteur de liaisons hydrogène :
- 6 AA impliqués dans ces liaisons STCMNQ
- Sérine (S), Thréonine (T) : fonction hydroxyle -OH
- Cystéine (C) : fonction thiol -SH
- Méthionine (M) : fonction thioéther S
- Asparagine (N), Glutamine (Q) : fonction amide primaire CONH₂

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

Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons hydrogène

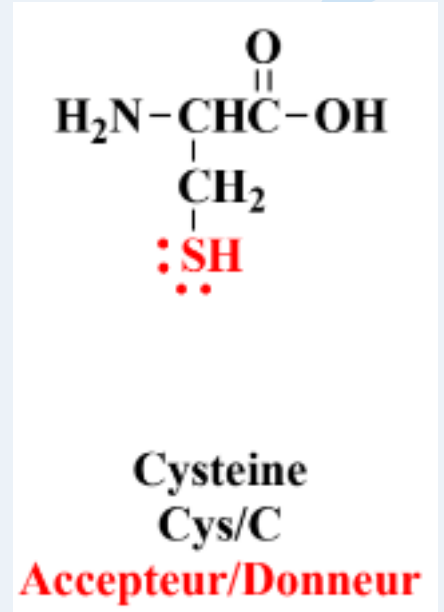
AA	Fonction	Rôle dans la liaison
Sérine + Thréonine	Fonction hydroxyle OH	Accepteur : DNL de OH Donneur : liaison polarisée entre O-H
Cystéine pKa = 8,4	Fonction thiol SH	Accepteur : 2 DNL sur le S Donneur : liaison polarisée entre S-H
Méthionine	Fonction thioéther S	Accepteur : 2 DNL sur le S Uniquement accepteur
Asparagine + Glutamine	Fonction amide primaire CONH ₂	Accepteur : DNL sur O de la fonction carbonyle Donneur : liaison polarisée entre N-H

Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons hydrogène

Cas particulier de la cystéine :

- $pK_a = 8,4$
- Capable de s'ioniser : ion **thiolate S-**
- Peut faire des liaisons hydrogène **ET ioniques**
- Forme des ponts disulfures

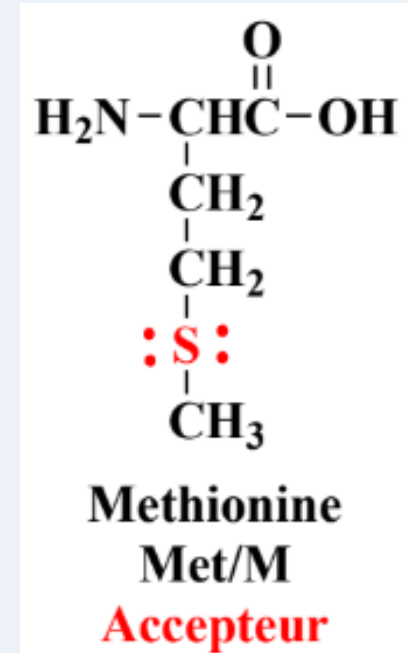


Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons hydrogène

Cas particulier de la méthionine :

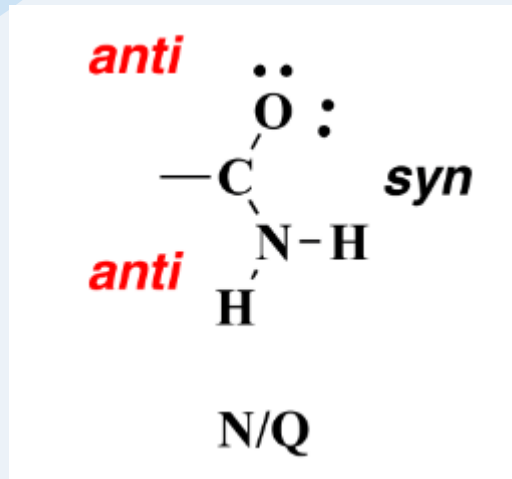
- **Uniquement accepteur**
- Liaisons hydrogènes peu fréquentes, faibles
- DNL moins accessibles
- Caractère **hydrophobe** (AA non polaire)
- Liaisons dipolaires privilégiées



• Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

• Les liaisons hydrogène

La stéréochimie de la liaison hydrogène :



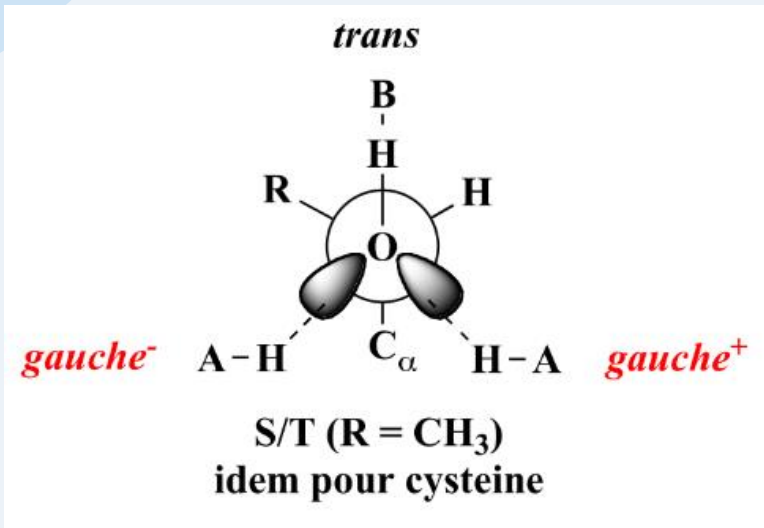
Asparagine et Glutamine :

