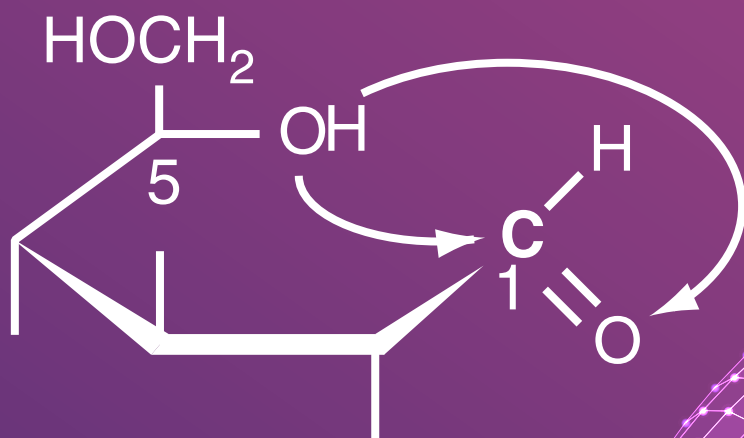


2^e
édition

BIOCHIMIE

ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Christian Moussard



BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Du même auteur

La biochimie en 250 schémas commentés et en couleurs

Biochimie et biologie moléculaire

Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires

Biochimie structurale et métabolique, 3^e éd.

QCM de biochimie et biochimie moléculaire

Chez le même éditeur

PRATT, CORNELLY, *Biochimie*, 2^e éd.

BENDER, BOTHAM, KENNELLY, RODWELL, WEIL, *Biochimie de Harper*, 6^e éd.

VOET, VOET, *Biochimie*, 3^e éd.

Dans la collection « Prépa Pharma »

DULAC, SANANDEDJI, ZIMMER, *Biochimie*

CASENAZ, BOUABDALLAH, ROCHAT, RAMBURE, *Cas clinique en biochimie*

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Christian Moussard

—
Pour toute information sur nos fonds et les nouveautés dans votre domaine
de spécialisation, consultez notre site web : **www.deboecksuperieur.com**
—

© De Boeck Supérieur s.a., 2020
Rue du Bosquet, 7, B-1348 Louvain-la-Neuve

Conception graphique & mise en page : Collectif MBC

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie)
partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données
ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal :

Bibliothèque nationale, Paris : août 2020

Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2020/13647/066

ISBN 978-2-8073-2215-8

Meae



Meis

Avant-propos

Ce livre a été écrit en suivant trois préceptes dictés par nos maîtres d'antan et de toujours :

- Hippocrate : *Primum non nocere*, « D'abord ne pas nuire ». Appliqué à l'enseignement, qu'il soit écrit ou oral, ce bon conseil a incité l'auteur à ne pas rendre cette science biologique par trop rébarbative, c'est-à-dire en un mot (ou plutôt en trois lettres que seule la correction autorise ici), emm***, et, cela, en ajoutant ici et là la légèreté sans laquelle le sérieux se prend... au sérieux !
- Montaigne : « Enseigner, ce n'est pas remplir un vase, c'est allumer un feu ». Au-delà de la transmission des connaissances, puisse ce livre, donner à l'étudiant l'étincelle de cette curiosité qui toujours le portera vers les « confins étoilés » de la biochimie et de la biologie cellulaire.
- Enfin Jean Jaurès : « On n'enseigne pas ce que l'on sait ou ce que l'on croit savoir ; on enseigne et on ne peut enseigner que ce que l'on est ». L'auteur forme le vœu que l'étudiant partage avec lui cet étonnement, cet émerveillement devant les Mystères de la Vie qui s'expriment même et d'abord... au niveau moléculaire !

Christian Moussard

SOMMAIRE

I. BIOCHIMIE STRUCTURALE

- 0 La biochimie
- 1 Les acides aminés
- 2 Les protéines
- 3 Les glucides
- 4 Les lipides

II. LA RÉACTION BIOCHIMIQUE

- 5 Bioénergétique
- 6 Les enzymes
- 7 Les coenzymes

III. BIOCHIMIE MÉTABOLIQUE

- 8 Principales voies et stratégies du métabolisme énergétique
- 9 Le glycogène
- 10 La glycolyse
- 11 La néoglucogenèse
- 12 La voie des pentoses phosphate
- 13 La voie de Calvin
- 14 Les acides gras
- 15 Les corps cétoniques
- 16 Les triglycérides
- 17 Les phospholipides
- 18 Le cholestérol
- 19 Les lipoprotéines
- 20 Les stéroïdes
- 21 Le cycle de l'acide citrique
- 22 La chaîne respiratoire
- 23 La photophosphorylation
- 24 Les protéines
- 25 Le cycle de l'azote
- 26 Le catabolisme de l'azote des acides aminés
- 27 Le catabolisme du radical carboné des acides aminés
- 28 La synthèse des acides aminés et dérivés
- 29 Les nucléotides
- 30 L'hème

IV. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

- 31 Les acides nucléiques
- 32 Réplication de l'ADN
- 33 Lésions et réparations de l'ADN
- 34 Transcription de l'ADN
- 35 La traduction

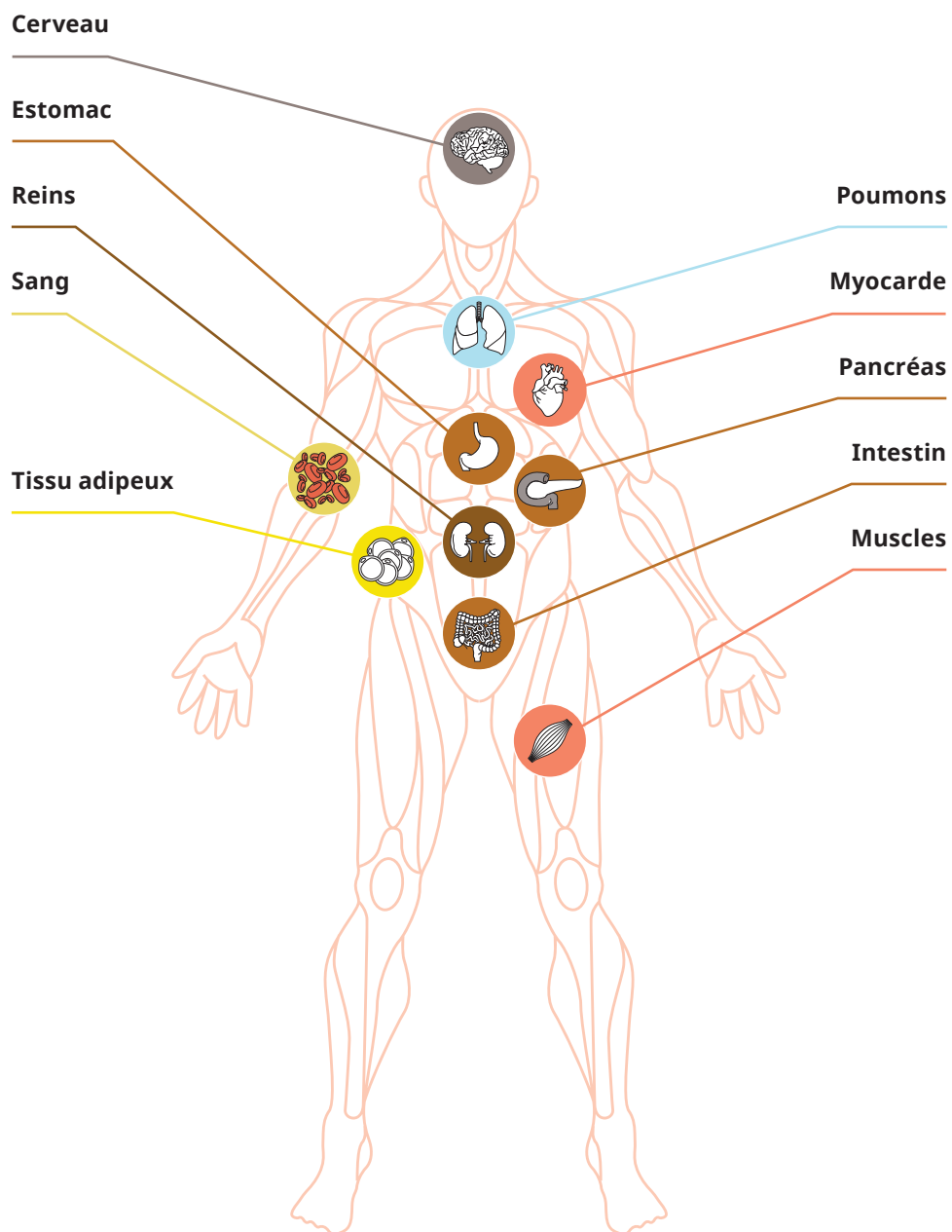
V. BIOCHIMIE DES COMMUNICATIONS CELLULAIRES

- 36 La communication cellulaire
- 37 Les récepteurs nucléaires
- 38 Les récepteurs associés à des canaux ioniques
- 39 Les récepteurs couplés aux protéines G
- 40 Les récepteurs guanylate cyclase
- 41 Les récepteurs associés à une activité tyrosine kinase
- 42 Les récepteurs associés à une activité sérine/thréonine kinase
- 43 Les récepteurs couplés à des protéases
- 44 Récepteurs et molécules d'adhérence
- 45 La signalisation de l'apoptose
- 46 La signalisation du cycle cellulaire

INDEX

TABLE DES MATIÈRES





START



**Période
postprandiale**



**Période
de jeûne**



Repos



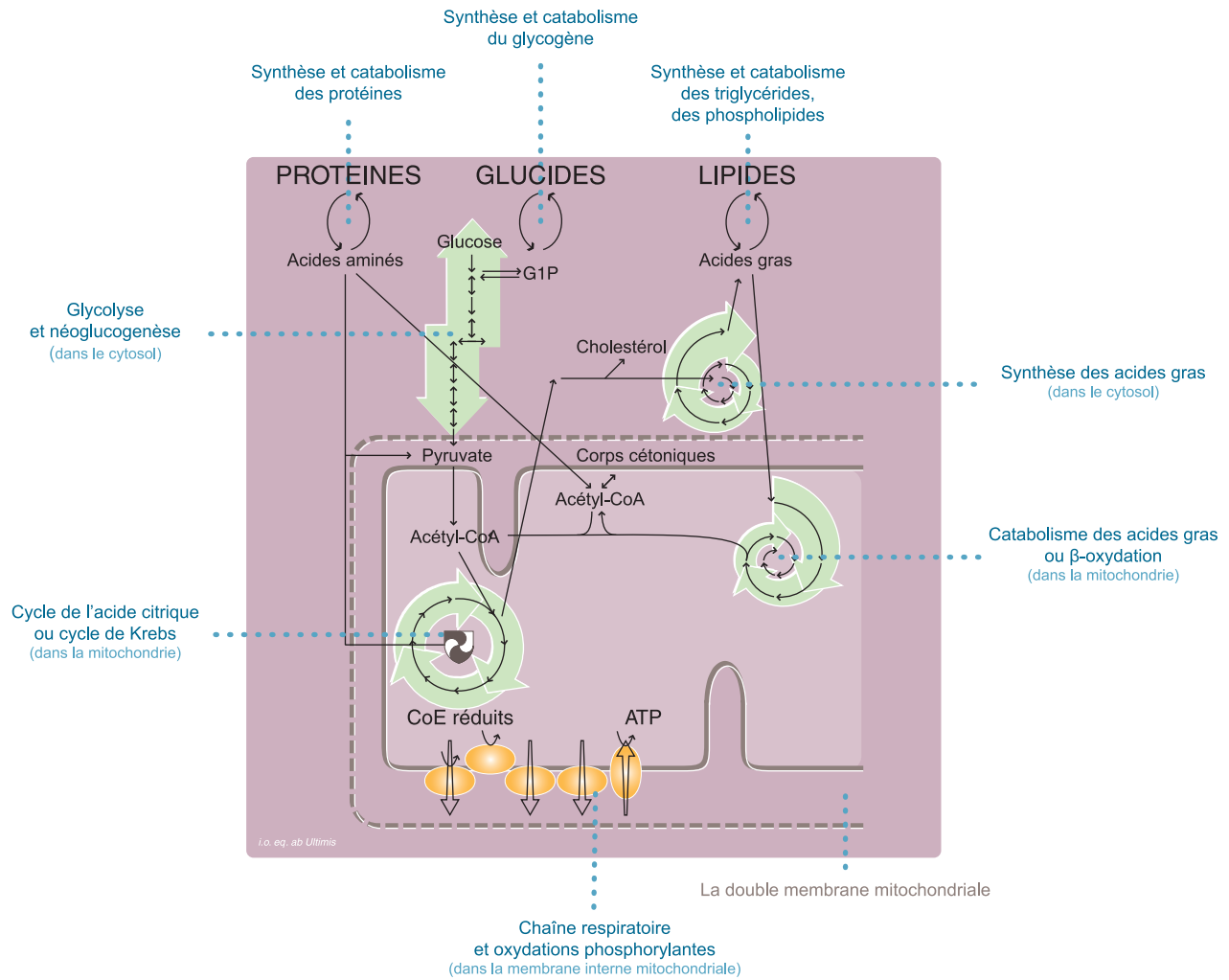
**Activité
physique**



**Activité
physique
(brève et intense)**

LA CARTE MÉTABOLIQUE

LES GRANDS AXES



Les métabolites, comme le pyruvate, qui disposent d'un transporteur transmembranaire spécifique, sont représentés "à cheval" sur la double membrane mitochondriale.

Quelques formules utiles...

	Acides monocarboxyliques et dérivés	Acides dicarboxyliques et dérivés
C2	CH ₃ —COOH acide acétique	HOOC—COOH acide oxalique
C3	CH ₃ —CH ₂ —COOH acide propionique	HOOC—CH ₂ —COOH acide malonique
C4	CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —COOH acide butyrique	HOOC—CH ₂ —CH ₂ —COOH acide succinique
	CH ₃ —CHOH—CH ₂ —COOH acide β-hydroxybutyrique	HOOC—CH ₂ —CH(OH)—COOH acide malique
	CH ₃ —CO—CH ₂ —COOH acide acétoacétique	HOOC—CH ₂ —CO—COOH acide oxaloacétique
		HOOC—CH=CH—COOH acide fumarique
C5	CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —COOH	HOOC—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —COOH acide glutarique
		HOOC—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CO—COOH acide α-cétoglutarique
C6	CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —COOH acide caproïque	HOOC—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —COOH acide adipique
		HOOC—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CO—CH ₂ —COOH acide β-cétoadipique

0. DE LA BIOCHIMIE

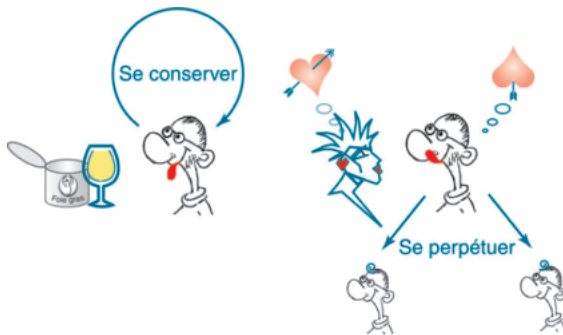


Organisme monocellulaire
du début du 3^e millénaire



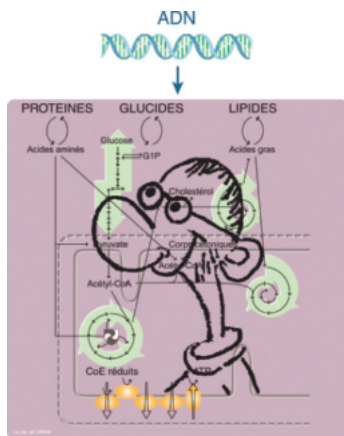
Organisme pluricellulaire
(même époque)

Un **organisme vivant** (mono- ou pluricellulaire) est une **structure complexe** qui a **pour fins de se conserver** (à l'échelle de l'individu) et de **se perpétuer** (à l'échelle de l'espèce) et pour **moysens la matière** et l'**énergie** prélevées dans son environnement.



