

Architecture, fonctions organiques et MM

Les acquis (Chimie structurale)



revue : groupement chimiques
(alcane, groupements fonctionnels en biologie)
dans les molécules d'intérêts biologiques
(protéines, glucides, lipides)

"filtre" de la modélisation moléculaire :
rôle des différents groupements dans
l'architecture et les fonctions des acides aminés.
Échelle des énergies
(fondement de la modélisation moléculaire).

difficultés spécifiques MM

Objectifs: bien connaître les acteurs moléculaires,
corrélations géométries - propriétés fonctionnelles
expliquer les mécanismes biologiques via les interactions

Architecture et Fonctions organiques

I. Les alcanes et dérivés (pour leur rôle architectural)

Famille de base en chimie organique (aussi la plus simple à modéliser) :

molécules constituées uniquement de chaînes carbonées saturées (atomes C et H, liaisons covalentes simples hybridation sp^3)

leurs rôles : former la charpente de molécules bien plus complexes:

- en formant des molécules linéaires

 - branchées

 - mono- ou multi-cycliques,

- en acceptant quelques substitutions (hétéroatomes, O, N, S, hybridation souvent sp^3) avec faibles perturbations des géométries (conformations)

Définition: hydrocarbures saturés (pas de liaisons multiples) représentés par la formule RH , (où R est un groupe alkyle)

Architecture et Fonctions organiques

I. Les alcanes (suite)

Regroupement en quatre grandes classes. (Rôle architectural diversifié)

- les alcanes non branchés formant des chaînes **linéaires**
formule générale C_nH_{2n+2} (aussi appelés n-alcanes)
architectures linéaires mais assez peu rigides *
- les alcanes branchés ou **ramifiés**
formule générale C_nH_{2n+2}
architectures plus rigides et compactes
- les alcanes cycliques, ou **cycloalcanes** (ou dérivés)
formule générale C_nH_{2n}
architectures locales rigides
(ex: dérivés hétérocycles des glucides)
- les alcanes complexes possédant **plusieurs cycles**
architectures très rigides (ex: dérivés stéroïdes)

Architecture et Fonctions organiques

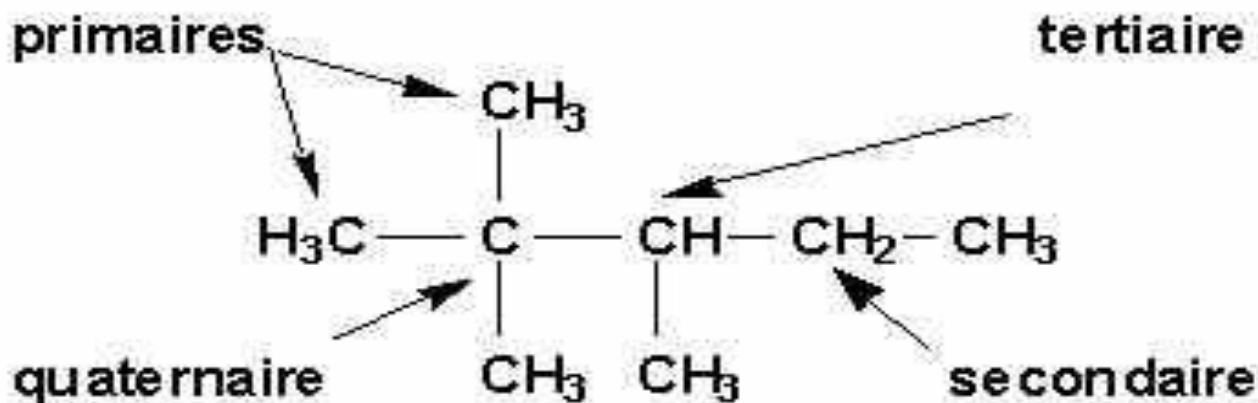
I. Les alcanes (suite)

Dès que le nombre d'atome de carbones augmente, le nombre de combinaisons devient vite énorme !!

Important : distinction des types d'atomes de carbone :

primaire,
secondaire,
tertiaire,
quaternaire

selon le nombre d'atomes de carbone voisins:



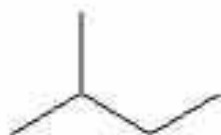
Architecture et Fonctions organiques

I.1. Propriétés **physiques** et chimiques des alcanes

A masse moléculaire égale, les isomères qui possèdent la structure la plus ramifiée possèdent le point d'ébullition le plus bas:



35°C



25°C



9°C

Pourquoi?

interactions de **Van der Waals** (attractives)
forces de London (dispersives).

Plus une molécule est linéaire, plus elle a la possibilité d'interagir avec ses voisins (interpénétrations)

Au contraire, plus la molécule est compacte (donc ramifiée), moins elle aura de contacts avec ses voisins.

Température d'ébullition basse : capacité à se dissocier de ses voisins

Architecture et Fonctions organiques

I.1. Propriétés physiques et chimiques des alcanes

Certaines propriétés chimiques peuvent se déduire de leurs constitutions :

Corps stables :

Les liaisons C—C et C—H étant respectivement non et très peu polarisées, leurs ruptures sont extrêmement difficiles.

énergies de rupture de liaison ($D_{C-C} = 350 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $D_{C-H} = 400 \text{ kJ.mol}^{-1}$)

Très grande stabilité chimique donc très peu réactifs

(uniquement en conditions radicalaires, haute température ou photochimie)

⇒

Pas d'attaques par les acides forts, ni par les oxydants forts ni par les réducteurs forts ⇒

le rôle structural des chaînes carbonées

Absence de réactivité : c'est l'ossature des molécules plus complexes, donc nécessité de groupements fonctionnels pour les réactions organiques.

Architecture et Fonctions organiques

I.2. Propriétés physiques et chimiques des alcanes (suite)

Premières notions énergétiques nécessaires à la MM

Les énergies de dissociation des liaisons (~ 80 à $100 \text{ kcal.mol}^{-1}$), même si elles ne peuvent pas être prises en compte par la mécanique moléculaire, serviront de référence aux énergies accessibles par modélisation.

(**élongation**, déformation angulaire, déformation dièdre + termes spécifiques,...)

Combustion très exothermique (combustibles et carburants).

(**rupture des liaisons covalentes**)

Cette propriété est la **conséquence de la stabilité**.

A l'état naturel, les alcanes existent en grande quantité dans les **gisements naturels de gaz et de pétrole** (lente fossilisation des divers organismes préhistoriques enfouis)

Architecture et Fonctions organiques

I.3. Analyse conformationnelle des alcanes non cycliques (linéaire ou ramifiée)

carbones saturés :

hybridation $sp^3 \Rightarrow$

orientation spatiale de type tétraèdre \Rightarrow

angle de valence : 109,47

Se rappeler des différents cas d'isoméries (de constitution)

Différentes propagations des chaînes carbonées (ramifiées ou non) conduisant à des configurations (différences de connectivité)

donc aussi de conformations (cf. après)

Mais attention aux différences entre représentations 2D et 3D

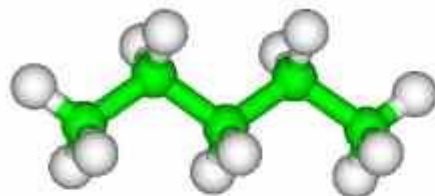
Architecture et Fonctions organiques

I.3. Analyse conformationnelle des alcanes non cycliques (suite)

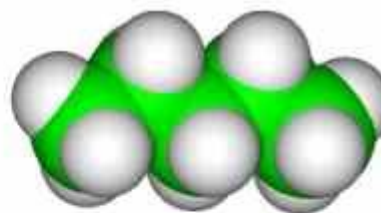
Différence configuration / conformation

Représentation plane la plus commode en 2D est sous forme de "zig-zag" pour les formes linéaires (plutôt une représentation topologique)

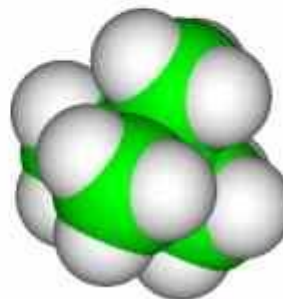
mais les **variations conformationnelles** très nombreuses (non mentionnées ici)
Tenir compte des encombrements stériques qui limitent considérablement les possibilités conformationnelles (notamment pour les formes ramifiées).



pentane linéaire



iso-pentane



Architecture et Fonctions organiques

I.3. Analyse conformationnelle des alcanes non cycliques (suite)

Les liaisons covalentes sont saturées \Rightarrow

'liberté' rotationnelle autour de la liaison simple C-C possible à température ambiante.

Cette liberté se matérialise par des variations d'angles dièdres

(3^{ème} paramètre interne) autour des liaisons C-C



naissance de l'analyse conformationnelle

Derek H. R. Barton (1918-1998)

Odd Hassel (1897-1981)



prix Nobel de Chimie en 1969

"for their contributions to the development of the concept of conformation and its application in chemistry"

*Vladimir Prelog (1906-1998)

**John Warcup Cornforth (1917-)



prix Nobel de Chimie en 1975

**"for his research into the stereochemistry of organic molecules and reactions"*

*** "for his work on the stereochemistry of enzyme-catalyzed reactions"*

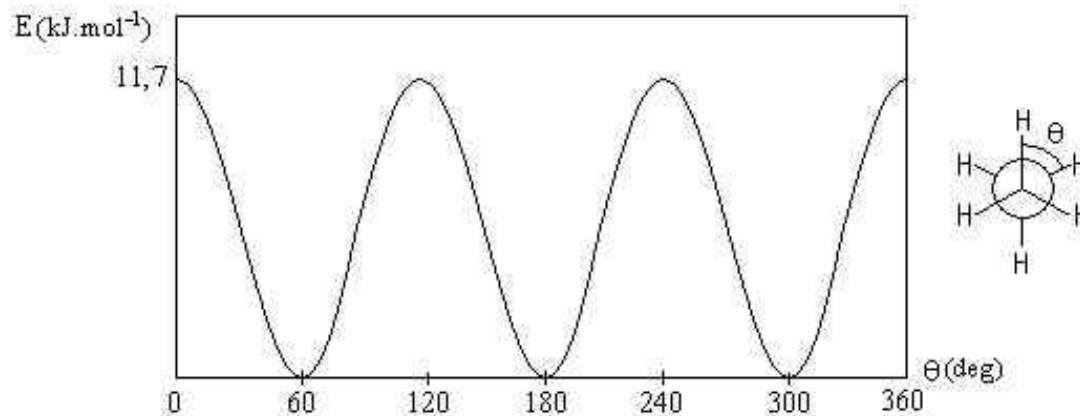
Architecture et Fonctions organiques

I.3. Analyse conformationnelle des alcanes non cycliques (suite)

Ces variations rotationnelles ne sont pas libres et ont donc un **coût énergétique**.

Barrières de rotation de l'éthane CH₃ - CH₃

Courbes de variations énergétiques de l'éthane en fonction de l'**angle dièdre** central C-C avec n'importe quel hydrogène de référence aux extrémités.



$$E(\theta) = k.V_0.(1+3\cos\theta) \quad \text{avec } k = 0,5 \text{ et } V_0 = 11,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

barrière énergétique de rotation ($\sim 3 \text{ kcal.mol}^{-1}$) sans commune mesure avec celles de rupture de liaisons (environ 30 fois plus importante).

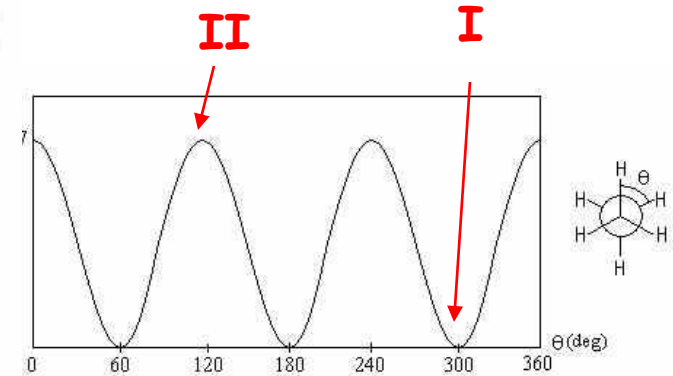
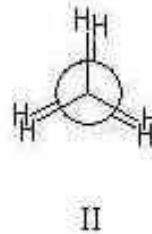
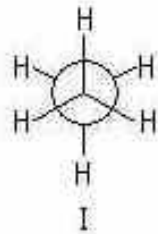
Architecture et Fonctions organiques

I.3. Analyse conformationnelle Barrières de rotation de l'éthane (suite)

Deux états particuliers: conformations décalées et éclipsées (selon projection Newman) et énergétiquement différents

conformation décalée (I)

conformation éclipsée (II)



Mais attention,

Explication géométrique mais... aussi une **explication quantique**
(interactions entre orbitales frontières)

Architecture et Fonctions organiques

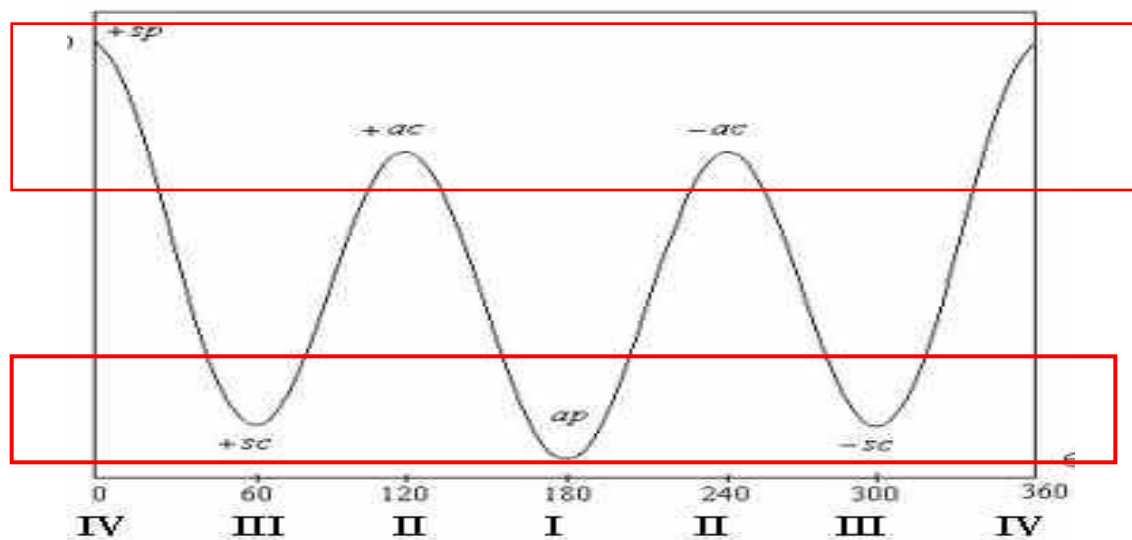
I.3. Analyse conformationnelle des alcanes non cycliques (suite)

Barrières de rotation du n-butane $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

n-butane (linéaire) \equiv un éthane avec un groupement méthyle à chaque extrémité.

variations énergétiques en fonction de l'angle dièdre central C-C avec pour référence aux extrémités, les groupements méthyles:

présence simultanée de CH_3 et H \Rightarrow la courbe perd sa symétrie initiale



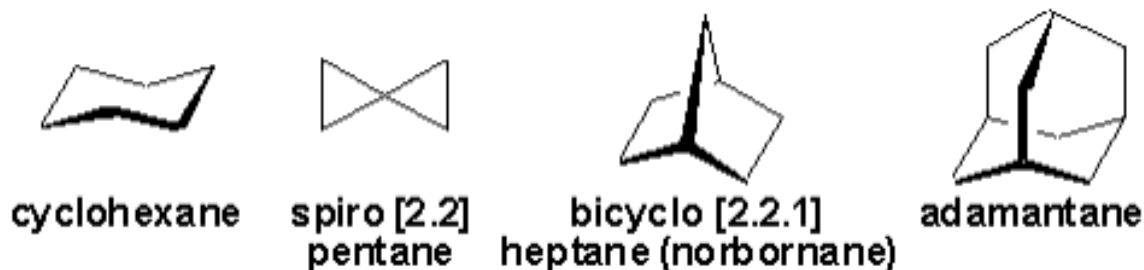
Architecture et Fonctions organiques

I.4. Alcanes cycliques

Cycloalcanes : alcanes dont une des chaînes est refermée sur elle-même pour former un cycle.

la cyclisation est un élément de stabilité (lorsqu'il n'y a pas trop de tensions de cycles)

Très grande diversité de motifs...