- On privilégie les côtés **ANTI**, indifférenciés
- Ligand **donneur** de liaison H → liaison du **côté O**
- Ligand **accepteur** de liaison H → liaison du **côté N**

Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons hydrogène

La stéréochimie de la liaison hydrogène :



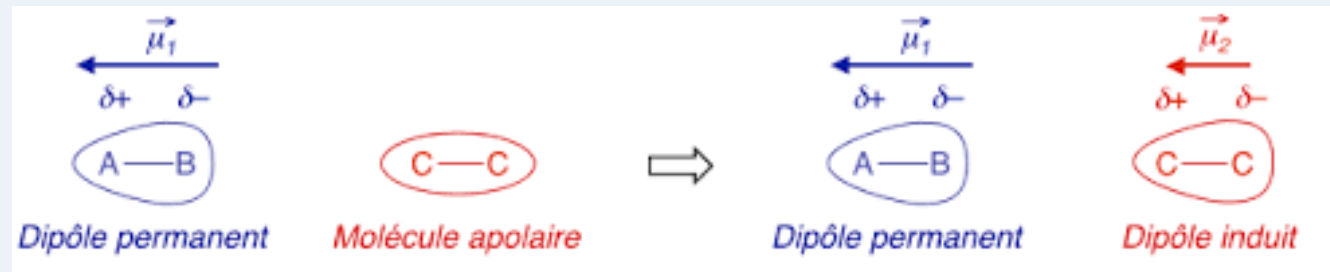
Sérine, Thréonine (hydroxyle), Cystéine (thiol) :

- On **privilégie gauche + et gauche –** plutôt que Trans
- Ligand **accepteur** de liaison H → liaison du côté **trans** (liaison polarisée)
- Ligand **donneur** de liaison H → liaison du côté **gauche +/-** (DNL)

Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons dipolaires

- Entre deux fonctions chimiques qui sont des dipôles
- A chaque fois qu'une liaison dipolaire se forme, le ΔG^0 diminue de **0,5 à 7** kcal/mol
- Dipôle **permanent** ou dipôle **induit**
- AA à chaîne latérale ionisable, chaîne latérale polaire



Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons dipolaires

Interaction :

- Ion – dipôle
- Dipôle permanent – dipôle induit
- Dipôle induit – dipôle induit
- Dipôle permanent – dipôle permanent

Acides aminés polaires : STYCMNQ

Acides aminés ionisables : DERKH



Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons de Van der Waals

- Entre cycles aromatiques de densité électronique différente
- Entre un groupement riche et un déficitaire en électrons
- AA impliqués : FTW
- Phénylalanine (F), Tyrosine (T), Tryptophane (W)

A chaque fois qu'une liaison de Van der Waals se forme, le ΔG^0 diminue de **1 à 10** kcal/mol

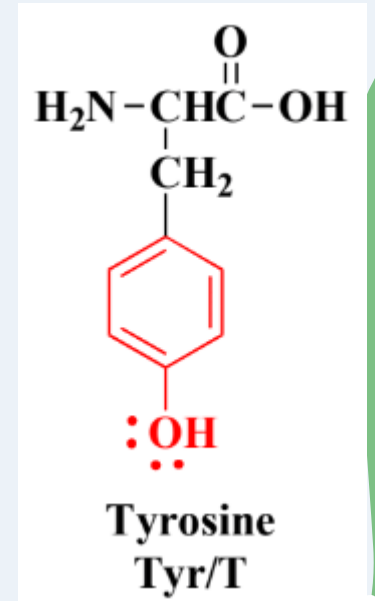


Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons de Van der Waals

Cas particulier de la Tyrosine

- $pK_a = 10,1$
- Peut s'ioniser en alcoolate (en phénolate précisément)
- Fait des liaisons de Van der Waals, des **liaisons H**, des liaisons **ioniques**, des liaisons **dipolaires**
- Liaisons hydrogènes sous forme non ionisée
- Liaisons ioniques sous forme ionisée

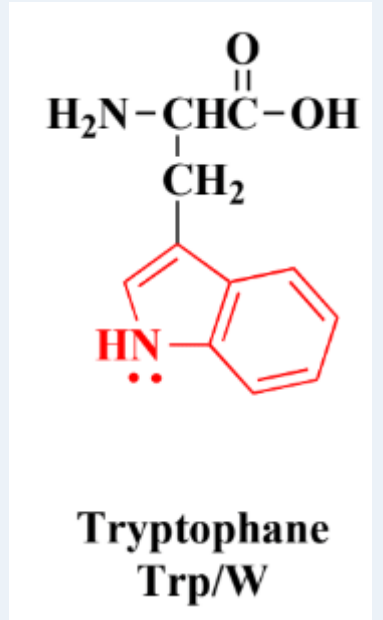


Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

Les liaisons de Van der Waals

Cas particulier du Tryptophane

- Donneur de liaison H (amine intra-cyclique)
- Pas accepteur de liaison hydrogène
- Peut faire des liaisons de Van der Waals, des liaisons **hydrogène** et des liaisons **dipolaires**

