

FLUORESCENCES

Biochimie

Bioch

Xavier Coumoul

Caroline Chauvet

Étienne Blanc

2^e édition

DUNOD

Conception graphique de la couverture : Hokus Pokus Créations
Création graphique de la maquette intérieure : Marse

© Dunod, 2019, 2022

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com

ISBN 978-2-10-084942-0

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Table des matières

Avant-propos	VI
Les selfies des auteurs	VII
Mode d'emploi	VIII

CHAPITRE

1

LES ACIDES NUCLÉIQUES	2
1 Les acides nucléiques : des polymères de nucléotides	4
1.1 Nucléosides et nucléotides	4
1.2 Structure générale des acides nucléiques	6
2 L'architecture des génomes procaryotes et eucaryotes	11
2.1 Le nucléoïde bactérien	11
2.2 La chromatine eucaryote – organisation du génome nucléaire	11
3 La réplication	13
3.1 Mécanismes moléculaires	13
3.2 La réplication procaryote	15
3.3 La réplication eucaryote	16
3.4 La réplication virale	16
3.5 Mécanismes de réparation	17
Ce qu'il faut retenir	18
Exercices	20

CHAPITRE

2

LES PROTÉINES	22
1 Les acides aminés	24
1.1 Structure et classification des acides aminés	24
1.2 Propriétés ioniques des acides aminés : caractère amphotère	31
1.3 Réactivités chimiques des acides aminés	33
2 Les protéines : des polymères d'acides aminés	35
2.1 Liaison peptidique et structure primaire des protéines	35
2.2 La structure secondaire des protéines	37
2.3 La structure tertiaire des protéines	41
2.4 La structure quaternaire des protéines	43
Ce qu'il faut retenir	45
Exercices	46

CHAPITRE

3

LES GLUCIDES	48
1 Les oses	50
1.1 Caractéristiques physico-chimiques	50
1.2 Représentation et nomenclature	55
1.3 Les oses simples	58
1.4 Les oses particuliers de série L	59
1.5 Les dérivés d'oses	60
1.6 Réactivité chimique des oses	62
2 La liaison osidique	64
2.1 Formation des différentes liaisons osidiques	64
2.2 Hydrolyse de la liaison osidique	65

3	Les osides	66
3.1	Nomenclature des osides	66
3.2	Les diholosides	68
3.3	Les oligosides	70
3.4	Les polysaccharides	70
3.5	Les hétérosides	74
	Ce qu'il faut retenir	77
	Exercices	78

CHAPITRE

4

	LES LIPIDES	80
1	Classifications des lipides	82
1.1	Classification en fonction de la solubilité	82
1.2	Classification structurale	83
1.3	Classification fonctionnelle	85
2	Les acides gras	85
2.1	Caractéristiques générales des acides gras	85
2.2	Les acides gras saturés	88
2.3	Les acides gras insaturés	89
2.4	Sources des acides gras retrouvés dans l'organisme humain	91
3	Les lipides simples	92
3.1	Les cérides	92
3.2	Les stérides	93
3.3	Les glycérides	94
4	Les lipides complexes	96
4.1	Acides phosphatidiques et glycérophospholipides	96
4.2	Céramides et sphingolipides	98
5	Composés à caractère lipidique	101
5.1	Les eicosanoïdes	101
5.2	Les isoprénoïdes	102
	Ce qu'il faut retenir	106
	Exercices	107

CHAPITRE

5

	DE L'ADN À LA PROTÉINE	110
1	La transcription	112
1.1	Mécanismes généraux	112
1.2	La transcription procaryote	113
1.3	La transcription eucaryote	114
2	La traduction	120
2.1	Le ribosome	120
2.2	Le code génétique	122
2.3	Mécanisme	123
2.4	Cas des protéines glycosylées, sécrétées ou membranaires	126
2.5	Les modifications post-traductionnelles	128
3	La dégradation des protéines	129
	Ce qu'il faut retenir	131
	Exercices	132

ENZYMOLOGIE	134
1 Les bases de la thermodynamique	136
1.1 Le système biologique	136
1.2 L'énergie libre de Gibbs	137
1.3 Sens d'une réaction	137
1.4 La liaison riche en énergie	138
2 Caractéristiques générales des enzymes	139
2.1 État de transition, site actif et catalyse	140
2.2 Classification et nomenclature des enzymes	143
2.3 Régulation de l'activité catalytique des enzymes	144
3 La cinétique enzymatique	152
3.1 La cinétique michaelienne	152
3.2 Inhibiteurs réversibles des enzymes michaeliennes	157
3.3 La cinétique allostérique	160
Ce qu'il faut retenir	164
Exercices	165

INTRODUCTION AU MÉTABOLISME	168
1 Voies métaboliques et régulation	170
1.1 Régulation par les substrats et les produits	170
1.2 Les chaînes métaboliques	171
2 Anabolisme et catabolisme	172
2.1 Les voies anaboliques	172
2.2 Les voies cataboliques	174
3 L'exemple de la glycolyse	175
4 La phosphorylation oxydative	178
4.1 La chaîne respiratoire	179
4.2 La synthèse d'ATP	181
Ce qu'il faut retenir	183
Exercices	184
Corrigés	185
Bibliographie	195
Annexes	196
Index	201
Crédits iconographiques	205
Remerciements	206

Avant-propos

La biochimie est la discipline à l'interface de la biologie et de la chimie. Même si le terme « biochimie » est apparu au XIX^e siècle avec la découverte des enzymes par Anselme Payen ou la description de processus comme la fermentation alcoolique (Eduard Buchner), on prête à Carl Neuberg sa définition en 1903 ce qui a permis de placer la biochimie comme une science à part entière. Carl Neuberg est ainsi souvent désigné comme le père de la biochimie moderne. La biochimie est la discipline scientifique qui étudie la composition de la matière vivante ainsi que les réactions chimiques permettant le maintien de la vie. Cette discipline peut être divisée en trois spécialités qui, combinées les unes avec les autres, permettent de mieux comprendre les caractéristiques extraordinaires du vivant :

- 1) la biochimie structurale est consacrée à l'étude des structures chimiques des molécules (acides nucléiques, protéines, glucides, lipides, vitamines, ions...) qui constituent les êtres vivants ainsi que leurs fonctions et interactions ;
- 2) la biochimie génétique (souvent nommée biologie moléculaire) s'intéresse plus particulièrement aux molécules et aux réactions chimiques permettant la transmission et l'expression du message génétique responsable du maintien des caractéristiques des organismes au cours du temps et des générations ;
- 3) la biochimie métabolique, qui inclut la thermodynamique et l'enzymologie, étudie quant à elle les réactions chimiques aboutissant à la synthèse, par les organismes vivants, des molécules qui les constituent ainsi qu'à la production d'énergie nécessaire à la vie.

La biochimie est nécessaire dans plusieurs domaines comme la médecine, la diététique ou l'agronomie, ainsi que l'industrie avec le développement des entreprises de biotechnologies et leurs apports dans de nombreux secteurs.

Ce manuel développe les concepts fondamentaux de la biochimie à destination des étudiants au début de leur cursus universitaire. Les trois spécialités de la biochimie y sont illustrées tout au long des sept chapitres. Les bases de la biochimie structurale sont illustrées dans les premiers chapitres portant sur les acides nucléiques (chapitre 1), les protéines (chapitre 2), les glucides (chapitre 3) et les lipides (chapitre 4). Le chapitre 5 décrit, quant à lui, les bases de la biologie moléculaire. Enfin, les deux derniers chapitres se focalisent sur la biochimie métabolique : le chapitre 6 apporte les grands concepts de thermodynamique et d'enzymologie et le chapitre 7 introduit les grands concepts du métabolisme et de sa régulation.

Ce livre est conçu de manière à vous guider au mieux dans vos apprentissages (illustrations en couleurs, définitions, focus illustrant des exemples concrets, QCM et exercices variés avec leurs corrections détaillées).

Cette nouvelle édition de l'ouvrage est enrichie en focus, figures et exercices. Elle comporte également quelques précisions supplémentaires, notamment sur les agrégats lipidiques et les coenzymes.

Passionnés par l'enseignement et la biochimie, nous espérons, avec ce livre, vous transmettre notre passion et vous aider à acquérir des bases solides dans le domaine de la biochimie qui vous permettront de réussir votre cursus universitaire.

Les selfies des auteurs

Xavier Coumoul



Je suis professeur de toxicologie et de biochimie à Université Paris Cité (anciennement université Paris Descartes). Je dirige une équipe de recherche (METATOX, INSERM UMR-S 1124, T3S) qui s'intéresse à l'effet des perturbateurs endocriniens sur le métabolisme (notamment glucidique et lipidique), les phénomènes inhérents à la cancérogenèse impliquant des modifications des molécules d'ADN, d'ARN et des protéines. J'enseigne à la fois en Licence et en Master, le métabolisme énergétique, la signalisation cellulaire et la toxicologie sous un angle biochimique. Je suis par ailleurs responsable de la mention toxicologie - écotoxicologie à Université Paris Cité.

Caroline Chauvet



Je suis docteur en biologie moléculaire et cellulaire et maître de conférences en biochimie et biologie moléculaire à Université Paris Cité (UFR des Sciences Fondamentales et Biomédicales). Responsable de la première année de la Licence Sciences Biomédicales, je participe notamment à l'enseignement des cours magistraux, des travaux dirigés et des travaux pratiques de biochimie aux étudiants de cette Licence ainsi qu'à ceux de la Licence Sciences et Technologies de l'Institut Villebon-Georges Charpak. J'enseigne aussi la biologie et la toxicologie en Master. J'exerce mes activités de recherche au sein de l'unité INSERM UMR-S 1124 (T3S). Dans ce cadre, je m'intéresse à l'impact de polluants environnementaux sur la santé.

Étienne Blanc



Je suis maître de conférences, habilité à diriger les recherches, en biochimie/biologie moléculaire à l'UFR des Sciences Fondamentales et Biomédicales à Université Paris Cité. Ingénieur chimiste de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier et docteur en biologie, j'enseigne principalement la biochimie moléculaire et métabolique en Licence Sciences Biomédicales. Je suis aussi impliqué dans la Licence de l'Institut Villebon-Georges Charpak qui s'appuie sur une pédagogie active basée sur l'expérimentation dans l'esprit du programme « main à la pâte ». Au sein de l'unité INSERM UMRS 1124 (T3S), je m'intéresse à l'impact des polluants environnementaux sur les pathologies métaboliques au niveau hépatique.

Mode d'emploi

Ouverture de chapitre

- QCM pour se tester sur les prérequis de Terminale.
- Un exemple concret pour introduire le sujet du chapitre.
- Ce que l'on maîtrisera à la fin du chapitre.

CHAPITRE 2

Les protéines

Pour bien démarrer

1. Les protéines sont des polymères :
 - d'acides gras ;
 - d'acides aminés ;
 - d'acides nucléotides ;
2. La fonction d'une protéine :
 - dépend principalement de sa structure dans l'espace ;
 - dépend principalement de sa charge ;
3. Dans les acides aminés, la fonction acide est :
 - une fonction acide carboxylique ;
 - une fonction acide sulfurique ;
 - une fonction acide phosphorique ;
4. Les acides aminés :
 - possèdent tous une charge nette à pH 7 ;
 - sont tous chargés négativement à pH 7 ;
 - peuvent être chargés ou non chargés à pH 7 ;
5. Après l'eau, les protéines représentent le constituant majeur :
 - du liquide ;
 - du sang ;
 - de la viande ;
6. L'insuline, une hormone qui permet de diminuer la glycémie (concentration du sucre dans le sang) est :
 - de nature protéique ;
 - de nature lipidique ;
 - de nature glucidique ;

Objectifs de ce chapitre

- À partir de leur structure chimique, savoir déduire les principales propriétés des chaînes latérales des acides α-amino.
- Savoir calculer le pI (point isoélectrique) d'un acide aminé.
- Être capable de représenter les états d'ionisation des fonctions ionisables des acides α-amino en fonction du pH.
- Connaître les différents niveaux de structure des protéines (primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire).
- Connaître les caractéristiques des principaux éléments de structure secondaire (hélices, feuillets, boucles, coudes).

La méduse *Aurelia aurita* a la particularité d'être bioluminescente. Cette bioluminescence est produite par la protéine *fluorescein-like* (ou *fluorescein-like* ou *fluorescein-like*) formée d'une chaîne de 238 acides aminés dont trois, une sérine, une tyrosine et une glycine, forment une structure particulière responsable de la bioluminescence verte.

Le cours

- Le **cours** est illustré par des figures et de nombreux exemples.
- Les **focus** développent un sujet de recherche, une application, un thème d'actualité.
- Des repères historiques.

CHAPITRE 2 | Les protéines

1. Les protéines

Les protéines sont des polymères de α -acides aminés. Ces deux plans sont modélisés : la chaîne polypeptidique peut tourner de part et d'autre de C α . L'angle de rotation de la liaison N-C α dans le plan polypeptidique est l'angle ϕ (phi) et l'angle de rotation de la liaison C α -C β dans le plan polypeptidique est l'angle ψ (psi). Ces deux angles définissent la conformation locale de la chaîne polypeptidique au niveau du résidu considéré (figure 2.12). Les associations entre les angles ϕ et ψ se voient représentées sur le diagramme de Ramachandran (Figure 2.12).

2. Les protéines : des polymères d'acides aminés

Hélices et autres structures secondaires

Les hélices sont des arrangements réguliers de segments de chaînes polypeptidiques. La principale hélice rencontrée dans les protéines est l'hélice α (ou hélice α_H) droite (Figure 2.13). Elle contient 3,6 résidus d'acide aminé par tour et a un diamètre de 0,58 nm (pas de l'hélice = 0,58 nm) à charge zéro. 13 atomes forment un cycle fermé par une liaison hydrogène latérale (liaison latérale) du groupe CO du résidu N du résidu $i+4$. Les chaînes latérales des résidus se projettent vers l'extérieur de l'hélice à 90° de l'axe de l'hélice. Les atomes d'azote des groupes CO pointent vers l'intérieur. C'est et les atomes d'hydrogène des groupes NH vers l'extérieur. D'autres hélices existent dans les protéines, comme l'hélice α gauche qui a les mêmes caractéristiques que l'hélice α droite mais des angles ϕ et ψ opposés.

Les hélices forment les collages, protéines fibrillaires structurées autour d'un axe. Les hélices sont des structures secondaires, elles sont des hélices polypeptidiques composées de la répétition du motif -Glycine-X-Y-, où X est le proline et Y la 4-hydroxyproline (proline hydroxylée). Les prolines ont des angles de rotation ϕ et ψ fixes, ce qui rend les hélices rigides. Les hélices sont des structures secondaires, elles sont des hélices polypeptidiques composées de la répétition du motif -Glycine-X-Y-, où X est le proline et Y la 4-hydroxyproline (proline hydroxylée). Les prolines ont des angles de rotation ϕ et ψ fixes, ce qui rend les hélices rigides.

La biologie, point commun entre un chevreuil et une corne de rhinocéros

D'autres protéines fibrillaires existent en plus des collages. Parmi elles, les **fibres** sont des structures secondaires de type hélice polypeptidique et de longueur variable : les **fibres** et les **coudes** (aussi nommés **trous**). Ces éléments permettent le rapprochement d'extrémités de la chaîne polypeptidique. Les coudes contiennent un faible nombre de résidus d'acides aminés (moins de 5) alors que les fibres en contiennent un plus grand nombre (plus de 20). Les deux principaux coudes, le coude γ (formé de 3 résidus) et le coude β (formé de 4 résidus), sont stabilisés par une liaison hydrogène entre le groupe CO du leur premier résidu et le groupe NH du leur dernier résidu. Ils connectent généralement deux brins β antiparallèles.

CHAPITRE 2 | Les protéines

1. Les protéines

2. Les protéines : des polymères d'acides aminés

Boucles et coudes

Les différents périodes de structure secondaire, hélices et feuillets β , sont connectés par des éléments de structure secondaire non périodique et de longueur variable : les **boucles** et les **coudes** (aussi nommés **trous**). Ces éléments permettent le rapprochement d'extrémités de la chaîne polypeptidique. Les coudes contiennent un faible nombre de résidus d'acides aminés (moins de 5) alors que les fibres en contiennent un plus grand nombre (plus de 20). Les deux principaux coudes, le coude γ (formé de 3 résidus) et le coude β (formé de 4 résidus), sont stabilisés par une liaison hydrogène entre le groupe CO du leur premier résidu et le groupe NH du leur dernier résidu. Ils connectent généralement deux brins β antiparallèles.

Les protéines fibrillaires sont des structures secondaires de type hélice polypeptidique et de longueur variable : les **fibres** et les **coudes** (aussi nommés **trous**). Ces éléments permettent le rapprochement d'extrémités de la chaîne polypeptidique. Les coudes contiennent un faible nombre de résidus d'acides aminés (moins de 5) alors que les fibres en contiennent un plus grand nombre (plus de 20). Les deux principaux coudes, le coude γ (formé de 3 résidus) et le coude β (formé de 4 résidus), sont stabilisés par une liaison hydrogène entre le groupe CO du leur premier résidu et le groupe NH du leur dernier résidu. Ils connectent généralement deux brins β antiparallèles.

La structure tertiaire des protéines

2.1.1 Interactions impliquées dans le repliement des protéines

Le repliement des chaînes polypeptidiques en structures secondaires stables repose sur des interactions de faible énergie (liaisons non covalentes) :

- Forces de Van der Waals (interactions non spécifiques entre atomes voisins dans la structure de la chaîne longue (distances)).

- Un **résumé** de ce qu'il faut retenir.
- Les **QCM** et **exercices** permettent de vérifier ses connaissances et de s'entraîner aux examens.
- Les **corrigés** sont détaillés à la fin du livre.

Ce qu'il faut retenir

- Les protéines sont des polymères linéaires dont les monomères constitutifs sont les vingt acides α -aminés protéinogènes reliés par des liaisons peptidiques.
- Les vingt acides α -aminés protéinogènes possèdent tous une fonction acide carbonique et une fonction amine, portées par le carbone α , et ne diffèrent les uns des autres que par leur chaîne latérale.

autres que par la nature de leur chaîne latérale (ou radical R), elle aussi portée par le carbone α .

- Il existe quatre niveaux de structure de protéines : primaire, secondaire, tertiaire et, pour les protéines oligomériques seulement, quaternaire.
- ☐ b. Au pH de demi-dissociation de cette molécule ;
 - ☐ c. Au pH auquel cette molécule possède une charge globale nulle.

Exercices

Corrigés p. 28

- 1 Calculer le pI de la méthionine ($pK_1 = 2,28$; $pK_2 = 9,21$).
- 2 Calculer le pI du glutamate ($pK_1 = 2,19$; $pK_2 = 9,67$; $pK_R = 4,25$).
- 3 Calculer le pI de l'arginine ($pK_1 = 2,17$; $pK_2 = 9,04$; $pK_R = 12,48$).
- 4 Associer un nom (une lettre) à une structure (un chiffre)
 - a. aspartate
 - b. glutamate
 - c. asparagine
 - d. arginine



il(sont) juste(s), la(les)-quelle(s) ?

sein d'une protéine

En fin d'ouvrage

- Une **bibliographie**.
- Un **index** pour retrouver rapidement les notions principales.

Bibliographie

[illegible]

Index

[illegible]

Les + en ligne

Retrouvez sur la page dédiée à l'ouvrage sur le site dunod.com :

- Pour les enseignants : une sélection de figures de l'ouvrage pour projection en cours.

Les acides nucléiques

Pour bien démarrer

1. Quelle molécule est le support de l'information génétique chez la plupart des organismes ?
 - ☐ a. L'ADN ;
 - ☐ b. L'ARN ;
 - ☐ c. Les protéines.
2. Quel autre nom est fréquemment attribué à l'ADN dans les médias ?
 - ☐ a. Le transcriptome ;
 - ☐ b. La double hélice ;
 - ☐ c. Les gènes.
3. Que signifie l'acronyme ADN ?
 - ☐ a. Acide désoribonucléique ;
 - ☐ b. Acide désanaribonucléique ;
 - ☐ c. Acide désoxyribonucléique.
4. Quel processus cellulaire se déroule de manière concomitante à la réplication de l'ADN ?
 - ☐ a. La transcription ;
 - ☐ b. La phase S de l'interphase ;
 - ☐ c. La phase M de la mitose.
5. Quelles cellules humaines ne contiennent plus d'ADN ?
 - ☐ a. Les hématies ;
 - ☐ b. Les lymphocytes ;
 - ☐ c. Les neurones.

Réponses page 185

Objectifs de ce chapitre

- Connaître les propriétés des constituants des acides nucléiques notamment des nucléotides, ainsi que de la structure de l'ADN et de l'ARN, et leur diversité.
- Comprendre l'architecture des génomes procaryotes et eucaryotes ainsi que de la chromatine.
- Savoir distinguer les processus de réplication chez les virus, les procaryotes et les eucaryotes ainsi que les mécanismes de réparation.

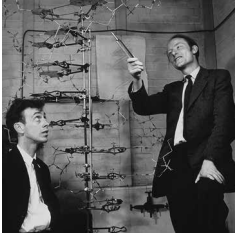
CHAPITRE

1



L'ADN est souvent désigné sur la base de ses caractéristiques ultra-structurales sous le terme de « double hélice ». Cette structure lui confère une résistance à la dégradation. La double hélice se caractérise par deux brins complémentaires. Cette complémentarité est aussi à l'origine des propriétés répliquatives de l'ADN. Elle permet, en effet, une mise en place efficace de sa réplication, essentielle au cours de la division cellulaire.

1 Les acides nucléiques : des polymères de nucléotides



■ **James Watson et Francis Crick** furent les premiers à proposer un modèle en 3D de l'ADN en 1953. Sa structure hélicoïdale explique sa capacité à se répliquer de par la complémentarité de ses brins antisens. Ils utilisèrent pour partie les travaux menés par Maurice Wilkins (également prix Nobel en 1962) et Rosalind Franklin

Les acides nucléiques portent l'information génétique. Ils sont divisés en deux grandes familles : les **acides désoxyribonucléiques** (ou **ADN**, constitués de désoxyribonucléotides) et les **acides ribonucléiques** (ou **ARN**, constitués de ribonucléotides). La prédominance actuelle de l'ADN dans le vivant serait liée à ses propriétés physicochimiques parmi lesquelles une grande stabilité. Ces polymères constitués de monomères ou **nucléotides**, eux-mêmes constitués de **nucléosides**, adoptent des structures 3D particulières, simple ou double brin.

1.1 Nucléosides et nucléotides

Définitions

Les **nucléosides** sont constitués d'une base azotée et d'un pentose (un sucre, voir chapitre 3).

Les **nucléotides** sont des nucléosides portant un, deux ou trois groupes phosphate (nucléoside mono-, di- ou tri-phosphate). Ils jouent un rôle essentiel dans l'assemblage de polymères d'acide nucléique. Le squelette phosphate chargé négativement permet également une interaction avec des protéines de la chromatine comme les histones (chargées positivement).

1.1.1 Les bases azotées

Les acides nucléiques contiennent cinq types de bases azotées réparties en deux grandes catégories : les **purines** et les **pyrimidines** (Figure 1.1) :

- les molécules d'ADN contiennent l'adénine et la guanine (des purines) ainsi que la cytosine et la thymine (des pyrimidines) ;
- les molécules d'ARN contiennent l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile (une pyrimidine).

Les bases azotées, les nucléosides et les nucléotides sont synthétisés par la cellule au cours de processus métaboliques complexes.

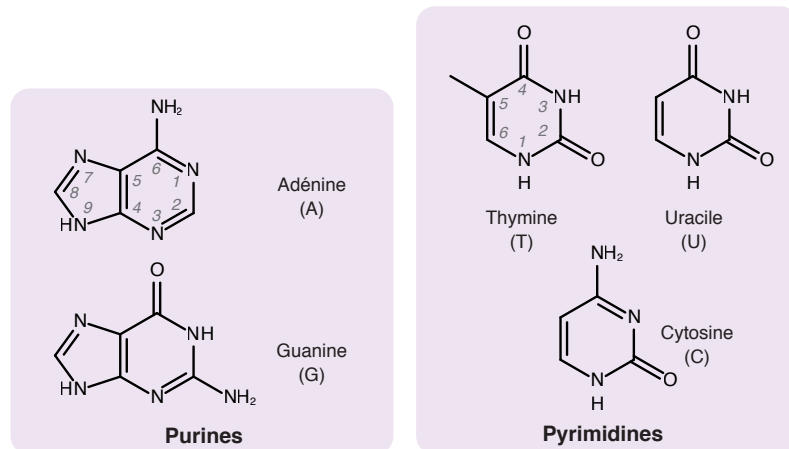


Figure 1.1

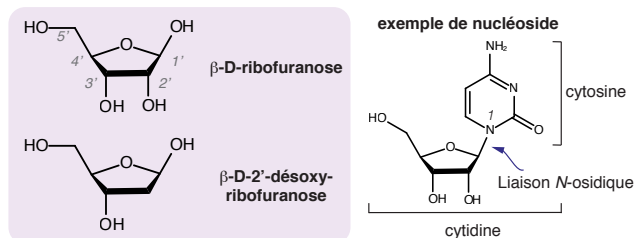
Structure des bases azotées. A, G, C et T pour l'ADN ; A, G, C et U pour les ARN

1.1.2 Structure des nucléosides

Les nucléosides sont constitués d'une base azotée liée de manière covalente *via* une **liaison N-osidique** (voir chapitre 3) entre l'un de ses azotes (N1 pour les pyrimidines et N9 pour les purines) (Figure 1.1) et le carbone 1' d'un pentose. Il s'agit d'un ribose cyclisé pour les ARN et d'un 2'-désoxyribose cyclisé pour les ADN (Figure 1.2).

Figure 1.2

Les structures des deux pentoses retrouvés dans les acides nucléiques (à gauche) et un exemple de nucléoside, la cytidine, association de la cytosine et d'un ribose (à droite)

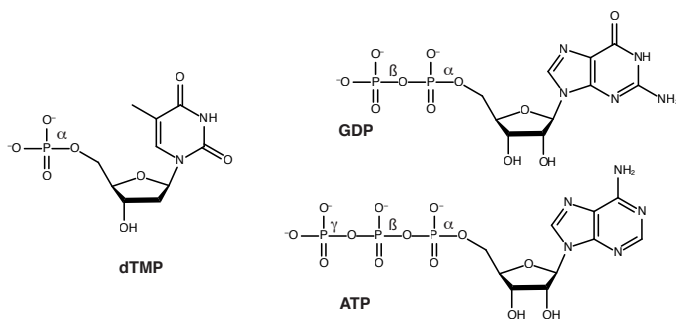


1.1.3 Structure des nucléotides

Les nucléotides sont des nucléosides phosphorylés en position 5' du pentose (Figure 1.3). Trois groupements phosphoryles ($-H_2PO_3$) peuvent être fixés successivement. Le premier, le phosphate α , est lié au (désoxy)ribose par une liaison phosphoester, ce qui donne un (désoxy)nucléoside monophosphate (Tableau 1.1). Les deux suivants, les phosphates β et γ , sont liés au phosphate précédent par une liaison phosphoanhydre (liaison entre deux acides avec départ d'une molécule d'eau) ce qui produit successivement un (désoxy)nucléoside diphosphate et un (désoxy)nucléoside triphosphate (Tableau 1.1).

Figure 1.3

Trois représentations de nucléotides (en fonction du nombre de phosphate)



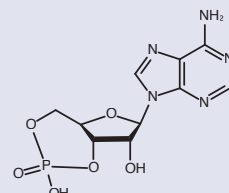
Ces groupements phosphate jouent un rôle essentiel dans le métabolisme :

- l'**ATP** ou adénosine triphosphate (Figure 1.3) est la molécule centrale du métabolisme énergétique. Produite en grande quantité par la glycolyse et la phosphorylation oxydative mitochondriale (voir chapitre 7), son hydrolyse produit de l'énergie utilisée lors d'un très grand nombre de processus cellulaires (transports, traduction...) ;

FOCUS

Un cycle qui change tout

Certains nucléotides peuvent jouer un rôle de signalisation. Ainsi l'ATP est transformé en AMP cyclique (ou AMPc) par les adénylate cyclases. L'AMPc lie la protéine kinase A (un tétramère, donc composé de quatre sous-unités) au niveau de ses deux sous-unités régulatrices ce qui provoque la libération et l'activation de deux sous-unités catalytiques à l'origine d'un grand nombre de cascades de phosphorylation.



- la polymérisation des molécules d'acides nucléiques (au cours de la réplication ou de la transcription) est rendue possible par la rupture des **liaisons phosphoanhydres** des nucléosides triphosphates.

En résumé, le tableau 1.1 présente les correspondances entre base azotée, nucléoside et nucléotide.

Tableau 1.1 Correspondances entre bases azotées, nucléosides et nucléotides

Base azotée	Nucléoside (base azotée + (désoxy)ribose)	Nucléotides = nucléosides 5'-mono-, di- et tri-phosphates
ADN (Acide DésoxyriboNucléique)		
Adénine (A)	Désoxyadénosine	dAMP, dADP, dATP
Guanine (G)	Désoxyguanosine	dGMP, dGDP, dGTP
Cytosine (C)	Désoxycytidine	dCMP, dCDP, dCTP
Thymine (T)	Désoxythymidine	dTMP, dTDP, dTTP
ARN (Acide RiboNucléique)		
Adénine (A)	Adénosine	AMP, ADP, ATP
Guanine (G)	Guanosine	GMP, GDP, GTP
Cytosine (C)	Cytidine	CMP, CDP, CTP
Uracile (U)	Uridine	UMP, UDP, UTP

La thymidine n'existant dans la nature que sous la forme désoxy, on omet très souvent cette précision (thymidine = désoxythymidine).

1.2 Structure générale des acides nucléiques

La structure des acides nucléiques repose sur deux types de liaisons essentielles :

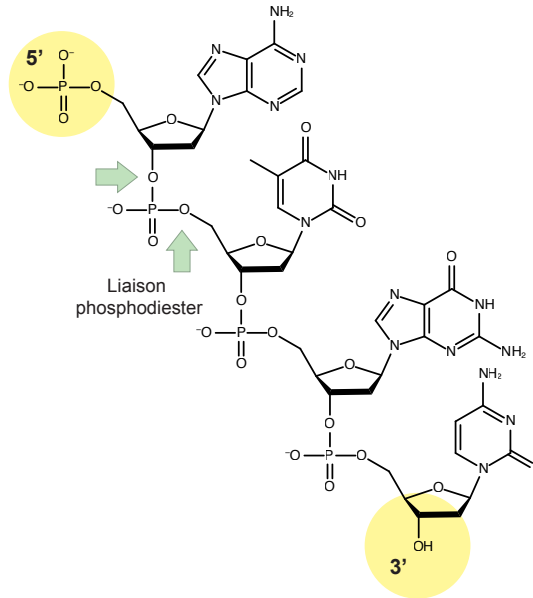
- la **liaison phosphodiester** qui permet la formation des polynucléotides ;
- pour les formes double brin, les **liaisons d'appariement** entre bases azotées des deux brins (liaisons hydrogène).

1.2.1 La liaison phosphodiester et l'orientation des polynucléotides

La liaison phosphodiester relie deux nucléotides successifs dans un polymère de nucléotides, c'est-à-dire un polynucléotide. Ainsi, le groupement hydroxyle en position 3' du pentose d'un nucléotide n est relié au groupement hydroxyle en position 5' du pentose d'un nucléotide $n + 1$ via un groupement phosphate (Figure 1.4). On parle alors de polynucléotide qui possède une orientation repérée à l'aide des extrémités 5'-phosphate et 3'-hydroxyle libres. Par convention, l'écriture de la séquence des acides nucléiques ou polynucléotides se fait dans le **sens 5' → 3'**. Au cours de la synthèse des polynucléotides, le squelette phosphate-ose se forme par polymérisation

de dNTP (désoxynucléosides triphosphates) ou NTP (nucléosides triphosphates) qui apportent l'énergie de liaison grâce à l'hydrolyse des liaisons phosphoanhydres de leur queue triphosphatée, réactions respectivement catalysées par des ADN ou ARN polymérases (voir § 3 et chapitre 5).

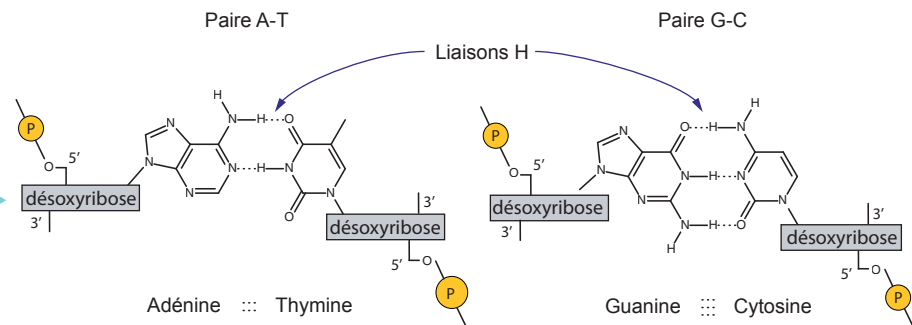
Figure 1.4
Positionnement de la liaison phosphodiester (flèches vertes) dans un polynucléotide (ADN). En jaune, les positions 5'-phosphate et 3'-OH libres. Les phosphates sont chargés négativement au pH physiologique



1.2.2 L'appariement des bases dans l'ADN double brin

L'ADN est majoritairement rencontré dans la nature sous la forme d'une molécule double brin. L'association des deux brins permet la formation d'une double hélice par des « appariements Watson-Crick » entre adénine et thymine (deux liaisons hydrogène) et entre guanine et cytosine (trois liaisons hydrogène) (Figure 1.5).

Figure 1.5
Les appariements Watson-Crick ou paires de bases de l'ADN A-T et G-C



Définition

La **liaison hydrogène** est une force entre un atome d'hydrogène et un atome électronégatif (oxygène, azote). Son énergie d'interaction est plus faible que celle d'une liaison covalente.

Exemple d'application – Quelle est la séquence d'ADN complémentaire de ACGACGTA ?

Raisonnement. On sait que, par convention d'écriture, cela correspond à :

5' –ACGACGTA–3' (brin 1)

Du fait de la complémentarité des bases, en face d'une adénine (A) se trouvera une thymine (T), en face d'une guanine (G) se trouvera une cytosine (C). De plus, les deux brins d'une molécule d'ADN double brin sont anti-parallèles, c'est-à-dire que l'extrémité 5' d'un brin fait face à l'extrémité 3' de l'autre brin. Le brin 2 complémentaire au brin 1 aura pour séquence et orientation :

Séquence du brin 1 : 5' –ACGACGTA–3'

Séquence complémentaire, brin 2 : 3' –TGCTGCAT–5'

C'est-à-dire, écrit de manière conventionnelle : 5' –TACGTCGT–3', soit TACGTCGT

Réponse : la séquence complémentaire de ACGACGTA est TACGTCGT

FOCUS**Pourrait-on recréer des dinosaures grâce à de l'ADN fossile comme dans Jurassic Park ?**

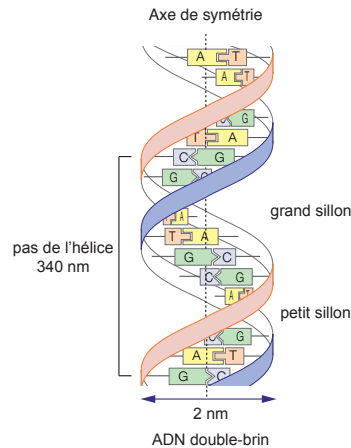
À la fin des années 1980, des chercheurs ont utilisé la technique de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) pour amplifier des ADN fossiles. À l'époque, les premiers échantillons analysés provenaient d'hominidés (momies, néanderthaliens). Un grand nombre d'études menées sur l'ADN fossile se sont toutefois avérées décevantes du fait de problèmes de contamination. De nouvelles techniques de séquençage ont permis de limiter ces risques et ont par exemple démontré la présence d'ADN néanderthalien dans l'ADN d'*Homo sapiens*, accréditant la thèse de croisements entre ces deux genres. Ces techniques d'analyse de l'ADN interpellent le grand public sur la possibilité de « recréer » des dinosaures. Ceci est toutefois impossible car les derniers dinosaures ont disparu à la fin du Crétacé (66 millions d'années), date trop lointaine pour que leur ADN ait pu être conservé.

1.2.3 La double hélice d'ADN

Les appariements Watson et Crick permettent la formation d'une structure particulière antiparallèle (un brin dans le sens 5' → 3' avec un brin 3' → 5'), la double hélice. Il existe différentes formes d'ADN appelées A, B et Z. La forme B est la forme la plus abondante dans la nature. Dans cette forme, les deux brins s'enroulent autour d'un axe et forment une hélice en partie irrégulière car constituée de petit et de grand **sillons** (Figure 1.6). Le grand sillon est plus accessible aux protéines qui interagissent avec l'ADN comme les facteurs de transcription. Dans cette structure, les désoxyriboses phosphates sont exposés à l'extérieur de la molécule lui conférant une certaine polarité et une charge négative (propriété utilisée lors d'une électrophorèse, technique permettant de séparer des molécules dans un champ électrique). Les bases azotées appariées sont à l'intérieur de la double hélice et les paires de bases (pb) sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice (10 paires par tour environ).

Figure 1.6

La double hélice d'ADN (forme B) avec les appariements complémentaires de type Watson-Crick entre les brins antiparallèles laissant apparaître les petit et grand sillons



La double hélice peut être dénaturée, c'est-à-dire que les liaisons hydrogène entre ses deux brins peuvent être rompues, par des traitements chimiques (soude) ou par la chaleur. La dénaturation thermique peut être réversible. Cette dernière propriété est d'ailleurs mise à profit lors des réactions de polymérisation en chaîne (ou PCR, *Polymerase Chain Reaction*).

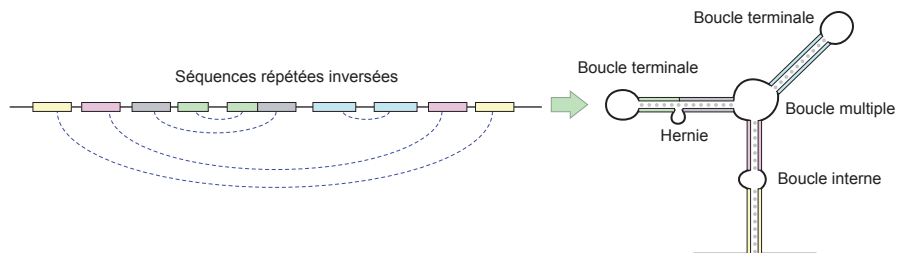
1.2.4 Les ARN

Les acides ribonucléiques existent sous forme mono- ou bi-caténaire (un ou deux brins). Les exemples les plus classiques d'**ARN monocaténaire** sont les ARN messagers, ribosomiques ou de transfert (voir plus loin). Le matériel génétique des virus, comme les rétrovirus, est parfois un ARN simple brin (en nombre d'exemplaires variable). Les **ARN bicaténaires** se rencontrent par exemple chez les virus comme les rotavirus à l'origine des gastro-entérites.

La forme simple brin n'empêche toutefois pas une structuration tridimensionnelle. En effet, la présence de séquences répétées inversées au sein d'un brin d'ARN conduit à des appariements de type Watson-Crick (A-U ; G-C) localisés et ainsi à des repliements du monobrin d'ARN sous la forme d'une structure à boucles multiples (Figure 1.7). Ces repliements confèrent des propriétés particulières à ces ARN et contribuent à leur stabilité dans la cellule ainsi qu'au processus de traduction (utilisation d'ARN ribosomique et d'ARN de transfert, voir chapitre 5).

Figure 1.7

Un exemple de repliement d'une molécule d'ARN simple brin sous la forme d'une structure à boucles multiples



Il existe différentes catégories d'ARN :

- les **ARN ribosomiques (ARNr)** représentent environ 80 % des ARN totaux cellulaires. D'une longue durée de vie et d'une taille comprise entre 120 et

5 000 bases, ils interviennent principalement dans la structure du ribosome (voir chapitre 5). Chez les eucaryotes, quatre types d'ARNr sont synthétisés dans le noyau. L'ARNr 5S est synthétisé par l'ARN polymérase III. Les trois autres ARNr (28S, 18S et 8S) sont synthétisés dans le nucléole (un sous-compartiment du noyau) par l'ARN polymérase I. Chez les procaryotes, les équivalents sont les ARNr 23S, 16S et 5S synthétisés à partir d'un pré-ARNr unique ;

- les **ARN de transfert (ARNt)** représentent 10 à 15 % des ARN totaux cellulaires. Leur taille est assez courte (entre 74 et 95 bases) et ils forment tous une structure 3D caractéristique (Figure 1.8) avec un certain nombre de bases modifiées (pseudouridine, méthyl-guanine...) qui résultent de modifications post-transcriptionnelles (c'est-à-dire ayant lieu après la synthèse de l'ARNt). L'ARNt se caractérise par son **anticodon** ainsi que par son association avec un seul acide aminé (par exemple, la méthionine dans la figure 1.8 : codon AUG et anticodon CAU). Ils interviennent dans le processus de traduction en apportant au ribosome les acides aminés à polymériser en chaîne polypeptidique en fonction du code génétique (voir chapitre 5) ;

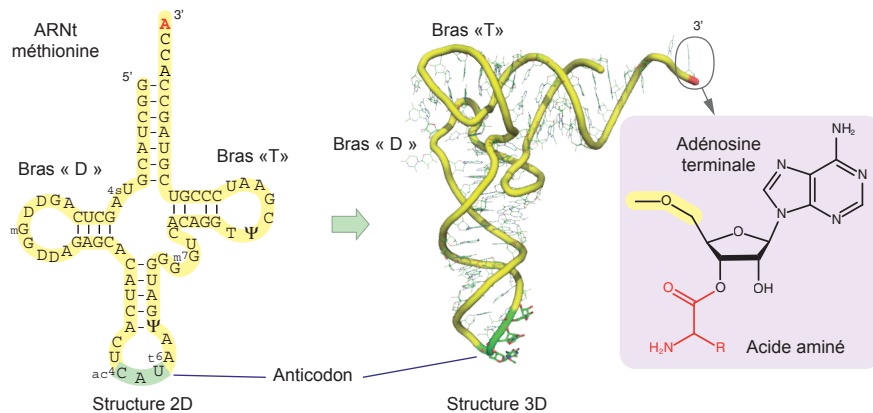


Figure 1.8

Structure d'un ARN de transfert en forme de trèfle

Modifications post-transcriptionnelles présentées :

Ψ : pseudouridine ac^4C : acétylcytidine t^6A : thréonylcarbamoyladénosine
 mG : méthylguanose $4sU$: thiouridine

- les **ARN messagers (ARNm)**, peu abondants en proportion (5 % des ARN cellulaires), sont le produit de la transcription d'un gène à partir de l'ADN. Leur variété est donc immense. Leur durée de vie est extrêmement variable (quelques minutes à plusieurs jours). Certains ARNm ne s'expriment que dans un seul type cellulaire. Chaque ARNm comporte trois régions : en 5' et en 3', deux régions non traduites (5'- et 3'-UTR, *UnTranslated Region*), encadrant le cadre ouvert de lecture (*Open Reading Frame* ou ORF, voir chapitre 5) ;
- d'autres catégories d'ARN représentent une faible proportion des ARN totaux (< 1%). Certains jouent pourtant un rôle crucial pour la cellule. Ainsi, les **microARN** régulent négativement la traduction des ARN messagers. Les **snARN** (*small nuclear ARN*) sont essentiels à l'épissage en formant notamment le spliceosome (voir chapitre 5). Il existe également des ARN jouant des rôles régulateurs (comme les microARN précités ou les **lncARN**, *long non coding*). Certains ARN jouent aussi un rôle catalytique.

Contrairement à l'ADN, l'ARN se dégrade facilement lors de sa purification à partir de cellules ou de tissus. Il est donc nécessaire pour le préparateur de porter des gants car la peau est couverte de RNases (ribonucléases, enzymes qui hydrolysent les ARN).

FOCUS

Les ribozymes : les premières enzymes ?

Les **ribozymes** sont des acides ribonucléiques qui sont capables de catalyser des réactions chimiques comme les enzymes (d'où leur nom, mot-valise suggérant une fusion entre acide ribonucléique et enzyme). Cette capacité catalytique (impliquant donc une préservation de l'intégrité de la molécule d'ARN après réaction) est intimement liée au repliement de ces acides ribonucléiques particuliers, conduisant à une structure en trois dimensions dans l'espace. Leur découverte remonte aux années 1980 par Sidney Altman et Tom Cech. Il existe des ribozymes particuliers comme le ribosome dont la partie catalytique est composée uniquement d'ARN ou le spliceosome. Leur découverte a soulevé l'hypothèse du « monde à ARN ».



2 L'architecture des génomes procaryotes et eucaryotes

2.1 Le nucléoïde bactérien

Définition

Le **nucléoïde** est une région du cytoplasme des bactéries contenant le chromosome bactérien (ADN en général circulaire double brin chez une majorité de procaryotes) compacté par l'action de protéines. Cette région n'est pas délimitée par une membrane (contrairement aux eucaryotes qui possèdent un noyau). Cet ADN est toutefois rendu compact par un mécanisme dit de super-enroulement ; sa longueur varie en fonction du type de bactéries mais atteint souvent plusieurs millions de paires de bases. Certaines bactéries présentent parfois plusieurs copies. Il peut parfois être appelé génophore.

Des protéines structurales (NAP ou *Nucleoid-Associated Proteins*) s'associent au nucléoïde et le compactent en formant des super-enroulements. Les machineries protéiques de réplication et de transcription contribuent aussi à cette compaction.

2.2 La chromatine eucaryote – organisation du génome nucléaire

Définitions

La **chromatine** est une structure nucléaire spécifique des eucaryotes qui peut être sous forme compactée (Figure 1.9) ou décompactée. Deux catégories de protéines participent à la compaction de l'ADN : les histones et les non-histones.

L'ADN eucaryote est associé à des histones sous forme de nucléosomes. Le **nucléosome** est un complexe globulaire composé de quatre paires d'histones (2A, 2B, 3, 4) autour duquel s'enroulent 146 paires de bases d'ADN. Il constitue le premier niveau de compaction de la chromatine et se répartit sur l'ensemble de l'ADN (à l'exception de l'ADN mitochondrial). Des niveaux de compaction supérieurs existent (§ 2.2.2).

La chromatine forme des **chromosomes** compacts lors de la mitose. Ceux-ci comportent des **télomères** (ou extrémités protectrices) et un centre appelé **centromère** (Figure 1.9). Après réplication, un chromosome est ainsi constitué de deux **chromatides** associées entre elles par un centromère constitué de nombreuses séquences répétées.

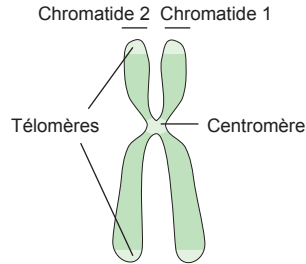


Figure 1.9

Schéma illustrant l'architecture d'un chromosome

2.2.1 Les séquences répétées

Le génome humain (3 milliards de paires de bases ou pb) ne contient que 2 % de séquences codant des protéines. La majorité des génomes contiennent en effet des séquences répétées, classées en différentes catégories :

- les **séquences hautement répétées** (10 % du génome) ou **satellites**, réparties en microsatellites (1-4 pb), mini-satellites (5-16 pb) ou satellites (171 pb). Micro- et mini-satellites constituent des marqueurs utiles en criminologie ;
- les **séquences moyennement répétées** qui couvrent 50 % du génome humain ;
- les **gènes multi-copies** dont le nombre de copies peut aller jusqu'à 1 000 par cellule. Les plus connus sont les gènes des histones répétés plus de 10 fois chacun et les gènes des ARN ribosomiques et de transfert (disposés en tandem).



L'utilisation de l'ADN dans les enquêtes

La nature des séquences répétées fait que l'ADN polymérase (§ 3.1) commet des erreurs de réplication, créant de fortes variations interindividuelles ou polymorphismes vis-à-vis du **nombre** de répétitions de chaque satellite. Chaque individu se caractérise donc, pour chaque satellite, par un nombre de répétitions donné : c'est son empreinte ADN.

À l'aide de prélèvements biologiques (salive, sperme), la détermination d'une carte génétique par individu (donnant un nombre de répétitions spécifique par satellites) est possible. En France, on mesure la taille de 13 régions (ou loci). Quand deux empreintes ADN correspondent, la probabilité de se tromper est de 1 sur 10^{18} .

2.2.2 Hétérochromatine et euchromatine

La chromatine peut aussi se définir structurellement du fait de sa coloration plus ou moins sombre lorsqu'elle est visualisée au microscope. Ainsi, on distingue :

- une **hétérochromatine** foncée, qui correspond à des régions chromosomiques fortement condensées et, par conséquent, peu actives sur le plan transcriptionnel. Elle se caractérise souvent par une méthylation de l'ADN au niveau des cytosines.

Elle peut être constitutive (c'est-à-dire constante, par exemple dans les zones centromériques et télomériques) ou facultative (c'est à dire transitoire et donc susceptible de devenir de l'euchromatine) ;

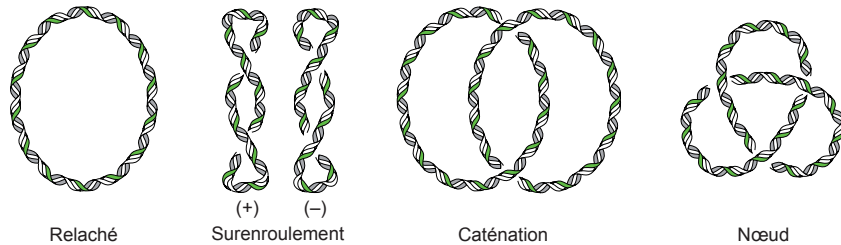
- une **euchromatine** correspondant aux zones de chromatine peu compactes et actives sur le plan transcriptionnel. Elle se caractérise par un niveau de méthylation de l'ADN faible.

2.2.3 Super-enroulements du génome eucaryote

Du fait de sa compaction, l'ADN génomique nucléaire forme des enroulements (Figure 1.10), par exemple lors des processus de réplication et de transcription, qui nécessitent parfois l'intervention d'enzymes permettant le relâchement des tensions : les **topoisomérases**.

Figure 1.10

Quelques exemples de super-enroulements de l'ADN (attention, chez l'être humain l'ADN génomique n'est pas circulaire)



2.2.4 Les génomes mitochondriaux et chloroplastiques

Le noyau n'est pas le seul compartiment cellulaire contenant de l'ADN. À titre d'exemple, la mitochondrie possède, chez l'être humain un ADN fonctionnel circulaire de 16 kpb (kilo paires de bases) codant certaines des protéines de la chaîne respiratoire, des ARNr et ARNt (ce qui permet de réaliser une traduction intra-mitochondriale). Dans les chloroplastes des végétaux, l'ADN, lui aussi circulaire, fait environ 150 kpb et code de nombreuses protéines photosynthétiques.

3 La réplication

La division cellulaire est un processus qui permet d'assurer la prolifération des cellules en vue de la formation d'un organisme ou du renouvellement d'un tissu. Elle est intimement associée à la réplication de l'ADN qui se déroule au cours de la phase S (synthèse) de l'interphase.

3.1 Mécanismes moléculaires

La réplication de l'ADN est la formation, à partir d'une molécule double brin, de deux molécules double brin identiques. Au cours du processus, l'ADN subit une séparation des deux brins. Ceci permet la synthèse, sur chaque brin séparé, d'un **brin de séquence complémentaire** et d'**orientation antiparallèle**, dans le sens $5' \rightarrow 3'$. On parle ainsi de mode de réplication **semi-conservatif** (démonstré en 1958 par Meselson et Stahl). L'enzyme clé de la réplication est l'**ADN**

polymérase qui synthétise le brin complémentaire au brin matrice par l'incorporation de dNTPs : ainsi, l'extrémité 5'-triphosphate de chaque nouveau dNTP incorporé forme une liaison phosphodiester avec l'extrémité 3'-OH du brin en cours de synthèse (Figures 1.4 et 1.11). Le dNTP complémentaire à la base en regard du brin matrice est incorporé grâce à l'énergie apportée par l'hydrolyse des liaisons phosphoanhydres (le dNTP incorporé perd ainsi deux groupements phosphate). Cette activité nécessite la présence d'ions Mg^{2+} comme cofacteurs qui se fixent sur les groupes phosphate des dNTP en cours d'incorporation et de l'ADN comme matrice.

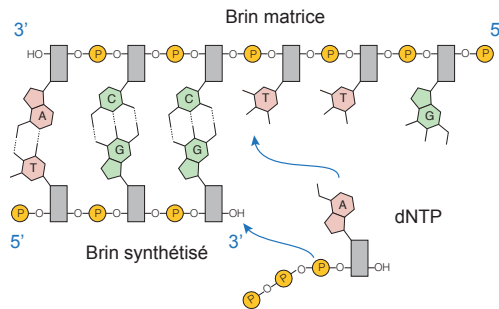
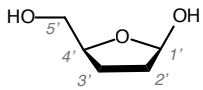


Figure 1.11
Réaction catalysée
par l'ADN
polymérase



■ Structure du
2',3'-didésoxyribose

Dans le cas où le nucléoside triphosphate est didésoxy en position 2' et 3', son incorporation bloque la poursuite de la réplication. Il n'y a plus de fonction alcool libre en position 3' pour fixer un nouveau nucléotide. Cette propriété est utilisée dans certaines méthodes de séquençage de l'ADN.

La direction de l'incorporation se fait dans le sens 5' → 3' du brin néosynthétisé. Celle-ci nécessite une décondensation initiale de l'ADN qui permet à l'ADN polymérase d'accéder au brin matrice, lu dans le sens 3' → 5' (Figure 1.12). Cette zone de décondensation est appelée **œil de réplication** eu égard à sa structure particulière.

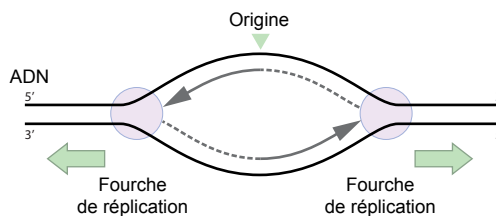
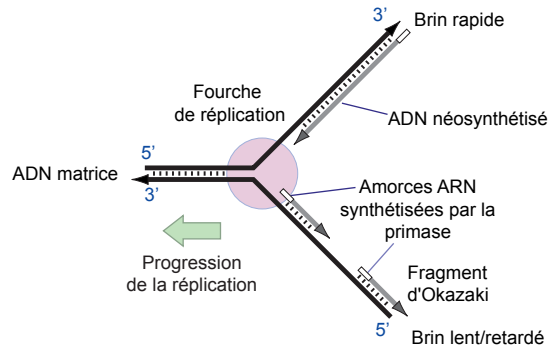


Figure 1.12
Représentation de
l'œil de réplication
avec les deux
fourches de
réplication

Lors de l'ouverture de l'œil de réplication, un des brins matrice peut être lu sans discontinuité et produire en continu le brin néosynthétisé d'ADN. En revanche le second brin matrice est découvert au fur et à mesure de l'ouverture de la **fourche de réplication**, et conduit à une synthèse alternant pauses et polymérisations fragmentées (Figure 1.13). Au niveau de chaque fourche, sont donc observées

une synthèse continue (brin rapide) et une synthèse discontinue (brin lent) aussi appelée **fragments d'Okazaki**. Un autre élément essentiel à prendre en compte est la synthèse d'amorces ARN qui fournit les 3'-OH libres nécessaires au démarrage de l'ADN polymérase pour les synthèses continue et discontinue (Figure 1.13). Les amorces ARN sont éliminées avant liaison des différents fragments, par l'activité exonucléasique de l'ADN polymérase.

Figure 1.13
Représentation
détaillée d'une
fourche de
réplication montrant
à la fois la synthèse
continue (brin rapide)
et discontinue (brin
lent impliquant
plusieurs fragments)



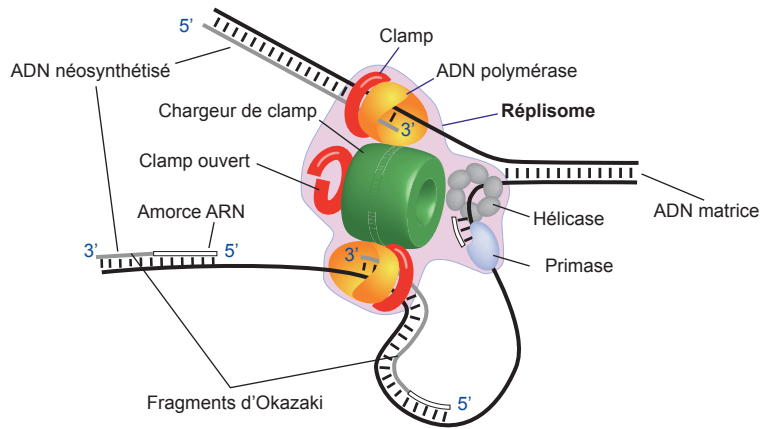
Les réplifications procaryotes et eucaryotes partagent donc des mécanismes généraux communs (utilisés dans la technique de séquençage qui permet de déterminer la séquence de molécules d'ADN) mais compte tenu de leur organisation génomique particulière, des différences marquées existent.

3.2 La réplication procaryote

L'organisme procaryote modèle est *Escherichia coli*. Son génome comprend une seule molécule d'ADN double brin circulaire : le chromosome bactérien. La réplication débute au niveau de sites particuliers de 245 pb appelés **Ori** (pour Origine de réplication) dont le nombre est variable (un seul site chez *E. coli*). Un complexe multi-protéique, le **réplisome**, s'organise au niveau de l'Ori autour d'une protéine appelée **chargeur de clamp** : il comprend 1) une hélicase qui rompt les liaisons hydrogène entre les deux brins d'ADN et crée la fourche de réplication, 2) une primase qui synthétise les amorces ARN, 3) deux ADN polymérases (une pour chaque synthèse continue et discontinue) associées à des clamps stabilisateurs (Figure 1.14).

Les bactéries expriment jusqu'à cinq ADN polymérases (I-V) aux fonctions plus ou moins redondantes. La principale enzyme chez les procaryotes, l'**ADN polymérase III** possède aussi une activité de correction (ou exonucléasique 3' → 5') permettant d'éliminer un nucléotide mal incorporé, ce qui arrive environ une fois tous les 100 000 nucléotides. Avec cette correction, le niveau d'erreur est limité à 1 nucléotide tous les 10 millions. Sa vitesse de réplication (processivité) est de l'ordre de 1000 nucléotides par seconde.

Figure 1.14
Le réplisome



Enfin, les fragments discontinus sont transformés en un unique fragment continu : les amorces ARN sont dégradées par l'ADN polymérase I dans le sens 5' → 3' qui les remplace par des fragments d'ADN complémentaires à la matrice. Les fragments d'ADN discontinus sont ensuite liés entre eux par une **ligase**.

3.3 La réplication eucaryote

Quelques caractéristiques la distinguent de la réplication procaryote :

- le nombre d'Ori est beaucoup plus grand car les chromosomes eucaryotes sont plus grands que le chromosome bactérien. Les complexes ORC (*Origin Recognition Complex*) fixent et ouvrent les Ori ;
- contrairement à la réplication bactérienne, les processus de synthèse continue et discontinue sont assurés par des complexes différents (mais se déroulent quand même en même temps) ;
- trois ADN polymérases interviennent : γ (dans la mitochondrie), δ et ϵ . Ces deux dernières enzymes possèdent une activité correctrice exonucléasique 5' → 3' ;
- des mécanismes particuliers se mettent en place pour répliquer les extrémités (ou télomères) ainsi que pour assembler les fragments d'Okazaki successifs.

3.4 La réplication virale

La réplication virale suit les mêmes mécanismes que les réplifications bactérienne et eucaryote. Le virus utilise en général la machinerie de la cellule qu'il infecte. Le génome viral est constitué d'ADN ou d'ARN : ainsi pour le VIH, virus à ARN simple brin, le virus se lie à ses cellules cibles par le biais d'un récepteur exprimé à la membrane de ces dernières. Internalisé, il libère son génome viral qui subit une transcription inverse (ou rétrotranscription) en ADN double brin puis est intégré au génome de l'hôte (et peut ainsi s'y répliquer si la cellule se divise). La transcription de cet insert fournit de nouvelles molécules d'ARN, alors utilisées en tant que génome viral (Figure 1.15).

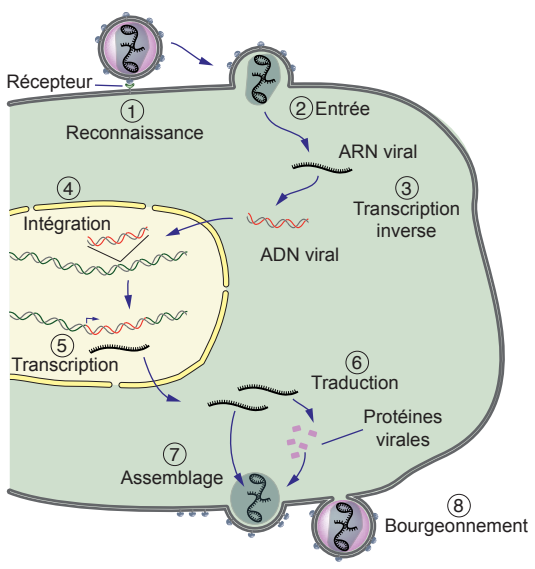


Figure 1.15
Mécanisme
d'infection d'une
cellule eucaryote par
le VIH

Le mécanisme de transcription inverse a été détourné en biotechnologie pour produire de l'ADN complémentaire (ADNc) à partir d'ARN, utilisé dans nombreuses applications (PCR, séquençage...).

3.5 Mécanismes de réparation

L'ADN est fréquemment endommagé, par exemple au cours de la réplication ou par des attaques de natures diverses comme la production d'espèces réactives de l'oxygène, des polluants, des rayonnements ultra-violetes ou ionisants... En fonction de la nature de la lésion, le mécanisme de réparation n'est pas le même et n'implique pas la même batterie de protéines. Le tableau 1.2 rassemble de manière synthétique ces correspondances.

Tableau 1.2 Correspondances entre nature de la lésion et de la réparation

	Nature de la lésion	Nature de la réparation
Réparation directe	Dimères de T, 6-O-méthyl-G	Réversion de la lésion
Réparation par excision de base	Base anormale (U, T-glycol...)	Remplacement de nucléotide
Réparation par excision de nucléotides	Lésions étendues sur un brin	Segment de brin
Réparation des mésappariements	Erreurs de réplication	Segment de brin
Réparation par recombinaison	Cassures double-brin	Recopie à partir du chromosome intact
Jonction d'extrémités non homologues	Cassures double-brin	Suture du chromosome

Ce qu'il faut retenir

- Les acides nucléiques sont composés de monomères nucléotidiques, association d'un phosphate, d'un (désoxy)ribose et d'une base azotée.
- La structure de l'ADN est découverte par Watson et Crick en 1953. Il s'agit d'un polymère de désoxyribonucléotides (A T G et C) phosphate, reliés entre eux par une liaison phosphodiester, assemblé selon un double brin et défini comme une hélice sur le plan structural.
- Les trois grands types d'ARN sont les ARN ribosomiques, de transfert et messagers.
- L'ADN des bactéries qui ne possèdent pas de noyau (procaryotes) est un nucléoïde.
- Chez les eucaryotes, les chromosomes (à l'exception de la mitose) sont présents dans un noyau.
- La réplication de l'ADN catalysée par l'ADN polymérase est semi-conservative. Au niveau des fourches de réplication, les deux brins sont répliqués simultanément selon des processus différents : continue et discontinue.
- Au cours de la réplication, l'ADN polymérase peut réparer les éventuelles erreurs : le taux de mutation est de 1/10 millions de nucléotides.
- Télomères (extrémités des chromosomes) et centromères (centre des chromosomes) sont composés d'hétérochromatine compacte (sans gène).

1. **Lequel de ces nucléosides peut se retrouver dans l'ADN ?**
 - ☐ a. la désoxyadénosine ;
 - ☐ b. la désoxyuridine ;
 - ☐ c. la guanosine.
2. **Quel type de liaison relie les nucléotides dans la molécule d'ARN ?**
 - ☐ a. liaison phosphoryle ;
 - ☐ b. liaison phosphodiester ;
 - ☐ c. liaison phosphate.
3. **La réplication est**
 - ☐ a. un processus semi-conservatif ;
 - ☐ b. réalisée de manière séquentielle (un brin après l'autre) ;
 - ☐ c. réalisé au cours de la mitose.
4. **La chromatine**
 - ☐ a. se trouve dans le noyau des bactéries ;
 - ☐ b. est formée de nucléotides ;
 - ☐ c. peut se présenter sous une forme compactée ou décompactée.

Réponses page 185

Corrigés p. 185

1 Les séquences complémentaires

À partir des séquences d'ADN suivantes, écrivez la séquence d'ADN 5' – 3' complémentaire.

- a. 5' – AGTCGATGCTAGCTAGCTGATC – 3'
- b. 5' – TTTGCGTTTCGTTAAGGCTCTA – 3'

2 Les appariements

À partir de la séquence d'ARN suivante 5' – 3',
souligner les séquences susceptibles de former
des appariements et donc des repliements

- a. 5' CAGUUAAGCGACGAGCGCTTAACGG 3'
- b. 5' GGGCGCGCUUUAUUCGCUAAAG
CGC 3'

3 Les minisatellites

Quel est le nombre de répétitions de minisatellites dans les séquences suivantes ?

- a. ATGGCCGGGCCGGGCCGGGCCGGGC
CGTA
- b. TAGCCCCGGCCCCGGCCCCGGCCC
CGTA

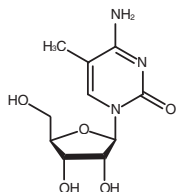
4 Séquences répétées

Parmi les séquences suivantes, lesquelles sont ou contiennent des microsatellites, mini-satellites ou satellites ?

- a. GCTAGTCGTCGTCGTCGTCGTCGTCATC
b. GTTTCCTTTCCCTTTCCCTTTCCAAA
c. GTCATCGTCAGTCAGCTTGCA TGCATC

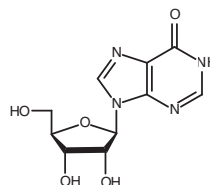
5 Bases modifiées

Il existe dans les ADN et dans les ARN, des bases modifiées (phénomène survenant après leur incorporation). Celles-ci forment des nucléosides ou des nucléotides. Un exemple est fourni ci-dessous.



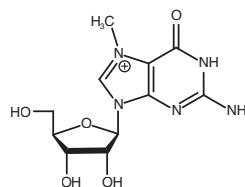
- À quelle catégorie appartient la molécule ci-dessus ?
- Quel est le sucre inclus dans cette molécule ?
- Comment pourrait-on appeler la base azotée modifiée ?
- Comment pourrait-on appeler la molécule dans son ensemble ?

Des modifications de bases sont fréquemment rencontrées dans les ARN de transfert :



- e. À quelle catégorie appartient la molécule ci-dessus ?
- f. À quelle base azotée classique vous fait penser la base modifiée ?

Une autre de ces modifications dans les ARN de transfert est :



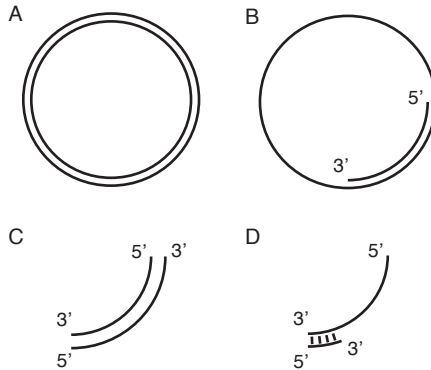
- g.** À quelle base azotée classique vous fait penser la base modifiée ?
- h.** Comment pourrait-on appeler la base azotée modifiée ?
- i.** Comment pourrait-on appeler la molécule dans son ensemble ?

6 Masse des ADN et ARN

La masse molaire moyenne d'un nucléotide est de $330 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

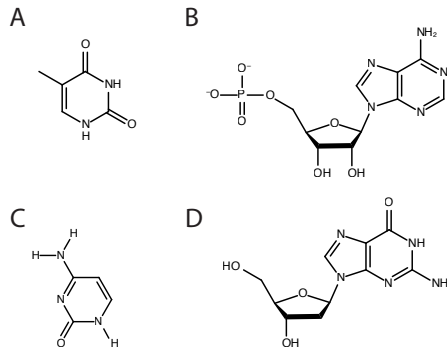
- Quelle sera la masse d'une molécule d'ADN de 3 milliards de paires de bases ?
- Quelle sera la masse d'une mole d'ARN de 3 000 bases ?

7 Quel sera l'effet de l'ajout d'une ADN polymérase sur des solutions expérimentales contenant du tampon pour l'activité enzymatique (avec Mg^{2+}) et des désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP) dans lesquelles on aura préalablement ajouté les molécules d'ADN suivantes ?



8 Parmi les molécules suivantes, lesquelles peuvent être retrouvées dans :

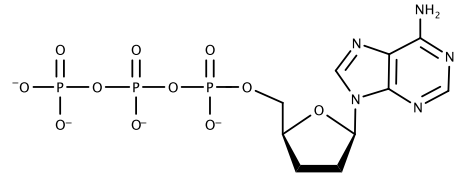
- a. l'ADN ?
- b. l'ARN ?
- c. le génome d'un rétrovirus ?



9 Quel est le rôle de ces enzymes dans le processus de réplication ?

- a. Topoisomérase
- b. Hélicase
- c. ADN polymérase

10 Regardez attentivement la structure moléculaire suivante :



- a. Est-ce un nucléoside ou un nucléotide ?
- b. Quelle est la base azotée ?
- c. Quelle est la particularité du sucre ?
- d. D'après vous, quelle est la conséquence de l'incorporation dans un ADN en cours de réplication ?

11 L'ADN polymérase III a une activité de correction exonucléasique.

- a. Quel est le sens de cette activité ? $5' \rightarrow 3'$ ou $3' \rightarrow 5'$?
- b. Quels sont les taux d'erreurs de l'ADN polymérase III avec et sans cette activité de correction ?
- c. Quel est le gain d'efficacité en termes de fidélité de réplication de l'ADN de la présence de cette activité de correction ?

12 Soit un fragment d'ADN de 50 pb.

- a. Combien y a-t-il de possibilités de séquence ?
- b. Combien de molécules d'ADN obtient-on après 10 cycles de réplication (équivalents à 10 divisions cellulaires) ?

Les protéines

Pour bien démarrer

1. Les protéines sont des polymères :
 - ☐ a. d'acides gras ;
 - ☐ b. d'acides aminés ;
 - ☐ c. d'acides nucléiques.
2. La fonction d'une protéine :
 - ☐ a. dépend principalement de sa masse moléculaire ;
 - ☐ b. dépend principalement de sa structure dans l'espace ;
 - ☐ c. dépend principalement de sa charge.
3. Dans les acides aminés, la fonction acide est :
 - ☐ a. une fonction acide carboxylique ;
 - ☐ b. une fonction acide sulfurique ;
 - ☐ c. une fonction acide phosphorique.
4. Les acides aminés :
 - ☐ a. possèdent tous une charge nette nulle à pH 7 ;
 - ☐ b. sont tous chargés négativement à pH 7 ;
 - ☐ c. peuvent être chargés ou non chargés à pH 7.
5. Après l'eau, les protéines représentent le constituant majeur :
 - ☐ a. du beurre ;
 - ☐ b. du miel ;
 - ☐ c. de la viande.
6. L'insuline, une hormone qui permet de diminuer la glycémie (concentration du sucre dans le sang) est :
 - ☐ a. de nature protéique ;
 - ☐ b. de nature lipidique ;
 - ☐ c. de nature glucidique.

Réponses page 186

Objectifs de ce chapitre

- À partir de leur structure chimique, savoir déduire les principales propriétés des chaînes latérales des acides α -aminés.
- Savoir calculer le pI (point isoélectrique) d'un acide aminé.
- Être capable de représenter les états d'ionisation des fonctions ionisables des acides α -aminés en fonction du pH.
- Connaître les différents niveaux de structure des protéines (primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire).
- Connaître les caractéristiques des principaux éléments de structure secondaire (hélices, feuillets, boucles, coudes).

CHAPITRE

2



La méduse Aequorea victoria a la particularité d'être fluorescente. Cette fluorescence est produite par la protéine fluorescente verte (en anglais Green Fluorescent Protein ou GFP) formée d'une chaîne de 238 acides aminés dont trois (une sérine, une tyrosine et une glycine) forment une structure particulière responsable de la fluorescence verte.

Les **protéines** (du mot grec *protos* qui signifie « premier ») sont des molécules biologiques de première importance, nécessaires à la vie. Elles sont présentes dans tous les organismes vivants et participent à de très nombreuses **fonctions biologiques** pour ne pas dire toutes. Parmi les protéines naturelles, on retrouve des facteurs de transcription participant à l'expression des gènes, des enzymes impliquées dans le métabolisme, des anticorps garantissant les défenses immunitaires, des protéines de structure comme les collagènes qui soutiennent les tissus (peau, cartilage...), des protéines de transport comme l'hémoglobine contenue dans les globules rouges et qui permet l'oxygénation des tissus, ainsi que des petites protéines (peptides) comme l'insuline, une hormone impliquée dans la régulation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang).

La diversité des fonctions des protéines est la conséquence de la diversité de leurs **structures tridimensionnelles**, c'est-à-dire des formes qu'elles adoptent dans l'espace. Cette diversité de structure est d'autant plus remarquable que les protéines sont des **polymères** formés, sauf exception, à partir de seulement 20 monomères différents, les **acides α -aminés protéinogènes standard**.

1 Les acides aminés

Les **acides aminés (ou aminoacides)** sont principalement connus pour être les **unités structurales** de base des protéines. Les 20 acides aminés qui entrent dans la constitution de toutes les protéines naturelles sont les acides aminés standard. On dit qu'ils sont **protéinogènes** : ils sont incorporés dans les protéines au cours de la traduction (voir § 2 du chapitre 5).

1.1 Structure et classification des acides aminés

Un acide aminé est une molécule bifonctionnelle qui possède une **fonction amine** et une **fonction acide carboxylique** (Figure 2.1). Cette dernière est portée par le carbone α qui est, par définition, le carbone voisin direct de la fonction acide carboxylique des acides aminés. La fonction amine est aussi portée par le carbone α dans les **acides α -aminés**, elle est portée par le carbone β dans les **acides β -aminés** et le carbone γ dans les **acides γ -aminés**. Ce carbone (α , β ou γ) porte aussi un substituant (atome d'hydrogène ou groupe d'atomes) nommé R dans la Figure 2.1.

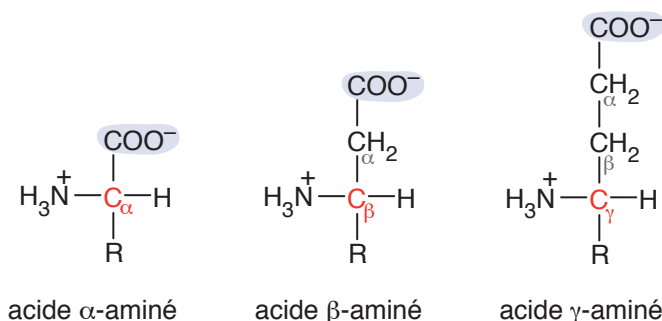


Figure 2.1
Structure générale
des acides α -, β -,
et γ -aminés (à pH 7)

Exemples d'acides α -, β -, et γ -aminés

L'**alanine** (ou α -alanine) est un acide α -aminé ($R = -CH_3$) protéinogène (standard).

La **β -alanine** est un acide β -aminé ($R = -H$) qui entre dans la constitution d'un coenzyme, le coenzyme A (décrit dans le § 2.3.1 du chapitre 6).

L'**acide γ -aminobutyrique** (ou GABA) est un acide γ -aminé ($R = -H$). C'est un neuromédiateur : il participe à la transmission de l'influx nerveux.

Les 20 acides aminés standard qui entrent dans la composition des protéines naturelles sont tous des acides α -aminés.

Définitions

Les **acides α -aminés** (ou α -aminoacides) standard, à l'exception de la proline, ont pour **formule générale** $R-CH(NH_3^+)-COO^-$. Ce sont des molécules caractérisées par une **fonction amine primaire** ($-NH_3^+/NH_2$) et une **fonction acide carboxylique** ($-COO^-/COOH$) portées par un même atome de carbone, le **carbone α** . Ils diffèrent entre eux par la nature du **substituant R (chaîne latérale)**, aussi porté par le carbone α .

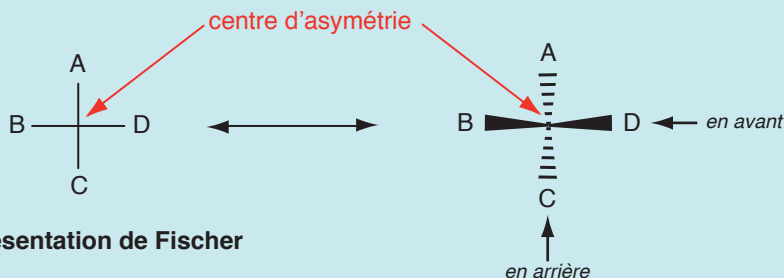
Le **carbone α** d'une molécule est le carbone situé à côté de la **fonction prioritaire** de cette molécule. En effet, les fonctions sont ordonnées par niveaux de priorité au sein des molécules. Dans le cas des acides aminés, la fonction prioritaire étant la fonction acide carboxylique, le carbone α est celui situé à côté de cette fonction.

1.1.1 Acides α -aminés : énantiométrie et isométrie optique

L'atome de carbone α des acides α -aminés, à l'exception de la glycine, est **asymétrique** car il est lié à quatre substituants (atomes ou groupes d'atomes) différents : $-H$, $-NH_3^+$, $-COO^-$ et la chaîne latérale $-R$. La présence d'un tel atome de carbone dans une molécule la rend chirale. La **glycine** est un cas à part : son carbone α n'est pas asymétrique car les quatre substituants de ce carbone ne sont pas tous différents. Il y a, parmi eux, deux atomes d'hydrogène ($-H$) dont un correspond à la chaîne latérale.

Définition

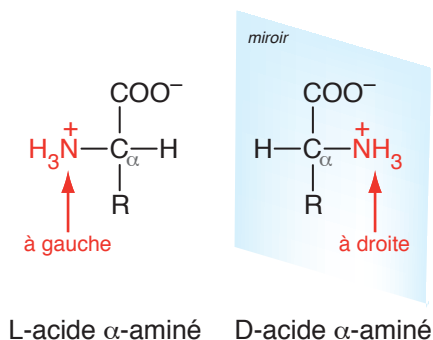
La **représentation (ou projection) de Fischer** est une représentation plane des molécules présentant un ou plusieurs **atomes de carbone asymétriques**. L'atome asymétrique considéré occupe le point d'intersection de deux lignes, une ligne verticale et une ligne horizontale. Les atomes ou groupes d'atomes liés à l'atome asymétrique occupent les extrémités de ces lignes. La ligne verticale représente la chaîne carbonée principale. Le groupe d'atomes avec le niveau d'oxydation le plus élevé est en haut de cette ligne. Les liaisons horizontales pointent vers l'avant alors que les liaisons verticales pointent vers l'arrière.