Nombre minimal d'atomes de carbone nécessaires pour former un cycle: trois
(mais très grande tension)

Pas de limites supérieures

Les cycloalcanes possèdent la même formule brute que les alcènes: C_nH_{2n}

Caractères physiques comparables aux hydrocarbures acycliques.

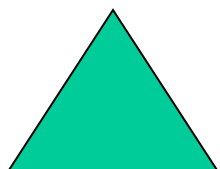
Chaleurs de formation des premiers cycles extrêmement importantes à cause de la formation de cycles et des tensions présentes.

Architecture et Fonctions organiques

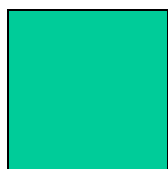
I.4. Structure des cycloalcanes (suite)

passage topologie vers 3D

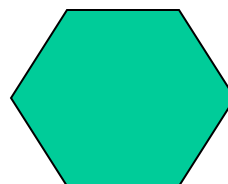
Valeurs angulaires dans les représentations planes \neq valeur théorique (109.47)



,



trop petites,



trop grande



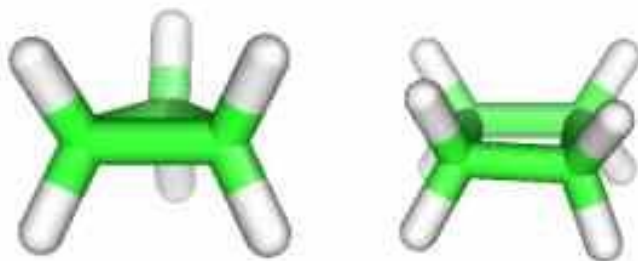
dans les molécules réelles:

"adaptations" pour se rapprocher de la valeur théorique en "sortant" du plan

Architecture et Fonctions organiques

I.4. Structure des cycloalcanes. Adaptation 2D → 3D (suite)

Petits cycles (C3 et C4): pas d'adaptation possible
(absence de liberté conformationnelle pour raisons de symétrie) →
valeurs angulaires très faibles donc **très fortes tensions dans ces cycles.**



(la combustion des cycles libère beaucoup plus de chaleur que leurs équivalents linéaires)

Cyclopentane (C5): **pas besoin d'adaptations** (faibles déformations hors du plan, surtout pour adapter les encombrements des H)

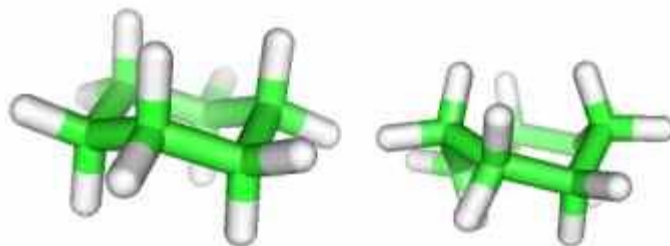


Architecture et Fonctions organiques

I.4 Structure des cycloalcanes.

Adaptation 2D → 3D (suite)

Cycles courants (C6, C7): adaptation pour des structures non planes mais avec une certaine symétrie.



Cycles moyens (C8 à C12): adaptation: structures non planes et sans symétries (tensions de cycles très faibles)

Grands cycles (C13 et au-delà): molécules flexibles et sans symétries (plus de tension de cycles)

Architecture et Fonctions organiques

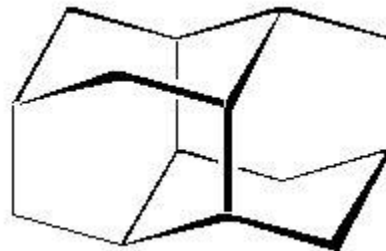
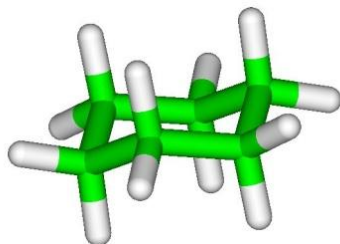
I.4. Structure des cycloalcanes (suite)

Cas particulier du cyclohexane

Dans la forme dite '**chaise**', les carbones ont l'hybridation sp^3 "parfaite" avec des angles de 109.47° .

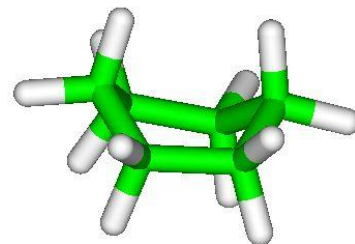
motif donc très stable \Rightarrow à la base de nombreuses molécules organiques et de réseaux cristallins inorganiques, comme le diamantane et le diamant.

(\Rightarrow dureté de ce matériau).



Autre forme (moins stable) respectant l'angle de 109.47° mais qui ne permet pas la propagation sur le réseau diamant: la forme **bateau**

Infinité de formes flexibles (**twist**) respectant l'angle de 109.47° (encore moins stables par contacts stériques)



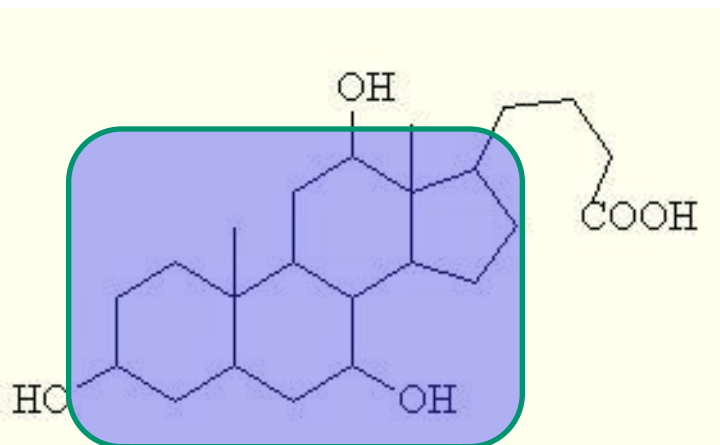
Architecture et Fonctions organiques

I.4.3. Structures polycycliques

Peu de polycyclanes naturels saturés, par contre, beaucoup de composés cycliques possédant des fonctions (latérales) alcène, alcool ou cétone parmi les composés naturels.

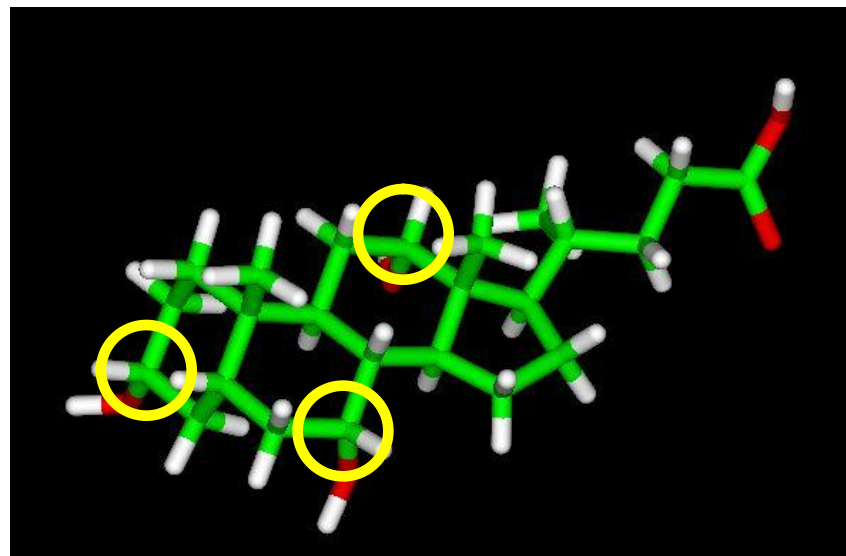
→ les **structures polycycliques** sont des "charpentes" supportant plusieurs fonctions organiques.

Exemple de l'acide cholique précurseur des stéroïdes



acide cholique (précurseur des stéroïdes)

Δ nombreux carbones chiraux !



Architecture et Fonctions organiques

I.4.4. Hétérocycles

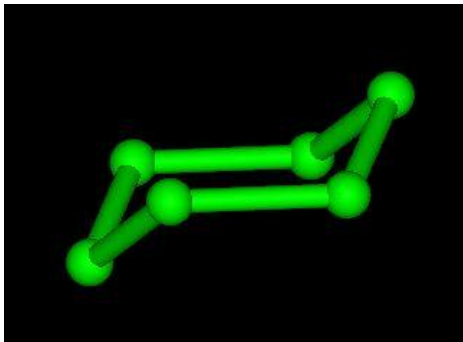
hétéroatome: atome non H et non C (ex: O, N, S,...)

hétérocycle : molécule de structure cyclique comportant un ou plusieurs hétéroatomes.

Obtention: '**Substitution**' entre C et O ou N car **même hybridation sp^3** (tétraédrique)
différence: nombre de liaisons autour de ces atomes (4, 3 et 2 pour C, N et O)
→ directions manquantes occupées par des **paires de doublets libres**.

Différences d'électronégativité (entre O, N et C) : polarisation des liaisons C-O et C-N
→ variation faible des longueurs de liaison (pas de perturbation des formes de cycles).

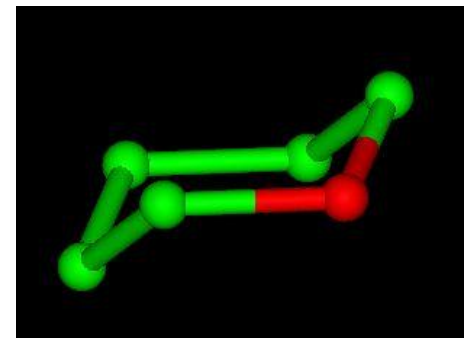
Exemple du cyclohexane dont un des carbones est remplacé par un oxygène
→ cycle de base de la chimie des glucides



cycle pyranose



substitution: C par O



Architecture et Fonctions organiques

I.4.4. Hétérocycles (suite)

Rappel

Electronégativité: aptitude d'un atome à attirer des électrons
(concept introduit par Berzélius en 1835 pour quantifier le phénomène)

Plus un atome sera électronégatif, plus il pourra attirer des électrons.

Valeur **sans dimension** et plusieurs échelles d'électronégativité.

Electronégativité pour quelques types atomiques :
échelle de Pauling (la plus répandue).

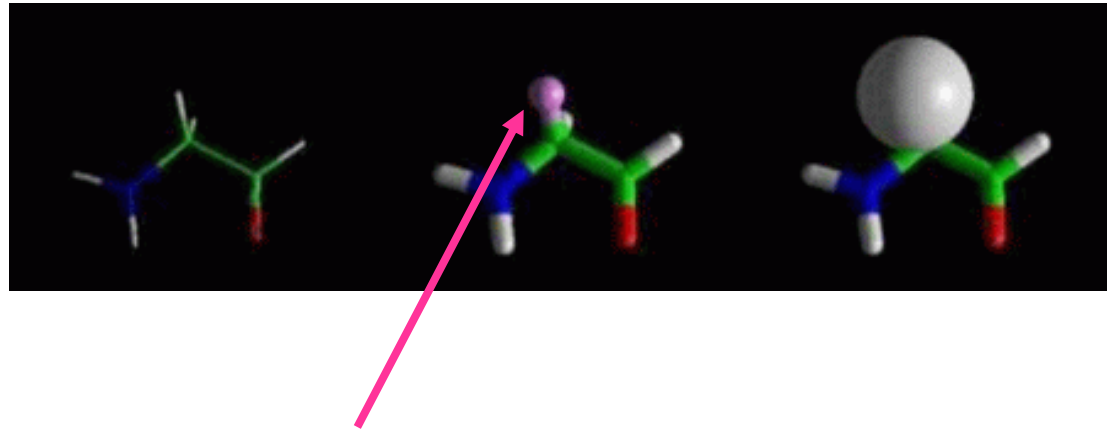
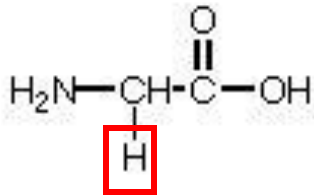
H	C	S	N	O	F
2.1	2.5	2.5	3.0	3.5	4.0

Architecture et Fonctions organiques

I.5 Groupements alkyles dans les acides aminés

Le plus simple des AA: **Glycine** (Gly, G), formule : $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$.

A/ bien sûr, pas de groupement alkyle mais de point de départ pour les comparaisons d'architectures et de fonctions des acides aminés (AA).



B/ cependant, 2 alternatives de branchement sur le carbone α mais les AA naturels ont toujours une configuration **S** dès qu'il y a un substituant (en remplacement de l'hydrogène violet) qui constitue la **chaîne latérale** des AA.

Architecture et Fonctions organiques

I.5. Groupements alkyles dans les acides aminés (suite)

Deux cas distincts:

- a/ \exists uniquement groupements alkyles dans la chaîne latérale des AA
- b/ groupements alkyles + autres fonctions dans la chaîne latérale des AA

"Utilité " en modélisation ?

a/créer uniquement des **encombrements spécifiques** car liaisons C-C et C-H non polarisées et chaînes latérales hydrophobes

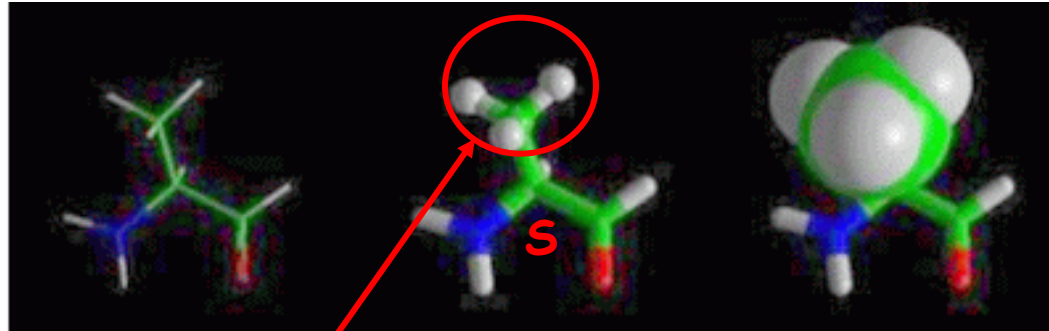
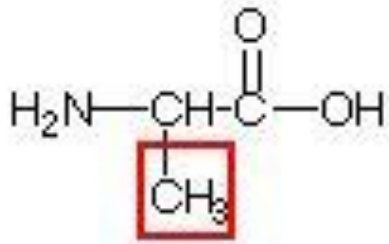
b/ (cf. plus loin)

Architecture et Fonctions organiques

I.5 Groupements alkyles dans les acides aminés (suite)

(a/ uniquement groupements alkyles dans la chaîne latérale des AA)

Alanine (Ala, A): un seul substituant carboné C1 (méthyle) (par rapport à Gly).
(chaîne latérale hydrophobe)



Différence d'encombrement par rapport à Gly. Mais encombrement encore très faible par rapport à la taille moyenne des autres chaînes latérales d'AA.

