



Université 20 aout 1955-SKIKDA

Faculté des Sciences

Département des Sciences de la nature et de la vie



COURS DE BIOCHIMIE

**Polycopié destiné aux étudiants de 2^{ème} année de Tronc Commun filière
Sciences biologiques**

Elaboré par : Dr. OUAMANE Souheila

2020-2021

Semestre: 3^{ème} Semestre

UE : Unité d'Enseignement Fondamentale 2

Matière 1: Biochimie

Objectifs de l'enseignement

Cette matière consiste à assurer un enseignement sur les bases fondamentales de la biochimie et les notions d'enzymologie, et de familiariser les étudiants avec les techniques biochimiques.

Connaissances préalables recommandées (*descriptif succinct des connaissances requises pour pouvoir suivre cet enseignement – Maximum 2 lignes*).

L'étudiant doit avoir certaines notions sur les liaisons chimiques (faibles et fortes) et sur propriétés physicochimiques des molécules organiques.

Contenu de la matière

1. Liaisons chimiques

- 1.1. Liaisons fortes
- 1.2. Liaisons faibles

2. Structure et propriétés physico-chimiques des glucides

- 2.1. Oses simples
- 2.2. Oligosides
- 2.3. Polyholosides, hétérosides.

3. Structure et propriétés physico-chimiques des lipides

- 3.1. Lipides simples
- 3.2. Lipides complexes

4. Structure et propriétés physico-chimiques des acides aminés, peptides et protéines

- 4.1. Les acides aminés, les peptides, les protéines
- 4.2. Structure (primaire et secondaire, tertiaire et quaternaire)
- 4.3. Propriétés et effet des traitements (solubilité, comportement électrophorétique, dénaturation.)
- 4.4. Séparation des protéines

5. Notions d'enzymologie

- 5.1. Définition, classification
- 5.2. Mécanismes d'action

- 5.3. Site actif
- 5.4. Cinétique enzymatique et types de représentation
- 5.5. Inhibition enzymatique
- 5.6. Phénomène d'allostérie
- 6. Notions de bioénergétique**
 - 6.1. Types de réaction chimique
 - 6.2. La chaîne respiratoire et la production d'énergie
 - 6.3. Phosphorylation et réaction d'oxydoréduction
- 7. Métabolisme des glucides**
 - 7.1. Catabolisme (glycolyse, glycogénolyse, voie des pentoses phosphate, cycle de Krebs, bilan énergétique)
 - 7.2. Anabolisme (néoglucogenèse et glycogénogenèse)
 - 7.3. Régulation
- 8. Métabolisme des lipides**
 - 8.1. Catabolisme des acides gras (Béta-oxydation)
 - 8.2. Catabolisme des stérols
 - 8.3. Biosynthèses des acides gras et des triglycérides
 - 8.4. Biosynthèse des stérols
 - 8.5. Régulation
- 9. Métabolisme des peptides et des protéines**
 - 9.1. Catabolisme des groupements aminés
 - 9.2. Catabolisme des groupements carboxyliques
 - 9.3. Catabolisme de la chaîne latérale
 - 9.4. Les acides glucoformateurs et cétoènes
 - 9.5. Biosynthèse des acides aminés indispensables
 - 9.6. Élimination de l'azote, cycle de l'urée
 - 9.7. Exemple de biosynthèse de peptides (cas de peptides à activité biologique)
 - 9.8. Exemple de biosynthèse de protéines
 - 9.9. Régulation
- 10. Structure et métabolisme d'autres composés d'intérêt biologique**
 - 10.1. Vitamines
 - 10.2. Hormones

Sommaire

Chapitre 1 : Les liaisons chimiques

1. Liaisons fortes	1
1.1. Liaisons ioniques	1
1.2. Liaison covalente et de coordination	2
1.2.1. Liaison covalente	2
1.2.2. Liaison covalente de coordination ou dative	2
1.3. Liaisons métalliques	3
1.4. Liaisons polaires et apolaires	4
2. Liaisons faibles	4
2.1. Liaison hydrogène	5
2.2. Les forces de Van der Waals	5
2.3. Les interactions hydrophobes	5

Chapitre 2 : Les glucides

1. Définition	7
2. Classification	7
2.1. Les oses simples	7
2.2. Les osides	7
3. Les oses simples	8
3.1. Structure linéaire	8
3.2. Isomérisation : centre de chiralité	9
3.3. Pouvoir rotatoire	11
3.4. Obtention des homologues supérieurs des oses simples	11
3.5. Obtention des homologues inférieurs des oses simples : la dégradation de Wohl	12
3.6. Structure cyclique des oses	12
3.6.1. Cas des aldoses	13
3.6.2. Cas des cétooses	15
3.7. Propriétés chimiques des oses	16
3.7.1. Réduction des oses	16
3.7.2. Oxydation des oses	17
3.7.3. Propriétés dues à la fonction alcool	19
3.7.4. Propriétés liées à l'association fonction alcool - fonction carbonyle	20
3.7.5. Réaction avec la liqueur de Fehling	21

3.7.6. Réaction des oses avec le phényle hydrazine	21
3.7.7. Les dérivés aminés des oses : osamines ou sucres aminés	22
3.7.8. Les dérivés acides des oses	23
4. Les osides	27
4.1. Les oligosides	27
4.2. Les polyholosides	30
4.3. Les hétérosides	32
Chapitre 3 : Les lipides	
1. Les lipides simples	34
1.1. Glycérides	34
1.1.1. Les acides gras saturés	35
1.1.2. Les acides gras insaturés	35
1.1.3. Propriétés physicochimiques des glycérides	37
1.2. Stérides	39
1.3. Cérides	40
2. Les lipides complexes	41
2.1. Les glycérophospholipides (GPL)	41
2.1.1. L'acide phosphatidique	41
2.1.2. Les glycérophospholipides	41
2.2. Sphingolipides	44
2.2.1. Acylsphingosine ou céramide	45
2.2.2. Les sphingomyélines	45
2.3. Les glycolipides	46
2.3.1. Les cérébrogalactosides ou galactosylcéramides	46
2.3.2. Les cérébroglucides ou glucosylcéramides	46
2.3.3. Les gangliosides ou oligosylcéramides	46
Chapitre 4 : Acides aminés, peptides et protéines	
1. Les acides aminés	48
1.1. Définition	48
1.2. Classification des acides aminés	48
1.2.1. Classification des acides aminés sur la structure de R	48
1.2.2. Classification basée sur l'ionisation de R	49
1.3. Propriétés physico-chimiques des acides aminés	49
1.3.1. Propriétés physiques	49

1.3.2. Propriétés chimiques	51
1.3.3. Courbe de titration des acides aminés	54
1.3.4. Propriétés dues à la fonction carboxylique	55
1.3.5. Propriétés dues à la fonction amine	56
1.3.6. Propriétés liées aux deux fonctions	58
1.3.7. Propriétés liées à la présence de fonction supplémentaire niveau de R	59
1.4. Méthodes de séparation des acides aminés	59
1.4.1. Chromatographie sur papier	59
1.4.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)	61
1.4.3. Chromatographie échangeuse d'ions	61
1.4.4. Electrophorèse	62
2. Les peptides	68
2.1. Définition	68
2.2. Nomenclature	68
2.3. Classification	69
2.4. Propriétés acido-basique	69
2.5. Méthodes d'étude d'un peptide d'une séquence inconnue	69
2.5.1. Détermination de la composition en acides aminés	69
2.5.2. Détermination de la séquence en acides aminés	70
2.6. Etude de quelques peptides naturels	74
2.6.1. Tripeptide	74
2.6.2. Nonapeptide	75
2.6.3. Polypeptide	75
2.6.4. Peptide antibiotique	76
3. Les protéines	78
3.1. Définition	78
3.2. Structure des protéines	78
3.2.1. La structure primaire	79
3.2.2. La structure secondaire	79
3.2.3. La structure tertiaire	81
3.2.4. La structure quaternaire	83
3.3. Propriétés physico-chimique des protéines	84
3.3.1. Dénaturation ou altération	84
3.3.2. Solubilité des protéines	84

3.4. Méthodes permettant de déterminer le poids moléculaire (PM) des protéines	86
3.4.1. L'ultrafiltration	86
3.4.2. L'ultracentrifugation	86
3.4.3. La chromatographie de filtration moléculaire, chromatographie d'exclusion, diffusion	87

Chapitre 5 : Métabolismes

1. Métabolisme des glucides	88
1.1. Catabolisme glucidique	88
1.1.1. La glycolyse	88
1.1.2. Le cycle de Krebs	96
1.1.3. La glycogénolyse : Dégradation du glycogène	103
1.1.4. Dégradation oxydative de glucose : Voie des pentoses phosphates (voie Shunt)	103
1.2. La synthèse (anabolisme) du glucose : la gluconéogenèse	108
1.2.1. Gluconéogenèse à partir du pyruvate	108
1.2.2. Gluconéogenèse à partir du lactate	110
1.2.3. Gluconéogenèse à partir des acides aminés	111
1.2.4. Gluconéogenèse à partir du glycérol	112
1.3. La glycogénogénèse : mise en réserve du glucose sous forme de glycogène	113
1.4. Régulation	114
1.4.1. Régulation de la gluconéogenèse	114
1.4.2. Régulation du métabolisme du glycogène	116
1.4.3. Régulation de la voie des pentoses phosphate	119
2. Métabolisme des lipides	121
2.1. Catabolisme des AG	121
2.1.1. AG saturés	121
2.1.2. Mécanisme de la β -oxydation	122
2.1.3. Métabolisme du glycérol	124
2.1.4. Dégradation des AG à nombre impair de carbones	125
2.1.5. Métabolisme des triglycérides	129
2.2. Anabolisme des AG saturés	134
2.2.1. Mécanisme de la biosynthèse des AG	134
2.3. Métabolisme des stérols	138
2.3.1. Catabolisme des stérols (exemple du cholestérol)	138
2.3.2. Anabolisme des stérols (cas du cholestérol)	139

2.4. Régulation	143
2.4.1. Régulation de la dégradation des acides gras	143
2.4.2. Régulation de la synthèse du cholestérol	144
2.4.3. Régulation du métabolisme des TG	145
3. Métabolisme des acides aminés, peptides et protéines	147
3.1. Catabolisme des acides aminés	147
3.1.1. Décarboxylation	149
3.1.2. Transamination (aminotransfert)	150
3.1.3. Désamination	152
3.1.4. L'uréogénèse : cycle de l'urée	153
3.1.5. Les acides aminés glucoformateurs et cétoogènes	157
3.2. Anabolisme des acides aminés	159
3.3. Biosynthèse des peptides et protéines	163
3.4. Régulation du métabolisme protéique	163
3.4.1. Régulation hormonale	163
3.4.2. Régulation nutritionnelle	164
3.5. Régulation du cycle de l'urée	165
Chapitre 6 : Enzymes et coenzymes	
1. Les enzymes	167
1.1. Définition	167
1.2. Notion de site actif	167
1.3. Classification des enzymes	168
1.4. Propriétés catalytiques des enzymes	170
1.5. Cinétique enzymatique	171
1.5.1. Notion de vitesse initiale	173
1.5.2. Équation de Michaelis et Menten	174
1.5.3. Représentation de Lineweaver et Burk	177
1.6. Les effecteurs de la réaction enzymatique	178
1.6.1. Les activateurs	179
1.6.2. Les inhibiteurs de réaction enzymatique	179
1.7. Les enzymes allostériques	185
1.7.1. Définition	185
1.7.2. Cinétique des enzymes allostériques	186
1.7.3. Mécanisme de la modulation (régulation) allostérique	188

2. Les coenzymes et vitamines	191
2.1. Définitions	191
2.1.1. Les coenzymes d'oxydo-réduction	191
2.1.2. Les coenzymes de transfert de groupements	197
Chapitre 7 : La bioénergétique	
1. Notion d'énergie libre	203
2. Réactions couplées	204
3. Les liaisons riches en énergie	205
4. Oxydation cellulaire	207
4.1. Définition	207
5. La respiration cellulaire	208
5.1. Le transport électronique	209
5.2. Production d'énergie dans la CR	209
5.3. Les inhibiteurs de la CR	210
5.4. Les agents découplants	211
6. La phosphorylation oxydative	213
Chapitre 8 : Structure et métabolisme de composés d'intérêt biologique	
1. Les vitamines	215
1.1. Définition	215
1.2. Les vitamines liposolubles	217
1.2.1. Vitamine A	217
1.2.2. Vitamine D	220
1.2.3. Vitamine E : (le tocophérol)	222
1.2.4. Vitamine K	223
1.3. Les vitamines hydrosolubles	224
1.3.1. La vitamine B1 (thiamine)	225
1.3.2. La vitamine B2 (riboflavine)	228
1.3.3. La vitamine B5 (Acide pantothénique)	229
1.3.4. La vitamine B6 (pyridoxine)	231
1.3.5. La vitamine B8 (biotine)	232
1.3.6. La vitamine B9 (acide folique ou acide ptéroy-monoglutamique)	233
1.3.7. La vitamine B12 (cobalamine)	234
1.3.8. Vitamine B3 (niacine ou vitamine PP : Pellagra Preventive Factor)	236
1.3.9. La vitamine C (acide ascorbique)	238

2. Les hormones	241
2.1. Exemple d'une hormone peptidique : l'insuline	245
2.2. Exemple d'hormones dérivant des acides aminés : les catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline)	246
2.3. Les hormones stéroïdiennes : les corticostéroïdes	247
Références bibliographiques	250

Liste des figures

Figure 1 : nuage électronique.....	3
Figure 2 : liaison hydrogène.....	5
Figure 3 : nomenclature des 20 acides aminés essentiels.....	49
Figure 4 : Spectre d'absorption des acides aminés aromatiques dans l'ultra-violet.....	51
Figure 5 : courbe de titration de l'alanine.....	54
Figure 6 : Détermination de l'acide aminé en position N-terminale.....	71
Figure 7 : Détermination de l'acide aminé en position N-terminale.....	71
Figure 8 : Détermination de l'acide aminé en position C-terminale.....	72
Figure 9 : Détermination de l'acide aminé intrachaine.....	74
Figure 10 : Résumé du devenir du pyruvate dans le cytosol et dans les mitochondries.....	95
Figure 11 : Schéma récapitulatif de la gluconéogenèse.....	113
Figure 12 : Origine du glycérol 3P.....	133
Figure 13 : Récapitulatif des organes impliqués dans le métabolisme des TG.....	133
Figure 14 : synthèse des TG endogènes.....	134
Figure 15 : Schéma général du métabolisme du cholestérol.....	143
Figure 16 : régulation de métabolisme des TG.....	146
Figure 17 : Les amines biogènes issus de la décarboxylation.....	150
Figure 18 : Biosynthèse de quelques acides aminés.....	160
Figure 19 : Acides aminés indispensables et synthétisés par l'organisme humain.....	162
Figure 20 : schéma d'une réaction enzymatique.....	168
Figure 21 : Energie d'activation avec et sans enzyme.....	170
Figure 22 : Evolution de la cinétique enzymatique.....	173
Figure 23 : Variation de la vitesse de réaction en fonction du temps.....	174
Figure 24 : Coube V en f(S).....	177
Figure 25 : Représentation de Lineweaver-Burk.....	178
Figure 26 : inhibition compétitive.....	180
Figure 27 : Vitesse initiale en fonction de la concentration du substrat et de l'inhibiteur, selon Michaelis et Menten.....	181
Figure 28 : Graphiques de l'inhibition non compétitive.....	183
Figure 29 : la cinétique des enzymes allostériques.....	186
Figure 30 : formes de l'enzyme allostérique.....	187

Figure 31 : modèle symétrique.....	188
Figure 32 : modèle séquentiel.....	189
Figure 33 : schéma résumant le fonctionnement de l'hémoglobine.....	190
Figure 34 : Structure des deux coenzymes nicotiniques dérivés du nicotinamide (Vit PP)..	192
Figure 35 : Structure des deux coenzymes flaviniques dérivés de la riboflavine (Vit B ₂)...	194
Figure 36 : Structure de l'hème des cytochromes.....	195
Figure 37 : chaîne respiratoire oxydative.....	196
Figure 38 : Ubiquinone ₅₀ ou Coenzyme Q ₁₀	196
Figure 39 : Structure du lipoate et réaction de transfert des radicaux issus de la thiamine pyrophosphate sur le lipoate.....	196
Figure 40 : Structure de la thiamine pyrophosphate. Mécanisme d'action de la pyruvate déshydrogénase au niveau de son coenzyme.....	197
Figure 41 : structure du coenzyme A.....	198
Figure 42 : Réaction de transfert des radicaux acyles de l'acyl-lipoate sur le Coenzyme A	198
Figure 43 : Structure de la biotine.....	199
Figure 44 : Structure du pyridoxal phosphate (PLP).....	200
Figure 45 : réaction de transamination entre le PLP et l'alanine.....	200
Figure 46 : Formation et structure de la S-Adénosylméthionine.....	201
Figure 47 : acide folique sous sa forme tétrahydrofolique.....	201
Figure 48 : structure simplifiée de la vitamine B ₁₂	202
Figure 49 : structure de l'ATP.....	206
Figure 50 : Types de liaisons riches en énergie.....	207
Figure 51 : la chaîne respiratoire oxydative.....	212
Figure 52 : Schéma général de la chaîne respiratoire oxydative.....	214
Figure 53 : la phosphorylation oxydative.....	214
Figure 54 : Structure de la vitamine A.....	217
Figure 55 : Métabolisme de la vitamine A.....	218

Figure 56 : Structure des deux formes de la vitamine D.....	221
Figure 57 : structure de la vitamine K.....	223
Figure 58 : Interventions des vitamines hydrosolubles dans le métabolisme cellulaire.....	224
Figure 59 : Structure de la vitamine B1.....	226
Figure 60 : rôle de la TPP dans les réactions de décarboxylation.....	227
Figure 61 : exemples de réactions de transcétolisation faisant intervenir la TPP.....	228
Figure 62 : structure de la vitamine B2.....	229
Figure 63 : structure de la vitamine B5.....	230
Figure 64 : importance du coenzyme A.....	231
Figure 65 : structure de la vitamine B6.....	232
Figure 66 : Structure de la biotine.....	233
Figure 67 : structure de l'acide folique.....	234
Figure 68 : structure de la vitamine B12.....	235
Figure 69 : structure de la vitamine B3.....	236
Figure 70 : synthèse endogène de la vitamine B3.....	237
Figure 71 : structure du NAD et NADP.....	237
Figure 72 : structure de l'acide L-ascorbique et son ionisation en ascorbate.....	239
Figure 73 : synthèse de la vitamine C à partir du glucose.....	240
Figure 74 : les différents modes de sécrétion des hormones.....	241
Figure 75 : structure de l'insuline.....	246
Figure 76 : synthèse des catécholamines.....	246
Figure 77 : métabolisme des corticostéroïdes.....	248

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des enzymes selon la réaction catalysée.....	169
Tableau 2 : classification des vitamines selon leur solubilité.....	216
Tableau 3 : Principaux rôles des vitamines et conséquences d'une carence.....	219
Tableau 4 : Sources alimentaires des vitamines.....	220
Tableau 5 : classification des hormones.....	243

Liste des abréviations

AA : acide aminé

ACoA : acétyl Coenzyme A

AG : acides gras

AOA : acide oxaloacétique

C : carbone

CK : cycle de Krebs

CR : chaîne respiratoire

E : enzyme

ES : complexe enzyme-substrat

F6P : fructose 6-phosphate

G6P : glucose 6-phosphate

GR : globules rouges

Hb : hémoglobine

LCAT : lécithine cholestérol acyltransférase

P : produit

PEP : phosphoénolpyruvate

PFK : phosphofructokinase

PGA : phosphoglyceraldéhyde

PM : poids moléculaire

R : radical

REL : réticulum endoplasmique lisse

S : substrat

TG : triglycéride

Introduction

La biochimie, ou comme son nom l'indique chimie du vivant, est un module essentiel dans le cursus des étudiants de biologie. Elle est en effet nécessaire à la compréhension des processus chimiques du métabolisme des cellules vivantes ; elle regroupe différentes disciplines telles que la biologie moléculaire, la génétique, la biologie cellulaire, la microbiologie, la physiologie, la chimie, la physique, ...

Ce cours qui s'adresse aux étudiants de tronc commun des sciences biologiques s'articule en 8 chapitres :

- les quatre premiers chapitres sont consacrés à la biochimie structurale qui concerne les liaisons chimiques, les glucides, les lipides, les acides aminés, peptides et protéines ;
- le cinquième chapitre concerne le métabolisme des molécules vues dans les précédents chapitres ;
- le sixième chapitre aborde l'enzymologie ;
- le septième chapitre concerne la bioénergétique ;
- et enfin le huitième et dernier chapitre porte sur la structure et le métabolisme de composés d'intérêt biologique tels que les vitamines et les hormones.

Chapitre 1 : Les liaisons chimiques

Dans la plupart des corps qui nous entourent, les atomes sont liés les uns aux autres pour former des molécules dont l'énergie est plus faible que celle des atomes qui les constituent. Une molécule est le résultat d'un assemblage d'atomes (2 ou plusieurs), liés entre eux par des liaisons chimiques.

Il existe différents types de liaisons chimiques : les liaisons fortes (liaisons ioniques, covalentes et métalliques) et les liaisons faibles (liaisons par forces de Van der Waals et les liaisons hydrogène).

1. Liaisons fortes

Aussi dites liaisons intramoléculaires, elles dépendent de la différence d'électronégativité : plus l'électronégativité est importante, plus l'électron est attiré par un atome particulier et plus la liaison a un caractère ionique. Si l'électronégativité est faible, la liaison est covalente.

1.1. Liaisons ioniques

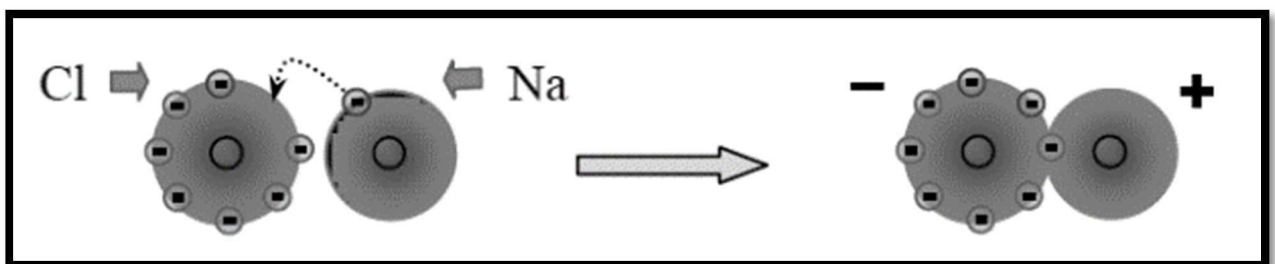
Il n'y a pas de mise en commun d'électrons mais échange d'électrons.

Il s'agit au fait d'un type de liaison chimique qui peut être constitué par une paire d'atomes possédant une grande différence d'électronégativité (typiquement entre un métal et un non-métal). De sorte qu'il y a transfert d'électron de l'élément le moins au plus électronégatif et formation de deux ions (le métal donne un ou plusieurs électrons pour former un cation et le non-métal capte ces électrons pour former un anion).

Ainsi, les deux ions formés acquièrent souvent la configuration du gaz noble (ils respectent la règle de l'octet) et la stabilité de la liaison est assurée par l'interaction électrostatique entre le cation et l'anion.

Exemple : Le chlorure de sodium NaCl (Sel de cuisine) : $\text{Na}^+ + \text{Cl}^- \longrightarrow \text{NaCl}$

(Électronégativité : Na = 0,9 ; Cl = 3,0).



1.2. Liaison covalente et de coordination

1.2.1. Liaison covalente

Elle correspond à la mise en commun d'un doublet électronique de deux atomes en contact et d'électronégativités semblables. Les deux électrons qui forment la liaison se trouvent à mi-distance de chaque noyau atomique.

On symbolise ce type de liaison par un tiret :



Exemple : Formation de la liaison covalente au sein de la molécule de dihydrogène H₂.



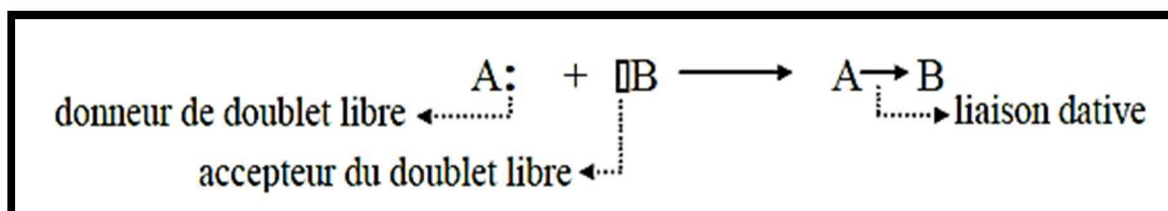
Les liaisons covalentes sont des liaisons σ (sigma), les plus fortes, et il ne peut y avoir qu'une seule liaison σ entre deux atomes, si des liaisons supplémentaires sont créées (liaisons multiples), elles sont faibles et sont de type liaison π (pi).

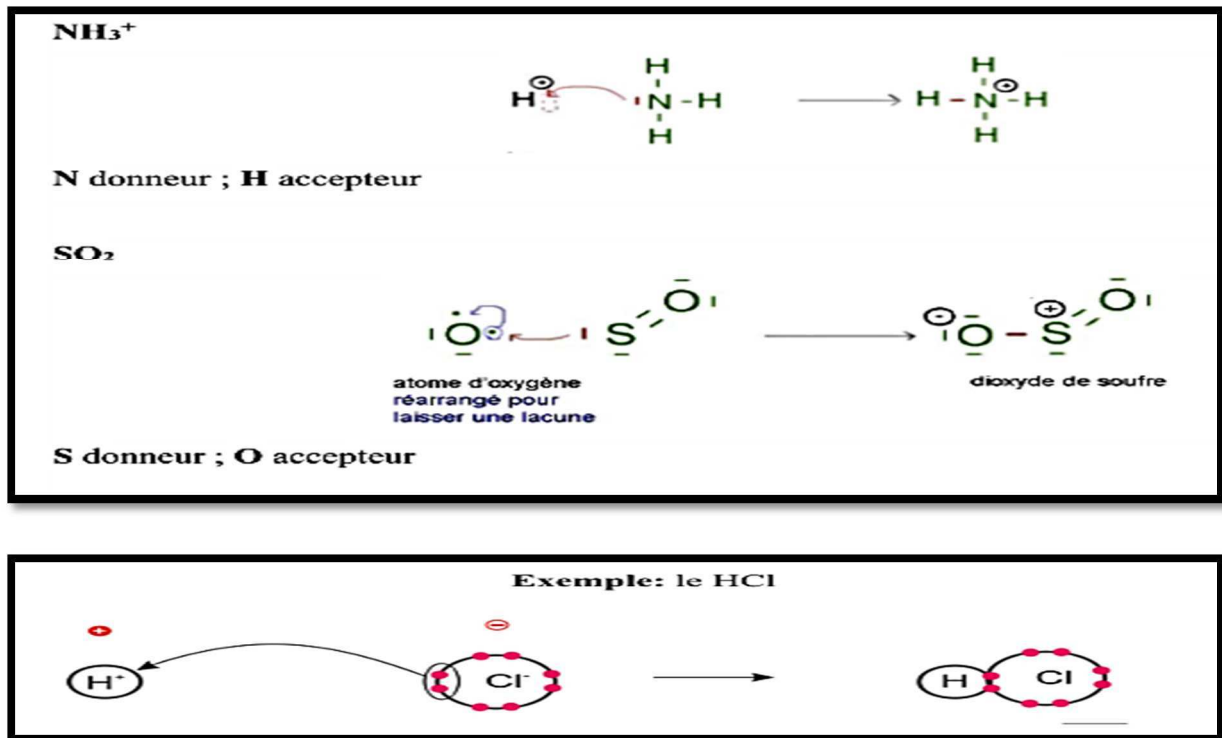
1.2.2. Liaison covalente de coordination ou dative

Si le doublet appartient initialement à un seul donneur, la liaison covalente est appelée liaison dative (ou coordination). Elle se forme entre une espèce chimique possédant une lacune électronique (ou case vide) et une espèce possédant un doublet électronique.