Un organisme vivant

- **est programmé par un génotype**, dont l'**ADN** est le support chimique, ensemble des informations qui donnent une description complète de cet organisme en tant qu'espèce à laquelle appartient l'individu et en tant qu'individu appartenant à cette espèce ;
- **a un phénotype** qui est l'expression structurale et fonctionnelle de ce génotype, en interaction avec l'environnement. Le phénotype est **sous la dépendance du génotype** : toutes les réactions biochimiques sont catalysées par des **enzymes**, protéines dont la synthèse est gouvernée par le génotype.



La **conservation de la structure** d'un organisme vivant se fait :

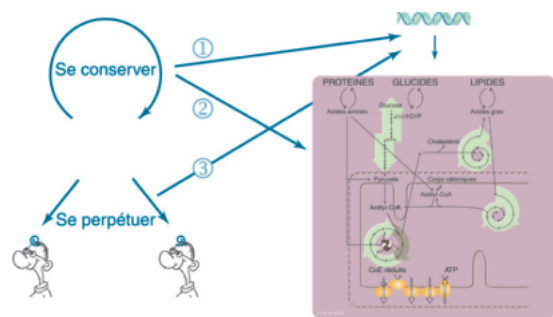
- **au niveau du génotype (1)**, grâce à la **réplication de l'ADN** (sa reproduction à l'identique) qui précède la **mitose** dans les cellules somatiques lors de leur renouvellement,

- **au niveau du phénotype (2)**, grâce à la **matière** et à l'**énergie** prélevées dans l'environnement. Cette conservation exige :

- un **travail chimique** réalisé au cours du **métabolisme** qui comprend :

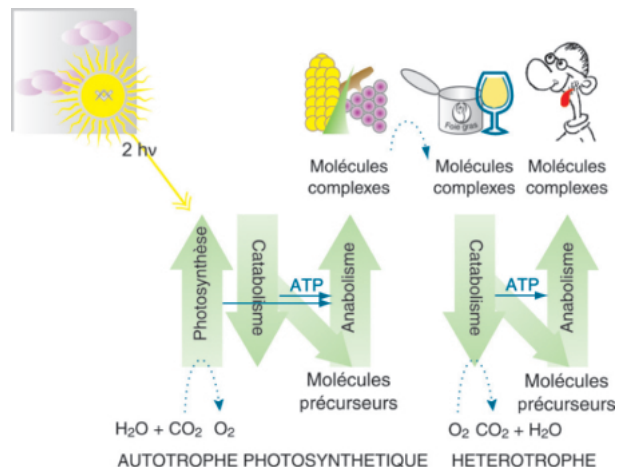
- le **catabolisme** : ensemble des réactions biochimiques qui extraient de molécules complexes leur énergie (réactions dites exergoniques) et leur matière (sous forme de molécules plus simples) ;
- l'**anabolisme** (photosynthèse et biosynthèses) : ensemble des réactions biochimiques qui utilisent énergie (réactions dites endergoniques) et matière (molécules précurseurs) pour la synthèse des molécules complexes propres à l'organisme ;
- et d'**autres travaux cellulaires** : osmotique, électrique, mécanique, etc., réalisés grâce à l'énergie libérée par le catabolisme.

La **perpétuation de la structure** d'un organisme vivant se fait **au niveau du génotype (3)**, grâce à la **réplication de l'ADN** qui précède la **méiose** dans les **cellules germinales**.



La possibilité de **prélever de l'énergie et de la matière dans l'environnement** pour fournir un travail biologique est une propriété fondamentale des organismes vivants. Deux stratégies sont possibles :

- La stratégie des **organismes autotrophes photosynthétiques**, comme les Végétaux, utilisent :
 - comme énergie, l'**énergie des photons solaires** (énergie de « première main »),
 - et comme matière, des **molécules simples** (minérales, p. ex. CO_2 et H_2O comme source de C, H et O).



- La stratégie des **organismes hétérotrophes**, comme les Animaux, utilisent :

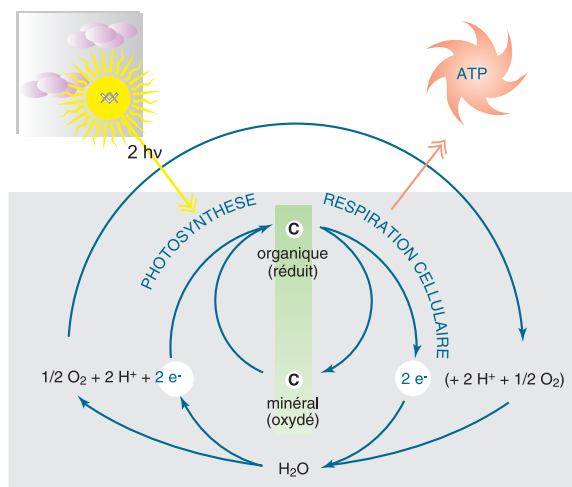
- comme énergie, l'**énergie chimique de molécules complexes** (organiques) produites par les organismes autotrophes (énergie de « deuxième main ») ou d'autres organismes hétérotrophes (énergie de « troisième main »),
- et comme matière, les **molécules plus simples** (molécules-précurseurs) **issues de la dégradation de ces molécules complexes**.

Sont restituées à l'environnement une partie de l'énergie sous la forme de chaleur et des molécules simples qui seront recyclées.

Alors que les organismes autotrophes photosynthétiques forment leur matière organique à partir de la matière minérale et tirent leur énergie à la fois des photons solaires et de la dégradation de la matière organique qui retourne à l'état minéral, les organismes hétérotrophes forment leur matière organique à partir de la matière des organismes autotrophes et tirent leur énergie de la seule dégradation de la matière organique qui retourne à l'état minéral.

- Le **carbone**, principal élément de la matière **organique**, est globalement **réduit** (par exemple, son degré d'oxydation est -2 dans les $-\text{CH}_2-$ d'un acide gras). Le **carbone minéral**, sous forme de CO_2 , est **oxydé** (son degré d'oxydation est $+4$).
- La **photosynthèse réduit le carbone minéral en carbone organique**, ce qui consomme de l'énergie (photons solaires).
- La **respiration cellulaire oxyde le carbone organique en carbone minéral**, ce qui produit de l'énergie (ATP).

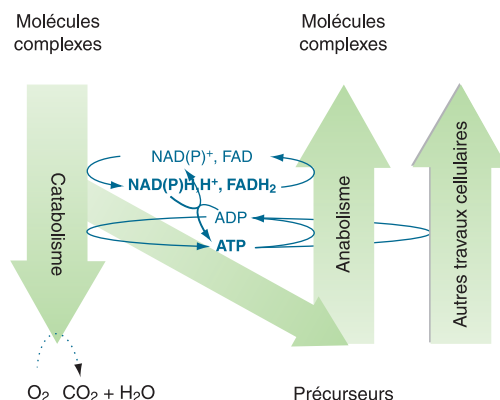
Le monde vivant est ainsi parcouru par un double courant, d'atomes de carbone et d'électrons : « La vie est un petit courant électrique animé par le soleil » (Albert Szent Györgyi, découvreur de la vitamine C).



L'énergie libérée par les réactions suffisamment exergoniques

du catabolisme n'est pas utilisée telle quelle par les réactions endergoniques de l'anabolisme et lors de l'exécution des autres travaux cellulaires : elle est d'abord convertie en « monnaie ATP ».

L'**énergie libérée par les réactions d'oxydation** du catabolisme n'est pas utilisée telle quelle par les réactions de réduction de l'anabolisme : elle est conservée dans des transporteurs d'électrons (NADH, H^+ , FADH_2 et NADPH, H^+). La plus grande part de la « monnaie redox » NADH, H^+ et FADH_2 est échangée contre de la « monnaie ATP » au cours de la respiration cellulaire. Quant au NADPH, H^+ , il est utilisé à des synthèses réductrices.

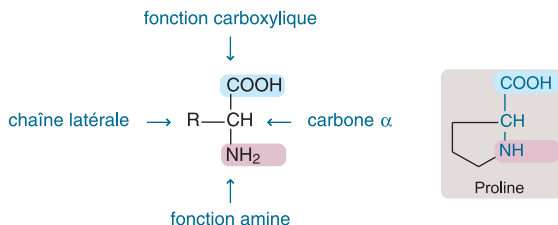


Si l'on définit la **biochimie** comme la **science qui a pour objet l'étude des réactions chimiques** (*biochimie*) ayant lieu **au sein de la matière vivante** (*biochimie*) :

- la **biochimie structurale et métabolique** a pour objet l'étude :
 - de la **structure et des propriétés chimiques des molécules** constituant la **matière vivante** (biochimie structurale)
 - et des **réactions chimiques qui permettent** la transformation et l'utilisation de la matière et de l'énergie prélevées dans l'environnement pour assurer la **conservation de la structure vivante au niveau phénotypique** (biochimie métabolique) ;
- la **biochimie des communications cellulaires** a pour objet l'étude des **mécanismes moléculaires par lesquels les différents niveaux d'organisation de la structure vivante** (noyaux, organites, cellules, tissus, organes, systèmes) **communiquent entre eux et avec l'environnement** ;
- la **biologie moléculaire** (sous-entendu des gènes, également dénommée « biochimie génétique ») a pour objet l'étude des **processus moléculaires qui permettent la perpétuation et la conservation de la structure vivante au niveau du génotype** ; elle comprend également les techniques d'étude et de modification des gènes et de leur expression (non abordées dans cet ouvrage).

1. LES ACIDES AMINÉS

DÉFINITION



Les **acides aminés** (ou amino-acides) sont des **molécules qui possèdent une fonction acide carboxylique et une fonction amine primaire** portées par un même atome de carbone, l'atome de carbone α (ou C-2, le C-1 étant l'atome de carbone carboxylique) : ce sont des **acides α-aminés**. Ils diffèrent par la nature de la **chaîne latérale** (ou radical) **R**. Parmi les acides aminés standard, une exception : la **proline** dont la fonction amine (secondaire) est incluse dans un cycle (acide α-iminé).

Plus de 300 acides aminés ont été inventoriés. On distingue :

- les **20 acides aminés constitutifs des protéines naturelles ou acides aminés standard** (quelle que soit leur origine, virale, bactérienne, végétale ou animale) : ils sont codés dans l'ADN et incorporés dans la chaîne polypeptidique des protéines lors de la traduction de l'ARNm ;
 - Il existe un acide aminé supplémentaire pouvant être incorporé durant la traduction, la **sélénocystéine** (analogue de la cystéine dans lequel un atome de sélénium remplace l'atome de soufre). Présent dans de rares mais importantes protéines, comme p. ex. la *glutathion peroxydase* qui catalyse la réaction de détoxication des peroxydes, il ne peut évidemment pas être considéré comme un « 21^e » acide aminé.
 - Peuvent être présents dans des protéines des dérivés de ces 20 acides aminés : ce sont des acides aminés qui, « après coup », ont subi des retouches (**modifications post-traductionnelles**), comme l'hydroxylysine et l'hydroxyproline présentes dans le collagène ou le γ-carboxy-glutamate présent dans certains facteurs de la coagulation.
- et les **autres...**, que l'on trouve soit à l'état libre (p. ex. l'ornithine et la citrulline, qui sont des intermédiaires métaboliques de l'uréogénèse), soit dans de petits peptides (moins de 20 acides aminés) synthétisés par des micro-organismes ou des Végétaux.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

Le **rôle** des acides aminés est **multiple**.

S... comme **structural**

Les acides aminés sont les **monomères des protéines**. Leur nature, l'ordre dans lequel ils s'enchaînent, leurs rapports spatiaux mutuels sont les déterminants de la structure et de la fonction des protéines.

E... comme **énergétique**

Ils peuvent être **substrats énergétiques**, comme le glucose, les acides gras et les corps cétoniques.

M... comme **métabolique**

Ils sont, plus ou moins directement, **précurseurs** de molécules d'intérêt biologique, leur catabolisme fournissant des atomes et groupements d'atomes utilisés lors de réactions de synthèse (p. ex. synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques).

F... comme **fonctionnel**

Certains ont en soi des propriétés biologiques importantes (p. ex. glutamine et transmission de l'influx nerveux).

CLASSIFICATION

Les **acides aminés standard** peuvent être classés :

- selon la **structure de la chaîne latérale R**, qui peut être :

- **aliphatique**

- hydrocarbonée (5)
 - linéaire : glycocolle (ou glycine), alanine,
 - ramifiée : valine, leucine et isoleucine ;
 - à fonction alcool (2) : sérine et thréonine ;
 - à fonction soufrée (2) : cystéine et méthionine ;
 - à fonction acide (et amide correspondante) (4) : acide aspartique et asparagine, acide glutamique et glutamine ;
 - à fonction basique (3) : lysine, arginine et histidine ;
- La qualité acide ou basique de ces acides aminés se rapporte à la chaîne latérale.

- **cyclique**

- aromatique (3) : phénylalanine, tyrosine et tryptophane ;
- acide α-iminé (1) : proline.

- selon la **polarité de la chaîne latérale R**, qui peut être :

- **polaire** (11) :

- **non ionisable** (6) : sérine, thréonine, asparagine, glutamine, cystéine et tyrosine ;
- **ionisable** (5) : acide aspartique, acide glutamique, lysine, arginine et histidine ;

- **non polaire** (9) : glycocolle, alanine, valine, leucine, isoleucine, méthionine, phénylalanine, tryptophane et proline.

- La qualité polaire ou non polaire de ces acides aminés se rapporte à la chaîne latérale. Polaire et non polaire, ionisable et non ionisable ne s'opposent pas comme le blanc et le noir : ce sont les extrêmes d'un spectre continu qui passe par toutes les couleurs du gris (ainsi la cystéine, dont le groupement thiol est légèrement polaire, hésite entre polaire et non polaire). L'état ionisé ou non dépend du pH.
- Ces 2 classifications se recoupent, la polarité de la chaîne latérale R étant dictée par sa structure :

- la taille de R augmente son caractère apolaire ;
- les cycles aromatiques et apparentés sont apolaires ;
- des groupements modifient la tendance générale : —OH et —NH₂ polarisent R, les thiols l'apolarisent.

La classification selon la **polarité de la chaîne latérale R** est utile :

- quant à l'étude de la **structure tridimensionnelle des protéines**
- et quant à celle des **modes d'association des protéines entre elles et avec d'autres molécules** :

Acides aminés ALIPHATIQUES

à chaîne hydrocarbonée		Glycocolle (Gly ou G)	non polaire
		Alanine (Ala ou A)	
		Valine (Val ou V)	
		Leucine (Leu ou L)	
		Isoleucine (Ile ou J)	
à fonction alcool		Sérine (Ser ou S)	polaire (non ionisable)
		Thréonine (Thr ou T)	
à fonction soufrée		Cystéine (Cys ou C)	polaire (non ionisable)
		Méthionine (Met ou M)	non polaire

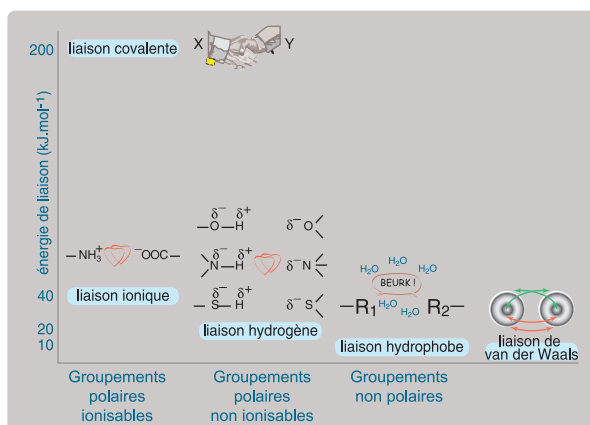
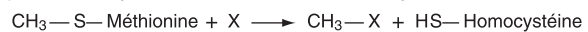
- Gly est le plus petit des acides aminés : la chaîne latérale est réduite à sa plus simple expression, un atome d'hydrogène ;
- il est le seul acide aminé sans carbone asymétrique ;
- il confère à la chaîne polypeptidique une grande flexibilité.

- Ala est l'homologue supérieur de Gly.

- La chaîne latérale est ramifiée et relativement rigide : ces acides aminés ont un rôle charnière lors de l'établissement de la structure tertiaire de la protéine (liaisons de van der Waals, liaisons hydrophobes).

