



## Introduction à la biochimie

**Définition :** La biochimie est l'étude de toutes les substances et de tous les procédés chimiques qui vont se dérouler dans les organismes vivants.

Ces réactions chimiques ont plusieurs caractéristiques :

- Elles se produisent dans un **espace ouvert**, au sein de la **cellule**
- Elles se trouvent en **interaction** perpétuelle avec l'extérieur et en continuels renouvellement.
- Elles sont **indispensables à la survie de la cellule**, donc de l'organe, donc de l'organisme !

Elles permettent à la cellule de répondre à une question fondamentale : comment se conserver ?

### I) Ce qui est nécessaire à la cellule pour survivre

- **La matière**
  - Provient de **l'alimentation** (protides, glucides, lipides)
  - Permet de produire des molécules simples (acides aminés, monosaccharides, acides gras)
  - Sert de base pour produire les macromolécules indispensables à sa survie
- **L'énergie**
  - Indispensable à la totalité des réactions chimiques se déroulant au sein de la cellule
  - Générée dans la cellule sous forme d'**ATP (= Adénosine Tri-Phosphate)**
- **Les mécanismes réactionnels**
  - **Pas de réactions indépendantes**, elles sont toutes incluses dans un système réactionnel

### II) Le métabolisme

Métabolisme = Anabolisme + Catabolisme

#### A) Catabolisme

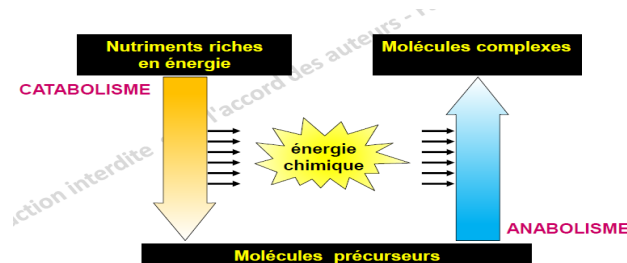
C'est l'ensemble des réactions ayant pour objectif la libération d'énergie par la **dégradation de molécules complexes** en molécules plus simples. Il va permettre de générer :

- **L'énergie** présente dans les macromolécules provenant de l'alimentation en les dégradant, le plus souvent par **oxydation**

- **Les molécules simples** (acides aminés, acides gras, monosaccharides) servant de précurseur à la biogénèse de composants cellulaires plus complexes

## B) Anabolisme

C'est l'ensemble des réactions ayant pour objectif la **synthèse de molécules** complexes à partir de molécules plus simples en **utilisant de l'énergie**



# BIOCHIMIE STRUCTURALE : LES PROTÉINES

**Définition :** une protéine est une **macromolécule constituée d'acides aminés** (= polymère d'acides aminés) unis entre eux par une liaison covalente : la liaison peptidique.

Les protéines ont un rôle :

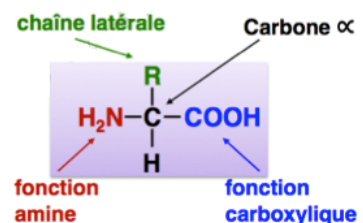
- **De structure** : collagène (os, peau, tendons), kératine (cheveux, ongles)
- **Métabolique** : action de catalyse biologique (enzymes ++)
- **De régulation** : de l'expression des gènes, de l'activité d'autres protéine
- **De communication** : récepteurs, hormones protéiques

## I) Les acides aminés

Les acides aminés sont les éléments constitutifs des protéines. Leur enchaînement spécifique, codé par le code génétique, détermine la structure primaire de la protéine. 20 acides aminés composent les protéines.

### Structure des acides aminés :

- groupement **carboxyle** (-COOH)
- groupement **amine** (-NH<sub>2</sub>)
- atome d'**hydrogène** (-H)
- une **chaîne latérale** (-R) différente pour chacun des 20 acides aminés



Ces 4 groupements sont liés au même atome de carbone : le **carbone alpha** (Cα).

*Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.*

*Ceyy Radagast Kick-Ass Nathou*

## Configuration des acides aminés :

Les 4 groupements liés au C $\alpha$  étant différents, ce carbone est donc **asymétrique**.

Exception : la **glycine** a pour chaîne latérale un atome d'hydrogène → seul acide aminé ne possédant pas de carbone asymétrique.

Un acide aminé avec un C $\alpha$  asymétrique existe sous deux formes énantiomères (ou stéréoisomères de configuration) : une forme L et une forme D. **Seule la forme L est exprimée dans l'organisme.**

## Classification des acides aminés en fonction de leur chaîne latérale :

Les chaînes latérales **polaires** sont **hydrophiles** (= forte affinité avec l'eau). Ceci est essentiel pour la **solubilité** de la protéine. Les groupements polaires sont essentiellement situés à la surface des protéines hydrosolubles (en interaction avec l'eau).

