

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Cours de Biochimie Générale:

1^e Partie:

Biochimie Structurale

Médecine première année

2022—2023

Pr. B. Y. Sacko

Objectifs du cours:

Donner les notions de base sur la structure, la fonction et quelques propriétés de molécules biologiques importantes

PLAN:

Introduction : définitions

Chapitre1: acides aminés, peptides et protéines

Chapitre2 : structure des glucides

Chapitre 3 : structure des lipides

Chapitre4 : structure des acides nucléiques

Chapitre5 : les enzymes

Introduction

La Biochimie est l'étude des bases moléculaires de la vie. C'est la chimie de la matière vivante. On distingue deux parties : Biochimie Structurale et Biochimie Métabolique

Biochimie Structurale : concerne l'étude de la structure des molécules biologiques

Biochimie Métabolique : correspond à l'étude des réactions chimiques au sein de la matière vivante _____

Catabolisme : ensemble des réactions de dégradation de molécules biologiques

Anabolisme : ensemble des réactions de synthèse de composés biologiques

Métabolisme : ensemble des réactions de catabolisme et d'anabolisme ; c'est le processus qui permet aux cellules de tirer de l'énergie (ATP) et de pouvoir réducteur (NADH) de leur environnement mais aussi de synthétiser les macromolécules (protéines, acides nucléiques)

Enzymes : ce sont des catalyseurs biologiques de nature protéique

Exception : ribozymes : des ARN catalytiquement actifs

Biochimie clinique : recherche et dosage de molécules pouvant être impliquées dans une pathologie

Chapitre1 : ACIDES AMINES – PEPTIDES – PROTEINES

Généralités

Les protéines constituent une des quatre grandes familles des constituants organiques des cellules vivantes à savoir : glucides, lipides, acides nucléiques et protéines.

Composition des êtres vivants : constituants organiques et constituants minéraux

1 Constituants organiques (% poids total)

2 constituants minéraux (% P.)

Glucides	Lipides	Acides nucléiques	Protéines	Eau	Oligo-éléments
3%	2%	7%	15%	70%	3%

Les protéines représentent 50% du poids sec (sans eau) des êtres vivants

Composition des Protéines :

Les protéines renferment essentiellement du carbone C, de l'hydrogène H, de l'oxygène O et de l'azote N.

Leur teneur en azote N est élevée et constante (16%) ; ce qui constitue un caractère fondamental qui les différencie des autres composés organiques.

Fonctions des Protéines :

Les protéines assurent les fonctions essentielles de la cellule vivante :

catalyse grâce aux enzymes

transport de molécules ex : l'hémoglobine transporte l'oxygène dans le sang

mouvement coordonné du muscle grâce aux structures contractiles (actine, myosine)

élément structural ex : le collagène des tissus conjonctifs ou du squelette des vertébrés

protection immune ex : les anticorps Ac

transmission de message ex : la rhodopsine bactérienne photosensible

contrôle de la croissance et de la différenciation cellulaire ex : les hormones de croissance

Structure des Protéines :

Les protéines sont des séquences spécifiques d'acides aminés aa, leur plan de fabrication est conservé dans le génome (ensemble des gènes)

Protéines et peptides diffèrent par le nombre d'aa constitutif n :

peptides : le nombre $n \leq 50$

protéines : $n \gg 50$

Classification des Protéines : selon \neq critères : composition, fonction, structure, solubilité

Les protéines sont classées en deux grands groupes selon leur composition :

holoprotéines et hétéroprotéines

Holoprotéines : ce sont des « polymères » d'aa uniquement

Hétéroprotéines : elles comportent un enchaînement d'aa (chaîne peptidique) + un groupement non protéique (groupement prosthétique)

Ce groupement prosthétique peut être de différentes natures

nature glucidique → une glycoprotéine

nature lipidique → une lipoprotéine

nature nucléique → une nucléoprotéine

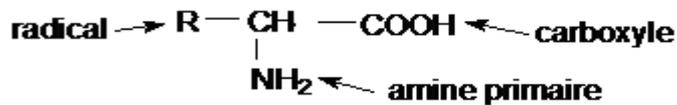
un chromophore → une chromoprotéine

LES ACIDES AMINES (aa)

A. DEFINITION

Ce sont des composés organiques comportant une fonction acide et une fonction amine primaire en position alpha par rapport à la fonction acide (carboxyle)_____

Formule générale des aa



Exception : la Proline et son dérivé l'hydroxyproline sont des iminoacides (fonction imine)
Dans la nature on trouve plus d'une centaine d'aa ; les aa protéiques sont au nombre de 20

B. CLASSIFICATION DES 20 AA PROTEIQUES (AA FONDAMENTAUX)

Les aa diffèrent par leur radical R → ≠ classifications :

La classification classique repose sur la nature de R ; on a ainsi deux groupes d'aa :
les aa aliphatiques (R linéaire) et les aa cycliques

La classification actuelle repose sur le comportement de R à pH cellulaire (pH 6 – 7)

On distingue ainsi quatre groupes d'aa :

Groupe 1 : aa à chaîne non polaire (hydrophobe) ou aa hydrophobes

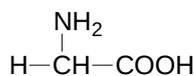
Groupe 2 : aa à chaîne polaire (hydrophile) non chargée ou aa hydrophiles

Groupe 3 : aa à chaîne polaire chargée négativement : aa acides

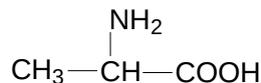
Groupe 4 : aa à chaîne polaire chargée positivement : aa basiques

1. Les aa hydrophobes : au nombre de 9

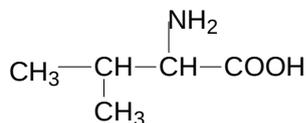
1.1 Glycine Gly ou G : aa aliphatique



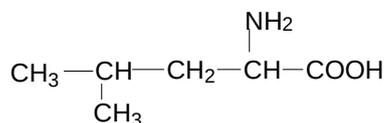
1.2 Alanine Ala ou A



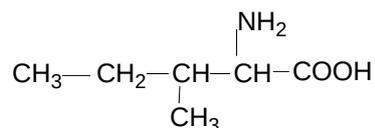
1.3 Valine : Val ou V aliphatique



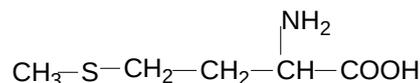
1.4 Leucine Leu ou L



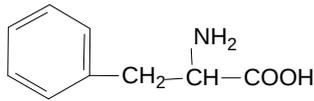
1.5 Isoleucine : Ile ou I



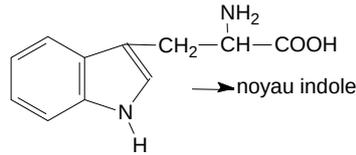
1.6 Méthionine : Met ou M. aa soufré



1.7 Phénylalanine : Phe ou F aa aromatique

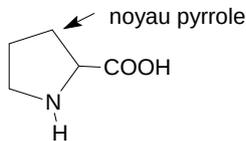


1.8 Tryptophane Trp ou W aa aromatique



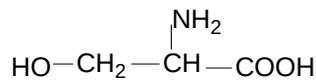
fragile

1.9 Proline : Pro ou P un iminoacide

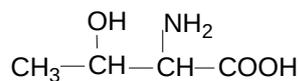


2. Acides aminés à chaîne polaire non chargée à pH 6 – 7 : au nombre de 6

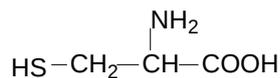
2.1 Sérine Ser ou S aa hydroxylé



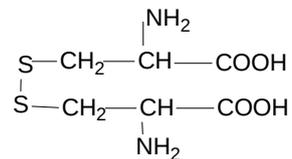
2.2 Thréonine Thr ou T un aa hydroxylé



2.3 Cystéine Cys ou C aa soufré

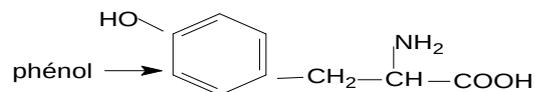


2 Cys → Cystine

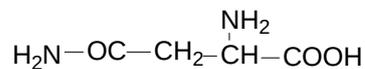


2.4 Tyrosine : Tyr ou Y ; aromatique

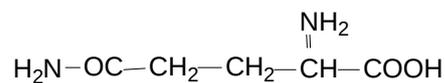
Précurseur de la Dopa, la Dopamine
les catécholamines et les hormones Thyroïdiennes



2.5 Asparagine Asn ou N ; dérivé amidé d'Asp.

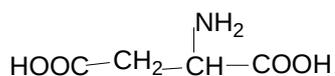


2.6 Glutamine : Gln ou Q dérivé amidé de Glu

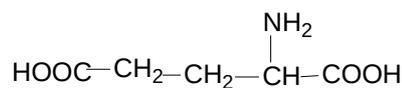


3. Acides aminés à chaîne chargée négativement à pH 6- 7 (aa acides) au nombre de 2

3.1 Acide aspartique : Asp. ou D ; aa acide



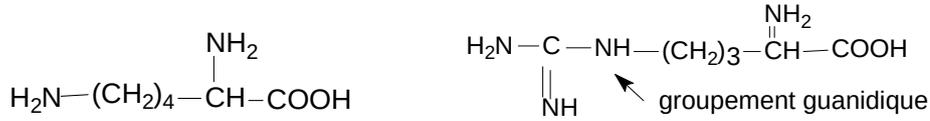
3.2 Acide glutamique : Glu ou E aa acide



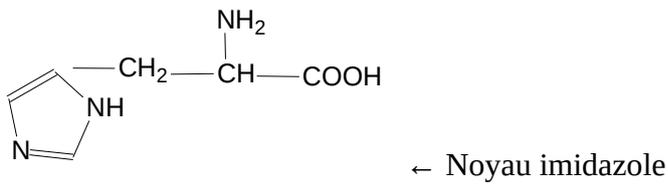
4. Acides aminés à chaîne chargée positivement à pH 6-7 (aa basiques) au nombre de 3

4.1 Lysine : Lys ou K

4.2 Arginine : Arg. ou R

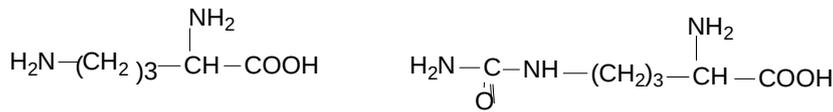


4.3 Histidine : His ou H comporte un noyau imidazole qui lui confère le caractère base faible



Remarques

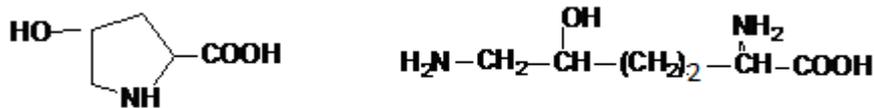
- Il existe beaucoup d'autres aa non protéiques : ex : l'ornithine (Orn) et la citrulline sont rencontrés dans l'uréogénèse



Ornithine

Citrulline

- Acides aminés rencontrés dans des protéines particulières : Hyp et OH Lys dans le collagène



- Il existe 8 aa indispensables ou essentiels chez l'adulte : Leu- Thr – Lys – Trp – Phe - Val – Met - Ile (le très lyrique Tristan fait vachement méditer Iseult)
- Le comportement du radical R des aa permet d'expliquer leur contribution dans la structure et la fonction des protéines

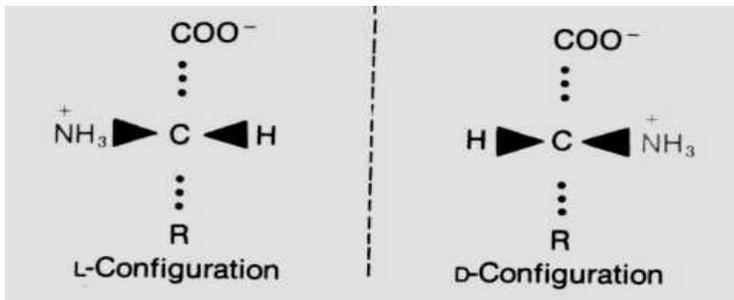
C. PRINCIPALES PROPRIETES PHYSIQUES DES ACIDES AMINES

Rappel de la formule générale :
$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{R}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$$

1. Isomérisation optique : le C α est lié à 4 groupements différents : on dit qu'il est asymétrique et on note *C ; on dit aussi que ce carbone est un centre chiral et que la molécule est chirale _____

Tous les aa ont au moins un carbone asymétrique sauf la glycine _____

Convention de Fischer : en fonction de la position de NH₂ deux configurations sont possibles : série L et série D



Série L : isomère L aa série D : isomère D aa

L aa et D aa sont des isomères optiques ou des énantiomères : ils ont les mêmes propriétés physiques sauf une leur pouvoir rotatoire α

Pouvoir rotatoire : un composé est dit optiquement actif s'il dévie le plan de polarisation de la lumière polarisée d'un certain angle α : lorsqu'il dévie à droite on dit qu'il est dextrogyre et on note (+) aa ; s'il dévie à gauche on dit qu'il est lévogyre et on note (-) aa

Deux énantiomères ont un pouvoir rotatoire égal en valeur absolue ; le mélange

équimoléculaire de 2 énantiomères est un mélange racémique inactif sur la lumière polarisée

Les lettres L et D indiquent la série L et D de l'aa, elles n'ont pas de rapport avec le sens de la rotation de la lumière polarisée (signe de l'angle est noté + ou -)

Actuellement on préfère les lettres S (comme siniser) à la place de L et R (comme rectus) à la place de D pour lever toute confusion

Tous les aa protéiques sont de la série L ou S

Pour un aa donné le sens de déviation de la lumière dépend des conditions physicochimiques notamment le pH : ainsi à pH cellulaire on a L(+) Arg. et L(-) Phe

Remarque : - le nombre d'isomères d'un aa $N = 2^n$ avec n égale au nombre de carbones "C

Expression du pouvoir rotatoire d'une substance optiquement active :

$$\alpha = \alpha_D^{20} \cdot (C) \cdot l$$

α

= angle de déviation, l = largeur de la cuve de mesure en dm

α_D^{20} = angle de rotation spécifique à 20°C et à la longueur d'onde D du sodium (raie du sodium égale à 590 nm)

C = concentration de la substance (g/l)

le pouvoir rotatoire dépend de l'asymétrie de la molécule

2. Caractères amphotères des aa

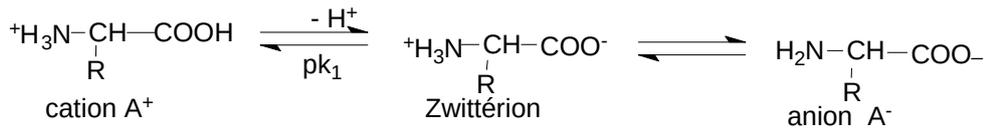
Les aa comportent un carboxyle (COOH) et une fonction amine (NH₂) ; 2 groupements

ionisables : à pH acide NH₂ capte un H⁺ → NH₃⁺ un cation

à pH basique COOH cède un proton H⁺ → COO⁻ un anion

Ceci leur confère le caractère amphotère

Selon le pH un aa peut exister sous différentes formes : ionisation en f (pH)



Le zwitterion est un ion mixte (charge positive et négative) ; il a une charge totale nulle
Définition du pI : pH isoionique (milieu aqueux) ou pH isoélectrique (milieu ≠ H₂O)

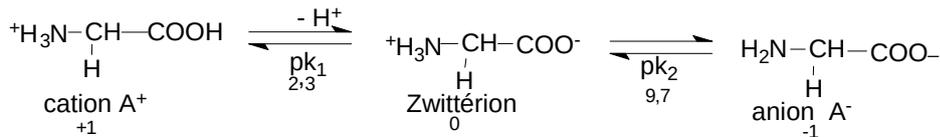
Le pI d'un aa correspond au pH auquel les équilibres entre les différentes formes ionisées aboutissent à une charge nette nulle

Pour calculer le pI d'un aa on utilise les équations de dissociation pour situer le zwitterion

Calcul du pI : on a pI = demi somme des pk de part et d'autre du zwitterion

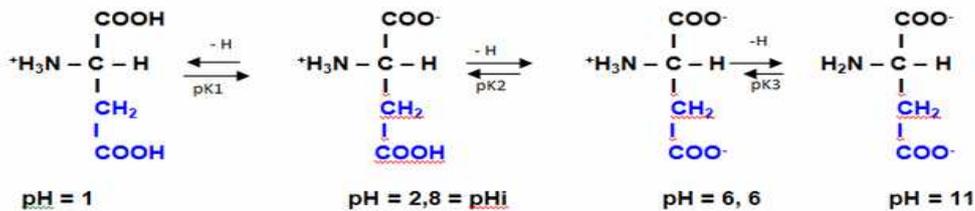
Nous allons voir le cas des aa neutres, acides et basiques

2.1. Aa monoaminés mono carboxyliques : ex : Gly



On a $\text{pHi} = (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)/2 = (2,3 + 9,7)/2 = 6$

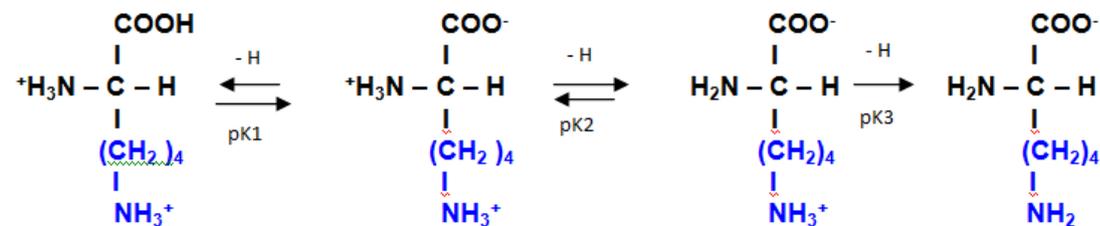
2.2. Aa di carboxyliques ex : Asp. $\text{pK}_1 = 2,1$; $\text{pK}_2 = 3,9$; $\text{pK}_3 = 9,8$



On a $\text{pHi} = (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)/2 = (2,1 + 3,9)/2 = 3$

Pour les aa monoaminés, mono carboxyliques et les aa acides on a $\text{pHi} = (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)/2$

2.3. Acides aminés basiques Cas d'acide aminé dibasique : la lysine $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}-\text{COOH}$



On a $\text{pHi} = (\text{pK}_2 + \text{pK}_3)/2 = 9,7$ avec $\text{pK}_1 = 2,2$, $\text{pK}_2 = 9$ et $\text{pK}_3 = 10,5$

Remarque : certaines techniques de séparation des aa sont basées sur la différence de leur pI

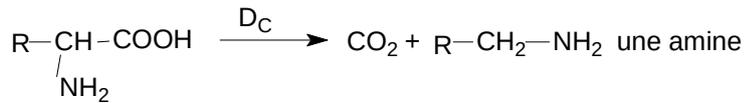
ex : l'électrophorèse ou les chromatographies échangeuses d'ions

- les aa absorbent dans l'UV lointain $\lambda < 220 \text{ nm}$; les aa aromatiques ont un pic d'absorption à 280 nm (notamment Tyr) d'où le dosage photométrique des protéines

D. PRINCIPALES PROPRIETES CHIMIQUES : dues à NH₂, COOH, les deux à la fois

1. Propriétés dues au carboxyle COOH

1.1. Décarboxylation : conduit à une amine



D_C : décarboxylase ; spécifique de l'aa, utilise le phosphate de pyridoxal (PAL ou PP_{al}) comme coenzyme

1.1.1. Cas des aa diaminés → une amine toxique

Ex : Lys → CO₂ + cadavérine D_{C(Lys)} = enzyme des bactéries intestinales

1.1.2.

Cas de certains aa → une amine biogène ayant une propriété physiologique ou pharmacologique

Glu → CO₂ + Gaba (acide aminobutyrique : un neuromédiateur central) l'enzyme se trouve dans le cerveau

His → CO₂ + Histamine (un allergène, un vasodilatateur et un médiateur)

Remarque : en cas d'inflammation il y a élévation du taux d'histamine par les mastocytes ; on utilise un antihistaminique pour baisser ce taux ainsi que l'inflammation

Les amines sont oxydées in vivo (dans l'organisme) par des oxydases notamment les mono amine oxydases(MAO) ; les MAO- B présentes dans l'intestin et d'autres organes protègent l'organisme contre les amines aromatiques exogènes (alimentaires par exemple)

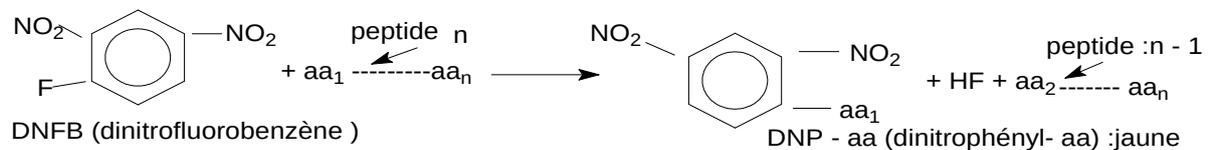
Les MAO – A détruisent les amines endogènes notamment les amines aromatiques biogènes comme la noradrénaline ; on utilise alors des IMAO pour empêcher leur oxydation

1.2. Liaison de COOH avec NH₃ → une fonction amide

Ex : Glu + NH₃ → Gln dérivé amidé de Glu le carboxyle α n'est pas impliqué dans cette liaison ; NH₃ est toxique à l'état libre d'où l'importance de cette réaction ; NH₃ (ou NH₄) est transporté dans le sang sous forme de Gln et Ala

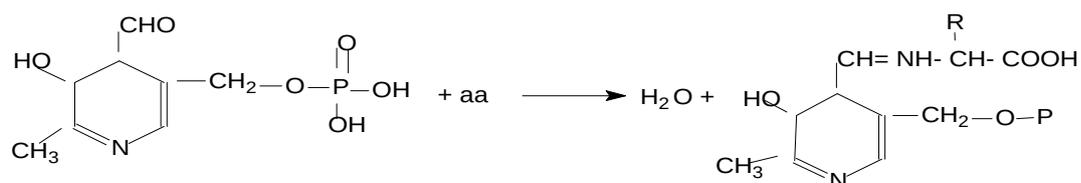
2. Réactions dues au αNH₂

2.1. Réactif de Sanger :



Le réactif de Sanger réagit avec l'aa Nterminal (aa₁) pour donner un dérivé jaune (après hydrolyse totale) et permet d'identifier l'aa en position Nterminale

2.2 Réaction avec le phosphate de pyridoxal (PAL ou PP_{al})



Le PAL est un coenzyme versatile (active l'aa pour les réactions de transamination et de décarboxylation); il dérive de la vitamine B₆

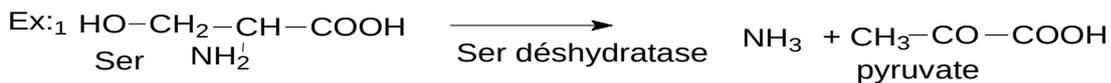
2.3. Désamination : départ du $\alpha\text{NH}_2 \rightarrow$ cétoacide ;

on distingue la désamination oxydative et la désamination non oxydative

a. désamination oxydative réaction irréversible, catalysée par la L aa déshydrogénase (L aa DH) en présence de coenzyme (FAD ou FMN) ; enzyme peu abondante \rightarrow perte en aa faible
Cas particulier : la L glu DH, une enzyme à NAD^+ , elle catalyse une réaction réversible



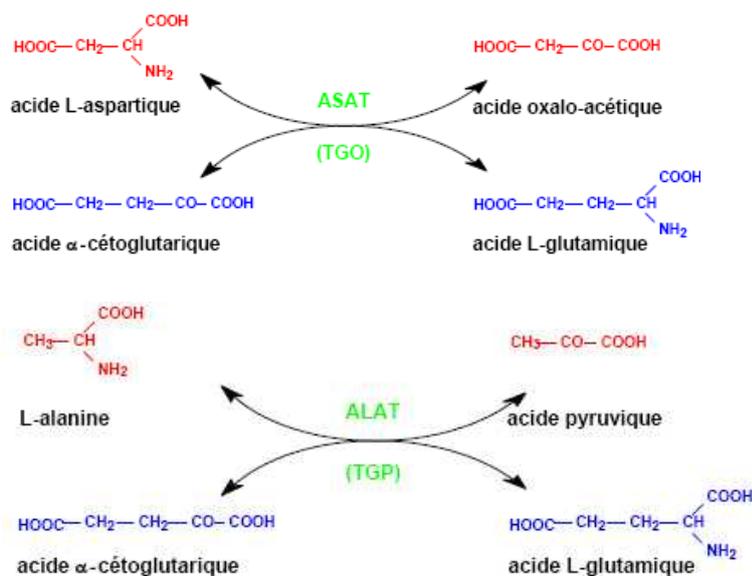
b. désamination non oxydative : concerne certains aa (Ser, Cys, Asp, Thr ...etc.)



