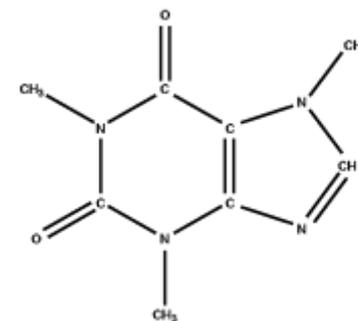
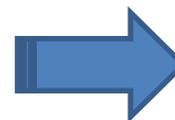
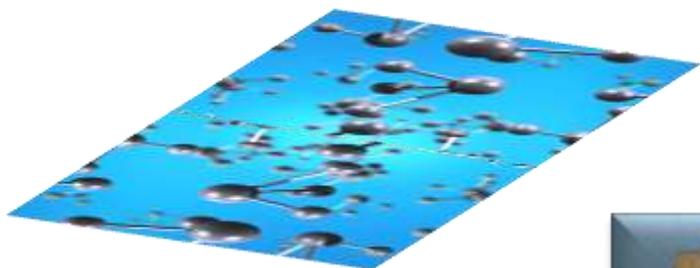


# Modélisation des interactions molécule\_cible 1

## Chémoïnformatique

Innovation en Chimie Santé et Ciblage Thérapeutique

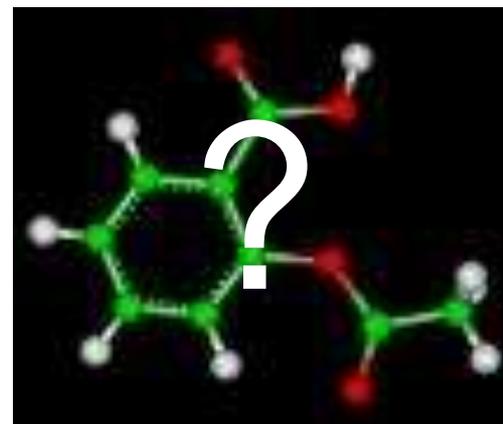


# Définition

Chemoinformatic is to combine computers and chemical informations to a range of problems in the fields of Chemistry and Biology.

The gathering → **DATABASE**  
(development, creation, organization, storage),

The systematic use of chemical information,  
(analysis, visualization ...)



-> to predict *In Silico* the behavior of unknown compounds.

# Chemoformatique

- Chimie quantique,
- Modélisation moléculaire,
- Chimie du médicament,
- Chimie de matériaux/chimie supramoléculaire

Chimiste

Biologie (structurale)

Bases en informatique (OS, programmation, internet),

Stockage et traitement de données

Outils de chemoformatique.

L'objectif est de donner aux étudiants une expérience pratique sur postes de travail en Chemoformatique et en modélisation moléculaire.

Les limitations et les possibilités de plusieurs logiciels seront ainsi appréhendées.

# Chemo-informatique

Integrated with research and development strategies  
in the pharmaceutical industry

*HTS: High Throughput Screening*

*Hit: Key molecule (active compound)*

*Lead: molecule of interest in the process of discovering.*

*Pharmacophore Constraints : Active part of a compound (3D)*

# Multiple Drug Properties Optimisation

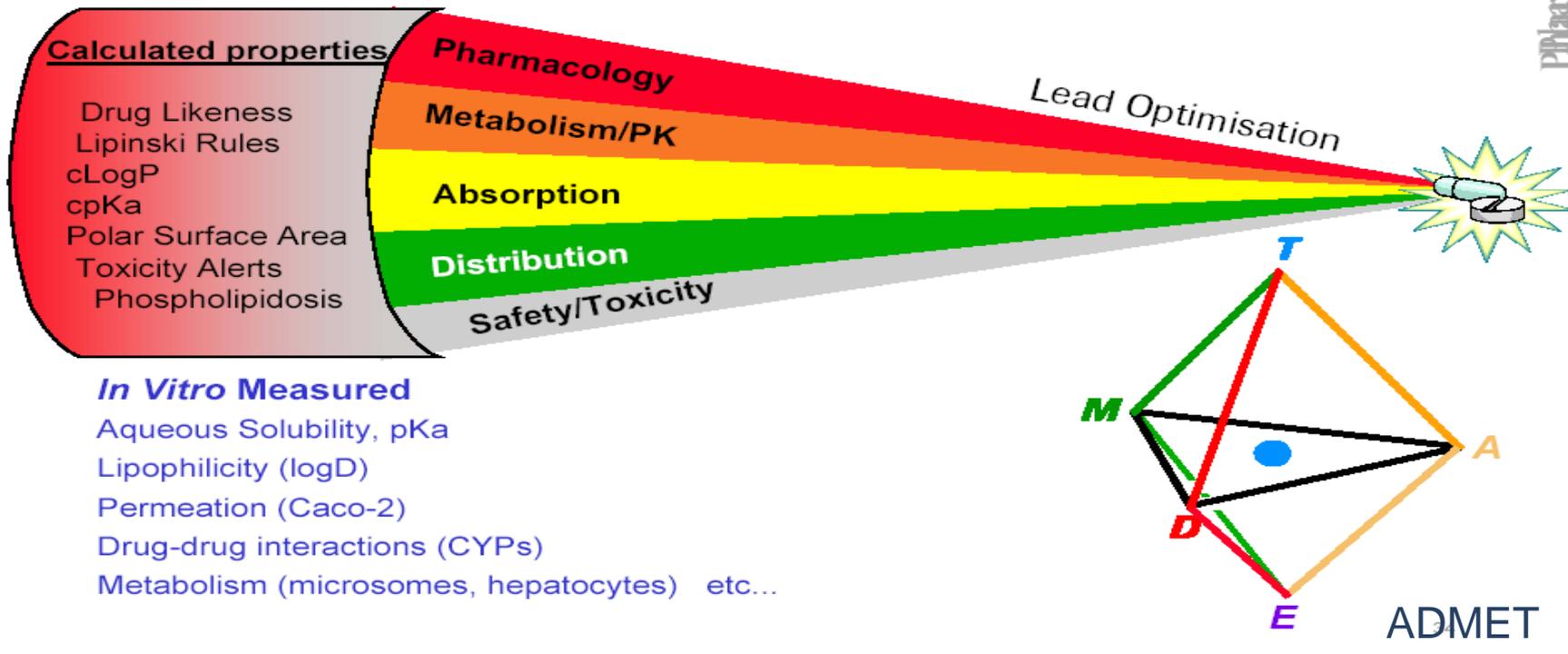


Pharmaceuticals

*in silico*

**Drugs Require Balanced Properties**

*in vivo*



## Example of properties :

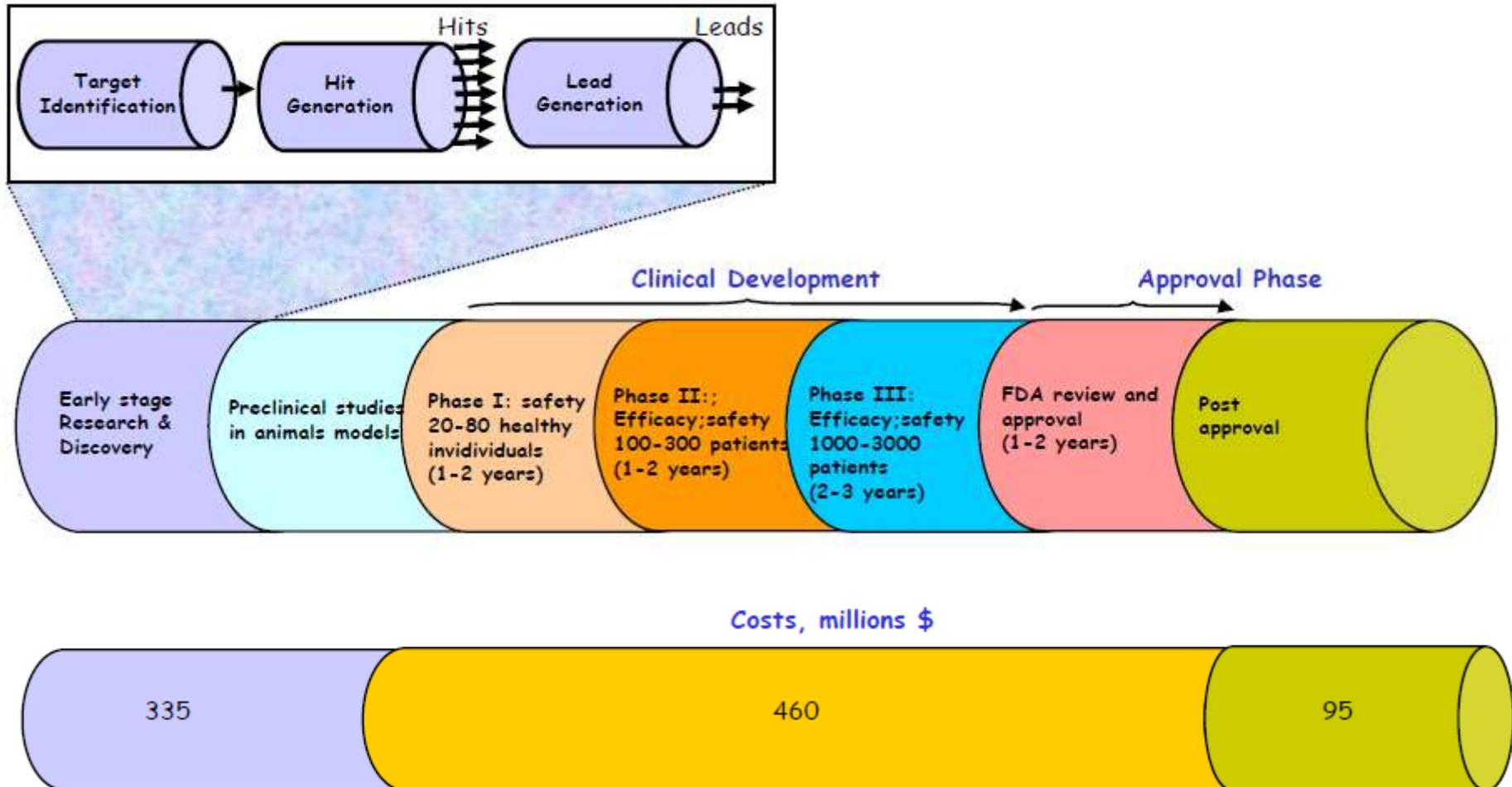
Affinity, specificity, solubility, toxicity

Bioavailability, cell permeability, BBB, Binding to serum proteins, Half-life

Synthesis

Patentability ...

# The Old & dead classical...drug discovery pipeline in the pharmaceutical industry



# 2010 FDA drug approvals

The US Food and Drug Administration approved slightly fewer new drugs than in recent years, and the industry's focus on specialty-care products continued to shine through.

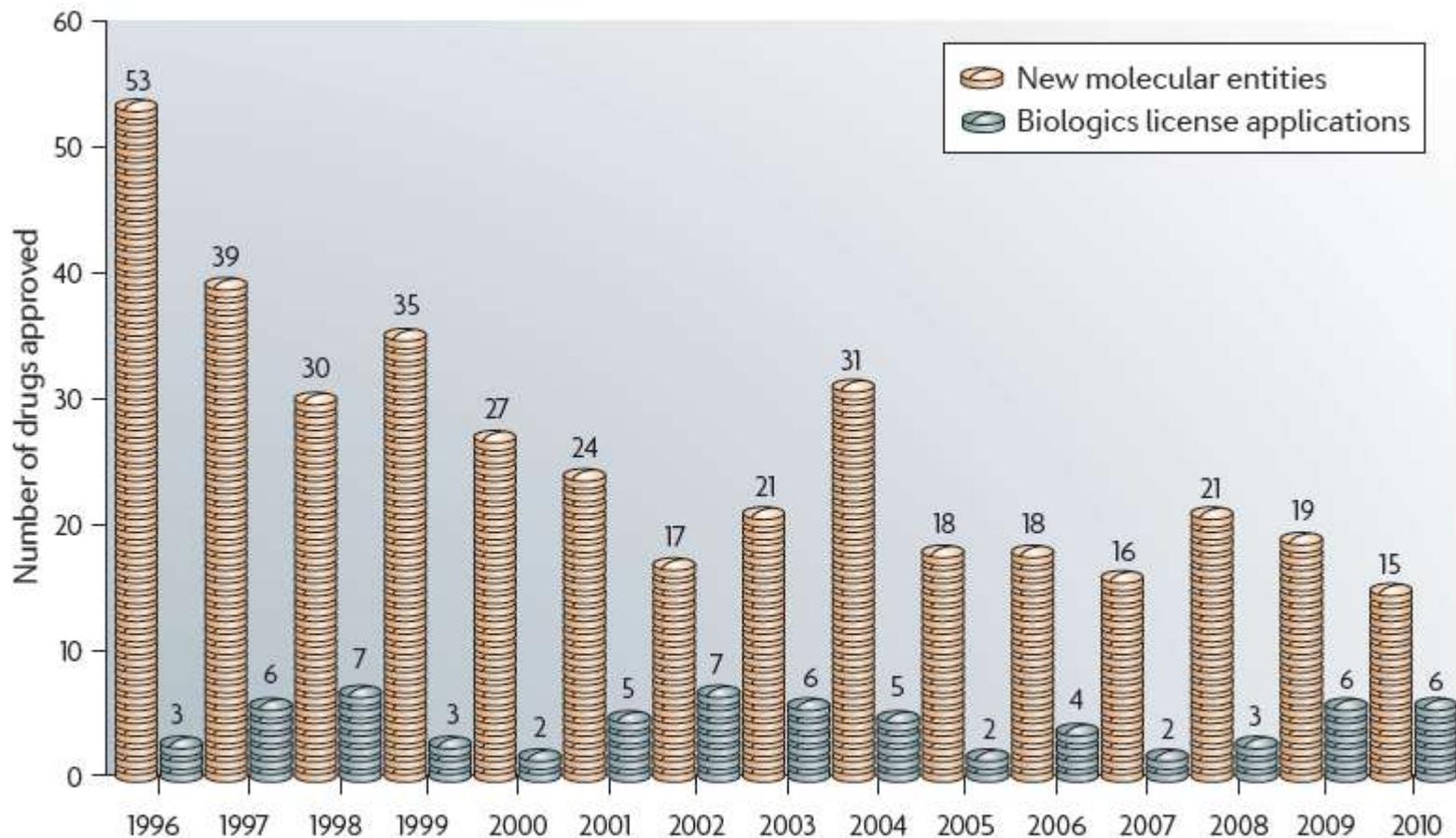


Figure 1 | **FDA drug approvals since 1996.** New molecular entities and biologics license applications approved by the US Food and Drug Administration's (FDA's) Center for Drug Evaluation and Research, by year.

# 2019 FDA drug approvals



Figure 1. New chemical entities and biologics approved by the FDA in the last two decades [1,6].

# The major areas of chemoinformatic

## CHEMICAL MOLECULE

Representation and research structures and substructures.

Similarity search (2D / 3D), clustering and diversity analysis.

Search chemical molecules, patent databases or chemical reactions.

## ENERGY INTERACTIONS

Predictions / calculations, tertiary structures of molecules, homology modeling.

Molecular interactions, docking, de novo design.

(notion of energy, conformation, molecular mechanics, molecular dynamics).

Qasr 3D, ADMET.

**Data mining.** Chemical data mining.

# Draw and visualise

<https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/download.php>



Platforms and Products ▾ Solutions ▾ Services and Support ▾ Resources ▾ About Us ▾

## ACD/ChemSketch for Academic and Personal Use

[Resources](#) / [Chemistry Software](#) / [ACD/ChemSketch Freeware](#)

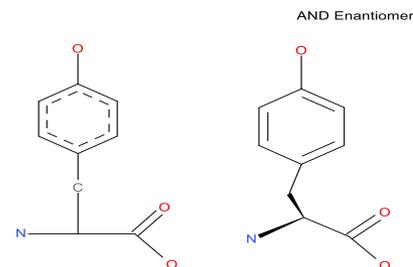
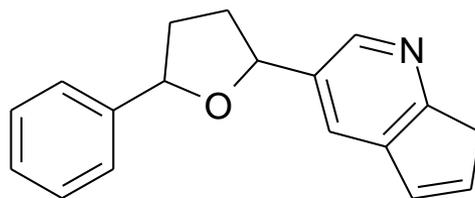
### A Free Comprehensive Chemical Drawing Package

ACD/ChemSketch Freeware is a drawing package that allows you to draw chemical structures including organics, organometallics, polymers, and Markush structures. It also includes features such as calculation of molecular properties (e.g., molecular weight, density, molar refractivity etc.), 2D and 3D structure cleaning and viewing, functionality for naming structures (fewer than 50 atoms and 3 rings), and prediction of logP. The freeware version of ChemSketch does not include all of the functionality of the commercial version — [see a brief overview of the differences](#) . Visit [ACD/ChemSketch](#) to learn more about the commercial version.

### As an Educational Tool

ACD/Labs software aids in teaching key chemistry concepts to high school, undergraduate, and graduate chemistry students. In addition, students benefit from exposure in the learning environment to the same tools they will encounter in the workforce.

- Our Academic Site Licensing Program is a convenient way for qualifying academic institutions to make the freeware version of ACD/ChemSketch available to their students and faculty.
- Free access to site licenses of ACD/ChemSketch Freeware are available. [Contact us](#) to learn more.



AutoNom Name:

2-Amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionic acid

(S)-2-Amino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionic acid



# Explore Chemistry

Quickly find chemical information from authoritative sources



Try [aspirin](#) [EGFR](#) [C9H8O4](#) [57-27-2](#) [C1=CC=C\(C=C1\)C=O](#) [InChI=1S/C3H6O/c1-3\(2\)4/h1-2H3](#)

Use Entrez

Compounds

Substances

BioAssays



Draw Structure



Upload ID List



Browse Data



Periodic Table

97M Compounds

236M Substances

268M Bioactivities

30M Literature

3M Patents

[See More Statistics >](#)

697 Data Sources

[Explore Data Sources >](#)

# Atorvastatin

► Cite this Record



Vendors



Drug Information



Pharmacology



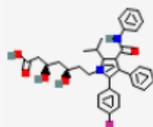
Literature



Patents



Bioactivities



**PubChem CID:** 60823

**Chemical Names:** Atorvastatin; 134523-00-5; Cardyl; Sotis; Lipitor; Tozalip; [More...](#)

**Molecular Formula:**  $C_{33}H_{35}FN_2O_5$

**Molecular Weight:** 558.639803 g/mol

**InChI Key:** XUKUURHRXDUEBC-KAYWLYCHSA-N

**UNII:** [A0JWA85V8F](#)

**Modify Date:** 2016-09-17

**Create Date:** 2005-06-24

Atorvastatin is a pyrrole and heptanoic acid derivative, HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITOR (statin), and ANTICHOLESTEREMIC AGENT that is used to reduce serum levels of LDL-CHOLESTEROL; APOLIPOPROTEIN B; AND TRIGLYCERIDES and to increase serum levels of HDL-CHOLESTEROL in the treatment of HYPERLIPIDEMIAS and prevention of CARDIOVASCULAR DISEASES in patients with multiple risk factors.

► from MeSH

Atorvastatin is a HMG-CoA Reductase Inhibitor. The mechanism of action of atorvastatin is as a Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor.

► FDA Pharmacology Summary from FDA Pharm Classes

Atorvastatin Base is a synthetic lipid-lowering agent. Atorvastatin competitively inhibits hepatic hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, the enzyme which catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonate, a key step in cholesterol synthesis. Atorvastatin also increases the number of LDL receptors on hepatic cell surfaces to enhance uptake and catabolism of LDL and reduces LDL production and the number of LDL particles. This agent lowers plasma cholesterol and lipoprotein levels and modulates immune responses by suppressing MHC II (major histocompatibility complex II) on interferon gamma-stimulated, antigen-presenting cells such as human vascular endothelial cells. (NCI04)

► Pharmacology from NCI

<http://fortune.com/2016/03/25/new-blockbuster-drugs-to-watch/>

**Atorvastatin**, Like all statins, atorvastatin works by inhibiting HMG-CoA reductase, an enzyme found in liver tissue that plays a key role in production of cholesterol in the body.

