

CHIMIE THERAPEUTIQUE

1

I. Définitions

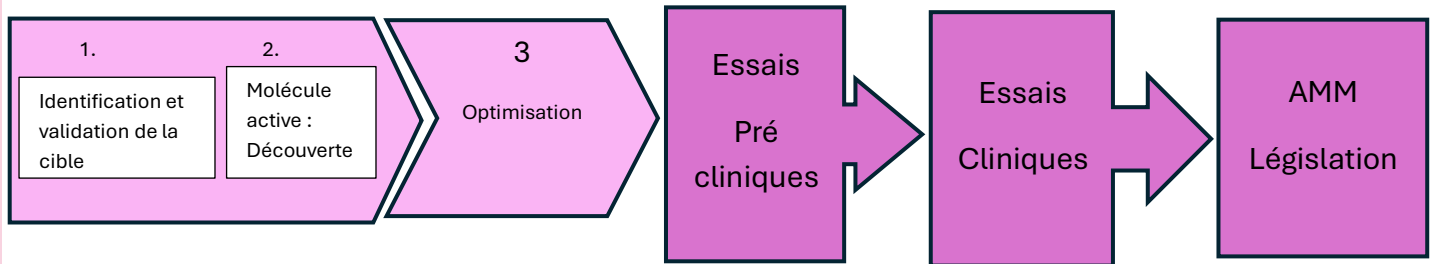
- Chimie thérapeutique = pharmacochimie. La chimie thérapeutique est une discipline qui étudie la conception et la synthèse de molécules avec pour objectif final un moyen thérapeutique.

La chimie thérapeutique est un domaine **pluridisciplinaire** qui nécessite d'avoir des connaissances en :

Chimie organique	Pour mettre en œuvre la synthèse de molécules
Biochimie	Permettant de comprendre leur mode d'action chez les organismes vivant, mais aussi de mettre en évidence le cycle thérapeutique afin d'agir sur la cible
Pharmacologie	Correspond à l'étude de leurs propriétés thérapeutiques
Physico-chimie	Caractériser ces molécules et leur comportement vis-à-vis du vivant
Biophysique	Étude des systèmes biologiques par des méthodes physiques
Biologie moléculaire	Pour comprendre les mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire
Modélisation moléculaire	Simulation du comportement moléculaire

- La maladie c'est l'altération de l'**équilibre biologique** interne d'un être vivant. Donc le médicament va permettre de rétablir l'équilibre perdu en agissant soit sur des **facteurs génétiques**, soit sur des **facteurs externe** à l'organisme qui sont impliqués dans l'altération de cet équilibre.
- Le médicament c'est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés **préventives** ou **curatives** pour contrer les maladies **humaines** ou **animales** ainsi que tout produit pouvant être administré à l'Homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques.

II. Conception du médicament : aspects chimiques



Les étapes 1 et 2 sont **concomitantes**

Les étapes 1, 2 et 3 font parties de la conception du médicament

Étape 1 : identification et validation de la cible

L'identification et la validation de la cible thérapeutique englobe un large éventail d'activités scientifiques axées sur l'identification de nouvelles cibles, qu'elles soient cellulaires ou moléculaires et la confirmation de leurs rôles dans la maladie.

1) Identification et validation

Une cible thérapeutique peut-être une **structure cellulaire** ou **moléculaire** (protéines ou acide nucléique). Cette cible est impliquée dans la pathologie sur laquelle le médicament agit. En fonction de l'objectif du médicament recherché, il ne va pas agir de la même manière.

Pour l'identification et la validation de la cible il faut :

- **Quantifier** la modulation de **l'activité** de la cible
- Que la cible ait la **capacité de se lier** à une petite molécule
- La petite molécule petite molécule doit avoir la **capacité de moduler l'activité** de la cible. La cible doit être « **drugable** »
- La cible doit être **clonable** afin qu'on puisse observer son expression afin d'étudier l'interaction cible-ligand



2) Interaction entre un médicament et sa cible

† Objectif de l'étude

Pour caractériser la cible thérapeutique, il faut étudier les interactions entre cette molécule et la cible avec pour objectif :