2.4. Transamination : transfert d'un NH_2 d'un aa à un cétoacide ; réaction réversible catalysée par une transaminase ; l'aa doit être activé par le PAL (ou PP_{al})



Ex : Aspartate aminotransférase ASAT et Alanine aminotransférase ALAT



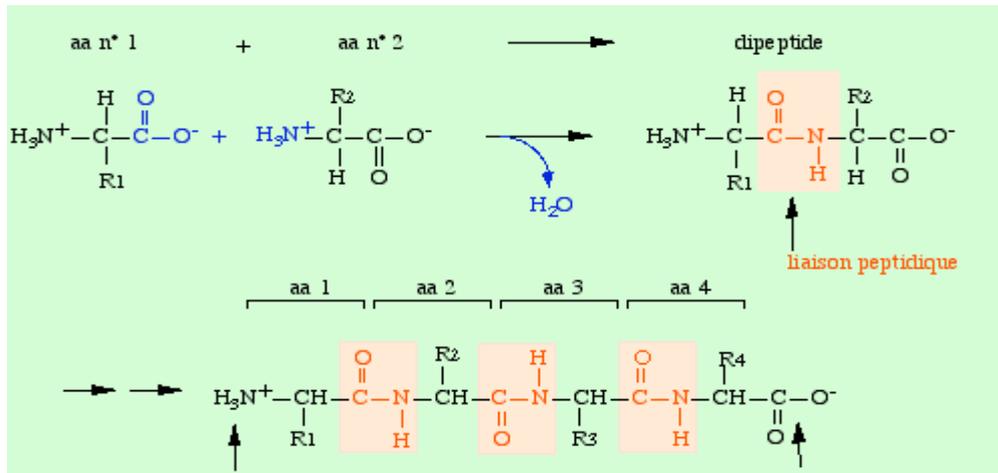
Remarque : ASAT et ALAT sont des enzymes intracellulaires (hépatique et cardiaque) elles sont libérées dans le sang après infarctus (lyse) des tissus d'où leur dosage en biochimie clinique

La réversibilité des réactions de Transamination permet la synthèse de novo des aa (non essentiels) à partir de leur cétoacide

L'effet coordonné des transaminases et de la Glu DH permet d'éliminer NH_3 libre toxique soit sous forme d'urée dans le foie soit sous forme de NH_4^+ au niveau des reins

3 Réactions impliquant à la fois les fonctions carboxyle et amine:

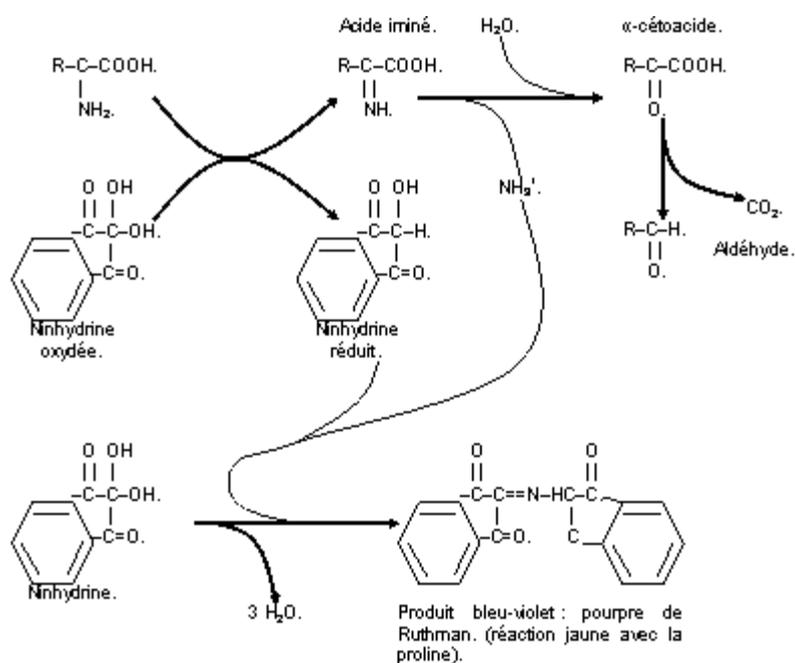
3.1. Réaction entre deux aa :

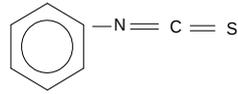


Dans la liaison peptidique (LP) c'est un carboxyle alpha et une amine alpha qui sont impliqués ; in vivo cette réaction correspond à la synthèse de la chaîne peptidique et est sous contrôle génétique : ADN \rightarrow ARN \rightarrow chaîne peptidique

3.2. Réaction avec la ninhydrine :

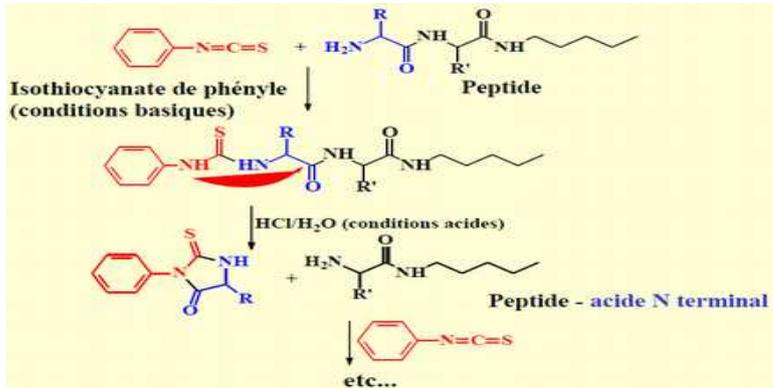
L'aa réagit avec deux molécules de ninhydrine, on obtient finalement un CO_2 , un aldéhyde et un produit coloré : la coloration est violette avec tous les aa sauf la Pro et Hyp qui donnent une coloration jaune ; l'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'aa présent d'où le dosage colorimétrique des aa en présence de ninhydrine :





3.4 Réactif d'Edman (Phénylisothiocyanate)

Il attaque la chaîne peptidique à partir de l'extrémité N terminale, on obtient un dérivé coloré jaune ; le réactif d'Edman permet la dégradation récurrente d'une chaîne peptidique à partir de l'extrémité N terminale ; il est utilisé dans la détermination de la séquence de la chaîne (n ≈ 60)



Marquage : fixation du réactif

Libération : Hydrolyse acide modérée → cyclisation puis clivage de dérivé phénylthiohydantoin-aa (PTH-aa couleur jaune)

4. Réactions dues au radical R

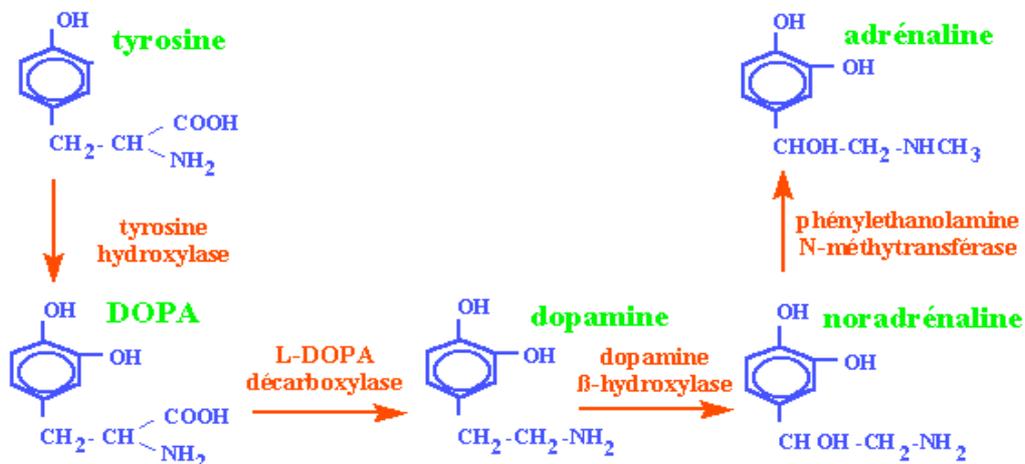
4.1. R comporte un hydroxyle

Ex ; Ser + H₃PO₄ → phosphosérine

4.2. R comporte un noyau aromatique → réaction de substitution

Ex1 Tyr (appartenant à la thyroglobine) fixe l'iode → des iodotyrosines → hormones thyroïdiennes (T3 ; T4)

Ex2 Tyr → dopa → dopamine → noradrénaline → adrénaline ou mélanines



4.3 R comporte des groupements thiol SH → dérivés de Cys ou formation de pont disulfure intra ou inter chaîne

4.4 Réactions colorées spécifiques du radical R avec des réactifs particuliers

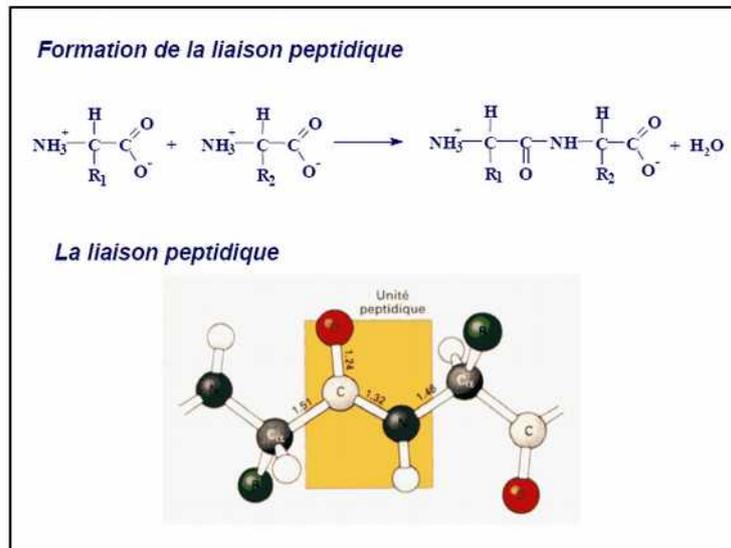
Ex : réactif de Sakaguchi (hypochlorite + α naphthol) \rightarrow coloration rouge avec Arg.

PEPTIDES

Ce sont des assemblages d'aa liés par des liaisons peptidiques avec $n \leq 50$ (n = nombre d'aa constitutifs)

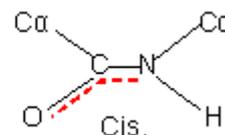
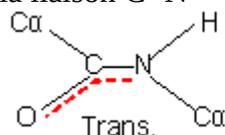
1. Liaison peptidique (LP)

La LP engage un α COOH d'un aa avec un α NH₂ d'un autre aa :



Elle est rigide et plane :

- plane : les 6 atomes sont compris dans un même plan, ils sont coplanaires.
- rigide : la liaison peptidique est dite rigide, sa longueur est comprise entre celle d'une simple et double liaison covalente : 1,32 angström entre N et C. \Rightarrow caractère double liaison partielle Il n'y a pas de possibilité de rotation autour de cette liaison. Les α C sont en position trans par rapport à la liaison C- N



Remarque :
lorsque la
liaison entre

deux aa engage un COOH ou un NH₂ autre l'alpha on a une liaison pseudo peptidique ou iso peptidique (voir le Glutathion)

2. Classification des peptides : les peptides sont classés selon leur nombre d'aa constitutifs n ou selon la forme de la chaîne peptidique

a. Selon le nombre d'aa n : on a $2 < n \leq 50$

si $n \geq 10$ \rightarrow on a un oligopeptide si $n > 10$ \rightarrow un polypeptide

b. selon la forme de la chaîne

peptides linéaires : 2 extrémités

Peptides ramifiés : avec au moins 3 extrémités

Peptides cycliques : sans extrémité

Peptides hémicycliques : présence de cycle

3. Nomenclature des peptides : deux manières ; nom générique et dénomination spécifique ;

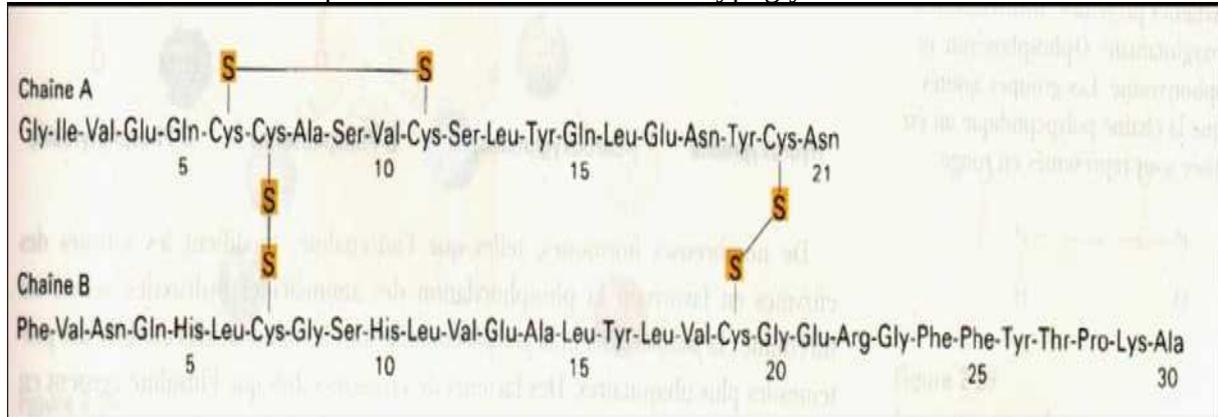
4.2.2 Hormones anté hypophysaires : ex : hormone adrénocorticotropine ACTH : 39 aa, elle stimule la synthèse et la sécrétion des hormones corticoïdes par les glandes corticosurrénales.

4.2.3 Insuline : sécrétée par les cellules β d'îlots de Langerhans du pancréas

Structure : 51 aa ; 2 chaînes peptidiques : chaîne A=21aa et chaîne B=30aa

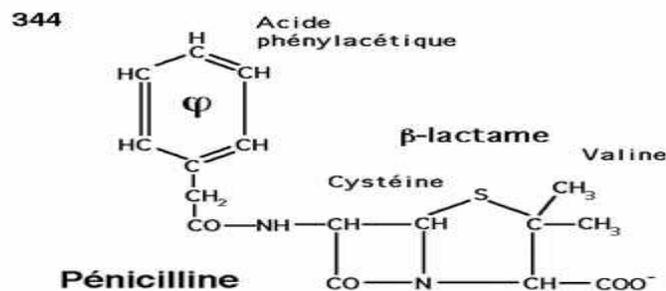
Les deux chaînes sont reliées par 2 ponts disulfures

La chaîne A contient un pont S – S intra chaîne rôle : hypoglycémiant



4.2.4. Antibiotiques peptidiques : sont produits par des bactéries et autres microorganismes, contiennent souvent des D aa et une structure cyclique

Ex₁ : pénicillines : d'origine fongique, comportent 2 aa : Cys et Val plus un radical R



Ex₂ : Tyrocidines A et B : d'origine bactérienne, sont des structures cycliques très proches ; contiennent 10 aa avec des aa non protéiques (D Phe et L Orn). L Phe dans la tyrocidine A est remplacée par la L Trp dans la tyrocidine B

ENZYMES DIGESTIVES PROTEOLYTIQUES → clivage des protéines

Les aa nécessaires à l'organisme sont apportés par l'alimentation sous forme de protéines or les protéines ne peuvent être utilisées directement par l'organisme (protection immunitaire) elles doivent être hydrolysées par les enzymes digestives avant **absorption intestinale**.

Les enzymes digestives protéolytiques sont d'origine et de spécificité différente :

on distingue les endopeptidases et les exopeptidases

Les endopeptidases coupent la liaison peptidique à l'intérieur de la chaîne peptidique ;

les exopeptidases coupent la première ou la dernière liaison peptidique

a .Endopeptidases

Pepsine : dans le suc gastrique coupe la LP là où une Leu, une Met ou un aa aromatique sont engagés par leur α NH₂ → enzyme de type N

Trypsine : dans suc pancréatique ; coupe la LP là où un aa basique est engagé par sa fonction α COOH → enzyme de type C

Chymotrypsine ; dans le suc pancréatique ; coupe la LP là où un aa aromatique est engagé par

son carboxyle alpha ; type C également

Remarque : - les cathepsines sont des endopeptidases intracellulaires

b.Exopeptidases : enzymes intestinales, détachent l'aa à l'extrémité de la chaîne

Coté C terminal : ce sont les carboxypeptidases et la prolidase

La carboxypeptidase A détache tous les aa sauf les basiques et la Pro

La carboxypeptidase B seulement les aa basiques ; la prolidase coupe la Pro

Coté N terminal : l'aminopeptidase pour tous les aa sauf la Pro détachée par la prolinase

LES PROTEINES

Ce sont des séquences spécifiques d'aa ; le nombre d'aa d'une chaîne peptidique peut être très grand : $n \gg 50$

I. Organisation structurale des protéines :

En fonction de leur conformation (structure spatiale) les protéines sont classées en deux grands groupes : protéines globulaires et protéines fibreuses

Les protéines globulaires constituent le groupe le plus important ; elles renferment la quasi-totalité des protéines fonctionnelles (enzymes, anticorps, la plupart des hormones ...etc.)

Les protéines fibreuses sont essentiellement des protéines de structure (collagène, β kératine)

Classiquement on distingue 4 niveaux de structures de complexités croissantes chez les protéines globulaires (structures I, II, III et IV) et 2 niveaux pour les protéines fibreuses

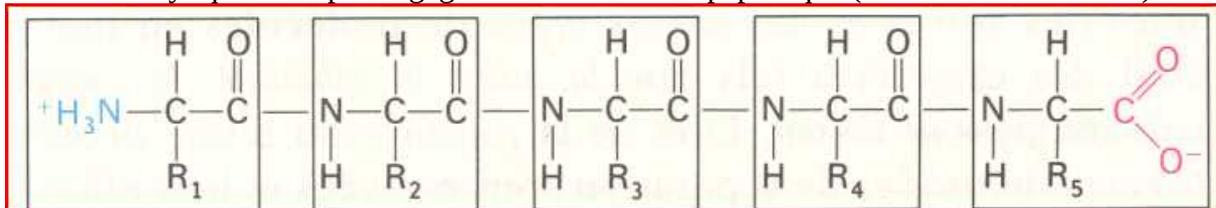
On a trouvé cependant d'autres niveaux d'organisation : structure super secondaire ; il s'agit d'agglomérats de structures II (ex motif $\beta\alpha\beta$ des anticorps)

1.1. Structure primaire des protéines (structure I)

• On appelle structure primaire d'un peptide ou d'une protéine, l'ordre dans lequel sont enchaînés les acides aminés dans la molécule.

• Par convention, le premier acide aminé de la structure primaire est celui dont la fonction α -aminée n'est pas engagée dans une liaison peptidique (extrémité NH_2 -terminale).

• Par convention, le dernier acide aminé de la structure primaire est celui dont la fonction acide carboxylique n'est pas engagée dans une liaison peptidique (extrémité C terminale)



Nterminale ↑

LP

Cterminale ↑

La structure I est imposée par le génome (gènes de l'ADN) elle conditionne à son tour les structures II, III et IV c.à.d. la structure spatiale (structure tridimensionnelle) le rôle d'une protéine est lié à la séquence des aa constitutifs

1.2. Structure spatiale des protéines (structures II, III et IV)

La structure spatiale est conditionnée par la structure I ;

les liaisons impliquées sont appelées liaisons secondaires, on a :

-le pont disulfure : 2 cystéines pouvant être très éloignées l'une de l'autre dans la structure primaire, se retrouvent proches grâce au repliement et former une cystine (pont disulfure).

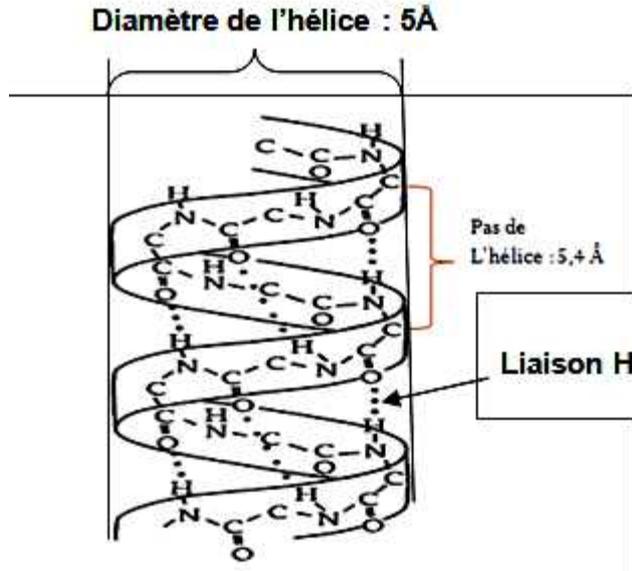
-les liaisons faibles : * liaisons hydrogène LH * liaisons ioniques.*liaisons hydrophobes (liaisons non-spécifiques qui s'établissent suivant la distance entre des radicaux hydrophobes : liaisons de type forces de Van der Waals.)

1.2.1. Structure secondaire

Elle a trait aux relations dans l'espace des aa proches les uns des autres ;
les LH sont les liaisons les plus impliquées dans la structure secondaire ;
l'hélice α et le feuillet plissé β sont les principales structures secondaires

a. Hélice α ou état hélicoïdal (selon Pauling et coll.)