■ Le chimiste **Hermann Emil Fischer** (1852-1919), lauréat du prix Nobel de chimie (1902), est à l'origine de la représentation qui porte son nom

Pour chaque acide α -aminé autre que la glycine, il existe deux **énantiomères**, c'est-à-dire deux stéréoisomères images l'un de l'autre dans un miroir, donc non superposables : le **D-acide α -aminé** et le **L-acide α -aminé** (Figure 2.2). La **représentation de Fischer** des acides α -aminés place, en haut d'une ligne verticale, le groupe d'atomes avec le niveau d'oxydation le plus élevé c'est-à-dire la fonction acide carboxylique. Le carbone α est au centre et la chaîne latérale en bas. Les acides α -aminés de la **série D** (du latin *dexter*, du côté droit) sont représentés avec la fonction amine à droite du plan vertical et ceux de la **série L** (du latin *laevus*, du côté gauche) avec cette fonction à gauche. Les acides α -aminés des protéines des êtres vivants appartiennent très majoritairement à la **série L**.

Figure 2.2
Énantiomères L et
D d'un acide
 α -aminé
(représentation
de Fischer)



Les deux énantiomères d'un acide α -aminé possèdent les mêmes propriétés physico-chimiques à l'exception de leur **activité optique** (**pouvoir rotatoire**, voir définition dans le § 1.1.2 du chapitre 3). En effet, ils ont une action opposée sur la lumière :

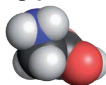
- l'un des deux énantiomères est **dextrogyre** (**noté d ou +**) car il dévie le plan de polarisation de la lumière vers la droite ;
- l'autre est **lévogyre** (**noté l ou -**) car il le dévie vers la gauche.

La plupart des acides aminés sont dextrogyres. L'appartenance d'un acide aminé à la **série D ou L** (énantiomérisation) ne préjuge en rien de son **pouvoir rotatoire**. Ainsi, un D-acide aminé peut être dextrogyre ou lévogyre. Il en est de même pour un L-acide aminé.

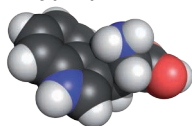
1.1.2 Les 20 acides α -aminés standard : structure et classification

Les **chaînes latérales** des 20 acides α -aminés standard protéinogènes représentent un extraordinaire exemple de diversité en termes de polarité, d'hydrophilie, d'hydrophobie, de charge, de taille (c'est-à-dire d'encombrement stérique) et de réactivité chimique. Cette diversité est à la base du remarquable éventail de structures et de fonctions des protéines qui en sont constituées. En effet, l'ensemble de ces caractéristiques des chaînes latérales influencent le repliement des chaînes polypeptidiques dans les cellules et, par conséquent, leur structure tridimensionnelle dont dépend, en grande partie, leur fonction.

glycine



tryptophane



■ Exemple de deux acides α -aminés standard protéinogènes différant par leur encombrement stérique : la glycine est le plus petit et le tryptophane le plus encombrant (modèle moléculaire compact avec le code de couleurs CPK conçu par les chimistes R. Corey, L. Pauling et W. Koltun : C en noir, H en blanc, O en rouge, N en bleu)

La **nomenclature** des acides aminés utilise le nom en toutes lettres, un code à trois lettres et un code à une lettre (en capitale).

Définitions

La **polarité** d'une molécule (ou d'un groupe d'atomes) dépend de la répartition des **électrons**, donc des **charges**, dans celle-ci. Plus cette répartition est asymétrique, plus la molécule est polaire et, inversement, plus elle est symétrique, plus la molécule est apolaire. Les termes polaire et apolaire ne s'opposent pas de façon binaire : il existe un continuum de nuances entre les deux extrêmes « très polaire » et « très apolaire ».

L'**hydrophilie** et l'**hydrophobie** d'une molécule (ou d'un groupe d'atomes) dépendent de sa polarité. Plus une molécule est polaire, plus elle est hydrophile, c'est-à-dire soluble dans un solvant polaire tel que l'eau. Au contraire, plus elle est apolaire, plus elle est hydrophobe, c'est-à-dire insoluble dans un solvant polaire et soluble dans un solvant apolaire.

Les acides α -aminés à chaîne latérale apolaire (hydrophobes) tendent à occuper le cœur des protéines, à l'écart de l'environnement si celui-ci est hydrophile, ou bien à former des points d'ancrage à la surface des protéines si l'environnement est hydrophobe comme dans le cas des protéines membranaires. Dans le cas où l'environnement est hydrophile (exemple : cytosol), les acides α -aminés à chaînes latérales polaires (hydrophiles) tendent à occuper la surface des protéines, en contact avec le milieu environnant. Les acides α -aminés à chaîne latérale polaire sont aussi souvent présents dans les sites actifs des enzymes où la réactivité de leur chaîne latérale est cruciale pour la fonction des protéines concernées (voir chapitre 6).

Selon la **polarité** et l'**état d'ionisation** de leur chaîne latérale à pH 7, les 20 acides α -aminés standard sont répartis en trois classes : **apolaires**, **polaires neutres** et **polaires ionisables** (Figure 2.3).

La classe d'un acide aminé se rapporte seulement à sa chaîne latérale. Ainsi, un acide aminé dit « apolaire » ou « hydrophobe » demeure largement soluble dans l'eau car il possède, en plus de sa chaîne latérale hydrophobe, des groupements polaires et hydrophiles (fonctions amine et acide carboxylique).

Les acides α -aminés apolaires

Neuf acides α -aminés possèdent une **chaîne latérale apolaire** (non polaire). Parmi eux :

- sept possèdent une **chaîne latérale aliphatique** (terme défini dans le focus suivant) : le plus simple d'entre eux est la **glycine** (ou glycolle) dont la chaîne latérale est un unique atome d'hydrogène qui fait de cet acide aminé un cas à part, ici classé par défaut dans les acides aminés à chaîne latérale aliphatique. Par ordre croissant de complexité, apparaissent ensuite l'**alanine**, la **valine**, la **leucine** et l'**isoleucine**. Plus la chaîne latérale aliphatique est longue, plus elle est apolaire et hydrophobe. La **méthionine** possède un atome de soufre dans une fonction thioéther ($\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$). La **proline** contient un hétérocycle pyrrolidine dans lequel la fonction α -amine est liée à la chaîne latérale et correspond à une amine secondaire ($-\text{NH}_2^+-$), contrairement à celle des autres acides α -aminés standard qui est une amine primaire ;
- deux possèdent une **chaîne latérale aromatique** : la **phénylalanine** qui possède un cycle benzénique et le **tryptophane** qui possède un hétérocycle indole. Ces acides aminés sont hydrophobes du fait de leur aromaticité.

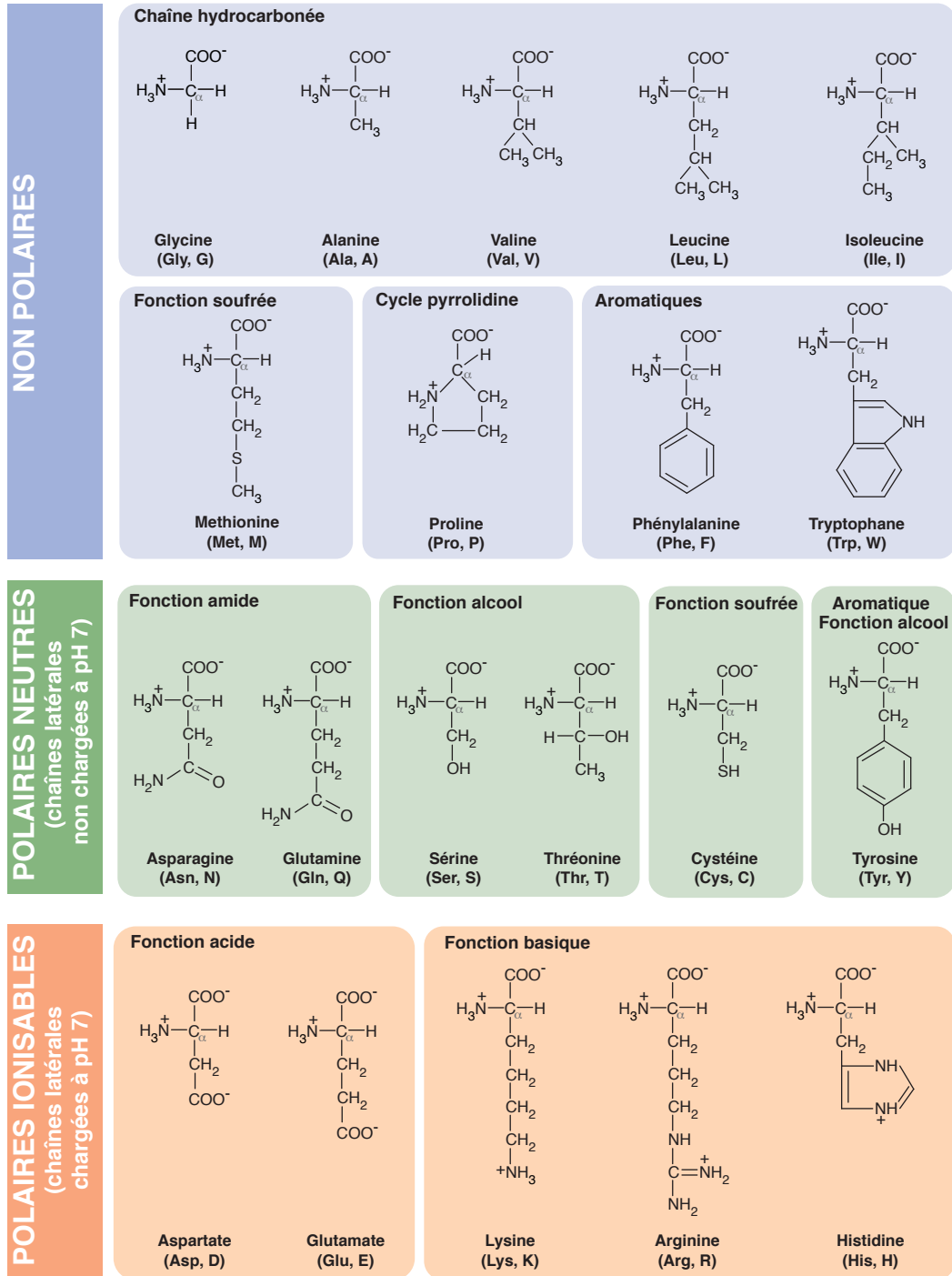
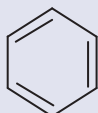


Figure 2.3 ▲ Structure et nomenclature (nom, code à trois lettres, code à une lettre) des 20 acides α -aminés standard classés selon la nature de leur chaîne latérale (non polaire, polaire neutre, polaire ionisable). L'état d'ionisation des groupements ionisables est indiqué pour un pH égal à 7

FOCUS



Il y a les composés aromatiques et les autres

Parmi les composés hydrocarbonés (formés d'atomes d'hydrogène et de carbone), on distingue les **composés aromatiques** et les **composés aliphatiques** (non aromatiques) qui peuvent être linéaires ou cycliques.

Les composés aromatiques possèdent des structures cycliques planes particulièrement stables caractérisées par une **délocalisation de leurs électrons** selon la règle d'aromaticité de Hückel ($4n + 2$ électrons délocalisés, n étant le nombre de cycles). Leur chef de file est le **benzène** ($n = 1$, formule C_6H_6). Le terme aromatique leur a été attribué car certains d'entre eux ont une forte **odeur** comme ceux produits par les fleurs.

Les acides α -aminés aromatiques (phénylalanine, tryptophane et tyrosine) absorbent la **lumière ultraviolette** (UV). Cette caractéristique permet de détecter les protéines en solution par spectrophotométrie. Le dosage spectrophotométrique à la longueur d'onde de 280 nm utilisé classiquement pour détecter les protéines repose sur les capacités d'absorption du tryptophane et de la tyrosine.

Les acides α -aminés polaires neutres

Six acides α -aminés possèdent une **chaîne latérale polaire neutre**, c'est-à-dire non chargée à **pH 7**. Parmi eux :

- trois possèdent une **fonction hydroxyle** ($-OH$) : la **sérine**, la **thréonine** et la **tyrosine** caractérisée par un groupe phénol. Bien qu'étant aromatique et hydrophobe du fait de la présence d'un cycle benzénique, la tyrosine possède un caractère hydrophile par la présence d'une fonction hydroxyle sur ce cycle ;
- un possède une **fonction thiol** ($-SH$) : la **cystéine** ;
- deux possèdent une **fonction amide** ($-CO-NH_2$) : l'**asparagine** et la **glutamine** qui sont les formes amidées de l'aspartate et du glutamate, respectivement.

Les acides α -aminés polaires ionisables

Cinq acides α -aminés possèdent une **chaîne latérale polaire ionisable**, c'est-à-dire chargée à **pH 7**. Parmi eux :

- deux possèdent une chaîne latérale chargée négativement à pH 7 (acides aminés acides) : l'**aspartate** et le **glutamate** qui portent une fonction acide carboxylique à l'extrémité de leurs chaînes latérales ;
- trois possèdent une chaîne latérale chargée positivement à pH 7 (acides aminés basiques) : la **lysine** porte une fonction amine primaire, l'**arginine** une fonction guanidinium et l'**histidine** un groupe imidazole à l'extrémité de leurs chaînes latérales respectives. Même si l'histidine est généralement classée dans les acides aminés basiques, il s'agit aussi d'un acide aminé aromatique du fait de son groupe imidazole. Par ailleurs, la charge positive de l'histidine à pH 7 est plus faible que celle de la lysine et de l'arginine (voir § 1.2).

FOCUS



Les essentiels sont dans la valise !

Parmi les 20 acides α -aminés standard, **neuf sont essentiels pour l'organisme humain**, car il ne peut pas les synthétiser ou à une vitesse insuffisante par rapport à ses besoins. Il s'agit de la valine, la leucine, l'isoleucine, la méthionine, la phénylalanine, le tryptophane, la thréonine, la lysine et l'histidine. À ces neuf acides aminés essentiels, s'ajoutent des **acides aminés parfois essentiels** comme l'arginine. En effet, certains acides aminés peuvent être considérés comme essentiels dans certaines périodes de la vie comme au cours de la croissance (pendant la grossesse, chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent) ou bien au cours de circonstances spéciales comme dans le cas d'une pathologie telle que le cancer. Un moyen mnémotechnique pour les retenir : « Mets-le dans la valise, il fait trop d'histoires d'argent » (**Met-Leu-Val-Lys-Ile-Phe-Trp-His-Thr-Arg**).

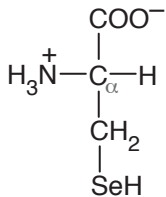
Les acides aminés essentiels doivent être apportés par l'**alimentation** afin de garantir le bon fonctionnement de l'organisme. Les acides aminés essentiels sont fournis à notre organisme par une alimentation équilibrée contenant des protéines, d'origine animale ou végétale.

Au-delà de leur fonction principale qui consiste à entrer dans la structure des protéines, certains acides α -aminés standard sont des **précurseurs** de molécules possédant une activité biologique propre. Chez les animaux, citons l'exemple de la **tyrosine** qui est le précurseur des **hormones thyroïdiennes** et de l'**adrénaline**, hormone sécrétée en état de stress et impliquée dans le contrôle du métabolisme énergétique. L'**arginine** est le précurseur du **monoxyde d'azote (NO)** impliqué dans le contrôle de la pression artérielle.

1.1.3 Les acides α -aminés « non standard »

Acides aminés protéinogènes

En plus des 20 acides α -aminés standard protéinogènes, certains acides α -aminés non standard peuvent être incorporés lors de la traduction des protéines. Par exemple, la **sélénocystéine** (abréviation Sec, symbole U), analogue de la cystéine dans lequel un atome de sélénium remplace l'atome de soufre, est incorporée dans les sélénoprotéines, protéines, comme la glutathion peroxydase, qui participent à la défense de l'organisme contre le stress oxydant.

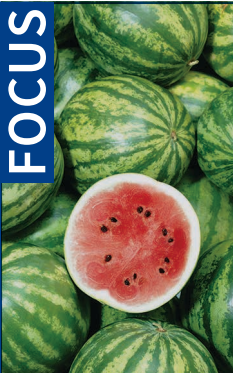


■ Structure de la sélénocystéine

Acides aminés non protéinogènes

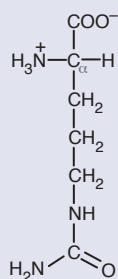
Il existe de nombreux autres acides aminés, en plus des acides α -aminés que l'on retrouve dans les protéines. Certains, comme l'ornithine et la citrulline, sont retrouvés à l'**état libre**.

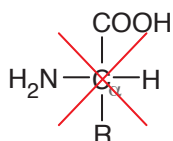
FOCUS



La pastèque est l'amie de nos muscles

La **L-citrulline**, un acide α -aminé non protéinogène, a longtemps été considérée seulement comme un **intermédiaire du métabolisme** des acides aminés. En effet, cet acide α -aminé (tout comme l'ornithine) est un intermédiaire du **cycle de l'urée** qui se déroule dans le foie et qui permet l'élimination de l'ammoniaque toxique en le transformant en urée, métabolite éliminé dans les urines. La L-citrulline se révèle avoir de nombreux effets sur l'organisme humain tels que l'amélioration de la fonction vasculaire et l'augmentation de la masse musculaire. Il est intéressant de remarquer que les cucurbitacées, plantes cultivées pour leurs fruits, représentent une source naturelle de L-citrulline. Parmi elles, la pastèque en contient la plus grande concentration.





■ Quel que soit le pH, un acide aminé ne peut exister avec ses fonctions α -carboxyle et α -amine simultanément non chargées

1.2 Propriétés ioniques des acides aminés : caractère amphotère

Les acides α -aminés possèdent tous au moins deux **groupements ionisables** : la fonction acide carboxylique (acide faible) et la fonction amine (base faible) liées au carbone α . Ils sont, par conséquent, **amphotères** et existent dans différents **états d'ionisation** en fonction du pH.

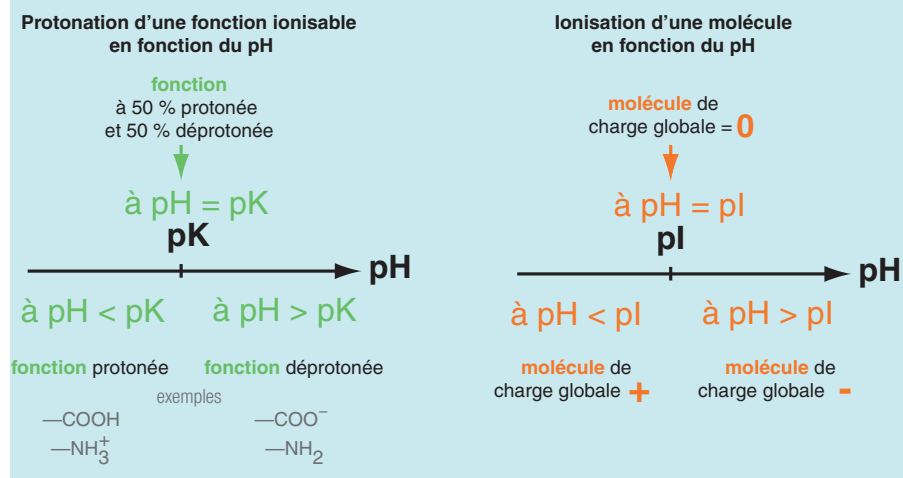
Définitions

Une molécule **amphotère** (du grec *amphi* qui signifie « les deux ») se comporte comme un **acide** (donneur de protons) et comme une **base** (accepteur de protons) lorsqu'elle est en solution.

Le **pK** (ou pK_a) est le **pH de demi-dissociation** d'une fonction ionisable, c'est-à-dire le pH auquel une **fonction ionisable** existe à 50 % sous sa forme protonée et à 50 % sous sa forme déprotonée.

Pour les acides aminés, le **pK₁** est le pK de la **fonction α -carboxyle**, le **pK₂** est le pK de la **fonction α -amine** et, si la chaîne latérale (ou substituant R) est ionisable, le **pK_R** (ou pK_3) correspond à son pK.

Le **pHi** (pH isoionique) aussi nommé **pl** (point isoélectrique) d'une molécule en solution est le pH auquel cette molécule possède une **charge globale nulle**, c'est-à-dire autant de charges positives que de charges négatives.



Les pK des fonctions α -carboxyle (pK_1) et α -amine (pK_2) des acides α -aminés dépendent de l'acide α -aminé considéré car le pK d'une fonction ionisable varie en fonction de l'environnement de celle-ci. Le pK_1 est en moyenne égal à 2,2 (il varie entre 1,8 et 2,8, selon les acides α -aminés) et le pK_2 est en moyenne égal à 9,4 (il varie entre 8,8 et 10,6).

Parmi les 20 acides α -aminés standard, sept possèdent une chaîne latérale ionisable caractérisée par un pK (pK_R). En effet, aux cinq acides aminés dont la chaîne latérale est chargée à **pH 7**, soit négativement (aspartate, glutamate), soit positivement (lysine, arginine, histidine) il faut ajouter la cystéine et la tyrosine dont les fonctions thiol et hydroxyle ne sont pas chargées à pH 7 mais le sont à **pH supérieur à 7**. Pour ces sept acides α -aminés, il existe un troisième équilibre de dissociation : celui de la chaîne latérale. La Figure 2.4 présente les valeurs moyennes des pK des fonctions α -carboxyle (pK_1) et α -amine (pK_2) ainsi que les valeurs de pK_R des chaînes latérales ionisables.

Les chaînes latérales de la sérine et de la thréonine possèdent, comme la tyrosine, une fonction hydroxyle. Cependant, contrairement à celle de la tyrosine, les chaînes latérales de ces acides aminés sont généralement considérées comme non ionisables et n'ont donc pas de pK.

Fonction ionisable	Equilibre acide $\longleftrightarrow$ base + H^+	pK*
Sur le carbone α		
Acide carboxylique α	$-COOH \longleftrightarrow -COO^- + H^+$	$\approx 2,2$
Amine α	$-NH_3^+ \longleftrightarrow -NH_2 + H^+$	$\approx 9,4$
Chaînes latérales acides chargées négativement à pH 7		
Aspartate	$-COOH \longleftrightarrow -COO^- + H^+$	$\approx 3,7$
Glutamate	$-COOH \longleftrightarrow -COO^- + H^+$	$\approx 4,3$
Chaînes latérales basiques chargées positivement à pH 7		
Histidine	$-CH_2-\text{Imidazole}^+ \longleftrightarrow -CH_2-\text{Imidazole} + H^+$	$\approx 6,0$
Lysine	$-NH_3^+ \longleftrightarrow -NH_2 + H^+$	$\approx 10,5$
Arginine	$-NH-C(=NH_2^+)-NH_2 \longleftrightarrow -NH-C(=NH)-NH_2 + H^+$	$\approx 12,5$
Chaînes latérales basiques non chargées à pH 7		
Cystéine	$-SH \longleftrightarrow -S^- + H^+$	$\approx 8,2$
Tyrosine	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \longleftrightarrow -\text{C}_6\text{H}_4\text{-O}^- + H^+$	≈ 10

* les valeurs des pK dépendent de la température, de la force ionique et du microenvironnement de la fonction ionisable

Figure 2.4  Équilibres de dissociation et pK des fonctions ionisables des acides α -aminés

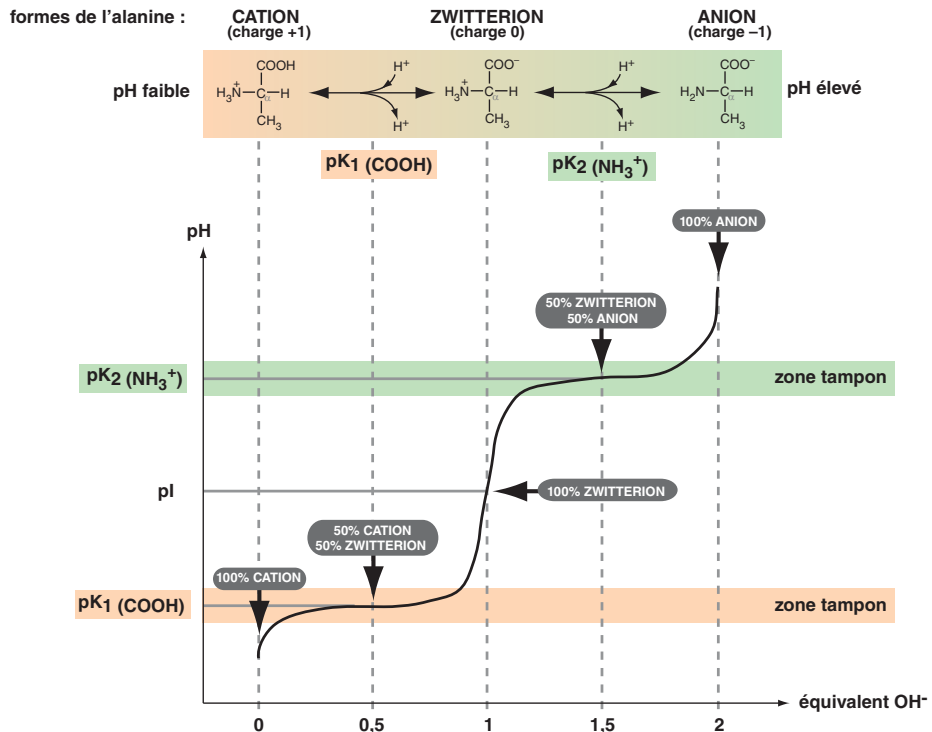


Figure 2.5  Deux équilibres de dissociation entre les trois états d'ionisation de l'alanine (en haut) et courbe de titration par une base forte (en bas)

Dans le cas d'un acide aminé à **chaîne latérale non ionisable**, comme l'alanine, trois états d'ionisation sont en équilibre en solution aqueuse (Figure 2.5) :

- à très faible pH, les fonctions α -carboxyle et α -amine sont **protonées** ($-\text{COOH}$ et $-\text{NH}_3^+$) et l'acide α -aminé porte une charge globale positive (+1) ;
- lorsque le pH augmente (lorsque la $[\text{H}^+]$ diminue), la fonction α -carboxyle est déprotonée pour donner lieu à un **zwitterion**, c'est-à-dire la forme de l'acide α -aminé présentant une charge globale nulle (0) avec une quantité égale de charges positives et négatives ($-\text{COO}^-$ et $-\text{NH}_3^+$) ;
- si le pH est encore augmenté, la fonction amine est déprotonée pour donner lieu à une forme de l'acide aminé de charge globale négative (–1) dont les deux fonctions ionisables sont **déprotonées** ($-\text{COO}^-$ et $-\text{NH}_2$).

C'est à des pH voisins des pK des fonctions ionisables ($\text{pK} \pm 0,5$ unité pH) que les acides aminés exercent un **pouvoir tampon**, c'est-à-dire qu'ils s'opposent aux brusques variations de pH (voir, à titre d'exemple, les deux zones colorées dans la courbe de titration de l'alanine, correspondant aux plateaux d'équilibre, dans la Figure 2.5).

Le pI d'un acide α -aminé dépend des pK de ses fonctions ionisables, il s'obtient en calculant la moyenne des deux pK qui entourent la forme globale neutre de l'acide aminé :

- pour un acide α -aminé à chaîne latérale non ionisable : $\text{pI} = \frac{1}{2} (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)$
- pour un acide α -aminé à chaîne latérale ionisable :
acide (chargé négativement à pH 7) : $\text{pI} = \frac{1}{2} (\text{pK}_1 + \text{pK}_R)$
basique (chargé positivement à pH 7) : $\text{pI} = \frac{1}{2} (\text{pK}_2 + \text{pK}_R)$

Exemple d'application – calculer les pI

Calculer les pI de l'alanine ($\text{pK}_1 = 2,34$; $\text{pK}_2 = 9,69$), de l'aspartate ($\text{pK}_1 = 1,88$; $\text{pK}_2 = 9,60$; $\text{pK}_R = 3,65$) et de l'histidine ($\text{pK}_1 = 1,82$; $\text{pK}_2 = 9,17$; $\text{pK}_R = 6$).

Solution :

Pour l'alanine : $\text{pI} = \frac{1}{2} (\text{pK}_1 + \text{pK}_2) = \frac{1}{2} (2,34 + 9,69) = 6,02$

Pour l'aspartate : $\text{pI} = \frac{1}{2} (\text{pK}_1 + \text{pK}_R) = \frac{1}{2} (1,88 + 3,65) = 2,77$

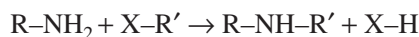
Pour l'histidine : $\text{pI} = \frac{1}{2} (\text{pK}_2 + \text{pK}_R) = \frac{1}{2} (9,17 + 6) = 7,59$

Par définition, le pK d'une fonction acide est inférieur à 7, celui d'une fonction basique est supérieur à 7. De même, le pI d'un acide aminé acide est inférieur à 7, celui d'un acide aminé basique est supérieur à 7. L'**histidine** est une exception car elle est classée parmi les acides aminés basiques du fait de son pI supérieur à 7 ($\text{pI} = 7,59$), malgré le pK de sa chaîne latérale qui est inférieur à 7 ($\text{pK}_R = 6$). Sa chaîne latérale est, par conséquent, faiblement ionisée à pH 7. Incorporée dans une chaîne polypeptidique, l'histidine est seulement caractérisée par son pK_R et donc un faible état d'ionisation à pH 7.

1.3 Réactivités chimiques des acides aminés

1.3.1 Réactivités des amines

Les amines (groupement α -amine ou ε -amine de la chaîne latérale de la lysine) peuvent être le siège de réactions de *N*-arylation ($\text{R}' =$ structure aromatique), de *N*-acylation ($\text{R}' =$ groupe acyle) ou de *N*-alkylation ($\text{R}' =$ groupe alkyle) :

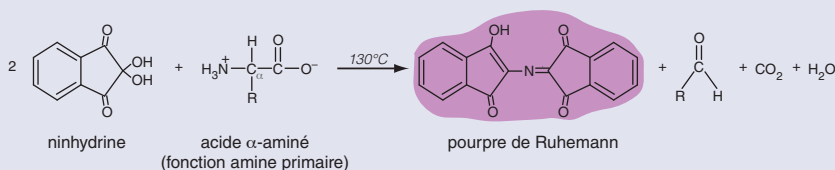


Cette réactivité des extrémités amines des protéines ou des chaînes latérales de la lysine permet leur marquage par divers composés colorés (comme la ninhydrine, voir focus ci-dessous) ou fluorescents.

FOCUS

Réaction avec la ninhydrine : de la révélation des acides aminés à celle des empreintes digitales

La **ninhydrine** est un **composé aromatique** utilisé afin de révéler les acides α -aminés en solution ou sur support solide. En présence de ninhydrine, à chaud (130 °C) et à pH 5,5, les acides aminés dont la fonction α -amine est une amine primaire (tous à l'exception de la proline) forment un **composé violet** (pourpre de Ruhemann) qui absorbe la lumière à la longueur d'onde de **570 nm** et peut donc être quantifié par spectrophotométrie.



La réaction de la ninhydrine avec la proline forme un composé jaune qui absorbe la lumière à 440 nm, car la fonction α -amine de cet acide aminé est une amine secondaire. La coloration à la ninhydrine est utilisée afin de détecter les acides aminés après leur séparation (par exemple, par électrophorèse). Malgré sa toxicité, elle représente aussi une méthode de choix pour la révélation des **empreintes digitales sur support poreux** (papier, bois, carton...). En effet, les acides aminés font partie des substances présentes sur la peau.

1.3.2 Réactivités des chaînes latérales

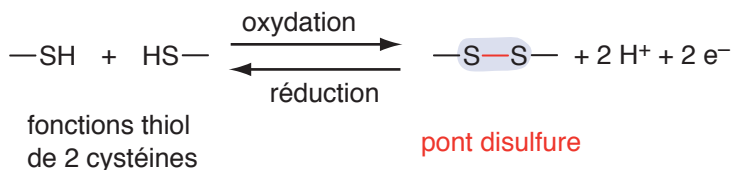
Les chaînes latérales portant des fonctions réactives peuvent être impliquées dans diverses réactions qui aboutissent à leur modification, comme cela est le cas des **modifications post-traductionnelles** dans les protéines. En voici une liste non exhaustive :

- les **fonctions thiol** ($-\text{SH}$) de deux cystéines peuvent former, par oxydation, une **liaison disulfure** (ou **pont disulfure** : $-\text{S}-\text{S}-$, voir Figure 2.6). Cette liaison peut être dissociée par réduction. Les ponts disulfures jouent un rôle important dans la stabilisation de la structure tridimensionnelle et la fonction biologique de certaines protéines. La fonction thiol d'une cystéine peut aussi subir une réaction de prénylation permettant l'ajout de lipides sur les protéines (voir § 5.2.1 du chapitre 4) ;

Les ponts disulfure peuvent être réduits au laboratoire à l'aide du dithiothréitol (DTT) ou du β -mercaptoéthanol.

Figure 2.6

Formation et dissociation d'un pont disulfure entre deux résidus cystéine

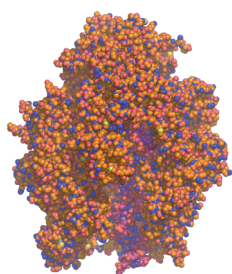


- les **fonctions hydroxyle** ($-\text{OH}$) de la sérine, de la thréonine et de la tyrosine peuvent subir une réaction de phosphorylation. Celles de la sérine

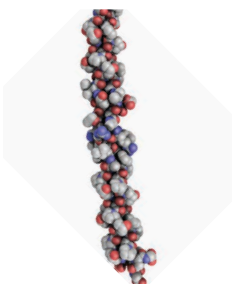
et de la thréonine peuvent aussi subir une réaction de *O*-glycosylation (voir chapitre 3) ;

- la **fonction amide** ($-\text{CO}-\text{NH}_2$) de l'asparagine peut subir une réaction de *N*-glycosylation (voir chapitre 3).

2 Les protéines : des polymères d'acides aminés



■ **L'ARN polymérase** est une **protéine globulaire**. Il s'agit d'une enzyme impliquée dans le processus de transcription décrit dans le chapitre 5



■ Les **collagènes** sont des **protéines fibreuses** qui entrent dans la structure des tissus conjonctifs

Définitions

Une **protéine** est un polymère linéaire d'acides aminés dans lequel chaque acide aminé est uni au suivant par une **liaison peptidique**.

Plusieurs termes désignent les composés protéiques selon le nombre d'acides aminés qui les composent : un **oligopeptide** est composé d'un petit nombre d'acides aminés (jusqu'à une dizaine), un **polypeptide** est composé de plusieurs dizaines d'acides aminés (jusqu'à une centaine) et une **protéine** contient plus d'une centaine d'acides aminés.

Toutes les protéines sont formées à partir des 20 acides α -aminés standard auxquels peuvent exceptionnellement s'ajouter des acides α -aminés particuliers comme la sélénocystéine. La **diversité** de structure et de fonction des protéines est la conséquence de plusieurs facteurs comme le nombre total d'acides aminés qui les composent, la combinatoire (séquence) de ces acides aminés, les modifications des acides aminés pouvant survenir après la synthèse des protéines (modifications post-traductionnelles : hydroxylations, phosphorylations...) et le pH.

Il existe deux grandes catégories de protéines, selon leur forme tridimensionnelle. La première correspond aux **protéines globulaires**, les plus nombreuses et de forme sphéroïde, qui peuvent être hydrosolubles ou insolubles en milieu aqueux (exemple : protéines transmembranaires).

La seconde catégorie est celle des **protéines fibreuses**, de forme allongée.

Contrairement aux protéines fibreuses dont les fonctions sont spécifiquement structurales, les protéines globulaires ont des fonctions variées (enzymes, transporteurs, protéines circulantes, récepteurs, facteurs de transcription...).

2.1 Liaison peptidique et structure primaire des protéines

2.1.1 La liaison peptidique

Définitions

La **liaison peptidique** est une **liaison amide**, c'est-à-dire une liaison covalente entre le groupement α -carboxyle d'un acide α -aminé et le groupement α -amine du suivant. Elle se forme au cours d'une réaction de **condensation** aboutissant à la formation d'une liaison covalente entre deux groupements, accompagnée de l'élimination d'une molécule d'eau (H_2O).

Une fois incorporé dans une protéine, un acide aminé est nommé **résidu** (Figure 2.7).

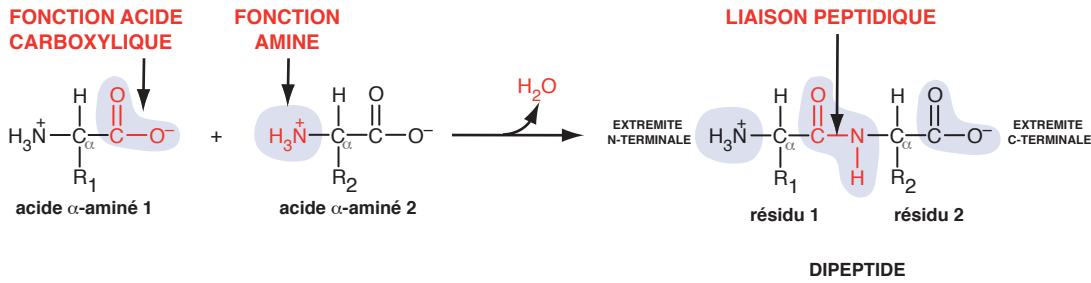
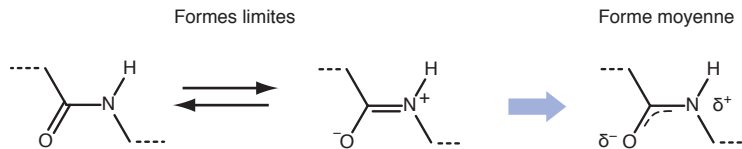


Figure 2.7 ▲ Formation d'une liaison peptidique

La liaison peptidique (CO–NH) unissant deux acides α -aminés successifs dans une chaîne peptidique est un hybride de résonance entre deux formes extrêmes dont la première correspond à une double liaison C = O et une simple liaison C–N et la seconde à une double liaison C = N⁺ et une simple liaison C–O⁻. La liaison peptidique est donc une **double liaison partielle** (forme moyenne entre les deux formes extrêmes) dont les électrons sont partagés par les trois atomes (δ^-)O–C–N(δ^+) (Figure 2.8).

Figure 2.8

La liaison peptidique est une double liaison partielle



Elle est, par conséquent :

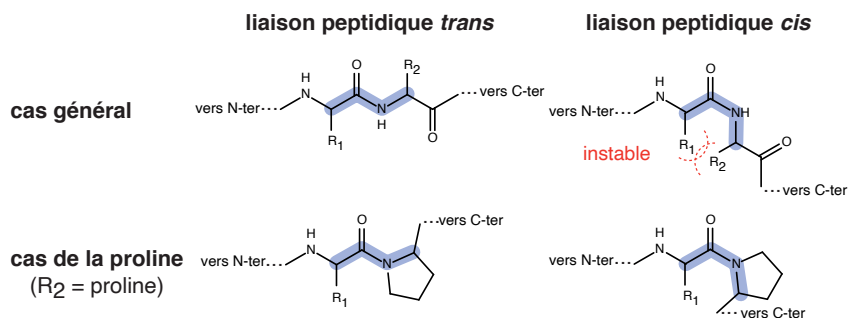
- **plane** car les trois atomes C_α, C et O du premier acide aminé et les trois atomes N, H et C_α du second sont inscrits dans un même plan. Les atomes C_α et O du premier acide aminé et H (fixé au N) et C_α du second correspondent aux quatre sommets d'un parallélogramme (la succession C_α–CO–NH–C_α constitue un plan peptidique, voir Figure 2.12) ;
- **rigide** car il n'y a pas de rotation possible autour de la liaison C–N du fait de son caractère de double liaison partielle ;
- **polaire** car l'oxygène possède une charge négative partielle supérieure à celle de l'azote. Le groupe NH est un donneur d'hydrogène alors que le groupe CO est un accepteur d'hydrogène.

Pour des raisons liées à l'encombrement stérique des chaînes latérales des acides aminés, la forme la plus stable de la liaison peptidique est l'**isomère trans** (O et H sont situés de part et d'autre de l'axe de la liaison C–N, voir Figure 2.9). Cette forme permettant d'éloigner les chaînes latérales (souvent encombrantes) des acides aminés successifs est presque exclusivement retrouvée dans les protéines. La proline fait exception du fait de sa chaîne latérale cyclique incluant son C_α : il est possible de retrouver des liaisons peptidiques *cis* et *trans* incluant cet acide aminé car la stabilité de ces deux isomères est comparable.

Le passage entre les isomères *cis* et *trans* des liaisons peptidiques incluant la proline se fait grâce à l'enzyme prolyl isomérase.

Figure 2.9

Isomères cis et trans de la liaison peptidique (cas général et cas de la proline)



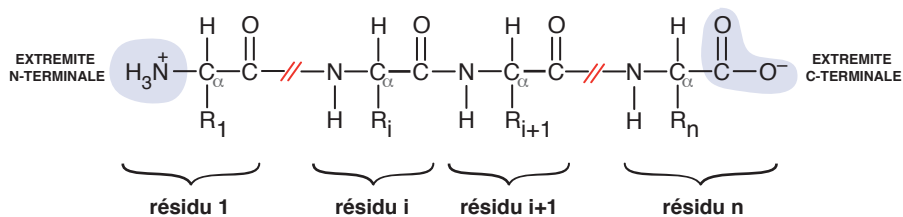
2.1.2 La structure primaire

Définition

La **structure primaire** d'une protéine correspond à la séquence des acides α -aminés qui la composent depuis le premier, à l'extrémité amino-terminale (N-terminale), jusqu'au dernier, à l'extrémité carboxy-terminale (C-terminale).

Figure 2.10

Structure primaire générale d'une protéine contenant n résidus d'acides α -aminés



La séquence d'une protéine est, par convention, écrite de la gauche (extrémité N-terminale ou N-ter) vers la droite (extrémité C-terminale ou C-ter), en utilisant le code à une lettre ou le code à trois lettres (Figure 2.11).

code à une lettre

N-ter - G I V E Q C C T S I C S L Y Q L E N Y C N -C-ter

code à trois lettres

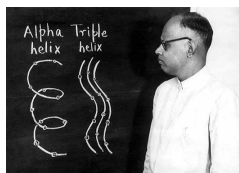
N-ter - Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn -C-ter

Figure 2.11 ▲ Structure primaire (séquence) de la chaîne A de l'insuline représentée avec les codes à une lettre et à trois lettres

2.2 La structure secondaire des protéines

2.2.1 Le diagramme de Ramachandran

Contrairement à la liaison peptidique ($\text{CO}-\text{NH}$) qui est rigide, les deux liaisons simples de part et d'autre du carbone α ($\text{NH}-\text{C}_\alpha$ et $\text{C}_\alpha-\text{CO}$) peuvent tourner sur leur axe respectif, à l'exception de la proline dont le C_α est contraint dans l'hétérocycle pyrrolidine. Les deux liaisons peptidiques de part et d'autre du C_α portant le radical



■ Le biochimiste indien **G.N. Ramachandran** (1922-2001) est à l'origine du diagramme stéréochimique portant son nom (années 1950). Il travaillait alors sur la structure particulière du collagène dont il a pu prédire la structure fibreuse en triple hélice (1954)

R_i ($C_{\alpha i}$) sont dans deux plans différents (plans peptidiques 1 et 2 dans la Figure 2.12). Ces deux plans sont mobiles : la chaîne peptidique peut tourner de part et d'autre du C_{α} . L'angle de rotation de la liaison $NH_i-C_{\alpha i}$ (dans le plan peptidique 1) est l'angle ϕ (phi) et l'angle de rotation de la liaison $C_{\alpha i}-CO_i$ (dans le plan peptidique 2) est l'angle ψ (psi). Ces deux angles définissent la conformation locale de la chaîne protéique au niveau du résidu considéré (résidu i). Les associations entre les angles ϕ et ψ sont représentées sur le diagramme de Ramachandran (Figure 2.12).

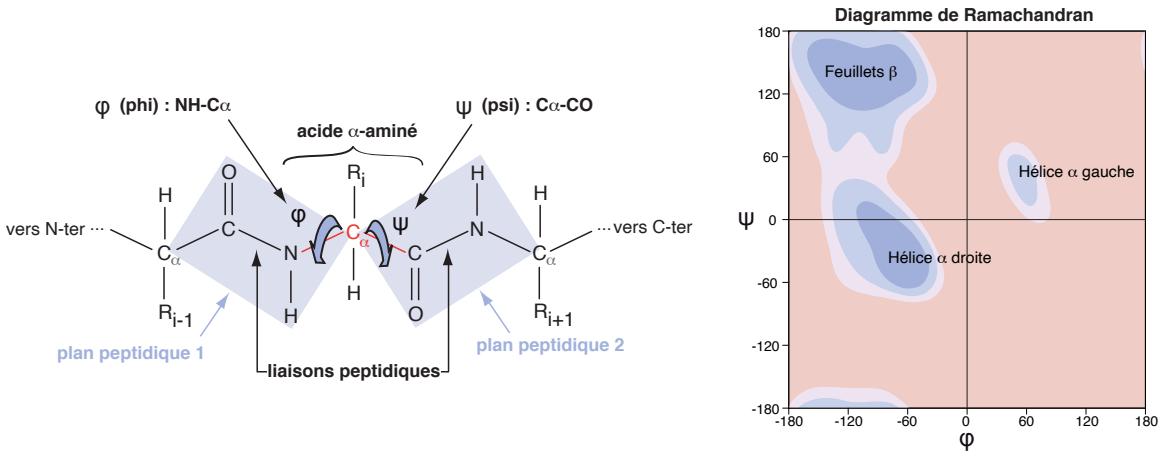
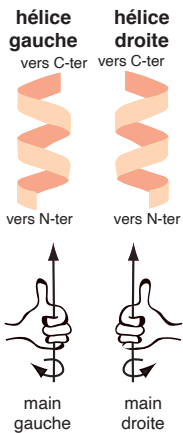


Figure 2.12 ▲ Angles ϕ et ψ et diagramme de Ramachandran



■ Le sens de rotation des hélices peut être décrit avec les mains, poings fermés et pouces vers le haut, indiquant le sens de l'hélice : la main droite décrit une hélice droite et la main gauche décrit une hélice gauche

Certaines associations entre les angles ϕ et ψ sont impossibles à cause de l'encombrement stérique (fond rose saumon dans le diagramme de Ramachandran) alors que d'autres sont possibles car elles conduisent à des structures stables (en bleu) comme les feuillets β et les hélices α . Ces structures sont dites régulières, ou encore périodiques, car les angles ϕ et ψ se répètent d'un acide aminé à l'autre sur toute la longueur de celles-ci.

2.2.2 Les éléments de structure secondaire

Définition

La **structure secondaire** d'une protéine correspond à des **déformations régulières** (périodiques) de segments d'une chaîne polypeptidique, dans le cas des protéines globulaires, et de plusieurs chaînes polypeptidiques associées, dans le cas des protéines fibreuses. Parmi les éléments réguliers de structure secondaire, on distingue notamment les **hélices α** et les **feuillets β** . Les éléments réguliers de structure secondaire sont stabilisés par des **liaisons hydrogène** entre l'atome d'hydrogène du groupe NH d'une liaison peptidique et l'atome d'oxygène du groupe CO d'une autre liaison peptidique. Ces éléments sont connectés par des structures intermédiaires, non régulières (non périodiques), les **boucles** ou les **coudes**.

Les différents résidus d'acides aminés sont caractérisés par des tendances différentes à former les différents éléments de structure secondaire. Par exemple, le glutamate et la méthionine sont souvent retrouvés dans des hélices, la valine et l'isoleucine dans les feuillets et la glycine ainsi que la proline dans les coudes. Ainsi la séquence des acides aminés d'une protéine influence la formation de tel ou tel élément de structure secondaire.

Hélices α et autres structures hélicoïdales

Les hélices sont des enroulements réguliers de fragments de chaînes polypeptidiques. La principale hélice rencontrée dans les protéines est l'**hélice α (ou hélice 3,6₁₃) droite** (Figure 2.13). Elle contient 3,6 résidus d'acide aminé par tour et s'élève de 0,54 nm (pas de l'hélice = 0,54 nm) à chaque tour. 13 atomes forment un cycle fermé par une liaison hydrogène (liaison H) entre le groupe CO du résidu i et le groupe NH du résidu $i + 4$. Les chaînes latérales des résidus se projettent vers l'extérieur de l'hélice (à 90° de l'axe de l'hélice), les atomes d'oxygène des groupes CO pointent vers l'extrémité C-ter et les atomes d'hydrogène des groupes NH vers l'extrémité N-ter. D'autres hélices existent dans les protéines, comme l'**hélice α gauche** qui a les mêmes caractéristiques que l'hélice α droite mais des angles ϕ et ψ opposés.

Les hélices sont représentées comme des ressorts dans les structures des protéines.

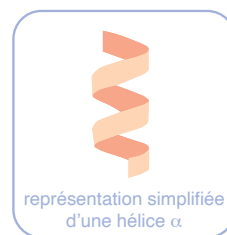
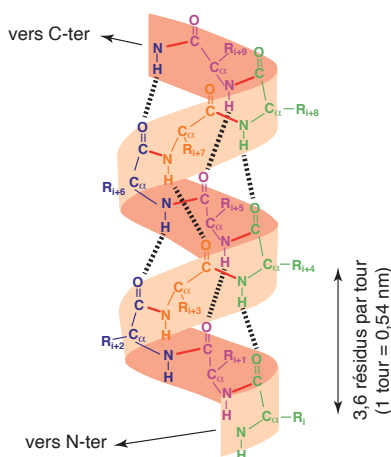
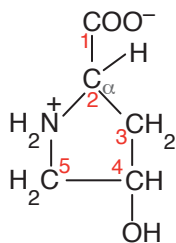


Figure 2.13
Hélice α droite



■ Structure de la 4-hydroxyproline

Les liaisons peptidiques sont représentées en rouge

Les liaisons hydrogène (pointillés noirs) entre les groupes CO et NH sont dans l'axe de l'hélice
Les radicaux (R) et les H (non représentés) portés par les C_α sont orientés vers l'extérieur de l'hélice

Les **hélices formant les collagènes**, protéines fibreuses sécrétées entrant dans la structure des tissus conjonctifs, sont des hélices particulières composées de la répétition du motif –Glycine–X–Y– où, le plus souvent, X est la proline et Y la 4-hydroxyproline (proline hydroxylée). Les contraintes stériques imposées par ces deux acides aminés font que les hélices des collagènes sont étirées et ne peuvent être stabilisées par des liaisons hydrogène intrachaînes (à l'intérieur d'une même chaîne polypeptidique). La stabilisation est assurée par l'enroulement de trois hélices permettant la formation de liaisons hydrogène interchaînes (entre le groupe NH du résidu glycine d'une chaîne et le groupe CO d'un résidu d'une autre chaîne).

La kératine, point commun entre un cheveu et une corne de rhinocéros !

D'autres protéines fibreuses existent en plus des collagènes. Parmi elles, les **kératines** résultent de l'association de deux **hélices α** enroulées l'une sur l'autre pour former une **superhélice** (ou *coiled coil*). L'association de deux superhélices forme une **protofibrille**. Plusieurs protofibrilles s'associent en une **microfibrille** et plusieurs microfibrilles s'associent pour former une **macrofibrille**. L'association de macrofibrilles forme la matière première des **phanères** : cheveux, poils, ongles, plumes, cornes (comme celle du rhinocéros !), becs.



Brins β et feuillets β plissés

Un brin β est un fragment de chaîne polypeptidique dans une **conformation étirée**. Un brin β isolé n'est pas stable. L'association de plusieurs d'entre eux dans un feuillet β plissé est stabilisée par des liaisons hydrogène (liaisons H) entre les groupes NH et CO des liaisons peptidiques de brins voisins (Figure 2.14). Le feuillet β est dit « **plissé** » du fait des angles existant entre les plans peptidiques C_α -CO-NH- C_α successifs constituant le squelette de ses brins. La distance entre deux résidus d'acide aminé est de 0,35 nm. Le squelette des brins et les liaisons hydrogène entre les brins forment un plan moyen : le **plan du feuillet**. Les chaînes latérales des résidus se projettent alternativement d'un côté et de l'autre de ce plan, évitant ainsi l'encombrement stérique.

Il existe trois catégories de feuillets β plissés selon l'orientation (extrémité N-ter vers extrémité C-ter) relative des brins. Les **feuillets β plissés parallèles** (Figure 2.14A) sont exclusivement constitués de brins β parallèles. Les **feuillets β plissés antiparallèles** (Figure 2.14B) sont exclusivement constitués de brins β antiparallèles. Les **feuillets β plissés mixtes** (Figure 2.15) sont constitués de brins β dont certaines paires sont parallèles et d'autres sont antiparallèles.

Les brins β sont représentés comme des flèches dans les structures des protéines. Le sens des flèches indique l'orientation des brins (de N-ter vers C-ter).

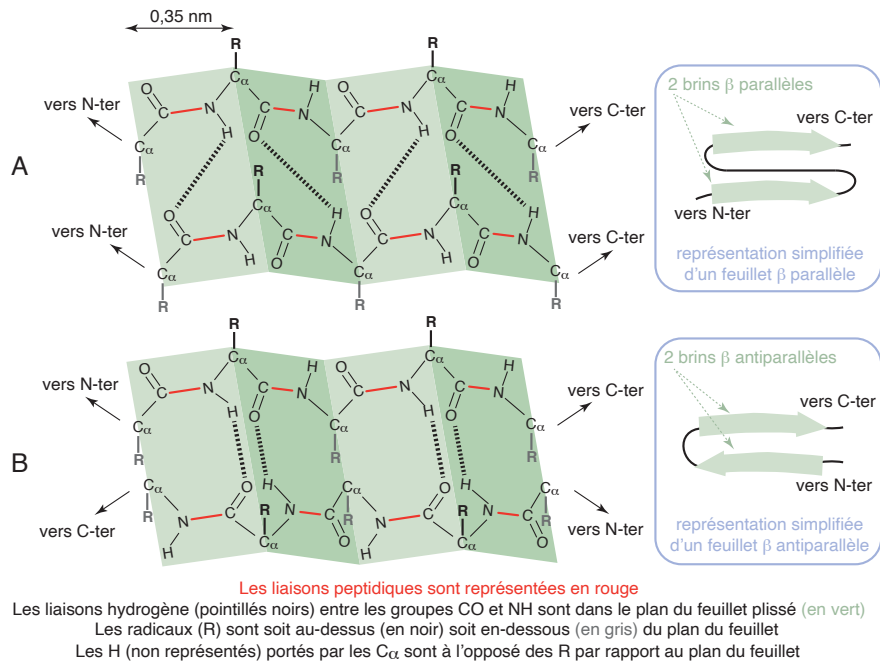


Figure 2.14

Feuillets β plissés parallèle (A) et antiparallèle (B)



Quel est le point commun entre une araignée et un ver à soie ?

La **soie** produite par les araignées pour tisser leurs toiles ainsi que par les vers à soie pour élaborer leurs cocons, est une fibre fine, élastique et résistante. Sa résistance est due à son principal composant : la **fibroïne**. La fibroïne est une **protéine fibreuse** composée essentiellement d'un empilement de **feuillets β plissés antiparallèles** alignés dans l'axe de la fibre. Cette structure régulière lui confère son exceptionnelle résistance mécanique, entre celles de l'acier et du kevlar !

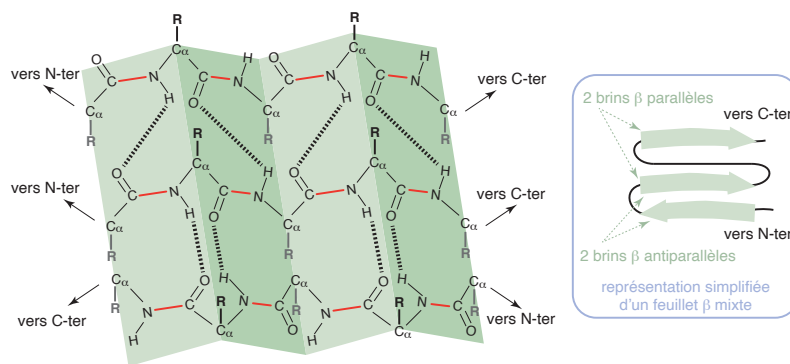
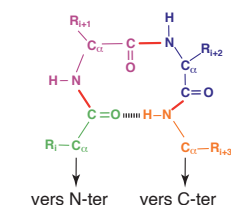


Figure 2.15
Feuillet β mixte

Les liaisons peptidiques sont représentées en rouge
Les liaisons hydrogène (pointillés noirs) entre les groupes CO et NH sont dans le plan du feuillet plissé (en vert)
Les radicaux (R) sont soit au-dessus (noir) soit en-dessous (en gris) du plan du feuillet
Les H (non représentés) portés par les C_{α} sont à l'opposé des R par rapport au plan du feuillet

Boucles et coudes

Les éléments périodiques de structure secondaire, hélices α et feuillets β , sont connectés par des éléments de **conformation non périodique** et de longueur variable : les **boucles** et les **coudes** (aussi nommés **tours**). Ces éléments permettent des changements d'orientation de la chaîne polypeptidique. Les coudes contiennent un faible nombre de résidus d'acides aminés (moins de 5) alors que les boucles en contiennent un plus grand nombre (jusqu'à plus de 20). Les deux principaux coudes, le **coude γ** (formé de 3 résidus) et le **coude β** (formé de 4 résidus), sont stabilisés par une liaison hydrogène entre le groupe CO de leur premier résidu et le groupe NH de leur dernier résidu. Ils connectent généralement deux brins β antiparallèles.



■ Un coude β est formé de 4 résidus (i à $i+3$)

Seules les **protéines fibreuses** ne sont caractérisées que par leurs structures primaire et secondaire car elles ne sont composées que d'un seul type d'élément régulier de structure secondaire (hélice comme dans la kératine ou feuillet comme dans la fibroïne) impliquant plusieurs chaînes polypeptidiques. Au contraire, les **protéines globulaires**, en plus de leurs structures primaire et secondaire, sont caractérisées par une structure tertiaire et, pour certaines d'entre elles, une structure quaternaire.

2.3 La structure tertiaire des protéines

Définition

La **structure tertiaire** d'une chaîne polypeptidique correspond au repliement dans l'espace des éléments de structure secondaire en une structure tridimensionnelle compacte et stable.

2.3.1 Interactions impliquées dans le repliement des protéines

Le repliement des chaînes polypeptidiques en structures tridimensionnelles stables repose sur des interactions de faible énergie (liaisons non covalentes) :

- **forces de Van der Waals** (interactions non spécifiques entre atomes voisins dues à la fluctuation de leurs nuages électroniques) ;

- **liaisons hydrogène** entre H et O ou N (les donneurs et les receveurs d'hydrogène peuvent être les groupes NH et CO des liaisons peptidiques, les résidus polaires ou l'eau) ;
- **interactions électrostatiques** entre deux résidus de charges inverses (interactions ioniques) ou entre un résidu chargé et une molécule d'eau (solvatation) ;
- **interactions hydrophobes** entre résidus hydrophobes ou entre des résidus hydrophobes et un environnement hydrophobe comme une membrane.

Les interactions hydrophobes sont le principal moteur du repliement des protéines (**effet hydrophobe**) : dans un solvant aqueux, les résidus hydrophobes sont mis à l'écart du solvant à l'intérieur de la protéine d'où l'eau est exclue (Figure 2.16). Les résidus hydrophiles sont en contact avec le solvant, à la surface de la protéine.

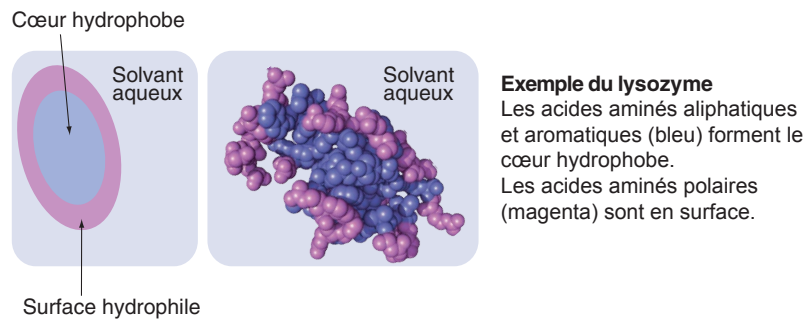


Figure 2.16 
L'effet hydrophobe

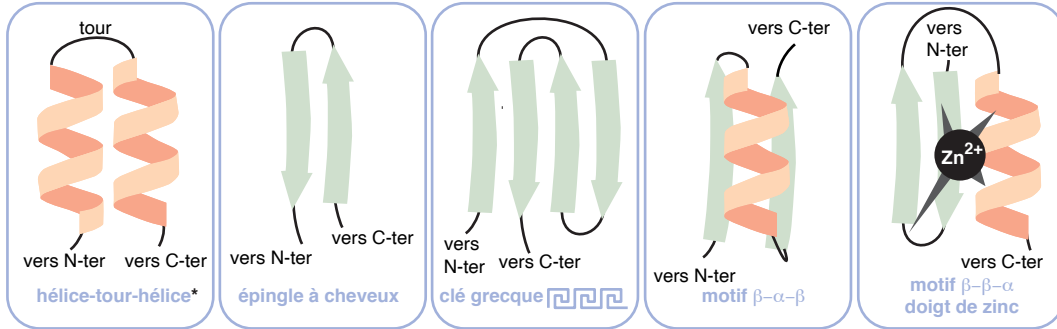
En plus des liaisons non covalentes, des **liaisons covalentes**, les **ponts disulfures** entre les groupes thiol de résidus cystéine (voir § 1.3.2), participent à la stabilisation de la structure tertiaire de certaines protéines.

2.3.2 Motifs et domaines

Dans les protéines repliées, des éléments de structure secondaire se retrouvent parfois associés de manière précise selon des géométries caractéristiques nommées **motifs** ou **structures supersecondaires** (Figure 2.16). En voici quelques exemples :

- les **motifs hélice-tour-hélice** et **hélice-boucle-hélice** formés de deux hélices respectivement connectées par un tour (coude β) et une boucle ;
- l'**épingle à cheveux** constituée de deux brins β antiparallèles connectés par une boucle ou un tour ;
- le motif **clé grecque** composée de quatre brins β antiparallèles dont les connexions (une boucle puis deux coudes β) le font ressembler aux motifs d'ornement caractéristiques de la Grèce antique ;
- le **motif β - α - β** constitué de deux brins β parallèles dont l'extrémité C-terminale du premier est connectée à l'extrémité N-terminale du second par une hélice α et deux boucles ;
- le **motif β - β - α** (ou **doigt de zinc**) constitué de deux brins β antiparallèles dont l'extrémité C-terminale du second est connectée à l'extrémité N-terminale d'une hélice α par une boucle. Le zinc participe au maintien de la structure.

Les motifs **hélice-boucle-hélice** et ceux à **doigt de zinc** correspondent souvent à des domaines de liaison à l'ADN de certains facteurs de transcription.



* Le motif hélice-boucle-hélice est similaire au motif hélice-tour-hélice, le tour étant remplacé par une boucle

Figure 2.17 ▲ Exemples de motifs

Les motifs peuvent avoir une fonction par eux-mêmes ou entrer, en combinaison avec des éléments de structure secondaire, dans la composition de structures compactes plus étendues : les **domaines** qui représentent l'unité fondamentale de la structure tertiaire. En général, les domaines ont une fonction propre.

La **structure tridimensionnelle** (3D) des protéines est **flexible**. Cette flexibilité conformationnelle est cruciale pour la fonction des protéines comme, par exemple, les enzymes qui ajustent leur structure lors de la liaison à leur substrat (voir § 2.1.2 du chapitre 6).

Les nombreuses protéines composées d'une seule chaîne polypeptidique, c'est-à-dire les protéines monomériques, sont caractérisées par leurs structures primaire, secondaire et tertiaire. La fonction de ces protéines monomériques est dictée par leur structure tertiaire qui correspond à leur structure tridimensionnelle. Pour les protéines composées de plusieurs chaînes polypeptidiques (protéines oligomériques), la structure tridimensionnelle et, par conséquent, la fonction reposent sur la structure quaternaire.



FOCUS

Importance de la structure 3D : exemple de la protéine prion

La **protéine prion (PrP)** est une protéine dont la structure 3D peut changer par **conversion auto-propageable**. La forme normale de cette protéine, nommée **protéine prion cellulaire (PrP^C)** est notamment impliquée dans la régulation des **fonctions neuronales**. La **protéine prion scrapie (PrP^{Sc})**, de l'anglais *to scrape* qui signifie « gratter ») est une forme anormale de la PrP. **PrP^{Sc}** ne diffère de **PrP^C** que par sa structure 3D : **PrP^{Sc}** est riche en feuillets β alors que **PrP^C** est riche en hélices α . La protéine **PrP^{Sc}** est un agent pathogène infectieux particulier car sa nature est uniquement protéique : il se propage sans l'aide d'un génome qui serait porté par un acide nucléique (comme les virus et les bactéries) mais par simple conversion des formes normales **PrP^C** en formes anormales **PrP^{Sc}** en présence de la forme anormale contaminante. La protéine **PrP^{Sc}** cause des dommages au cerveau caractéristiques de pathologies atteignant les mammifères : les **encéphalopathies spongiformes transmissibles** comme la maladie de Creutzfeldt-Jacob chez l'être humain la tremblante du mouton (ou scrapie) chez les ovins et la maladie de la vache folle chez les bovins.

2.4 La structure quaternaire des protéines

Définition

La **structure quaternaire** d'une protéine correspond à l'association spécifique de plusieurs chaînes polypeptidiques identiques ou différentes (nommées sous-unités ou protomères).

La stabilisation de la structure quaternaire repose sur les mêmes **liaisons (non covalentes et covalentes)** que celles impliquées dans la stabilisation de la structure tertiaire (voir § 2.3.1). Selon le nombre de leurs sous-unités, les protéines oligomériques sont qualifiées de dimériques (deux sous-unités), trimériques (trois sous-unités), tétramériques (quatre sous-unités)...

En plus d'apporter leurs fonctions aux protéines composées de plusieurs chaînes polypeptidiques, la structure quaternaire est à l'origine de deux caractéristiques présentant un intérêt majeur dans la régulation de la fonction des protéines :

- **l'association et la dissociation de sous-unités** : dans le cas des enzymes, la sous-unité qui porte l'activité catalytique peut-être activée ou inhibée (selon les enzymes) si elle est associée à une autre sous-unité, la sous-unité régulatrice ;
- **la coopérativité** : la liaison d'un ligand à une sous-unité de la protéine modifie (augmente ou diminue), selon les cas, l'affinité des autres sous-unités pour ce même ligand (ou un autre ligand) ou bien leur activité catalytique. Ce phénomène est observé dans le cas des enzymes allostériques (voir chapitre 6), mais aussi dans le cas de protéines non enzymatiques, comme l'hémoglobine (Figure 2.18), dont seule l'affinité pour des ligands est impactée (étant donné qu'elles sont dépourvues d'activité catalytique). L'hémoglobine contenue dans les globules rouges est impliquée dans le transport du dioxygène (O_2) des poumons vers les tissus par la circulation sanguine. Cette protéine globulaire tétramérique est composée de deux sous-unités α (en jaune dans la Figure 2.18A) et de deux sous-unités β (en rouge dans la Figure 2.18A). Chaque sous-unité est constituée d'hélices α et associée à un cofacteur (molécule organique de nature non protéique) : l'hème. L'hème présent dans la structure de l'hémoglobine est l'hème *b* (Figure 2.18 B). Aussi nommé protoporphyrine IX de fer, l'hème est une porphyrine, c'est-à-dire un noyau tétrapyrrole (noyau dérivé de 4 cycles pyrrole) lié à un ion fer ferreux (Fe^{2+}) par quatre valences de coordination (liaisons en rouge dans la Figure 2.18 B) avec quatre atomes d'azote des quatre cycles pyrrole. Deux autres valences du Fe^{2+} sont disponibles pour lier l'hémoglobine ainsi qu'un ligand comme une molécule d' O_2 (Figure 2.18 C). La structure quaternaire de l'hémoglobine lui confère sa coopérativité, c'est-à-dire que la liaison d'une molécule d' O_2 à une sous-unité augmente l'affinité des autres sous-unités pour l' O_2 .

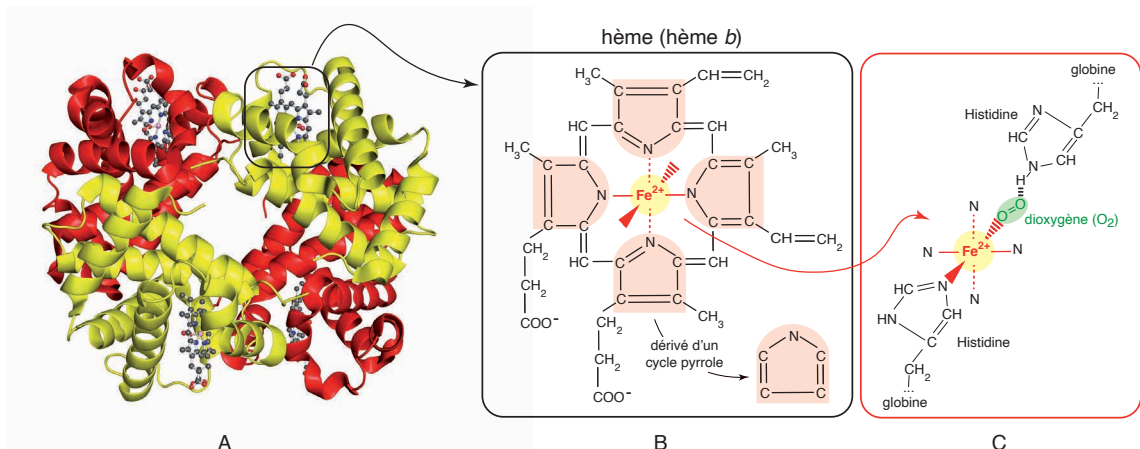


Figure 2.18 ▲ Structure de l'hémoglobine (A), d'un hème (B) et détail des liaisons entre un hème, l' O_2 et l'hémoglobine (C)

Ce qu'il faut retenir

- Les protéines sont des polymères linéaires dont les monomères constitutifs sont les vingt acides α -aminés protéinogènes reliés par des liaisons peptidiques.
- Les vingt acides α -aminés protéinogènes possèdent tous une fonction acide carboxylique et une fonction amine, portées par le carbone α , et ne diffèrent les uns des autres que par la nature de leur chaîne latérale (ou radical R), elle aussi portée par le carbone α .
- Il existe quatre niveaux de structure des protéines : primaire, secondaire, tertiaire, et, pour les protéines oligomériques seulement, quaternaire.

1. La chaîne latérale de la sérine :

- ☐ a. est chargée positivement à pH 7 ;
- ☐ b. contient un groupement thiol ;
- ☐ c. contient un groupement hydroxyle.

2. Le premier acide aminé d'une protéine :

- ☐ a. est situé à l'extrémité N-terminale ;
- ☐ b. est situé à l'extrémité C-terminale ;
- ☐ c. est systématiquement une glycine.

3. À quoi correspond le point isoélectrique d'une molécule ?

- ☐ a. Au pH auquel la charge de cette molécule est maximale ;

- ☐ b. Au pH de demi-dissociation de cette molécule ;
- ☐ c. Au pH auquel cette molécule possède une charge globale nulle.

4. À quoi correspond le pK (ou pKa) d'une fonction ionisable ?

- ☐ a. Au pH 7 ;
- ☐ b. Au pH de demi-dissociation de cette fonction ;
- ☐ c. Au pH auquel cette fonction possède une charge globale nulle.

5. L'hélice α est :

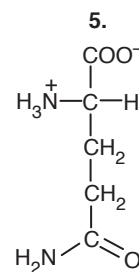
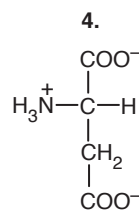
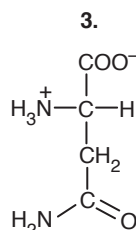
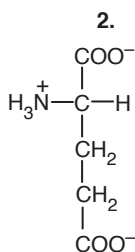
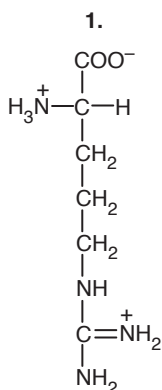
- ☐ a. un élément de structure primaire ;
- ☐ b. un élément de structure secondaire ;
- ☐ c. un élément de structure tertiaire.

Réponses page 186

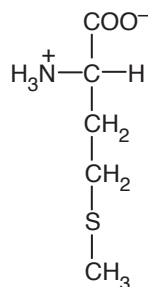
Exercices

Corrigés p. 186

- 1 Calculez le pI de la méthionine ($pK_1 = 2,28$; $pK_2 = 9,21$).
- 2 Calculez le pI du glutamate ($pK_1 = 2,19$; $pK_2 = 9,67$; $pK_R = 4,25$).
- 3 Calculez le pI de l'arginine ($pK_1 = 2,17$; $pK_2 = 9,04$; $pK_R = 12,48$).
- 4 Associez un nom (une lettre) à une structure (un chiffre)
 - a. aspartate
 - b. glutamate
 - c. asparagine
 - d. arginine
 - e. glutamine

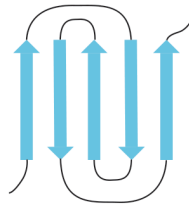


- 5 Une ou plusieurs affirmations concernant cet acide aminé est(sont) juste(s), la(les)quelle(s) ?



- a. sa chaîne latérale peut se retrouver dans un pont disulfure au sein d'une protéine
- b. sa chaîne latérale est non polaire
- c. sa chaîne latérale est polaire neutre
- d. il s'agit de la méthionine
- e. il s'agit de la cystéine

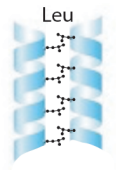
- 6 Donnez la formule, à pH 7, du térapeptide Nt-Lys-Cys-Ile-Ala-Ct. Quelle est sa charge nette à pH 7 ?
- 7 Parmi les motifs suivants retrouvés dans de nombreuses protéines, quelle(s) structure(s) secondaire(s) reconnaissez-vous ?



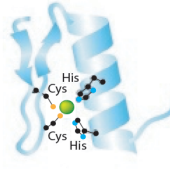
clé grecque



tonneau β

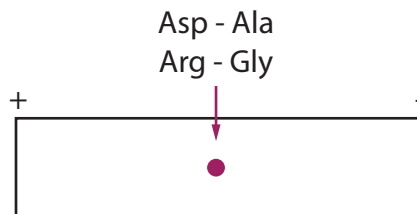


leucine
zipper



doigt de
zinc

- 8 Vous disposez d'une solution contenant un mélange de quatre acides aminés (Asp (D), Ala (A), Arg (R), Gly (G)). Vous réalisez quatre électrophorèses de ce mélange dans quatre tampons avec des pH différents : 1, 3, 7 et 11. Dans ces électrophorèses, la distance de migration ne dépend pas de la taille des molécules. Indiquez où va se trouver chacun des acides aminés à la fin de chacune des électrophorèses.



- 9 L'insuline est une hormone issue d'un propeptide qui a subi une protéolyse pour donner deux peptides de 21 et 30 acides aminés :

Chaîne A :

GIVEQCCTSICSLYQLENYCN

Chaîne B :

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT

- Donnez la définition de la structure quaternaire d'une protéine.
- Combien y a-t-il d'acides aminés basiques dans cette hormone (on considère que l'hormone est l'association des deux chaînes A et B) ?
- Quelle est la charge de cette hormone à pH 5 ?
- Est-il possible de faire des ponts disulfures intrachaînes ou/et interchaînes ?
- Serait-il possible de phosphoryler ce peptide ?

Les glucides

Pour bien démarrer

1. Relier la fonction à sa définition

- | | |
|---|--|
| ☐ a. Aldéhyde | ☐ 1. R-OH |
| ☐ b. Cétone | ☐ 2. CHO |
| ☐ c. Alcool | ☐ 3. R-CO-R' |

2. Un carbone asymétrique :

- ☐ **a.** possède quatre substituants différents ;
- ☐ **b.** dévie la lumière ;
- ☐ **c.** possède au moins deux substituants identiques ;
- ☐ **d.** est lié à un hétéroatome.

3. L'autre nom du sucre de table est :

- ☐ **a.** le glucose ;
- ☐ **b.** le saccharose ;
- ☐ **c.** le fructose.

4. L'oxydation d'une fonction aldéhyde produit :

- ☐ **a.** une cétone ;
- ☐ **b.** un alcool ;
- ☐ **c.** un acide.

Réponses page 188

Objectifs de ce chapitre

- Savoir reconnaître les oses simples et leurs dérivés.
- Connaître la composition, la structure et la fonction des oligosides et polyosides naturels.
- Savoir caractériser une liaison osidique.
- Distinguer les différents types d'hétérosides.
- Différencier une glycoprotéine d'un protéoglycane.



La carapace des insectes est constituée en grande partie de **chitine**, un polymère de glucides, la β -N-acétylgalactosamine et la galactosamine. La structure particulière du polymère est conditionnée par les caractéristiques spécifiques de ses monomères (position des fonctions alcool, acétylation) et de la liaison O-osidique qui les relie ($\beta 1 \rightarrow 4$). Cela conduit à la formation de nombreuses liaisons hydrogène intra- et inter-chaînes polymériques, et permet l'interaction avec du carbonate de calcium, ce qui rigidifie l'ensemble.

Les glucides, souvent appelés sucres, sont bien connus pour leur rôle énergétique. Néanmoins, ils présentent beaucoup d'autres fonctions dépendantes de leur structure, de leurs modifications chimiques, de leurs liaisons avec d'autres molécules de l'organisme ou de leurs localisations subcellulaires. Ainsi, certains glucides ont un rôle structurel (ex : cellulose, chitine, acide hyaluronique...), d'autres sont porteurs d'information pour l'organisme (glycosylation), et d'autres encore font partie de molécules à activités biologiques comme des coenzymes.

Définitions

Les glucides existent sous plusieurs formes.

Les **oses** ou **monosaccharides** correspondent à la forme la plus simple et sont les monomères des glucides plus complexes.

Les **osides** regroupent les molécules composées d'un ose relié à une autre molécule qu'elle soit de nature glucidique (holosides), protéique, lipidique, ou autre (hétérosides).

Les **holosides** sont des polymères composés exclusivement d'oses (diholosides, oligosides, polysides) :

- les **diholosides** (ou disaccharides) sont composés de deux oses ;
- les **oligosides** (ou oligoholosides/oligosaccharides) sont des oligomères composés de trois à quelques dizaines d'oses reliés par des liaisons osidiques ;
- les **polysides** (ou polyholosides/polysaccharides/glycanes) sont des polymères constitués de plusieurs centaines voire milliers d'oses reliés par des liaisons osidiques.

Les **hétérosides** sont des molécules dont l'hydrolyse produit des oses et des composés non glucidiques appelés aglycones. Les glycoprotéines et protéoglycanes (oside + protéine), les glycolipides (oside + lipide) et les glycosides (osides + autres petites molécules) sont différentes familles d'hétérosides.