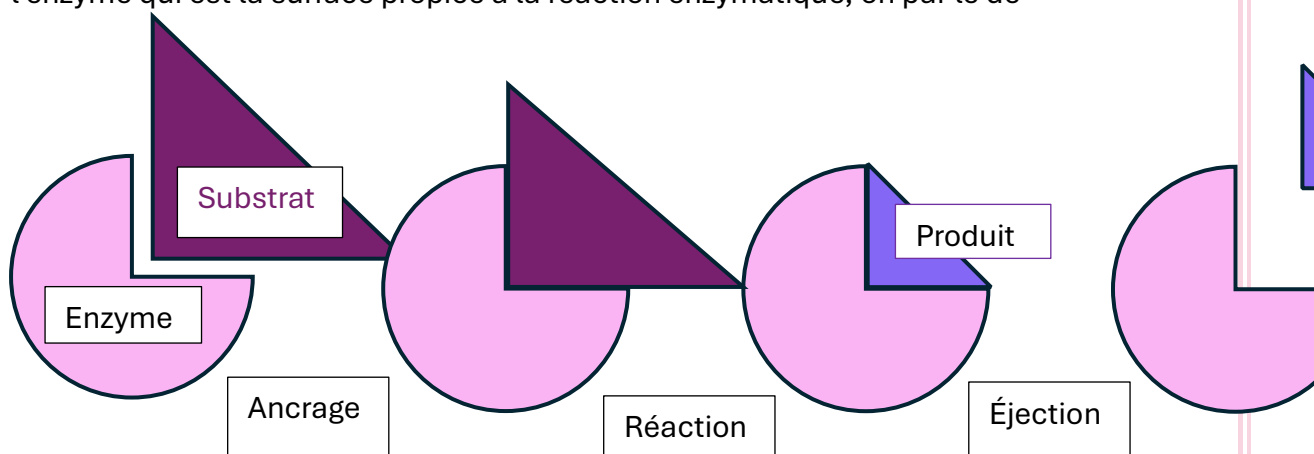
- Créer des interactions **plus sélectives** vis-à-vis des différentes cibles
- **Augmentation de l'activité pharmacologique** du médicament / de la petite molécule / ligand
- **Diminution des effets secondaires**

† Les enzymes

- ⑨ Les enzymes sont des **catalyseurs de la vie**. Si on n'a pas d'enzymes on va avoir une absence de réactions chimiques au sein de l'organisme ou alors des réactions beaucoup trop lentes pour être exploitables.

Elles vont permettre comme les catalyseurs chimiques :

- ⑨ Augmentation de la vitesse des réactions chimiques
- ⑨ **Régénérer** à la fin de la réaction, la structure de l'enzyme reste inchangée
- ⑨ Elles offrent une surface propice à la réaction en obligeant les entités chimiques à se rapprocher, à se positionner pour faciliter leurs interactions et atteindre les configurations exigées par l'état de transition, tout en affaiblissant les liaisons chimiques à rompre afin d'en former d'autres ⑨ Le processus enzymatique est **réversible**.
- ⑨ Les petites molécules appelés substrats s'encrent au niveau du site actif de l'enzyme qui est la surface propice à la réaction enzymatique, on par le de



complémentarité enzyme-substrat † Les récepteurs

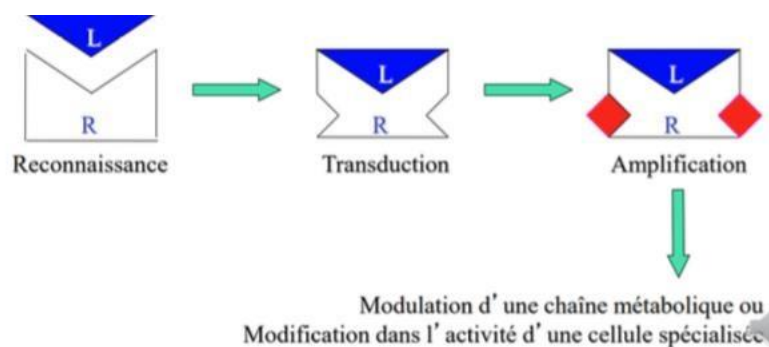
Ce sont des macromolécules protéiques qui sont localisées dans une petite région de la cellule. Ils interagissent avec la partie chimique du ligand/ la petite molécule responsable de l'activité pharmacologique. Ils permettent aux différents systèmes de l'organisme de communiquer entre eux.

Les caractéristiques des récepteurs :

- ⑨ Ils sont **membranaires** ou **endoplasmiques**
- ⑨ L'isolement d'un récepteur est très difficile, on utilise des méthodes d'ultracentrifugation ou encore des méthodes de chromatographie d'affinité. Dès qu'on sort la protéine de son environnement elle risque de **perdre sa conformation** donc au final sa fonction
- ⑨ Les caractéristiques des récepteurs reposent sur l'étude in vivo, ex vivo et in vitro des interactions avec les substances endogènes ou exogènes de haute affinité
- ⑨ La structure tridimensionnelle des récepteurs dépend de leur environnement cellulaire. Si les récepteurs sont membranaires alors ils se situent dans des zones très hydrophobes de la membrane. À l'inverse si les récepteurs sont endoplasmiques ils vont se situer dans le cytoplasme et donc dans des zones hydrophiles.