- le donneur doit posséder un doublet libre.
- l'accepteur doit posséder une case ou orbitale atomique vide (lacune électronique)

Exemples :





1.3. Liaisons métalliques

Ce sont des liaisons qui permettent la stabilité des atomes d'un solide. Ces atomes mettent en commun un ou plusieurs électrons, les électrons libres. C'est donc le nombre d'électrons mis en commun entre les atomes métalliques qui permettra la force de la liaison : plus un atome métallique possède d'électrons de valence à mettre en commun avec les autres atomes de métal, plus la liaison métallique sera forte, le métal sera dur et la température de fusion et d'ébullition seront élevées.

On peut décrire le métal comme un assemblage d'ions positifs baignant dans un nuage électronique faible et dont les électrons sont facilement mobiles, d'où la grande conductivité électronique des métaux (fig.1).

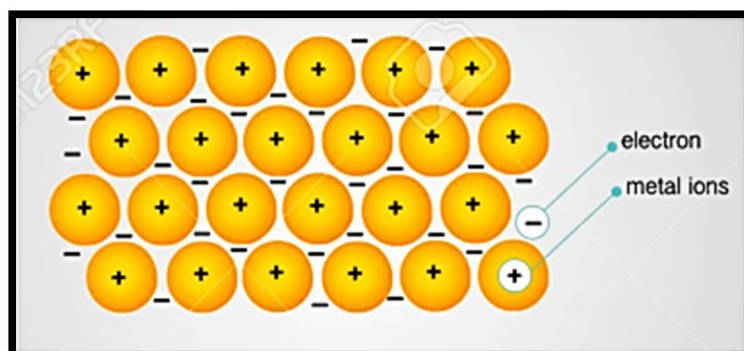
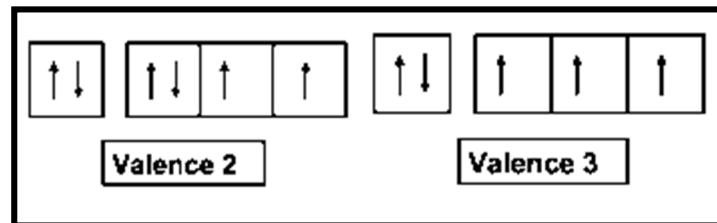


Figure 1 : nuage électronique.

Remarque :

C'est le nombre de liaisons que fait un atome dans une molécule, Elle correspond en général au nombre d'électrons célibataires de l'atome considéré. La valence normale d'un élément se déduit du schéma de Lewis atomique et donc de sa configuration électronique.

**1.4. Liaisons polaires et apolaires**

La polarisation d'une liaison est étroitement liée à la différence d'électronégativité des atomes liés entre eux. Plus la différence est importante, plus la liaison est polarisée.

- Une liaison est polaire, si la différence des électronégativités des atomes formant la liaison n'est pas nulle, créant ainsi une dissymétrie du nuage électronique. En effet, l'atome le plus électronégatif attire vers lui le doublet de la liaison, lui permettant d'avoir un excès de charge négative noté « $-\delta$ », tandis que l'autre atome, le moins électronégatif, se retrouve avec un manque de charge noté « $+\delta$ », l'ensemble étant électriquement neutre.

Exemple : H-O ; C-F ; N-O ; H₃C ^{δ^+} - ^{δ^-} OH

- Une liaison est apolaire, si la différence des électronégativités des atomes formant la liaison est nulle, créant ainsi une symétrie du nuage électronique. Cette liaison est purement covalente.

Exemple : H-H ; Cl-Cl ; C-I ; N-Cl

2. Liaisons faibles

Une liaison intermoléculaire est une liaison qui lie les molécules. Elle est définie comme une force électrostatique résiduelle faible s'établissant entre les dipôles des molécules, on distingue 3 types d'interactions ou forces entre les molécules.

2.1. Liaison hydrogène

Elle se forme quand un atome d'hydrogène, déjà lié à un premier atome (A) très électronégatif, peut établir un second lien avec un autre atome (B), également très électronégatif et porteur d'un ou plusieurs doublets non liants.

L'origine de la liaison hydrogène est essentiellement électrostatique et de type « dipôle-dipôle ». L'hydrogène lié à un atome électronégatif porte une fraction de charge positive localisée qui interagit fortement avec le dipôle produit par l'autre atome électronégatif fonctionnant comme accepteur. Les trois atomes A-H et B sont alors alignés.

Généralement les atomes (A) et (B) qui interviennent sont : l'azote, l'oxygène, le fluor et le chlore. Il faut retenir que le second lien établi, entre H et (B), est souvent représenté par des traits discontinus pour le distinguer de la liaison covalente établie entre H et (A). (fig. 2)

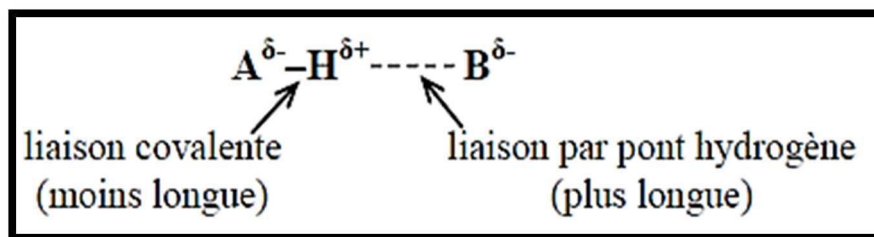


Figure 2 : liaison hydrogène.

2.2. Les forces de Van der Waals

Elles résultent de l'interaction entre les nuages électriques des atomes ou molécules très proches les unes des autres. La charge négative d'un nuage électronique n'étant pas « figée », ceci permet les attractions entre un noyau, chargé positivement, et le nuage des électrons d'un atome voisin.

2.3. Les interactions hydrophobes

Elles sont la conséquence de la forte tendance des molécules d'eau à exclure les molécules non polaires. Les interactions hydrophobes ne résultent pas d'une affinité particulière des substances non polaires entre elles, mais de la très forte interaction entre les molécules d'eau, interaction beaucoup plus forte qu'avec une molécule non polaire.

Comme la plus forte des interactions possibles entre deux molécules l'emporte sur les autres, la formation de liaisons hydrogène entre les molécules d'eau polaires exclut les molécules non

polaires. L'exclusion des substances hydrophobes d'une solution aqueuse et la tendance des molécules non polaires à s'agglutiner est une conséquence des interactions préférentielles des molécules d'eau. C'est pour cette raison que les régions non polaires des macromolécules biologiques sont souvent enfouies à l'intérieur des molécules.

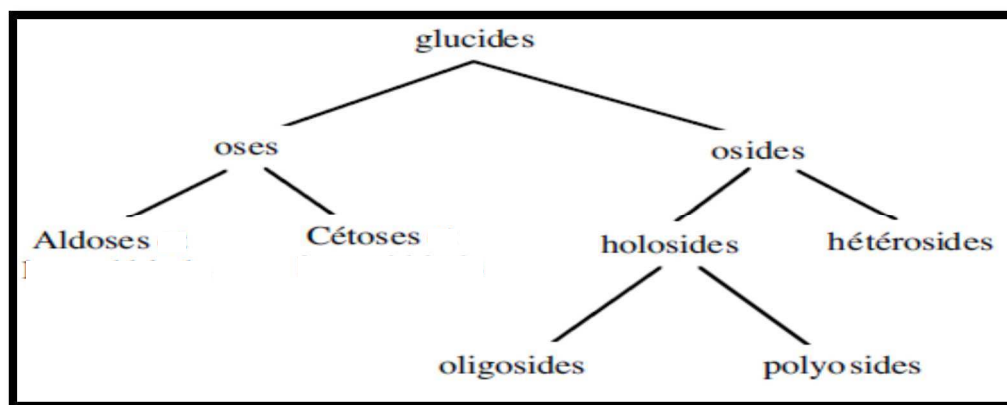
Chapitre 2 : Les glucides

1. Définition

Aussi appelés hydrates de carbone, à cause de leur formule générale $C_nH_{2n}O_n$ (ou $C_n(H_2O)_n$), les glucides sont des molécules organiques caractérisées par la présence de chaînons carbonés porteurs de groupements hydroxyles (carbone secondaire) et de fonctions aldéhydes (CHO) ou cétones (C=O).

Les glucides apportent des réserves d'énergies considérables, leur dégradation donne en effet, de l'énergie qui peut être stockée sous forme d'ATP.

2. Classification



2.1. Les oses simples

Aussi appelés monosaccharides, ils sont non hydrolysables et portent la plupart du temps de 3 à 7 carbones.

n=3	Triose	n=6	Hexose
n=4	Tétoose	n=7	Heptose
n=5	Pentose		

Dans chaque cas, il y a les aldoses avec la fonction aldéhyde, et les cétooses avec la fonction cétone.

2.2. Les osides

C'est la condensation de 2 ou plusieurs oses. Ils sont donc hydrolysables et peuvent être divisés en :

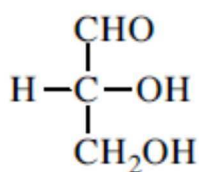
Holosides	Oligosides	Association de 2 à 10 unités d'oses liées par des liaisons osidiques.
	Polyosides	Polymères formés de plus de 10 oses.
Hétérosides	Constitués d'une partie glucidique et d'une partie non glucidique (aglycone). Ex : glycoprotéine ou glycolipide.	

3. Les oses simples

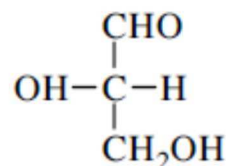
3.1. Structure linéaire

❖ Cas des aldoses :

L'aldose le plus simple est l'aldotriose appelé glycéraldéhyde, de formule générale :



(D) Glycéraldéhyde

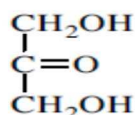


(L) Glycéraldéhyde

Le carbone porteur de la fonction alcool secondaire (C n°2) est un carbone asymétrique (C*), c'est-à-dire qu'il est lié à 4 groupements différents. De ce fait, le glycéraldéhyde présente 2 stéréoisomères où l'un est l'image de l'autre dans un miroir, le D- glycéraldéhyde et le L- glycéraldéhyde.

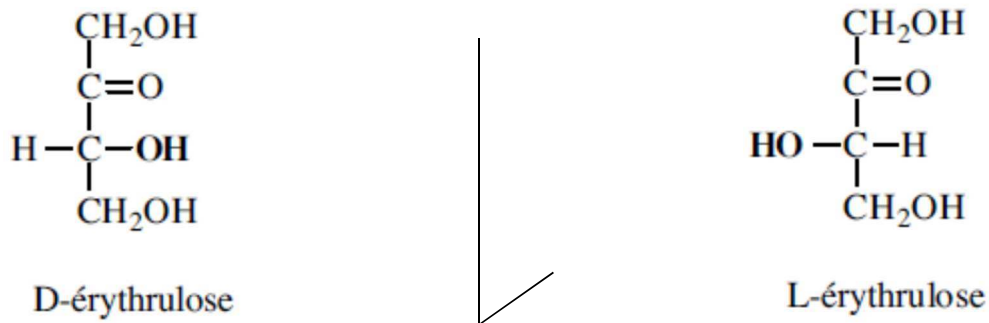
❖ Cas des cétooses :

Le cétoose le plus simple est cétotriose appelé dihydroxyacétone (DHA), de formule générale :



dihydroxyacétone

Cet ose ne possède pas de C*, ce n'est qu'à partir du tétrose pour les cétooses, qu'il y a un C*.



3.2. Isomérisation : centre de chiralité

Tout objet qui ne peut pas être superposé à son image dans un miroir est un objet chiral. Dans la molécule de glycéraldéhyde le C n°2 porte 4 substituants différents, il est dit asymétrique ; 2 configurations non superposables mais l'image l'une de l'autre dans un miroir sont possibles.

Ces 2 stéréoisomères sont appelés énantiomères.

Les propriétés physicochimiques des énantiomères sont en général identiques à l'exception du pouvoir rotatoire.

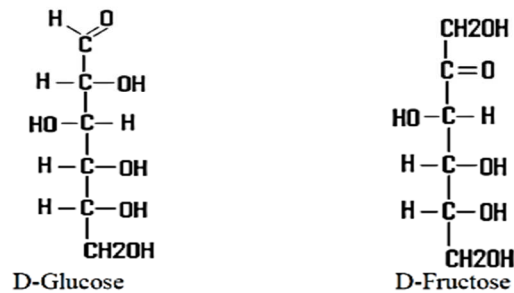
Remarque :

Pour n carbones asymétriques, on a 2^n stéréoisomères et $2^{(n-1)}$ couples d'énantiomères.

❖ Isomères de fonction :

Lorsque deux oses ont la même formule brute mais des propriétés physiques et/ou chimiques différentes, on parle d'isomères de fonction. Ainsi, un aldohexose et un cétohexose qui ne sont différents que par la position du carbone 1 qui porte la fonction aldéhyde pour l'aldose et la position du carbone 2 qui porte la fonction cétone pour le cétose sont appelés « isomères de fonction ».

Ex : le D-Glucose et le D-fructose ont la même formule $C_6H_{12}O_6$ mais pas la même formule développée (car ils diffèrent par leur fonction).

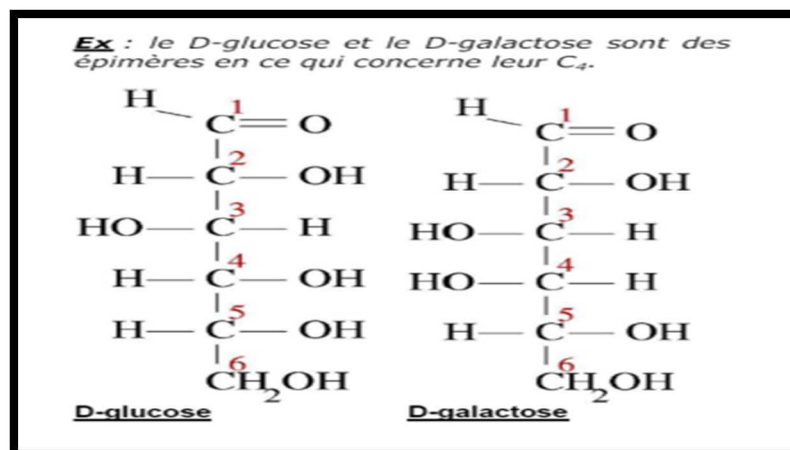


❖ Epimères :

Ce sont deux oses qui ont la même formule brute ($C_nH_{2n}O_n$) mais une structure développée différente : il s'agit donc de deux oses d'une même série qui ne diffèrent que par la position du OH d'un seul carbone.

Le D glucose possède par exemple trois épimères :

- Le D mannose, c'est son épimère au niveau du carbone 2 ;
- Le D allose, c'est son épimère au niveau du carbone 3 ;
- Et le D galactose, c'est son épimère au niveau du carbone 4.

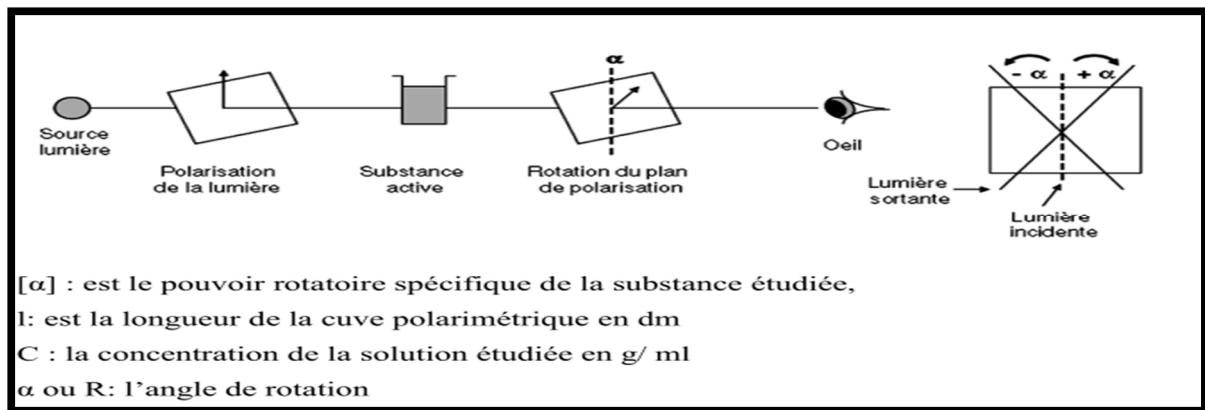


Remarque :

Le D mannose et le D galactose ne sont pas des épimères puisqu'ils sont différents par la position du OH de deux carbones, les carbone 2 et 4.

3.3. Pouvoir rotatoire

Les oses ayant au moins un carbone asymétrique ont la capacité de dévier la lumière polarisée par rapport à un plan, sauf s'ils présentent un plan de symétrie.



Cette propriété est caractérisée par le « pouvoir rotatoire » qui peut être calculé par :

$$PR = AO = \frac{\alpha}{lc}$$

α : rotation observée, l : longueur de la cellule en dm
 c : concentration de la solution en g/ml

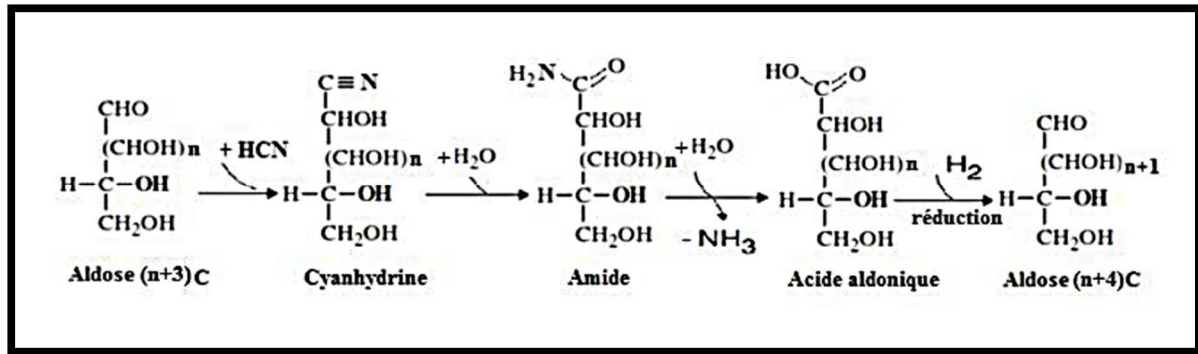
Remarque :

- Lorsqu'un ose dévie la lumière à droite, il est dit « dextrogyre » et est noté « + » ;
- Lorsqu'un ose dévie la lumière à gauche, il est dit « lévogyre » et est noté « - » /

Un mélange équimolaire des deux formes est optiquement inactif et est qualifié de « mélange racémique ».

3.4. Obtention des homologues supérieurs des oses simples

Pour passer d'un ose qui possède n atome de carbone à un ose qui a n+1 atome de carbone, on utilise la synthèse de Kiliani-Fischer, méthode chimique qui consiste à ajouter un carbone supplémentaire par l'addition de l'acide cyanhydrique qui s'associe à la fonction aldéhyde des aldoses et la fonction cétone des cétooses.



Ainsi, en appliquant la synthèse de Kiliani-Fischer au D-glycéraldéhyde, on obtient un mélange bimoléculaire de deux tétroses différents par l'orientation du OH du carbone 2, le D-érythrose et le D-thréose. En procédant de même, de manière successive, on pourra obtenir tous les oses simples de la série D à partir du D-glycéraldéhyde.

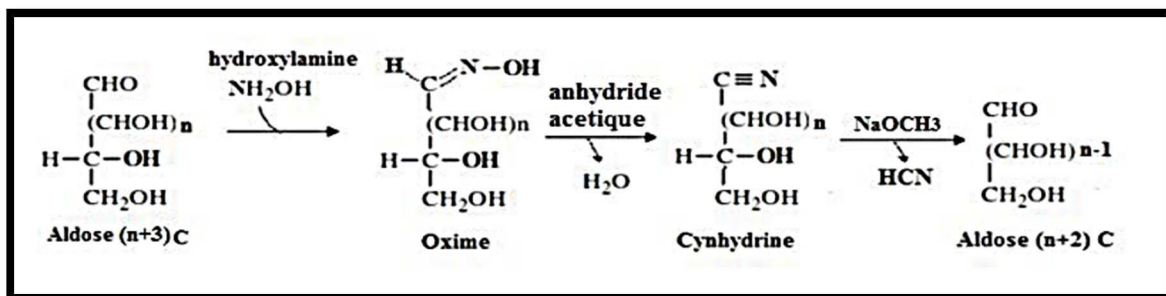
Remarque :

La synthèse de Kiliani-Fischer ne modifie pas la série de départ.

3.5. Obtention des homologues inférieurs des oses simples : la dégradation de Wöhl

Pour enlever un carbone à un ose, une réaction chimique, appelée « dégradation de Wöhl », est employée, elle utilise comme réactif l'hydroxylamine.

Si on commence avec un ose qui appartient à la série D, l'homologue inférieur appartiendra aussi à la série D. Cette méthode s'applique aussi bien aux aldoses qu'aux cétooses.



3.6. Structure cyclique des oses

La structure cyclique des oses a été proposée par Tollens et Haworth : ils admettent que la fonction aldéhyde des aldoses et la fonction cétone des cétooses peut se combiner avec l'un des hydroxyles des carbones 4,5 ou 6 selon les cas, avec la perte d'une molécule d'eau pour former une liaison appelée « pont oxydique ».

Aldoses et cétooses peuvent ainsi adopter deux types de structures cycliques, la forme pyrane (hexagone à six sommets) ou la forme furane (pentagone à cinq sommets).

La forme pyrane des aldoses est plus stable que leur forme furane et c'est l'inverse pour les cétooses.

Selon la structure cyclique, tous les substituants placés à droite dans la représentation de Fischer se retrouvent en dessous du plan (c'est-à-dire vers le bas) et ceux placés à gauche se retrouvent au-dessus du plan (c'est-à-dire vers le haut). De ce fait, le CH₂OH des aldoses se retrouve en haut dans la série D et en bas dans la série L.

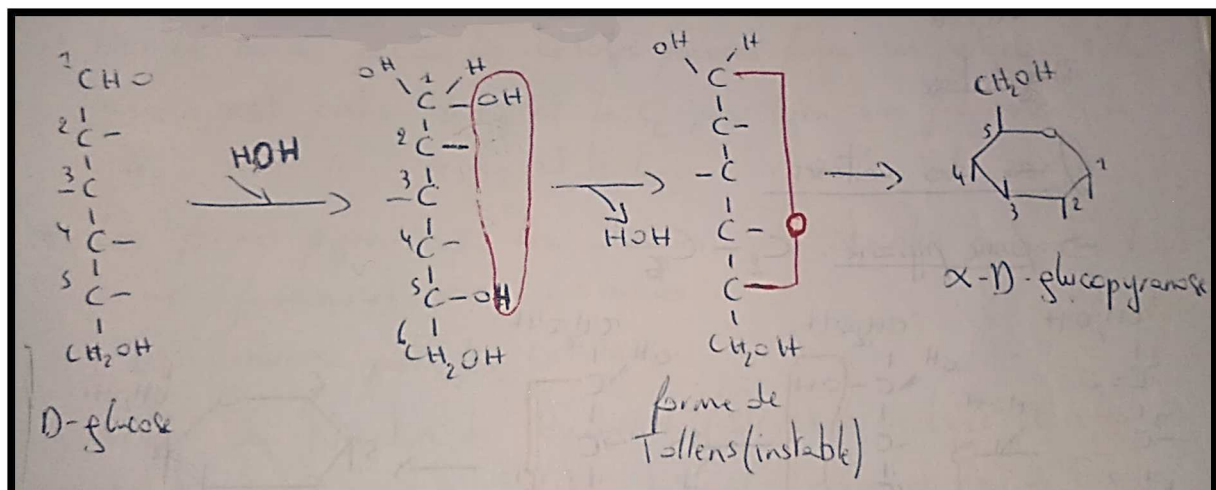
La présence d'un pont oxydique fait que le carbone 1 des aldoses et le carbone 2 des cétooses soit un carbone asymétrique, il apparait ainsi deux nouvelles configurations : α et β . Ce carbone est appelé carbone anomérique et l'ose appartient à l'anométrie α si la OH du carbone anomérique est vers le bas et à l'anométrie β si la OH du carbone anomérique est vers le haut.

3.6.1. Cas des aldoses

Pour les aldoses, la fonction aldéhyde portée par le carbone 1 dans la chaîne linéaire peut réagir avec le OH du carbone 5 pour donner un pyranose ou bien avec le OH du carbone 4 pour donner un furanose.

❖ Forme pyrane :

La liaison a lieu entre les carbones 1 et 5.

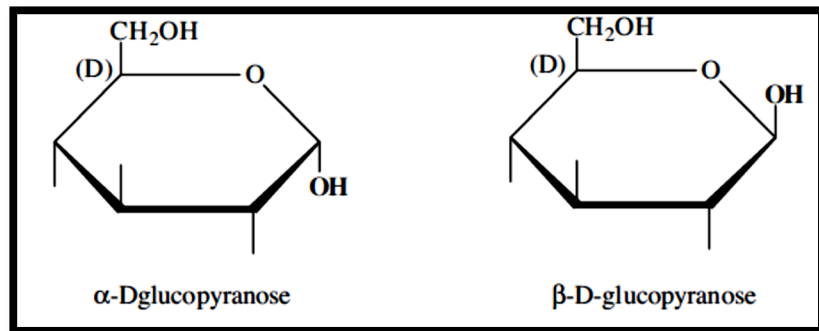


Remarque :

On parle de :

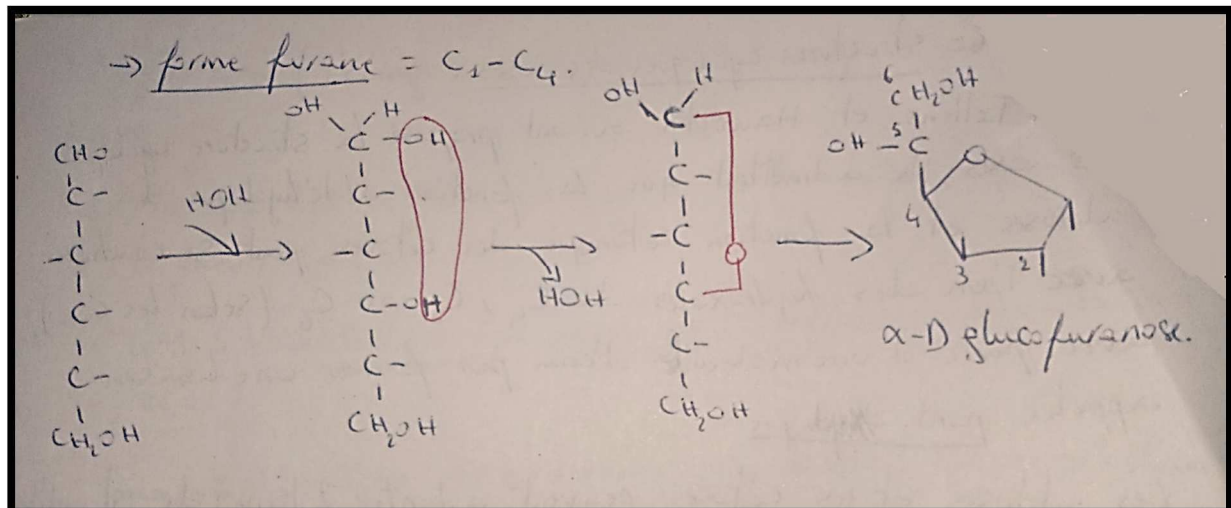
- L'anométrie α , lorsque le OH du carbone 1 se trouve vers le bas ;

- Et de l'anomérisation β , quand le OH du carbone 1 se trouve vers le haut.