Sur une même chaîne polypeptidique des CO et NH de deux liaisons disposées l'une en dessous de l'autre peuvent contacter des LH intra chaîne entre aa_n et aa_{n+4} ;
on obtient ainsi par enroulement de la chaîne sur elle-même une hélice α ;
les hélices α protéiques sont en général dextrogyres (sens aiguille d'une montre) voir fig.1



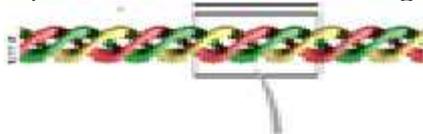
Ex₁ : alpha kératine, une protéine fibreuse des phanères

Ex₂ La myosine : une protéine contractile également fibreuse avec une tête globulaire

Ex₃ Le collagène, protéine fibreuse dans le tissu conjonctif ; il est formé de 3 hélices α gauche torsadées constituant un câble solide ; le collagène est riche en Gly (1/3), Hyp et HO Lys ; les OH permettent l'établissement de liaisons entre la protéine et les glucides ; un déficit en vitamine C entraîne un défaut d'hydroxylation du collagène : le scorbut est une lésion biochimique de l'avitaminose C

Schéma de la structure du collagène

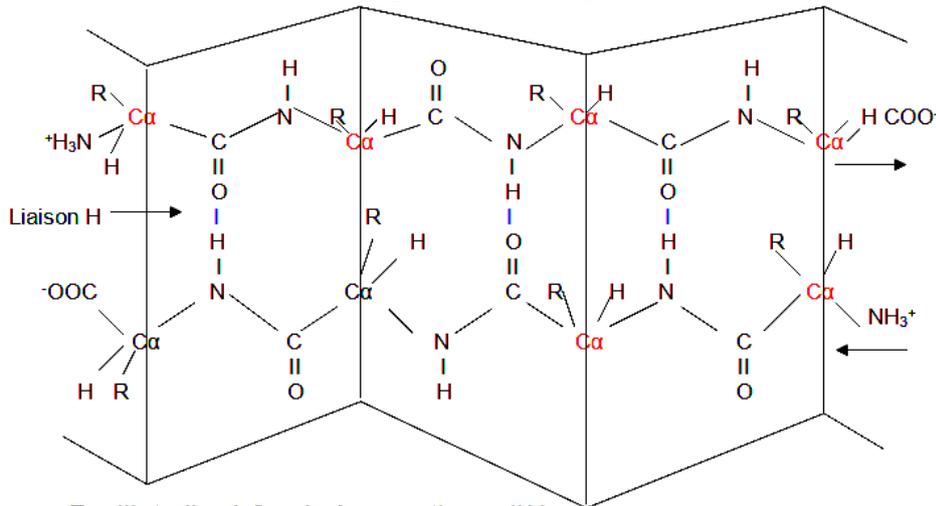
Enroulement super hélicoïdal de 3 hélices α gauche voir fig.2



b. feuillet plissé β : c'est une structure secondaire des protéines fibreuses surtout ; on a des LH entre deux chaînes (liaisons inter chaînes) ; les chaînes sont en général antiparallèles ; certains aa (notamment Val, Ile, Phe, Trp) favorisent cette structure

Ex : la β kératine obtenue par étirement de l' α kératine ; la chymotrypsine : quasi-totalité en feuillet plissé ; fibroïne de soie

Schéma de la structure feuillet plissé β voir fig.3



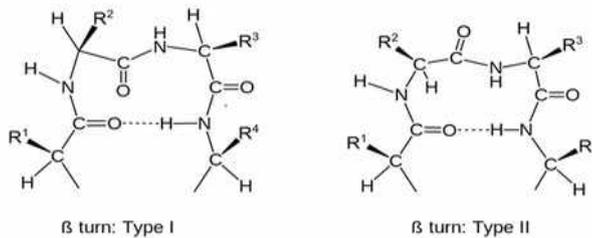
. Feuillet plissé β : chaînes anti-parallèles

c.coude β ;

Structure non régulière correspond à un repliement particulier de la chaîne (changement de direction de 180°) on a des LH entre aa_n et aa_{n+3} au lieu de aa_n et aa_{n+4} ;

Pro et Gly favorisent les coudes β

Schéma de la structure du coude β

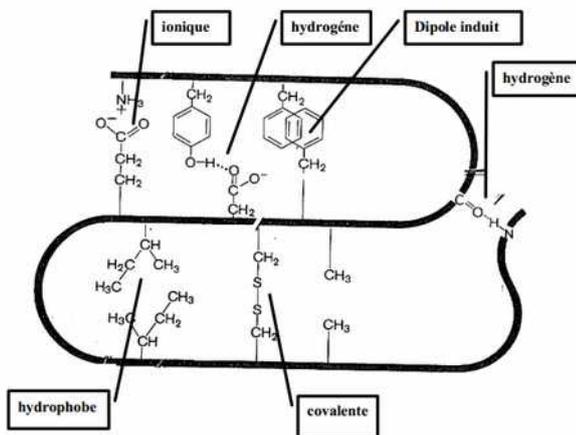


β turn: Type I

β turn: Type II

I.2.2 Structure tertiaire des protéines : rencontrée dans les protéines globulaires,

• La structure tertiaire est le résultat de liaisons diverses (hydrogènes, hydrophobes, électrostatiques, covalentes, ...) entre des acides aminés de la même chaîne peptidique mais non voisins dans la structure primaire.

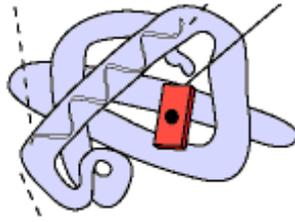


Ex1 : Myoglobine : Mb une hétéroprotéine (chaîne peptidique de 153 aa et un hème à Fe^{++}) elle joue le rôle de transport d'oxygène au niveau musculaire ; elle est abondante dans le cachalot

Schéma de la structure :

Hème

Voir fig.4



Ex2 : Ribonucléase (RNA^{ase}) : contient 124 aa, 4 ponts disulfure intra-chaines ; c'est une holoprotéine de structure essentiellement en feuillet plissé β

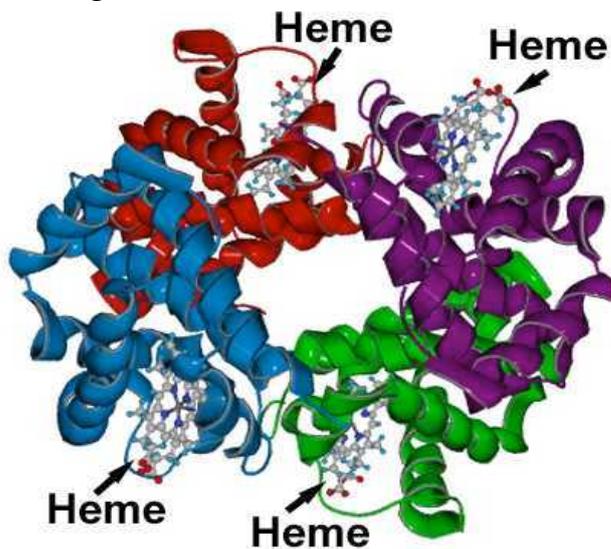
1.2. 3. Structure quaternaire

- La structure quaternaire est le résultat de liaisons diverses (hydrogènes, hydrophobes, électrovalentes, covalentes, ...) entre des acides aminés de chaînes peptidiques différentes mais qui sont unies en une seule molécule.

Dans le cas des enzymes ces liaisons entre sous – unités sont non covalentes

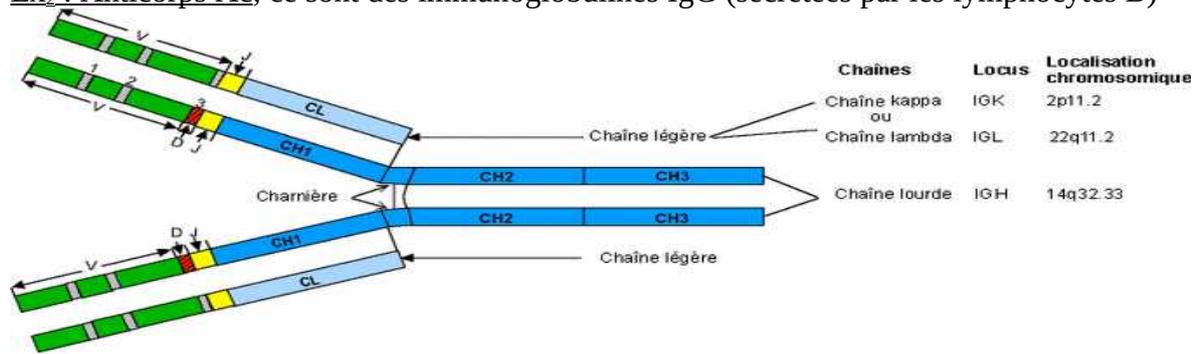
- Lorsqu'une protéine est constituée de plusieurs protomères, les liaisons de la structure quaternaire exercent d'un protomère à un autre un effet de contrainte qui modifie la structure et donc les propriétés fonctionnelles de l'autre protomère : c'est le fondement de nombreux phénomènes cellulaires : transduction du signal, allostérie, mouvements cellulaires, ...

Ex₁ : Hémoglobine Hb : HbA = Hb normale considérée comme une enzyme : voir fig.5



C'est une hétéroprotéine de 4 chaînes identiques 2 à 2 : 2 chaînes α et 2 chaînes β ; chaque chaîne protéique ou globine est liée à un groupement prosthétique (hème à Fe^{++}) par liaisons covalentes ; les liaisons inter-chaines sont non covalentes

Ex₂ : Anticorps Ac, ce sont des immunoglobulines IgG (sécrotées par les lymphocytes B)



Ex₃ : les Virus formés d'une molécule d'acide nucléique et de plusieurs sous-unités protéiques tel que le VMT (virus mosaïque de tabac un virus à ARN)

Remarques - Il existe d'autres niveaux d'organisation des protéines en plus des structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire déjà citées :

les structures super secondaires : ce sont des agglomérats de structures secondaires : **motifs** et **domaines**.

On a le motif $\beta\alpha\beta$ dans les chaînes des anticorps (Ac)

Un domaine est constitué de plusieurs motifs, possède une structure spatiale autonome

II. Conformation-Dénaturation des Protéines :

Une protéine native est caractérisée par sa conformation tridimensionnelle c.-à-d. sa structure dans l'espace (forme active)

Cette conformation peut être bouleversée par des agents physicochimiques sans rupture des liaisons peptidiques ; on dit que la protéine s'est dénaturée :

La chaleur provoque une dénaturation irréversible des protéines

Il existe des dénaturations réversibles (en présence d'urée, guanidine, uréthane ...)

Exemple : dénaturation réversible de la ribonucléase par l'urée et le β mercaptoéthanol

La RNA^{ase} native contient quatre ponts disulfures ; présente une structure feuillet plissé β l'urée et le mercaptoéthanol entraînent la rupture des ponts disulfures, par dialyse (extraction de petites molécules du sac dialyse) l'enzyme retrouve sa structure initiale et son activité.

Remarque :

- Protéine native \neq protéine naissante (qui vient d'être synthétisée)

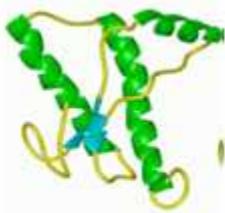
- In vivo certaines protéines notamment les enzymes subissent un léger changement conformationnel réversible en présence de ligands

- Le repliement de certaines protéines in vivo est catalysé par des isomérases ou des chaperonines appartenant à la famille des protéines « chaperon »

- de nombreuses pathologies sont associées à une mauvaise conformation protéique :

ex : l'isoforme $\alpha\beta$ de la protéine du prion PrP^{sc} est à l'origine de la maladie de Creutzfeldt Jacob (encéphalopathie spongiforme ou maladie de la vache folle chez les animaux)

l'isoforme α PrP^c est la forme normale endogène ; la protéine PrP est une glycoprotéine de 253 aa



PrP^c : très peu de feuillet



β PrP^{sc} : 43% de feuillet β

Chapitre 2: STRUCTURE DES GLUCIDES

Ce sont des composés organiques polyhydroxylés avec une fonction carbonyle (aldéhydique ou cétonique), le nombre de carbone $n \geq 3$; on distingue les oses ou monosaccharides et les osides ou polysaccharides ; les glucides jouent un rôle structural et un rôle de stockage d'énergie ; ce sont aussi des éléments de reconnaissance et de communication intercellulaires

I. OSES OU MONOSACCHARIDES

1.1. Définition : ce sont des composés polyalcools possédant un carbonyle : si le carbonyle est une fonction aldéhydique on a un aldose si c'est une fonction cétone on a un cétose

Formule brute : $C_n (H_2O)_p$ avec $n \geq 3$ et $p \leq n$ d'où l'appellation ancienne hydrate de carbone

Numérotation de la chaîne carbonée : C_1 est le carbone de la fonction aldéhydique pour les aldoses, C_2 est le carbone de la fonction cétose pour les cétooses

1.2. Classification des oses ; repose à la fois sur la nature de la fonction réductrice et le nombre d'atomes de carbone de la chaîne : voir tableau ci-dessous

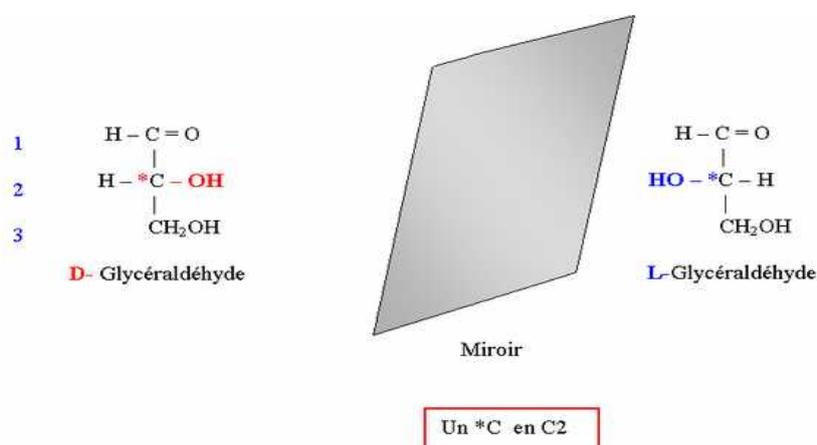
	3C triose	4C tétrorse	5C pentose	6C hexose
Aldoses	aldotriose	aldotérose	aldopentose	aldohexose
Cétooses	cétotriose	cétotérose	cétopentose	cétohexose

1.3. Structure linéaire des oses

1.3.1. Stéréo-isomérisie : concerne des composés ayant la même formule développée, différent par la disposition spatiale de leurs atomes

le premier élément de la série des aldoses est le glycéraldéhyde ; il contient 3C : le C_2 est lié à 4 groupements différents ; on dit qu'il est asymétrique ou chiral

Projection de Fischer :



D glycéraldéhyde : série D on a OH à droite et L glycéraldéhyde : série L avec OH à gauche
D glycéraldéhyde et L glycéraldéhyde sont des isomères optiques ou énantiomères ;

énantiomères : ils ont les mêmes propriétés physiques sauf leur pouvoir rotatoire ;

D glycéraldéhyde est dextrogyre alors que L glycéraldéhyde est lévogyre ;

le mélange équimoléculaire de deux énantiomères est inactif ; c'est un racémique

La structure spatiale des autres oses dérive celle du glycéraldéhyde ; ainsi dans la série D le groupement OH porté par le carbone n-1 (le plus éloigné du carbonyle) est à droite et il est à gauche dans la série L

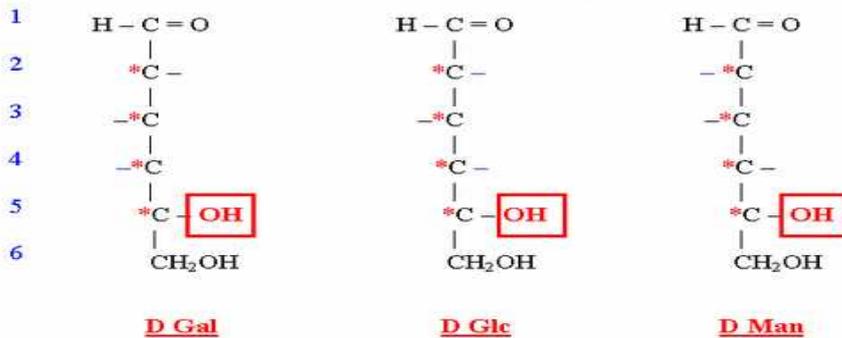
Les oses naturels sont de la série D

Remarque : en dehors du glycéraldéhyde il n'y a pas de relation entre configuration (série D, L) de l'ose et son pouvoir rotatoire (lévogyre et dextrogyre) ex le D fructose est lévogyre

Exemple de structure linéaire de 3 oses selon Fischer

glucose Glc, galactose Gal et mannose Man sont trois aldohexoses de la série D

Aldohexoses (Série D)



Epimérie : on distingue deux types d'épimères : épimères vrais et épimères au sens large

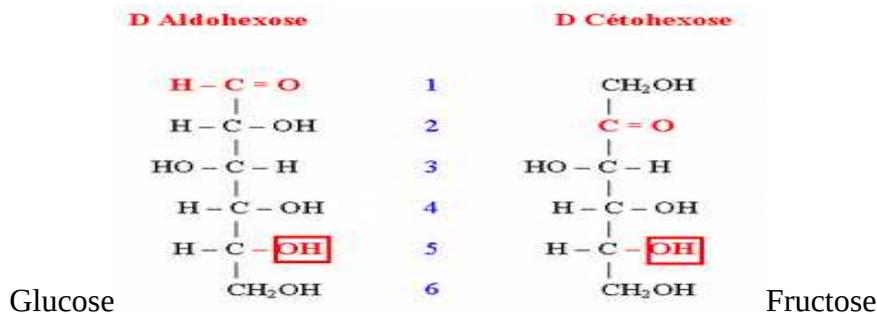
Epimères vrais : ce sont des oses qui ne diffèrent que par la position de l'OH porté par le carbone asymétrique voisin de la fonction réductrice (C₁ pour les aldoses et C₂ pour les cétooses)

ex : Glc et Man sont des épimères vrais ou chimiques (épimérisation en milieu alcalin)

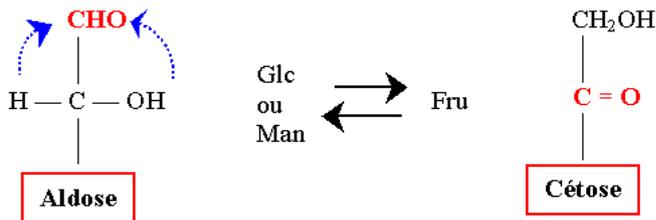
Epimères au sens large : ce sont des oses différents par un seul carbone asymétrique ≠ de celui qui est proche du carbonyle ex : Glc et Gal sont des épimères au sens large (enzymatiques)

remarque : l'absence d'épimérase empêche la transformation du Gal en Glc et entraîne une forme de galactosémie congénitale du nouveau-né (lactose du lait maternel contient du Gal)

1.3.2. Isomérisation de structure ; ce sont des oses avec le même nombre d'atomes de carbone, mais de formules développées différentes ex : Glc et le fructose Fru deux hexoses (un aldohexose et un cétohexose) → 2 isomères de fonction



1.3.3. Inter conversion de Lobry de Bruyn des oses **en milieu alcalin** : un aldose, son épimère vrai et le cétose correspondant sont inter convertibles ex : Glc, Man et Fru



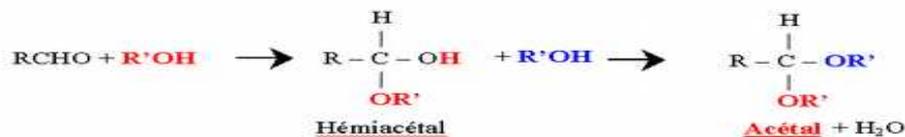
Remarque : nombre de stéréo-isomères $N = 2^x$ avec $x =$ nombre de carbones asymétriques
 les Diastéréoisomères sont des stéréo-isomères qui ne sont pas énantiomères
 ex : D érythrose et D thréose ; D galactose et D mannose

1.4. Structure cyclique des oses

Objections à la structure linéaire des oses : la représentation linéaire ne permet pas d'expliquer certaines observations notamment les anomalies de la réactivité de la fonction aldéhydique ou la mutarotation

Anomalie de la réactivité de la fonction aldéhydique des oses

Un aldéhyde ou une cétone réagit avec 2 molécules de méthanol en milieu acide pour former un acétal



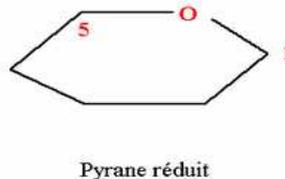
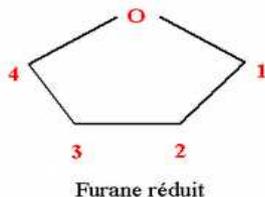
Un aldose ou un cétose réagit avec une seule molécule pour donner un héli acétal

Aldose ou Cétose + $R'OH \rightarrow$ **Hémiacétal** uniquement

Mutarotation le pouvoir rotatoire est une propriété physique, il a une valeur fixe quand les conditions physicochimiques ne changent pas ; or on observe au polarimètre un changement du pouvoir rotatoire d'une solution fraîchement préparée de D glucose cristallisé , on obtient une valeur fixe au bout d'un certain temps ; ce phénomène est lié à l'existence de 2 isomères (appelés anomères α , β) après acétalysation interne entre le carbone du carbonyle et un OH de la chaîne carbonée ; les anomères alpha et béta ne diffèrent que par la position de l'hydroxyle porté par le carbone du carbonyle devenu ainsi asymétrique

Structures cycliques selon Haworth : deux structures cycliques sont possibles.

- **La forme pyranique** correspond à un hétérocycle à 6 sommets (5 C et 1 O).
- **La forme furanique** correspond à un hétérocycle à 5 sommets (4 C et 1 O).



Forme furanique ou furanose forme pyranique ou pyranose

Cyclisation de D Glucose et de L Glucose selon Haworth

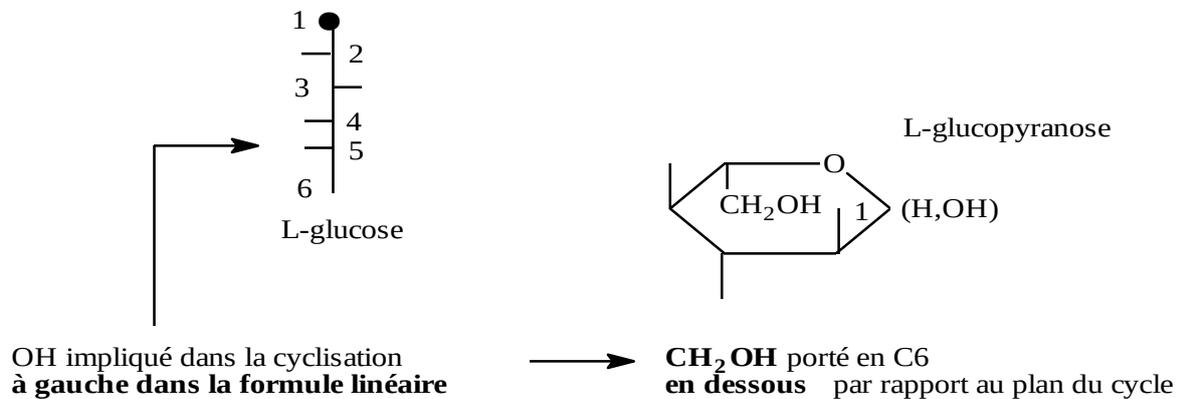
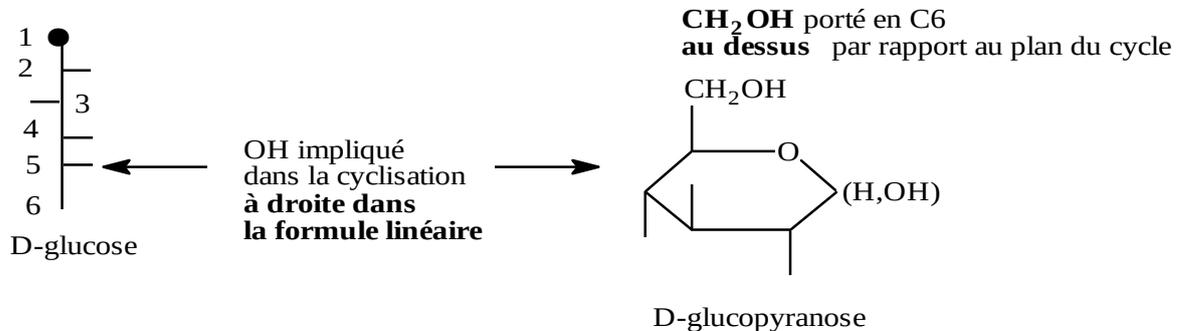
- Les hydroxyles situés à **droite** par rapport à l'axe vertical de la chaîne carbonée dans la représentation linéaire de Fischer se retrouvent **en dessous** par rapport au plan du cycle dans

la formule cyclique de Haworth.