1 Les oses

1.1 Caractéristiques physico-chimiques

1.1.1 Composition chimique des oses

La plupart des oses ont comme **formule générale** $C_n(H_2O)_n$, d'où leur ancien nom d'hydrates de carbone (*carbohydrates*). Ces glucides dits simples sont des molécules organiques, et plus précisément des **chaînes carbonées polyhydroxylées**, c'est-à-dire porteuses de fonctions alcool (ce sont des polyols), et possédant une **fonction carbonyle réductrice**. Les groupements hydroxyles rendent ces molécules très solubles dans l'eau. La fonction réductrice est une **fonction aldéhyde** ($-CHO$) dans le cas des **aldoses** ou une **fonction cétone** ($-CO-$) dans le cas des **cétoses**. En accord avec la convention chimique, la numérotation des carbones des oses se fait à partir de la fonction aldéhyde ou par l'extrémité la plus proche de la fonction cétone. L'aldose le plus petit, le glycéraldéhyde, et le cétose le plus petit, le dihydroxyacétone, contiennent 3 atomes de carbone (triose).

1.1.2 Chiralité et isomérisation des oses

Définitions

Des **stéréoisomères** sont des composés ayant la même formule semi-développée mais qui diffèrent par l'agencement spatial de leurs atomes (isomères de configuration).

Des **épimères** sont deux stéréoisomères qui ne diffèrent que par la configuration d'un seul centre asymétrique.

Les **énantiomères** sont deux composés images l'un de l'autre dans un miroir (leurs structures ne sont pas superposables). Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques et chimiques vis-à-vis des réactifs ou de phénomènes physiques achiraux mais des pouvoirs rotatoires opposés vis-à-vis de la lumière polarisée.

Les **diastéréoisomères** sont des stéréoisomères qui ne sont pas images l'un de l'autre dans un miroir. C'est-à-dire tous les stéréoisomères de configuration autres que les énantiomères.

Le pouvoir rotatoire, noté d ou '+' ou l ou '-', est une caractéristique liée à l'ensemble des carbones asymétriques. Elle est indépendante de la configuration D ou L de l'ose, qui est définie par le dernier carbone asymétrique.

Les oses possèdent un ou plusieurs **atome(s) de carbone asymétrique(s)** avec deux configurations différentes possibles (R ou S). Plus le nombre de carbones asymétriques augmente, plus le nombre d'**isomères de configuration** est important. L'existence de ces carbones asymétriques donne à la molécule la propriété optique de déviation de la lumière (pouvoir rotatoire). Si la lumière est déviée vers la droite, l'ose est dextrogyre, si elle est déviée vers la gauche il est lévogyre.

Définitions

Le **pouvoir rotatoire** correspond à la déviation du vecteur de l'onde lumineuse d'un faisceau de lumière polarisée par un composé. Le pouvoir rotatoire spécifique correspond à l'angle de rotation mesuré pour la lumière jaune polarisée d'une lampe de sodium (de longueur d'onde $\lambda = 589 \text{ nm}$) traversant 10 cm de solution concentrée à 1 g.mL. Un composé **dextrogyre** (d ou +) dévie la lumière vers la droite. Un composé **lévogyre** (l ou -) dévie la lumière vers la gauche.

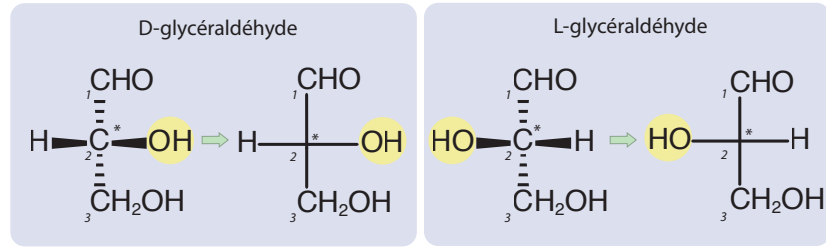
1.1.3 Configuration D ou L des oses

Historique

À partir de 1884, Hermann Emil Fischer (Prix Nobel de Chimie en 1902) étudie la structure des sucres. Pour permettre une représentation aisée des isomères, il développe le système connu sous le terme de **représentation de Fischer** (chapitre 2, § 1.1.1). Avec Martin Rosanoff, ils décident de prendre comme composé de référence le **glycéraldéhyde** et nomment arbitrairement « D » l'**énantiomère** dextrogyre en supposant qu'en représentation de Fischer, il s'agisse du composé avec le -OH à droite (Figure 3.1). Ce n'est qu'en 1954, que Johannes Martin Bijvoet démontre, à l'aide d'études cristallographiques aux rayons X, que cette correspondance pour le glycéraldéhyde était correcte. La notation de tous les sucres découle du D-glycéraldéhyde.

Figure 3.1

Correspondance
entre structure
spatiale et
représentation de
Fischer du D- et du
L-glycéraldéhyde



Les aldose de la série D

La grande majorité des oses naturels appartiennent à la série **D**.

Les **aldoses** découlent du glycéraldéhyde, aldose à trois carbones. Ceux de la série D ont tous, comme le D-glycéraldéhyde (Figure 3.1), la fonction hydroxyle (–OH) de l'avant dernier carbone à droite en projection de Fischer (le carbone de la fonction aldéhyde porte le numéro 1). L'ajout d'un carbone hydroxylé supplémentaire (en position 2) conduit à la formation de deux molécules à quatre carbones (épimères) possibles en fonction de la configuration adoptée et ainsi de suite pour les aldoses à cinq et six carbones (Figure 3.2).

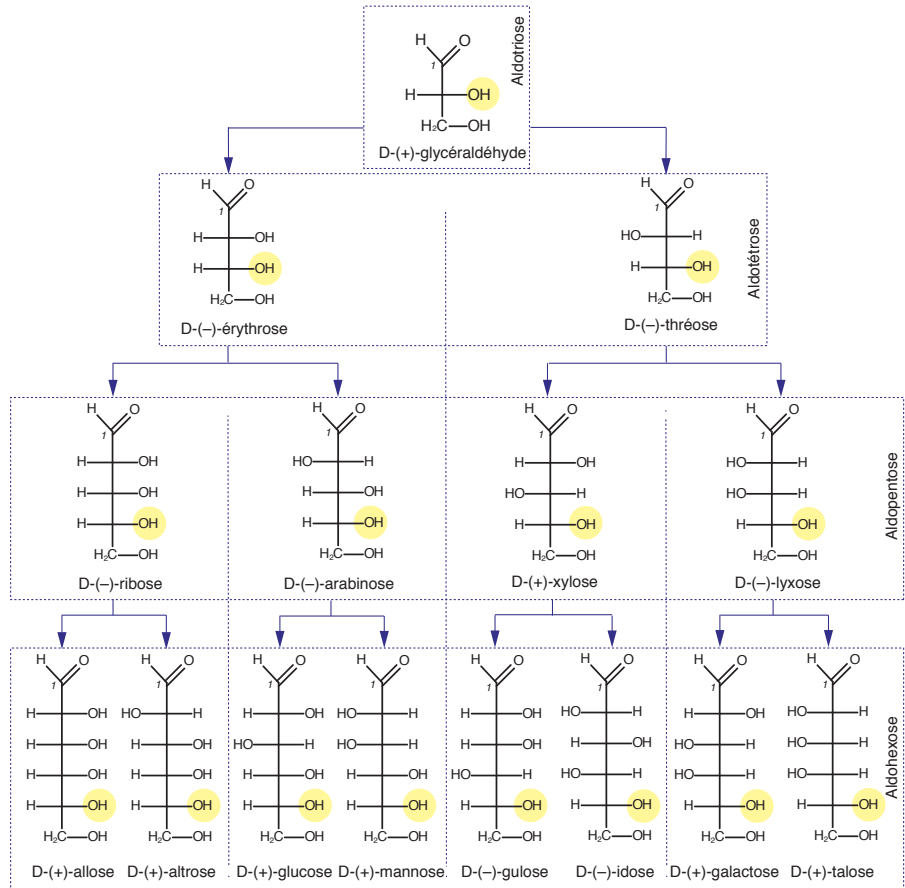


Figure 3.2

Représentation
de Fischer des
énantiomères
linéaires des
aldoses de la série
D (le signe + ou –
entre parenthèses
précise le pouvoir
rotatoire)

Les cétooses de la série D

De la même manière, les **cétooses** découlent de l'érythrulose, cétoose à quatre carbones (tétralose) avec un carbone asymétrique. Les cétooses de la série D ont tous, comme le D-érythrulose, la fonction –OH de l'avant dernier carbone à droite en projection de Fischer (Figure 3.3). Le carbone de l'extrémité la plus proche de la fonction cétone porte le numéro 1 et celui de la fonction cétone, le numéro 2.

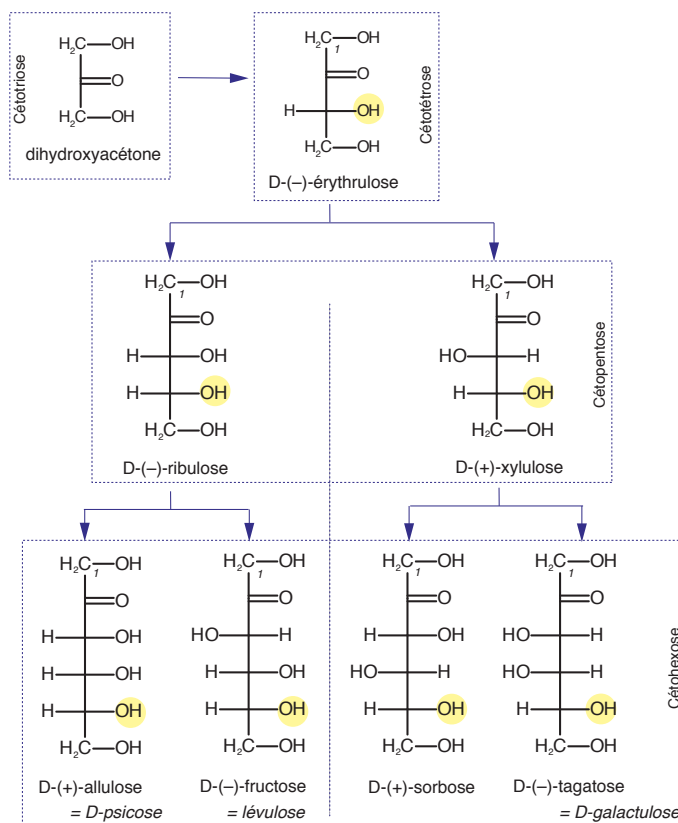


Figure 3.3

Représentation de Fischer des énantiomères linéaires des cétooses de la série D (le signe + ou – entre parenthèses précise le pouvoir rotatoire)

Les oses de la série D et de la série L sont des **énantiomères**. La configuration de tous leurs carbones asymétriques est modifiée. De ce fait, la fonction –OH de l'avant-dernier carbone des oses de la série L se retrouve à gauche en représentation de Fischer (Figure 3.4).

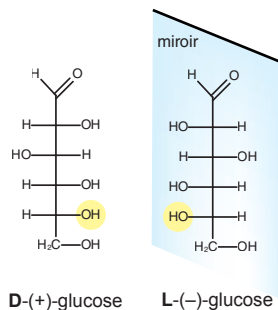
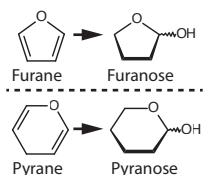


Figure 3.4

Relation entre les molécules D et L (énantiomérisme) : exemple du glucose



■ Dans la nomenclature des oses cyclisés, pour désigner le type de cycle formé, on utilise le terme **furanose** lorsque le cycle possède cinq atomes dont un oxygène (en relation avec le furane) et le terme **pyranose** lorsque le cycle contient six atomes dont un oxygène (en relation avec le pyrane)

1.1.4 Cyclisation et anomérie α ou β des oses

Les **fonctions aldéhydes et cétones** des oses ne présentent que certaines caractéristiques généralement observées pour ces fonctions chimiques. Il existe, en effet, un **masquage partiel** de ces fonctions induit par leur **cyclisation**, conduisant à des hémiacétals (Figure 3.5) ou hémicétals. En milieu aqueux, les oses avec une chaîne carbonée suffisamment longue (≥ 5 C) se cyclisent par réaction entre la fonction réductrice (aldéhyde ou cétone) et une des fonctions hydroxyles internes. Chimiquement parlant, il s'agit d'une réaction réversible d'hémiacétalisation (pour les aldoses) ou d'hémicétalisation (pour les cétones). Deux cycles prépondérants existent : le **cycle « furane »** formé de cinq atomes (1 O et 4 C), et le **cycle « pyrane »** formé de six atomes (1 O et 5 C). Dans le cas du D-glucose, la forme « pyrane » est la plus stable (Figure 3.5). Cette réaction introduit un nouveau carbone asymétrique dans la structure du sucre, appelé **carbone anomérique**, qui peut adopter deux configurations stéréochimiques différentes : **α ou β** . Les oses correspondants sont nommés **anomère α** et **anomère β** .

Définitions

Des **anomères** sont deux stéréoisomères qui ne diffèrent que par la configuration de leurs C anomériques, après cyclisation.

Le **carbone anomérique**, présent uniquement dans la forme cyclisée, est le carbone qui dans la forme linéaire portait la fonction réductrice (C1 dans le cas des aldoses et C2 dans le cas des cétones).

L'**anomère α** est caractérisé par l'hydroxyle porté par le carbone anomérique du côté opposé au carbone terminal par rapport au plan du cycle en projection de Haworth.

L'**anomère β** est caractérisé par l'hydroxyle porté par le carbone anomérique du même côté que le carbone terminal par rapport au plan du cycle.

Hémiacétalisation et hémicétalisation sont des réactions intramoléculaires réversibles qui aboutissent à la cyclisation des aldoses et cétones respectivement et qui donnent un carbone asymétrique supplémentaire.

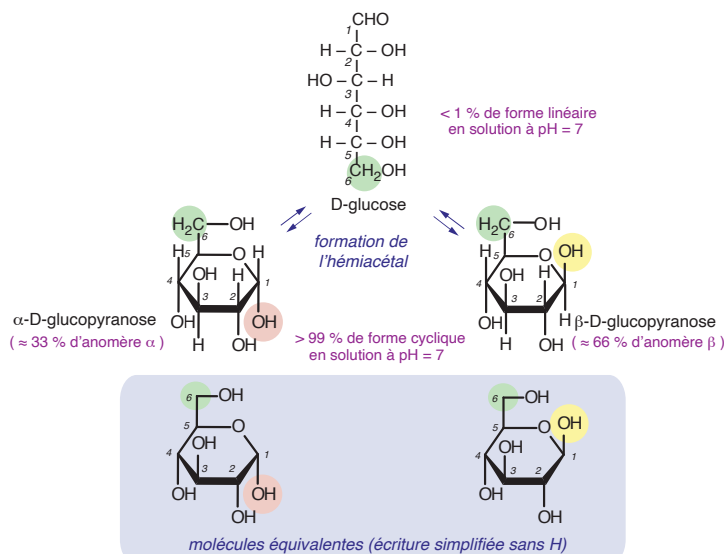


Figure 3.5

Équilibre en milieu aqueux entre la forme linéaire et les deux formes cycliques du D-glucose

Le carbone anomérique est le carbone voisin de l'oxygène du cycle, qui porte une fonction hydroxyle dans le cas d'un ose, ou qui est lié à un substituant *via* un hétéroatome (O, N...) dans le cas d'un oside.

En **configuration α** , la fonction -OH (en rose dans la Figure 3.5) portée par le C anomérique et l'alcool primaire terminal ($\text{-CH}_2\text{OH}$, en vert dans la Figure 3.5) sont situés de part et d'autre du plan du cycle. En **configuration β** , la fonction -OH (en jaune dans la Figure 3.5) portée par le C anomérique et l'alcool primaire terminal sont du même côté du plan du cycle. La proportion, minoritaire, de la forme linéaire dépend du pH. Dans le cas où la configuration α/β n'est pas définie, la liaison de la fonction -OH au C anomérique est représentée par un trait zigzag (Figure 3.6).

1.2 Représentation et nomenclature

1.2.1 Représentations des formes linéaires et cycliques des oses

Pour permettre de représenter le positionnement dans l'espace des différents atomes, en particulier les substituants des carbones asymétriques, plusieurs représentations peuvent être utilisées (Figure 3.6). La **représentation de Fischer** permet une représentation facile et informative quant à la configuration de chacun des carbones asymétriques de la forme linéaire de l'ose. La forme cyclisée peut être dessinée avec les **représentations de Tollens, projection de Haworth, chaise/bateau**, voire par **vue de dessus**.

Dans les représentations de Fischer et de Tollens, on distingue la configuration D des oses, par le positionnement à droite du -OH du carbone voisin de la fonction alcool primaire la plus éloignée de la fonction réductrice (C5, en violet sur la Figure 3.6). Dans les représentations de Haworth, chaise et en vue de dessus, le déplacement spatial nécessaire pour que l'oxygène réagisse avec le carbone impose que la fonction CH_2OH terminale se retrouve au-dessus du cycle (C6 en vert sur la Figure 3.6).

Pour passer de la forme linéaire à la projection de Haworth, quand l'oxygène du cycle est placé derrière à droite de la forme linéaire se retrouve en bas, tout ce qui est à gauche se retrouve en haut.

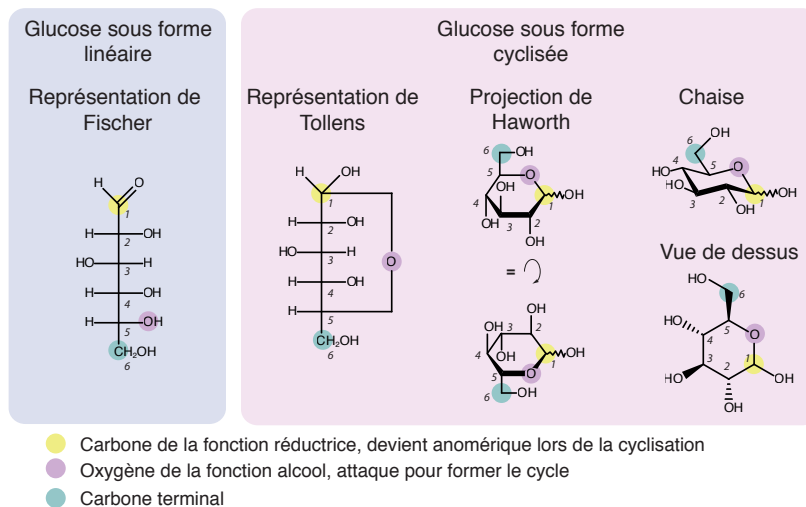


Figure 3.6

Les différentes représentations du D-glucose

La Figure 3.7 détaille les étapes permettant de passer de la représentation de Fischer à celle de Haworth en prenant l'exemple du D-glucose. Pour passer de la forme linéaire (représentation de Fischer) aux formes cycliques (projection de Haworth), il faut tout d'abord faire pivoter la projection de Fischer de 90 degrés. Tous les substituants qui étaient à droite du plan des atomes de carbone se retrouvent en bas et ceux qui étaient à gauche se retrouvent en haut. La fonction alcool (en C5) qui attaque la fonction réductrice (en C1) est rapprochée de celle-ci en pivotant autour de la liaison entre C4 et C5. Comme le sucre est de configuration D, cette rotation conduit le carbone C6 au-dessus du plan. L'attaque de la fonction réductrice (hémicétylation) aboutit aux formes cycliques du D-glucose : l' α -D-glucopyranose et le β -D-glucopyranose qui sont deux anomères.

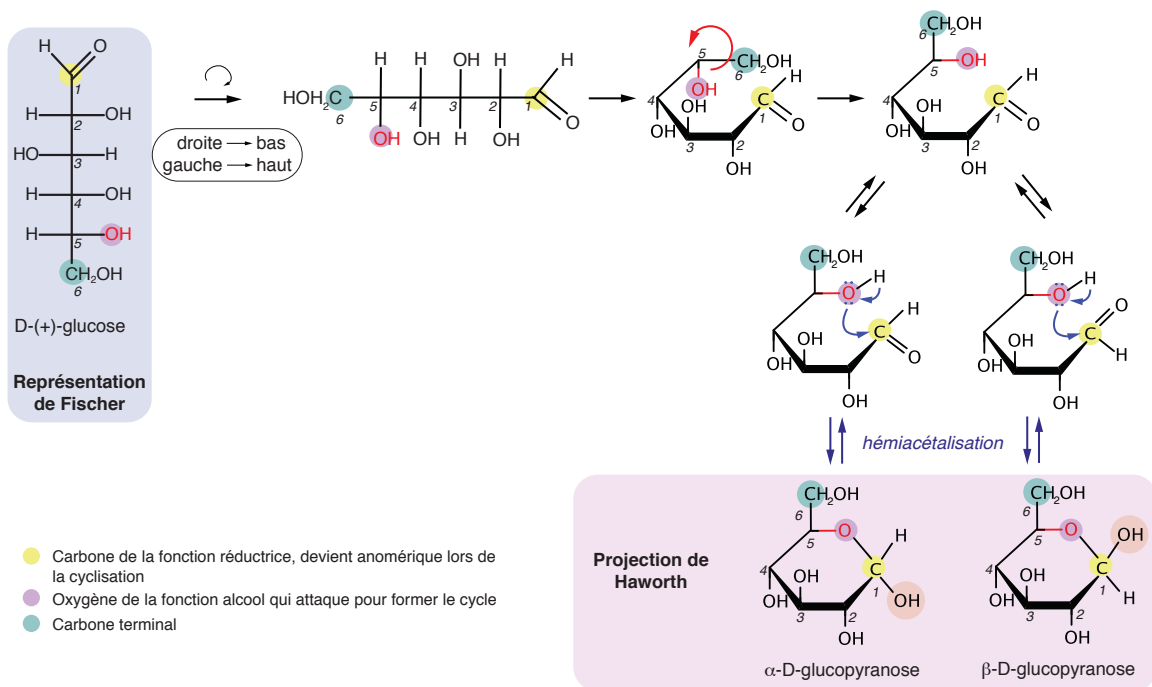


Figure 3.7 ▲ D-glucose : de la représentation de Fischer à la projection de Haworth

1.2.2 Nomenclature des oses

La nomenclature des oses et de leurs dérivés est définie par le *JCBN* (*Joint Commission on Biochemical Nomenclature*). Elle ne repose pas sur le nom chimique conventionnel des molécules mais sur un nom commun. Si on applique les règles de nomenclature chimique conventionnelle, le glucose correspond au (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal pour la forme linéaire. Les oses possèdent donc tous un nom vernaculaire, issu généralement de leur origine (ex : fructose/fruit, xylose/bois, arabinose/gomme arabique), utilisé pour les caractériser. La numérotation des carbones des oses se fait à partir de la fonction aldéhyde ou par l'extrémité la plus proche de la fonction cétone. Il est alors possible de préciser quelle fonction -OH a réagi (oxydation, carboxylation, amination, acétylation, méthylation, sulfatation...) pour former le dérivé (Tableau 3.1).

Les oses simples et leurs dérivés les plus communs, retrouvés en particulier dans les oligosaccharides et les glycosaminoglycanes (§ 3.3, 3.4 et 3.5), possèdent des abréviations conventionnelles (Tableau 3.2). Par défaut, si rien n'est précisé, il s'agit d'un ose de configuration D (sauf pour le fucose et le rhamnose qui sont majoritairement L). Dans le cas des aldoses, l'amination préférentielle se situe en position 2, ce qui n'est donc pas précisé dans l'abréviation. Lorsque l'acétylation ou la sulfatation se fait sur l'amine, les abréviations Nac ou NS sont respectivement utilisées. Si la sulfatation se situe sur un carbone à une autre position (n), on accole (nS) à l'abréviation.

Tableau 3.1 Nomenclature des dérivés d'oses

Fonction chimique	Formule	Nom de l'ose
Amine	$-\text{NH}_2$	n-désoxy-n-amino-x-ose abrégé : n-amino-x-ose
Amine sur le C2 d'un aldose ou C1 d'un cétose	C^2-NH_2 C^1-NH_2	2-desoxy-2-amino-x-ose ou osamine
Amine acétylée	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	n-désoxy-n-acétoamido-x-ose
Amine acétylée sur le C2 d'un aldose	$\text{C}^2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	2-désoxy-2-acétoamido-x-ose ou N-acétyl-x-osamine
Amine sulfatée	$-\text{NH}-\text{SO}_3^-$	n-désoxy-n-sulfoamino-x-ose
Acétylation	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	n-acétyl-x-ose
Oxydation C1	$-\text{COO}^-$	acide x-onique
Oxydation Cn	$-\text{COO}^-$	acide x-uronique
Oxydation C1 et Cn	$-\text{COO}^-$	acide x-ariques
Méthylation	$-\text{CH}_3$	n-O-méthyl-x-ose
Sulfatation	$-\text{SO}_3^-$	n-O-sulfo-x-ose ou x-ose n-O-sulfate

x : racine de l'ose (ex gluc- pour glucose) ; n : position du carbone portant la fonction.

Tableau 3.2 Liste des abréviations (racines) principales des oses

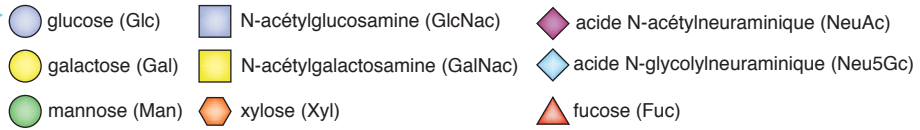
Nom	Abréviation	Nom	Abréviation
Glucose	Glc	Glucosamine	GlcN
Mannose	Man	Galactosamine	GalN
Ribose	Rib	Acide glucuronique	GlcUA/GlcA
Galactose	Gal	N-acétylglucosamine	GlcNac
Fructose	Fru	N-acétylgalactosamine	GalNac
Xylose	Xyl	N-acétylmannosamine	ManNac
Idose	Ido	N-sulfoglucosamine	GlcNS
L-Fucose	Fuc	Acide iduronique	IdoUA/IdoA
L-Rhamnose	Rha	Acide N-acétylneuraminique	NeuAc (NANA)

Ne pas confondre
Glc (l'abréviation
de glucose) et Glu
(l'abréviation du
glutamate).

Pour une représentation graphique homogène, des symboles sont également utilisés de manière conventionnelle (Figure 3.8).

Figure 3.8

Représentation
graphique des oses
les plus communs



1.3 Les oses simples

Les oses simples sont des molécules composées d'un seul ose non modifié de formule brute $C_nH_{2n}O_n$. Tous les aldoses et les cétooses existent potentiellement dans leur forme D ou L, mais les oses naturels sont majoritairement retrouvés dans la configuration D. Par ailleurs, dans la nature, certains oses sont plus abondants que d'autres.

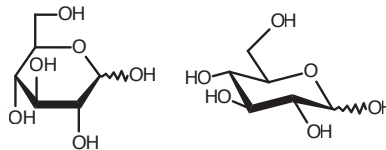
Le glucose

Le glucose est un aldohexose qui existe majoritairement sous ses formes cyclisées, glucopyranose α et β (Figures 3.5 et 3.9). À pH 7, les proportions des formes cyclisées sont $\alpha \approx 33\%$ et $\beta \approx 66\%$, la forme linéaire représentant moins de 1%.

Le **D-glucose**, aussi appelé **dextrose**, est la molécule à la base du métabolisme énergétique de nombreux organismes. Il est synthétisé par des organismes autotrophes (plantes, algues, phytoplanctons) grâce à l'énergie captée par la photosynthèse, à partir d'eau et de dioxyde de carbone. Il est alors utilisé pour fabriquer la structure du végétal (cellulose) ou stocké pour une utilisation ultérieure, en particulier dans les graines (amidon) ou les fruits (saccharose). Chez les animaux, le glucose est stocké sous forme de glycogène. La dégradation du glucose au cours de la glycolyse puis de la respiration cellulaire mitochondriale est une des sources principales d'énergie des cellules (voir chapitre 7).

Figure 3.9

D-glucopyranose
en projection de
Haworth (gauche)
ou chaise (droite)



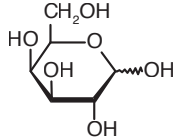
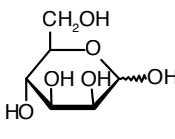
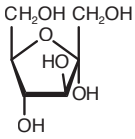
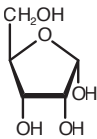
FOCUS

Le glucose : « *doctor Jekyll and mister Hyde* »

Le glucose circule librement dans le sang et sa concentration dans le sang, la glycémie, est maintenue constante (environ $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) par le foie pour pourvoir aux besoins de tous les autres organes. Si une hypoglycémie est mortelle par manque d'énergie, une hyperglycémie est tout aussi délétère. Une hyperglycémie chronique (diabète) donne lieu à de nombreuses complications (insuffisance rénale, gangrène, infections...). La glycolyse (dégradation du glucose), la néoglucogenèse (synthèse *de novo* de glucose) et le métabolisme du glycogène (polymère de stockage du glucose) sont finement régulés en fonction de l'état nutritionnel *via* la production d'hormones par le pancréas (insuline et glucagon, voir chapitre 7).

Les monosaccharides communs

Tableau 3.3 Les oses communs

Nom commun / Nom conventionnel	Représentation (Haworth)	Caractéristiques
Galactose D-galactopyranose		Épimère du glucose en position 4, il entre dans la composition du lactose sous sa forme simple. Le galactose et son dérivé acétylaminé, la <i>N</i> -acétylgalactosamine, participent également à la formation de nombreux oligosaccharides (§ 3.3).
Mannose D-mannopyranose		Épimère du glucose en position 2, il entre dans la composition de l'hémicellulose (§ 3.4.4). Avec la <i>N</i> -acétylglucosamine, il fait partie d'un motif commun à toutes les <i>N</i> -glycosylations de protéines (§ 3.5.1). Il est aussi à la base de la synthèse de l'acide <i>N</i> -acétylneuraminique (§ 1.5).
Fructose D-fructofuranose (ici α)		Aussi appelé lévulose, il s'agit d'un cétohexose abondant dans les fruits, d'où son nom (fructose). Il entre dans la composition du sucre de table, le saccharose (§ 3.2) et de l'inuline (§ 3.4.2). Sa cyclisation conduit à la formation d'un cycle à 5 atomes, le D-fructofuranose, à ne pas confondre avec un pentose comme le ribose.
Ribose D-ribofuranose (ici α)		Il s'agit d'un aldopentose (5C) présent dans la structure de nombreuses molécules d'intérêt biologique : les nucléotides (chapitre 1) comme l'ATP (principale molécule de transfert énergétique dans la cellule), les acides nucléiques (ADN sous sa forme désoxy et ARN, chapitre 1), les coenzymes d'oxydoréduction comme le NAD ⁺ (nicotinamide dinucléotide), le NADP ⁺ (nicotinamide dinucléotide phosphate), le FMN (flavine mononucléotide) ou le FAD (flavine adénine dinucléotide).

D'autres monosaccharides

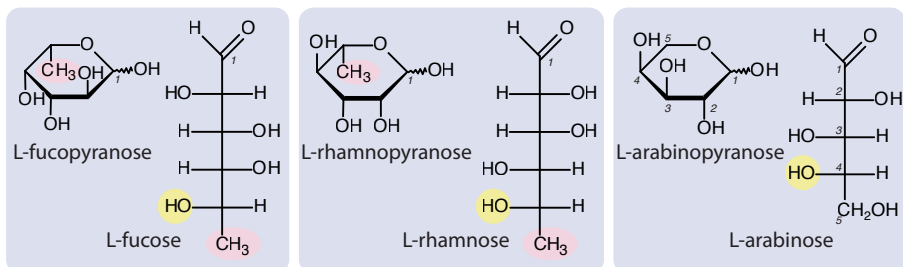
D'autres oses ont également des fonctions importantes dans les cellules, généralement en tant qu'intermédiaires de voies métaboliques. Ainsi le D-érythrose, le D-xylulose et le D-sédoheptulose, sous leur forme phosphorylée, sont des métabolites de la voie des pentoses-phosphates. Le D-érythrose participe également à la synthèse des acides aminés aromatiques et le sédoheptulose à la production de lipopolysaccharides de la paroi bactérienne.

1.4 Les oses particuliers de série L

Bien que la majorité des oses naturels soient de configuration D, trois oses de configuration L ont un intérêt biologique (Figure 3.10). Le **L-fucose** (6-désoxy-L-galactose ou 6-désoxy-L-glucose) entre dans la composition des oligosides des glycoprotéines (§ 3.5.1). Le **L-rhamnose** (6-désoxy-L-mannose) est généralement lié à d'autres oses ou à d'autres types de molécules organiques pour former des glycosides. Ces deux sucres sont méthylés en position 6. Enfin, le **L-arabinose**

peut entrer dans la composition de biopolymères comme l'hémicellulose ou la pectine (§ 3.4.1).

Figure 3.10
Projection de
Haworth et
représentation de
Fischer du L-fucose,
du L-rhamnose et du
L-arabinose



1.5 Les dérivés d'oses

Les oses peuvent subir des modifications. Celles-ci introduisent de nouvelles caractéristiques physico-chimiques et changent leurs fonctions.

Les dérivés aminés (les osamines)

L'amination des fonctions alcool (transformation d'un alcool en amine) des oses conduit à la formation des osamines. La fonction amine ($-NH_2$) apporte un caractère basique à l'ose avec une charge positive possible en fonction du pH ($pK_a \approx 12$) ainsi qu'une nouvelle réactivité chimique. Les principales osamines sont la glucosamine, la galactosamine et la mannosamine, communément aminées en position 2 et précurseurs de molécules acétylées ou sulfatées. La D-glucosamine est produite naturellement sous la forme de D-glucosamine-6-phosphate en tant que précurseur de tous les autres sucres aminés (Figure 3.11).

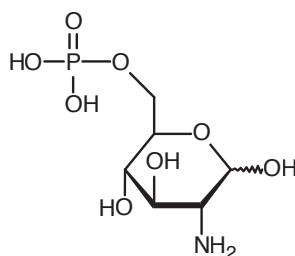


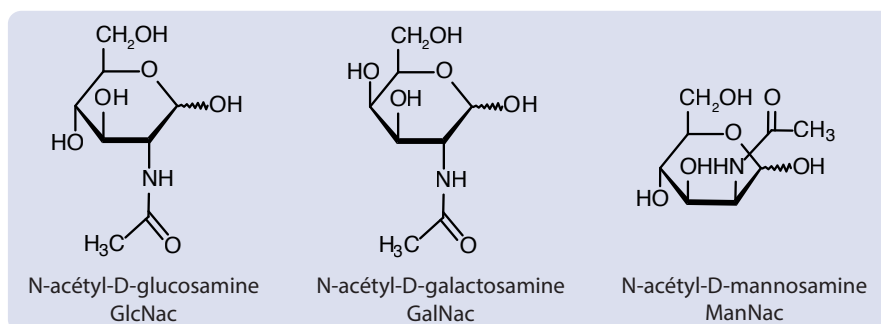
Figure 3.11
D-glucosamine-6-
phosphate

Les dérivés N-acétylés (les N-acétyl-osamines)

Les osamines peuvent être acétylées sur leur fonction amine pour former les N-acétyl-osamines (Figure 3.12), retrouvées dans les oligosaccharides des glycoprotéines, des protéoglycanes et des glycolipides. La N-acétylmannosamine peut réagir aussi avec le pyruvate pour donner l'acide N-acétyl-neuraminique (NANA). La N-acétylglucosamine est le monomère de la chitine (§ 3.4.1). L'acétylation diminue la solubilité des osamines en milieu acide.

Figure 3.12

Les dérivés N-acétylés
communs



Les dérivés sulfatés

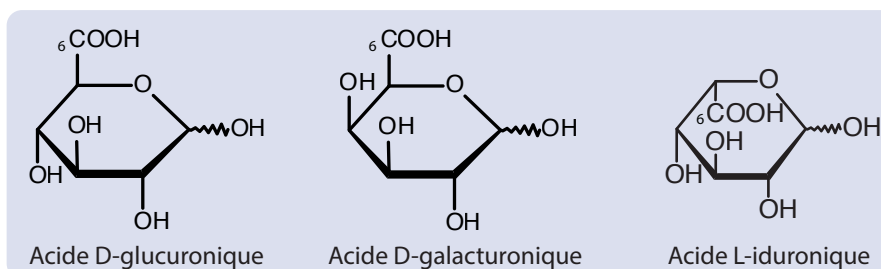
L'ajout d'une fonction sulfate ($-\text{SO}_3^-$) se fait soit sur une fonction amine soit sur une fonction alcool de l'ose, quelle que soit la position. La sulfatation intervient principalement pour produire des dérivés d'oses utilisés dans les glycosaminoglycanes (§ 3.5.2) et apporte un caractère acide et une charge négative à l'ose qui capte alors les molécules d'eau.

Les acides uroniques (oxydation en C6)

L'oxydation du carbone terminal des oses conduit aux acides uroniques (Figure 3.13). La fonction alcool primaire, $-\text{CH}_2\text{OH}$ est ainsi remplacée par un acide carboxylique $-\text{COOH}$. Les acides D-glucuronique et L-iduronique se retrouvent dans la composition des glycosaminoglycanes des protéoglycanes (§ 3.5.2). L'acide glucuronique est également utilisé dans les voies de détoxication des molécules étrangères à l'organisme afin de les rendre plus solubles et reconnues par des transporteurs pour faciliter leur élimination. L'acide D-galacturonique est, quant à lui, le monomère de la pectine.

Figure 3.13

Des acides
uroniques

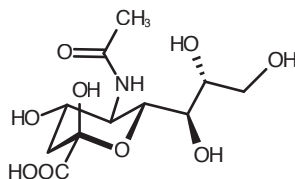


L'acide N-acétyl-neuraminique

L'acide N-acétyl neuraminique (NeuNac, NANA) est un dérivé de sucre à 11 atomes, obtenu par condensation d'un pyruvate avec une N-acétylmannosamine (Figure 3.14). Il est également nommé acide sialique, même si ce terme peut aussi représenter tout membre de la famille de molécules issue du NANA. Cet ose joue un rôle dans la structure des glycoprotéines (§ 3.5) et des gangliosides (chapitre 4).

Figure 3.14

L'acide
N-acétylneuraminique



1.6 Réactivité chimique des oses

1.6.1 Oxydation

Les oses sont oxydables en différentes positions (Figure 3.15). La fonction carbonyle réductrice (aldéhyde ou cétone) peut être oxydée en acide carboxylique ($-\text{COOH}$) et donne du pouvoir réducteur aux oses (une oxydation étant toujours couplée à une réduction). L'oxydation de la cétone, conduit à la dégradation de l'ose, puisqu'il est coupé en deux. L'oxydation de l'aldéhyde produit un **acide aldonique** pouvant se cycliser en lactone par une réaction d'estérification intramoléculaire. La fonction alcool primaire terminale peut également être oxydée en fonction acide pour conduire à la formation d'**acide uronique** (§ 1.5). Enfin, l'oxydation des deux extrémités produit des **acides aldariques**. Ces derniers n'existent pas à l'état naturel.

Définition

Un sucre est dit **réducteur** si sa fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) peut être oxydée en acide. Elle doit donc être accessible. En d'autres termes, l'ose doit pouvoir exister sous sa forme linéaire et donc la fonction $-\text{OH}$ du carbone anomérique de la forme cyclisée doit être libre, c'est-à-dire non engagée dans une liaison.

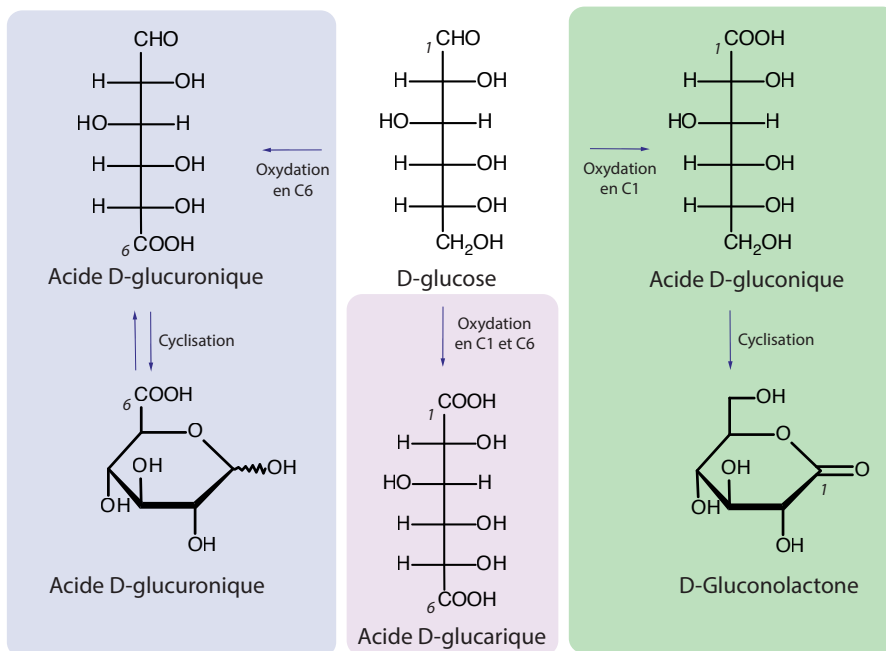
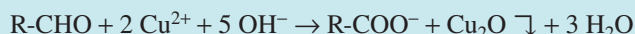


Figure 3.15

Les différents types
d'oxydation du
D-glucose

Méthode Identification des sucres réducteurs

Le pouvoir réducteur des oses peut s'observer facilement par réaction avec la **liqueur de Fehling** (sulfate de cuivre, CuSO_4 , en milieu basique, tartrate de sodium et de potassium, $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et NaOH), de couleur bleue. En condition basique à chaud, les ions cuivriques (Cu^{2+}) sont réduits en ions cuivreux (Cu^+) par les électrons issus de l'oxydation de la fonction aldéhyde des oses. Les ions Cu^+ réagissent avec l'oxygène pour former un précipité rouge de Cu_2O . Le passage d'une solution bleue à un précipité rouge est facilement identifiable. Cette réaction est normalement spécifique des aldéhydes, les cétones étant détruites lors de l'oxydation. Cependant, en condition basique, les cétones, avec leur fonction carbonyle en C2, subissent un réarrangement pour produire l'aldose correspondant qui reste donc intègre lors de la réaction d'oxydation et conduit à la formation du précipité. Cette technique mesure donc l'ensemble des sucres réducteurs.

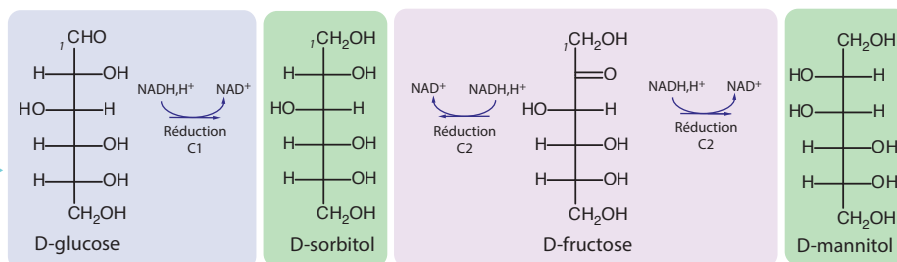


Cette réaction n'est pas spécifique des oses réducteurs, mais est très utilisée pour caractériser leur présence.

1.6.2 Réduction

Les fonctions aldéhyde et cétone peuvent être réduites en fonction alcool, ce qui conduit à des polyalcools (polyols) appelés alditol (à partir de 4C). Les aldoses sont réduits en une molécule unique alors que les cétones sont réduits en deux molécules épimères (Figure 3.16). Les trioses donnent le glycérol, molécule impliquée dans la synthèse des triglycérides et des dérivés d'acides phosphatidiques (chapitre 4). La réduction du fructose (en C2) et celle du glucose (en C1) produisent la même molécule de sorbitol (aussi nommée glucitol). Néanmoins, la réduction du fructose en C2 produit également le mannitol. Ce dernier, présent dans les algues brunes, est lui-même également obtenu par la réduction du mannose. Ces oses réduits sont utilisés industriellement pour leur pouvoir édulcorant.

Figure 3.16
La réduction du
D-glucose et du
D-fructose

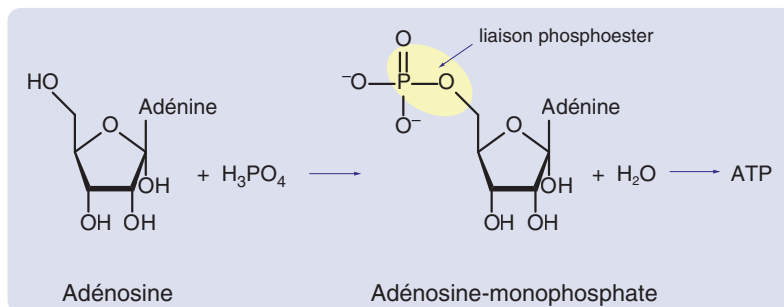


1.6.3 Estérification et éthérification

Les différentes **fonctions alcool des oses** peuvent être **estérifiées** par réaction avec un acide carboxylique ou un acide phosphorique (phosphate), ou **éthérifiées** par réaction avec une autre fonction alcool. L'**estérification** est à la base de la formation des nucléotides à partir des nucléosides (Figure 3.17 et chapitre 1). Elle permet aussi la production de glycolipides (oses + acides gras). L'éthérification conduit principalement à la formation d'éthers *O*-méthyliques comme le 6-*O*-méthyl-D-

galactose ou le 2-*O*-méthyl-L-Fucose chez les végétaux. Cette méthylation peut aussi être utilisée pour déterminer les fonctions alcools impliquées dans des liaisons lors de la caractérisation structurale d'osides.

Figure 3.17
Exemple de la
phosphorylation du
ribose (estérification)
d'une adénosine



1.6.4 Amination

L'amination des oses permet de synthétiser les dérivés d'oses comme la glucosamine, la galactosamine et la mannosamine, généralement phosphorylés, produits intermédiaires avant leur N-acétylation. Ces sucres dérivés entrent dans la composition des glycoprotéines (§ 3.5).



Le goût et l'odeur

Lors de la cuisson d'aliments, les sucres (glucose et fructose des fruits, lactose du lait...) interagissent avec les acides aminés (éléments de base des protéines) par quatre réactions successives réunies sous le terme de **réaction de Maillard** : une condensation, un réarrangement d'Amadori, une déshydratation modérée et la synthèse d'une mélanoidine (pigment brun). La réaction de Maillard modifie la couleur, l'odeur et la saveur des aliments (ex : formation de la croûte du pain, torréfaction du café ou du cacao, viande rôtie). Dans un organisme, à température normale, cette réaction peut également se produire en présence d'un fort taux de sucre sanguin. Les produits de cette réaction, appelée aussi glycation, sont ainsi utilisés pour le suivi des personnes diabétiques chez qui le taux d'hémoglobine glyquée dosée dans la circulation sanguine est plus élevé que chez des personnes non diabétiques.

2 La liaison osidique

2.1 Formation des différentes liaisons osidiques

Une liaison osidique est une liaison chimique covalente produite par **condensation** (acétalisation ou cétylisation) entre le groupement réducteur hémiacétalique ou hémicétalique (hydroxyle du carbone anomérique) d'un ose et la fonction -OH d'une autre molécule (Figure 3.18). Par extension, il peut s'agir d'une réaction avec une amine (-NH₂, -NH-), un thiol (-SH). En fonction de l'hétéroatome impliqué dans la liaison, il s'agit d'une liaison **N-osidique**, **S-osidique** ou **O-osidique** qui pourra être précisée avec le nom de l'ose mis en jeu (ex : *O*-glucosidique s'il s'agit du glucose).

Cette liaison bloque l'ose sous sa forme cyclisée et donc la configuration α ou β du carbone anomérique. L'ose perd alors son pouvoir réducteur et on obtient un **oside**. Si la liaison osidique relie l'ose à un ou plusieurs autres oses, il s'agit d'un **holoside**. Si la liaison osidique relie un ose à un autre type de molécule, il s'agit d'un **hétéroside** : un glycolipide (ose + lipide), une glycoprotéine ou un protéoglycane (ose + protéine), ou un glycoside (ose + petite molécule). La partie liée est alors appelée **aglycone**. Il existe de nombreux glycosides naturels avec une activité biologique.

La liaison entre le (désoxy)ribose et la base azotée dans les nucléosides est un exemple de liaison *N*-osidique. Les thioglycosides (liaison *S*-osidique), sont des produits rares des végétaux et dérivent principalement du 1-thio- β -D-glucopyranoside. En recherche, ce type de molécule est utilisé comme analogue pharmacologique des glycosides, par exemple comme inhibiteur enzymatique.

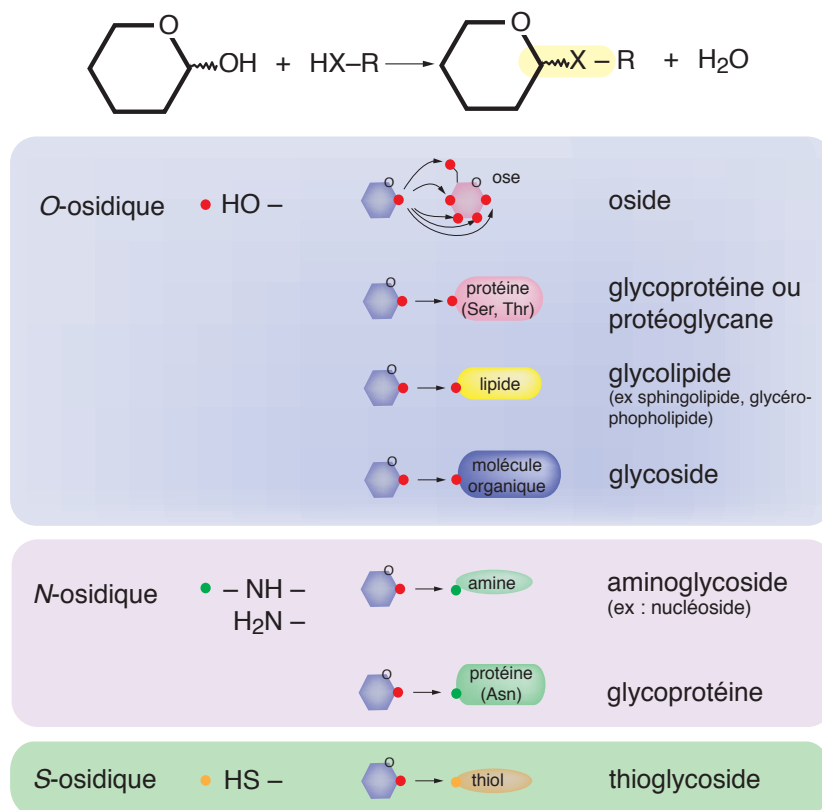


Figure 3.18

Les différents types de liaison osidique

2.2 Hydrolyse de la liaison osidique

La liaison *O*-osidique est hydrolysable par des enzymes spécifiques de l'ose dont le carbone anomérique est impliqué dans la liaison et, parfois, de la configuration α ou β de ce carbone. Le nom de l'enzyme indique quel est son substrat. Une glucosidase, coupe la liaison osidique qui engage le carbone anomérique d'un D-glucose, quelle que soit son anomérie (α ou β). Une β -galactosidase coupe la liaison osidique qui engage le carbone anomérique d'un β -D-galactose. Les composés avec une liaison *S*-osidique sont reconnus mais non hydrolysés par ces enzymes.

Ils agissent donc comme des inhibiteurs compétitifs des enzymes hydrolysant des liaisons *O*-osidiques (chapitre 6).

L'hydrolyse de la liaison osidique peut également être obtenue chimiquement par l'action à chaud d'un acide fort (ex. : HCl). Cette hydrolyse n'a aucune spécificité au regard de l'ose, la rupture de toutes les liaisons osidiques conduit à la libération des unités d'oses.

3 Les osides

3.1 Nomenclature des osides

Comme pour les oses simples, les disaccharides et les polysaccharides les plus communs ont des noms d'usage, présentés dans la suite du chapitre. Cependant, une convention existe pour nommer les enchaînements d'oses dans l'ensemble des différents holosides et hétérosides.

3.1.1 Nomenclature de la liaison osidique

Lorsqu'un ose est engagé dans une liaison osidique avec une autre molécule, il est obligatoirement cyclisé, la **configuration α ou β** du carbone anomérique est bloquée et doit être définie avant le nom de l'ose. La précision par le terme –pyranosyl (cycle à 6 atomes) ou –furanosyl (cycle à 5 atomes) peut être apportée. Si l'ose fait partie d'un holoside avec un nom commun comme le lactose, cette dénomination peut être utilisée plutôt que le nom conventionnel, en l'occurrence lactosyl-. La suite de la dénomination dépend de la molécule liée.

La nomenclature des osides est ainsi de la forme :

anomère-conf-x... osyl - radical.

avec : anomère : la configuration α ou β du carbone anomérique

conf : la configuration D ou L de l'ose

x : le nom de l'ose

radical : le nom de la molécule liée

Exemple :

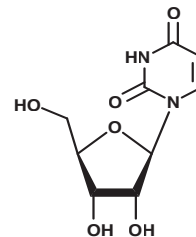
L'ose est un D-ribose.

Il est cyclisé en un cycle à 5 atomes, donc de type furane

La liaison osidique bloque le carbone anomérique C1 en position β .

Le radical ajouté est un uracile.

Le nom de cette molécule est β -D-ribofuranosyl-uracile



3.1.2 Le cas particulier des diholosides

Lorsque deux oses sont liés par une liaison osidique, par convention, le premier ose est celui dont le carbone anomérique est mis en jeu dans la liaison. Son nom se termine par –osyl ou –osido et cela impose un sens de lecture.

La **caractérisation de la liaison osidique** utilise trois informations : le numéro du carbone anomérique (numéro 1 pour les aldoses ou 2 pour les cétooses), la configuration α ou β de ce carbone et le numéro du carbone du deuxième ose portant la fonction $-OH$ qui a réagi pour former la liaison.

Le nom indique également si le second ose (ou le dernier dans le cas de chaînes d'oses) présente, au niveau de son carbone anomérique, un $-OH$ libre ou non. S'il est libre, l'ose peut se linéariser et le nom de la molécule se terminera par **-ose**. S'il n'est pas libre, le cycle est bloqué et il s'agit alors d'un **oside**. Le nom de la molécule se terminera donc par **-oside**.

La nomenclature des diholosides est ainsi de la forme :

anomère-conf-x... osyl ($p_1 \rightarrow p_2$) anomère-conf-y...ose
ou

anomère-conf-x... osyl ($p_1 \leftrightarrow p_2$) anomère-conf-y...oside

avec : anomère : la configuration α ou β du carbone anomérique

conf : la configuration D ou L de l'ose

x : le nom du premier ose

y : le nom du second ose

p_1 position du carbone anomérique du premier ose

p_2 position du carbone du deuxième ose impliqué dans la liaison

S'il y a plus de deux oses (oligosides, polysides), le suffixe du deuxième ose est remplacé par **-osyl** (ou **osido**) et les mêmes règles sont à nouveau appliquées.

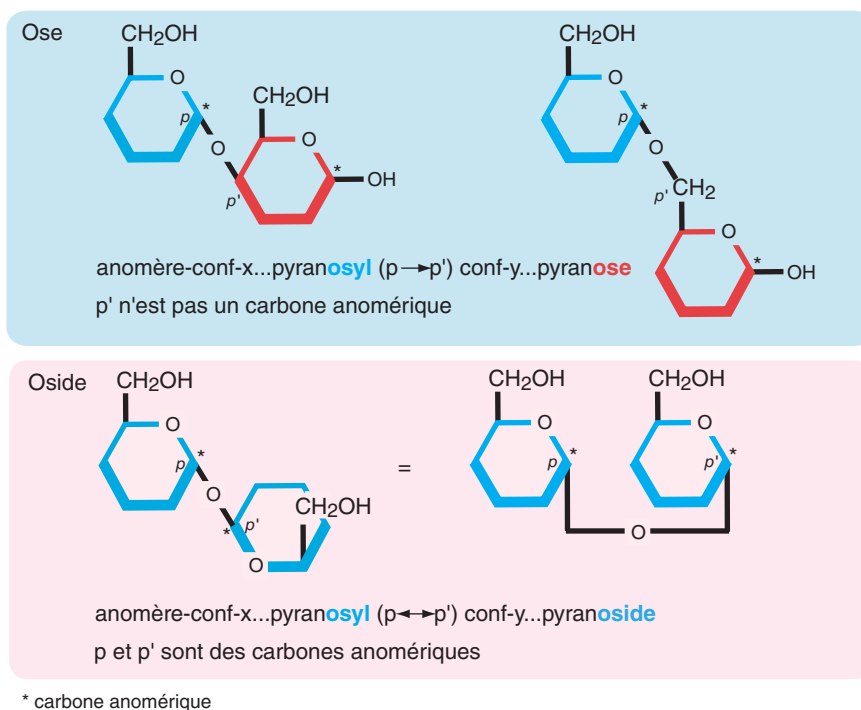


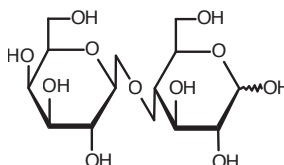
Figure 3.19

Nomenclature des oses et des osides

3.1.3 Nomenclature abrégée des osides

Pour simplifier l'écriture des holosides, l'utilisation des abréviations des oses est utilisée (§ 1.2.3, Tableau 3.2). La liaison *O*-osidique est caractérisée par la configuration et le numéro du carbone anomérique du premier ose (p_1) et le numéro du carbone du second ose (p_2) impliqués dans la liaison : anomère $p_1 \rightarrow p_2$. Si le carbone anomérique du second ose est impliqué dans la liaison, l'abréviation devient anomère $p_1 \leftrightarrow$ anomère p_2 .

Exemple :



Le premier ose à gauche est un D-galactose.

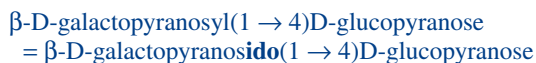
La liaison osidique bloque son carbone anomérique C1 en position β .

Le second ose est un D-glucose.

Il est relié au carbone 1 du D-galactose par son carbone 4.

Le carbone anomérique du D-glucose est libre (donc la configuration α ou β n'est pas définie).

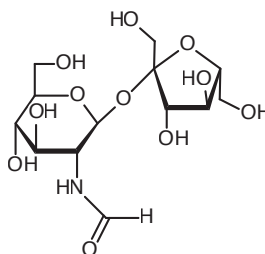
Le nom de ce composé est donc :



En biologie, les oses appartiennent presque toujours à la série D. Cette information est omise et l'écriture condensée devient : **Gal β 1 $\rightarrow$ 4 Glc.**

Dans le langage courant, cette molécule s'appelle le lactose, sucre du lait.

Application : nommer ce composé.



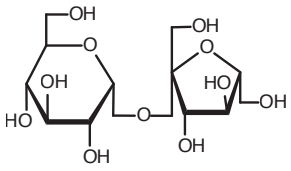
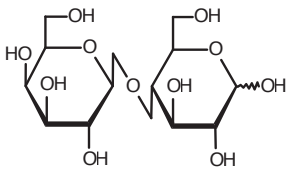
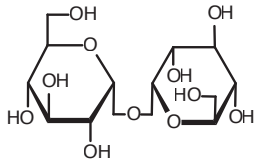
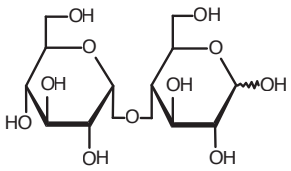
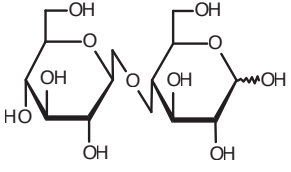
Réponse :

2-désoxy-2-acétoamide- β -D-glucopyranosyl-(1 $\leftrightarrow$ 2)- β -D-fructofuranoside
GlcNac β 1 $\leftrightarrow$ β 2 Fru

3.2 Les diholosides

La liaison de deux oses *via* une liaison osidique produit un diholoside (ou disaccharide). Il existe trois diholosides naturels (saccharose, lactose, tréhalose) et deux diholosides plutôt transitoires, issus d'une dégradation enzymatique (maltose, cellobiose). Les diholosides sont présentés dans le tableau 3.4.

Tableau 3.4 Les diholosides

Nom commun / Nom conventionnel	Représentation	Caractéristiques
Les diholosides naturels		
Saccharose α -D-glucopyranosyl (1 $\leftrightarrow$ 2) β -D-fructo- furanoside ou α -D- fructofuranosyl (2 $\leftrightarrow$ 1) β -D-glucopyranoside		Il est composé d'un glucose et d'un fructose liés entre eux par leur carbone anomérique ce qui rend leur linéarisation impossible (diholoside non réducteur). Il s'agit de la forme circulante des glucides dans la sève élaborée des plantes. Aussi appelé sucre, il correspond au sucre de table extrait de végétaux comme la betterave ou la canne à sucre.
Lactose β -D-galactopyranosyl (1 $\rightarrow$ 4) D-gluco- pyranose		Il est composé d'un galactose et d'un glucose dont le carbone anomérique est libre (diholoside réducteur). Composé majeur du lait des mammifères (70% de la matière sèche), il n'est cependant présent que dans les produits laitiers frais. Chez l'Homme, le lactose est dégradé dans le tube digestif par les lactases, une β -galactosidase. L'expression de cette enzyme est fortement diminuée chez une grande partie des adultes pouvant conduire à l'intolérance au lactose.
Tréhalose α -D-glucopyranosyl (1 $\leftrightarrow$ 1) α -D-gluco- pyranoside		Il est composé de deux molécules de glucose liées entre elles par l'intermédiaire de leur carbone anomérique α 1 (diholoside non réducteur). Fabriqué principalement par les plantes, les champignons et les microorganismes, il jouerait un rôle dans les mécanismes de cryptobiose (mise en état de stase avec arrêt du métabolisme), en particulier lors de manque d'eau. Il est également retrouvé dans l'hémolymphe des insectes où il permettrait le stockage d'énergie pour le vol. Sa capacité à retenir l'eau en fait un composé utilisé par l'industrie cosmétique.
Les diholosides de décomposition		
Maltose α -D-glucopyranosyl (1 $\rightarrow$ 4) D-gluco- pyranose		Il est composé de deux molécules de glucose liées entre elles par une liaison α 1 $\rightarrow$ 4 (diholoside réducteur). Issu de la dégradation partielle de l'amidon (§ 3.4.2) par les amylases, des α -glucosidases spécifiques, il est ensuite digéré par les maltases, un autre type d' α -glucosidase, pour produire deux molécules de glucose assimilables par l'organisme.
Cellobiose β -D-glucopyranosyl (1 $\rightarrow$ 4) D-gluco- pyranose		Il est composé de deux molécules de glucose liées entre elles par une liaison β 1 $\rightarrow$ 4 (diholoside réducteur). Issu de la dégradation de la cellulose par les cellulases, il est ensuite hydrolysé par une β -glucosidase (absente chez l'être humain).

3.3 Les oligosides

Les oligosides, aussi appelés oligoholosides ou oligosaccharides, sont des molécules formées d'un nombre n d'oses liés par des liaisons O -osidiques. Le nombre n varie de trois à quelques dizaines, sans frontière précise, selon la nomenclature de la *JCBN* qui met à part les diholosides. Il existe quelques formes libres d'oligosaccharides dans la nature mais leur quantité est faible par rapport aux polysaccharides (§ 3.4 et 3.5). Parmi les triholosides, on retrouve, par exemple, le raffinose (Gal $\alpha 1 \rightarrow 6$ Glu $\alpha 1 \leftrightarrow \beta 2$ Fru), le glucide soluble le plus abondant dans les plantes après le saccharose, ou le mélézitose (Glc $\alpha 1 \rightarrow 3$ Fru $\beta 2 \leftrightarrow \alpha 1$ Glc) présent dans le miel et la sève de nombreux arbres. Certains oligosides ne sont en revanche obtenus de manière artificielle que par l'action d'une enzyme sur un polysaccharide.

3.4 Les polysaccharides

Définitions

Les **polysaccharides** sont des molécules constituées de milliers d'oses liés entre eux par des liaisons osidiques. On distingue les **homopolysaccharides** qui sont des molécules dont l'hydrolyse totale conduit uniquement à la libération d'oses identiques et les **hétéropolysaccharides**, composés d'oses différents. Il existe des polysaccharides de structure, comme la cellulose et la chitine et des polysaccharides de réserve, comme l'amidon, le glycogène et l'inuline.

3.4.1 Les homopolysaccharides de structure



La cellulose : matière première industrielle

La cellulose est très utilisée dans la fabrication du papier ou de produits dérivés comme la cellophane. Plus récemment, le développement des biotechnologies a permis d'augmenter le rendement de transformation de la cellulose en biocarburant (principalement du bioéthanol), fournissant ainsi une source d'énergie renouvelable.

Figure 3.20

Représentation des liaisons hydrogène intra et inter-chaînes à l'origine de la structure fibrillaire de la cellulose

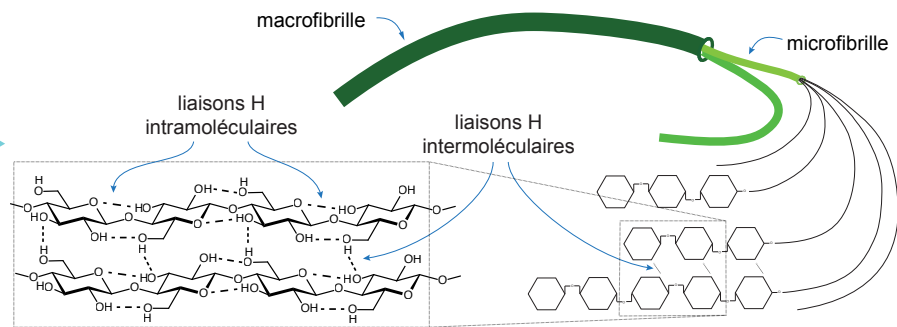
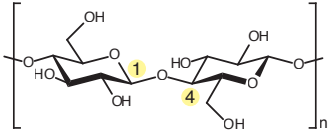
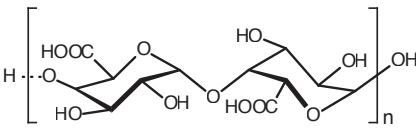
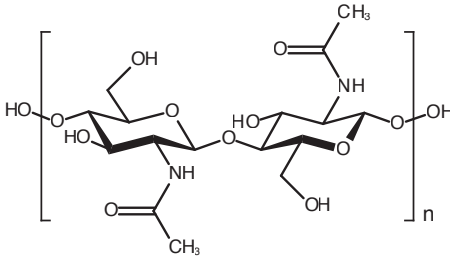
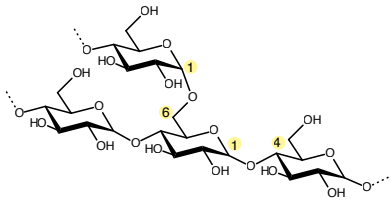


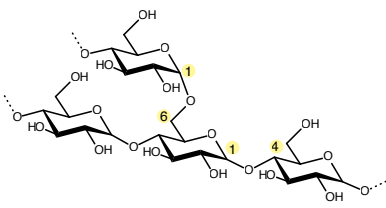
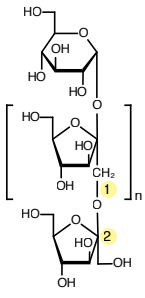
Tableau 3.5 Les homopolysaccharides de structure

Nom	Représentation	Caractéristiques
Cellulose		Elle est composée d'un enchaînement linéaire de 7 000 à 15 000 β-D-glucoses liés entre eux par des liaisons $\beta 1 \rightarrow 4$. Les liaisons hydrogène entre les oses intra- ou inter-chaîne rendent cette structure très solide (Figure 3.19). Les chaînes interagissent entre elles pour former une structure macromoléculaire (fibrilles, microfibrilles, fibres). Forme de glucides la plus abondante sur la planète, il s'agit du composant principal de la matière végétale (50 % de la biomasse végétale). L'être humain, dépourvu d'enzyme pouvant hydrolyser la cellulose, ne peut digérer cette molécule qui est donc une fibre alimentaire (voir aussi inuline plus loin).
Pectine		Il s'agit d'un polymère linéaire d'acides α-D-galacturoniques liés entre eux par des liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$. Il peut contenir de faible quantité de L-rhamnoses ($\alpha 1 \rightarrow 2$) qui peuvent engager des ramifications. Uniquement d'origine végétale, elle est présente dans la paroi de nombreux fruits et légumes. Elle possède un pouvoir gélifiant utilisé par exemple pour faire des confitures.
Chitine		Elle est composée d'un enchaînement linéaire de β-D-N-acétylglucosamines (env. 70 %) et de D-glucosamines (env. 30 %) liées par des liaisons $\beta 1 \rightarrow 4$. Les liaisons hydrogène entre les différentes chaînes renforcent et rigidifient la structure. Il s'agit d'un matériau souple et résistant, qui durcit en présence de carbonate de calcium. La variation des proportions GalNAc et GalN modifie le degré d'acétylation et rend la structure plus ou moins soluble. La chitine est le composant principal de la carapace de certains insectes, arthropodes ou crustacés.

3.4.2 Les homopolysaccharides de réserve

Tableau 3.6 Les homopolysaccharides de réserve

Nom	Formule	Caractéristiques
Amidon		Il s'agit d'un polymère d'α-D-glucoses liés entre eux par des liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$ pour la chaîne principale et $\alpha 1 \rightarrow 6$ pour les ramifications. L'amidon est en fait composé de deux molécules : 25 % d'amylose linéaire, et 75 % d'amylopectine ramifiée. Les ramifications se font environ tous les 20 à 30 résidus et les chaînes peuvent être très longues. Les liaisons hydrogène entre les différents oses structurent la molécule sous forme d'hélice avec 6 résidus par tour. L'amidon est le polysaccharide de réserve majoritaire chez les végétaux.

Glycogène		Il s'agit d'un polymère d'α-D-glucoses reliés par des liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$ pour la chaîne principale et $\alpha 1 \rightarrow 6$ pour les ramifications. Les ramifications se font tous les 8 à 12 résidus et les chaînes sont assez courtes. Comme pour l'amidon, les liaisons hydrogène entre les différents oses structurent la molécule sous forme d'hélice. Le glycogène est le polysaccharide de réserve majoritaire chez les animaux.
Inuline		Composée de β-D-fructoses liés entre eux par des liaisons $\beta 2 \rightarrow 1$, elle appartient à la famille des fructanes (polymère de fructose lié à un saccharose). Il s'agit d'un polysaccharide de réserve de végétaux (artichaut, pissenlit, topinambour...). L'être humain est dépourvu des enzymes permettant sa digestion, elle est donc considérée comme une fibre alimentaire. En revanche, les bactéries de l'intestin sont capables de la métaboliser en différents gaz (CO_2, méthane...) à l'origine de flatulences.

FOCUS

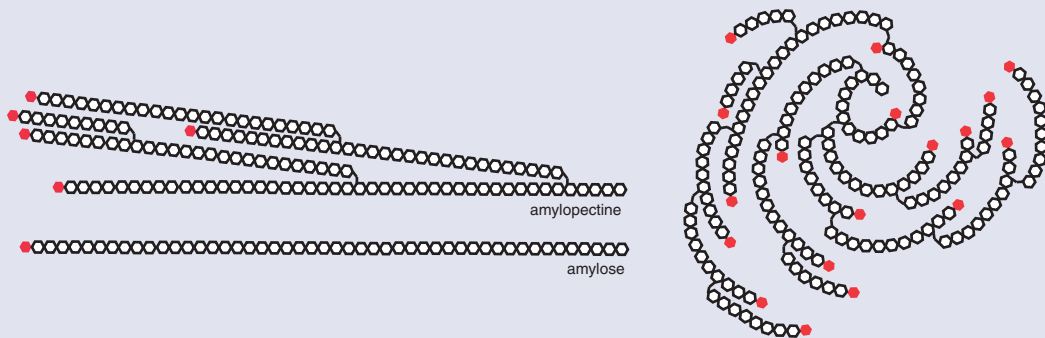


Amidon et glycogène : plus il y a de bras plus le service est rapide !

Bien qu'ayant une structure équivalente (polymère ramifié de glucoses liés par des liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$ et $\alpha 1 \rightarrow 6$), les molécules d'amidon et de glycogène sont différentes. Les ramifications du glycogène sont plus fréquentes avec des branches plus courtes que celles de l'amidon, ce qui donne une structure buissonnante. Cette molécule possède ainsi de nombreuses extrémités accessibles aux enzymes de dégradation afin de libérer rapidement de nombreux glucoses. En effet, chez l'animal, le glycogène sert de réserve énergétique (dans le muscle et le foie) rapidement mobilisable lors de l'effort physique ou lors d'un jeûne pour maintenir la glycémie. À l'inverse, chez les végétaux, le besoin énergétique s'étale sur plusieurs semaines lors de la croissance des graines. Le nombre d'extrémités plus faible dans l'amidon que dans le glycogène, permet une libération adaptée et lente de glucose.

Amidon
(ex ici : 6 ● / 190 ○)

Glycogène
(ex ici : 18 ● / 190 ○)



3.4.3 Récapitulatif

Tableau 3.7 Les diholosides

	Ose 1	Ose 2	Liaison	Réducteur	Nom conventionnel JCBN	Abrégé
Saccharose	Glucose	Fructose	$\alpha 1 \leftrightarrow \beta 2$	Non	α -D-glucopyranosyl(1 $\leftrightarrow$ 2) β -D-fructofuranoside	Glc $\alpha 1 \leftrightarrow \beta 2$ Fru
Lactose	Galactose	Glucose	$\beta 1 \rightarrow 4$	Oui	β -D-galactopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4) D-glucopyranose	Gal $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc
Tréhalose	Glucose	Glucose	$\alpha 1 \leftrightarrow \alpha 1$	Non	α -D-glucopyranosyl(1 $\leftrightarrow$ 1) α -D-glucopyranoside	Glc $\alpha 1 \leftrightarrow \alpha 1$ Glc
Maltose	Glucose	Glucose	$\alpha 1 \rightarrow 4$	Oui	α -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4) D-glucopyranose	Glc $\alpha 1 \rightarrow 4$ Glc
Cellobiose	Glucose	Glucose	$\beta 1 \rightarrow 4$	Oui	β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4) D-glucopyranose	Glc $\beta 1 \rightarrow 4$ Glc

Tableau 3.8 Les principaux homopolysaccharides

	Fonction	Ose (monomère)	Liaison	Conformation	Chaîne
Cellulose	Structure (végétale)	β -D-Glucose	$\beta 1 \rightarrow 4$	Fibre	Linéaire
Chitine	Structure (animale)	β -D-N-acétylglucosamine	$\beta 1 \rightarrow 4$	Fibre	Linéaire
Pectine	Structure	Acide α -D-galacturonique (présence de L-Rhamnose)	$\alpha 1 \rightarrow 4$	Réseau / gel	Linéaire (avec quelques ramifications complexes)
Amidon	Réserve	α -D-Glucose	$\alpha 1 \rightarrow 4$ $\alpha 1 \rightarrow 6$	Hélice	Linéaire (amylose) Ramifié (amylopectine)
Glycogène	Réserve	α -D-Glucose	$\alpha 1 \rightarrow 4$ $\alpha 1 \rightarrow 6$	Hélice	Ramifié
Inuline	Réserve	β -D-Fructose	$\beta 2 \rightarrow 1$	Hélice	Linéaire
Dextrane	Structure (bactérie) et synthétique	α -D-Glucose	$\alpha 1 \rightarrow 6$ $\alpha 1 \rightarrow 2$ $\alpha 1 \rightarrow 3$ $\alpha 1 \rightarrow 4$	Colloïde	Linéaire Ramifié

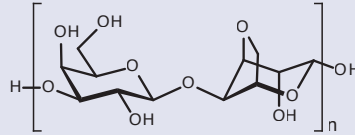
3.4.4 Les hétéropolysaccharides

Il existe de nombreux hétéropolysaccharides dans la nature. Le plus abondant est l'**hémicellulose**, un polymère constitutif des parois cellulaires végétales (30 à 40 % de la biomasse végétale) qui permet la liaison entre les fibres de cellulose, ainsi qu'avec d'autres composés. Il s'agit d'un polymère branché (500 à 3 000 oses) principalement constitué de pentoses (xylose, arabinose) mais qui peut aussi être composé aléatoirement d'autres oses (glucose, mannose, galactose, L-rhamnose) voire d'acides uroniques (§ 1.5).

FOCUS

**L'agarose : du laboratoire à la cuisine**

L'agarose est une molécule extraite d'algues marines. Il s'agit d'un polymère du diholoside agar-agar composé de D-galactose et de 3,6-anhydro-L-galactopyranose. L'agarose possède des propriétés gélifiantes utilisées en laboratoire pour réaliser des gels permettant la séparation de différents types de molécules (acides nucléiques, protéines) par électrophorèse. Cette même molécule est également utilisée en cuisine sous l'appellation « Agar-Agar », pour ces mêmes propriétés.

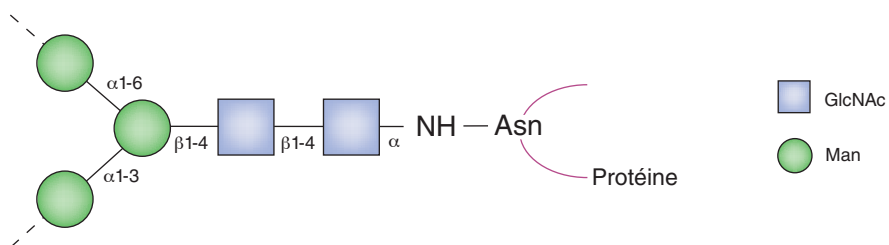
**3.5 Les hétérosides**

Les hétérosides sont des molécules dont l'hydrolyse totale conduit à la libération d'oses et d'un composé non osidique (protéine, lipide...) appelé alors **aglycone**. Un grand nombre de petits hétérosides sont composés d'un aglycone et de quelques oses. Cependant, il existe deux grandes familles de polysides entrant dans la composition d'hétérosides aux fonctions bien distinctes : les **oligosaccharides** des glycoprotéines et des glycolipides ; et les **glycosaminoglycans** des protéoglycans.

3.5.1 Les oligosaccharides des glycoprotéines et des glycolipides

Les oligosaccharides des glycoprotéines et des glycolipides (chapitre 4) sont des enchaînements plus ou moins ramifiés d'oses simples ou de dérivés d'oses.

Les **glycoprotéines** sont des protéines globulaires, solubles ou membranaires, qui ont subi une modification post-traductionnelle par l'ajout d'oligosaccharides. La liaison se fait au niveau de résidus sérine et thréonine (*O*-glycosylation *via* la fonction alcool) ou asparagine (*N*-glycosylation *via* la fonction amide) et, dans une moindre mesure, tryptophane (*C*-glycosylation *via* le C² du cycle indole). Plus les organismes sont complexes (levure, plante, invertébré, vertébré), plus les séquences des oligosaccharides sont élaborées (type d'oses, ramification, nombre). Les glycosylations des protéines membranaires ou sécrétées se déroulent dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Ces différents types de glycosylations mettent en jeu des mécanismes distincts. Par exemple, celui de la *N*-glycosylation conduit à un motif commun à tous les oligosaccharides ainsi fixés (Figure 3.21). L'élongation par les autres oses se fait ensuite sur ce motif par des glycosyltransférases.