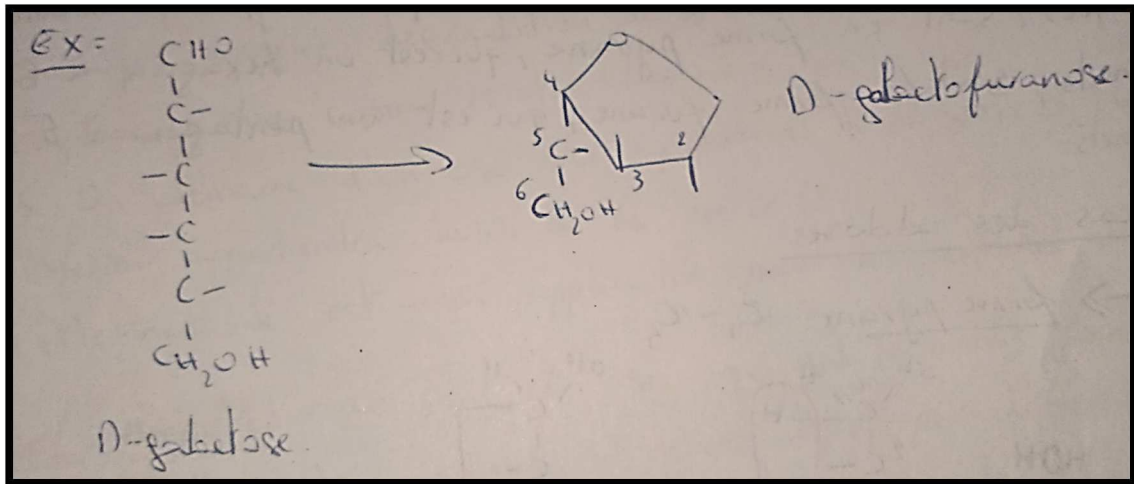
❖ Forme furane :

La liaison a lieu entre les carbonnes 1 et 4.



Remarque :

Lorsque le OH du carbone 4 est à droite dans la structure linéaire, le carbone 5 se retrouve vers le haut et son OH est à gauche si l'ose est de la série D dans la forme furane. Et quand le OH du carbone 4 est à gauche dans la structure linéaire, le carbone 5 se retrouve vers le bas et son OH à droite si l'ose est de la série D dans la forme furane.

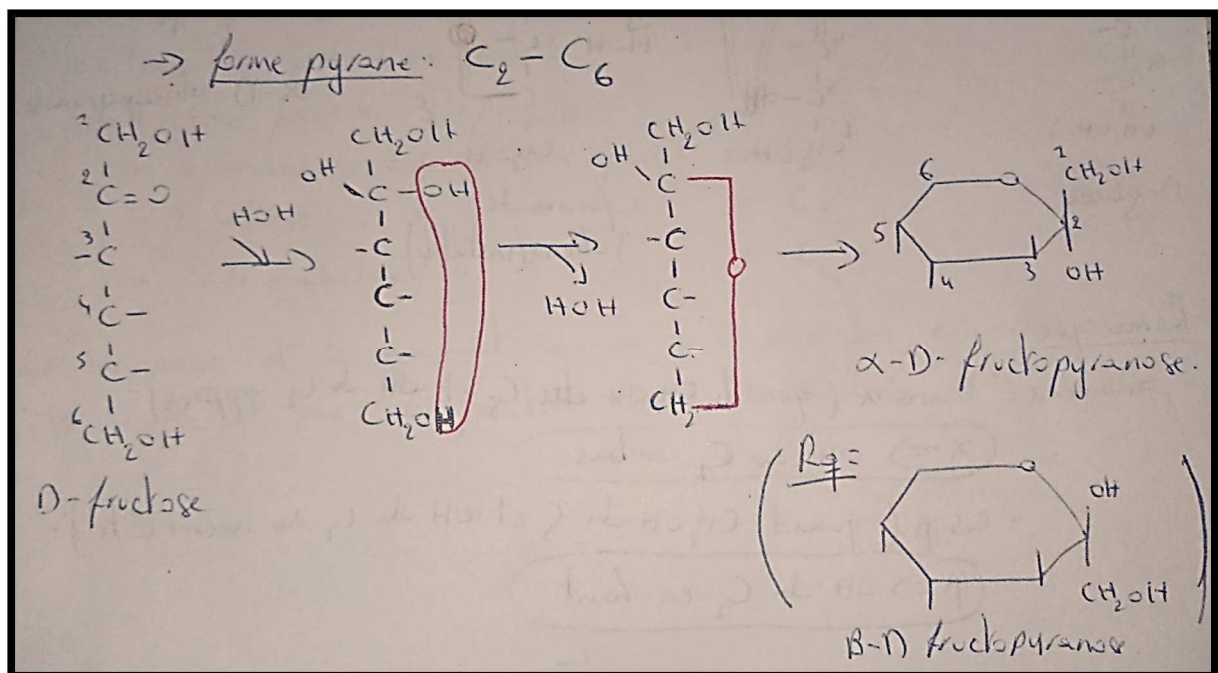


3.6.2. Cas des cétooses

De même, les cétooses peuvent former un pyranose si la liaison se fait entre le carbone 2 et le carbone 6 ; ou bien un furanose si la liaison se fait entre le carbone 2 et le carbone 5.

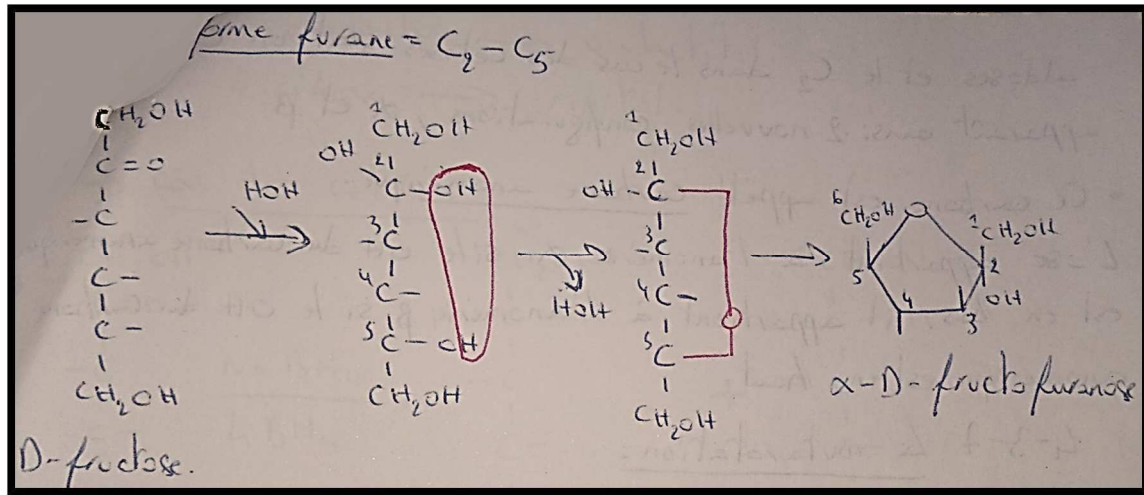
❖ Forme pyrane :

La liaison a lieu entre les carbones 2 et 6.



❖ Forme furane :

La liaison a lieu entre les carbones 2 et 5.

**Remarque :**

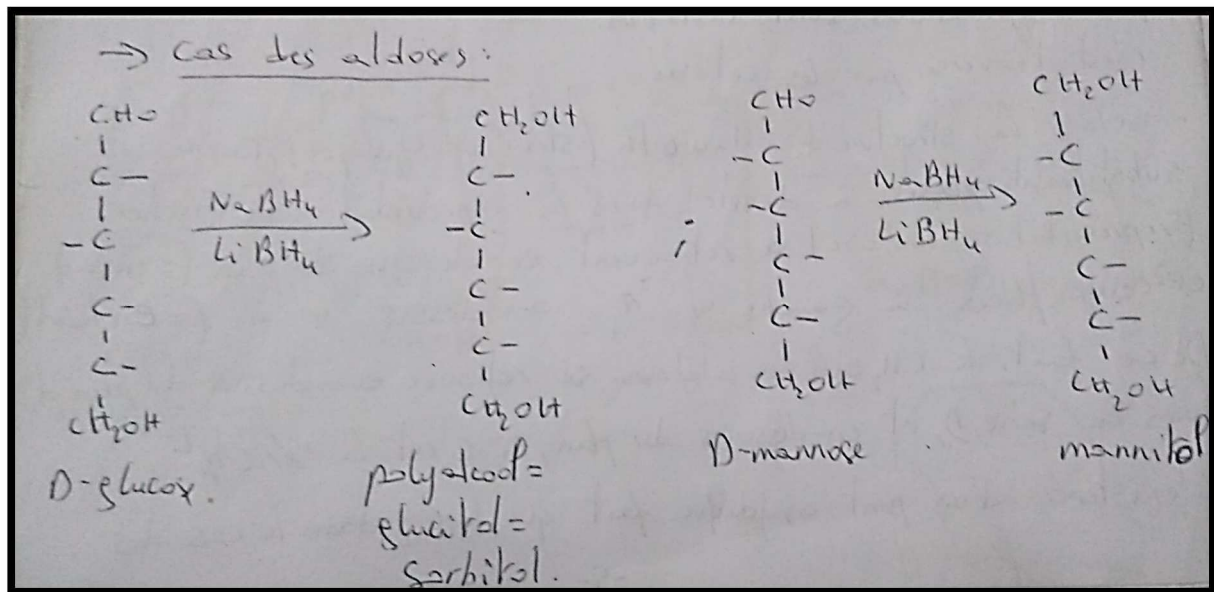
- Les formes pyranoses des aldoses sont stables par contre leurs formes furanoses sont instables et inversement pour les cétooses.
- Selon la structure de Haworth (= structure cyclique), tous les substituant placés à droite dans la représentation de Fischer (représentation linéaire) se retrouvent en-dessous du plan (= en bas) et ceux placés à gauche se retrouvent au-dessus du plan (= en haut). De ce fait, le CH₂OH des aldoses se retrouvent au-dessus du plan dans la série D, et en-dessous du plan si c'est la série L.
- L'existence d'un pont oxydique fait que le C₁ dans le cas des aldoses et le C₂ dans le cas des cétooses soit un C*, il apparait ainsi deux nouvelles configurations : α et β .
Ce carbone est appelé Carbone anomérique. L'ose appartient à l'anométrie α si le OH du carbone anomérique est en bas, il appartient à l'anométrie β si le OH du carbone anomérique est en haut.

• La mutarotation :

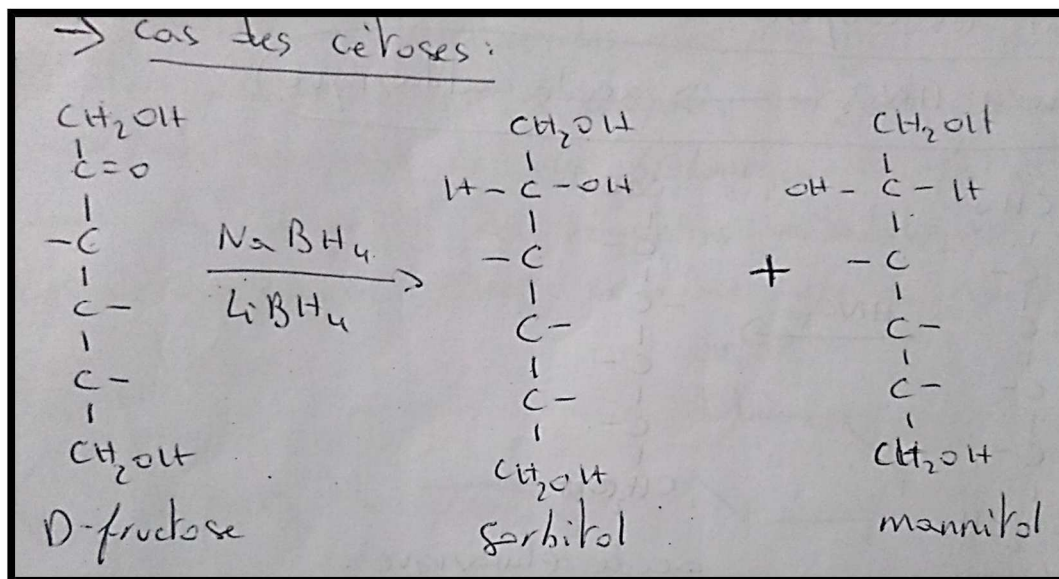
C'est l'interconversion entre les deux formes anomériques α et β . Elle est due à l'établissement d'un équilibre entre les deux isomères.

3.7. Propriétés chimiques des oses**3.7.1. Réduction des oses**

Les aldoses et les cétooses sont susceptibles de réduction catalytique sur leur groupement carbonyle soit par voie chimique par les brohydrures alcalins (NaBH₄, Li BH₄), soit par voie enzymatique en donnant des polyalcools appelés glycitols ou alditols à partir de 4 carbones.

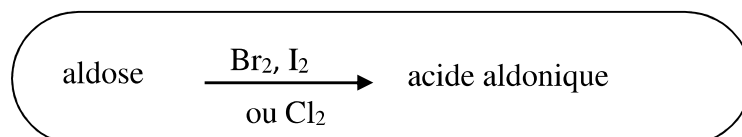
❖ Cas des aldoses

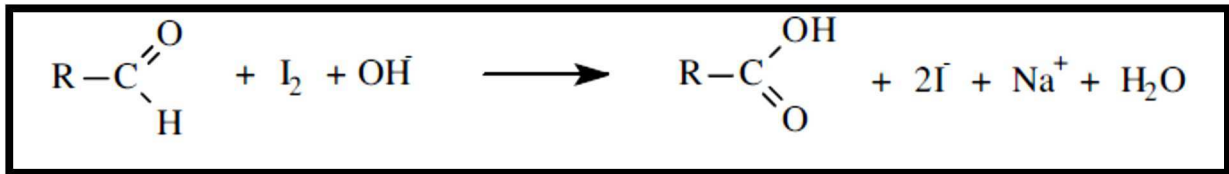
De même, le galactose devient galactitol et le ribose devient ribitol.

❖ Cas des cétooses

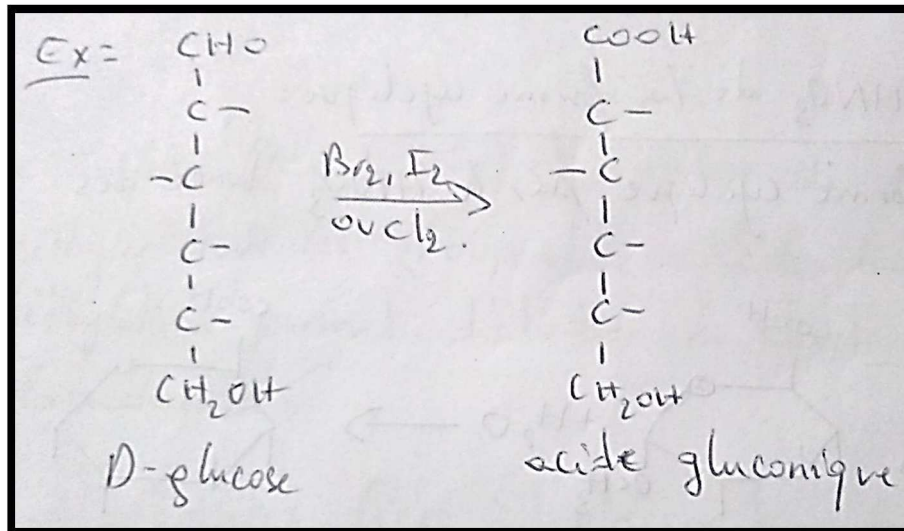
3.7.2. Oxydation des oses

❖ Oxydation douce : elle touche la fonction aldéhydique des aldoses, elle se fait par les halogènes (Br, I₂ ou Cl₂) pour donner des acides adoniques.





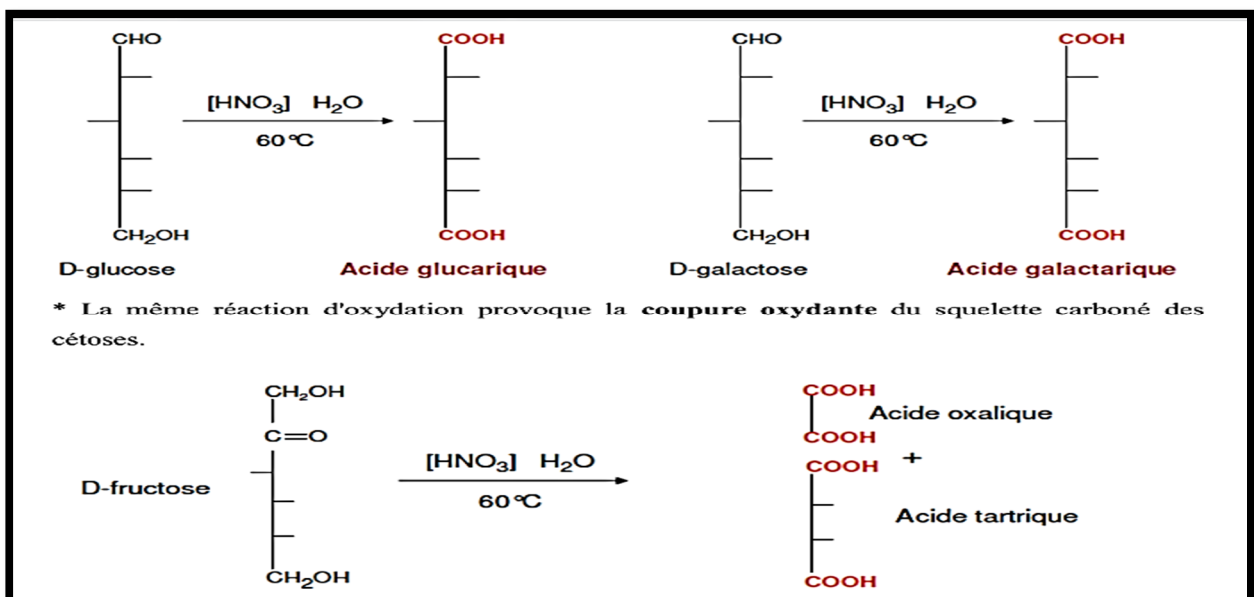
Exemple :



❖ **Oxydation forte** : elle ne concerne pas les cétones car ces derniers soumis à une oxydation avec le HNO_3 subissent des coupures de la chaîne carbonée.



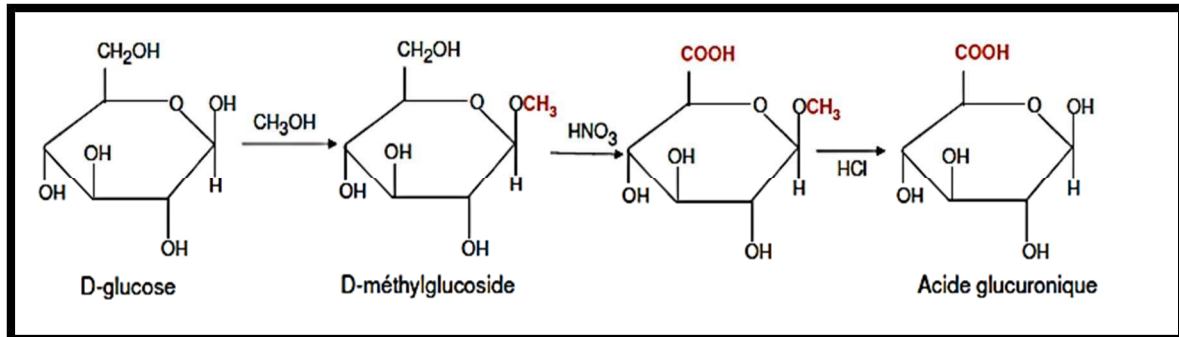
Exemple :



❖ Oxydation par HNO₃ de la forme cyclique :

L'oxydation d'une forme cyclique par le HNO₃ donne des acides uroniques.

Exemple :



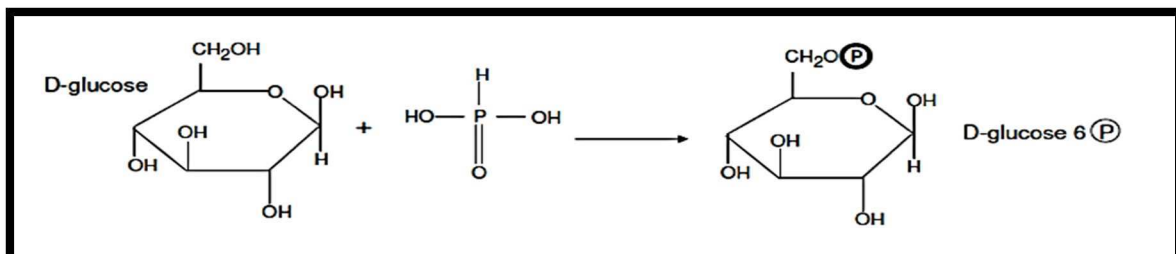
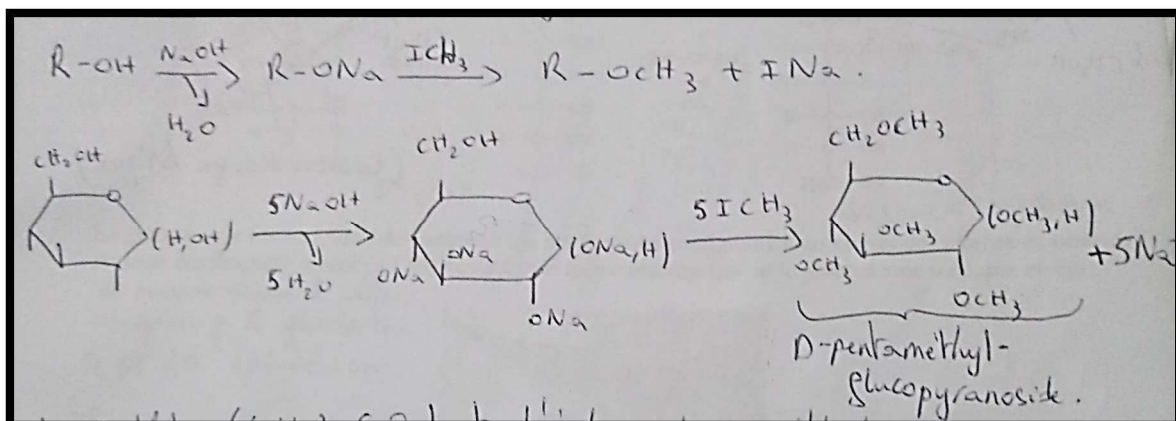
3.7.3. Propriétés dues à la fonction alcool

❖ Formation d'esters :

Les fonctions alcooliques des oses permettent la formation d'esters phosphoriques. Ces composés sont particulièrement importants du point de vue biologique. En effet, ils interviennent dans la majorité des réactions métaboliques.

Les cétooses peuvent subir ce même type de réaction.

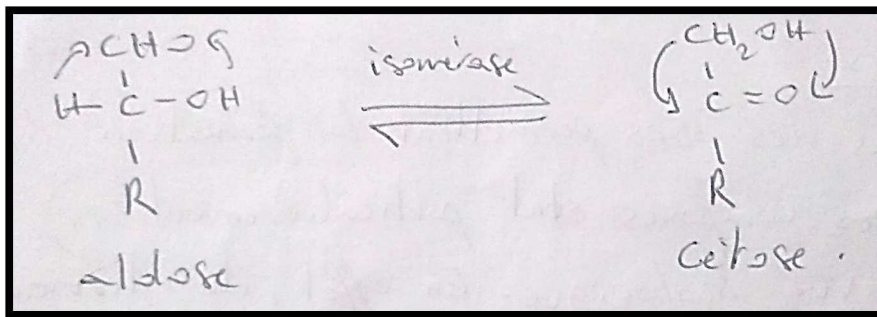
Exemple :

❖ Formation d'éthers oxydes :

Le sulfate ((CH₃)₂ SO₂) et l'iodure de méthyle (ICH₃) peuvent méthyler tous les groupements alcools libres de l'ose. Cette méthylation permet d'étudier la structure des oligo et polysaccharides.

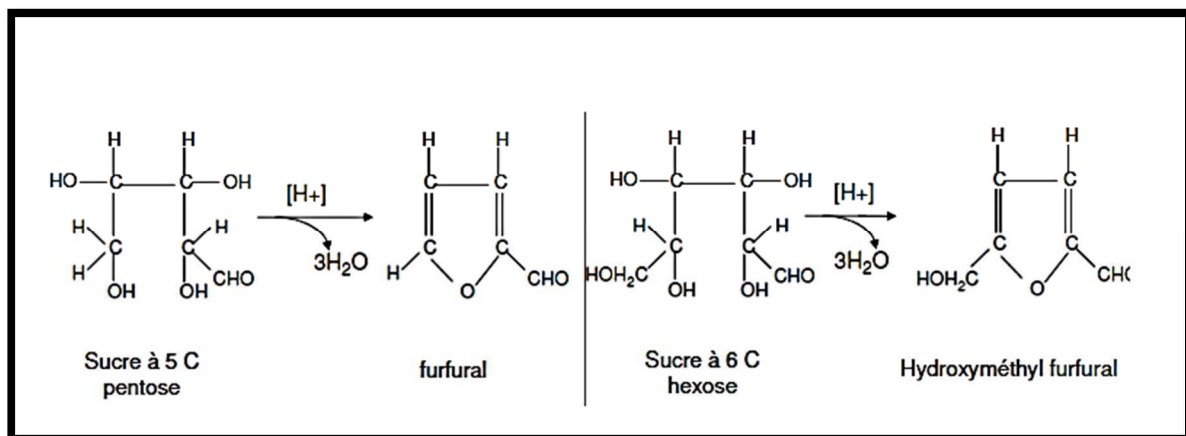
3.7.4. Propriétés liées à l'association fonction alcool - fonction carbonyle

❖ Inter conversion aldose – cétose :



❖ Formation des dérivés furfuraliques :

Les acides forts concentrés à chaud transforment par déshydratation les oses en dérivé furfuranique, ce dernier peut réagir avec des réactifs pour donner des composés colorés ce qui permet le dosage des sucres.



Remarque : cette réaction concerne uniquement les oses ayant au moins 5 carbones (les pentoses et les hexoses).

Le glucose et le fructose étant des isomères qui ont la même configuration au niveau des atomes de carbone porteurs des fonctions alcool (-COH) ont le même osazone, le glucosazone (cristaux en épi).

