

# ENZYMOLOGIE - BCM 2505

## Introduction

Pourquoi l'enzymologie ?

L'enzymologie est la science qui vise à élucider la structure et le mode d'action des enzymes

Les enzymes sont les éléments dynamiques qui rendent possibles les transformations chimiques chez les êtres vivants.

Une très forte proportion (probablement la majorité) des protéines déjà caractérisées possèdent une activité enzymatique.

Lorsqu'une protéine ne possède pas d'activité enzymatique, dans la très grande majorité des cas, elle interagit avec un enzyme.

Cette omniprésence des enzymes de même que l'aspect dynamique de leurs fonctions rend l'étude de ces protéines spécialisées indispensable à une bonne compréhension des processus cellulaires et extracellulaires qui rendent la vie possible.

La biochimie n'est pas la seule discipline à bénéficier des connaissances acquises par l'enzymologie. En effet, la physiologie, la pharmacologie de même que la microbiologie ont largement recours aux « bienfaits » de l'enzymologie tant sur le plan technique que conceptuel.

Deux grands axes d'étude de l'enzymologie peuvent être distingués. Il s'agit de l'approche cinétique et de l'approche mécanistique. Il va sans dire que ces deux approches sont complémentaires. Les deux axes ci-haut décrits visent l'étude de processus enzymatique lui-même; toutefois l'étude de la structure des enzymes constitue aussi un aspect important de l'enzymologie. Ultimement, l'étude approfondie d'un enzyme devrait conduire à une compréhension intime des relations structure-activité de cet enzyme.

Les outils mathématiques développés pour le traitement des données cinétiques enzymatiques sont couramment utilisés pour l'étude d'autres phénomènes biologiques notamment en pharmacologie.

En plus de nous permettre de mieux connaître la structure et le mode d'action des enzymes, l'enzymologie nous permet une meilleure compréhension des interactions protéine-protéine et d'une manière plus générale des interactions entre macromolécules.

Parmi les fonctions biologiques importantes dont les mécanismes intimes ont été élucidés grâce à l'étude des enzymes, on peut citer : la digestion, la contraction

musculaire, le métabolisme énergétique, la neurotransmission, les fonctions hormonales, etc.

On doit aussi à l'étude des enzymes, les progrès incroyables réalisés dans le domaine du génie génétique. En effet, les développements de cette sphère d'activité ont été rendus possibles grâce à une meilleure connaissance des enzymes interagissant avec l'ADN et l'ARN.

## Historique

Les enzymes sont des catalyseurs qui ont la capacité d'accélérer des réactions chimiques dans des cellules vivantes sans être transformés, eux-mêmes, d'une façon permanente.

Chaque réaction chimique dans une cellule possède son propre catalyseur. Donc, il existe un grand nombre d'enzymes dans une seule cellule vivante:

- chez *E. coli*, il y a 4,485 gènes, dont 33.5 % code pour des enzymes distincts;
- chez humaine, on estime ~ 23,000 gènes dont ~ 3,000 code pour des enzymes dans approx. 140 voies métaboliques.

En l'absence d'enzyme, la grande majorité des réactions ne sont pas possibles même si on attend des années et la vie, comme on la connaît, n'existerait pas.

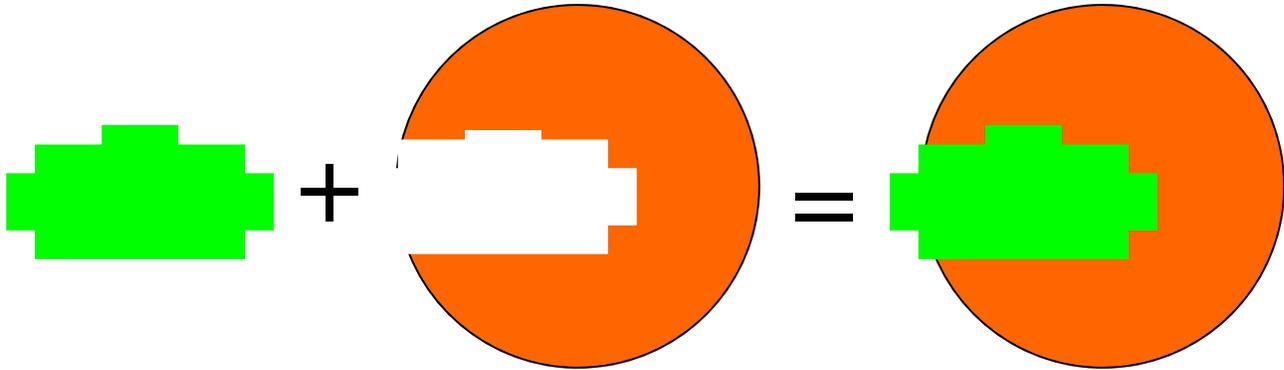
En 1879, Kühne suggéra le terme d'enzyme pour tous les ferments (il est dérivé de la racine grecque qui signifie "dans la levure") et en 1898 Duclaux proposa le suffixe ase pour les nommer.

Le mot "enzyme" dans ce contexte fait référence à l'activité catalytique qui résidait dans des extraits ou sécrétions provenant de la levure plutôt que dans l'organisme entier.

Dans ce sens, en 1897, la démonstration par les frères Buchner démontre que des extraits de levure peuvent, catalyser la fermentation a été très important en renforçant l'idée des catalyseurs dissociables, mais provenant d'organismes vivants.

En 1894, Emil Fisher démontre par des études, maintenant classiques, portant sur des enzymes qui métabolisent des carbohydrates que des enzymes possèdent des spécificités envers leur substrat. (N.B. On ne savait pas encore à cette époque ce qu'était vraiment un enzyme).

En se basant sur ses études, Fisher a proposé l'hypothèse de la « clé - serrure » afin de décrire l'interaction entre l'enzyme et son substrat.



L'hypothèse a été très ingénieuse puisque, à cette époque, la nature chimique de l'enzyme n'était pas claire.

En 1902, Henri et Brown suggèrent qu'un complexe enzyme-substrat se forme intermédiairement et Henri établit une relation entre la vitesse de réaction et la concentration en substrat.

En 1909, Sørensen observe l'effet du pH et en 1913, Michaelis et Menten publient leurs travaux sur l'influence de la concentration en substrat sur la vitesse de réaction : ils redécouvrent l'équation de Henri ! Cette relation est maintenant connue et utilisée sous le nom d'Henri-Michaelis-Menten.

En 1925, Briggs et Haldane introduisent la notion d'état stationnaire.

En 1926 fut cristallisée la première enzyme, l'uréase, qui coupe l'urée en ammoniacque et  $\text{CO}_2$ . Northrop et coll cristallisèrent la pepsine, la trypsine et la chymotrypsine. Ils démontrèrent que ces cristaux de protéines étaient des enzymes pures, ce qui était jusque-là difficilement admis.

Une fois posées les bases de la purification des enzymes par Otto Warburg au cours des années 30, il est devenu possible d'expliquer de façon moléculaire la fermentation alcoolique par la levure, la glycolyse dans le muscle, la luminescence chez le ver luisant et finalement la synthèse de l'ADN.

La mise au point de l'ultracentrifugeuse par Svedberg (fait, elle aussi, dans les années 20) a démontré que les enzymes sont composés de molécules qui possèdent des poids moléculaires précis au lieu d'une distribution des poids moléculaires caractéristiques des suspensions colloïdales.

En 1955, Sanger donna la séquence de l'insuline qui comporte 51 acides aminés. En 1960, la séquence des acides aminés de la ribonucléase était obtenue, permettant ainsi, pour la première fois, la description précise d'un enzyme en termes chimiques.

La première détermination de structure d'enzyme aux rayons X fut faite en 1957 sur la myoglobine. En 1965, la structure tridimensionnelle de l'enzyme lysozyme était établie à partir des études de cristallographie de protéines.

Vers la fin des années 50 et début 1960, un certain nombre d'observations ont contribué à l'image que les enzymes possédaient de la mobilité conformationnelle.

Pendant cette période, Koshland propose la théorie de "complémentarité induite" où l'enzyme s'adapte à son substrat afin d'expliquer le pouvoir catalytique et les spécificités démontrées par des enzymes.