**Figure 3.21**

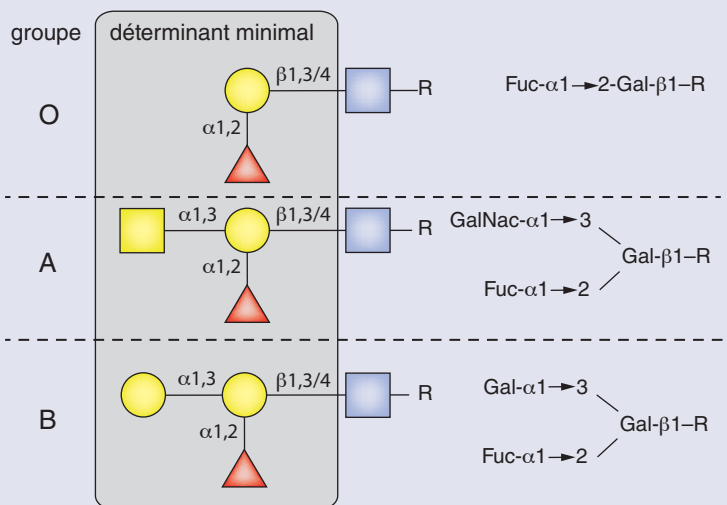
Motif commun des
N-glycosylations

Les principaux oses qui entrent dans la composition des oligosaccharides sont : le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, la N-acétyl-D-glucosamine, la N-acétyl-D-galatosamine, le D-xylose, le L-fucose et l'acide N-acétylneuraminique. Leur configuration peut être α ou β et les liaisons osidiques entre les oses peuvent se faire *via* une fonction alcool à n'importe quelle position. Ainsi, le nombre de combinaisons est énorme et des oligosaccharides spécifiques peuvent devenir vecteur d'information (adressage intracellulaire, reconnaissance extracellulaire, sécrétion...). Les glycosylations sont importantes pour la stabilité, la liaison avec d'autres molécules et la fonction des protéines matures. Elles peuvent ainsi affecter l'activité des enzymes. C'est également parfois par leur intermédiaire que les virus reconnaissent un type cellulaire et infectent leur hôte.

FOCUS

Groupes sanguins (O/A/B) : à cause d'un ose !

Les groupes sanguins sont déterminés par le type de glycosylation de certaines protéines (glycoprotéines) ou lipides (glycolipides) membranaires à la surface des hématies (ou globules rouges). La différence d'un seul ose à l'extrémité de l'oligosaccharide apporte la spécificité et la reconnaissance par le système immunitaire. Seuls les trois derniers oses de ces oligosides permettent une reconnaissance du soi par les anticorps. L'absence (groupe O) ou la présence (groupe A, GalNac ; groupe B, Gal) d'un seul ose en début de structure différencie le déterminant minimal et donc la réponse de l'organisme. Ceci illustre parfaitement la précision de l'information portée par les oligosaccharides.



3.5.2 Les glycosaminoglycanes des protéoglycanes

Les protéoglycanes sont des protéines associées à de longues chaînes d'oses, les glycosaminoglycanes (ou GAG, anciennement appelés mucopolysaccharides), *via* une O-glycosylation sur une sérine. Ces polymères sont composés de dimères d'hexoses dont l'un est aminé. Les deux sont souvent modifiés par des fonctions acides carboxyliques ou sulfates (Figure 3.21). Ces fonctions, chargées négativement à pH 7, leur confèrent la capacité de piéger des molécules d'eau et donnent à la structure des propriétés de résistance mécanique contre l'écrasement. Ces protéines

sont donc principalement retrouvées dans la matrice extracellulaire et les tissus conjonctifs. Le cartilage articulaire est ainsi une combinaison de protéoglycanes et de collagène, qui résiste à l'étirement et amortit les chocs.

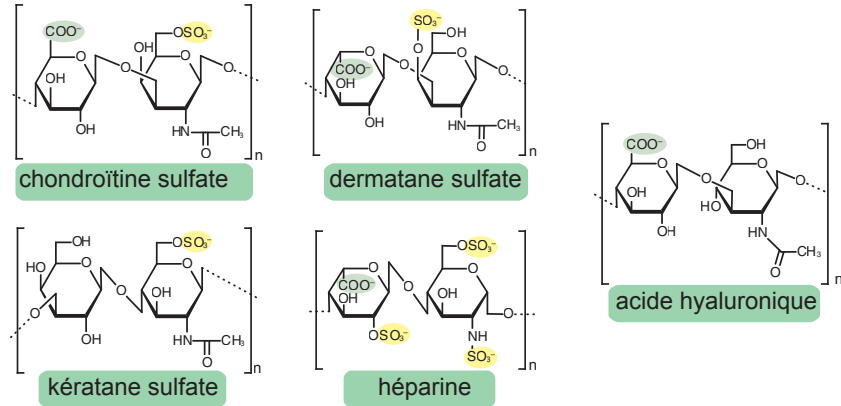


Figure 3.22

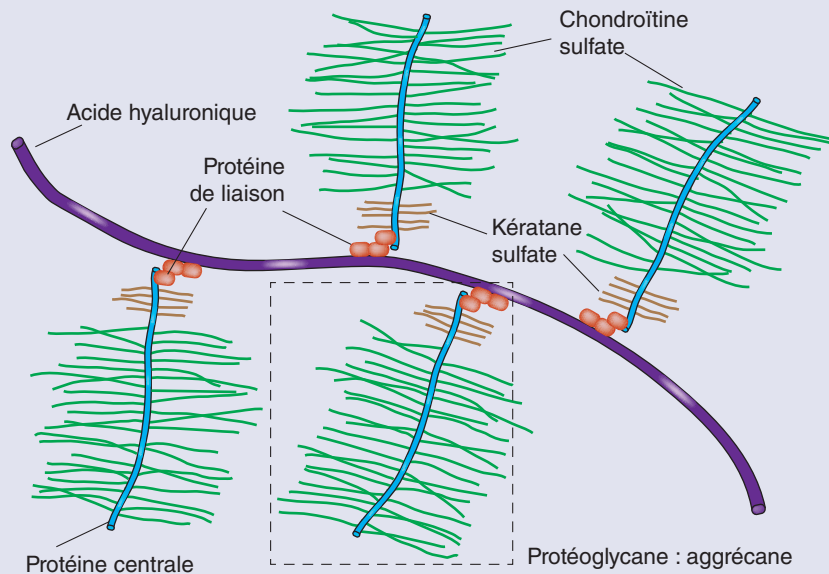
Les différents dimères constituant les glycosaminoglycanes

FOCUS

L'acide hyaluronique : la crème des protéoglycanes

L'acide hyaluronique est un polymère de disaccharides composés d'acide β -D-glucuronique et de β -D-N-acétylglucosamine, liés entre eux par les liaisons glycosidiques alternées $\beta 1 \rightarrow 4$ et $\beta 1 \rightarrow 3$. Il a la particularité d'être lié de façon non covalente au protéoglycane, par l'intermédiaire d'une petite protéine de liaison. Le protéoglycane, appelé agrégane, est composé, quant à lui, de plusieurs polymères de kératane sulfate dans sa partie N-terminale puis de polymères de chondroïtine sulfate.

Étant un composant majeur de la matrice extracellulaire et le GAG le plus simple, l'acide hyaluronique est largement utilisé par les industriels de la cosmétique comme ingrédient de crèmes antirides ou d'injections sous-cutanées de comblement des rides.



Ce qu'il faut retenir

- Les oses simples sont des polyalcools avec une fonction aldéhyde ou cétone.
- La cyclisation d'un ose conduit à l'apparition d'un carbone asymétrique supplémentaire, le carbone anomérique, avec deux configurations possibles : α et β .
- Les oses peuvent être modifiés, très souvent par amination, suivie ou non d'une acétylation ou sulfatation, ou par oxydoréduction.
- La liaison osidique permet la liaison des oses entre eux pour donner les holosides (diholosides, oligosides ou polyosides), ou entre un ose et une autre molécule pour donner des hétérosides.
- Le type d'oses et le type de liaisons déterminent les caractéristiques et la structure des polysaccharides.
- Les glycoprotéines sont des protéines glycosylées au niveau du réticulum endoplasmique par des oligosides le plus souvent ramifiés. Il s'agit de protéines membranaires ou sécrétées.
- Les protéoglycanes sont des protéines sur lesquelles sont fixées de longues chaînes de glycosaminoglycanes (composés d'oses aminés et chargés négativement). Ils jouent un rôle structural grâce à leurs propriétés de résistance aux chocs et à la déformation.

1. Le saccharose est composé de :

- ☐ a. fructose et galactose ;
☐ b. glucose et glucose ;
☐ c. galactose et glucose ;
☐ d. glucose et fructose.

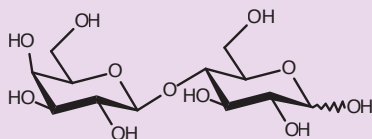
2. Le lactose est composé de :

- ☐ a. β -galactose et β -fructose ;
☐ b. α -galactose et α -glucose ;
☐ c. β -galactose et α -glucose ;
☐ d. α -galactose et β -glucose.

3. Le maltose est hydrolysé par une :

- ☐ a. α -galactosidase ;
☐ b. β -galactosidase ;
☐ c. α -glucosidase ;
☐ d. β -glucosidase.

4. Le nom commun de cette molécule est :



- ☐ a. saccharose ;
☐ b. lactose ;
☐ c. galactose ;
☐ d. cellobiose.

5. Les O-glycosylations peuvent se faire sur :

- ☐ a. Des résidus sérine de glycoprotéines ;
☐ b. Des résidus asparagine de glycoprotéines ;
☐ c. Des résidus thréonine de protéoglycanes ;
☐ d. Des résidus tyrosine de protéoglycanes.

Réponses page 188

Exercices

Corrigés p. 188

1 L'acide glucuronique

- Écrire la formule de l'acide glucuronique.
- Citez deux fonctions physiologiques de cette molécule
- Cet ose est-il réducteur ? Pourquoi ?

2 Quelles molécules sont produites par la dégradation (partielle ou totale) de l'amidon ?

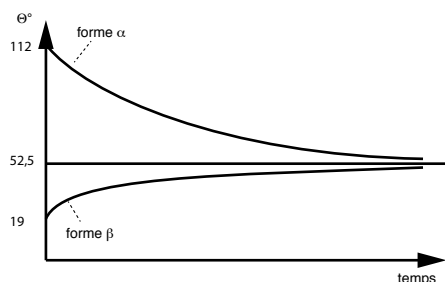
3 Les oligosaccharides sont fixés aux glycoprotéines.

- Quels acides aminés permettent le branchement des oligosaccharides sur la protéine ?
- Dans quel organe se déroule la glycosylation des protéines ?

4 Les tissus conjonctifs sont composés de nombreux protéoglycanes.

- Quelles sont les caractéristiques des oses qui composent les glycosaminoglycanes ?
- Quelle est la fonction de ces protéoglycanes dans ce type de tissus ?

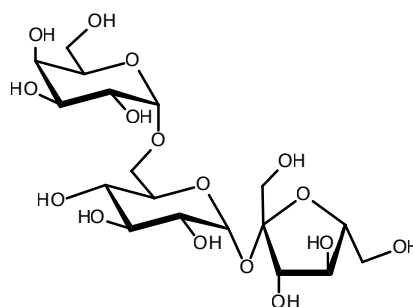
5 La figure ci-contre montre l'évolution du pouvoir rotatoire (Θ) de solutions d' α -D-glucopyranose ou de β -D-glucopyranose au cours du temps dans un milieu aqueux.



- Comment expliquer le fait que les deux solutions présentent un pouvoir rotatoire équivalent un certain temps après dissolution ?

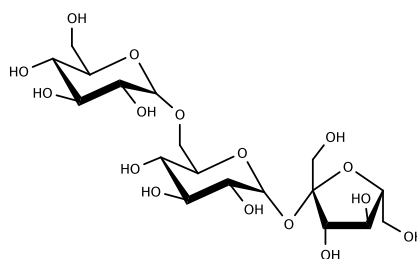
- À partir des données issues du graphique, calculez la proportion des formes α et β lorsque l'équilibre est atteint (en considérant la proportion de forme linéaire négligeable).

6 Le raffinose est un triholoside présent dans différents légumes tels que les haricots, les choux ou les asperges.



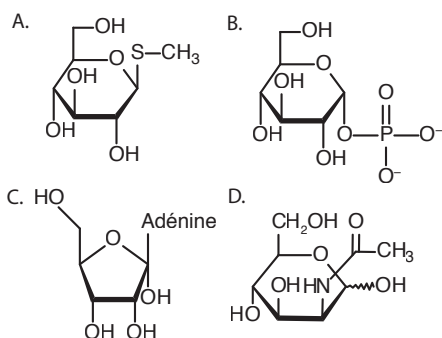
- Donner le nom de ce composé dans la nomenclature JCBN.
- Donner le nom abrégé de ce composé.
- Ce saccharide est-il réducteur ?
- Quelle enzyme est capable d'hydrolyser le premier ose (en haut) ?

Le gentianose (triholoside présent dans la gentiane) possède une structure similaire à celle du raffinose :



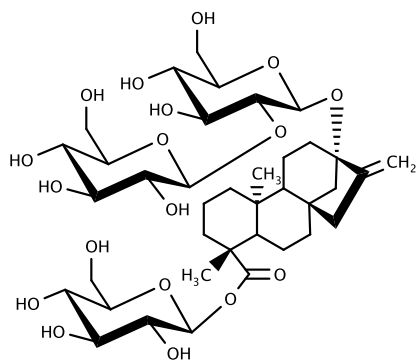
- Quelle est la différence entre ces deux molécules ?
- L'enzyme déterminée dans la question d est-elle capable d'hydrolyser le gentianose ? Justifiez votre réponse.

7 Parmi ces différents dérivés d'oses lequel :



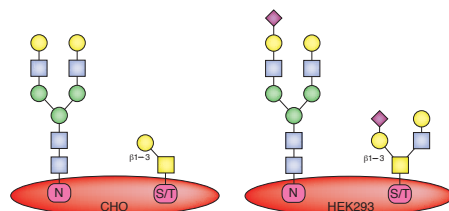
- possède une liaison *N*-osidique ?
- peut inhiber l'action d'un β -glucosidase ?
- est un dérivé aminé du mannose ?
- est dérivé d'un glucose ?

8 Le stéviol est un composé à la saveur sucrée présent dans la feuille de la *Stevia rebaudiana*. Il s'agit d'un hétéroside connu pour son intense saveur sucrée et son emploi comme édulcorant. Sa formule est la suivante :



- Quels oses simples sont retrouvés dans cette molécule ?
- De quel type de molécule s'agit-il ?
- Ce composé est-il réducteur (au regard des oses présents) ?

9 Pour étudier les glycosylations de la protéine Spike du virus SRAS-CoV-2 et développer des médicaments ou des vaccins, des chercheurs ont produit cette protéine dans deux lignées cellulaires eucaryotes (HEK293, humain et CHO, hamster). L'analyse donne les résultats suivants, avec deux glycosylations majoritaires par type cellulaire :



- Pourquoi les chercheurs utilisent-ils ces deux lignées cellulaires et non des bactéries pour exprimer la protéine ?
- Quelle est la différence de structure entre la *N*-glycosylation dans les cellules CHO par rapport à celle dans les cellules HEK293 ?
- Dans quel type de protéines trouve-t-on des *N*-glycosylations ?
- Quel est l'acide aminé impliqué dans ce type de liaison ?
- Que signifie $\beta 1 \rightarrow 3$?
- Dessinez l'ose représenté par le carré jaune.

Les lipides

Pour bien démarrer

- 1. L'huile :**
 - ☐ **a.** est soluble dans l'eau ;
 - ☐ **b.** n'est pas soluble dans l'eau ;
 - ☐ **c.** est plus dense que l'eau.
- 2. La graisse d'un bouillon de viande :**
 - ☐ **a.** remonte à sa surface ;
 - ☐ **b.** tombe au fond du plat ;
 - ☐ **c.** reste mélangée au bouillon de façon homogène.
- 3. Traditionnellement, le savon est fabriqué à partir de :**
 - ☐ **a.** glucides (exemple : sucre de canne) ;
 - ☐ **b.** protéines (exemple : protéines de soja) ;
 - ☐ **c.** lipides (exemple : huile d'olive).
- 4. Les lipides ont de nombreuses fonctions, notamment :**
 - ☐ **a.** ils entrent dans la composition des membranes cellulaires ;
 - ☐ **b.** ils jouent un rôle crucial dans la réplication de l'ADN ;
 - ☐ **c.** ils sont nécessaires à la transcription des gènes (synthèse des ARN).
- 5. Les lipides représentent le constituant majeur :**
 - ☐ **a.** du beurre ;
 - ☐ **b.** du miel ;
 - ☐ **c.** du café.
- 6. La testostérone est une hormone :**
 - ☐ **a.** de nature protéique ;
 - ☐ **b.** de nature lipidique ;
 - ☐ **c.** de nature protéique et lipidique.

Réponses page 189

Objectifs de ce chapitre

- Connaître la définition générale des lipides.
- Savoir utiliser la nomenclature des acides gras (nom systématique, symbole, série) et faire le lien entre la nomenclature et la formule développée des acides gras.
- Connaître le nom d'usage des acides gras les plus courants.
- Connaître la structure ainsi que les rôles biologiques des lipides simples, des lipides complexes et des composés à caractère lipidique.

CHAPITRE

4



Une **bulle de savon** est un mince film d'eau pris entre deux films de savon formant une sphère et contenant de l'air. Le savon est obtenu à partir de lipides par un processus appelé **saponification**.

1 Classifications des lipides

Alors que la plupart des familles de molécules de base du monde vivant (acides nucléiques, protéines, glucides) sont définies par leurs structures chimiques et forment des polymères, les lipides (du grec *lipos*, graisse) sont caractérisés par une propriété physique, la **solubilité**, et **ne forment pas de polymères**.

Définitions

Les **lipides** constituent un groupe de substances biologiques de **structures chimiquement hétérogènes** caractérisées par une même propriété physique : leur **solubilité** nulle ou faible dans les solvants polaires (comme l'eau) mais élevée dans les solvants organiques non polaires (comme le chloroforme ou l'acétone).

Les termes **huiles, beurres, graisses, cires** désignent l'**état physique** des lipides à température ambiante : liquide (huiles) ou solide (beurres, graisses, cires).



■ **Huile et vinaigre forment deux phases distinctes** dans la vinaigrette parce que l'huile, composée de lipides lipophiles n'est pas soluble dans la solution hydrophile qu'est le vinaigre

1.1 Classification en fonction de la solubilité

Il existe deux familles de lipides :

- les **lipides apolaires** et **lipophiles** (du grec *lipos*, graisse et *philos*, amour ; qui « aiment » la graisse), aussi nommés **lipides neutres**, ne contiennent que des groupements apolaires et lipophiles, c'est-à-dire hydrophobes (du grec *hydro*, eau et *phobos*, peur ; qui « ont peur de » l'eau). Ils sont solubles dans des solvants non polaires et insolubles dans des solvants polaires ;
- les **lipides bipolaires** et **amphiphiles** (du grec *amphi*, double et *philos*, amour) sont constitués d'une partie polaire et hydrophile (lipophile), souvent nommée « tête », et d'une partie apolaire et lipophile (hydrophobe), souvent nommée « queue ». Cette double caractéristique rend ce type de lipides soluble dans des solvants non polaires ainsi que dans des solvants polaires dans lesquels ils sont capables de s'organiser en agrégats particuliers.

De nombreux lipides amphiphiles présentent une forme conique ou une forme cylindrique (Figure 4.1). La forme conique est due à un encombrement stérique de la tête hydrophile supérieur à celui de la queue hydrophobe (exemples : acides gras et savon dont la queue hydrophobe correspond à une chaîne hydrocarbonée, voir chapitres 2 et § 3.3, respectivement). La forme cylindrique est la conséquence d'un encombrement stérique similaire entre la tête hydrophile et la queue hydrophobe (exemple : glycérophospholipides dont la queue hydrophobe correspond à deux chaînes hydrocarbonées, voir § 4.1.2).

Lorsqu'ils sont en contact avec un solvant polaire comme l'eau, les lipides amphiphiles s'organisent spontanément en agrégats afin que leurs parties hydrophobes ne soient pas en contact avec ce solvant. Les principaux agrégats (Figure 4.1) sont :

- les **monocouches** à l'interface eau/air constituées de lipides de forme conique (exemple : acides gras, savon) ou cylindrique (exemple : glycérophospholipides). Les parties hydrophiles des lipides sont en contact avec l'eau et leurs parties hydrophobes sont orientées vers l'air ;

- les **micelles**, structures sphériques généralement constituées de lipides de forme conique (exemples : acides gras, savon) dans lesquelles les parties hydrophiles des lipides sont en contact avec l'eau (à la surface) et leurs parties hydrophobes à l'écart de l'eau (à l'intérieur) ;
- les **bicouches** lipidiques (comme celles des membranes cellulaires et des liposomes) généralement constituées de lipides de forme cylindrique (exemple : glycérophospholipides). Il s'agit de deux couches de lipides dont les parties hydrophiles sont en contact avec l'eau (de part et d'autre de la bicouche) et les parties hydrophobes sont à l'écart de l'eau (à l'intérieur de la bicouche).

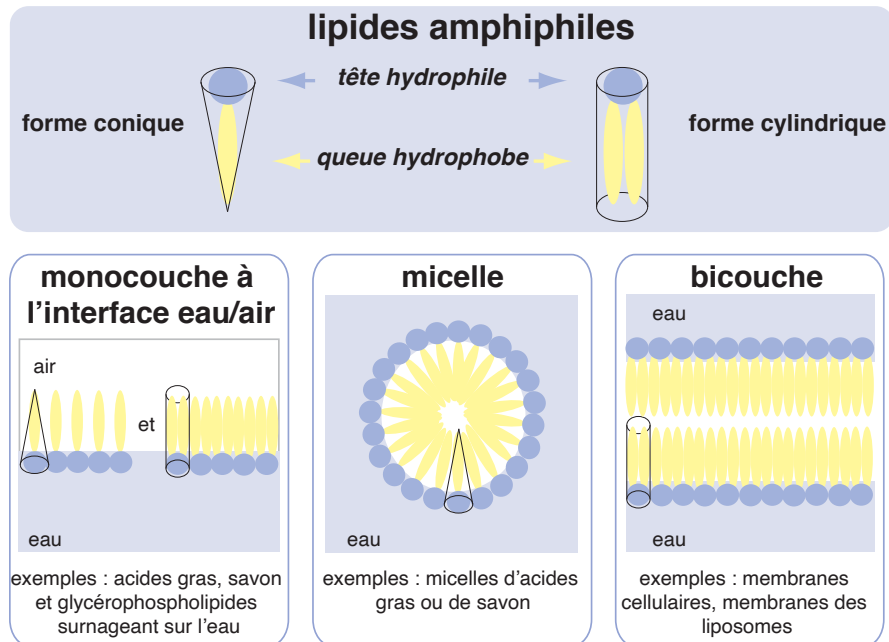


Figure 4.1

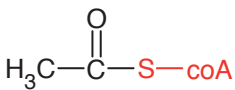
Différents agrégats formés par les lipides amphiphiles en contact avec un solvant polaire comme l'eau

Définition

Un **liposome** est une **vésicule lipidique artificielle** délimitée par une ou plusieurs bicouche(s) de lipides (membrane(s)). Ces vésicules sphériques renferment un espace intravésiculaire séparé du milieu extérieur. Les liposomes sont notamment utilisés comme des vecteurs pour délivrer des médicaments.

1.2 Classification structurale

Même si les lipides ont des structures diverses, ils sont tous issus d'un même précurseur de base : l'**acétyl-coenzyme A** (ou acétyl-coA) qui est la forme activée de l'**acétate** ($\text{CH}_3\text{-COO}^-$). L'acétyl-coA est le produit principal du catabolisme (dégradation) et le substrat de l'anabolisme (synthèse) des lipides.



■ Structure de l'**acétyl-coenzyme A** (la structure du coenzyme A est présentée dans le chapitre 6) porteur de l'unité à deux atomes de carbone (en noir) permettant la synthèse des lipides

La structure des lipides consiste principalement en des **chaînes hydrocarbonées apolaires** aussi nommées **chaînes aliphatiques** (composées d'atomes de carbone et d'hydrogène formant les groupes chimiques $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-$) auxquelles peuvent s'ajouter des **fonctions polaires** ($-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$...). La classification structurale des lipides la plus utilisée (Figure 4.2) inclut les **acides gras** (acides carboxyliques à chaîne aliphatique, § 2), les **lipides vrais** qui contiennent des acides gras dans leur structure et les **composés à caractère lipidique** (ou **lipoïdes**) qui ne contiennent pas d'acides gras dans leur structure.

Les **lipides vrais** résultent de la condensation d'acides gras avec des alcools par une liaison ester ou avec des amines par une liaison amide impliquant leur fonction acide carboxylique. Ils sont répartis dans deux sous-classes :

- celle des **lipides simples** (§ 3), s'ils ne contiennent que des atomes de carbone (C), d'hydrogène (H) et d'oxygène (O) ;
- et celle des **lipides complexes** (§ 4) s'ils contiennent, en plus des atomes précédents, au moins un azote (N), un phosphore (P) ou un soufre (S).

Les **composés à caractère lipidique** (§ 5) sont aussi divisés en deux sous-classes :

- celle des **eicosanoïdes**, molécules issues de la transformation d'acides gras ;
- et celle des **isoprénoïdes**, dérivés d'unités isoprène.

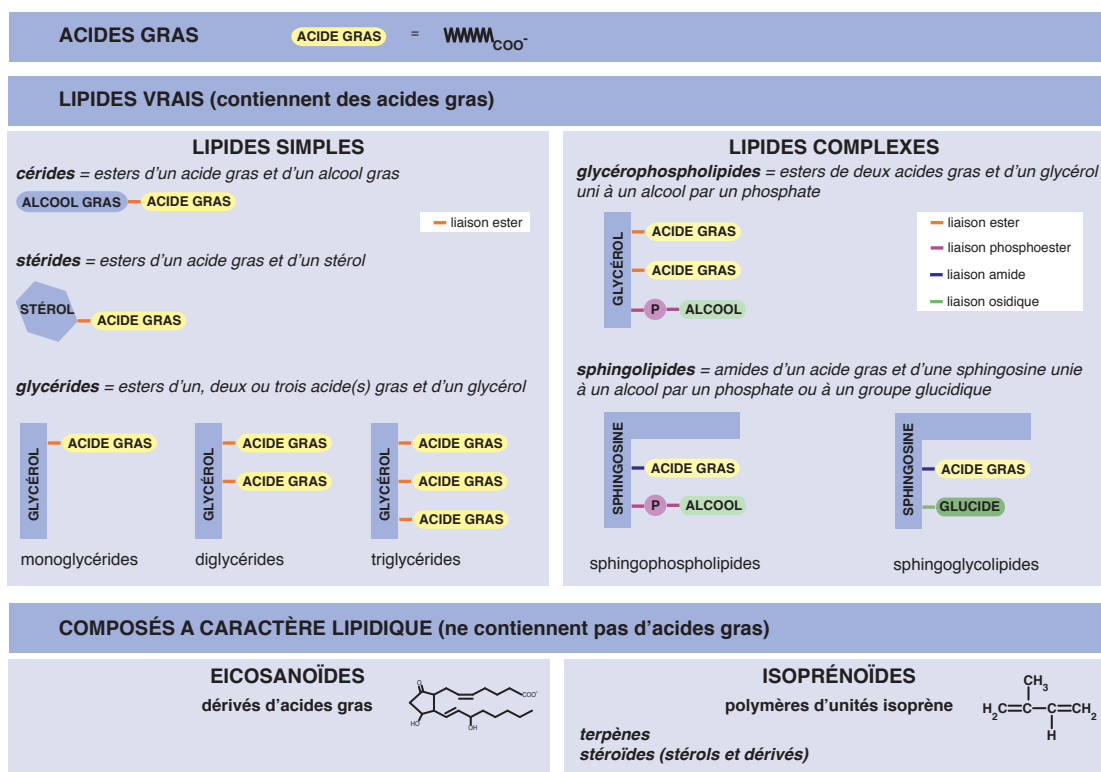


Figure 4.2 ▲ Classification structurale des lipides

1.3 Classification fonctionnelle

Comme pour toutes les molécules du vivant, les diverses fonctions des lipides dépendent de leurs structures. Les principaux lipides peuvent ainsi être classés sur un critère fonctionnel :

- les **lipides de réserve énergétique** (exemple : triglycérides) sont des réserves intracellulaires d'énergie, ils représentent un des carburants de l'organisme mais aussi un isolant thermique ;
- les **lipides de structure** sont des matériaux de construction des membranes cellulaires (exemple : lipides complexes) et des couches de protection des cellules et tissus (exemple : cérides) ;
- les lipides à vocation de **molécules informatives** (exemple : eicosanoïdes, hormones stéroïdes) sont impliqués dans la communication cellulaire ;
- des acides biliaires impliqués dans l'absorption des graisses alimentaires ;
- des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

Définition

Les **vitamines** sont des molécules sans valeur énergétique propre et nécessaires pour un certain nombre de fonctions métaboliques chez l'être humain mais qu'il ne peut pas synthétiser *de novo* en quantités suffisantes. Les vitamines ou leurs précurseurs de synthèse doivent être apportés par l'alimentation ou sont produits par les bactéries intestinales. On distingue les vitamines hydrosolubles (B et C) des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

2 Les acides gras

Définition

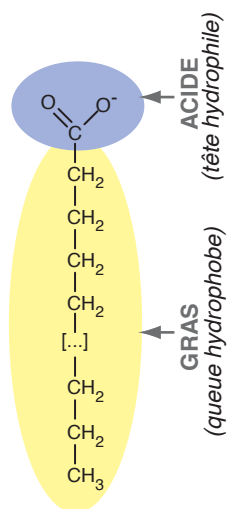
Les **acides gras** sont des acides carboxyliques de **formule générale $R-COOH$** dont le substituant R est une **chaîne hydrocarbonée** (composée exclusivement d'atomes d'hydrogène et de carbone) de longueur variable, le plus souvent linéaire. Les acides gras sont **amphiphiles**, du fait de leur fonction carboxyle hydrophile et de leur chaîne hydrocarbonée hydrophobe.

Les acides gras sont rarement retrouvés à l'état libre. Ils entrent, le plus souvent, dans la composition d'autres lipides. Ce sont d'excellents substrats énergétiques : leur dégradation, principalement par la voie métabolique de la **β -oxydation** (voir chapitre 7), aboutit à la synthèse d'ATP (Adénosine TriPhosphate), principale monnaie d'échange énergétique dans la cellule.

2.1 Caractéristiques générales des acides gras

Les acides gras naturels sont, le plus souvent :

- **monocarboxyliques** : le carboxyle $-COOH$ ($pK = 4,75$) est localisé à une extrémité de la molécule d'acide gras et est dissocié en $-COO^-$ à pH 7 ;
- constitués d'un **nombre pair d'atomes de carbone** (de 4 à 32 et, de manière prédominante chez les mammifères, 16 et 18) ;



■ **Structure générale d'un acide gras** : la fonction acide carboxylique correspond à la tête hydrophile et la chaîne hydrocarbonée à la queue hydrophobe

- caractérisés par une **chaîne hydrocarbonée linéaire** (sauf exception) qui peut être soit **saturée**, soit en partie **insaturée** avec un nombre maximal d'insaturations (ou doubles liaisons) de 6.

La diversité des acides gras naturels repose sur le nombre total d'atomes de carbone qu'ils contiennent et sur le nombre et la position de leurs insaturations.

2.1.1 Saturation de la chaîne hydrocarbonée

Définitions

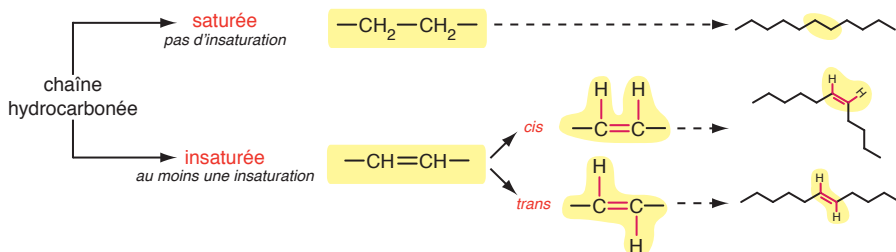
Une chaîne hydrocarbonée est dite **saturée** lorsque les atomes de carbone (C) de la chaîne ne sont reliés entre eux que par des liaisons simples. Dans ce cas, chaque C possède quatre partenaires de liaison dont deux atomes d'hydrogène (H) : il est saturé d'H.

Une chaîne hydrocarbonée est dite **insaturée** lorsqu'il existe au moins une double liaison, aussi nommée insaturation, entre deux C de la chaîne. Chaque C impliqué dans une double liaison possède trois partenaires de liaison dont un H.

Une insaturation peut exister sous deux configurations : la **configuration cis** (du latin *cis*, de ce côté) dans laquelle les H sont du même côté de la double liaison et la **configuration trans** (du latin *trans*, en face) dans laquelle les H sont de part et d'autre de l'insaturation. Les insaturations des acides gras naturels sont généralement **cis**. La forme globale d'une chaîne hydrocarbonée saturée est globalement droite. Une insaturation **cis** modifie l'orientation de la chaîne en créant un angle et augmente son encombrement stérique. En revanche, une insaturation **trans** ne la modifie pas (Figure 4.3).

Figure 4.3

Chaîne hydrocarbonée saturée ou insaturée (insaturation cis ou trans)



2.1.2 Point de fusion

Le nombre de C et d'insaturations des acides gras entrant dans la composition d'un lipide influence sa **consistance**. En effet, le point de fusion (température de passage à l'état liquide) d'un acide gras augmente avec la longueur de sa chaîne hydrocarbonée. De plus, à longueur égale, le point de fusion diminue avec le nombre d'insaturations **cis**. En effet, elles augmentent l'encombrement stérique des chaînes hydrocarbonées et diminuent la cohésion des lipides qui les contiennent. Donc, plus un acide gras est court et plus son nombre d'insaturations **cis** est élevé, plus le lipide correspondant est fluide (plus son point de fusion est faible). Plus un acide gras est long et saturé, plus le lipide correspondant est de consistance solide (plus son point de fusion est élevé).

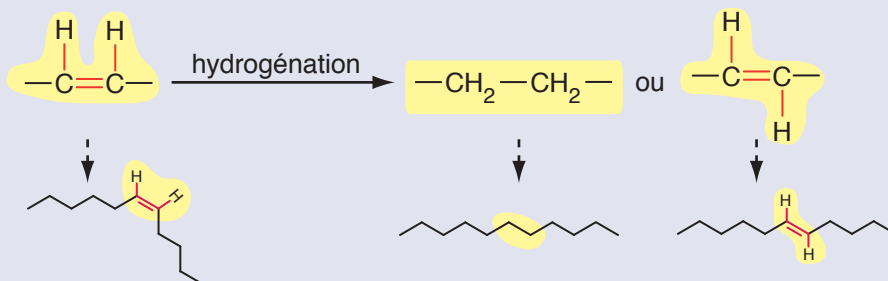


FOCUS

Pourquoi le beurre est-il solide et l'huile liquide ?

À température ambiante, le beurre est solide alors que l'huile est liquide. Tous deux contiennent pourtant des lipides constitués d'acides gras comme les triglycérides. Le beurre, fabriqué à partir du lait de vache, est riche en acides gras saturés. L'huile provient, quant à elle, de végétaux comme l'olive ou le tournesol. Elle est riche en acides gras portant des insaturations *cis*. Le point de fusion du beurre est donc plus élevé que celui de l'huile.

Et la margarine, alors ? Cette préparation, obtenue à partir d'huiles végétales, a la consistance du beurre. Son « secret » réside dans le fait que les huiles végétales employées ont subi le procédé industriel d'hydrogénation : leurs insaturations *cis* ont été transformées en liaisons simples ou, en cas d'hydrogénation partielle, en insaturations *trans* qui ont le même impact que des liaisons simples sur l'encombrement stérique de la chaîne hydrocarbonée et l'augmentation de son point de fusion.



L'existence des cellules est conditionnée par la **fluidité** de leurs membranes dont dépendent les fonctions de barrière et d'échange. Cette fluidité dépend de la température et de la nature des acides gras présents dans les lipides de structure des membranes. Le contrôle de la fluidité des membranes est particulièrement crucial pour les **organismes non homéothermes** (qui ne contrôlent pas leur température). Lorsque la température de leur environnement change, une modification de la composition en acides gras des membranes est effectuée afin de conserver une fluidité compatible avec la vie. Prenons l'exemple des **bactéries thermophiles** qui vivent dans des sources chaudes (jusqu'à 113 °C !) : leurs membranes sont riches en acides gras saturés, ce qui permet d'augmenter leur température de fusion et d'éviter que les membranes ne se liquéfient !

2.1.3 Nomenclature

La nomenclature d'un acide gras inclut son **nom d'usage**, son **nom systématique** et son **symbole**. Le nom d'usage est généralement inspiré par le nom d'une source importante de l'acide gras. Par exemple, le palmitate, l'acide gras saturé le plus abondant dans la nature, tire son nom du palmier car il est présent en grande quantité dans l'huile de palme.

Le nom systématique et le symbole d'un acide gras font appel à deux **systèmes de numérotation** (Figure 4.4) :

- la **numérotation systématique (delta, Δ)** qui repère les atomes de C à partir de la fonction carboxyle ($-\text{COO}^-$) dont le C porte le numéro 1 ;

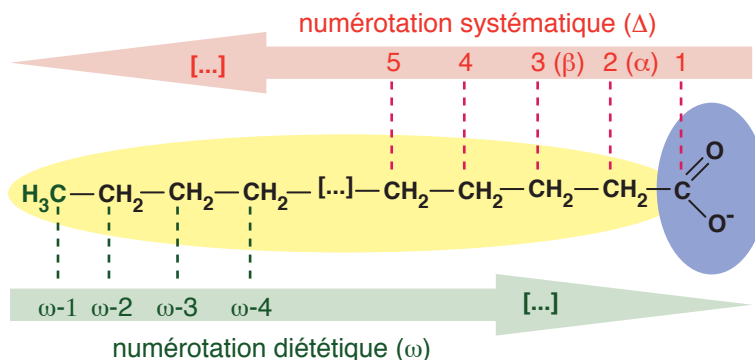


■ Le palmier est une source importante de palmitate

- et la **numérotation utilisée en diététique (oméga, ω)** qui repère les atomes de C à partir de l'extrémité méthyle ($-\text{CH}_3$) dont le C porte le numéro 1. Ainsi le dernier C sera en position $\omega - 1$ (ou $n - 1$), et ainsi de suite. Cette numérotation présente un intérêt pour les acides gras insaturés et est plus connue du grand public que la numérotation systématique.

Figure 4.4

Les deux systèmes
de numérotation
des atomes de
carbone (C) dans un
acide gras à n C

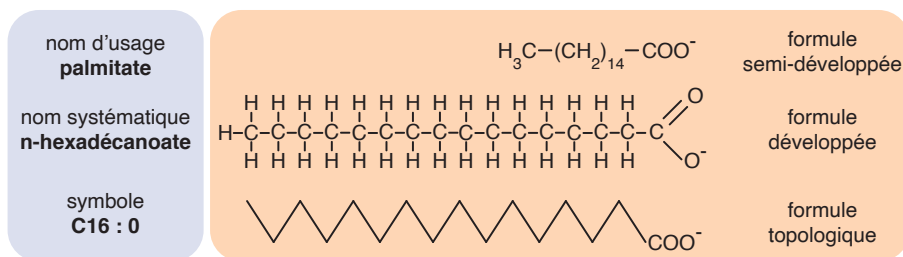


2.2 Les acides gras saturés

Les acides gras saturés naturels les plus communs (Tableau 4.1) dans les végétaux et les animaux contiennent entre 14 et 20 atomes de C, avec une nette prédominance du palmitate (16 C, voir Figure 4.5) et du stéarate (18 C). Les acides gras saturés dont le nombre de C est inférieur à 12 sont principalement retrouvés dans le lait des mammifères. Ceux dont le nombre de C est supérieur à 24 sont essentiellement des constituants des cires protectrices des plantes, des bactéries et des insectes.

Figure 4.5

Nomenclature
et formules d'un
acide gras saturé :
exemple du
palmitate



Le **nom systématique** d'un acide gras saturé s'écrit :

- **acide n-[nC] an oïque**, si son carboxyle est protoné ($-\text{COOH}$) ;
- **n-[nC] an oate**, si son carboxyle est déprotoné ($-\text{COO}^-$), ce qui est le cas à pH physiologique.

Le préfixe « **n** » indique que l'acide gras est « normal », c'est-à-dire que sa chaîne hydrocarbonée est linéaire et non modifiée, ce qui est généralement le cas. Le terme **[nC]** précise, en utilisant des préfixes numériques d'origine grecque, le nombre total de C de la molécule en comptant celui du carboxyle. Le terme « **an** » indique que l'acide gras est saturé (à l'image d'un **alcane**). Les suffixes « **oïque** » et « **oate** » indiquent que la molécule est un acide carboxylique.

Le **symbole** d'un acide gras saturé s'écrit **Cn : 0**, où « n » désigne le nombre total de C et le chiffre « 0 » indique qu'il n'y a aucune double liaison dans la chaîne hydrocarbonée, c'est-à-dire que l'acide gras est saturé.

Tableau 4.1 Les principaux acides gras saturés naturels

symbole	nom systématique nom d'usage (origine du nom)	formule	exemple de distribution
C4 : 0	n-butanoate butyrate (<i>beurre</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{COO}^-$	laits de vache et de chèvre
C6 : 0	n-hexanoate caproate (<i>lait de chèvre</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{COO}^-$	
C8 : 0	n-octanoate caprylate (<i>lait de chèvre</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{COO}^-$	
C10 : 0	n-décanoate caprate (<i>lait de chèvre</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8-\text{COO}^-$	
C12 : 0	n-dodécanoate laurate (<i>laurier</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COO}^-$	huiles végétales et graisses animales
C14 : 0	n-tétradécanoate myristate (<i>muscade</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COO}^-$	
C16 : 0	n-hexadécanoate palmitate (<i>palmier</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COO}^-$	
C18 : 0	n-octadécanoate stéarate (<i>suit</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COO}^-$	
C20 : 0	n-eicosanoate* arachidate (<i>arachide</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{COO}^-$	bois, graines
C22 : 0	n-docosanoate béhénate	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{COO}^-$	
C24 : 0	n-tétracosanoate lignocérate (<i>lignine, cire</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COO}^-$	
C26 : 0	n-hexacosanoate cérotate (<i>cire</i>)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{24}-\text{COO}^-$	cires des plantes, des bactéries et des insectes
C28 : 0	n-octacosanoate montanate	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{26}-\text{COO}^-$	
C30 : 0	n-triacontanoate mélissate	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{28}-\text{COO}^-$	
C32 : 0	n-dotriacontanoate lacéroate	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{30}-\text{COO}^-$	

*le terme «eicosa» qui signifie 20 peut être remplacé par «icosa»

Exemple de nomenclature d'un acide gras saturé :

le terme **palmitate** est le nom d'usage de l'acide gras saturé contenant 16 atomes de carbone (symbole C16 : 0) et un **carboxyle déprotoné** ($-\text{COO}^-$). Le nom systématique de cet acide gras est **n-hexadécanoate**. Le même acide gras portant un **carboxyle protoné** ($-\text{COOH}$) aura comme nom d'usage **acide palmitique** et comme nom systématique **acide n-hexadécanoïque**.

2.3 Les acides gras insaturés

Les acides gras insaturés possédant une insaturation (double liaison) dans leur chaîne hydrocarbonée sont dits **monoinsaturés** et ceux en possédant au moins deux sont dits **polyinsaturés**. La plupart des acides gras insaturés contiennent de 16 à 20 C et, sauf exception, les insaturations sont de **configuration cis** (Tableau 4.2).

Les insaturations multiples ne sont pas conjuguées et le plus souvent séparées par un **groupe méthylène** ($-\text{CH}_2-$).

Le **nom systématique** d'un acide gras insaturé s'écrit :

- **acide *conf-p*-[nC] d'èn oïque**, si son carboxyle est protoné ($-\text{COOH}$) ;
- ***conf-p*-[nC] d'èn oate**, si son carboxyle est déprotoné ($-\text{COO}^-$), ce qui est le cas à pH physiologique.

Le préfixe « **conf** » indique la configuration de la ou des insaturation(s) de la chaîne hydrocarbonée, c'est-à-dire, *cis* ou, exceptionnellement, *trans*. Le terme « **p** » précise leur(s) position(s) à partir du carbone de la fonction carboxyle (portant le numéro 1 dans la numérotation Δ). Le terme **[nC]** précise, en utilisant des préfixes numériques d'origine grecque, le nombre total de C de la molécule en comptant celui du carboxyle. Le terme « **d** » précise le nombre d'insaturation(s) (di- pour deux, tri- pour trois...). Le terme « **èn** » indique que l'acide gras est insaturé (à l'image d'un alcène). Les suffixes « **oïque** » et « **oate** » indiquent que la molécule est un acide carboxylique.

Le **symbole** d'un acide gras insaturé s'écrit **Cn : d(p, p'...)** ou **Cn : d Δ (p, p'...)** ou encore **Cn : d Δ p, p'...** Le terme « n » désigne le nombre total de C, le terme « d » le nombre d'insaturation(s) dans la chaîne hydrocarbonée et les termes « p, p'... » la position de chaque insaturation à partir du carbone de la fonction carboxyle (portant le numéro 1 dans la numérotation Δ).

Dans le symbole, la configuration *cis* des insaturations est sous-entendue. Dans le cas d'une insaturation *trans*, il faut indiquer *trans* avant sa position.

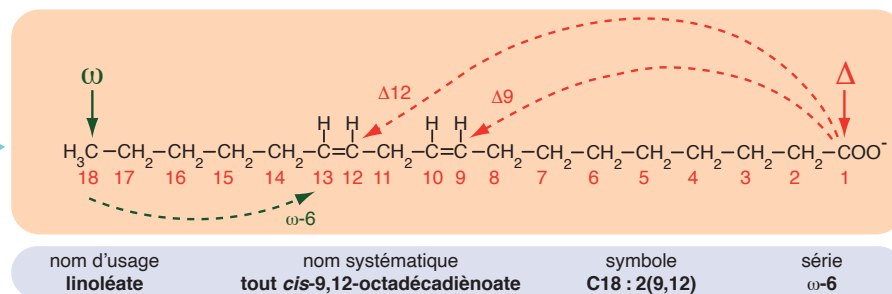
Tableau 4.2 Les principaux acides gras insaturés naturels

symbole série ω	nom systématique nom d'usage	formule (les insaturations sont <i>cis</i>)	exemple de distribution
ACIDES GRAS MONOINSATURÉS			
C16 : 1(9) ω -7	<i>cis</i> -9-hexadécénoate palmitoléate	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}^-$	huiles végétales, graisses animales
C18 : 1(9) ω -9	<i>cis</i> -9-octadécénoate oléate	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}^-$	
C24 : 1(15) ω -9	<i>cis</i> -15-tétracosénoate nervonate	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{COO}^-$	cerveau
ACIDES GRAS POLYINSATURÉS			
C18 : 2(9,12) ω -6	tout <i>cis</i> -9,12-octadécadiénoate linoléate (AL)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_6-\text{COO}^-$	graines, huiles végétales
C18 : 3(9,12,15) ω -3	tout <i>cis</i> -9,12,15-octadécatriénoate α -linoléate (ALA)	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COO}^-$	
C18 : 3(6, 9,12) ω -6	tout <i>cis</i> -6, 9,12-octadécatriénoate γ -linoléate (GLA)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_3-\text{COO}^-$	
C20 : 4(5, 8,11, 14) ω -6	tout <i>cis</i> -5, 8,11,14-eicosatétraénoate* arachidonate (AA)	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_4-(\text{CH}_2)_2-\text{COO}^-$	animaux
C20 : 5(5, 8,11, 14,17) ω -3	tout <i>cis</i> -5, 8,11,14,17-eicosapentaénoate* EPA	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_5-(\text{CH}_2)_2-\text{COO}^-$	huiles de poissons
C22 : 6(4, 7,10,13,16,19) ω -3	tout <i>cis</i> -4, 7,10,13,16,19-docosahexaénoate DHA	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2-\text{COO}^-$	

*le terme «eicosa» qui signifie 20 peut être remplacé par «icosa»

En **diététique**, le classement des acides gras insaturés se fait par la série et non par la longueur de la chaîne. La **série** d'un acide gras insaturé est de la forme ω -i où i désigne la position de la première insaturation depuis le carbone du méthyle (portant le numéro 1 dans la numérotation ω). Il existe quatre séries principales : ω -3, ω -6, ω -7 et ω -9. La Figure 4.6 présente l'exemple d'un acide gras de la série ω -6, le linoléate, en faisant apparaître la configuration *cis* des insaturations présentes dans la chaîne hydrocarbonée.

Figure 4.6
Formule et nomenclature d'un acide gras insaturé : exemple du linoléate



FOCUS



Pourquoi manger des ω -3 et des ω -6 est-il recommandé ?

Il est recommandé de consommer des acides gras insaturés des séries ω -3 et ω -6. En effet, certains acides gras insaturés de ces séries sont des acides gras essentiels. Il s'agit du linoléate (C18 Δ 2:9,12), un ω -6 et de l' α -linoléate (C18 Δ 3:9,12,15), un ω -3. Ce sont des précurseurs d'autres acides gras, tels que l'EPA et le DHA, synthétisés par notre organisme. Une carence en acides gras essentiels peut entraîner divers troubles de santé (neurologiques, cardiovasculaires...). De nombreuses huiles végétales (huiles de colza, de noix, de lin...) sont riches en acides gras essentiels. Les poissons gras (saumon, maquereau, hareng...) sont, quant à eux, riches en EPA et DHA que notre organisme synthétise, mais en faibles quantités. Les doses d'acides gras ω -3 et ω -6 dans la ration alimentaire doivent néanmoins rester modérées et le rapport ω -6/ ω -3 doit respecter les recommandations des médecins.

2.4 Sources des acides gras retrouvés dans l'organisme humain

Les acides gras retrouvés dans l'organisme humain ont deux origines possibles : l'alimentation et la synthèse endogène. L'organisme humain synthétise d'abord le palmitate à partir d'acétyl-coA (grâce aux enzymes acétyl-coA carboxylase et acide gras synthase) puis les autres acides gras à partir du palmitate grâce à diverses enzymes (Figure 4.7) :

- des **élongases** qui permettent de synthétiser des acides gras plus longs ;
- des **désaturases** (du latin *desaturare*, rendre insaturé) qui permettent de générer des insaturations par déshydrogénation.

Certaines désaturases, les Δ 12- et Δ 15-désaturases, responsables de la formation d'insaturations en positions 12 et 15 et, par conséquent, de la production de linoléate

et d' α -linoléate, n'existent pas dans le règne animal. Le linoléate et l' α -linoléate sont donc des **acides gras essentiels** pour l'être humain et les animaux. Ces enzymes ne sont présentes que dans les plantes, comme le lin, qui sont des sources alimentaires de linoléate et d' α -linoléate.

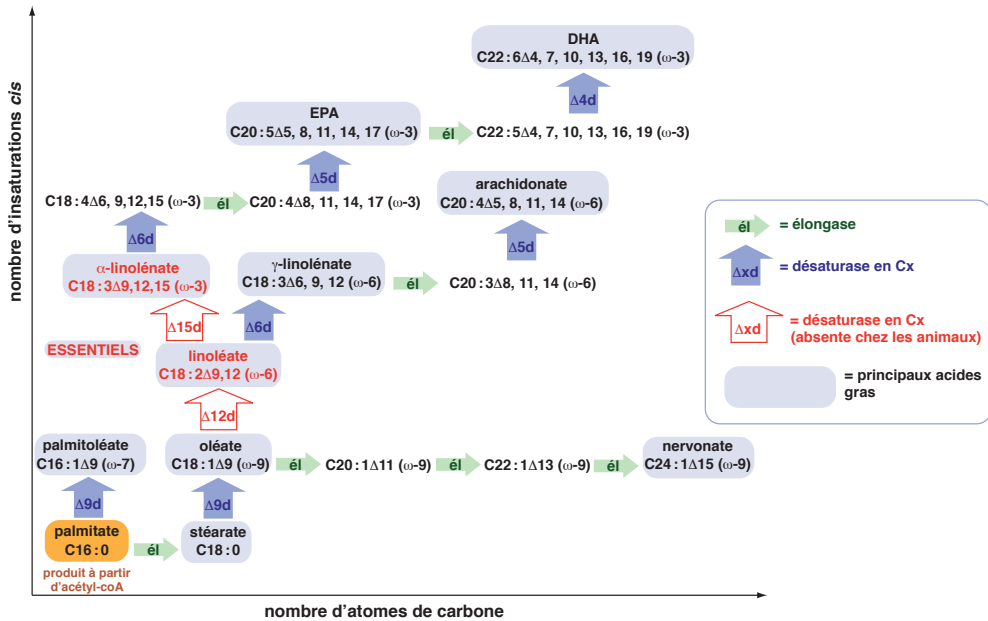


Figure 4.7 ▲ Synthèse des principaux acides gras de l'organisme humain

3 Les lipides simples

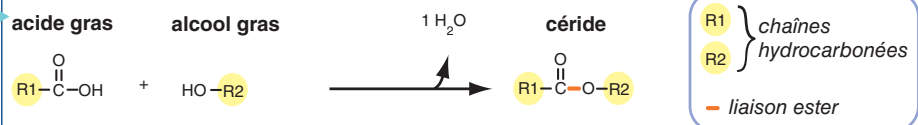
3.1 Les cérides

Définition

Un **céride** est un **monoester d'alcool gras et d'acide gras**. Il est issu de la condensation entre la fonction acide carboxylique ($-\text{COOH}$) d'un acide gras et la fonction hydroxyle ($-\text{OH}$) d'un alcool gras aboutissant à une liaison ester ainsi qu'à l'élimination d'une molécule d'eau.

Les acides gras et les alcools gras entrant dans la composition des cérides (Figure 4.8) sont généralement saturés et possèdent de 14 à 30 C et de 16 à 36 C, respectivement.

Figure 4.8 Réaction de formation d'un céride par estérification



Les cérides ont une **température de fusion élevée** car ils contiennent de longues chaînes hydrocarbonées saturées. Ils sont donc solides à température ambiante et sont très **apolaires** donc insolubles dans l'eau.

FOCUS



Les cérides, constituants des cires

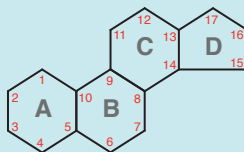
Les cérides doivent leur nom au fait qu'ils sont les principaux constituants des cires naturelles. Ces cires permettent principalement de protéger les organismes vivants (animaux, végétaux, bactéries). Elles constituent une barrière contre l'eau (imperméabilisation, anti-évaporation) ou contre les infections. Les cérides sont notamment retrouvés dans :

- la paroi bactérienne ;
- la cire d'abeille ;
- la cuticule (du mot latin *cuticula*, petite peau), c'est-à-dire la pellicule protectrice des feuilles comme celle du houx ou des fruits comme la pomme ;
- le cérumen du conduit auditif externe de l'être humain et des animaux ;
- l'enduit recouvrant les plumes, les fourrures, la peau et les œufs des animaux ;
- le blanc de baleine, masse huileuse retrouvée dans la tête de certains cétacés comme le cachalot et qui leur sert notamment à contrôler leur flottabilité.

3.2 Les stérides

Définitions

Un **stéroïde** est une molécule construite autour du **noyau stérane**. Le noyau stérane, particulièrement **rigide**, est formé de trois cycles hexagonaux (A, B, C) et d'un cycle pentagonal (D).



Un **stérol** est un stéroïde porteur d'une fonction hydroxyle ($-\text{OH}$) sur le C_3 .

Un **stéride** est un **monoester de stérol et d'acide gras**. Il est issu de la condensation entre la fonction acide carboxylique ($-\text{COOH}$) d'un acide gras et la fonction hydroxyle ($-\text{OH}$) d'un stérol aboutissant à une liaison ester ainsi qu'à l'élimination d'une molécule d'eau.

- Les stéroïdes sont présents chez les eucaryotes mais pas chez les procaryotes.
- Le principal stérol d'origine animale est le **cholestérol**, molécule amphiphile qui entre dans la composition des membranes cellulaires. Le cholestérol est aussi un précurseur d'autres stérols (hormones stéroïdes, acides biliaires, vitamine D, voir § 5.2.2). Dans un stéride formé à partir du cholestérol, c'est-à-dire un acylcholestérol, la liaison ester se forme entre l'hydroxyle en position C_3 du cholestérol et le carboxyle d'un acide gras (Figure 4.9).

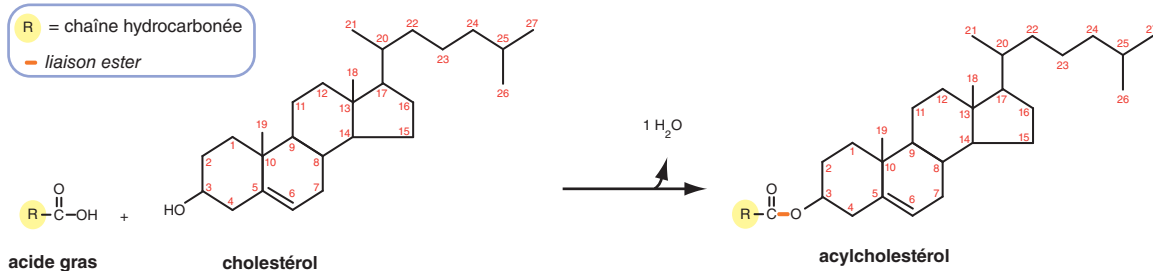
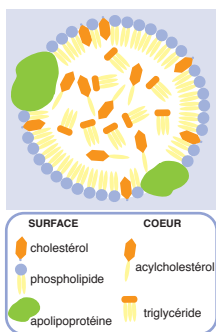
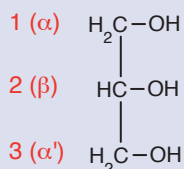


Figure 4.9 ▲ Réaction de formation d'un acylcholestérol par estérification



■ Une **lipoprotéine** est formée de protéines (apolipoprotéines) et de lipides (cholestérol, phospholipides, acylcholestérols, triglycérides). Sa surface est hydrophile et son cœur hydrophobe

glycérol



■ Structure du glycérol

- Les stérides sont des lipides apolaires et **lipophiles**. Chez l'être humain et les animaux, ils sont une forme de **transport** et de **stockage du cholestérol**. Ils sont présents en faibles quantités dans les tissus mais en grandes quantités dans la circulation sanguine où ils sont transportés dans des complexes protéo-lipidiques, les **lipoprotéines**.

3.3 Les glycérides

Définitions

Les **glycérides** (ou **acylglycérols**) sont des **esters de glycérol et d'acide(s) gras**. Chacune des trois fonctions hydroxyle ($-\text{OH}$) du glycérol peut former une liaison ester avec le carboxyle ($-\text{COOH}$) d'un acide gras ($\text{R}-\text{COOH}$ où R désigne la chaîne hydrocarbonée). Le glycérol peut donc, par estérification avec des acides gras, donner des monoesters (**monoglycérides** ou **monoacylglycérols**), des diesters (**diglycérides** ou **diacylglycérols**), et des triesters (**triglycérides** ou **triacylglycérols**).

Un diglycéride ou un triglycéride est dit **homogène** si tous les acides gras qui le composent sont identiques. Dans le cas contraire, il est qualifié de **mixte**.

Le glycérol est un triol : il porte trois fonctions hydroxyle ($-\text{OH}$) dont deux fonctions alcool primaires en positions α (ou 1) et α' (ou 3) et une fonction alcool secondaire en position β (ou 2). Une fonction alcool primaire est portée par un C uni à un autre C. Une fonction alcool secondaire est portée par un C uni à deux autres C. La structure générale des glycérides est présentée dans la Figure 4.10.

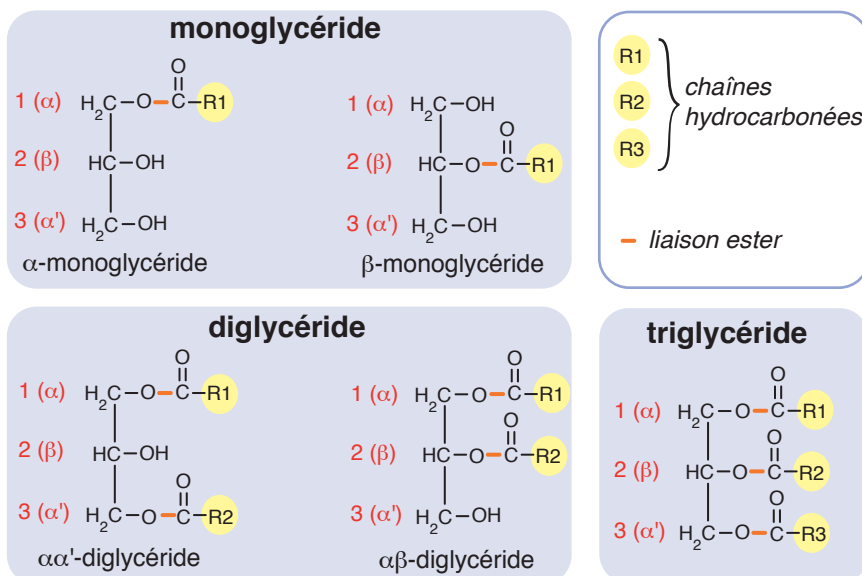
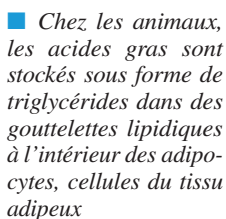


Figure 4.10

Structures générales des glycérides

Un résidu d'acide gras ($\text{R}-\text{CO}-$) incorporé dans une molécule par une liaison ester est nommé **acyle**, son nom se termine par le suffixe « -oyl ».

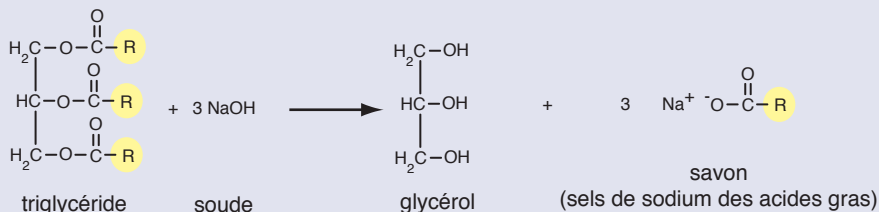
Les monoglycérides et les diglycérides sont des intermédiaires du métabolisme des triglycérides et d'autres lipides comme les glycérophospholipides (voir § 4.1). Les dérivés naturels du glycérol dont le C2 est asymétrique peuvent être représentés en utilisant la représentation de Fischer (définie dans le chapitre 2) : il s'agit de dérivés du *sn*-glycérol (*sn* signifiant numérotation stéréospécifique) dont le substituant du C2 doit être représenté à gauche de la ligne verticale définie par les C1


$$\begin{array}{c}
 \text{sn-1} \quad \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3 \\
 \quad \quad \quad | \\
 \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{16}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH} \quad \text{sn-2} \\
 \quad \quad \quad | \\
 \text{sn-3} \quad \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3
 \end{array}$$

Les triglycérides sont stockés dans les adipocytes sous forme anhydre, c'est-à-dire sans eau. Ceci permet un gain de place et donc, à poids égal, la libération de plus d'énergie que le glycogène (polymère de glucose), stocké sous forme hydratée dans le foie et le muscle. De plus, les triglycérides représentent une forme de carbone plus réduite que le glycogène, leur oxydation produit donc plus d'énergie que le glycogène.

FOCUS

Les **bases fortes** hydroxyde de sodium (ou soude, NaOH) et hydroxyde de potassium (potasse, KOH) coupent les liaisons esters des glycérides en libérant du glycérol et des acides gras sous leur forme de sels de sodium (dans le cas de la soude) ou de potassium (dans le cas de la potasse). Ces sels constituent le savon : les sels de sodium forment des savons durs et ceux de potassium les savons mous. L'équation de la réaction de saponification d'un triglycéride à l'aide de soude est présentée ici :



Le savon de Marseille traditionnel est un savon dur issu de la saponification de l'huile d'olive en utilisant de la soude. Il a une teneur de 72 % en masse d'acides gras.





Les acides gras et le glycérol formant les glycérides peuvent être dissociés par **hydrolyse enzymatique** impliquant des **lipases**. Ils peuvent aussi être dissociés au cours d'un processus ne faisant pas intervenir d'enzymes : la **saponification**.

Les détergents, parmi lesquels les savons, sont des molécules constituées d'une tête hydrophile attirant l'eau et d'une queue hydrophobe attirant les lipides. La tête hydrophile peut être ionique (anionique ou cationique) ou non ionique. Par exemple, le savon est un détergent anionique car sa tête hydrophile est chargée négativement. La nature de la tête hydrophile est responsable de la détergence de la molécule, c'est-à-dire sa capacité à éliminer les salissures d'un milieu solide, mais aussi de sa capacité à produire de la mousse. Par exemple, les détergents cationiques sont peu détergents et peu moussants alors que les détergents anioniques comme le savon sont de bons détergents et de bons moussants. Le savon peut, en plus de films à l'interface eau/air et de micelles (Figure 4.1), former des micelles enfermant des graisses, ce qui correspond à son effet détergent, mais aussi des bulles qui forment la mousse (Figure 4.11). Une bulle de savon est constituée de deux films de molécules de savon qui enferment une mince couche d'eau. Dans chaque film, les têtes hydrophiles des molécules de savon sont en contact avec l'eau alors que leurs queues hydrophobes le sont avec l'air.

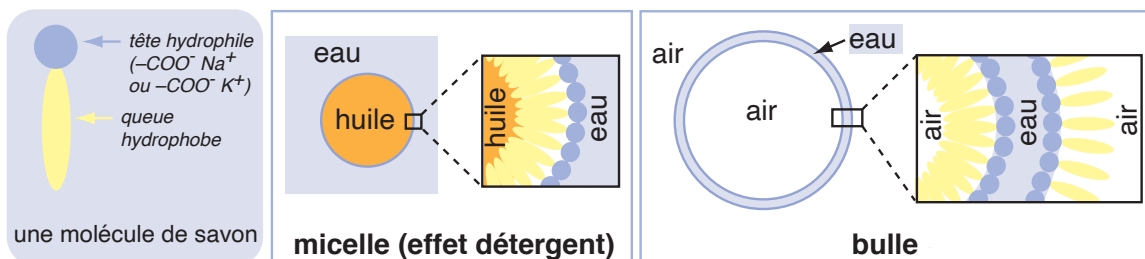
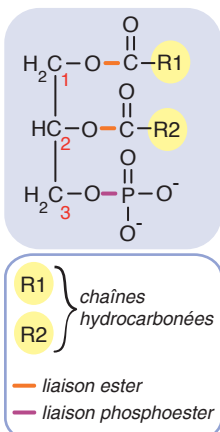


Figure 4.11 ▲ Organisation d'une micelle de savon enfermant des graisses et d'une bulle de savon

4 Les lipides complexes



Les lipides complexes contiennent des groupes phosphate, amine, sulfate ou/et glucidique(s). Ils sont classés selon la molécule qui fixe les acides gras :

- soit le **glycérol** (trialcool), à l'origine des **glycérophospholipides** ;
- soit une **base sphingoi**de (dialcool aminé), à l'origine des **sphingolipides**.

4.1 Acides phosphatidiques et glycérophospholipides

Les glycérophospholipides (ou phosphoglycérides) sont les lipides les plus courants dans la nature. Ce sont des dérivés d'acides phosphatidiques.

4.1.1 Les acides phosphatidiques

Les acides phosphatidiques sont des 1,2-diglycérides dont le C3 du glycérol est uni à un acide phosphorique par une liaison phosphoester :

- les fonctions hydroxyle en **C1** et **C2** du glycérol forment une **liaison ester** avec les fonctions carboxyle de deux **acides gras** ;

- la fonction hydroxyle en **C3** du glycérol forme une **liaison phosphoester** avec un groupement **acide phosphorique**.

Les acides phosphatidiques existent rarement à l'état naturel, ce sont principalement des précurseurs de glycérophospholipides (voir § 4.1.2).

4.1.2 Les glycérophospholipides

Les glycérophospholipides (Figures 4.12 et 4.15) sont des acides phosphatidiques dont le groupe phosphate forme une liaison phosphoester avec la fonction hydroxyle d'une **molécule polaire X-OH**. Cette molécule peut-être un amino-alcool (**choline**, **sérine**, **éthanolamine**), un sucre alcool (**inositol**) ou un trialcool (**glycérol**).

L'acide gras en position C1 du glycérol est généralement saturé et possède 16 ou 18 C, celui situé en C2 est généralement insaturé et possède de 16 à 20 C.

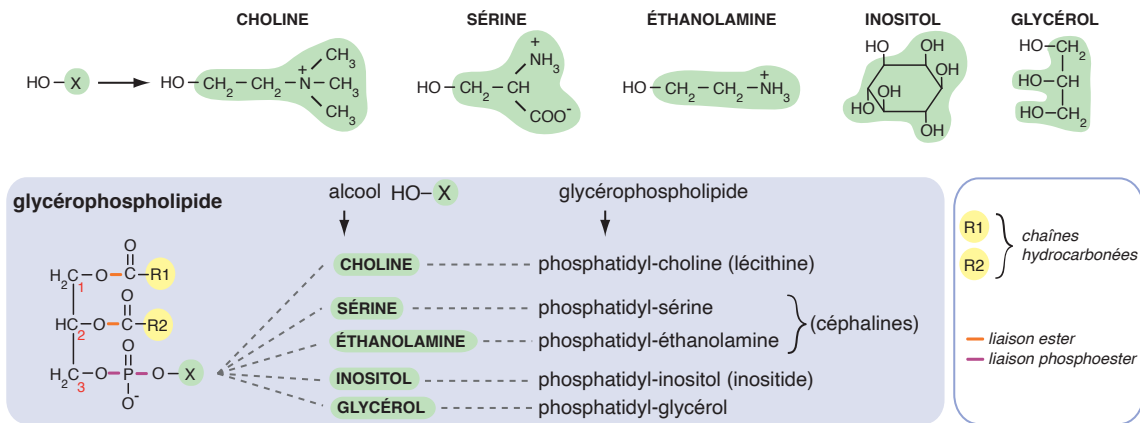


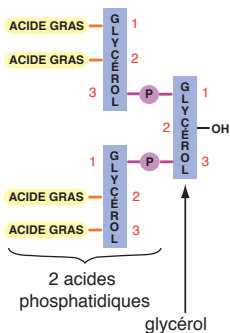
Figure 4.12 ▲ Structure générale des glycérophospholipides

Les glycérophospholipides sont des **lipides amphiphiles** : leur caractère hydrophobe repose sur la présence de deux acides gras dans leur structure et leur caractère hydrophile sur celle du groupe « phospho-X » polaire, hydrophile. Leur charge nette à pH 7 est soit nulle (phosphatidyl-cholines et phosphatidyl-éthanolamines), soit égale à -1 (phosphatidyl-sérines, -inositols, -glycérols).

4.1.3 Fonctions des glycérophospholipides

La principale fonction des glycérophospholipides est d'entrer dans la composition des **membranes cellulaires** (bicouches lipidiques) :

- les **lécithines** (glycérophospholipides à choline : phosphatidyl-cholines) sont les plus abondants des lipides membranaires. Elles sont principalement présentes dans le feuillet externe des membranes plasmiques et sont une réserve de choline, importante pour la transmission nerveuse, et de méthyles. Le nom de lécithine provient de la racine grecque qui signifie jaune d'œuf car elles y sont abondantes.
- Les **céphalines** (glycérophospholipides à sérine ou à éthanolamine : phosphatidyl-sérines et phosphatidyl-éthanolamines) sont, comme leur nom l'indique, abondantes dans le tissu cérébral. Elles sont principalement présentes dans le feuillet interne des membranes plasmiques.



■ Les **cardiolipines** sont des glycérophospholipides doubles

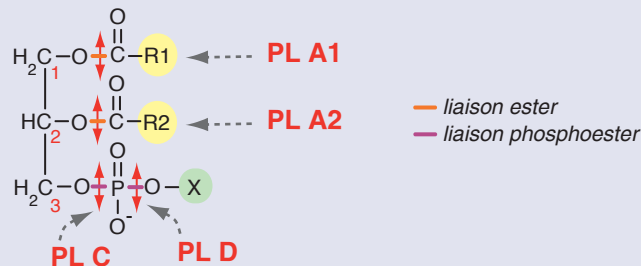
- Les **cardiolipines** (ou **cardiolipides** ou encore **diphosphatidyl-glycérols**) sont des constituants des membranes mitochondriales abondants dans le muscle cardiaque, d'où leur nom. Ce sont des glycérophospholipides doubles composés de deux acides phosphatidiques reliés par un glycérol. Les cardiolipines participent au bon fonctionnement des mitochondries, sources d'énergie sous forme d'ATP (chapitre 7) nécessaire à la **fonction cardiaque**.
- Les **inositides** (glycérophospholipides à inositol : phosphatidyl-inositols) sont présents en faible quantité dans le feuillet interne des membranes plasmiques. Ils permettent l'**ancrage des protéines membranaires** (ancre GPI = Glycosyl Phosphatidyl Inositol). Ils sont aussi une **source d'acide arachidonique** (précurseur de la synthèse des eicosanoïdes).

FOCUS



Certains glycérophospholipides modifiés sont toxiques !

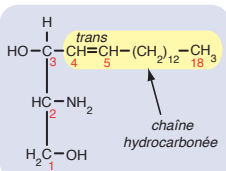
Certains glycérophospholipides peuvent devenir toxiques après l'action de **phospholipases**. Ces enzymes coupent les liaisons ester et phosphoester dans les glycérophospholipides. La phospholipase A1 (PLA1) hydrolyse la liaison ester sur le C1 du glycérol, la phospholipase A2 (PLA2) la liaison ester sur le C2 et les phospholipases C (PLC) et D (PLD) hydrolysent les liaisons phosphoester de part et d'autre de l'acide phosphorique.



La phospholipase A2 est abondante dans le venin de serpents et dans celui de certains insectes comme les guêpes et les frelons. Des **lysophospholipides** (glycérophospholipides dépourvus de l'acide gras en C2) sont libérés par cette enzyme à partir des glycérophospholipides membranaires des victimes de piqûres ou de morsures. Ces lysophospholipides provoquent la destruction des cellules par déstabilisation de leurs membranes, causant une réaction inflammatoire et douloureuse.

4.2 Céramides et sphingolipides

À la différence des glycérophospholipides, le squelette à partir duquel sont constitués les sphingolipides n'est pas le glycérol mais la **sphingosine**, chez les animaux, ou l'un de ses dérivés, dans les végétaux. La sphingosine est un dialcool aminé à 18 C synthétisé par condensation de l'acide aminé sérine sur le palmitate. Les atomes C1 et C2 ainsi que leurs substituants proviennent de la sérine alors que le reste de la sphingosine (C3 à C18) provient du palmitate. La sphingosine porte deux **fonctions alcool** (une fonction alcool primaire sur le C1 et une secondaire sur le C3) et une **fonction amine primaire** sur le C2. Une chaîne hydrocarbonée linéaire à 15 C (C4 à C18) avec une insaturation *trans* (entre C4



■ Structure de la sphingosine

et C5) complète la molécule. Dans les végétaux, la sphingosine est remplacée par la phytosphingosine, dérivé de la sphingosine sans insaturation et avec une fonction alcool sur le C4.

4.2.1 Les céramides

La liaison du carboxyle d'un acide gras à la fonction amine de la sphingosine (liaison amide) donne un céramide. Les acides gras entrant dans la composition des céramides et des sphingolipides sont principalement saturés ou monoinsaturés et possèdent généralement de 18 à 24 C.

Les céramides participent au maintien de l'intégrité de l'**épiderme**, ce sont les lipides majoritaires de la couche cornée de la peau. Cependant, leur rôle principal consiste à être des **précurseurs de synthèse** pour les sphingolipides. Les **sphingolipides** sont des dérivés de céramides. Ils sont divisés en deux classes : celle des **sphingophospholipides** et celles des **sphingoglycolipides**.

4.2.2 Les sphingophospholipides

Les sphingophospholipides (ou sphingomyélines), sont des céramides dont le C1 forme une liaison phosphoester avec un groupement phosphocholine ou phosphoéthanolamine (Figure 4.13). Leur charge nette à pH 7 est nulle.

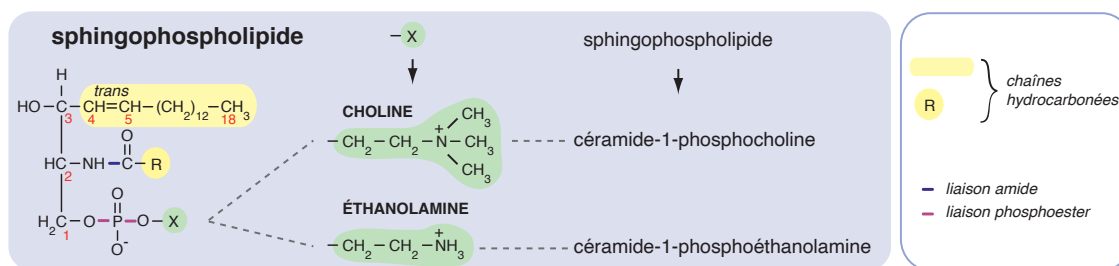
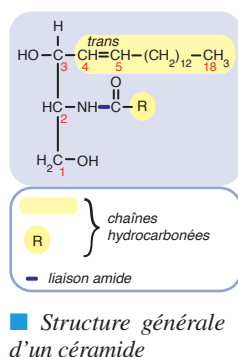


Figure 4.13 ▲ Structure générale des sphingophospholipides

4.2.3 Les sphingoglycolipides

Les sphingoglycolipides (ou glycosphingolipides ou encore glycolipides) sont des céramides dont le C1 forme une liaison *O*-osidique avec un groupement glucidique (voir chapitre 3) qui peut-être un monosaccharide (D-galactose ou D-glucose) dans le cas d'un **cérébroside**, un monosaccharide portant un groupement sulfate (D-galactose sulfaté) dans le cas d'un **sulfatide**, un oligosaccharide dans le cas d'un **globoside**, ou un oligosaccharide contenant au moins une molécule d'acide N-acétyl-neuraminique (ou acide sialique) dans le cas d'un **ganglioside** (Figure 4.14). Les oligosaccharides composant les globosides et les gangliosides contiennent le plus souvent de 2 à 6 monosaccharides tels que le D-galactose et le D-glucose. Les cérébrosides et les globosides sont des glycosphingolipides neutres du fait de leur charge nette nulle à pH 7. Les sulfatides et les gangliosides sont des glycosphingolipides acides du fait de leur charge nette négative à pH 7 due à la présence de sulfate ($-\text{SO}_3^-$) et d'acide sialique porteur d'un carboxyle ($-\text{COO}^-$) dans leurs structures respectives.