- Ser est la version hydroxylée d'Ala, Thr de Val ;
- le groupement hydroxyle peut s'engager dans des liaisons hydrogène avec des molécules d'eau ou d'autres acides aminés de la chaîne polypeptidique ;
- la présence d'e- libres sur l'atome d'oxygène du groupement alcool leur permet d'attaquer des groupements chargés positivement : d'où leur rôle actif dans la catalyse enzymatique ;
- ces acides aminés sont des sites privilégiés de modifications post-traductionnelles : leur phosphorylation réversible contrôle l'activité de certains enzymes et protéines.

- Met, sous une forme activée (S-adénosylméthionine), est donneur de groupement méthyle dans certaines réactions de synthèse :

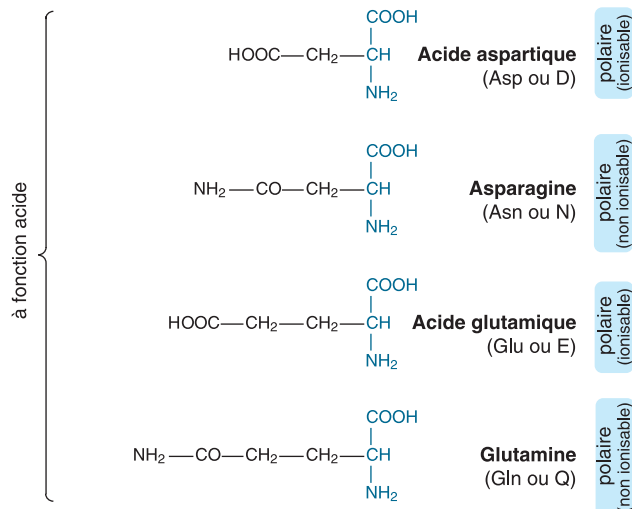


- les acides aminés à chaîne latérale polaire non ionisable contractent des **liaisons hydrogène** ;

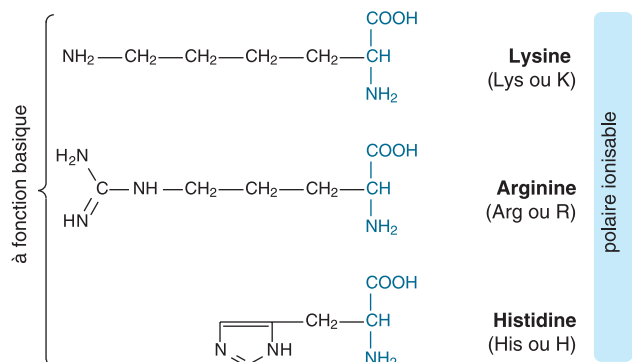
La **liaison hydrogène**, un ménage à trois réussi. Soit un couple d'atomes unis par une liaison covalente. L'un est un atome d'hydrogène, l'autre un atome électronégatif (O, N ou S) qui « tire à lui la couverture » électronique de la liaison covalente, acquérant une charge partielle négative. L'atome d'hydrogène est « consolé » de sa charge partielle positive par un autre atome électronégatif (O, N ou S) : l'atome donneur d'hydrogène l'a poussé dans les bras d'un atome accepteur d'hydrogène... et il n'y a pas de jaloux ! L'énergie de liaison (énergie nécessaire pour rompre une liaison chimique) d'une liaison hydrogène est 10 fois plus faible que celle d'une liaison covalente (de l'ordre de 200 kJ.mol⁻¹).

- les acides aminés à chaîne latérale polaire ionisable contractent des **liaisons ioniques** (syn. salines ou électrostatiques) ;

La **liaison ionique**, un coup de foudre durable. Les charges électriques de nature opposée s'attirent.



- Asp et Glu jouent un rôle important dans les réactions de transamination ;
- Asn et Gln sont impliqués dans le transport et la mise en réserve de l'azote aminé, respectivement chez les végétaux et chez les animaux.

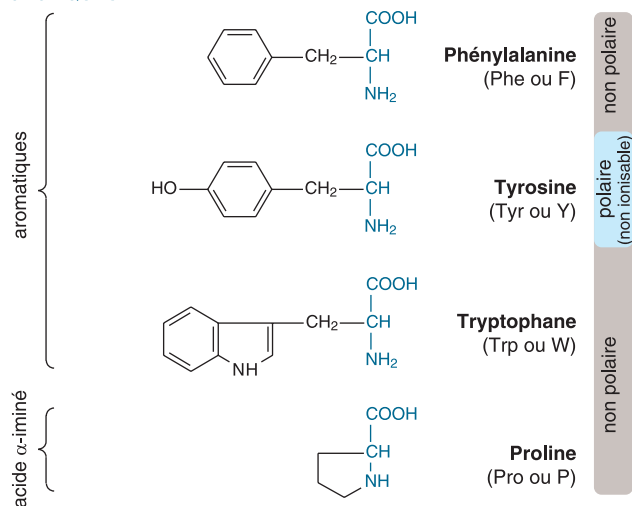


- Son hydroxylation en 5-hydroxylysine (en particulier dans le collagène) est post-traductionnelle.

- Chez les invertébrés, l'arginine-phosphate est réservoir d'énergie comme l'est chez les vertébrés la créatine-phosphate.

- Diaminé comme les deux acides aminés précédents, His pourrait être rangé avec les acides aminés hétérocycliques (noyau imidazole).

Acides aminés CYCLIQUES



- Ces 3 acides aminés sont responsables (surtout Trp) de l'absorption dans l'UV (à 280 nm) des protéines. Cette propriété spectrale fonde le principe du dosage spectrophotométrique des protéines ;
- le groupement hydroxyle de Tyr peut s'engager dans des liaisons hydrogène. Sa phosphorylation réversible contrôle l'activité de certains enzymes ;
- Trp, à noyau indole (phényl et pyrrole accolés), pourrait être rangé avec les acides aminés hétérocycliques. Il est le plus gros des acides aminés.

- Sa structure particulière impose une rigidité (coude) à la chaîne polypeptidique. Son hydroxylation en 4-hydroxyproline (dans le collagène) est post-traductionnelle ;
- engagé dans une liaison peptidique, Pro perd l'H du groupement NH et ne peut contracter de liaison hydrogène avec le CO d'autres acides aminés.

- les **acides aminés à chaîne latérale non polaire** contractent des **liaisons hydrophobes** ;

La liaison hydrophobe : une liaison éminemment politique. Les molécules non polaires, ne pouvant contracter de liaison hydrogène avec les molécules d'eau, tendent à s'associer pour fuir ce « repoussant » milieu aqueux. Cette liaison ne se fonde pas sur une attraction réciproque, mais sur une répulsion à l'égard d'un environnement commun. L'expression « liaison d'interaction hydrophobe » est, à cet égard, plus correcte. (Cette liaison est très répandue dans les milieux politiques et syndicaux, où le seul intérêt commun, que l'on appelle intérêt général !, est de s'opposer aux intérêts des adversaires... et réciproquement !). L'énergie de liaison d'une liaison hydrophobe est 20 fois plus faible que celle d'une liaison covalente.

- **tous les acides aminés**, par leur chaîne latérale, peuvent contracter des **liaisons de van der Waals**.

La liaison de van der Waals ou « les contraires s'attirent... mais les semblables se repoussent ». Lorsque 2 atomes sont à courte distance l'un de l'autre, le noyau de l'un est attiré par les électrons de l'autre, et réciproquement, jusqu'au point où les 2 noyaux se repoussent, ainsi que les 2 nuages électroniques. Cette liaison ne diffère pas fondamentalement des autres liaisons dipôle-dipôle, comme la liaison hydrogène. L'énergie de liaison d'une liaison de van der Waals est 40 fois plus faible que celle d'une liaison covalente.

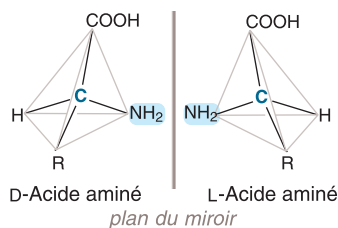
LES SÉRIES D ET L

L'atome de carbone α des acides aminés (à l'exception du glycocole) est un atome de carbone **substitué asymétriquement** (ou, dit plus rapidement, un carbone asymétrique), car il est lié à 4 atomes ou groupements d'atomes différents : —H , —NH_2 , —COOH et la chaîne latérale R. Il est au centre d'un tétraèdre dont les sommets sont occupés par les différents substituants.

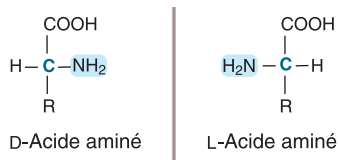
- Il existe donc **2 stéréoisomères de configuration**, le **D-acide aminé** et le **L-acide aminé**, selon que le groupement aminé est à droite (du latin *dexter*, « droit ») ou à gauche (du latin *laevus* « gauche ») de la chaîne carbonée, molécules qui sont images spéculaires l'une de l'autre, comme le sont les deux mains. L'atome de carbone α est un centre chiral et les 2 stéréoisomères sont dits **énantiomères**.

Les lettres D et L font référence au D-glyceraldéhyde et au L-glyceraldéhyde, précisément aux fonctions amine (pour les acides aminés) et alcool secondaire (pour le glyceraldéhyde) : si elles sont à droite, la molécule est dite D, à gauche, elle est dite L.

- On représente ces deux isomères optiques selon la **projection de Fischer** : les atomes unis à l'atome de carbone asymétrique par des liaisons horizontales sont en avant de la page, celles qui sont unies par des liaisons verticales sont en arrière.



En haut, C le plus oxydé.
Les 4 substituants sont aux sommets du tétraèdre centré sur l'atome de carbone α .
Les lettres D et L font référence au D-glyceraldéhyde et au L-glyceraldéhyde.



L'appartenance d'un acide aminé à la série D ou L ne préjuge pas du sens de déviation du plan de polarisation de la lumière (+) ou (-).

- En règle générale, les acides aminés présents dans les protéines naturelles appartiennent à la série L.**

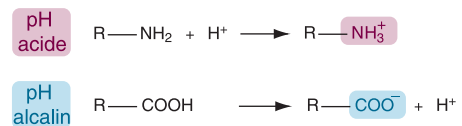
Mais les exceptions ne sont pas rares : des D-acides aminés sont présents dans nombre de polypeptides de la paroi bactérienne et d'antibiotiques peptidiques d'origine bactérienne (ils sont synthétisés le plus souvent par voie enzymatique) ; ils sont également présents dans des polypeptides synthétisés au niveau des ribosomes tant chez les eucaryotes que chez les procaryotes.

- Deux énantiomères ont mêmes propriétés physiques et chimiques mais différent, outre leurs propriétés biologiques, par leur **activité optique**, c'est-à-dire par leur action sur la lumière polarisée :

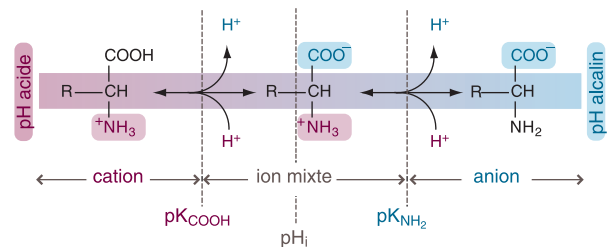
- l'un dévie le plan de polarisation à droite : il est **dextrogyre**, noté (+), (c'est le cas de la plupart des acides aminés),
- l'autre le dévie à gauche : il est **lévogyre**, noté (-).

LE CARACTÈRE AMPHOTÈRE

Les acides aminés possèdent **au moins 2 groupements ionisables**, le **groupement acide carboxylique** et le **groupement aminé primaire** : ils sont **amphotères** (du grec *amphi* qui signifie « les deux ») et existent sous différentes formes ionisées selon le pH. À pH acide (en excès d' H^+), le groupement aminé peut fixer un proton et il apparaît un cation, tandis qu'à pH alcalin (en excès d' OH^-), le groupement carboxyle peut céder un proton et il apparaît un anion.



- Dans le cas simple d'un **acide aminé neutre** (par opposition aux acides aminés acides et basiques qui possèdent sur leur chaîne latérale un groupement ionisable supplémentaire) :



- au **pK** (pH de demi-dissociation) d'un groupement ionisable donné, il y a autant de molécules ionisées que de molécules non ionisées : ainsi, au pK_{COOH} , il y a 50 % de —COOH et 50 % de —COO^- ; au pK_{NH_2} , il y a 50 % de —NH_2 et 50 % de —NH_3^+ ;
- au **pH_i** (pH isoélectrique), à mi-distance entre les 2 pK,
$$\text{pH}_i = (\text{pK}_{\text{COOH}} + \text{pK}_{\text{NH}_2})/2$$

l'acide aminé est le plus dissocié et sa **charge nette est nulle** (ion mixte ou zwitterion) :

- sa solubilité dans l'eau est minimale : à pH_i , les molécules, globalement neutres, n'ont pas tendance à se repousser, mais au contraire à s'agréger au gré d'interactions multiples : tandis qu'à pH différent de pH_i , elles sont chargées et leur répulsion les maintient en solution ;
- il ne migre pas dans un champ électrique à courant continu (électrophorèse).

L'état non ionisé d'un acide aminé ne peut donc exister à aucun pH. C'est **par commodité** que l'on écrit la formule d'un acide aminé, et plus généralement d'un acide organique, dans son état non ionisé... et qu'on la nomme dans son état ionisé (p. ex. aspartate ou citrate). Et par commodité aussi que l'on s'accommode d'exceptions (p. ex. cycle de l'acide citrique).

Pour un **acide aminé neutre** (c'est-à-dire ni acide ni basique), le pK_{COOH} est de l'ordre de 2 et le pK_{NH_2} de l'ordre de 10. Donc **à pH 7, les —COOH et —NH_2 sont presque totalement ionisés : sa charge nette est nulle.**

- Les **acides aminés acides et basiques** possèdent sur leur chaîne latérale un groupement ionisable supplémentaire. Pour l'aspartate, le pK_{COOH} latéral est de l'ordre de 4 ; pour la lysine, le pK_{NH_2} latéral de l'ordre de 12. Ainsi, **à pH 7,**

- les **acides aminés acides** ont leurs **groupements carboxyles presque totalement ionisés**, leur **charge nette** est égale à **-1**,
- les **acides aminés basiques** ont leurs groupements aminés presque totalement ionisés, leur **charge nette** est égale à **+1**.

Le pH_i de ces acides aminés qui ont 3 groupements ionisables est la moyenne des 2 pK les plus proches l'un de l'autre.

- Puisque les groupements α -carboxyle et α -aminé des acides aminés (sauf les —COOH et —NH_2 terminaux) sont engagés dans les liaisons peptidiques de la chaîne polypeptidique, la charge des protéines dépend essentiellement de la charge des chaînes latérales des acides aminés acides et basiques.

LES PRINCIPALES RÉACTIONS DES ACIDES AMINÉS

La **double fonction carboxyle et aminée** et la présence éventuelle de fonctions supplémentaires sur la chaîne latérale confèrent aux acides aminés de **multiples possibilités de réaction**.

Réactions dues à la présence du groupement carboxyle

Amidation (1)

Par **départ** d'une molécule de H_2O , un acide aminé se lie par son groupement carboxyle au groupement aminé d'une autre molécule pour former une **amide**. Le groupement carboxyle, peu réactif (il est stabilisé par résonance), doit être préalablement activé. Lors de la formation de la **liaison peptidique** au cours de la synthèse des protéines, la réaction d'activation, catalysée par l'**aminoacyl-ARNt synthétase**, a lieu en 2 temps :

- L'**acide aminé** réagit avec l'**ATP** pour former un **aminoacyl-adénylate** (anhydride mixte entre le groupement carboxyle de l'acide aminé et le groupement phosphoryle de l'AMP).
- Puis l'**aminoacyl-adénylate** réagit avec l'**ARNt** spécifique de cet acide aminé pour former l'**aminoacyl-ARNt** (ester entre le groupement carboxyle de l'acide aminé et le groupement hydroxyle en C-3' du ribose de l'AMP terminal de l'ARNt). Le groupement carboxyle de l'acide aminé N-terminal de la chaîne polypeptidique en cours de croissance réagit ensuite avec le groupement aminé de l'aminoacyl-ARNt auquel il s'unit par la liaison peptidique.