1 2D Structure

2 3D Conformer

3 Names and Identifiers

4 Chemical and Physical Properties

5 Related Records

6 Chemical Vendors

7 Drug and Medication Information

8 Pharmacology and Biochemistry

9 Use and Manufacturing

10 Safety and Hazards

11 Toxicity

● 12 Literature

13 Patents

14 Biomolecular Interactions and Pathways

15 Biological Test Results

16 Classification

17 Information Sources

## 12.1 Depositor Provided PubMed Citations



▼ Refine/Analyze

📄 Download

1 to 10 of 4,828

1

2

3

...

483

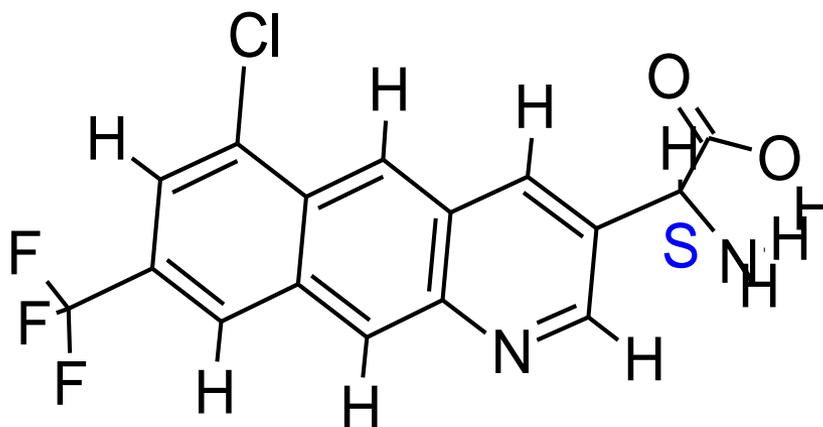
📅 Date ▼

PMID	Date	Title	Journal
<a href="#">25811541</a>	2015-05-18	Systems pharmacological analysis of drugs inducing stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.	Chemical research in toxicology
<a href="#">25278499</a>	2014-12-01	Atorvastatin induces bile acid-synthetic enzyme Cyp7a1 by suppressing FXR signaling in both liver and intestine in mice.	Journal of lipid research
<a href="#">25106415</a>	2014-11-01	Clinical CYP3A inhibitor alternatives to ketoconazole, clarithromycin and itraconazole, are not transported into the liver by hepatic organic anion transporting polypeptides and organic cation transporter 1.	Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals
<a href="#">25218292</a>	2014-11-01	Atorvastatin ameliorates arsenic-induced hypertension and enhancement of vascular redox signaling in rats.	Toxicology and applied pharmacology
<a href="#">25058445</a>	2014-10-01	Atorvastatin restores arsenic-induced vascular dysfunction in rats: modulation of nitric oxide signaling and inflammatory mediators.	Toxicology and applied pharmacology
<a href="#">24909372</a>	2014-09-01	Statins alter the hepatobiliary transport of unconjugated and conjugated bilirubin in sandwich-cultured rat hepatocytes.	Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA
<a href="#">24593216</a>	2014-03-01	Inflammatory myopathy associated with statins: report of three cases.	Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association

Nom chimique correct, nomenclature, nom systématique

Est-ce suffisant pour créer une base de donnée ?

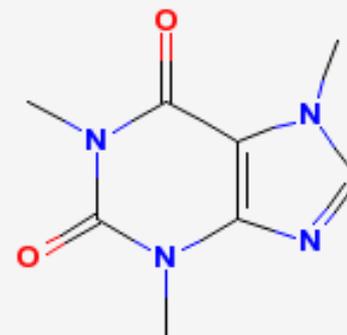
Pour générer de l'information chimique ?



Module de nomenclature automatique

# NameS

Caffein on Pubchem



MW: 194.1906 | MF: C8H10N4O2

**IUPAC Name:** 1,3,7-trimethylpurine-2,6-dione

**Canonical SMILES:** CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C

**InChI:** [InChI=1/C8H10N4O2/c1-10-4-9-6-5\(10\)7\(13\)12\(3\)8\(14\)11\(6\)2/h4H,1-3H3](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caffeine)

**InChI:** [InChI=1/C8H10N4O2/c1-10-4-9-6 5\(10\)7\(13\)12\(3\)8\(14\)11\(6\)2/h4H,1-3H3](#)

## **INCHI**

International Chemical Identifier (InChI) is a textual identifier for chemical substances, designed to provide a standard and human-readable way to encode molecular information and to facilitate the search for such information in databases and on the web. (sp2 et sp3, isotope, tautomery)

The **InChIKey** is a fixed length (25 character) condensed digital representation of the InChI that is not human-understandable

CAS number, Rosdal, SLN, Supplier...

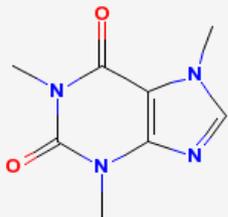
# Caffeine on Pubchem

MW: 194.1906 | MF: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**IUPAC Name:** 1,3,7-trimethylpurine-2,6-dione

**Canonical SMILES:** CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C

**InChI:** 1/C8H10N4O2/c1-10-4-9-6-5(10)7(13)12(3)8(14)11(6)2/h4H,1-3H3



A methylxanthine naturally occurring in some beverages and also used as a pharmacological agent. Caffeine's most notable pharmacological effect is as a central nervous system stimulant, increasing alertness and producing agitation. It also relaxes smooth muscle, stimulates cardiac muscle, stimulates diuresis, and appears to be useful in the treatment of some types of headache. Several cellular actions of caffeine have been observed, but it is not entirely clear how each contributes to its pharmacological profile. Among the most important are inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases, antagonism of adenosine receptors, and modulation of intracellular calcium handling.

# SMILES™

Simplified Molecular Interface Language Enter System

Some simple SMILES™ examples:

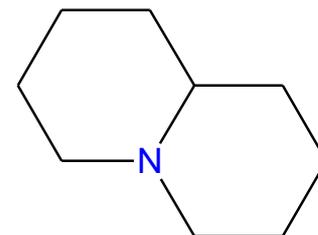
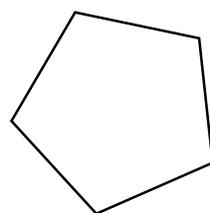
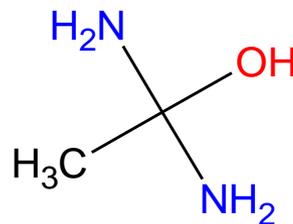
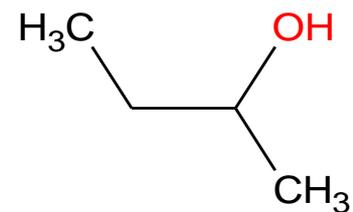
Ethanol	<chem>CCO</chem>
Acetic acid	<chem>CC(=O)O</chem>
Cyclohexane	<chem>C1CCCCC1</chem>
Pyridine	<chem>c1cnccc1</chem>
Trans-2-butene	<chem>C/C=C/C</chem>
L-alanine	<chem>N[C@@H](C)C(=O)O</chem>
Sodium chloride	<chem>[Na+].[Cl-]</chem>
Displacement reaction	<chem>C=CCBr&gt;&gt;C=CCl</chem>

**Canonical SMILES:** CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C

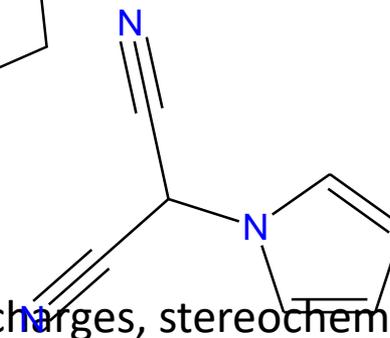
<http://www.daylight.com/smiles/>

# SMILES Basics

- Branching: Parentheses
- Cycles: Numerical annotations
  - CCC(O)C
  - CC(N)(N)O
  - C1CCCC1
  - N12CCCCC1CCCC2
  - N#CC(C#N)N1C=CC=C1



- Extensions for
  - Inorganic atoms, unusual valence, formal charges, stereochemistry, aromaticity, reactions, etc.



**InChI:** [InChI=1/C8H10N4O2/c1-10-4-9-6 5\(10\)7\(13\)12\(3\)8\(14\)11\(6\)2/h4H,1-3H3](#)

## **INCHI**

International Chemical Identifier (InChI) is a textual identifier for chemical substances, designed to provide a standard and human-readable way to encode molecular information and to facilitate the search for such information in databases and on the web. (sp<sup>2</sup> et sp<sup>3</sup>, isotope, tautomerism)

The **InChIKey** is a fixed length (25 character) condensed digital representation of the InChI that is not human-understandable

CAS number, Rosdal, SLN, Supplier...



# Explore Chemistry

Quickly find chemical information from authoritative sources



Try [aspirin](#) [EGFR](#) [C9H8O4](#) [57-27-2](#) [C1=CC=C\(C=C1\)C=O](#) [InChI=1S/C3H6O/c1-3\(2\)4/h1-2H3](#)

Use Entrez

Compounds

Substances

BioAssays



Draw Structure



Upload ID List



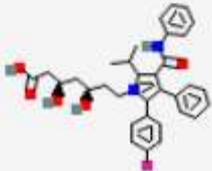
Browse Data



Periodic Table

Files of molecules  
in molecular modelling programs  
and in exchanges

CID 60823  
(Similar 3D: 91\*)



View in Pc3D

Download Geometry

- ASN, 1
- XML
- SDF

Save View

Open View

Export Image

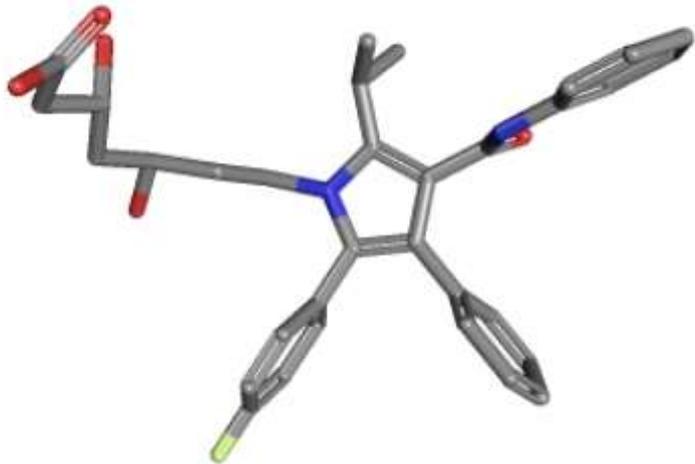
Conformer 1 (default) of 25, LID: 1

Rotation

Speed

Hydrogen

Size



\*: compound records similar to this CID using the first nine diverse conformers per CID.

[Pc3D Viewer Download](#)

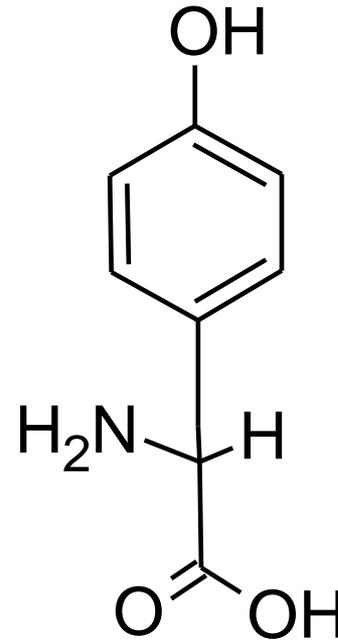
tyrosine.mol

OMFMANAGER09240711423D

0.00000

```
14 14 0 0 0 0 0 0 0 0 1 V2000
-0.0167  1.3770  0.0096 C  0 0 0 0 0 0
 0.0021 -0.0041  0.0020 C  0 0 0 0 0 0
 1.2082 -0.6803 -0.0131 C  0 0 0 0 0 0
 2.3980  0.0237 -0.0207 C  0 0 0 0 0 0
 2.3846  1.4052 -0.0127 C  0 0 0 0 0 0
 1.1761  2.0859  0.0020 C  0 0 0 0 0 0
 1.1603  3.4448  0.0095 O  0 0 0 0 0 0
 1.2257 -2.1872 -0.0209 C  0 0 0 0 0 0
 1.2452 -2.7044  1.4189 C  0 0 1 0 0 0
 0.0466 -2.2323  2.1250 N  0 0 0 0 0 0
 1.2627 -4.2113  1.4111 C  0 0 0 0 0 0
 2.2716 -4.8677  0.8171 O  0 0 0 0 0 0
 0.3685 -4.8286  1.9396 O  0 0 0 0 0 0
 2.1356 -2.3333  1.9263 H  0 0 0 0 0 0
 1 2 2 0 0 0 0
 6 7 1 0 0 0 0
 3 4 2 0 0 0 0
 3 8 1 0 0 0 0
 4 5 1 0 0 0 0
 9 10 1 0 0 0 0
 2 3 1 0 0 0 0
 9 11 1 0 0 0 0
 5 6 2 0 0 0 0
 11 12 1 0 0 0 0
 6 1 1 0 0 0 0
 11 13 2 0 0 0 0
 8 9 1 0 0 0 0
 9 14 1 0 0 0 0
M END
$$$$
```

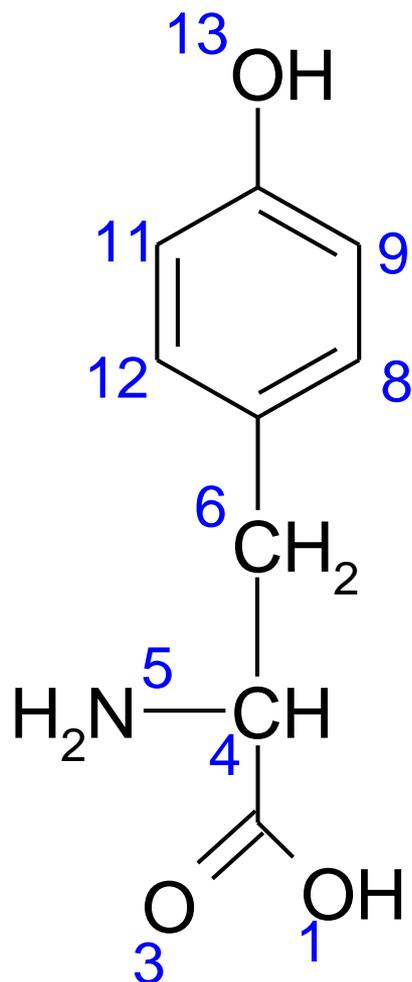
3D



Notion de Multi fichiers

# MDL Connection Table

.mol, .mol2...



## ■ Header Block

- data on molecule name and file origin
- counts of atoms and bonds etc.

```
Tyrosine
-ISIS- 08220120432D

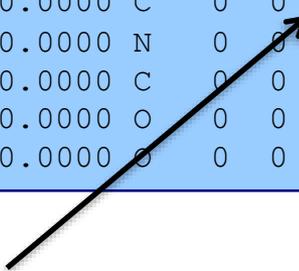
13 13 0 0 0 0 0 0 0 0 0999 v2000
```

# MDL Connection Table

- Atoms block
  - one line per atom
  - specifies X,Y,Z-coords, atom symbol, isotope, charge, stereo code etc.

0.2459	-1.4736	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-0.5815	-1.4724	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-0.9944	-2.1872	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-0.5810	-2.9037	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.2495	-2.9008	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.6586	-2.1854	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.4836	-2.1830	0.0000	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-1.9042	-2.1792	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-3.1027	-2.1870	0.0000	C	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
-3.1359	-1.1516	0.0000	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-3.9070	-2.1847	0.0000	C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-4.4070	-2.6845	0.0000	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-4.4989	-1.5618	0.0000	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Stéréochimie inconnue



# MDL Connection Table

- Bonds Block
  - one line per bond (each bond shown once)
  - specifies row numbers for atoms, and codes for bond type, bond stereochemistry **etc.**

```
1 2 2 0 0 0 0
6 7 1 0 0 0 0
3 4 2 0 0 0 0
3 8 1 0 0 0 0
4 5 1 0 0 0 0
9 10 1 0 0 0 0
2 3 1 0 0 0 0
9 11 1 0 0 0 0
5 6 2 0 0 0 0
11 12 1 0 0 0 0
6 1 1 0 0 0 0
11 13 2 0 0 0 0
8 9 1 0 0 0 0
M END
```

# Files for molecules

- a) Internal connections used by a computer program (black box)
- b) Tables of external connections to exchanges (diff files. sizes)

Molfile (mol) MDL (XMDL, mol2)

Protein Data Bank (PDB)

Crystallographic Information File (CIF/mmCIF)

Structure Data File (SDF)

Chemical Markup Language (CML)

uses principles of the eXtensible Markup Language (XML)  
protocol for data exchange using the Internet

# Tables de connexions et fichiers de molécules.

## Molécules et protéines

**.SDF .MOL .MOL2 .PDB**

<u>file extension</u>	proper name
alc	Alchemy Format
csf	CAChe MolStruct CSF
cdx	ChemDraw eXchange file
cer	MSI Cerius II format
c3d	Chem3D Format
chm	ChemDraw file
cmdf	CrystalMaker Data format
cml	Chemical Markup Language
ctx	Gasteiger group CTX file format
mcm	MacMolecule File Format
mmd, mmod	MacroModel Molecular Mechanics
mol	MDL Molfile
smiles, smi	Simplified molecular input line entry specification
sdf	<a href="#">Structure-Data File</a>

# 3D DATABASE



# Cambridge Crystallographic Data Centre

About CCDC

Products

Free Services

News

Events

Contact

Support

Search

Location: Home

## Products

## Free Services

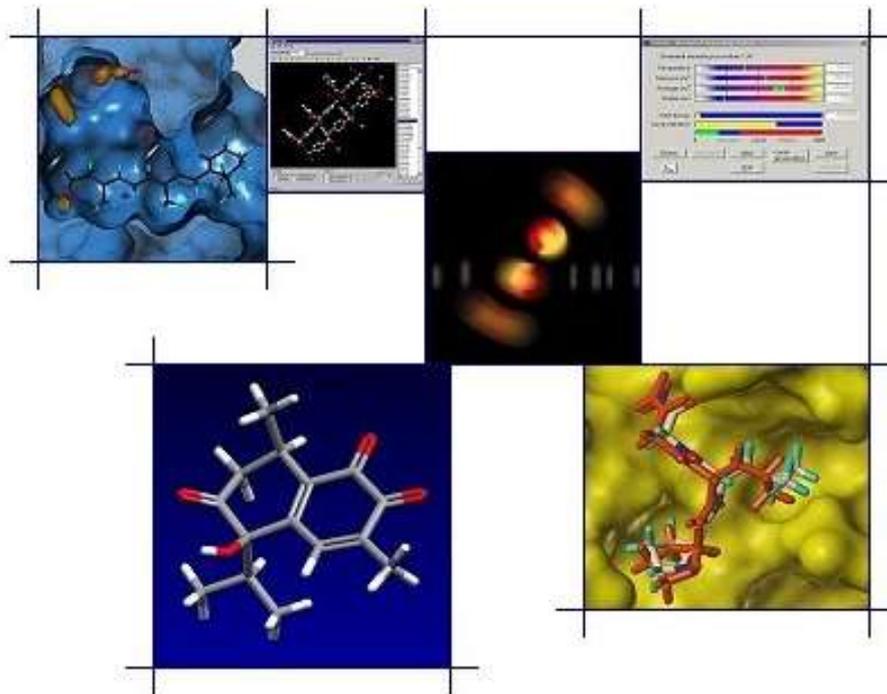
Cambridge Structural Database (CSD)

Deposit a Structure

Request a Structure

## News

Last Updated:  
17 September 2007



The CCDC is dedicated to the advancement of chemistry and crystallography for the public benefit through providing high-quality information services and software.