NB. Ala (comme Gly) souvent choisis dans les expériences de mutagenèses dirigées (donc aussi dans les manipulations *in silico* de modélisation) à cause de leur petite taille pour confirmer ou infirmer des hypothèses d'encombrements stériques avec une optique de libération de volume ou de passage (cf. problèmes d'accessibilité).

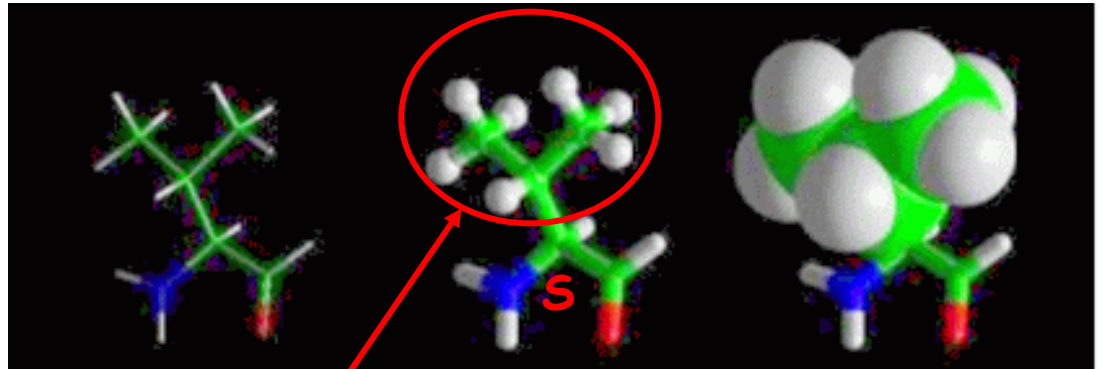
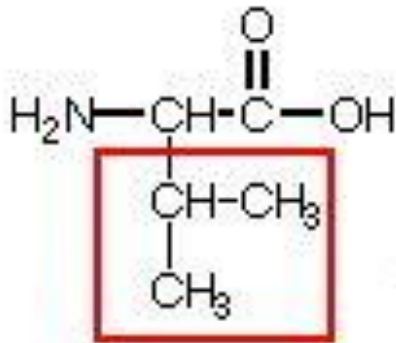
Architecture et Fonctions organiques

I.5 Groupements alkyles dans les acides aminés (suite)

(a/ uniquement groupements alkyles dans la chaîne latérale des AA)

Autres AA: pas de chaînes linéaires de carbones mais des ramifications conduisant à des occupations "compactes" et spécifiques.

Valine (Val, V) : taille juste supérieure pour la chaîne latérale avec 3 carbones (une ramification sur le carbone β).



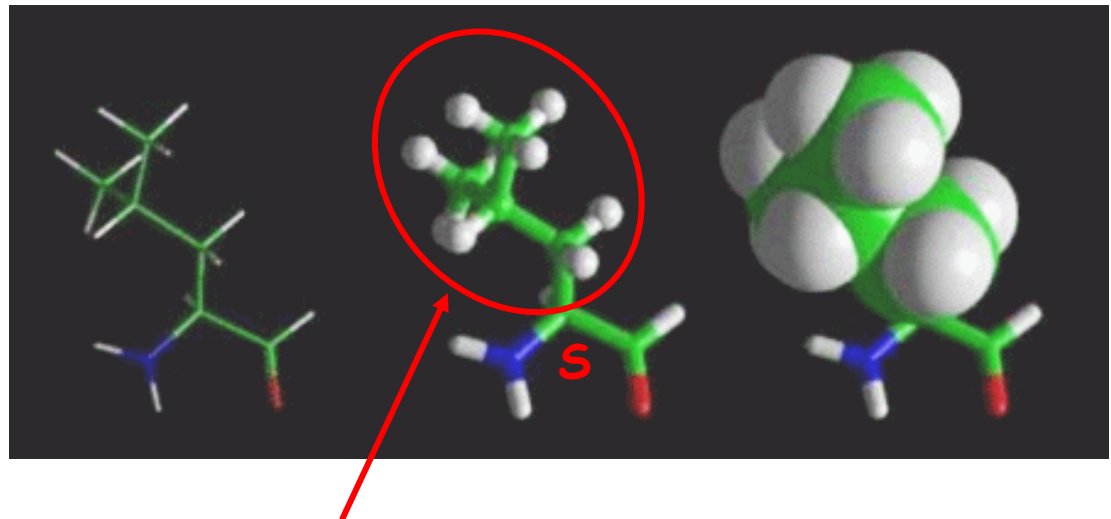
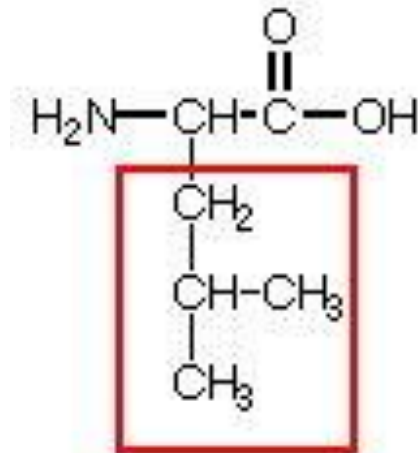
Encombrement bien plus important que Ala
pourquoi une asymétrie de volume? (mais sans carbone asymétrique)

Architecture et Fonctions organiques

I.5 Groupements alkyles dans les acides aminés (suite)

(a/ uniquement groupements alkyles dans la chaîne latérale des AA)

Leucine (Leu, L): chaîne latérale encore plus longue avec 4 carbones (avec une ramification portée par le carbone γ)



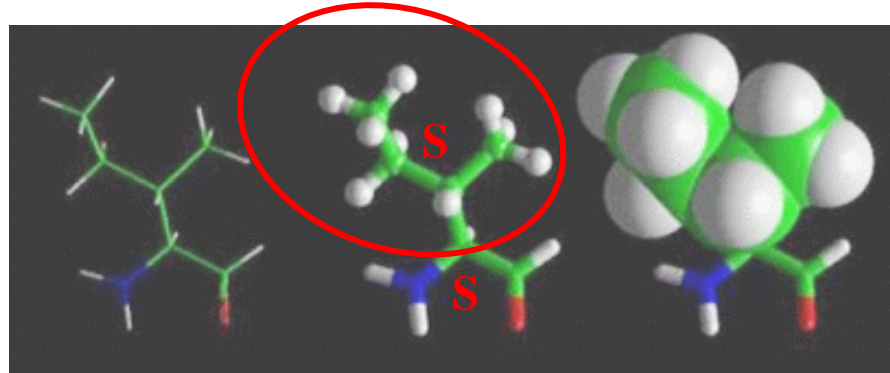
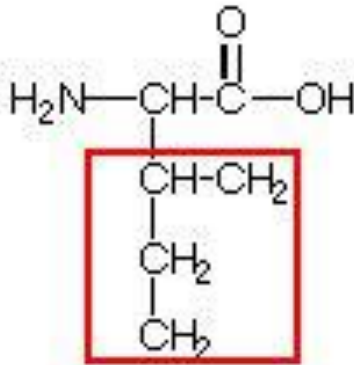
Encombrement plus important que Val, plutôt en longueur mais toujours asymétrique (pourquoi?) (aucun carbone asymétrique)

Architecture et Fonctions organiques

I.5 Groupements alkyles dans les acides aminés (suite)

(a/ uniquement groupements alkyles dans la chaîne latérale des AA)

Isoleucine (Ile, I) présente aussi 4 carbones, assez semblable à Leu (mais avec une ramification portée par le carbone β).



Encombrement proche de Leu, mais plus arborescente et compacte (ramification en β).

Val, Leu et Ile, par leurs encombrements stériques au niveau des chaînes latérales, sont souvent utilisés pour justifier des hypothèses d'encombrements stériques mais cette fois dans l'optique d'un remplissage volumique ou d'une obturation de passage.

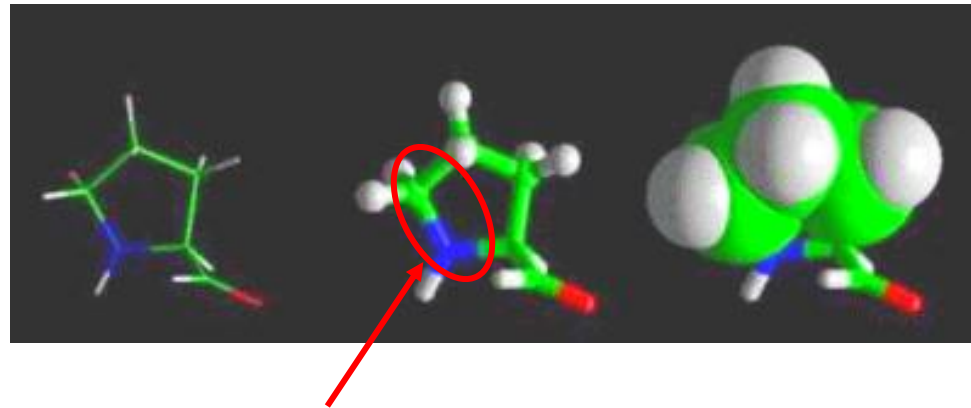
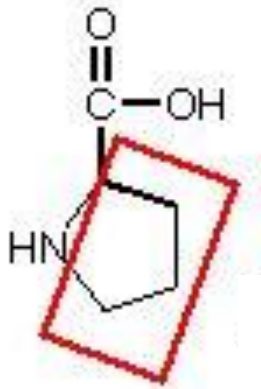
Attention: carbone β asymétrique (chiralité S)

Architecture et Fonctions organiques

I.5 Groupements alkyles dans les acides aminés (suite)

(a/ uniquement groupements alkyles dans la chaîne latérale des AA)

cas particulier. **Proline** (Pro, P) : chaîne latérale de type alkyle mais cyclique.



Le carbone terminal forme une liaison avec l'azote. Cette cyclisation particulière induit une modification géométrique de la liaison peptidique avec des conséquences significatives sur la **structuration locale** de la chaîne polypeptidique.

Pro n'est pratiquement jamais suggéré pour des mutations *in silico* en raison des caractéristiques de propagation de chaînes qui lui sont propres (formation supposée de coude)

Architecture et Fonctions organiques

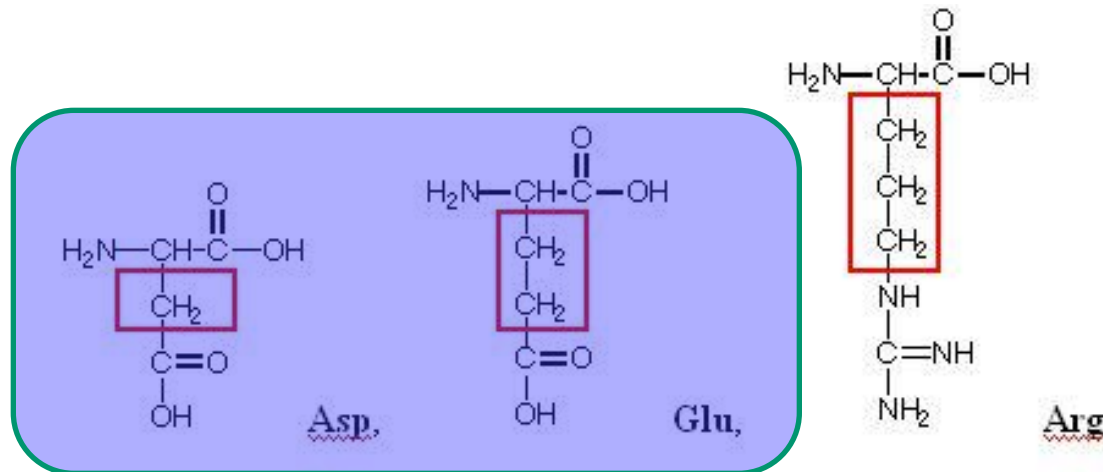
I.5 Groupements alkyles dans les acides aminés (suite)

(b/ groupement alkyles et autres fonctions dans la chaîne latérale des AA)

Rôle du groupement alkyle ?

déporter la(les) fonction(s) terminale(s) plus ou moins loin de la liaison peptidique.

"fonction" d'**allongement** modulée par la longueur chaîne alkyle intermédiaire
(Ex: 1, 2 ou 3 carbones linéaires intercalaires pour Asp, Glu et Arg).



En modélisation, cette capacité de "déporter" la fonction terminale est souvent utilisée dans les mutations *in silico*.

Architecture et Fonctions organiques

II.1. Alcools

Déf: Composés avec un groupement **hydroxyle** lié à un carbone saturé (**sp³**).

Formule: **R-OH**.

si groupement -OH lié à un cycle benzénique \Rightarrow **phénol**.

si groupement -OH lié à un carbone avec une double liaison \Rightarrow **énol**
(cas non présent dans les AA).

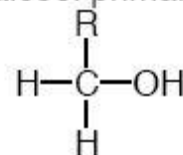
3 classes d'alcools selon degré de substitution du carbone qui porte la fonction:

Alcool primaire: $R - CH_2OH$

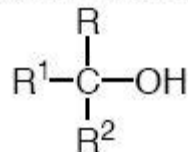
Alcool secondaire: $R R^1 - CHOH$

Alcool tertiaire: $R R^1 R^2 - COH$

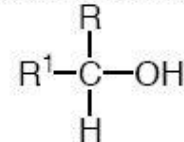
alcool primaire



alcool tertiaire



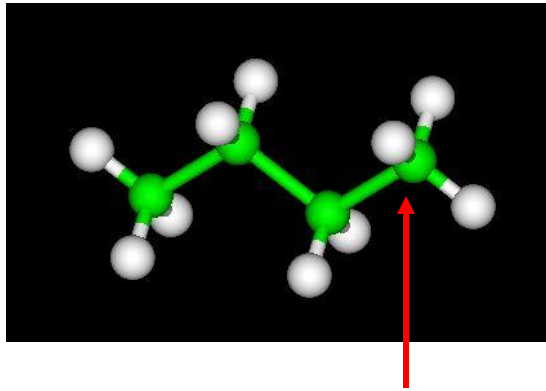
alcool secondaire



Architecture et Fonctions organiques

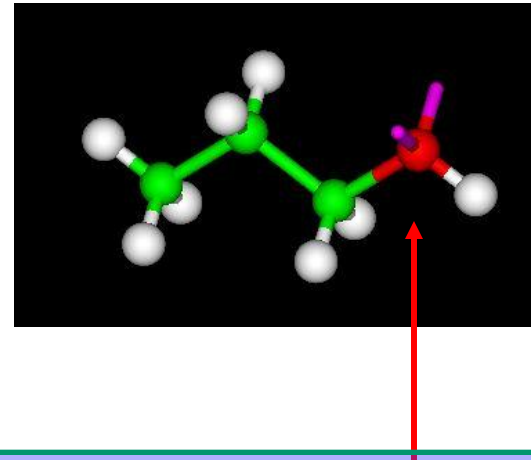
II.1.1. Propriétés physiques et chimiques des alcools

Topologie compatibilité "substitution" de $C(sp^3)$ par $O(sp^3)$ car même organisation tétraédrique



carbone: 4 liaisons covalentes

oxygène du groupe hydroxyle:



2 liaisons covalentes (C-O et O-H) +
2 paires libres (autres propriétés...)