Décarboxylation (2)

La réaction de **départ** d'une molécule de CO_2 , catalysée par une **décarboxylase** à coenzyme phosphate de pyridoxal, produit des **amines**, molécules importantes par leur propriétés biologiques (p. ex. Histidine → Histamine, Sérine → Éthanolamine) ou par leur qualité de précurseur d'autres molécules d'intérêt biologique (p. ex. Aspartate → β -Alanine → Coenzyme A).

Réactions dues à la présence du groupement aminé

Amidation (voir *supra*) (1)

Transamination (2)

- La **transamination**, catalysée par une **aminotransférase (AT)** (ou, anciennement, **transaminase**), à coenzyme **phosphate de pyridoxal**, est une **réaction de transfert réversible du groupement aminé $-NH_2$ entre un acide aminé et un acide α -cétonique** : l'acide aminé donneur du groupement aminé est transformé en acide α -cétonique, l'acide α -cétonique accepteur du groupement aminé est transformé en acide aminé. **L'acide α -cétonique accepteur est presque toujours l' α -cétoglutarate**, qui est transformé en glutamate.
- La plupart des acides aminés peuvent être substrats (la lysine est une exception notable), chaque acide aminé disposant d'une **aminotransférase** spécifique.
- Cette réaction présente un **double intérêt métabolique** :
 - elle permet la **synthèse d'acides aminés à partir de l'acide α -cétonique correspondant**, le glutamate étant le plus souvent donneur du groupement aminé ;
 - elle **initie le catabolisme des acides aminés** : après le départ de l'azote aminé que le glutamate prend en charge, le radical carboné suit son propre catabolisme oxydatif.

Désamination (3)

- La **désamination oxydative**, catalysée par une **déshydrogénase**, transforme un acide aminé en l'**acide α -cétonique** correspondant. Elle a lieu en 2 temps :

- d'abord l'**acide aminé** est oxydé en **acide α -iminé**, les 2 atomes d'hydrogène étant pris en charge par un coenzyme d'oxydoréduction (NAD ou NADP) ;
- puis l'acide α -iminé, instable, est hydrolysé en **acide α -cétonique**, avec **libération d'ammoniac**.

Le gaz ammoniac NH_3 réagit avec l'eau pour former l'ammoniaque NH_4OH (NH_4^+ , OH^-), base forte. Ce n'est que par commodité que nous écrirons NH_3 et non NH_4^+ . Sauf si la précision est utile.

La **déshydrogénase** la plus courante est la **glutamate déshydrogénase**, enzyme mitochondrial présent surtout dans le foie, les reins et les muscles. Elle participe, au côté des **aminotransférases**, à l'élimination de l'azote aminé des acides aminés. Chez les micro-organismes et les Végétaux, elle catalyse, dans le sens de l'amination réductrice, l'une des réactions de fixation de NH_3 sur les molécules organiques.

- La **désamination non oxydative**, catalysée par une **déshydrogénase**, à coenzyme **phosphate de pyridoxal**, produit aussi un **acide α -cétonique**, avec libération de NH_3 . Elle ne concerne que 3 acides aminés : la sérine, la cystéine et la thréonine.
- La **désamination désaturante** ne concerne qu'un petit nombre d'acides aminés. En particulier, l'aspartate est transformé en fumarate ; chez les micro-organismes et les Végétaux, cette réaction est, dans le sens inverse, l'une des réactions de fixation de NH_3 sur les molécules organiques.

Réactions dues à la présence du groupement latéral

Groupeement carboxyle

Les acides aminés acides, aspartate et glutamate, peuvent être transformés en **amides**, asparagine et **glutamine**. Cette réaction est l'une des réactions de **fixation de NH_3** sur les molécules organiques. La glutamine est la **forme de transport et de détoxification de l'ammoniac**. Sa réaction de synthèse, catalysée en présence d'ATP par la **glutamine synthétase**, enzyme cytosolique, piège l'ammoniac toxique (dans les muscles principalement). L'ammoniac est libéré de la glutamine par la **glutaminase**, enzyme mitochondrial (dans l'intestin et dans les reins principalement).

Groupeement aminé

Le groupement NH_2 de la **lysine**, par sa réactivité et son accessibilité à l'extrémité de la chaîne latérale, est à l'origine :

- de réactions spontanées avec les groupements carbonyles des aldoses et des cétooses :
 - **glycation des protéines plasmatiques** par le glucose,
 - **réaction de Maillard**,
- de réactions enzymatiques :
 - des **coenzymes** (groupements prosthétiques) sont **unis à leur apoenzyme** par un groupement carboxyle (liaison amide, p. ex. la biotine) ou par un groupement carbonyle (liaison aldimine, p. ex. le phosphate de pyridoxal) ;
 - dans la **molécule de collagène**, des **ponts lysine** s'établissent entre chaînes polypeptidiques différentes ;
 - l'**acétylation réversible** de résidus lysine périphériques des **histones** modifient le taux de transcription de l'ADN.

Groupe ment soufré

Les groupements thiol —SH de 2 molécules de **cystéine** sont facilement déshydrogénés pour former la **cystine**. Cette réaction a des conséquences importantes :

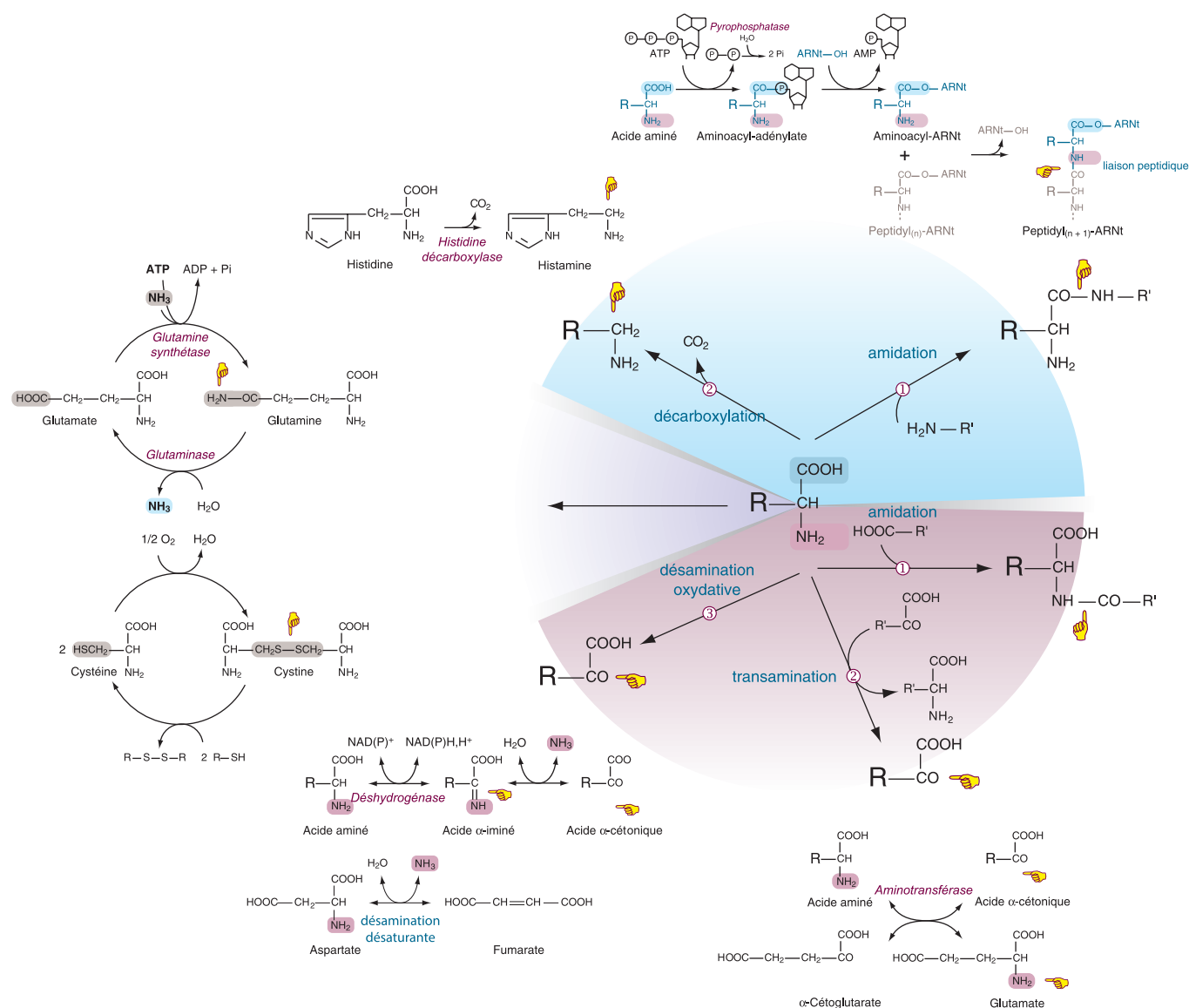
- les **ponts disulfure —S—S—** établissent des liaisons covalentes intra- ou interchaînes entre les résidus cystéine des **protéines** ;
- la cystéine est l'acide aminé réactif du **glutathion** ;
- grâce à son groupement thiol, la cystéine donne aux protéines la possibilité de fixer des **métaux**, **protéines à centre Fer-Soufre** p. ex. qui sont des coenzymes d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire et de la chaîne de transport d'électrons de la photosynthèse.

Groupe ment hydroxyle

- Le groupement hydroxyle —OH du phénol de la **tyrosine** et celui de la **sérine** et de la **thréonine** sont le site de **phosphorylation réversible** de protéines : cette propriété est le fondement de la modification covalente des enzymes et des protéines qui contrôlent leur activité.
- Le groupement —OH de la **sérine** et de la **thréonine** est le point de branchement des **O-glycosylations des protéines** (liaison O-glycosidique).

Groupe ment amide

Le groupement **amide** de l'**asparagine** est le point de branchement des **N-glycosylations des protéines** (liaison N-glycosidique).



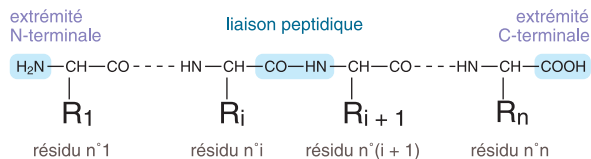
2. LES PROTÉINES

DÉFINITION

Les **protéines** sont des **polymères linéaires d'acides aminés** unis par une liaison amide, dite **liaison peptidique**, établie entre le groupement α -carboxyle de l'un et le groupement α -aminé du suivant.

Deux acides aminés unis par une liaison peptidique forment un dipeptide, trois un tripeptide, un petit nombre un oligopeptide, quelques dizaines ($n < 100$) un polypeptide, au-delà une protéine.

- Toutes les protéines de toutes les espèces, du virus à l'Homme, sont construites à partir des **20 acides aminés standard**, les 20 lettres de l'un des deux plus vieux alphabets du monde (l'autre est l'alphabet à 4 lettres des acides nucléiques). Le nombre des combinaisons est illimité : 20^n pour une protéine de n acides aminés. De plus, après leur synthèse, les protéines peuvent se lier à d'autres molécules de nature non protéique (glucides en particulier), ce qui augmente encore la diversité de leur structure.
- Sauf aux extrémités de la chaîne, tous les acides aminés sont engagés dans 2 liaisons peptidiques, l'un par son groupement aminé avec le précédent, l'autre par son groupement carboxyle avec le suivant. Ils perdent donc leur identité d'acides aminés et sont appelés **résidus** (sous-entendu « d'acides aminés »). Par convention, l'acide aminé porteur du groupement aminé libre (acide aminé N-terminal) est l'acide aminé $n^{\circ}1$ de la chaîne polypeptidique et l'acide aminé porteur du groupement carboxyle (acide aminé C-terminal) est le dernier acide aminé. Ainsi la chaîne a une **polarité** ($N \rightarrow C$).



PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

Les **protéines** (Jöns Jacob Berzelius, 1838, du grec *protos* « premier ») sont des **molécules biologiques « de première importance »**

- **quantitative** : elles constituent plus de la moitié du poids sec des cellules ;
- **qualitative** : elles participent à (presque) toutes les fonctions cellulaires.

L'omniprésence et l'omnipotence des protéines reflètent le fait que l'information génétique s'exprime sous forme de protéines. L'ADN détient le pouvoir législatif, il fait la loi ; les protéines détiennent le pouvoir exécutif : elles font appliquer la loi. Leurs **rôles** sont **multiples**. Il n'y a pas de biomolécules qui aient autant de fonctions cellulaires, comme il n'y a (presque) pas de fonctions cellulaires qui leur échappent.

La liste simplifiée qui suit, illustrée d'exemples, les classe dans un ordre mnémotechnique, le mot « protéines » pouvant être pris comme l'acronyme (capillotracté !) de leurs rôles.

P... comme **protection**

P. ex., les anticorps de l'immunité humorale défendent le soi (l'organisme) contre le non-soi (les substances étrangères).

R... comme **régulation**

Les protéines participent à la communication intra- et intercellulaire qui permet la coordination du métabolisme au niveau de la cellule et entre

les différents niveaux de l'organisation hiérarchique des organismes multicellulaires (hormones et leurs récepteurs, protéines des voies de signalisation, facteurs de transcription...)

mO... comme **mouvement**

P. ex., l'actine et la myosine sont les protéines de la contraction musculaire, la dynéine est la protéine des cils et flagelles qui meuvent nombre de cellules.

T... comme **transport**

P. ex., l'hémoglobine transporte l' O_2 des poumons vers les tissus et le CO_2 des tissus vers les poumons (rôle dévolu à l'hémocyanine chez les invertébrés) ; les lipoprotéines plasmatiques transportent les lipides entre leurs sites métaboliques ; les canaux membranaires transportent ions et molécules à travers les membranes cellulaires.

É... comme **énergie**

Les protéines sont des réserves d'acides aminés en tant que substrats énergétiques : ovalbumine du blanc d'oeuf, caséine du lait, protéines des graines qui nourrissent la descendance, protéines musculaires chez l'Homme et les Animaux (en cas de besoin).

IN... comme **influx nerveux**

P. ex., la rhodopsine est la protéine photoréceptrice des cellules en cône et en bâtonnet de la rétine.

E... comme **enzymes**

Dans la conservation et la perpétuation de la structure vivante, ces catalyseurs de la réaction biochimique ont une place primordiale.

S... comme **structure**

Les protéines soutiennent et protègent les structures biologiques : p. ex. le collagène du tissu conjonctif animal, la kératine des phanères, la tubuline des microtubules du cytoplasme.

CLASSIFICATION

On **classe** les protéines **selon leur composition** :

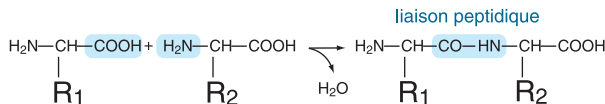
- les **holoprotéines** ne sont composées que d'acides aminés (exemple type : l'albumine),
- les **hétéroprotéines** comportent en plus une partie non protéique (appelée groupement « prosthétique ») : glucides, lipides, acides nucléiques, ions métalliques...

On les classe encore **selon leur forme globale** :

- les **protéines globulaires**
 - leur **rapport axial** (rapport de la dimension la plus grande à la dimension la plus petite) est **inférieur à 10** : elles sont **sphéroïdes** ;
 - elles sont **solubles dans l'eau** ;
 - elles ont été les plus étudiées car à cette catégorie appartiennent les **enzymes**, les **hormones**, les **anticorps**...
- les **protéines fibreuses**
 - leur **rapport axial** est **supérieur à 10** : elles sont **filiformes** ;
 - elles sont **insolubles dans l'eau** ;
 - elles remplissent des **fonctions structurales ou protectrices**, p. ex. la kératine et le collagène ;
- les **protéines mixtes**, mi-globulaires mi-fibreuses, p. ex. la myosine.

LA LIAISON PEPTIDIQUE ET LA STRUCTURE PRIMAIRE

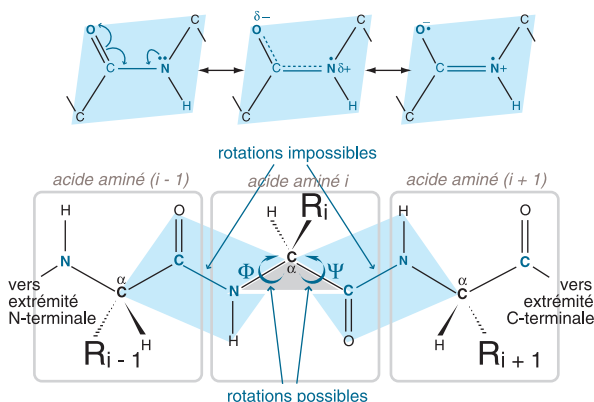
Théoriquement, la liaison peptidique s'établit par élimination d'une molécule d'eau entre le groupement carboxyle d'un acide aminé et le groupement aminé de l'acide aminé suivant. En fait, la réaction, endergonique, est beaucoup plus complexe, comme il sera étudié plus loin.