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>

# The Cambridge Structural Database (CSD) in Numbers

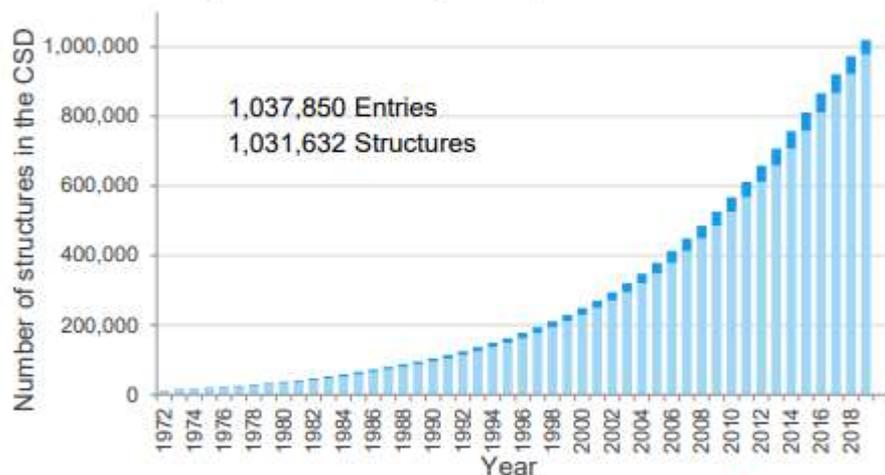


Yu Gan, Suzanna Ward, Matthew Lightfoot, Clare Tovee, Philip Andrews  
The Database Team, The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)

Last updated: December 2019 for AsCA2019

## DATABASE

A database of organic and metal-organic experimental structures



## SCIENCE

The diagram below shows a breakdown of the fields of research citing the latest CSD paper.

1,232 Chemistry multidisciplinary	373 Chemistry physical	135 Physics atomic/molecular chemical	62 Computer science information system	47 Pharmacology Pharmacy	42 Biochemical research methods	
1,002 Crystallography	261 Materials science multidisciplinary	113 Computer science interdisciplinary applications	17 Chemistry Applied	15 Sociotoxicology	14 Physical optics	
	198 Chemistry organic	110 Chemistry medicinal	17 Mathematics computational biology	13 Chemistry analytical	13 Physics condensed matter	12 Education research scientific disciplines
437 Chemistry inorganic nuclear	165 Biochemistry molecular biology	74 Biophysics	17 Multidisciplinary sciences	15 Nanoscience nanotechnology	9 Engineering Chemical	7 Material science

The Cambridge Structural Database. Colin R. Groom, Ian J. Bruno, Matthew P. Lightfoot, Suzanna C. Ward, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. and Mat.*, 2016, **72**, 171-179, DOI: 10.1107/S2052520616003954

## STRUCTURES

- 940,410 Refcode families
- 11,054 Polymorph families
- 169,968 Melting points
- 865,982 Crystal colours
- 734,175 Crystal habits
- 23,871 Bioactivity data



56: Highest Z' value OGIUROZ

## PEOPLE AND PLACES

- > 10,000 Different depositors a year
- 402,180 Unique authors in the CSD
- 498,004 Publications in the CSD



2019 Global  
leaderboard

China

United States

Germany

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn

### A Structural View of Biology

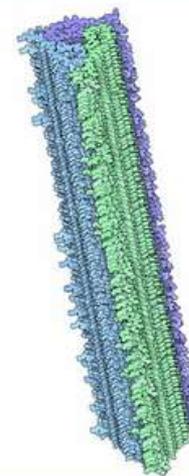
This resource is powered by the Protein Data Bank archive-information about the 3D shapes of proteins, nucleic acids, and complex assemblies that helps students and researchers understand all aspects of biomedicine and agriculture, from protein synthesis to health and disease.

The RCSB PDB builds upon the data by creating tools and resources for research and education in molecular biology, structural biology, computational biology, and beyond.

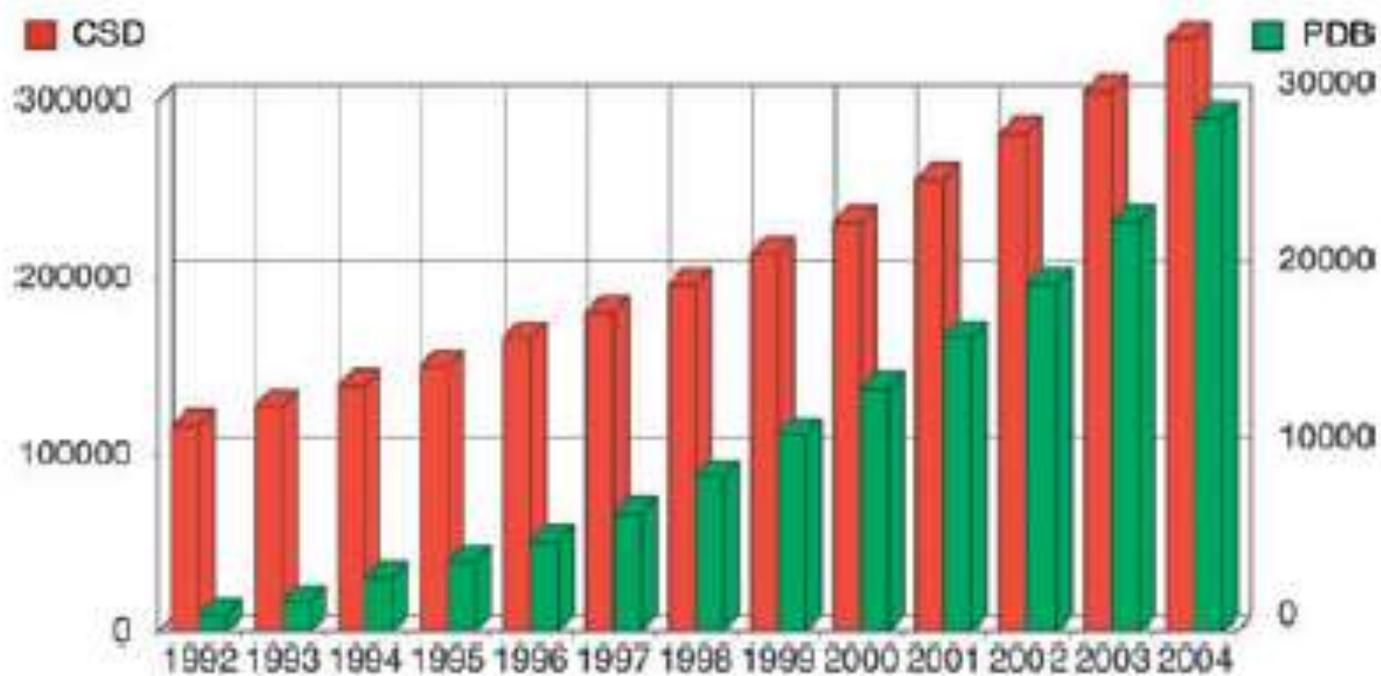
### Take an Interactive Tour of the PDB



### September Molecule of the Month



Amyloids



**Fig. 3.** Number of crystallographic structures in the CSD and the PDB in the period 1992–2004. This figure can be viewed in colour on *Bioinformatics* online.

# 3D of proteins

## How to visualize ?

[Pymol](#)

# 3D of Chemical compounds without structural data

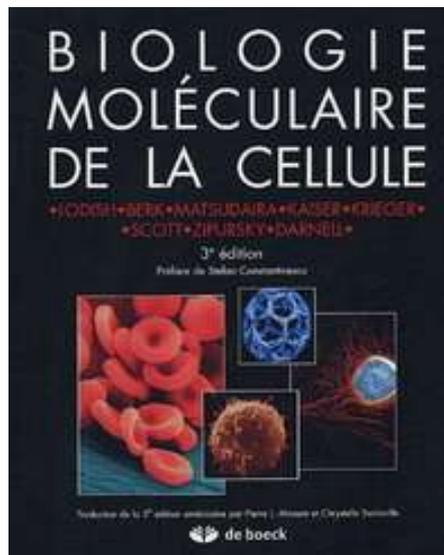
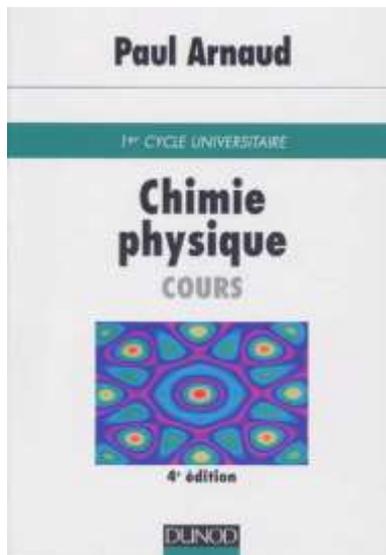
## How to make a simple model ?

### Passage 2D→3D; CONCORD, CORINA

- 1) The input structure is analyzed and separated into rings systems and acyclic atoms.
- 2) Bond lengths and bond angles are taken from a table. They depend on atom type and bond order. The atom types are rather detailed. For carbon, e.g., 21 atoms types are considered.
- 3) Ring systems are processed by the assignment of a general conformation (e.g., chair, boat, etc) to each ring. The rings are ordered according to a certain priority and are optimized in steps in this order by the minimization of a special strain function in internal coordinate space. The coordinates of rings already previously processed (on a higher level of priority) remain unchanged.
- 4) Finally, the torsional angles of the acyclic parts are set to values, which minimize the steric interactions of all 1-4, 1-5, and 1-6 interactions. Close contacts are relaxed by a limited energy minimization.

# Rappel de Biochimie

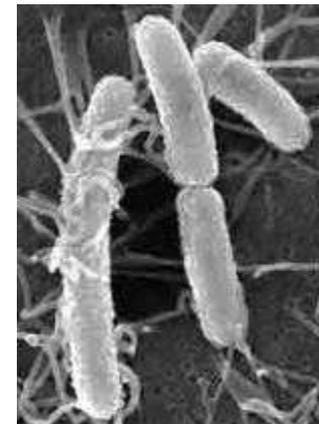
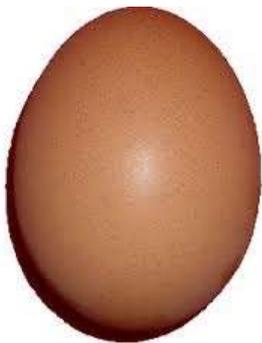
## Atomes



## Définition de la Biochimie :

1- La **Biochimie**, appelée également chimie biologique, est la science spécialisée dans l'étude de la composition et des réactions chimiques de la matière vivante et des substances qui en proviennent.

Allons bon ! De la matière serait vivante... ? Notion un peu vieillotte !



## Les caractéristiques des organismes vivants

- Organisation de matières inanimées pour aboutir à la vie
- Structures complexes et variées
- Fonctions spécifiques à l'échelle de la cellule mais aussi de la molécule
- Extraire et transformer l'énergie de l'environnement
- Travail mécanique (locomotion)
- Se reproduire (quintessence de l'état vivant)
- Evoluer
- (ressentir, penser...)

# Les caractéristiques des organismes vivants

La matière issue des organismes vivants contient deux grands types de substances :

- Les substances inorganiques : l'eau, les ions et les oligoéléments.

- Les substances organiques ou matière carbonée:

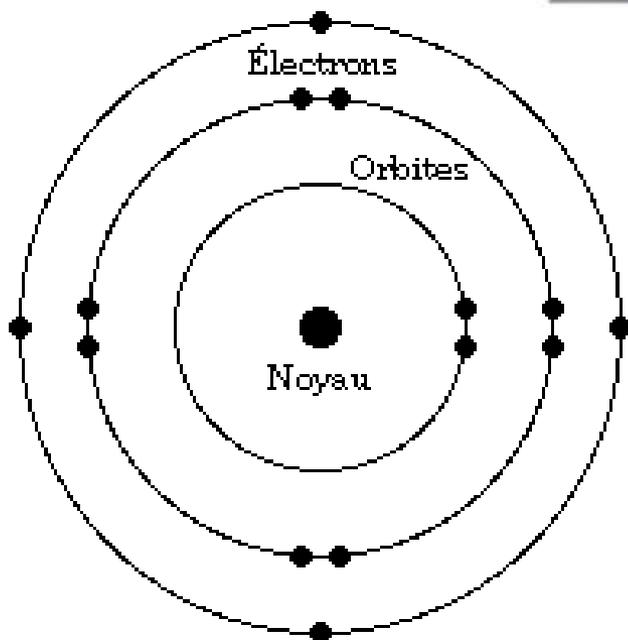
Les glucides, les lipides, les protides et les acides nucléiques.

Ces molécules sont majoritairement composées de Carbone C, Hydrogène H, Oxygène O, Azote N, Soufre S, Potassium K, P Phosphore...



Tableau 1-2 Concentrations relatives des principaux éléments chimiques dans la croûte terrestre et le corps humain (en pourcentage du nombre total d'atomes)

<i>Croûte terrestre</i>		<i>Corps humain</i>	
O	47	H	63
Si	28	O	25,5
Al	7,9	C	9,5
Fe	4,5	N	1,4
Ca	3,5	Ca	0,31
Na	2,5	P	0,22
K	2,5	Cl	0,08
Mg	2,2	K	0,06
Ti	0,46	S	0,05
H	0,22	Na	0,03
C	0,19	Mg	0,01



### CARACTÉRISTIQUES DU PROTON ET DU NEUTRON

	Proton	Neutron
masse	$1,6724 \cdot 10^{-27}$ kg $1,00727$ u(*)	$1,6747 \cdot 10^{-27}$ kg $1,00866$ u(*)
charge	$1,60219 \cdot 10^{-19}$ C $+e$	0

(\*) 1 u (unité de masse atomique) = 1/12 de la masse du nucléide  $^{12}_6\text{C}$  [4.3]

Pour les besoins de la chimie, ce modèle simple du noyau atomique, formé d'un certain nombre de protons et de neutrons, est suffisant. Mais les spécialistes de la *physique nucléaire* ont mis en évidence que la structure du noyau est beaucoup plus complexe, et que les protons et les neutrons ne sont pas des particules simples (ou « élémentaires »). Un très grand nombre d'autres particules, plus ou moins stables, ont été mises en évidence et d'autres le seront certainement encore.

**3.6** Avec ces trois particules fondamentales, électron, proton et neutron, on peut construire un nouveau modèle de l'atome (modèle de Rutherford).

★ L'atome se compose :

- d'un **noyau**, dans lequel est concentrée presque toute sa masse, et chargé positivement. Il contient des *neutrons* en nombre  $N$  et des *protons* en nombre  $Z$ ; la charge totale du noyau vaut donc  $+Ze$ . Le nombre  $Z$  est appelé **numéro atomique**, et la somme  $Z + N = A$  est le **nombre de masse** de l'atome.

- des **électrons**, qui évoluent autour du noyau, dans un espace très grand par rapport au diamètre de ce dernier. Ces électrons n'ont pas tous la même énergie, et ne se trouvent pas tous à la même distance du noyau; ils se regroupent cependant en **couches** d'électrons ayant des énergies voisines. Leur ensemble est souvent appelé le *nuage électronique* de l'atome.

Les protons et les électrons ont des charges électriques égales en valeur absolue, mais de signes contraires, et l'atome est globalement électriquement neutre. Donc un noyau qui comporte  $Z$  protons doit être entouré de  $Z$  électrons, représentant une charge totale  $-Ze$ .

Cependant, un atome peut perdre ou gagner un ou plusieurs électron(s), notamment au cours des réactions chimiques. Il cesse alors d'être neutre et devient un **ion**. Exemples : l'ion sodium  $\text{Na}^+$  (1 électron perdu), l'ion aluminium  $\text{Al}^{3+}$  (3 électrons perdus), l'ion brome  $\text{Br}^-$  (1 électron gagné). Les charges des ions sont indiquées en prenant comme unité la valeur absolue de la charge de l'électron.

Le *rayon des atomes*, c'est-à-dire le rayon de la sphère *virtuelle* à l'intérieur de laquelle évoluent les électrons, est de l'ordre de 0,05 à 0,1 nm (nanomètre;  $1 \text{ nm} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ m}$ ). Celui des noyaux est environ dix mille fois plus petit.

### CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉLECTRON

masse :  $m = 9,110 \cdot 10^{-31}$  kg, ou  $0,00055$  u (\*)  
charge :  $-e = -1,60219 \cdot 10^{-19}$  coulomb (C)

(\*) 1 u (unité de masse atomique) = 1/12 de la masse du nucléide  $^{12}_6\text{C}$  [4.3]

La masse de l'électron est très faible en valeur absolue, mais elle l'est également à l'échelle des atomes : elle est 1 840 fois plus petite que celle du plus léger des atomes, celui de l'hydrogène.

## Les liaisons entre atomes

Le tableau périodique des éléments représente tous les éléments chimiques, ordonnés par numéro atomique croissant et organisés en fonction de leur **configuration électronique, laquelle sous-tend leurs propriétés chimiques. On parle de nuage électronique.**

L'une des propriétés les plus remarquables des atomes est leur propension à former toute une variété de liaisons chimiques avec d'autres atomes, afin de constituer des édifices moléculaires.

Les électrons de valence sont les électrons des couches périphériques (contrairement aux électrons de cœur). Ces électrons de valence sont impliqués dans la formation de liaisons stables avec d'autres atomes.

### **Théorie de Lewis : Formation de la liaison covalente.**

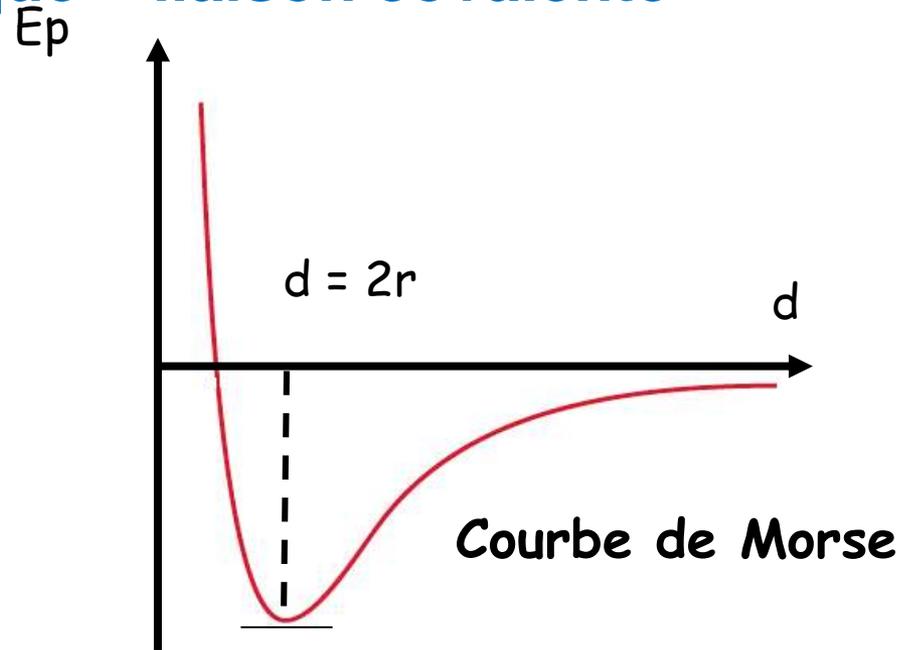
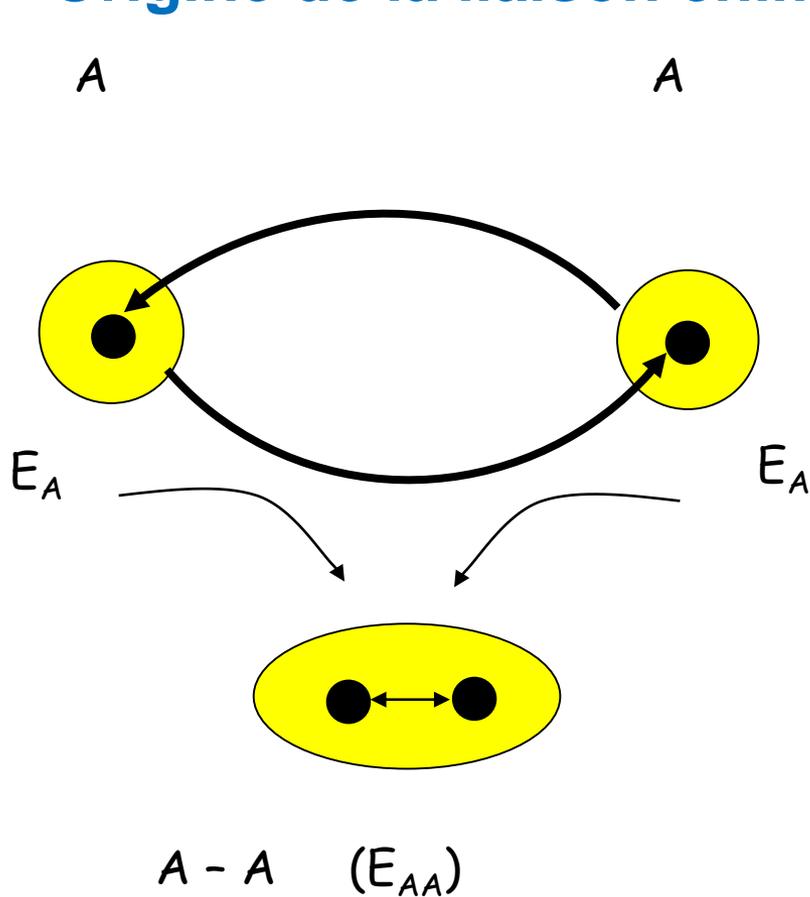
Les atomes vont s'associer en mettant en commun deux électrons pour former des doublets (pour tendre vers un nuage électronique stable tel celui du gaz rare de la dernière colonne).