Inversement, les OH situés à **gauche** dans la formule linéaire sont **au dessus** par rapport au plan du cycle dans la formule cyclique.

- La partie de la molécule qui ne fait pas partie du cycle (par exemple la fonction alcool primaire portée par le carbone n°6 dans le cas des hexopyranoses) est **au dessus** par rapport au plan du cycle **lorsque l'hydroxyle secondaire impliqué dans la cyclisation de la molécule est à droite dans la représentation linéaire de Fischer**

Inversement, cette partie de la molécule est **en dessous** par rapport au plan du cycle **lorsque l'OH secondaire impliqué dans la cyclisation de la molécule est à gauche dans la représentation linéaire de Fischer.**

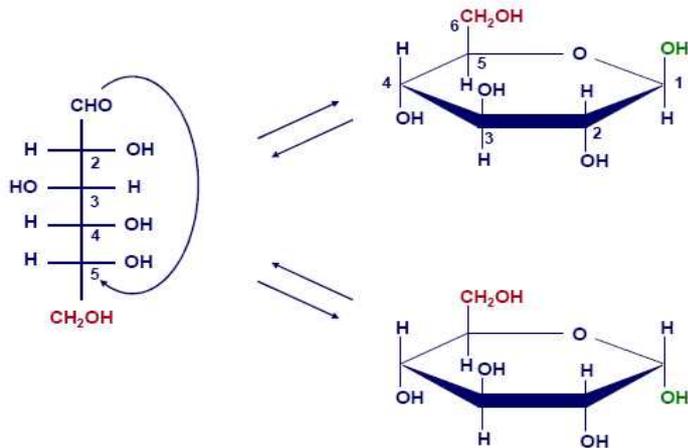


Anomères α , β : conséquence de la cyclisation

- Pour chaque ose de la **série D**, l'**anomère α** s'écrit en positionnant l'OH porté par le carbone anomérique **en dessous** par rapport au plan du cycle. Cet OH se retrouve **au dessus** du plan du cycle dans le cas de l'**anomère β** des oses de la série D.

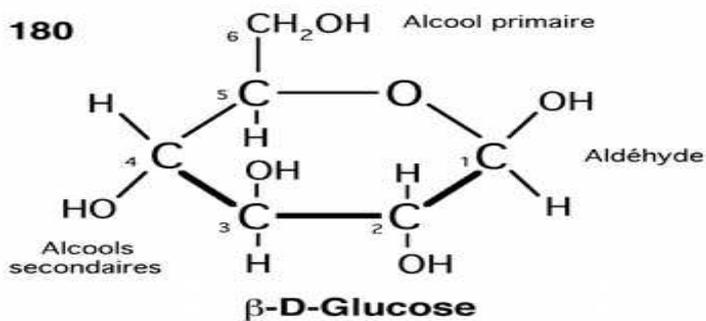
Cette règle est inversée dans le cas des oses de la série L : dans le cas de l'**anomère α** , l'OH anomérique est **au dessus** par rapport au plan du cycle et, dans le cas de l'**anomère β** , l'OH anomérique est **en dessous** par rapport au plan du cycle.

Exemple : D Glc \rightarrow D β Glucopyranose (en haut) et D α Glucopyranose (en bas)

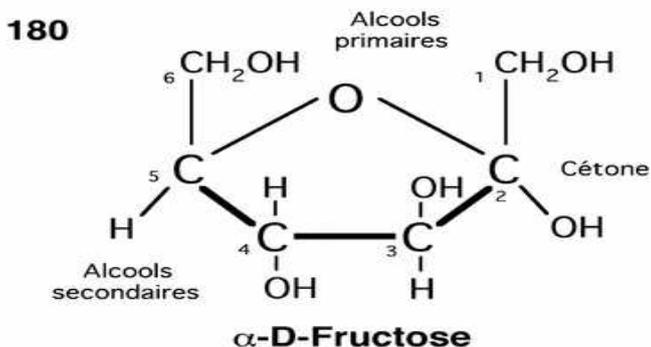


1.5. Oses naturels importants :

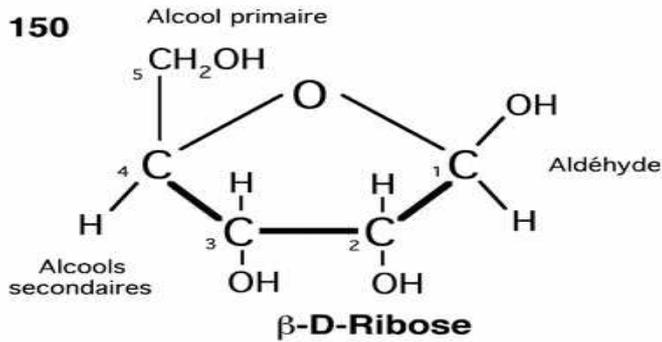
D glucose : cycle pyranique prédominant, anomère bêta (forme prédominante : 60 %) avec un pouvoir rotatoire spécifique α de 18^0 et anomère alpha (30 % des formes cycliques) avec un pouvoir rotatoire élevé. $\alpha = 112^0$



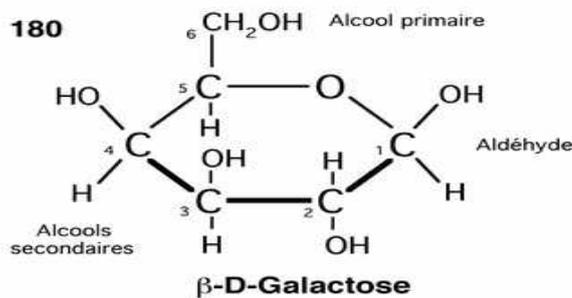
D fructose : dans les fruits, le sucre de table, appelé autrefois lévulose ; cycle furanique



D ribose : cycle furanique ; constituant des acides ribonucléiques ARN, certains coenzymes



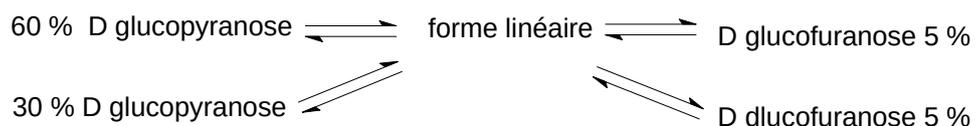
D galactose : cycle pyranique, constituant du lactose du lait des mammifères



Remarque :

Conformation des cycles pyranose et furanose : le cycle hexagonal n'est pas plan (les 6 atomes non coplanaires), il existe deux formes : une forme bateau et une forme chaise (plus stable) ; concernant le cycle pentagonal on a une forme enveloppe avec un atome C au plan et une forme tordue avec deux atomes C au plan

Equilibre de mutarotation du glucose : les différentes formes du glucose libre sont en équilibre, les formes pyraniques sont prédominantes à pH neutre :



Nomenclature d'un glucide : on utilise le nom courant en précisant la nature de l'anomère, la forme du cycle, l'appartenance à la série et le signe du pouvoir rotatoire

Ex : α D (+) glucopyranose ou α D (+) Glc pyr

On utilise souvent le suffixe ulose pour distinguer un aldose d'un cétose
ex : ribose (aldopentose) et ribulose le cétopentose correspondant

1.6. PRINCIPALES PROPRIETES CHIMIQUES

Certains oses (fructose) ou osides (saccharose) ont un gout sucré

Les oses sont très hydrosolubles en raison de la présence de nombreux OH

1.6.1. Pouvoir réducteur en milieu alcalin à chaud

Les aldoses sont réducteurs par leur fonction hémiacétalique, les cétooses sont très peu réducteurs

La liqueur de Fehling (solution alcaline de CuO, H₂O) permet de mettre en évidence la présence de glucide réducteur dans un milieu biologique :

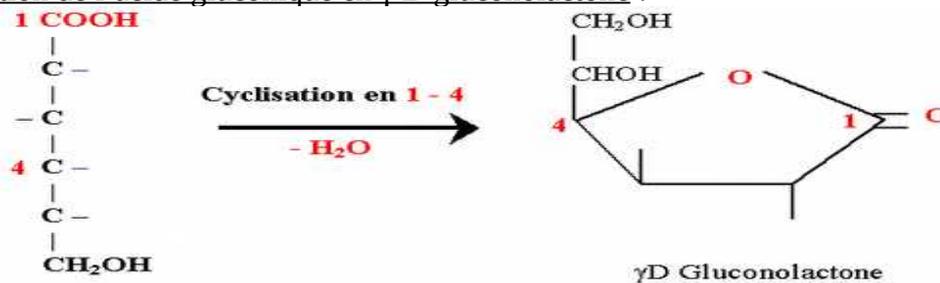


1.6.2. Oxydation des oses :

1.6.2.1. Oxydation sur C₁ : oxydation douce des aldoses par l'iode ou le brome en milieu alcalin spécifique des aldoses ; on obtient un acide aldonique

Ex : le glucose → acide gluconique ↔ acide gamma gluconolactone

Cyclisation de l'acide gluconique en γ D gluconolactone :



Acide D Gluconique

Le glucose est oxydé in vivo par la glucose oxydase (utilisée in vitro pour déterminer la glycémie : taux de glucose dans le sang)

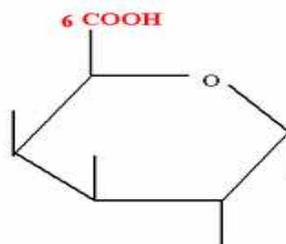
1.6.2.2. Oxydation sur C₆ (le C₁ étant protégé dans le cas des aldoses) : on obtient un acide uronique (également formé in vivo)

Ex : glucose → acide glucuronique ; galactose → acide galacturonique

Acide βD Glucuronique

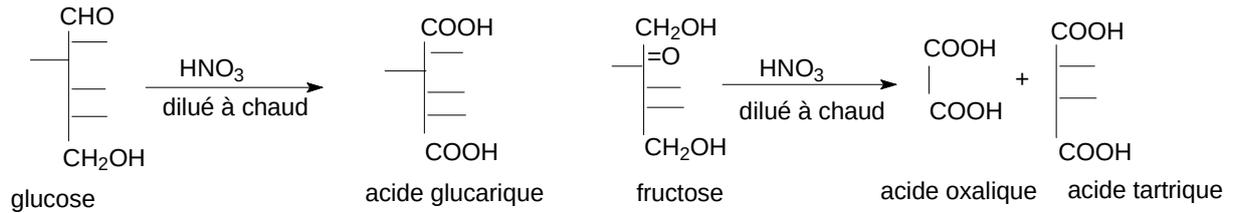


Acide αD Galacturonique



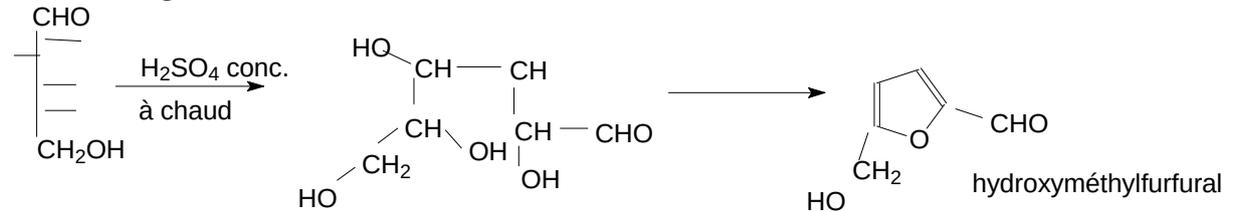
1.6.2.3. Oxydation forte sur C₁ et C₆ des aldoses ou sur C₂ et C₆ des cétooses en présence de HNO₃ dilué à chaud : on obtient un diacide (acide aldrique) pour les aldoses ; les cétooses donnent deux diacides par rupture oxydative

Ex :



1.6.2.4. Oxydation en présence d'acide concentré à chaud : il y a déshydratation et cyclisation on obtient un furfural ou un dérivé de furfural

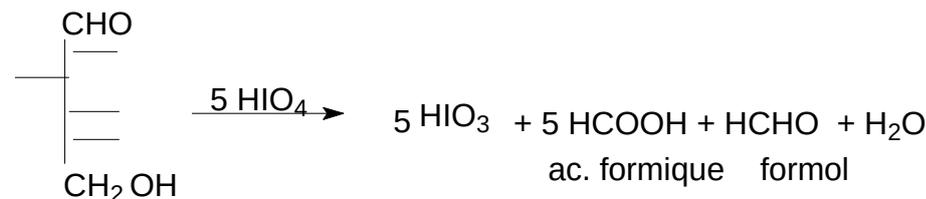
Ex : cas du glucose



1.6.2.5. Oxydation des oses par l'acide périodique HIO₄ : rupture des liaisons C-C si ces carbones portent un OH libre

- une fonction alcool primaire donne une fonction aldéhydique
- une fonction alcool secondaire ou aldéhydique donne une fonction acide

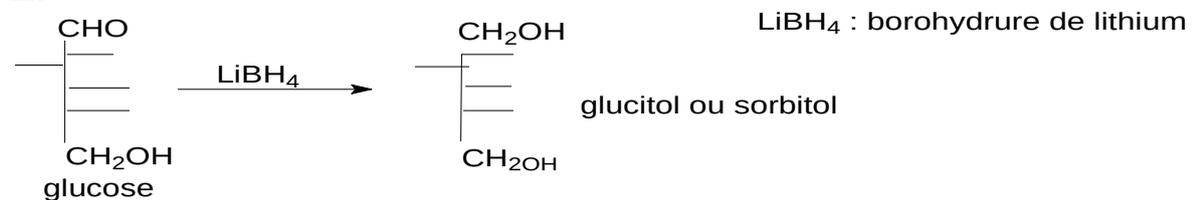
Ex : glucose



Cette réaction est utilisée pour déterminer la nature des formes cycliques

1.6.3. Réduction des oses : ne concerne que la fonction réductrice ; on obtient un polyalcool

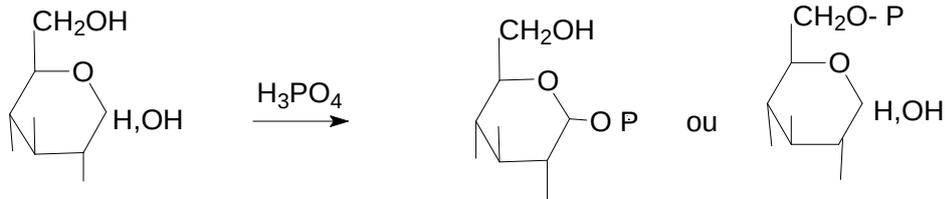
Ex :



Galactose → galactitol ; mannose → mannitol ; fructose → 2 alcools : sorbitol et mannitol

1.6.4. Estérification des oses : concerne la fonction réductrice et la fonction alcool

Ex :



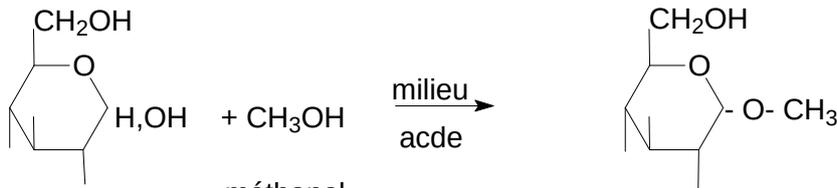
D glucose D Glc

D glucose 1 phosphate G₁P D glucose 6 phosphate G₆P

On a également le F₁₋₆ diP (au cours de la glycolyse : dégradation du glucose en anaérobiose)

1.6.5. Action des alcools : seule la fonction réductrice est impliquée → un hémiacétal

Ex :



D Glc

méthanol

méthyl glucose (un glucoside ou hémiacétal)

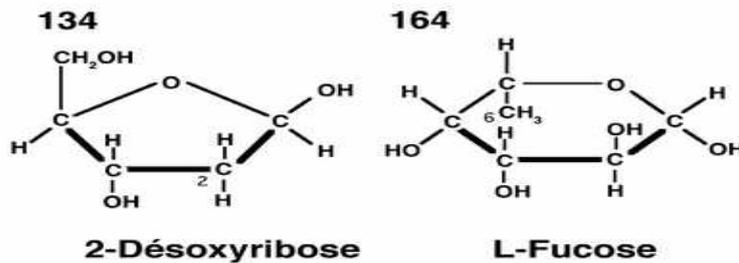
1.7 DERIVES D'OSSES

1.7.1 Désoses : ce sont des oses qui ont perdu 1 ou 2 OH

ex : 2-désoxyribose : perte de l'OH du C₂, un constituant de l'ADN ;

L Rhamnose issu de L Man

L fucose : issu du L Galactose ; c'est un constituant des polysides des glycoprotéines



2-Désoxyribose

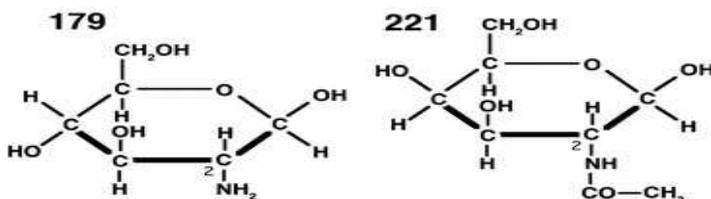
L-Fucose

1.7.2. Osamines ; substitution d'un OH par un NH₂ (en général sur C₂)

Ex : glucosamine

Cette fonction amine peut être amidifiée par l'acide acétique → une N acétyl osamine

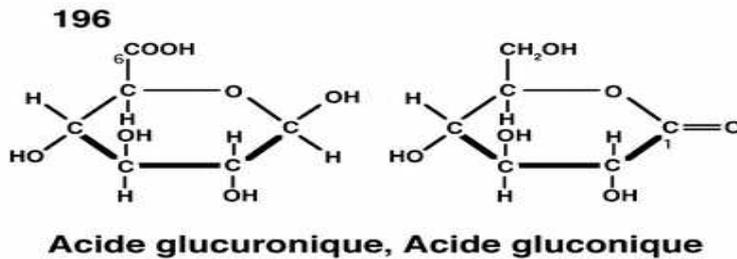
Ex : N acétyl galactosamine



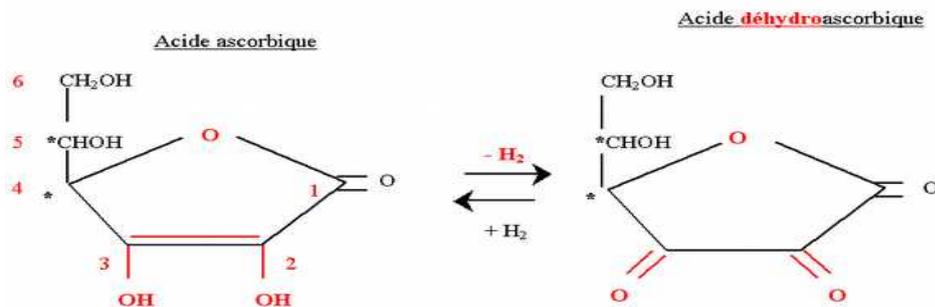
Glucosamine

N-Acétylgalactosamine

1.7.3. Acides uroniques (fonction acide sur C₆) et acides aldoniques (acide sur C₁ des aldoses)
 Ex : acide glucuronique et acide gluconique

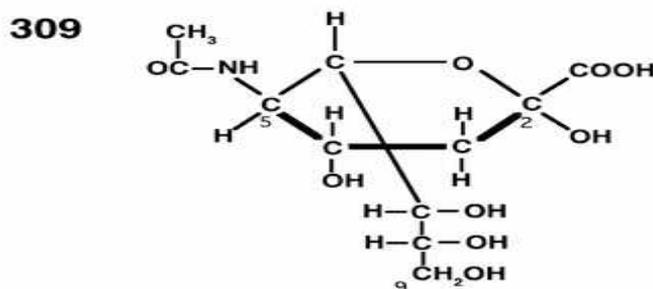


1.7.4. Vitamine C : n'est pas synthétisée par l'organisme chez l'homme ; seule la forme L est active ; elle participe aux réactions d'oxydoréduction cellulaire ; sa carence conduit au scorbut



1.7.5. Oses complexes :

Ex : acide N acétyl neuraminique ou acide sialique : c'est un dérivé N acétyl d'un acide cétonique à 9 carbones présent dans la partie glucidique des glycoprotéines



Acide N-Acétylneuraminique = NANA

1.7.6. Polyols : par réduction de la fonction réductrice des oses ex : ribose → ribitol

II OSIDES OU SUCRES COMPLEXES OU POLYSCCHARIDES

Ce sont des substances dont l'hydrolyse libère deux ou plusieurs oses ; selon leur composition on distingue les holosides et les hétérosides. Les holosides sont formés exclusivement d'oses ou de dérivés d'oses ; les hétérosides sont formés d'oses ou dérivés d'oses et de substances non glucidiques

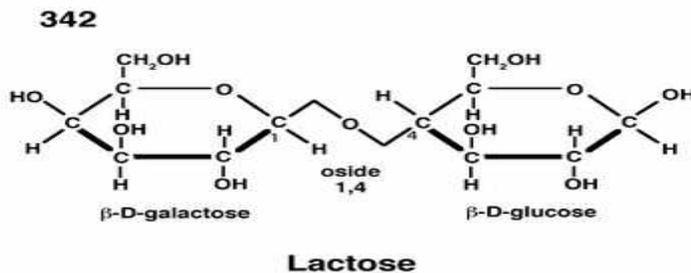
1. Holosides : selon le nombre n d'oses constitutifs on distingue :

Diholoside : n = 2 ; tri holoside : n = 3 ; oligoside : n < 10 ; polyside : n > 10

1.1 Diholosides : on distingue des diholosides réducteurs et des diholosides non réducteurs

a. Diholosides réducteurs : la fonction réductrice de l'un des deux oses est libre ; la liqueur de Fehling donne une réaction positive ; la liaison entre les deux oses est de type oside-ose

Ex₁ : le lactose : β D galactopyranosido (1- 4) Glucopyranose



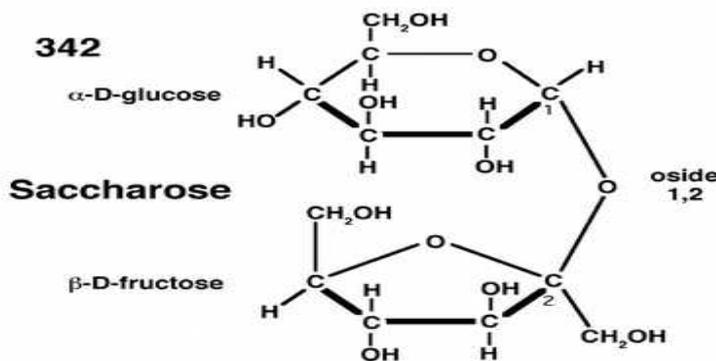
On a une liaison β (1- 4) hydrolysée par une β Galactosidase (lactase)