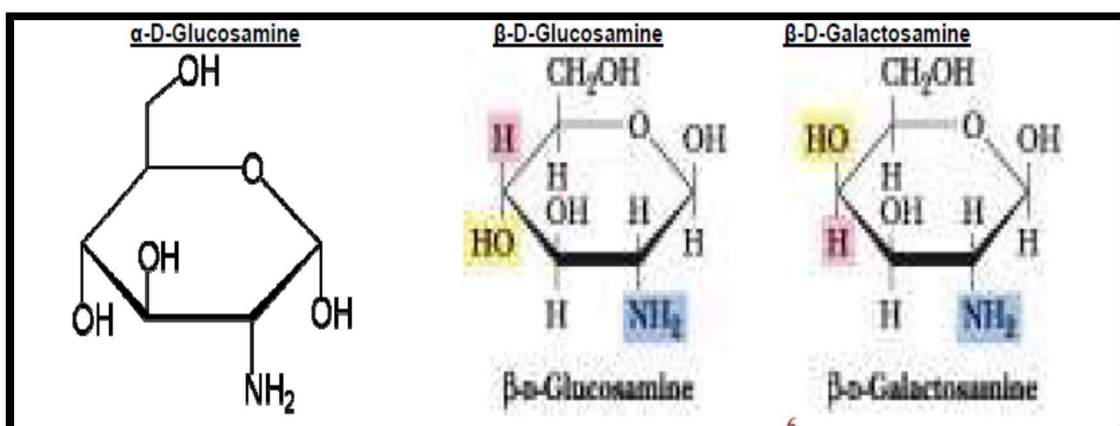
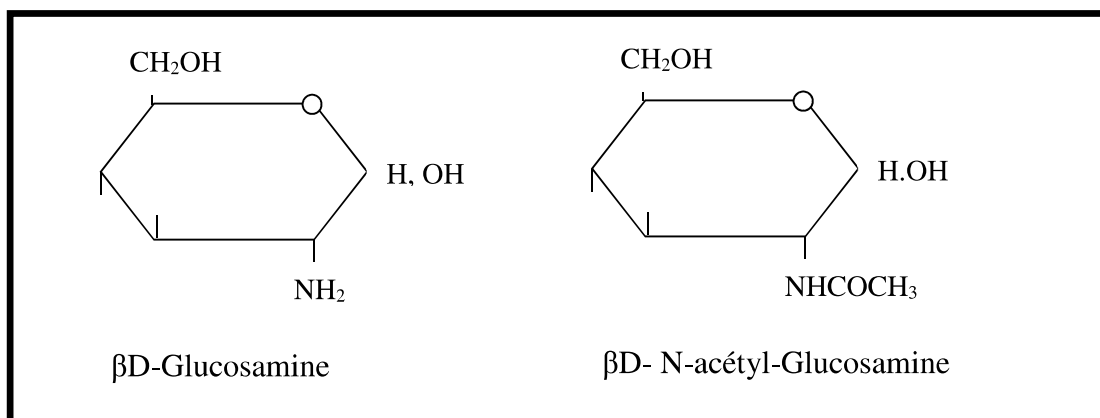
De même, le mannose donne le même osazone que le glucose car ce sont des épimères en C₂.

3.7.7. Les dérivés amines des oses : osamines ou sucres aminés

Les osamines sont des oses dans lesquels une fonction alcool a été substituée par une fonction amine. Les plus importants sont les hexoamines comme la glucosamine et la galactosamine où le OH du C₂ est remplacé par NH₂. Le groupement aminé est le plus souvent acétylé pour donner : le N-acétyl glucosamine et le N-acétyl galactosamine.

Les osamines sont des constituants des glycolipides, des glycosaminoglycanes et des glycoprotéines.

Ces composés ont les mêmes propriétés que les oses et les amines.

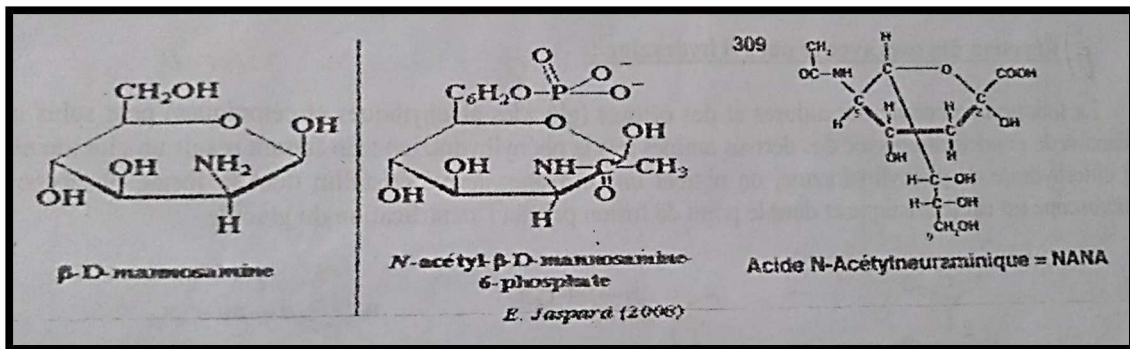


3.7.8. Les dérivés acides des oses

❖ Les acides sialiques :

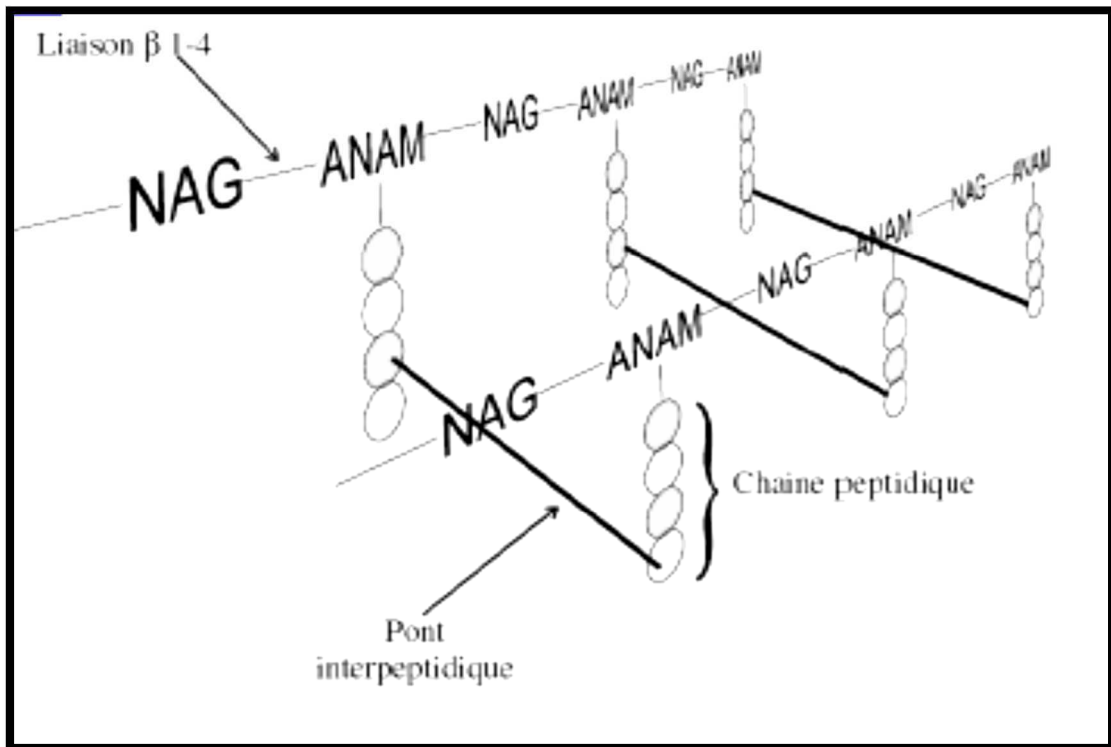
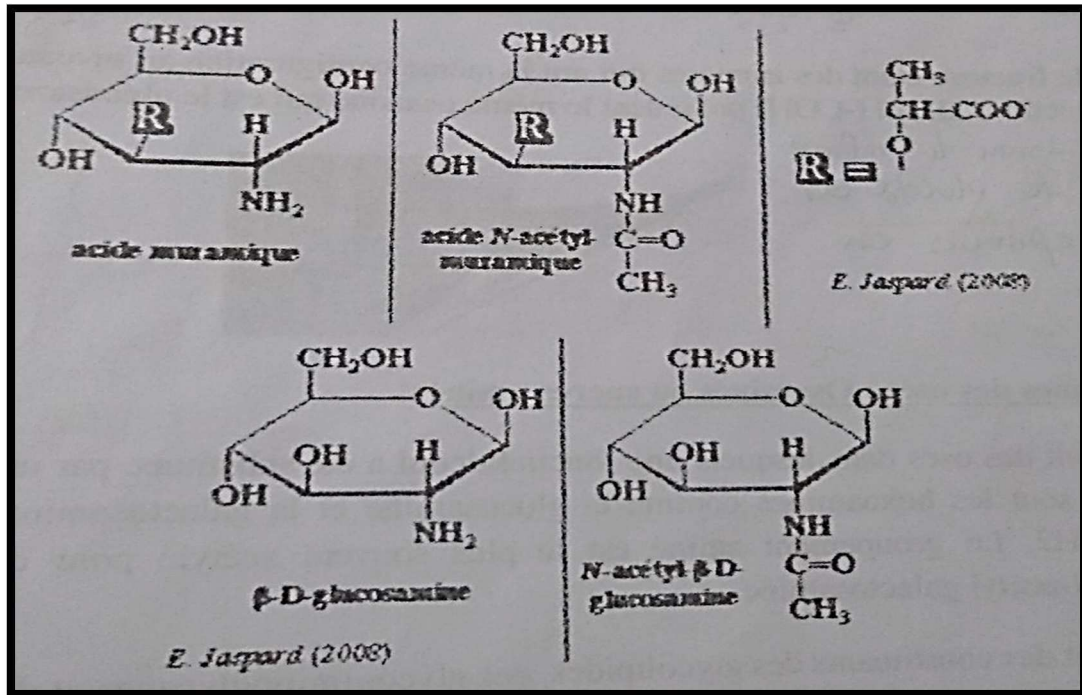
Ce sont des composés caractéristiques des glycoprotéines. Ils s'y trouvent en bout de chaîne liés par une liaison α -glycosidique. La fonction COOH est libre, ce qui confère aux glycoprotéines un caractère acide marqué. Les acides sialiques dérivent tous de l'acide neuraminique dont le plus courant est l'acide N-acétyl neuraminique.

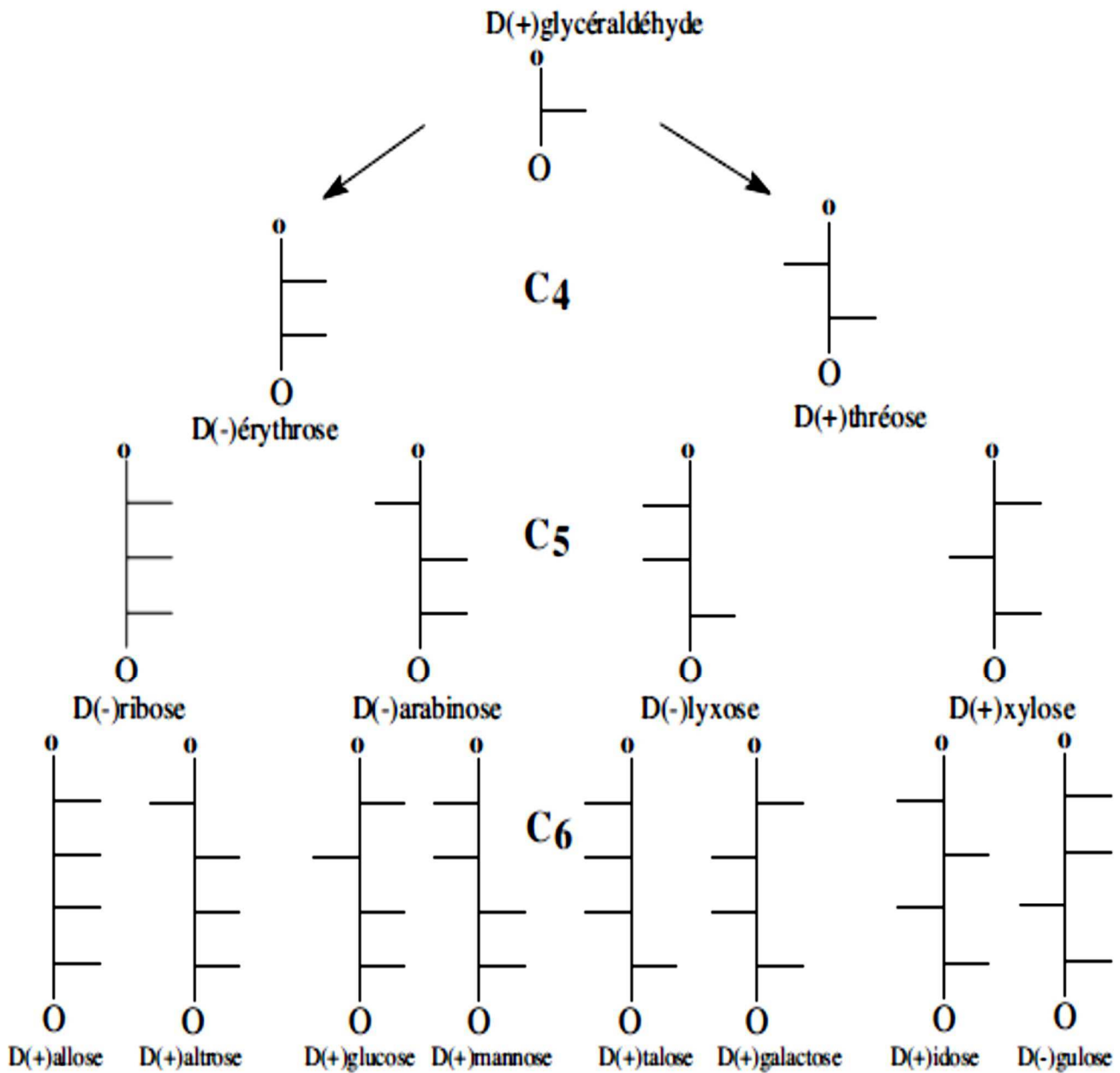
La synthèse est obtenue à partir du N-acétyl-mannosamine-6-phosphate et du phosphoénol pyruvate.



❖ Les acides muramiques :

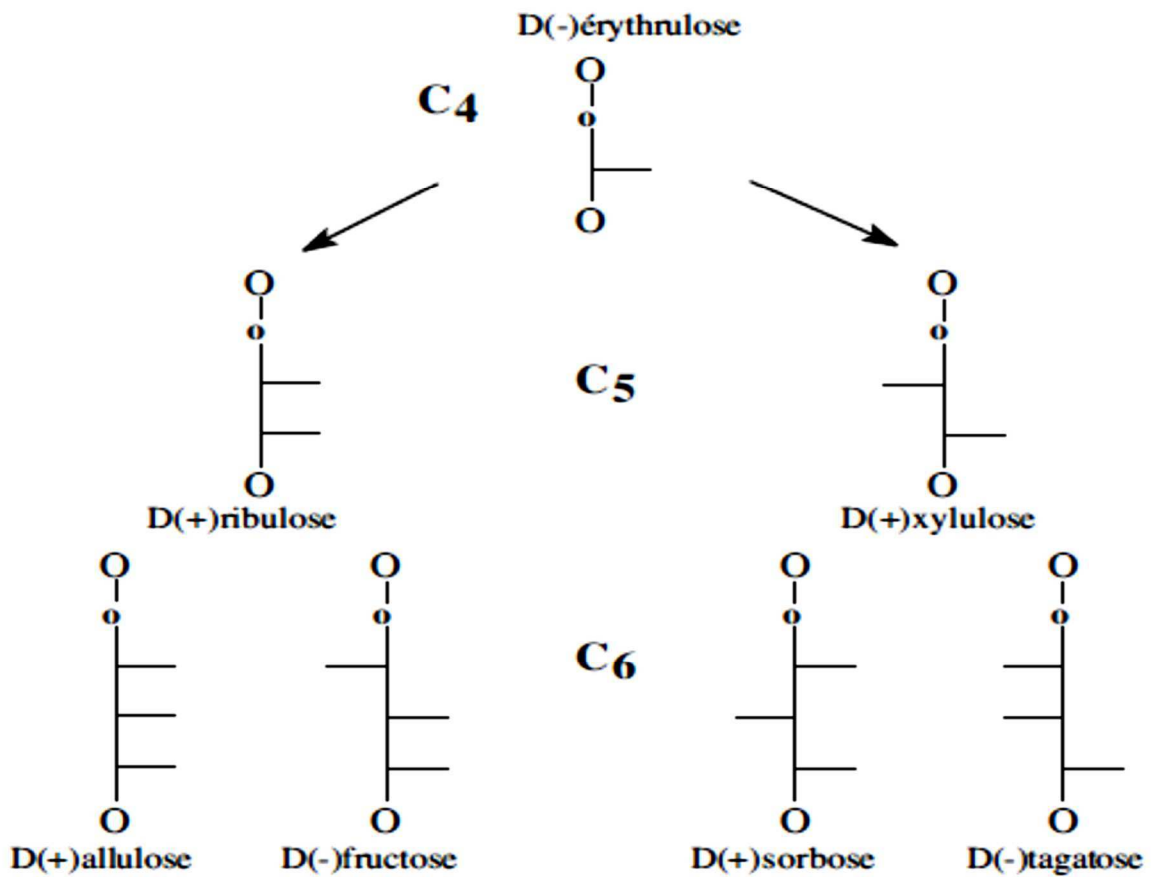
L'acide muramique N-acétylé est un composant de la muréine, haut polymère glycopeptidique qui forme le support fondamental des parois bactériennes. L'acide muramique N-acétylé dérive lui-même de la N-acétyl-Glucosamine. La biosynthèse se fait également à partir du phosphoénolpyruvate.



Filiation des aldoses série D

La chaîne carbonée est représentée par un trait vertical. Les traits horizontaux correspondent aux OH des carbones asymétriques.

o représente la fonction cétone et O la fonction alcool primaire.

Filiation des cétooses série D

La chaîne carbonée est représentée par un trait vertical. Les traits horizontaux correspondent aux OH des carbones asymétriques.

o représente la fonction cétone et O la fonction alcool primaire.

4. Les osides

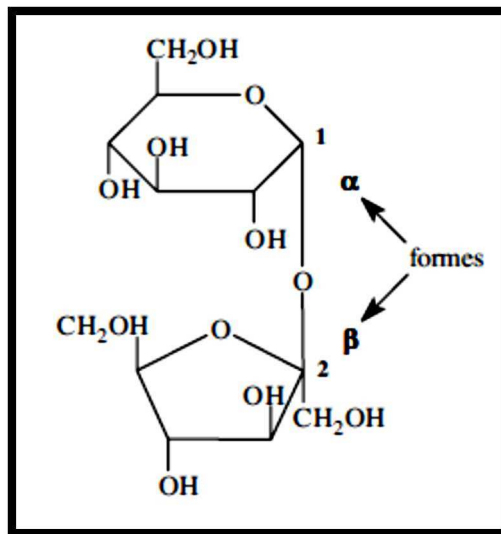
4.1. Les oligosides

Exemple : les diholosides :

Dans les diholosides naturels, l'union entre les deux molécules d'oses peut se faire de deux façons :

❖ Par les 2 fonctions réductrices, dans ce cas, le diholoside n'est pas réducteur et la liaison entre les 2 oses est de type « oside –oside ».

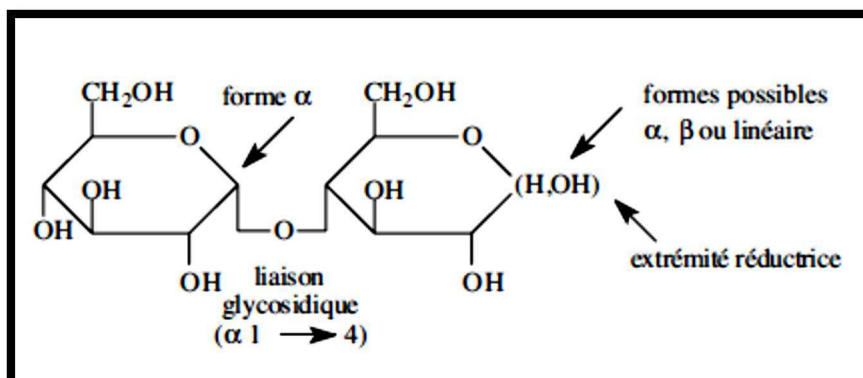
Ce diholoside ne peut pas donc présenter le phénomène de mutarotation, c'est le cas du saccharose (α -D glycopyrane + β D fructofuranose).



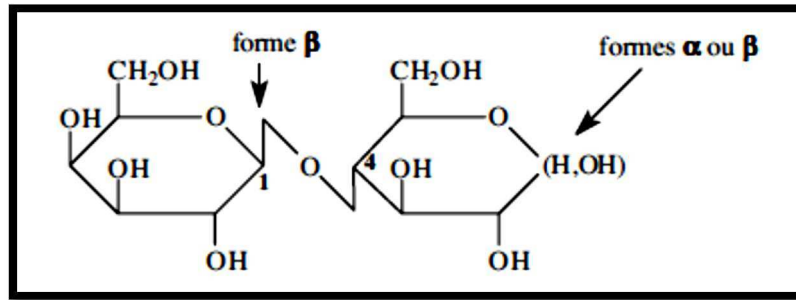
α -D- Glucopyranosyl (1-2) β fructofuranoside (saccharose)

❖ Par la fonction réductrice de l'un et l'un des hydroxyles alcooliques (OH) de l'autre ose, dans ce cas le diholoside obtenu est réducteur et la liaison est de type « oside –oside ».

Ce diholoside peut alors présenter le phénomène de mutarotation, c'est le cas du lactose et du maltose.

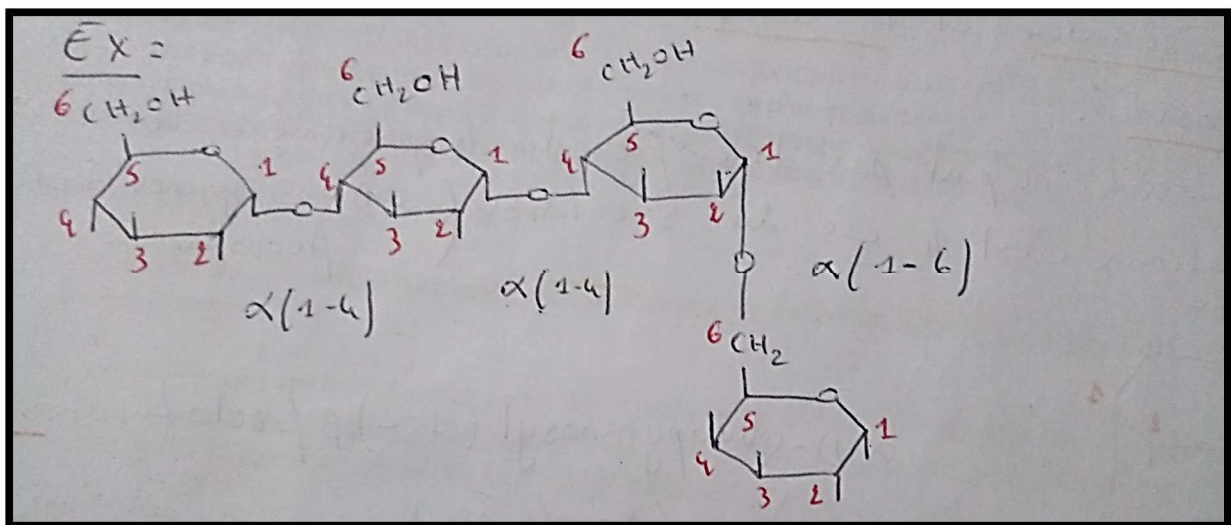


α D- Glucopyranosyl (1-4) D- Glucopyranose (= maltose)



β D- Glucopyranosyl (1-4) D- Glucopyranose (= lactose)

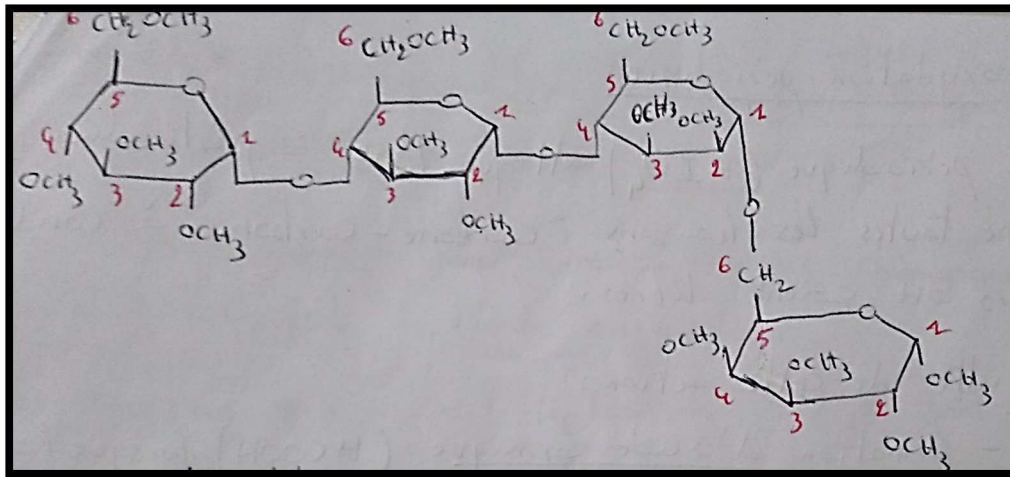
❖ Méthylation des oligosides :



α D- Glucopyranosyl (1-4) α -D Glucopyranosyl (1-4) α -D manopyranosyl (1-6) α -D-
Glucopyranose

Quand on fait une perméthylation (=méthylation de tous les carbones = méthylation totale), tous les carbones qui possèdent des OH libres seront méthylés y compris le OH du carbones anomérique du dernier ose s'il est libre.

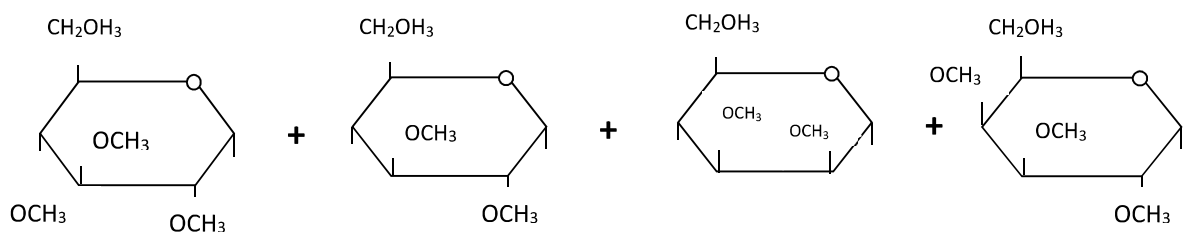
=> L'exemple précédent = méthylation.



(2,3,4,6) tétraméthyl α -D glucopyranosyl (1-4) (2,3,6) triméthyl α -D glucopyranosyl (1-4).
 (2,3,6) triméthyl α -D manopyranosyl (1-6) (2,3,6) triméthyl α -D galactopyranoside.

Si la perméthylation est suivie d'une hydrolyse (acide), la chaîne est coupée en oses constituants méthylés (c.-à-d. que les liaisons osidiques seront rompues), dans ce cas tous les carbones qui ont été méthylés gardent leur méthylation sauf le carbone anomérique du dernier ose qui perd sa méthylation car c'est un carbone instable.