Seuls les électrons de valence sont les électrons liants qui, attirés par les deux noyaux, sont responsables de la stabilité de la molécule = liaison covalente.



**Rem :** Ces liaisons résultent du recouvrement d'orbitales atomiques appartenant à deux atomes pour former une orbitale moléculaire (modèle quantique et donc non planétaire de l'atome) occupée par deux électrons provenant chacun d'un des deux atomes engagés dans la liaison (**liaison covalente**), ou peuvent aussi provenir de l'attraction électrostatique entre atomes de charge électrique opposée (un cation positif et un anion négatif : **liaison ionique**).

# Origine de la liaison chimique = liaison covalente



$$\Delta E_{\text{liaison}} = E_{AA} - (E_A + E_A) < 0$$

La liaison covalente est une liaison forte : celle qui unit les deux atomes d'iode de la molécule I<sub>2</sub> n'est que de 151 kJ/mol, mais atteint 436 kJ/mol pour la molécule H<sub>2</sub>, 498 kJ/mol pour O<sub>2</sub>, et 945 kJ/mol pour N<sub>2</sub>

## Définition :

### **Joule :**

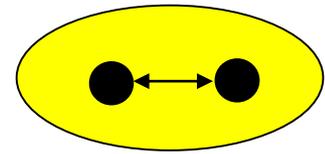
On définit cette unité comme étant le travail d'une force d'un newton dont le point d'application se déplace d'un mètre dans la direction de la force .

Le joule (symbole : J) est une unité dérivée du système international (SI) pour quantifier l'énergie, le travail et la quantité de chaleur. On utilise souvent les kilojoules (kJ).

Aussi on utilise les calories. 1 kJ vaut 239,005736 calories et 1 calorie vaut 4,18 joules.

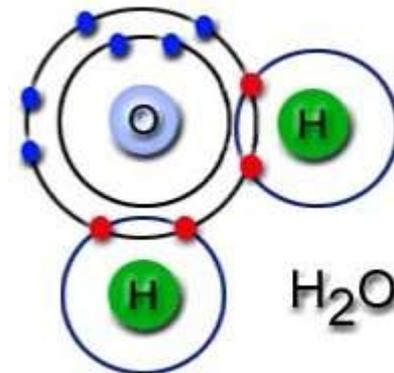
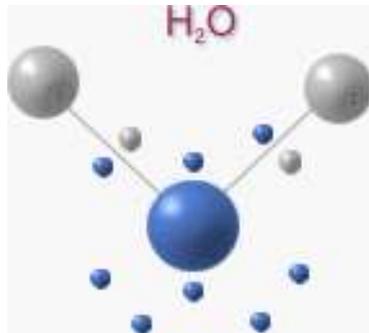
Un newton est la force capable de communiquer à une masse de 1 kilogramme une accélération de  $1 \text{ m/s}^2$  (1 mètre par seconde chaque seconde).

## Origine de la liaison chimique = liaison covalente

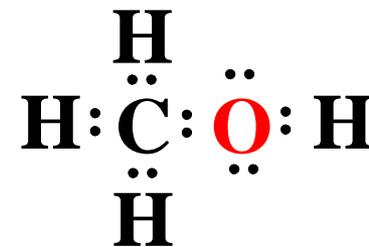
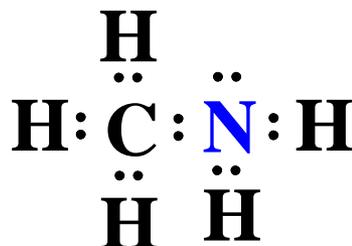
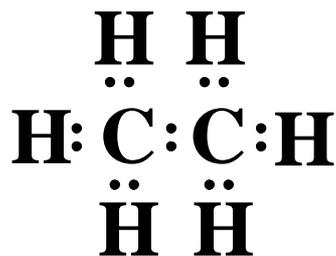
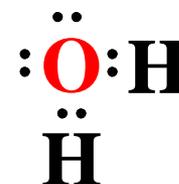
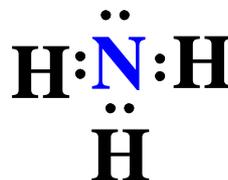
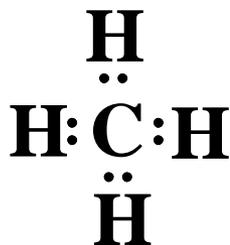
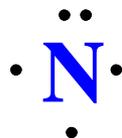
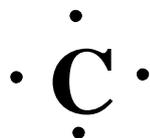


**Règle de l'octet :** Excepté l'hélium (He,  $1s^2$ ) dont la couche de valence ne possède qu'un doublet, les gaz nobles présentent une configuration de type  $ns^2 np^6$ . Ils possèdent 8 électrons de valence constituant un octet.

Dans une molécule ou un ion, les atomes s'associent pour que chacun soit entouré d'un octet d'électrons (quatre doublets, liants ou non liants ) au maximum dans la couche de valence. Un atome peut donc former autant de liaisons covalentes que nécessaires pour s'entourer de 8 électrons. Ainsi, le fluor qui possède 7 électrons de valence va chercher à engager une liaison pour atteindre la structure du néon Ne voisin. De même, le carbone (C,  $2s^2 2p^2$ ) qui possède 4 électrons de valence peut engager jusqu'à 4 liaisons (cas du soufre).

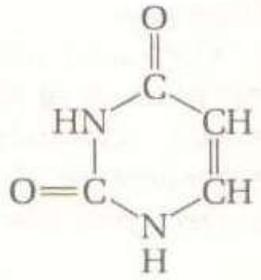


# Théorie de Lewis

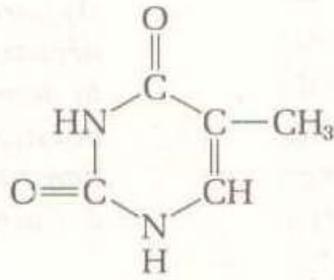


# Exemple de structures des macromolécules biologiques

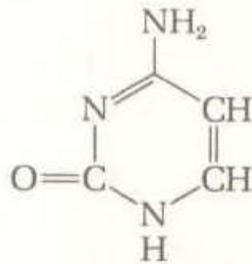
## Les pyrimidines



Uracile

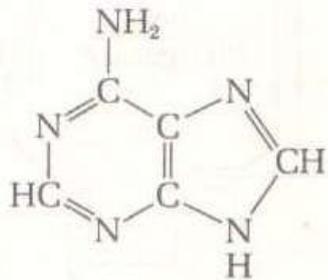


Thymine

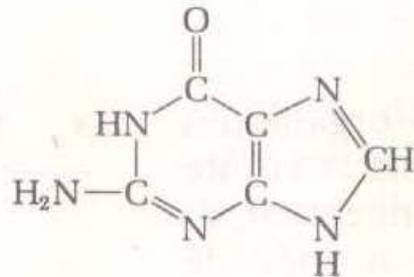


Cytosine

## Les purines

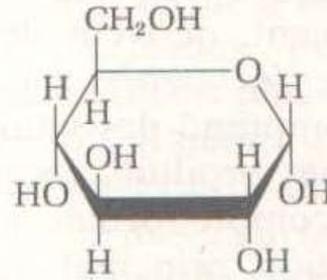


Adénine

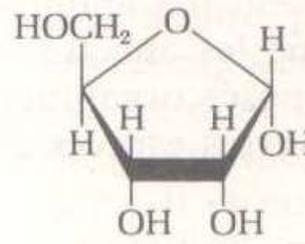


Guanine

## Les oses

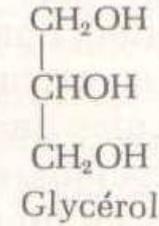


$\alpha$ -D-Glucose



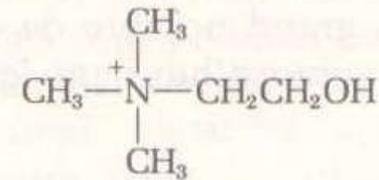
$\alpha$ -D-Ribose

## Un alcool dérivé d'ose



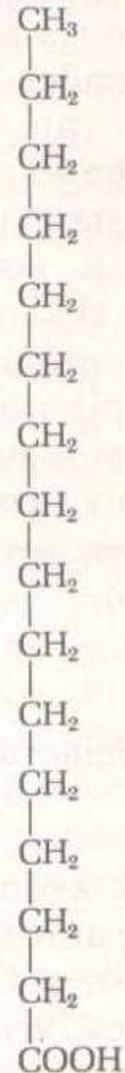
Glycérol

## Un alcool azoté

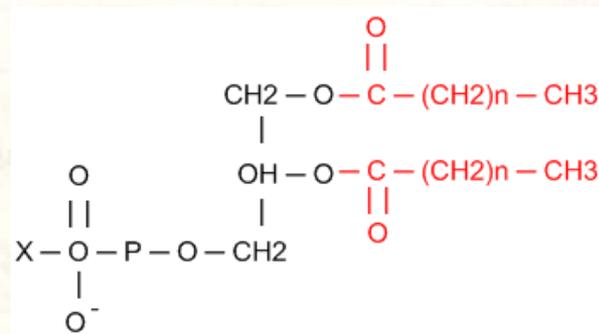


Choline

## Un acide gras



Acide palmitique



Glycérophospholipide

# La vie en 3D

Notion de clash stérique,

Dynamique conformationnelle

# Géométrie moléculaire

Il est possible de prévoir l'orientation des liaisons issus d'un atome en appliquant les règles de Gillespie fondées sur le modèle **VSEPR** (Valence Shell Electron Pairs Répulsion). On fait l'hypothèse que tous les doublets, liants et non liants, de la couche externe évoluent à la même distance du noyau (sphère). Ces doublets se repoussent mutuellement et se maintiennent dans des positions qui minimisent ces répulsions.

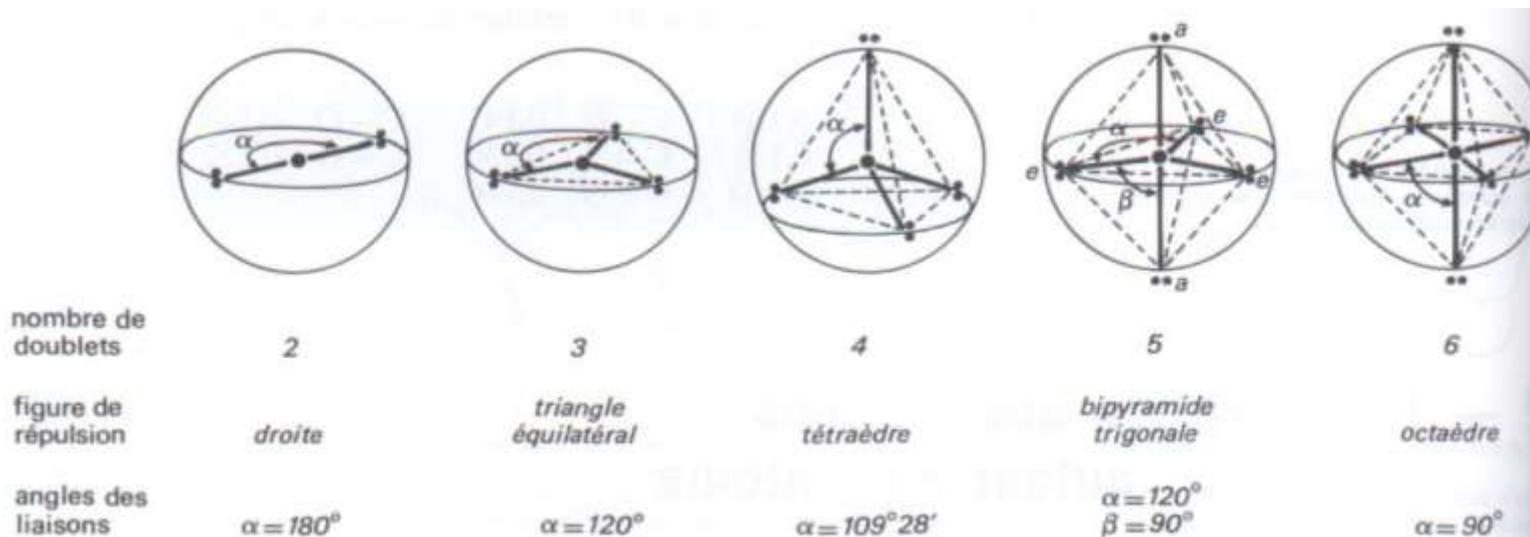


Figure 16.3 – Localisation dans l'espace des doublets électroniques présents dans la couche de valence d'un atome.

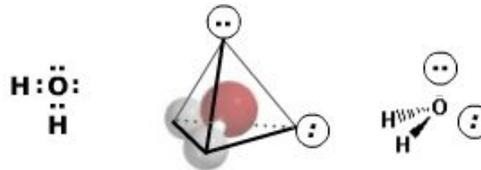
# Géométrie moléculaire

La théorie VSEPR marche bien dans le cas de petites molécules centrées sur le carbone, où les paires électroniques de la couche de valence correspondent également à des liaisons covalentes, comme illustré par la **structure de Lewis** du méthane ci-dessous. Les quatre liaisons C-H du méthane pointent vers les **quatre sommets d'un tétraèdre** dont le centre est occupé par le noyau du carbone. Les angles formés par ces liaisons ont tous la même valeur de  $109,5^\circ$ .



Structure de Lewis du méthane (CH<sub>4</sub>)

La structure de Lewis de l'eau montre deux **paires électroniques non liantes** et le modèle VSEPR prédit une géométrie tétraédrique assez peu différente de celle du méthane. On considère que les paires non liantes sont plus diffuses et plus répulsives que les paires liantes, aussi l'angle H-O-H de l'eau est-il un peu moins ouvert ( $104,5^\circ$ ) que les angles H-C-H du méthane.

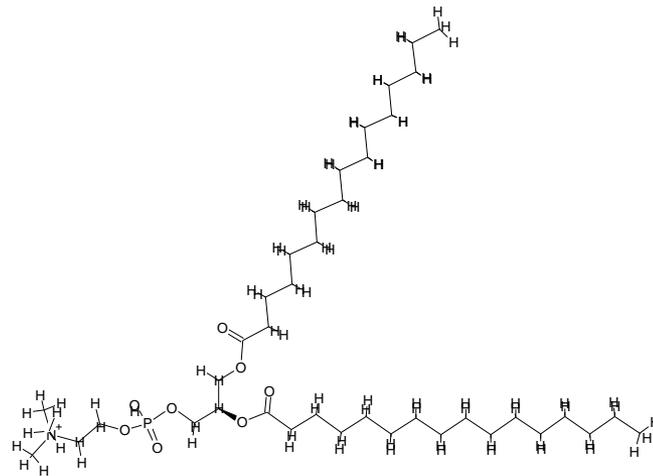


Structure de Lewis de l'eau (H<sub>2</sub>O)

# La vie en 3D

Notion de clash stérique,

Dynamique conformationnelle



# Le rayon de Van Der Waals

- 10.3 — Le rayon de Van Der Waals d'un élément est la moitié de la distance minimale à laquelle peuvent s'approcher deux atomes de cet élément quand ils ne se lient pas. C'est le cas, par exemple, de deux atomes d'un même élément appartenant à deux molécules distinctes, lorsque celles-ci viennent « au contact » l'une de l'autre dans un choc (fig. 10.1).
- \* —

Le rayon de Van Der Waals est une mesure de l'encombrement d'un atome vis-à-vis de ceux qui peuvent s'approcher de lui. Le tableau 10.1 contient les valeurs du rayon de Van Der Waals de quelques éléments.

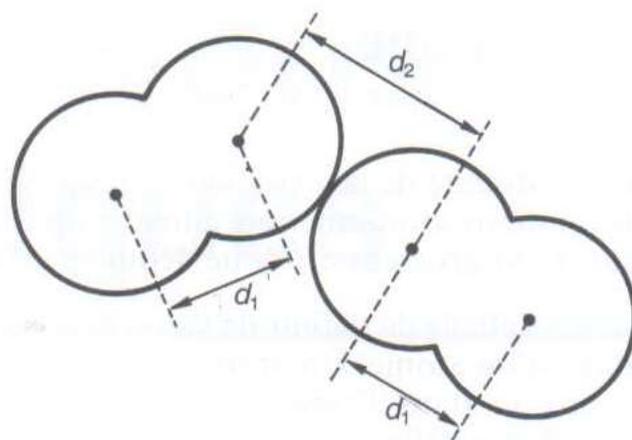


Figure 10.1 — Deux molécules d'un corps simple diatomique, aussi proches l'une de l'autre qu'elles peuvent l'être.

Le rayon de Van Der Waals est égal à  $d_2/2$  et le rayon de covalence à  $d_1/2$ .

H				
0,12				
C	N	O	F	Ne
0,15	0,15	0,14	0,135	0,160
F	Cl	Br	I	
0,135	0,18	0,195	0,215	

Tableau 10.1 — Rayons de Van Der Waals pour quelques éléments de la 2<sup>e</sup> période et de la 17<sup>e</sup> colonne (en nanomètres).

# Représentation de surface

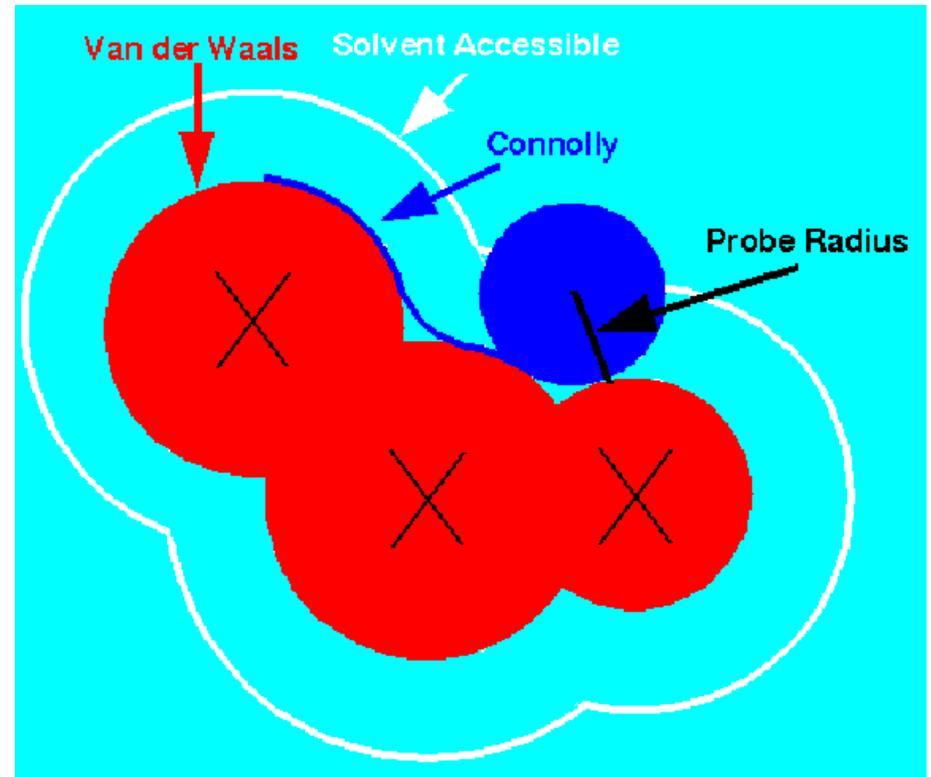


Image sur <http://www.chem.leeds.ac.uk>

La surface d'une molécule représentée par des boules de van der Waals est constituée par la frontière de l'ensemble de ces boules (a) : c'est la surface de van der Waals. La surface accessible par le solvant est l'ensemble des positions possibles du centre d'une boule représentant le solvant, qui roulerait sur la surface de van der Waals (b). La surface de Connolly prend en compte le recouvrement des creux par la boule représentant le solvant (c).