De même, à cette époque, il était devenu clair que le pouvoir catalytique de certains enzymes répondait à des changements physiologiques.

Monod et ses collègues proposent leur modèle allostérique afin d'expliquer de façon quantitative comment l'activité de certains enzymes peut être modulée au cours de leur liaison avec des petites molécules (effecteurs).

- C'est la première hypothèse qui expliquait d'une façon cohérente le contrôle d'activité des enzymes dans une cellule.
- Un postulat important de ce modèle allostérique est que la liaison des effecteurs à l'enzyme produisait des changements structuraux dans l'enzyme même.

En 1963, Cleland présenta un procédé uniforme pour écrire les équations des systèmes multiréactants.

Ce n'est qu'en 1966 que Merrifield et Wang en proposèrent une voie de synthèse chimique qui aboutit en 1969 avec la synthèse in vitro de la ribonucléase. L'enzyme possédait une activité catalytique et qui démontrait que les enzymes ne sont pas différents des autres catalyseurs non biologiques.

Pendant les années 80, l'utilisation des techniques de l'ADN recombinant a apporté de nouvelles compréhensions dues au fait que, pour la première fois, il était possible de modifier l'activité catalytique et la spécificité d'un enzyme de façon rationnelle, et ceci par l'incorporation des mutations à des positions définies en utilisant la mutagenèse dirigée.

- Design des enzymes avec des comportements nouveaux.

Plus récemment, il a été démontré que l'activité catalytique existait de façon limitée dans d'autres molécules biologiques.

- Abzymes : anticorps produits contre des analogues stables de l'état de transition et qui possèdent de l'activité catalytique dans certaines réactions

hydrolytiques -  $\sim 10^3$  plus vite par rapport de la réaction organique catalysée

- Ribozymes : fragments de RNA qui possèdent les capacités à hydrolyser d'autres séquences d'ARN et maintenant aussi des protéines  $\sim 10^{-2}$  à  $10^{-4}$  plus vite qu'une protéine

### Enzymes comme catalyseur

Les propriétés les plus importantes chez les enzymes par rapport à d'autres types de catalyseurs sont les suivantes :

1. pouvoir de catalyse très élevé ;
2. spécificité ;
3. régulation de l'activité catalytique par des substances naturelles.

### Pouvoir catalyse

Substrat	Catalyseur	Température °K	Constante de vitesse $M^{-1} s^{-1}$
<u>Amide (hydrolyse)</u>			
Benzamide	$H^+$	325	$2.4 \times 10^{-6}$
Benzamide	$OH^-$	326	$8.5 \times 10^{-6}$
Benzoyl-L-tyrosinamide	$\alpha$ -chymotrypsine	298	14.9
Urée (hydrolyse)	$H^+$	335	$7.4 \times 10^{-7}$
	uréase	294	$5.0 \times 10^6$
$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$	$Fe^{2+}$	295	56
	catalase	295	$3.5 \times 10^7$

Un enzyme peut accélérer une réaction chimique par un facteur dépassant  $10^{14}$ . Cependant, il n'y a pas beaucoup d'exemples où il existe des comparaisons entre des réactions catalysées par des enzymes et la même réaction non catalysée. Parce que la réaction en absence d'enzyme est trop lente et ne peut être facilement mesurable.

Dans certaines expériences ([voir les figures 1 & 2](#)), on a trouvé des facteurs d'accélération très élevée entre autres:

- hexokinase  $> 10^{10}$ ,
- mandelate racemase  $> 10^{15}$ ,
- arginine decarboxylase  $> 10^{19}$

Quant à des comparaisons entre des catalyseurs enzymatiques et des réactions catalysées non-enzymatiques, les enzymes ont démontré un pouvoir catalyseur très élevé, et ceci à des températures relativement basses- voir tableau précédent.

## Spécificité

La plupart des enzymes sont hautement spécifiques envers leur substrat et la réaction qu'ils catalysent. Cependant, il y a une gamme des spécificités entre des enzymes.

Il y a des enzymes qui possèdent des spécificités relativement faibles.

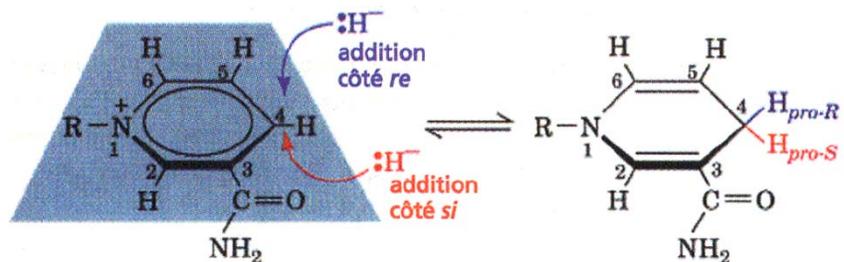
i) Spécificité de liaison (spécificité envers une liaison), p. ex. peptidase, phosphatases, estérases. La plupart dans cette catégorie sont des enzymes de dégradation.

ii) Spécificité pour un groupement chimique (spécificité envers un groupement chimique), p. ex. hexokinase catalyse la phosphorylation des sucres aussi longtemps que les sucres soient des aldohexoses comme glucose et fructose.

iii) Spécificité absolue ou presque absolue, p. ex. réaction catalysée par un enzyme qui possède une vitesse appréciable, mais seulement en présence de leur substrat.

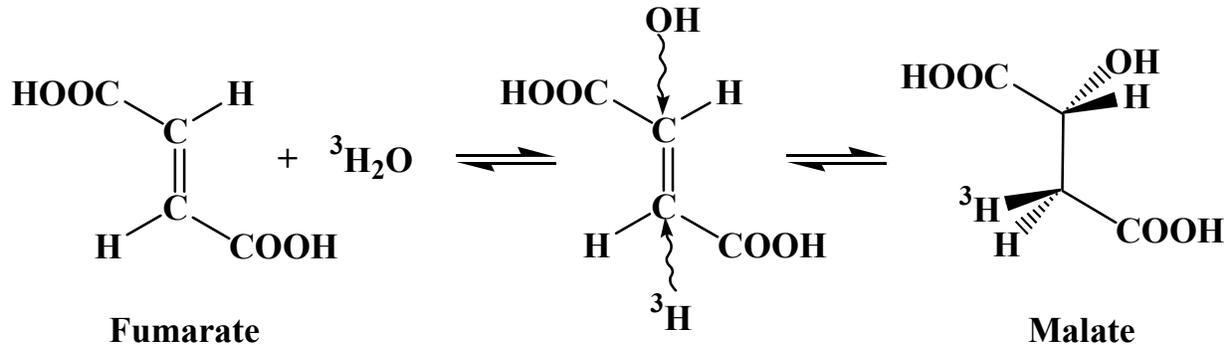
Des spécificités pour un groupement chimique ou spécificité absolue démontrent généralement envers des substrats de faible PM.

Beaucoup des réactions catalysées enzymatiquement démontrent de la **stéréospécificité**, par ex., les déshydrogénases  $\text{NAD}^+$  et  $\text{NADP}^+$  transfèrent un hydrogène du substrat d'un seul côté de la fonction nicotinamide. La stéréospécificité est dictée par leur liaison au site actif qui contrôle à l'accessibilité à l'hydrogène transféré.



De plus, fait à noter, c'est que presque toutes des déshydrogénases qui utilisent  $\text{NAD}^+$  ou  $\text{NADP}^+$  exclusivement.

**Prochiralité** - centre asymétrique introduit par des réactions enzymatiques. Par exemple la réaction catalysée par la fumarate hydratase. La réaction démontre de la stéréospécificité même si le produit original, le fumarate, ne contient aucun centre asymétrique.



Certains enzymes comme des ADN polymérases démontrent la capacité de faire le lecteur de preuves.

## Régulation

L'activité catalytique peut être assujettie à des interactions avec des petits ions ou molécules - dégradation de glycogène par phosphorylase, une réaction qui est régulée par  $\text{Ca}^{2+}$  et des hormones comme l'adrénaline.