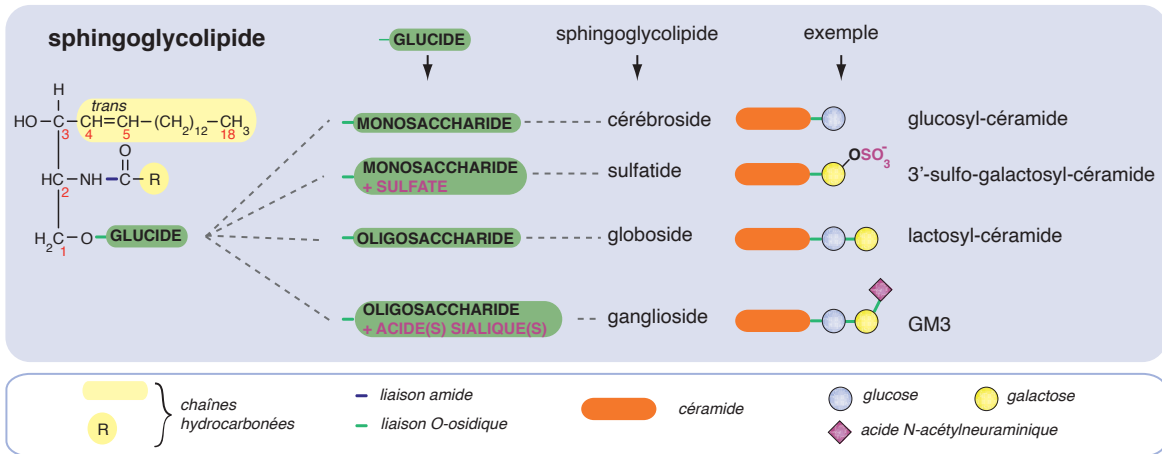


Figure 4.14 ▲ Structure générale des sphingoglycolipides

4.2.4 Fonctions des sphingolipides

Comme les glycérophospholipides, les sphingolipides sont des **lipides amphiphiles** dont le rôle principal est la composition des **membranes cellulaires** (Figure 4.15). Le caractère hydrophobe des sphingolipides repose sur la présence de deux chaînes hydrocarbonées, celle de la sphingosine et celle de l'acide gras. Leur caractère hydrophile repose sur la fonction hydroxyle portée par le C3 de la sphingosine ainsi que sur le groupe lié à son C1.

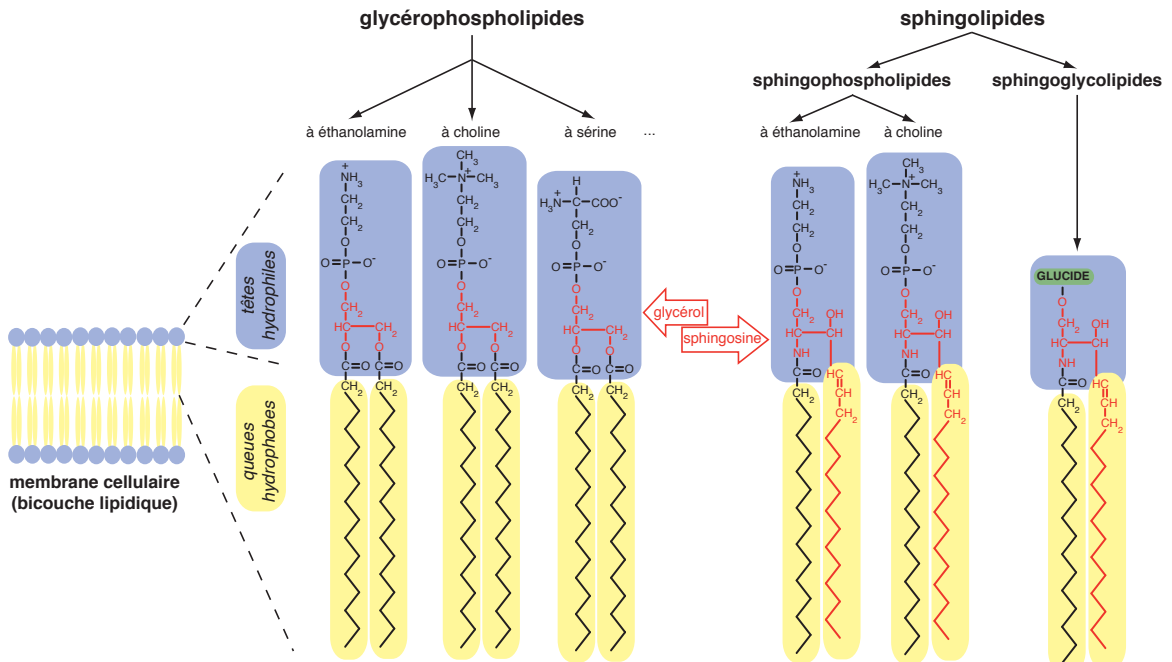


Figure 4.15 ▲ Les glycérophospholipides et les sphingolipides sont les principaux composants des membranes cellulaires

Les sphingolipides entrent dans la composition du **feuillet externe des membranes plasmiques**, principalement dans le système nerveux. La localisation principale des sphingomyélines (sphingophospholipides), à l'origine de leur nom, est la gaine de myéline qui entoure et isole les axones des neurones. Les cérébrosides à galactose et les sulfatides entrent principalement dans la composition des membranes des cellules du système nerveux. Les cérébrosides à glucose entrent dans la composition des membranes des cellules qui n'appartiennent pas au système nerveux. Les cérébrosides sont aussi les précurseurs des autres sphingoglycolipides. Les globosides et les gangliosides sont des marqueurs de l'identité cellulaire et sont impliqués dans la signalisation cellulaire du fait de leurs prolongements glucidiques qui s'étendent au-delà des surfaces cellulaires. Par exemple, certains globosides sont des marqueurs de groupes sanguins (antigènes A, B, O) à la surface des globules rouges (voir chapitre 3) et certains gangliosides sont des récepteurs d'hormones hypophysaires.

5 Composés à caractère lipidique

Les composés naturels dépourvus d'acides gras non modifiés, trait commun des lipides vrais, mais qui leur sont apparentés par leurs propriétés physiques et en particulier leur solubilité, sont dits composés à caractère lipidique. Dans cette catégorie de lipides, on distingue les **eicosanoïdes** et les **isoprénoïdes**.

5.1 Les eicosanoïdes

Définition

Les **eicosanoïdes** (du grec *eikosi* signifiant vingt) constituent une vaste famille de **dérivés d'oxydation d'acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbone** dont le principal est l'**arachidonate** (nom systématique : tout *cis*-5,8,11,14-eicosatétraénoate).

La phospholipase A2 (voir § 4.1.3) libère l'arachidonate des phospholipides membranaires. Des enzymes, comme les cyclo-oxygénases, transforment cet acide gras en différents eicosanoïdes porteurs de fonctions oxygénées (hydroxyle, époxyde, peroxyde...) venant s'ajouter au carboxyle initialement présent dans l'acide gras précurseur. Selon leur structure (présence ou non de cycles, d'insaturations...), les eicosanoïdes sont divisés en différentes classes : prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes et leucotriènes (Figure 4.16).

Les eicosanoïdes sont des médiateurs à action extracellulaire. Ils agissent généralement localement car ils sont rapidement dégradés. Ils assurent différents rôles physiologiques comme la régulation du flux sanguin, l'hémostase et la protection de la muqueuse gastrique. Ils sont aussi impliqués dans des processus pathologiques (inflammation, douleur, fièvre).

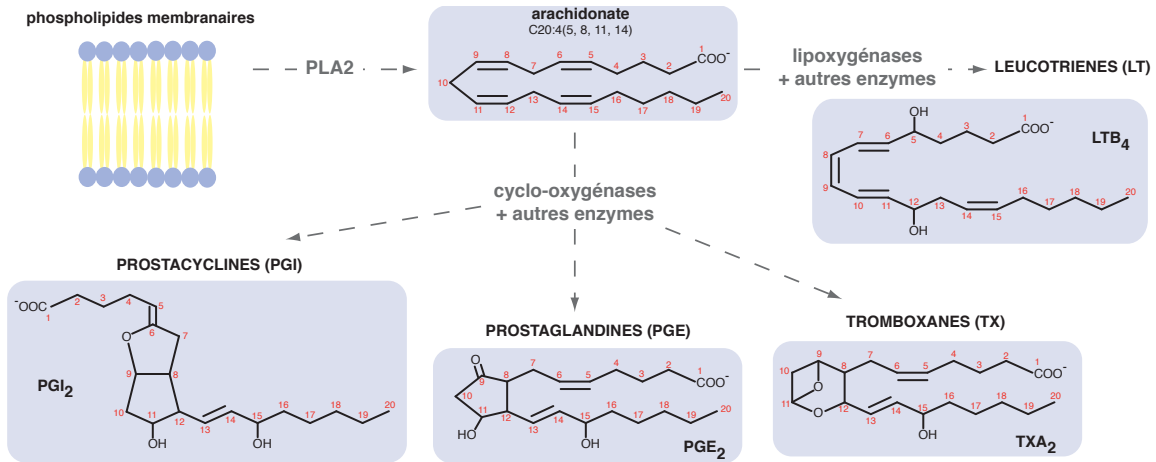


Figure 4.16 ▲ Structure de quelques eicosanoïdes dérivés de l'arachidonate

FOCUS



L'aspirine, comment ça marche ?

Certains médicaments anti-inflammatoires ciblent les enzymes de la synthèse des eicosanoïdes. Par exemple, les glucocorticoïdes inhibent la phospholipase A2, enzyme responsable de la libération d'arachidonate à partir des lipides membranaires. L'aspirine ou acide acétyl-salicylique, médicament couramment utilisé, inhibe les cyclo-oxygénases. L'aspirine diminue donc la production d'eicosanoïdes comme la prostaglandine E₂ (PGE₂), responsable de la douleur, l'inflammation et la fièvre, ce qui explique l'action analgésique (antidouleur), anti-inflammatoire et antipyrétique (anti-fièvre) de ce médicament. L'aspirine diminue aussi la production d'autres eicosanoïdes, comme le tromboxane A₂ (TXA₂), impliqué dans l'agrégation des plaquettes et la coagulation du sang. L'aspirine a donc un effet anticoagulant et, consommée à forte dose, augmente le risque de faire une hémorragie.

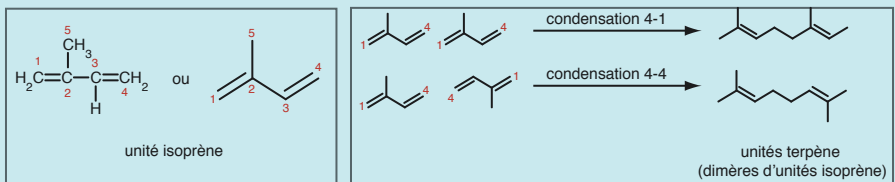
5.2 Les isoprénoïdes

Définitions

Les **isoprénoïdes** sont des dérivés d'unités isoprène polymérisées et remaniées. Ce groupe de composés contient les **terpènes** et les **stéroïdes**.

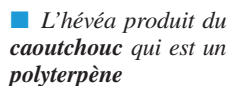
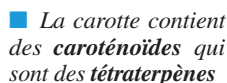
Une **unité isoprène** est une structure pentacarbonée (en C5) ramifiée avec deux doubles liaisons. La polymérisation peut se faire par **condensation 4-1** (« tête à queue ») ou **4-4** (« tête à tête ») de deux unités isoprène successives, chaque unité perdant une double liaison.

Une **unité terpène** résulte de la condensation de deux unités isoprènes.



■ Le basilic, la menthe et le citron contiennent des **monoterpènes**

Il existe de nombreux composés isoprénoïdes qui diffèrent par leurs degrés de polymérisation (nombre d'unités isoprène), de saturation, par addition de groupes fonctionnels et cyclisations au niveau de la chaîne isoprène.





■ Le **squalène** est présent en grande quantité dans l'huile de foie de requin (ou squalé), d'où son nom

protège les acides gras insaturés de l'oxydation. La **vitamine K** (du mot danois *koagulation*) est un précurseur de facteurs de coagulation.

Les **quinones isopréniques** sont des transporteurs d'électrons : le **coenzyme Q10** participe au fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et la **plasto-quinone** est impliquée dans la photosynthèse au niveau du chloroplaste.

Enfin, des chaînes isopréniques peuvent être greffées à certaines protéines par un processus de modification post-traductionnelle : la **prénylation**. Ces bras lipidiques permettent l'ancrage des protéines dans les membranes.

5.2.2 Les stéroïdes

Les stéroïdes (voir définition du § 3.2) résultent de la condensation de six unités isoprène et leur intermédiaire de synthèse est le **squalène** (triterpène).

Le **cholestérol**, principal stérol d'origine animale, entre dans la composition des membranes cellulaires et est le précurseur des autres stéroïdes animaux qui diffèrent les uns des autres par la nature et la position des différents groupements portés par le **noyau stérane** et par le nombre de doubles liaisons (Figure 4.18) : **stéroïdes hormonaux**, **acides biliaires**, **vitamines D** (vitamines liposolubles).

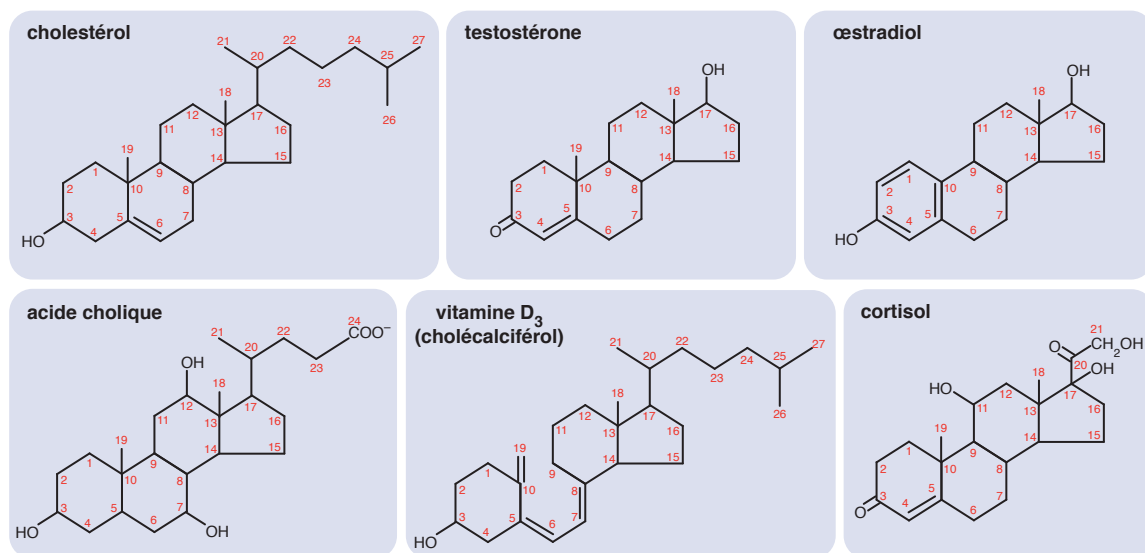
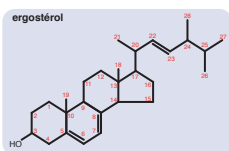


Figure 4.18 ▲ Structure de quelques stéroïdes animaux

Les **stéroïdes hormonaux** des mammifères sont des molécules informatives secrétées dans la circulation sanguine soit par les glandes sexuelles et le placenta (**hormones sexuelles** : androgènes comme la testostérone, œstrogènes comme l'œstradiol et progestagènes comme la progestérone) soit par les glandes corticosurrénales (**hormones corticosurrénales** : minéralocorticoïdes comme l'aldostérone et glucocorticoïdes comme le cortisol). Les hormones sexuelles sont impliquées dans l'acquisition des caractères sexuels chez la femme et l'homme ainsi que dans la reproduction. Les minéralocorticoïdes régulent le métabolisme



■ *L'ergostérol est le stérol végétal le plus commun. Son nom dérive de l'ergot du seigle*

minéral et la pression artérielle. Les glucocorticoïdes contrôlent le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines et inhibent certaines réponses du système immunitaire. Les **acides biliaires** comme l'acide cholique sont des composants de la bile qui joue un rôle clé dans la **digestion des graisses**. La **vitamine D** est indispensable à la **minéralisation du tissu osseux** par son intervention dans le métabolisme phosphocalcique.

Les plantes, les levures et les champignons contiennent peu de cholestérol mais d'autres stérols, comme l'ergostérol, dans leurs membranes.

FOCUS

Pourquoi le soleil est-il bénéfique pour nos os ?

Nos **os** doivent leur solidité à la matière qui entre dans leur composition. Ils sont constitués d'une matrice organique, principalement composée de fibres de collagène, et d'une fraction minérale, principalement composée de cristaux contenant du **calcium** (hydroxyapatite de calcium).

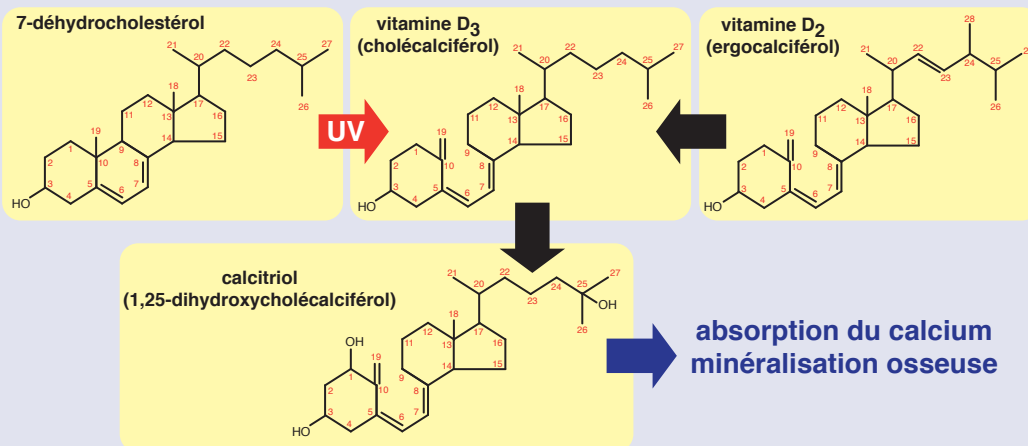
Le **soleil** est bénéfique pour nos os car ses **rayons ultraviolets (UV)** permettent de transformer un dérivé du cholestérol en **vitamine D (ou calciférol)**, vitamine importante pour la **bonne santé des os**. Elle est ainsi souvent nommée « **vitamine soleil** ».

Une partie de la vitamine D présente dans l'organisme humain provient de l'alimentation (d'où son appartenance à la famille des « vitamines ») alors qu'une autre partie est produite de façon endogène. La vitamine D retrouvée dans l'organisme humain existe sous deux formes :

- la **vitamine D₂ (ou ergocalciférol)** végétale d'origine alimentaire (céréales, champignons, levures) ;
- et la **vitamine D₃ (ou cholécalciférol)** animale d'origine alimentaire (poissons gras, aliments lactés) ou produite au niveau de la peau sous l'effet des UV du soleil à partir d'un dérivé du cholestérol (le 7-déhydrocholestérol) ou bien encore issue de la transformation de la vitamine D₂.

Les vitamines D₂ et D₃ sont inactives du point de vue hormonal. Elles sont les précurseurs du **calcitriol (ou 1,25-dihydroxycholécalciférol)**, une hormone contrôlant l'absorption du calcium par notre organisme et la minéralisation osseuse en se liant à un récepteur nucléaire, facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression de certains gènes.

La vitamine D est utilisée dans le traitement de carences en cette vitamine pouvant entraîner des pathologies comme un rachitisme chez l'enfant en croissance ou l'ostéoporose chez la personne âgée.



Ce qu'il faut retenir

- Les lipides sont classés dans trois familles selon leur structure : lipides simples, lipides complexes, composés à caractère lipidique.
- Les lipides sont classés dans trois principales familles selon leurs fonctions : structure, réserve énergétique, information.
- Les lipides sont soit lipophiles soit amphiphiles.
- Les acides gras sont les précurseurs de nombreux lipides. Ils diffèrent entre eux par leur nombre d'atomes de carbone et d'insaturations ainsi que par la position de ces dernières.

1. Les lipides :

- ☐ a. ont une solubilité nulle ou faible dans des solvants non polaires ;
- ☐ b. sont un groupe de substances biologiques de structures chimiquement hétérogènes ;
- ☐ c. sont tous amphiphiles.

2. Les acides gras naturels :

- ☐ a. sont généralement ramifiés ;
- ☐ b. sont uniquement composés d'atomes de carbone et d'hydrogène ;
- ☐ c. ont, le plus souvent, un nombre pair d'atomes de carbone.

3. Un stéride :

- ☐ a. contient un acide gras dans sa structure ;
- ☐ b. contient un glycérol dans sa structure ;
- ☐ c. est amphiphile.

4. Les glycérophospholipides :

- ☐ a. sont, pour la plupart d'entre eux, des lipides de réserve énergétique ;
- ☐ b. contiennent un seul acide gras dans leur structure ;
- ☐ c. entrent, pour la plupart d'entre eux, dans la composition des membranes cellulaires.

5. Les sphingolipides :

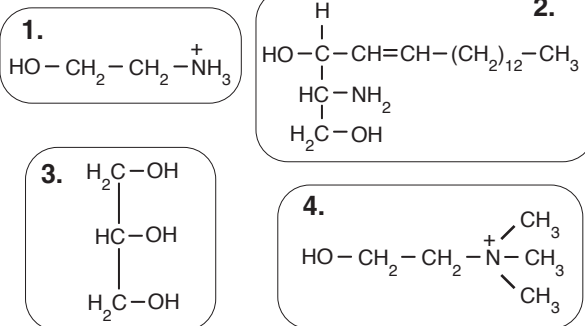
- ☐ a. sont, pour la plupart d'entre eux, des lipides de réserve énergétique ;
- ☐ b. contiennent un seul acide gras dans leur structure ;
- ☐ c. contiennent deux acides gras dans leur structure.

Réponses page 189

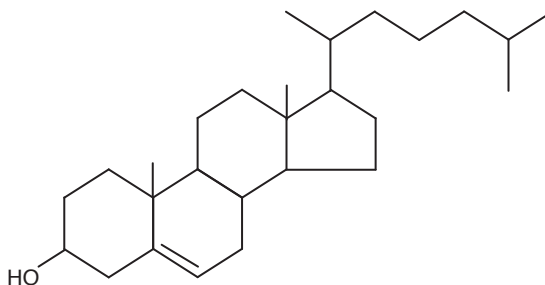
Exercices

Corrigés p. 189

- 1** Donnez le nom systématique, le symbole et la série ω (le cas échéant) des composés suivants (les insaturations présentes dans les chaînes hydrocarbonées sont toutes de configuration *cis*) :
- $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COO}^-$
 - $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_4-(\text{CH}_2)_2-\text{COO}^-$
 - $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{COO}^-$
 - $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}^-$
 - $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COO}^-$
 - $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COO}^-$
- 2** Écrivez la formule semi-développée des composés suivants :
- n-hexadécanoate (palmitate)
 - cis*-9-octadécénoate (oléate)
 - phosphatidylsérine
 - acide n-eicosanoïque (acide arachidique)
- 3** Associez un nom (une lettre) à une structure (un chiffre) entrant dans la composition de lipides.
- glycérol
 - choline
 - éthanolamine
 - sphingosine

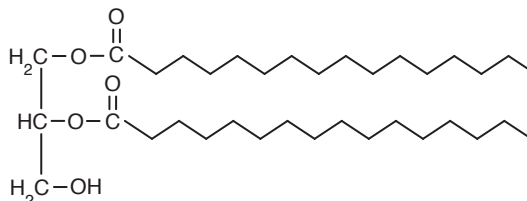


- 4** Une ou plusieurs affirmations concernant ce composé est(sont) juste(s), la(les)quelle(s) ?



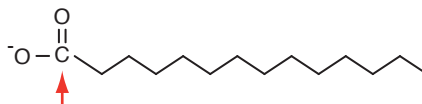
- a. Il s'agit de l'ergostérol
- b. Il s'agit du cholestérol
- c. Il s'agit de la sphingosine
- d. Cette molécule est amphiphile
- e. Il s'agit de la vitamine D
- f. Cette molécule est dérivée de l'arachidonate

5 Une ou plusieurs affirmations concernant ce composé est(sont) juste(s), la(les)quelle(s) ?



- a. Il s'agit d'un diglycéride
- b. Il s'agit d'un acide phosphatidique
- c. Cette molécule est un lipide complexe
- d. Cette molécule contient un acide gras insaturé
- e. Cette molécule contient du palmitate

6 Une ou plusieurs affirmations concernant ce composé est(sont) juste(s), la(les)quelle(s) ?



- a. Cette molécule est un alcool gras
- b. Cette molécule est un céride
- c. La flèche rouge désigne le carbone portant le numéro 1 dans la numérotation delta
- d. La flèche rouge désigne le carbone portant le numéro 1 dans la numérotation oméga
- e. Il s'agit du palmitate

7 Répondez aux questions au sujet de l'acide gras dont la formule topologique est présentée ci-dessous.



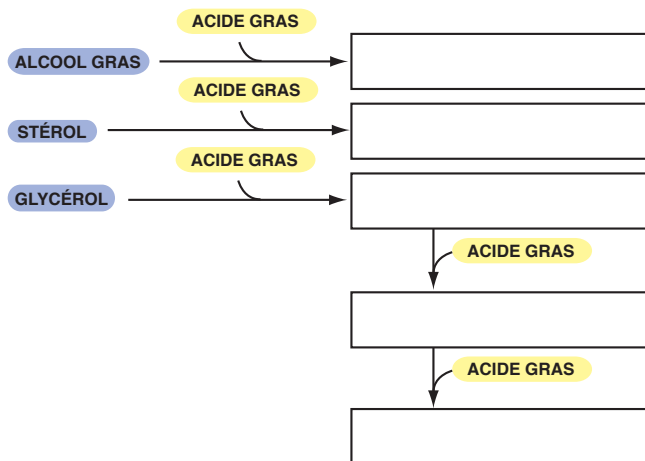
- a. Cet acide gras est-il saturé ou insaturé ?
- b. Quel est le symbole de cet acide gras ?
- c. Quel est le nom systématique de cet acide gras ?
- d. Quelle est la série ω de cet acide gras (si applicable) ?

8 Indiquez pour chaque type de lipide de la liste, s'il est amphiphile ou uniquement lipophile :

- a. Acide gras
- b. Cholestérol
- c. Stéride
- d. Céride
- e. Sphingophospholipide
- f. Glycérophospholipide
- g. Triglycéride
- h. Sphingoglycolipide

9 Complétez les cases vides dans le schéma ci-dessous relatif à la structure des lipides simples.

LIPIDES SIMPLES



liaisons entre les alcools et les acides gras

De l'ADN à la protéine

Pour bien démarrer

1. Quelle(s) molécule(s) se retrouve(nt) à l'identique dans toutes les cellules de l'organisme (à quelques exceptions près comme les hématies) ?
 - ☐ a. Les molécules d'ADN ;
 - ☐ b. Les molécules d'ARN ;
 - ☐ c. Les protéines.
2. Quel est l'autre nom des ARN messagers ?
 - ☐ a. Les transduits ;
 - ☐ b. Les transcrits ;
 - ☐ c. Les transcuits.
3. Quel processus permet la diversification des protéines exprimées à partir d'un gène dans une cellule eucaryote ?
 - ☐ a. La transcription ;
 - ☐ b. La traduction ;
 - ☐ c. L'épissage.
4. Quels sont les constituants des protéines ?
 - ☐ a. Acides nucléiques ;
 - ☐ b. Acides aminés ;
 - ☐ c. Acides α -cétoniques.
5. Quel type d'ARN apporte les acides aminés lors de la traduction ?
 - ☐ a. ARNr ;
 - ☐ b. ARNt ;
 - ☐ c. ARNm.

Réponses page 190

Objectifs de ce chapitre

- Comprendre que l'expression des gènes est principalement le résultat de deux processus cellulaires principaux, la synthèse des transcrits (transcription) et celle des protéines (traduction).
- Présenter le processus de transcription qui initie le mécanisme d'expression des gènes.
- Présenter les différences entre expression des gènes chez les procaryotes et eucaryotes.
- Présenter le mécanisme de traduction des ARNm en protéines.
- Présenter le mécanisme de dégradation des protéines.

CHAPITRE

5



L'expression des gènes permet de transformer l'information génétique contenue dans l'ADN en production de protéines nécessaires à la cellule pour sa survie et ses fonctions spécifiques. Elle met en jeu différents processus biochimiques : transcription, épissage, traduction. Bien qu'issue d'un génome identique, l'expression des gènes est différente et donc spécifique en fonction des cellules ou tissus. Par exemple, l'hétérochromie caractérise des individus présentant des yeux de couleurs différentes. Ce phénomène est lié à une expression différente de pigments, c'est-à-dire à l'expression de gènes différents au niveau des deux yeux.

Le passage de l'ADN à la protéine fait intervenir différents mécanismes dont la transcription et la traduction. À l'instar de la réplication, la structure des acides nucléiques (voir chapitre 1) conditionne les mécanismes qui sous-tendent le processus de transcription. Il permet de synthétiser un « messenger » qui transfère au bon moment et dans la bonne cellule, l'information génétique qui sera traduite en protéine. Ce processus est finement régulé. Il met en jeu une machinerie complexe et des interactions uniques par type de gènes, notamment au moment de l'initiation permise par l'activité d'un promoteur dépendante de la liaison de facteurs de transcription caractéristiques. Ceux-ci sont des protéines dont l'expression peut être spécifique d'un tissu, reflet de la différenciation cellulaire ou peut évoluer en fonction des conditions environnementales. Le messenger est ensuite traduit en protéines, dont l'activité est-elle même régulée.

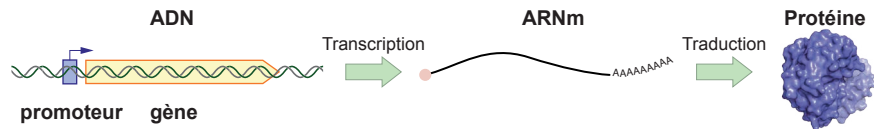
1 La transcription

1.1 Mécanismes généraux

La grande majorité des cellules d'un organisme possède le même génome. La différenciation cellulaire est liée à des différences d'expression de gènes (ex : gènes codant les photorécepteurs de la rétine ou celui codant l'insuline des cellules β du pancréas). Cette expression sous forme de protéines passe par la production d'un intermédiaire, l'ARN dit messenger (**ARNm**) qui est ensuite traduit en protéine par le ribosome (Figure 5.1, § 2.1).

Figure 5.1

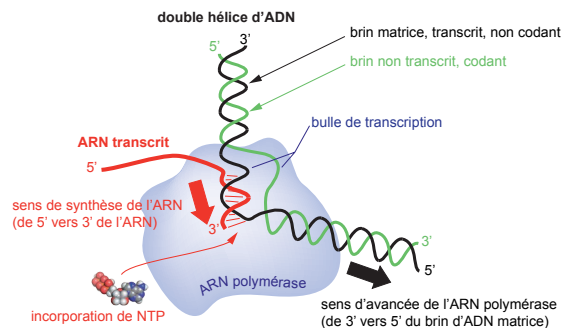
L'expression des gènes de l'ADN à la protéine : l'ARN messenger est l'intermédiaire entre transcription et traduction



La transcription est la réaction catalysée par une **ARN polymérase** qui produit un ARN (ou **transcrit**) à partir d'un gène (ADN). Pour ce faire, les deux brins de la double hélice d'ADN sont dissociés, l'ARN polymérase est recrutée au niveau d'un **promoteur**, elle accède à un des deux brins (dit matrice, transcrit ou non codant) au sein d'une bulle de transcription et utilise la séquence de ce brin pour produire un transcrit simple brin complémentaire (et donc de la séquence du gène) (Figure 5.2). Au cours de l'opération, ce sont des NTP (Nucléosides Triphosphate) qui sont utilisés comme substrats. Contrairement à la réplication (Chapitre 1, Figure 1.13), aucune amorce n'est nécessaire pour initier la transcription.

Figure 5.2

L'ARN polymérase sépare les deux brins de l'ADN (bulle de transcription) puis incorpore les NTP (sans amorce initiale) formant l'ARN



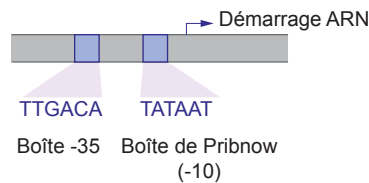
La transcription permet la synthèse des ARN : messagers (ARNm), ribosomiques (ARNr), de transfert (ARNt) et d'autres non codants. Contrairement à l'ADN double brin contenant les bases A, T, G, C, la plupart des ARN sont des molécules simple brin contenant les bases A, U, G, C.

1.2 La transcription procaryote

1.2.1 La promotion de l'expression

La séquence transcrite est identifiée par le promoteur et les séquences régulatrices en amont de celle-ci. Deux motifs particuliers (pouvant varier en fonction des gènes) caractérisent le promoteur : la **boîte de Pribnow** (ou **boîte TATA**) et la **boîte TTGACA**, localisées respectivement en positions -10 et -35 du site de démarrage de la transcription (Figure 5.3) :

Figure 5.3
Les deux motifs
essentiels des
promoteurs
bactériens



Les cellules procaryotes ont la particularité de posséder un arrangement de certains gènes sous forme d'**opéron**. Cette caractéristique permet l'expression simultanée d'un ensemble de gènes participant à une même fonction physiologique, à partir d'un même promoteur.

Définition

Un **opéron** est un ensemble de gènes associés structurellement sur un chromosome, les uns après les autres. Un ARNm unique est produit par transcription des gènes successifs. L'ARNm transcrit possède donc plusieurs sites d'initiation de la traduction, il est qualifié d'ARN polycistronique. Ceci permet la synthèse de plusieurs protéines à partir d'un ARNm.

L'ARN polymérase chez les procaryotes (ou transcriptase) est unique ; elle se compose de cinq sous-unités : la sous-unité σ assure la reconnaissance des boîtes de Pribnow (TATA) et TTGACA et deux sous-unités β assurent la synthèse de l'ARN.

La liaison de la sous-unité σ au promoteur constitue l'**initiation** de la transcription. L'**élongation**, qui s'accompagne de la dissociation de σ du complexe et dont la vitesse est comprise entre 10 et 100 nucléotides par seconde, est suivie de la **terminaison** par la rencontre d'une séquence d'ADN (terminateur) permettant soit la formation d'une structure en épingle à cheveux dans l'ARNm en cours de synthèse, soit le recrutement d'un facteur protéique de dissociation (Rho). Les ARNm ne possédant pas d'intron, ils sont directement traduits en protéines.

1.2.2 La régulation de l'expression

Pour illustrer l'importance des séquences régulatrices, prenons le cas de la régulation de l'**opéron lactose** chez la bactérie *Escherichia coli* ou *E. coli*.

L'opéron lactose contrôle l'utilisation du lactose (un sucre énergétique pour la bactérie, voir chapitre 3) en permettant son entrée dans la cellule (grâce au gène *LacY* codant une perméase membranaire) puis sa dégradation (grâce au gène *LacZ* codant une β -galactosidase). Ces deux gènes ne s'expriment que si du lactose est présent dans le milieu. Cette régulation permet à la cellule de réaliser des économies en ne synthétisant les ARNm qu'à bon escient. *E. coli* est donc capable de détecter la présence dans le milieu de lactose nutriment potentiel, voir chapitre 3. Le « détecteur » est une protéine qui peut fixer le promoteur de *LacZ/Y* en l'absence de ce diholoside. Dans cette configuration, le détecteur est un **facteur de transcription répresseur** (ou LacI pour Inhibiteur), qui se lie à des séquences régulatrices du promoteur et bloque la transcription. La liaison du lactose au répresseur modifie la configuration de LacI qui se décroche du promoteur, libérant son accès pour l'ARN polymérase et permettant l'activation de la transcription de *LacZ* et *LacY*. Le lactose peut ainsi être utilisé (Figure 5.4).

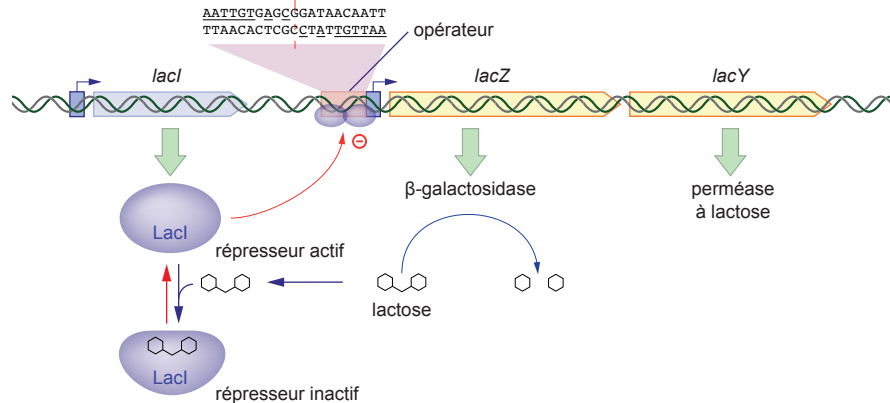


Figure 5.4

Fonctionnement
résumé de la
régulation négative
de l'opéron lactose

Définitions

La **régulation positive** fait intervenir un facteur de transcription activateur. Au contraire, la **régulation négative** fait intervenir un facteur de transcription répresseur. Les termes positif ou négatif sont indépendants de l'effet de la molécule effectrice sur le facteur de transcription. Ainsi, la régulation de l'opéron lactose par le lactose est une régulation négative, alors que la présence de lactose active la transcription des gènes.

1.3 La transcription eucaryote

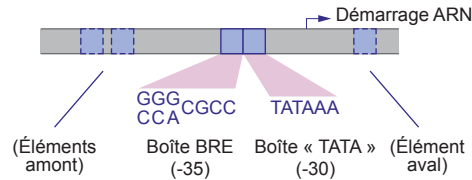
1.3.1 La promotion de l'expression

Comme chez les procaryotes, certains promoteurs eucaryotes contiennent des **boîtes TATA** (Figure 5.5). Ceux dont les promoteurs ne contiennent pas de boîte TATA, sont souvent des **gènes de ménage** (ou *housekeeping genes*).

Définition

Les **gènes de ménage**, exprimés de manière constitutive sans régulation, sont indispensables au bon fonctionnement de toute cellule (métabolisme, cytosquelette...). Par opposition, les gènes contenant des boîtes TATA sont souvent régulés.

Figure 5.5
Organisation
d'un promoteur
eucaryote



Un élément supplémentaire est fréquemment retrouvé dans les promoteurs eucaryotes : la **boîte BRE** ou **GC** (fixant le facteur de transcription Sp1). Comme pour les procaryotes, des éléments régulateurs sont présents en amont. L'ensemble de ces éléments est souvent appelé **promoteur** (au sens large du terme) par les biologistes.

Il n'existe pas de facteur σ chez les eucaryotes mais toutes les polymérases contiennent la **TATA-Binding Protein** (ou TBP) qui assure l'étape d'initiation. De plus, contrairement aux procaryotes qui ne possèdent qu'une ARN polymérase, les eucaryotes en possèdent trois (**ARN polymérases I, II et III**, Tableau 5.1).

Tableau 5.1 Les différentes ARN polymérases eucaryotes et leurs spécificités de régulation

Enzyme	Produits transcrits
ARN-polymérase I	ARN ribosomiques (ARNr)
ARN-polymérase II	ARN messagers (ARNm)
ARN-polymerase III	ARN de transferts (ARNt), petits ARN

La transcription eucaryote se déroule dans le noyau (Figure 5.6) et inclut plusieurs étapes de maturation de l'ARNm avant son export vers le cytoplasme.

1.3.2 Maturation des ARNm : ajout d'une coiffe et d'une queue polyA

L'ARNm en cours de synthèse subit une première étape de maturation au cours de l'élongation : l'ajout d'une **coiffe** (Figures 5.6 et 5.7). Celle-ci protège l'ARNm des exonucléases et constitue un marqueur autorisant son export du noyau vers le cytoplasme. Elle est aussi nécessaire pour le démarrage de la traduction dans le cytoplasme. L'ajout de la coiffe se fait en cours de transcription en 5' de l'ARNm, après clivage d'un phosphate par une 5'-triphosphatase et le transfert d'un GMP par une guanylyl-transférase. Cette structure particulière est alors méthylée (grâce à des méthyl-transférases utilisant la S-adenosyl-méthionine comme donneur de $-\text{CH}_3$, voir Figure 6.13) au niveau de trois positions (en jaune dans la Figure 5.7).

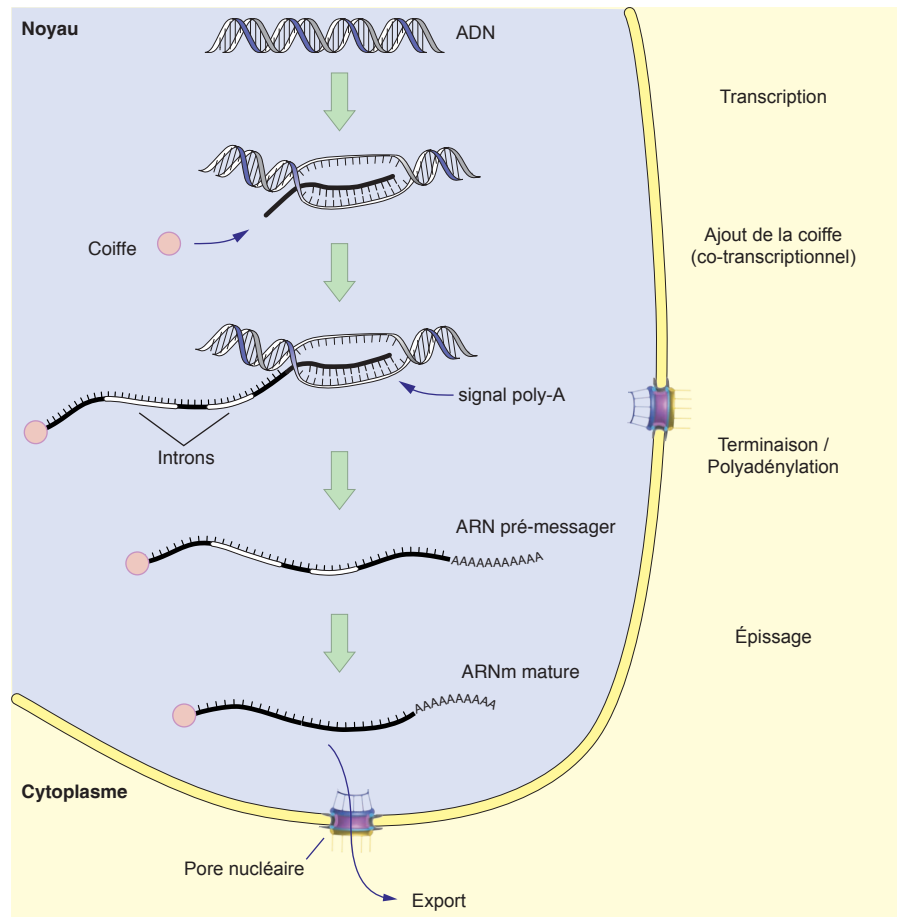


Figure 5.6
Formation des
ARN messagers
matures avant leur
traduction

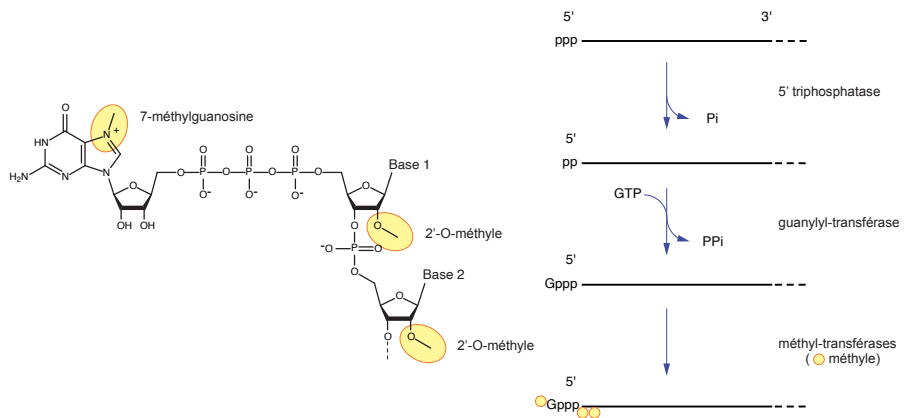


Figure 5.7
Structure de
la coiffe et son
ajout sur les ARN
messagers en cours
d'élongation

L'ARNm coiffé subit une deuxième étape de maturation : l'ajout d'une **queue poly-A** (Figures 5.6 et 5.8) qui dépend d'un motif AAUAAA dans l'ARNm coiffé. Celui-ci lie la protéine CPSF (*Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor*), qui recrute

la poly-A polymérase (ou PAP). Après clivage de la fin de l'ARNm (extrémité 3'), la PAP synthétise une queue poly-A qui assure plusieurs rôles : protection, export nucléaire et facilitateur de la traduction. La taille de la queue poly-A est variable, d'au moins 100 nucléotides, mais dépasse souvent les 200 nucléotides.

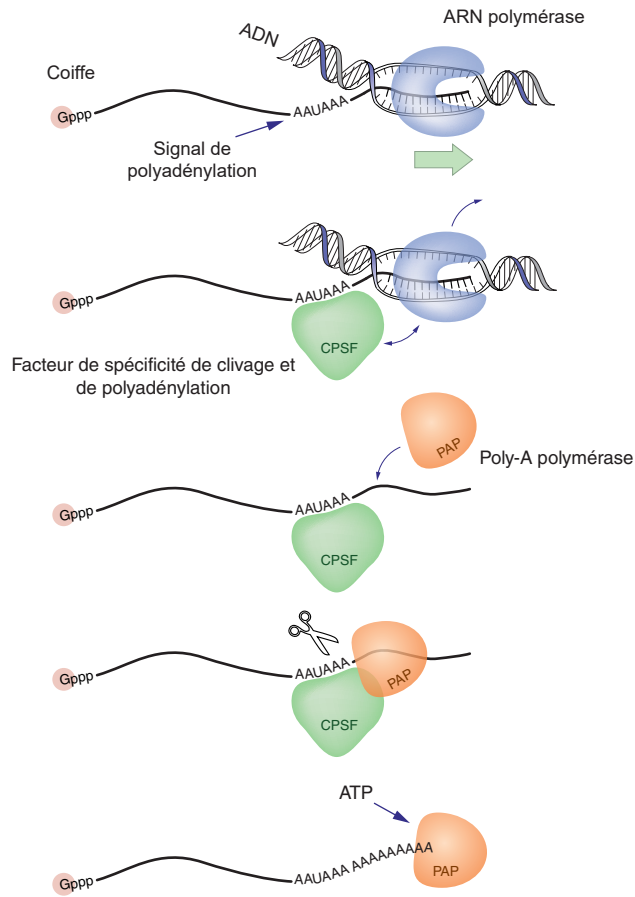


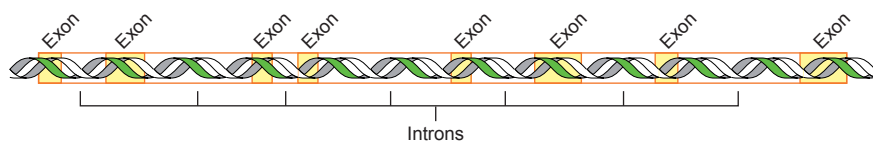
Figure 5.8

Ajout de la queue poly-A sur les ARN messagers après l'élongation

Dans la partie transcrite d'un gène eucaryote codant un ARNm, sont répartis alternativement des **exons** (contenant des parties codantes) et des **introns** (non codants) (Figure 5.9). Les **introns** présents dans l'ARNm immature (ou pré-ARNm) sont éliminés par le processus d'épissage (§ 1.3.3). L'ARNm mature est ensuite exporté dans le cytoplasme.

Figure 5.9

La partie transcrite d'un gène eucaryote est une succession d'exons et d'introns

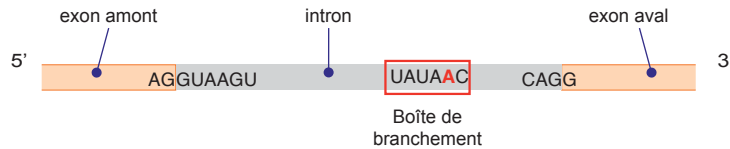


1.3.3 Maturation des ARNm : épissage

L'**épissage** des exons est un processus essentiel de maturation des ARNm, avant leur export dans le cytoplasme. Il permet de ne conserver que les séquences codantes en éliminant les introns, phénomène nommé excision des introns. Il est conditionné par la reconnaissance de plusieurs séquences encadrant l'intron mais aussi d'une **boîte de branchement** interne (Figure 5.10).

Figure 5.10

Structure générale d'un intron et les trois sites essentiels pour l'épissage



L'épissage fait intervenir une série de réactions résumées dans la figure 5.11.

Deux **transestérifications** sont nécessaires pour éliminer l'intron. La boîte de branchement joue un rôle essentiel car elle attaque l'extrémité 5' de l'intron permettant ensuite la réaction entre le groupement hydroxyle (OH) libre en 3' et l'extrémité 3' de l'intron. La structure libérée forme un lasso dégradé dans le noyau.

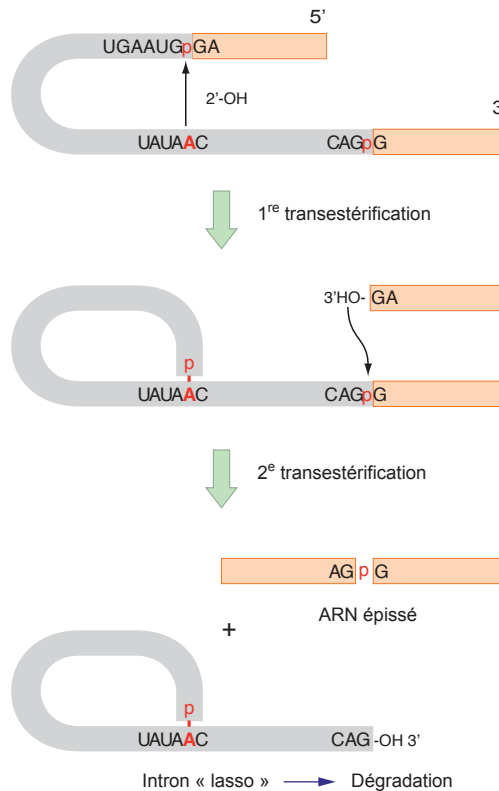


Figure 5.11

Les différentes étapes de l'épissage

L'ensemble de ces réactions implique un complexe protéique ou « **spliceosome** » constitué de six protéines (U1 à U6). Plusieurs étapes nécessitent l'hydrolyse de molécules d'ATP (Figure 5.12).

L'épissage des ARNm peut être alternatif et produire, à partir d'un ARN immature, plusieurs ARN matures possibles et ainsi plusieurs protéines possibles.

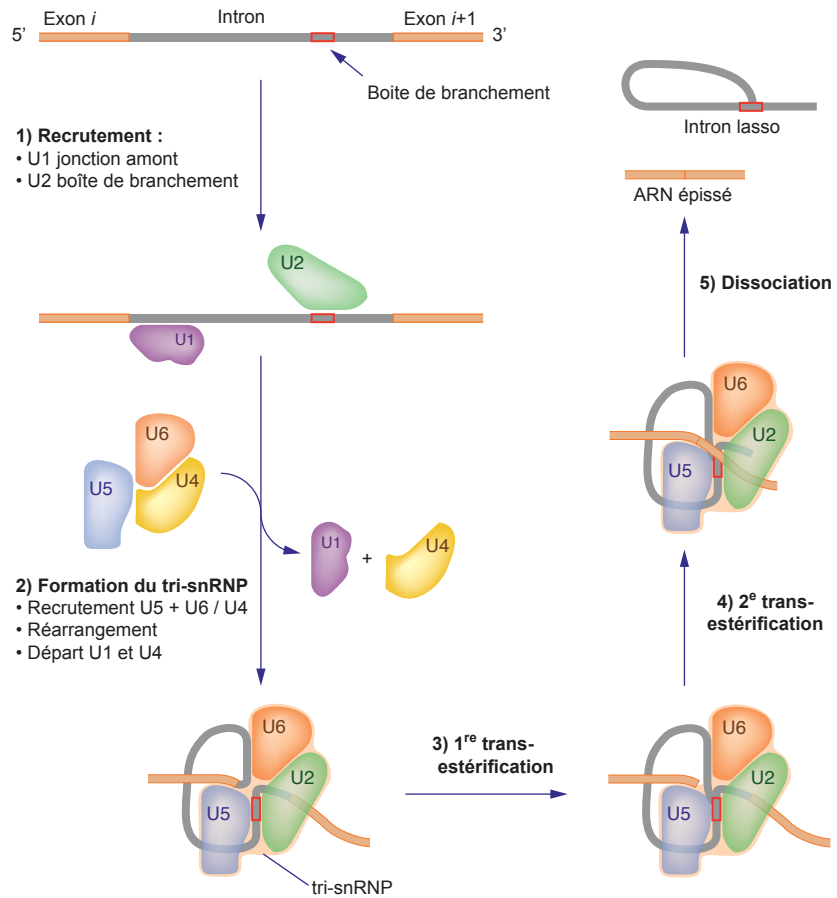


Figure 5.12 Étapes de l'épissage catalysées par les protéines U du spliceosome

1.3.4 L'export cytoplasmique des ARNm matures

L'export cytoplasmique des constituants du noyau concerne les ARN mais aussi des protéines ou des complexes comme les ribosomes. Les **pores nucléaires** jouent un rôle clé dans ces processus (Figure 5.13).

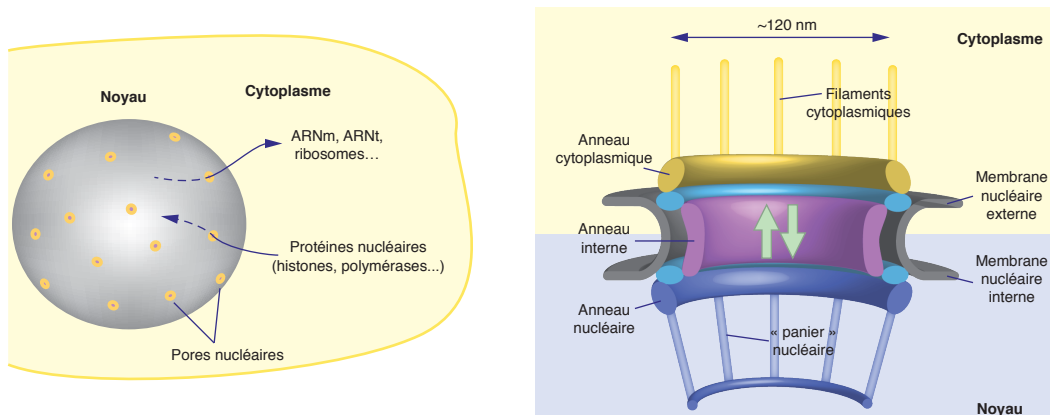
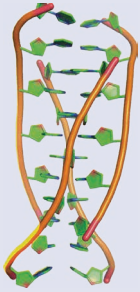


Figure 5.13 ▲ Molécules transportées par les pores nucléaires (à gauche) et structure d'un pore nucléaire (à droite)

Un pore nucléaire (diamètre : 10 nm) est constitué de plus de 100 protéines (nucléoporines) formant un complexe de trois anneaux. Ceux-ci sont reliés au cytosquelette et au nucléoplasme (le milieu interne du noyau), respectivement par des filaments cytoplasmiques ou un panier protéique nucléaire. La fonction de filtre du pore vis-à-vis des ARNm est assurée par la présence de protéines interagissant avec la coiffe et la queue poly-A.

FOCUS



L'hypothèse du monde ARN ?

Le schéma classique de l'expression des gènes présente l'ADN comme porteur de l'information génétique, l'ARN comme le messager et les protéines comme symboles de la différenciation cellulaire. L'hypothèse du monde ARN se base sur des travaux montrant que des acides aminés, des lipides et des ribonucléotides (précurseurs de l'ARN) peuvent être synthétisés sous certaines conditions chimiques (présence de cyanure, d'UV, de cuivre). Selon cette théorie, l'ARN serait donc apparu avant l'ADN ce qui est aussi cohérent avec les propriétés catalytiques de certains ARN (ribozymes). Walter Gilbert est le premier à avoir employé ce terme de « Monde à ARN » en 1986.

2 La traduction

La synthèse des protéines ou traduction se déroule dans le cytoplasme des cellules au niveau des ribosomes qui utilisent l'ARNm mature, issu de la transcription, comme guide pour associer les acides aminés suivant un ordre précis.

Les ARNm matures se composent de trois parties : l'extrémité 5' non traduite, la partie codante ou utilisée pour la synthèse des protéines et l'extrémité 3' non traduite. L'**initiation** de la traduction n'a donc pas lieu à l'extrémité 5' de l'ARN mais à l'intérieur de celui-ci et implique un complexe ribonucléoprotéique (le **ribosome**).

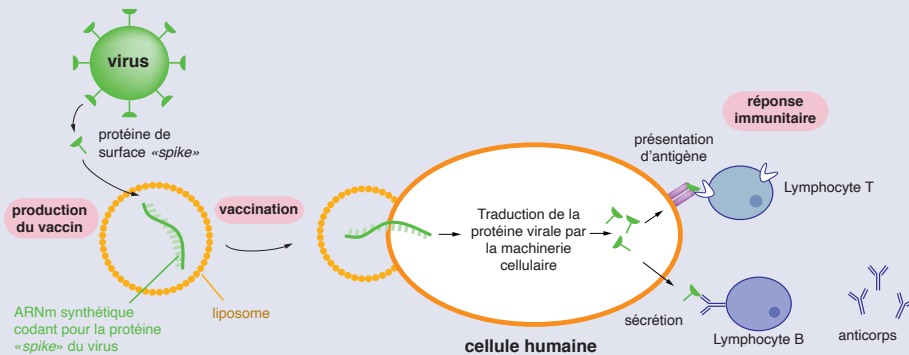
2.1 Le ribosome

La traduction se déroule au niveau des ribosomes. Le ribosome est un complexe ribonucléoprotéique, c'est-à-dire formé de protéines et d'ARN ribosomiques (ARNr), qui contient deux sous-unités. La grande sous-unité (L pour *Large*) porte l'activité catalytique peptidyl-transférase, et la petite sous-unité (S pour *Small*) porte l'activité de décodage de l'ARNm (Figure 5.14). La composition de ces sous-unités est dépendante de l'espèce et de la localisation subcellulaire, alors que la structure générale est très conservée : entre un et trois ARNr qui assurent l'activité catalytique et plusieurs dizaines de protéines. Le ribosome permet la lecture de la séquence de l'ARNm et catalyse la liaison des acides aminés apportés par les ARN de transfert (ARNt, Figure 1.8) dans un ordre précis grâce à la reconnaissance codon (ARNm)/anticodon (ARNt).

FOCUS

Les vaccins à ARNm : un détournement bénéfique

Suite à l'apparition fin 2019 du SRAS-CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère responsable de l'apparition de l'épidémie de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), les chercheurs ont développé en un an, des vaccins, dont certains basés sur la technologie des ARNm. Cette technique innovante est basée sur les travaux originels du Dr Katalin Kariko. Elle consiste à introduire une molécule d'ARNm porteuse d'une information génétique, celle de la protéine Spike ou S du virus dans les cellules de l'hôte. Injectés en intramusculaire sous forme encapsulée dans un liposome, les ARNm du vaccin sont délivrés aux cellules de l'hôte et traduits au sein de leur cytoplasme par la machinerie de traduction du receveur en protéine S. Celle-ci est présentée aux cellules du système immunitaire (lymphocytes T et B) au niveau de la surface cellulaire et sous forme sécrétée. Étrangère au « soi » et donc au système immunitaire de l'individu vacciné, elle va être détectée et provoquer une réaction immunitaire complexe impliquant l'activation de lymphocytes T cytotoxiques et de lymphocytes B sécréteurs d'anticorps neutralisants vis-à-vis du SRAS-CoV-2 ainsi que la multiplication de lymphocytes T et B « mémoire ». Cette première sensibilisation permet ensuite une remobilisation plus rapide des défenses immunitaires lors d'un contact ultérieur avec le virus d'où un effet protecteur.



Définitions

Un **codon** correspond à un triplet de nucléotides dans la partie codante de la molécule d'ARNm. À chaque codon correspond un acide aminé. Il existe 64 codons pour 20 acides aminés. Un gène est donc constitué d'une succession de codons qui codent l'ensemble de la protéine.

L'**anticodon** est un triplet de nucléotides présent sur l'ARNt. Cette partie de l'ARNt reconnaît et s'hybride avec le codon complémentaire et antiparallèle de l'ARNm. L'ARNt apporte ainsi le bon acide aminé correspondant au codon.

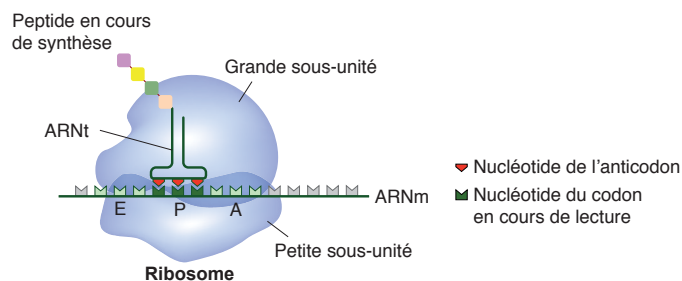


Figure 5.14

Ribosome au cours
de la traduction
traduction

Le ribosome comporte trois sites d'accommodation des ARNt contenant chacun un codon de l'ARNm :

- le site A (Acide aminé) accueille l'ARNt avec le nouvel acide aminé à incorporer
- le site P (Peptide) contient l'ARNt avec la chaîne peptidique en cours de croissance
- le site E (« Exit ») contient l'ARNt désacylé après usage.

La mise en place du ribosome sur l'ARNm dépend des **facteurs de démarrage** (IF, *Initiation Factor*, chez les procaryotes ou eIF, *eukaryotic Initiation Factor*, chez les eucaryotes). Ces facteurs permettent d'abord l'association de la petite sous-unité du ribosome avec l'ARNm et l'ARNt sur le codon de démarrage correct. Chez les procaryotes, l'ARNm est associé à la petite sous-unité sur une séquence spécifique, appelée **séquence de Shine-Dalgarno** (AGGAGGU), en amont du codon de démarrage. Le facteur de démarrage contrôle la fixation du premier ARNt à ce codon. La traduction s'enclenche après recrutement de la grande sous-unité. Chez les eucaryotes, le complexe balaie l'ARNm (dans la région 5' non traduite) jusqu'au codon de démarrage. Celui-ci est identifié par des séquences adjacentes spécifiques comme la séquence Kozak chez les vertébrés, gccRccAUGG (R est une purine, les nucléotides en minuscules sont moins conservés). L'interaction codon/anticodon induit le recrutement de la grande sous-unité du ribosome et enclenche la traduction.

2.2 Le code génétique

Chaque **codon** (succession de trois nucléotides) est spécifique d'un acide aminé, ce qui définit le code génétique standard (Tableau 5.2). En revanche, un acide aminé peut être codé par différents codons. Ce phénomène est appelé **effet wobble**.

Tableau 5.2 Le code génétique standard définit la correspondance entre les bases du codon et l'acide aminé : à gauche, première base ; en haut deuxième base.

	. U .	. C .	. A .	. G .
U . :	UUU : Phénylalanine	UCU : Sérine	UAU : Tyrosine	UGU : Cystéine
	UUC : Phénylalanine	UCC : Sérine	UAC : Tyrosine	UGC : Cystéine
	UUA : Leucine	UCA : Sérine	UAA : Stop	UGA : Stop (<i>ou Sec</i>)
	UUG : Leucine	UCG : Sérine	UAG : Stop (<i>ou Pyl</i>)	UGG : Tryptophane
C . :	CUU : Leucine	CCU : Proline	CAU : Histidine	CGU : Arginine
	CUC : Leucine	CCC : Proline	CAC : Histidine	CGC : Arginine
	CUA : Leucine	CCA : Proline	CAA : Glutamine	CGA : Arginine
	CUG : Leucine	CCG : Proline	CAG : Glutamine	CGT : Arginine
A . :	AUU : Isoleucine	ACU : Thréonine	AAU : Asparagine	AGU : Sérine
	AUC : Isoleucine	ACC : Thréonine	AAC : Asparagine	AGC : Sérine
	AUA : Isoleucine	ACA : Thréonine	AAA : Lysine	AGA : Arginine
	AUG : Méthionine	ACG : Thréonine	AAG : Lysine	AGG : Arginine
G . :	GUU : Valine	GCU : Alanine	GAU : Aspartate	GGU : Glycine
	GUC : Valine	GCC : Alanine	GAC : Aspartate	GGC : Glycine
	GUA : Valine	GCA : Alanine	GAA : Glutamate	GGA : Glycine
	GUG : Valine	GCG : Alanine	GAG : Glutamate	GGG : Glycine

Pyl : Pyrrolysine ; Sec : Sélénocystéine

2.3 Mécanisme

La traduction est un enchaînement de réactions cycliques avec, à chaque cycle, l'ajout d'un acide aminé spécifique correspondant à la séquence de l'ARNm en cours de lecture (Figure 5.15). Le codon qui enclenche la traduction a toujours pour séquence « AUG » (**codon de démarrage** ou *start*), les protéines commencent donc toutes par l'acide aminé correspondant, la méthionine. La localisation de ce codon définit le **cadre de lecture ouvert** (*Open Reading Frame*) et détermine ensuite la séquence de la protéine, en avançant trois nucléotides par trois.

Aucun ARNt ne reconnaît les codons UAA, UAG et UGA. Lorsque le ribosome arrive au niveau d'une de ces séquences, l'allongement de la protéine est impossible et la traduction se termine. Ces trois codons sont appelés **codons stop** (ou non-sens). Ils doivent se trouver dans le cadre de lecture ouvert pour être pris en compte.

FOCUS

L'effet *wobble* : l'efficacité grâce à une complémentarité relative

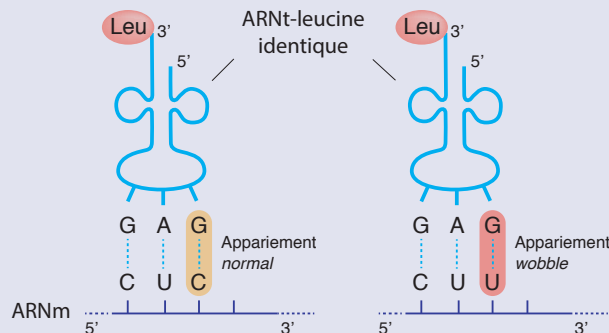
Pour pouvoir coder les 20 acides aminés qui entrent dans la composition des protéines lors de leur synthèse, il est nécessaire d'avoir des enchaînements de trois nucléotides appelés codons (dans l'ARNm).

Nombre de nucléotides dans un codon	Nombre d'acides aminés potentiellement codés
1	$4^1 = 4$
2	$4^2 = 16$
3	$4^3 = 64$

Théoriquement 61 ARNt seraient nécessaires pour associer chaque codon à l'acide aminé correspondant. Suivant les espèces, entre 31 et 41 ARNt ont été observés, ce qui signifie que certains ARNt sont capables de reconnaître plusieurs codons. En effet, la première base de l'anticodon et la troisième base du codon ont parfois un appariement plus lâche, ce qui rend possible une complémentarité de bases non canonique.

Cet appariement, quelque peu hésitant (*wobble*) ou « bancal », implique parfois un nucléotide modifié de l'ARNt comme l'inosine et permet une économie de molécules tout en gardant la spécificité nécessaire à la fidélité de la traduction.

Cette **dégénérescence du code génétique** ne touche pas tous les acides aminés : la méthionine n'est ainsi codée que par un seul codon (AUG) alors que la leucine est codée par 6 codons différents.



La sélénocystéine (Sec, U) est codée par le codon *stop* UGA en présence d'une séquence *cis*-régulatrice caractéristique, l'élément SECIS (*SElenoCysteine Insertion Structure*). Cette séquence conduit l'ARNm à adopter une structure tridimensionnelle particulière qui provoque le recrutement par le ribosome d'un ARNt apportant cet acide aminé.

Chez les procaryotes, la pyrrolysine (Pyl, O) est aussi un acide aminé non standard : elle n'est pas codée par un codon classique (Tableau 5.2). Bien qu'une séquence équivalente à l'élément SECIS, nommée PYLIS (*PYrroLysine Insertion Structure*), en aval d'un codon *stop* UAG, ait été décrite, le mécanisme d'introduction de l'acide aminé dans la séquence protéique reste controversé.

Définition

Le **cadre de lecture** correspond au regroupement de nucléotides (ARN ou ADN) par triplets consécutifs. Si une molécule d'ADN double brin contient six cadres de lecture possibles (trois cadres de lecture, correspondant à une suite différente de triplets de nucléotides, sur chacun des deux brins), en général un seul possède une signification biologique, c'est-à-dire qu'il commence, dans l'ARNm, par le triplet AUG (codon *start*) et se termine par un codon *stop*. Ce cadre est alors appelé **cadre de lecture ouvert** (ORF pour *Open Reading Frame*). Il faut noter que le codon *start* n'est pas obligatoirement le premier AUG.



Cadres de lecture :

AGG	UGA	UCG	AUG	UCG	AUC	GUA	GCU	AGG	UCA	GCU	CGU	
A	GGU	GAU	CGA	UGU	CGA	UCG	UAG	CUA	GGU	CAG	CUC	GU
AG	GUG	AUC	GAU	GUC	GAU	CGU	AGC	UAG	GUC	AGC	UCG	U

Dans cet exemple, seul le premier cadre de lecture (bleu) de l'ARNm possède un triplet AUG qui définit ainsi le cadre de lecture ouvert jusqu'au codon *stop*.

La formation d'une liaison entre les acides aminés au cours de la synthèse protéique nécessite de l'énergie apportée par l'hydrolyse de deux GTP par acide aminé incorporé (Figure 5.15). Il faut noter que la liaison de l'acide aminé à l'ARNt consomme également un ATP. Par conséquent, la traduction, bien que consommant quand même 50 % de l'ATP cellulaire, est régulée par la cellule pour éviter un gaspillage.

L'association entre l'ARNt et l'acide aminé correspondant à son anticodon est réalisée par les aminoacyl-ARNt synthétases. Il existe une enzyme spécifique pour chaque couple acide aminé/anticodon de l'ARNt, ce qui permet de limiter les erreurs et garantit la fidélité de la traduction.

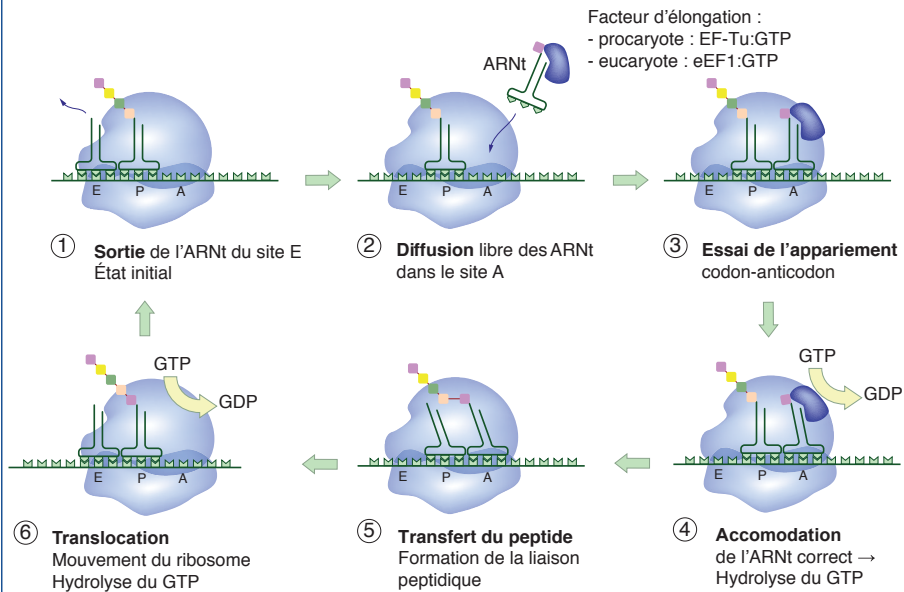


Figure 5.15 ▲ Étapes de l'élongation des protéines au cours de la traduction

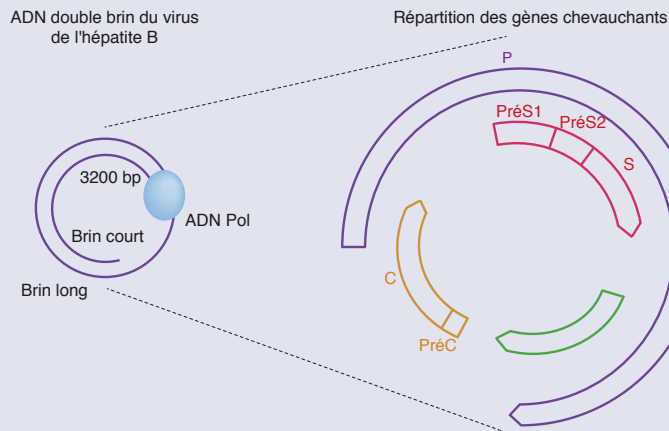
FOCUS



Les gènes chevauchants

La coexistence de différents cadres ouverts de lecture au sein d'une même molécule d'ADN permet le chevauchement, partiel ou total, de gènes. Il peut s'agir d'une transcription avec un décalage du cadre de lecture, de gènes exprimés chacun sur un brin complémentaire, voire d'un gène inclus dans l'intron d'un autre gène. De tels phénomènes se retrouvent souvent dans les virus, moins souvent chez l'être humain qui possède seulement quelques gènes chevauchants connus (exemple : 46 bases sont communes aux gènes mitochondriaux des sous-unités 6 et 8 de l'ATPase).

Le virus de l'hépatite B est le virus humain qui possède le plus petit génome viral à ADN : 3 200 paires de bases. Pour pallier cette petitesse, les quatre protéines qu'il code, sont traduites à partir de cadres de lecture chevauchants (par exemple le gène C se termine à l'intérieur du gène P et le gène X commence dans le gène P).



Exemple d'application

Un ARNm a pour séquence UCAAUAUGCCUCCCUAGGUAUUCAGU. Quelle est la séquence du peptide traduit à partir de cet ARNm ?

Solutions :

Pour commencer la traduction, il faut d'abord définir le cadre de lecture ouvert, déterminé par le codon *start* AUG

UCAAU **AUG** CCUCCCUAGGUAUUCAGU

À partir de cette position, on repère ensuite les différents codons.

UCAAU **AUG** CCU CCC UCU AGG UAA UUC AGU

À l'aide du code génétique, on traduit chaque codon jusqu'à un codon *stop*.

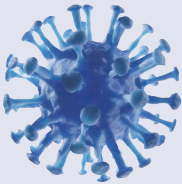
UCAAU **AUG** CCU CCC UCU AGG **UAA** UUC AGU
M P P S R *Stop*

La séquence finale du peptide sera donc (en code à une lettre) : MPPSR

Remarques :

- CCU et CCC codent le même acide aminé : la proline (effet *wobble*).
- La séquence possède un autre codon stop (UAG) qui n'est pas dans le cadre de lecture ouvert défini par l'AUG et n'a donc aucun effet sur la traduction

UCAAU **AUG** CCU CCC UCU AGG UAA UUC AGU

FOCUS**Les IRES (*Internal Ribosome Entry Site*) : deux ARN pour le prix d'un !**

Dans les cellules eucaryotes, les IRES sont des séquences qui provoquent un repliement particulier de la molécule d'ARNm et permettent le démarrage de la traduction de manière interne, indépendamment de la présence de la coiffe et du mécanisme de balayage. Les IRES permettent ainsi le recrutement direct du ribosome au niveau du codon de démarrage. Ces séquences sont utilisées en particulier par des virus pour détourner à leur profit la machinerie de traduction de la cellule infectée ou pour permettre la traduction de différentes protéines à partir d'un seul ARNm. En biologie moléculaire, la construction de plasmides avec ce type de séquence permet de surexprimer deux protéines grâce au même promoteur et à partir d'un seul vecteur pour, par exemple, identifier grâce à une protéine rapportrice quelles cellules expriment aussi une protéine d'intérêt.

2.4 Cas des protéines glycosylées, sécrétées ou membranaires

Dans les cellules eucaryotes, la glycosylation des protéines sécrétées ou membranaires (chapitre 3, § 3.5.1) se déroule dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER). Une séquence spécifique de la protéine (nommée peptide signal) est reconnue par le complexe riboprotéique SRP (*Signal Recognition Particle*), ce qui bloque la traduction pour que le complexe ribosome/ARNm/protéine en cours de synthèse soit adressé au réticulum endoplasmique (Figure 5.16). La partie déjà traduite de

la protéine entre dans le réticulum et la traduction reprend. Dans le réticulum, la protéine en cours de synthèse adopte sa conformation tridimensionnelle grâce, en partie, à des protéines chaperonnes. Le peptide signal est alors coupé et la protéine est glycosylée.

Définition

Le **réticulum endoplasmique rugueux** (RER) ou **granuleux** (REG) est un organeite des cellules eucaryotes. Il tire son nom de son apparence lorsqu'il est observé au microscope électronique. Les ribosomes en cours de traduction de protéines sont situés sur la face externe de la membrane de cette partie du réticulum endoplasmique ce qui lui donne cet aspect « rugueux », contrairement au réticulum endoplasmique lisse (REL).