La **liaison peptidique** —CO—NH— est un hybride de résonance dans lequel les électrons du doublet de l'azote et les électrons π de la liaison C=O occupent la même orbitale délocalisée entre les atomes d'azote et d'oxygène. La liaison C—N a donc le caractère d'une **double liaison partielle**. Ainsi la liaison peptidique est :

- **très stable**,
- **plane** (les 6 atomes C α , C, O, N, H et C α sont coplanaires)
- et **rigide** (la rotation autour de la liaison C—N est impossible).

La liaison peptidique s'inscrit dans un parallélogramme dont deux sommets opposés sont occupés par les atomes de carbone α et les deux autres par les atomes d'hydrogène et d'oxygène (H et O sont presque toujours en *trans* par rapport à la liaison C—N, c'est-à-dire de part et d'autre de cette liaison, isomérisation qui éloigne les chaînes latérales R encombrantes).



Bien que la liaison peptidique soit rigide et plane, 2 liaisons peptidiques consécutives peuvent pivoter autour du C α , dans la limite des contraintes stériques : la chaîne polypeptidique est un collier de parallélogrammes articulés autour des sommets opposés.

Par convention, l'angle de rotation autour de la liaison C α —N est désignée par la lettre Φ (*phi*) et l'angle de rotation autour de la liaison C α —C par la lettre Ψ (*psy*). Le plan de référence est celui passant par N, C α et C de —CO. La valeur absolue de l'angle est comprise entre 0 et 180°, le signe est négatif si la rotation a lieu dans le sens des aiguilles d'une montre et positif dans le cas contraire. Les angles Φ et Ψ définissent les positions relatives des deux liaisons peptidiques autour du carbone α commun. Pour des raisons stériques (les atomes sont trop voisins et se gênent mutuellement), la plupart des valeurs de Φ et de Ψ ne sont pas permises. Celles qui sont autorisées déterminent les structures secondaires des protéines.

La **structure primaire** est la **séquence des acides aminés**, en tant que nombre, nature et position des résidus unis par liaison peptidique dans la chaîne polypeptidique.

LES STRUCTURES SUPÉRIEURES

La **structure tridimensionnelle** des protéines comporte, outre la structure primaire, des structures supérieures leur conférant une conformation propre (structure spatiale).

- La **structure secondaire**
 - est due aux **relations dans l'espace des résidus proches les uns des autres** dans la chaîne polypeptidique s'il s'agit de protéines globulaires ou appartenant à des chaînes différentes s'il s'agit de protéines fibreuses ;
 - est stabilisée par des **liaisons hydrogène** entre les —CO et —NH peptidiques.
- La **structure tertiaire**
 - est due aux **relations dans l'espace des résidus éloignés les uns des autres** dans la chaîne polypeptidique de la protéine globulaire ;
 - est stabilisée par des **liaisons hydrogène**, de **van der Waals**, **hydrophobes**, **ioniques** et (éventuellement) des **ponts disulfure** entre les chaînes latérales des résidus.
- La **structure quaternaire**
 - est due aux **relations dans l'espace de différentes chaînes polypeptidiques** qui composent une même protéine globulaire ;
 - est stabilisée par les **mêmes liaisons que la structure tertiaire**, à l'exception des ponts disulfure (sauf exception de l'exception...).

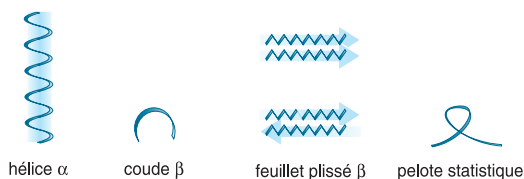
Tandis que les protéines globulaires ont des structures secondaire, tertiaire, voire quaternaire, **les protéines fibreuses n'ont ni structure tertiaire ni structure quaternaire mais une unique structure secondaire** ; en outre, **plusieurs molécules différentes s'associent** en des degrés d'organisation supérieurs.

Les structures secondaires

Une **structure secondaire** est la **configuration spatiale d'une séquence courte de la chaîne polypeptidique** (sur 10 à 30 résidus).

- Une même protéine globulaire peut avoir plusieurs structures secondaires, tandis qu'une protéine fibreuse n'a qu'une structure secondaire.
- Dans une structure secondaire donnée, les angles (Φ , Ψ) ont des valeurs répétitives d'un résidu à l'autre.
- ces structures sont stabilisées par des **liaisons hydrogène** entre les —CO et —NH peptidiques formées à intervalles réguliers à l'intérieur de la chaîne (protéine globulaire) ou entre 2 chaînes voisines (protéine fibreuse).
- Les **3 formes principales de structure secondaire** sont :
 - l'**hélice α** ,
 - le **feuillet plissé β**
 - et le **coude β** .

Les séquences de la chaîne polypeptidique qui ne paraissent pas avoir de structure secondaire organisée sont qualifiées de **pelotes statistiques** ou **boucles**.



L'hélice α

La chaîne polypeptidique s'enroule autour d'un axe virtuel selon une **hélice droite** (comme celle d'un tire-bouchon), les chaînes latérales étant rejetées à l'extérieur.

- Cette structure est stabilisée par des **liaisons hydrogène intra-chaînes**, presque parallèles à l'axe de l'hélice, unissant l'atome d'oxygène du —CO de la n -ième liaison peptidique et l'atome d'hydrogène du —NH de la $(n + 3)$ ° liaison peptidique en direction de l'extrémité C-terminale (entre deux liaisons peptidiques, il y a donc 3 résidus entiers). Ainsi, tous les —CO et —NH de la chaîne sont unis par des liaisons hydrogène.
- La largeur de l'hélice est de 0,5 nm, son pas de 0,54 nm et il y a 3,6 résidus par pas.

Sauf exceptions (p. ex. une protéine fibreuse comme la kératine qui est en hélice sur toute sa longueur), une hélice compte une dizaine de tours, soit 35 résidus environ.

Le feuillet plissé β

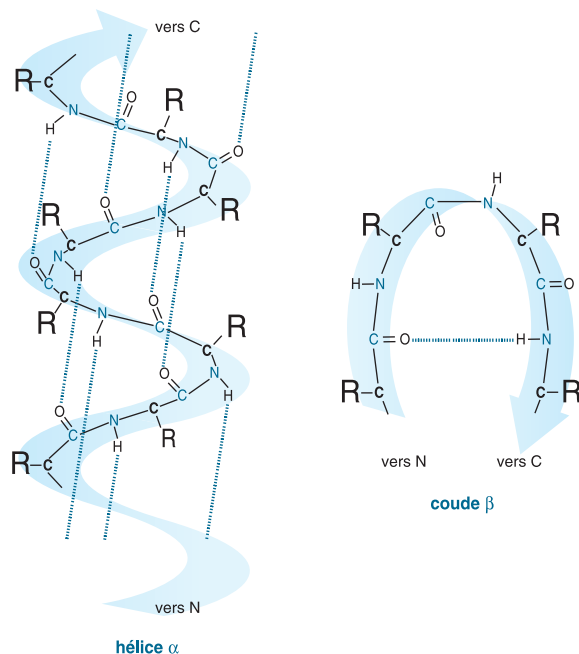
Le **brin β** est étiré en accordéon (les atomes de carbone α sont tour à tour légèrement au-dessus et au-dessous du plan du feuillet β), les **chaînes latérales étant rejetées tantôt vers le haut, tantôt vers le bas**.

- **2 brins β** – fragments d'une même chaîne polypeptidique (protéine globulaire) ou deux chaînes polypeptidiques étirées (protéine fibreuse) – **s'associent pour former un feuillet plissé par des liaisons hydrogène**, perpendiculaires à l'axe moyen des chaînes, unissant l'atome d'oxygène du —CO et l'atome d'hydrogène du —NH des liaisons peptidiques face à face.
- Le feuillet plissé β est :
 - **parallèle** si les deux brins sont orientés dans le même sens ;
 - **antiparallèle** si les deux brins sont orientés en sens opposé. Ce dernier est le plus stable, les liaisons hydrogène étant moins « distordues ».
- Sauf exceptions (p. ex. une protéine fibreuse comme la fibroïne qui est plissée d'un bout à l'autre), un feuillet plissé β compte 15 résidus environ.

Dans l'hélice α , les liaisons hydrogène sont donc toujours intramoléculaires, tandis que dans le feuillet plissé β , elles peuvent être intra- (protéine globulaire) ou extra-moléculaires (protéine fibreuse).

Le coude β

Les hélices α et feuillets plissés β étant des structures linéaires, pour qu'elles puissent se former dans les protéines globulaires, il faut que la chaîne polypeptidique forme des boucles où elle change de direction.



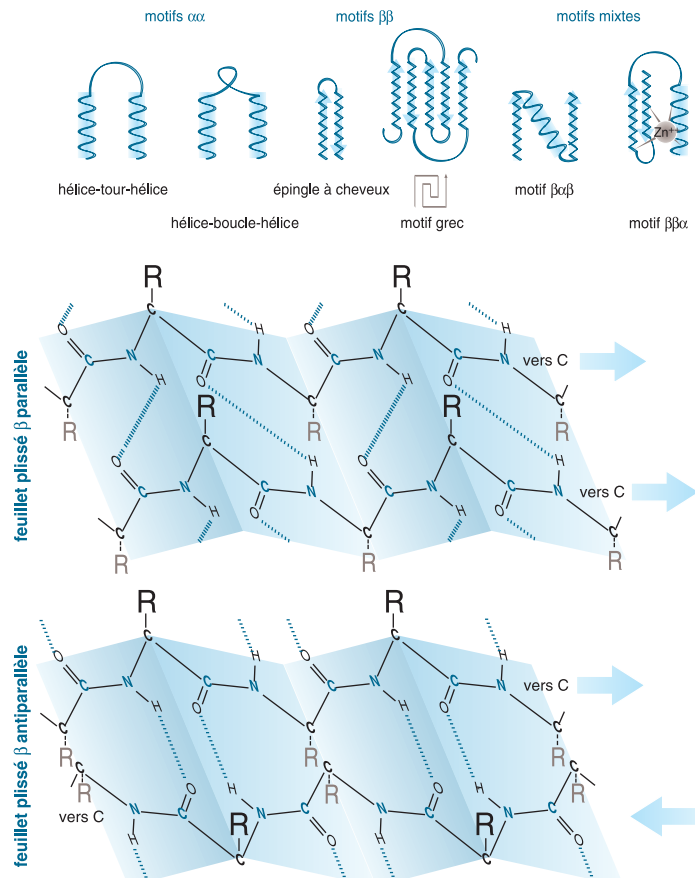
Le **coude β** est le type de boucle le plus courant. Formé de 4 résidus, il implique la formation d'un pont hydrogène unissant l'atome d'oxygène du —CO de la 1^{re} liaison peptidique et l'atome d'hydrogène du —NH de la $(i + 2)$ ° liaison peptidique en direction de l'extrémité C-terminale (entre 2 liaisons peptidiques, il y a donc 2 résidus entiers). Les résidus glycolle et proline y sont fréquemment rencontrés, la proline parce que sa structure cyclique fait prendre à la chaîne un « virage en épingle à cheveu », le glycolle, parce que, petit acide aminé, il peut « se tasser » dans le peu de place du coude.

Structures super-secondaires

Certaines successions de structures secondaires sont plus fréquentes que d'autres : on les qualifie de structures **super-secondaires** ou motifs :

- **motifs $\alpha\alpha$**
 - **hélice-tour-hélice** : les hélices α sont liées par un coude β ;
 - **hélice-boucle-hélice** : les hélices α sont liées par une boucle ;
- **motifs $\beta\beta$**
 - **épingle à cheveux $\beta\beta$** : 2 brins β antiparallèles sont liés par un coude β ;
 - **clé grecque β** : des brins β non adjacents dans la structure primaire s'associent en feuillets ;
- **motifs mixtes**
 - **motif $\beta\alpha\beta$** : 2 brins β parallèles formant feuillet sont reliés par une hélice α ;
 - **motif $\beta\beta\alpha$** des protéines dites « à doigt de zinc », maintenu par liaison du métal à des résidus cystéine et histidine.

On appelle **domaine** d'une protéine globulaire une séquence continue d'acides aminés impliquée dans une fonction particulière (catalyse, liaison à une autre protéine, à une séquence d'ADN...). Les domaines sont donc des unités structurellement indépendantes qui ont chacune les caractéristiques d'une petite protéine globulaire. Un domaine présent dans des protéines différentes et ayant des structure et fonction similaires est appelé « domaine d'homologie ».



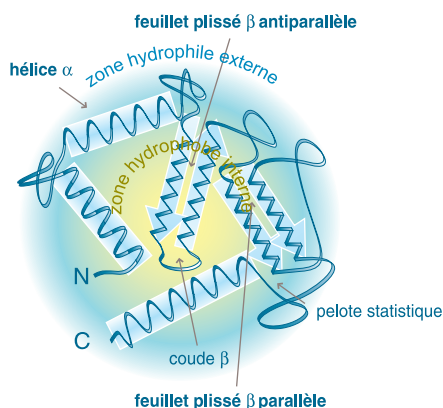
La structure tertiaire des protéines globulaires

La **structure tertiaire** est définie par le **repliement sur elle-même de la chaîne polypeptidique d'une protéine globulaire**.

- La chaîne forme une pelote, de telle sorte que les chaînes latérales polaires (hydrophiles) des résidus soient tournées vers l'extérieur au contact du milieu aqueux environnant, et les chaînes latérales non polaires (hydrophobes) vers l'intérieur où elles forment une **zone hydrophobe interne**.
- Cette structure est stabilisée par des **liaisons entre chaînes latérales de résidus** éloignés dans la structure primaire mais que le repliement de la chaîne rapproche :
 - **liaisons non covalentes** : **liaisons hydrogène**, **de van der Waals**, **hydrophobes** et **ioniques** ;
 - **liaisons covalentes** : **ponts disulfure** entre résidus cystéine (éloignés dans la structure primaire mais rapprochés par le repliement de la chaîne).

Les protéines fibreuses n'ont pas de structure tertiaire :

leurs molécules s'assemblent dans un certain état secondaire.



Qu'est-ce qui détermine la structure tridimensionnelle d'une protéine ?

- D'abord et surtout sa structure primaire, une conformation donnée correspondant au milieu ambiant, à des conditions de pH, de force ionique, de température, etc., définies.

Ce processus de repliement des hélices et feuillets est quelquefois appelé *folding*.

- Ensuite, quelques « coups de pouce » donnés par :

- les **molécules chaperons**, protéines qui, en se fixant sur la protéine, préviennent la formation d'agrégats favorisée par les chaînes latérales hydrophobes ;

Synonymes : protéines chaperones ou chaperonines. Chez les eucaryotes, on les appellent aussi **protéines de choc thermique** ou **Hsp** (*Heat Shock Proteins*), car elles ont été primitivement isolées dans des cellules auxquelles on avait fait subir un choc thermique. En effet, elles ont pour mission de « re-naturer » les protéines partiellement dénaturées par la chaleur.

- des **enzymes**, p. ex. :

- la protéine **disulfure isomérase** qui catalyse la rupture de ponts disulfure incorrects et leur reformation en leur emplacement normal ;
- la **peptidyl-prolyl cis-trans isomérase** qui catalyse l'isomérisation de la liaison peptidyl-prolyl de la configuration *cis* en configuration *trans*.

- Enfin... un je-ne-sais-quoi ou un presque-rien aussi énigmatique qu'essentiel : une même protéine, c'est-à-dire une même structure primaire, pouvant en effet exister sous 2 isoformes conformationnelles de structure tertiaire.