Phénomène de rétro inhibition existe très souvent dans les voies biosynthétiques où les produits finaux d'une voie inhibent le premier enzyme dans la voie. Donc, il existe la possibilité de régulation du flux des métabolites dans la voie.

## Cofacteur

Beaucoup d'enzymes exigent un cofacteur non protéique pour l'expression d'activité; il y a, cependant, des enzymes qui ne dépendent pas d'un cofacteur, par exemple : chymotrypsine (protéase), triose phosphate isomérase, etc.

Il y a deux sortes de cofacteurs ([voir tableau](#)):

- 1) ions métalliques – les chélateurs compromettraient l'activité enzymatique.
- 2) molécules organiques - la plupart étant des dérivés de vitamine B.

Ces cofacteurs peuvent être liés de façon covalente ou non covalente à l'enzyme. Des cofacteurs qui sont liés fortement (incapables d'être dissociés par dialyse) s'appellent des groupements prosthétiques.

Un enzyme contenant un cofacteur ou groupement prosthétique s'appelle holoenzyme. Le terme apoenzyme est réservé à l'enzyme sans cofacteur.

N'importe quelle petite molécule ou d'autres espèces qui se lient de façon

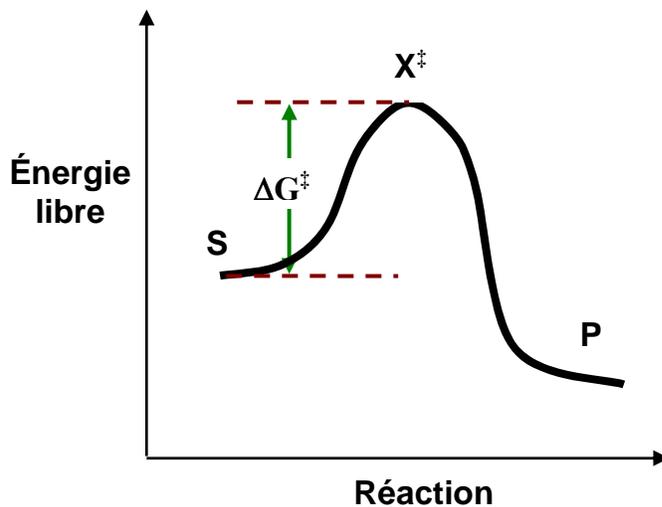
"réversible" à l'enzyme s'appellent un ligand (y compris substrat, inhibiteur, ions métalliques, etc.).

### **Isozyme**

À l'intérieur de la même espèce, il peut exister des formes différentes du même enzyme: les différences se manifestent au niveau des séquences d'acides aminés, cinétique, structure 3-D. Isozyme se réfère aux enzymes qui se distinguent au niveau des différences en séquences des acides aminés - meilleure détection par électrophorèse.

# REVUE DE LA CATALYSE ENZYMATIQUE

## Théorie de l'état de transition



L'état de transition de S,  $X^\ddagger$ , est l'état où les liens chimiques sont partiellement formés ou brisés. C'est l'état le plus instable dans la voie réactionnelle. Dans l'approximation de l'équilibre rapide entre le substrat S et son état de transition, on a :

$$K_{eq}^\ddagger = \frac{[X^\ddagger]}{[S]}$$

La constante d'équilibre  $K_{eq}^\ddagger$  s'exprime en enthalpie libre  $\Delta G$  par la relation suivante :

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K_{eq}^\ddagger$$

où  $\Delta G^\ddagger$  est l'énergie d'activation, R la constante des gaz parfaits, T la température absolue,

L'état de transition se décompose en produit P selon la fréquence définie par :

$$v = \frac{kT}{h}$$

où  $k$  est la constante de Boltzmann,  $h$  = constante de Planck

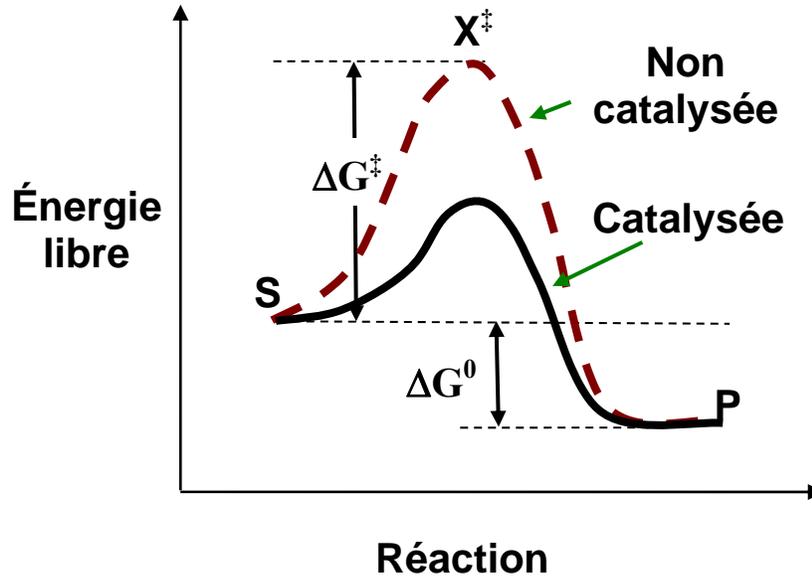
Ensemble ces facteurs déterminent la vitesse de la réaction catalysée par la relation suivante :

$$vitesse = -\frac{d[S]}{dt} = k_{obs} [S] = v [X^\ddagger] = \left(\frac{kT}{h}\right) [S] e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Donc la constante de vitesse,  $k_{obs}$ , de cette réaction devient:

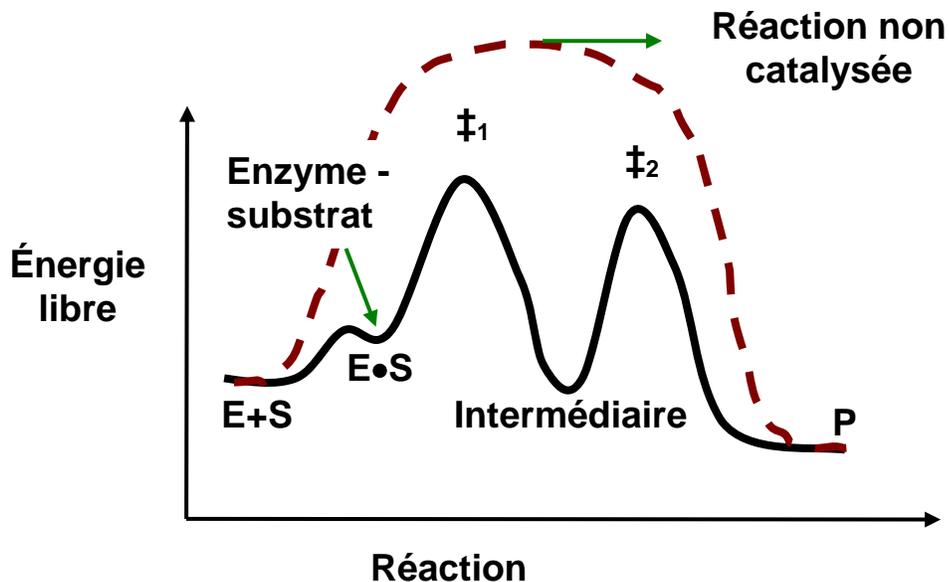
$$k_{obs} = \left(\frac{kT}{h}\right) e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

Un enzyme accélère (catalyse) une réaction en stabilisant l'état de transition, c'est-à-dire d'augmenter la concentration d' $X^\ddagger$  et par conséquent diminuant  $\Delta G^\ddagger$ .



« La catalyse n'influence pas  $K_{eq}$  ( $\Delta G^0$ ) »

La catalyse enzymatique se caractérise parfois par plus d'un état de transition séparant des intermédiaires réactionnels ( $\ddagger$ ) plus ou moins stables.



Les propriétés catalytiques d'un enzyme dépendent en grande partie de sa structure tridimensionnelle :

- 1) Site actif: La catalyse d'une réaction nécessite la liaison du substrat à l'enzyme au site actif et qui dépend de la structure tridimensionnelle de l'enzyme
- 2) Activité: Certains acides aminés placés stratégiquement dans l'organisation tridimensionnelle du site actif participent à la catalyse.
- 3) Spécificité: La nature tridimensionnelle de ce site et la participation d'acides aminés spécifiques à l'interaction enzyme-substrat contribuent à la spécificité enzymatique.