Ex₂: le maltose est formé de 2 glc : α Glcp (1- 4) Glcp hydrolysé par une α glucosidase

b. Diholosides non réducteurs : les deux fonctions réductrices sont engagées dans la liaison : la liaison est de type oside- oside

ex : le saccharose (ou sucre de table) est formé d'un α Glcp et d'un β Fruf liés par une liaison α (1-2) ; **dénomination** : α D glucopyranosido β D fructofuranoside ;

il est hydrolysé par une α glucosidase ou par une β fructosidase



1.2. Tri holosides : sont formés de 3 oses

Ex : le raffinose (dans la betterave) est non réducteur car les 3 fonctions réductrices sont engagées une liaison oside – oside :

structure : α D Galactopyranosido (1- 6) α glucopyranosido (1 -2) β fructofuranoside

1.3. Polyosides : formés de n oses ou dérivés d'oses avec n > 10

On distingue les polyosides homogènes et les polyosides hétérogènes :

les polyosides homogènes ou homopolyosides sont formés uniquement d'un seul type d'ose,

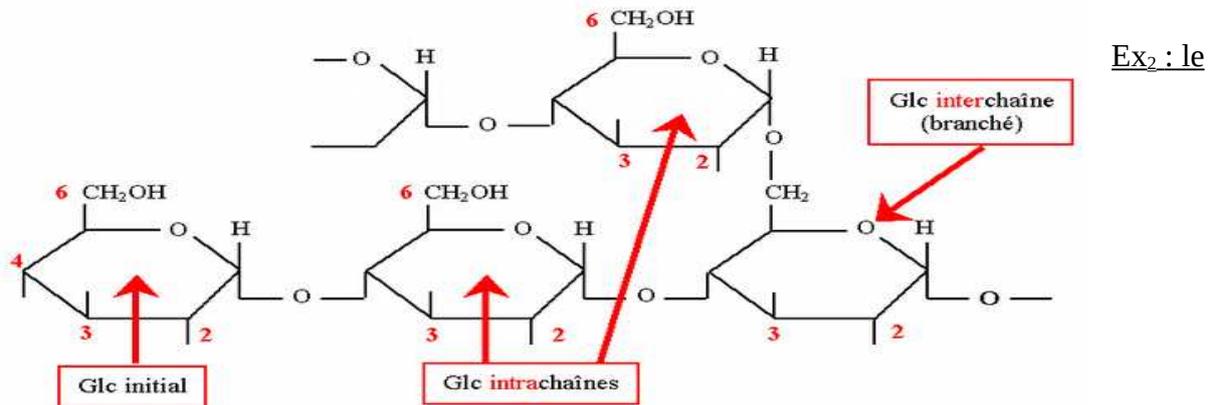
les polyosides hétérogènes ou hétéro polyosides sont constitués d'oses et de dérivés d'ose

a. Homopolyosides : ceux formés de glucose sont les plus importants

Ex₁ : amidon c'est le polyoside végétal le plus abondant (réserve glucidique), qui a un rôle nutritionnel important chez l'homme et l'animal. Il est synthétisé dans les grains

d'amyloplastes des cellules végétales. Il est constitué d'une chaîne principale faite de glucoses unis en α 1-4 et de ramifications faites de glucoses. La ramification se fait par liaison

α 1-6 tous les 25 résidus → structure arborescente ; coloration bleue avec l'I₂ (lugol)
2 fractions : amylose (chaines linéaire ≈ 20%) et amylopectine (chaines branchées ≈ 80%)



glycogène : réserve glucidique des animaux au niveau du foie et des muscles ; plus ramifié que l'amidon (ramification tous les 10 résidus), coloration brun acajou par I₂

Ex₃ : la cellulose : glucide de structure des végétaux (paroi cellulaire végétale)

C'est un polyside linéaire qui représente 50 % du carbone végétal. Elle est formée de glucoses unis en β 1-4. Elle est hydrolysée par une β glucosidase (cellulase) non présente dans le tube digestif chez l'homme. La cellulose n'est donc pas hydrolysée lors de la digestion chez l'homme ; l'amidon et le glycogène sont hydrolysés par l' α amylase

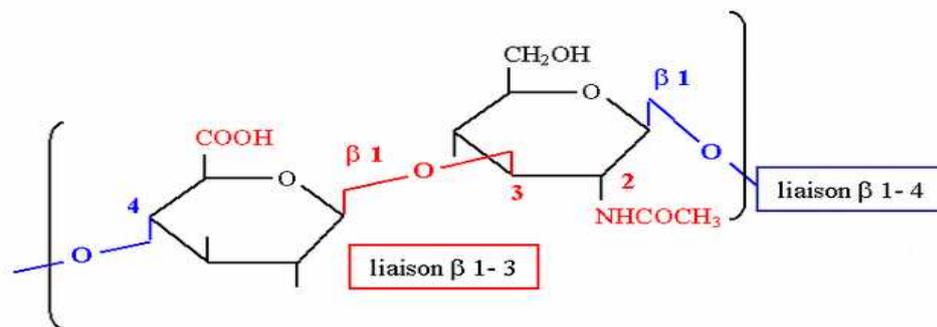
b. Hétéro polysides : contiennent des oses, des osamines et des acides uroniques ...etc.

Il existe différentes sortes : les plus importants sont :

les mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes chez les animaux : ils résultent de la polycondensation d'acide glucuronique et d'hexosamine ; ils diffèrent par leur hexosamine

ex₁ : l'acide hyaluronique : élément de structure dans le tissu conjonctif ;

l'unité di saccharidique est l'acide hyalobiuronque → structure :



Ex₂ : acides chondroitines (sulfates) : éléments structuraux du tissu conjonctif et du cartilage

• Ils sont constitués de la polycondensation de motifs di saccharidiques :

[Acide β D glucuronique + N-acétyl galactosamine]_n

• Les liaisons sont également β 1-3 dans les motifs et β 1-4 entre les motifs.

• Ils sont très riches en charges négatives en raison des groupements sulfates et uronates.

Ils fixent donc fortement les cations. Les sulfates sont fixés en C₄ ou C₆ de la galactosamine

Ex₃ : héparine : substance de sécrétion c'est un anticoagulant physiologique qui est présent dans de nombreux tissus (foie, poumon, reins, cœur). Elle est constituée de la polycondensation de : [Acide α D glucuronique + D Glucosamine N-Sulfate]_n

Chapitre 3 : STRUCTURE DES LIPIDES

I DEFINITION :

Les lipides forment un groupe hétérogène de molécules biologiques que l'on a réunies en raison de leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques apolaires (ex éther). Ce sont essentiellement des acides gras et des esters d'acides gras

Les lipides sont les constituants essentiels des membranes biologiques ;

Par leur imperméabilité ils permettent de limiter les différents compartiments cellulaires

II CONSTITUANTS

Les acides gras et les alcools sont les principaux constituants des lipides

1. Acides gras (AG)

Ce sont essentiellement des acides mono carboxyliques à longue chaîne non ramifiée à nombre d'atomes de carbone généralement pair : R—COOH

La chaîne peut être saturée, insaturée, parfois hydroxylée ou ramifiée d'où leur classification

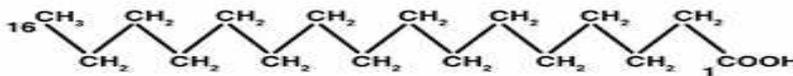
1.1 Acides gras saturés linéaires: formule : $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{COOH}$ avec $n \geq 4$

Acides gras saturés importants : acide palmitique : $n = 16$; acide stéarique : $n = 18$; acide lignocérique $n = 24$

Numérotation : le 1^e carbone est le carboxyle (fonction carboxylique)

Ex₁ : acide palmitique : $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$, principal produit de synthèse des lipides par l'organisme ; symbole : C₁₆ : O (16 C et zéro dl)

256



Acide palmitique

16:0

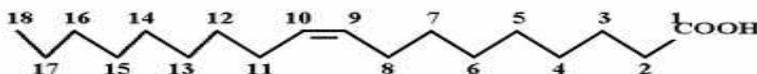
Ex₂ : acide stéarique : $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$: C₁₈ : O ; acide lignocérique : C₂₄ : O

1.2. Acides gras insaturés linéaires ; présence d'une ou plusieurs doubles liaisons (dl)

La position de la dl peut s'exprimer ; -soit en partant du carboxyle le symbole de la double liaison est Δ -soit à partir du méthyle le symbole est w ; cette dernière désignation est très courante en biochimie clinique

*Acides mono insaturés ; une seule dl cis

Ex ; acide oléique (cis) possède 18 carbones, une double liaison en w₉ → C₁₈ : w₉

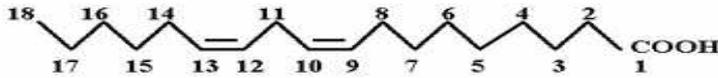
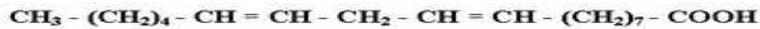


Autres AG mono insaturés : acide palmitoléique : C₁₆ : w₇ ; acide nervonique : C₂₄ : w₉

Acides gras polyinsaturés : plusieurs doubles liaisons cis non conjuguées

Ex₁ : acide linoléique : 18 C, 2 dl, indispensable pour l'homme : C₁₈:2w₆
le précurseur de l'acide arachidonique

C'est



Ex₂ : acide linoléique : 18 C, 3 dl en w₃, w₆, w₉ indispensable pour l'homme → C₁₈:3w₃

ex₃ : acide arachidonique : 20 C, 4 dl → C₂₀:4w₆, précurseur direct des eicosanoïdes (à 20 C)
en l'absence d'acide linoléique dans l'alimentation il devient indispensable à l'homme

Remarques : - les acides gras polyinsaturés sont siccatifs : ils s'oxydent à l'air en se solidifiant
d'où leur utilisation dans la peinture à huile ; ils augmentent la fluidité membranaire

- il existe 3 principales familles d'acides gras insaturés :

famille « oléique » la dernière dl est sur w₉ ;

famille « linoléique » la dernière dl est sur w₆ ex : acide arachidonique et

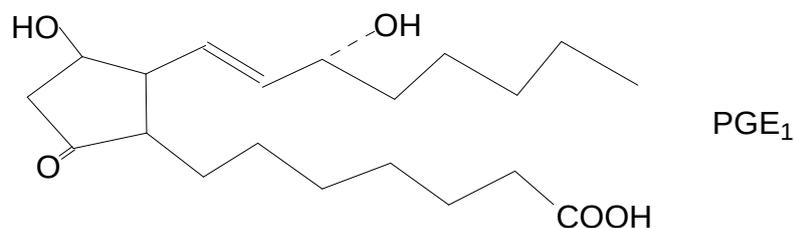
famille « linoléique » la dernière dl est sur w₃ _____

1.3 Acides gras hydroxylés :

- OH central : ex acide ricinoléique : 18 C, une dl en w₉ et OH sur C₁₂
- OH préterminal : ex acide cérébronique : 24 C saturé avec OH sur C₂
- OH terminal : ex acide sabinique : 12 C, saturé avec OH sur C₁₂

1.4. Acides gras ramifiés : en général impairs ex acide 3 méthylbutyrique (5carbones)

1.5. Acides gras cycliques : présence d'un cycle ex les **prostaglandines** (PG) : dérivent d'acides gras polyinsaturés notamment l'acide arachidonique ; selon les substituants du cycle (cyclopentane) on a différentes PG : PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH et PGI
Ex : PGE₁ : l'indice 1 indique le nombre de dl (une seule double liaison dans ce cas)



Remarque : les prostaglandines activent l'adénylcyclase, stimulent la contraction de muscles lisses, favorisent l'agrégation plaquettaire, sont des médiateurs de la réponse inflammatoire ; les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont des analgésiques (ex aspirine)

2. ALCOOLS ; il existe plusieurs alcools ; glycérol (n = 3) alcool aliphatique (n très grand ex : sphingosine avec une fonction amide) et stérols avec différents cycles

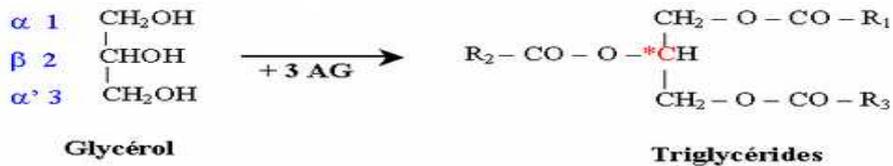
2.1 Glycérol : HOH₂C-CHOH-CH₂OH

2.2 Alcools aliphatiques ; à longue chaîne carbonée ex alcool cétylique n = 16 et la sphingosine n = 18, une dl entre C₄ et C₅, un NH₂ sur C₂ et un OH sur C₁ et sur C₃

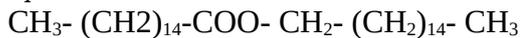
III CLASSIFICATION DES LIPIDES : lipides simples, lipides complexes et lipoïdes

1. Lipides simples : ce sont des esters d'acides gras contenant du C, H, O et dont l'hydrolyse donne des acides et des alcools ; selon l'alcool on distingue les glycérides, les cérides et les stérides

1.1 Glycérides : lipides neutres, ce sont des esters de glycérol et d'acides gras, on a les mono glycérides MG, les di glycérides DG et les triglycérides TG (stock d'énergie dans le tissu adipeux, présents dans les huiles végétales)

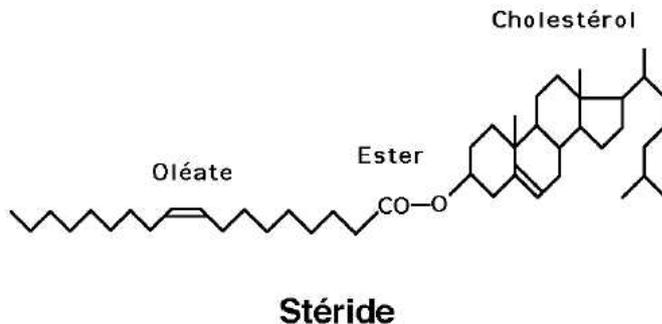


1.2 Cérides : dans les cires et différentes substances de sécrétion ; l'alcool est un alcool aliphatique ex : le blanc de baleine : un ester d'alcool cétylique et d'acide palmitique



1.3 Stérides : ce sont des esters d'acides gras et stérols ; les esters de cholestérol abondants dans le sang ex : ester d'acide oléique et de cholestérol

651

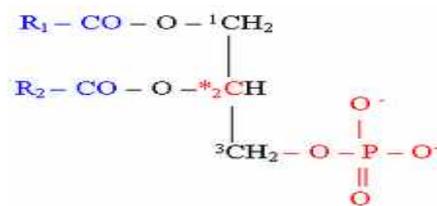


2. Lipides complexes : contiennent du P, N, S ou autre substance ; on distingue ainsi plusieurs composés : phospholipides LP contenant du phosphore, lipides azotés non phosphorés, lipides soufrés ou sulfatides

2.1. Phospholipides LP contenant du P : phosphatides et sphingomyelines

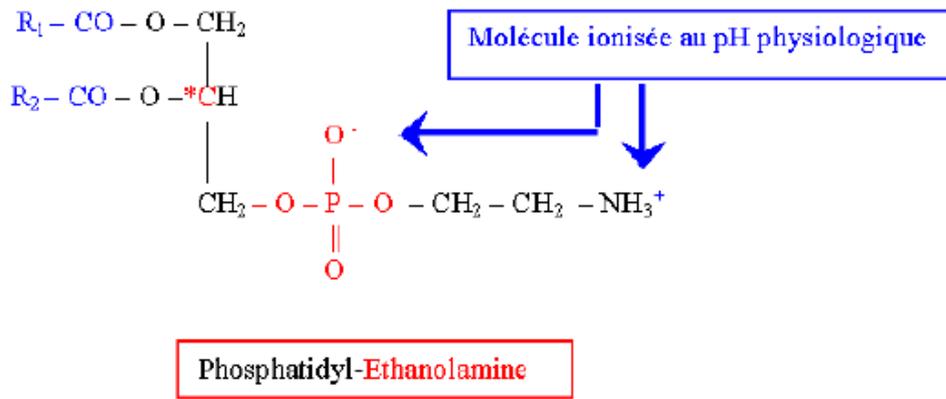
2.1.1 Phosphatides (glycérophospholipides): l'alcool est le glycérol ; on distingue : l'acide phosphatidique, la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine (céphalines), la phosphatidylcholine (lécithines des membranes biologiques), le phosphatidylinositol et les cardiolipides etc.

Acide phosphatidique : élément de base ; AG sur C₁ est saturé, AG sur C₂ en général insaturé

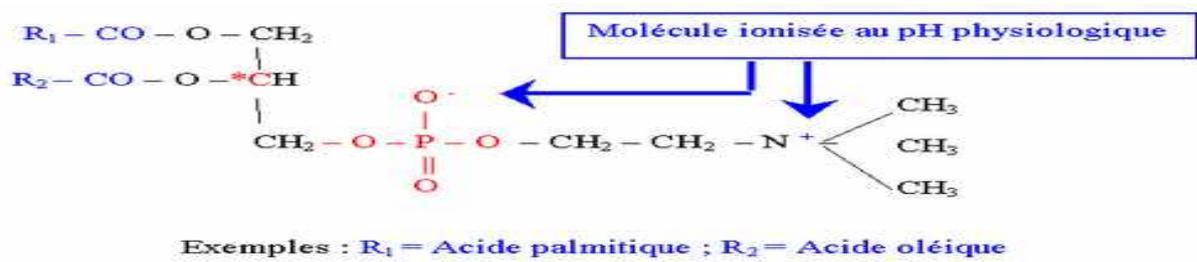


Phosphatidylsérines : PS

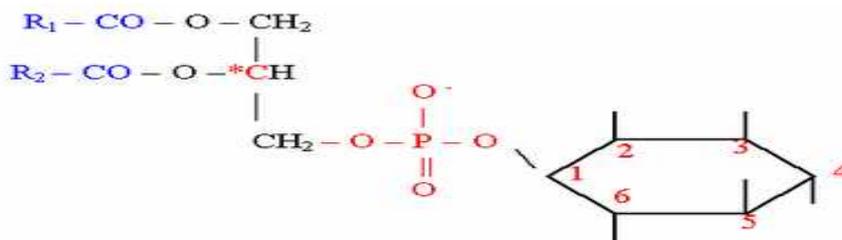
Phosphatidyléthanolamines :PE



Phosphatidylcholines: PC

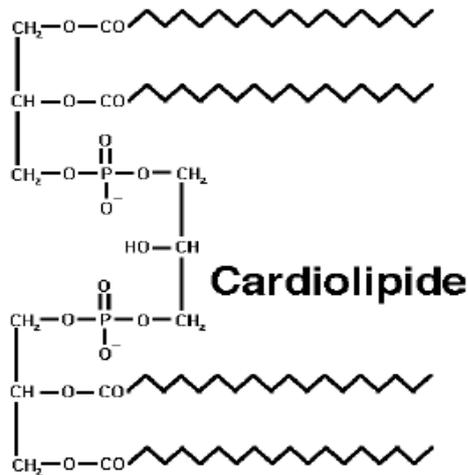


Phosphatidylinositols :PI éléments de structure membranaire

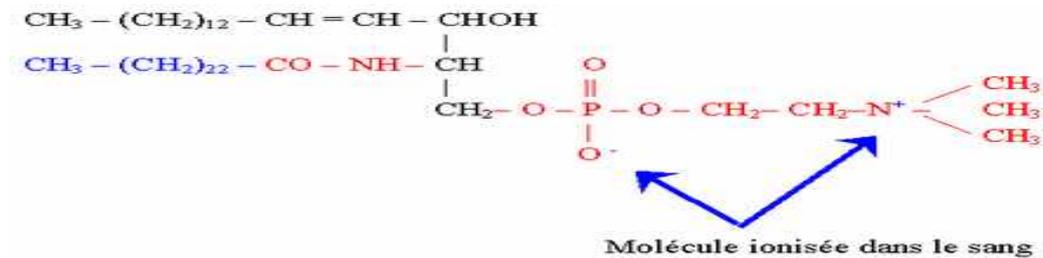


Cardiolipides (diphosphatidylglycérol) : contiennent 3 molécules de glycérol

1608

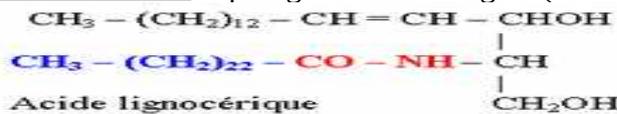


2.1.2 Sphingomyelines (dans la myéline) : sphingosine + acide gras + phosphorylcholine (voir schéma) ; on a une liaison amide entre l'acide gras et la sphingosine, le rapport N/P = 2

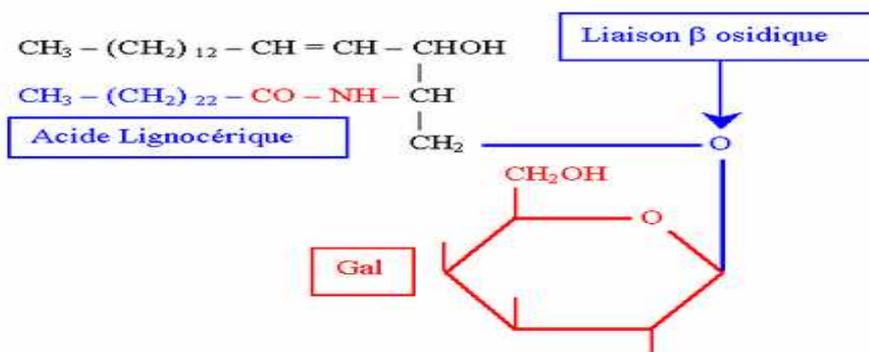


2.2 Lipides azotés non phosphorés : l'alcool est le plus souvent la sphingosine

2.2.1 Céramides : sphingosine + acide gras (acide lignocérique le plus souvent)

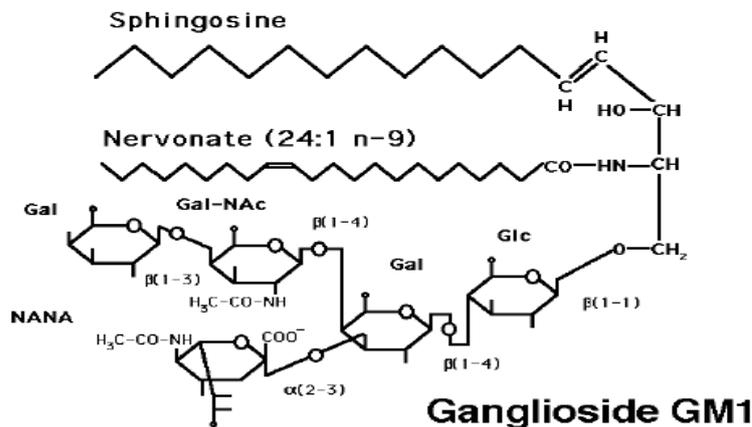


2.2.2. Cérébrosides (système nerveux): sphingosine + acide gras + un ose (glucose ou galactose)



2.2.3. Gangliosides (cerveau) : sphingosine + acide gras + chaîne d'oses ou dérivés d'oses, ce sont des oligosylcéramides ; **nomenclature** : G= ganglioside suivi de la lettre M, D, T ou Q indiquant le nombre d'acides sialiques(NANA) à savoir 1 ; 2 ; 3 ; 4. Les chiffres 3 ; 2 ; 1

indiquent le nombre d'oses (\neq NANA) à savoir 2 ; 3 ; 4 oses
 Les gangliosides fixent spécifiquement les toxines bactériennes notamment la toxine du tétanos (à l'origine de sa neurotoxicité)



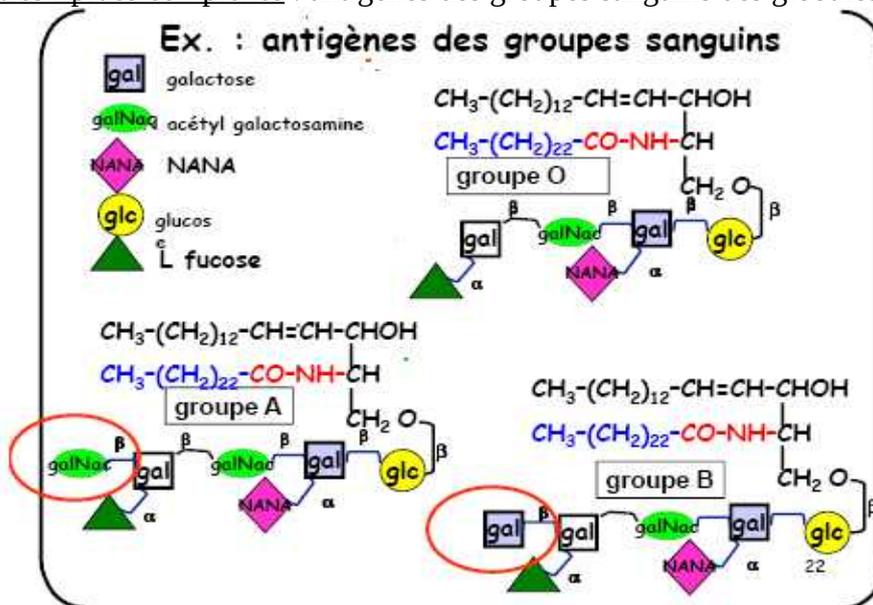
GM₁ : G= ganglioside ; M = 1 NANA ; indice 1 = 4 résidus d'oses

Remarque ; cérebrosides et gangliosides sont des glycolipides ;

Autres glycolipides : globosides ,oligosylcéramides neutres ; glycolipides bactériens

2.3 Lipides soufrés ou sulfatides : ce sont des cérebrosides dont l'ose (galactose le plus souvent) est estérifié par l'acide sulfurique sur C₆

Autres lipides complexes : antigènes des groupes sanguins des globules rouges



3. Lipides ou insaponifiables : l'action de la soude sur les lipides ne donne pas de savons (sels d'acides gras) absence d'AG ; on distingue le cholestérol et ses dérivés d'une part et les vitamines liposolubles d'autre part

3.1 Cholestérol et dérivés (stéroïdes) : sont des molécules comportant le noyau stéran C₁₇ ; selon le nombre total de carbones on distingue les œstrogènes, les androgènes, les hormones corticosurréaliennes, la progestérone, les acides biliaires et le cholestérol etc.