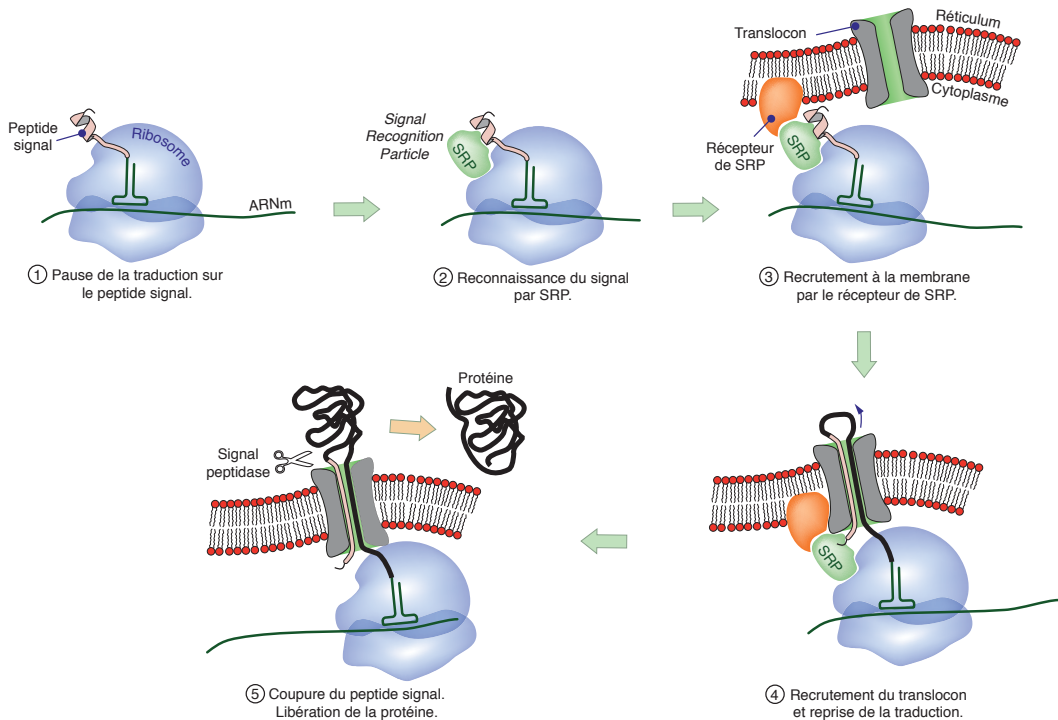
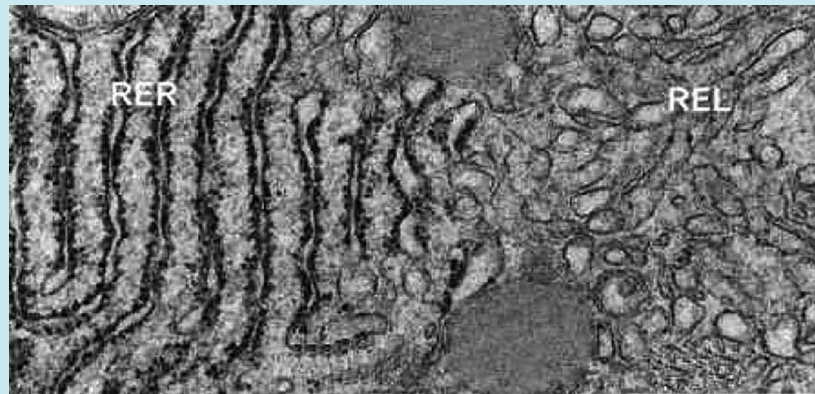
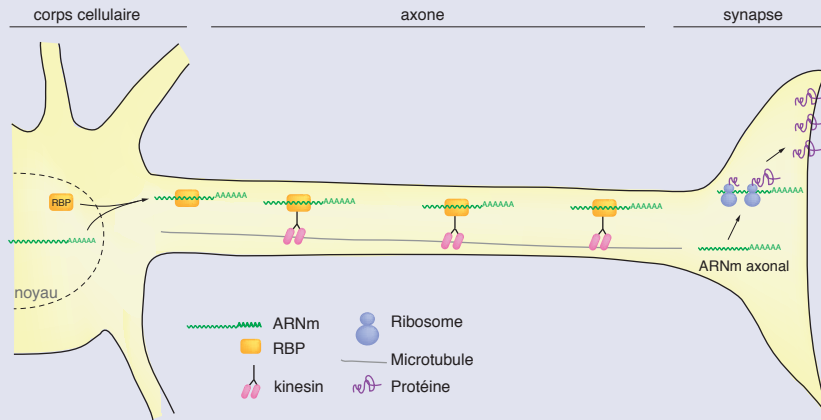


Figure 5.16 ▲ Traduction particulière des protéines glycosylées dans le réticulum endoplasmique

FOCUS

Des économies grâce à la délocalisation

Le transport d'un ARNm étant plus facile que celui des milliers de protéines correspondantes, certaines cellules comme les neurones possèdent des ribosomes délocalisés en bout d'axones, au niveau des synapses. Après épissage, les ARNm sont transportés par des granules neuronaux composés de RBP (*RNA Binding Protein*), et la traduction se déroule à l'endroit et au moment où les protéines sont nécessaires. Ce système plus réactif permet ainsi de maintenir la plasticité synaptique.



2.5 Les modifications post-traductionnelles

Dans les cellules eucaryotes, après la traduction, les protéines sont soumises à de nombreuses modifications post-traductionnelles (Tableau 5.3) qui modulent leur activité, leur localisation cellulaire ou leur stabilité (dégradation). Il peut s'agir d'ajout de sucres (glycosylation, voir ci-dessus), de lipides (palmitoylation...), de phosphates (phosphorylation), de peptides ou protéines (sumoylation, ubiquitination...), voire de protéolyse.

Tableau 5.3 Principales modifications post-traductionnelles des protéines

Modification post-traductionnelle	Fonction	Acides aminés majoritairement impliqués
Phosphorylation	Activation ou inactivation	Sérine, tyrosine, thréonine
Ubiquitination (Ubiquitylation)	Dégradation par le protéasome	Lysine
Glycosylation	Reconnaissance	Sérine, thréonine, hydroxylysine (O-Glycosylation) Asparagine (N-glycosylation)

Modification post-traductionnelle	Fonction	Acides aminés majoritairement impliqués
Sumoylation	Trafic intracellulaire Interaction protéique ou ADN-protéine Activité transcriptionnelle.	Lysine
Glutathionylation	Détoxication	Cystéine (S-glutathionylation)
Acylation (farnésyle, géranyle, myristoyle, palmitoyle...)	Fixation aux membranes plasmiques	Cystéine (S-farnésylation, S-géranylation, S-palmitoylation) Glycine N-terminale (N-myristoylation) Sérine (O-myristoylation)
Protéolyse (hydrolyse)	Activation	Dépendant de la protéase
Acétylation	Promotion de la transcription (histone)	Lysine
Sulfatation	Activation ou inactivation	Tyrosine
Méthylation	Interaction protéique, localisation, transduction, régulation de l'expression des gènes	Lysine, arginine

3 La dégradation des protéines

La majorité des protéines est dégradée par un très gros complexe enzymatique : le protéasome. Les protéines sont d'abord polyubiquitinées sur des résidus lysine spécifiques (Figure 5.17). Cette étiquette est un signal pour l'adressage au protéasome, complexe composé de plusieurs types de sous-unités ayant des capacités catalytiques différentes comme celles de la trypsine, de la chymotrypsine ou de la caspase (Figure 5.18). Les peptides formés sont ensuite complètement hydrolysés en acides aminés par des protéases cytoplasmiques.

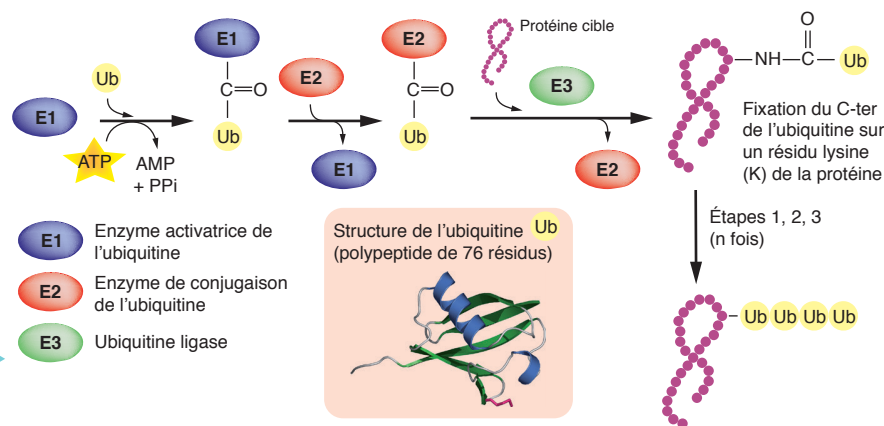


Figure 5.17
Ubiquitination des protéines

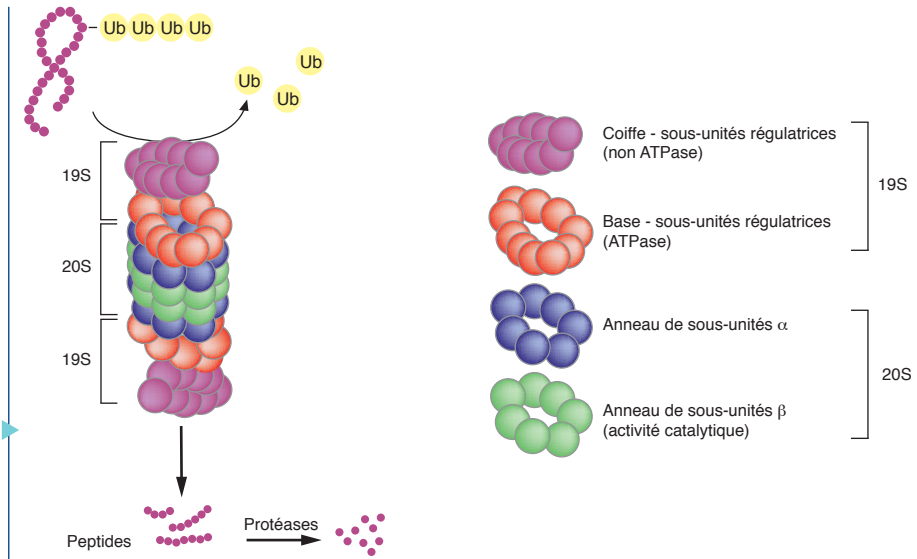


Figure 5.18

Dégradation
des protéines
ubiquitinées par le
protéasome

Définitions

- Activité de type **trypsin** : l'enzyme coupe après (du côté C-terminal) les acides aminés basiques Arg et Lys.
- Activité de type **chymotrypsine** : l'enzyme coupe après les acides aminés aromatiques (Trp, Tyr, Phe). De façon minoritaire, elle peut couper après certains acides aminés comme Met et Leu.
- Activité de type **caspase** (*Cysteine-dependent aspartate-directed protease*) : l'enzyme coupe après un résidu Asp.

Ce qu'il faut retenir

- La transcription des ARNm est réalisée par des ARN polymérases qui ne nécessitent pas d'amorce avec un 3'-OH libre.
- Les promoteurs se composent d'un promoteur minimal recrutant l'ARN polymérase et des séquences régulatrices qui lient des facteurs de transcription.
- Chez les procaryotes, certains gènes, regroupés en opéron, sont polycistroniques.
- Chez les eucaryotes, sans opéron, les ARN nécessitent un processus de maturation (coiffe, queue poly-A, épissage) qui conditionne l'export nucléaire (par un pore) et la traduction.
- L'épissage est réalisé par un complexe protéique appelé « splicéosome ». Il peut être alternatif
- L'activité variable des facteurs de transcription conditionne par type de cellule et en fonction de l'environnement cellulaire, un profil d'expression des transcrits spécifique.
- La traduction de l'ARNm en protéine est réalisée par les ribosomes. Les acides aminés sont apportés par les ARNt suivant un ordre défini par la séquence de l'ARNm.
- Le code génétique associe le codon (trois bases) à l'acide aminé correspondant.

1. Quels processus permettent de moduler le niveau d'un transcrit ?

- ☐ a. sa transcription ;
- ☐ b. sa dégradation ;
- ☐ c. sa traduction.

2. Quelle ARN polymérase eucaryote synthétise les ARN messagers ?

- ☐ a. l'ARN polymérase I ;
- ☐ b. l'ARN polymérase II ;
- ☐ c. l'ARN polymérase III.

3. Au cours de la régulation de l'opéron lactose, le lactose permet

- ☐ a. la synthèse du répresseur LacI ;
- ☐ b. la synthèse de la β -galactosidase ;
- ☐ c. la dégradation du lactose.

4. Le ribosome

- ☐ a. se compose d'ARN et de protéines
- ☐ b. est localisé dans le réticulum endoplasmique rugueux
- ☐ c. est composée de trois sous-unités

Réponses page 190

Exercices

Corrigés p. 190

- 1 À partir du gène suivant, quel début de séquence d'ARN est synthétisé ($5' \rightarrow 3'$) ? L'astérisque indique le site de démarrage de la transcription et la flèche, le sens.

→

5' -GTACAGCTGAC*TGGCTAGCTAGCTCGATCG-3'

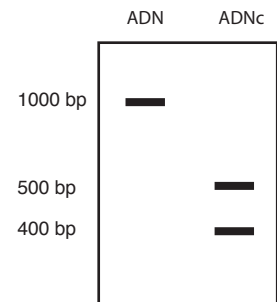
||||| |||||||

3' -CATGTCGACTG*ACCGATCGATCGAGCTAGC-5'

- 2 L'ADN monocaténaire du bactériophage Ø X174 contient 5 836 résidus nucléotidiques. Cependant, les neuf protéines produites par son génome comptent plus de 2 000 acides aminés, ce qui nécessite donc plus de 6 000 bases dans l'ADN. Comment cela est-il possible ?
- 3 L'ADN polymérase possède une activité de relecture alors que l'ARN polymérase n'en possède pas. Proposez une hypothèse permettant d'expliquer cette différence.

4 Transcription

Deux PCR sont réalisées sur de l'ADN issu d'une cellule d'origine humaine et de l'ADNc (c'est-à-dire de même séquence que des ARNm provenant de la même cellule que celle utilisée pour extraire l'ADN). Le même couple d'amorces est utilisé dans les deux cas. La migration sur gel de polyacrylamide par électrophorèse donne le profil suivant : Quelles caractéristiques des gènes et quels processus physiologiques expliquent ce résultat ?



5 Épissage des ARN d'eucaryotes/mutation

Une partie codante d'ADN génomique d'un gène eucaryote est représentée ci-dessous (brin codant). En majuscules : nucléotides exoniques ; en minuscules : nucléotides introniques.

..GAGTgt...//..agGGAAGCGAAACAGCgt...//..agGATTG
 ex3 int3 ex4 int4 ex5

Le triplet GAG au niveau de l'extrémité 3' de l'exon 3 correspond au codon 220 de l'ARNm.

- a. Écrire la séquence de l'ARNm du codon 220 au codon 227.
- b. Quelle est la séquence de la partie de protéine traduite à partir de cette séquence d'ARNm ?
- Une mutation au niveau d'un des deux allèles du gène provoque le remplacement du g du site donneur d'épissage en position 5' de l'intron 4 par un a, avec pour conséquence le saut de l'exon 4 lors de l'épissage.
- c. Écrire la séquence de l'ARNm correspondant à l'allèle muté. Quelle est la conséquence de la mutation sur la protéine traduite ?

6 Traduction

- d. Quelle est la séquence du peptide traduit à partir de la séquence de l'ARNm suivant ?
 AUGCUUCUCCGUCAAUCCCUUAA
- e. Quelle sera l'action de la trypsine sur le peptide produit ?
- f. Ce peptide pourrait-il être le substrat d'une protéine kinase ?

● **7 À partir de la séquence génétique suivante qui est celle d'un promoteur bactérien :**

AAACCGTTGACATGCAACCGTCAACGGTTATAATGTCACACGTCACGACG

- a. Identifiez la boîte -35.
- b. Identifiez la boîte TATA.
- c. Identifiez le site de démarrage de la transcription.

● **8 À partir de la séquence génétique suivante qui est celle d'un promoteur bactérien :**

TTCGGGCGCCTATAAAGCTCGAGCTGCGTCAGCTAGGTCGATGCTAGCT

- a. Identifiez la boîte BRE.
- b. Identifiez la boîte TATA.
- c. Identifiez le site de démarrage de la transcription.

● **9 Remettez dans l'ordre chronologique les événements suivants :**

- a. Maturation du pré-ARN messager en ARN messager.
- b. Initiation de la transcription.
- c. Liaison de la TBP sur le promoteur.
- d. Modification post-traductionnelle.
- e. Action du ribosome.
- f. Exportation de l'ARN messager vers le cytoplasme.

● **10 Le génome du SRAS-CoV-2 est constitué d'un ARN simple-brin de 29 903 nucléotides contenant 11 gènes qui permettent la production de 33 protéines virales dont la fameuse protéine S (ou Spike).**

Comment expliquer que 33 protéines puissent être produites alors que le génome ne comporte que 11 gènes ?

Enzymologie

Pour bien démarrer

1. L'unité de l'énergie (dans le système international) est :
☐ a. le joule ; ☐ c. la calorie.
☐ b. le watt ;
2. Un catalyseur permet :
☐ a. de rendre une réaction thermodynamiquement favorable ;
☐ b. d'inverser l'équilibre d'une réaction ;
☐ c. d'accélérer une réaction.
3. Les enzymes sont :
☐ a. des protéines ;
☐ b. des acides nucléiques ;
☐ c. des lipides.
4. La fonction biologique des enzymes est :
☐ a. la catalyse ;
☐ b. la pyrolyse ;
☐ c. l'hémolyse.
5. Les acides aminés du site actif des enzymes sont essentiels pour la catalyse. Quel(s) acide(s) aminé(s) est(sont) dit(s) acide(s) :
☐ a. sérine ; ☐ c. glutamate.
☐ b. aspartate ;
6. Les vitamines du groupe B sont importantes pour le bon fonctionnement de l'organisme humain parce que :
☐ a. ce sont des réserves énergétiques ;
☐ b. ce sont des régulateurs de la coagulation du sang ;
☐ c. ce sont des coenzymes ou leurs précurseurs.

Réponses page 191

Objectifs de ce chapitre

- Acquérir les notions de thermodynamique nécessaires à la compréhension de l'évolution des réactions dans les milieux biologiques.
- Comprendre la composition et le rôle du site actif.
- Définir les caractéristiques structurales et fonctionnelles (classification) d'une enzyme ainsi que les mécanismes de régulation de son activité catalytique.
- Savoir déterminer les paramètres cinétiques d'une enzyme michaelienne et en déduire la nature d'un inhibiteur sur la base de son impact sur ces paramètres.
- Différencier les systèmes allostériques K et V par les propriétés intrinsèques des conformations T et R.



Les organismes vivants sont le siège d'un grand nombre de réactions biochimiques très diverses. Ces réactions s'effectuent dans des conditions où, normalement, elles se feraient trop lentement par rapport aux besoins des organismes. Si elles ont lieu, c'est parce qu'elles sont catalysées par des macromolécules biologiques comme les enzymes. Parmi elles, les enzymes des plantes carnivores, impliquées dans la digestion de leurs proies. L'enzymologie est la partie de la biochimie qui étudie les propriétés structurales et fonctionnelles des enzymes. En particulier, elle s'applique à décrire la vitesse des réactions catalysées par ces protéines ainsi que leur affinité vis-à-vis de leurs substrats.

1 Les bases de la thermodynamique

1.1 Le système biologique

Dans un système biologique, les réactions chimiques sont régies par les lois de la thermodynamique générale. Par conséquent, les deux principes fondamentaux doivent être respectés : 1) l'énergie totale de l'univers reste constante, c'est-à-dire qu'au cours d'une réaction, l'énergie libérée est obligatoirement utilisée pour faire un « travail » ou dissipée dans l'environnement sous forme de chaleur ; 2) l'entropie de l'univers augmente. La cellule correspond à un système ouvert (Figure 6.1) permettant les échanges de matières et de chaleur avec l'environnement.

Le premier principe de la thermodynamique rejoint la citation de Lavoisier : « Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme. »



Ouvert

Échange d'énergie et de matière avec l'environnement
ex : bouteille ouverte



Fermé

Échange d'énergie sans échange de matière avec l'environnement
ex : bouteille fermée



Isolé / Adiabatique

Pas d'échange d'énergie ou de matière avec l'environnement
ex : bouteille thermos indéformable

Figure 6.1

Les différents systèmes thermodynamiques

À la différence d'une réaction chimique, par exemple lors de la synthèse d'une molécule, où la question est « quelle est la proportion des réactifs et des produits en fin de réaction ? », le système biologique est un équilibre dynamique : les réactifs sont apportés par les réactions précédentes et les produits sont consommés par les réactions suivantes (Figure 6.2). Les réactions n'atteignent ainsi jamais l'état d'équilibre thermodynamique. Cette particularité permet de réaliser des réactions qui, théoriquement, seraient thermodynamiquement défavorables dans des conditions standard ou de rendre des réactions réversibles.

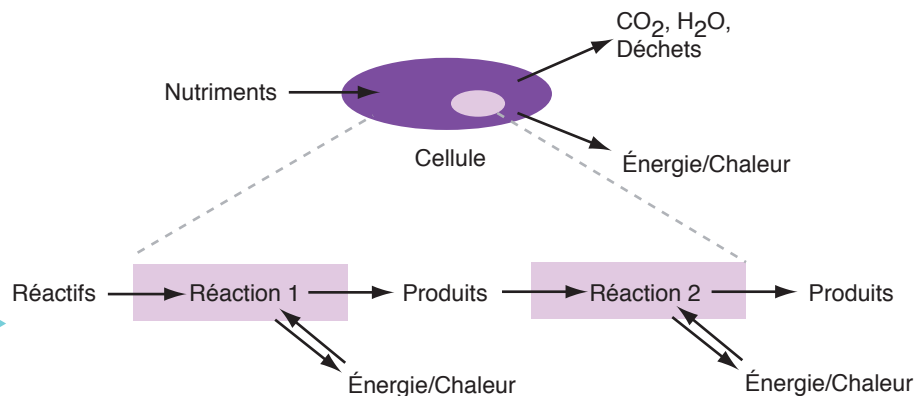
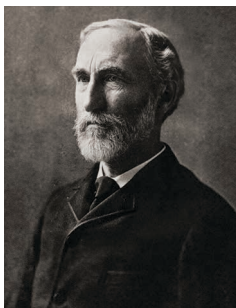


Figure 6.2

Le système biologique



■ Le physicien et mathématicien **Josiah Willard Gibbs** (1839-1904), est connu pour ses travaux en thermodynamique, notamment sur la représentation géométrique des fonctions d'état thermodynamiques

1.2 L'énergie libre de Gibbs

La valeur utile en biochimie est le ΔG , la variation d'énergie libre de Gibbs (enthalpie libre ou encore énergie libre réactionnelle). Contrairement au ΔH (variation d'enthalpie : quantité de chaleur maximale échangée par le système au cours d'une transformation réalisée à pression constante), le ΔG correspond à l'énergie libérée (disponible) ou consommée (nécessaire) par une réaction. Elle permet de déterminer le sens dans lequel se déroule la réaction.

Définition

La définition des **conditions standard** est une convention internationale. Les réactions ont lieu à une pression d'1 atm (atmosphère), une température de 25 °C (ou 298 K car 0 °C (Celsius) = 273 K (Kelvin)) et pour des activités des réactifs et produits égales à 1 (en bar pour les pressions partielles, en molaire, mol.L⁻¹, pour les concentrations). En biologie, les conditions standard diffèrent un peu pour être plus réalistes. En particulier, la concentration en protons (H⁺) est fixée à 10⁻⁷ M ce qui correspond à un pH de 7 (contre 1 M soit pH = 0).

Le ° correspond aux conditions standard (ex : ΔG°).

Le ' correspond aux conditions biologiques (pH = 7, ex : $\Delta G'$).

Le °' correspond alors aux conditions standard biologiques (pH = 7, ex : $\Delta G^{\circ'}$).

Pour la réaction $A + B \rightarrow C$, le $\Delta G'$ peut être déterminé par la relation :

$$\Delta G' = \Delta G^{\circ'} + R T \ln Q$$

où R est la constante des gaz parfaits (8,31 J.K⁻¹.mol⁻¹), T la température en K, et Q le quotient réactionnel. En l'occurrence $Q = [C] / [A][B]$.

Le premier terme ($\Delta G^{\circ'}$) relie le $\Delta G'$ aux conditions standard, le second ($-RT \ln Q$) le relie à la réalité de la réaction (Q étant dépendant des concentrations instantanées des réactifs et des produits).

À l'équilibre, $\Delta G' = 0$ et le quotient réactionnel Q équivaut à la constante d'équilibre de la réaction K'_{eq} . Le $\Delta G^{\circ'}$ est alors relié à la constante d'équilibre de la réaction, K'_{eq} , par la relation :

$$\Delta G^{\circ'} = - R T \ln K'_{eq}$$

Il faut bien faire la différence entre Q et K'_{eq} . Q est le **quotient réactionnel** qui mesure l'état d'avancement d'une réaction et permet de prévoir son évolution. K'_{eq} est la **constante d'équilibre de la réaction** qui caractérise l'état d'équilibre et donc dépend des proportions de chacune des espèces en solution à l'équilibre :

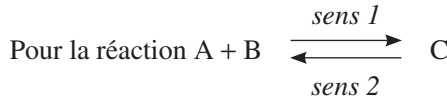
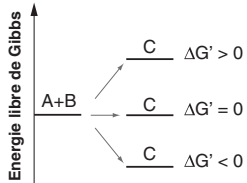
$$K'_{eq} = [C]_{eq} / [A]_{eq} [B]_{eq}$$

1.3 Sens d'une réaction

La valeur de l'énergie libre de Gibbs permet de déterminer le sens d'une réaction.

Définitions

Le **sens 1** (direct) d'une réaction correspond à la réaction de gauche à droite. Ce sens est donc défini par rapport à la réaction **écrite** et non par rapport à la réaction **réelle**. De même les ΔG (ΔG , $\Delta G'$, ΔG° , $\Delta G^{\circ'}$) sont déterminés pour le sens de la réaction **écrite**. Le **sens 2** (indirect) correspond à la réaction dans l'autre sens.



- Si $\Delta G' < 0$: la réaction est **exergonique** (libération d'énergie) et donc spontanée dans le sens 1 (formation de C).
- Si $\Delta G' > 0$: la réaction est **endergonique** (consommation d'énergie) dans le sens 1 et se déroule donc spontanément dans le sens 2 (formation de A + B).
- Si $\Delta G' = 0$: la réaction est à l'équilibre.

Dans les conditions standard biologiques :

- Si $\Delta G^{\circ'} < 0$ ou $K'_{eq} > 1$: la réaction est spontanée dans le sens 1.
- Si $\Delta G^{\circ'} > 0$ ou $K'_{eq} < 1$: la réaction est spontanée dans le sens 2.

1.4 La liaison riche en énergie

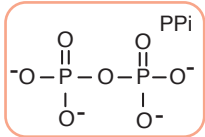
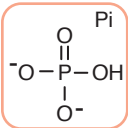
1.4.1 Généralités

Toutes les liaisons covalentes contiennent de l'énergie. La rupture de ces liaisons libère donc cette énergie ($\Delta G^{\circ} < 0$) qui pourrait potentiellement être utilisée par ailleurs pour former d'autres liaisons. En fonction des atomes qui la constituent ainsi que de la structure chimique des molécules dans l'environnement proche de la liaison, celle-ci est plus ou moins énergétique. Une liaison est dite « riche en énergie » quand le $\Delta G^{\circ'}$ de sa rupture (par hydrolyse par exemple) est inférieur à $-25 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le tableau 6.1 présente différentes valeurs de $\Delta G^{\circ'}$ d'hydrolyse de liaisons covalentes.

Tableau 6.1 Exemples de valeurs de $\Delta G^{\circ'}$ d'hydrolyse de liaisons covalentes

Réaction	$\Delta G^{\circ'}$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Type de liaison
phosphoénol-pyruvate + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow$ pyruvate + Pi	- 62	riche en énergie ($\Delta G^{\circ'} < -25 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
carbamoyl-phosphate + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{NH}_4^+ + \text{Pi}$	- 51	
phosphocréatine + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow$ créatine + Pi	- 43	
acétyl-coenzyme A + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow$ acétate + coenzyme A	- 37,6	
ATP + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow$ ADP + Pi	- 30,5	
ATP + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow$ AMP + PPi	- 32,2	
glucose-6-P + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow$ glucose + Pi	- 21	non riche en énergie ($\Delta G^{\circ'} > -25 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
AMP + $\text{H}_2\text{O} \Rightarrow$ adénosine + Pi	- 14	

■ Structures d'une molécule de **phosphate inorganique (Pi)** contenant un atome de phosphore (P) et d'une molécule de **pyrophosphate inorganique (PPi)** contenant deux atomes de P et constituées de deux molécules de phosphate reliées entre elles par une liaison anhydre phosphorique (P-O-P) riche en énergie



1.4.2 Les principales molécules riches en énergie de l'organisme

L'ATP

Dans l'organisme la molécule d'ATP (adénosine triphosphate, Figure 1.3) synthétisée en grande partie par la chaîne respiratoire (voir chapitre 7) joue un rôle essentiel dans le stockage et le transport de l'énergie. Les liaisons phosphoanhydride entre les phosphates α et β et les phosphates β et γ sont « riches en énergie ». Leur rupture par hydrolyse permet de libérer environ $30 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ dans les conditions standard. Cette caractéristique permet ainsi de stocker dans cette molécule de l'énergie pour pouvoir la transporter dans la cellule jusqu'au lieu où elle est nécessaire (synthèse, mouvement, lumière, transport de molécules...). L'hydrolyse de l'ATP libère ainsi de l'énergie de manière spécifique et contrôlée en fonction des besoins de la cellule.

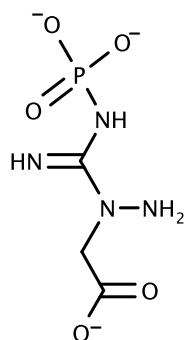
Le GTP

D'une structure équivalente à celle de l'ATP, le GTP (guanosine triphosphate) peut également libérer de l'énergie lors de son hydrolyse en GDP + Pi. Cette réaction est souvent couplée avec l'activité de protéines très spécifiques appelées petites protéines G qui sont importantes dans la transduction du signal intracellulaire. L'hydrolyse du GTP permet leur adressage à la membrane où elles sont alors prêtes à agir.

La phosphocréatine

La phosphocréatine est une molécule de stockage de l'énergie dans les muscles. En prévision d'un effort intense, pendant les phases de repos, un stock de phosphocréatine est produit à partir de l'hydrolyse d'ATP, lui-même automatiquement régénéré par la chaîne respiratoire. L'énergie est alors stockée dans la liaison phosphoamide. Au cours de l'effort, quand l'ATP est utilisé, le muscle puise dans le stock de phosphocréatine pour régénérer l'ATP en plus de celui produit par la chaîne respiratoire.

L'administration de créatine est considérée dans le domaine sportif comme du dopage car cela augmente artificiellement les capacités énergétiques de l'organisme.



■ Structure de la phosphocréatine

Les acyl-coenzymes A

La liaison thioester entre un coenzyme A (coA) et un acide carboxylique est riche en énergie. Dans l'organisme, ce type de liaison est souvent réalisé au cours d'une voie métabolique pour stocker de l'énergie de manière transitoire. On retrouve ainsi divers acyl-coenzymes A comme l'acétyl-coA (cycle de Krebs, synthèse des acides gras), le malonyl-coA (synthèse des acides gras), le succinyl-coA (cycle de Krebs), ainsi que d'autres acyl-coA correspondant à des formes activées des acides gras destinés notamment à leur dégradation en acétyl-coA (voir chapitre 7).

2 Caractéristiques générales des enzymes

Les enzymes jouent un rôle essentiel à la vie. En effet, elles assurent, dans des conditions physico-chimiques compatibles avec la vie (pH, température et pression, souvent modérés) et de façon très spécifique, les réactions chimiques nécessaires au **métabolisme** des organismes vivants qui les produisent.

Définitions

Une **enzyme** est une protéine ayant une **activité catalytique régulée** et caractérisée par une double **spécificité**, pour son ou ses substrat(s) et pour la réaction qu'elle catalyse.

Un **catalyseur** est une substance, biologique ou chimique, qui augmente la **vitesse** d'une réaction chimique, à condition qu'elle soit thermodynamiquement possible.

La **catalyse** correspond au phénomène d'accélération d'une réaction (enzymatique si celle-ci implique une enzyme).

Un **substrat** est une molécule qui entre dans une réaction catalysée par une enzyme pour y être transformée.

Un **produit** est une molécule qui apparaît au cours d'une réaction catalysée par une enzyme.

Il existe des catalyseurs biologiques qui ne sont pas des protéines mais des ARN : il s'agit des **ribozymes**.



2.1 État de transition, site actif et catalyse

2.1.1 État de transition

La théorie de l'état de transition repose sur l'existence supposée d'un **intermédiaire instable** proche structurellement du substrat et du produit. Ainsi, si une représentation des énergies libres de Gibbs des molécules impliquées dans la réaction en fonction des coordonnées réactionnelles est réalisée (Figure 6.3, courbe bleue), le passage de l'état moléculaire S (Substrat) à P (Produit) passe par un état de transition $X^\ddagger$ de haute énergie (instable).

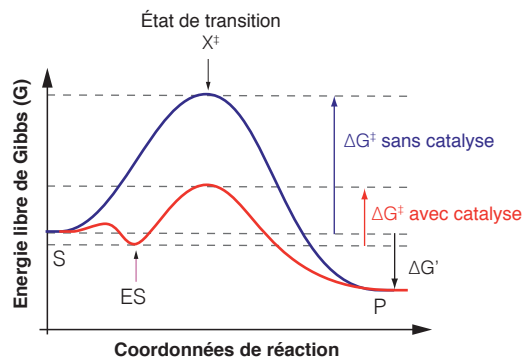


Figure 6.3

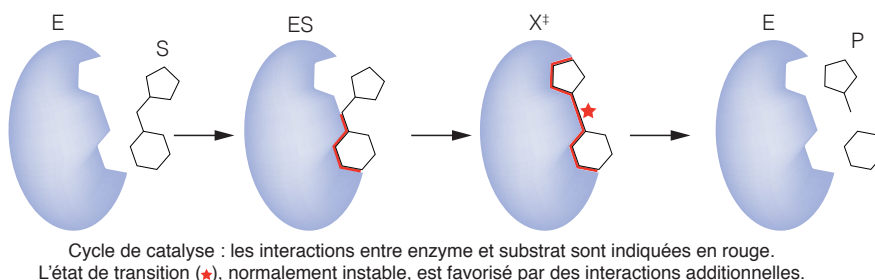
Diagramme énergétique d'une réaction sans ou avec catalyse enzymatique

$\Delta G^\ddagger$ = énergie libre d'activation
 $\Delta G'$ = énergie libre réactionnelle

Les enzymes facilitent la formation de cet intermédiaire grâce aux interactions entre le substrat et des résidus d'acides aminés spécifiques : elles stabilisent l'état de transition (Figure 6.3, courbe rouge et Figure 6.4). Ceci diminue l'**énergie libre d'activation** ($\Delta G^\ddagger$) et augmente la fréquence de la réaction qui conduit de S à P. Il y a donc accélération de la réaction par l'enzyme. En revanche, les enzymes ne modifient pas l'**énergie libre réactionnelle** ($\Delta G'$) et donc pas le sens de la réaction.

Figure 6.4

Réaction catalysée par une enzyme stabilisant l'état de transition

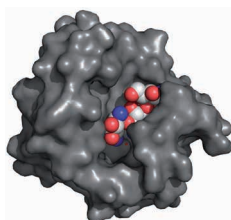


2.1.2 Site actif

Les interactions entre l'enzyme et son substrat se font au niveau du site actif de l'enzyme.

Définition

Le **site actif** d'une enzyme est une entité tridimensionnelle, en général une cavité, qui occupe une part réduite du volume de la protéine enzymatique, où se fixe(nt) le(s) substrat(s) de façon **stéréospécifique** (complémentarités géométrique et électrostatique) et où se déroule la réaction de transformation en produit(s).



■ Enzyme, dont la surface moléculaire est représentée en gris, avec son substrat (en bleu, blanc et rouge) dans son site actif

Le modèle historiquement utilisé pour décrire l'interaction entre l'enzyme et son(s) substrat(s) est le **modèle clef-serrure** (proposé par Hermann Emil Fischer en 1894) dans lequel le(s) substrat(s) est(sont) la clef, l'enzyme la serrure et le site actif le trou de la serrure. De la même manière que pour ouvrir la porte, la clef doit être complémentaire de la serrure, pour que la réaction soit catalysée, le(s) substrat(s) doit(vent) être complémentaire(s) de l'enzyme. Ce modèle a un défaut majeur : il est statique et suppose que l'enzyme et le substrat ont une structure rigide alors que, dans la réalité, leurs structures sont flexibles.

Le **modèle de l'ajustement induit** (proposé par Daniel Koshland en 1958) est plus proche de la réalité car il est dynamique et suppose que la structure de l'enzyme est flexible et que le(s) substrat(s) induit(en)t un changement conformationnel de son site actif qui s'ajuste ainsi au(x) substrat(s).

De la structure tridimensionnelle du site actif et de sa composition en acides aminés, dépendent la spécificité de l'enzyme pour son(s) substrat(s) ainsi que son activité catalytique. Le site actif est composé de deux entités fonctionnelles :

- le **site de liaison au substrat** impliqué dans la reconnaissance et la fixation du substrat par des interactions faibles (non covalentes) ;
- et le **site catalytique** impliqué dans la transformation du(es) substrat(s) en produit(s) et contenant des acides aminés ayant des potentialités réactives (ex : His, Asp, Glu, Arg, Lys, Tyr, Ser, Cys).

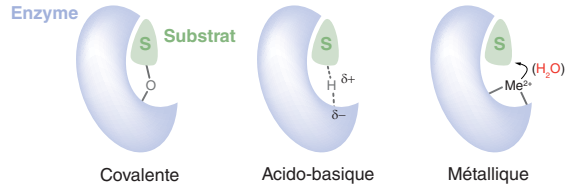
2.1.3 La catalyse

Il existe différents modes de catalyse pouvant impliquer, dans certains cas, des liaisons transitoires (Figure 6.5) : c'est le cas de la catalyse covalente au cours de laquelle le substrat forme une liaison covalente avec un résidu de contact du site

actif. Les interactions peuvent aussi être faibles comme avec les résidus de liaison, et impliquer des interactions de charge (catalyse acido-basique) ou des interactions avec des métaux (généralement chargés : catalyse métallique).

Figure 6.5

Les différents modes de catalyse



Ces modes ne sont pas exclusifs : ainsi, un exemple classique de mécanisme réactionnel est celui des protéases à sérine impliquant à la fois catalyses covalente et acido-basique.

Comme leur nom l'indique, les protéases à sérine se caractérisent par la présence, dans leur site actif, d'une sérine qui forme un intermédiaire covalent avec la protéine (Figure 6.6). Deux résidus auxiliaires de la sérine (l'un acide, l'autre basique) permettent de finir la réaction. Les protéases à sérine (trypsine, chymotrypsine) permettent ainsi de cliver des liaisons peptidiques au sein des protéines. Ces protéases ont une spécificité d'action liée à la présence d'un motif détecté à proximité de la liaison clivée (ex : trypsine et acides aminés basiques).

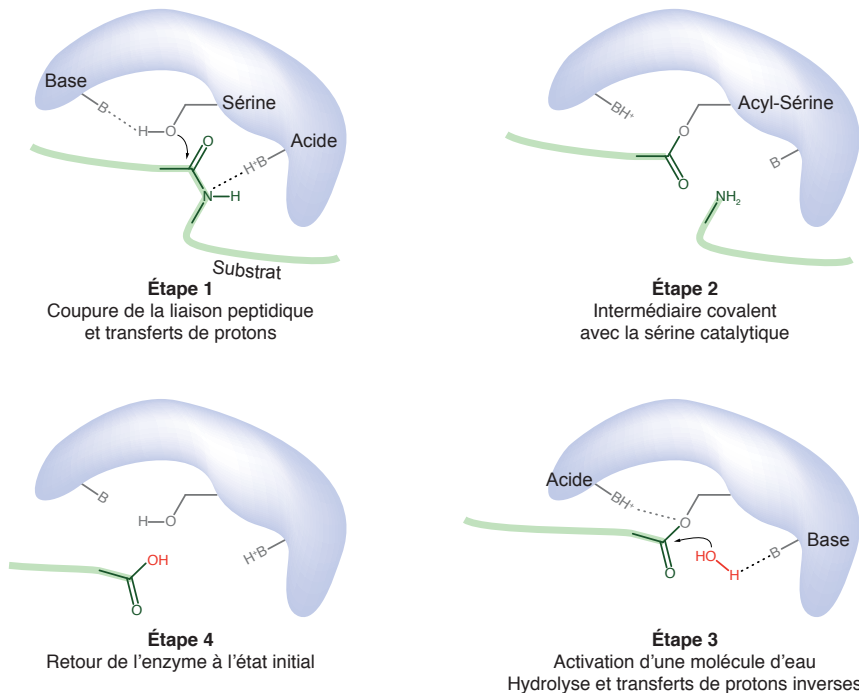


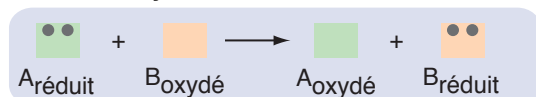
Figure 6.6

Les différentes étapes d'une catalyse réalisée par une protéase à sérine

2.2 Classification et nomenclature des enzymes

Les enzymes sont réparties en sept classes (numérotées de 1 à 7) en fonction du type de réaction qu'elles catalysent (Figure 6.7) : les oxydoréductases (classe 1), les transférase (classe 2), les hydrolases (classe 3), les lyases et synthases (classe 4), les isomérases (classe 5), les ligases aussi nommées synthétases (classe 6) et les translocases (classe 7). Contrairement aux six premières classes, reconnues en 1961 par l'Union Internationale de Biochimie et de Biologie Moléculaire (IUBMB pour *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*), la septième a été reconnue en 2018.

Classe 1. Oxydoréductases



réactions d'oxydoréduction (transferts d'électrons)
exemple : lactate déshydrogénase

Classe 2. Transférases



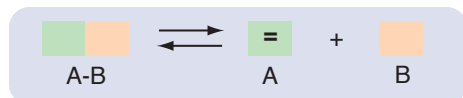
transferts d'atomes ou de groupes d'atomes d'une molécule à une autre
exemple : hexokinase

Classe 3. Hydrolases



hydrolyse : coupure d'une liaison simple par une molécule d'eau
exemple : glucose-6-phosphatase

Classe 4. Lyases et synthases



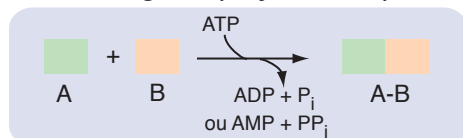
élimination d'un groupe d'atome par coupure d'une liaison simple avec création d'une double liaison (lyases) ou ajout d'un groupe d'atome sur une double liaison (synthases)
exemple : pyruvate décarboxylase

Classe 5. Isomérases



isomérisation : transfert d'un groupe d'atomes à l'intérieur d'une molécule avec conservation de la formule globale
exemple : phosphoglycérate mutase

Classe 6. Ligases (= synthétases)



formation d'une liaison simple entre deux molécules avec consommation d'ATP
exemple : glycyl-ARNt synthétase

Classe 7. Translocases



translocation d'un composé (ion, molécule) d'un côté (côté 1) à l'autre (côté 2) d'une membrane couplée à une réaction (de type oxydoréduction ou hydrolyse, par exemple)
exemple : transporteur ABC (ATP Binding Cassette) de Na⁺

Figure 6.7 ▲ Les sept classes d'enzymes

Jusqu'aux années 1960, chaque enzyme recevait un nom rappelant ses origines (exemple : papaine issue de la papaye) ou le nom de son substrat suivi du suffixe -ase (exemple : uréase dont le substrat est l'urée). Cette nomenclature était peu descriptive et source d'équivoques. La Commission des Enzymes (EC pour *Enzyme Commission* en anglais) de l'IUBMB a donc développé une classification chiffrée faisant apparaître le type de réaction catalysée et la nature du(des) substrat(s). Ainsi, depuis 1961, chaque enzyme est caractérisée par un code à quatre nombres du type **EC $n_1.n_2.n_3.n_4$** .

Le premier nombre de la nomenclature EC (n_1) correspond à la classe, c'est-à-dire qu'il dépend du type de réaction catalysée.

Le deuxième nombre (n_2 = sous-classe) indique généralement le substrat général de la réaction, le troisième (n_3 = sous-sous-classe) le substrat spécifique et le quatrième (n_4 = numéro d'ordre dans la sous-sous-classe) permet d'identifier l'enzyme dans sa sous-sous-classe.

2.3 Régulation de l'activité catalytique des enzymes

L'activité catalytique des enzymes est régulée par divers mécanismes, ce qui permet d'ajuster la concentration des différentes molécules d'une cellule ou d'un organisme à ses besoins en adaptant l'activité des enzymes responsables de leur synthèse ou/et de leur dégradation (Figure 6.8).

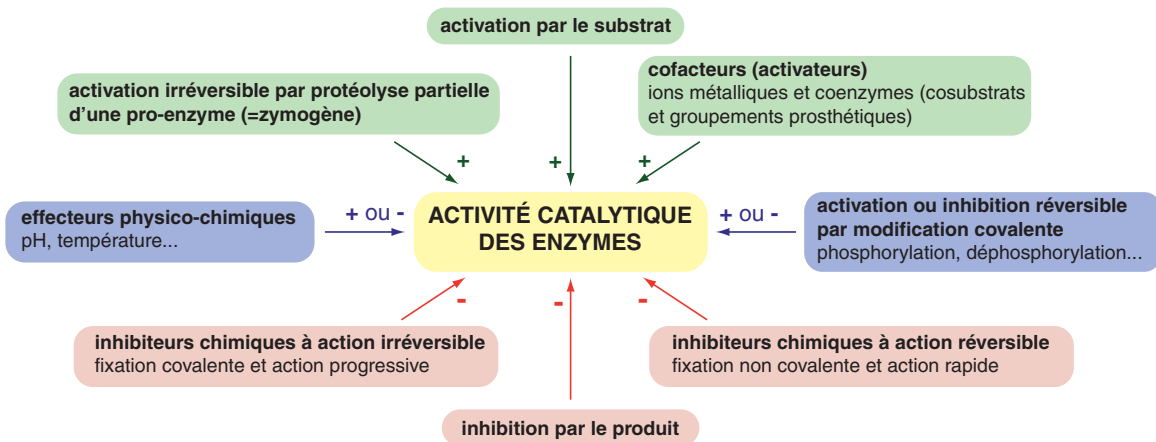


Figure 6.8 ▲ Principaux mécanismes de régulation de l'activité catalytique des enzymes

Classiquement, le substrat d'une enzyme l'active (augmente son activité catalytique) et son produit l'inhibe (diminue son activité catalytique) (voir chapitre 7). D'autres molécules, qui ne sont ni substrat, ni produit d'une enzyme peuvent l'activer (cofacteurs, voir § 2.3.1) ou l'inhiber de manière réversible (inhibiteurs réversibles, voir § 3.2) ou irréversible (inhibiteurs irréversibles, voir § 3.3). Une enzyme peut aussi être activée par protéolyse partielle (voir § 2.3.2) ou bien activée ou inhibée par modification covalente (exemple : phosphorylation, c'est-à-dire ajout d'un groupe phosphoryle sur

un acide aminé de l'enzyme). Les conditions physico-chimiques (pH, température) peuvent aussi augmenter ou diminuer l'activité catalytique d'une enzyme (voir § 2.3.3).

2.3.1 Rôle des cofacteurs

Certaines enzymes agissent par la seule vertu de leur(s) chaîne(s) peptidique(s) repliée(s). D'autres nécessitent la présence d'un ou plusieurs cofacteurs.

Définitions

Un **cofacteur** est une substance non protéique, thermostable, de faible poids moléculaire par rapport à l'enzyme et nécessaire, en plus d'une enzyme, à la catalyse d'une réaction. Le cofacteur est lié de manière transitoire ou irréversible à l'enzyme. Il peut transporter un substrat ou accepter un produit.

La protéine enzymatique inactive (non liée au cofacteur) est nommée **apoenzyme**.

Le complexe formé par l'enzyme et le cofacteur est nommé **holoenzyme**.

Les cofacteurs, modifiés chimiquement au cours de la réaction à laquelle ils participent, reviennent toujours à leur état initial. Les cofacteurs peuvent être des éléments inorganiques élémentaires de type **ions métalliques** (ex : Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+}), on nomme alors **métalloenzymes** les enzymes utilisant ce type de cofacteurs. Les cofacteurs peuvent aussi être des éléments organiques appelés **coenzymes**. Les coenzymes sont soit des **cosubstrats** (aussi nommés **coenzymes libres** ou **coenzymes vrais**) liés faiblement et transitoirement à la protéine enzymatique, soit des **groupements prosthétiques** (aussi nommés **coenzymes liés**) fortement et irréversiblement liés à la protéine enzymatique.

Le transfert d'un groupement X d'une molécule A-X donneuse vers une molécule B receveuse, peut être effectué soit avec un cosubstrat, soit avec un groupement prosthétique, comme intermédiaire de transfert (Figure 6.9). S'il s'agit d'un cosubstrat, il participe successivement à deux réactions impliquant deux apoenzymes dont la

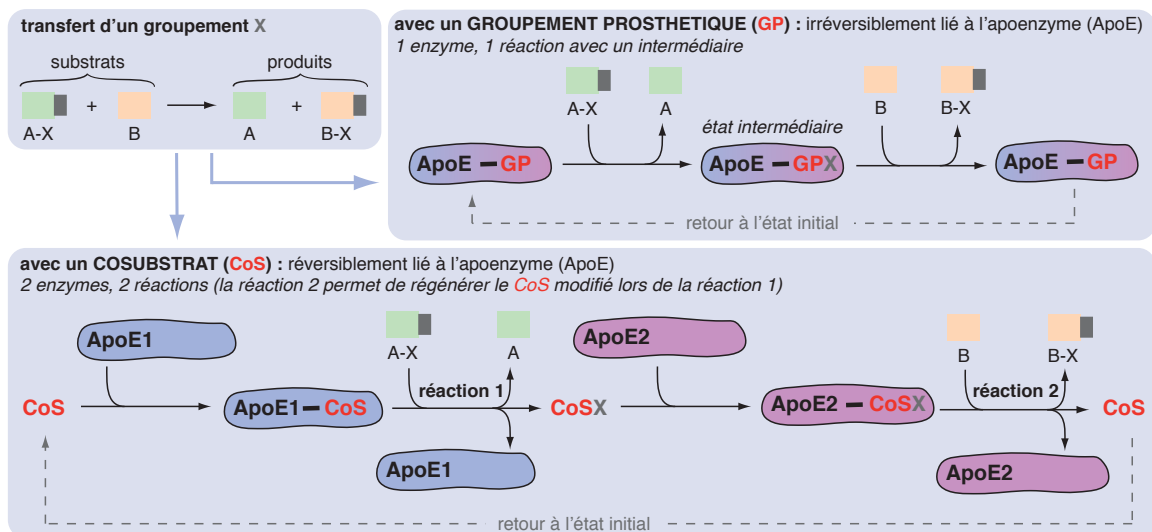


Figure 6.9 ▲ Modes d'action des cosubstrats et des groupements prosthétiques

résultante aboutit à sa libération et à sa régénération (retour à son état initial). S'il s'agit d'un groupement prosthétique, il participe à une réaction catalysée par une seule enzyme et comportant deux étapes avec un intermédiaire réactionnel lié à l'apoenzyme. Le groupement prosthétique retourne à son état initial à la fin de la réaction et reste lié à l'apoenzyme.

Les coenzymes comportent souvent des structures riches en électrons mobiles (structures cycliques ou hétérocycliques conjuguées). De nombreux coenzymes sont des **vitamines hydrosolubles du groupe B** ou leurs dérivés : vitamines B₁ (thiamine), B₂ (riboflavine), B₃ (niacine), B₅ (acide pantothénique), B₆ (pyridoxine), B₈ (biotine), B₉ (folate), B₁₂ (cobalamine).

Les coenzymes peuvent être classés en deux catégories fonctionnelles : les coenzymes d'oxydoréduction et les coenzymes de transfert.

Le tableau 6.2 présente les principaux d'entre eux, classés en fonction de l'espèce transférée ainsi que, pour chacun, la vitamine dont il dérive (s'il dérive d'une vitamine) et son mode de liaison à l'enzyme (groupement prosthétique, GP, ou cosubstrat, CoS).

Tableau 6.2 Les principaux coenzymes d'oxydoréduction et de transfert

Coenzymes d'oxydoréduction	vitamine précurseur	CoS ou GP
Espèce transférée = 1 électron		
hèmes	aucune	GP
centres fer-soufre	aucune	GP
Espèce transférée = 2 H⁺ + 2 électrons		
nicotinamide adénine dinucléotide (NAD)	niacine (vit. B ₃)	CoS
nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP)	niacine (vit. B ₃)	CoS
flavine mononucléotide (FMN)	riboflavine (vit. B ₂)	GP
flavine adénine dinucléotide (FAD)	riboflavine (vit. B ₂)	GP
ubiquinone (coenzyme Q)	aucune	CoS
Coenzymes de transfert	vitamine précurseur	CoS ou GP
Espèce transférée = CO₂		
biotine	biotine (vit. B ₈)	GP
Espèce transférée = groupement monocarboné autre que CO₂		
tétrahydrofolate (THF)	folate (vit. B ₉)	CoS
cobalamine	cobalamine (vit. B ₁₂)	GP
S-adenosyl-méthionine (SAM)	aucune	CoS
Espèce transférée = groupement pluricarboné		
coenzyme A (coA)	acide pantothénique (vit. B ₅)	CoS
thiamine pyrophosphate (TPP)	thiamine (vit. B ₁)	GP
acide lipoïque (lipoamide)	non	GP
Espèce transférée = autre		
phosphate de pyridoxal (PAL)	pyridoxine (vit. B ₆)	GP
nucléosides triphosphate (ATP, GTP...)	non	CoS

Les **coenzymes d'oxydoréduction** sont impliqués dans des réactions de transfert d'électrons.

Les hèmes et les centres fer-soufre sont impliqués dans le transfert d'un électron par leur centre actif qui est un ion fer soit sous forme oxydée Fe^{3+} , soit sous forme réduite Fe^{2+} (Figure 6.10). Il existe plusieurs hèmes (hème *a*, hème *b*, hème *c*) et plusieurs centres fer-soufre (contenant 1, 2 ou 4 atomes de fer dont un est le centre actif).

Définition

Le **centre actif** d'un coenzyme désigne la partie de sa structure liant l'espèce transférée.

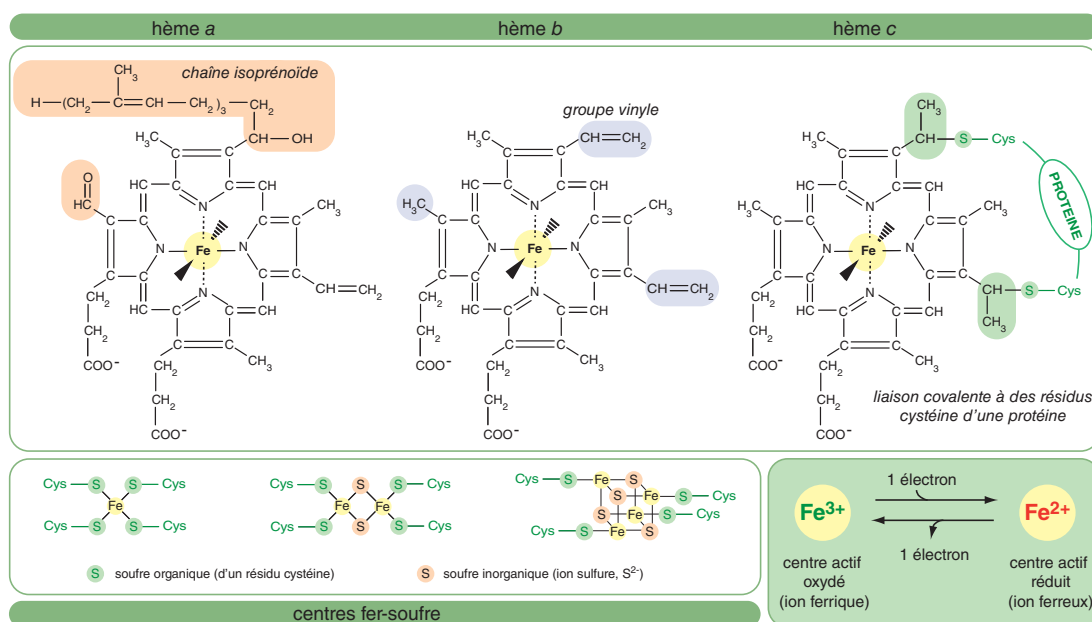


Figure 6.10 ▲ Structure et mode d'action des hèmes et centres fer-soufre

Les coenzymes nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), flavine mononucléotide (FMN), flavine adénine dinucléotide (FAD) ainsi que le coenzyme Q sont impliqués dans le transfert de deux protons (H^+) et de deux électrons (Figure 6.11). Par exemple, le coenzyme Q oxydé (ou ubiquinone) possède deux fonctions cétone ($\text{C}=\text{O}$) correspondant à son centre actif. La liaison de deux protons et deux électrons à ce centre actif aboutit à la réduction des deux fonctions cétone en hydroxyle ($\text{CH}-\text{OH}$) caractérisant le coenzyme Q réduit (ou ubiquinol).

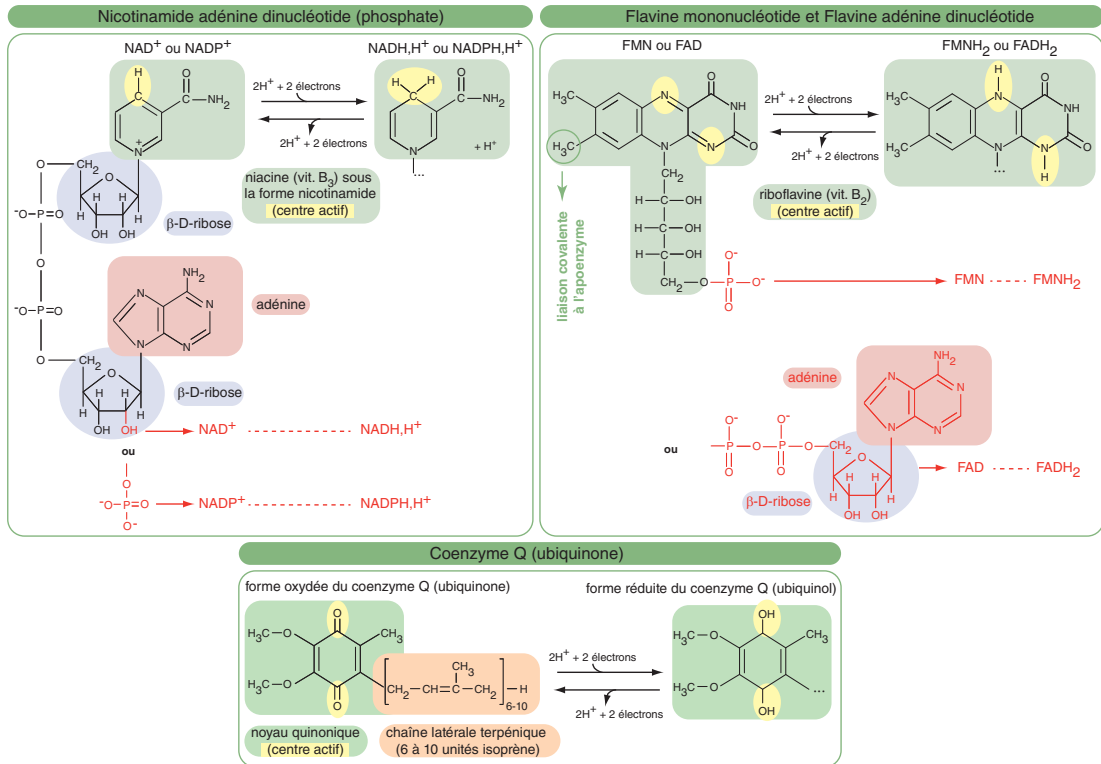


Figure 6.11 ▲ Structure et mode d'action des coenzymes NAD, NADP, FMN, FAD et coenzyme Q

Les **coenzymes de transfert** sont impliqués dans des réactions de transfert de groupements d'atomes (carbonés, aminés...). Certains, comme l'adénosine triphosphate (ATP) sont des cosubstrats. D'autres, comme la biotine, sont des groupements prosthétiques.

La biotine est impliquée dans le transfert de CO₂ au cours de réactions de carboxylation (Figure 6.12). Ce groupement prosthétique est lié à l'enzyme par une liaison covalente qui est une liaison amide (–CO–NH–) entre son carboxyle et le groupe ε-amino d'un résidu lysine de l'apoenzyme.

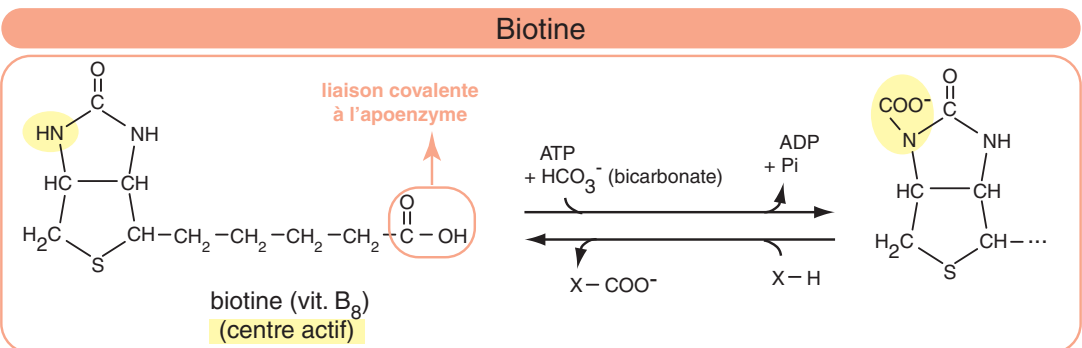


Figure 6.12 ▲ Structure et mode d'action de la biotine

Le tétrahydrofolate (THF), la cobalamine et la S-adenosyl-méthionine (SAM) sont impliqués dans le transfert de groupements monocarbonés autres que le CO_2 . Le THF, dont la structure est présentée dans la Figure 6.13, participe à de nombreuses réactions de synthèse comme, par exemple, la synthèse des purines. La cobalamine est impliquée dans diverses réactions comme des réactions de transfert de groupe méthyle ($-\text{CH}_3$). Elle participe au métabolisme des acides nucléiques, des acides aminés et des lipides. La SAM, dont la structure est présentée dans la Figure 6.13, est un donneur de groupe méthyle dans des réactions de méthylation de diverses molécules comme les acides nucléiques.

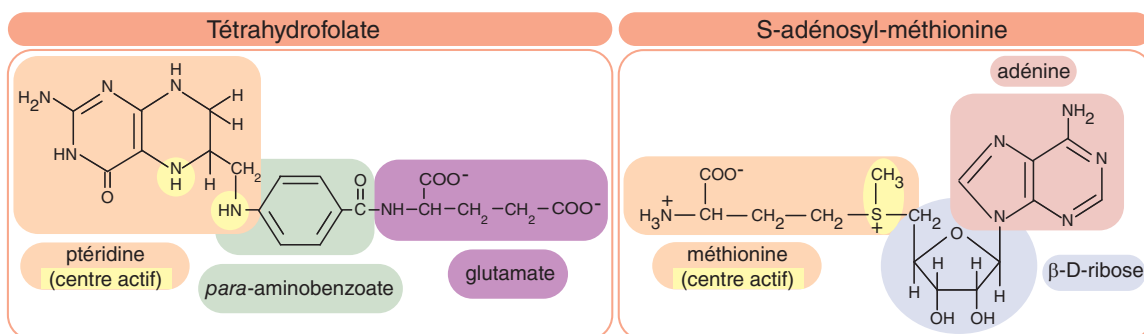


Figure 6.13 ▲ Structures du THF et de la SAM

Le coenzyme A (coA), la thiamine pyrophosphate (TPP) et l'acide lipoïque sont impliqués dans le transfert de groupements pluricarbonés. Le coA participe à des réactions de transfert de groupements acyle ($-\text{CO}-\text{R}$) en les activant (Figure 6.14). En effet, la liaison thioester formée entre le centre actif (groupe $-\text{SH}$) du coA et le groupement acyle est riche en énergie.

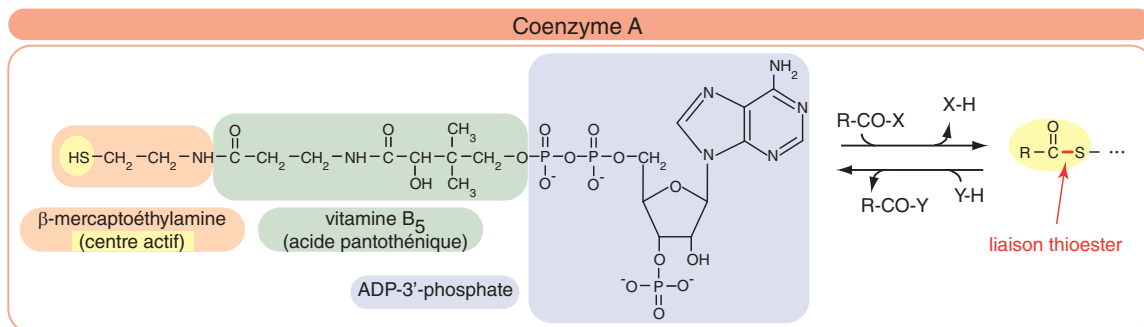
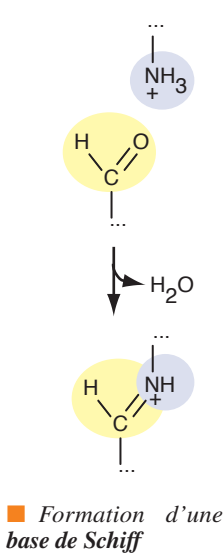


Figure 6.14 ▲ Structure et mode d'action du coenzyme A

La TPP (structure Figure 6.15) participe notamment à des réactions de décarboxylation d'acides alpha-cétoniques ($\text{R}-\text{CO}-\text{COOH}$) et de transcétoylation (transfert de groupements carbonyles à deux atomes de carbone $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$). Il transfère des groupements aldéhydiques. Ce groupement prosthétique est lié



à son apoenzyme par une liaison covalente impliquant son groupe phosphoryle distal. L'acide lipoïque (structure Figure 6.15) intervient dans le transfert de groupements acyle dans des réactions de décarboxylation d'acides alpha-céto- niques. Il s'agit aussi d'un groupement prosthétique qui, comme la biotine, forme une liaison amide avec un résidu lysine de l'apoenzyme. L'acide lipoïque lié à une apoenzyme est alors nommé lipoamide. Le phosphate de pyridoxal (PAL) et les nucléosides triphosphates sont, quant à eux, impliqués dans le transfert de divers groupements. Le PAL (structure Figure 6.15) joue un rôle clé dans le métabolisme des acides alpha-aminés en participant notamment à des réactions de décarboxylation et de transamination d'acides alpha-aminés. Il se lie à son apoenzyme par des liaisons non covalentes mais aussi par une liaison covalente entre son groupe aldéhyde (-CHO), qui est aussi son centre actif, et le groupe ϵ -amine d'un résidu lysine de l'apoenzyme. Cette structure avec une liaison -C=N- est nommée base de Schiff. Une base de Schiff se forme aussi par liaison entre le groupe aldéhyde du PAL et le groupe α -amine de l'acide aminé substrat au cours de la réaction.

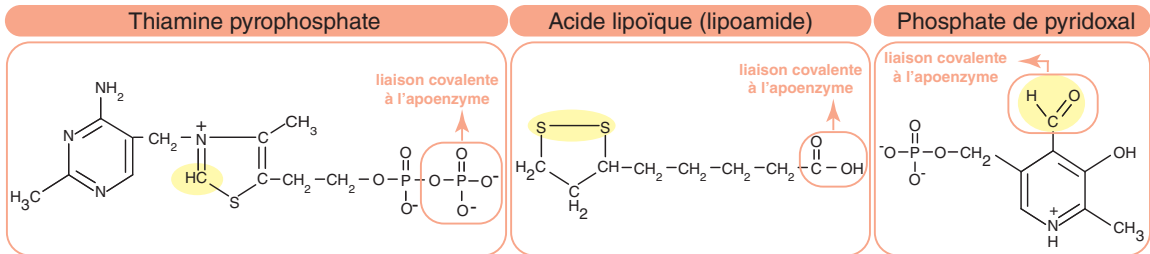


Figure 6.15 ▲ Structures de la thiamine pyrophosphate, de l'acide lipoïque et du phosphate de pyridoxal

Les nucléosides triphosphates ATP (structure Figure 1.3) et GTP sont notamment impliqués dans le transfert de groupes phosphoryles, pyrophosphoryles, adénosyles (adénine liée à un ribose) ou adénylyles (adénosine monophosphate).

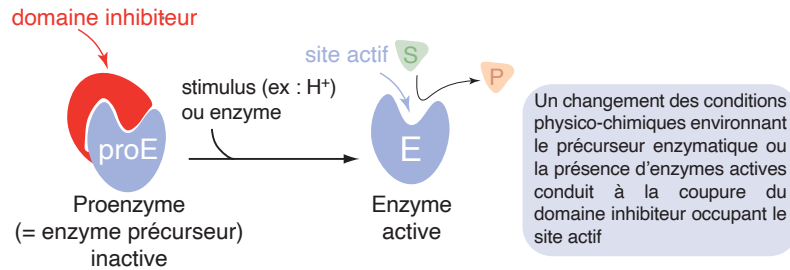
2.3.2 Activation par protéolyse partielle

La protéolyse partielle est un mode d'**activation rapide et irréversible** de certaines enzymes (Figure 6.16). Celles-ci sont synthétisées sous forme de précurseurs inactifs, les **proenzymes**.

Définition

Une **proenzyme** ou un **zymogène** est un précurseur protéique inactif d'une enzyme qui est transformé en enzyme active par protéolyse partielle, c'est-à-dire par hydrolyse d'une ou plusieurs liaisons peptidiques et, dans certains cas, élimination d'une partie de la chaîne polypeptidique.

Figure 6.16
Exemple de
protéolyse partielle



La protéolyse partielle permet à la cellule de synthétiser une enzyme et de l'activer plus tard, lorsque les conditions le nécessitent. Ce mécanisme permettant d'adapter l'activité enzymatique aux besoins de la cellule est utilisé dans de nombreux processus biologiques comme la **digestion des protéines alimentaires** par le suc pancréatique sécrété dans la lumière digestive. Ce suc contient de nombreuses protéases dont la trypsine, synthétisée sous forme d'une proenzyme, le trypsinogène qui est activé en trypsine par coupure d'un fragment de six acides aminés à son extrémité N-terminale au moment de la digestion.

2.3.3 Influence d'effecteurs physico-chimiques

L'activité catalytique des enzymes est influencée par des **effecteurs physico-chimiques** comme la température et le pH.

L'effet de la **température** sur l'activité des enzymes est biphasique (Figure 6.17). En effet, la courbe activité = $f(\text{température})$ résulte de deux phénomènes opposés, responsables de son allure en « cloche » :

- dans la **première phase**, l'augmentation de la température *augmente l'activité de l'enzyme* par un apport d'énergie augmentant l'agitation moléculaire et donc la probabilité de rencontre entre les molécules ;
- dans la **deuxième phase**, l'augmentation de la température *diminue l'activité de l'enzyme* par dénaturation thermique, c'est-à-dire par déstabilisation de sa structure tridimensionnelle (dans ce cas, l'apport d'énergie est suffisant pour rompre des liaisons faibles).

Chaque enzyme est caractérisée par une température où son activité est maximale nommée **température optimale de l'enzyme**.

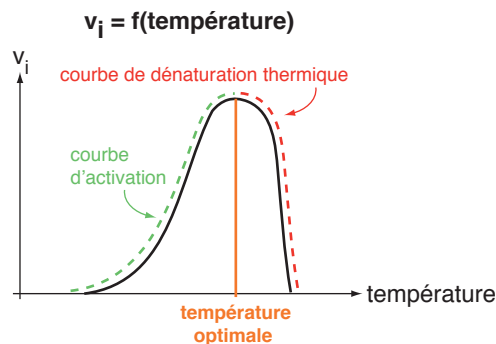


Figure 6.17
Effet de la
température sur
l'activité catalytique
d'une enzyme

FOCUS

**Même pas chaud !**

La température optimale des enzymes se situe généralement entre 40 et 60 °C, mais certaines enzymes supportent des températures plus élevées. C'est le cas d'enzymes extraites de bactéries dites thermophiles (du grec *thermos* qui signifie « chaud » et *philos* qui signifie « ami ») qui vivent dans des sources chaudes. Il en est ainsi de la *Taq* polymérase, une ADN polymérase thermostable qui reste active à des températures proches de 100 °C ! Elle est utilisée pour cette propriété en biologie moléculaire pour réaliser la PCR (*Polymerase Chain Reaction* en anglais), une technique permettant l'amplification de fragments d'ADN. La *Taq* polymérase est extraite de la bactérie *Thermus aquaticus* (d'où son nom) découverte en 1966 par Thomas Brock dans le *lower geyser basin* du parc national de Yellowstone (photo).

L'effet du **pH** sur l'activité de nombreuses enzymes est biphasique et la plupart des enzymes présente un pH optimum qui peut se situer dans la zone neutre (amylase : pH ≈ 6), acide (pepsine de l'estomac : pH ≈ 2, phosphatase acide : pH ≈ 5) ou basique (phosphatase alcaline : pH ≈ 9). L'activité de certaines enzymes reste constante dans une large fourchette de pH (cholinestérase : pH entre 7 et 10). L'effet du pH sur l'activité catalytique des enzymes s'explique par son influence sur l'état d'ionisation de leurs résidus, notamment ceux du site actif et sur l'état d'ionisation du substrat (si le substrat est ionisable). Ces modifications peuvent donc influencer la catalyse en modifiant la conformation tridimensionnelle de l'enzyme et les interactions entre le site actif et le substrat.

3 La cinétique enzymatique



■ Le biochimiste allemand **Leonor Michaelis** (1875-1949) et la physiologiste et médecin canadienne **Maud Menten** (1879-1960) sont à l'origine de l'équation de Michaelis-Menten (1913)

Au début du xx^e siècle, Maud Menten et Leonor Michaelis ont proposé une équation mathématique, l'équation de Michaelis-Menten, qui permet l'étude des propriétés cinétiques de nombreuses enzymes : les **enzymes dites « michaeliennes »** (§ 3.1). D'autres **enzymes dites « allostériques »** sont caractérisées par des propriétés cinétiques différentes de celles des enzymes michaeliennes (§ 3.3).

Définition

La **cinétique enzymatique** est l'étude des caractéristiques cinétiques des enzymes, c'est-à-dire la description des mécanismes des réactions biochimiques catalysées par les enzymes. Elle repose sur l'étude de la vitesse (évolution au cours du temps) des réactions catalysées en fonction de différents paramètres tels que la concentration initiale en substrat ou la présence d'effecteurs.

Lors d'expériences de cinétique enzymatique, il ne faut *faire varier qu'un seul paramètre à la fois*. Par exemple, si l'on souhaite déterminer l'impact de la concentration initiale en substrat sur la vitesse de la réaction, il faudra travailler sur différents échantillons identiques (même concentration d'enzyme, même pH, même température...) à l'exception de leur concentration initiale en substrat.

3.1 La cinétique michaelienne

Soit la réaction simple **S (substrat) → P (produit)** catalysée par l'enzyme E. La **vitesse instantanée (v)** de cette réaction est la variation de la concentration de S ([S]) disparu par unité de temps ou celle de la concentration de P ([P]) formé par unité de temps.

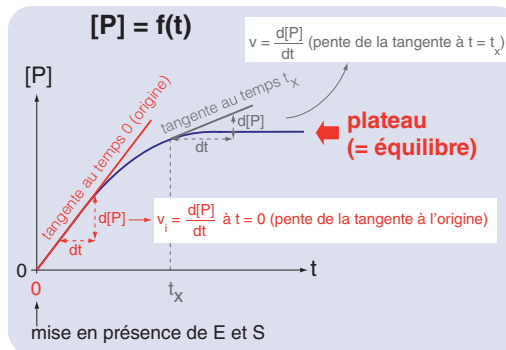
$$v = -\frac{d[S]}{dt} = \frac{d[P]}{dt}$$

le signe moins traduit le fait que le S disparaît

Le graphique $[P] = f(t)$ représente la concentration de produit ($[P]$) en fonction du temps (t) à partir de l'instant initial ($t = 0$) où l'enzyme et le substrat sont mis en présence l'un de l'autre dans le milieu réactionnel (Figure 6.18). Pendant la période de temps suivant l'instant initial, appelée **période initiale**, l'évolution de $[P]$ est linéaire en fonction du temps car la $[P]$ est très faible par rapport à $[S]$. Puis, il y a de moins en moins de P formé au cours du temps du fait de l'épuisement graduel du milieu réactionnel en S. Enfin, un plateau est atteint, il correspond à l'**équilibre** de la réaction $S \rightarrow P$ avec la réaction retour $P \rightarrow S$ (il se forme autant de P qu'il s'en transforme en S). La réaction peut être totale (dans ce cas, S est entièrement transformé en P) ou partielle (et dans ce cas, on atteint un équilibre thermodynamique entre S et P). Il se peut également que le produit soit inhibiteur de l'enzyme (voir chapitre 7) ou que l'enzyme se dénature avec le temps.

La **pente de la tangente à la courbe** $[P] = f(t)$ en chaque point correspond à la vitesse instantanée (v) de la réaction en ce point : $v = d[P]/dt$. La vitesse de la réaction s'exprime en général en unité de concentration par unité de temps (exemple : $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). La pente de la tangente de la courbe $[P] = f(t)$ à l'origine ($t = 0$) correspond à une vitesse v particulière : la **vitesse initiale** (v_i). Les études cinétiques reposent sur les mesures de v_i effectuées en période initiale afin de s'affranchir de la réaction retour $P \rightarrow S$, négligeable en période initiale.

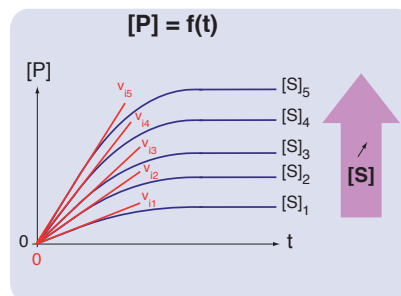
Figure 6.18
Courbe $[P] = f(t)$



Attention ! Même si les courbes $[P] = f(t)$ et $v_i = f([S])$ ont des allures proches, elles ne fournissent pas les mêmes informations !

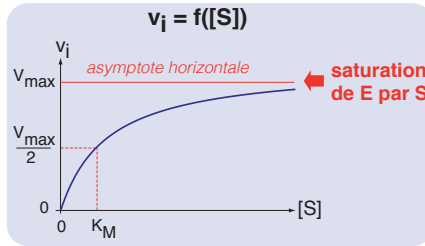
Si la courbe $[P] = f(t)$ est tracée pour différentes $[S]$ initiales, la v_i augmente lorsque la $[S]$ initiale augmente (Figure 6.19). Pour une concentration d'enzyme fixe, l'augmentation de la v_i en fonction de $[S]$ atteint une limite liée à la saturation de l'enzyme : la vitesse initiale maximale (V_{max}).

Figure 6.19
Courbes $[P] = f(t)$
pour différentes
 $[S]$ initiales



Les couples de données ($[S]$ initiale ; v_i déterminées graphiquement sur les courbes $[P] = f(t)$) permettent de tracer la courbe $v_i = f([S])$ qui est une **hyperbole équilatère** dont l'équation est l'**équation de Michaelis-Menten** (Figure 6.20).