Au niveau moléculaire, les interactions ligand-récepteur se divisent en 3 étapes :

1. **Reconnaissance** : il y a une reconnaissance mutuelle entre le ligand et le récepteur impliquant une complémentarité entre les deux protagonistes.
2. **Transduction** : le complexe ligand-récepteur formé subit un phénomène de transduction qui induit une modification conformationnelle du récepteur (modification allostérique).
3. **Amplification** : la modification permet une amplification du signal par de nouvelles interactions moléculaires.



† Les ligands

Les caractéristiques d'un ligand :

Affinité du ligand	Activité intrinsèque	Activité thérapeutique
Aptitude du ligand à se fixer à sa cible	Correspond aux agonistes, antagonistes ou mixtes	Elle est différente de l'activité intrinsèque
Elle est due aux propriétés géométriques et électroniques du ligand	C'est l'activité pharmacologique mesurée directement sur la cible	C'est l'activité qu'on mesure in vivo sur l'ensemble de l'organisme
Lorsqu'on va vouloir développer la substance médicamenteuse, c'est sur ces propriétés qu'on se focalisera pour comprendre la relation structure-affinité	Elle dépend des propriétés physico-chimique du ligand. Stimule ou inhibe les processus physiologiques	Elle est la résultante de toutes les infractions avec les différentes cibles de l'organisme

Attention il est important de distinguer l'activité intrinsèque de l'activité thérapeutique !!

† Les conditions d'interactions ligand-cible protéique

Les cibles protéiques sont les cibles thérapeutiques les plus étudiées. L'interaction ligand-cible est un phénomène dynamique. Ce n'est pas figé, lorsque le ligand s'approche de la cible cela induit la complémentarité. En effet, le ligand et la cible possèdent un certain degré de liberté leur permettant de modifier leur conformation et d'induire cette complémentarité. Les cibles biologiques (comme les protéines) sont des édifices polyatomiques complexes qui prennent forme grâce aux :

- Liaisons covalentes interatomiques
- Liaisons faibles (interactions électrostatiques)

○ Les liaisons covalentes et acides aminés :

La liaison covalente déterminante de la structure des protéines c'est la liaison peptidique, c'est elle qui va permettre l'enchaînement des AA dans les protéines.

Les AA synthétisés par l'organisme : alanine, arginine, asparagine, acide aspartique, acide glutamique, glutamine, cystéine, glycine, proline, sérine, tyrosine, (11)

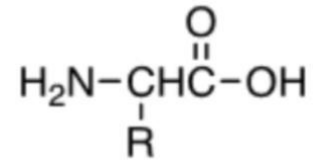
Les AA essentiels : leucine, isoleucine, thréonine, lysine, tryptophane, phénylalanine, valine, méthionine, histidine (9)

Sorry je sais que ce n'est pas comme au S1, les discordances entre les profs c'est chiant mais je n'y suis pour rien <3
La structure de base des AA est caractérisée par, d'une part une fonction carboxylique

(COOH), d'autre part une fonction amine primaire (NH₂), et aussi d'une chaîne latérale R. C'est la chaîne latérale qui va permettre de différencier chaque AA. Les trois groupements sont portés par le même carbone.

La liaison peptidique se met en place entre deux AAs au niveau de :

- La fonction carboxylique d'un AA
- La fonction amine d'un autre AA

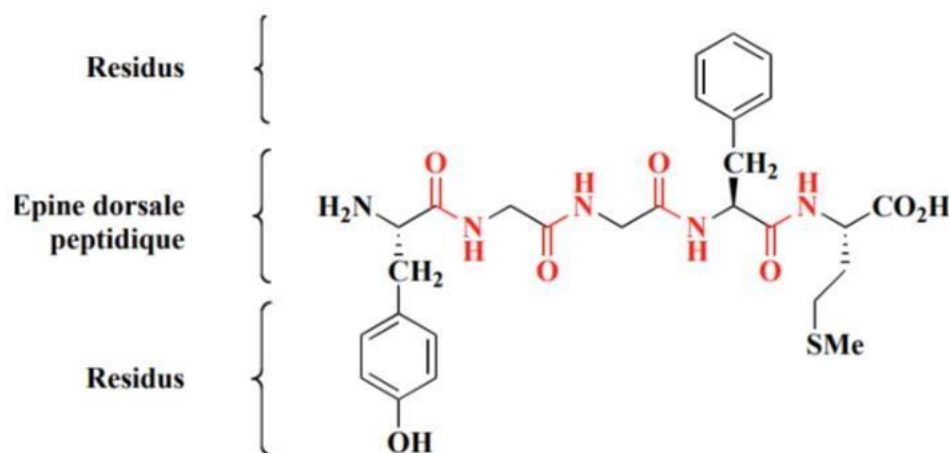


On aura alors un enchaînement d'AAs qui sera la résultante de cette réaction. **Une liaison peptique est une fonction AMIDE PRIMAIRE, c'est elle qui structure toute la protéine.**

Attention je vous rappelle AMIDE \neq AMINE

○ Liaisons peptidiques et structures primaire des protéines

Avec l'enchaînement des AA grâce aux liaisons peptidiques, on obtient la structure primaire de la protéine. Elle est constituée d'une épine dorsale peptidique, avec de part et d'autre de cette dernière des chaînes latérales R. La liaison peptidique constitue l'épine dorsale avec les AA, avec autour les résidus, ou chaînes latérales de ces même AA.