=> L'exemple précédent = hydrolyse



(2,3,4,6) tétraméthyl α -D glucopyranosyl + (2,3,6) tétraméthyl α -D glucopyranose +
 (2,3,6) tétraméthyl α -D mannopyranose + (2,3,4) tétraméthyl α -D galactopyranose

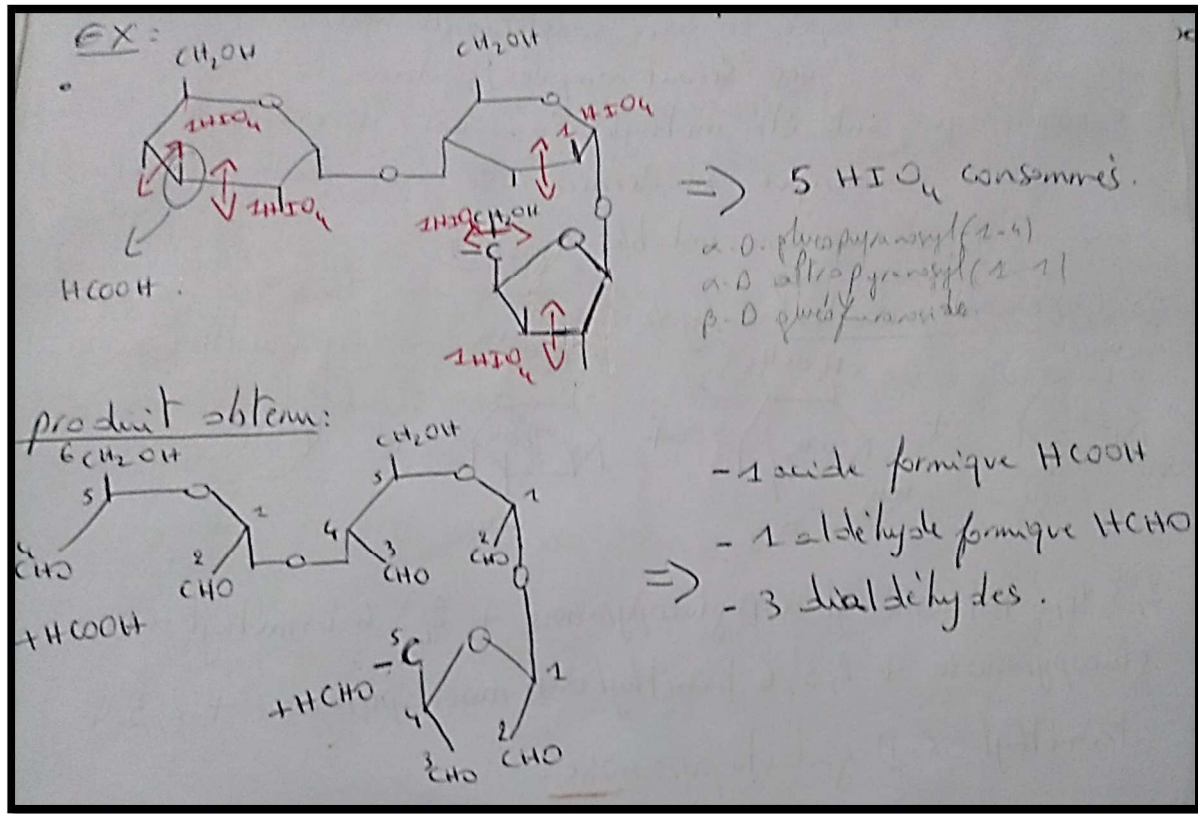
❖ Oxydation périodique :

L'acide périodique (HIO_4) attaque l'ose à partir du C1, il coupe toutes les liaisons " carbone – carbone " à **condition** que leurs OH soient libres.

Il résulte de cette action.

- Formation d'acide formique (HCOOH) lorsque l'acide périodique coupe des 2 côtés d'un carbone (c'est-à-dire, il y a un carbone qui se détache).
- Formation d'aldéhyde formique (HCHO) lorsque l'acide périodique agit au niveau d'un alcool primaire (CH_2OH).

– Ouverture du cycle et formation de dialdéhyde



❖ L'hydrolyse enzymatique de la liaison osidique des oligo et polysaccharides :

La liaison osidique peut être hydrolysée chimiquement (hydrolyse acide) ou par méthode enzymatique.

Les enzymes qui coupent la liaison osidique sont appelés les osidases, il y a 2 types d'osidases :

* Les α osidases = coupent la liaison de type α (c.-à-d. que l'ose qui engage son carbone anomérique doit être sous l'anomérie α).

* Les β osidases = coupent la liaison de type β (c.-à-d. que c'est l'ose qui engage son carbone anomérique doit être sous l'anomérie β).

4.2. Les polyholosides

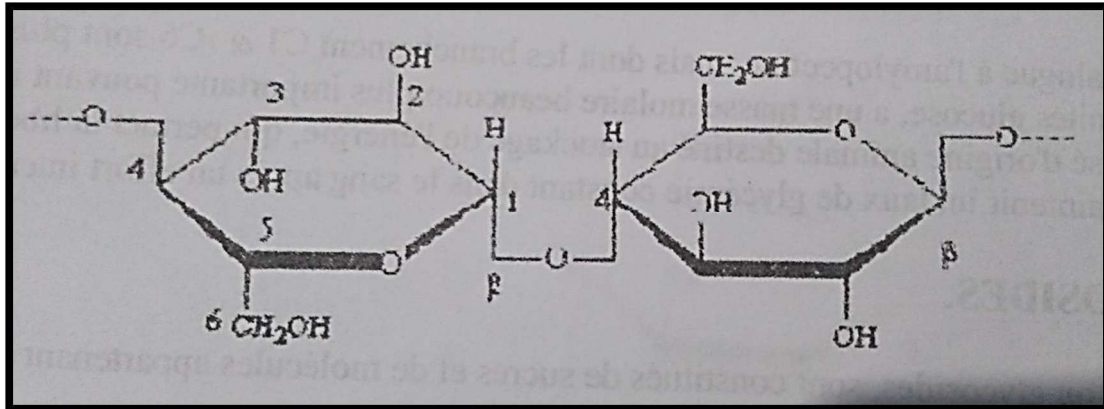
Ce sont des polymères de masse molaire très élevée, résultant de la condensation d'un grand nombre de molécules d'oses. Ce sont la cellulose, l'amidon et le glycogène.

❖ La cellulose : elle est constituée d'un enchainement de β glucopyranose liés en β (1-4). On y retrouve la structure de β -cellobiose. La masse molaire est évaluée à 500 000 soit 1500

enchainements cellobiose, mais des mesures conduisent à des valeurs nettement supérieures allant jusqu'à 12 000.

C'est le constituant de la paroi des cellules végétales. Le coton, comme le papier filtre, est constitué de 98% de cellulose, le bois et la paille en contiennent 50%.

Son hydrolyse fournit du cellobiose, puis du glucose. L'homme ne peut l'assimiler, mais les ruminants y arrivent par voie enzymatique.



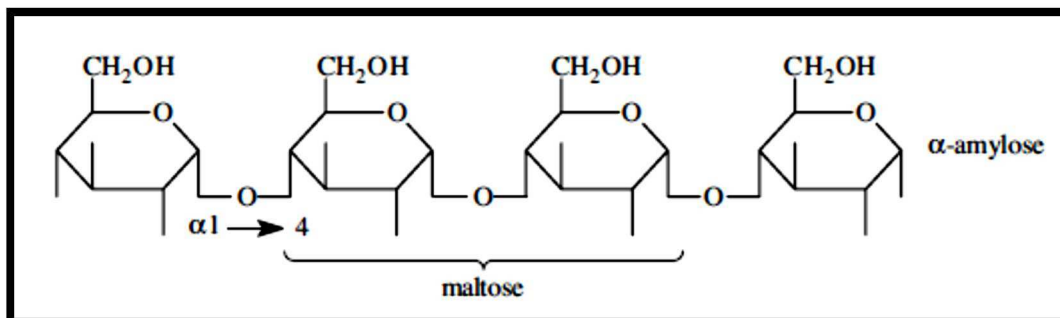
❖ L'amidon :

Il est composé d'amylose pour 20% et d'amylopectine pour 80%.

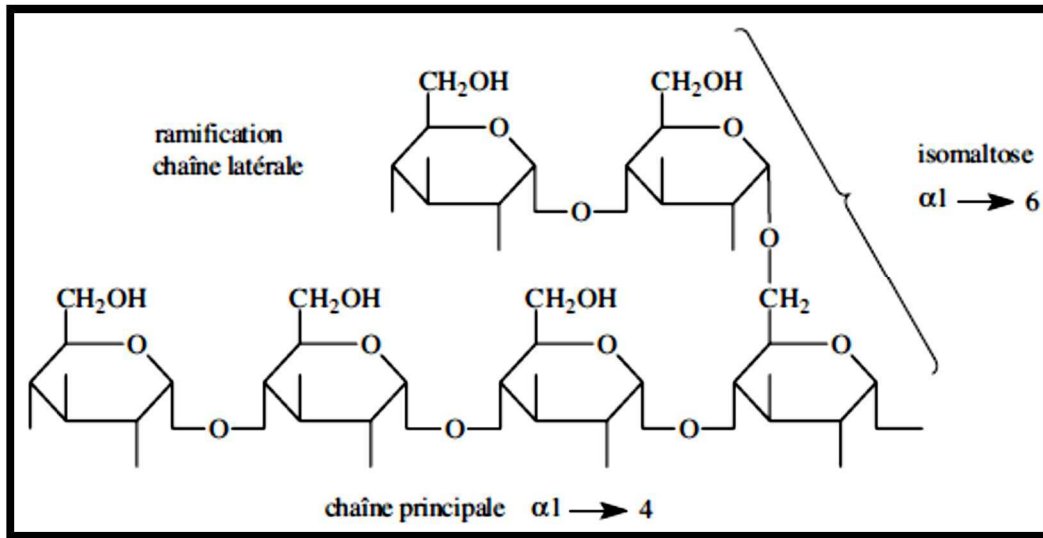
C'est une molécule fondamentale pour l'alimentation humaine d'une grande partie de la planète, populations sédentaires et agricole, mangeur de blé, riz, maïs, pomme de terre, manioc, igname etc...

Dans les plantes il constitue le matériel nutritif de réserve.

Comme la cellulose, l'amylose est un polymère linéaire, il est soluble dans l'eau chaude et dans l'eau froide, la jonction est α (1-4), ce qui conduit à un motif maltose et c'est ce disaccharide qu'on obtient par hydrolyse de l'amylose. La masse molaire de l'amidon est plus faible que celle de la cellulose environ 200 glucose soit 36000. La différence de géométrie de la jonction glycosique entraîne une structure en hélice.



L'amylopectine est une chaîne ramifiée, elle présente une liaison sur le α (1-6) toutes les 20 à 25 unités glucoses, sa masse molaire est importante de plusieurs millions.



❖ Le glycogène :

De structure analogue à l'amylopectine, mais dont les branchements α (1-6) sont plus fréquents, environ toutes les dix unités glucose, a une masse molaire beaucoup plus importante pouvant atteindre 100 millions. C'est un composé d'origine animale destiné au stockage de l'énergie qui permet la libération rapide du glucose pour maintenir un taux de glycémie constant dans le sang après un effort intense.

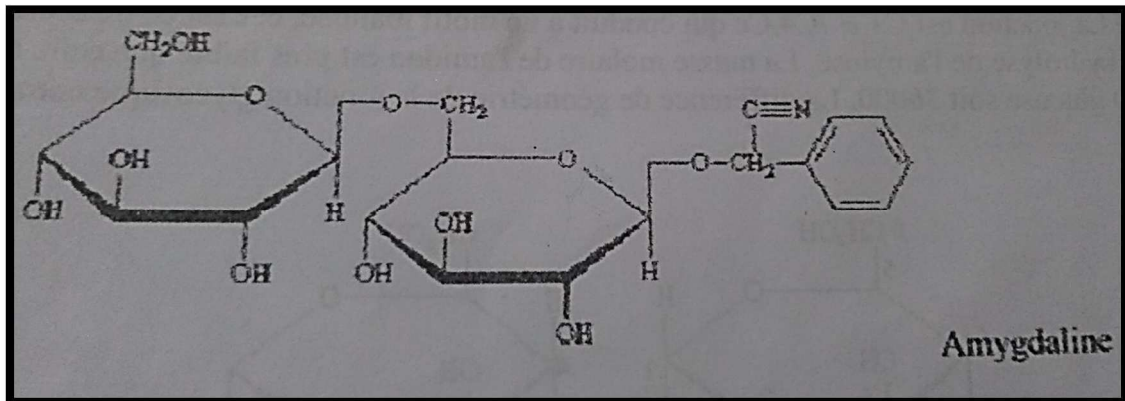
4.3. Les hétérosides

Les hétérosides ou glycosides sont constitués de sucres et de molécules appartenant à d'autres fonctions appelées **aglycones**.

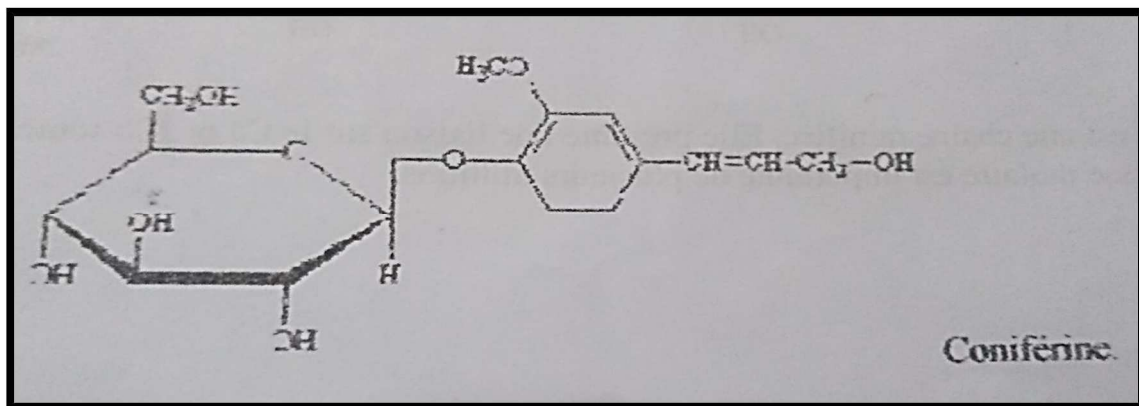
Là encore les liaisons sur le sucre sont faites sur le carbone anomère (C1) et donnent lieu à des jonctions α ou β , conduisant à des α -hétérosides ou des β -hétérosides. Sur l'aglycone l'atome assurant la liaison peut être un oxygène (O- hétérosides) ou un azote (N- hétérosides).

→ **Exemple :** Présent dans les végétaux se sont le plus souvent des β -glucopyranosides, c'est-à-dire que l'aglycone est lié en β sur un glucopyranose.

* C'est le cas de l'amygdaline présente dans les amandes amères et certains noyaux de fruits.



* La coniférine est trouvée dans la sève des conifères.



Chapitre 3 : Les lipides

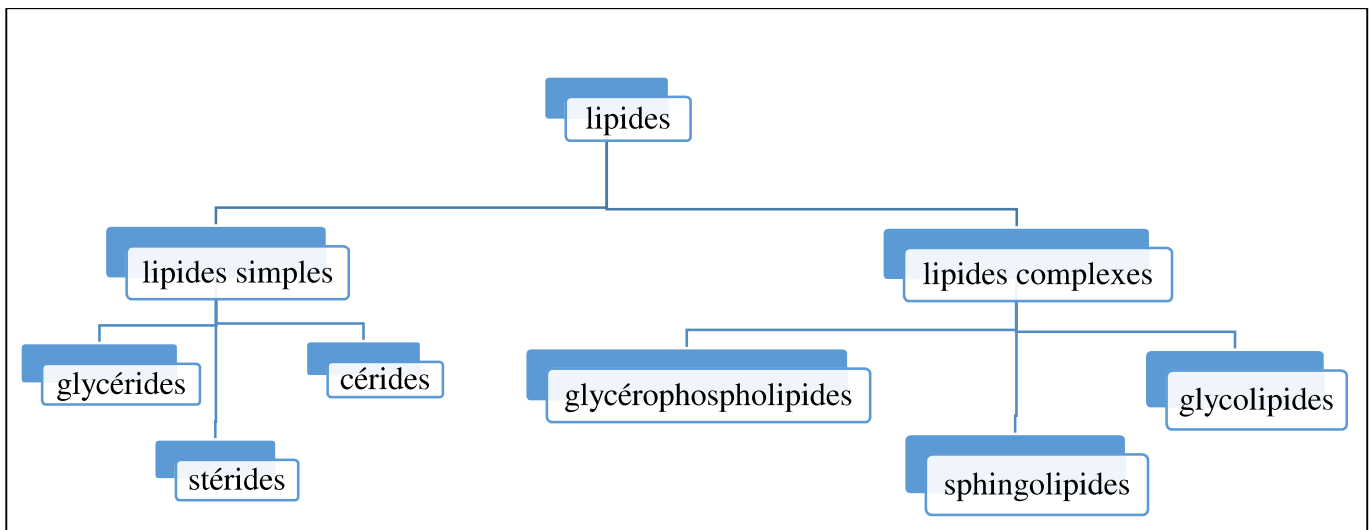
Définition :

Ce sont des composés organiques insolubles dans l'eau (sont hydrophobes) mais solubles dans les solvants organiques tels que le chloroforme, l'éther et le benzène.

Ils sont caractérisés par la présence d'acides gras dans leur molécule.

Ces acides mono-carboxyliques à chaîne linéaire non ramifiée comprennent un nombre pair de carbone (entre 4 et 40) et peuvent être saturés ou insaturés.

On peut classer les lipides selon le nombre d'élément qu'ils contiennent (carbone, hydrogène, oxygène, azote et phosphore) :



1. Les lipides simples : sont des composés ternaires (composés de 3 éléments : **C**, **H** et **O**), ils sont classés en :

1.1. Glycérides : sont des esters de glycérol et d'acides gras, ils sont donc formés d'un trialcool (le glycérol : $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$) estérifié par 1, 2 ou 3 acides gras, ce qui donnent respectivement des mono, di ou triglycérides. Ces acides gras pouvant être saturés ou insaturés.

Remarque :

Estérification : alcool + acide \longrightarrow ester + eau

Hydrolyse : ester + eau \longrightarrow alcool + acide

1.1.1. Les acides gras saturés (absence de double liaison) : ils ont pour formules brute $C_nH_{2n}O_2$; et pour formules générale $CH_3-(CH_2)_n-^1COOH$.

Les acides gras saturés les plus connus sont :

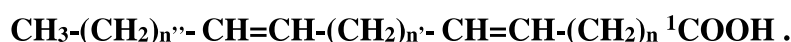
Nom de l'acide gras	Formule brute	Formule développée	Localisation
acide butyrique	$C_4H_8O_2$	$^4CH_3-(CH_2)_2-^1COOH$	Beurre
acide palmitique	$C_{16}H_{32}O_2$	$^{16}CH_3-(CH_2)_{14}-^1COOH$	Huile, graisses animales et végétales
acide stéarique	$C_{18}H_{36}O_2$	$^{18}CH_3-(CH_2)_{16}-^1COOH$	
acide arachidique	$C_{20}H_{40}O_2$	$^{20}CH_3-(CH_2)_{18}-^1COOH$	Graines
acide lignocérique	$C_{24}H_{48}O_2$	$^{24}CH_3-(CH_2)_{22}-^1COOH.$	

1.1.2. Les acides gras insaturés : ont pour formule brute $C_nH_{2n-2x}O_2$ (avec x : nombre de double liaison) et pour formule générale :

➤ **Exemple 1** dans le cas d'une seule double liaison :



➤ **Exemple 2** dans le cas 2 doubles liaisons :



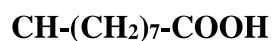
Les acides gras insaturés peuvent présenter une, deux ou 3 doubles liaisons, ils seront respectivement mono, di ou triéthylinique.

Remarque :

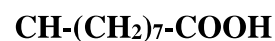
➤ Les doubles liaisons ne sont jamais conjuguées (jamais $CH=\overset{\times}{C}H=CH$), mais elles sont séparées par au moins une fonction CH_2 .

➤ La double liaison introduit la possibilité d'une isomérisation cis ou trans.

Ex :



Cis



Trans

Les acides gras insaturés les plus connus sont :

Nom de l'acide gras	Formule brute	Formule développée	Localisation
Acide palmitoléique C ⁹ ₁₆	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	¹⁶ CH ₃ -(CH ₂) ₅ - ¹⁰ CH= ⁹ CH-(CH ₂) ₇ - ¹ COOH	Très répandu dans toutes les huiles et les graisses animales (40% des acides gras dans la graisse de bœuf, 80% dans l'huile d'olive).
Acide oléique C ⁹ ₁₈	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	¹⁶ CH ₃ -(CH ₂) ₇ - ¹⁰ CH= ⁹ CH-(CH ₂) ₇ - ¹ COOH	
Acide linoléique C ^{9,12} ₁₈	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	¹⁸ CH ₃ -(CH ₂) ₄ - ¹³ CH= ¹² CH-(CH ₂) ₁ - ¹⁰ CH= ⁹ CH-(CH ₂) ₇ - ¹ COOH	Huile de lin
Acide linoléique C ^{9,12,15} ₁₈	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	¹⁸ CH ₃ -(CH ₂) ₁ - ¹⁶ CH= ¹⁵ CH-(CH ₂) ₁ - ¹³ CH= ¹² CH-(CH ₂) ₁ - ¹⁰ CH= ⁹ CH-(CH ₂) ₇ - ¹ COOH	
Acide arachidonique C ^{5,8,11,14} ₂₀	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	²⁰ CH ₃ -(CH ₂) ₄ - ¹⁵ CH= ¹⁴ CH-(CH ₂) ₁ - ¹² CH= ¹¹ CH-(CH ₂) ₁ - ⁹ CH= ⁸ CH-(CH ₂) ₃ - ⁶ CH= ⁵ CH-(CH ₂) ₃ - ¹ COOH	Huile d'arachide

- **Les mono, di et triglycéride :**

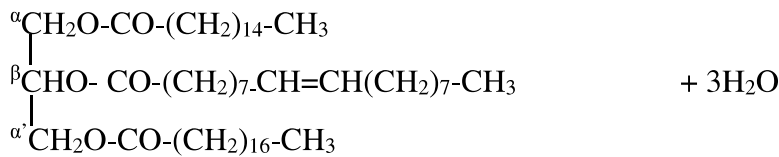
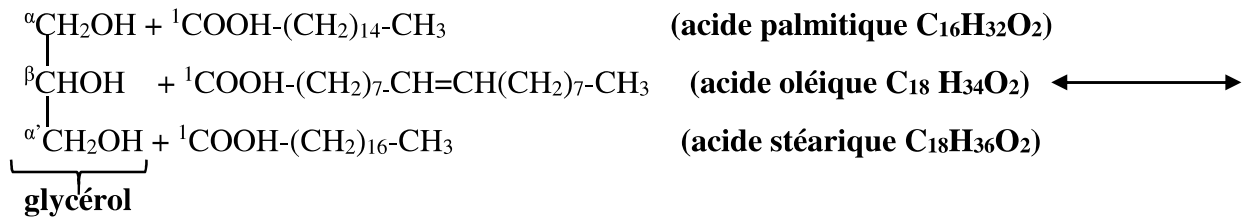
Les glycérides les plus répandus dans la nature sont les triglycérides (TG), ils proviennent d'une réaction d'estérification entre une molécule de glycérol et de 3 acides gras, le glycérol est un trialcool qui peut être estérifié sur une seule fonction alcool soit en position α , β ou α' pour donner un mono glycéride.

Le diglycéride est obtenu par estérification de 2 acides gras, soit en α - β , soit en β - α' , ou bien en α - α' .

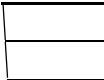
On peut avoir même acide gras estérifié sur les 3 positions, on parle alors d'un triglycéride homogène, Si les acides gras estérifiés sur les 3 positions sont différents, le triglycéride est hétérogène.


Les acides gras peuvent être saturés ou insaturés, dans la nature c'est un mélange.

Exemple :



α palmito β oléo α' stéarine

-estérification en position cis : 

-estérification en position trans : 

1.1.3. Propriétés physicochimiques des glycérides

➤ Propriétés physiques :

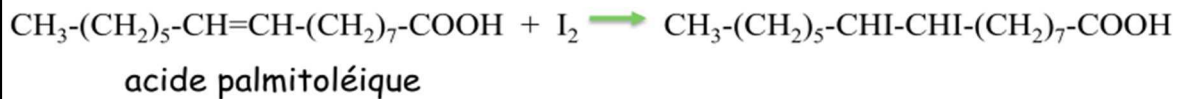
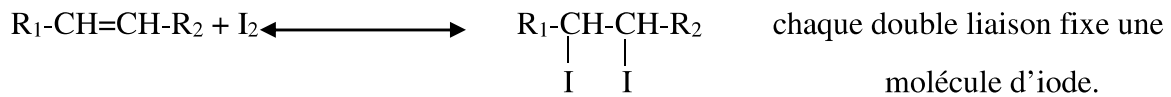
a) La solubilité : les acides gras possédant un nombre de carbone faible, tel que l'acide butyrique (4 carbones), sont solubles dans l'eau, puis cette solubilité diminue progressivement avec l'augmentation du nombre de carbone, jusqu'à 10 carbones où les acides gras deviennent insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques apolaires (benzène.....).

Plus la chaîne carbonée est longue et le nombre de doubles liaisons élevé et plus la solubilité est faible.

b) Le point de fusion : est la température à laquelle une molécule passe de l'état solide à l'état liquide. Il augmente avec le nombre de carbone et diminue quand le nombre de double liaison augmente.

➤ **Propriétés chimiques :**

a) La réduction (halogénéation) : c'est l'addition d'un halogène (Cl₂, Br₂, I₂) qui se fixe au niveau de la double liaison. Le plus utilisé est l'iode car il nous permet de déterminer le nombre de double liaison.



Cette halogénéation (réduction avec l'iode) nous permet de calculer l'indice d'iode.

Cet indice d'iode permet d'évaluer le nombre de double liaison d'un acide gras. Il représente la quantité d'iode en grammes fixée par 100 g d'acide gras.

Il augmente donc avec le nombre de doubles liaisons.

Ii = quantité d'iode en g \longrightarrow 100 g d'acide gras

$xI_2 = (127 \times 2)x = 254x \longrightarrow$ PM d'acide gras.

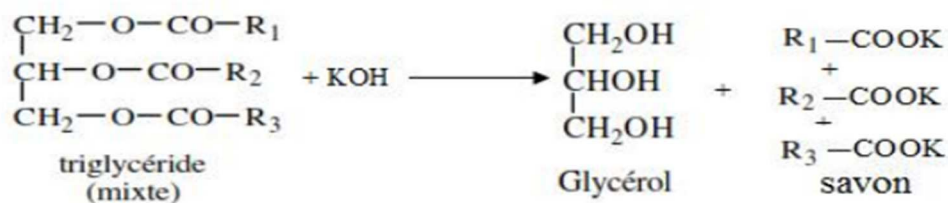
Ex : C¹₁₆ = C₁₆H₃₀O₂

PM = 16(12)+30+2(16) = 254 g

b) La saponification : elle peut se faire avec un acide gras saturé ou insaturé ; elle se fait entre l'acide gras et le KOH (ou NaOH) et donne un sel alcalin d'acide gras ou savon.

Les savons sont solubles dans l'eau et possèdent des propriétés moussantes, mouillantes et émulsifiantes.

Sous l'action de la potasse (KOH) ; le glycérol est libéré et il se forme des sels d'acides gras : les savons :



Cette réaction nous permet de calculer un indice très important, qu'on appelle l'indice de saponification.

L'indice de saponification (I_s) permet d'évaluer la longueur de la chaîne (c'est-à-dire, le nombre de carbone) cet indice représente le nombre en mg de KOH (ou NaOH) nécessaire pour saponifier un gramme d'acide gras.

- I_s permet de calculer le PM et le nombre de carbone.

$I_s =$ nombre de mg de KOH \longrightarrow 1 g d'acide gras.

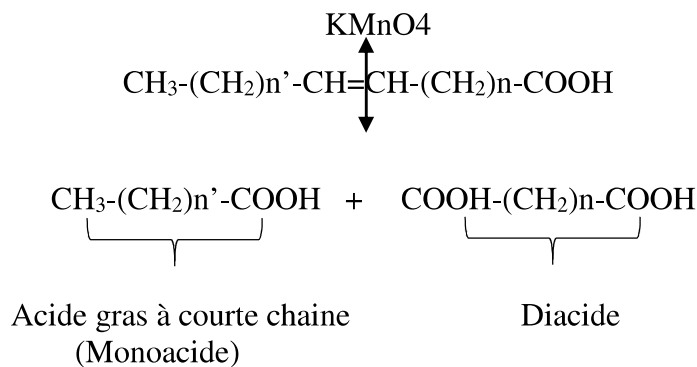
1 mol de KOH = (PM de KOH) = 56g \longrightarrow PM d'acide gras (à calculer).

c) **L'oxydation** : l'oxydation des acides gras se fait avec le $KMnO_4$ attaque la double liaison pour faire apparaître :

- un acide gras (monoacide) à courte chaîne,
- un ou plusieurs diacides, selon le nombre de doubles liaisons.