Infographie : Pour la Science

## En résumé :

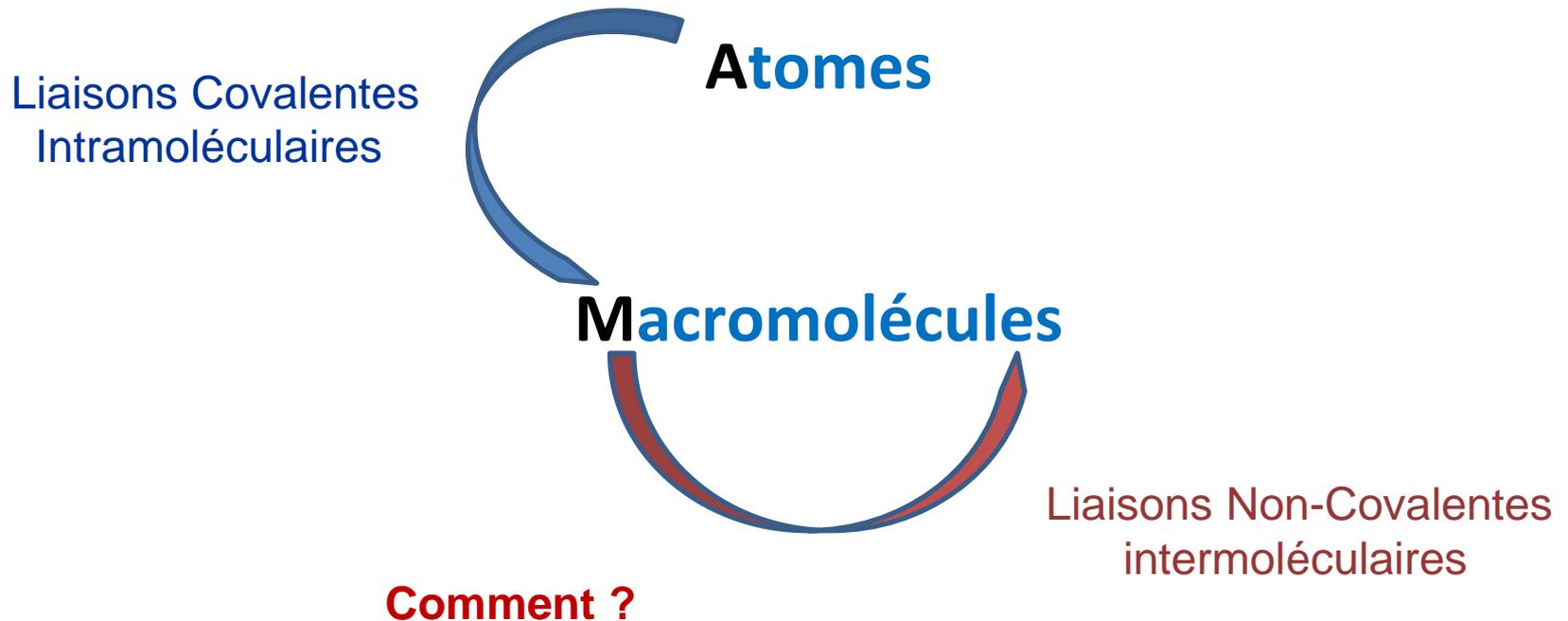
Chaque Atome a une géométrie et un nombre défini de liaisons covalentes.

Les électrons présents dans les orbitales électroniques les plus externes participent à la formation des liaisons covalentes.

Chaque type d'atome établit un nombre caractéristiques de liaisons covalentes.

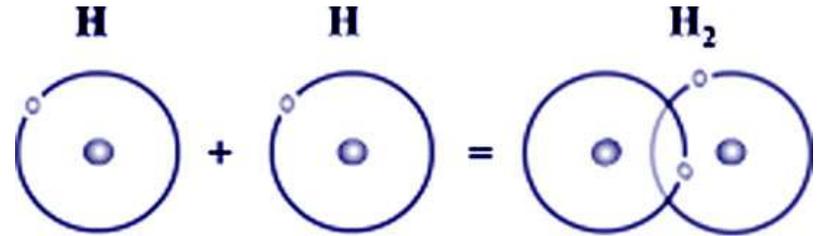
# Est-ce que les molécules interagissent entre elles ?

Nous avons vu comment les atomes, via des liaisons covalentes, s'assemblent en molécules (forces intramoléculaires). D'autres types de liaisons interactions existent qui participent aux interactions entre molécules. Ce sont des interactions de plus faibles énergies appelées liaisons non covalentes (forces intermoléculaires).



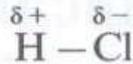
# Liaisons Non covalentes.

=> interactions intermoléculaires.



**Notion d'électronégativité** : Mesure de l'aptitude d'un atome, d'un groupe d'atomes, d'une entité moléculaire à attirer les électrons du reste de cette entité. Nombre d'auteur ont donné une définition quantitative à ce terme.

Ayant plus ou moins accaparé le doublet, l'élément le plus électronégatif présente un excès de charge négative. Par voie de conséquence, l'autre présente un déficit de charge négative, ou encore un excès de charge positive. Ces charges sont notées  $\delta +$  et  $\delta -$  :



# Electronégativité

**Notion d'électronégativité** : Mesure de l'aptitude d'un atome, d'un groupe d'atomes, d'une entité moléculaire à attirer les électrons du reste de cette entité. Définition quantitative.

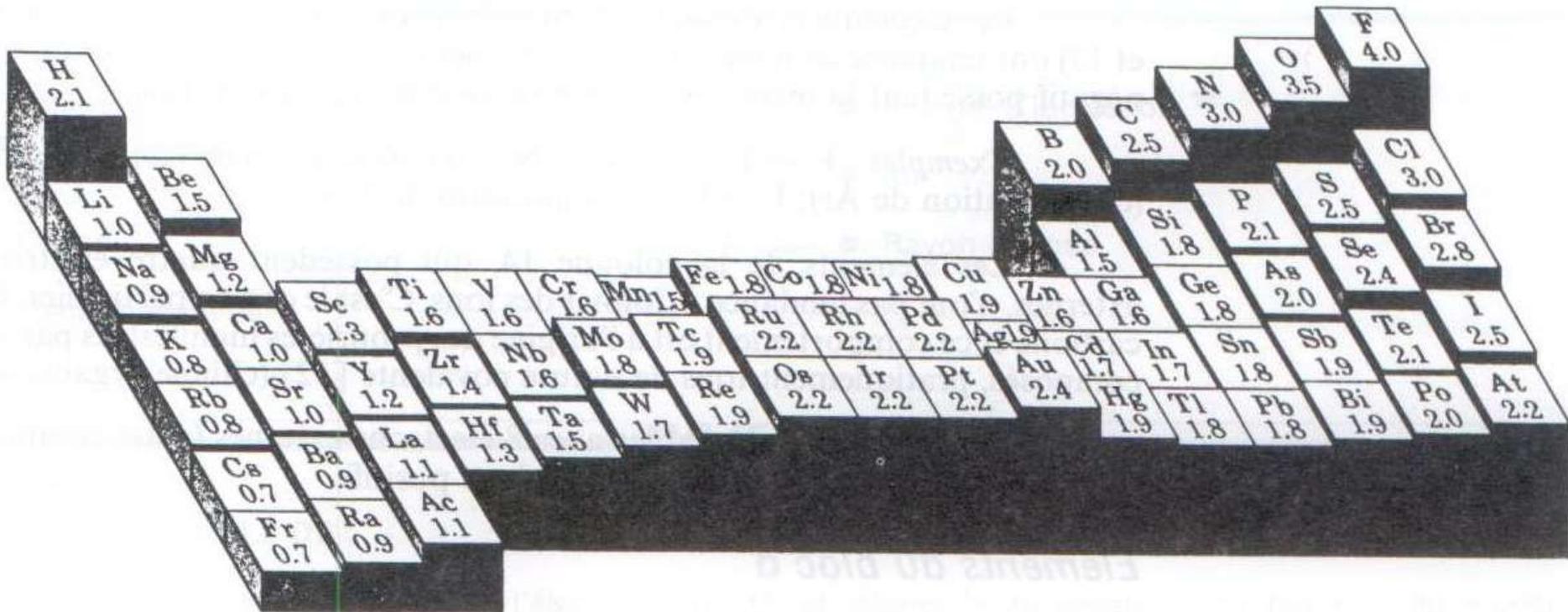


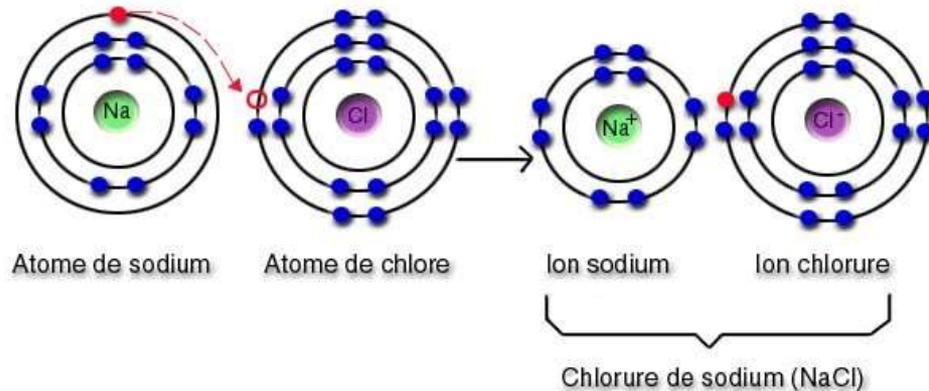
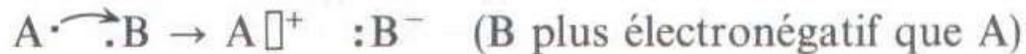
Figure 11.2 – Variations de l'électronégativité en fonction de la position dans la classification périodique (échelle de Pauling).

Comme pour d'autres caractères, on retrouve une double évolution régulière : dans les périodes (augmentation de gauche à droite) et dans les colonnes (augmentation de bas en haut). Ces variations accompagnent celle de la charge nucléaire effective. Les gaz rares n'ont pas d'électronégativité dans l'échelle de Pauling.

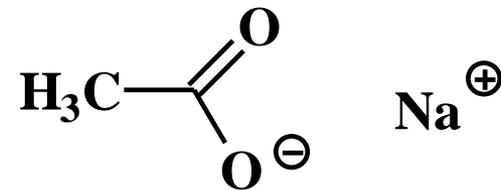
Extrait de *Chemical Systems* (CBA project) McGraw Hill éd.

# Interaction Ionique

Le bilan global de ce cas-limite est donc le *transfert* d'un électron de l'élément le moins électronégatif au plus électronégatif. Cette situation se rencontre lorsqu'il existe une très forte différence d'électronégativité entre les deux atomes. Le résultat est la formation de deux ions :



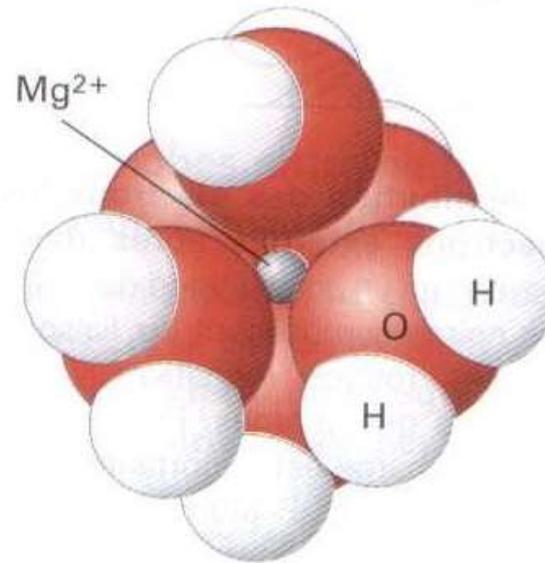
**Notion de liaison ionique** ou interaction ionique. Même entre  $\text{Na}^{+}$  et  $\text{Cl}^{-}$  qui sont aux extrêmes des échelles, les charges PARTIELLES ne sont que de +/- 0,90 (réf -1 pour un électron).



# Interaction Ionique

Force à longue distance ( $1/r^2$ ) et non directive

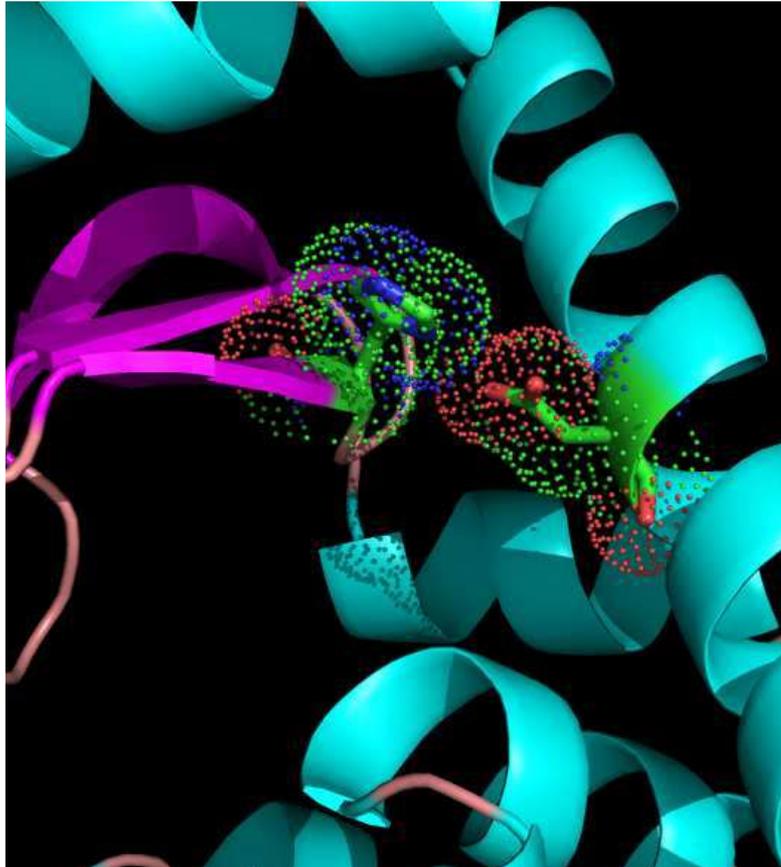
Dépend de la nature du milieu, solvant, force ionique



**FIGURE 2-5** L'interaction électrostatique entre l'eau et un ion magnésium ( $Mg^{2+}$ ). Les molécules d'eau sont maintenues en place par des interactions électrostatiques entre les deux charges positives de l'ion et la charge négative partielle de l'oxygène de chaque molécule d'eau. Dans les solutions aqueuses, tous les ions sont entourés d'une gaine d'hydratation similaire.

# INTERACTIONS ELECTROSTATIQUES: PONT SALIN

Interactions entres charges de signe opposé



Exemple d'un pont salin  
entre HIS et ASP dans  
le lysozyme T4.

# Dipôle électrostatique

On considère un ensemble de charges globalement neutre constitué de :

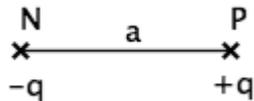
•  $q_1, q_2, \dots, q_n$   $n$  charges positives

•  $q_a, q_b, \dots, q_p$   $p$  charges négatives

On remplace chaque ensemble de charges par leur barycentre : on note **P** le **barycentre des charges positives** et **N** le **barycentre des charges négatives**.

On modélise le système de charges par un **doublet de deux charges ponctuelles (-q,q)** séparées par une distance **d=NP**.

Ce doublet est appelé **dipôle électrostatique**.

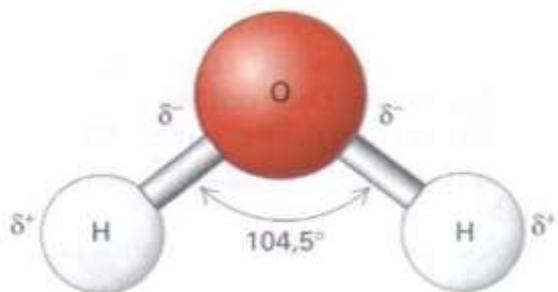


$$\vec{p} = q \cdot \overrightarrow{NP} \quad \text{moment dipolaire}$$

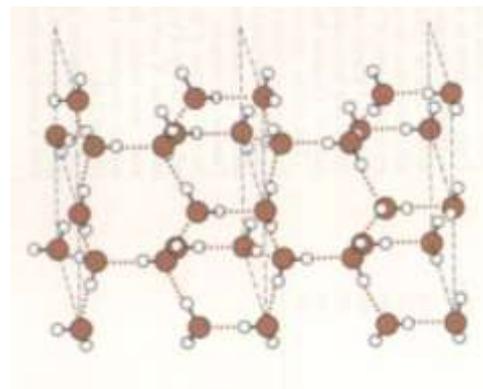
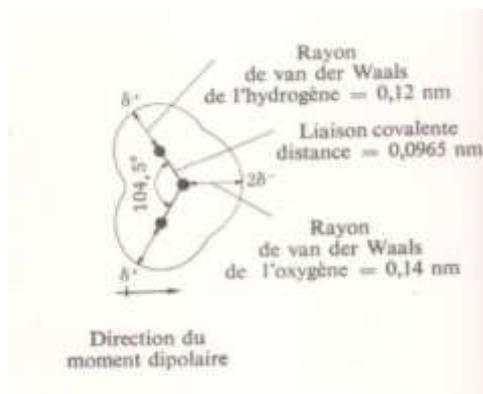
Le moment dipolaire s'exprime en chimie en Debye (noté D), ou en coulomb-mètre en physique (C.m)

Une unité de charge d'un électron séparé par 1 Å induit un moment dipolaire de 4.8 Debye

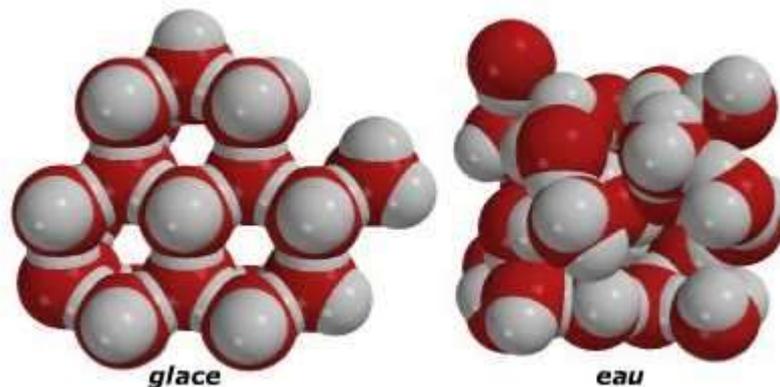
# La nature dipolaire de la molécule d'eau



**FIGURE 2-3 La nature dipolaire d'une molécule d'eau.** Le symbole  $\delta$  représente une charge partielle (une charge plus faible que celle d'un électron ou d'un proton). En raison de la différence d'électronégativité de H et de O, chacune des liaisons O—H polaires dans l'eau possède un moment dipolaire. Les tailles et orientations des moments de chacune des liaisons déterminent le moment dipolaire net de la molécule.



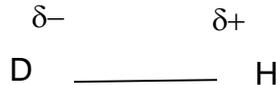
Le temps de vie d'une liaison-H dans le cristal de glace est  $10^{-5}$  s mais dans l'eau  $10^{-11}$  s



# La nature dipolaire de la molécule d'eau

En principe, toute molécule polaire peut interagir avec d'autres molécules polaires par le biais d'**interactions dipôle-dipôle**. Ce sont des **interactions électrostatiques** entre structures neutres (non ioniques) possédant des moments électriques internes. Les interactions dipôle-dipôle sont environ 100 fois plus faibles que les interactions charge-dipôle ( $3-4 \text{ kJ.mol}^{-1}$  : approximativement égal à l'agitation thermique).

Un atome d'hydrogène lié avec un atome électronégatif (donneur) va former un dipôle. (ex O-H, N-H).