Telle est la protéine prion (PrP, *Proteinaceous virION*), agent transmissible non conventionnel (ATNC) d'affections du système nerveux (tremblante du mouton ou scrapie, encéphalopathie spongiforme bovine ESB ou maladie de la « vache folle », maladie de Creutzfeldt-Jakob de l'Homme). Cette protéine se présente :

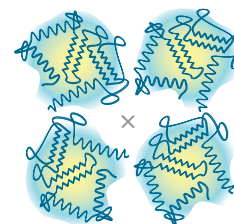
- soit sous une forme normale PrP^c (pour *prion protein, cellular*), riche en hélices α , de rôle encore inconnu,
- soit sous une forme anormale PrP^{sc} (pour *prion protein, scrapie*), riche en feuillets plissés β .

La forme anormale PrP^{sc} peut entraîner *in vivo* la conversion, par « contagion » conformationnelle, de la forme normale en la forme anormale. La forme PrP^{sc} a des propriétés modifiées : moins sensible à la dénaturation thermique, moins soluble dans l'eau, moins hydrolysable par les *protéases* ; elle forme des agrégats dans le système nerveux causant les lésions caractéristiques des encéphalopathies spongiformes. Chez l'Homme, environ 85 % des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sont sporadiques (sans cause évidente), 10 % génétiques (par mutation sur le gène de la PrP), 5 % iatrogènes (lors de l'injection d'hormone de croissance humaine p. ex.). Depuis 1996, une variante de la MCJ est attribuée à une contamination d'origine alimentaire par l'agent de l'ESB.

La structure quaternaire des protéines globulaires

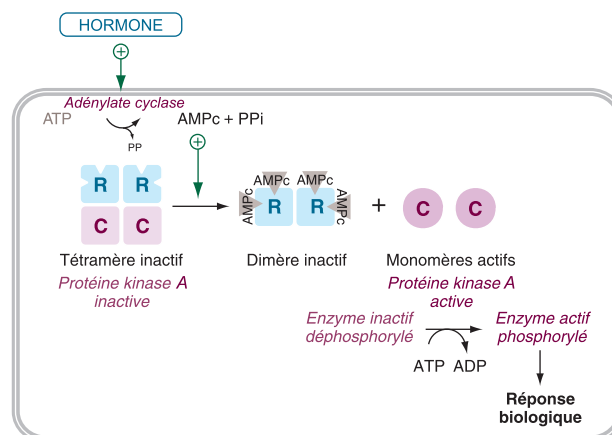
Certaines **protéines** sont **oligomériques**, c'est-à-dire formées de plusieurs chaînes polypeptidiques (appelées « sous-unités » ou « protomères ») dont **l'organisation supramoléculaire, à symétrie ponctuelle, définit la structure quaternaire**.

- Selon le nombre des sous-unités, elles sont dites di-, tri-, tétramériques, etc. Si les sous-unités sont identiques, elles sont homopolymériques, sinon elles sont hétéromériques. P. ex., l'hémoglobine A est un hétérotétramère $\alpha_2\beta_2$, constitué de 2 paires de 2 sous-unités différentes α et β .
- Cette structure est stabilisée par des **liaisons hydrogène**, **hydrophobes**, voire **ioniques** entre les chaînes latérales des résidus, mais, sauf rarissimes exceptions, **jamais par des ponts disulfure**.
- La structure quaternaire est **obligatoire à la fonction biologique de la protéine**.

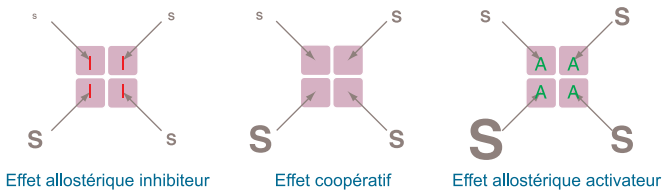


La **structure quaternaire** présente un **double intérêt**.

- **L'association-dissociation** est un moyen de contrôle de l'activité de la protéine. Par exemple, la **protéine kinase A dépendante de l'AMP cyclique (PKA)** est un tétramère R_2C_2 inactif ; la fixation de l'AMPc, second messenger hormonal, sur les sous-unités régulatrices R provoque la dissociation de la structure quaternaire, ce qui démasque et rend actives les sous-unités catalytiques C.



- L'**interactivité entre sous-unités** permet :
 - l'**effet coopératif** : la fixation d'un substrat par une sous-unité augmente l'affinité des autres sous-unités pour ce même substrat ;
 - l'**effet allostérique** : la fixation d'effecteurs (activateurs A ou inhibiteurs I) sur les sous-unités modifie (+/-) l'affinité de ces sous-unités pour le substrat.



Ces propriétés confèrent à l'hémoglobine, aux enzymes allostériques et à d'autres protéines la possibilité d'une régulation de leur activité.

LES PROTÉINES FIBREUSES (exemples)

Les **fibres** sont le résultat d'agrégats ordonnés de molécules élémentaires qui ont toutes **une seule structure secondaire** (hélice ou feuillet) et qui sont solidarisées en **degrés d'organisation supérieurs** par un degré de pontage élevé.

Les kératines

Les **kératines** forment une famille de protéines dont la **structure secondaire** est majoritairement sous forme d'**hélice α** . On distingue :

- les **kératines « dures »** (ou scléroprotéines) qui ont un rôle de protection des surfaces externes des animaux (ongles, poils et cheveux, becs et plumes, écailles et griffes, en un mot les **phanères**) ;
- les **kératines « molles »**, telles que les **cytokératines** qui structurent les cellules épithéliales.

Un cheveu ne se coupe pas en quatre, il se coupe en millions !

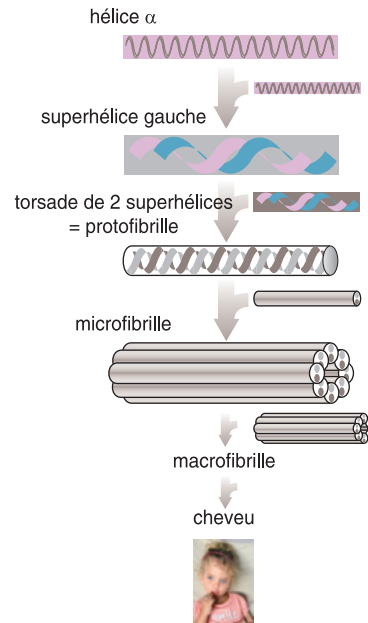
- 2 molécules de **kératine α** s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une **superhélice gauche**, stabilisée par :
 - des **liaisons hydrophobes** entre les R apolaires régulièrement disposés sur l'hélice (1 tous les 7 résidus) et ceux de l'hélice adjacente (comme une rangée de boutons-pression),
 - des **ponts disulfure** entre les très nombreux résidus **cystéine** (plus de 10 % de cystéine dans la kératine de la laine, moins de 1 % dans une protéine globulaire) ;
 - 2 superhélices s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une **protofibrille** ;
 - plusieurs protofibrilles s'assemblent pour former une **microfibrille** réticulée par des ponts disulfure ;
 - les **microfibrilles** s'assemblent en macrofibrilles cimentées par une protéine amorphe ;
 - les **macrofibrilles** s'assemblent en fibres...
- et les fibres en UN cheveu.

- Lors de l'application d'une permanente, les ponts disulfure de la kératine des cheveux sont d'abord réduits par des composés thiols, acide thiolglycolique par exemple ; on donne alors aux cheveux la nouvelle forme souhaitée et, après application d'eau oxygénée, on les sèche à chaud : il se forme par oxydation de nouveaux ponts disulfure qui maintiennent les boucles en place. Pour un temps. Le naturel raide du poil revient au galop !
- Comme une coiffeuse, les mites des vêtements (et non les mites alimentaires), qui raffolent des lainages, ont « le thiol facile » : dans leur intestin règne un pH de l'ordre de 10 qui rompt les ponts disulfure, ce qui leur permet d'« attendrir » le poil avant de le digérer.

- L'abondance des ponts disulfure rend les kératines très peu digestibles. Si vous avez avalé le cheveu que vous avez sur la langue, pas de panique : il peut resservir.

- De par leur structure, les kératines sont :

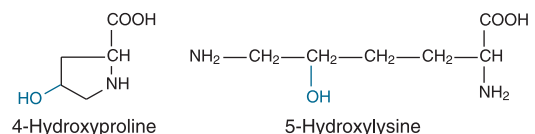
- **extensibles** : une hélice peut être étirée (jusqu'à deux fois sa longueur), ce qui rompt les liaisons hydrogène ; relâchée, elle reprend son état compact et les liaisons hydrogène se reforment ;
- **insolubles dans l'eau** : les chaînes latérales, la plupart hydrophobes, sont tournées vers l'extérieur de l'hélice α . Les protéines globulaires, elles, sont solubles dans l'eau car les chaînes latérales hydrophobes sont enfouies à l'intérieur de la molécule.



Le collagène

Un quart de la masse protéique totale d'un mammifère est constituée de **collagène**. C'est la principale protéine de la **matrice extracellulaire du tissu conjonctif**. Elle est sécrétée par les **fibroblastes** et par des cellules de même origine, telles que les chondroblastes dans le cartilage et les ostéoblastes dans les os.

- La **structure primaire** de la molécule de collagène :
 - compte environ 1 000 résidus ;
 - répète un même motif **Gly—X—Y**, où X et Y sont en majorité de la proline et son dérivé l'hydroxyproline ;
 - est riche en **acides aminés modifiés (hydroxyproline et hydroxylysine)**, dont l'hydroxylation des acides aminés standard correspondants est post-traductionnelle.



Certains résidus d'hydroxylysine sont glycosylés : le collagène est une glycoprotéine.

- ne contient **pas de cystéine** (il n'y a pas de ponts disulfure dans le collagène).
- Sa **structure secondaire** est une **hélice gauche** caractéristique :
 - imprimée par les résidus proline et hydroxyproline qui forcent la chaîne à prendre le virage à gauche, tandis que le glycolle, petit acide aminé, occupe la place étroite du coude ;

- avec un pas de 0,96 nm et 3,3 résidus par pas (elle est plus raide que l'hélice α);
- **sans liaison hydrogène** (proline et hydroxyproline ne peuvent y prendre part, car elles n'ont pas de $-\text{NH}$ peptidique);
- stabilisée par la répulsion stérique des cycles des résidus proline et hydroxyproline.

• 3 molécules hélicoïdales s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une **triple hélice droite**, le **tropocollagène**, stabilisée par des **liaisons hydrogène inter-chaînes**:

- entre les $-\text{NH}$ peptidiques du glycocholle et les $-\text{CO}$ peptidiques des résidus d'autres chaînes;
- entre les groupements hydroxyle des résidus d'hydroxyproline.

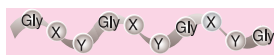
La **proline hydroxylase** est une métallo-protéine dont l'ion Fe^{2+} est maintenu à l'état réduit par l'acide ascorbique ou vitamine C. Le **scorbut**, maladie causée par une carence en vitamine C, est une pathologie du tissu conjonctif: la triple hélice d'un collagène appauvrie en hydroxyproline devient instable.

- Les triples hélices s'assemblent en **microfibrilles** stabilisées par des **ponts lysine**. L'**allysine**, produite par oxydation enzymatique par la **lysyl-oxydase** du groupement aminé latéral d'un résidu lysine, se condense avec un résidu lysine ou allysine d'une chaîne adjacente pour former ces ponts covalents spécifiques du collagène.

- Enfin ces microfibrilles s'agrègent en **fibrilles** et **fibres**.

En faisant bouillir du collagène dans l'eau, on obtient une substance soluble, la **gélatine**: les triples hélices se défont et les résidus d'acides aminés sont dès lors libres de former des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau.

hélice gauche



triple hélice droite



microfibrille



fibrille

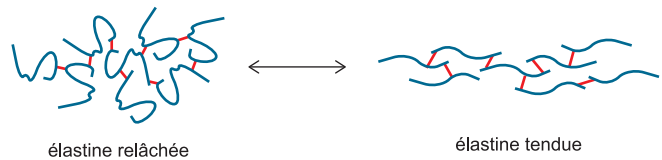
fibres de collagène

- Une douzaine de types de chaînes ont été recensés. Selon leur combinaison pour former le tropocollagène et les remaniements post-traductionnels, on distingue différents types de collagène, chacun ayant une localisation tissulaire caractéristique.
- De par sa structure, le collagène a une **forte résistance à la déformation**.

L'élastine

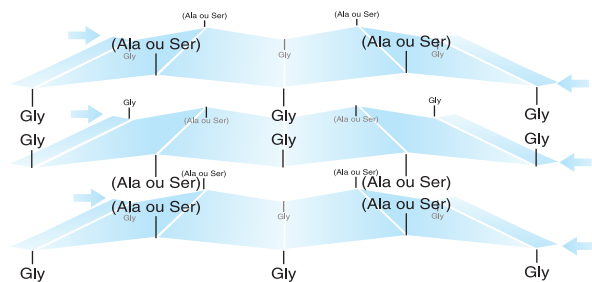
L'**élastine** est l'autre protéine de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif. Elle est aussi synthétisée par les **fibroblastes**. Elle est surtout présente dans les tissus dont la fonction exige une certaine **élasticité**: peau, ligaments, artères, tissu pulmonaire. L'élastine est **apparentée au collagène** par sa composition (1/3 de glycocholle, beaucoup de proline, de la lysine, pas de cystéine), mais s'en distingue par l'absence de motif répété et la faible teneur en résidus hydroxylés.

En conséquence, la molécule n'a **pas de structure secondaire** définie et est à l'état de pelote statistique. Mais une réticulation par des **ponts lysine** entre molécules « tricote » un tissu très élastique.



La fibroïne

La **fibroïne** est la principale protéine de la **soie** (produite par le ver à soie, qui n'est pas un ver mais la chenille d'un papillon, le bombyx du mûrier). C'est un « mille feuilles » de **feuilletés plissés β antiparallèles** très serrés: les chaînes latérales sont petites (le glycocholle, l'alanine et la sérine forment plus des 4/5 des résidus), les feuilletés sont empilés glycocholle contre glycocholle, alanine ou sérine contre alanine ou sérine, empiement maintenus par des liaisons de van der Waals.



La fibre, cimentée par la **séricine**, une protéine amorphe, est très solide et quasiment inextensible, car la tension s'exerce sur les liaisons covalentes de la chaîne polypeptidique qui est déjà presque complètement étirée. Les fibroïnes se distinguent par les gros résidus qui, interrompant cet ordonnancement, modifient les propriétés mécaniques de la fibre.

3. LES GLUCIDES

DÉFINITION

Les **glucides** (ou sucres) sont les **biomolécules les plus abondantes sur la Terre**.

Chez les Végétaux, la photosynthèse synthétise le glucose, à partir du gaz carbonique et de l'eau. Ce dernier est précurseur de presque toutes les autres molécules, est stocké sous forme d'amidon ou est transformé en cellulose. Chez les Animaux, la majeure partie des glucides est apportée par l'alimentation et est d'origine végétale. Néanmoins, des glucides peuvent être synthétisés à partir de molécules non glucidiques.

- Ils sont constitués d'une ou de plusieurs unités aldéhydiques ou cétoniques polyhydroxylées.
- Ils sont, en général, très **hydrophiles** : leurs nombreux **groupements hydroxyles** établissent des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau.
- Le groupement aldéhyde ou cétone leur confère un caractère **réducteur**.

IMPORTANCE BIOLOGIQUE

Leurs rôles sont multiples.

- **Au niveau extracellulaire :**
 - **structural** : sous forme de fibres ou de gels, les glucides soutiennent et protègent les structures biologiques (p. ex. la cellulose de la paroi des cellules végétales, la chitine de l'exosquelette des insectes et crustacés, la muréine de la paroi bactérienne, les glycosaminoglycanes du cartilage et des tendons).
- **Au niveau intracellulaire :**
 - **énergétique** :
 - l'oxydation des glucides est l'une des voies essentielles de production d'énergie dans les cellules non photosynthétiques ;
 - des polymères (amidon chez les Végétaux et glycogène chez les Animaux) mettent en réserve cette énergie ;
 - **métabolique** : ils sont transformés en d'autres molécules d'intérêt biologique, glucidiques ou non.
- **Au niveau intercellulaire :**
 - **fonctionnel** : liés à des protéines (glycoprotéines) ou à des lipides (glycolipides) membranaires, des glucides sont impliqués dans les processus de reconnaissance cellulaire.