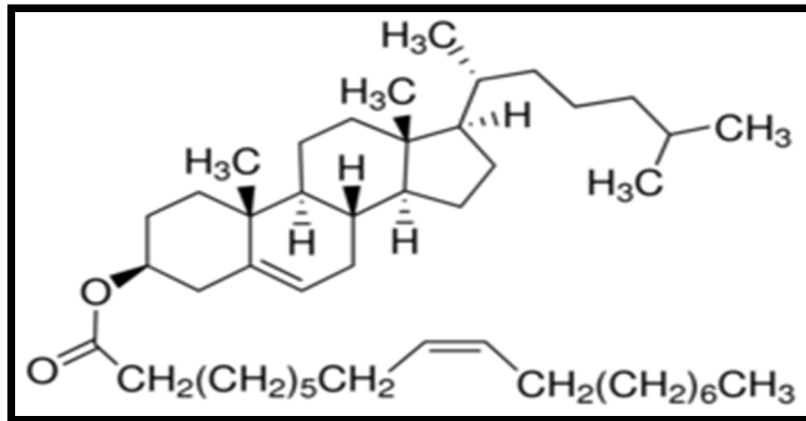
Ainsi, on peut localiser le nombre de doubles liaisons.

Exemple :

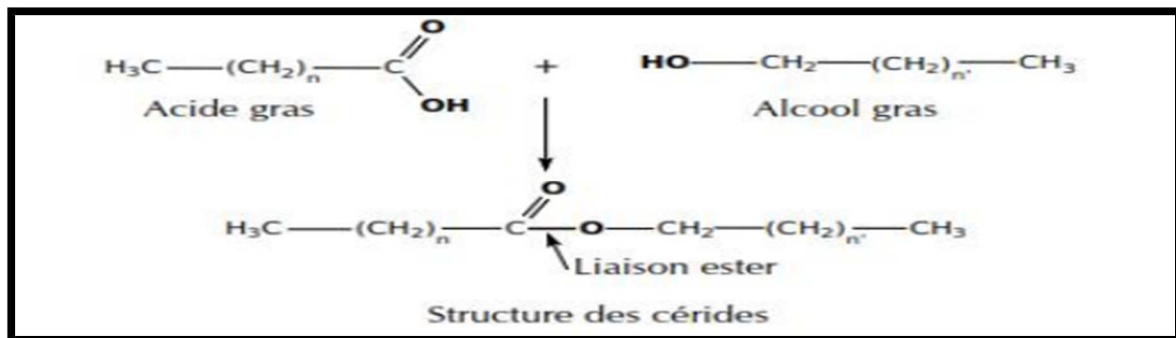
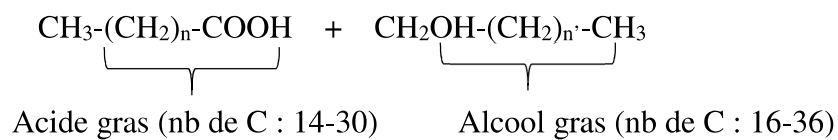


1.2. Stérides : sont des esters de stérols dont le représentant le plus important est le cholestérol (C_{27}) et d'acide gras ;

Exemple : oléate de cholestérol : cholestérol + acide oléique.



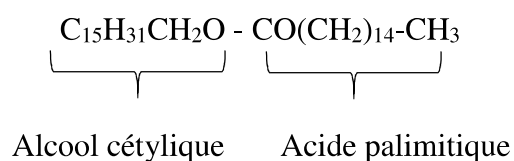
1.3. Cérides (Acide gras + alcool gras) : sont des esters d'alcools aliphatiques (alcools à longues chaînes non ramifiées et à un nombre pair de carbone, exp : alcool acétylique $C_{15}H_{31}CH_2OH$) et d'acides gras



Ces substances sont solides, incolores, insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques.

Les cérides constituent la majeure partie des cires végétales, les cires d'insectes, les huiles de baleine ou requin.

Exemple : palmitate de cétyl



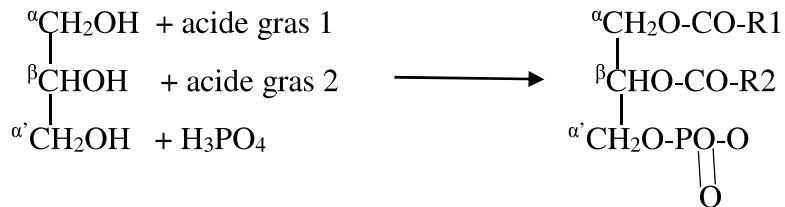
2. Les lipides complexes

2.1. Les glycérophospholipides (GPL)

2.1.1. L'acide phosphatidique

C'est l'élément de base des GPL

Acide phosphatidide = glycérol + 2 acides gras + H₃PO₄



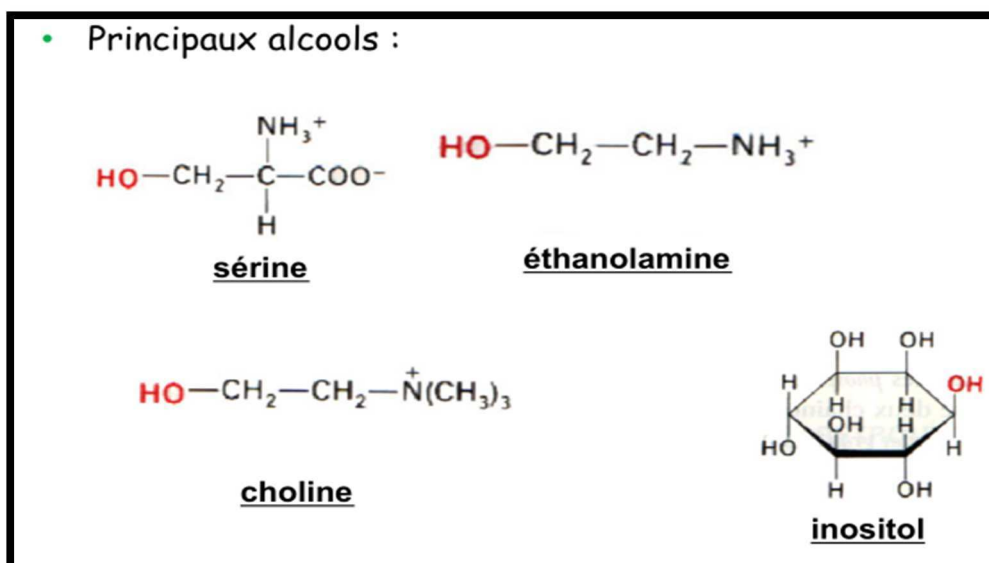
• Les 2 acides gras ont une longue chaîne (≥ 14), l'acide gras en position 2 est souvent insaturé.

- L'acidité de molécule provient des 2 H mobiles libres de l'acide phosphorique.
- Au pH sanguin (7,35 -7,45) les 2 fonctions acides sont ionisées.
- L'acide phosphatidique est un second messenger intracellulaire.

2.1.2. Les glycérophospholipides

Ils sont constitués d'acide phosphatidique + alcool.

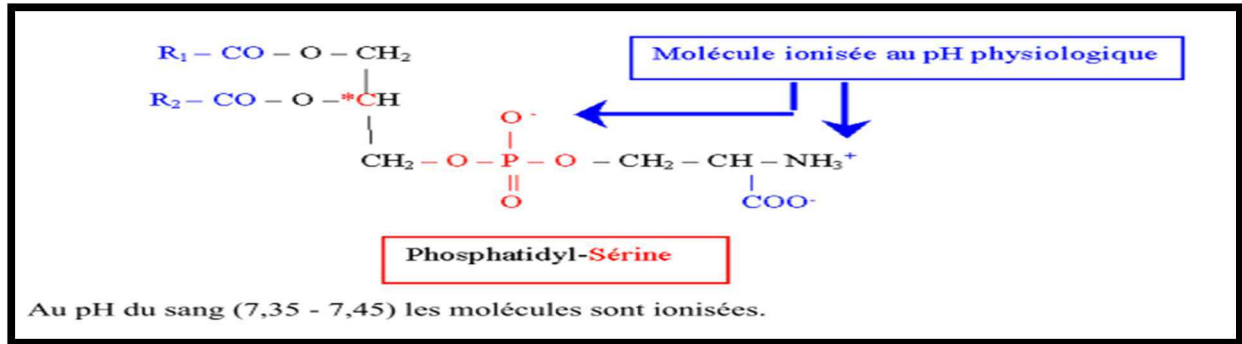
a) Nature de l'alcool :



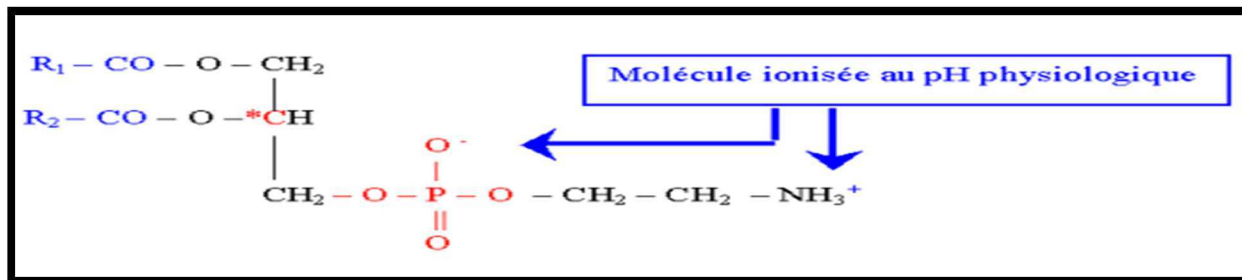
b) Les différentes classes de glycérophospholipides :

Les lipides se forment par fixation d'un alcool sur l'acide phosphatidique. Selon l'alcool, on obtient des classes différentes de lipides :

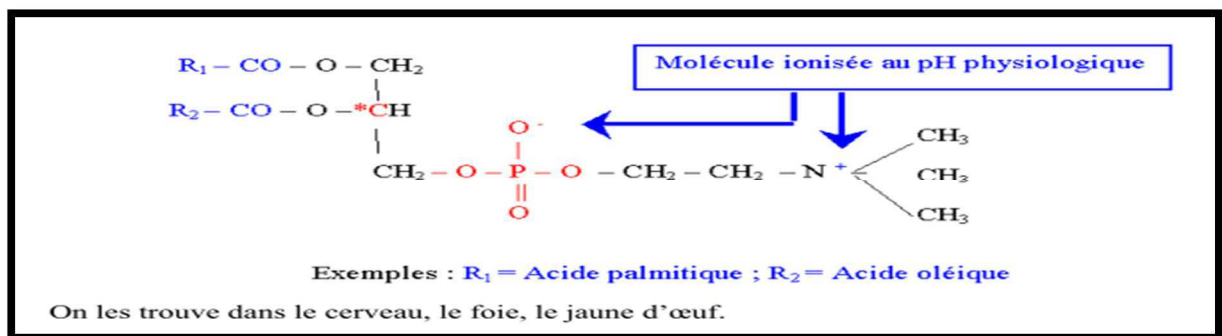
- phosphatidylsérines = acide phosphatidiques + Sérine.



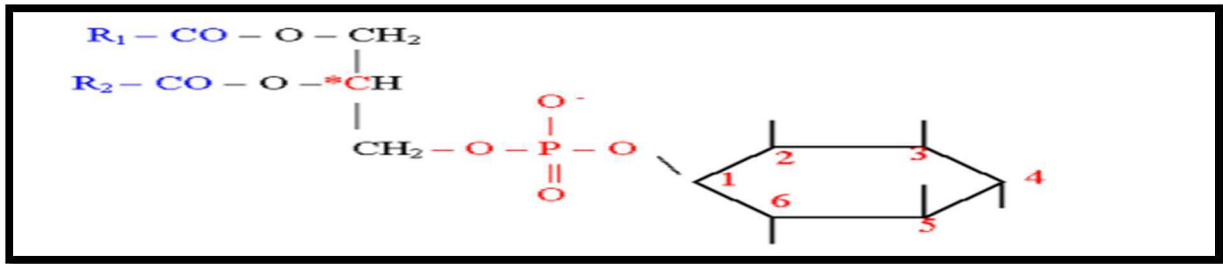
- Phosphatidyléthanolamines = acide phosphatidiques + Ethanolamine.



- Phosphatidylcholines ou lécithines = acide phosphatidiques + choline.



- Phosphatidyliositols = acide phosphatidiques + inositol.



L'inositol 1,4,5 triphosphate ou IP3 est un second messenger.

c) Propriétés des glycérophospholipides :

- Ce sont des molécules amphipathiques (ou amphiphiles) car elles présentent 2 pôles :
 - L'un hydrophobe dû aux AG ;
 - L'autre hydrophile dû à l'ester phosphorique.
- Elles ont donc des propriétés identiques à celles des savons (émulsionnants,).
- Ce sont des molécules amphotères car elles possèdent à la fois :
 - Une fonction acide apportée par H₃PO₄
 - Une fonction basique apportée par l'AA alcool ou par la choline.

d) Hydrolyse des phospholipides par les phospholipases :

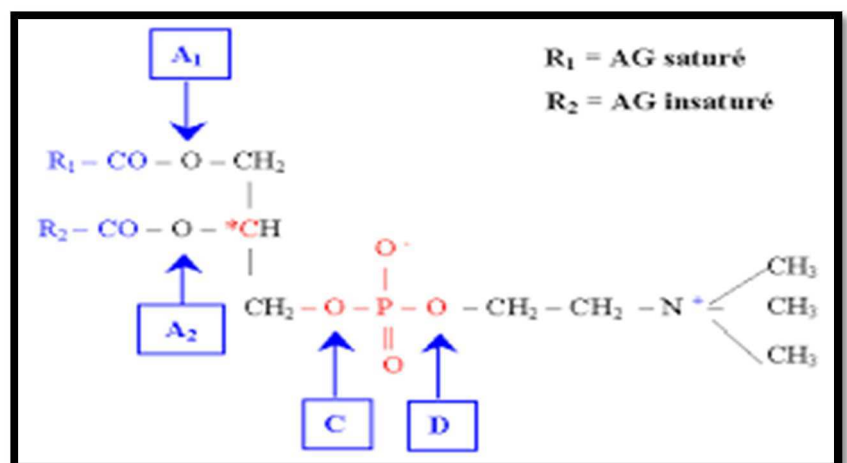
- Il existe 4 phospholipases spécifiques : A1, A2, C et D :

A₁ = libère l'Ag en position α

A₂ = libère l'Ag en position β

C = libère l'Ac phosphorique.

D = libère l'alcool.



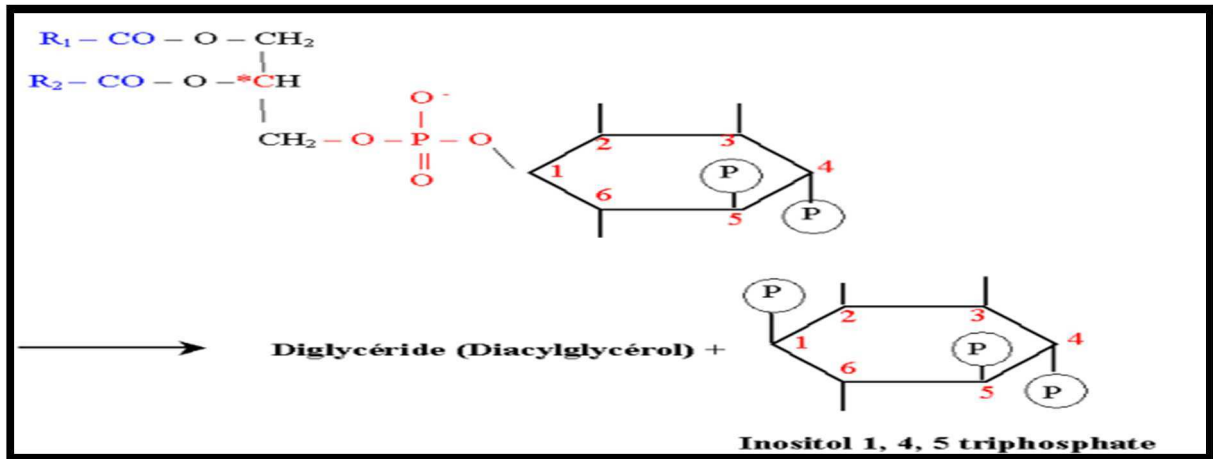
Selon l'exemple :

- Si hydrolyse par la phospholipase A₁ : AG saturé + lyso1 phospholipide.
- Si hydrolyse par la phospholipase A₂ : AG insaturé + lyso2 phospholipide.

- Si hydrolyse par la phospholipase C : Phosphorylcholine + Diglycérine (Diacylglycérol)

- Si hydrolyse par la phospholipase D : Acide phosphatidique + Choline

Si hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5 diphosphate par une phospholipase C :



➤ Rôle des phospholipides :

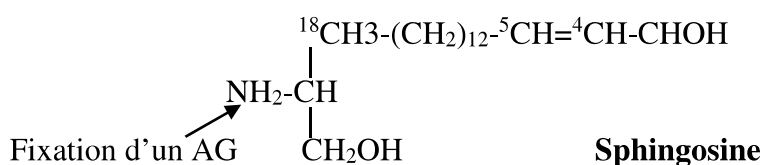
- L'hydrolyse des phospholipides alimentaires durant de la digestion est réalisée par la phospholipase A₂ pancréatique.

- L'hydrolyse des phospholipides membranaires permet la synthèse de médiateurs lipidiques :

- Une phospholipase A₂ conduit aux prostaglandines : leucotriène, lysophospholipides
- Une phospholipase C conduit aux DAG (diacylglycérol) et IP₃ (inositol 1,4,5 triphosphate).
- Une phospholipase D conduit à l'acide phosphatidique.

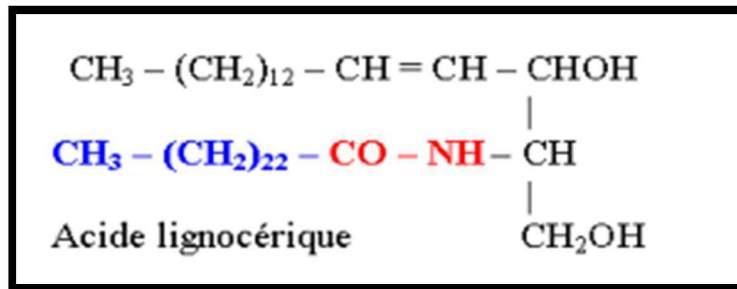
2.2. Sphingolipides

Ce sont des amides de la sphingosine, qui se forment par la liaison du carboxyle de l'AG sur le -NH₂ de la sphingosine :



2.2.1. Acylsphingosine ou céramide

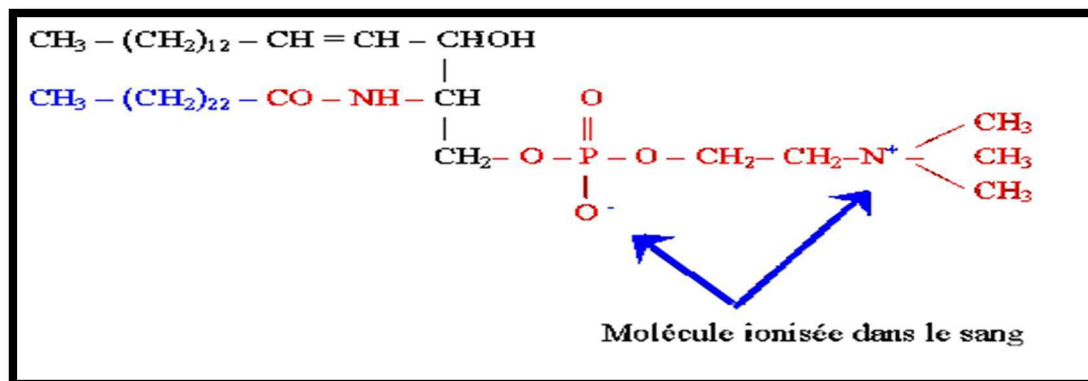
Le plus simple des sphingolipides est le céramide ou acylsphingosine.



L'acide gras est saturé et à longue chaîne.

2.2.2. Les sphingomyélines

- Elles sont constituées de l'association : Sphingisine + AG + phosphorylcholine

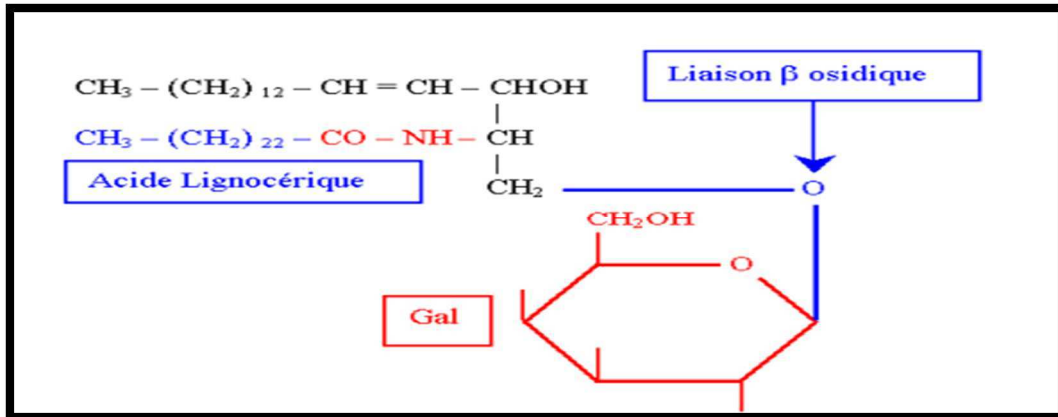


- L'acide gras le plus fréquent est l'acide linoléique (C₂₄:0).
- Au PH du sang la molécule est ionisée.
- On les trouve dans le tissu nerveux (graines de myélines) et dans les membranes (en présence du cholestérol elle rigidifie la membrane)
- La déficience en sphingomyélinase entraîne leur mutation dans le cerveau, la rate et le foie.
- Destruction : sclérose en plaques.

2.3. Les glycolipides

2.3.1. Les cérébrogalactosides ou galactosylcéramides : ils sont constitués de :

Sphingosine + AG + β D galactose.



Le galactose est uni à l'alcool primaire de la sphingosine par une liaison β osidique.

2.3.2. Les cérébroglucides ou glucosylcéramides : Ils sont constitués de :

Sphingosine + AG + β D glucose.

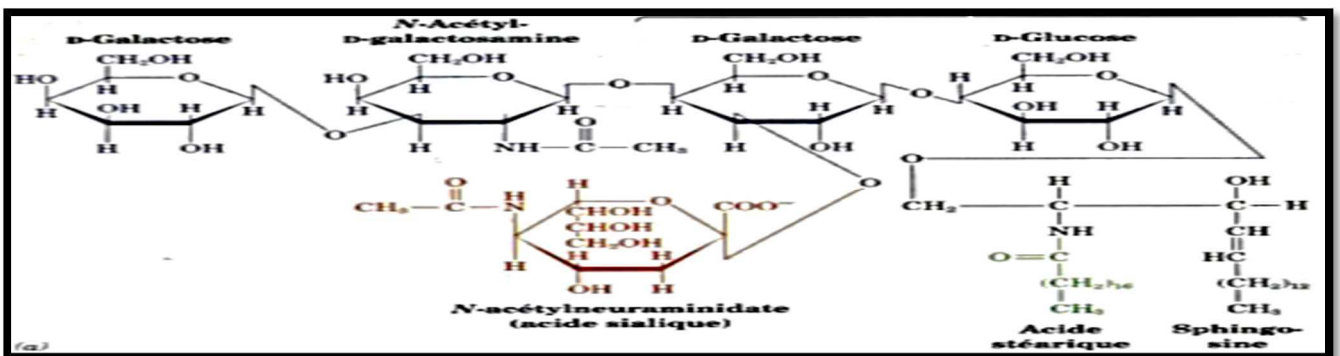
(La liaison est β osidique).

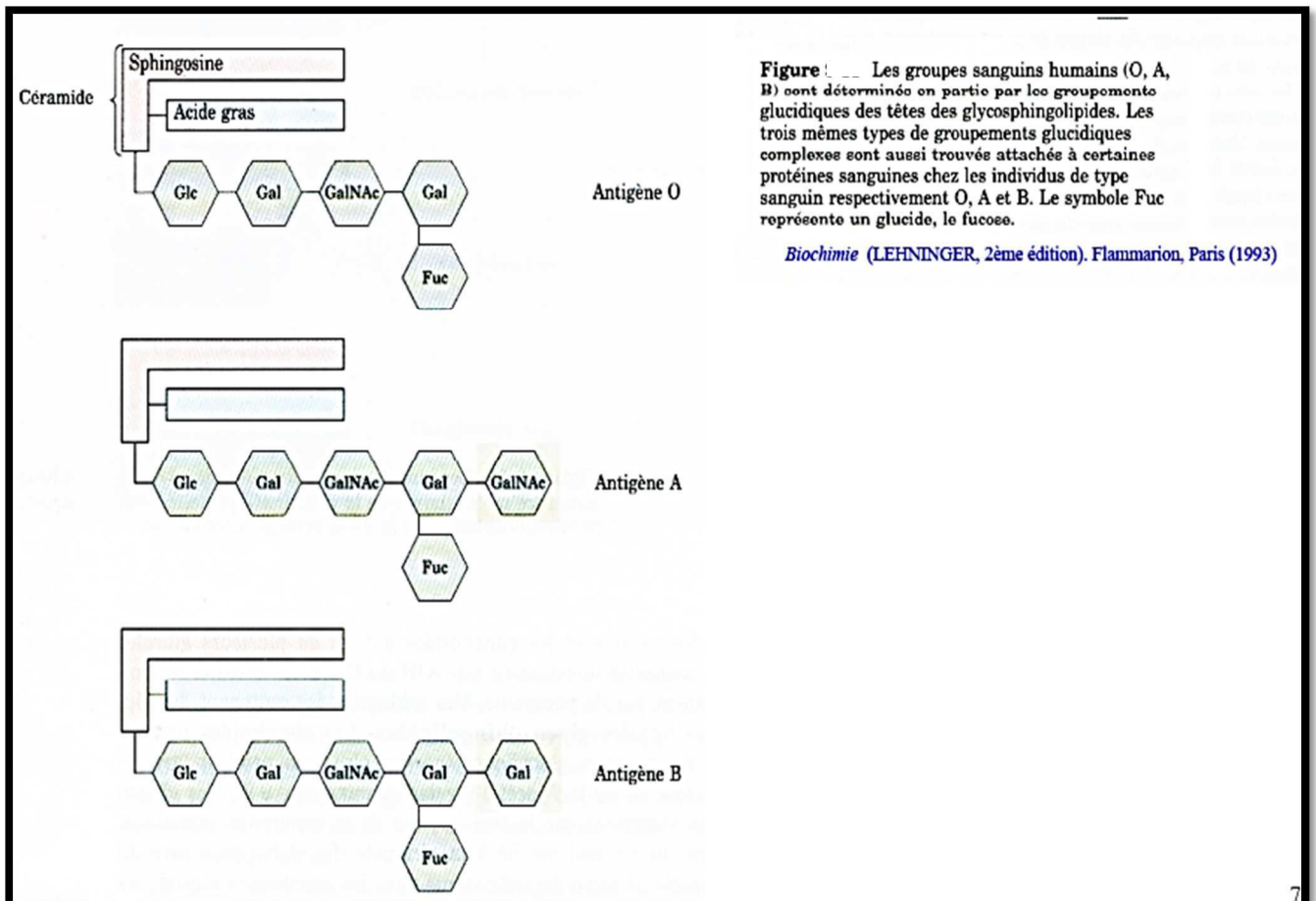
2.3.3. Les gangliosides ou oligosylcéramides : Ils sont constitués de :

Sphingosine + AG + chaîne de plusieurs oses et dérivés d'oses (NANA) (=oligoside).