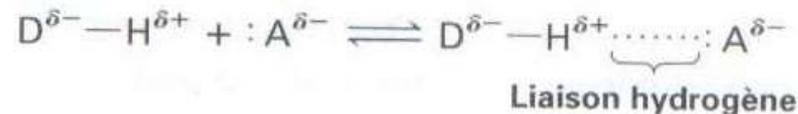
Ce dipôle va pouvoir interagir avec un autre dipôle formé par un atome électronégatif (accepteur). (ex C=O, C=N-C)



# Liaisons Hydrogène

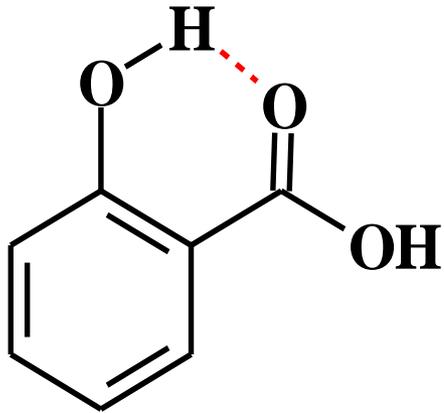
## Les liaisons hydrogène déterminent la solubilité dans l'eau des molécules non chargées

Une **liaison hydrogène** est l'interaction entre un atome d'hydrogène partiellement chargé positivement dans un dipôle moléculaire (comme de l'eau) avec des électrons non appariés appartenant à un autre atome de la même molécule (intramoléculaire) ou d'une molécule différente (intermoléculaire). Normalement, un atome d'hydrogène établit une liaison covalente avec un seul autre atome. Toutefois, un atome d'hydrogène lié covalamment à un atome donneur électronégatif D peut former une association faible supplémentaire, la liaison hydrogène, avec un atome accepteur A dont une paire d'électrons ne participant à aucune liaison doit être disponible pour l'interaction :

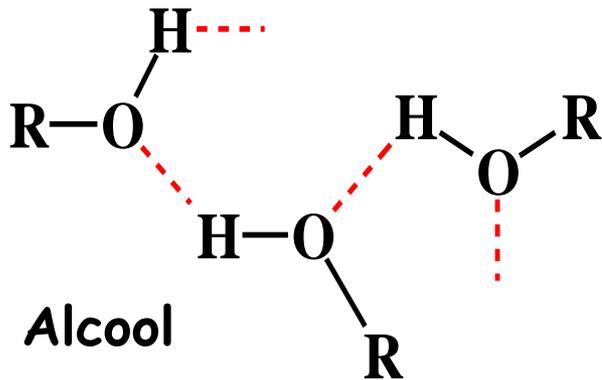
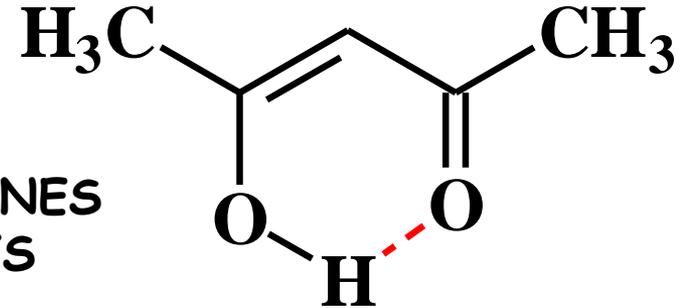


**La liaison hydrogène est une interaction directive**

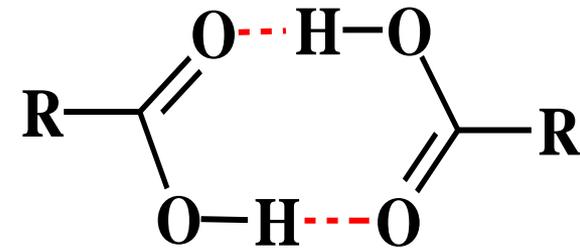
# Liaisons Hydrogène



LIAISONS HYDROGENES  
INTRAMOLECULAIRES

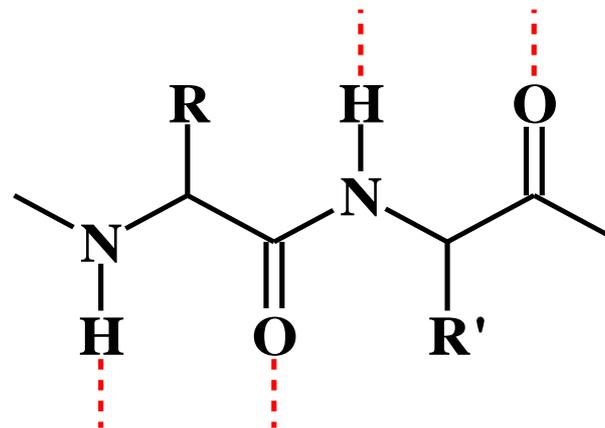
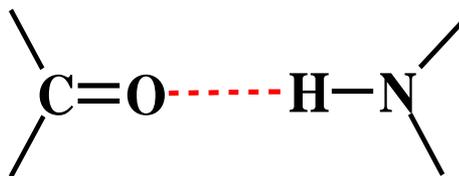


LIAISONS HYDROGENES  
INTERMOLECULAIRES



Alcool

Acide



peptide

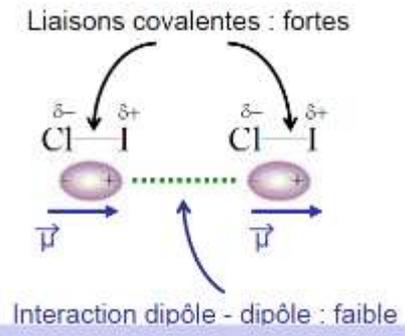
# Interactions de Van der Waals

Entre 2 dipôles électriques portés par 2 molécules.

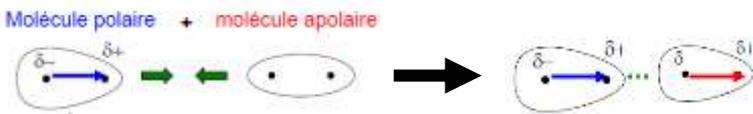
Interactions dipolaires entre deux dipôles permanents ou deux dipôles induits.

3 types de forces d'attraction :

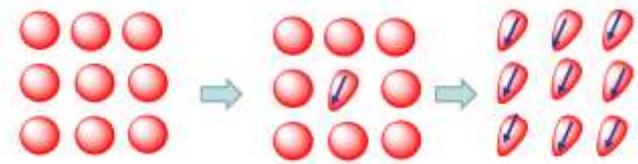
Interaction dipôle-dipôle entre molécules polaires  
les forces de Keesom



Création d'un dipôle induit, une espèce polaire et une espèce apolaire  
les forces de Debye



Dipôle instantané – dipôle instantané.  
Interaction entre deux espèces apolaires,  
les forces de dispersion de London



# Distribution des électrons et interactions de Van der Waals

Il existe encore une liaison non covalente de très faible énergie mais cruciale

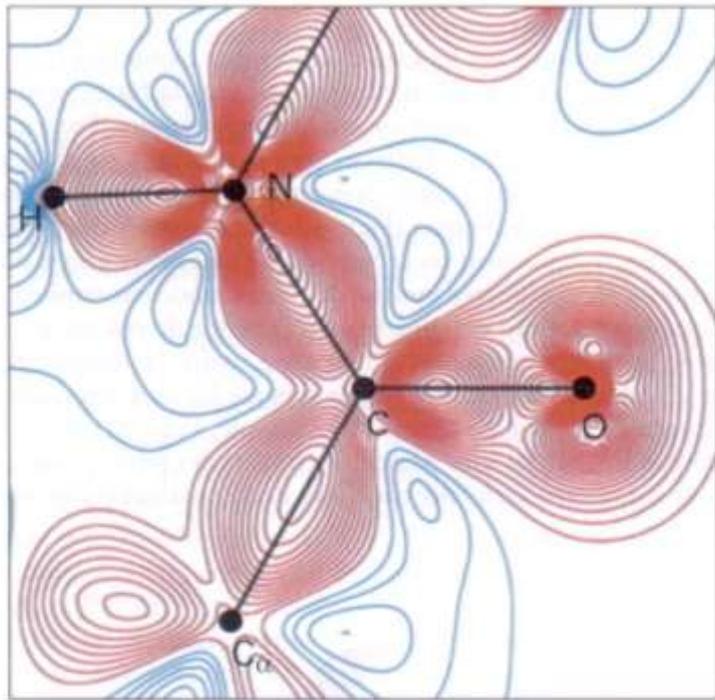


FIGURE 2-7 La distribution des électrons impliqués dans les liaisons et des électrons externes libres dans le groupement peptidique. Nous voyons ici un acide aminé dans une protéine appelée

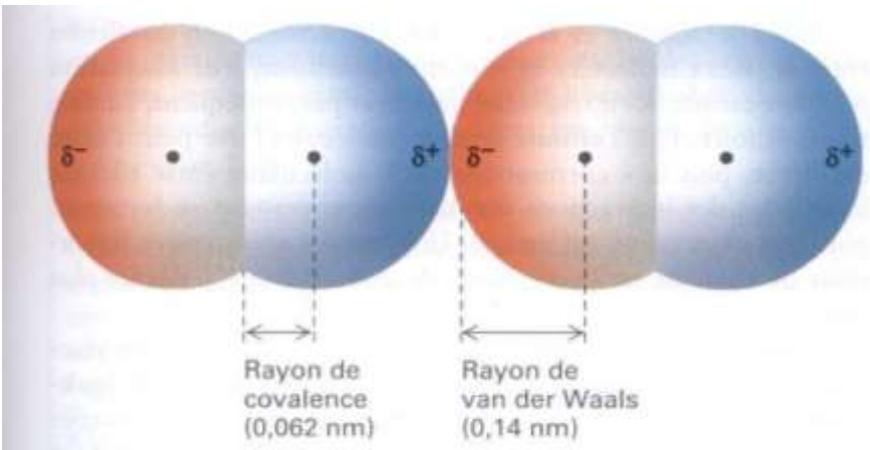


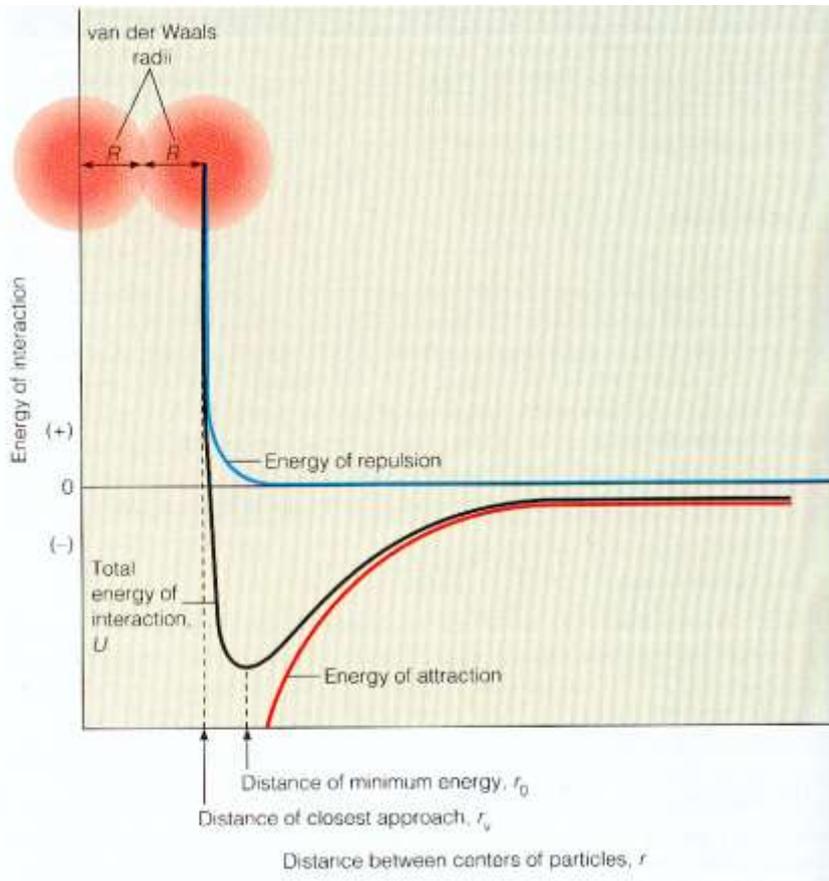
FIGURE 2-8 Deux molécules d'oxygène en contact de van der Waals. Dans ce modèle compact, le rouge indique les charges négatives et le bleu, les charges positives. Les dipôles transitoires dans les nuages électroniques de tous les atomes donnent lieu à des forces attractives faibles, appelées *interactions de van der Waals*. Chaque type d'atome possède un rayon de van der Waals caractéristique qui correspond à la distance à laquelle les interactions avec les autres atomes sont optimales. Puisque des atomes se repoussent mutuellement lorsqu'ils sont si proches que leurs électrons externes se chevauchent, le rayon de van der Waals est une mesure de la taille du nuage électronique entourant un atome. Le rayon de covalence

Hydrophobicité ....

# L'interaction de Van Der Waals

Si 2 atomes s'approchent. Il y a une répulsion entre leurs nuages électroniques.  
Potentiel répulsif en  $1/r^{12}$

Si 2 atomes s'éloignent, il y a une attraction (dipolaire) en  $1/r^6$



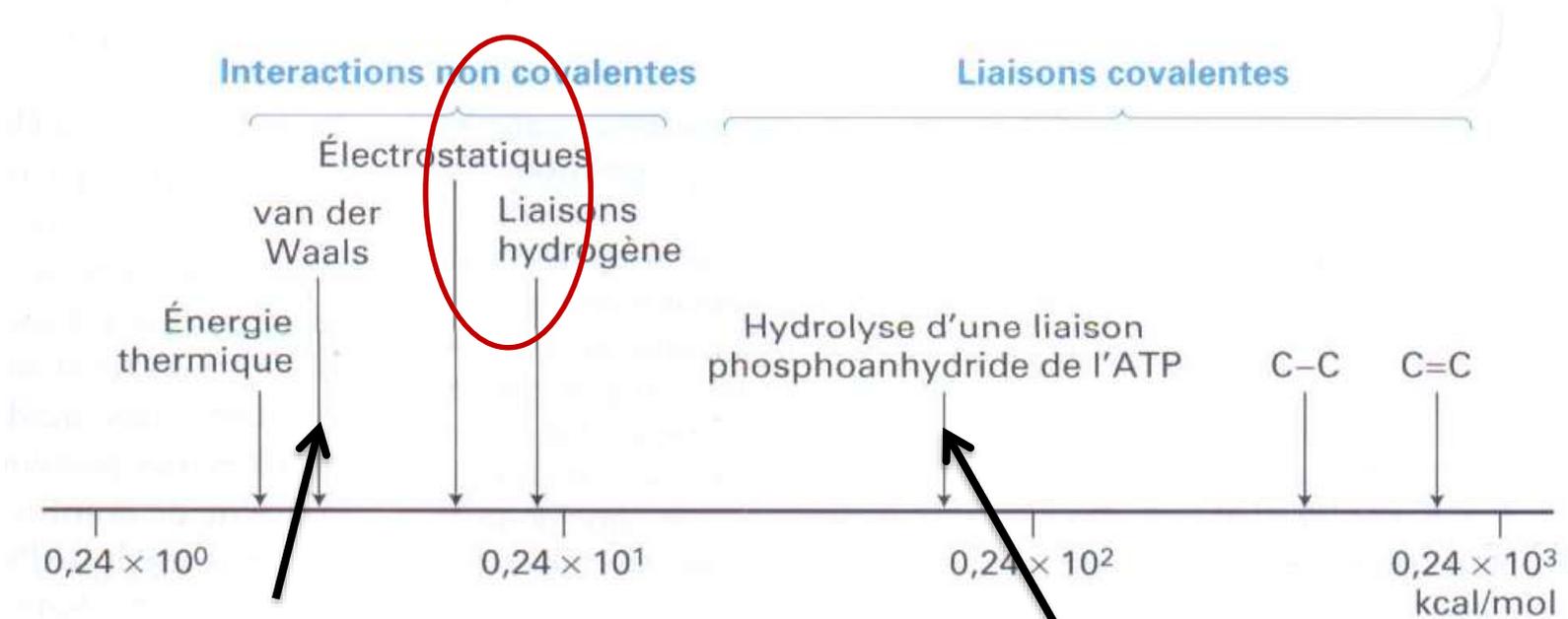
$$E(r) = \frac{a}{r^{12}} - \frac{b}{r^6}$$

Répulsif    Attraktif

# Energies d'interactions

- liaisons covalentes ( $\sim 300$  kJ/mol)
- liaisons ioniques ( $\sim 20$  kJ/mol)
- interactions dipolaires
- liaisons hydrogène ( $\sim 12-30$  kJ/mol)
- **Interactions hydrophobe !!!!!** ( $\sim 12-15$  kJ/mol)
- interaction de Van de Walls ( $\sim 0.4-4$  kJ/mol)

# Liaisons et Energie



**L'union fait la conformation**

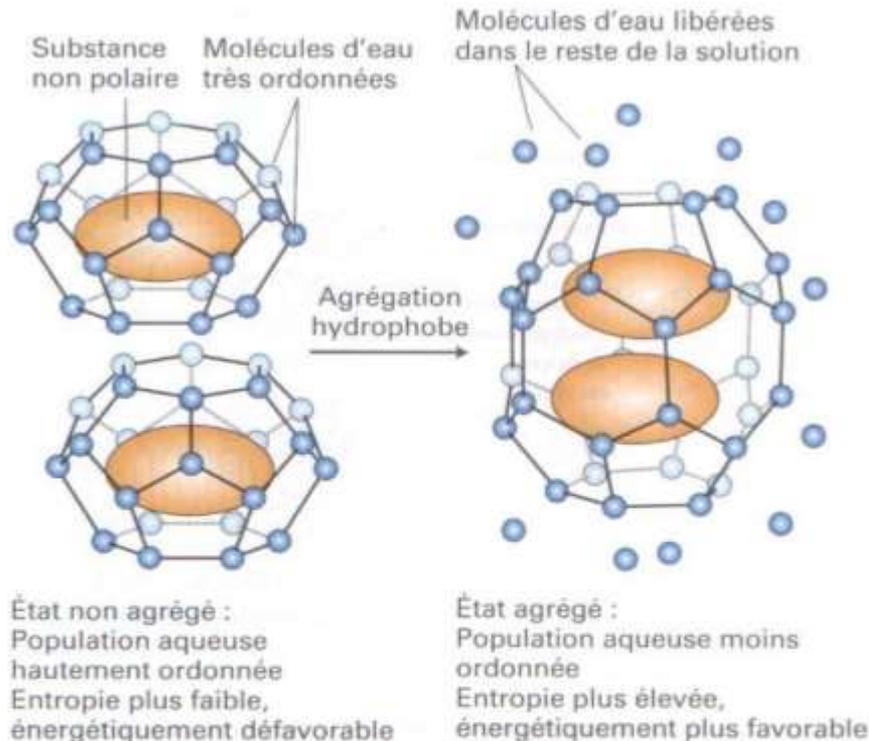
**ATP et énergie**

# Hydrophobicité, effet hydrophobe

Hydrophobic bonds occur between nonpolar molecules, such as hydrocarbons, in an aqueous environment.

Hydrophobic bonds result mainly because aggregation of the hydrophobic molecules necessitates less organization of water into “cages” (and, hence, less reduction in entropy) than if many cages of water molecules had to surround *individual* hydrophobic molecules.

# Hydrophobicité, effet hydrophobe

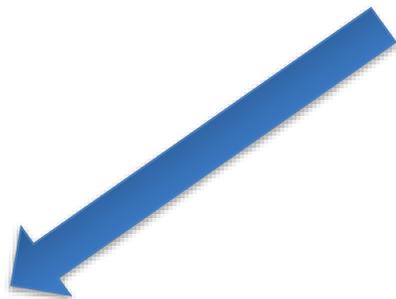


$$DG = DH - TDS$$

**FIGURE 2-9** Une représentation schématique de la liaison hydrophobe. Les gaines de molécules d'eau qui se forment autour des molécules non polaires en solution sont plus ordonnées que les molécules d'eau dans le liquide environnant. L'agrégation de molécules non polaires réduit le nombre de molécules d'eau impliquées dans les gaines hautement ordonnées, ce qui aboutit à un état dont l'entropie est plus élevée (à droite), donc davantage favorable énergétiquement que l'état non agrégé (à gauche).