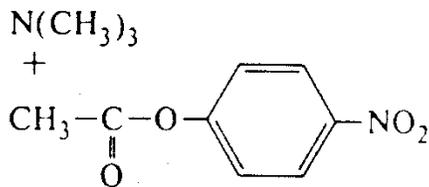
### TYPES DE CATALYSE ENZYMATIQUE

- par proximité (concentration relative) et orientation
- par une réaction acide-base générale (échange de proton, liaison hydrogène)
- par modification covalente (nucléophile, électrophile)
- par contrainte ou distorsion (déstabilisation du complexe ES)
- par stabilisation de l'état de transition

### CATALYSE PAR APPROXIMATION (RAPPROCHEMENT) ET ORIENTATION

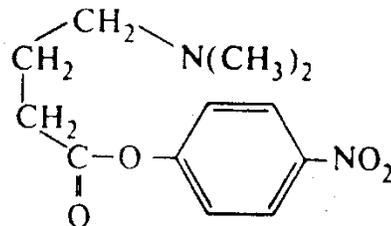
L'enzyme rapproche les réactifs l'un de l'autre dans le site actif et les oriente par rapport au groupe catalytique. La concentration effective est augmentée par une proximité des réactifs.

#### Groupements réactifs séparés



$$k = 4.3 \text{ (mol dm}^{-3}\text{)}^{-1} \text{ min}^{-1}$$

#### Groupements réactifs combinés



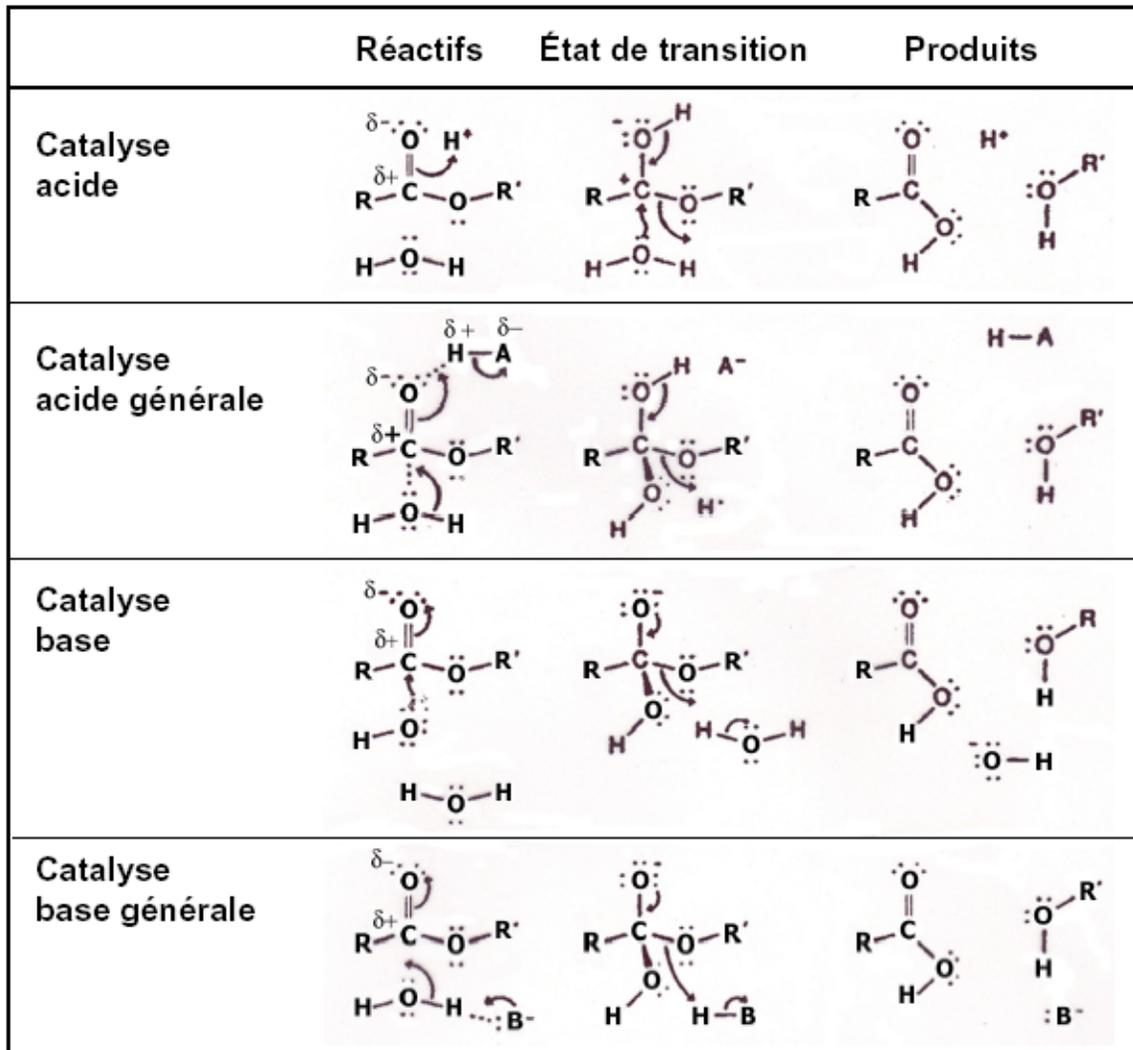
$$k = 21500 \text{ min}^{-1}$$

Analogie avec une réaction unimoléculaire vs bimoléculaire : une réaction unimoléculaire implique une diminution moins importante de l'entropie.

L'enzyme agit comme une matrice qui permet une plus grande proximité entre les réactifs et mime une réaction unimoléculaire.

## CATALYSE ACIDE-BASE GÉNÉRALE

Stabilisation d'un intermédiaire réactionnel par délocalisation ou transfert d'un proton. Exemple ici-bas montre l'hydrolyse d'un ester, illustrant le type de catalyse acide-base.



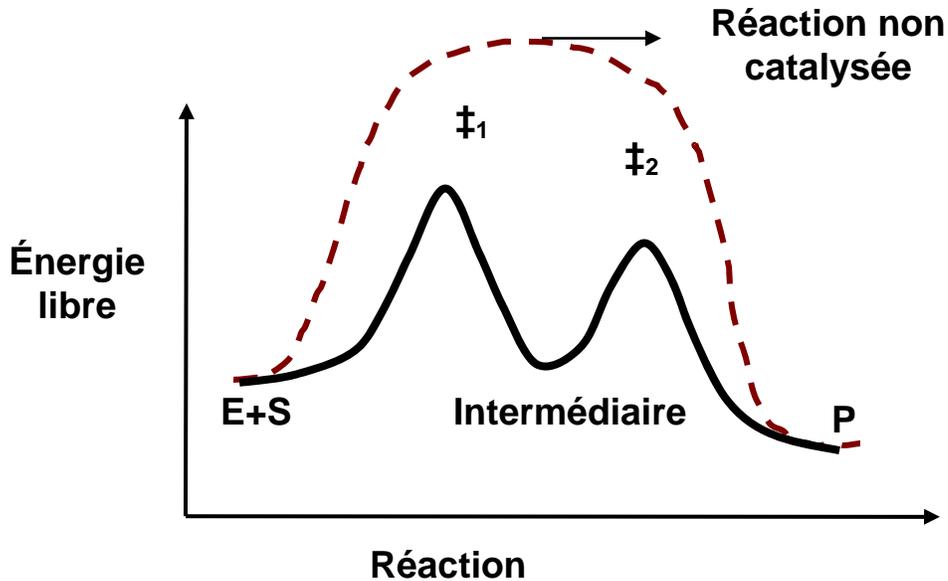
**Catalyse acide-base spécifique :** catalyse par  $H^+$  ou  $^-OH$  déterminé seulement par le pH où il s'agit d'un *équilibre rapide* avant l'étape limitante de la réaction.

