

# Application de la méthode NCI pour déterminer la réactivité de sites structuraux des protéines : les doigts de Zinc

Marie-Laure Bonnet

Les doigts de zinc sont de petits motifs structuraux que l'on trouve dans de nombreux systèmes biologiques. Un ou respectivement deux cation(s) zinc(x), le Zn(II) [1], est le plus souvent lié de façon tétraédrique à quatre, ou respectivement six, acides aminés comme la cystéine (C) ou l'histidine (H) selon des motifs C(2)H(2), C(4) ou C(6) [2]. Ils participent aux mécanismes de régulation et de transcription des acides nucléiques. Ce sont donc des cibles thérapeutiques de premier ordre pour le traitement de pathologies rétro-virales, et de certains cancers. La caractérisation et la compréhension des interactions entre le cation Zn(II) et ses ligands est donc très importante.

Les interactions non-covalentes jouent un rôle clé lors de l'étude du comportement de nombreux systèmes moléculaires, supramoléculaires ou biologiques. Ces interactions sont de natures très diverses. Elles partagent néanmoins toutes les mêmes caractéristiques : la difficulté de les localiser expérimentalement et l'utilisation de méthodes coûteuses d'un point de vue théorique. La méthode NCI [3,4] (Non Covalent Interaction) qui permet de les identifier et d'en estimer la force est basée sur la densité électronique. Les interactions faibles apparaissent alors comme des surfaces de l'espace moléculaire colorées en fonction de leur force.

La validité de NCI a été testée sur des complexes modèles des doigts de Zinc comme le  $[Zn(SMe)_4]^{2-}$  et  $le[Zn(SPh)_4]^{2-}$  puis sur des complexes biomimétiques types du doigts de Zn de l'enzyme adh (alcool déshydrogénase) et ada (adénosine désaminase). NCI étant une méthode parfaitement adaptée à l'étude des systèmes lorsque les interactions sont encore faibles, sa validité décroît lorsque la force des interactions augmente. Dans de tels cas, l'approche ELF[5,6] (Electron Localisation Function) peut prendre le relais. Le couplage de ces deux méthodes permettra de décrire de manière exhaustive la réactivité et le comportement des doigts de Zinc depuis les interactions faibles aux liaisons covalentes.

[1] De Courcy, B. ; Dognon, J.-P. ; Clavaguéra, C. ; Gresh, N. ; Piquemal, J.-P. *Int. J. Quantum Chem.* **2011**, *111*, 1213.

[2] Lee, Y.-M. ; Lim, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8691.

[3] Johnson, E. R. ; Keinan, S. ; Mori-Sanchez, P. ; Contreras-Garcia, J. ; Cohen, A. J. ; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498.

[4] Contreras-Garcia, J. ; Johnson, E. R. ; Yang, W. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12983.

[5] Becke, A. D. ; Edgecombe, K. E. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.

[6] Silvi, B. ; Savin, A. *Nature* **1994**, *371*, 683.