# THERMODYNAMIQUE de l'EFFET HYDROPHOBE

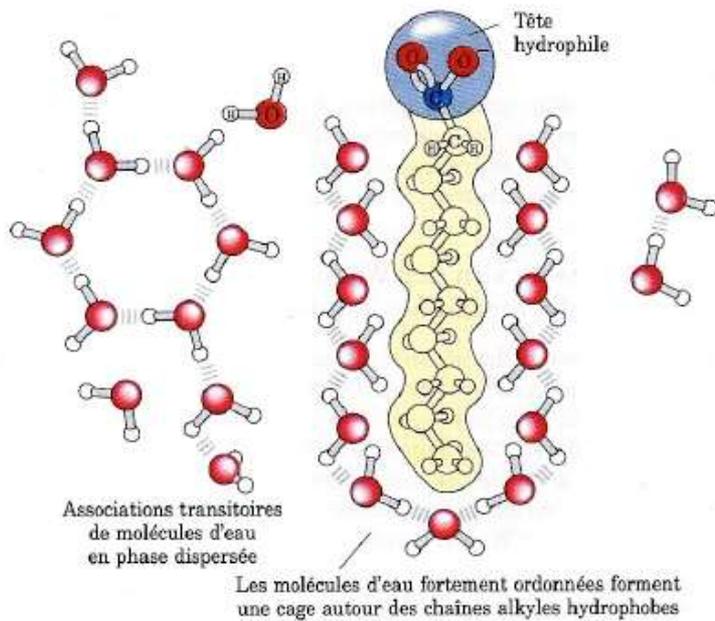
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$



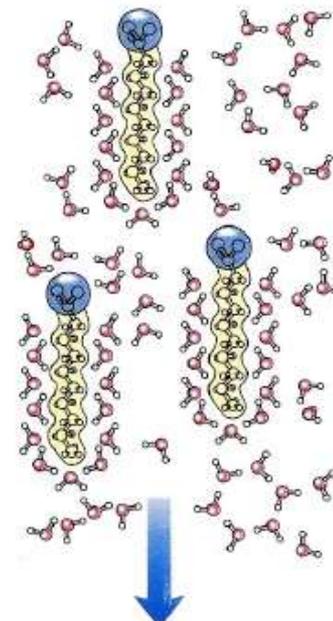
Perte de liaisons H pour l'eau  
interfaciale  $\Delta H$  augmente



Augmentation du désordre  
du à la cavité  $\Delta S$  augmente  
et compense  
l'augmentation de  $\Delta H$

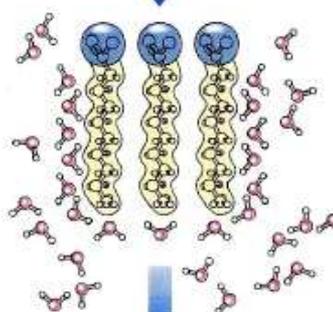


(a)



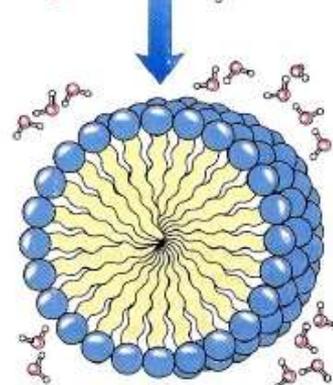
### Dispersion des lipides dans H<sub>2</sub>O

Chaque molécule de lipide oblige les molécules d'eau alentour à s'organiser.



### Associations de molécules lipidiques

Seules les portions lipidiques au bord de l'agrégat imposent à l'eau une organisation. Le nombre de molécules d'eau ordonnées est plus faible et l'entropie est accrue.

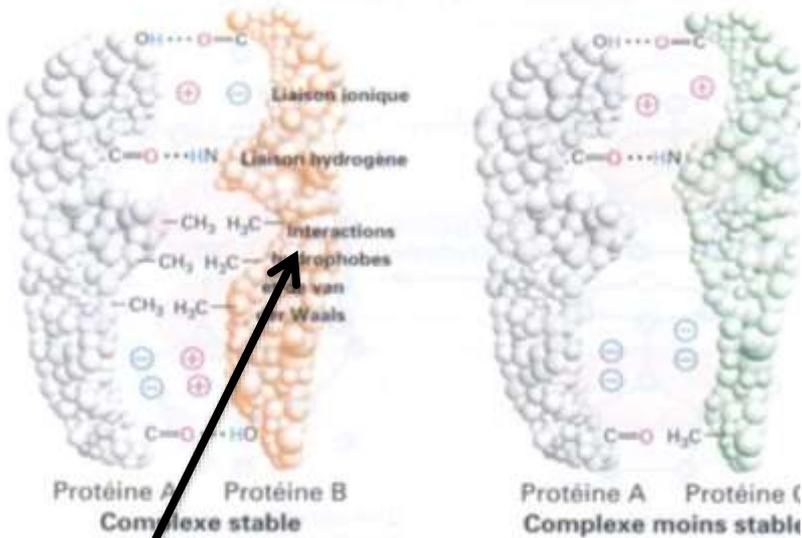


### Micelles

Tous les groupes hydrophobes sont séparés de l'eau, il n'y a pas de coque de molécules d'eau hautement organisées, l'entropie est augmentée.

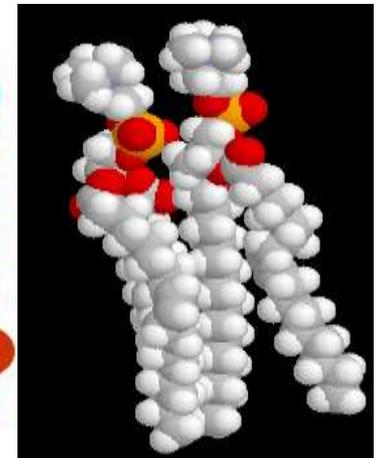
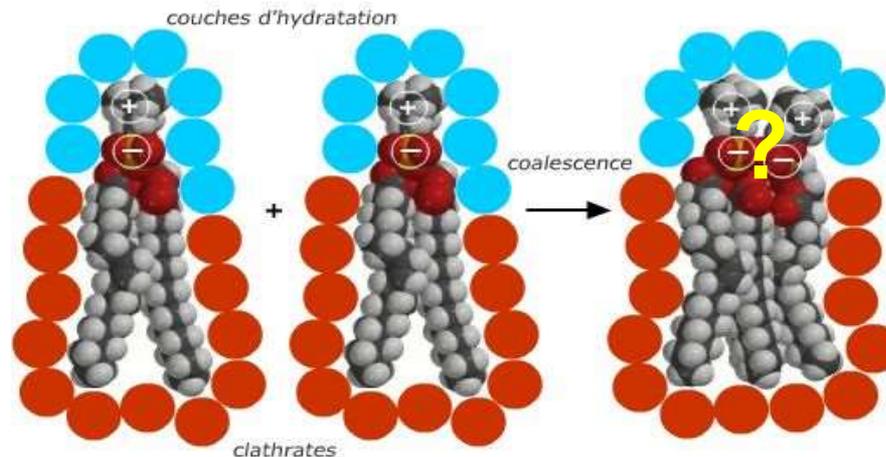
(b)

# Complémentarité entre molécules, notion d'affinité



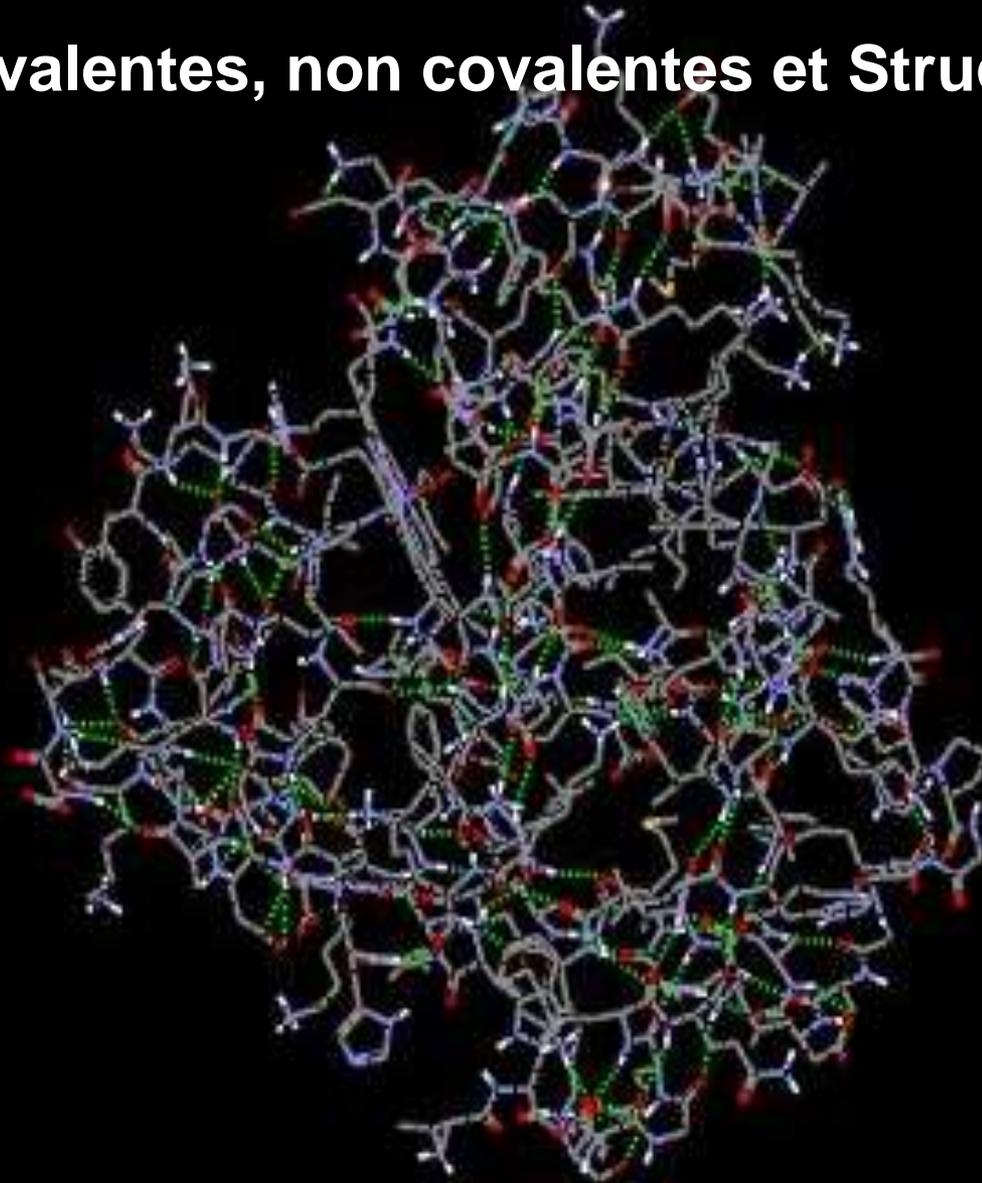
**FIGURE 2-10 La complémentarité moléculaire et la liaison des protéines par le biais de multiples interactions non covalentes.** Les formes, charges, polarité et hydrophobicité complémentaires de deux surfaces protéiques permettent de multiples interactions faibles dont l'ensemble produit une interaction forte et une liaison étroite. Les écarts par rapport à la complémentarité moléculaire affaiblissent fortement les liaisons, une biomolécule donnée ne peut généralement fixer qu'une ou qu'un nombre limité d'autres molécules. La complémentarité des deux molécules de protéines à gauche leur permet de s'associer plus étroitement que les deux protéines non complémentaires à droite.

**Interactions hydrophobes ??**



**Coalescence des phospholipides dans l'eau**

# Liaisons covalentes, non covalentes et Structure 3D



# UE-6

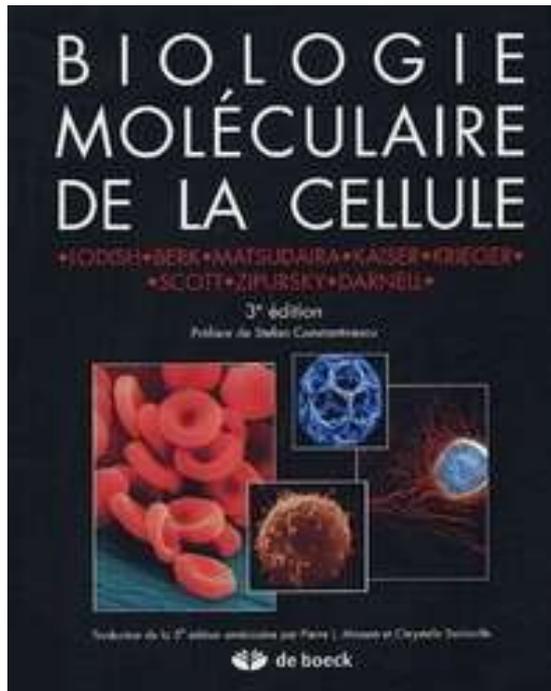
## Rappel de Biochimie

Réactions

Equilibre

Energie

Conformations



## Plan :

### Réaction, équilibre, Energie.

- L'équilibre chimique
- Constante de dissociation de complexe
- Thermodynamique, énergie libre d'une réaction chimique
- Energie libre standard  $\Delta G^\circ$

# L'équilibre chimique

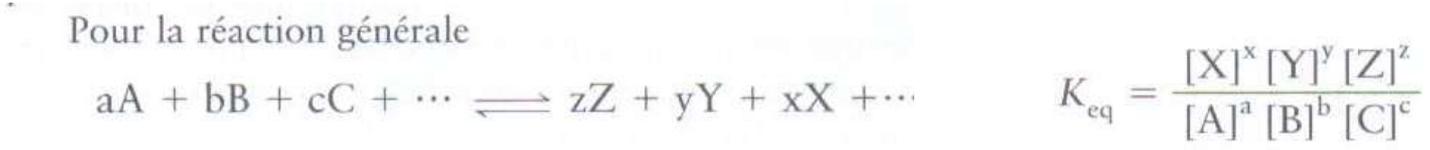


Au départ la vitesse de réaction est déterminée par [A] + [B] puis une partie du produit C participe à la réaction inverse.

A terme les vitesses de réactions directe et inverse deviennent égales (équilibre chimique).

On parle de constante d'équilibre Keq (indépendante de la vitesse de réaction) **Keq = [C] / [A] [B]**

La constante d'équilibre dépend de la nature des réactifs et des produits, de la température et de la pression. Dans les conditions physiques standard Keq est constante pour une réaction donnée qu'un catalyseur soit présent ou non.



## Les réactions chimiques dans les cellules sont en état stationnaire

Dans des conditions appropriées et au bout d'un temps suffisamment long, chaque réaction biochimique réalisée dans un tube à essai finit par atteindre un état d'équilibre. Dans les cellules cependant, de nombreuses réactions sont liées dans des voies métaboliques dans lesquelles le produit d'une réaction sert de réactif pour une autre réaction ou est exporté hors de la cellule. Dans cette situation plus complexe, lorsque la vitesse de formation d'une substance est égale à la vitesse de sa consommation, la concentration de la substance reste constante et le système de réactions liées pour produire et consommer cette substance est dit en **état stationnaire** (Figure 2-21). L'une des conséquences de ces réactions liées est qu'elles empêchent l'accumulation d'un excès d'intermédiaires et protègent les cellules des effets néfastes des intermédiaires susceptibles d'être toxiques à des concentrations élevées.

$$\text{Vitesse}_{\text{directe}} = k_{\text{dir}}[A]^a[B]^b[C]^c \quad K_{eq} = \frac{k_{\text{dir}}}{k_{\text{inv}}}$$

$$\text{Vitesse}_{\text{inverse}} = k_{\text{inv}}[X]^x[Y]^y[Z]^z$$

# Constante de dissociation de complexe

Le concept d'équilibre chimique s'applique aussi aux interactions intermoléculaires.

La constante de dissociation est la constante de réaction associée à la dissociation d'un composé chimique.



La constante de dissociation  $K_D$  est  
 $K_a = 1/K_d$

$$\frac{[R] \cdot [L]}{[RL]} = \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} = K_d$$

**kon** est la constante d'association et **koff** la constante de dissociation. [L] et [R] représentent la concentration d'hormone libre et la concentration de récepteurs libres. Dans le cas de haute affinité (kon forte et koff faible), la configuration dominante serait RL.

Les unités de  $K_d$  sont mol l<sup>-1</sup>, kon: M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>, koff: s<sup>-1</sup>.

*Kd* = concentration du ligand donnant une occupation de la moitié des récepteurs

on définit aussi le pKd comme étant  $pK_d = -\log(K_d)$ .

# Thermodynamique, énergie libre d'une réaction chimique (l'énergie libre de Gibbs )

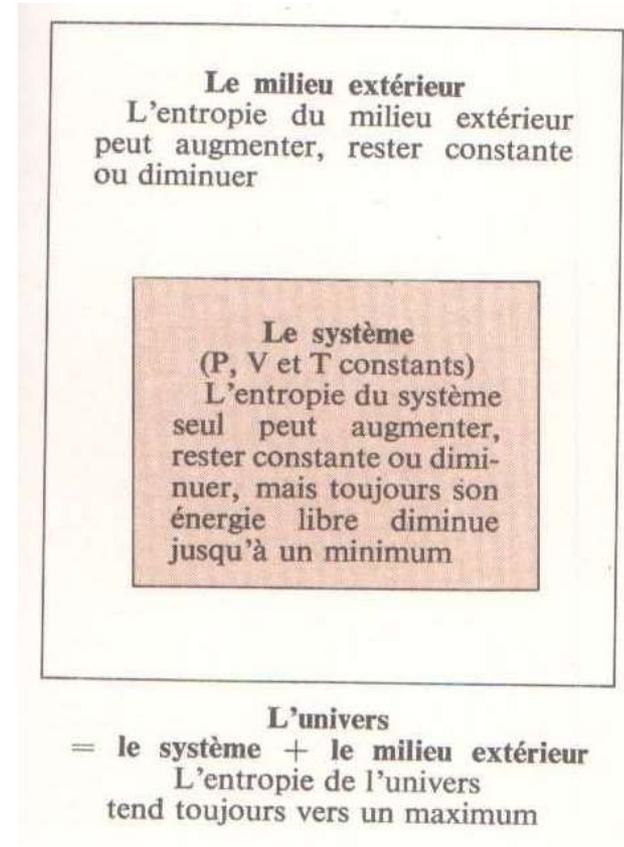
Premier principe : **conservation de l'énergie donc transformation.**

Deuxième principe : **le système évolue vers une augmentation de l'entropie.**

Pour comprendre l'évolution d'un système (direction, position d'équilibre des réactions chimiques), il faut connaître la variation d'énergie libre (énergie capable de fournir un travail).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Energie libre ou énergie de Gibbs =  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  = variation enthalpie,  $\Delta S$  = variation d'entropie et T la température absolue.  $\Delta H$  et  $\Delta G$  en Cal ou J,  $\Delta S$  en calorie degré<sup>-1</sup> ou joule degré<sup>-1</sup>, T en degré kelvin.



# Thermodynamique, énergie libre d'une réaction chimique

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

La variation d'énergie libre détermine le sens de la réaction.  
Tous les systèmes évoluent dans le sens d'une diminution de leur énergie libre.

Réactifs → Produits

$$\Delta G = G_{\text{produits}} - G_{\text{réactifs}}$$

La relation entre  $\Delta G$  et le sens de n'importe quelle réaction chimique peut être résumée par trois affirmations :

- Si  $\Delta G$  est négatif, la réaction directe (comme écrit de gauche à droite) aura tendance à se produire spontanément.
- Si  $\Delta G$  est positif, la réaction inverse (écrite de droite à gauche) sera privilégiée.
- Si  $\Delta G$  est nul, les deux réactions se dérouleront à des vitesses égales : la réaction globale sera à l'équilibre.

# Thermodynamique, énergie libre d'une réaction chimique

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

La variation d'énergie libre détermine le sens de la réaction.

Tous les systèmes évoluent dans le sens d'une diminution de leur énergie libre.