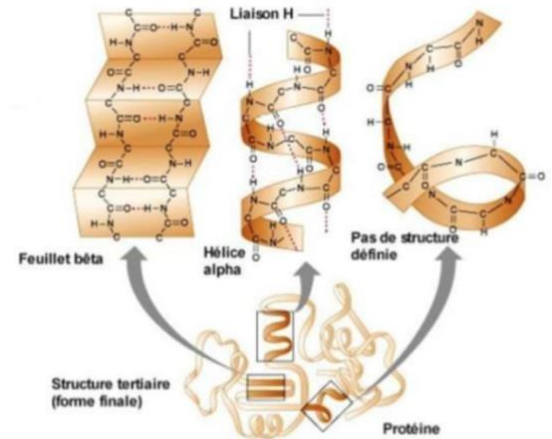


○ Structure secondaire des protéines et liaisons faibles

Les liaisons faibles électrostatiques permettent à la protéine d'acquérir sa structure secondaire... Ces liaisons faibles électrostatiques sont des liaisons hydrogènes entre les fonctions peptidiques CONH.

On va retrouver deux types de structures particulières

Hélice α	Feuillet β
<ul style="list-style-type: none">• Les liaisons hydrogènes sont orientées selon l'axe de l'hélice.• Les chaînes latérales pointant en dehors et perpendiculairement à cet axe.• Les DNL de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle CO de la fonction peptidique sont accepteur de liaisons hydrogènes Alors que la fonction amine NH est donneuse de liaisons hydrogènes. <p>=> La liaison hydrogène se met en place entre l'accepteur et le donneur.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Superposition de 2 chaînes protéiques antiparallèles.• Les liaisons hydrogènes vont se faire entre les 2 chaînes, entre 2 fonctions peptidiques complémentaires (comme pour l'hélice : une fonction NH en face d'une fonction CO).• Les chaînes latérales R sont perpendiculaires au feuillet, les carbones alpha se trouvent au niveau des crêtes et des creux du feuillet.



○ La structure tertiaire : liaison entre les chaînes latérales

Elle résulte de l'interaction par des liaison hydrogène entre les chaînes latérales des AA, en différents points de la structure secondaire.

- La structure tertiaire est la structure fonctionnelle, finale. Il faut connaître la structure tertiaire pour agir la plus efficacement sur la cible.

○ La structure quaternaire

Les liaisons faibles électrostatiques permettent également l'association de deux ou plusieurs structures tertiaires pour former la structure quaternaire de la cible protéique.

Exemple de l'hémoglobine : Elle est composée de 4 sous-unités (4 structures tertiaires elles-mêmes composées de structures secondaires en hélices).

‡ Les différents types d'interactions ligand-cible

Les interactions entre une petite molécule (ligand) et la cible protéique dépendent de :

- Liaisons faibles électrostatiques
- La nature des fonctions du ligand et de la cible
- Leur conformation spatiale
- La complémentarité entre le ligand et la cible

Ces interactions sont des processus réversibles.

Très important ça les loulous +++



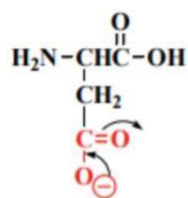
On va maintenant étudier les différents types de liaisons faibles électrostatiques. Il y en a 5 :

○ Les liaisons ioniques (DERKH)

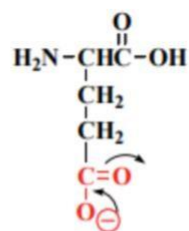
Ces liaisons vont se former entre les groupements ionisables du ligand et de la cible, de plus ces liaisons sont les plus fortes de la catégorie des liaisons faibles. Ces fonctions chimiques vont être caractérisées par un pKa, et les liaisons vont être dépendantes du pH du milieu. Les groupements ionisables de la cible sont des fonctions chimiques sur les chaînes latérales des AA.