Figure 6.20
Représentation de
Michaelis-Menten :
courbe $v_i = f([S])$



hyperbole équilatère passant par l'origine

et d'équation $y = \frac{a x}{b + x}$ (a : asymptote horizontale
b : valeur de x pour $y = a/2$)

$$v_i = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

**ÉQUATION DE
MICHAELIS-MENTEN**

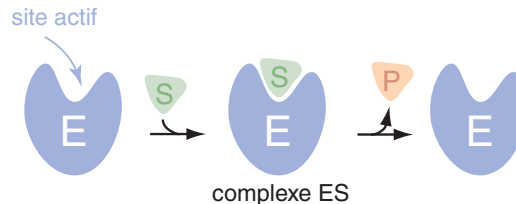
Définitions

La **vitesse maximale** ($V_{\max}$) de la réaction catalysée par une enzyme est la **vitesse initiale** obtenue pour des **concentrations saturantes en substrat**, c'est-à-dire lorsque toutes les molécules d'enzyme sont sous la forme du complexe enzyme-substrat. La $V_{\max}$ s'exprime généralement en unité de concentration par unité de temps (exemple : $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Cette valeur dépend de la concentration en enzyme.

La **constante de Michaelis** (K_M) est la **concentration en substrat** qui donne à l'enzyme la **moitié de sa vitesse maximale** et pour laquelle la moitié des enzymes sont liées au substrat. La K_M s'exprime en unité de concentration (exemple : $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Cette valeur est intrinsèque au couple enzyme/substrat et ne dépend pas de leur concentration.

L'asymptote horizontale de la courbe $v_i = f([S])$ traduit la **saturation** de l'enzyme par son substrat : aux concentrations élevées de S, dites saturantes, v_i tend vers la vitesse initiale maximale ($V_{\max}$). Cette saturation s'explique par l'existence du **complexe enzyme-substrat (ES)** comme intermédiaire obligatoire de la réaction $S \rightarrow P$ (Figure 6.21). Ce complexe ES est caractérisé par des liaisons non covalentes entre E et S.

Figure 6.21
Le complexe ES
est l'intermédiaire
de la réaction de
transformation de S
en P catalysée par
l'enzyme E



La notion de complexe ES a été décrite pour la première fois au début du xx^e siècle par Adrian Brown et Victor Henri qui sont aussi à l'origine d'une première version de l'équation mathématique reliant la v_i à la $[S]$. Cette dernière a été modifiée et simplifiée en 1913 par Maud Menten et Leonor Michaelis, puis généralisée en 1925 par George Briggs et John Haldane pour aboutir à deux versions de l'**équation de Michaelis-Menten** (Figure 6.22).

Les hypothèses simplificatrices sur lesquelles repose la démonstration de cette équation constituent les conditions de son utilisation pour l'étude des enzymes michaeliennes, pour lesquelles la courbe $v_i = f([S])$ est une hyperbole équilatère :

- **hypothèse 1** : l'étude est réalisée en **période initiale**, période au cours de laquelle $[P]$ est encore négligeable, ce qui permet de négliger k_{-2} (constante de vitesse de la réaction retour $E + P \rightarrow ES$) ;
- **hypothèse 2** : la concentration totale d'enzyme est négligeable devant la concentration totale de substrat. Ceci permet de considérer la concentration libre de substrat ($[S]$) égale à sa concentration totale ;

- **hypothèse 3** : celle du quasi-équilibre énoncée par Leonor Michaelis et Maud Menten en 1913 ou celle de l'état stationnaire énoncée par George Briggs et John Haldane en 1925. L'**hypothèse du quasi-équilibre** (ou cas particulier du quasi-équilibre) n'est valable que pour certaines enzymes michaeliennes pour lesquelles l'étape de catalyse est lente par rapport à l'étape de dissociation de ES, c'est-à-dire pour lesquelles la constante de vitesse de catalyse (k_2) est négligeable devant la constante de vitesse de dissociation (k_{-1}) du complexe ES. L'**hypothèse de l'état stationnaire** est valable pour toutes les enzymes michaeliennes. Cette hypothèse revient à dire qu'en période initiale et après un temps court (quelques millisecondes), appelé état pré-stationnaire et correspondant à la formation du complexe ES, la concentration du complexe ES est constante en fonction du temps. Ces deux hypothèses conduisent à la même équation de Michaelis-Menten mais avec une définition différente de la constante de Michaelis K_M .

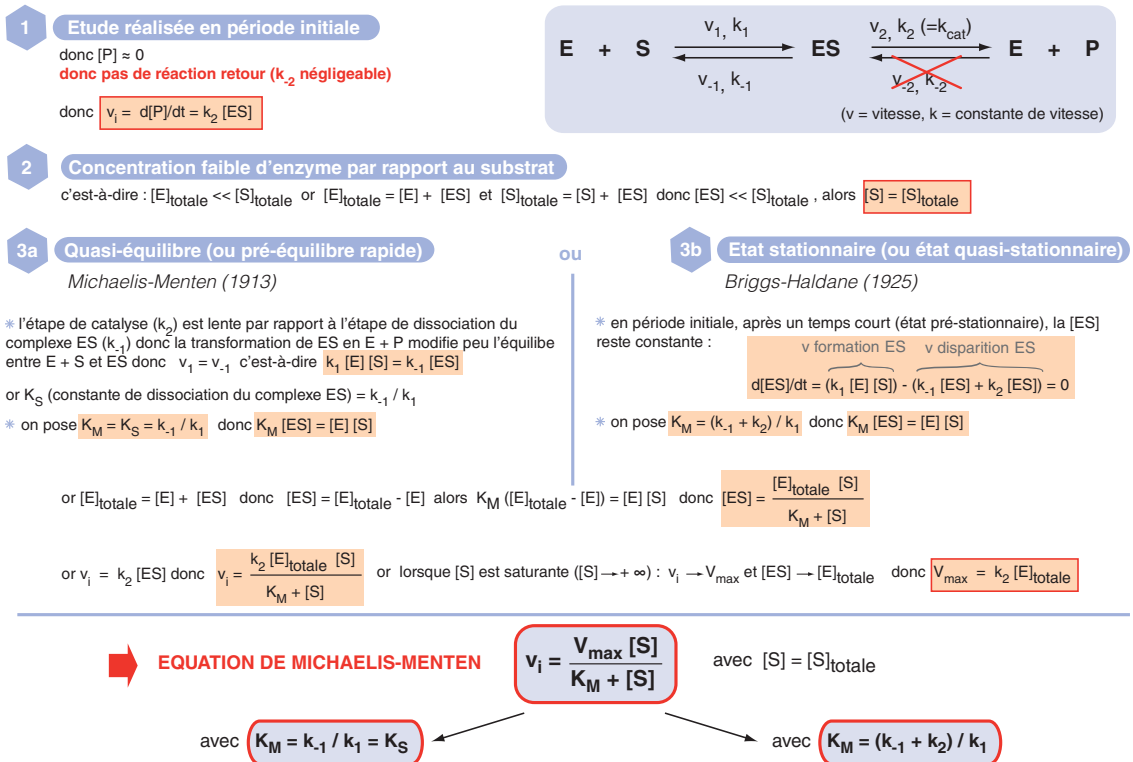


Figure 6.22 ▲ Deux démonstrations de l'équation de Michaelis-Menten

Le modèle de Michaelis-Menten permet de déterminer les paramètres cinétiques des enzymes michaeliennes : K_M et V_{max} . Contrairement à K_M qui ne dépend pas de la concentration totale d'enzyme, V_{max} dépend de cette concentration comme l'indique la relation $V_{\text{max}} = k_{\text{cat}} [E]_{\text{totale}}$ où k_{cat} (constante catalytique égale à k_2) est constante dans des conditions expérimentales définies (pH, température...).

Définition

La **constante catalytique** (k_{cat}) ou **turn-over number** ou encore **activité moléculaire spécifique** est le nombre de molécules de substrat converties en produit par unité de temps et par molécule d'enzyme à concentration saturante de substrat dans le milieu réactionnel. La k_{cat} s'exprime en unité de temps⁻¹ (exemples : s⁻¹, min⁻¹). Cette valeur est intrinsèque à l'enzyme et ne dépend pas de sa concentration.

Attention : K_S ne désigne pas la constante de solubilité utilisée classiquement en chimie mais la constante de dissociation du complexe ES.

Dans l'équation de Michaelis-Menten reposant sur l'**hypothèse du quasi-équilibre**, la K_M est égale à la constante de dissociation du complexe ES (K_S) et, par conséquent, à l'inverse de la constante d'affinité de l'enzyme pour son substrat ($K_M = k_{-1}/k_1 = K_S = 1/K_{\text{aff}}$). La valeur de K_M évolue donc de manière inversement proportionnelle à l'affinité de l'enzyme pour son substrat. Par définition, lorsque la concentration de substrat est égale à la K_S , la moitié des enzymes sont liées au substrat. L'hypothèse du quasi-équilibre est valable pour la plupart des enzymes michaeliennes, à l'exception de celles dont la constante catalytique ($k_2 = k_{\text{cat}}$) n'est pas négligeable devant la constante de vitesse de dissociation (k_{-1}) du complexe ES. Dans ce cas, l'**hypothèse de l'état stationnaire**, plus générale, prend le relais. Dans l'équation de Michaelis-Menten démontrée selon cette hypothèse, K_M n'est plus égale à K_S mais a une signification plus complexe incluant la constante catalytique ($K_M = (k_{-1} + k_2) / k_1$). Dans ce cas, K_M ne donne pas d'indication directe sur l'affinité de l'enzyme pour son substrat.

Des représentations graphiques autres que la représentation de Michaelis-Menten ($v_i = f([S])$) sont aussi utilisées afin de déterminer la V_{max} et la K_M des enzymes michaeliennes. Ce sont des représentations linéaires issues de la transformation de l'équation de Michaelis-Menten en équations de droites. Parmi elles, la **représentation de Lineweaver-Burk** aussi nommée **représentation en double inverse** ($1/v_i = f(1/[S])$) décrite dans la Figure 6.23 ou encore les représentations de Hanes-Woolf et d'Eadie-Hofstee.

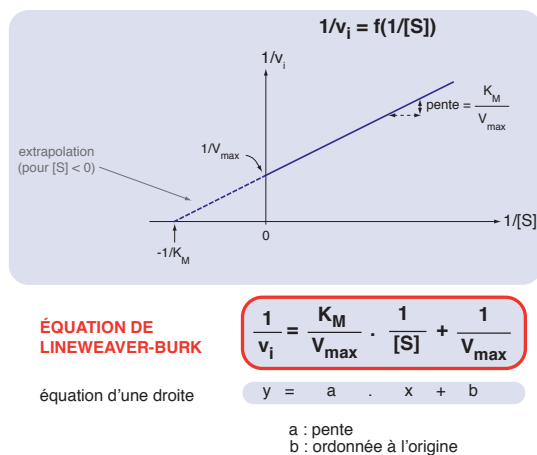


Figure 6.23 ▲ Représentation de Lineweaver-Burk : droite $1/v_i = f(1/[S])$

Le développement des outils informatiques permet à présent de calculer l'équation de l'hyperbole de tendance et donne ainsi accès aux paramètres cinétiques en s'affranchissant des approximations graphiques.

3.2 Inhibiteurs réversibles des enzymes michaeliennes

Les principaux inhibiteurs réversibles des enzymes michaeliennes sont les inhibiteurs compétitifs et les inhibiteurs non compétitifs. Les inhibiteurs incompétitifs sont plus rares. Un inhibiteur réversible se fixe de manière spécifique et transitoire à l'enzyme qu'il inhibe. Tout comme la liaison du substrat à l'enzyme est caractérisée par la constante de dissociation du complexe ES (K_S), la liaison de l'inhibiteur réversible (I) à l'enzyme est caractérisée par la constante de dissociation du complexe EI (K_I). À la concentration d'inhibiteur égale à la K_I , la moitié des enzymes sont liées à l'inhibiteur. La valeur de K_I évolue de manière inversement proportionnelle à l'affinité de l'enzyme pour l'inhibiteur. Nous considérerons dans ce chapitre que l'enzyme satisfait l'hypothèse du quasi-équilibre ($K_M = K_S$).

3.2.1 Inhibiteurs compétitifs

Un inhibiteur compétitif (Figure 6.24) entre en *compétition avec le substrat pour la liaison à l'enzyme*. Le complexe Enzyme-Substrat (ES), qui évolue vers la formation de P, et le complexe Enzyme-Inhibiteur (EI), qui ne permet pas la formation de P, sont donc mutuellement exclusifs l'un de l'autre. Le plus souvent, il existe une **analogie structurale** entre l'inhibiteur et le substrat qui entrent en compétition pour la liaison au site actif de l'enzyme. Dans d'autres cas, l'inhibiteur n'est pas un analogue structural de substrat, il se fixe ailleurs que dans le site actif mais empêche la liaison du substrat au site actif à cause de son encombrement stérique, par exemple.

Du fait de la compétition avec le substrat pour la liaison à l'enzyme, l'inhibiteur compétitif favorise la dissociation du complexe ES et diminue donc l'affinité de

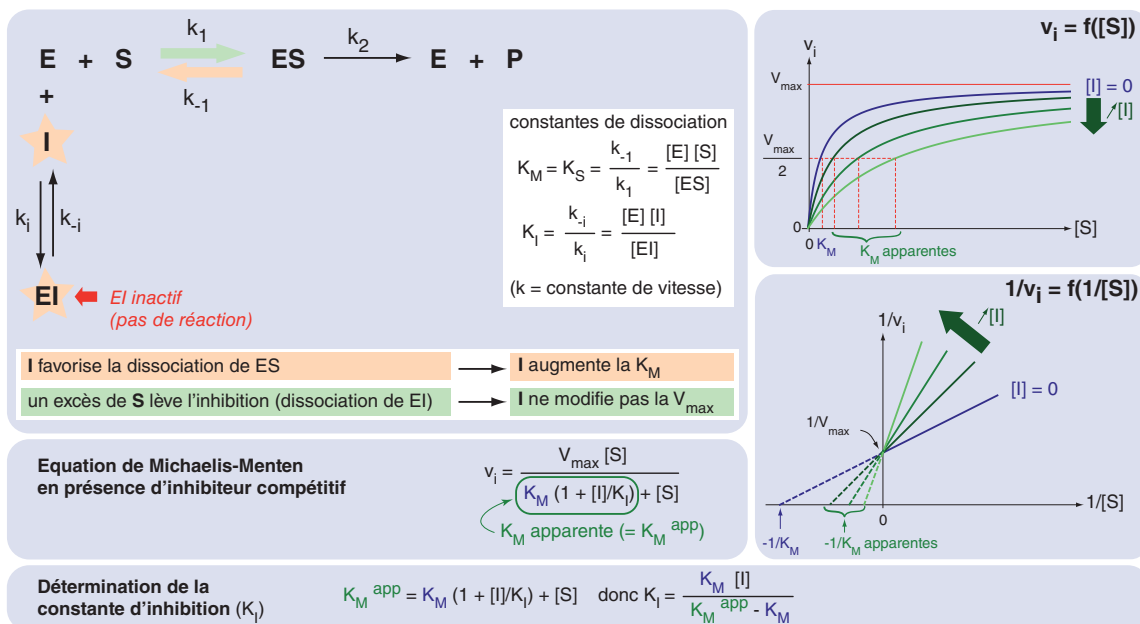


Figure 6.24 ▲ Inhibiteur compétitif

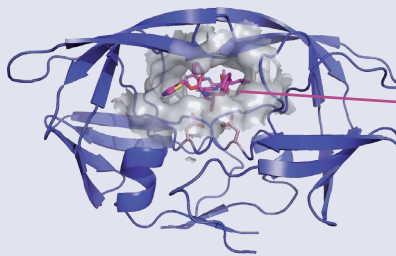
l'enzyme pour son substrat, c'est-à-dire qu'il *augmente* la K_M d'un facteur $(1 + ([I]/K_I))$. Cette relation entre la K_M en l'absence d'inhibiteur et la K_M apparente en présence d'inhibiteur compétitif permet de déterminer K_I . En revanche, l'inhibiteur *ne modifie pas* la V_{max} car un excès de substrat annule l'effet de l'inhibiteur : à concentration saturante de substrat, le complexe EI est dissocié et toute l'enzyme est sous forme ES.

FOCUS

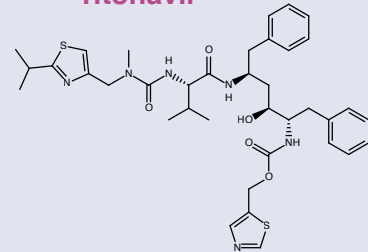
Le ritonavir : un inhibiteur compétitif contre le VIH

Le génome du **virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** code des protéines structurales et des enzymes permettant sa réplication dans les cellules de son hôte. Une enzyme, la **protéase** du VIH, clive les polyprotéines virales en plusieurs protéines structurales et en d'autres enzymes, ce qui permet l'assemblage de nouveaux virions infectieux. La protéase du VIH est une cible thérapeutique de médicaments, les **inhibiteurs de protéase**, qui empêchent le clivage des polyprotéines virales et, par conséquent, l'assemblage des virions. Le ritonavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH. Cet analogue structural du substrat de la protéase (chaîne polypeptidique) entre en compétition avec celui-ci pour la liaison au site actif de l'enzyme. La protéase coupe entre les résidus Phe (ou Tyr) et Pro et la partie centrale du ritonavir possède deux résidus de type Phe mais les liaisons entre ceux-ci ne sont pas hydrolysables.

protéase du VIH



ritonavir



3.2.2 Inhibiteurs non compétitifs

Un inhibiteur non compétitif (Figure 6.25) *se fixe à un site différent du site actif* et n'entre pas en compétition avec le substrat pour la liaison à l'enzyme. L'inhibiteur peut donc se fixer à l'enzyme libre et au complexe ES pour former respectivement les complexes EI et ESI qui ne permettent pas la formation de P. Le site actif est divisé en deux entités fonctionnelles, le site de liaison au substrat et le site catalytique. L'inhibiteur non compétitif *modifie la conformation du site catalytique* et pas celle du site de liaison au substrat.

L'enzyme a la même affinité pour l'inhibiteur non compétitif sous sa forme libre (E) et sous sa forme de complexe ES. L'inhibiteur non compétitif ne modifie donc pas l'affinité de l'enzyme pour son substrat, c'est-à-dire qu'il *ne modifie pas* la K_M car il ne déplace pas l'équilibre entre $E + S$ et ES. En revanche, l'inhibiteur *diminue* la V_{max} car il modifie la conformation du site catalytique et le rend inactif et ce, même en présence d'un excès de substrat. Une partie de l'enzyme reste en effet toujours sous la forme du complexe ESI (absence de compétition entre le

substrat et l'inhibiteur pour la liaison à l'enzyme). Un excès de substrat n'annule donc pas l'effet de l'inhibition non compétitive. La $V_{\max}$ étant divisée par un facteur $(1 + ([I]/K_I))$ en présence d'inhibiteur non compétitif, il est possible de déterminer K_I à partir des valeurs de $V_{\max}$ en l'absence d'inhibiteur et de $V_{\max}$ apparente en présence d'inhibiteur.

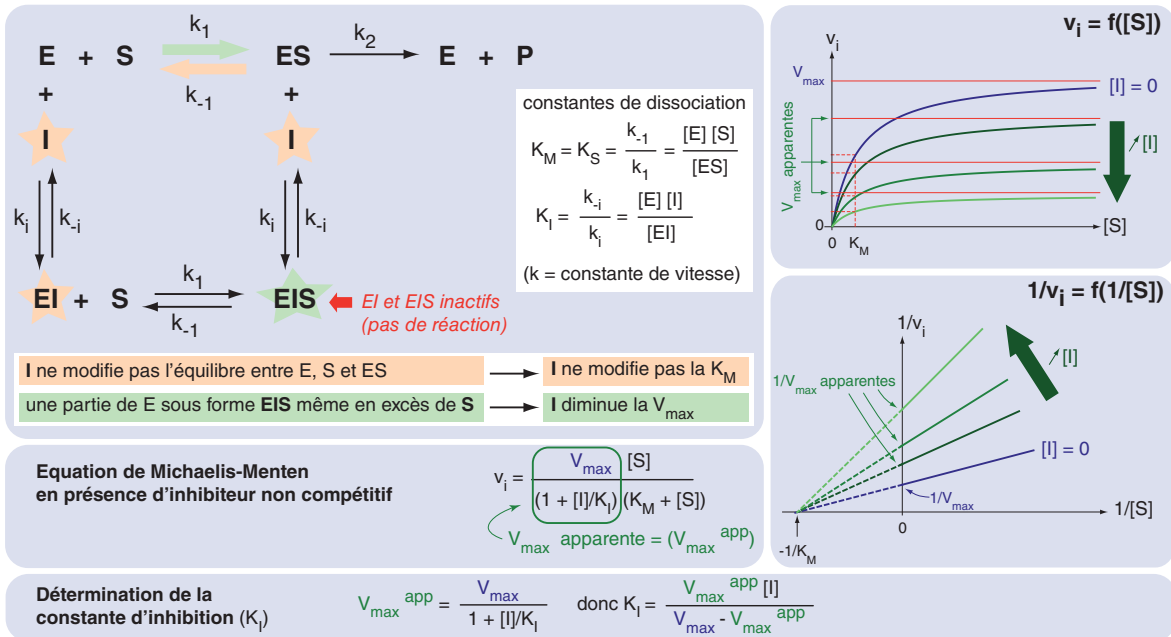


Figure 6.25 ▲ Inhibiteur non compétitif

3.2.3 Inhibiteurs incompétitifs

Un inhibiteur incompétitif (Figure 6.26) se fixe exclusivement au complexe ES, au niveau d'un site différent du site actif. Le site de liaison à l'inhibiteur adopte une conformation complémentaire à l'inhibiteur par changement de conformation induit par liaison du substrat à l'enzyme. Le complexe EI n'existe donc pas.

Du fait de cette liaison exclusive au complexe ES, un inhibiteur incompétitif favorise l'association du complexe ES et augmente donc l'affinité de l'enzyme pour son substrat, c'est-à-dire qu'il diminue la K_M . De plus, l'inhibiteur diminue $V_{\max}$ car il rend le site catalytique inactif et que, même en présence d'un excès de substrat, une partie de l'enzyme reste sous la forme du complexe ESI (absence de compétition entre le substrat et l'inhibiteur pour la liaison à l'enzyme). Un excès de substrat n'annule donc pas l'effet de l'inhibition incompétitive. La K_M et la $V_{\max}$ étant divisées par un facteur $(1 + ([I]/K_I))$ en présence d'inhibiteur incompétitif, il est possible de déterminer K_I à partir des valeurs de $V_{\max}$ en l'absence d'inhibiteur et de $V_{\max}$ apparente en présence d'inhibiteur mais aussi à partir des valeurs de K_M en l'absence d'inhibiteur et de K_M apparente en présence d'inhibiteur.

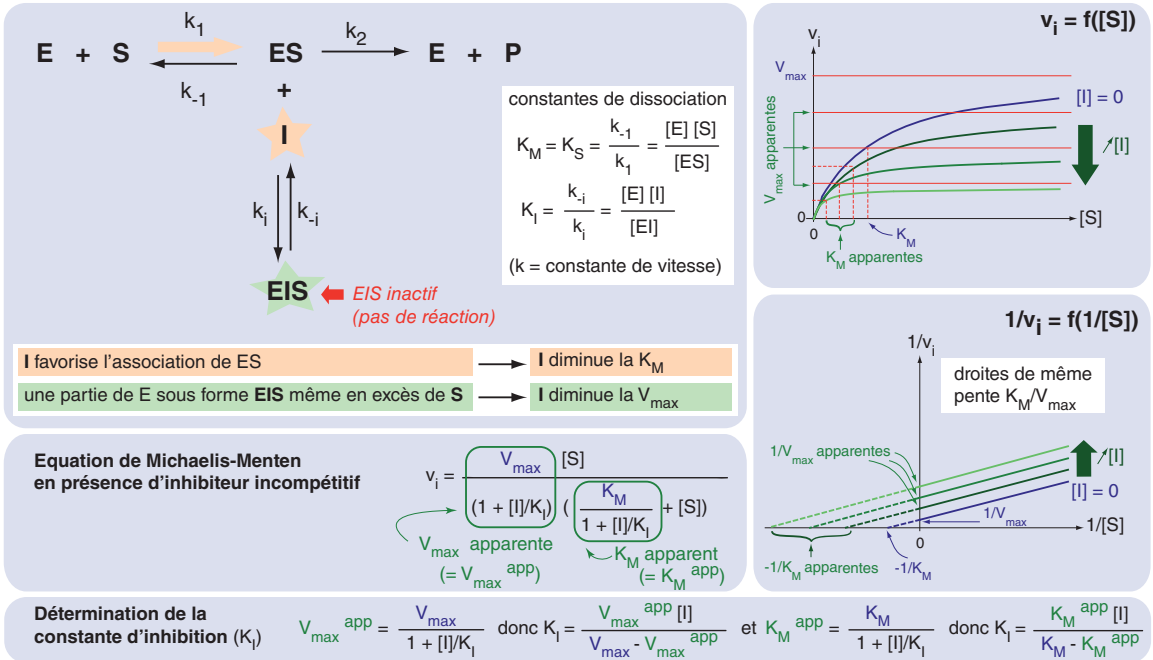


Figure 6.26 ▲ Inhibiteur incompétitif

3.3 La cinétique allostérique

Définition

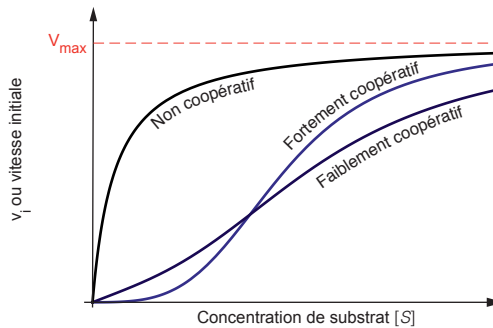
L'**allostérie** (du grec autre solide/site) est un mode de régulation (pas seulement enzymatique) qui se caractérise par l'influence d'un ligand sur la liaison d'un deuxième ligand sur une protéine. En enzymologie, les enzymes allostériques sont multimériques et le complexe présente au moins un axe de symétrie.

3.3.1 La coopérativité

Le terme de coopérativité permet de mieux comprendre la définition de l'allostérie. La Figure 6.27 illustre ce concept. Contrairement à une réaction enzymatique de type michaelien (non coopérative), les courbes $v_i = f([S])$ qui caractérisent les réactions allostériques (coopératives), montrent un changement progressif de comportement de l'enzyme au fur et à mesure que la concentration en effecteur (qui peut potentiellement être un substrat) augmente.

Figure 6.27

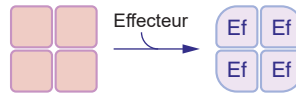
Comportements enzymatiques non coopératif et coopératif



Ainsi pour les faibles concentrations d'effecteur, une faible progression d'activité est observée en cas d'augmentation de celles-ci. Pour des concentrations plus fortes, un gain beaucoup plus important d'activité enzymatique est observé puis celle-ci se stabilise ($v_i = V_{\max}$) en raison de la saturation de l'enzyme. Cette incurvation de la courbe lui confère le nom de **sigmoïde** (forme de S). Au niveau moléculaire, il est postulé l'existence de deux conformations enzymatiques d'affinité différente pour l'effecteur (Figure 6.28) :

Figure 6.28

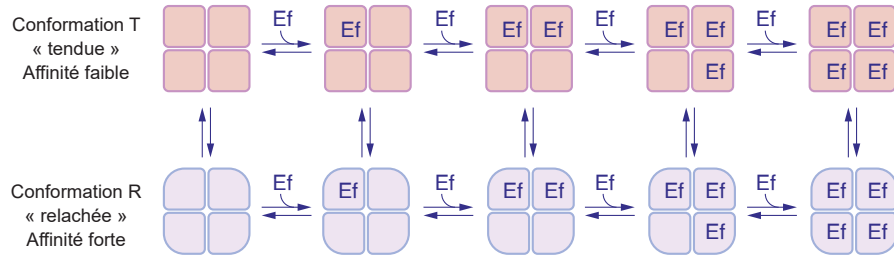
Un exemple de deux conformations enzymatiques d'affinité différente (faible en orange et forte en violet) vis-à-vis d'un effecteur qui influence la transition (Ef = Effecteur)



Le passage d'une conformation à l'autre a lui aussi été théorisé sous la forme de plusieurs modèles de transition comme le **modèle de transition concertée** de Monod-Wyman-Changeux (Figure 6.29).

Figure 6.29

Le modèle de transition concertée (Ef = Effecteur)

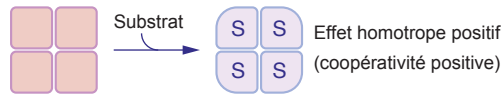


Dans ce modèle, la conformation de faible affinité est désignée par la lettre T (tendue) et celle de forte affinité, par la lettre R (relâchée). Pour une molécule tétramérique (à quatre sous-unités), le passage de T à R est concerté, ce qui signifie que toutes les sous-unités adoptent la même conformation. Plus la concentration en effecteur augmente, plus la forme R est représentée. Il est ainsi important de comprendre que, quel que soit le modèle, la forme dite de haute affinité est plus représentée quand la concentration en effecteur augmente car celui-ci favorise la transition entre conformation de faible et forte affinité (à l'origine du décrochage illustré plus haut, Figure 6.27 et du concept de coopérativité). De plus, il existe aussi des effecteurs négatifs (inhibiteurs) et positifs (activateurs) qui lient des sites différents du site actif, appelés **sites effecteurs** ou, **sites allostériques** et qui affectent les équilibres enzymatiques.

3.3.2 Un exemple de modèle coopératif : le système K

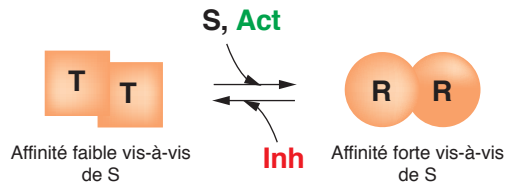
Dans ce modèle particulier, le substrat (S) est l'effecteur allostérique (qui induit la transition) ce qui renvoie à la notion de constante d'affinité du substrat vis-à-vis de l'enzyme (d'où le K). Le modèle définit donc deux formes d'enzymes, T et R, qui diffèrent uniquement par leur *affinité vis-à-vis de S*. R, de plus forte affinité, lie préférentiellement le S, ce qui provoque un déplacement de l'équilibre vers R (Figure 6.30). La proportion de R augmentant, la liaison de S à l'enzyme est facilitée (Figure 6.27). Cet effet favorable de S sur sa propre liaison est aussi appelé **effet homotrope positif** ou **coopérativité positive**.

Figure 6.30
Effet homotrope positif du substrat sur l'équilibre T – R (S = Substrat)



S n'est pas la seule molécule susceptible de déplacer l'équilibre T – R. En effet, les activateurs allostériques favorisent la forme R et les inhibiteurs favorisent la forme T (Figure 6.31). En effet, tout comme pour S, la forme R a plus d'affinité pour les activateurs que la forme T (qui a plus d'affinité pour les inhibiteurs).

Figure 6.31
Effet des effecteurs sur l'équilibre T – R (Système K)



De plus, en favorisant la forme R, les activateurs favorisent de surcroît la liaison de S à l'enzyme : cet effet est appelé **hétérotrope positif**. À l'inverse, les inhibiteurs ont un effet **hétérotrope négatif** car ils favorisent la forme T caractérisée par une faible affinité pour S.

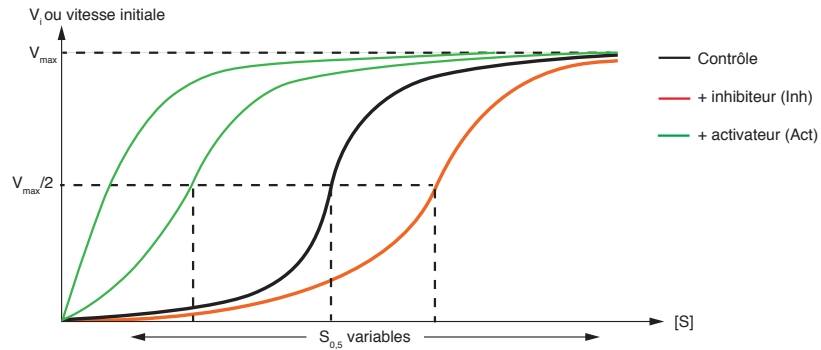
Définition

$S_{0,5}$ est la concentration en substrat qui donne à l'enzyme la moitié de sa vitesse maximale, c'est-à-dire pour laquelle $v_i = V_{\max}/2$.

Sur les représentations de v_i en fonction de $[S]$, ces effecteurs ne modifient pas la vitesse maximale de la réaction mais déplacent la courbe sur l'axe horizontal en modifiant sa forme (Figure 6.32). Les activateurs déplacent la courbe vers la gauche (diminuent $S_{0,5}$) et les inhibiteurs la déplacent vers la droite (augmentent $S_{0,5}$). Archibald Hill a défini un **coefficient de coopérativité** appelé n_H (coefficient de Hill) ; celui-ci prend une valeur comprise entre 1 et le nombre total de sous-unités. Si n_H est supérieur à 1, le comportement des enzymes est coopératif et les courbes sigmoïdes. En cas d'excès d'un activateur favorisant donc 100 % de formes R, aucune coopérativité n'est possible et $n_H = 1$ (comportement michaelien, absence de coopérativité, hyperbole équilatère).

Figure 6.32

Effet des effecteurs sur les courbes $v_i = f([S])$ des enzymes allostériques de système K



3.3.3 Les systèmes V

Ces systèmes sont aussi décrits avec deux conformations enzymatiques T et R ; toutefois, à la différence des systèmes K, les deux formes diffèrent par leur **vitesse de catalyse** (d'où le terme système V) et ont la même affinité pour S. La forme R est caractérisée par une vitesse de catalyse plus élevée que la forme T. Étant donné que les formes R et T ont la même affinité pour S, S lie de manière équivalente les deux formes et ne déplace donc pas l'équilibre entre T et R. Les représentations $v_i = f([S])$ pour les enzymes allostériques dans un système V sont, par conséquent, des hyperboles équilatères. Dans le système V, la transition allostérique est donc induite par des effecteurs autres que le substrat. Ceux-ci favorisent l'une des deux formes, T ou R (Figure 6.33), déplaçant ainsi la courbe hyperbolique $v_i = f([S])$ selon l'axe vertical (Figure 6.34), c'est-à-dire celui de la v_i . Dans un système V, la forme R a plus d'affinité pour les activateurs et la forme T plus d'affinité pour les inhibiteurs. Les activateurs favorisent donc la forme R et augmentent donc la $V_{\max}$. Les inhibiteurs favorisent la forme T et diminuent donc la $V_{\max}$.

Figure 6.33

Effet des effecteurs sur l'équilibre T – R (Système V)

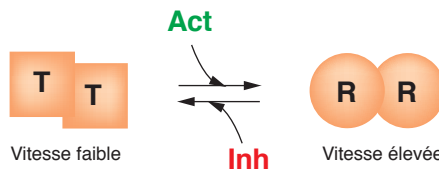
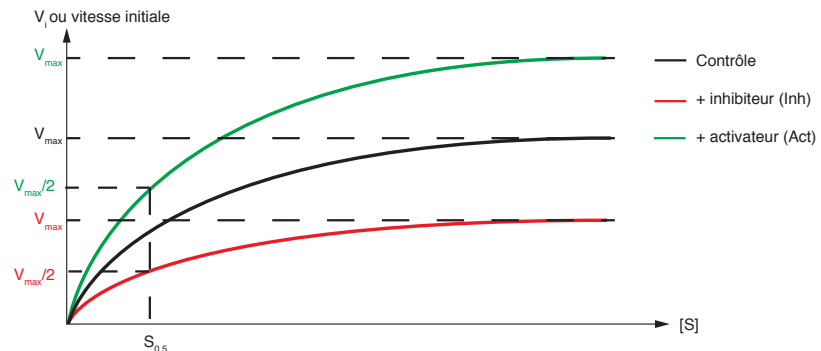


Figure 6.34

Effet des effecteurs sur les courbes $v_i = f([S])$ des enzymes allostériques de système V



Ce qu'il faut retenir

- Les enzymes abaissent l'enthalpie libre (énergie libre de Gibbs) de l'état de transition et accélèrent les réactions sans en modifier l'équilibre.
- Le site actif est le lieu de reconnaissance du (des) substrat(s) et de la catalyse.
- Certaines enzymes nécessitent la présence de cofacteurs (ions métalliques, coenzymes) pour exercer leur activité catalytique.
- La courbe $v_i = f([S])$ d'une enzyme michaelienne a une allure hyperbolique et permet de déterminer ses paramètres cinétiques K_M et V_{max} .
- Les inhibiteurs réversibles des enzymes michaeliennes sont caractérisés par leurs effets sur K_M et V_{max} .
- Les enzymes allostériques de système K fonctionnent selon un mode coopératif par rapport au substrat et aux effecteurs.
- Les enzymes allostériques de système V fonctionnent selon un mode non coopératif par rapport au substrat et coopératif par rapport aux effecteurs.
- Un activateur allostérique favorise la forme relâchée (R) de l'enzyme (plus affine ou plus active) alors qu'un inhibiteur allostérique favorise la forme tendue (T).

- Dans une cellule, une réaction est favorable si :**
 - ☐ a. $\Delta G' < 0$;
 - ☐ b. $\Delta G^{\circ'} < 0$;
 - ☐ c. $\Delta G^{\circ} < 0$.
- Classiquement, le site de liaison au substrat d'une enzyme :**
 - ☐ a. forme des liaisons covalentes avec le substrat ;
 - ☐ b. forme des liaisons faibles avec le substrat ;
 - ☐ c. est impliqué dans la transformation du substrat en produit.
- Un cofacteur d'enzyme :**
 - ☐ a. est toujours de nature organique ;
 - ☐ b. peut être un cosubstrat ou un groupement prosthétique ;
 - ☐ c. peut être de nature protéique.
- L'équation de Michaelis-Menten est :**
 - ☐ a. $v_i = V_{max} [S]/(K_M + [S])$;
 - ☐ b. $v_i = V_{max} + [S]/(K_M + [S])$;
 - ☐ c. $v_i = V_{max} + [S]/(K_M [S])$.
- Pour une enzyme allostérique de système V :**
 - ☐ a. la forme R est plus active que la forme T ;
 - ☐ b. la forme R est plus affine pour le substrat que la forme T ;
 - ☐ c. la forme R est plus abondante que la forme T.
- Un inhibiteur allostérique :**
 - ☐ a. favorise la forme R ;
 - ☐ b. favorise la forme T ;
 - ☐ c. favorise la fixation du substrat.

Réponses page 191

Exercices

Corrigés p. 191

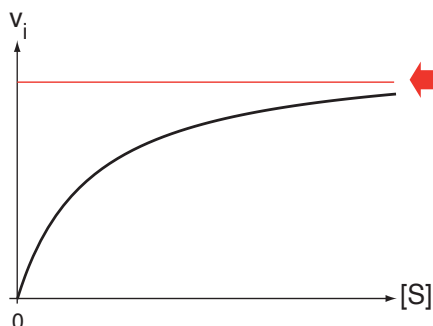
- 1** Le tableau suivant indique la valeur du $\Delta G^{\circ'}$ de l'hydrolyse de différentes molécules de l'organisme. Parmi ces composés, lesquels possèdent une liaison dite « riche en énergie » ?

Molécule	Réaction	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ·mol ⁻¹)
ATP	$\Rightarrow$ ADP + Pi	- 30,5
ADP	$\Rightarrow$ AMP + Pi	- 32,2
AMP	$\Rightarrow$ Adénosine + Pi	- 14
Fructose-6-P	$\Rightarrow$ Fructose + Pi	- 16
Acétyl-coA	$\Rightarrow$ Acétate + coenzyme A	-31,4

- 2** La réaction d'hydrolyse de la phosphocréatine (phosphocréatine + H₂O $\rightarrow$ créatine + phosphate) a un $\Delta G^{\circ'}$ de -43 kJ·mol⁻¹ et celle de l'ATP (ATP + H₂O $\rightarrow$ ADP + phosphate) a un $\Delta G^{\circ'}$ de -30,5 kJ·mol⁻¹.

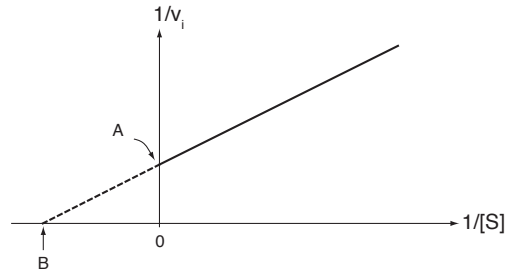
- Déterminez la valeur du $\Delta G^{\circ'}$ et K'eq de la réaction suivante à 37 °C :
Phosphocréatine + ADP $\rightarrow$ Créatine + ATP
- Calculez le $\Delta G^{\circ'}$ à 37 °C pour les concentrations physiologiques musculaires suivantes :
[phosphocréatine] = 28 mM, [créatine] = 15 mM, [ADP] = 80 μ M, [ATP] = 4,4 mM
- Quelle est l'espèce phosphorylée formée dans ces conditions ?
- La phosphocréatine est-elle une molécule « riche en énergie » ?

- 3** Une ou plusieurs affirmations concernant ce graphique concernant une enzyme michaelienne est(sont) juste(s), la(les)quelle(s) ?



- La flèche rouge désigne l'équilibre de la réaction
- La flèche rouge désigne la saturation de l'enzyme par son substrat
- La pente de la tangente à l'origine permet de déterminer la vitesse initiale
- L'équation de ce graphique est l'équation de Michaelis-Menten

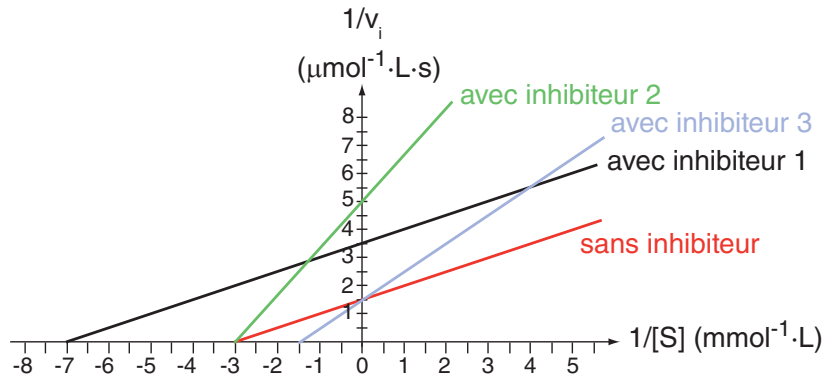
4 Une ou plusieurs affirmations concernant ce graphique concernant une enzyme michaelienne est(sont) juste(s), la(les)quelle(s) ?



- a. Le point A correspond à $V_{\max}$
- b. Le point B correspond à $-1/K_M$
- c. L'équation de cette droite est $1/v_i = K_M/V_{\max} \cdot 1/[S] + 1/V_{\max}$
- d. L'équation de cette droite est $1/v_i = V_{\max}/K_M \cdot 1/[S] + 1/V_{\max}$

5 La constante catalytique k_{cat} d'une enzyme michaelienne étant égale à $6\,000\text{ min}^{-1}$, quelle est la valeur de la $V_{\max}$ de la réaction catalysée par cette enzyme si sa concentration dans le milieu réactionnel est de $6 \times 10^{-9}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$?

6 Déterminez graphiquement les valeurs des K_M et $V_{\max}$ dans les quatre conditions expérimentales présentées sur la représentation en double inverse relative à une enzyme michaelienne. Déduisez-en la nature de chaque inhibiteur.



7 La v_i de la réaction catalysée par une enzyme michaelienne a été mesurée en l'absence et en présence de $1,2\text{ }\mu\text{M}$ ($= 1,2 \times 10^{-6}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) de molécule G pour des concentrations variables de son substrat. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

[S] (unité : mol·L ⁻¹)	v _i (unité : mol·L ⁻¹ ·s ⁻¹)	
	sans molécule G	avec molécule G
0,1 × 10 ⁻³	39 × 10 ⁻⁹	5 × 10 ⁻⁹
0,5 × 10 ⁻³	97 × 10 ⁻⁹	22 × 10 ⁻⁹
1 × 10 ⁻³	120 × 10 ⁻⁹	39 × 10 ⁻⁹
5 × 10 ⁻³	147 × 10 ⁻⁹	97 × 10 ⁻⁹
10 × 10 ⁻³	151 × 10 ⁻⁹	120 × 10 ⁻⁹

- Déterminez, en utilisant la représentation en double-inverse, les paramètres cinétiques (K_M et V_{max}) de l'enzyme en l'absence et en présence de la molécule G.
- Quel type d'inhibiteur est la molécule G ? Justifiez.
- Calculez la K_I .

- 8 Les enzymes ne sont pas les seules protéines pouvant être allostériques. Cherchez dans le livre une protéine qui fonctionne selon ces principes de coopérativité.**
- 9 Soit une enzyme allostérique (système K) fonctionnant à 37 °C dont le tracé $v_i = f([S])$ reproduit la courbe noire de la Figure 6.32. Après traitement de cette enzyme à 50 °C, la courbe prend une allure hyperbolique (comme la courbe verte la plus à gauche de la Figure 6.32 mais sans action d'un quelconque activateur). Comment expliquer cet effet ?**

Introduction au métabolisme

Pour bien démarrer

1. Dans une suite de réactions métaboliques (ou voie métabolique), quelles étapes sont régulées pour économiser de l'énergie ?
 - ☐ a. les premières ;
 - ☐ b. toutes les réactions ;
 - ☐ c. les dernières.
2. Quelles réactions sont catalysées par des kinases ?
 - ☐ a. les kinétochores ;
 - ☐ b. les kinésines ;
 - ☐ c. les phosphorylations.
3. La glycolyse est une voie :
 - ☐ a. catabolique ;
 - ☐ b. anabolique ;
 - ☐ c. parabolique.
4. La glycolyse est une voie qui métabolise :
 - ☐ a. la glycine ;
 - ☐ b. le glycose ;
 - ☐ c. le glucose.

Réponses page 193

Objectifs de ce chapitre

- Connaître la différence entre anabolisme et catabolisme.
- Comprendre les grands principes de régulation du métabolisme.
- Avoir une vue d'ensemble des différentes voies métaboliques.
- Connaître les principes de base de la glycolyse, voie métabolique ubiquitaire (omniprésente dans le monde vivant).

CHAPITRE

7



Représentation stylisée de mitochondries. Cet organe comporte deux membranes : une membrane externe et une membrane interne. Une des caractéristiques les plus marquées de la mitochondrie est la présence de crêtes, involutions de la membrane interne. Cette dernière contient les complexes protéiques de la chaîne respiratoire qui permettent la respiration, couplée à la formation d'ATP. En ce sens, les mitochondries sont considérées comme les « usines à ATP » de la cellule et jouent un rôle crucial dans le métabolisme cellulaire.

1 Voies métaboliques et régulation

Définitions

Le **métabolisme** est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent au sein d'un être vivant. On distingue le **catabolisme**, défini par des réactions de dégradation permettant par exemple de produire de l'ATP et l'**anabolisme** défini par des réactions de synthèse permettant aux cellules de maintenir leur intégrité (ex : membranes ou réserves énergétiques).

1.1 Régulation par les substrats et les produits

Les réactions enzymatiques métaboliques dépendent de deux facteurs :

- la **quantité d'enzymes** qui dépend du niveau d'expression des gènes correspondants (voir chapitre 6) ;
- l'**activité des enzymes** qui dépend de la présence d'effecteurs ou de modifications post-traductionnelles (voir chapitre 5).

Par ailleurs, les variations des **concentrations en substrat et en produit** affectent aussi le sens et la vitesse de ces réactions (Figure 7.1 et chapitre 6).

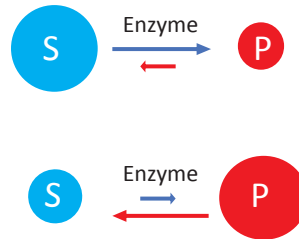


Figure 7.1

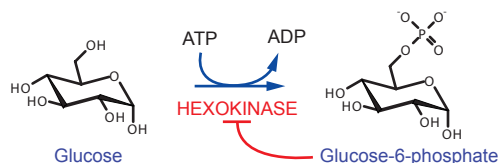
Effets des concentrations en S et en P sur le sens d'une réaction

Par exemple, la réaction catalysée par la phosphoglucose isomérase dépend des concentrations de glucose-6-phosphate et fructose-6-phosphate et participe ainsi soit à la glycolyse (voie de dégradation du glucose, Figure 7.7 et 7.8) soit à la néoglucogenèse (voie de synthèse *de novo* du glucose).

Plus généralement, un apport en **glucose** accélère les réactions enzymatiques utilisant le glucose. Dans la glycolyse, il existe deux enzymes hépatiques qui utilisent le glucose comme substrat : l'**hexokinase** et la **glucokinase**. L'hexokinase catalyse la réaction décrite en Figure 7.2, permettant l'obtention de glucose 6-phosphate, ou G6P (par l'utilisation d'ATP).

Figure 7.2

La réaction enzymatique catalysée par l'hexokinase

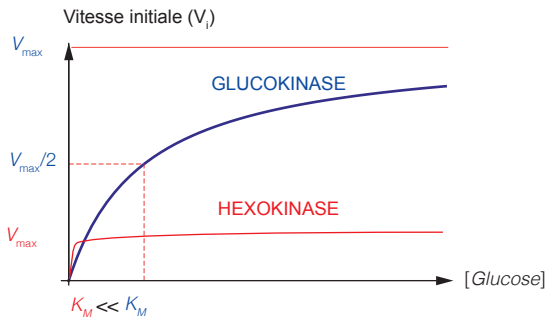


Le G6P produit est ensuite utilisé dans la glycolyse ou la voie des pentoses-phosphate. Il existe un mécanisme de rétrocontrôle en cas de production trop importante de ce produit ; ainsi, l'hexokinase est inhibée par le G6P (Figure 7.2). Un apport massif de glucose (après un repas) conduit donc rapidement à un blocage de l'hexokinase

(plateau en Figure 7.3) pour éviter une surproduction inutile d'énergie dans les organes périphériques.

Figure 7.3

Comparaison des profils d'activité de l'hexokinase et de la glucokinase



Or, il existe une autre enzyme hépatique catalysant la même réaction mais qui ne présente pas de rétrocontrôle négatif par le G6P : la glucokinase. Celle-ci, peu active aux faibles concentrations de glucose ($K_M = 6 \text{ mM}$, *H. sapiens*), prend le relais de l'hexokinase ($K_M = 0,032 \text{ mM}$, *H. sapiens*) et permet la synthèse de G6P sans restriction, au niveau du foie. Le G6P est ensuite converti en glycogène, le polymère de stockage du glucose (voir chapitre 3). Ce relais permet d'assurer le maintien de la glycémie par le foie malgré un apport massif de glucose par un repas.

FOCUS



Un couple essentiel au maintien de la glycémie

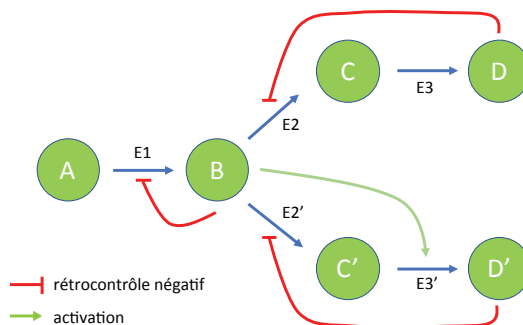
La glycémie est un paramètre finement régulé. En cas d'hypoglycémie, des pertes d'équilibre puis un coma peuvent survenir tandis qu'en cas d'hyperglycémie, un diabète de type 2 peut se déclarer si celle-ci perdure dans le temps. En cas d'apport important de glucose après un repas, un « couple » essentiel est impliqué dans le maintien de cette glycémie par le foie : GLUT2 et glucokinase. GLUT2 est un transporteur membranaire de glucose dont les caractéristiques sont proches de la glucokinase (faible affinité) qui assure un influx important de ce sucre dans l'hépatocyte, principale cellule du foie, et son stockage en glycogène.

1.2 Les chaînes métaboliques

Une voie métabolique se compose généralement d'une série de réactions linéaire ou ramifiée (Figure 7.4).

Figure 7.4

Principe d'une chaîne métabolique et de sa régulation par rétrocontrôle négatif et activation en aval par les intermédiaires de la chaîne



À partir d'un substrat A, plusieurs enzymes (E) conduisent à la production de différents produits (D et D'). Il est fréquent que des produits terminaux (ex : D sur E2) ou intermédiaires (ex : B sur E1) exercent des rétrocontrôles négatifs sur les enzymes en amont. De plus, certains intermédiaires (ex : B sur E3') peuvent activer les enzymes en aval.

Un exemple classique de rétrocontrôle négatif par le produit final de la voie métabolique est la glycolyse qui produit de l'ATP. Celui-ci inhibe ainsi l'une des premières enzymes de la voie métabolique, la phosphofructokinase-1 ce qui modère la production d'ATP (Figure 7.5).

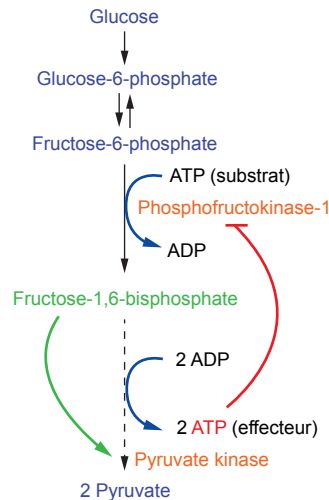


Figure 7.5

La glycolyse et le rétrocontrôle négatif de l'ATP sur la phosphofructokinase-1 et l'activation de la pyruvate kinase par le fructose-1, 6-bisphosphate

2 Anabolisme et catabolisme

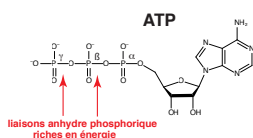
L'anabolisme qui caractérise les réactions de synthèse, implique une consommation d'énergie (ex : ATP) pour former les liaisons chimiques et une réduction des carbones des molécules, généralement par l'utilisation de NADPH, H⁺. Par opposition, le catabolisme correspond à la dégradation des molécules ; il implique des réactions d'oxydation utilisant les coenzymes oxydés (NAD⁺, FAD) et produit de l'énergie (ex : ATP).

2.1 Les voies anaboliques

Il s'agit des voies de synthèse, consommatrices d'énergie. Par exemple, la traduction (synthèse des protéines) consomme plus de 50 % de l'ATP cellulaire.

2.1.1 L'anabolisme glucidique

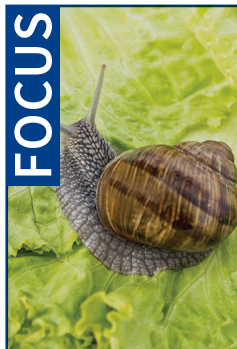
- La **néoglucogenèse** : elle permet la production de glucose à partir de différents précurseurs (certains acides aminés, lactate, glycérol). Elle est spécifiquement hépatique et rénale, et permet le maintien de la glycémie en cas de jeûne. Elle



■ **L'ATP est la principale monnaie d'échange énergétique dans la cellule** : les liaisons anhydres phosphoriques de l'ATP sont riches en énergie ($\Delta G^{\circ} < -25 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). L'énergie libérée par l'hydrolyse de ces liaisons est utilisable par d'autres réactions par couplage

a pour autre particularité de se dérouler par étapes dans la mitochondrie, le cytoplasme et le réticulum endoplasmique.

- **La voie des pentoses-phosphates** : c'est une voie ubiquitaire cytoplasmique permettant, à partir de molécules de glucose, d'aboutir à 1) de nombreux oses différents comme le ribose-5-phosphate à l'origine des nucléotides (donc des acides nucléiques) et de plusieurs coenzymes et 2) du NADPH, H^+ utilisé lors de la synthèse des acides gras en particulier.
- **La synthèse de polymères** (glycogène, amidon, cellulose...) : ces processus permettent de mettre en réserve le glucose excédentaire ou de produire des polymères de structure (voir chapitre 3).



La salade, un aliment plein d'énergie... pour l'escargot ?

La cellulose est un polymère de glucose (liaisons de type β). Cette différence avec l'amidon ou le glycogène (liaisons α) lui confère des propriétés structurales (constituant de la paroi végétale) mais elle influence aussi la digestion chez l'être humain car celui-ci exprime une amylase de type α (dans la salive ou l'intestin grêle) permettant uniquement la digestion de polymères constitués de liaisons α . L'être humain ne possède pas d'amylase de type β et ne digère donc pas la cellulose des légumes verts qui constitue alors une fibre alimentaire consommée par les bactéries intestinales. À l'inverse, les gastéropodes comme l'escargot, expriment une amylase de type β qui leur permet de digérer la cellulose des végétaux qui est donc une source d'énergie pour eux.

2.1.2 L'anabolisme lipidique

- **La synthèse des acides gras** : ils sont synthétisés *via* le métabolisme mitochondrial (voir chapitre 4) et l'acide gras synthase cytoplasmique qui synthétise le palmitate, un acide gras saturé à 16 carbones. Celui-ci peut être allongé et/ou désaturé dans le réticulum endoplasmique fournissant une diversité d'acides gras. Cette synthèse se déroule principalement dans le foie et utilise le NADPH, H^+ produit notamment par la voie des pentoses-phosphates ainsi que de l'acétyl-coA.
- **La synthèse des triglycérides et phospholipides** : les triglycérides sont principalement produits dans le foie et dans le tissu adipeux, qui est un organe de réserve des lipides. Les phospholipides sont synthétisés dans toutes les cellules, notamment en tant que constituants des membranes.

2.1.3 L'anabolisme protéique

- **La synthèse des acides aminés** : ubiquitaire, elle ne concerne qu'une partie des acides aminés protéinogènes (11 sur 20). Les neuf autres acides aminés (dits essentiels) sont apportés par l'alimentation : les acides aminés peuvent être synthétisés par des processus de transfert de la fonction amine sur des acides alpha-cétoniques, appelés « transaminations » catalysés par des transaminases.
- **La traduction** : c'est une voie métabolique ubiquitaire de synthèse des protéines (voir chapitre 5).

2.2 Les voies cataboliques

2.2.1 Le catabolisme glucidique

- La **glycolyse** : cette voie ubiquitaire permet de synthétiser, à partir d'une molécule de glucose, deux molécules d'ATP et deux de pyruvate ; le pyruvate peut être utilisé pour produire 1) du lactate par fermentation ce qui permet à la glycolyse de se poursuivre (par le jeu d'un mécanisme complexe) ; 2) de l'ATP en grande quantité dans la mitochondrie *via* une enzyme appelée pyruvate déshydrogénase, le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire (qui consomme du dioxygène ou O₂). Ce processus d'oxydation complet produit entre 30 et 32 ATP.
- La **glycogénolyse** et l'**amylolyse** : glycogène et amidon peuvent être dégradés dans les tissus de réserve en cas de jeûne (dans le règne animal) ou pour l'émergence des jeunes pousses (dans le règne végétal).

2.2.2 Le catabolisme lipidique

- La **lipolyse** : cette voie de dégradation aboutit, à partir des triglycérides, à la production de glycérol et d'acides gras libres qui peuvent être utilisés respectivement dans la néoglucogenèse et la β -oxydation.
- La **β -oxydation des acides gras** : cette voie nécessite une étape de transport dans la mitochondrie des acides gras activés en acyl-coA. Ce processus est régulé par un métabolite de la synthèse des acides gras (les deux processus s'antagonisant légitimement). L'acyl-coA est raboté en de multiples acétyl-coA qui sont ensuite oxydés par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire produisant de grandes quantités d'ATP.

2.2.3 Le catabolisme protéique

- La **dégradation protéique** : elle est catalysée par des protéases ou par le complexe du protéasome capable de reconnaître des protéines endommagées ou obsolètes. Ces dernières sont au préalable modifiées par polyubiquitination, le protéasome reconnaissant les polyubiquitines (voir chapitre 5). Cette dégradation recycle donc les acides aminés.
- Le **catabolisme des acides aminés** : l'azote excédentaire libéré par ce catabolisme, notamment sous forme d'ammoniaque (toxique), est éliminé dans les urines sous forme d'urée. L'urée est préalablement produite dans le foie *via* un cycle en partie mitochondrial (cycle de l'urée).

Un résumé d'une partie des voies métaboliques décrites ci-dessus est présenté dans la Figure 7.6.

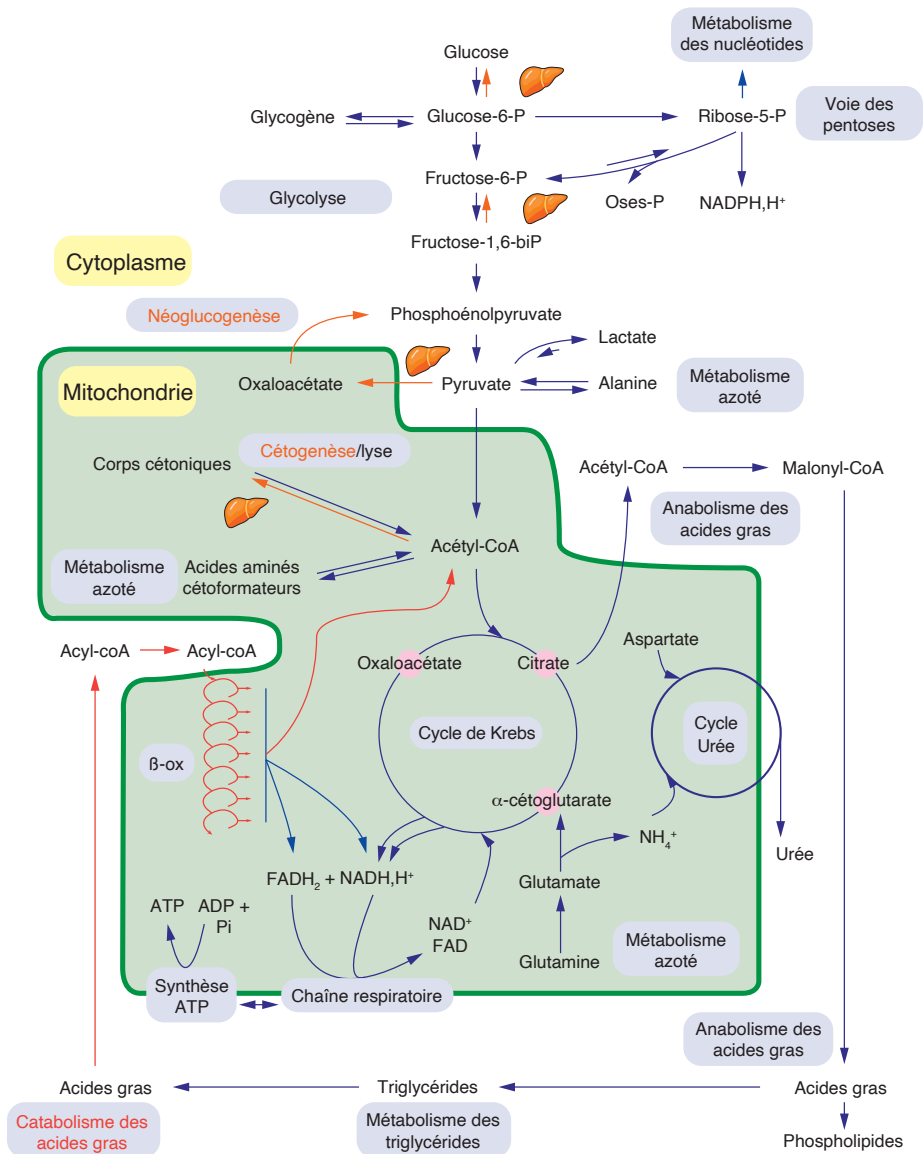


Figure 7.6

Une vision globale du métabolisme. Les réactions caractérisées par des flèches rouges ou bleues ne se déroulent pas en même temps. Certaines ne se déroulent que dans le foie (icône)

3 L'exemple de la glycolyse

Comme décrit plus haut, la glycolyse est une voie métabolique ubiquitaire cytoplasmique. Elle présente plusieurs caractéristiques intéressantes :

- La glycolyse conduit à la production de deux ATP par glucose mais nécessite la consommation de deux ATP au cours des premières étapes de la réaction constituant la **phase de préparation** (Figure 7.7). Ainsi le glucose est converti en glucose-6-phosphate (G6P) par l'hexokinase (HK). Après isomérisation en

fructose-6-phosphate, celui-ci est phosphorylé en fructose-1,6-bisphosphate par la phosphofructokinase-1 (PFK-1). Ce dernier produit est alors clivé en deux molécules (glycéraldéhyde-3-phosphate et dihydroxyacétone-phosphate).

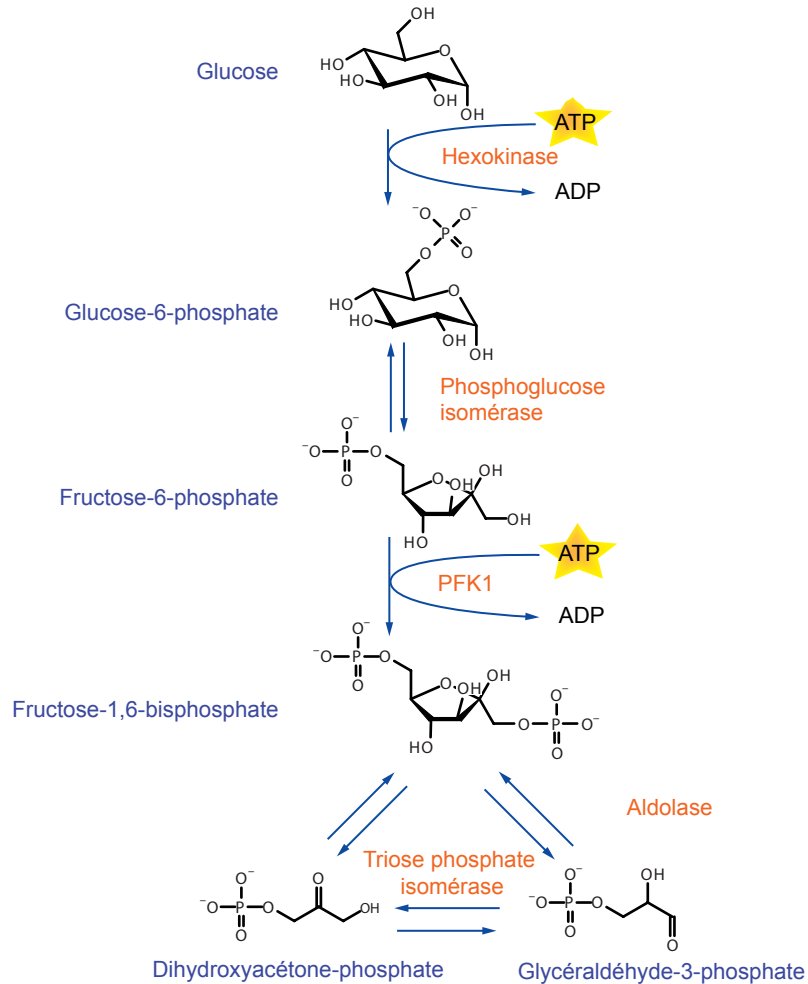


Figure 7.7
La phase de
préparation de la
glycolyse

- La deuxième phase, dite phase de restitution, permet la production de quatre ATP par glucose. Cette phase conduit à la production d'un pyruvate par glycéraldéhyde-3-phosphate, donc de deux molécules de pyruvate par glucose (Figure 7.8). Le bilan final de la glycolyse est ainsi de $4 - 2 = 2$ ATP produits par molécule de glucose métabolisée par la glycolyse.
- Plusieurs étapes jouent un rôle clé pour déroulement de la glycolyse. Trois sont irréversibles (catalysées par la HK, la PFK1 et la pyruvate kinase ou PK, Figures 7.7 et 7.8). La PK, dernière enzyme de la voie est activée par un intermédiaire en amont dans la glycolyse, le fructose-1,6-bisphosphate et inhibée, comme la PFK1, par l'ATP. Elle est aussi, dans certains tissus, ciblée par une phosphorylation inhibitrice favorisée par le glucagon (hormone du jeûne), permettant une épargne de glucose.

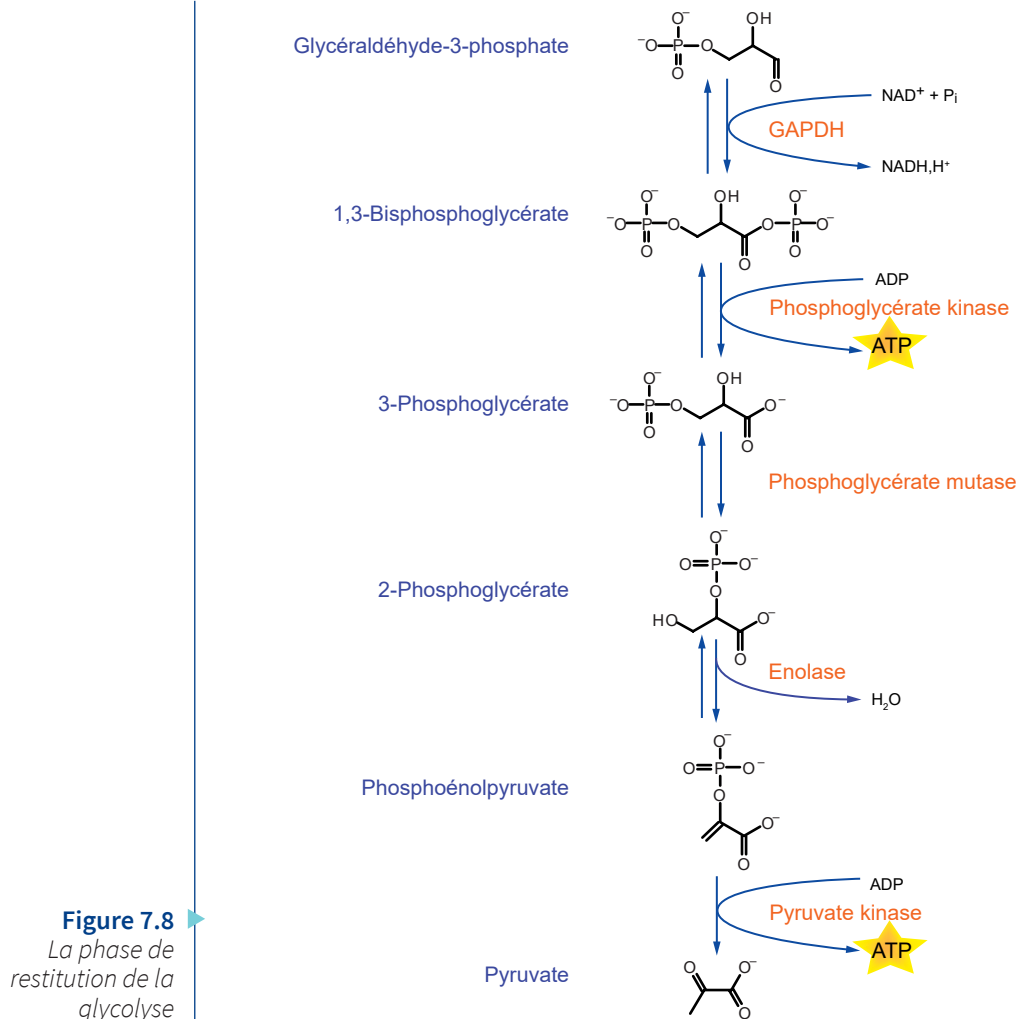
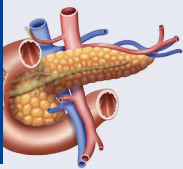


Figure 7.8
La phase de
restitution de la
glycolyse

FOCUS



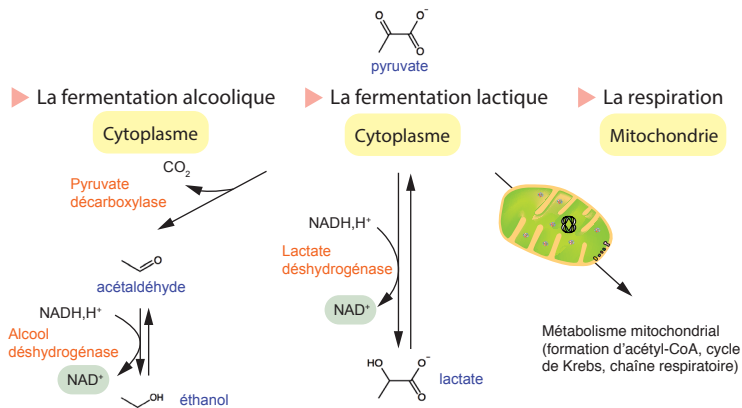
Opposition de style entre insuline et glucagon

L'insuline et le glucagon sont deux hormones sécrétées par le pancréas. Leur rôle est opposé dans le maintien de la glycémie. Ainsi, l'insuline est sécrétée pendant un repas et permet d'assurer l'entrée des nutriments dans les cellules réceptrices (ex : le glucose dans le foie et les acides gras dans les adipocytes). Elle régule aussi la synthèse du glycogène notamment dans le foie et dans le muscle. À l'inverse, le glucagon est sécrété en période de jeûne et active des signaux opposés à ceux de l'insuline. Il mobilise le glycogène hépatique et la néoglucogenèse.

- Une quatrième étape clé est une oxydo-réduction catalysée par la GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate déshydrogénase) (Figure 7.8). Bien que réversible, cette étape est essentielle car elle utilise du NAD^+ . Une ré-oxydation du NADH, H^+

en NAD^+ est donc nécessaire pour permettre le fonctionnement de l'enzyme et plus généralement de la glycolyse (Figure 7.9). Dans des conditions anaérobies, c'est le mécanisme de fermentation, alcoolique ou lactique, qui permet cette réoxydation. Chez les levures, le pyruvate est ainsi décarboxylé en acétaldéhyde, lui-même réduit en éthanol. Cette fermentation alcoolique est à la base de la production de nombreux alcools. Chez les vertébrés, la fermentation lactique, réduit le pyruvate en lactate. Dans des conditions aérobies, la ré-oxydation a lieu dans la chaîne respiratoire. Dans ce dernier cas, il existe un système de transport du NADH, H^+ vers la mitochondrie qui aboutit, à terme, à sa réoxydation (les navettes malate-aspartate et glycérol-phosphate).

Figure 7.9
Le carrefour du pyruvate



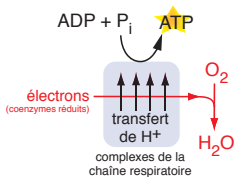
FOCUS



Les fermentations : sources de vie et de nourriture

Nombre de nos aliments sont le résultat de processus fermentaires (pains, fromages, alcools, légumes fermentés). La fermentation assure le maintien de l'activité glycolytique, permettant la production d'ATP, clé d'un bon fonctionnement cellulaire. Dans la fabrication des alcools, les levures (ajoutées ou naturellement présentes) utilisent les sucres du mout (raisins écrasés ou malt chauffé libérant l'amidon) pour réaliser une glycolyse. Dans des conditions de faible teneur en O_2 , elles doivent donc régénérer le NAD^+ , coenzyme de la GAPDH. Ceci est réalisé par l'action de deux enzymes (pyruvate décarboxylase, alcool déshydrogénase) conduisant à la production de CO_2 (bulles de la bière) et d'éthanol. La fermentation chez *Homo sapiens* ne conduit heureusement pas à la production d'éthanol mais de lactate !

4 La phosphorylation oxydative



Définition

La **phosphorylation oxydative** (Figure 7.10) correspond à l'ensemble des réactions mitochondriales qui conduisent à la production d'ATP (**phosphorylation** de l'ADP) grâce à l'énergie fournie par les réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire (**oxydation** des coenzymes réduits, NADH, H^+ et FADH_2 par l'oxygène moléculaire). Ces deux étapes sont **couplées** par, respectivement, l'utilisation et la formation d'un gradient de protons.

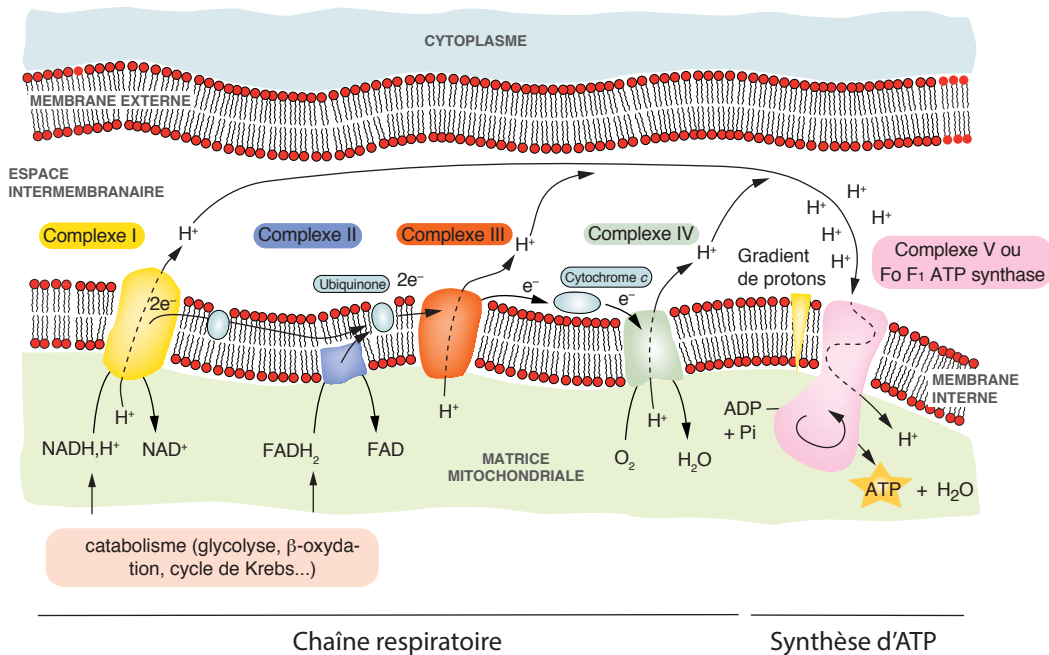


Figure 7.10 ▲ La phosphorylation oxydative

4.1 La chaîne respiratoire

La chaîne respiratoire (Figure 7.10) constitue une suite de réactions d'oxydoréduction catalysée par quatre complexes volumineux (complexes de Green) situés au niveau des crêtes de la membrane interne de la mitochondrie chez les eucaryotes ou dans la membrane plasmique chez les procaryotes :

- **complexe I** : NADH-coenzyme Q réductase (ou NADH déshydrogénase) ;
- **complexe II** : succinate-coenzyme Q réductase (= succinate déshydrogénase du cycle de Krebs) ;
- **complexe III** : coenzyme Q-cytochrome c réductase ;
- **complexe IV** : cytochrome c oxydase.

D'autres complexes équivalents au complexe II permettent également l'entrée dans la chaîne respiratoire comme la glycérol-phosphate déshydrogénase (navette glycérol-phosphate) ou l'acyl-coA déshydrogénase (β -oxydation).

La chaîne respiratoire assure en même temps le transfert d'électrons entre les complexes et de protons à travers la membrane. Les électrons circulent de donneurs en accepteurs successifs à partir des coenzymes réduits ($NADH, H^+$ et $FADH_2$) jusqu'à l'oxygène moléculaire (O_2), accepteur final des électrons de la chaîne respiratoire (Figure 7.11). À l'intérieur même des complexes, les électrons sont transférés transitoirement sur différents cofacteurs : des flavines, des centres fer-souffre, des cytochromes ou des ions métalliques. Cette fragmentation des étapes permet une libération progressive de l'énergie et limite les pertes sous forme de chaleur.