**Catalyse générale acide-base:** catalyse par un acide ou une base (autre que  $H^+$  et  $^-OH$ ) où un proton est transféré *pendant l'étape limitante* et la vitesse de la réaction est proportionnelle à la concentration de l'acide ou de la base, à un pH constant.

La catalyse générale acide-base est celle que l'on rencontre dans les réactions enzymatiques.

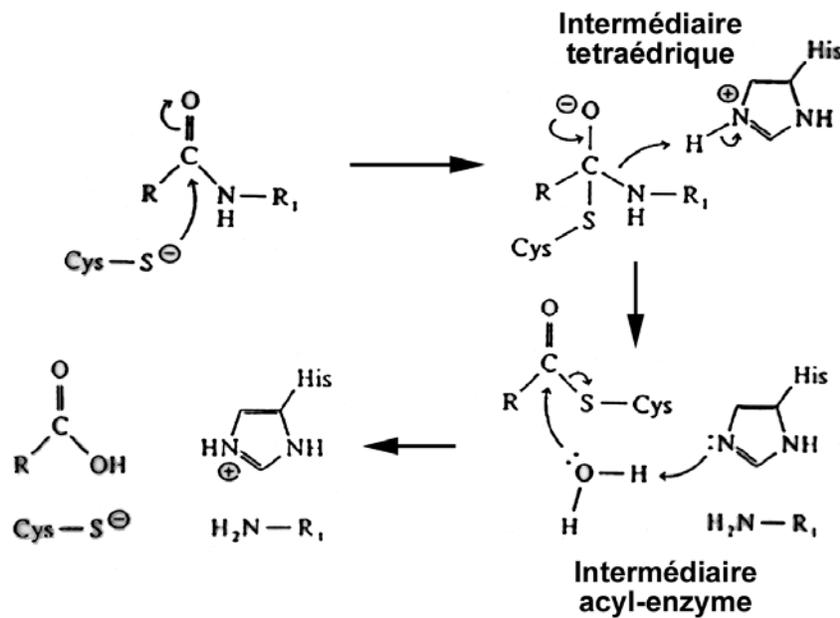
## CATALYSE COVALENTE

L'enzyme peut former des intermédiaires covalents dont la réactivité est plus grande que pour la réaction non catalysée.



Plusieurs exemples de catalyse covalente impliquent une attaque nucléophile par l'enzyme sur le substrat.

Exemple : Protéase à cystéine

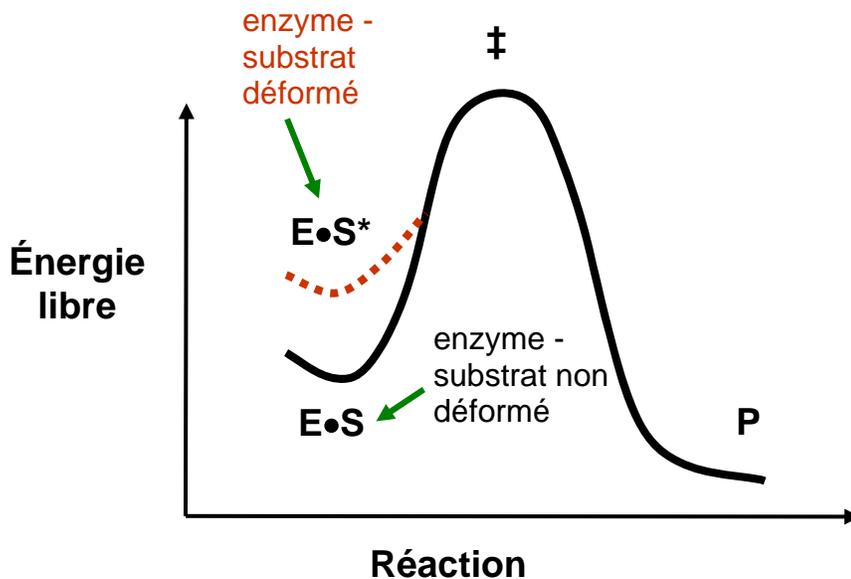


Les attaques électrophiles sont plus rares.

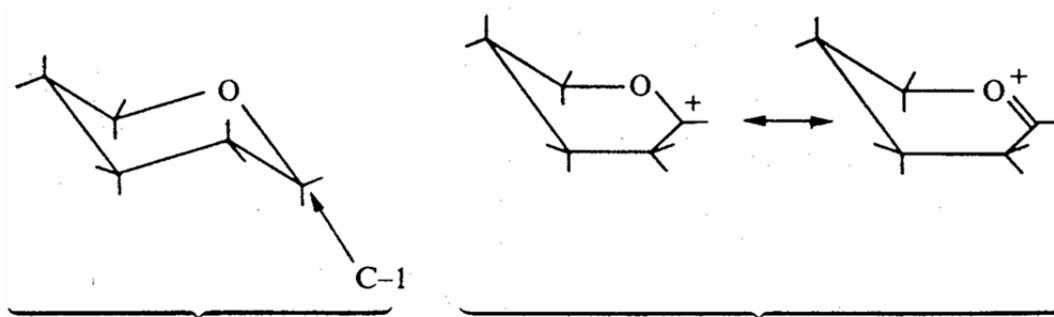
## CATALYSE PAR DISTORSION

La liaison d'un substrat à un enzyme peut provoquer une distorsion du substrat ce qui rend le complexe ES moins stable. Ceci diminue l'énergie d'activation et accélère la vitesse de la réaction.

On dit que la déformation rend la géométrie et la structure électronique du substrat plus près de celles de l'état de transition.



Exemple: Il a été proposé que le glucose d'un substrat oligosaccharide soit déformé lorsque le substrat se lie au lysozyme, de façon à ce que sa géométrie se rapproche de celle dans l'état de transition.



Conformation chaise du glucose avec géométrie tétraédrique à C-1

Conformation demi-chaise de l'ion carbonium stabilisé en géométrie planaire à C-1

## CATALYSE PAR STABILISATION À L'ÉTAT DE TRANSITION

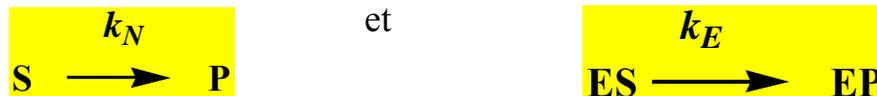
Le mécanisme de catalyse parmi les plus importants qui est basé sur la notion que la conformation contrainte du réactif ressemble plus à celle de l'état de transition d'une réaction que la conformation non contrainte correspondante

Ceci d'abord suggéré par Linus Pauling en 1946 et élaboré par Wolfenden et Lienhard. Leur principe est le suivant :

**Les interactions qui favorisent la liaison préférentielle à l'état de transition augmentent sa concentration et par conséquent augmente de façon proportionnelle la vitesse de la réaction catalysée**

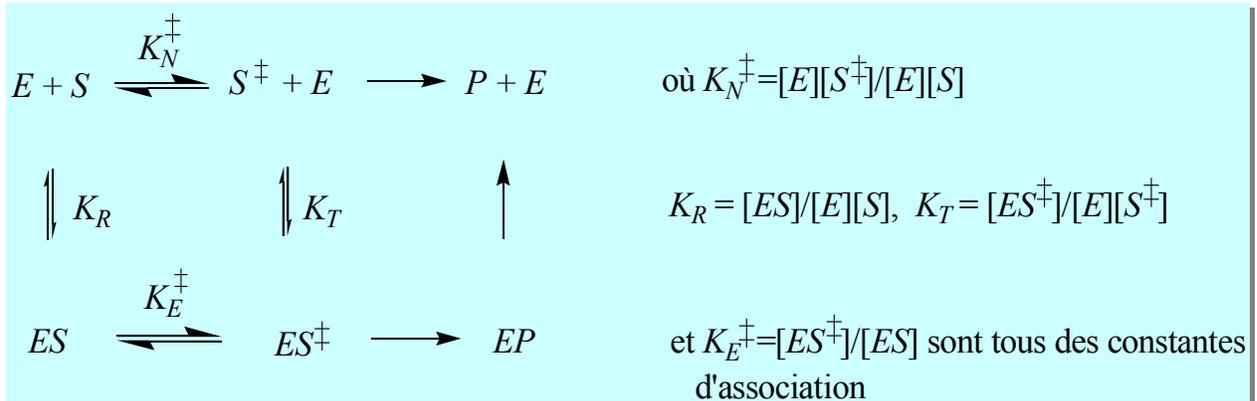
Ce principe peut se comprendre de la façon suivante :