Les fonctions chimiques ionisables sont présentes sur 5 AA, et les fonctions chimiques ionisables des AA sont :

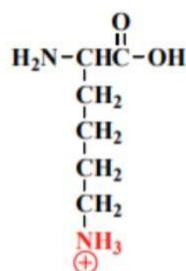
- Les fonctions amines de la lysine (lys/k), l'arginine (Arg/R) et l'histidine (His/H)
- Les fonctions carboxyliques de l'acide aspartique (Asp/D) et l'acide glutamique (Glu/E)



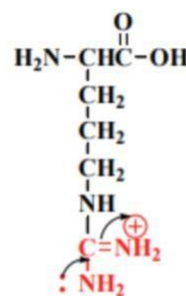
Acide Aspartique
Asp/D
pKa = 3,9



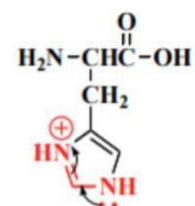
Acide Glutamique
Glu/E
pKa = 4,3



Lysine
Lys/K
pKa = 10,8



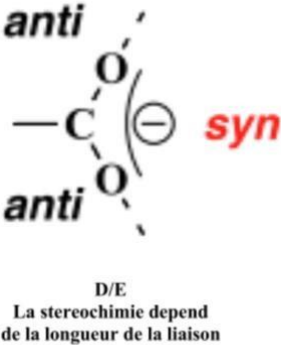
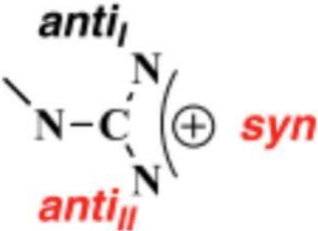
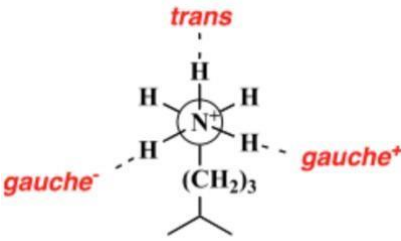
Arginine
Arg/R
pKa = 13,2



Histidine
His/H
pKa = 6,1

<p>Fonctions acides = Chargé négative</p>	<p>Acide aspartique (D) pKa=3,9</p> <p>Et</p> <p>Acide glutamique (E) pKa=4,3</p>	<p>Ces deux acides carboxyliques (COOH) avec un pKa < 7 sont capables de céder un proton donc de s'ioniser à pH physiologique en ion carboxylate, chargé (-) en cédant un proton. La charge négative de l'ion carboxylate est délocalisée entre les deux atomes d'O en raison d'une conjugaison entre le doublet d'électrons de la charge et le doublet d'électron de la double liaison CO de la fonction carbonyle. Cet ion carboxylate est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand chargée (+)</p>
<p>Fonctions basiques = Chargé positivement</p>	<p>Lysine (K) pKa = 10,8</p>	<p>La fonction amine NH₂ de la lysine a des propriétés basiques avec un pKa > 7. Cette fonction amine s'ionise à pH physiologique en ion ammonium. La charge + se trouve sur l'atome d'azote. Cet ion ammonium est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand qui sera chargée négativement.</p>
<p>Fonctions basiques = Chargé positivement</p>	<p>Arginine (R) pKa = 13,2</p>	<p>La fonction amine NH₂ de la lysine a des propriétés basiques avec un pKa > 7. Cette fonction amine s'ionise à pH physiologique en ion ammonium. La charge + se trouve sur l'atome d'azote. Cet ion ammonium est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand qui sera chargée négativement.</p>
<p>Fonctions basiques = Chargé positivement</p>	<p>Histidine (H) pKa = 6,1</p>	<p>Les fonctions amines du cycle imidazole de l'histidine pas les mêmes propriétés basiques que la lysine ou l'arginine. En effet le pKa < 7 mais le caractère aromatique diminue la capacité des atomes d'azotes à s'ioniser. Néanmoins cette ionisation existe si, dans l'environnement de la chaîne latérale de l'histidine, les conditions chimiques permettent l'échange de protons avec d'autres AA. Dans sa forme ionisée, la charge - du cycle est délocalisée entre deux atomes d'azotes. L'atome d'azote chargé positivement est capable de faire une liaison ionique avec une fonction complémentaire du ligand chargée négativement.</p>

On va aborder la stéréochimie de la liaison chimique, les interactions ligand-cible sont dépendantes de la conformation spatiale. Ici, la liaison ionique se fait en effet dans une direction bien déterminée dont dépend la force de l'interaction avec le ligand