- Ils sont abondants dans les ganglions d'où leur nom.
- Ces oligosides sont présents sur la face externe de la membrane plasmique. Ils sont spécifiques, donc reconnus par des protéines (toxines bactériennes, lectines).

Exemple : antigène des groupes sanguins.





Chapitre 4 : Acides aminés, peptides et protéines

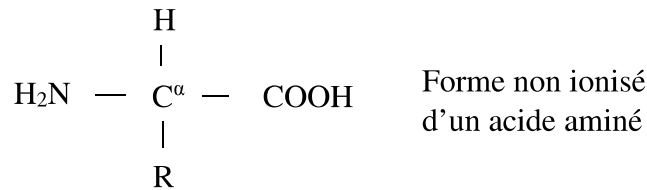
1. Les acides aminés

1.1. Définition

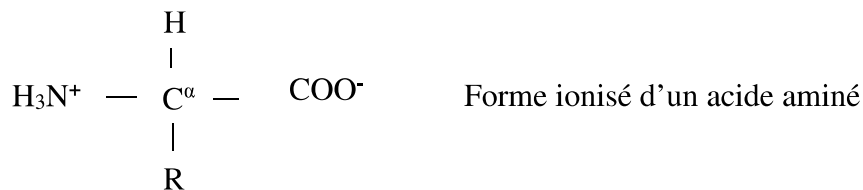
Les acides aminés sont les unités structurales de base des protéines.

Un acide aminé est constitué d'une fonction amine (NH₂) d'une fonction carboxyle (COOH) d'un atome d'hydrogène et d'un groupe caractéristique R, liés (NH₂+COOH+R) à un atome de carbone appelé carbone α .

Formule générale :



Les acides aminés en solution à pH neutre se trouvent sous la forme d'ions dipolaires (un pôle positif et un négatif, forme **Zwitterion**) et non pas sous la forme non ionisée.



Dans la forme dipolaire d'un acide aminé, la fonction amine est protonée (NH₃⁺) et la fonction carboxyle est dissociée (COO⁻).

L'état d'ionisation d'un acide aminé dépend du pH.

1.2. Classification des acides aminés

1.2.1. Classification des acides aminés sur la structure de R : (voir planche).

Il y a 7 groupes, 20 sortes de chaînes latérales se différenciant par leurs dimensions (taille), leurs formes, leurs charges et leurs capacités à établir des liaisons sont rencontrées dans les protéines.

En effet, toutes les protéines de toutes les espèces des bactéries à l'Homme sont construites à partir du même groupe des 20 acides aminés.

L'écriture des acides aminés se fait :

- Soit avec une lettre.
- Soit avec 3 lettres.

Mais la méthode la plus utilisée est celle des 3 lettres (ex : Gly, Ala...).

Nom	Code		pKa du COOH	pKa du NH ₃	pKa de la chaîne latérale
Alanine	ALA	A	2,3	9,7	-
Arginine	ARG	R	2,2	9,0	12,5
Asparagine	ASN	N	2,0	8,8	-
Acide Aspartique	ASP	D	2,1	9,8	3,9
Cystéine	CYS	C	1,8	10,8	8,3
Glutamine	GLN	Q	2,2	9,1	-
Acide Glutamique	GLU	E	2,2	9,7	4,2
Glycine	GLY	G	2,3	9,6	-
Histidine	HIS	H	1,8	9,2	6,0
Isoleucine	ILE	I	2,4	9,7	-
Leucine	LEU	L	2,4	9,6	-
Lysine	LYS	K	2,2	9,0	10,0
Méthionine	MET	M	2,3	9,2	-
Phénylalanine	PHE	F	1,8	9,1	-
Proline	PRO	P	2,0	10,6	-
Sérine	SER	S	2,2	9,2	-
Thréonine	THR	T	2,6	10,4	-
Tryptophane	TRP	W	2,4	9,4	-
Tyrosine	TYR	Y	2,2	9,1	10,1
Valine	VAL	V	2,3	9,6	-

Figure 3 : nomenclature des 20 acides aminés essentiels.

1.2.2. Classification basée sur l'ionisation de R

Il existe 4 classes :

- Acides aminés à radical non polaire (R hydrophobe) :

Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Thr, Met, Phe, Trp, Pro

- Acides aminés à radical non chargé :

Ser, Asn, Gln.

- Acides aminés à radical chargé positivement :

Lys, Arg, His.

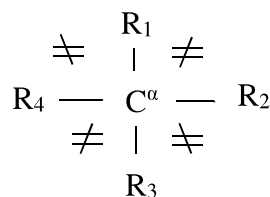
- Acides aminés à radical chargé négativement :

Cys, Asp, Glu, Tyr.

1.3. Propriétés physico-chimiques des acides aminés

1.3.1. Propriétés physiques

- Carbone asymétrique (noté C^{*}) : c'est le carbone en position α qui possède 4 liaisons de covalence différents, on l'appelle aussi chiral.



19 acides aminés sur 20 possèdent tous les 4 substituants différents sur le C^α, la fonction α carboxyle, l'atome d'hydrogène et le radical R. La glycine est la seule exception car elle possède deux atomes d'hydrogène sur le carbone α.

- L'activité optique (ou pouvoir rotatoire) :

Tous les acides aminés possédant au moins un C* mis en solution ont le pouvoir de dévier la lumière polarisée à droite ou à gauche par rapport à un plan. Ces acides aminés seront donc doués d'activité optique, l'activité optique des acides aminés peut être mesurée expérimentalement grâce à un polarimètre à condition que la solution soit pure.

L'activité optique peut être mesurée et calculée selon la formule =

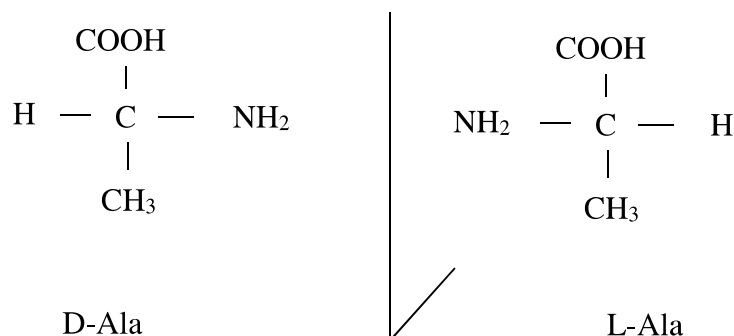
$$AO = PR = \frac{\text{rotation observée (en degré)}}{\text{longueur du tube (en dm)} \times [C] \text{ (en g/100ml)}}$$

- Les acides aminés qui dévient la lumière à droite sont dits **dextrogyre** et on leur donne le signe (+).
- Les acides aminés qui dévient la lumière à gauche sont dits **lévogyre** et on leur donne le signe (-).
- Une concentration équimolaire (autant d'a (+) que d'a (-)) d'un acide aminé ne pourra pas dévier la lumière à cause de la neutralisation.

- Isomérisme optique :

Chez tous les acides aminés, le C^α est le centre chiral on peut donc concevoir une molécule d'acide aminé de deux manières différentes qui représenteront les deux isomères optiques qu'on appelle les **énantiomères**

Ex :



L-Ala et D-Ala sont des énantiomères, c'est-à-dire l'un est l'image de l'autre dans un miroir. Les lettres D et L font référence à la position de la fonction amine par rapport à la chaîne carbonée :

- Si la fonction amine se place à droite de la chaîne carbonée, l'acide aminé appartient à la série D.
- Si la fonction amine se place à gauche de la chaîne carbonée, l'acide aminé appartient à la série L.

Tous les acides aminés constitutifs des protéines appartiennent à la série L. On trouve des acides aminés de la série D dans d'autres molécules telles que les antibiotiques, les hormones et les parois cellulaires bactériennes.

- Absorptions rayons ultraviolets :

Tous les acides aminés absorbent la lumière UV à 230nm, les acides aminés aromatiques (Phe, Tyr, Trp) absorbent les UV entre 260 et 280 nm et plus précisément le Trp atteint son maximum d'absorption à 280 nm.

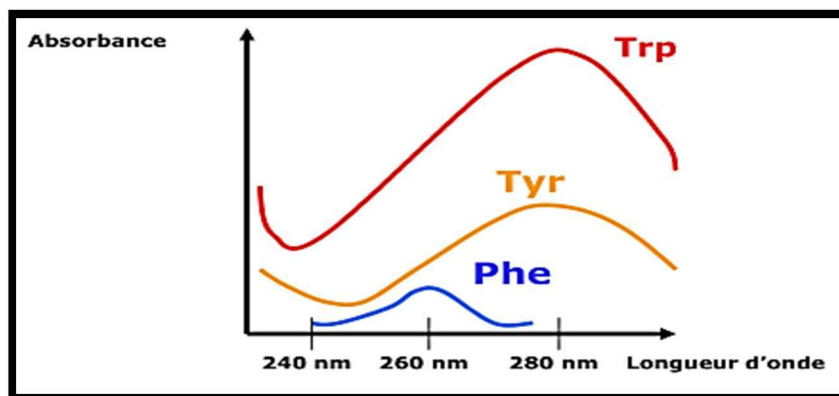


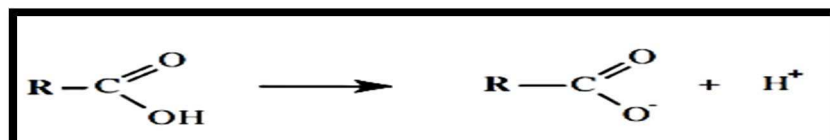
Figure 4 : Spectre d'absorption des acides aminés aromatiques dans l'ultra-violet.

1.3.2. Propriétés chimiques

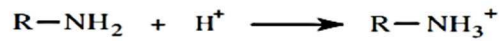
- Propriété acide – basique :

Un acide aminé dissous dans l'eau se comporte comme un ion dipolaire, il peut agir à la fois comme un donneur de protons ou comme accepteur de protons, une telle propriété leur donne le nom d'amphotère (basique en milieu acide et acide en milieu basique).

Le groupement carboxyle d'un aminoacide peut céder un proton et il apparaît un anion :



Le groupement aminé peut fixer un proton et former un cation:

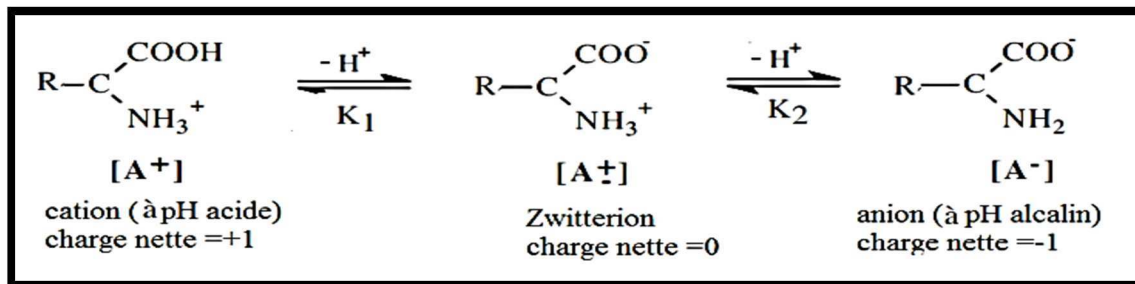


Ces deux réactions de dissolutions correspondent à des équilibres auxquels s'applique la loi d'action de masse, c'est-à-dire que les proportions d'acides aminés, ionisés et non ionisés en solution, vont dépendre de la concentration en ions H^+ . On peut donc écrire les deux constantes, de dissociation K_1 et K_2 , correspondant aux deux équilibres :

$$K_1 = [\text{R-COO}^-] [\text{H}^+] / [\text{R-COOH}]$$

$$K_2 = [\text{R-NH}_2] [\text{H}^+] / [\text{R-NH}_3^+]$$

En passant d'un pH très acide à un pH très alcalin, on peut schématiser l'évolution des charges :



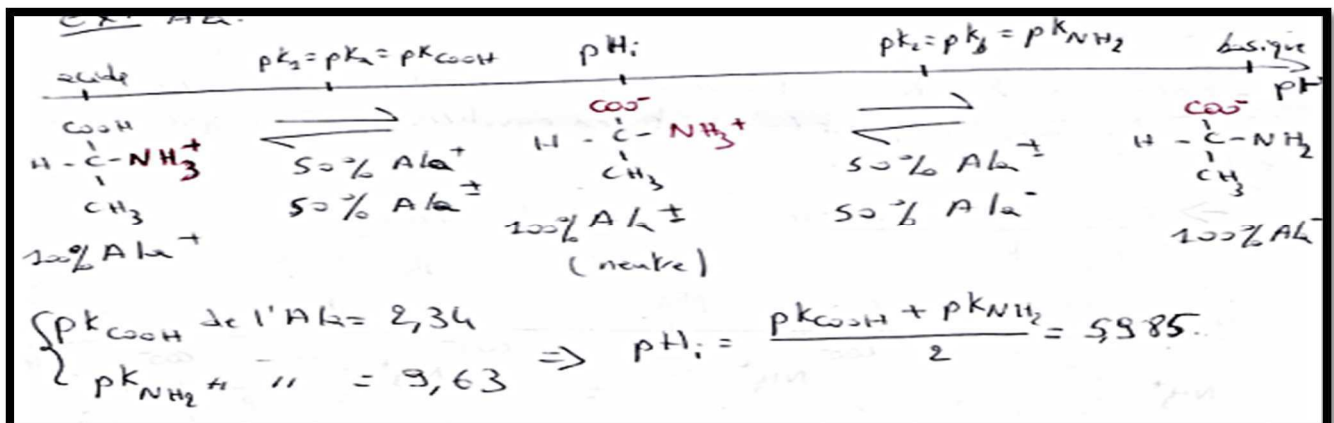
Tous les acides aminés possèdent un point isoélectrique ou PI, c'est le pH auquel la somme des charges intramoléculaires d'un acide aminé est nulle.

L'acide aminé apparaît à ce pH comme étant neutre, bien qu'il ait au moins deux charges intramoléculaires réalisant un zwitterion.

- Etude de l'état d'ionisation d'un acide aminé par rapport aux variations du pH :

- Cas d'un acide aminé monoamine et monocarboxyle :

Ex : Ala



À pH très acide, les deux fonctions amine et carboxyle sont totalement protonées, c'est-à-dire, le groupement amine est sous forme de NH_3^+ , le groupement carboxyle est sous forme de COOH .

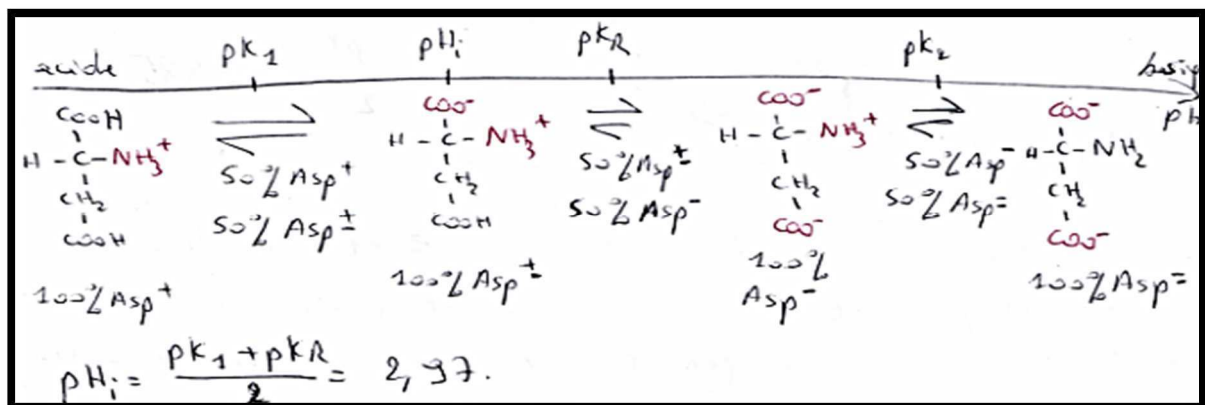
Au fur et à mesure qu'on augmente le pH, les deux fonctions vont s'ioniser en cédant leurs protons.

La fonction qui va donner la 1^{ère} son proton est celle qui possède le pK le plus faible, chaque acide aminé se caractérise par des constantes d'ionisation :

- Le pK_{COOH} (ou pK_a ou pK_1) : c'est la constante de dissociation du groupement COOH , à cette valeur ce groupement est à moitié ionisé. Il se trouve sous forme 50% COOH et 50% COO^-
- Le pK_{NH_2} (ou pK_b ou pK_2) : c'est la constante de dissociation du groupement NH_3^+ , à cette valeur ce groupement est à moitié ionisé. Il se trouve sous forme 50% NH_3^+ et 50% NH_2 .
- Le pK_R est le pH au niveau duquel le groupement ionisable du radical s'ionise à moitié.
- Entre 2 de ces pK, se trouve le pH isoélectrique (pH_i), pour lequel les charges (+) et (-) sont en équilibre, c'est-à-dire que l'acide aminé est à 100% neutre.

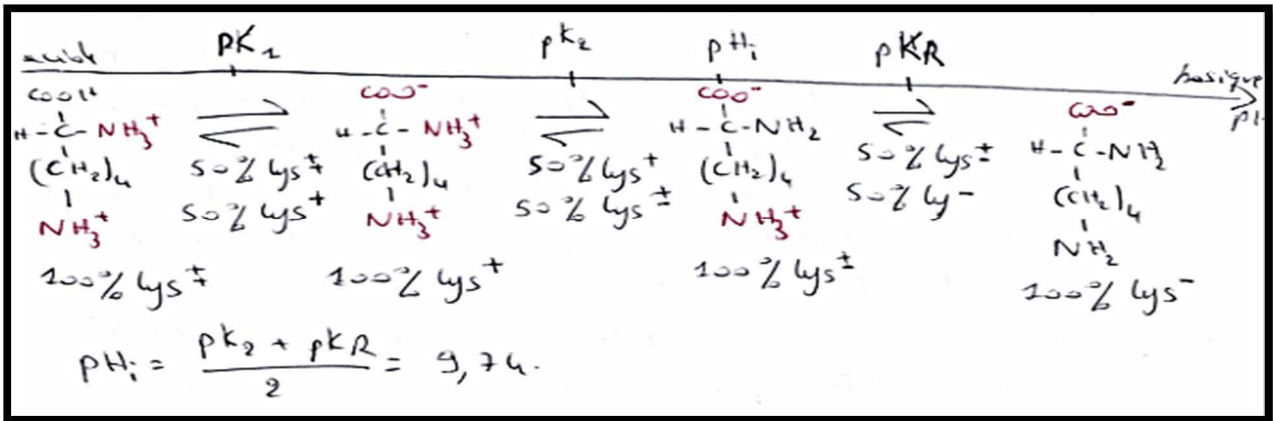
➤ Cas d'un acide aminé monoamine et dicarboxyle :

Ex : Asp : $\text{pK}_1 = 2,09$; $\text{pK}_2 = 9,82$ et $\text{pK}_R = 3,86$



➤ Cas d'un acide aminé diamine et dicarboxyle :

Ex : lys : $\text{pK}_1 = 2,18$; $\text{pK}_2 = 8,95$ et $\text{pK}_R = 10,53$



• Intérêt du calcul du pHi :

Le calcul du pHi permet la séparation des acides aminés et par conséquent la connaissance de la structure des protéines, il permet aussi de rechercher les acides aminés dans les liquides biologiques (sang, urines) en biochimie clinique (au niveau du pHi, l'acide aminé précipite).

1.3.3. Courbe de titration des acides aminés

Il est possible de doser les acides aminés par pHmétrie.

En solution (aqueuse) pour pouvoir étudier toutes les fonctions présentes, il est nécessaire de rendre la solution très acide par ajout d'un acide fort, l'acide aminé est alors dit sous forme « chlorhydrate » c'est à dire chargé positivement. Ensuite, on ajoute une solution de soude concentrée et chaque addition est suivie de la mesure du pH.

Ex : Ala $\left\{ \begin{array}{l} pK_1 = 2,34 \\ pK_2 = 9,69 \\ pHi = 6,02 \end{array} \right.$

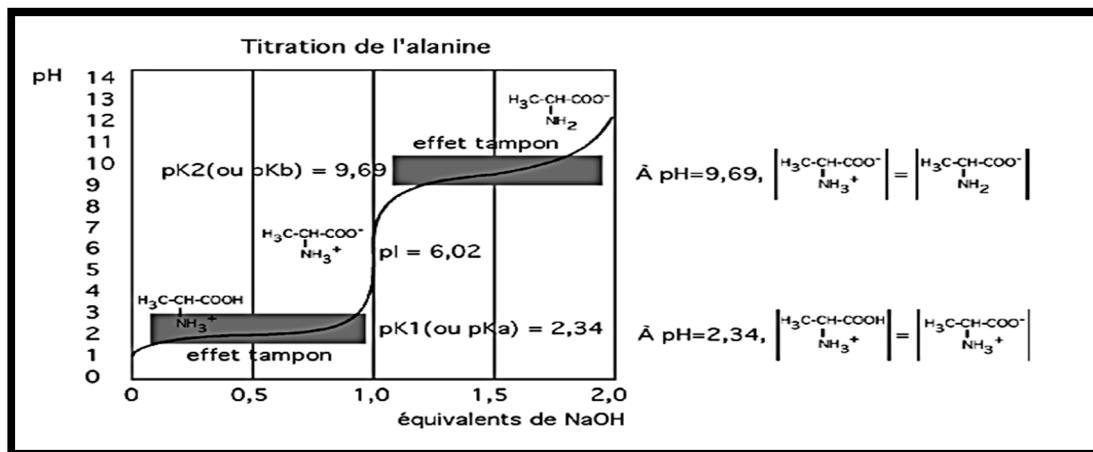


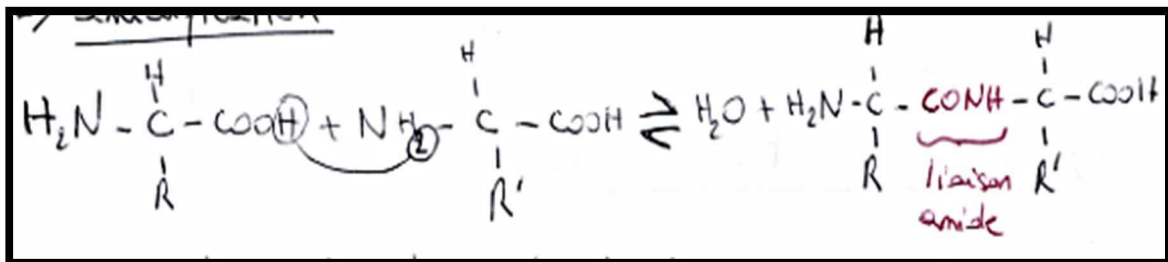
Figure 5 : courbe de titration de l'alanine

Si à une solution de chlorhydrate de glycine, c'est-à-dire, une solution acide (l'aa est dissout dans HCl), on ajoute une solution de soude (NaOH) et que chaque addition est suivie par la mesure du pH, la courbe pH en fonction de l'équivalent en NaOH ($\text{pH} = f[\text{eq Na OH}]$) présente 3 zones remarquables (fig.5) :

- La forme entièrement protonée présente à pH acide se transforme en la forme dipolaire ou **zwiterion** majoritaire en pH_i.
- La neutralisation de cette dernière forme donne finalement la forme entièrement déprotonée.
- La courbe de neutralisation (ou titration) fait apparaître deux zones de faible pente qu'on appelle zones tampons et qui se trouvent aux alentours des pK caractérisant la fonction carboxylique et la fonction amine.

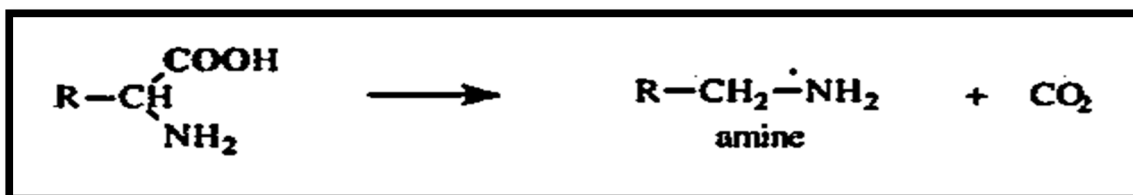
1.3.4. Propriétés dues à la fonction carboxylique

➤ Amidification :

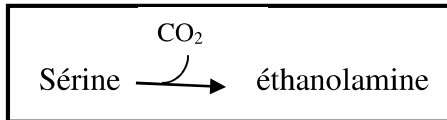
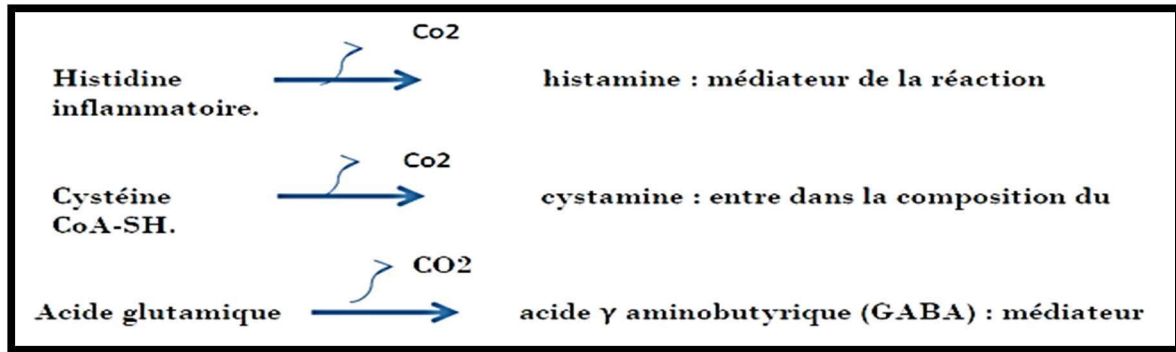


Cette réaction aboutit à la formation d'une liaison amide entre 2 acides aminés ou plus, ce qui peut former une séquence peptidique, cette liaison est aussi appelée liaison peptidique.

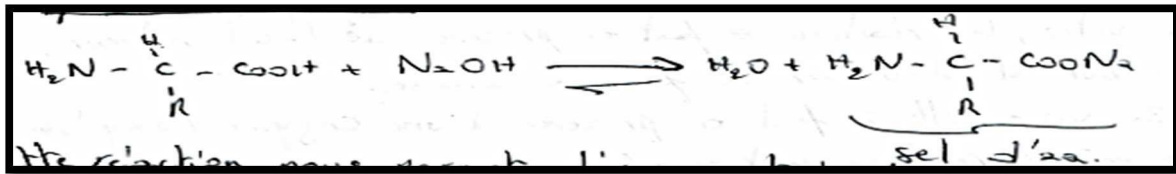
➤ Décarboxylation :



Cette réaction aboutit à la formation d'amine, elle est catalysée par des enzymes, qu'on appelle les décarboxylases, in vivo, cette réaction peut donner naissance à des composés biologiquement importants.

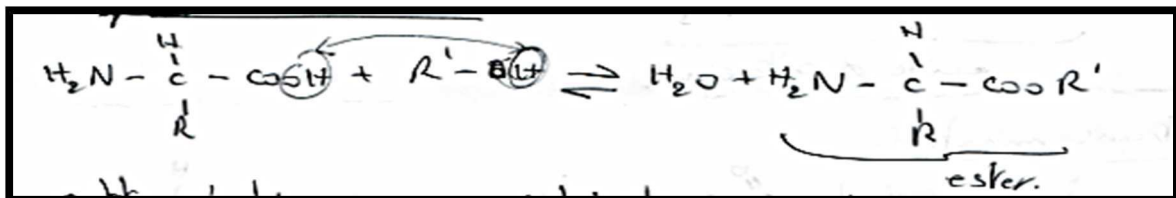


➤ Formation de sels :



Cette réaction nous permet d'une part de former des sels, ce qui peut donner aux protéines une caractéristique très importante qui est la solubilité, elle permet aussi de doser les acides aminés et joue un rôle dans leur séparation.