A l'inverse, les chaînes latérales **apolaires** sont **hydrophobes**, on les retrouve plutôt à l'intérieur des protéines (= **cœur hydrophobe**).

Acides aminés polaires avec un groupement R polaire et chargé négativement :

- **Aspartate** - Asp - D
- **Glutamate** - Glu - E : intermédiaire métabolique essentiel

→ R possède un groupement *acide carboxylique* → fonction acide → donneur de H<sup>+</sup>

Acides aminés polaires avec un groupement R chargé positivement :

- **Histidine** – His – H
- **Lysine** – Lys – K
- **Arginine** – Arg – R

→ R possède un groupement *amine* → fonction basique → accepteur de H<sup>+</sup>

Un **pont salin** peut se créer entre une charge positive (H, K ou R) et une charge négative (D ou E) afin de stabiliser le repliement de la protéine dans l'espace (et ainsi minimiser le niveau énergétique de la molécule).

Acides aminés polaires avec un groupement R non chargé :

Les chaînes latérales ne possèdent **pas de charge nette à pH physiologique**, ça ne veut pas dire qu'elles ne peuvent pas en acquérir une. Cela pourrait être le cas dans d'autres gammes de pH.

- **Sérine** – Ser - S
- **Thréonine** – Thr - T
- **Tyrosine** – Tyr – Y : acide aminé *aromatique*

→ R possède un groupement *hydroxyle*. Ce groupement a la possibilité d'être phosphorylé (mécanisme de base de la régulation des voies métaboliques).

- **Asparagine** – Asn - N
- **Glutamine** – Gln - Q : acide aminé le plus représenté dans la circulation sanguine

→ R possède une fonction *amide* (≠ amine)

- **Cystéine** – Cys – C

→ R possède une fonction thiol (= soufrée) : peut former une liaison **covalente**, appelé **pont disulfure**, avec une autre cystéine. Ce pont peut être *intra*-chaîne si les 2 cystéines se trouvent au sein de la même protéine (nécessite qu'elles soient assez éloignées l'une de l'autre), ou *inter*-chaîne (formation d'un complexe multi protéique).

#### Acides amines apolaires

Dans ce cas la chaîne latérale possède un groupement **hydrophobe**, elle n'interagit pas avec l'eau. En milieu aqueux, ces groupements se rapprochent pour former des liaisons hydrophobes → poches hydrophobes au cœur des protéines. L'interaction hydrophobe est le **moyen non covalent le plus fort de stabilisation**.

Il en existe 9 : 7 d'entre eux sont **aliphatiques**...

- **Glycine** – Gly - G
- **Alanine** – Ala - A
- **Valine** – Val - V
- **Leucine** – Leu - L
- **Isoleucine** – Ile - I
- **Méthionine** – Met - M
- **Proline** – Pro – P : possède un **hétérocycle** qui implique un changement de plan du NH<sub>3</sub> et du COOH → coude bêta (90°). La proline est essentielle dans l'organisation des courbures de la protéine.

...et 2 sont **aromatiques** :

- **Phénylalanine** – Phe – F
- **Tryptophane** – Trp – W

## Acides aminés essentiels :

Certains acides aminés **ne peuvent pas être synthétisés par le corps humain**, le seul moyen d'en avoir en quantité suffisante est donc **l'alimentation**. Ils sont dits **essentiels** et sont au nombre de 8 :

Phrase mnémotechnique :

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| - Leucine       | <i>Le</i>        |
| - Thréonine     | <i>Très</i>      |
| - Lysine        | <i>Lyrique</i>   |
| - Tryptophane   | <i>Tristan</i>   |
| - Phénylalanine | <i>Fait</i>      |
| - Valine        | <i>Vachement</i> |
| - Méthionine    | <i>Méditer</i>   |
| - Isoleucine    | <i>Iseult</i>    |

**Arginine** et **Histidine** sont **essentiels chez l'enfant** mais pas chez l'adulte.

## Propriétés acido-basiques des acides aminés :

En solution aqueuse les acides aminés se dissocient partiellement, ils se comportent comme des acides (ou bases) faibles. En fonction du pH environnant, la molécule pourra exister sous la forme AH ou A<sup>-</sup>, et ceci tend toujours vers un équilibre.



Cet équilibre est défini à partir de la constante d'ionisation :  $K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{AH}]}$

On peut définir l'équation d'Henderson et Hasselbalch :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log ([\text{A}^-] / [\text{AH}])$$

Le pKa correspond à la valeur du pH pour laquelle 50% du groupement est ionisé et 50% est non ionisé. Chaque groupement ionisable possède un pKa.