La formation du produit P à partir du substrat S peut se faire de façon spontanée ou par catalyse enzymatique soit :



où  $k_N$  et  $k_E$  représentent les constantes de vitesse de premier ordre décrivant les réactions respectives

La relation entre les deux réactions est décrite par le schéma suivant :



$$\text{Par conséquent } K_T / K_R = [S][ES^\ddagger] / [S^\ddagger][ES] = K_E^\ddagger / K_N^\ddagger \quad (1)$$

Les vitesses de la réaction non catalysée ou catalysée sont les suivantes :

$$v = k_N [S] = (k_B T / \hbar) [S^\ddagger] = (k_B T / \hbar) K_N^\ddagger [S] \text{ pour la réaction non catalysée et } (2)$$

$$v = k_E [ES] = (k_B T / \hbar) [ES^\ddagger] = (k_B T / \hbar) K_E^\ddagger [ES] \text{ pour la réaction catalysée } (3)$$

$$\text{En manipulant les équations 1-3, on obtient } k_E / k_N = K_E^\ddagger / K_N^\ddagger = K_T / K_R \quad (4)$$

Cette équation indique que plus l'enzyme favorise la liaison à l'état transitionnel ( $K_T$ ) par rapport à la liaison au substrat ( $K_R$ ), plus l'augmentation de vitesse de la réaction catalysée est grande ( $k_E$ ) par rapport à celle de la réaction non catalysée ( $k_N$ ) ; en d'autres mots

**La catalyse est due à la liaison et par conséquent à la stabilisation préférentielle de l'état transitionnel ( $S^\ddagger$ ) par rapport à celle du substrat (S)**

Le rapport en énergie libre entre les deux vitesses s'exprime par :

$$\frac{k_E}{k_N} = \frac{K_E^\ddagger}{K_N^\ddagger} = \frac{e^{-\Delta G_E^\ddagger / RT}}{e^{-\Delta G_N^\ddagger / RT}}$$

donc  $k_E/k_N = \exp[(\Delta G_N^\ddagger - \Delta G_E^\ddagger)/RT] = e^{-\Delta\Delta G / RT}$

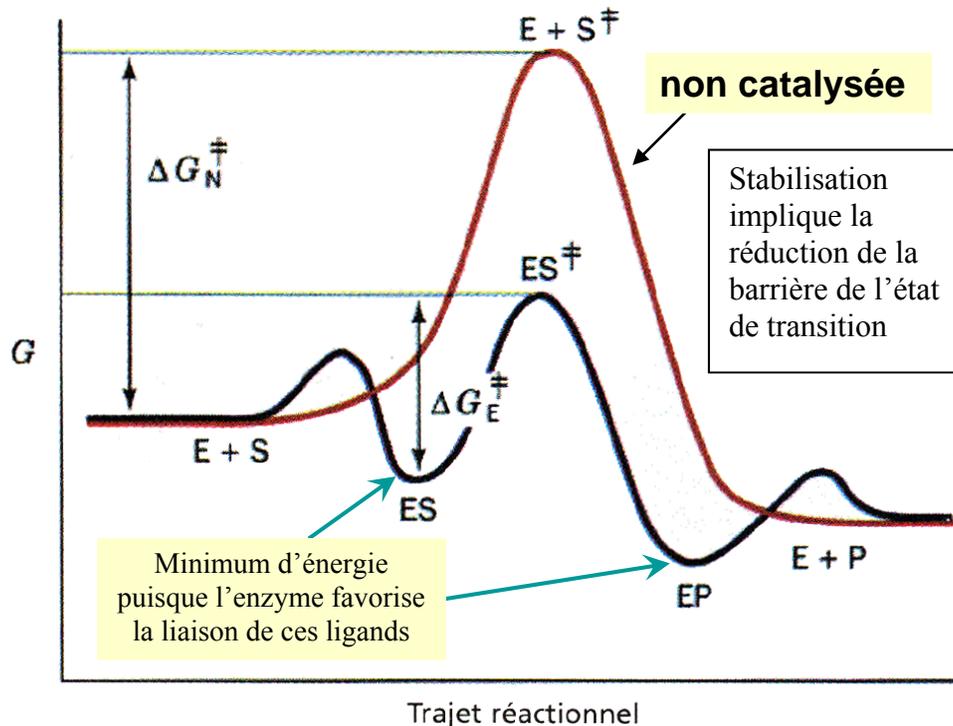
Pour gagner un facteur d'accélération de  $10^6$  à 25 °C, l'enzyme doit lier l'état transitionnel davantage par  $34.2\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

- Ceci correspond approximativement à l'énergie libre provenant de la formation de deux ponts d'hydrogènes.

Alors la liaison préférentielle à l'état transitionnel dû à la formation de seulement deux ponts d'hydrogène qui ne sont pas présent dans le complexe ES augmenterait la vitesse par un facteur  $\sim 10^6$

- Dans cette optique « *un bon substrat ne se lie pas nécessairement à son enzyme avec une affinité élevée, mais pourra le faire lors de l'activation à son état transitionnel* »

Si un enzyme lie préférentiellement le substrat à l'état transitionnel, il est possible d'envisager des molécules stables qui ressemblent plutôt à  $S^\ddagger$  ou une de ses composantes. Ces types de molécules sont considérés des analogues de l'état transitionnel et ils sont des inhibiteurs compétitifs parmi les plus puissants.



Dans l'approximation de l'équilibre rapide,  $K_R = 1/K_M$ ,  $k_e = k_{cat}$  et définissant la constante de dissociation de l'état de transition par  $K_{diss}^\ddagger = 1/K_T$  ; l'équation 4 devient

$$K_{diss}^\ddagger = k_N (K_M / k_{cat})$$

Mettons  $k_N \sim 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  et  $k_{cat}/K_M \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  où  $K_M \approx K_S \sim 10^{-4} \text{ M}$  et  $k_{cat} = 10^2 \text{ s}^{-1}$

$K_{diss}^\ddagger = 10^{-12} \text{ M}$  pour l'état de transition d'une enzyme typique

**Les enzymes lient davantage les états transitionnels plutôt que le substrat représente le principe fondamental dans le design des médicaments et dépend de la connaissance au niveau moléculaire du mécanisme réactionnel de l'enzyme.**

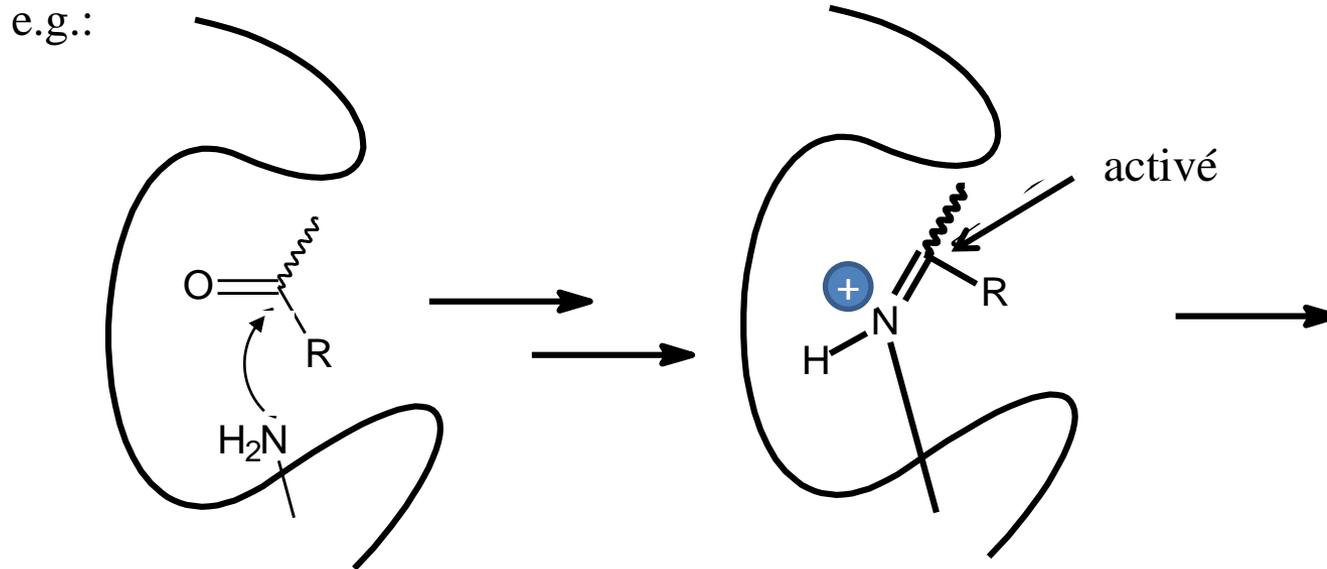
**Rappel :** Les interactions utilisées par les enzymes sont les mêmes interactions utilisées par les protéines et leurs ligands. Une récapitulation de ces interactions est résumée sur les pages suivantes.