Si « lipides » et « protéines » sont les acronymes mnémotechniques de leurs propriétés, « glucides » ne l'est pas, ce qui précisément peut être considéré comme mnémotechnique... (**SEMF** !)

CLASSIFICATION

On distingue :

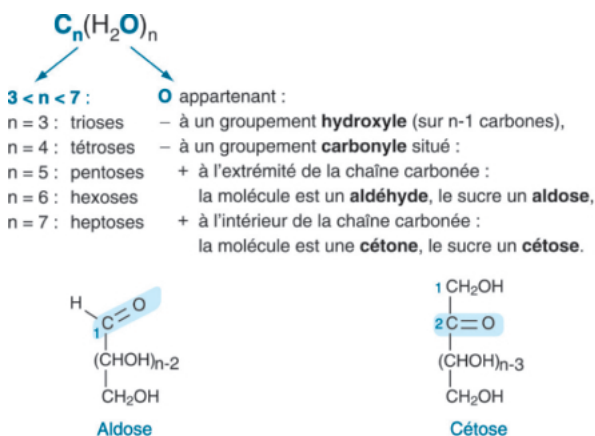
- les **monosaccharides** (ou oses simples), formés d'une seule unité (p. ex. le glucose) ;
- les **disaccharides** (ou diosides), formés de 2 unités : p. ex. le saccharose, fait de glucose et de fructose ;
- les **oligosaccharides** (ou oligosides) :
 - à courtes chaînes de 3 à plusieurs unités,
 - de structure non répétitive et complexe,
 - le plus souvent liés de façon covalente à des molécules non glucidiques (glycoconjugués) : **glycoprotéines** (la fraction protéique est prédominante) et **glycolipides**,

- les **polysaccharides** (ou polysides) :
 - à longues chaînes de très nombreuses unités,
 - de structure répétitive et simple, linéaires (p. ex. la cellulose) ou ramifiés (p. ex. le glycogène),
- les **protéoglycanes** :
 - à longues chaînes polysaccharidiques (glycosaminoglycanes),
 - liées, sauf exception, de façon covalente à des protéines (la fraction glucidique est prédominante),
- les **peptidoglycanes** :
 - à longues chaînes polysaccharidiques,
 - liées entre elles par de courts peptides.

LES MONOSACCHARIDES

Classification

Les **monosaccharides** sont classés selon le nombre de leurs atomes de carbone et la nature du groupement carbonyle.



Ainsi un aldohexose a :

- 6 atomes de carbone,
- 5 groupements hydroxyles
- et 1 groupement carbonyle aldéhydique.

Ainsi un cétopentose a :

- 5 atomes de carbone,
- 4 groupements hydroxyles
- et 1 groupement carbonyle cétonique.

- Les atomes de carbone sont numérotés d'une extrémité à l'autre de la chaîne dans le sens qui donne le nombre le plus faible à l'atome de carbone dont le degré d'oxydation est le plus élevé, c'est-à-dire à l'atome de carbone du groupement carbonyle.
- Les monosaccharides les plus simples sont les trioses (n = 3), glycaldéhyde et dihydroxyacétone qui sont des isomères de fonction.

Les séries D et L

Le **C-2** de l'aldotriose, le **glycaldéhyde**, est un **atome de carbone substitué asymétriquement** (ou, dit plus rapidement, un carbone asymétrique), car il est lié à 4 atomes ou groupements d'atomes différents : —H, —OH, —CHO et —CH₂OH.

- Il existe donc **2 stéréoisomères de configuration**, le **D-glycaldéhyde** et le **L-glycaldéhyde**, selon que le groupement hydroxyle est à droite ou à gauche de la chaîne carbonée, molécules qui sont images en miroir l'une de l'autre, comme le sont les deux mains : cet atome de carbone est un **centre chiral** et les 2 stéréoisomères sont dits **énantiomères**.

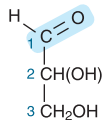
• Deux énantiomères ont mêmes propriétés physiques et chimiques mais diffèrent par leur **activité optique**, c'est-à-dire par leur action sur la lumière polarisée :

- l'un dévie le plan de polarisation à droite : il est dextrogyre, noté (+),
- l'autre le dévie à gauche : il est lévogyre, noté (-).

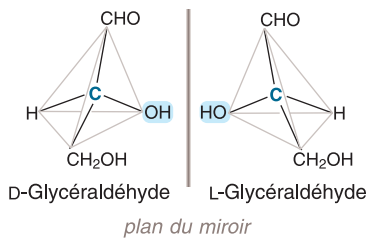
Le mélange en quantités égales de deux énantiomères, dit racémique, n'a pas d'activité optique, l'activité de l'un annulant celle de l'autre.

• On représente ces 2 énantiomères de la manière suivante, selon la **projection de Fischer** :

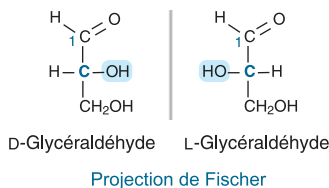
- le groupement le plus oxydé est placé en haut ;
- les atomes unis à l'atome de carbone asymétrique par des liaisons horizontales sont en avant de la page ;
- ceux qui sont unis par des liaisons verticales sont en arrière.



Glycéraldéhyde



Les 4 substituants sont aux sommets du tétraèdre centré sur l'atome de carbone.



En haut, C le plus oxydé.
Pour un ose quelconque, D et L ne préjugent pas du sens de déviation du plan de polarisation de la lumière (+) ou (-). Par convention, le (+)-glycéraldéhyde a été désigné par D.

• À partir du glycéraldéhyde (D ou L), on peut augmenter le nombre d'atomes de carbone de la chaîne, en l'allongeant par son extrémité C-1 : on passe du triose au tétrorse, puis au pentose et enfin à l'hexose.

• La présence d'un nouvel atome de carbone asymétrique crée une isomérisation de position du groupement hydroxyle qui peut être projeté d'un côté ou de l'autre de la chaîne carbonée.

• La **filiation des aldoses de la série D** comprend 2 tétrorses à la première génération, 4 pentoses à la deuxième et 8 hexoses à la troisième.

• Le D-érythrose est un aldotérose intermédiaire de la voie des pentoses phosphate et de la photosynthèse. Le D-ribose est l'aldopentose des ribonucléotides, de l'ARN et de coenzymes (NAD, NADP, FAD).

Le D-galactose, le D-mannose et le D-glucose sont les aldohexoses les plus communs.

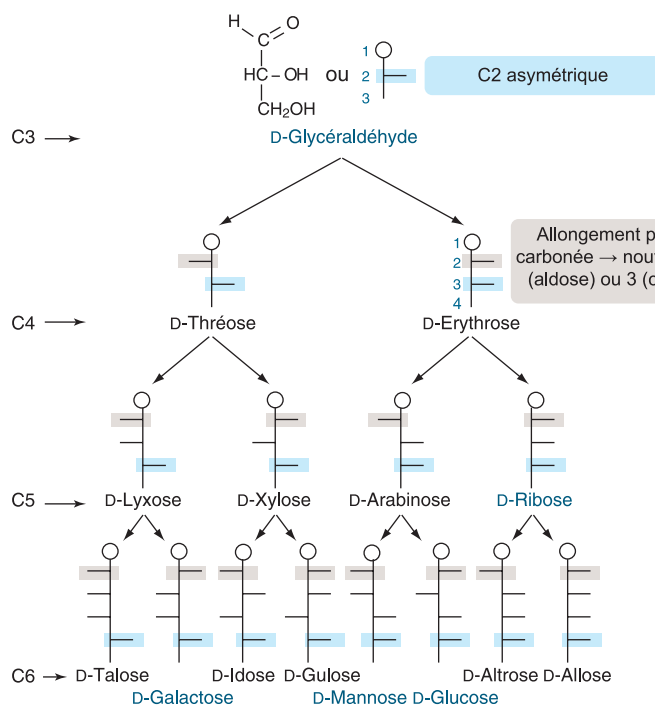
• « Glucose » est né en 1838 du grec *glukus* « doux » et *gleukos* « vin doux », et du français Eugène Péligot. De « glucose », on a gardé « -ose » qui termine le nom de la plupart des glucides. Le chimiste – et néologiste à ses heures et quelquefois plus tard – Eugène Péligot se souvenait sans doute de ces « goûteurs d'urine » des XVII^e et XVIII^e siècles qui, de la langue et du palais, recherchaient une glucosurie – qui taisait encore son nom – chez les personnes souffrant de diabète sucré. Peut-être, las des tâte-pisse, se rinçaient-ils le gosier d'une rasade de *gleukos* !

• Deux oses qui ne diffèrent que par la configuration d'un seul carbone asymétrique sont dits **épimères**. La transformation d'un épimère en un autre est appelée **épimérisation**.

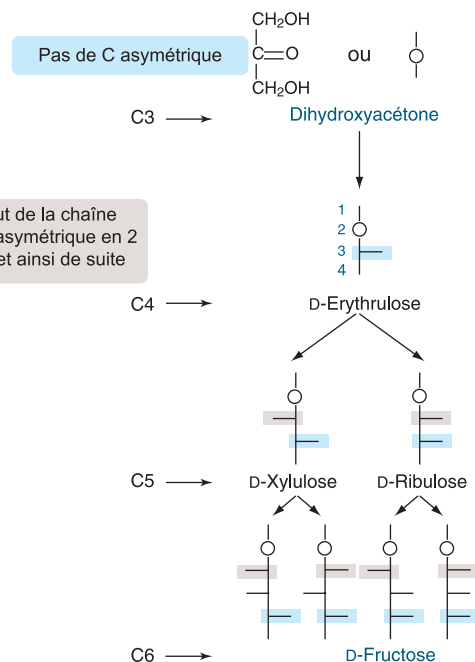
• Tous les aldoses de la série D ont un avant-dernier atome de carbone de même configuration spatiale que le C-2 du D-glycéraldéhyde.

• L'appartenance d'un ose à la série D (ou L) ne préjuge pas de son pouvoir rotatoire qui peut être (+) ou (-). Ainsi le D-glucose est dextrogyre (synonyme anglicisant : « dextrose ») et le D-fructose (un cétohexose) lévogyre (« lévulose »).

Le D-glycéraldéhyde fut ainsi nommé parce qu'il est dextrogyre.



2 oses ne différant que par la configuration d'un seul carbone asymétrique (comme Glu et Gal) sont des **épimères**.



(Ne sont nommés ici que les cétooses d'intérêt biologique.)

- La famille du L-glycéraldéhyde compte les mêmes aldoses mais tous sont en configuration L.

De rares sucres et dérivés existent à l'état naturel sous forme L : L-arabinose, L-fucose, L-acide ascorbique (vitamine C des fruits et... antioxydant E 300 des produits alimentaires). Mais la **série naturelle** est la **série D** car le premier ose que la photosynthèse fait apparaître est le D-glycéraldéhyde dont l'élongation par son C-1 laisse à droite l'avant-dernier groupement hydroxyle.

- Le C-2 du cétotriose, la **dihydroxyacétone**, n'est pas asymétrique : cet ose est optiquement inactif. Le D-érythrulose est le seul D-cétotétrade. La **filiation des cétooses de la série D** comprend 2 cétopentoses et 4 cétohexoses.

Ne sont mentionnés ici que les D-xylulose et D-ribulose, cétopentoses intermédiaires de la voie des pentoses phosphate et de la photosynthèse, et, seul cétohexose important, le D-fructose, sucre des fruits, du miel et du sperme (le substrat énergétique des spermatozoïdes est, non le glucose, mais le fructose). Pourrait être ajouté un C7, le D-sédoheptulose, autre intermédiaire de la voie des pentoses phosphate.

La structure cyclique

En solution à pH neutre, moins de 1 pour 1 000 des molécules de monosaccharides ont leur groupement carbonyle libre. En effet, un aldéhyde ou une cétone réagit avec un alcool pour former un hémiacétal. Ici groupements carbonyle et alcool sont présents dans une même molécule flexible, séparés par 2 ou 3 atomes de carbone : ils peuvent réagir pour former un **hémiacétal interne** qui confère à la molécule une **structure cyclique**. L'aldéhyde en C-1 du glucose réagit avec le groupement hydroxyle en C-5 (3 atomes de carbone les séparent) pour former le noyau **pyranose** (en raison de sa similitude avec le pyrane).

Le groupement carbonyle en C-2 du fructose réagit avec le groupement hydroxyle en C-5 (2 atomes de carbone les séparent) pour former le noyau **furanose** (en raison de sa similitude avec le furane).

- Les formules structurales du D-glucopyranose et du D-fructofuranose ci-dessus sont des **projections d'Haworth** :

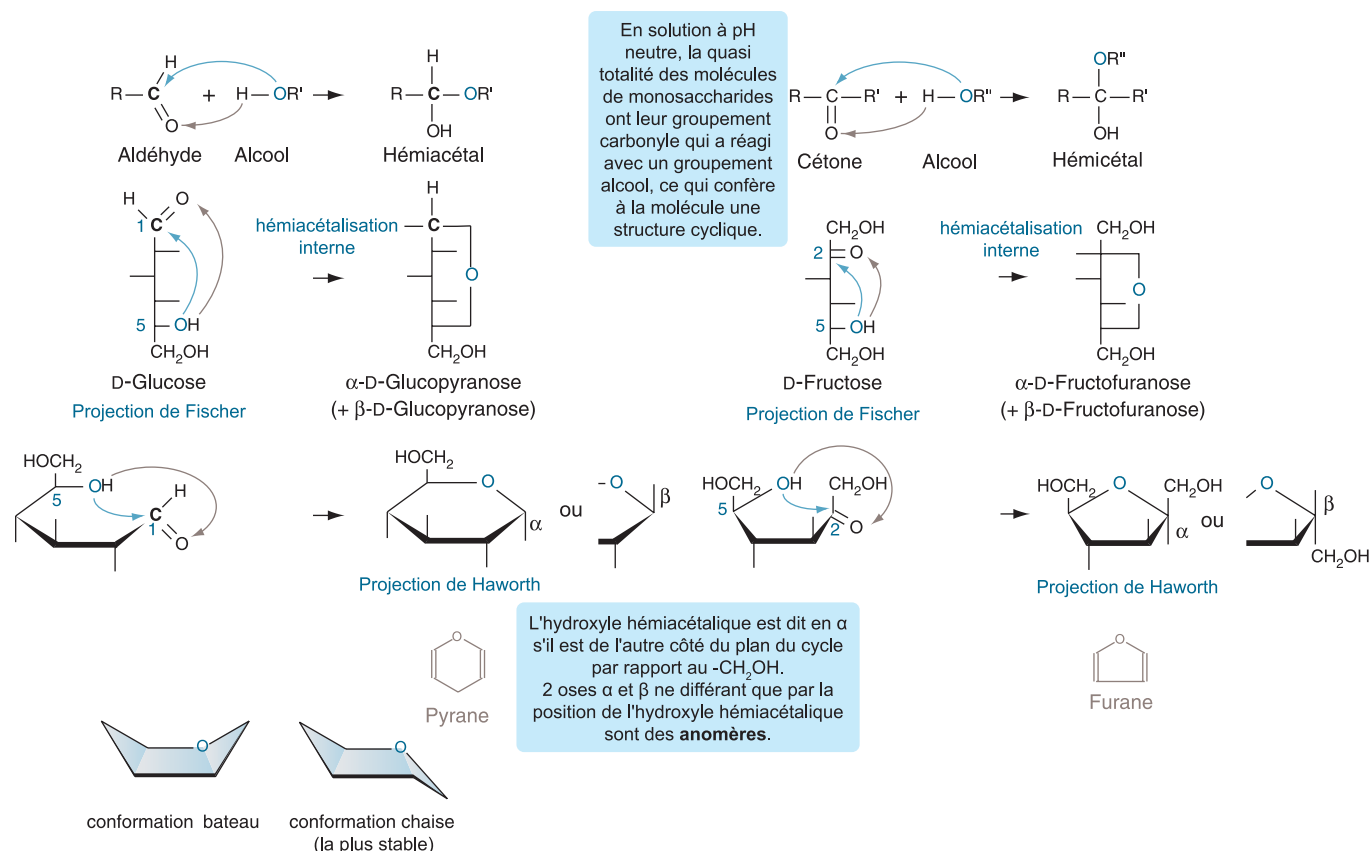
- les atomes de carbone du noyau sont implicites ;
- le plan du noyau est perpendiculaire à celui de la feuille de papier ;
- les liaisons en avant du noyau sont symbolisées par une ligne grasse ;
- les groupements hydroxyles qui sont à droite dans la représentation linéaire de Fischer apparaissent au-dessous du plan, ceux qui sont à gauche de la chaîne au-dessus du plan ;
- seuls sont explicites l'atome d'oxygène du pont oxydique et le groupement $\text{—CH}_2\text{OH}$ extracyclique.