**Forme zwitterionique** : forme où la charge nette (= somme algébrique des charges portées par les groupements de la molécule) de la molécule = 0. On retrouve cette forme lorsque le pH du milieu environnant correspond au point isoélectrique.

**Point isoélectrique** : valeur moyenne des 2 pKa encadrant cette forme zwitterionique.

Les acides aminés sont donc ionisés en solution, et sont des espèces **amphotères**, c'est à dire qu'ils peuvent exister sous différentes formes ionisées → ils peuvent agir comme des acides ou comme des bases.

## **II) La liaison peptidique :**

La condensation de deux acides aminés aboutit à la formation d'une **liaison amide** particulière : **la liaison peptidique**. Cette liaison implique le -COOH de l'acide aminé en amont et le -NH<sub>3</sub> de l'acide aminé en aval. Elle implique également la **perte d'une molécule d'eau**.

Dans une protéine, le premier acide aminé possède son groupement -NH<sub>3</sub> libre alors que c'est le groupement -COOH pour le dernier. On appelle ces extrémités respectivement les extrémités N-ter et C-ter, par convention **on lit de N-ter vers C-ter**. L'allongement d'une protéine se fait toujours du côté C-ter, le nouvel acide aminé implique donc sa fonction amine dans la liaison peptidique.

L'ordre d'agencement des monomères est strictement régulier et est dicté par le code génétique. Toute modification ou altération de lecture du code génétique aboutit à une protéine anormale → maladie génétique.

La liaison peptidique est à la base de la structure primaire de la protéine (= enchaînement linéaire des acides aminés). Elle **prédispose à la structure tridimensionnelle** et à la fonction biologique de la protéine.

*Exemple : soit la condensation de 2 acides aminés : la Valine et l'Alanine.*

*→ la lecture et l'écriture du dipeptide se fait toujours de N-ter vers C-ter*

*→ à partir de 2 acides aminés on peut former 2 dipeptides différents : Ala-Val ≠ Val-Ala*

*Dans le cas de Ala-Val, l'alanine est appelée acide aminé N-terminal (groupement amine non modifié) et la valine acide aminé C-terminal (groupement carboxylate non modifié).*

L'organisation de cette liaison est **structurée** :

→ Si le groupement de la chaîne latérale est petit (Gly, Ala), il n'y aura pas d'encombrement stérique

→ Si le groupement est gros (Phe, Trp), il y aura encombrement stérique

L'agencement des acides aminés est fonction des chaînes latérales et des interactions qu'elles exercent entre elles. Les chaînes latérales sont en configuration « **TRANS** ».

**Exception** : la proline. Sa chaîne latérale forme un **hétérocycle** avec le groupement NH<sub>3</sub>. Cela fait basculer de 90° la séquence NH<sub>3</sub>-C-COOH → lorsqu'une proline est impliquée dans une liaison peptidique, elle sera en configuration « **CIS** ».

- La liaison peptidique implique une **rigidité** du squelette des acides aminés → la délocalisation des charges électroniques fige la structure. **La seule mobilité possible est donnée à la chaîne latérale.**

Jusqu'à 50 acides aminés on parle de peptide, au dessus on parle de protéine.

### **III) Protéolyse**

**Enzyme** : protéine dotée d'un pouvoir biologique → la **catalyse**. Une enzyme possède des pouvoirs biologiques propres (**spécificité d'action**), elle ne réalise qu'une seule réaction particulière.

Certaines enzymes ont la spécificité de dégrader des protéines : c'est l'**hydrolyse enzymatique**. Ces enzymes sont des **peptidases**. Produites par le pancréas exocrine, elles dégradent les protéines en acides aminés notamment dans la lumière intestinale afin de permettre l'absorption de ces derniers (acides aminés essentiels ++).

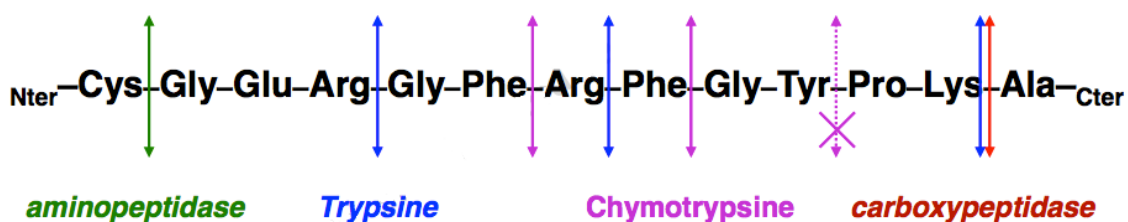
**EXOpeptidases** : coupent la protéine « comme un saucisson », un acide aminé après l'autre en partant d'une extrémité. Selon l'extrémité à laquelle l'exopeptidase agit on retrouve :