<p>Acide aspartique/ acide glutamique</p>	 <p>D/E La stéréochimie dépend de la longueur de la liaison</p>	<p>L'atome de carbone et les deux atomes d'oxygène sont dans le même plan. La charge - est délocalisée entre les deux atomes d'oxygène. Un ligand possédant une fonction chimique chargée + peut faire une liaison ionique avec ces AA du côté syn ou anti. En regardant la figure on remarque que les deux côtés anti sont équivalents, ils sont donc indifférenciés en raison de la symétrie de la molécule. => C'est le côté « syn » (en rouge) qui donnera l'interaction la plus forte/favorable</p>
<p>Arginine</p>		<p>Les 4 atomes de la fonction guanidique, 1 atome de C et 3 N sont dans le même plan. La charge est délocalisée entre les deux atomes d'azote terminaux. L'azote enchâssé entre le carbone et le reste de la chaîne latérale de l'AA est dissymétrique. Du côté (appelé arbitrairement) anti1 cet atome d'azote est relié au reste de la chaîne latérale. Du côté anti2 la place est occupée par le doublet non liant de l'azote qui est moins encombrant que la chaîne latérale. De part cette dissymétrie d'encombrement stérique, => ce sont les côtés « syn » et « anti2 » qui donneront les interactions les plus favorables avec une fonction chimique - d'un ligand</p>
<p>Lysine</p>		<p>La fonction amine de la lysine est représentée en projection de Newman décalée. On regarde donc dans la direction de la liaison entre l'azote terminal et l'azote qui le porte dans la conformation la plus stable. On remarque qu'il y a trois directions possibles pour une charge négative d'un ligand : trans, gauche - et gauche +. => Ces trois directions sont équiprobables et aussi favorables pour une interaction ionique avec un ligand.</p>

⑨ A chaque fois qu'une interaction ionique se produira entre un ligand et sa cible, l'énergie mise en jeu sera comprise entre 100 et 200kcal/mol en fonction de la nature des fonction chimiques et la direction des liaisons ioniques

○ Les liaisons hydrogènes (STCMNQ)

Elles se forment entre un groupement chimique accepteur, et un donneur de liaisons hydrogène. Il existe 6 AA sont impliqués dans la formation de liaisons hydrogènes :

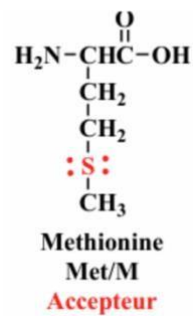
- Sérine
- Thréonine
- Cystéine
- Méthionine - Asparagine
- Glutamine

En gros ce sont les AA polaires sauf le Y.

Fonction hydroxyde Sérine et Thréonine	Sérine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:OH} \\ \text{:} \end{array}$	<p>Ces deux AA sont à la fois accepteurs et donneurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Accepteurs</u> : en effet ils portent une fonction OH (hydroxyde qui va acceptée une liaison H grâce aux deux doublets non liants. • <u>Donneurs</u> : ils peuvent donner une liaison hydrogène grâce à la liaison OH polarisée par différence d'électronégativité
	Thréonine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH} \\ \quad \text{:} \\ \text{OH} \quad \text{:} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

Fonction thioéther
Méthionine

Méthionine



La Méthionine : est

ACCEPTEUR

UNIQUEMENT : car porte une fonction thioéther -S- qui accepte la liaison hydrogène par les 2 DNL du soufre.

- Ses liaisons hydrogènes sont moins fréquentes et plus faibles

car sa fonction **THIOETHER**

est enchâssée dans la chaîne latérale hydrogénocarbonée rendant les DNL du soufre beaucoup moins accessible.

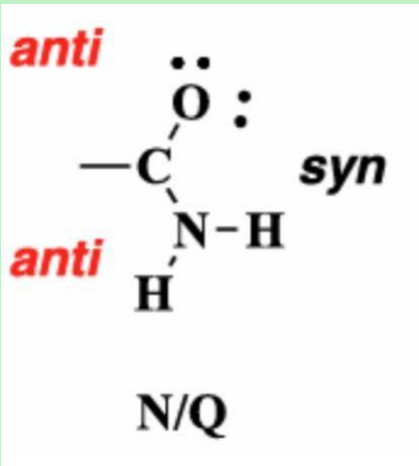
La chaîne hydrogénocarbonée est plus hydrophobe que les autres chaînes latérales polaires.

- Les interactions dipolaires seront privilégiées, grâce à la différence d'électronégativité entre S-C.

Fonction thiol Cystéine	<p>Cystéine Pka = 8,4</p>	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{:SH} \end{array} $ <p style="text-align: center;"> Cysteine Cys/C Accepteur/Donneur </p>	<p>La Cystéine est:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACCEPTEUR: car elle porte une fonction thiol SH qui accepte une liaison hydrogène via les 2 DNL du soufre • DONNEUR : par la liaison polarisée entre SH. <ul style="list-style-type: none"> • Cette fonction thiol a la particularité d'avoir un pKa > 7. • Cela veut dire que la cystéine a la capacité de s'ioniser en ion thiolate S- (et donne un H+ aussi) dans un environnement chimique favorable. • Cet acide aminé fait des liaisons hydrogènes, des liaisons ioniques, et des liaisons dipolaires. Comme ses liaisons ioniques sont plus fortes elles peuvent se faire à plus grande distance. • Deux fonctions thiols sont capables de former un pont disulfure par une réaction d'oxydation. Ce pont est impliqué dans l'ultrastructure de la protéine notamment dans la structure secondaire en hélice (α).