Réactifs → Produits

Dans une réaction **exothermique**, les produits contiennent moins d'énergie de liaison que les réactifs, l'énergie libérée est généralement convertie en chaleur (l'énergie du mouvement moléculaire) et  $\Delta H$  est négatif. Dans une réaction **endothermique**, les produits contiennent davantage d'énergie de liaison que les réactifs, de la chaleur est absorbée et  $\Delta H$  est positif. Les effets combinés des variations d'enthalpie et d'entropie déterminent si le  $\Delta G$  d'une réaction est positif ou négatif. Une réaction exothermique ( $\Delta H < 0$ ) dans laquelle l'entropie augmente ( $\Delta S > 0$ ) se produit spontanément ( $\Delta G < 0$ ). Une réaction endothermique ( $\Delta H > 0$ ) se produira spontanément si  $\Delta S$  augmente suffisamment pour que le terme  $T \Delta S$  puisse dépasser le  $\Delta H$  positif.

# Energie libre de Gibbs STANDARD

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

La mesure de l'enthalpie et de l'énergie libre de Gibbs d'un système nécessite que l'on définisse un état standard ou état de référence. Cet état est l'état dans lequel un élément ou un composé est le plus stable à la température et à la pression ordinaire.

**L'énergie libre de Gibbs d'un système dans son état standard est désignée par le sigle :  $\Delta G^\circ$ .**

Pour les chimistes, les conditions de l'état standard d'un système sont :

une pression de 1 atmosphère ;

une température de 25°C, soit 298 degrés Kelvin ;

une concentration des solutés de 1 M ;

en conséquence: pH = 0 (puisque : pH = - log [H+] et [H+] = 1 M).

Pour les biochimistes, les conditions sont différentes puisque dans la cellule toutes les réactions ont lieu en milieu aqueux très dilué à pH 7.

Les conditions standard pour les biochimistes sont donc :

un pH de 7 et donc une concentration [H+] de  $10^{-7}$  M ;

une concentration de l'eau qui est considérée comme constante et dont le terme n'apparaît pas dans l'expression des constantes d'équilibre.

L'énergie libre de Gibbs STANDARD d'un système biologique est désignée par le sigle :  $\Delta G^\circ$ .

# Energie libre standard $\Delta G^\circ$

Relation :  $\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln$  (rapport concentrations initiales)

A une température donnée, l'énergie libre de Gibbs d'un composé A est reliée à son énergie libre de Gibbs standard par la relation:

$$G = G^\circ + RT \ln [A] \quad (R = 8,31 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1})$$

Pour une réaction :



la variation d'énergie libre de Gibbs est la somme de celles des produits moins la somme de celles des réactants, soit:

$$\Delta G = (G_C + G_D) - (G_A + G_B)$$

$$\Delta G = (G_C^\circ + G_D^\circ - G_A^\circ - G_B^\circ) + RT \ln [C] [D] / [A] [B]$$

que l'on écrit:

$$\Delta G = \Delta G^\circ_{\text{réaction}} + RT \ln [C] [D] / [A] [B]$$

Quand la réaction a atteint l'équilibre, le rapport des produits des concentrations n'est autre que la constante d'équilibre qui s'écrit:

$$K_{\text{éq}} = [C]_{\text{éq}} [D]_{\text{éq}} / [A]_{\text{éq}} [B]_{\text{éq}}$$

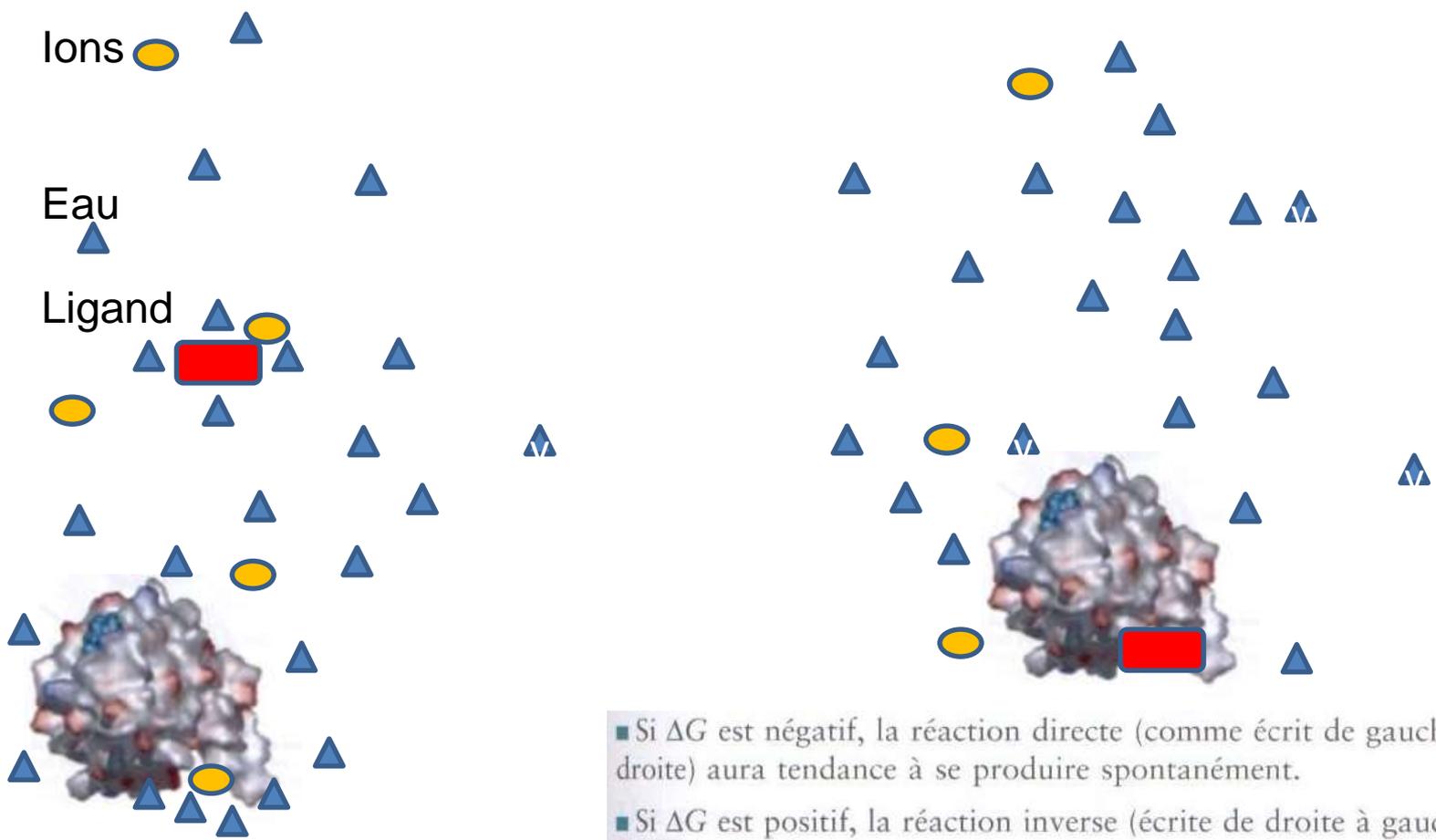
A l'équilibre les vitesses des réactions directe et réverse sont égales et la variation d'énergie libre globale ( $\Delta G$ ) est nulle.

On a alors :

$$\Delta G^\circ_{\text{réaction}} = - RT \ln K_{\text{éq}}$$

Remarque : une réaction à l'équilibre ne signifie pas que les concentrations sont égales.

# Enthalpie, entropie. Interactions et types de ligands



- Si  $\Delta G$  est négatif, la réaction directe (comme écrit de gauche à droite) aura tendance à se produire spontanément.
- Si  $\Delta G$  est positif, la réaction inverse (écrite de droite à gauche) sera privilégiée.
- Si  $\Delta G$  est nul, les deux réactions se dérouleront à des vitesses égales : la réaction globale sera à l'équilibre.

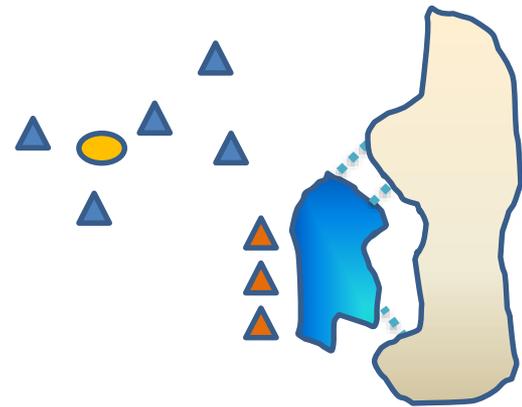
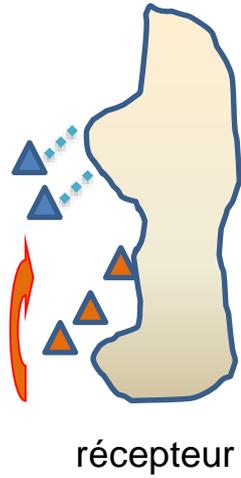
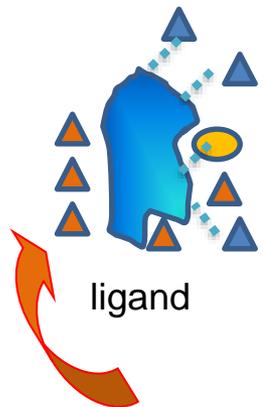
# Association ligand macromolécule



$$K_A = 1/K_D = [RL] / [R][L]$$

-  Ions
-  eau

Modifications entropiques  
Modifications enthalpiques



Delta Entropie conformationnelle  
Delta effet hydrophobe  
Delta Interactions polaires (hydrogène, ionique) avec le solvant et au niveau du complexe

$$K_{\text{bind}} = \frac{k_{\text{on}}}{k_{\text{off}}} = \frac{[RL]}{[R][L]}$$

$$\Delta G_{\text{bind}} = -RT \ln K_{\text{bind}}$$

# Désolvatation, enthalpie, entropie.

## Variation de l'énergie libre au cours de la reconnaissance

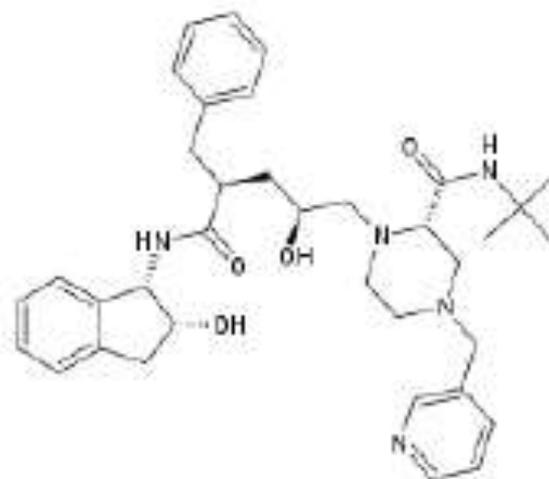
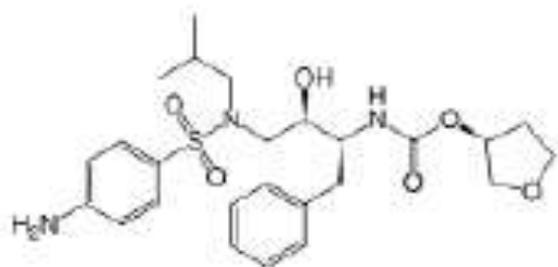
Avant la formation du complexe, le ligand et le récepteur interagissent avec le solvant (eau, ions), voire avec d'autres macromolécules. Lors de la formation du complexe, les molécules du solvant quittent l'interface de contact (site de liaison). La désolvatation des parties chargées et polaires est très défavorable d'un point de vue énergétique.

Cette pénalité de désolvatation est généralement compensée par les interactions coulombiennes et/ou par les liaisons hydrogène qui se forment dans le complexe ligand-récepteur ( $\Delta H < 0$  favorise l'interaction).

Les molécules du solvant qui ne sont plus en interaction avec le ligand ou le récepteur conduisent à un gain d'entropie ( $\Delta S > 0$  favorable à la formation du complexe. **L'effet hydrophobe** est un terme majoritairement stabilisant pour la formation des complexes).

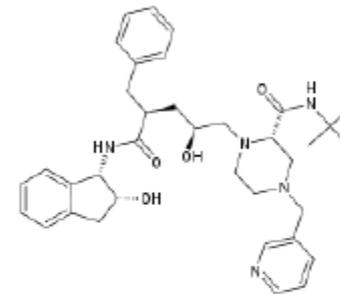
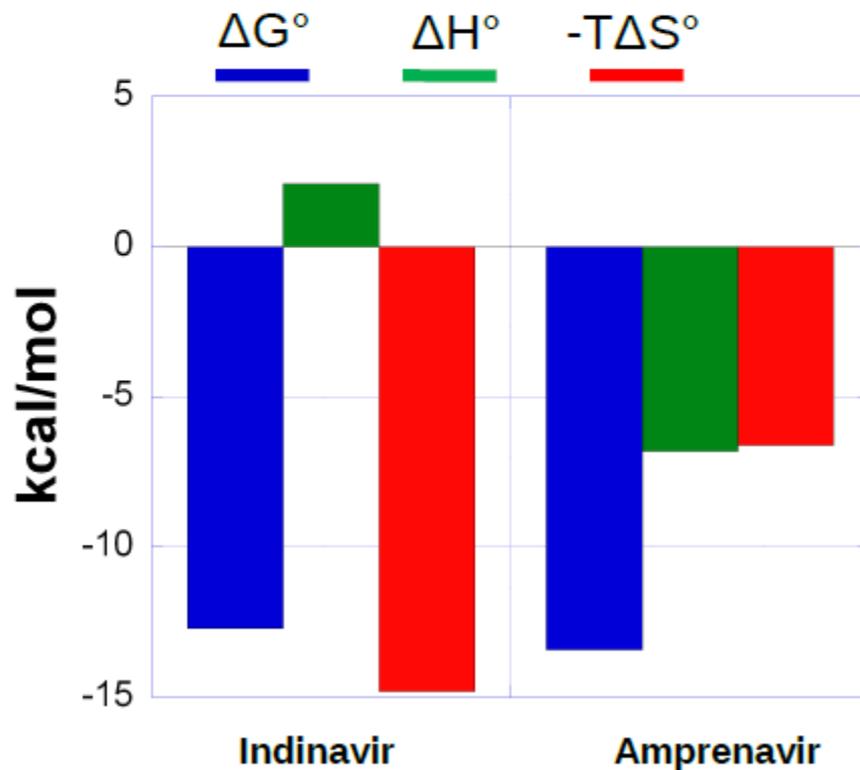
Il y a aussi des pertes d'entropie translationnelle, rotationnelle voire vibrationnelle lors de la formation du complexe associées à une diminution de l'entropie conformationnelle.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

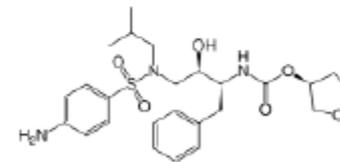


# Aspects thermodynamiques

exemple : inhibiteurs de la protéase du VIH 1

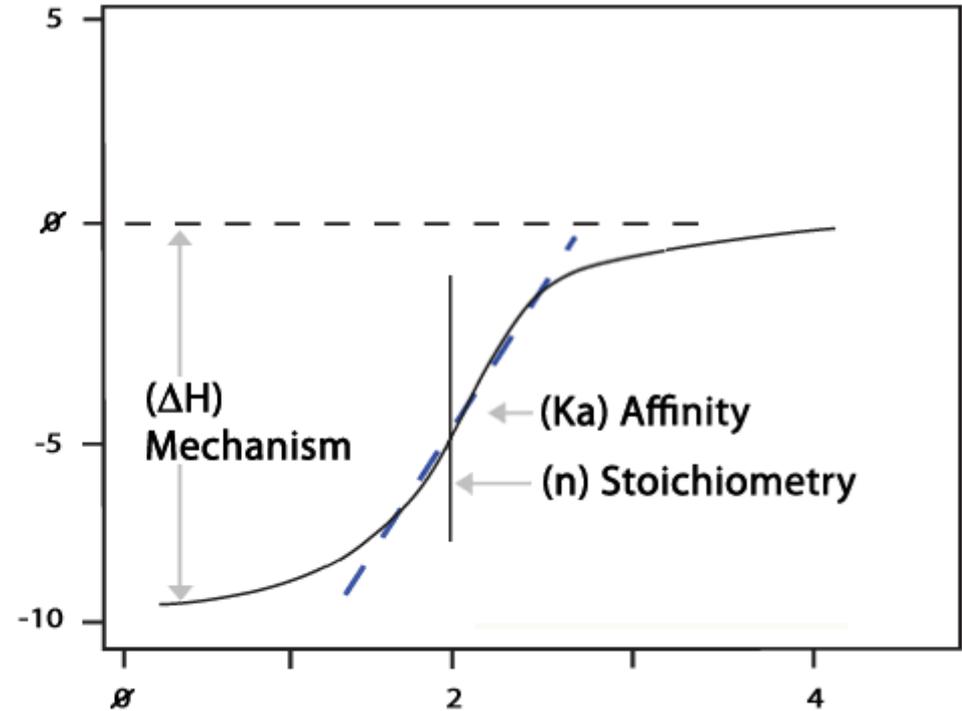
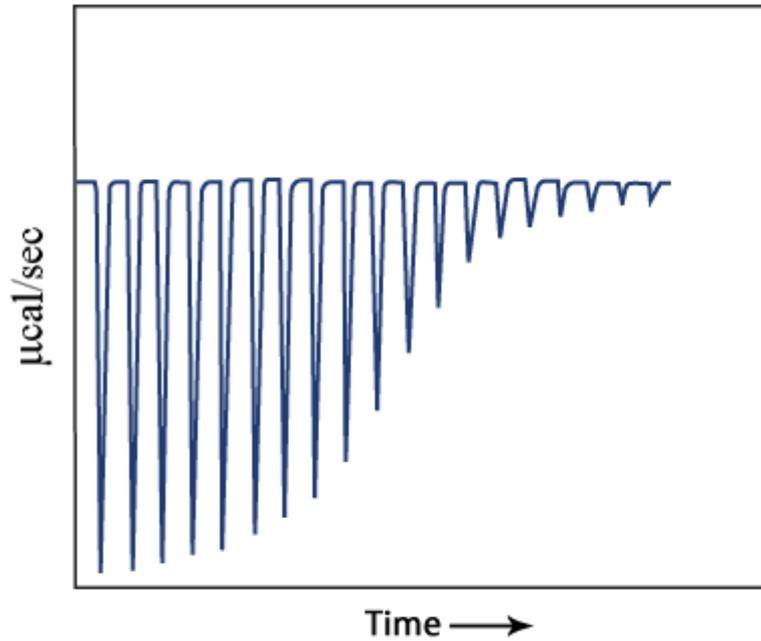


Indinavir: entropie



Amprenavir: enthalpie et entropie

# Isothermal Titration Calorimetry



# Sens de la réaction, vitesse de la réaction

## Deux choses différentes

Le  $\Delta G$  d'une réaction est indépendant de la vitesse de réaction.

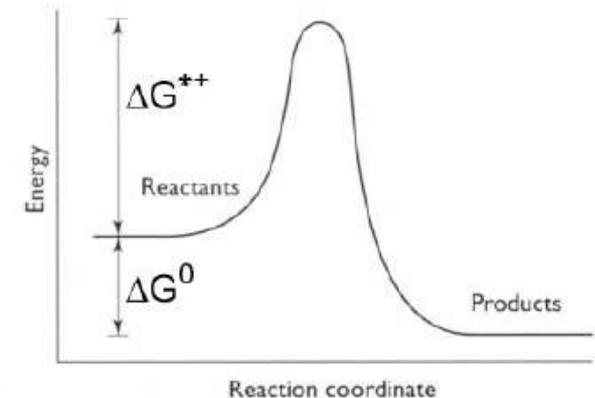
Notion d'enzymes qui accélèrent la formation du produit sans modifier la valeur de  $\Delta G$ .

Energie libre d'activation.

### Reaction kinetics

Equilibrium thermodynamics does not provide any information on rates of chemical changes!

Energy profile for a generic chemical reaction:



Gibbs free energy ( $\Delta G^0$ ) determines ratio of reactants/products (thermodynamic properties), activation energy ( $\Delta G^{++}$ ) determines rates (kinetics)

(dynamite versus nitroglycerin)

Figure from: Haynie, Biological Thermodynamics