- les **aminopeptidases** : dégradation à partir de l'extrémité **N-ter**
- les **carboxypeptidases** : dégradation à partir de **C-ter**

**ENDOpeptidases** : coupent à l'intérieur de la séquence protéique lorsqu'elles reconnaissent une séquence spécifique. Deux exemples à retenir :

- la **trypsine** : coupe la liaison peptidique du côté C-ter des **lysines** (K) et des **arginines** (R).
- la **chymotrypsine** : coupe la liaison peptidique du côté C-ter des acides aminés aromatiques, qui sont : **tyrosine** (Y), **phénylalanine** (F) et **tryptophane** (W)

Que ce soit pour les endo ou pour les exopeptidases, il existe une exception : *si la liaison peptidique implique une proline, la protéase devient inactive.*



## **IV) Organisation spatiale des protéines**

Pourquoi une protéine se replie-t-elle ?

→ Pour **conférer un niveau énergétique le plus bas possible à la protéine**

→ Pour **conférer sa fonction à la protéine**

4 niveaux d'organisation :

- **Primaire** : enchaînement linéaire des acides aminés
- **Secondaire** : formation de structures régulières, récurrentes et stabilisées par des liaisons hydrogènes
- **Tertiaire** : ensemble des conformations tridimensionnelles de la protéine
- **Quaternaire** : association (facultative) de plusieurs protéines entre elles

### **Structure primaire :**

La structure primaire correspond à l'ordre dans lequel les acides aminés sont reliés entre eux par des liaisons peptidiques.

Cette structure est :

- **linéaire**
- **ordonnée** (par le code génétique)
- **non fonctionnelle**
- **non thermodynamiquement favorable**

Telle quelle la protéine est inactive, mais la structure primaire prédispose à sa conformation spatiale définitive. Les mêmes acides aminés mis dans des ordres différents n'aboutiraient pas à la même fonction biologique.

Les chaînes latérales sont en configuration **TRANS**, mais l'orientation fait également en sorte que les groupements apolaires se retrouvent dans le même plan, et les groupements polaires dans le plan opposé.

### **Structure secondaire :**

La structure tridimensionnelle de la protéine dépend de l'arrangement des acides aminés. La structure secondaire correspond à la mise en place de **motifs répétitifs** à l'intérieur de la protéine.

→ Passage d'une structure non organisée vers une **structure organisée**

→ Obtention d'une configuration spatiale de **niveau énergétique minimal**

Les différents arrangements :

- ont lieu **dans le cytosol**
- impliquent des **interactions spécifiques entre les acides aminés**
- peuvent impliquer des **protéines chaperonnes** (qui aident à la maturation d'autres protéines en assurant leur repliement tridimensionnel)

La structure secondaire :

- est **non linéaire** ( $\neq$  primaire)
- est formée et stabilisée par des **liaisons hydrogènes**
- décrit des **motifs répétitifs**

Deux motifs répétitifs sont particulièrement fréquents :

- **hélice alpha ( $\alpha$ -hélice)**
- **feuillet bêta (feuillet- $\beta$ )**

→ tout deux stabilisés par des *liaisons hydrogènes*

Les repliements sont initiés par des mécanismes de répulsion entre l'eau et les groupements apolaires (interaction **hydrophobe**).

### Hélice- $\alpha$ :

Elle organise la séquence primaire en une structure de type **hélicoïdale**.



C'est une structure organisée, répétitive : le pas de l'hélice est constant, il est de **4 acides aminés et vers la droite** (de N-ter ver C-ter).

*Les chaînes latérales sont projetées à l'extérieur de l'axe de l'hélice → encombrement stérique minimal.*

L'hélice- $\alpha$  est stabilisée par des **ponts hydrogènes** entre :

- l'oxygène du groupement carbonyle de l'acide aminé « N »
- un atome d'hydrogène du groupement amine de l'acide aminé « N+4 »

*Pourquoi 4 ? Car 4 est le pas de l'hélice.*

Les ponts hydrogènes sont **parallèles** à l'axe de l'hélice.

La membrane plasmique est un double feuillet lipidique imperméable. Au sein de celle-ci, on trouve des protéines qui permettent les échanges entre les milieu intra et extra cellulaire. Pour traverser ce double feuillet, la protéine doit prendre une configuration en hélice alpha.