Œstrogènes : C₁₈ dans les ovaires, ex : œstradiol avec R = H

Androgènes : C₁₉ dans les testicules, ex : testostérone avec R = H

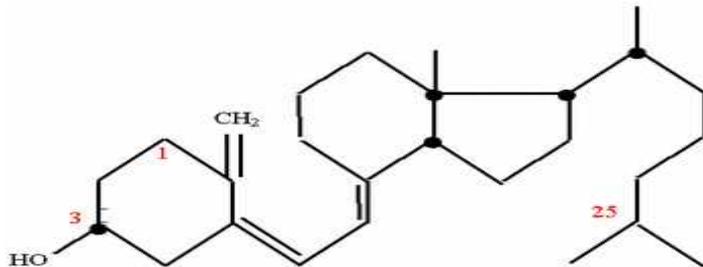
Progestérone : C₂₁ dans le corps jaune avec R = C₂H₅

Hormones

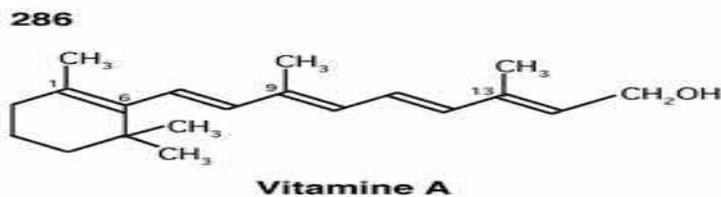
corticostéroïdiennes : C₂₁ dans les surrénales ex : cortisol avec R = C₂H₅ Acides biliaires : C₂₄ dans le foie avec R = 5C ex : acide cholique Cholestérol : C₂₇ surtout dans le foie

3.2. Vitamines liposolubles : ce sont la vitamine D, A, E et K

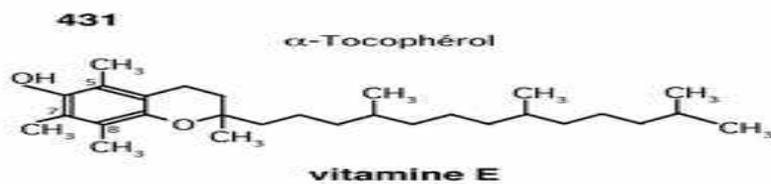
Vitamine D : ex : vitamine D₃ ou cholécalférol, **rôle** dans métabolisme phosphocalcique, **source** : foie ; **carence** : rachitisme



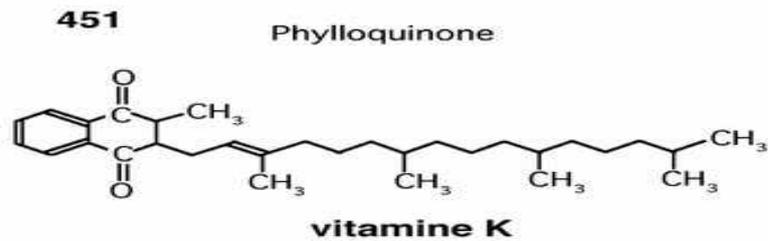
Vitamine A : polymère d'isoprène ; **précurseur** : β caroténoïdes des végétaux, **rôle** : croissance, vision, **source** : salade, carotte ; **carence** : héméralopie, xérophtalmie (opacité de la cornée)



Vitamine E : dérivée de tocophérol ; **rôle** : antioxydant, transport de H⁺. **Source** : germe de blé ; **pas de carence** chez l'homme



Vitamine K : dérivée du naphthoquinone ; **rôle** : dans la coagulation, l'oxydation phosphorylante ; **source** : bactéries intestinales ; **carence** : hémorragie



Remarque : les lipoprotéines, ce sont des associations spécifiques de lipides et de protéines liés par des liaisons non covalentes on parle de complexes lipidiques

Ex : les lipoprotéines sériques : rôle de transport des lipides dans le sang , sont classées selon leur % en protéines

Chylomicrons : existence éphémère post prandiale ; les protéines associées sont les apolipoprotéines B, rôle : transport de triglycérides dans le sang

VLDL : riches en cholestérol et en triglycérides, rôle : transport de triglycérides également

LDL : riches en cholestérol, transportent surtout du cholestérol

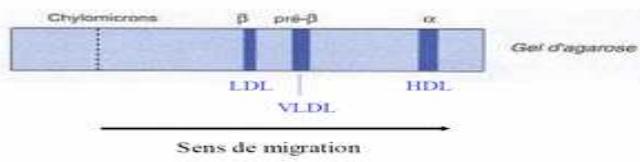
HDL : riches en protéines, les protéines associées sont les apolipoprotéines A, les HDL transportent surtout les phospholipides et permettent le retour du cholestérol dans le foie

Remarque : le bloc VLDL et LDL est athérogène, au contraire HDL protège contre l'athérosclérose

Classification des lipoprotéines plasmatiques : basée sur l'ultracentrifugation, la microscopie ou l'électrophorèse :

Dénomination en ultracentrifugation	Dénomination électrophorétique	Diamètre moléculaire (nm)
Chylomicrons	(restent à l'origine)	75 – 1 000
Very low density lipoproteins (VLDL)	Pré-béta-lipoprotéines	30 – 50
Low density lipoproteins (LDL)	Beta -lipoprotéines	20 – 22
High density lipoproteins (HDL)	α -lipoprotéines	7,5 – 10

Electrophorèse des lipoprotéines



Chapitre 4 : ACIDES NUCLEIQUES

Les acides nucléiques existent dans toutes les cellules vivantes (sauf les globules rouges)

Les virus les plus simples contiennent une molécule d'acide nucléique ;

les acides nucléiques sont à l'état libre ou liés à des protéines formant ainsi les nucléoprotéines dans le noyau ou les ribosomes dans le cytoplasme

Les acides nucléiques sont le support de l'information génétique ou les agents permettant l'expression de cette information

A. STRUCTURE DES ACIDES NUCLEIQUES

L'unité de base est le nucléotide ; un nucléotide comprend un nucléoside et un acide phosphorique, c'est un ester phosphorique de nucléoside

Un nucléoside comprend une base azotée et un pentose

Les éléments constitutifs des acides nucléiques sont : les bases azotées, le pentose et l'acide phosphorique

Selon le pentose on distingue 2 types d'acides nucléiques : ADN et ARN

ADN : acide désoxyribonucléique, le pentose est un désoxyribofuranose, il est localisé dans le noyau, les mitochondries, les chloroplastes et certains virus

ARN : acides ribonucléiques, le pentose est un ribofuranose, ils sont localisés dans le cytoplasme : le génome de certains virus est un ARN (virus des plantes et rétrovirus)

On distingue 3 sortes d'ARN : ARN messenger ou ARN_m, ARN ribosomique ou ARN_r et ARN de transfert ou ARN_t ; chaque sorte d'ARN joue un rôle spécifique

ARN_m : c'est une copie de l'ADN, le plan de construction des protéines ; 5 % du total

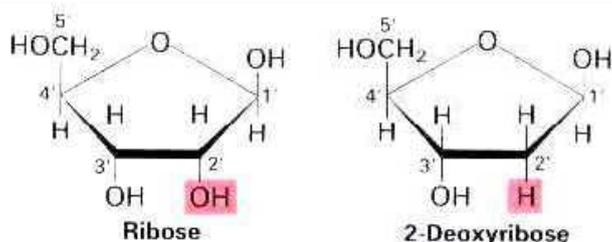
ARN_r : s'associe à des protéines pour former les ribosomes » usines de fabrication des protéines « ; l'ARN_r représente 80 % du total

ARN_t : joue également un rôle dans la biosynthèse des protéines en apportant les acides aminés, c'est un adaptateur moléculaire, il représente 15 % du total.

Rq : il existe d'autres ARN ex : les micro ARN, courts simples brins jouant un rôle dans le métabolisme cellulaire ; certains micros ARN bloquent la synthèse des protéines

I. Constituants des acides nucléiques : pentoses, bases azotées, nucléosides et nucléotides

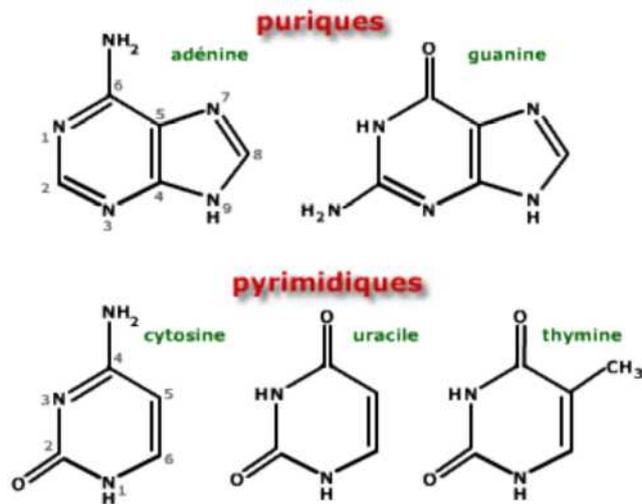
1. Pentoses : 2 sortes de pentoses ; dans les ARN on a le ribofuranose et dans les ADN on a le désoxyribofuranose (perte de l'OH sur le C₂)



2. Bases azotées : il existe 2 sortes : bases puriques et bases pyrimidiques _____

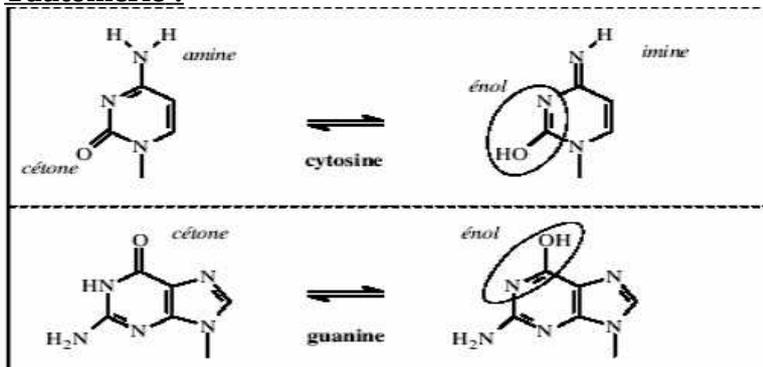
Bases puriques : dérivent de la purine, ce sont l'adénine et la guanine dans les 2 types d'acide nucléique ;

Bases pyrimidiques : dérivent de la pyrimidine, on a la cytosine rencontrée dans les ADN et les ARN, la thymine dans les ADN et l'uracile dans les ARN _____



Remarque : on trouve - des bases mineures dans les ARN ex : 5-méthyle cytosine
- des dérivés de bases ex : acide urique (2, 6,8 trioxypurine)

Tautomérie :



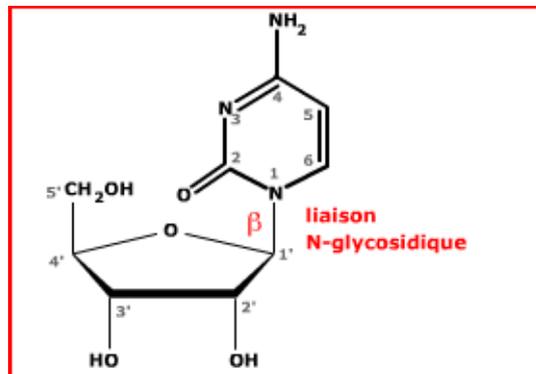
3. Nucléosides : base – pentose, la liaison est de type N glycosidique entre C_{1'}(pentose) et N₉ de la base purique ou N₃ de la base pyrimidique

Pour nommer un nucléoside purique on ajoute le suffixe osine au radical du nom de la base ; pour un nucléoside pyrimidique on ajoute le suffixe idine ex : cytosine → cytidine(ARN) ou désoxy cytidine(ADN) ; adénine → adénosine (ARN) ou désoxyadénosine (ADN)

Nucléosides

Schéma de la cytidine

Cytosine -> Cytidine / Désoxycytidine
 Uracile -> Uridine
 Thymine -> Thymidine / Désoxythymidine
 Adénine -> Adénosine / Désoxyadénosine
 Guanine -> Guanosine / Désoxyguanosine



4. Nucléotides : ce sont des esters mono, di ou triphosphates de nucléosides ; base- pentose-P_i
 Dans les acides nucléiques on a des nucléosides 5' mono ou 3' mono phosphates

Nomenclature : nucléoside position nombre de phosphates ex adénosine 5' mono phosphate : AMP ou pA ; adénosine 3' mono phosphate : Ap

Autre nomenclature : acide position du phosphate + suffixe ylique au radical du nom du nucléoside purique ex : acide 5' adénylique ou pA ; acide position du phosphate + suffixe idylique au radical du nom du nucléoside pyrimidique ex : acide 5' uridylique ou pU

Cytosine -> Cytidine 5'-monophosphate (CMP)
 Uracile -> Uridine 5'-monophosphate (UMP)
 Thymine -> Thymidine 5'-monophosphate (TMP)
 Adénine -> Adénosine 5'-monophosphate (AMP)
 Guanine -> Guanosine 5'-monophosphate (GMP)

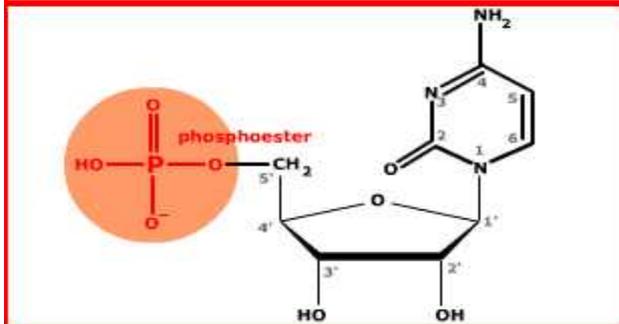


Schéma de la cytidine 5' mono phosphate

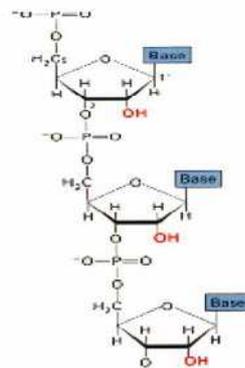
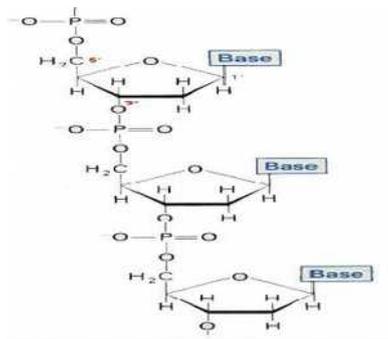
Remarques : pour les désoxyribonucléotides on utilise le préfixe désoxy ex CMP → d CMP
 Autres nucléotides n'appartenant pas aux acides nucléiques : on a NAD⁺ : nicotinamide adénine di nucléotide, un coenzyme ; ATP : adénine 5' triphosphates (pppA) ; UTP : activateur du glucose dans la synthèse du glycogène (glycogénèse) ; AMP_c : un second messager

II. Structure primaire des acides nucléiques :

Les acides nucléiques sont des poly nucléotides ; les nucléotides sont reliés par des liaisons 3'-5' phosphodiester. L'ordre dans lequel se suivent les bases correspond à la séquence des bases. Cette séquence est écrite dans le sens 5' → 3'

ex : un tri nucléotide d'ADN

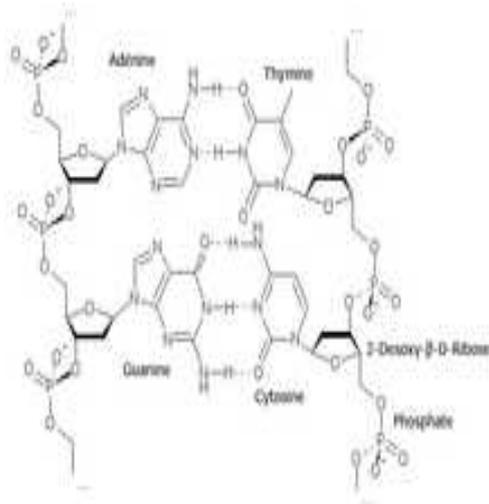
un tri nucléotide d'ARN



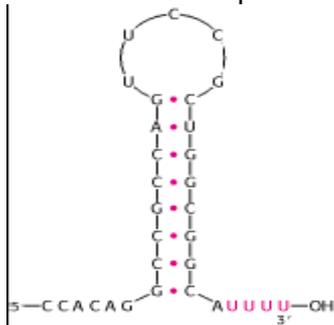
III. Structure secondaire des acides nucléiques :

L'appariement des bases complémentaires par des LH est à l'origine de la structure secondaire : on a appariement entre une base purique et une base pyrimidique :schéma fig6

Appariement de bases complémentaires : on a A =T et G ≡ C



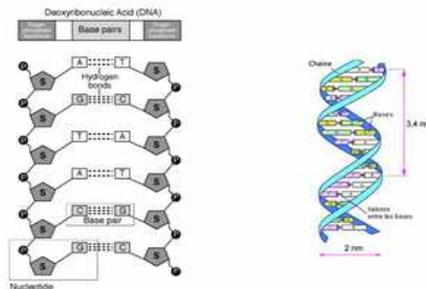
1. Cas des ARN : la chaîne nucléotidique est en général monocaténaire (un seul brin)
 → l'appariement de bases par des LH intra chaînes et de façon irrégulière ex ARN_t et ARN_r



Structure tige-boucle dans ARN_t ou ARN_r

L'ARN_m n'a pas de structure secondaire

2.Cas de l'ADN : on a en général une chaîne bicaténaire ; les 2 brins sont reliés par des LH inter chaînes , bases puriques = bases pyrimidiques ; il s'agit le plus souvent de double hélice
Modèle double hélice de Watson et Crick (1953) : correspond à la forme B (structure prédominante in vivo) ; les 2 brins sont antiparallèles, l'enroulement est dextrogyre, un tour contient 10 paires de bases (pb) et mesure 34 angströms(3,4 nm) ; le diamètre du cylindre correspondant est de 20 angströms. La forme B comporte un sillon majeur et un sillon mineur voir fig.7



Remarque : il existe d'autres formes : forme A avec 11 pb /tour et forme Z avec 12 pb/ tour (double hélice à rotation gauche); certains ADN sont linéaires d'autres sont circulaires ; on a aussi des ADN à un seul brin circulaire hélicoïdal chez le phage ϕ_{X174}

Il existe une structure III chez les ARN_t

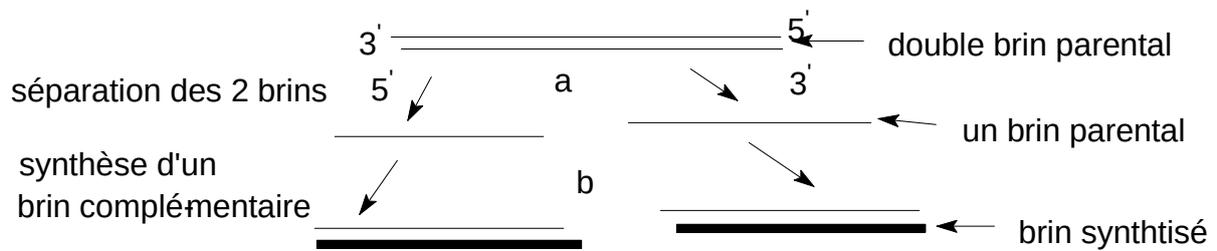
B. REPLICATION OU DUPLICATION DE L'ADN

La réplication a lieu dans le noyau (pendant phase S du cycle cellulaire) chez les eucaryotes ;
 $ADN + dNTP \rightarrow ADN + dNMP + Pi$ catalysée par l'ADN polymérase

La séquence des bases doit être conservée pour la conservation de l'information génétique

Il existe plusieurs ADN polymérases (nucléaires, mitochondriales etc.)

La réplication s'effectue selon le mode semi conservatif : chaque brin parental sert de matrice pour la synthèse d'un brin fils :



La synthèse démarre toujours à une origine de réplication chez les procaryotes (plusieurs chez les eucaryotes) , la synthèse d'un brin fils s'effectue dans le sens 5' → 3' sur les 2 brins

La lecture d'un brin parental s'effectue dans le sens 3' → 5', elle est continue sur un brin (brin 3'- 5') et discontinue sur l'autre brin (brin 5'- 3')

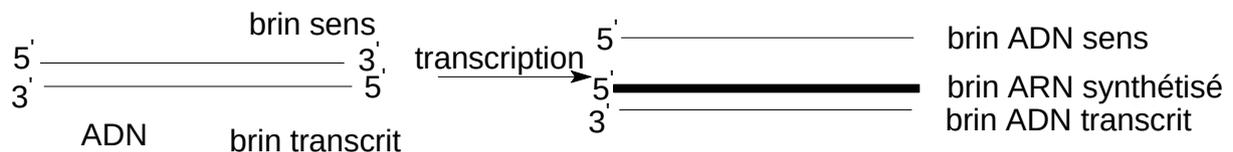
Le mécanisme de la réplication est complexe (intervention de plusieurs molécules : hélicases, topo isomérases, ligases, amorces etc.)