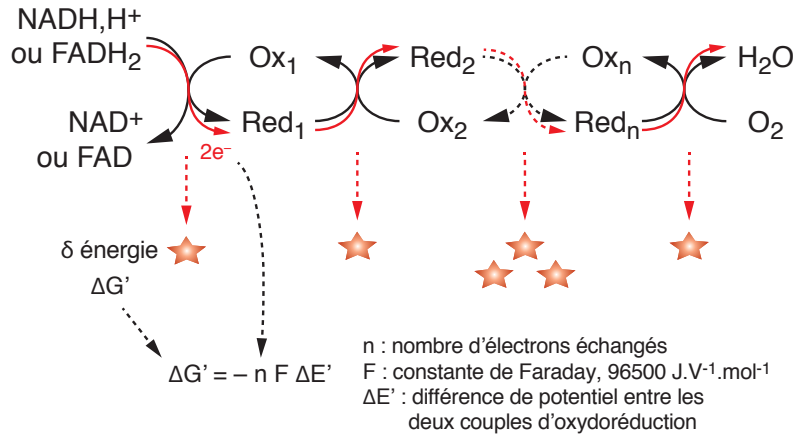


Figure 7.11
Transfert des électrons et libération d'énergie dans la chaîne respiratoire

Les complexes I et II transmettent les électrons à l'ubiquinone (ou coenzyme Q oxydé, CoQ) à partir de NADH,H^+ et de FADH_2 respectivement. Chaque ubiquinol (ou coenzyme Q réduit, CoQH_2) ainsi formé se déplace dans la membrane grâce à sa chaîne latérale lipophile (voir chapitre 6) jusqu'au complexe III où il est ré-oxidé en ubiquinone. Ce complexe permet ensuite la réduction de deux cytochromes c (chaque cytochrome c accepte un seul électron à la fois). Cette protéine hydrophile de l'espace intermembranaire est ré-oxydée par l'oxygène moléculaire (O_2) au niveau du complexe IV, ce qui conduit à la production de H_2O .

Parallèlement, en fonction de l'énergie libérée par chaque étape de l'oxydation (Figure 7.12), les complexes peuvent transporter des protons à travers la membrane

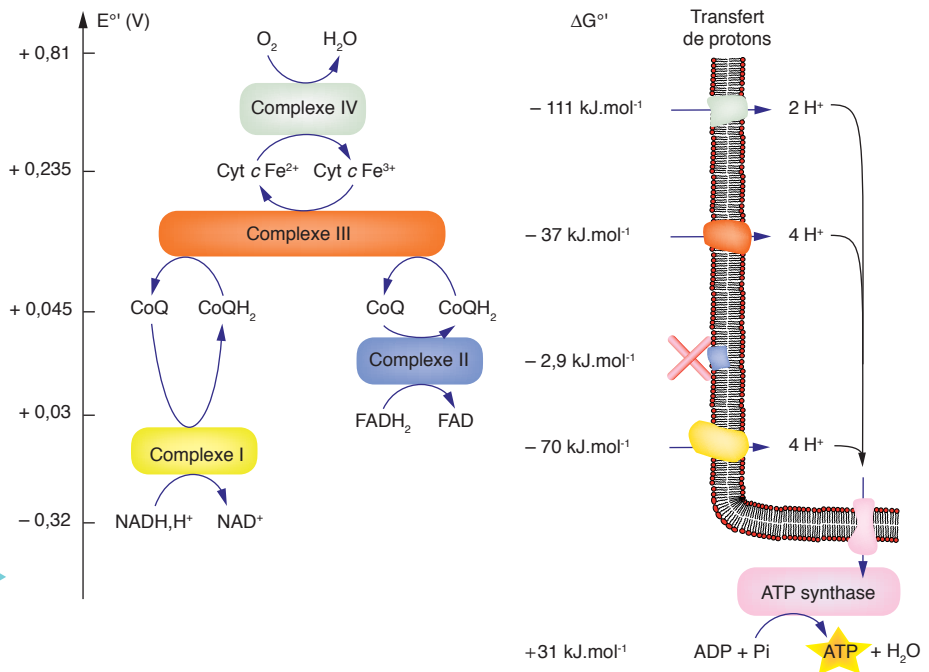


Figure 7.12
Transfert énergétique pour la production d'ATP

(de la matrice vers l'espace intermembranaire chez les eucaryotes) créant ainsi une différence de concentration en H^+ de part et d'autre de la membrane. Ce gradient de concentration est une source d'énergie potentielle, équivalente à une force protomotrice (environ 230 mV), qui sert à la cellule pour la synthèse d'ATP (voir § 4.2). Les complexes I, III et IV transmembranaires catalysent une réaction suffisamment énergétique pour transporter des protons, respectivement, quatre, quatre et deux. Ainsi le $NADH, H^+$ permet le transport de dix protons alors que le $FADH_2$ seulement six. L'oxydation du $NADH, H^+$ conduira à la synthèse de 2,5 ATP alors que celle du $FADH_2$ ne permettra la synthèse que de 1,5 ATP.

4.2 La synthèse d'ATP

Le gradient de protons créé par la chaîne respiratoire est utilisé par l'ATP synthase (ou complexe V), pour produire l'ATP par phosphorylation d'une molécule d'ADP (Figure 7.13). Cette enzyme est constituée de deux sous-unités, F_0 et F_1 . F_0 permet l'ancrage dans la membrane. F_1 est au contact de la matrice mitochondriale. Les protons entrent dans la partie F_0 ce qui la fait tourner à l'intérieur de la partie F_1 qui est statique (système rotor/stator) et entraîne des changements de conformation des sous-unités β de F_1 . L'énergie osmotique est convertie en énergie mécanique puis en énergie chimique pour permettre la réaction $ADP + P_i \rightarrow ATP + H_2O$ dont le $\Delta G'$ est très élevé ($+52 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$).

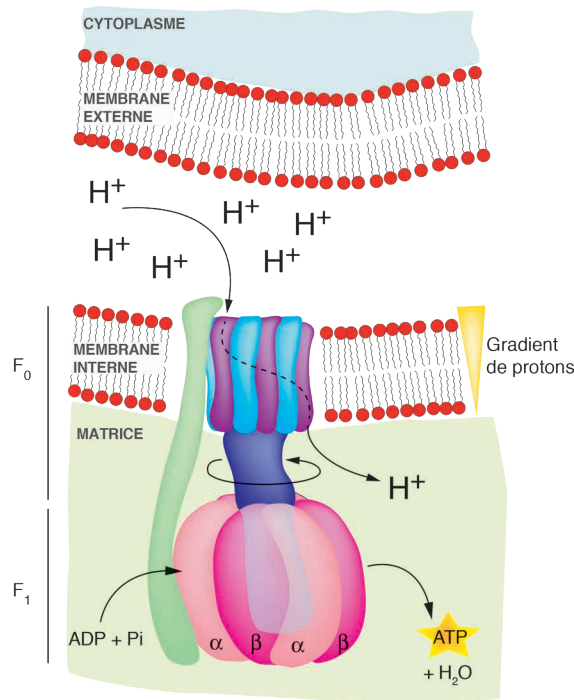


Figure 7.13

La synthèse d'ATP par l'ATP synthase au niveau de la membrane mitochondriale interne

Pour que cette réaction ait lieu, il est nécessaire que les deux substrats soient importés dans la mitochondrie (Figure 7.14). Le passage de la membrane externe se fait *via* les porines qui laissent diffuser les molécules hydrophiles de moins de 5 kDa.

En revanche, le passage de la membrane interne est un transport facilité par des protéines spécifiques. Le phosphate inorganique (P_i) est transporté par un canal symport qui utilise le gradient de protons et fait ainsi entrer un H^+ pour un P_i (perméase). L'ADP entre dans la matrice mitochondriale par un antiport qui fait simultanément sortir une molécule d'ATP de la matrice mitochondriale (ATP-ADP translocase). Le dysfonctionnement de ces transporteurs conduit à une diminution de la synthèse d'ATP mais aussi, par couplage, de l'activité de l'ensemble de la chaîne respiratoire et donc du métabolisme énergétique de la cellule en général.

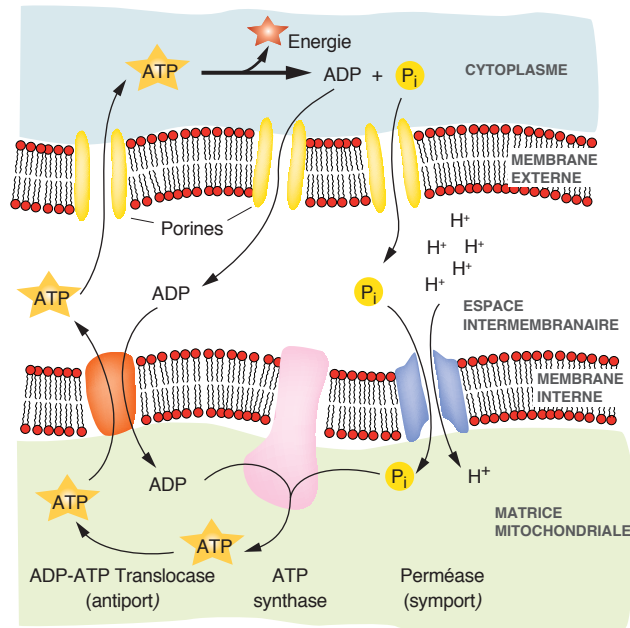


Figure 7.14
Le cycle de l'ATP
au niveau des
membranes
mitochondriales



L'énergie verte

Les plantes possèdent également une ATP synthase pour produire l'ATP. Présente dans la membrane des thylakoïdes des chloroplastes, elle utilise aussi un gradient de protons, mais celui-ci est créé grâce à l'énergie lumineuse et non la respiration, comme cela est le cas dans les mitochondries. La synthèse d'ATP dans les chloroplastes fait partie de la photosynthèse, processus bioénergétique qui permet la synthèse de matière organique en utilisant les photons, particules énergétiques de la lumière. Les photons sont captés dans la journée par la chlorophylle, pigment photosynthétique qui donne leur couleur verte aux feuilles des plantes. La chlorophylle ainsi excitée par la lumière permet à la plante de décomposer l'eau suivant la réaction $2H_2O \rightarrow O_2 + 4H^+ + 4e^-$ et de dégager ainsi de l'oxygène dans l'air, en plus des protons qui sont, eux, utilisés pour la synthèse d'ATP.

Ce qu'il faut retenir

- Le métabolisme est la somme du catabolisme et de l'anabolisme.
- Le catabolisme se caractérise par des réactions de dégradation produisant de l'énergie sous forme d'ATP.
- L'anabolisme se caractérise par des réactions de synthèse utilisant de l'énergie (ATP).
- La régulation des voies métaboliques concerne quelques réactions clés, et la plupart du temps il s'agit des premières réactions.
- Les produits de ces réactions ou les produits terminaux de la voie métabolique sont souvent des effecteurs agissant selon un processus de rétrocontrôle.
- La glycolyse, voie ubiquitaire catabolique, permet l'utilisation du glucose par la cellule à des fins de production d'ATP.

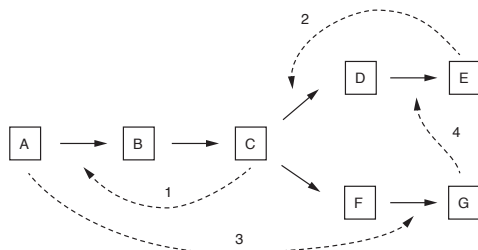
- L'activité de la pyruvate kinase est régulée (directement ou indirectement) par :**
 - ☐ a. le F1,6BP (fructose-1,6-bisphosphate) ;
 - ☐ b. le glucose ;
 - ☐ c. la quantité d'insuline ;
 - ☐ d. le Pi (phosphate inorganique).
- Quelle(s) enzyme(s) catalyse(nt) une réaction irréversible de la glycolyse ?**
 - ☐ a. PFK1 (Phosphofructokinase 1) ;
 - ☐ b. GAPDH (Glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase) ;
 - ☐ c. G6Pase (Glucose-6-phosphatase) ;
 - ☐ d. PK (Pyruvate kinase).
- Les complexes de la chaîne respiratoire se situent :**
 - ☐ a. dans la membrane externe de la mitochondrie ;
 - ☐ b. dans l'espace intermembranaire ;
 - ☐ c. dans la membrane interne de la mitochondrie ;
 - ☐ d. dans la matrice mitochondriale.
- Combien d'ATP sont-ils produits à partir d'un FADH_2 par la chaîne respiratoire ?**
 - ☐ a. 1,5
 - ☐ b. 2,5
 - ☐ c. 3,5
 - ☐ d. 4,5
- Le couplage entre la chaîne respiratoire et la synthèse d'ATP se fait grâce à :**
 - ☐ a. l'ubiquinone ;
 - ☐ b. le cytochrome *c* ;
 - ☐ c. le gradient de protons.

Réponses page 193

Exercices

Corrigés p. 193

- 1** Dans la chaîne de réactions suivante quel est l'effet probable (indiqué par la flèche en pointillé) de la molécule sur l'enzyme ?



- 2** Dans la glycolyse (voir Figures 7.7 et 7.8) :
- a.** Quel est le nombre de réactions réversibles et irréversibles ?

- b.** Quelles sont celles qui sont régulées ? Pourquoi ?

- 3** Dans la glycolyse :

- a.** À quelle phase de la glycolyse appartient la phosphofructokinase 1 ?
- b.** Quel est le produit de la réaction ?
- c.** Ce produit est connu pour activer la pyruvate kinase (voir Figure 7.8). À quel type de régulation évoqué en Figure 7.4, cela vous fait-il penser ?
- d.** La pyruvate kinase quant à elle produit de l'ATP qui inhibe la phosphofructokinase 1. À quel type de régulation évoqué en Figure 7.4 cela vous fait-il penser ?

- 4** On s'intéresse à la réoxydation du NADH, H^+ par l'oxygène moléculaire (O_2) au niveau de la chaîne respiratoire.

Données pour l'exercice :

$$R = 8,31 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} ; F = 96\,500 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Les potentiels redox standard E° des couples redox de la chaîne respiratoire utilisés sont :

$$\text{NAD}^+/\text{NADH}, \text{H}^+ = -0,32 \text{ V}$$

$$\text{O}_2/\text{H}_2\text{O} = +0,81 \text{ V}$$

- a.** Par l'intermédiaire de quel complexe se fait l'entrée du NADH, H^+ dans la chaîne respiratoire ?

- b.** Quelle molécule récupère les électrons à la sortie de ce complexe ?

- c.** Donner les deux demi-équations ainsi que l'équation bilan de la réaction de réoxydation du NADH, H^+ par l'oxygène moléculaire.

- d.** Calculer le ΔG° de cette réaction.

- e.** Sachant que le ΔG° de la synthèse d'ATP est de $30,5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, calculer le nombre de moles théorique d'ATP produit par la réoxydation d'une mole de NADH, H^+ ?

- f.** Quel est le rendement (vis-à-vis de la production d'ATP) de cette réaction ?

- 5** L'UCP (*UnCoupling Protein*) est une protéine de la membrane interne de la mitochondrie qui fait office de canal pour faire passer les protons entre l'espace intermembranaire et la matrice.

- a.** Quelle est la conséquence d'une production de cette protéine sur le gradient de protons et la synthèse d'ATP ?

- b.** Que devient l'énergie du gradient de protons ?

- 6** Sans pour autant les connaître, sur la base de leurs noms, essayez de classer ces voies métaboliques dans les catégories anabolisme ou catabolisme :

- a.** Glycogénogenèse.
- b.** Cétolyse.
- c.** Amylogénèse.
- d.** Fructolyse.
- e.** Cholestérogénèse.

- 7** Les SDHi sont des fongicides (pesticides ciblant les moisissures).

- a.** À quel complexe de la chaîne respiratoire, fait référence l'acronyme SDH ?

- b.** Le i fait référence au terme « inhibiteur ». Quelles peuvent être les conséquences d'une utilisation de SDHi pour l'activité de :

- la SDH ?
- la chaîne respiratoire ?
- la production d'ATP ?

Pour bien démarrer

1 a. 2 b. 3 c. 4 b. 5 a.

Testez-vous

1 a. 2 b. 3 a. 4 b. et c.

Exercices

1 Les séquences complémentaires

a. GATCAGCTAGCTAGCATCGACT

b. TAGAGCCTTAACGAAACGCAAA

2 Les appariements

a. CAGUUAAGCGACGAGCGCUUAAACGG

b. GGGCGCGCUUUAUUCGCUAAAGCGC

3 Les minisatellites

a. ATGGCCGGGCCGGGCCGGGCCGGGC-CGTA

GGCCG × 5

b. TAGCCCCGGCCCCGGCCCCGGCCCCGTA

GCCCCG × 4

4 Séquences répétées

a. Répétition d'un GTC (3 bases) – microsatellites

b. Répétition d'un CCTTT (5 bases) – minisatellites

c. Pas de répétition (piège)

5 Bases modifiées

a. Nucléoside (Base azotée pyrimidine + Ribose)

b. Ribose

c. Méthylcytosine. Ici, pour être précis, on parle de 5-méthylcytosine.

d. Méthylcytidine. Ici, pour être précis, on parle de 5-méthylcytidine.

La méthylation de la cytosine est un des phénomènes les plus fréquemment rencontrés lors de modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN).

e. Nucléoside (Base azotée purine + Ribose)

f. Adénine. Ici, pour être précis, dans les ARN, l'adénine désaminée est appelée inosine ; elle est

formée par désamination de l'adénosine. Cette réaction a donc lieu directement dans l'ARN et est catalysée par l'adénosine désaminase. Il est fréquent de rencontrer ces modifications dans les ARN de transfert.

g. Guanine

h. Méthylguanine. Ici, pour être précis, on parle de 7-méthylguanine.

i. Méthylguanosine. Ici, pour être précis, on parle de 7-méthylguanosine.

6 Masse des ADN et ARN

a. Si on parle de paires de bases, la molécule d'ADN contient 6 milliards de nucléotides et aura donc une masse molaire de $1,98 \times 10^{12} \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Une mole contenant $6,02 \times 10^{23}$ molécules, la masse de la molécule considérée ici (l'équivalent de l'ADN dans une unique cellule humaine nucléée) est donc de $3,29 \times 10^{-12} \text{ g}$ soit 3,29 picogrammes.

b. Si on parle de bases (et non de paires de bases), la molécule d'ARN contient 3 000 nucléotides et aura donc une masse molaire de $990\,000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Une mole pèsera donc 990 000 g.

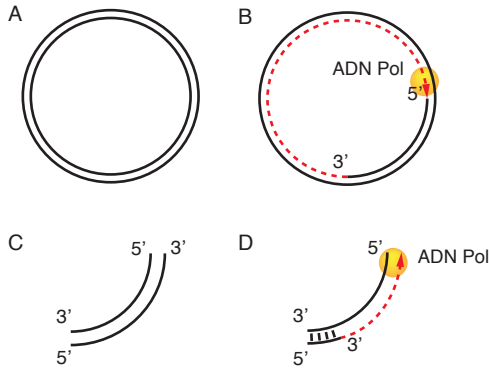
7 Pour fonctionner l'ADN polymérase a besoin de Mg^{2+} (fourni ici par le tampon), de désoxynucéotides, d'une matrice (pour savoir quel désoxynucéotide il faut ajouter par complémentarité de base) et d'une extrémité 3'-OH libre pour fixer le désoxynucéotide et allonger la chaîne.

A : pas de réplication possible, il n'y a pas d'extrémité 3'-OH libre, donc l'enzyme ne peut pas fixer de nucléotide. Il n'y a pas non plus de matrice à répliquer accessible.

B : amplification à partir de l'extrémité 3'-OH libre du petit brin, le grand brin circulaire servant de matrice. L'amplification ira jusqu'à ce que l'enzyme rencontre le 5'-phosphate libre. L'ensemble de la séquence sera ainsi répliqué. Attention, il n'y aura pas de ligation à l'extrémité du brin néoformé.

C : pas de réplication possible. Même s'il y a deux extrémités 3'-OH libres, il n'y a pas de matrice à copier.

D : amplification à partir de l'extrémité 3'-OH libre de la petite amorce, l'autre brin servant de matrice. L'amplification ira jusqu'à ce que l'enzyme n'ait plus de matrice, en bout de brin.



8 A : thymine ; B : adénosine monophosphate ;
C : cytosine ; D : désoxyguanosine

a. ADN : A, C, D.

Dans l'ADN, se trouvent les bases azotées A, T, G, ou C. Par ailleurs, dans l'ADN ne s'incorporent que des désoxynucleosides (non hydroxylés en position 2').

b. ARN : B, C.

Dans l'ARN, se trouvent les bases azotées A, U, G, ou C (la thymine est remplacée par l'uracile). Dans l'ARN ne s'incorporent que des nucleosides (hydroxylés en position 2').

c. Rétrovirus : B, C.

Le génome d'un rétrovirus est constitué d'ARN simple brin.

9 a. La topoisomérase relâche les tensions dans l'ADN en amont de la fourche de réplication. En effet, l'ouverture de l'ADN du côté de l'œil de réplication contraint la partie de l'ADN non ouverte et induit des surenroulements. La topoisomérase coupe un ou deux brins d'ADN (en fonction de l'isoforme de la topoisomérase), fait tourner un brin autour de l'autre pour relâcher la tension et recolle là où elle a coupé.

b. L'hélicase rompt les liaisons hydrogène entre les deux brins d'ADN ce qui permet leur ouverture et l'accès pour la machinerie de réplication.

c. L'ADN polymérase synthétise un nouveau brin d'ADN en prenant un autre brin comme modèle (la matrice). Elle a besoin en plus de Mg^{2+} , de désoxynucleotides triphosphates et d'une extrémité 3'-OH libre pour fixer le nucléotide et allonger l'ADN en construction.

10 Structure moléculaire

a. Un nucléotide, qui correspond à nucléoside triphosphate.

b. L'adénine.

c. Il ne comporte pas de groupe OH en position 3' (didésoxynucleotide).

d. Une fois incorporé, le 3'-OH étant absent dans le sucre, il ne peut pas y avoir de réaction avec un nouveau nucléotide. La réplication est bloquée. Ce type de molécule est utilisée pour les réactions de séquençage.

11 L'ADN polymérase III a une activité de correction exonucléasique

a. 3' → 5'. Il s'agit du sens opposé au sens de polymérisation.

b. En l'absence de l'activité correctrice, le taux d'erreur de la polymérase est de 1 pour 100 000 nucléotides. En présence de l'activité correctrice, le taux d'erreur de la polymérase est de 1 pour 10 000 000 nucléotides.

c. Le gain d'efficacité est le ratio de ces deux taux. Il est donc égal à 100.

12 a. Il y a 4 bases possibles à chaque fois.
 $4^{50} = 2,27 \times 10^{30}$ possibilités de séquence

b. A chaque cycle le nombre de molécules est doublé :
 $2^{10} = 1\,024$

Chapitre 2

Pour bien démarrer

1 b. 2 b. 3 a. 4 c. 5 c. 6 a.

Testez-vous

1 c. 2 a. 3 c. 4 b. 5 b.

Exercices

1 $pI = \frac{1}{2} (pK_1 + pK_2) = \frac{1}{2} (2,28 + 9,21) = 5,74$

2 $pI = \frac{1}{2} (pK_1 + pK_R) = \frac{1}{2} (2,19 + 4,25) = 3,22$

3 $pI = \frac{1}{2} (pK_2 + pK_R) = \frac{1}{2} (9,04 + 12,48) = 10,76$

4

a. 4

b. 2

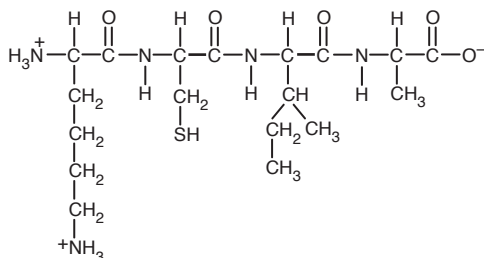
c. 3

d. 1

e. 5

5 Justes : b et d

6



La charge nette de ce peptide à pH = 7 est égale à + 1 (deux charges positives et une charge négative)

7 Clé grecque : feuillet β anti-parallèle

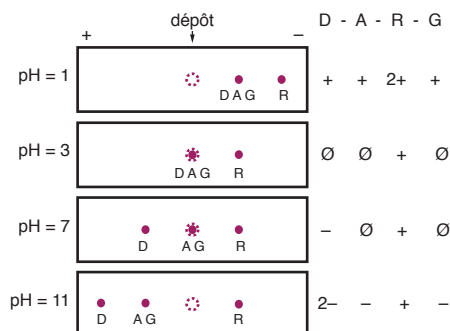
Tonneau β : feuillet β anti-parallèle (et dans le motif présenté une hélice α)

Leucine zipper : hélices α

Doigt de zinc : feuillet β anti-parallèle et hélices α

8 Il faut regarder l'état de protonation de tous les acides aminés au pH donné. Chacun possède la fonction α -acide (COOH/COO^-) et la fonction α -amine ($\text{NH}_3^+/\text{NH}_2$). Les acides aminés acides possèdent une fonction acide supplémentaire sur la chaîne latérale et les acides aminés basiques une fonction amine supplémentaire.

La migration par l'électrophorèse ne dépendra que de la charge de l'acide aminé. Ainsi, plus il est chargé positivement, plus il sera attiré par l'électrode négative (et inversement), et plus il ira vite (donc loin dans l'électrophorèse).



9 Chaîne A :

GIVEQCCTSI**CS**LYQLENYCN

Chaîne B :

FVNQH**LC**GS**HL**VEALYLV**CG**ER**GF**Y**TP**K**T**

a. La structure quaternaire d'une protéine correspond à l'association de plusieurs sous-unités (chaînes polypeptidiques identiques ou différentes).

b. Les acides aminés basiques sont R (Arg), H (His) et K (Lys). La chaîne A ne contient aucun de ces acides aminés. La chaîne B contient 2 H, 1 R et 1 K, soit 4 résidus basiques (en orange dans la séquence).

c. Les extrémités Nt apportent une charge positive chacune ($-\text{NH}_3^+$), les extrémités Ct apportent une charge négative chacune ($-\text{COO}^-$).

À pH 5, les amines des chaînes latérales des résidus basiques sont protonées ($-\text{NH}_3^+$ ou $-\text{NH}_2^+$), donc chargées positivement, soit 4 + (voir question b). Les chaînes contiennent par ailleurs 4 résidus acides (4 E en vert dans la séquence), dont les fonctions acides sont déprotonées à pH 5, c'est-à-dire chargées négativement ($-\text{COO}^-$), soit 4 -. Au bilan à pH = 5, les chaînes sont globalement neutres ($2 + 4 - 2 - 4 = 0$).

d. Les ponts disulfures se font entre les cystéines. Il faut un minimum de résidus entre ces cystéines pour qu'une liaison intrachaîne se fasse (environ 4, soit un coude).

Dans la chaîne A, les deux cystéines rouges ne peuvent pas faire de pont disulfure entre elles, en revanche elles peuvent le faire avec les cystéines bleues. Il sera probablement plus facile de faire un pont entre les cystéines éloignées.

Dans la chaîne B, les deux cystéines (en bleu) sont suffisamment éloignées pour faire un pont intrachaîne.

Les deux chaînes contiennent des cystéines. Des ponts disulfures interchaînes sont donc possibles.

L'insuline présente réellement un pont disulfure intrachaîne entre les cystéines Cys(A6)-Cys(A11), et deux ponts disulfure interchaînes entre les cystéines Cys(A7)-Cys(B7) et entre les cystéines Cys(A20)-Cys(B19).

e. Les phosphorylations se font sur les résidus S (Ser), Y (Tyr) et T (Thr). Ici il y a trois résidus

sérine, quatre résidus tyrosine et trois résidus thréonine potentiellement phosphorylables (**en gras et soulignés**). Attention aucune de ces phosphorylations n'est décrite à l'état naturel.

Chapitre 3

Pour bien démarrer

1 a. 2 b. 3 c. 1

2 a. b. 3 b. 4 c.

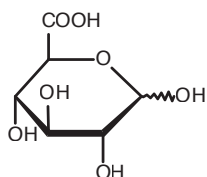
Testez-vous

1 d. 2 c. 3 c. 4 b. 5 a. et c.

Exercices

1

a.



Acide D-glucuronique

b. L'acide glucuronique est utilisé dans le processus de détoxication des molécules étrangères à l'organisme. L'acide glucuronique est présent dans le dimère de la chondroïtine sulfate, composant des protéoglycanes.

c. Cet ose est réducteur car la fonction aldéhyde est libre (ou le carbone anomérique dans la forme cyclique est libre). Elle peut donc être oxydée en acide.

2 L'amidon est composé d'une partie linéaire avec des ramifications tous les 20-30 résidus. La dégradation de l'amidon produit : glucose (le monomère), maltose (issu de la chaîne principale), et isomaltose (issu de la ramification, liaison $\alpha 1 \rightarrow 6$). Potentiellement, des dextrines peuvent également être produites.

3 a. Les acides aminés qui permettent le branchement des oligosaccharides sur la protéine sont l'arginine (*N*-glycosylation), et la sérine et la thréonine (*O*-glycosylation).

b. La glycosylation se déroule au niveau du réticulum endoplasmique.

4 a. Les GAG sont composés de polymères de dimères d'hexoses aminés, rendus acides par la présence de fonctions COO^- ou SO_3^- .

b. Ils ont une fonction de résistance aux chocs. Les fonctions acides attirent et fixent les molécules d'eau qui apportent la résistance à la pression.

5 a. La dissolution du composé α pur donne à la solution un pouvoir rotatoire de 112° . En solution aqueuse le composé cyclisé se linéarise et se cyclise à nouveau soit en composé α (retour à l'état initial) soit en composé β (mutarotation). Le composé β ayant un pouvoir rotatoire plus faible que le composé α , le pouvoir rotatoire de la solution, résultant de l'ensemble des pouvoirs rotatoires, diminue.

b. La somme des composés α et β est égale à 100 % du glucose : $A + B = 100 \%$.

Le pouvoir rotatoire résultant du glucose ($52,5^\circ$) est égal à la somme des pouvoirs rotatoires apportés par la proportion des composés α ($112 \times A$) et β ($19 \times B$) : $52,5 = 112 A + 19 B$.

La résolution du système d'équation à deux inconnues conduit à $A = 33 \%$ et $B = 66 \%$.

6 a. α -D-galactopyranosyl(1 $\rightarrow$ 6) α -D-glucopyranosyl(1 $\leftrightarrow$ 2)- β -D-fructofuranoside.

b. Gal $\alpha 1 \rightarrow \alpha 6$ Glc $\alpha 1 \leftrightarrow \beta 2$ Fru

c. Ce saccharide n'est pas réducteur. Tous les carbones anomériques sont pris dans une liaison osidique.

d. Le premier ose étant un α -galactose, l'enzyme qui permettra l'hydrolyse de sa liaison avec l'ose suivant est un α -galactosidase. Cette enzyme étant absente chez l'être humain, il n'est pas capable de métaboliser le raffinose.

e. Le premier ose du gentianose est le glucose (glucopyranosyl-) et la liaison avec le sucre suivant bloque le carbone anomérique en configuration β .

f. L' α -galactosidase ne peut pas hydrolyser des liaisons osidiques formées à partir de glucoses, quelle que soit leur configuration. Elle ne pourra donc pas hydrolyser le gentianose.

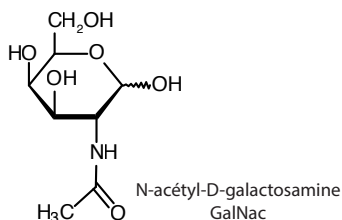
7 a. C b. A c. D d. A et B

8

- a. Il s'agit de 3 β -D-glucopyranoses.
- b. Il s'agit d'un glycoside (3 oses liés à une molécule non osidique par 3 liaisons *O*-osidiques).
- c. Ce composé n'est pas réducteur car tous les carbones anomériques sont engagés dans une liaison osidique.

9

- a. L'utilisation de lignées eucaryotes, voire de lignées humaines, permet de se rapprocher au maximum de la réalité de l'infection et donc de développer des médicaments appropriés. Les glycosylations diffèrent entre les organismes et sont plus complexes chez les eucaryotes pluricellulaires.
- b. L'oligosaccharide dans les cellules HEK293 possède un acide N-acétylneuraminique en plus (losange violet, aussi appelé acide sialique).
- c. Les *N*-glycosylations se trouvent uniquement dans les glycoprotéines (contrairement aux *O*-glycosylations que l'on peut aussi retrouver dans les protéoglycannes).
- d. La liaison *N*-osidique se fait par l'intermédiaire d'un résidu asparagine (N) de la protéine.
- e. $\beta 1 \rightarrow 3$ signifie que le galactose (rond jaune) est en configuration β , et que la liaison osidique se fait avec le -OH en position 3 de la N-acétylgalactosamine (carré jaune).
- f. Il s'agit de la N-acétyl-D-galactosamine.



Chapitre 4

Pour bien démarrer

1 b. 2 a. 3 c. 4 a. 5 a. 6 b.

Testez-vous

1 b. 2 c. 3 a. 4 c. 5 b.

Exercices

1

nom systématique	symbole	série ω
a. n-octadécanoate	C18 : 0	pas de série
b. tout <i>cis</i> -5,8,11,14-eicosatétraénoate ou tout <i>cis</i> -5,8,11,14-icosatétraénoate	C20 : 4 Δ (5,8,11,14)	ω -6
c. n-octanoate	C8 : 0	pas de série
d. <i>cis</i> -9-hexadécénoate	C16 : 1 Δ (9)	ω -7
e. n-tétradécanoate	C14 : 0	pas de série
f. tout <i>cis</i> -9,12,15-octadécatriénoate	C18 : 3 Δ (9,12,15)	ω -3

Le symbole des acides gras insaturés peut s'écrire sous la forme Cn:d(p,p'...) ou Cn:d Δ (p,p'...) ou Cn:d Δ p,p'...

2

- a. $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COO}^-$
- b. $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{C}(\text{H})(\text{H})=\text{C}(\text{H})(\text{H})-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}^-$
- c.
- d. $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{COOH}$

3

a. 3, b. 4, c. 1, d. 2

4

Justes : b et d

5

Justes : a et e

6

Juste : c

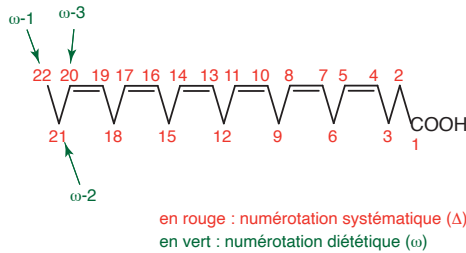
7

a-Cet acide gras est insaturé car sa chaîne hydrocarbonée contient au moins une insaturation (double liaison). Il s'agit plus précisément d'un acide gras polyinsaturé car sa chaîne hydrocarbonée contient plusieurs insaturations. Par ailleurs, les insaturations présentées dans la formule topologique sont de configuration *cis*.

b-Le symbole de cet acide gras est C22 : 6(4,7,10,13,16,19) ou C22 : 6Δ(4,7,10,13,16,19) ou encore C22 : 6 Δ 4,7,10,13,16,19.

c-Le nom systématique de cet acide gras est acide tout *cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaèneoate.

d-Cet acide gras appartient à la série ω-3 car l'atome de carbone impliqué dans une insaturation le plus proche de l'extrémité méthyle est en position 3 par rapport à cette extrémité.



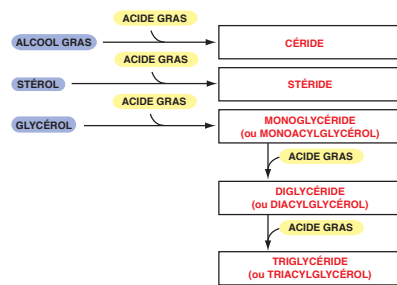
8

Les lipides amphiphiles, c'est-à-dire à la fois lipophiles et hydrophiles, sont : a, b, e, f, h.

Les lipides uniquement hydrophobes sont : c, d, g.

9

LIPIDES SIMPLES



liaisons ester entre les alcools et les acides gras

Chapitre 5

Pour bien démarrer

1 a. 2 b. 3 c. 4 b. 5 b.

Testez-vous

1 a. b. 2 b. 3 b. et c. 4 a.

Exercices

1 La transcription d'un ARN

L'ARN polymérase se déplace sur le brin 3' → 5' (brin transcrit, non codant) pour produire l'ARN

5' → 3'. La séquence de l'ARN est donc la même que celle du brin 5' → 3' de l'ADN (brin codant, non transcrit), avec des U à la place des T.

5' – UGGCUAGCUAGCUCGAUCG – 3'

2 Le bactériophage

Pour pouvoir traduire « plus » d'acides aminés que théoriquement possible, c'est qu'il y a superposition de différents cadres de lecture ouverts. La traduction d'un gène démarre avant que la traduction du gène précédent soit finie. Ces deux traductions sont bien sûr dans des cadres de lecture ouverts différents.

Par exemple :

stop

--- AGUGATCAAUGCAGUCAAUUGGUAGUCA ---

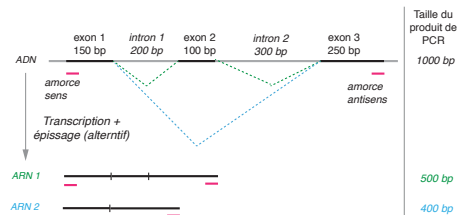
--- AGUGATCAAUAGCAGUCAAUUGGUAGUCA ---

start

3 L'ADN étant le support de l'information génétique transmis aux cellules filles ainsi qu'à la descendance, il est nécessaire que la réplication se fasse sans erreur. L'activité correctrice de l'ADN polymérase (activité exonucléasique) permet de limiter la probabilité d'une erreur. En revanche s'il existe une erreur dans l'ARN cela ne touchera qu'une partie de protéines produites à partir du gène et sera donc moins délétère pour la cellule.

4 Transcription

Il s'agit d'une cellule humaine, le gène se trouve donc sous forme d'une succession d'introns et d'exons dans l'ADN. L'épissage (retrait des introns) conduit donc nécessairement à un fragment d'ARN plus petit que l'ADN (ex ARN1 vs ADN). Pour certains gènes, il existe aussi une possibilité d'épissage alternatif conduisant à l'omission d'un exon et la production d'un ARNm différent (ex ARN1 vs ARN2).



5 Épissage des ARN d'eucaryotes/mutation

a. Pour trouver la séquence de l'ARNm, il suffit de supprimer les introns de la séquence codante et de remplacer les T par des U :

GAGUGGAAAGCGAAACAGCGAUUG

b. La séquence de la protéine traduite est obtenue avec le code génétique.

GAG UGG AAA GCG AAA CAG CGA UUG
⇒ E W K A K Q R L

c. La mutation faisant sauter l'exon 4, la séquence de l'ARNm devient : GAGTGATTG

Et la traduction :

GAG TGA TTG
⇒ E Stop -

L'ARNm muté et donc le saut d'exon conduit à l'apparition d'un codon *stop* prématuré. La protéine est donc tronquée après l'acide aminé correspondant au codon 220.

6 Traduction

a. L'utilisation du tableau du code génétique (Tableau 5.2) conduit au peptide suivant à partir de la séquence d'ARN.

AUG CUU CUC CGU CAA UCC CCU UAA
Met - Leu - Leu - Arg - Gln - Ser - Pro
M L L R Q S P

On peut remarquer que deux codons CUU et CUC conduisent à la traduction en leucine. Il s'agit de l'effet wobble : moindre appariement de la dernière base du codon avec la première base de l'anticodon qui permet d'utiliser le même ARNt pour traduire les deux codons différents.

b. La trypsine coupe après les résidus basiques arginine et lysine. Ici, elle peut couper après l'arginine en 4^e position. Le clivage produit : MLLR et QSP

c. Les kinases phosphorylent les résidus avec une fonction hydroxyle (sérine, thréonine, tyrosine). Ici le peptide contient une sérine qui pourra être phosphorylé (par une sérine kinase).

7 À partir de la séquence génétique suivante qui est celle d'un promoteur bactérien :

AAACCGT**TTGACA**TGCAACCGTCAACGG
TTATAATGTACACGTC**ACGACG**

a. en gras **rouge**.

b. en gras **bleu**.

c. C en gras **vert souligné**.

8 À partir de la séquence génétique suivante qui est celle d'un promoteur eucaryote :

TT**CGGCGCCTATAAA**GCTCGAGCTGCGT-
CAGCTAGGTCGATGCT**AGCT**

a. en gras **rouge**.

b. en gras *italique*.

c. G en gras **bleu souligné**.

9 Remettez dans l'ordre chronologique les événements suivants :

c - b - a - f - e - d

c. Liaison de la TBP sur le promoteur.

b. Initiation de la transcription.

a. Maturation du pré-ARN messager en ARN messager.

f. Exportation de l'ARN messager vers le cytoplasme.

e. Action du ribosome.

d. Modification post-traductionnelle.

10

Un gène peut être exprimé sous la forme de plusieurs protéines. Au cours du processus d'expression, plusieurs mécanismes expliquent cette diversification : une transcription avec plusieurs sites de démarrage ou des épissages différentiels.

Chapitre 6

Pour bien démarrer

1 a. 2 c. 3 a. 4 a. 5 b. et **c. 6 c.**

Testez-vous

1 a. 2 b. 3 b. 4 a. 5 a. 6 b.

Exercices

1

ATP, ADP et acétyl-coA car le $\Delta G^{\circ'}$ de leur rupture est inférieur à $-25 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

2

a. $\Delta G^{\circ'} = \Delta G^{\circ'}$ (hydrolyse phosphocréatine) - $\Delta G^{\circ'}$ (hydrolyse ATP) = $-43 - (-30,5)$
= $-12,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

$K'_{eq} = \exp(-\Delta G^{\circ'}/RT)$

$$= \exp[-(-12,5 \cdot 10^3)/(8,31 \cdot 310)]$$

b. $\Delta G' = \Delta G^{\circ'} + RT \ln Q$

avec $Q = [\text{phosphocréatine}][\text{ADP}]/[\text{créatine}][\text{ATP}]$
= $28 \cdot 10^{-3} \times 80 \cdot 10^{-6} / 15 \cdot 10^{-3} \times 4,4 \cdot 10^{-3}$
= $33,9 \cdot 10^{-3}$

Donc $\Delta G' = -12,5 \cdot 10^3 + 8,31 \times 310 \times \ln 33,9 \cdot 10^{-3}$
 $= -21,2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

c. $\Delta G' < 0$. Dans les conditions physiologiques décrites, l'espèce phosphorylée est l'ATP. Le rôle de la phosphocréatine est un autre moyen de renouveler les stocks d'ATP des cellules musculaires lors d'effort intense mais court.

d. Oui, la phosphocréatine est une molécule « riche en énergie ». Le ΔG° de l'hydrolyse de la phosphocréatine en créatine + phosphate inorganique vaut $-43 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Cette valeur étant inférieure à $-25 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, l'énergie libérée peut être utilisée pour synthétiser une autre liaison covalente, en l'occurrence celle permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP.

3

Justes : **b.** et **d.**

4

Justes : **b.** et **c.**

5

$V_{\max} = k_{\text{cat}} [E]_{\text{totale}}$ donc $V_{\max} = 6\,000 \times 6 \cdot 10^{-9} = 36 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

6

L'ordonnée à l'origine de chaque droite correspond à $1/V_{\max}$ (ou $1/V_{\max}$ apparente en présence d'inhibiteur) et le point d'intersection de chaque droite avec l'axe des abscisses correspond à $-1/K_M$ (ou $-1/K_M$ apparente en présence d'inhibiteur).

Les déterminations graphiques sont dans le tableau ci-dessous (attention aux unités !) :

	$1/V_{\max}$ ($\mu\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}$)	$V_{\max}$ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	$-1/K_M$ ($\text{mmol}^{-1} \cdot \text{L}$)	K_M ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
sans inhibiteur	1,5	0,667	-3	0,333
avec inhibiteur 1	3,5	0,286	-7	0,143
avec inhibiteur 2	5	0,2	-3	0,33
avec inhibiteur 3	1,5	0,667	-1,5	0,667

Par rapport à la condition contrôle (sans inhibiteur) :

– l'inhibiteur 1 diminue $V_{\max}$ et K_M d'un même facteur (pentes des droites, égales à $K_M/V_{\max}$, identiques), il s'agit donc d'un inhibiteur non compétitif ;

– l'inhibiteur 2 diminue $V_{\max}$ et ne modifie pas K_M , il s'agit donc d'un inhibiteur non compétitif ;

– l'inhibiteur 3 ne modifie pas $V_{\max}$ et augmente K_M , il s'agit donc d'un inhibiteur compétitif.

7

a. La première étape consiste à calculer les inverses $1/[S]$ et $1/v_i$. Attention : les unités sont également inversées (voir le tableau ci-dessous).

$1/[S]$ (unité : $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$)	$1/v_i$ (unité : $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}$)	
	sans molécule G	avec molécule G
$10 \cdot 10^3$	$256 \cdot 10^5$	$2000 \cdot 10^5$
$2 \cdot 10^3$	$103 \cdot 10^5$	$454 \cdot 10^5$
$1 \cdot 10^3$	$83 \cdot 10^5$	$256 \cdot 10^5$
$0,2 \cdot 10^3$	$68 \cdot 10^5$	$103 \cdot 10^5$
$0,1 \cdot 10^3$	$66 \cdot 10^5$	$83 \cdot 10^5$

La deuxième étape consiste à tracer les deux droites $1/v_i = f(1/[S])$ sur le même graphique en considérant que les droites coupent l'axe des abscisses en un point négatif ($-1/K_M$) et l'axe des ordonnées en $1/V_{\max}$. La pente des droites est égale à $K_M/V_{\max}$.

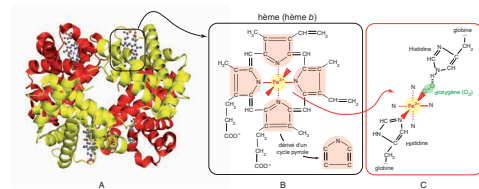
Enfin, pour chaque droite, à partir de la détermination graphique de l'ordonnée à l'origine ($1/V_{\max}$), il est possible de calculer $V_{\max}$ qui est égale $1,667 \cdot 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ en l'absence et en présence de la molécule G. Sachant que le point d'intersection de chaque droite avec l'axe des abscisses est $-1/K_M$ (ou bien connaissant $V_{\max}$ et sachant que la pente est égale à $K_M/V_{\max}$), il est possible de déterminer K_M en l'absence de molécule G ($K_M = 0,32 \cdot 10^{-3} \text{ M}$) et K_M apparente en présence de molécule G ($K_M^{\text{app}} = 3,2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$).

b. La molécule G est un inhibiteur compétitif car il ne modifie pas la $V_{\max}$ et augmente la K_M .

c. Pour un inhibiteur compétitif : $K_I = K_M \cdot [I] / (K_M^{\text{app}} - K_M)$ or $[I] = 1,2 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, donc $K_I = 0,13 \cdot 10^{-6} \text{ M}$.

8

Hémoglobine (voir chapitre 2).



9

Les hautes températures favorisent la dénaturation de l'enzyme donc la séparation physique des sous-unités. Toute coopérativité devient donc impossible. Les sous-unités catalytiques adoptent donc un mode de fonctionnement michaelien.

Chapitre 7

Pour bien démarrer

1 a. 2 c. 3 a. 4 c.

Testez-vous

1 a. et c. 2 a. et d. 3 c. 4 a. 5 c.

Exercices

1 1. inhibition : rétrocontrôle négatif. C, qui s'accumule, inhibe l'entrée dans la voie métabolique pour éviter une saturation.

2. inhibition : rétrocontrôle négatif. E, qui s'accumule, inhibe l'entrée dans la ramification de la voie métabolique pour ne pas toucher l'autre partie.

3. activation : A, en grande quantité, active sa propre consommation en déplaçant l'équilibre vers la production de G et consommation de F.

4. activation : cela peut arriver que les deux voies doivent être équilibrées. G en grande quantité (non consommée) déplace l'équilibre de l'autre branche pour consommer C.

2

a. Trois réactions irréversibles et sept réactions réversibles (attention il y a deux doubles flèches pour l'aldolase mais il ne s'agit que d'une réaction en fait)

b. Les trois réactions irréversibles. Cette régulation permet de contrôler de manière plus efficace les flux métaboliques, la glycolyse peut ainsi être bloquée sans gêner la néoglucogenèse.

3

a. La phase d'initiation.

b. Le fructose-1,6-bisphosphate.

c. Activation en aval par un intermédiaire de la glycolyse.

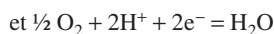
d. Rétrocontrôle négatif.

4

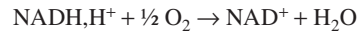
a. Les électrons du NADH, H^+ entrent dans la chaîne respiratoire au niveau du complexe I (NADH -coenzyme Q réductase).

b. Les électrons réduisent l'ubiquinone (aussi appelée coenzyme Q) en ubiquinol.

c. Les deux demi-réactions sont :



La réaction globale est :



d. Il faut utiliser la formule reliant le $\Delta G^{\circ'}$ à $\Delta E^{\circ'}$, la différence de potentiels standard entre les deux couples rédox impliqués dans la réaction (Figure 7.11) : $\Delta G^{\circ'} = -n F \Delta E^{\circ'}$

Deux électrons sont échangés au cours de cette réaction (question c) : $n = 2$.

$$\Delta G^{\circ'} = -2 \times 96\,500 \times [0,81 - (-0,32)]$$

$$\Delta G^{\circ'} = -2 \times 96\,500 \times [0,81 - (-0,32)]$$

$$\Delta G^{\circ'} = -218 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

e. Le nombre théorique d'ATP produits à partir de cette réaction est $\Delta G^{\circ'}_{(\text{réaction})} / \Delta G^{\circ'}_{(\text{synthèse ATP})}$: $218/30,5 = 7,14$ fois plus grand. Soit 7,14 moles d'ATP produites pour une mole de NADH, H^+ oxydée.

f. Le rendement est quantité réelle/quantité théorique. La production réelle est de 2,5 moles d'ATP par moles de NADH, H^+ .

D'où rendement = $2,5 / 7,14 = 0,35$ soit 35 %

Les calculs sont faits ici avec les valeurs dans les conditions standard, mais la valeur du rendement est proche de la réalité. Le reste de l'énergie est transformé en chaleur.

5

a. Il est plus facile pour les protons de passer par un canal (UCP) que par l'ATP synthase où ils effectuent un « travail », au sens thermodynamique, conduisant à la rotation de la sous-unité F0. De ce fait, le gradient de protons diminue. La chaîne respiratoire pallie cette diminution. En revanche si les protons passent dans le canal, ils passent moins dans l'ATP synthase qui n'a plus de carburant et donc produit moins d'ATP.

b. L'énergie du gradient non consommée par l'ATP synthase (et donc non stockée dans la liaison phosphoanhydre de l'ATP) se dissipe sous forme de chaleur. Cette enzyme, présente dans certains tissus des animaux hibernants, permet un réchauffement rapide lors de la phase de réveil.

6

– Glycogénogenèse (synthèse de glycogène), amylogénèse (synthèse d'amidon), cholestérogenèse (synthèse cholestérol) : anabolisme (« genèse » correspond à synthèse).

– Cétolyse (dégradation des corps cétoniques), fructolyse (dégradation du fructose) : catabolisme (« lyse » correspond à coupure, dégradation).

7

- a. Le complexe II ou Succinate Déshydrogénase.
- b. Les SDHi à concentration saturante bloquent totalement la SDH mais n'impactent que partiellement

l'activité de la chaîne respiratoire et la production d'ATP. Elles sont toutes les deux diminuées mais pas annihilées. En effet, le cheminement Complexes I – III – IV est toujours fonctionnel, le complexe I étant toujours alimenté par du NADH,H⁺.

Bibliographie

Amon Angelika *et al.*, *Biologie moléculaire de la cellule*, 4^e édition, 2014, De Boeck Supérieur

Coumoul Xavier, Dardel Frédéric, Blanc Etienne, *Mémo visuel de Biochimie*, 2^e édition, 2018, Dunod

Horn Florian *et al.*, *Biochimie Humaine*, Médecine-Sciences, 2005, Lavoisier

Karp Gerald, *Biologie cellulaire et moléculaire*, 3^e édition, 2018, De Boeck Supérieur

Latruffe Norbert, Bleicher-Bardeletti Françoise, Duclos Bertrand, Vamecq Joseph, *Biochimie - Tout le cours en fiches*, 2^e édition, 2021, Dunod

Murray Robert K. *et al.*, *Biochimie de Harper*, 2013, De Boeck Supérieur

Stryer Lubert, *Biochimie*, 2013, Médecine-Sciences

Varki Ajit *et al.*, Symbol Nomenclature for Graphical Representations of Glycans. *Glycobiology*, Volume 25, Issue 12, 1 December 2015, Pages 1323–1324, <https://doi.org/10.1093/glycob/cwv091>

Voet Donald et Voet Judith G., *Biochimie*, 2005, De Boeck Supérieur

Sites web

Brenda (The comprehensive Enzyme Information System), classification des activités enzymatiques : <https://www.brenda-enzymes.org/>

Comités de nomenclature en biochimie (Joint Commission on Biochemical Nomenclature, JCBN et Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology, NC-IUBMB) : <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/nomenclature/> (chapitres 1, 2, 3, 4, 6). Ce site présente des liens vers d'autres sites de recommandations sur la nomenclature en biochimie, comme :

- Celle des acides aminés (chapitre 2) : <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iupac/AminoAcid/>
- Celle des enzymes en fonction des réactions qu'elles catalysent (chapitre 6) : <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/enzyme/>
- Celle des glucides (chapitre 3) : <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iupac/2carb/>
- Celle des lipides (chapitre 4) : <https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iupac/lipid/>

Expasy (Expert Protein Analysis System, portail de ressources bioinformatiques, notamment dans le domaine de la protéomique) : <https://expasy.org> (chapitre 2)

Expasy-Enzyme : <https://enzyme.expasy.org> (chapitre 6)

Lipidmap (base de donnée et outils concernant les lipides) : <https://www.lipidmaps.org/> (chapitre 4)

Nomenclature graphique des oses : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/glycans/snfg.html> (chapitre 3)

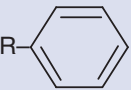
Université d'Angers : <http://biochimej.univ-angers.fr>

Les principaux groupes fonctionnels dans les molécules biologiques

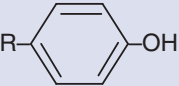
Un groupe fonctionnel est une structure composée d'un assemblage particulier d'atomes qui confère une réactivité propre à la molécule qui le contient.

Les tableaux ci-dessous présentent une sélection de groupes fonctionnels en fonction des atomes impliqués dans la structure et indiquent leurs formules (dans lesquelles les symboles R, R', R'', R''' désignent un substituant différent d'un atome d'hydrogène, le plus souvent un groupe alkyle), ainsi que des exemples. Les groupes ionisables sont présentés tels qu'ils apparaissent à pH 7.

Hydrocarbures (contenant des atomes de C et H seulement)

Groupe	Formule	Exemples
alkyle	$R-(CH_2)_n-CH_3$	acides gras
alcényle	$R-CH=CH-R'$	acides gras insaturés
vinyle	$R-CH=CH_2$	hème <i>b</i>
phényle		phénylalanine

Groupes contenant de l'oxygène

Groupe	Formule	Exemples
alcool primaire	$R-CH_2-OH$	glucides, glycérol, sphingosine, sérine
alcool secondaire	$\begin{array}{c} OH \\ \\ R-CH-R' \end{array}$	glucides, glycérol, sphingosine
alcool tertiaire	$\begin{array}{c} OH \\ \\ R-C-R'' \\ \\ R' \end{array}$	citrate
phénol		tyrosine

Groupes contenant de l'oxygène (suite)

Groupe	Formule	Exemples
aldéhyde	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	glucides (aldoses)
hémi-acétal	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{CH}-\text{R}' \end{array}$	glucides (aldoses)
acétal	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{R}'' \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{CH}-\text{R}' \end{array}$	glucides (aldoses pris dans des liaisons osidiques)
cétone	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	glucides (cétoses)
hémi-cétal	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$	glucides (cétoses)
cétal	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{R}''' \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$	glucides (cétoses pris dans des liaisons osidiques)
acide carboxylique/ carboxylate	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}^- \end{array}$	acides gras, acides aminés
ester (d'acide carboxylique)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	glycérides

Groupes contenant du soufre

Groupe	Formule	Exemples
thiol	$\text{R}-\text{SH}$	cystéine, coenzyme A, glutathion réduit
thio éther	$\text{R}-\text{S}-\text{R}'$	méthionine
disulfure	$\text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R}'$	cystine, glutathion oxydé

Groupes contenant de l'azote

Groupe	Formule	Exemples
amine primaire	$\text{R}-\text{NH}_3^+$	acides aminés (sauf proline)
amine secondaire	$\text{R}-\text{NH}_2^+-\text{R}'$	proline
amine tertiaire	$\text{R}-\text{NH}^+-\text{R}''$ $\quad $ $\quad \text{R}'$	triméthylamine
ion ammonium quaternaire	$\text{R}-\text{N}^+-\text{R}''$ $\quad $ $\quad \text{R}'$	choline
guanidinium	$\text{R}-\text{N}-\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{NH}_2 \\ \searrow \text{NH}_2 \end{matrix}$	arginine, créatine

Groupes contenant de l'oxygène et du soufre

Groupe	Formule	Exemples
thioester	$\text{R}-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	acétyl-coA, molécules d'acyl-coA

Groupes contenant de l'oxygène et de l'azote

Groupe	Formule	Exemples
amide primaire	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	glutamine, asparagine
amide primaire monosubstituée	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}'$ $\quad $ $\quad \text{H}$	liaison peptidique
amide primaire disubstituée	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}''$ $\quad $ $\quad \text{R}'$	liaison peptidique (proline)

Groupes contenant de l'oxygène et du phosphore

Groupe	Formule	Exemples
ester de phosphate (phosphoester)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	nucléosides monophosphate, oses phosphorylés, FMN
diester de phosphate (phosphodiester)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{R}' \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	acides nucléiques
anhydrides phosphoriques (ou phospho-anhydres)	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \quad \\ \text{O}^- \quad \text{O}^- \end{array}$	nucléosides diphosphate
	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \quad \quad \\ \text{O}^- \quad \text{O}^- \quad \text{O}^- \end{array}$	nucléosides triphosphate
	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{R}' \\ \quad \\ \text{O}^- \quad \text{O}^- \end{array}$	NAD ⁺ , NADP ⁺ , FAD
anhydride mixte (carboxylphosphate)	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	1,3-bisphosphoglycérate

Index

A

acétal 198
acétalisation 64
acétylation des oses 60
acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) 83, 91, 174
acide aldrique 62
acide aldonique 62
acide aminé (aminoacide) 24, 122
acide aminé essentiel 30
acide biliaire 104
acide carboxylique 75
acide désoxyribonucléique 4
acide D-galacturonique 61
acide D-glucarique 62
acide D-gluconique 62
acide D-glucuronique 61, 62
acide gras 85, 92, 96, 173
acide gras essentiel 91
acide gras insaturé 89
acide gras saturé 88
acide hyaluronique 76
acide L-iduronique 61
acide N-acétyl-neuraminique 60, 61, 62, 75
acide nucléique 112
acide pantothénique 146
acide phosphatidique 63, 96
acide phosphorique 97
acide ribonucléique 4
acide sialique 61
acide uronique 61, 62, 75
acide α -D-galacturonique 71, 73
activité moléculaire spécifique 156
acyle 94
acylglycérol 94
adénine 4, 7
ADN (Acide DésoxyriboNucléique) 4, 6, 11, 12, 59, 112
ADN chloroplastique 13
ADN mitochondrial 13
ADN polymérase 14, 15
aggrécane 76
aglycone 50, 65, 74
ajustement induit (modèle) 141
alanine 27
alcool gras 92
aldose 50, 52, 67
aliphatique 27
amide 35
amidon 69, 71, 73, 173
amination (des oses) 60, 64
amine 33
aminoacyl-ARNt synthétases 124
amorçe 15
AMPc 5

amphiphile 82
amphotère 31
amylase 69
amylolyse 174
amylopectine 71
amylose 71
anabolisme 168, 170, 172
angle de rotation 38
anomère 67
anticodon 10, 121
apoenzyme 145
apolaire 82
appariement des bases 7
appariement Watson-Crick 7, 8, 9
arabinose 73
arginine 29
ARN (Acide RiboNucléique) 4, 6, 59
ARN de transfert (ARNt) 10, 12, 120
ARN messenger (ARNm) 10, 112, 116, 118
ARN polymérase 112, 113, 115
ARN ribosomique (ARNr) 9, 12
aromatique 27
asparagine 29
aspartate 29
ATP 5, 59, 118, 169, 174, 175, 181
ATP-ADP translocase 182
ATP synthase 181
AUG 123
 α -D-glucose 71, 72, 73
 α -D-N-acétylglucosamine 71

B

base azotée 4
base sphingolipide 96
beurre 87
bicouche 83
bipolaire 82
boîte de branchement 118
boîte de Pribnow 113
boîte TATA 113, 114
boucle 38
Briggs (George) 155
brin matrice 14
brin β 40
 β -galactosidase 114
 β -D-fructose 72, 73
 β -D-glucose 73
 β -D-N-acétylglucosamine 71, 73, 76

C

cadre de lecture ouvert (*Open Reading Frame*) 123, 124
carbone anomérique 55, 66, 67, 68
carbone α 24
cardiolipine (cardiolipide) 98

caspase 130
catabolisme 168, 170, 174
catalyse 140, 141
catalyseur 140
cellobiose 68, 69, 73
cellulase 69
cellulose 69, 70, 71, 73, 173
centromère 12
céphaline 97
céramide 99
cérébroside 99
céride 92
cétal 198
cétalisation 64
cétose 50, 67
C-glycosylation 74
chaîne hydrocarbonée 85, 86
chaîne latérale 25
chaîne respiratoire 13, 169, 179
chaise/bateau 55
chargeur de clasp 15
chitine 60, 71, 73
chlorophylle 182
chloroplaste 182
cholestérol 93, 104
choline 97
chondroïtine sulfate 76
chromatide 12
chromatine 4, 11
chromosome 12, 15
chymotrypsine 130, 142
cinétique enzymatique 152
cinétique michaelienne 152
cire 93
citruiline 30
clef-serrure 141
clé grecque 42
code génétique 10, 122
codon 10, 121, 122
codon de démarrage 123
codon stop 123
coenzyme 145
coenzyme Q10 103, 180
cofacteur 145
coiffe 115
collagène 39, 76
complémentaire 13
complexe de Green 179
complexe enzyme-substrat (ES) 154
complexe I 179
complexe II 179
complexe III 179
complexe IV 179
complexe V 181
composé à caractère lipidique 84
condensation 35
conditions standard 137

configuration 86
 configuration D et L 51, 53
 configuration α et β 54, 65, 66, 67, 75
 constante catalytique (k_{cat}) 156
 constante de Faraday 180
 constante de Michaelis (K_M) 154
 constante d'équilibre de la réaction 137
 coopérativité 44, 160, 162
 correction 15
 cosubstrat 145
 coude 38
 couplage mitochondrial 178, 182
 cycle de Krebs 174
 cycle de l'urée 30
 cyclisation des oses 54
 cystéine 29
 cytochrome c 180
 cytosine 4, 7

D

dégénérescence du code génétique 123
 delta (Δ), numérotation 87
 dénaturation 9
 dermatane sulfate 76
 désoxyribose 5
 dextrane 73
 dextrogyre 26, 51
 D-galactose 75
 D-gluconolactone 62
 D-glucose 75
 diacylglycérol 94
 diastéréoisomère 51
 diglycéride 94
 diholoside 50, 66, 68, 69, 73
 disaccharide 50, 66, 68
 division cellulaire 13
 D-mannose 75
 dNTP 7
 domaine 43
 double hélice 8
 double inverse (représentation) 156
 D-xylose 75

E

effecteur 161
 effet hydrophobe 42
 effet wobble 122
 éicosanoïde 84, 101
 électron 180
 élongation 113
 énantiomère 26, 51
 endergonique 138
 énergie 136
 énergie libre d'activation 140
 énergie libre de Gibbs 137
 énergie libre réactionnelle 140
 enzyme 140, 170
 épimère 51
 épingle à cheveux 42
 épissage 118

équilibre 153
 ergostérol 105
 érythrose 59
Escherichia coli 113
 espèces réactives de l'oxygène 17
 estérification (des sucres) 63
 état de transition 140
 état stationnaire (hypothèse) 155, 156
 éthanolamine 97
 éthérification (des sucres) 63
 eucaryotes 110
 euchromatine 13
 exergonique 138
 exon 117

F

facteur de démarrage 122
 facteur de transcription 114
 FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) 59, 172
 FADH₂ 179
 fermentation alcoolique 178
 fermentation lactique 178
 feuillet β 38, 40
 fibroïne 40
 Fischer (Hermann Emil) 25
 Fischer (projection) 51, 55
 foie 171
 force de Van der Waals 41
 fourche de réplication 14
 fragment discontinu 16
 fragment d'Okazaki 15, 16
 fructose 59, 69, 73
 furanose 54

G

galactosamine 60, 64
 galactose 52, 59, 69, 73
 galactosidase 65, 69
 ganglioside 61, 99
 gène de ménage 114
 gène multi-copies 12
 génome 12, 112
 globoside 99
 glucagon 177
 glucokinase 171
 glucosamine 60, 64
 glucose 52, 69, 71, 73, 170
 glucosidase 65, 69
 glutamate 29
 glutamine 29
 glycane 50
 glycéraldéhyde 50, 51, 52
 glycéride 94
 glycérol 94, 96, 97
 glycérophospholipide 96, 97
 glycine 25, 27
 glycosaminoglycane 61
 glycogène 72, 73, 171, 173
 glycogénolyse 174

glycolipide 63, 65, 74
 glycolyse 5, 168, 170, 172, 174, 175
 glycoprotéine 61, 64, 65, 74
 glycosaminoglycane 56, 74, 75
 glycoside 65
 glycosylation 74, 126, 128
 gradient 181
 gradient de protons 178, 181
 groupement prosthétique 145
 groupe sanguin 75
 GTP 124
 guanine 4, 7

H

Haldane (John) 155
 Haworth 55
 hélicase 15
 hélice-boucle-hélice 42
 hélice α 38
 hémiacétal 54, 198
 hémiacétalisation 54, 56
 hémicellulose 73
 hémicétalisation 54
 hémicétal 54, 198
 hémoglobine 44
 héparine 76
 hétérochromatine 12
 hétéropolysaccharides 70, 73
 hétéroside 50, 65, 66, 74
 hétérotrope 162
 hexokinase 171
 Hill (Archibald) 162
 histidine 29
 histone 4, 11, 12
 holoenzyme 145
 holoside 50, 65, 66
 homopolysaccharide 70, 71, 73
 homotrope 162
 huile 87
 hydrogénation 87
 hydrophilie 27
 hydrophobie 27
 hydroxyle 34

I

inhibiteur compétitif 157
 inhibiteur incompétitif 159
 inhibiteur non compétitif 158
 initiation 113, 120
 inoside 98
 inositol 97
 insaturation 86
 insuline 112, 177
 interaction électrostatique 42
 interaction hydrophobe 42
 interaction ionique 42
 interfase 13
 intron 113, 117, 118
 inuline 59, 72, 73
 ion Mg²⁺ 14

IRES 126
isoleucine 27
isoprène 102
isoprénoïde 84, 101, 102

J, K

jeûne 176
kératane sulfate 76
kératine 39
 K_M 171

L

lactose 68, 69, 73, 114
L-arabinose 59
lécithines 97
lésion 17
leucine 27, 123
lévogyre 26, 51
levure 178
L-fucose 59, 75
liaison d'appariement 6
liaison disulfure 34
liaison glycosidiques 76
liaison hydrogène 6, 7, 42, 71
liaison *N*-osidique 5, 64
liaison *O*-osidique 64, 65, 68, 70
liaison osidique 65, 66, 67, 68, 75
liaison peptidique 35, 36
liaison phosphoanhydre 5
liaison phosphodiester 6, 7, 14
liaison phosphoester 5
liaison *S*-osidique 64
ligase 16
Lineweaver-Burk (équation, représentation) 156
lipide 82
lipide complexe 84
lipide simple 84
lipide vrai 84
lipolyse 174
lipophile 82
lipoprotéine 94
liqueur de Fehling 63
L-rhamnose 59, 71, 73
lysine 29
lysophospholipide 98

M

maltase 69
maltose 68, 69, 73
mannitol 63
mannosamine 60, 64
mannose 52, 59, 73
matrice mitochondriale 182
Menten (Maud) 152, 155
messager 112
métabolisme 5, 170
méthionine 27, 123
méthylation 12, 13, 129

Mg^{2+} 14
micelle 83
Michaelis (Leonor) 152, 155
Michaelis-Menten (modèle, équation, représentation) 153, 154
microARN 10
microsatellite 12
mini-satellite 12
mitochondrie 13
modification post-traductionnelle 34, 128
monoacylglycérol 94
monocouche 82
Monod-Wyman-Changeux (modèle) 161
monoglycéride 94
monosaccharide 50, 59
motif 42
muscle 177

N

N-acétyl-D-galatosamine 75
N-acétyl-D-glucosamine 75
N-acétylglucosamine 60
N-acétylmannosamine 60
N-acétyl-osamine 60
NAD⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) 59, 172, 178
NADH, H⁺ 178, 179
NADP⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate) 59
NADPH, H⁺ 172, 173
NAP *Nucleoid-Associated Proteins* 11
néoglucogenèse 170, 172
N-glycosylation 74
niacine 146
ninhydrine 34
nomenclature abrégée des osides 68
nomenclature de la liaison osidique 66
nomenclature des oses 56
nomenclature des osides 66
non réducteur (sucre) 69
noyau 13
NTP 7
nucléole 10
nucléoporine 120
nucléoside 4, 5, 6, 63
nucléoside triphosphate 112
nucléosome 11
nucléotide 4, 5, 6, 63
numérotation stéréospécifique 94

O

O-glycosylation 74, 75
oligoholoside 50, 70
oligopeptide 35
oligosaccharide 50, 70, 74
oligoside 50, 67, 70
opéron 113
opéron lactose 113
ORC (*Origin Recognition Complex*) 16
ORF (*Open Reading Frame*) 10

orientation antiparallèle 13
Ori (origine de réplication) 15, 16
ornithine 30
osamine 60
ose 50
oside 50, 65, 67
oxydation des oses 62, 75
oxydoréduction 180
œil de réplication 14

P

paires de bases (pb) 8
palmitate 91, 173
palmitoylation 128
PCR (*Polymerase Chain Reaction*) 8, 17
pectine 71, 73
peptide signal 126
période initiale 153, 154
perméase 182
phase de préparation 175
phénylalanine 27
pHi (pH isoionique) 31
phosphate 6, 14
phosphofructokinase-1 172
phospholipase 98
phospholipide 173
phosphorylation 5, 128, 176
phosphorylation oxydative 5, 178
photon 182
phytosphingosine 99
pI (point isoélectrique) 31, 33
pK, pKa 31
plastoquinone 103
point de fusion 86
polarité 27
polyholoside 50
polymorphisme 12
polynucléotide 6
polyoside 50, 67
polypeptide 35
polysaccharide 50, 66, 70
pont disulfure 34, 42
pore nucléaire 119, 120
porine 181
pouvoir rotatoire 26, 51
pouvoir tampon 33
prénylation 104
primase 15
prion 43
procaryote 110, 113
produit 140, 170
proenzyme 150
proline 27
promoteur 112
prosthétique (groupement) 145
protéasome 128, 130
protéine 35, 112
protéine fibreuse 35, 41
protéine globulaire 35, 41
protéoglycane 61, 65, 74, 75
protéolyse 128

protéolyse partielle 151
purine 4
pyranose 54
pyridoxine 146
pyrimidine 4
pyruvate 174
pyruvate kinase 176
 ϕ (phi) 38
 ψ (psi) 38

Q

quasi-équilibre (hypothèse, cas particulier) 155, 156
queue poly-A 116
quinone 103
quotient réactionnel 137

R

Ramachandran (diagramme) 37
rayonnement ultra-violet 17
réducteur (sucre) 62, 69
régulation négative 114
régulation positive 114
réparation de l'ADN 17
réplication 13, 112
réplication eucaryote 16
réplication procaryote 15
réplication virale 16
réplisome 15
représentation (ou projection) de Fischer 25
répresseur 114
résidu 35
réticulum endoplasmique lisse 126
réticulum endoplasmique rugueux (RER) 126
rétrotranscription 16
riboflavine 146
ribose 5, 59
ribosome 10, 112, 120, 121
ribozyme 120, 140
RNA Binding Protein 128
RNase 10
R (relâchée) 161

S

saccharose 59, 68, 69, 73
satellite 12
saturation 154
sédoheptulose 59
sélénocystéine 30, 124
semi-conservatif 13

séquençage 17
séquence 37
séquence de Shine-Dalgarno 122
séquence Kozak 122
série D ou L 26
sérine 29, 75, 97
sigmoïde 161
sillon de l'ADN 8
site actif 141
site catalytique 141
site de liaison au substrat 141
sn 94
snARN 10
solubilité 82
solvatation 42
sorbitol 63
sous-unité 113
sphingoglycolipide (glycosphingolipide, glycolipide) 99
sphingolipide 96, 100
sphingophospholipide (sphingomyéline) 99
sphingosine 98
splicéosome 118
squalène 104
SRP (*Signal Recognition Particle*) 126
stérane (noyau) 93, 104
stéréoisomère 51
stéride 93
stéroïde 93, 102, 104
stérol 93
structure primaire 37
structure quaternaire 43
structure secondaire 37, 38
structure tertiaire 41
substrat 140, 170
succinate déshydrogénase 179
sucrose 69
sulfatation des oses 61, 75
sulfate 76
sulfatide 99
sumoylation 128
système K 162, 163
système thermodynamique 136

T

TATA-Binding Protein 115
télomère 12
terminaison 113
termineur 113
terpène 102, 103
thermodynamique 136
thiamine 146

thiol 34
thréonine 29
thylakoïde 182
thymine 4, 7
Tollens 55
topoisomérase 13
traduction 9, 10, 110, 112, 120, 123
transcriptase 113
transcription 110, 112, 115
transcription eucaryote 114
transcription inverse 16
transcription procaryote 113
transestérification 118
transition concertée (modèle) 161
tréhalose 68, 69, 73
triacylglycérol 94
triglycéride 94, 173
triholoside 70
trypsine 130, 142, 151
trypsinogène 151
tryptophane 27
T (tendue) 161
turn-over number 156
tyrosine 29

U

ubiquinol 180
ubiquinone 103, 180
ubiquitination 128, 129
ultra-violets 17, 120
UTR (*UnTranslated Region*) 10
uracile 4
urée 174

V

valine 27
Van der Waals 41
virus 9, 16, 125
vitamine 85
vitamine (A, E, K) 103
vitamine B 146
vitamine D 104
vitesse initiale 153, 154
vitesse instantanée (v_i) 152
vitesse maximale ($V_{\max}$) 154
voie des pentoses-phosphates 173

X, Z

xylose 73
xylulose 59
zwitterion 33
zymogène 150

Crédits iconographiques

Page 3 : PublicDomainPictures/Pixabay.com. **Page 4** : A. Barrington Brown/SPL - Science Photo Library/Biosphoto. **Page 8** : kickers/iStock.com. **Page 12** : Fernando Gregory Milan/123RF.com. **Page 23** : nutthaphol/iStock.com. **Page 25** : Atelier Victoria (Inh. Paul Gericke, gegr. 1894), Berlin. **Page 29** : XiFotos/iStock.com. **Page 30** : Aamulya/iStock.com, RedHelga/iStock.com. **Page 34** : Swapan/Fotolia.com. **Page 35** : lculig/123RF.com. **Page 39** : jnnault/iStock.com. **Page 40**, *araignée* : evgord/iStock.com, *ver à soie* : laughingmango/iStock.com. **Page 43** : Lisay/iStock.com. **Page 49** : Robert Hainer/123RF.com. **Page 58** : solidcolours/iStock.com. **Page 64** : RyanJLane/iStock.com. **Page 70** : format35/iStock.com. **Page 72** : brianholm/Fotolia.com. **Page 74** : JuliaKa/iStock.com. **Page 75** : geralt/Pixabay.com. **Page 76** : michaeljung/Fotolia.com. **Page 81** : Phils Photography/Fotolia.com. **Page 82** : PeopleImages/iStock.com. **Page 87**, *beurre* : tycoon751/iStock.com, *huile* : dulezidar/iStock.com, *palmier* : nizamkem/123FR.com. **Page 91** : Model-la/iStock.com. **Page 93** : *houx et pomme* : Joëlle Chauvet et Jean-Marc Cazin. **Page 95** : Daylight Photo/Fotolia.com. **Page 96** : miramiska/123RF.com. **Page 98**, *serpent* : taviphoto/iStock.com, *guêpe* : Antagain/iStock.com. **Page 102**, *aspirine* : Krafla/Fotolia.com, *basilic* : Watcha/iStock.com, *menthe* : Volosina/iStock.com, *citron* : StevenGiacomelli/Pixabay.com. **Page 103** : *carotte* : dofus08/Pixabay.com, *hévée* : Dinkum/wikipédia/CC0 1.0. **Page 104** : Marc Henauer/123RF.com. **Page 111** : Pictures news/Fotolia.com. **Page 126** : vchalup/Fotolia.com. **Page 135** : Sergei Aleshin/123RF.com. **Page 141** : Nuthawut/Fotolia.com. **Page 152**, *Yellowstone* : Gary/Fotolia.com. *Michaelis* : Rockefeller Archive Center, *Menten* : Archives Service Center, University of Pittsburgh. **Page 158** : C. Goldsmith/Centers for Disease Control and Prevention/wikipédia. **Page 169** : 3d_man/Shutterstock.com. **Page 171** : Anastasy Yarmolovich/12RF.com. **Page 173** : Diversity Studio/Fotolia.com. **Page 177** : nicolasprimola/Fotolia.com. **Page 178** : alles/Pixabay.com. **Page 182** : stevepb/Pixabay.com

Remerciements

Nous remercions Pierre Bonnafous (Maître de conférences, Université de Bordeaux) pour sa relecture attentive et ses conseils précieux qui ont contribué à l'amélioration de cet ouvrage présenté ici dans sa deuxième édition.

Nous souhaitons remercier chaleureusement Laetitia Jammet-Hérin pour l'étincelle de rédaction qu'elle sait déclencher en nous, la confiance qu'elle nous porte, sa disponibilité et ses conseils précieux. Nous remercions également Vanessa Beunèche pour son aide de tous les instants dans la création de cet ouvrage, sa relecture millimétrée et sa bienveillance.

Un grand merci aussi à nos proches et nos collègues pour leur accompagnement sans faille !

Merci à toutes nos étudiantes et tous nos étudiants, particulièrement celles et ceux de la Licence Sciences Biomédicales (Université Paris Cité), qui sont pour nous une source d'inspiration essentielle.

Enfin, merci à nos lectrices et lecteurs. Nous espérons que cet ouvrage vous sera utile. Vos commentaires et suggestions d'amélioration seront toujours les bienvenus !