On ne retrouve **jamais de proline dans une hélice alpha** (car casse le plan de la séquence peptidique). On retrouve **rarement des acides aminés polaires chargés** (**Glu, Asp, His, Lys, Arg**) car ils désorganisent la structure de l'hélice.

On retrouve cette structure au niveau des protéines **globulaires**.

### Feuillet- $\beta$ :

Il organise la structure en zigzag, le feuillet- $\beta$  est constitué de **segments qui s'alignent côte à côte**. Cette structure implique des prolines pour faire des coudes bêta.

Le feuillet est stabilisé par **des liaisons hydrogènes entre 2 segments adjacents**.

Les chaînes latérales sont situées de part et d'autre du plan du feuillet → diminution de l'énergie de base de la structure.

Il existe 2 types de feuillet- $\beta$  :

- **parallèle**
- **anti-parallèle**

*L'hélice alpha est plus souple, le feuillet bêta est plus étiré.*

Acides aminés **fréquemment** impliqués :

- **Valine**
- **Isoleucine**

Acides aminés **rarement** impliqués :

- **Lysine**

La proline est exclue de la structure (mais pas des inter-domaines)

Le feuillet- $\beta$  est typique des protéines fibreuses.

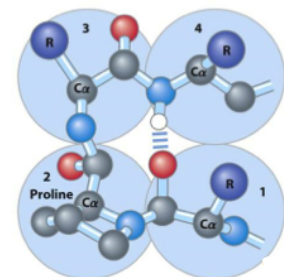
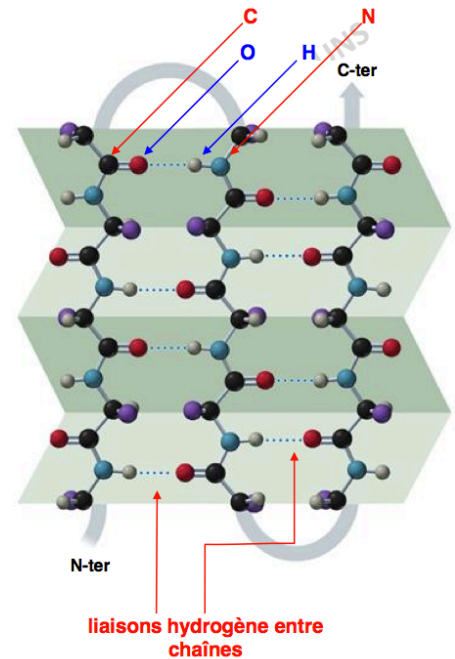
### Coude bêta :

On les retrouve à la surface des protéines et ils impliquent des prolines. Un coude bêta est **constitué de 4 acides aminés**.

On retrouve :

- une **proline en position 2**
- une **liaison hydrogène entre les acides aminés 1 et 4**
- **pas d'acides aminés apolaires** (excepté la proline)
- une liaison peptidique en **configuration CIS** (à cause de la proline)

### Structure tertiaire :



C'est LÀ que la protéine acquiert sa fonction, pas avant. La structure tridimensionnelle est le support de la fonction biologique de la protéine.

C'est l'organisation des domaines répétitifs (et des inter domaines) pour apporter sa structure tridimensionnelle à la protéine. La structure tertiaire ne correspond pas à la mise en place de domaines ( $\neq$  structure secondaire).

De nombreuses interactions dépendantes des chaînes latérales stabilisent cette structure :

→ Interactions **non covalentes** :

- **Hydrophobes (indépendantes du pH)** : conséquence de la répulsion entre les groupements apolaires et l'environnement aqueux → **cœur hydrophobe** de la protéine. C'est l'interaction non covalente la plus forte.
- **Hydrophiles (dépendantes du pH)** :

→ **liaisons hydrogènes** entre un carbonyle et un atome d'hydrogène d'un groupement amine

→ **ponts salins** entre une chaîne latérale chargée positivement et une négativement

→ interaction **covalentes** : **ponts disulfures** entre deux atomes de soufre de deux cystéines. Ils ne sont pas obligatoirement impliqués pour stabiliser la structure tridimensionnelle.

### **Structure quaternaire :**

**Oligomérisation** (= assemblage) de deux ou plusieurs chaînes protéiques. Ce niveau d'organisation n'est pas nécessaire, certaines protéines sont fonctionnelles dès le niveau tertiaire.

→ **homo-oligomérisation** : association de 2 chaînes protéiques identiques

→ **hétéro-oligomérisation** : association de 2 chaînes protéiques différentes

Les chaînes sont stabilisées par des liaisons essentiellement non covalentes, et très rarement par des ponts disulfures.