C. TRANSCRIPTION DES ARN :

Chez les eucaryotes l'ADN est localisé dans le noyau, les \neq ARN dans le cytoplasme ;
 l'information génétique portée par cet ADN est transcrite dans le noyau en ARN ; ce dernier est ensuite transféré dans le cytoplasme ; la transcription repose sur le même principe que la réplication de l'ADN (à savoir appariement de bases complémentaires)



Schéma : de la transcription d'un ADN double brin

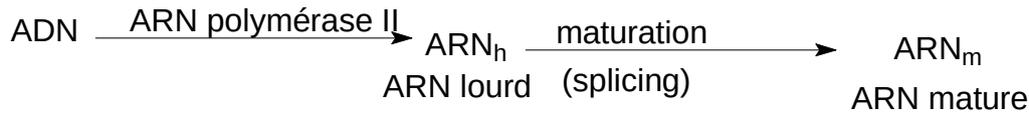


La transcription se fait dans le sens 5'...3' ; l'ARN synthétisé est complémentaire et antiparallèle au brin d'ADN transcrit (3'...5')

La transcription est asymétrique « in vivo » (un seul brin est transcrit)

Il existe plusieurs transcriptases (ARN polymérases) : transcriptases nucléaires, mitochondriales etc.

Ex ; synthèse d'ARNm par la ARN polymérase II :

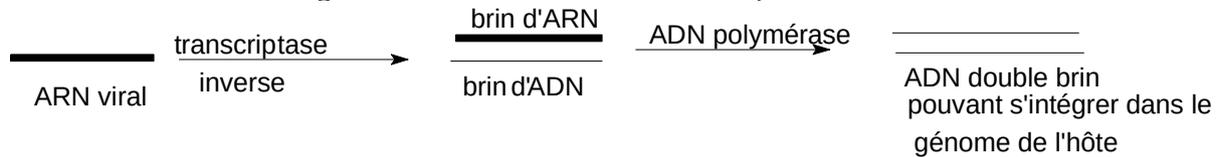


Remarque :

Chez les eucaryotes la transcription de l'ADN est discontinue → ARN monocistronique ;
chez les procaryotes on a une transcription continue → ARN polycistronique

Chez les rétrovirus l'information génétique est portée par un ARN → une ARN réplicase

Chez certains virus oncogènes à ARN il existe une transcriptase inverse :



La transcription est accélérée par un « enhancer »

D. TRADUCTION OU BIOSYNTHESE DES PROTEINES

C'est le processus par lequel l'ARN_m commande la synthèse des protéines ; la traduction est également basée sur l'appariement de bases complémentaires entre l'ARN_m et les ARN_t spécifiques des 20 aa

La lecture de l'ARN_m s'effectue dans le sens 5' → 3' ; l'aa N terminal est le 1^{er} aa de la chaîne peptidique formée

La traduction fait intervenir plusieurs molécules : ARN_m, ARN_t, ARN_r, ribosomes, acides aminés, facteurs d'initiation, d'élongation et de terminaison : elle nécessite aussi de l'énergie
Le mécanisme de la traduction est complexe ; la traduction chez les eucaryotes est proche de celle des procaryotes.

. activation des aa par ATP et formation de complexe

ARN_t.aa . transfert de l'aa des ARN_t.aa aux protéines : -
initiation (reconnaissance du 1^{er} **codon** messenger par l'**anticodon** de l'ARN_t), élongation,
translocation (lecture du messenger dans le sens 5' 3') et terminaison

Etapes de la traduction chez les eucaryotes :

Initiation : l'ARN_t Met reconnaît le codon AUG sur le messenger grâce à des facteurs d'initiation IF₃, IF₂, IF₁, des particules ribosomales 40S et 60S et de l'énergie (GTP)

Elongation : le codon suivant est lu par l'ARN_t.aa grâce à l'anticodon correspondant puis translocation de Met sur aa₁ et translocation de Met.aa₁ sur aa₂ ainsi de suite grâce à des facteurs d'élongation EF₁, EF₂, et de GTP

Terminaison : quand le codon de terminaison est rencontré le facteur de libération s'y fixe et provoque le détachement du complexe et départ du peptide ainsi formé

Remarque : UAG, UAA et UGA sont des codons non sens (codons de terminaison)

E. CODE GENETIQUE

L'ADN et les protéines sont des macromolécules, ils sont aussi caractérisés par un enchaînement linéaire de molécules élémentaires (nucléotides pour l'ADN et aa pour les protéines)

Le code génétique est la relation entre séquence de bases d'ADN et séquence d'aa des protéines ; l'information génétique contenue dans l'ADN est transcrite en ARN_m

L'ADN est une séquence de 4 nucléotides alors que les protéines sont formées à partir de 20 aa : comment peut-on désigner 20 aa par le langage génétique à 4 lettres ?

En combinant 3 à 3 ces 4 lettres (ou bases) on a 64 combinaisons pour coder les 20 aa

On connaît en effet 61 triplets (codons) pour désigner les aa et 3 codons non sens (non codant)

Un codon est un groupe de 3 bases ex : codon AUG voir fig.8

Un gène contient les codons nécessaires pour synthétiser une protéine (donc plusieurs codons)

remarque :

..le gène est non chevauchant..le code génétique est universel

..le gène est dégénéré : un aa autrement dit son anticodon correspond à plusieurs codons (les deux premières bases du codon sont importantes ; la première base de l'anticodon est moins importante)

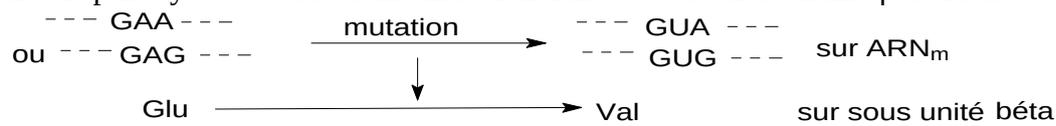
..le gène est mosaïque chez les eucaryotes :

La mutation du gène : correspond au changement dans la séquence des bases ; il existe différentes mutations

*Mutations ponctuelles (substitution d'une base par une autre) on

a : .transition : une base purique remplace une autre base purique : pu₁ → pu₂
.transversion : une base purique remplace une base pyrimidique ou vice versa

La drépanocytose est due à une mutation transversion sur la chaîne β de HbA :



Mutations par délétion ou par insertion : action d'agents intercalant (acridines)

Remarque : les lésions des ADN sont continuellement réparées ; certaines mutations non réparées peuvent conduire au cancer (croissance anarchique des cellules)

Chapitre 5 : ENZYMOLOGIE étude des enzymes

A Structure des enzymes :

Les enzymes sont des protéines douées d'activité catalytique

exception : les ribozymes sont des acides ribonucléiques doués d'activité catalytique

On distingue 2 sortes d'enzymes selon leur composition : enzymes homogènes et enzymes à coenzyme :

les enzymes homogènes sont constituées uniquement d'aa ex : la RNA^{ase} formée de 124 aa

Les enzymes à cofacteur sont formées d'une chaîne polypeptidique appelée apoenzyme et d'un cofacteur (composé organique non protéique ou ion métallique) :

apoenzyme (inactif) + cofacteur ↔ holoenzyme(activ)

On distingue 2 types de coenzymes : type groupement prosthétique et type cosubstrat ; le groupement prosthétique est lié à l'apoenzyme par liaison covalente ex : dans l'hémoglobine l'hème est lié à la globine par liaison covalente

Le type cosubstrat est lié à l'apoenzyme par liaison faible ex : NAD⁺ est un cosubstrat des déshydrogénase DH)

1 Site actif ou catalytique :

Sur la chaîne polypeptidique seuls certains aa sont en contact avec le substrat ; cette zone représente le site actif, elle se situe généralement dans la partie interne hydrophobe de l'enzyme pendant les aa constitutifs sont polaires

Le site actif comprend 2 parties : un site de fixation du substrat et un site de catalyse ; le site actif a une structure flexible

2 Système multienzymatique

Dans certaines chaînes métaboliques les enzymes sont associées entre elles pour former un complexe multienzymatique dont les activités sont coordonnées : le substrat initial se fixe la 1ère enzyme qui le transforme et passe le produit obtenu à l'enzyme suivante et ainsi de suite ; la dernière enzyme porte le produit final ; ceci permet une grande efficacité d'action

3 Isoenzymes

Ce sont des formes différentes physiquement distinctes d'une même enzyme (séparables notamment par électrophorèse) ex : il existe 5 Isoenzymes de la lactate déshydrogénase (LDH) l'enzyme est constituée de 2 chaînes H (cœur) et 2 chaînes M (muscle) : LDH₁ = H₄ localisée dans le cœur ; LDH₂ = H₃M ; LDH₃ = H₂M₂ ; LDH₄ = HM₃ ; LDH₅ = M₄ localisé dans le muscle. Chez le sujet sain on a LDH₁/LDH₂ < 1

B. Catalyse :

1. Rappels

1.1 Constante d'équilibre Keq :

soit la réaction $A + B \xrightleftharpoons[k_2v_2]{k_1v_1} C + D$ à l'équilibre on a $v_1 = v_2$

$$k_1(A)(B) = k_2(C)(D) \longrightarrow keq = k_1/k_2 = (C)(D)_{eq} / (A)(B)_{eq}$$

1.2 Variation d'énergie libre ΔG

On a défini $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ avec ΔH = enthalpie et ΔS = entropie

Soit la réaction $A + B \leftrightarrow C + D$ on a $\Delta G = \Delta G_0 + RT.L_n(C)(D)/(A)(B)$

A l'équilibre $\Delta G = 0 \rightarrow \Delta G_0 = -RT.L_n keq$ avec ΔG_0 est la variation d'énergie libre standard

$T = 273 + t^\circ C$; R = constante des gaz parfaits

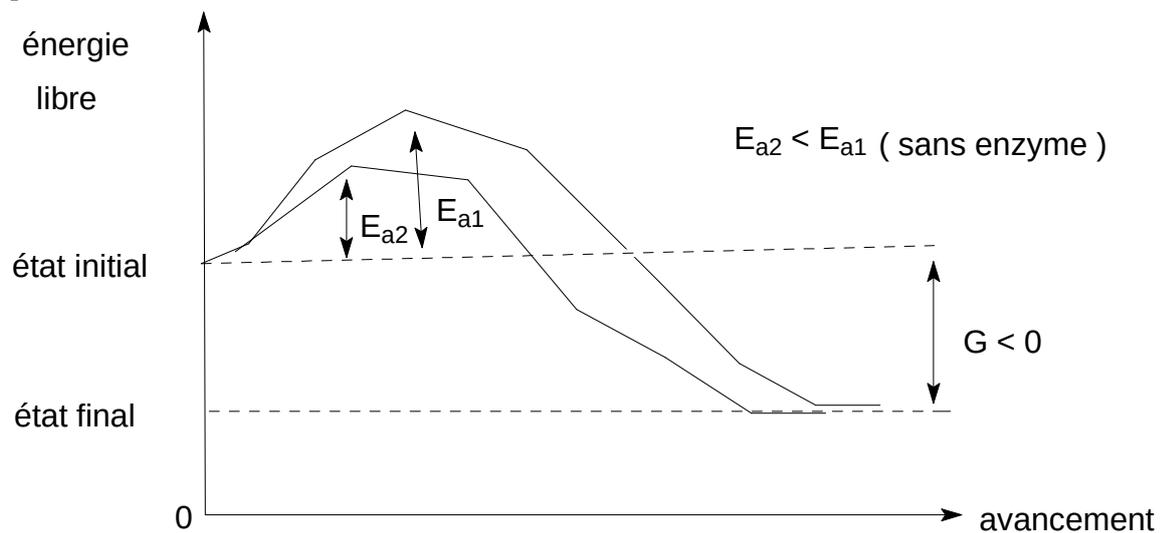
Si $\Delta G < 0$ on a une réaction exergonique ; si $\Delta G > 0$ on a une réaction endergonique

1.3 Energie d'activation E

La catalyse enzymatique obéit toujours aux lois de la thermodynamique ; l'enzyme catalyse une réaction thermodynamiquement possible ($\Delta G < 0$)

Le cours d'une réaction ne va pas directement de l'état initial à l'état final ; il passe par un état

activé ; l'énergie fournie pour atteindre l'état activé est appelée énergie d'activation , elle permet de déclencher la réaction



L'enzyme diminue l'énergie d'activation

2. Caractéristiques de la catalyse enzymatique :

L'enzyme ne peut catalyser qu'une réaction thermodynamiquement possible $\Delta G < 0$

l'enzyme ne modifie pas l'équilibre final d'une réaction, elle permet de l'atteindre vite (keq ne change) L'enzyme est régénéré à la fin de la réaction

L'enzyme abaisse davantage E_a

L'enzyme est de nature protéique (on a trouvé récemment des acides ribonucléiques catalytiquement actifs)

L'enzyme est hautement spécifique :

- spécificité fonctionnelle supportée par le site catalytique
- spécificité de substrat supportée par le site de fixation du substrat

L'enzyme peut être soumis à un contrôle (feed- back ou hormonal)

C. Nomenclature, classification

1.1. Conception ancienne: pour désigner une enzyme d'une réaction à 1 substrat on indique le nom du substrat, le type de réaction suivi du suffixe ase

ex: glucose-6-P \leftrightarrow glucose-1-P le nom de E : glucose-6-P isomérase ou phosphoglucomutase

réaction à 2 substrats on indique le donneur de radical, l'accepteur et le radical échangé

ex: ATP + glucose \rightarrow G-6-P + ADP on a E: ATP glucose phosphotransférase

Pour les réactions réversibles le nom peut être formé à partir des produits également

1.2. Conception actuelle : selon la commission enzyme (EC) chaque enzyme est identifiée

par un numéro précédé de EC et comprenant 4 chiffres : EC. $x_1x_2x_3x_4$

X_1 indique la classe d'enzyme,

X_2 indique la sous classe ; le type de fonction du substrat

X_3 indique la sous sous classe ; le type de l'accepteur

X_4 indique la sous sous sous classe ; Le numéro d'ordre

Ex lactate déshydrogénase LDH est EC.1.1.1.27

On a 6 classes d'enzymes :

Classe 1: oxydoréductases \rightarrow catalyse des réactions d'oxydoréduction

Classe 2: transférases \rightarrow transfert de groupements fonctionnels

Classe 3: hydrolases \rightarrow catalyse de réactions d'hydrolyse

Classe 4: lyases \rightarrow transfert de groupement sur une double liaison ou en la créant

Classe 5: isomérases \rightarrow réactions d'isomérisation

Classe 6: ligases \rightarrow liaison C-X avec consommation d'énergie

2. les 6 différents types d'enzymes

2.1. Enzymes d'oxydoréduction et fixation d'O₂: les déshydrogénases (DH)

- DH des fonctions alcool, carbonyle, carboxylique utilisent NAD⁺ dans les réactions de dégradation et NADP⁺ dans les réactions de synthèse

Ex alcool DH : EC.1.1.1.1.

-DH faisant apparaître une double liaison, utilisent FAD

ex succinate DH : EC.1.3.99.1.

-DH agissant sur les fonctions azotées utilisent NAD⁺ ou NADP⁺

Ex Glu DH : EC.1.4.1.3.

-DH de la chaîne respiratoire, des complexes enzymatiques fixes de la membrane interne mitochondriale

Ex NADH-coenzyme Q réductase : EC.1.6.99.3.

-Oxygénases : fixation d'O₂ sur un substrat

Ex MAO-B : EC.1.4.3.4. Oxyde les amines aromatiques exogènes

2.2. Transférases : transfert de radicaux

- méthyle : méthylases, le donneur est le plus souvent le S adénosyl méthionine

ex protéine N méthyl transférase EC.2.1.1.23

- radicaux à plusieurs C :

ex transcétolases EC 2.1.1.1. → 2 C et transaldolase on a EC.2.1.1.2. → 3 C

- glucides : ex glycogène phosphorylase EC 2.4.1.1

-NH₂ : aminotransférases

ex aspartate aminotransférase EC 2.6.1.1.

- phosphate (enzymes sont des kinases)

Sur des oses : ex hexokinase EC 2.7.1.1.

Sur des lipides ex glycérol kinase EC 2.7.1.3.

Sur des nucléosides, nucléotides ex adénosine kinase EC 2.7.1.20

2.3. Hydrolases : on a hydrolyse de ≠ substances

-de glucides : coupure de liaisons O ou N osidiques

ex : α amylase EC.3.2.1.1. Coupe la liaison α (1-4)

-d'esters phosphoriques d'oses : ex : G-6-Pase EC.3.1.3.9

-de lipides : ex : phospholipase A EC.3.1.1.32

-de peptides : ex : aminopeptidase EC.3.4.1.2.

-de protéines : ex : la trypsine EC.3.4.4.4.

-de nucléotides ou nucléosides :

nucléosidases coupent la liaison N osidique ex : EC.3.2.2.1.

Nucléosidases ex1 : 5'nucléotidase EC 3.1.3.5. Ex2 : 3'exo nucléase ou phosphodiesterase I EC 3.1.4.1.

2.4. Lyases (synthases) : rupture de liaisons ≠ hydrolyse (décarboxylases, hydratases, déshydratases) ex Lys décarboxylase EC.4.1.1.18.

2.5. Isomérases : épimérases, mutases, racémases ex UDP-glucose 4 épimérase EC.5.1.3.2.

2.6. Ligases (synthétases) consommation d'énergie ex glutamine synthétase EC.6.3.1.2.

3. Coenzymes : composés organiques de petite taille par rapport aux enzymes, nécessaires à l'activité enzymatique ; on distingue :

-2 types selon leur liaison : cosubstrat et groupement prosthétique lié à l'enzyme

-2 sortes selon leur fonction : coenzymes des réactions d'oxydoréduction et coenzymes de transfert

Les vitamines agissent comme des coenzymes d'enzymes essentielles ; certaines enzymes utilisent également des ions métalliques tels que Mg⁺⁺ ou Mn⁺⁺ des cofacteurs de nature non organique

Les coenzymes sont classés selon leur fonction dans les réactions enzymatiques :

Coenzymes des réactions d'oxydoréduction et coenzymes de transfert

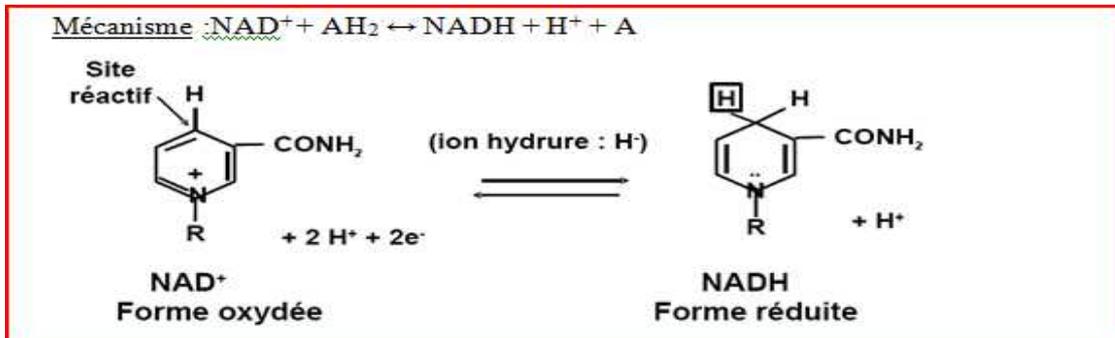
3.1. Coenzymes des réactions d'oxydoréduction :

- Coenzymes pyridiniques : NAD⁺ et NADP⁺
- Coenzymes flaviniques : FMN et FAD
- Coenzymes quinoniques : Ubiquinone de la CR
- Cytochromes : cyt. a+a₃; cyt.b ; cyt.c de la CR
- Acide lipolique

a) Coenzymes pyridiniques : NAD⁺ et NADP⁺

Dérivés de la vit PP, vit B₃, type cosubstrat des DH, absorption à 340 nm de la forme réduite

Mécanisme d'action de NAD⁺

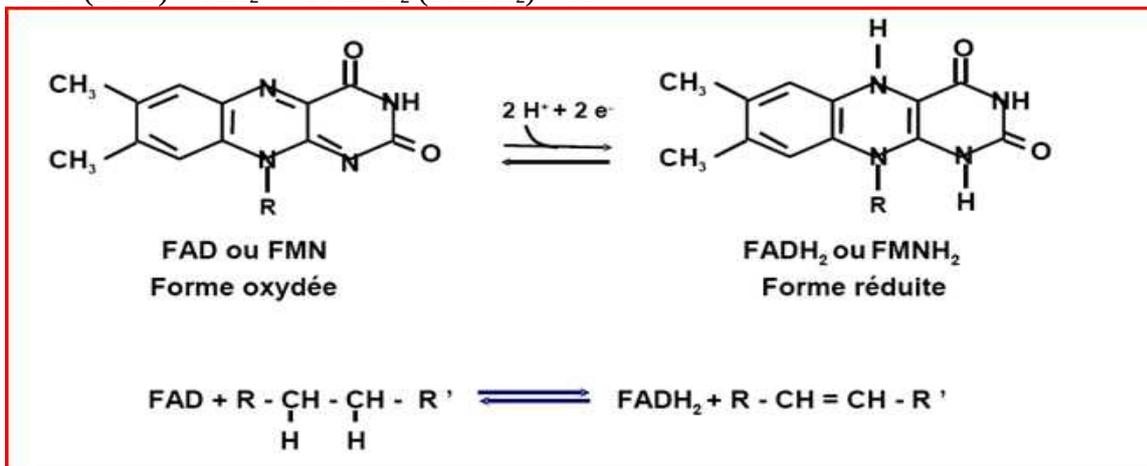


b) Coenzymes flaviniques : FMN et FAD, dérivés de la vit B₂, type groupement prosthétique

des DH, forme oxydée avec des doubles liaisons conjuguées absorbe à 450 nm (dans le jaune)

Mécanisme d'action de FMN(FAD):

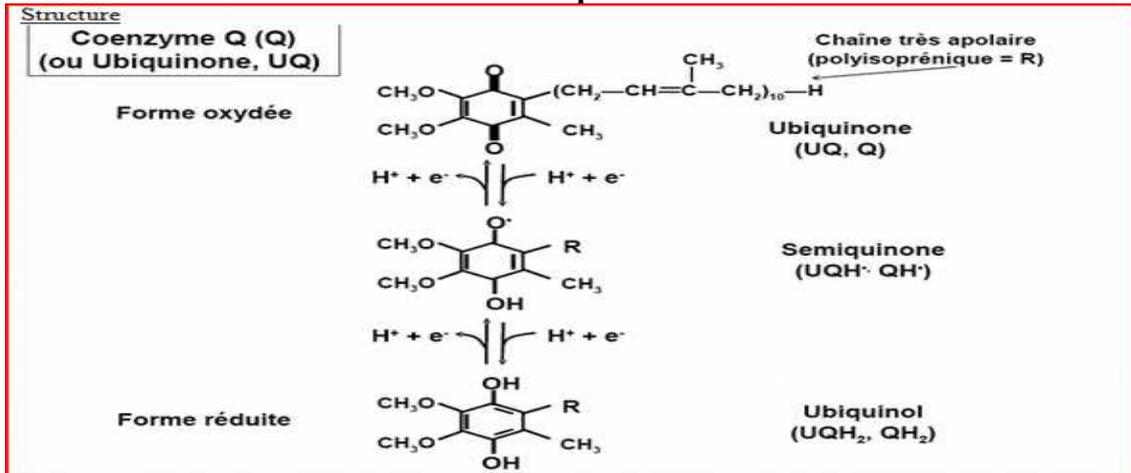
$\text{FMN (FAD)} + \text{AH}_2 \leftrightarrow \text{FMNH}_2 \text{ (FADH}_2\text{)} + \text{A}$



c) Coenzymes quinoniques

Ex : ubiquinone ou coenzyme Q de la CR, type groupement prosthétique

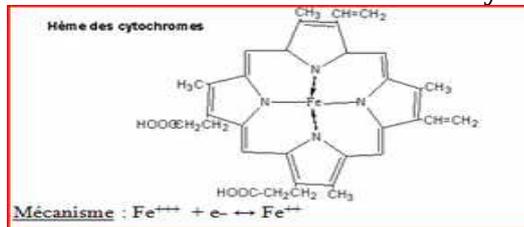
Structure et Mécanisme d'action de l'ubiquinone