Légère déformation géométrique du tétraèdre:

doublets libres plus volumineux que les électrons liants.

forte électronégativité de l'oxygène $\Rightarrow d(C-O) < d(C-C)$

\Rightarrow polarisation de la molécule.

Architecture et Fonctions organiques

II.1.1. Propriétés physiques et chimiques des alcools (suite)

Aucun alcool gazeux à température ambiante

Alcools acycliques liquides jusqu'en C_{12} , solides au-delà.

Points d'ébullition **très largement supérieurs** à ceux des molécules comparables

Exemple de comparaison par rapport à l'éthanol :

Ethane	$CH_3 - CH_3$	Eb : -88.5
Ethanol	$CH_3 - CH_2 - OH$	Eb : +78.3
Propane	$CH_3 - CH_2 - CH_3$	Eb : -42.2
Ether-oxyde	$CH_3 - O - CH_3$	Eb : -24.0
	$CH_3 - CH_2 - Cl$	Eb : +13.1
	$CH_3 - CH = O$	Eb : +20.8
Ethane-diol	$HO - CH_2 - CH_2 - OH$	Eb : + 198

1 groupe OH

2 groupes OH

Architecture et Fonctions organiques

II.1.1. Propriétés physiques et chimiques des alcools (suite)

Responsable de cette propriété remarquable?

Capacité du groupement hydroxyle à interagir avec les groupements voisins à travers la **liaison hydrogène** (LH).

L'élévation (anormalement forte) du point d'ébullition : difficulté à dissocier ces molécules entre elles fortement impliquées dans un réseau dense de LH

T(éb.) : mise en évidence de l'énergie qu'il faut fournir au système pour rompre toutes ces interactions.

Phénomène encore plus flagrant lorsque la molécule dispose de 2 groupements hydroxyles (cas de l'éthane-diol).

Architecture et Fonctions organiques

II.1.2. Liaison Hydrogène (LH)

Caractéristiques générales

formée entre:

- un **donneur** avec *H lié à un élément fortement électronégatif* (O, N, F)
- un **accepteur** porteur d'*un doublet électronique libre* (base de Lewis).

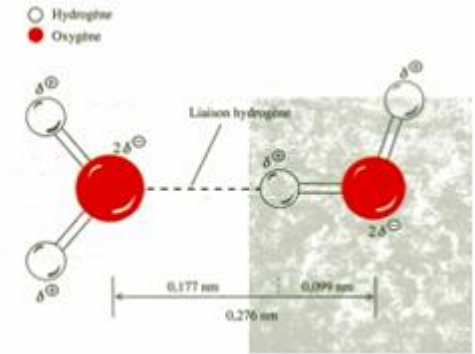
Explication

Origine: forte électronégativité de l'oxygène \Rightarrow

forte polarisation des liaisons C-O et O-H

présence de charges partielles sur O(δ^-) et H (δ^+).

avec 2 alcools, **LH** entre l'hydrogène fonctionnel de l'un et l'oxygène (accepteur) de l'autre.

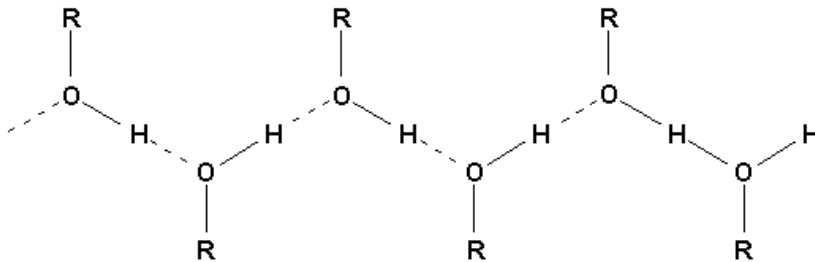


"auto-association" : l'oxygène est alternativement **donneur** (parce que lié à H) et **accepteur** parce qu'il porte des paires libres.

Architecture et Fonctions organiques

II.1.2. Liaison hydrogène (suite)

Entre n molécules d'alcools: réseaux assez stables selon la compatibilité volumique du groupement R :



Attention , perception 2D
faux en 3D !!

LH non spécifique aux alcools, sont aussi concernés:

composées organiques possédant des groupes **-OH** ,

Alcools : **R -OH**

Phénols : **Ar -OH**

Acides : **R - CO -OH**

des groupes **-NH** (amines)

mais aussi (surtout) l'eau (**H-OH**)

acide fluorhydrique, etc...

Quasiment tous les composés biologiques impliqués en modélisation !!

Le résultat d'une LH est toujours une attraction entre les molécules impliquées

Architecture et Fonctions organiques

II.1.2. Liaison hydrogène (suite)

Energie d'une LH

bien moins forte qu'une liaison covalente mais **significative** (cf liaison hydrogène)

Importance des LH car souvent en **réseaux** \Rightarrow
un des facteurs essentiels de l'association moléculaire

Synergies et complémentarités des LH:

- * formation de **réseaux locaux** (plusieurs LH dans une même zone)
- * **réseaux globaux** et **fluctuants** (cas de l'eau par exemple)

Notions de complémentarités ou de réseaux fluctuants dues à la **dualité** des atomes d'oxygène (mais aussi d'azote) qui peuvent être soit donneurs soit accepteurs.

Difficultés d'évaluations:

- difficilement dissociables entre elles (notion de réseaux)
- difficilement quantifiables car variables sur une large plage de distances (\neq liaisons covalentes) bien que considérées comme interactions à courtes distances.

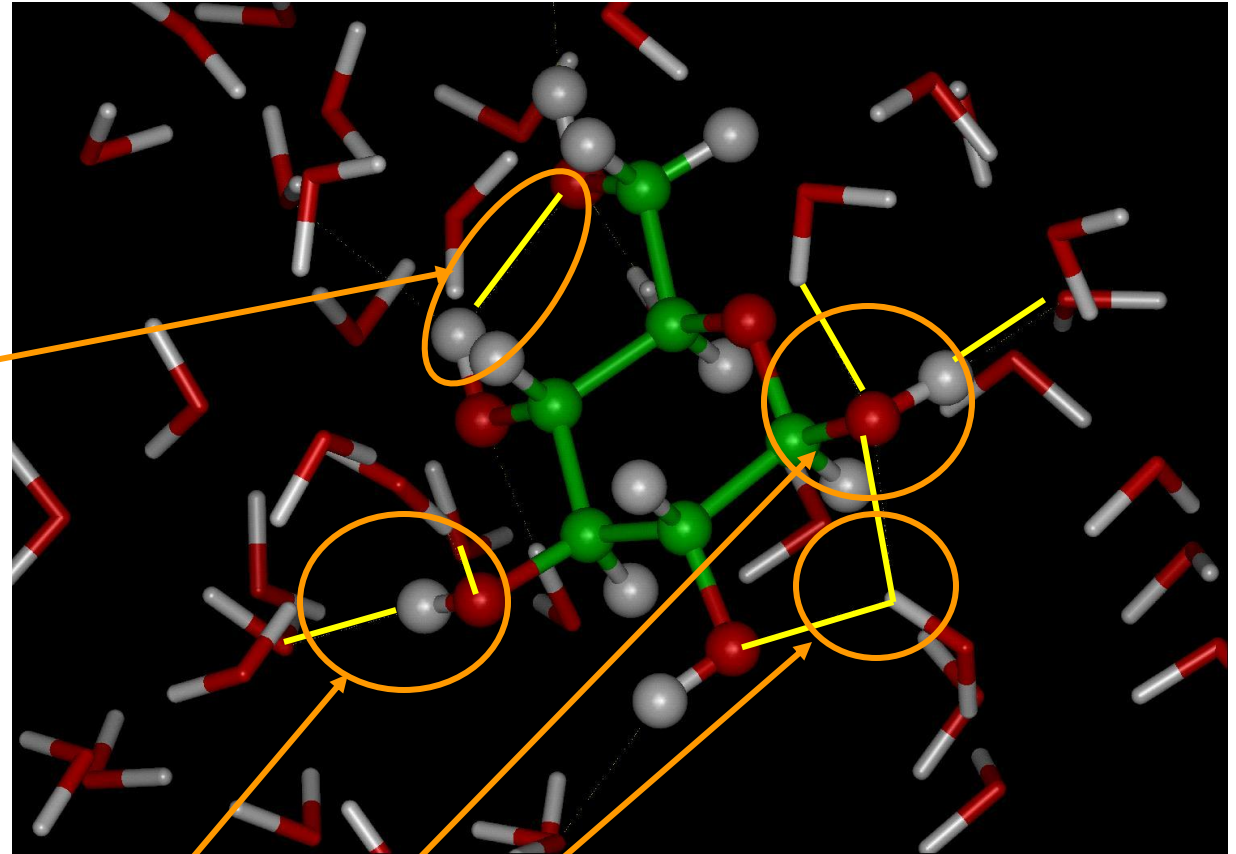
Architecture et Fonctions organiques

II.1.2. Liaison hydrogène (suite) formation de réseaux locaux fluctuants

cas du glucose solvaté

- LH intramoléculaire

- Interactions glucide-eau



- réseau LH incomplet autour d'un hydroxyle (fluctuations)
- saturation de LH autour d'un hydroxyle
- LH bifurquée (statistique)

en fait, tout est statistique

Architecture et Fonctions organiques

II.1.2. Liaison hydrogène (suite)

Difficultés de la modélisation des LH

incontestablement un des aspects les plus difficiles à modéliser

Pour des raisons théoriques et pratiques

Raisons théoriques

Phénomène à caractère électrostatique

(mécanique moléculaire construite initialement pour des liaisons entre atomes sans différence d'électronégativité \Rightarrow aspect géométrique primordial)
(cf. concept de modèle et ses limitations).

Cependant, facteurs correctifs assez satisfaisants pour décrire le phénomène
(ex : polarisation des liaisons O-C et O-H: prise en compte par des charges partielles spécifiques).

(Ce qui est vrai pour l'atome d'oxygène est aussi vrai pour l'atome d'azote)

Architecture et *Fonctions* organiques

II.1.2. Liaison hydrogène (suite) Difficultés de la modélisation des LH (suite)

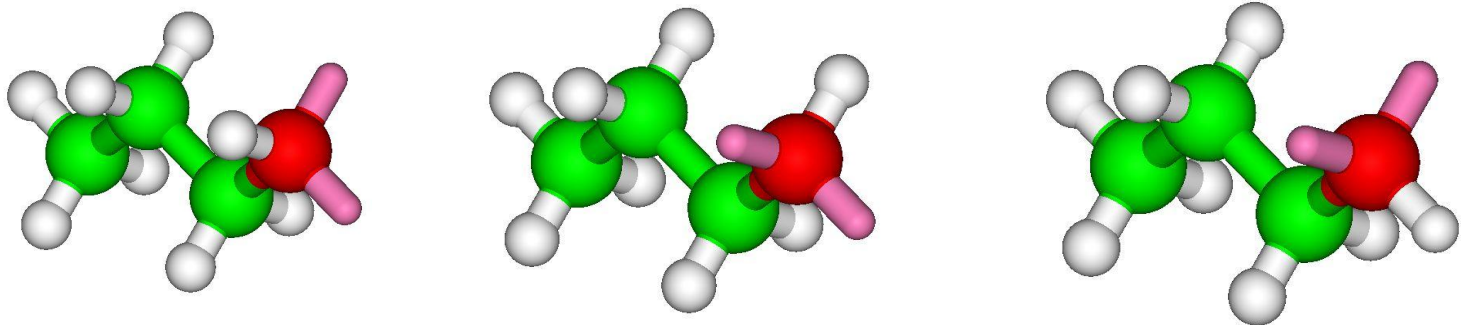
Raisons pratiques (probablement plus difficiles encore à gérer!)

Multiplicité et directivité de la LH

- atome d'oxygène (sp^3) au centre du tétraèdre (4 directions)
 - * 1 direction pour liaison O-C \Rightarrow 3 orientations disponibles pour O-H
(multiplicité car pas de libre rotation autour de l'axe C-O)
(les 2 autres directions restantes étant prises par les paires libres)

"directionnalité": 3 orientations selon l'environnement de C-O

(ex: conformation éclipsée par rapport au reste de la molécule)



(paires libres représentées par des liaisons mauves)

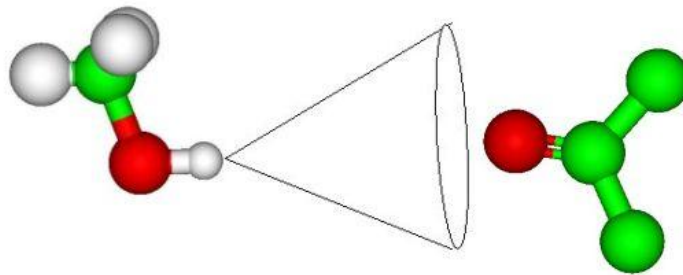
Architecture et Fonctions organiques

II.1.2. Liaison hydrogène (suite) Difficultés de la modélisation des LH (suite)

Evaluation énergétique de la LH

Particularité: seul terme énergétique anisotrope : pas de symétrie radiale
(conséquence de la directionnalité)

complexité de la formulation mathématique (notamment une dépendance angulaire)



Valeur énergétique: $\sim 4 \text{ à } 5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour une LH forte (distance O...O $\sim 2.8 \text{ \AA}$)
(rappel: barrière rotation éthane $\sim 3 \text{ kcal.mol}^{-1}$; rupture liaison $\sim 80 \text{ kcal.mol}^{-1}$)