# Interactions protéine-ligand

- lien covalent
- lien ionique
- interactions ion-dipôle et dipôle-dipôle
- pont hydrogène
- complexe de transfert de charge
- interaction hydrophobe
- interaction de type van der Waals

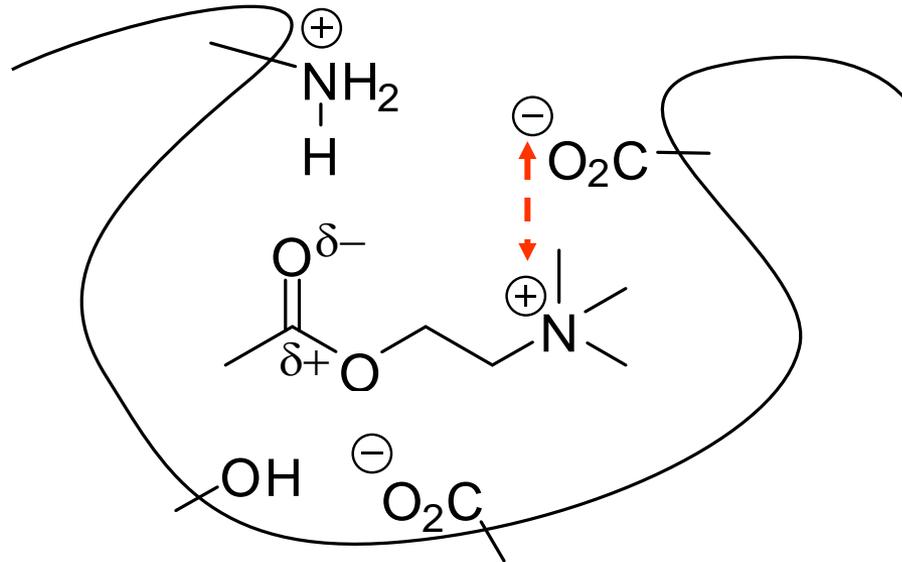
# Lien covalent

- la formation d'une liaison covalente représente une stabilisation entre 40 à 110 kcal/mol



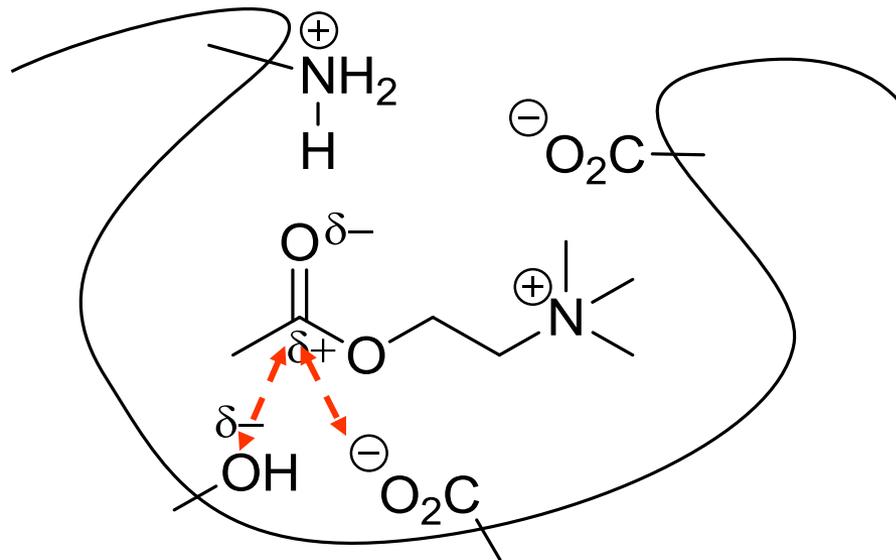
# Interaction ionique

- interaction électrostatique
  - $\sim 5$  kcal/mol de stabilisation



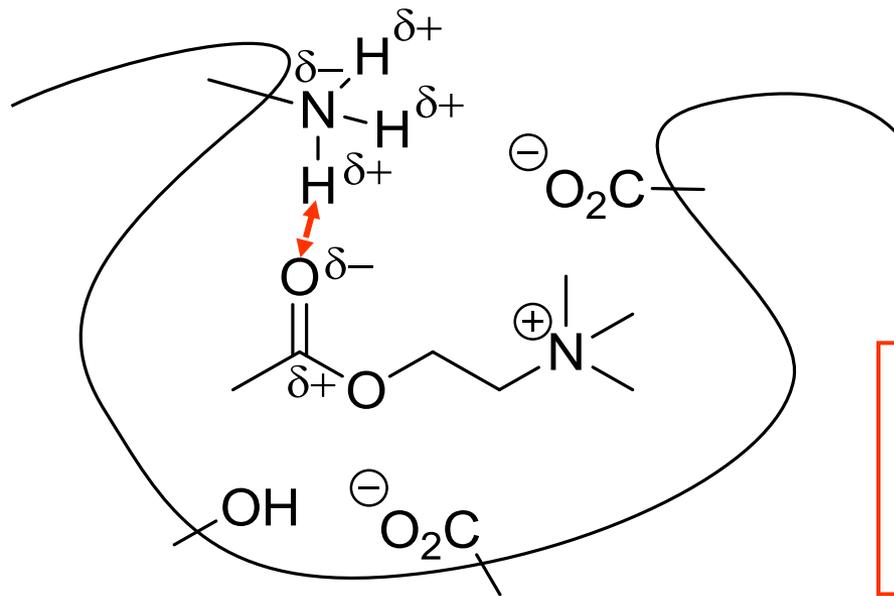
# Interactions ion-dipôle et dipôle-dipôle

- interactions électrostatiques qui impliquent des charges partielles
  - $\sim 1$  kcal/mol de stabilisation



# Liaisons (ponts) hydrogènes

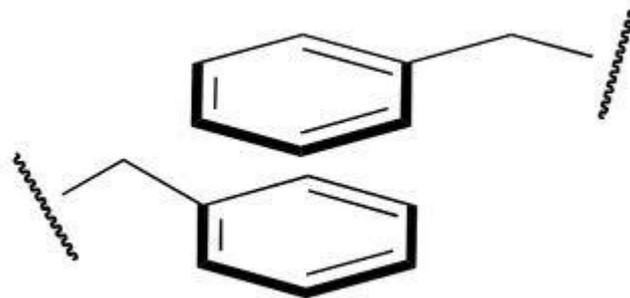
- interaction dipôle-dipôle
  - donneurs / accepteurs : N, O, F
  - stabilisation d'environ 3-10 kcal/mol