Mécanisme d'action : $\text{Q} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \leftrightarrow \text{QH}_2$

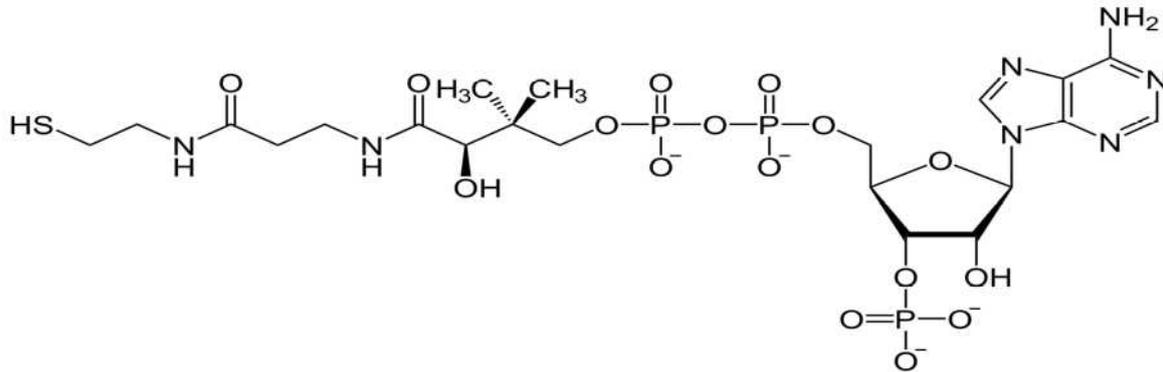
d) **Cytochromes** : ce sont des Ferro porphyrines ; on a cyt. a+a₃; cyt.b; cyt.c, ce sont des coenzymes de type groupement prosthétique

Structure et mécanisme d'action de l'hème des cytochromes



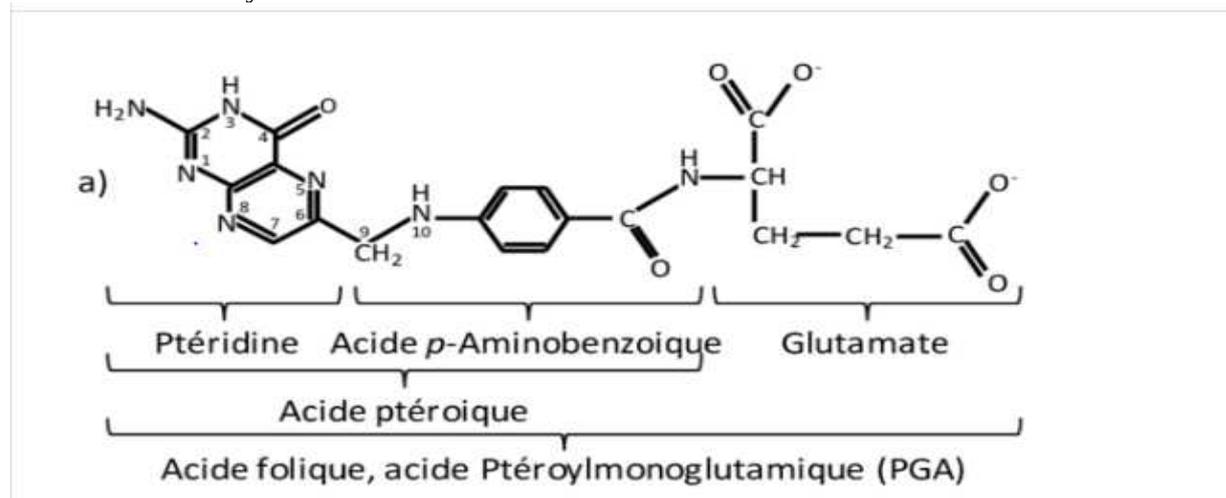
3.2. Coenzymes de transfert d'un, deux ou plusieurs carbones

a) **coenzyme A (CoASH)**: dérivé de l'acide pantothénique (vit. B5) type cosubstrat, impliqué dans les réactions de carboxylation ou d'activation acétate



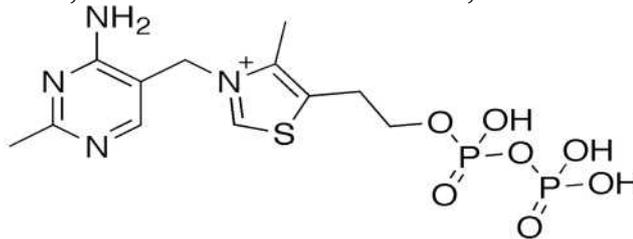
Mécanisme d'action : $\text{CoASH} + \text{R-COOH} \rightarrow \text{CoA-S-CO-R}$

b) acide folique : dérivé de la vitamine B9, transfert d'un C ≠ CO₂ ; type cosubstrat ; carence → anémie macrocytaire

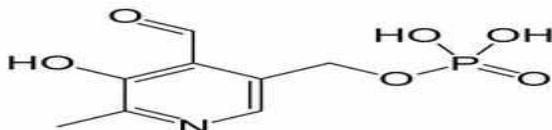


Forme active = FH₄ (THF) avec un H sur les atomes 5 ; 6 ; 7 et 8

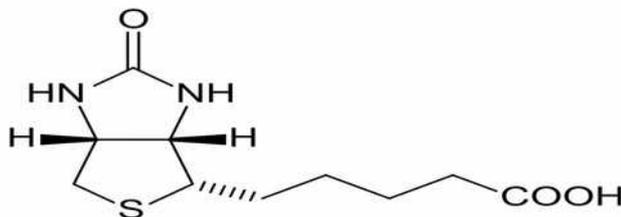
c) thiamine pyrophosphate (TPP) : dérivé de la vit. B1, impliquée dans la décarboxylation des α cétoacides, les réactions de transcétolase ; carence → bériberi



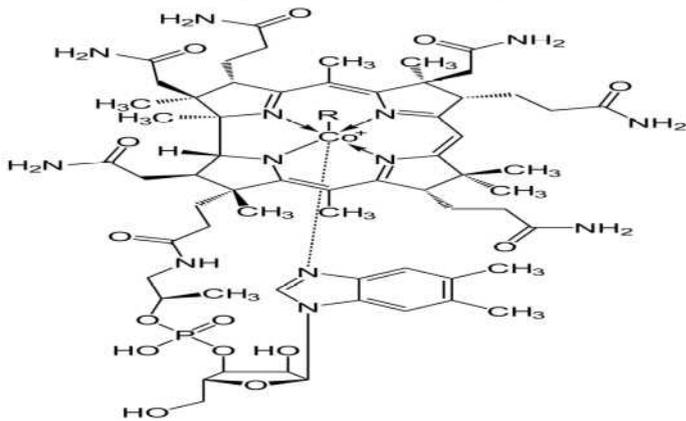
d) phosphate de pyridoxal : dérivé de la vit. B₆, coenzyme versatile des enzymes du métabolisme des acides aminés ; fixation au niveau du CHO ; pas de déficit chez l'homme



e) biotine : dérivé de la vit. B₈, transfert le CO₂ ; pas de déficit chez l'homme



f) cyanocobalamine ou vit. B₁₂: transfert de méthyle (-CH₃)
 carence → anémie pernicieuse, macrocytaire, anémie de Biermer



D. Cinétique enzymatique :

1. Activité enzymatique :

L'activité catalytique des enzymes peut être exprimée de trois façons : unité enzymatique, activité spécifique et activité molaire

1.1 unité enzymatique :

c'est la quantité d'enzyme qui catalyse la transformation d'une micromole (u mole) de substrat en 1 mn à 25°C à pH optimal

En Biochimie Clinique l'unité usuelle est le katal (kat) : 1 kat est la quantité d'enzyme qui catalyse la transformation d'une mole de substrat par seconde dans les conditions optimales

1.2 activité spécifique :

elle correspond au rapport du nombre d'unités enzymatiques sur le poids (mg) de protéines ; permet le suivi de la purification enzymatique.

1.3 Activité molaire : c'est le nombre de moles de substrat transformé par mole d'enzyme pure par unité de temps

2. Vitesse de réactions enzymatiques : $v : S \rightarrow P$; enzyme E

A température et pH définis la vitesse v de transformation d'un substrat S en produit P par une enzyme E dépend de plusieurs facteurs :

Concentration en substrat S

Concentration en enzyme E

Affinité de l'enzyme pour le substrat

Pouvoir de catalyse ...etc.

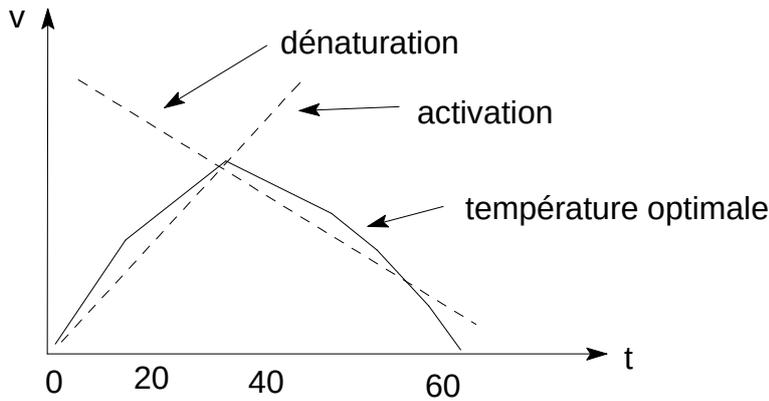
On distingue ainsi 2 types de cinétiques enzymatiques : cinétique michaelienne et cinétique non michaelienne.

En cinétique michaelienne les variations de concentration de S ne modifient pas l'affinité et le pouvoir de catalyse de l'enzyme pour le substrat au cours de la réaction.

En cinétique non michaelienne l'affinité et le pouvoir de catalyse sont modifiés en fonction de la concentration du substrat au cours de la réaction.

3. Cinétique michaelienne :

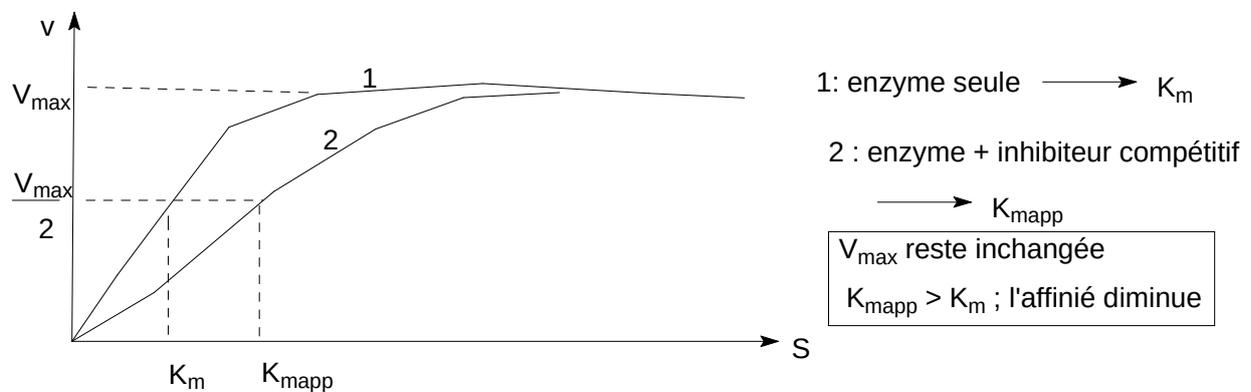
L'affinité et le pouvoir de catalyse ne sont pas modifiés au de la réaction



3.2.2. Influence du pH : les enzymes ne sont actives que dans une zone restreinte de pH : les H^+ peuvent modifier l'affinité de l'enzyme pour S ou le pouvoir de ca3.3. Effecteurs enzymatiques : ce sont des inhibiteurs, activateurs, amorces ...etc. 3.3.1.

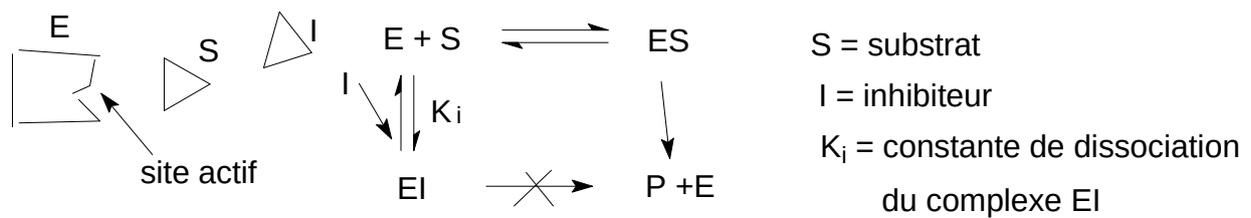
Inhibiteurs : provoquent la diminution ou l'arrêt de la réaction ; on distingue des inhibiteurs compétitifs (IC), des inhibiteurs non compétitifs (INC) et inhibiteurs incompétitifs a.
inhibiteurs compétitifs IN : l'inhibiteur compétitif présente une analogie structurale avec le substrat et entre en compétition avec le substrat pour se fixer sur le site actif

Schéma : $v = f(S)$ avec enzyme seule et en présence d'inhibiteur compétitif



Ex : la sulfanilamide est un inhibiteur compétitif de l'acide para-amino-benzoïque dans la synthèse de l'acide folique par les bactéries

Le malonate prend la place du succinate sur le site actif de la succinate déshydrogénase lors de la réaction : succinate \rightarrow fumarate



$$v = \frac{V_{max} \cdot S}{K_{app} + S} \quad \text{avec} \quad K_{app} = K_m \left(1 + \frac{I}{K_i} \right)$$

b. Inhibiteur non compétitif INC : ne ressemble pas au substrat et se fixe un site autre que le site actif ; il se fixe à la fois sur E et le complexe ES → le complexe ESI qui se forme de façon aléatoire

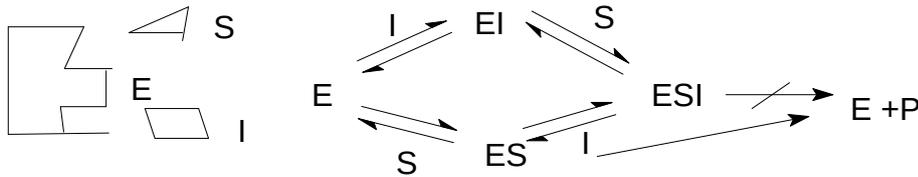
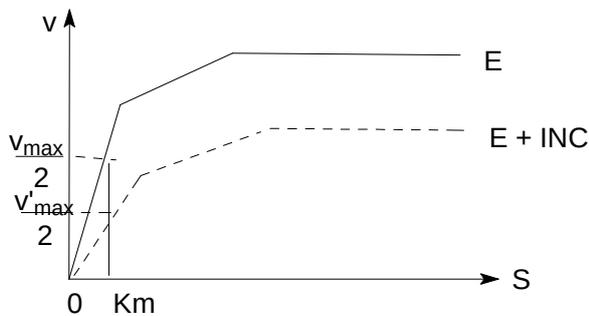


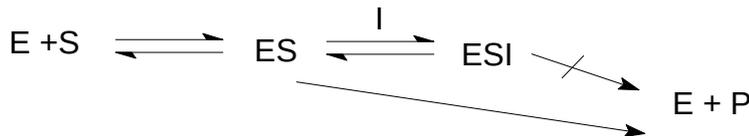
Schéma : $V = f(S)$ en présence et en absence d'INC :



K_m n'est modifiée donc l'affinité ne change pas
 V'_{max} est diminuée d'un facteur $(1 + I/K_i)$
 ex : Cu est un INC de la succinate DH

Remarque :

Il existe des inhibiteurs incompétitifs (non spécifiques) ; K_m et V_{max} sont diminués
 l'affinité augmente ; le complexe ESI se forme selon un mode séquentiel

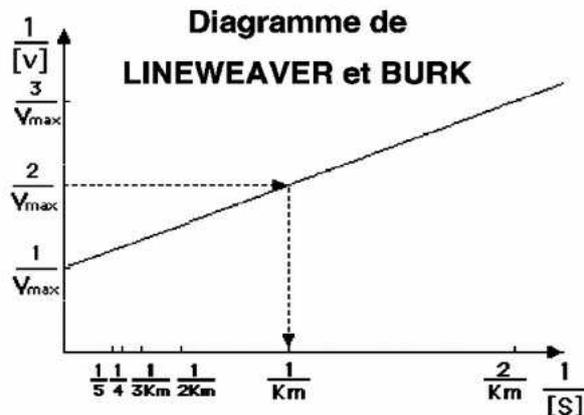


Ex : agents oxydants tel qu' Ag^+ sont des inhibiteurs incompétitifs enzymatiques

Tableau récapitulatif des différents inhibiteurs

types	compétitive	Non compétitive	incompétitive
K_m	augmente	Ne change pas	diminue
affinité	diminue	Ne change pas	augmente
V_{max}	Ne change pas	diminue	diminue

La représentation de Lineweaver et Burk : $1/V = f(1/S)$ permet de déterminer K_m et V_{max}



4. CINETIQUE NON MICHAELIENNE

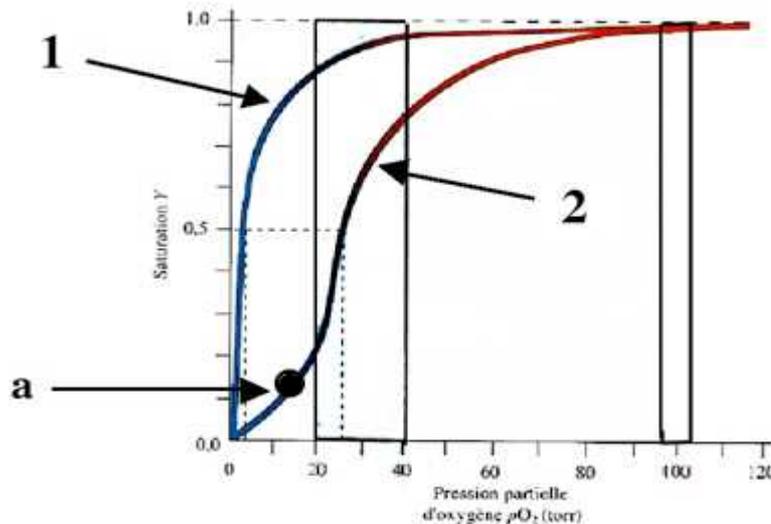
Il y a modification de l'affinité et du pouvoir de catalyse au cours de la réaction en fonction du substrat

4.1. Caractéristiques des enzymes allostériques

Les enzymes allostériques ont une structure quaternaire comportant un site actif et un site allostérique pour chaque ligand (site activateur, site inhibiteur ...etc.)

L'allostérie est la propriété de certaines protéines actives qui peuvent changer de conformation spatiale lorsqu'elles se lient à un effecteur en un site différent du site actif, cette liaison se traduisant par une modification de l'activité

En étudiant $v = f(s)$ on n'obtient pas une hyperbole mais une sigmoïde



Courbe 1 est une hyperbole : ex fixation d'oxygène sur la myoglobine en fonction de pO_2

Courbe 2 est une sigmoïde : ex fixation d'oxygène sur l'hémoglobine ; dans ce cas $v=f(S)$

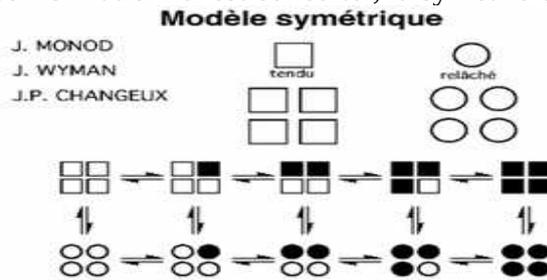
augmente lentement au début puis très rapidement à partir d'un certain seuil a ; la fixation d'une mole de substrat facilite celle d'une deuxième mole de substrat : c'est l'effet coopératif (positif) ; l'effet coopératif peut se manifester également avec des effecteurs allostériques (effet coopératif positif avec un activateur ou effet coopératif négatif avec un inhibiteur)

4.2. Effecteurs allostériques : (inhibiteurs et activateurs)

Les effecteurs allostériques n'ont pas d'analogie structurale avec le substrat ; ce ne sont ni des inhibiteurs compétitifs ni des inhibiteurs non compétitifs

5.3. Modèle concerté de Monod :

Le changement conformationnel est concerté ; la symétrie est conservée ;



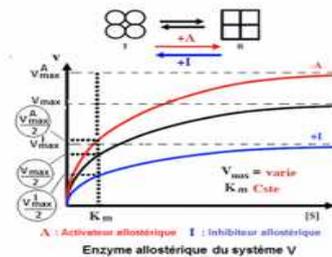
Deux systèmes ont été proposés : système V et système K

Le système V : les deux conformations R et T sont en équilibre et le substrat S a la même affinité pour R et T $\rightarrow v=f(S)$ donne une hyperbole donc une cinétique michaelienne

Ces enzymes sont plus rares. Ce sont des enzymes pour lesquelles, l'activateur induit une augmentation de la V_M .

Le système V

- Action des effecteurs allostériques sur V



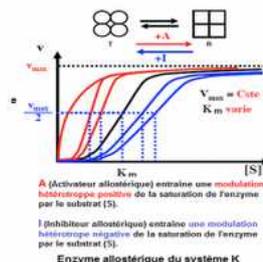
Le système K : en absence de substrat S l'équilibre entre R et T est en faveur de T.

La fixation de S déplace l'équilibre vers R ; $v = f(S)$ donne une sigmoïde

Ce sont des enzymes allostériques (les plus nombreuses) pour lesquelles la transition allostérique provoque une modification du site catalytique le rendant plus propice à la fixation du substrat. Il y a augmentation de l'affinité pour le substrat donc diminution de K_M sans modification de V_M . \rightarrow Courbes $V_i = f(S)$: 1 enzyme seule ; 2 enzyme avec A non saturant ; 3 enzyme avec A saturant

Le système K

- Action des effecteurs allostériques sur V



Bibliographie :

-Biochimie Générale

J.H. Weil Prof. De Biochimie ULP Strasbourg 4^e 5^e 6^e 7^e 8^e éditions Masson -

Biochimie PCM1

Dr Sabourault A.M. Bourdeaux attaché-assistant de Biochimie Université René Descartes
édition Bréal Médecine – Deug

-Biochemistry

Lubert Stryer third édition International Student Edition

-Les Biomolécules

C.A. Smith / E.T. Wood Masson