Mais attention: souvent un réseau de LH \Rightarrow

Importance de bien localiser les LH

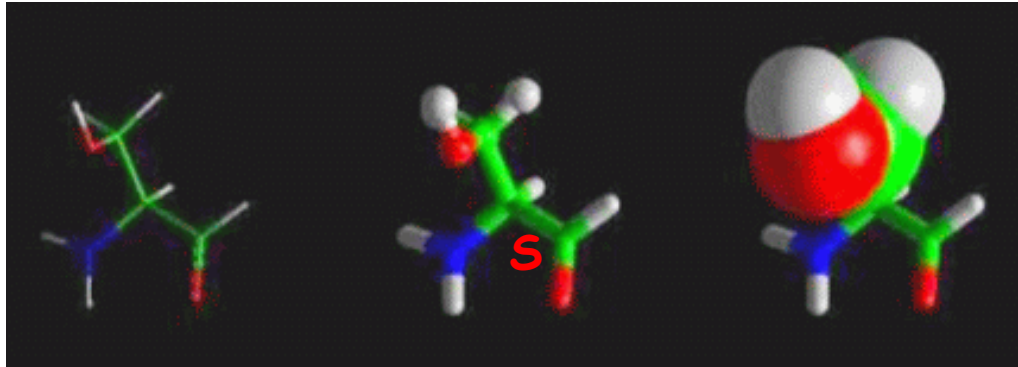
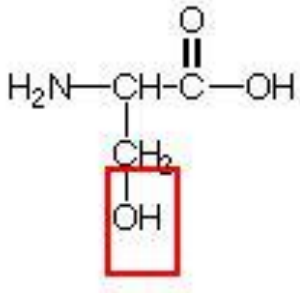
Facteur stabilisateur important des associations moléculaires, des arrimages

Réalité dynamique: rupture momentanée d'une liaison mais stabilité du réseau

Architecture et *Fonctions* organiques

II.1.3. Groupements hydroxyyles dans les acides aminés

Sérine (**Ser**, **S**): une fonction alcool primaire portée par un carbone β



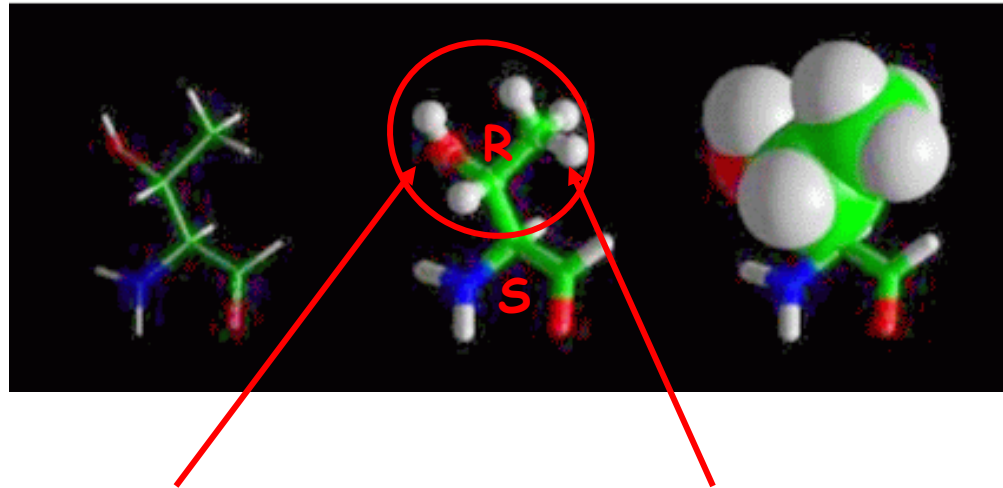
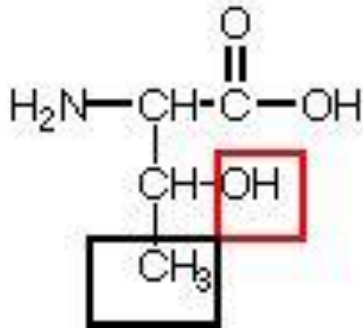
Encombrement minimal

La fonction essentielle de cet AA semble être la formation de LH intra-protéine (stabilisation structurale) ou inter-moléculaires (par exemple avec un ligand).

Architecture et Fonctions organiques

II.1.3. Groupements hydroxyles dans les acides aminés (suite)

Thréonine (Thr, T): une fonction alcool secondaire portée par un carbone β



accessibilité limitée fonction alcool car encombrement plus important (alcool secondaire)

(Thr \neq Ser) \Rightarrow

utiliser cette différence pour la mutagenèse

Le groupement méthyle (avec un volume supérieur à celui de la fonction alcool) peut perturber la formation de LH intra-protéine (stabilisation structurale) ou inter-molécules (par exemple avec un ligand).

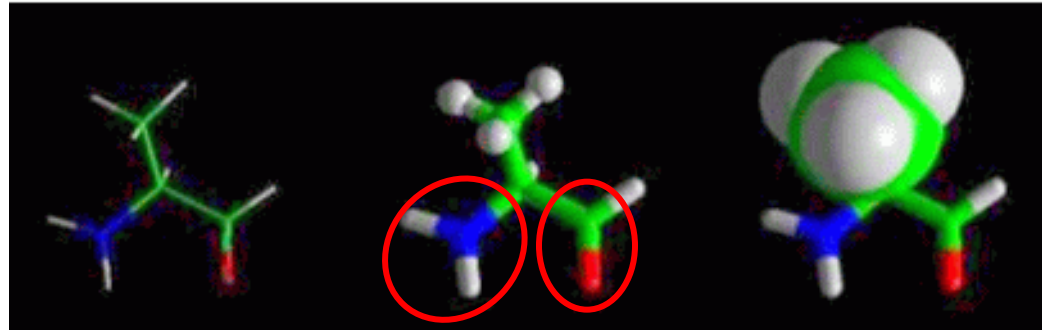
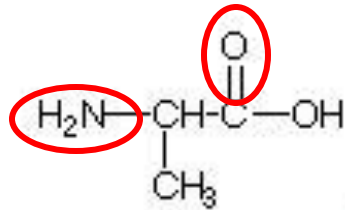
Attention, le carbone β est asymétrique (chiralité R)

Architecture et Fonctions organiques

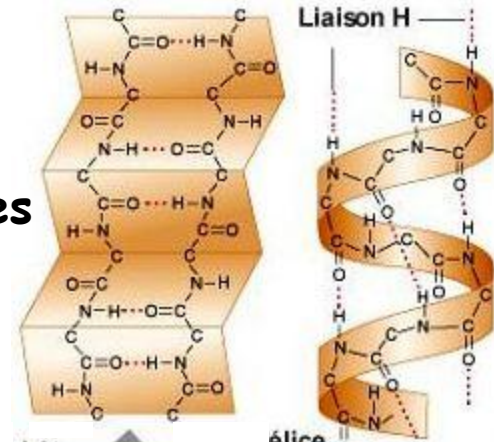
II.1.3. Groupements hydroxyles dans les acides aminés (suite)

Liaison Hydrogène

Il existe dans la chaîne peptidique d'autres sources importantes de donneurs de d'électrons (paires libres) [$\text{O}=\text{C}$, N] et d'accepteurs d'électrons [$\text{H}-\text{N}$]



LH intra-chaînes participent à la structuration des protéines mais compétition avec les groupements alcools des chaînes latérales pour former des LH avec les ligands



feuillet β et hélices α

Architecture et Fonctions organiques

II.2. Thiols

Déf: les **thiols**, (*theion*, grec, soufre natif) (ou mercaptans) sont les analogues des alcools. Ici, le soufre remplace l'oxygène. (Formule: **R-SH**)

De même, les **thioéthers** sont les analogues des éthers (formule: **R-S-R'**)

II.2.1. Propriétés physiques et chimiques des thiols

rappel électronégativité (échelle de Pauling):

H	C	S	N	O	F
2.1	2.5	2.5	3.0	3.5	4.0

$E_{[S]} < E_{[O]}$: S-H moins polarisée O-H \Rightarrow **LH plus faibles que pour les alcools**

points d'ébullition de substances comparables : CH_3OH , $E_b=64,7^\circ\text{C}$

CH_3SH , $E_b=6^\circ\text{C}$

Malgré la différence d'électronégativité, les thiols plus acides que les alcools ($\text{pK}_a \sim 11$)

différence de taille des atomes (**S**>**O**) \Rightarrow longueur (S-H)>longueur (O-H)
meilleures bases de Lewis aussi.

En MM, 2 points importants:

LH plus faibles

S plus volumineux que O

Architecture et Fonctions organiques

II.2.1. Propriétés physiques et chimiques des thiols (suite)

Par contre, réactions d'oxydation avec S très différentes de celles des alcools:

- * formation d'un pont **disulfure (S-S)** bien plus aisée que celle d'un dioxyde (O-O)
- * **stabilité de la liaison S-S** bien meilleure que celle de la liaison O-O
(énergies de formation **65 kcal.mol⁻¹ et 35 kcal.mol⁻¹** respectivement).

Le groupement thiol joue un rôle très important dans les processus biologiques (notamment dans la synthèse et le repliement des protéines).

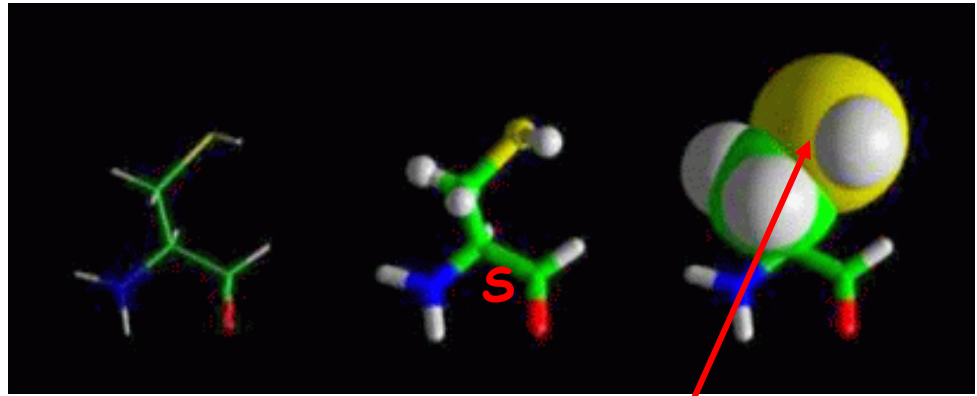
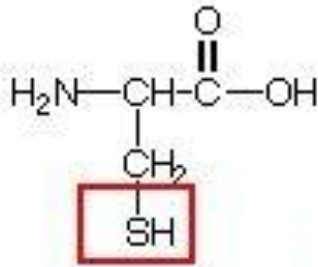
Il est essentiel de repérer les AA susceptibles de former des ponts disulfures (logiciels spécifiques)

Importance dans le repliement *ab initio* d'une chaîne protéique

Architecture et Fonctions organiques

II.2.2. Groupements thiols dans les acides aminés

Cystéine (Cys, C): seul acide aminé impliquant une fonction thiol portée par un carbone β



la représentation volumique montre la taille de S (par rapport à C)

Justification fonctionnelle de cet AA:

formation de **pont disulfure** (S-S) **pour repliement et stabilité** des structures protéiques:

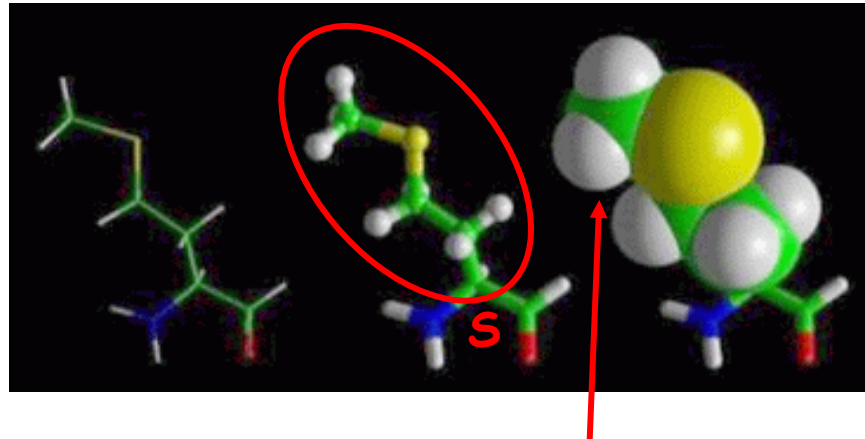
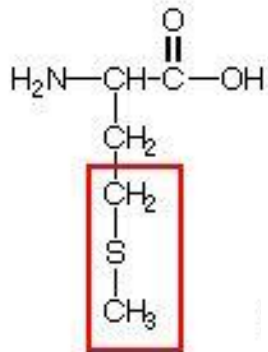
Souvent suggérée pour des mutagenèses à caractère structural: renforcer ou rompre des architectures locales (notamment des boucles de peptides)

Pas de rôle bien identifié avec les ligands

Architecture et Fonctions organiques

II.2.2. Groupements thiols dans les acides aminés (suite)

Méthionine (**Met**, **M**): seul acide aminé portant la fonction **thioéther**
S porté par un Cy, groupement méthyle terminal rattaché à S



chaîne latérale volumineuse (plutôt en longueur)

Pas de pont S-S possible (car groupement méthyle terminal)

Pas de rôle identifié avec les ligands:

parfois suggéré pour des opérations de mutagenèses à cause de son volume
(exemple obturation d'un passage ou d'une cavité)

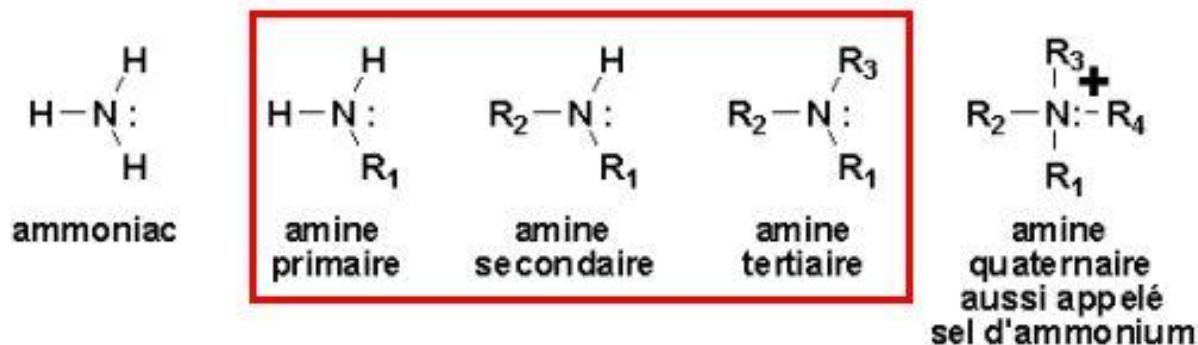
Architecture et Fonctions organiques

II.3. Amines

Définition : composés où **N (azote)** directement lié à un ou plusieurs **C (carbone)** (N et C même hybridation sp^3).

Les amines sont considérées comme des dérivés de l'ammoniac, NH_3 par substitution progressive des **H** par des groupes hydrocarbonés \Rightarrow

3 classes d'amines (primaire, secondaire et tertiaire):



Attention,

terminologie **primaire, secondaire, tertiaire** liée au **degré de substitution de l'azote** et non pas à celui du carbone qui porte l'azote comme pour les alcools.