voir aussi  
les hélices- $\alpha$  et  
les feuillettes- $\beta$

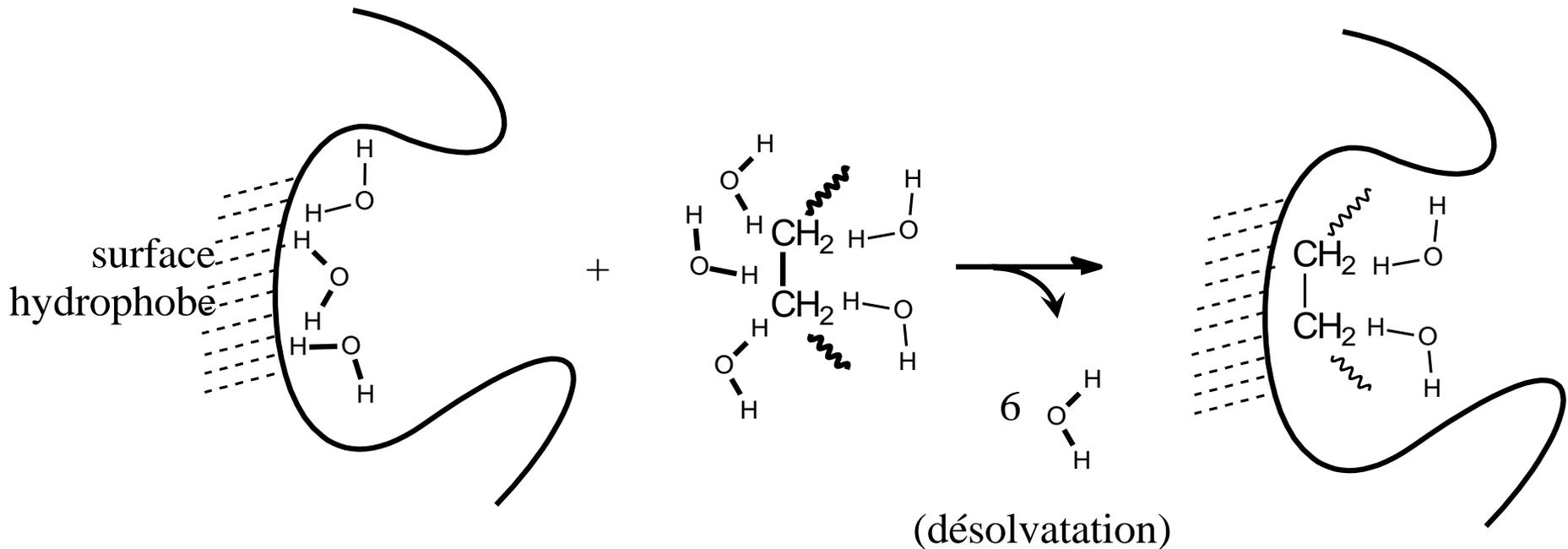
# Complexes de transfert de charge

- interaction dipôle-dipôle
- impliquent les électrons  $\pi$ , souvent des groupements aromatiques (Phe, Tyr, Trp, His)
  - stabilisation :  $< 3$  kcal/mol



# Interactions hydrophobes

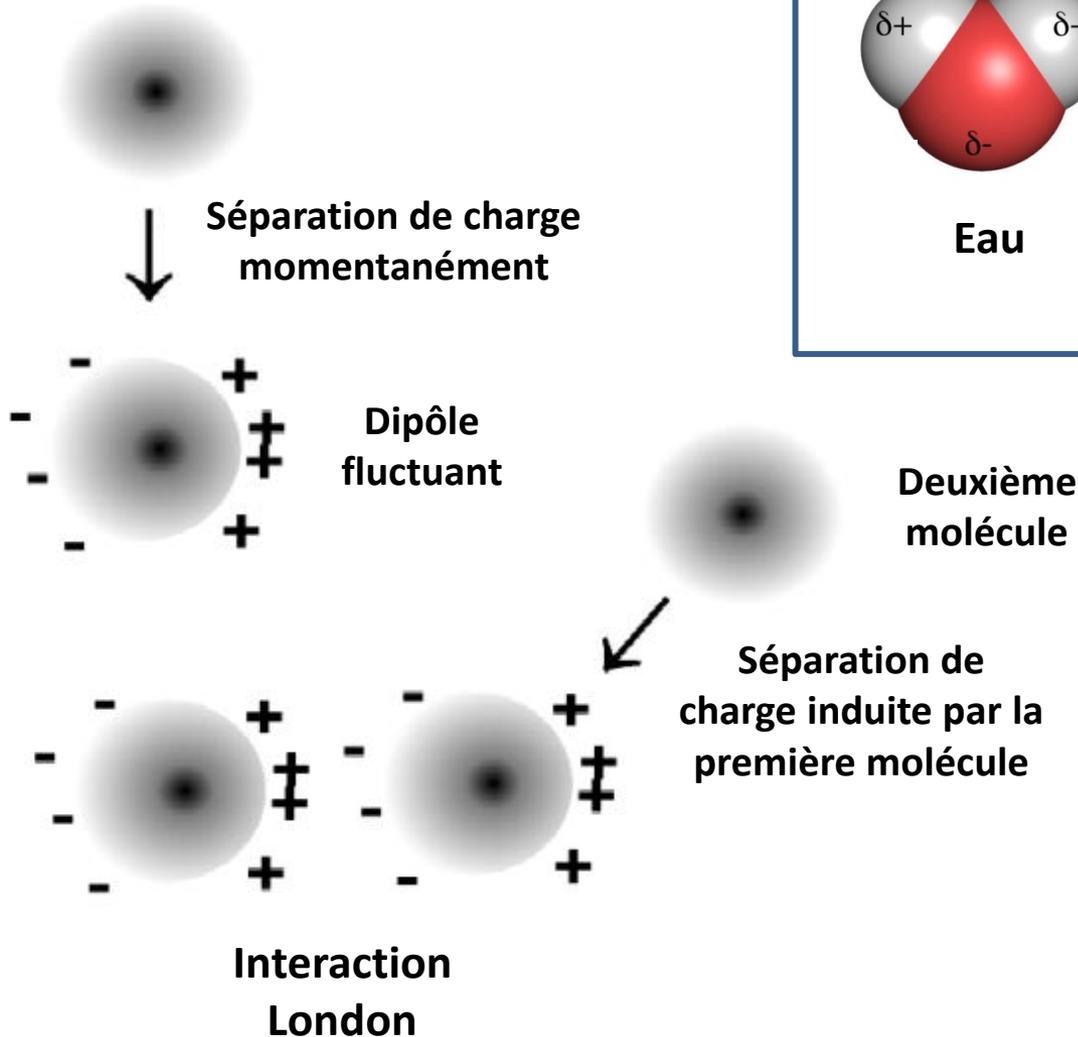
- stabilisation passablement due à la désolvatation (augmentation d'entropie)
  - stabilisation :  $\sim 0.5$  kcal/mol



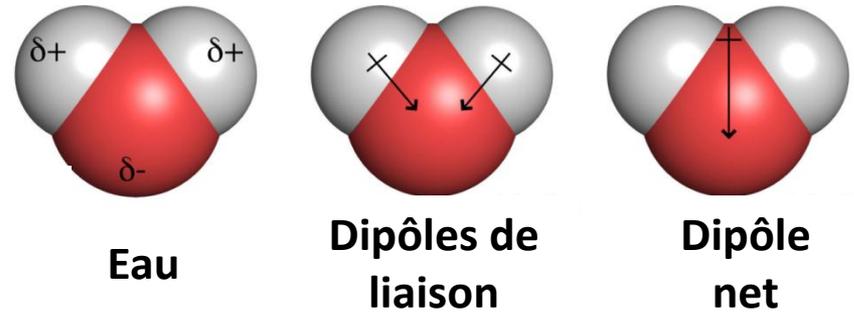
# Interactions van der Waals

- force entre deux dipôles permanents (force de Keesom)
- force entre un dipôle permanent et un dipôle induit correspondant (force de Debye)
- force entre deux dipôles instantanément induits (force de dispersion de London)
  - formation de dipôles temporaires, dus au mouvement des électrons dans le nuage électronique des atomes
  - stabilisation :  $\sim 0.5$  kcal/mol (par interaction)

# Dipôles instantanément induits



# Dipôles permanents



## Force de répulsion

à ces forces d'attraction, il faut ajouter des forces de répulsion qui prédominent à très courte distance dès que les orbitales moléculaires tendent à s'interpénétrer.

# Profil de la force d'interaction