<p>Fonction amide primaire Glutamine et asparagine</p>	<p>Asparagine</p> $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{:NH}_2 \end{array} $ <p>Asparagine Asn/N Accepteur/Donneur</p>	<p>L'Asparagine et la Glutamine sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACCEPTEURS : car portent une fonction amide primaire CONH₂ qui accepte la liaison hydrogène avec les DNLs de l'O de la fonction carbonyle. • DONNEURS : car donnent une liaison hydrogène par la liaison
	<p>Glutamine</p> $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CHC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{:NH}_2 \end{array} $ <p>Glutamine Gln/Q Accepteur/Donneur</p>	<p>polarisée entre N et H par différence d'électronégativité.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Attention : ici le doublet non-liant de l'atome d'azote N n'est pas accepteur de liaison H car il est conjugué avec le doublet de la double liaison C=O et donc non disponible.

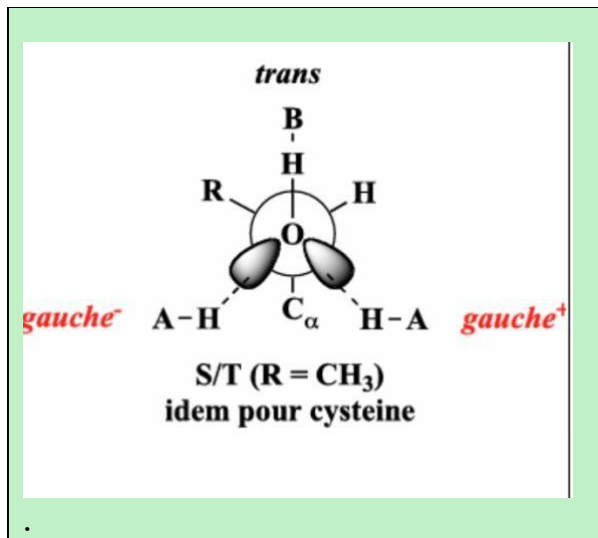
- Stéréochimie de la liaison hydrogène :

<p>Asparagine et glutamine</p>  <p>N/Q</p>	<p>Les atomes sont dans le même plan donc :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'Asparagine et la Glutamine privilégient les deux côtés anti différenciés. • Si le ligand est donneur de liaison hydrogène, la liaison se fera plutôt du côté de l'oxygène • Si le ligand est accepteur de liaison hydrogène, l'autre côté sera privilégié.
---	--

Sérine Thréonine et Cystéine

Les doublets non liants de l'oxygène sont représentés sur cette projection de Newman. Le caractère accepteur du groupement hydroxyle favorisent les liaisons gauche (-) et gauche (+). Néanmoins, la liaison est possible du côté Trans en fonction de sa nature donneur ou accepteur de liaison H.

- Si le ligand (B) est accepteur liaison H, il arrivera plutôt du côté Trans (au niveau de la liaison O-H)



polarisée ou S-H à l'origine du caractère donneur)

- Si le ligand (A) est donneur de liaison H, il arrivera plutôt du côté gauche + et gauche - de manière équiprobable (au niveau des doublets non liants qui sont à l'origine du caractère accepteur). On retient **Trans = accepTeur**

- ⑨ A chaque fois qu'une liaison hydrogène se forme le diminue de 2 à 7 kcal.mol⁻¹ en fonction de la nature des fonctions chimique et la direction de la liaison hydrogène

○ Les liaisons dipolaires

Ces liaisons peuvent de produire entre deux dipôles, ce type de liaison est de type électrostatique faible. Elles peuvent être de deux types:

- 1- Dipôle permanent: Il est constitué de deux atomes d'électronégativité différente, ou alors de répartitions de charge électriques fixe ou partielles.
- 2- Dipôle induit : Il est constitué de deux atomes de mêmes natures mais qui sont substitués par des groupements chimiques qui induiront une dissymétrie dans la répartition de leurs électrons.

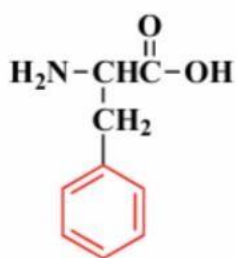
Ces interactions dipolaires elles peuvent avoir lieu dans différentes situations:

- Ion-dipôle (induit ou permanent)
- Dipôle permanent -dipôle induit
- Dipôle permanent- dipôle permanent
- Dipôle induit- dipôle induit

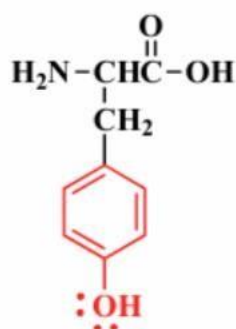
- ⑨ Les AAs à chaînes latérales ionisables et à chaînes latérales polaires sont susceptibles de faire des interactions dipolaires.
- ⑨ Ce sont des interactions faibles de 0,5 à 7 Kcal.mol⁻¹

○ Les liaisons de Van der walls

Ces liaisons se forment entre cycles aromatiques de densité électronique différente substitués par des groupements électrodonneurs et un électroattracteurs. (Elles se forment entre un électrodonneur et un électroattracteur). Donc ces liaisons se font entre un groupement aromatique riche en électrons, et un déficitaire en électron. Les acides aminés impliqués dans ces liaisons sont : Phénylalanine, Tyrosine et Tryptophane = WYF.