Architecture et Fonctions organiques

II.3. Amines (suite) Propriétés générales

rappel électronégativité (échelle de Pauling)

H	C	S	N	O	F
2.1	2.5	2.5	3.0	3.5	4.0

~

Chimie des amines assez analogue à celle des alcools et des éthers:

- * toutes les amines sont **basiques** (rappel : une **base** est un **donneur** de doublet électronique).
- * caractère **amphotère** pour les amines primaires et secondaires (rôle d'acides via la liaison N-H polarisée)

$E_{[N]} < E_{[O]}$: N-H moins polarisée O-H

LH plus faibles que pour les alcools mais plus fortes que pour les thiols

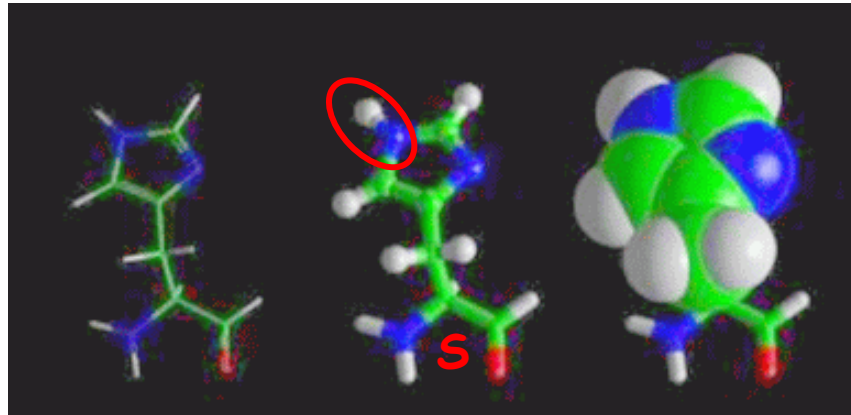
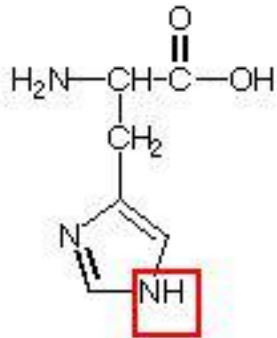
Architecture et Fonctions organiques

II.3.1. Groupements amines dans les acides aminés

Ici, caractéristiques de la chaîne latérale uniquement

Caractère basique prédominant de la fonction amine: seuls AA considérés comme basiques

Histidine (His, H) : particularité: N de la fonction amine inscrit dans un cycle avec une délocalisation des doubles liaisons.

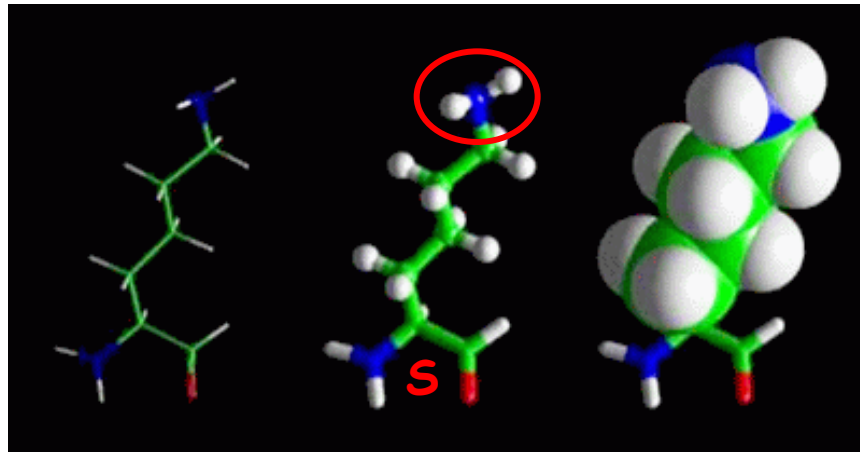
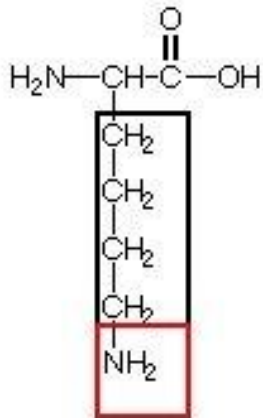


mais ce cycle est plutôt connu pour sa capacité à faire des interactions (π - π) entre noyaux aromatiques.

Architecture et Fonctions organiques

II.3.1. Groupements amines dans les acides aminés (suite)

Lysine (Lys, K) : groupement amine primaire au bout d'une longue chaîne alkyle de 4 atomes de carbone



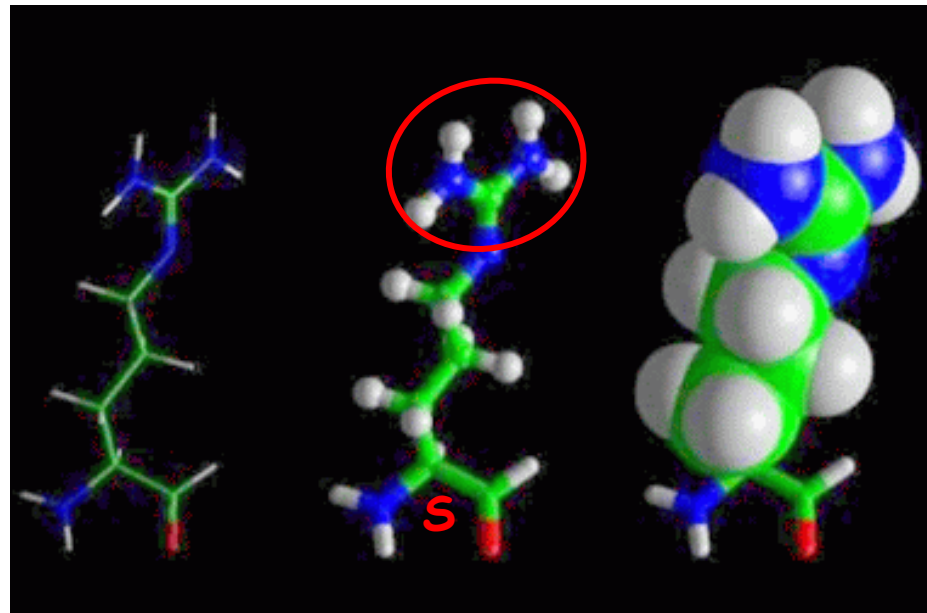
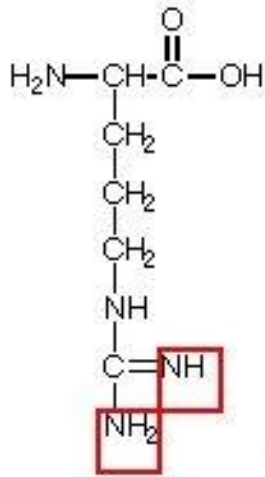
Ce résidu est parfois suggéré pour des mutations à cause de sa taille et de sa forme allongée.

Mais pour éviter les phénomènes de basicité, on lui préfère souvent des résidus hydrophobes (Ile, Leu)

Architecture et Fonctions organiques

II.3.1. Groupements amines dans les acides aminés (suite)

Arginine (**Arg**, **R**) : 2 fonctions amines primaires au bout d'une longue chaîne linéaire constituée de 3 carbones alkyles et d'un azote.



Chaîne extrêmement longue difficilement utilisable pour des mutations *in silico* du fait de l'encombrement stérique et de la flexibilité assez significative de la chaîne alkyle.

Certaines hypothèses supposent que la vibration de cette longue chaîne permettrait la reconnaissance à distance.

Architecture et Fonctions organiques

II.4. Alcènes

Groupe important mais intervenant peu dans les mécanismes biologiques.
(traité ici pour préparer le groupement suivant (carbonyle) et introduire la liaison π)

Définition: présence de la double liaison carbone-carbone $C=C$
(aussi appelés *hydrocarbures éthyléniques*)

Caractéristiques principales:

- * double liaison rigide \Rightarrow pas de rotation libre autour de l'axe carbone-carbone donc les substituants peuvent se retrouver dans la configuration *cis* ou *trans*
- * carbone éthylénique en hybridation sp^2 : orbitales moléculaires σ et π
double liaison: liaison σ + liaison π (par recouvrement latéral des orbitales p)
- * $E(\text{liaison } \sigma) > E(\text{liaison } \pi)$ recouvrement moindre des OAp qui constituent l'OM π ,
ordre de grandeurs, respectivement environ $108 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et 65 kcal.mol^{-1}
- * liaison π lieu de réactivité: forte densité électronique et électrons facilement accessibles car la molécule est plane (angle de valence théorique de 120°).
- * liaison π donneuse d'électrons : base de Lewis

Architecture et Fonctions organiques

II.5. Carbonyles

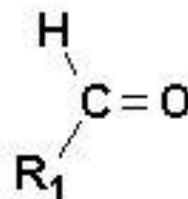
Définition: présence de la double liaison carbone-oxygène $C=O$

groupement $C=O$: transposition liaison double $C=C$

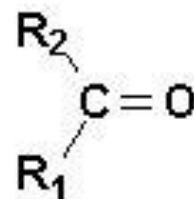
liaison π carbone-oxygène : équivalent de la liaison π carbone-carbone.

un des groupements très importants en chimie organique et en biochimie

aldéhydes et **cétones**:

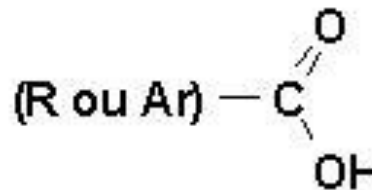


aldéhyde



cétone

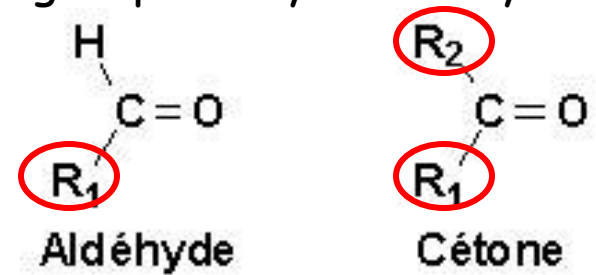
acides carboxyliques et **leurs dérivés**.



Architecture et Fonctions organiques

II.5.1. Propriétés physiques et chimiques des aldéhydes et cétones

Fonctions très proches. Unique différence: nombre de groupes alkyles ou aryles (degré de substitution du carbone fonctionnel)



aldéhydes et cétones: **dérivés oxydés des alcools**.

oxygène carbonyle avec 2 doublets libres : groupe carbonyle légèrement basique.

Propriétés physiques:

formaldéhyde ($\text{H}_2\text{C}=\text{O}$) gazeux

acétaldéhyde $\text{CH}_3\text{CH}=\text{O}$ liquide extrêmement volatil, bouillant à 21 ,

Caractéristiques:

* carbone et **l'oxygène en hybridation sp^2** pour un recouvrement optimal des orbitales.

* **forte différence d'électronégativité entre C et O** et présence de la **liaison π** :

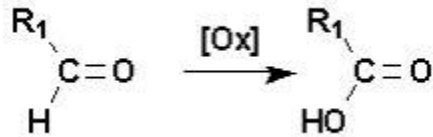
polarisation double liaison et effet inductif-attractif sur les liaisons voisines.

moment dipolaire important (de l'ordre de 2.7 D) comparable à celui des halogénoalcane.

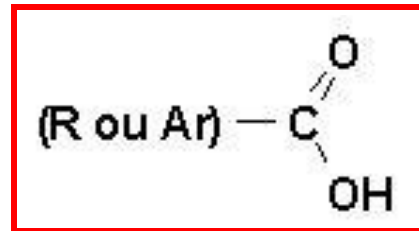
Architecture et Fonctions organiques

II.5.2. Acides carboxyliques

oxydation d'un aldéhyde: un acide carboxylique sans modification de la chaîne carbonée



Formule générale



fonction
cétone

fonction
alcool

Propriétés physiques et chimiques des acides carboxyliques

* acides acycliques linéaires : liquides ou solides dont le point de fusion <100 C (l'acide stéarique $C_{17}H_{35}COOH$ dont sont faites les bougies fond à 70 C).

* **points d'ébullition très élevés**

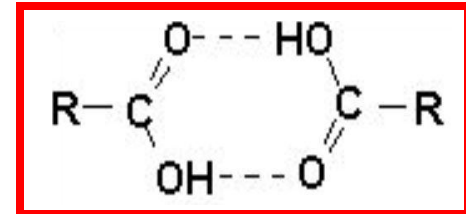
auto-association par l'intermédiaire de deux doublets libres portés les **oxygènes** (qui sont donc **basiques**), alors que **l'hydrogène carboxylique** est **très acide**.

Le carbone porte une polarisation positive (électrophile)

Architecture et Fonctions organiques

II.5.2. Acides carboxyliques (suite)

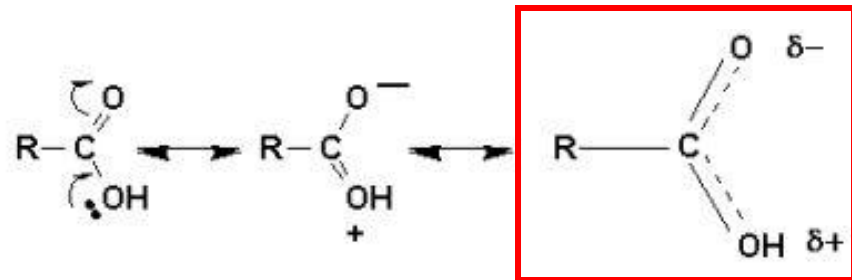
Les acides carboxyliques font des liaisons Hydrogène encore plus fortes que les alcools et se retrouvent souvent sous forme d'un 'dimère' cyclique :



la réactivité n'est pas la somme de la réactivité des deux groupements (OH et C=O).

Proximité géométrique: groupements non indépendants.

comportements mutuellement influencés : structure résonnante



Conséquences de l'équilibre entre les 2 formes:

allongement double liaison C=O et raccourcissement liaison C-OH

2 liaisons difficilement discernables (dans les structures RX)

Architecture et Fonctions organiques

II.5.2. Acides carboxyliques (suite) Difficultés en modélisation moléculaire

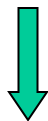
associations de carbonyles en "dimères cycliques" très stables (plus important que 2 LH)
associations carbonyles et alcools aussi très forts

⇒ facteurs essentiels de stabilisation à **rechercher** en modélisation.