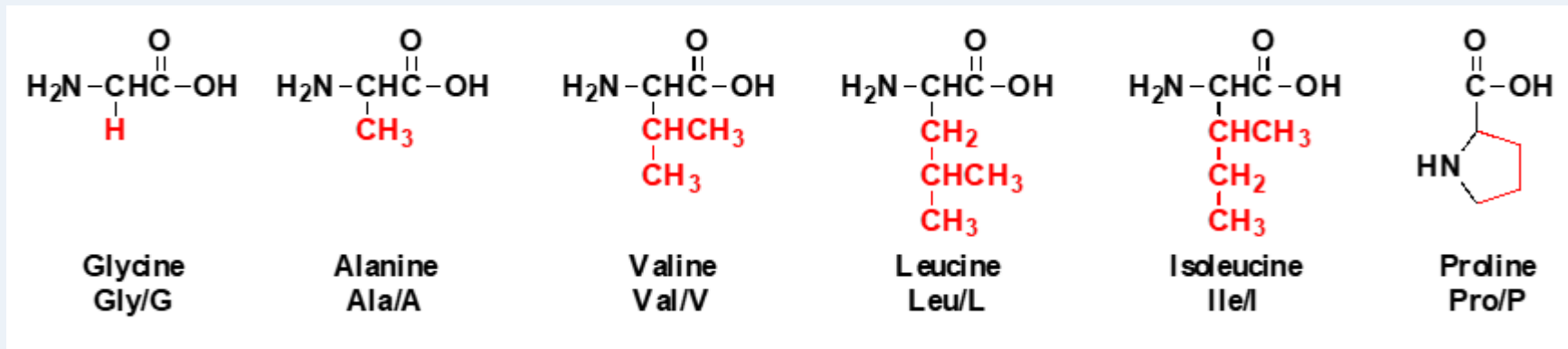


Les différents types d'interactions ligand – cible protéique

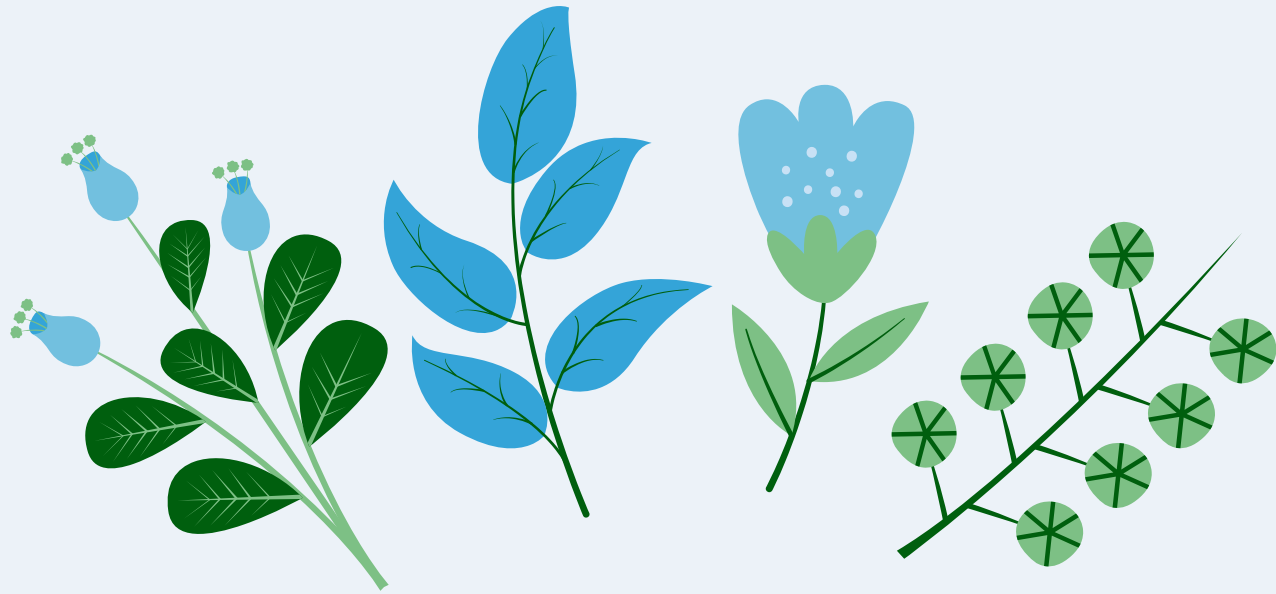
Les liaisons hydrophobes

- Entre les chaînes aliphatiques alkyles
- AA impliqués : GALVIP

Glycine G ; Alanine A ; Leucine L ; Valine V ; Isoleucine I ; Proline P



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



FIN