Phénylalanine
Phe/F



Tyrosine
Tyr/T



Tryptophane
Trp/W

<p>Tryptophane</p>	<p>La présence de la fonction amine intracyclique lui permet d'interagir par liaisons hydrogène : UNIQUEMENT par un effet DONNEUR. La fonction NH est considérée comme un dipôle car la liaison NH est polarisée. Le tryptophane peut interagir avec des liaisons dipolaires ou hydrogène mais aussi de Van der Walsh</p>
<p>Tyrosine pKa=10,1</p>	<p>A des capacités acido-basiques, grâce à son groupement hydroxyle OH. Elle peut s'ioniser en alcoolate, mais difficilement car son pKa > 7 Un environnement favorable protoné est nécessaire, donc cela ne se fait pas à pH physiologique. Elle peut former des liaisons Van der Waals, des liaisons hydrogènes (via sa fonction hydroxyle accepteuse de liaisons grâce aux DNLs sur l'O et donneuse de liaisons H grâce à la liaison polarisée entre O et H qui ont une différence d'électronégativité). Sous forme ionisé, avec sa charge -, elle peut</p>

faire : des liaisons ioniques, et des liaisons dipolaires (grâce à la fonction OH polarisée et considérée comme un dipôle). Elle va pouvoir faire des liaisons Van der Waals, des liaisons H, ioniques et des liaisons dipolaires.

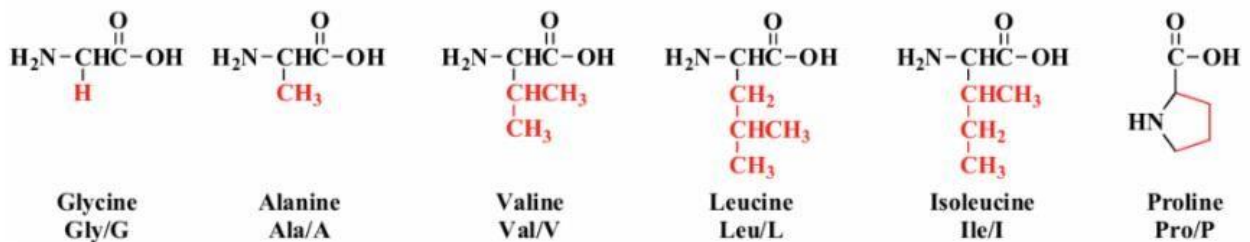
⦿ A chaque fois qu'une liaison de Van Der Waals se forme, le

ΔG° diminue de 1 à 10 Kcal.mol⁻¹

⦿ Les liaisons hydrophobes

Ces liaisons concernent tous les autres AA à chaîne latérale hydrogencarbonée, on parle des GAVLIP c'est-à-dire:

- Glycine
- Alanine
- Valine
- Leucine
- Isoleucine - Proline



- A chaque fois que deux atomes de carbones s'associent par liaison hydrophobe l'énergie mise en jeu sera de l'ordre de 0,5 Kcal/mol.
- C'est donc la plus faible des liaisons faibles

C'est fini pour la première partie de ce cours !!!!!

Place aux dédis:

- Déjà dédis à toi qui a terminé cette fiche !!!!
- Dédis à la série the big bang théorie devant laquelle j'ai passé tout mon temps à faire la fiche
- Big dédis à mes fillotes préférées ces reines : Margot, Julia, Louise, Mayline, Jagoda, Alys, Lena vous êtes trop fortes, croyez en vous vous allez réussir !!! 🤪
- Anti-dédis aux partiels qui sont dans une semaine
- Dédis au nice Jazz festival et au concert de Santa avec Lou-Anne et Flora
- Dédis à l'AEPCA notre corpo de pharma
- Dédis à mes copines qui ont séchées mes larmes pendant la P1
- Dédis à mon copain qui me ramenait à manger tous les vendredis du S2
#couplecaloriquemaispastoxique
- Dédis à mon chien qui taper ses meilleures siestes à 2cm de moi pendant que je travaillais
- Dédis à la p1 parce qu'en vrai c'est une année de dépassement personnel mais surtout dédis à la p2 parce que vivre c'est incroyable
- Big dédis à Louise, Amandine, Camille et Alice sans elle l'année serait nulle
- Dédis au Maroc parce que c'était le meilleur voyage avec ma meilleure amie, le rêve après une p1