Mais

géométries de départ (Rayon X essentiellement):

- * **pas de localisation des atomes d'hydrogène**
- * incertitude sur le positionnement des atomes lourds (cf. facteur d'accord)
- * rapprochement des distances $C=O$ et $C-OH$ dû à la résonance de structure



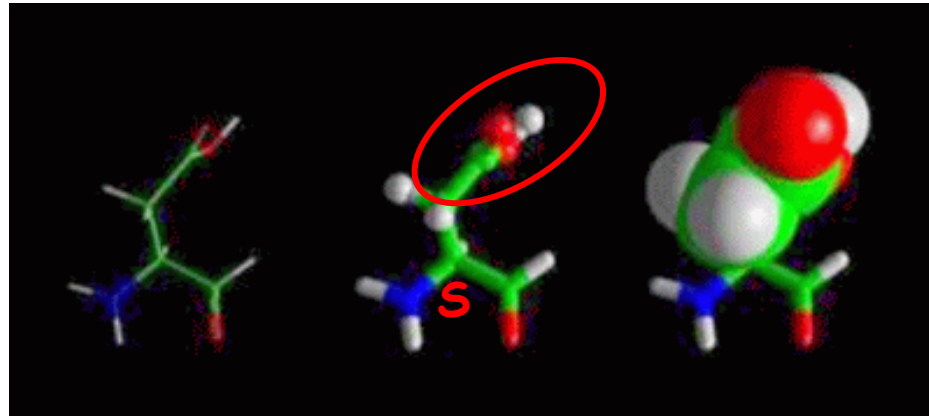
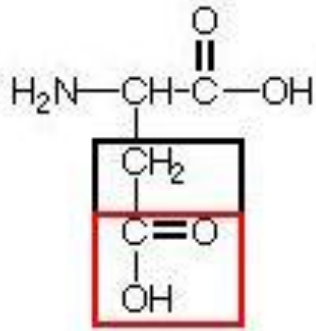
parfois difficile de savoir qui est l'oxygène doublement lié

- * **vérifier systématiquement le contexte local des acides carboxyliques**
- * **éventuellement** intervertir les 2 liaisons $C=O$ et $C-OH$ pour retrouver une cohérence chimique qui prévaut toujours sur une information expérimentale brute incertaine

Architecture et *Fonctions* organiques

II.5.2.2. Groupements acides carboxyliques dans les acides aminés

Acide aspartique (**Asp**, **D**): fonction acide carboxylique portée par un carbone β

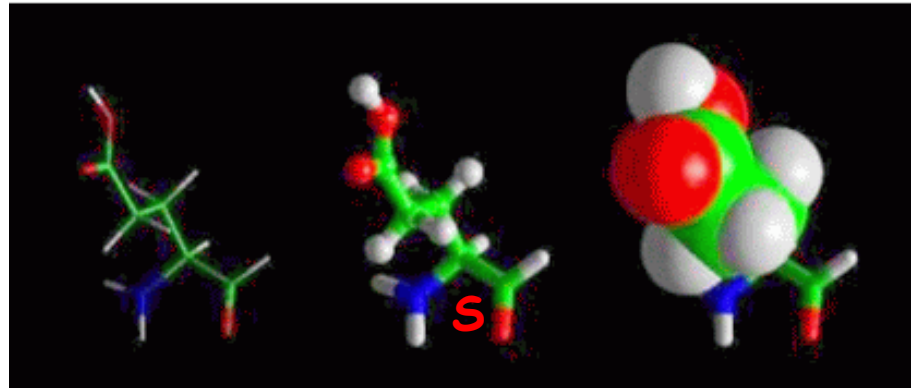
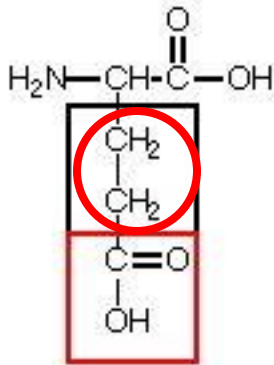


acide aminé qui contient la chaîne latérale la plus courte avec ce groupement acide carboxylique. Pour des raisons électroniques, il n'est pas envisageable de brancher cette double fonction directement sur le C_α

Architecture et Fonctions organiques

II.5.2.2. Groupements acides carboxyliques dans les acides aminés

Acide glutamique (Glu, E): fonction acide carboxylique portée par un carbone γ



Glu \neq Asp par la longueur de sa chaîne latérale (un CH₂ de plus)

Intervention possible dans les modélisations *in silico* pour moduler la distance du groupement fonctionnel par rapport à la chaîne principale.

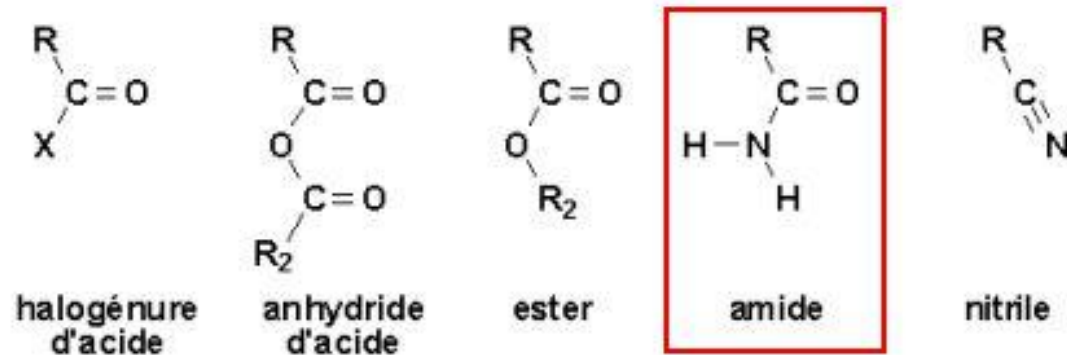
Ces 2 AA (Asp et Glu) sont **acides** susceptibles de participer à des LH pour structurer la protéine ou arrimer des ligands.

Mais leurs rôles sont le plus souvent **fonctionnels** quand ils sont directement impliqués dans les mécanismes catalytiques.

Architecture et Fonctions organiques

II.5.3. Dérivés d'acides carboxyliques

fonctions dérivées de l'acide carboxylique :



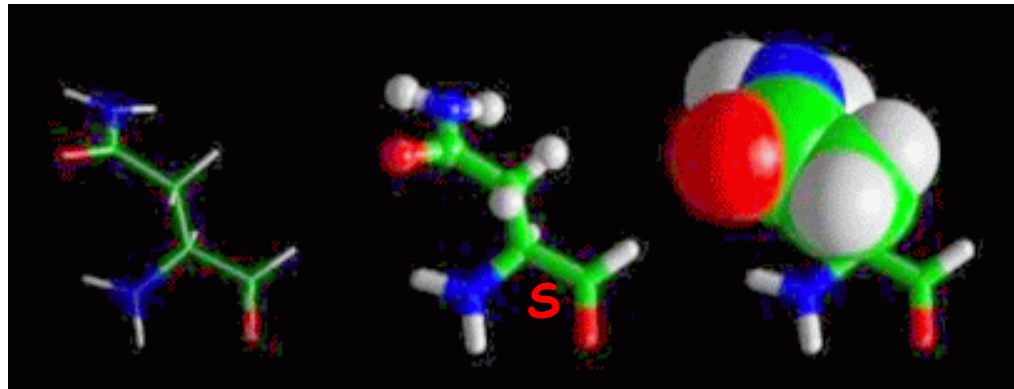
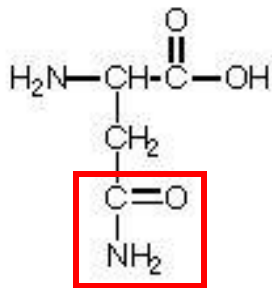
Seule la fonction **amide** (primaire) se trouve dans certaines chaînes latérales d'AA.
remplacement OH par NH₂

mais ici, l'atome d'azote est en hybridation **sp²** \Rightarrow géométrie plane
(contrairement à l'hybridation sp³ de l'azote de la fonction amine).

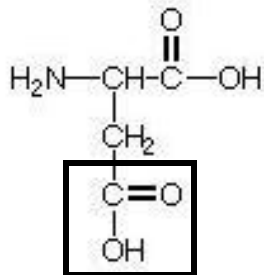
Architecture et Fonctions organiques

II.5.3. Dérivés d'acides carboxyliques (suite) groupement amide dans les acides aminés

Asparagine (**Asn**, **N**) : fonction amide sur le carbone β de la chaîne latérale.



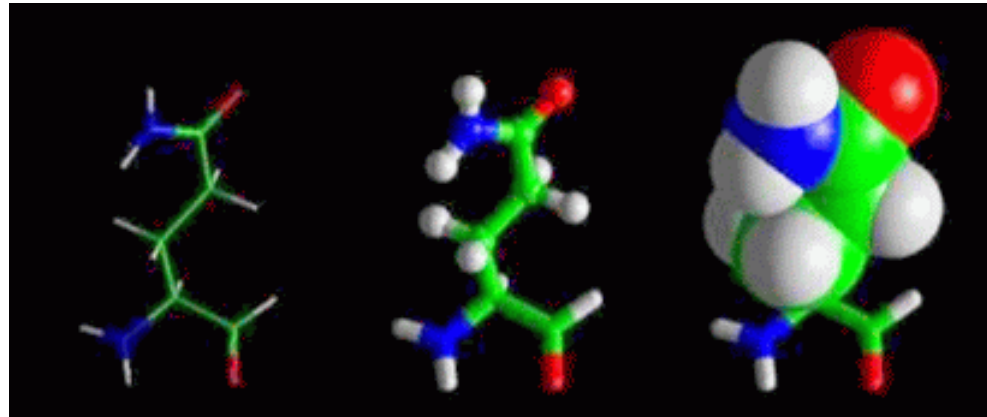
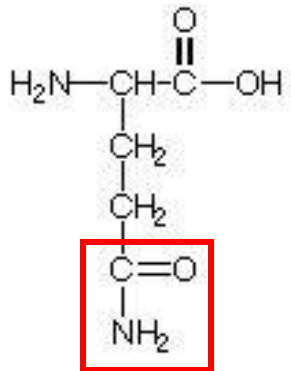
équivalent amide de l'acide aspartique: chaîne latérale hydrophile mais neutre



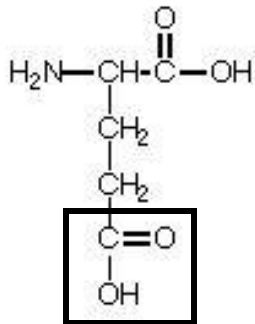
Architecture et Fonctions organiques

II.5.3. Groupements amides dans les acides aminés (suite)

Glutamine (Gln, Q) : fonction amide portée par le carbone γ de la chaîne latérale



équivalent amide de l'acide glutamique



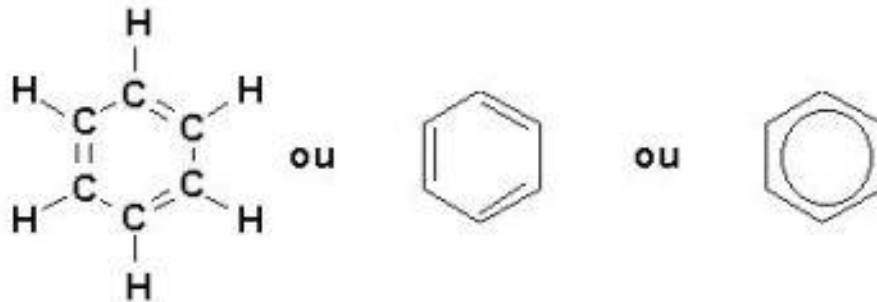
Ces 2 AA (Asn et Gln) sont **neutres** et participent à des LH pour structurer la protéine mais surtout pour arrimer des ligands.

Architecture et Fonctions organiques

II.6. Hydrocarbures aromatiques et dérivés

Historique: plus d'un siècle pour résoudre l'énigme de la stéréochimie du benzène

- * **1825:** composé C_6H_6 (obtenu par pyrolyse huile de baleine par **Michael Faraday**)
(produit hautement insaturé mais ne répondant pas aux critères des alcènes)
- * **1865** : Première hypothèse de **Friedrich August Kekulé**
(structure plane de 6 carbones rattachés chacun à des hydrogènes)
(logique en topologie et révolutionnaire en chimie !)
- * **1931** : Confirmation avec la notion de résonance entre 2 formes limites.
- * **aujourd'hui** avec les connaissances actuelles : atomes C en hybridation sp^2
(angles théoriques de 120° et une géométrie complètement plane)

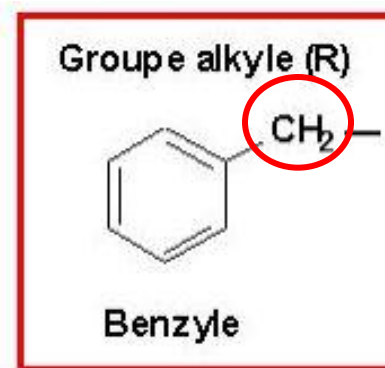
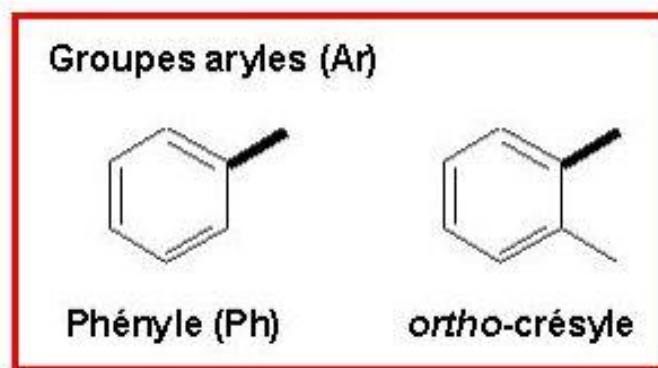


Architecture et Fonctions organiques

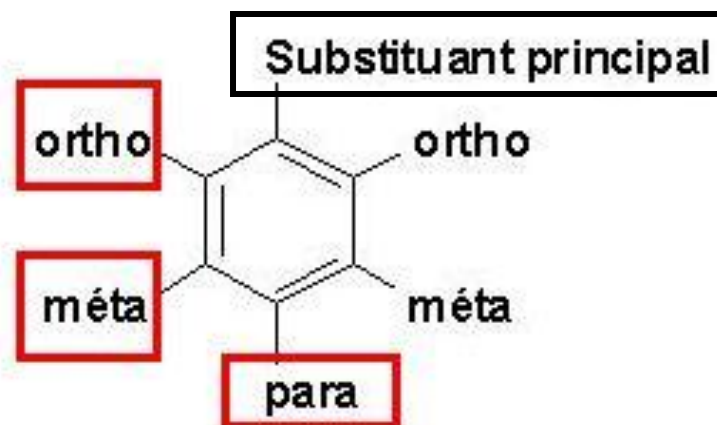
II.6.2. Arènes

Nomenclature :