Des aldoses peuvent être sous forme furanose : p. ex. le D-ribose en tant que constituant de molécules biologiques.

- La création du pont oxydique fait apparaître un nouveau centre d'asymétrie : le groupement hydroxyle hémiacétalique (pseudo-aldéhydique en C-1 des aldoses et pseudo-cétonique en C-2 des cétooses) peut être situé soit au-dessous du plan du noyau, soit au-dessus. Cette nouvelle stéréoisomérie est appelée **anoméris**. Les 2 anomères sont distingués respectivement par les lettres α et β (dans la série D).

Quelle que soit la série D ou L, la forme est α si le groupement —OH anomérique et le groupement $\text{—CH}_2\text{OH}$ distal sont de part et d'autre du cycle (en trans) et β s'ils sont du même côté (en cis).

La transformation d'un anomère en l'autre (le cycle s'ouvre par hydratation, le groupement —OH bascule par rotation du C-1 autour de la liaison C-1—C-2, puis le cycle se referme par déshydratation) s'accompagne d'une variation de l'activité optique (**mutarotation**).



En solution, le glucose est un mélange d'1/3 d' α -D-glucopyranose et de 2/3 de β -D-glucopyranose. La mutarotase accélère la mutarotation.

● Le cycle hexagonal du noyau pyranose n'est pas plan. En raison des angles de valence de l'atome de carbone, 2 conformations sont possibles, **bateau** et **chaise** (la plus stable) :

Cette isomérisation de conformation est le 3^e type d'isomérisation, au côté des isomérisations de constitution (p. ex. glucose/fructose) et de configuration (p. ex. α -D-glucopyranose/ β -D-glucopyranose).

Abrégeons...

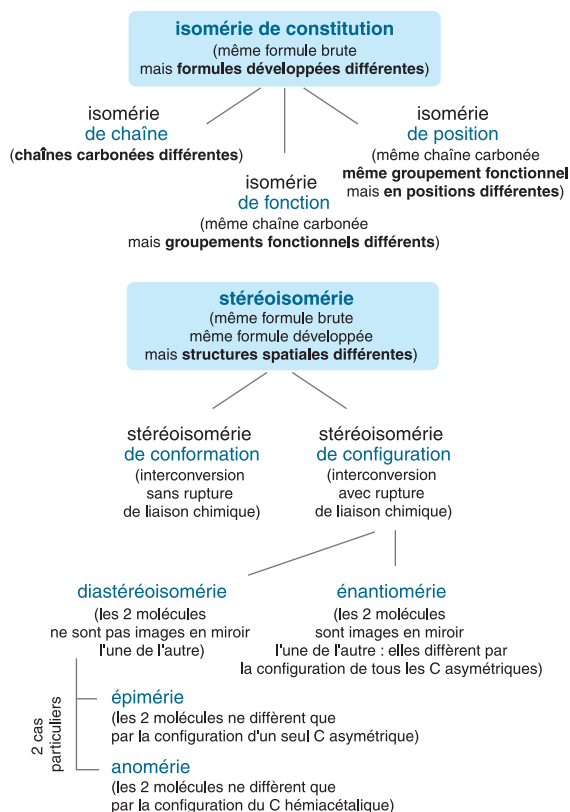
Des abréviations des oses et dérivés d'oses (les 3 premières lettres, sauf pour le glucose [Glc], la place étant prise par l'acide glutamique [Glu]) facilitent l'écriture symbolique des glucides :

Xylose	Xyl	Acide aldonique	A
Galactose	Gal	Acide uronique	UA
Glucose	Glc	Amine	N
Mannose	Man	Acétylamine	NAc
Fructose	Fru	Acide muramique	Mur
Idose	Ido	Acide neuraminique	Neu
Fucose	Fuc	Acides sialiques	Sia

Exemples :

galactosamine	GalN
acide galacturonique	GalUA
N-acétylglucosamine	GlcNAc
N-acétylgalactosamine	GalNAc
acide N-acétylmuramique	MurNAc

Pour ceux qui se mélangent les crayons, les pédales, voire les pinceaux dans cette Histoire d'O... ses et son kama-sutra d'isomérisation, j'ose (encore un !) un petit rappel :



Et pour ceux qui jonglent avec les chiffres :

- Un aldose a n-2 carbones asymétriques : il possède donc 2^{n-2} diastéréoisomères, soit pour un hexose : $2^4 = 16$, dont 8 épimères de la série D et 8 de la série L.
- Un cétose a n-3 carbones asymétriques, il possède donc 2^{n-3} diastéréoisomères, soit pour un hexose : $2^3 = 8$, dont 4 épimères de la série D et 4 de la série L.
- L'existence de l'anomérisation double le nombre des isomères des sucres : ainsi il y a 32 possibilités d'aldohexoses (2 énantiomères x 8 épimères x 2 anomères) et 16 possibilités de cétohexoses (2 énantiomères x 4 épimères x 2 anomères).
- Au total, il existe 48 stéréoisomères d'hexoses.

Les principales réactions des monosaccharides

Les principales réactions des monosaccharides sont dues à la présence du (ou des) :

Groupe hydroxyle hémiacétalique

● Glycosylation (1)

- Si le groupement hydroxyle hémiacétalique réagit avec un alcool, il se forme un **O-glycoside** par départ d'une molécule d'eau (liaison **acétal** puisque le groupement carbonyle de départ, déjà engagé dans un hémiacétal, participe à une deuxième hémiacétalisation), p. ex. dans les di-, oligo- et polysaccharides.
- S'il réagit avec une amine, il se forme un **N-glycoside**, p. ex. dans les nucléotides.

L'ose ainsi engagé perd son caractère réducteur. Les liaisons glycosidiques peuvent avoir une configuration α ou β .

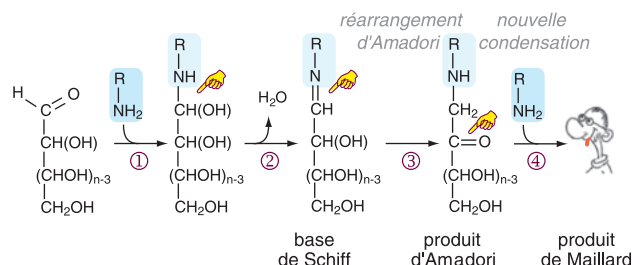
Quand l'—OH ou le —NH₂ appartient à une molécule non glucidique (**aglycone**, souvent cyclique ou hétérocyclique), on obtient un **hétéroside**. Très répandus chez les Végétaux, ces hétérosides vont de la digitaline cardiotonique aux anthocyanes qui colorent fleurs, fruits et... bonbons (E 163 des produits alimentaires), en passant par la vanilline qui tient son nom de la vanille et donne son goût à la gousse de cette orchidée.

● **Réduction** de l'atome de carbone anomérique produisant un alcool (**polyol**) (2), p. ex. le glycérol, le glucitol (ou sorbitol).

Le **glycérol**, produit de la réduction des 2 trioses (glycaldéhyde et dihydroxyacétone), est l'accepteur des acides gras dans les triglycérides et les glycérophospholipides, le laxatif des suppositoires à la glycérine et l'antigel pour radiateurs d'automobiles. Très sucré et peu métabolisé, le **sorbitol** est utilisé comme édulcorant (sorbitol, mais aussi mannitol et xylitol donnent leur goût sucré aux bonbons sans sucre). Mais les hexosites sont dangereux : le même sorbitol, s'accumulant dans le cristallin, est responsable de la cataracte diabétique, le galactitol l'est de la cataracte précoce de la galactosémie congénitale du nouveau-né.

● Exceptionnellement, ce groupement hydroxyle peut être estérifié par l'acide phosphorique, p. ex. le **glucose-1-phosphate**.

● La présence du groupement carbonyle et du groupement hydroxyle adjacent permet la **réaction de Maillard** entre ose et acide aminé :



- condensation du groupement carbonyle de l'ose avec le groupement aminé d'un acide aminé ou le groupement aminé latéral d'un acide aminé basique (en particulier la lysine) de peptides ou de protéines ;
- élimination d'une molécule d'eau créant une imine intermédiaire : il se forme une **base de Schiff** (aldimine) ;
- réarrangement d'Amadori faisant apparaître un nouveau groupement carbonyle (cétimine) : il se forme un **produit d'Amadori** ;
- nouvelle condensation avec un autre peptide ou une autre protéine, et ainsi de suite : il se forme un **produit de Maillard**, ou produit de glycation avancé (**AGE**, c'est-à-dire *Advanced Glycation End Product*, des Anglo-Saxons), comportant des hétérocycles azotés.

- La glycation ne doit pas être confondue avec la *N*-glycosylation des protéines qui est enzymatique et qui est localisée dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.
- C'est sur les étapes 1 et 2 que repose le mécanisme de fonctionnement du coenzyme phosphate de pyridoxal.
- C'est par les étapes 1, 2 et 3 qu'a lieu la **glycation** des protéines, réaction de déshydratation spontanée entre le groupement hydroxyle hémiacétalique du glucose et le groupement aminé (de l'acide aminé N-terminal ou d'un acide aminé dibasique) d'une protéine. Ainsi, l'**hémoglobine glyquée** ou HbA1c (un produit d'Amadori) est un excellent marqueur de suivi de la glycémie chez le diabétique insulino-dépendant : un taux augmenté témoigne de la fréquence des épisodes hyperglycémiques. Par ailleurs et par malheur, la glycation des protéines induite par l'hyperglycémie

peut se poursuivre par l'étape 4 et atteindre toutes les protéines circulantes et tissulaires avec des conséquences physiopathologiques variables selon la fonction et la demi-vie de la protéine modifiée : ces **produits de Maillard** sont l'un des facteurs majeurs de la **pathogénie des complications chroniques du diabète sucré**.

• Mais la réaction de Maillard est aussi **LA réaction chimique de la gastronomie** : ses produits donnent aux préparations culinaires couleurs, goûts et arômes... Une réaction de Maillard bien initiée, une base de Schiff pertinente, un réarrangement d'Amadori de derrière les fagots, des hétérocycles azotés goûteux sont le secret du canard à l'orange. Malheureusement, la lysine, acide aminé indispensable, devient inassimilable...

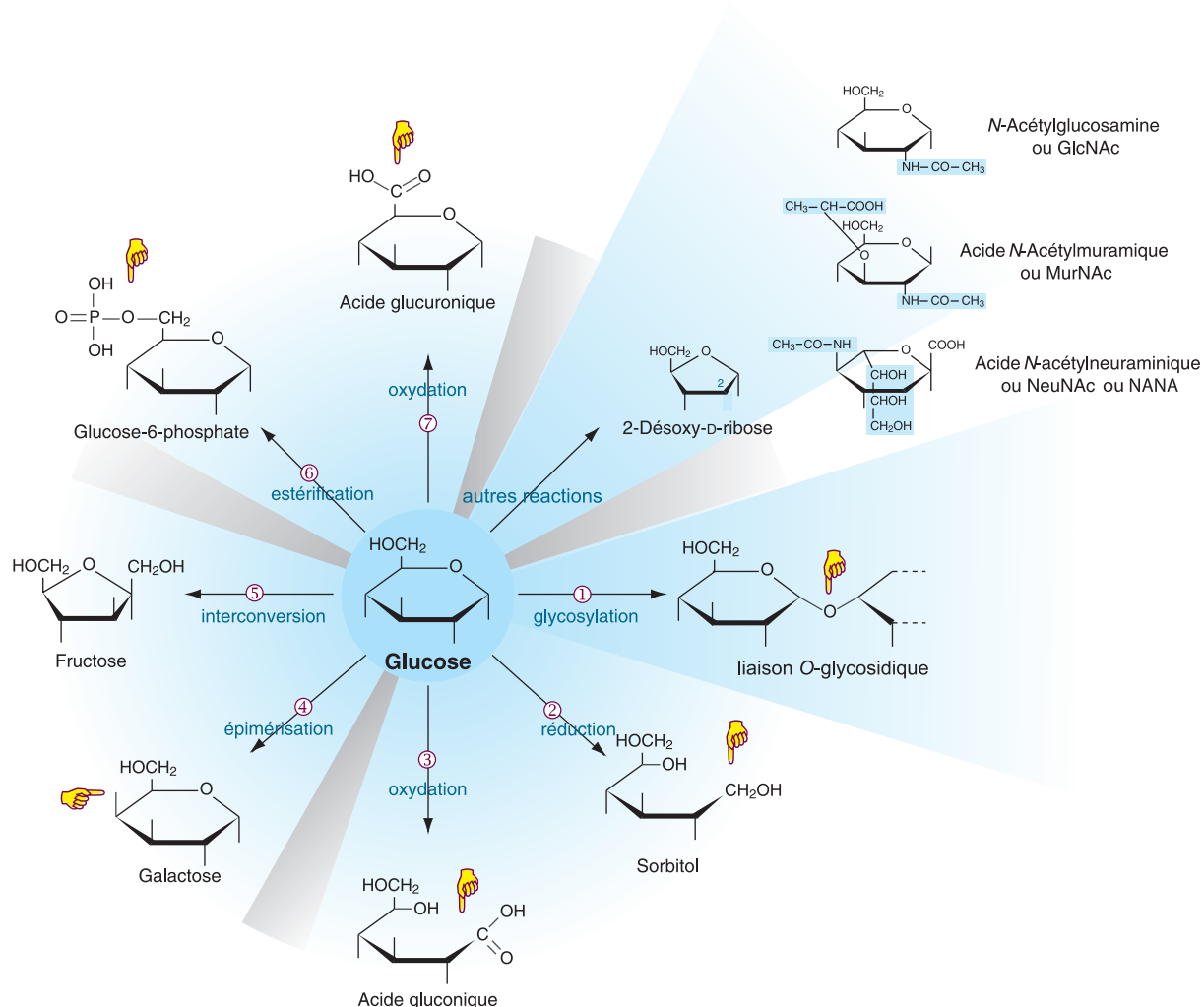
Isoméries

- Épimérisation (3)** : aldose → aldose (p. ex. Galactose → Glucose) ;
- Interconversion (4)** : aldose → cétose, (p. ex. Glucose → Fructose).

Groupe hydroxyle alcoolique

- Estérification (5)** du groupement hydroxyle porté par le dernier atome de carbone (C-5 des pentoses, C-6 des hexoses) avec un acide. Ce sont surtout les esters phosphoriques qui sont importants : esters monophosphate (p. ex. le glucose-6-phosphate) ou di- ou triphosphates (p. ex. l'ATP).

Un même ose, sous forme furanose, peut être phosphorylé 2 fois, sur le premier (porteur du groupement hydroxyle hémiacétalique) et sur le dernier atome de carbone (p. ex. le fructose-1,6-bisphosphate ou le 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate).



Un texte complet, précis et clair, et de très nombreuses figures permettent une compréhension et une mémorisation rapide des connaissances de Biochimie.

Cet ouvrage didactique et pédagogique propose une vision explicative, synthétique et vivante de la Biochimie, indispensable à la réussite de l'étudiant.

Dans cette nouvelle édition, l'auteur a revu et complété le contenu de l'ouvrage et a enrichi le graphisme, mariant texte et figures pour le plus grand profit du lecteur.

Sommaire

Biochimie structurale – La réaction biochimique – Biochimie métabolique
– Biologie moléculaire – Biochimie des communications cellulaires

Christian Moussard

Maître de Conférences à l'UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques
à l'Université de Franche-Comté et Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier
Régional Universitaire de Besançon

Public

- Étudiants en Licence (Sciences de la Vie)
- Élèves de classes préparatoires BCPST
- Candidats aux concours de l'enseignement (CAPES, Agrégation)
- Étudiants du Premier Cycle des Études de Médecine, Pharmacie, Odontologie et Maïeutique

ISBN : 978-2-8073-2215-8



9 782807 322158

deboeck
SUPÉRIEUR

www.deboecksuperieur.com