- enlèvement d'un H porté par un C du **cycle** \Rightarrow groupe **aryle** (symbole **Ar**)
- enlèvement d'un H porté par un Carbone d'une **chaîne latérale** \Rightarrow groupe **alkyle** (symbole **R**)



nomenclature des substitutions

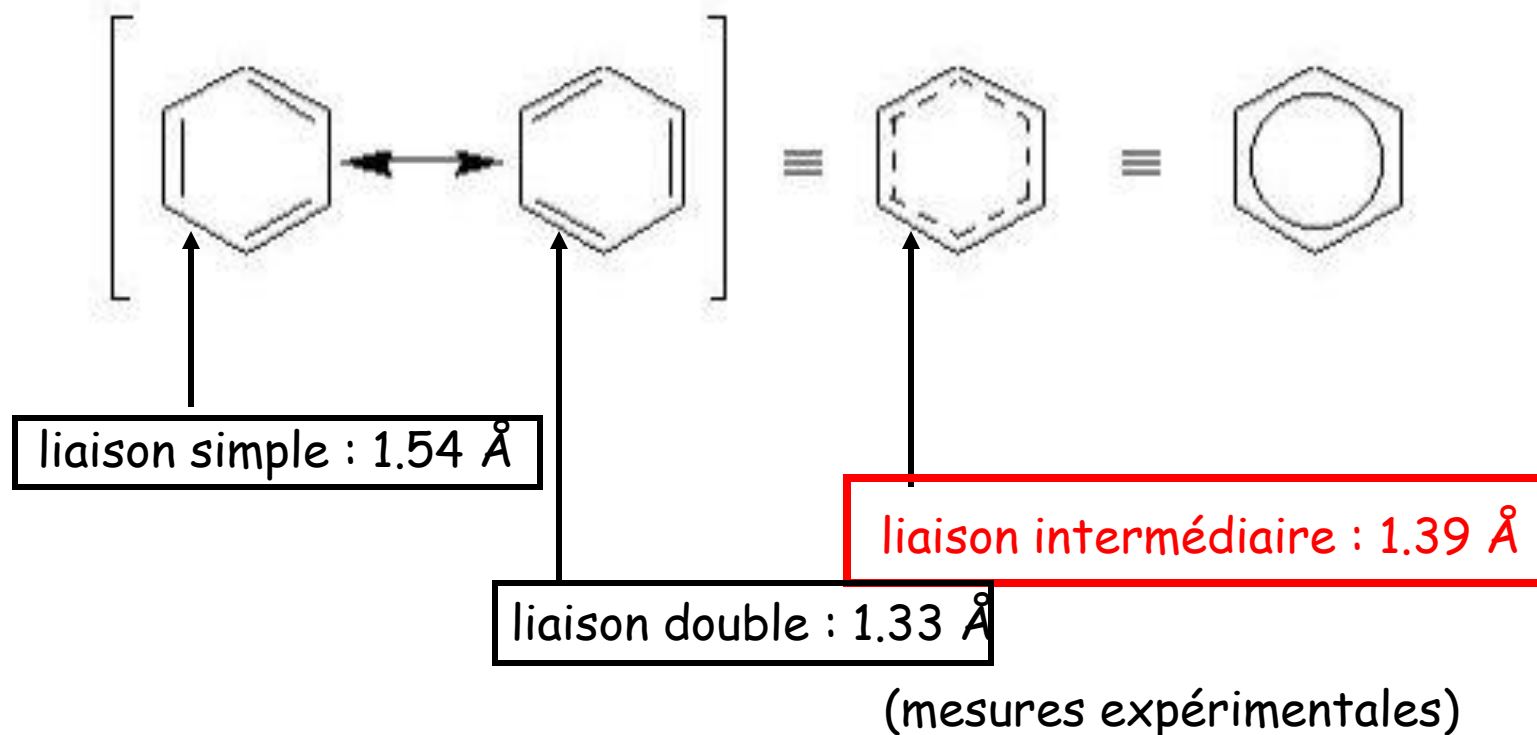


Architecture et *Fonctions* organiques

II.6.3. Aromaticité

Benzène: structure de résonance \Rightarrow

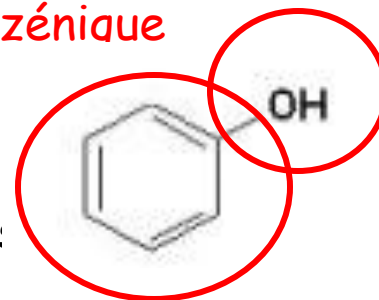
avec 3 doubles liaisons délocalisées et 6 électrons **p** délocalisés sur les 6 liaisons
forte stabilisation: énergie de **délocalisation** ou de **stabilisation aromatique**.



Architecture et *Fonctions* organiques

II.6.5 Phénols

Définition: un groupe hydroxyle directement lié au cycle benzénique
(formule: $\text{Ar} - \text{OH}$)

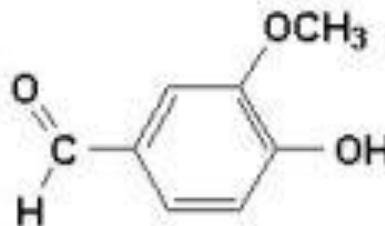


interactions et modifications mutuelles des deux réactivité:

A l'état naturel:

présence de nombreux phénols dans les végétaux dont ils sont souvent des constituants très odorants

(exemple de la vanille et du phénol correspondant la vaniline)



Architecture et Fonctions organiques

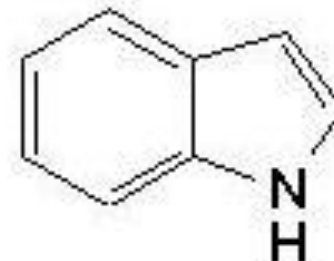
II.6.6 Hétérocycles aromatiques

Définition: hétérocycles ayant en moins un noyaux aromatique.

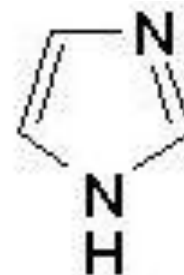
dans tous les cas, les **électrons π sont délocalisés sur tous les cycles.**

Hétérocycles importants pour les AA:

- noyau **indole** (cycle à 5 atomes contenant un N et accolé à un cycle à 6 atomes)
"surface de délocalisation" sensiblement augmentée



- noyau **imidazole** (cycle à 5 atomes dont 2 atomes N)
"surface de délocalisation" faible mais possibilité LH



Architecture et Fonctions organiques

II.6.7 Noyaux aromatiques en modélisation moléculaire

Intérêt des rôles architecturaux et fonctionnels des noyaux aromatiques dans les AA.

Propriété distinctive des électrons p délocalisés hors du plan des cycles.

* Interactions des élect. π de 2 noyaux aromatiques \Rightarrow arrimage fort entre les cycles (environ 6 à 7 kcal.mol⁻¹) \Rightarrow empilement des cycles ou ("stacking") caractéristique.

parallélisme entre plans de cycles mais pas d'orientations privilégiées des cycles

Rôle: structuration de la protéine et arrimage des ligands possédant un noyau aromatique

* extension aux cycles dont un seul possède un noyau aromatique.

(ex: interactions entre AA aromatiques et unités glucidiques cycliques)

énergies de stacking plus faibles mais significatives (\approx LH forte),

dépendantes des substituants axiaux sur ces cycles glucidiques

(direction \perp plan moyen de cycle \equiv entrave géométrique à l'empilement des cycles)

Rôle: interaction fréquente dans les sites d'arrimages protéine-glucide

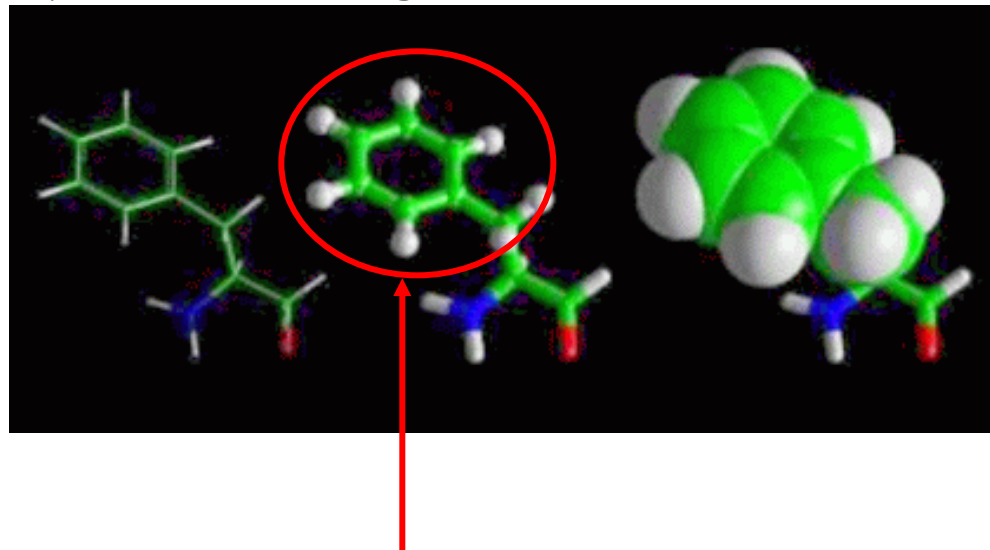
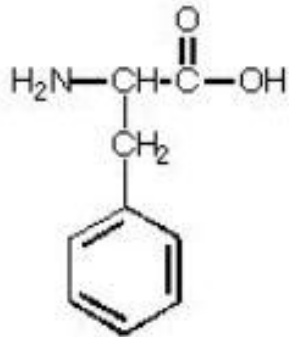
Bonne prise en compte du phénomène de stacking avec les lois de mécanique moléculaire malgré son caractère électronique.

Architecture et *Fonctions* organiques

II.6.8 Noyaux aromatiques dans les acides aminés

Acides aminés aromatiques : caractéristiques communes liées à la présence d'électrons π

Phénylalanine (**Phe**, **F**) : simple noyau benzénique greffé sur un carbone β .

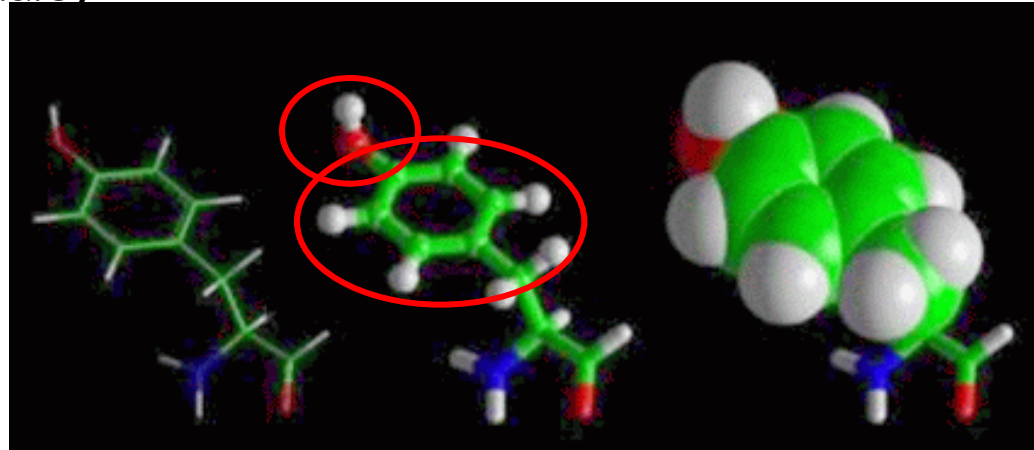
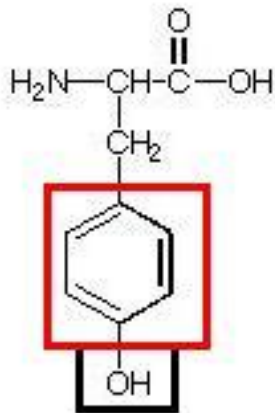


encombrement prédominant du noyau aromatique par rapport au groupe CH_2 ,
capacités de stacking de cet AA.

Architecture et Fonctions organiques

II.6.8 Noyaux aromatiques dans les acides aminés (suite)

Tyrosine (**Tyr**, **Y**) est le seul AA avec 2 fonctions (noyau aromatique et fonction alcool).
(Phe + fonction alcool terminale)

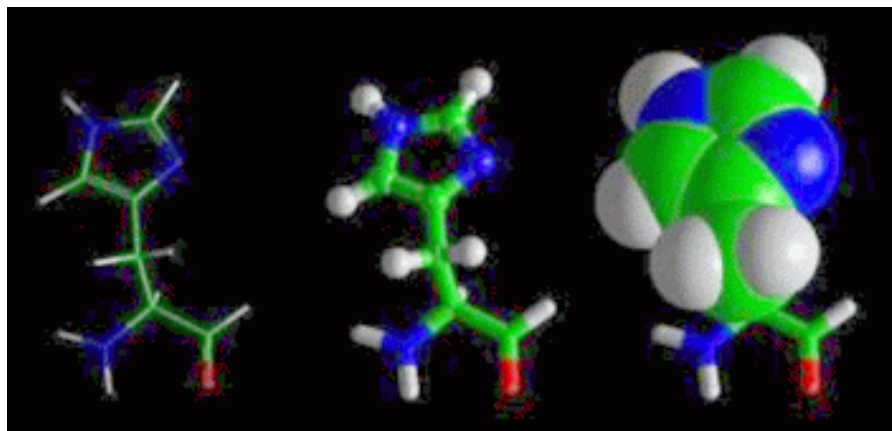
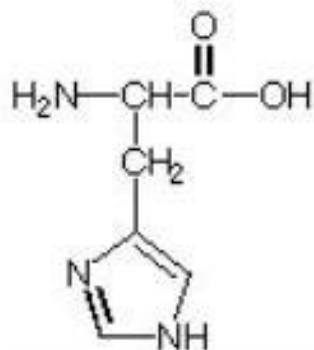


encombrement du noyau aromatique est prédominant par rapport aux groupes CH₂ et OH. Le phénomène de **stacking** peut être ici renforcé par une **LH**.

Architecture et Fonctions organiques

II.6.8 Noyaux aromatiques dans les acides aminés (suite)

Histidine (**His**, **H**) : noyau aromatique à 5 atomes (dont 2 sont des azotes).
(noyau imidazole est greffé sur un carbone β)

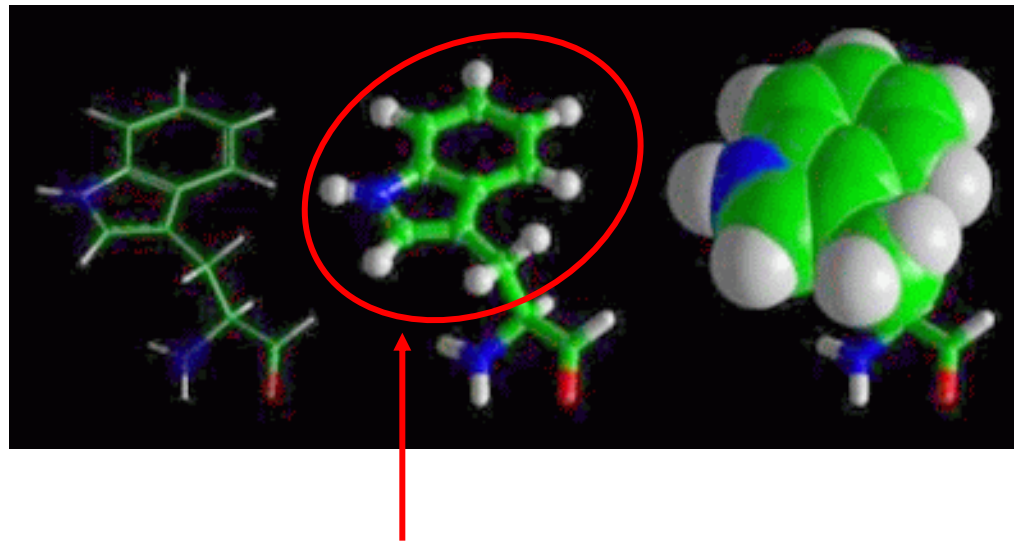
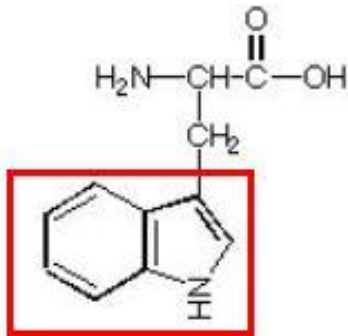


petite surface de stacking mais possibilité de faire des LH aussi

Architecture et Fonctions organiques

II.6.8 Noyaux aromatiques dans les acides aminés (suite)

Tryptophane (Trp, W) possède deux cycles (à 6 et 5 atomes) accolés (motif indole).



taille importante des 2 cycles et de la surface de délocalisation des électrons p pour rechercher des interactions de type **stacking**