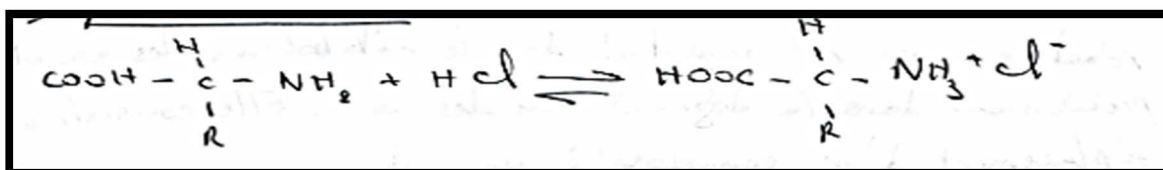
➤ Formation d'esters :



Cette réaction a un intérêt purement analytique (elle permet de doser les acides aminés)

1.3.5. Propriétés dues à la fonction amine

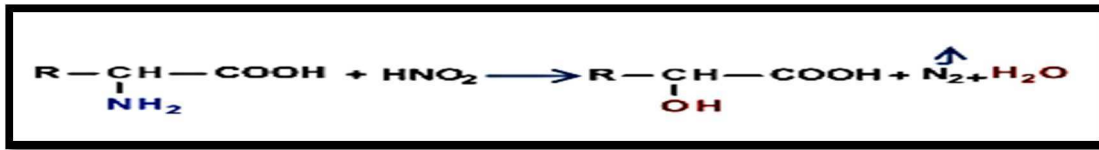
➤ Formation de sels :



- Intérêt pour le dosage des acides aminés.
- Intérêt pour la solubilité des protéines.

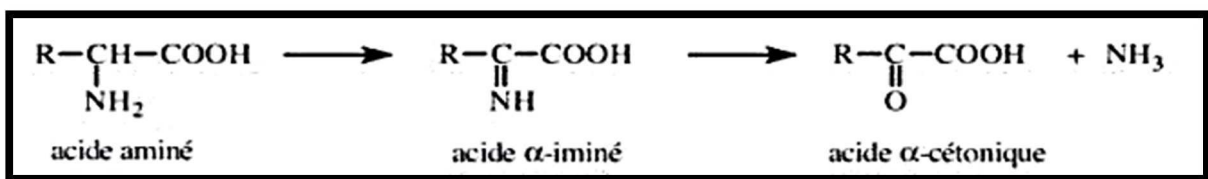
- Rôle dans la séparation des acides aminés.

➤ Désamination :

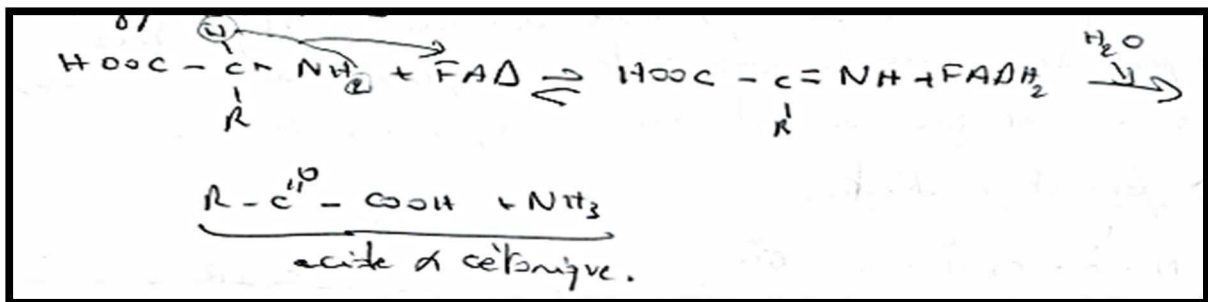


In vivo la réaction se fait en présence de l'acide nitreux, le but de cette réaction est d'éliminer la fonction amine.

In vivo, elle se fait en présence d'une enzyme, l'oxydase.

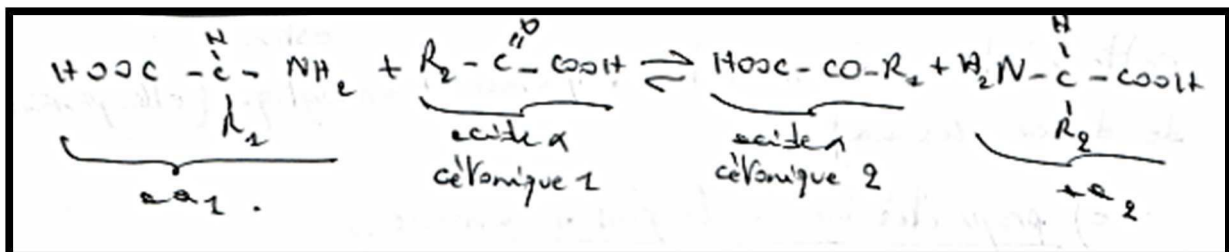


La même réaction peut se faire in vivo en présence d'un coenzyme, appelé FAD.



➤ Transamination :

C'est le transfert direct du groupe NH₂ sur un acide alpha-cétonique sous l'action d'aminotransférase / de transaminase.



Ex : l'acide glutamique (Glu) + l'acide pyruvique \rightleftharpoons Ala + acides α céto glutarique

Cette réaction a un rôle important dans le métabolisme des acides aminés et plus précisément dans leur dégradation, elle consiste à un déplacement d'un composé à un autre.

1.3.6. Propriétés liées aux deux fonctions

➤ Réaction à la ninhydrine :

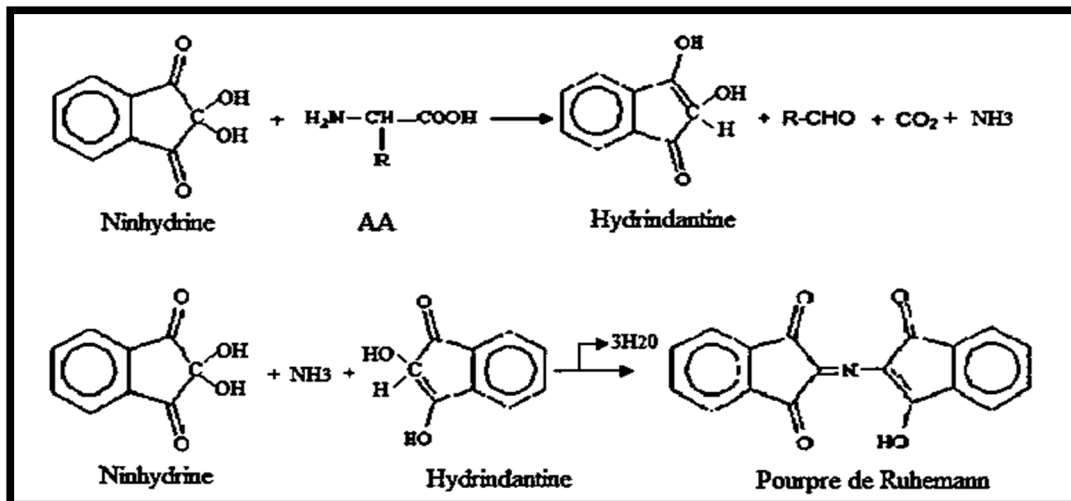
C'est l'une des plus connue et utilisée, elle aboutit à un produit violet pour les amines primaires et à un autre dérivé de couleur jaune pour les amines secondaires.

L'acide aminé est complètement dégradé par une réaction de désamination et de décarboxylation.

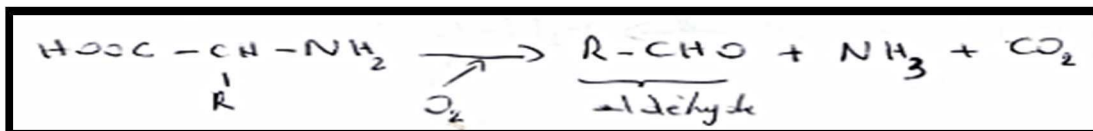
C'est une réaction qui se déroule en deux étapes :

- La ninhydrine (hydrate de dicéto-hydrindène) est un oxydant puissant qui par désamination oxydative conduit à l'aldéhyde correspondant avec libération d'ammoniac et de gaz carbonique et formation de ninhydrine réduite.

- L'ammoniac réagit avec l'hydrindantine et une autre molécule de ninhydrine pour donner un composé bleu violacé « pourpre de Ruhemann ».



Les acides aminés en présence d'oxydants comme l'eau oxygénée (H₂O₂) et la ninhydrine, réalisent une réaction d'oxydation de type suivant :



Il y a donc élimination de la fonction carboxyle sous forme de CO₂ et la fonction amine sous forme de NH₃. La présence simultanée de la ninhydrine et de l'acide aminé entraîne la formation d'un complexe de couleur violette, sauf avec la proline qui donne une coloration jaune.

Ainsi, on peut doser les acides aminés par spectrophotomètre grâce à la loi de Beer Lambert

(DO = ε . C . l avec :

- DO = densité optique
- ε = coefficient
- C = concentration
- l = longueur du tube

1.3.7. Propriétés liées à la présence de fonction supplémentaire niveau de R

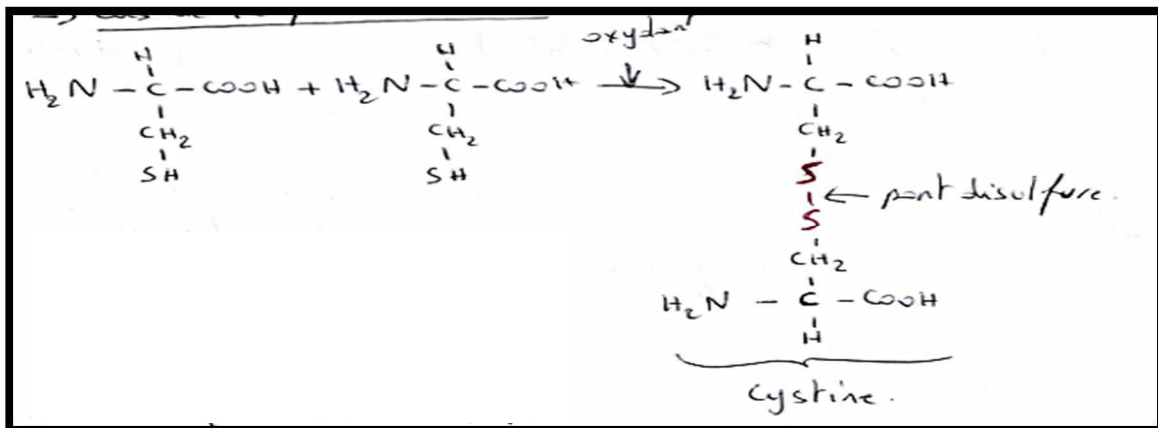
➤ Cas d'un COOH supplémentaire :

Le carboxyle du radical de l'acide glutamique et de l'acide aspartique sont souvent amidifiés pour donner naissance à deux autres acides aminés qui sont l'asparagine et la glutamine, ce qui fait perdre à ces 2 acides aminés leurs caractère acide (grâce à une réaction d'amidification).

➤ Cas de la fonction alcool :

Certains acides aminés possèdent une fonction alcool au niveau du R, comme la sérine qui réagit très souvent avec les acides pour former des esters.

➤ Cas de la fonction thiol :



La cystéine réagit très souvent avec elle-même en présence d'un oxydant comme l'iode ou l'oxygène pour donner une molécule qui contient deux soufres liés par un pont disulfure.

1.4. Méthodes de séparation des acides aminés

1.4.1. Chromatographie sur papier

C'est une chromatographie de partage car les acides aminés à séparer se partagent entre deux phases :

- Une phase stationnaire polaire.
- Une phase mobile plus ou moins polaire.

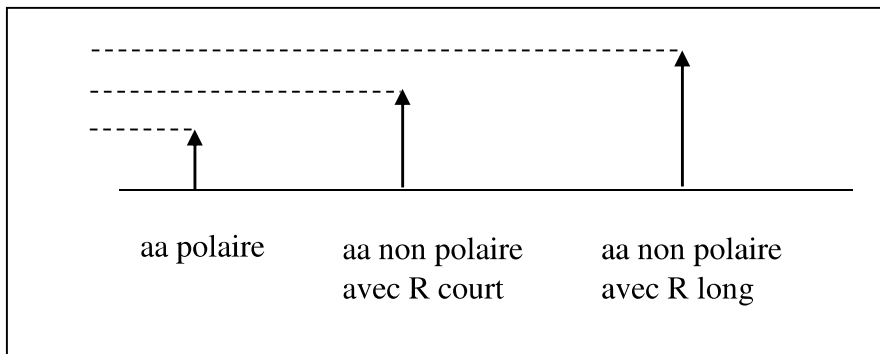
Lors de la chromatographie, chaque molécule sera soumise à une force de rétention exercée par la phase fixe, et une force d'entraînement exercée par la phase mobile.

La résultante de ces deux forces varie d'un acide aminé à l'autre, chacun migrera donc à une vitesse qui lui est propre : c'est une « migration différentielle ».

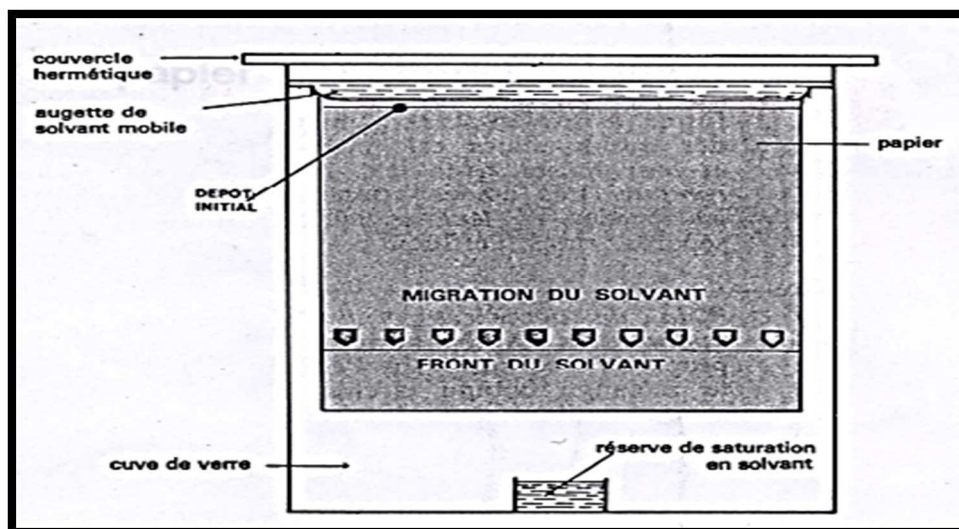
La séparation des acides aminés dépend de leur tendance à s'associer à l'une ou l'autre phase :

- Les acides aminés non polaires s'associent à la phase mobile et seront ainsi déplacés plus loin par rapport aux acides aminés polaires, qui eux s'associent à la phase stationnaire.

Donc, les acides aminés porteurs d'importantes chaînes latérales non polaires vont migrer plus loin que les acides aminés qui ont une chaîne latérale (R) non polaire mais courte et ces derniers migrent plus loin que les acides aminés à chaîne polaire.



➤ Mode opératoire :



- On prend une feuille de papier filtre et on trace une ligne de dépôt où on dépose le mélange d'acides aminés à séparer.
- Ensuite, on dépose le papier dans une cuve qui contient le solvant de migration.
- Dès que l'on dépose le papier dans la cuve, les acides aminés commencent à migrer dans l'une ou l'autre phase.
- Après quelques heures de migration, on retire le papier de la cuve et on le sèche. Des taches correspondant aux acides aminés apparaissent après coloration.

- Pour identifier les acides aminés du mélange, on calcule le front de migration, ou rapport frontal (RF) :

$$RF = \frac{\text{distance parcourue par l'aa}}{\text{distance parcourue par le solvant de migration}}$$

- En comparant les RF des acides aminés inconnus avec ceux des acides aminés témoins, on peut identifier nos acides aminés.

Une bonne migration est obtenue avec des vitesses de migration différentes.

La vitesse de migration des acides aminés dépend de leurs structures et de la nature chimique du solvant de migration.

1.4.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Le principe de cette méthode est le même que celui de la chromatographie sur papier, sauf que dans ce cas le papier filtre est remplacée par une plaque de gel de silice.

L'avantage de cette méthode est qu'elle est plus rapide et le gel de silice peut se conserver plusieurs mois jusqu'à une année.

1.4.3. Chromatographie échangeuse d'ions

On utilise dans cette technique une colonne chromatographique qui contient une résine (ou gel) synthétique ou organique sur laquelle sont fixés des groupements anioniques (chargés (-)) dans le cas de la chromatographie échangeuse de cations ou bien des groupements cationiques dans le cas de la chromatographie échangeuse d'anions.

➤ Chromatographie échangeuse de cations :

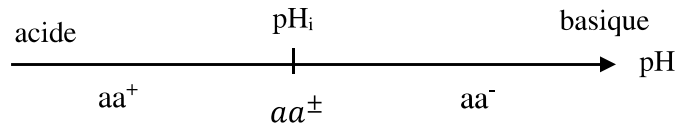
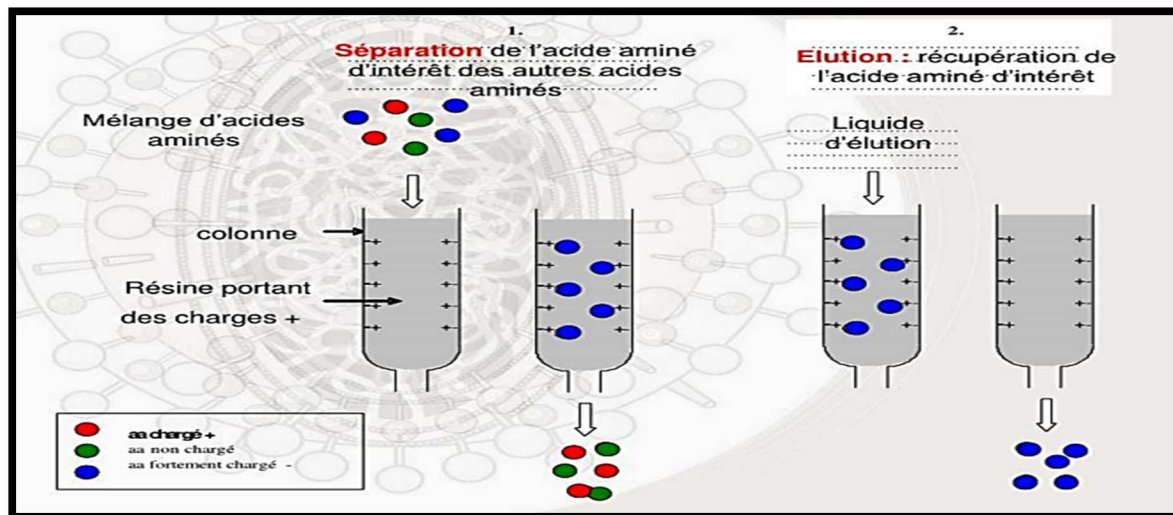
Dans ce cas la colonne est remplie d'une résine contenant des groupement chargés négativement comme la résine sulfonée qui contient les groupements SO_3^- qui sont chargés négativement à n'importe quel pH et qui sont équilibrés avec des ions Na^+ .

Le mélange d'acides aminés à séparer doit être chargé positivement pour qu'ils puissent se fixer sur la colonne.

Pour cela, on doit les mettre dans une solution tampon dont le pH est inférieur au plus petit des pH_i , par la suite ce mélange d'acides aminés est déposé en haut de la colonne. Les acides aminés vont déplacer les ions Na^+ et se lier au groupement SO_3^- .

Pour éluer les acides aminés, on doit augmenter graduellement le pH, dès que ce dernier est égal au pH_i de l'un des acides aminés, il se dissocie du groupement SO_3^- et tombe. Ainsi de suite jusqu'à l'élution totale de tous les acides aminés.

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{gel (-)} \\ \text{aa (+)} \Rightarrow \text{pH} < \text{au plus petit des } \text{pH}_i \end{array} \right.$$

Rappel :➤ Chromatographie échangeuse d'anions :

C'est le même principe que la chromatographie échangeuse de cations, sauf que dans ce cas :

- La colonne contient une résine chargée positivement (en général résine contient des ions Na^+).
- Pour qu'ils soient fixés les acides aminés sont mis dans une solution tampon dont le pH est supérieur au plus grand des pH_i , dans ce cas tous les acides aminés seront chargés négativement et pourront être fixés sur la colonne.
- Pour éluer les acides aminés, on diminue graduellement le pH.

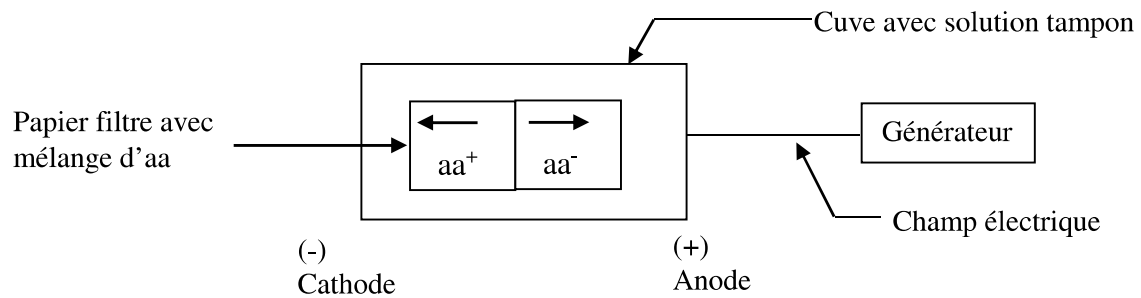
1.4.4. Electrophorèse

Sur une bande de papier filtre, une goutte d'un mélange d'acides aminés est déposée, un champ électrique de haut voltage est appliqué, les acides aminés vont migrer et se séparer en fonction de leur charge :

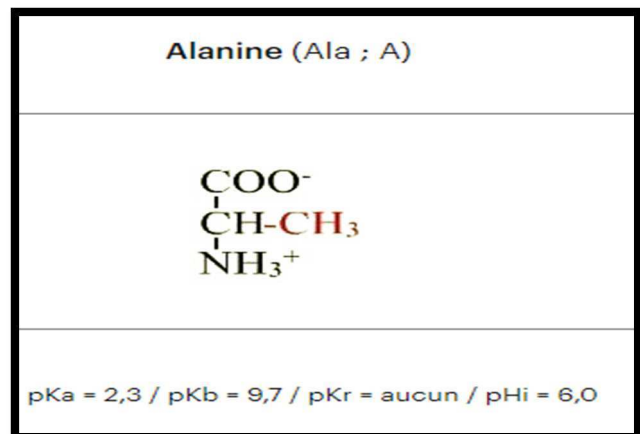
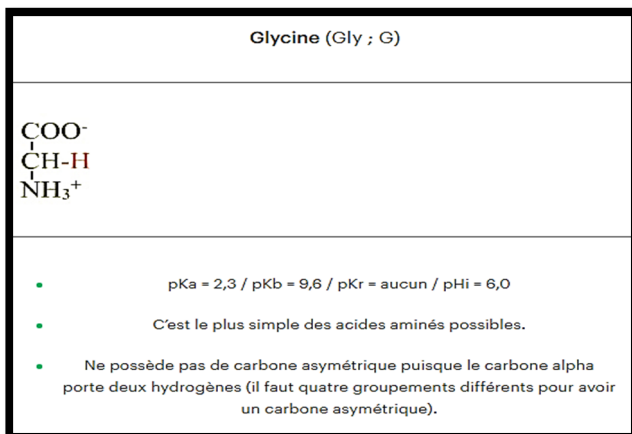
- Lorsque le pH du milieu est supérieur au pH_i , l'acide aminé est chargé négativement et migre vers l'anode (+).

- Si le pH du milieu est inférieur au pH_i , l'acide aminé est chargé positivement et migre vers la cathode (-).

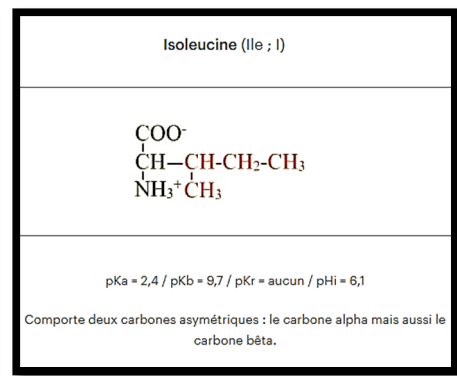
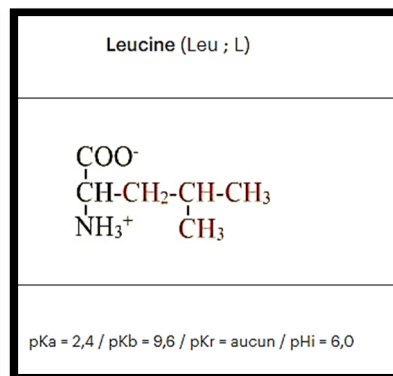
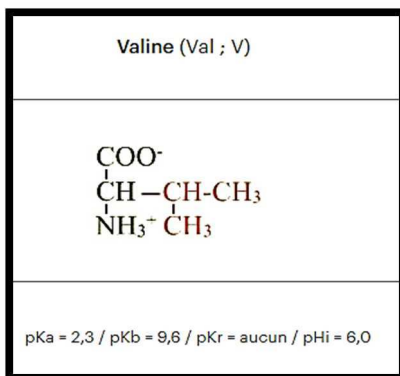
- Si le pH du milieu est égal ou presque égal au pH_i , l'acide aminé est neutre et ne migre pas.



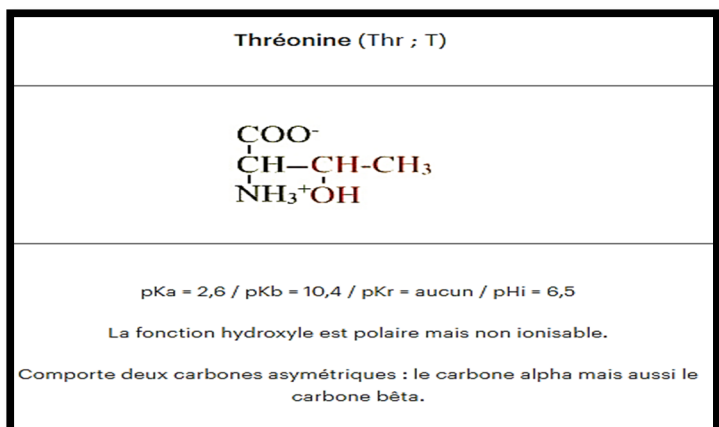
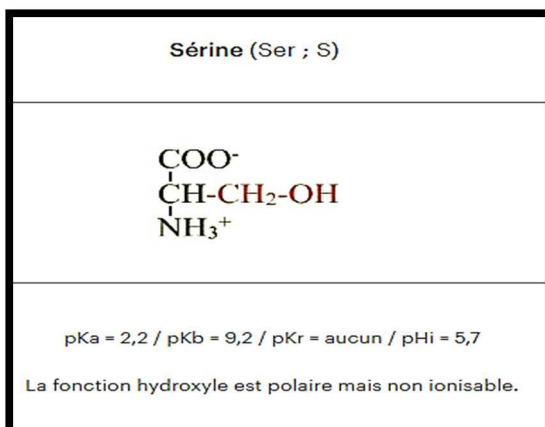
1. Acides aminés aliphatiques linéaires

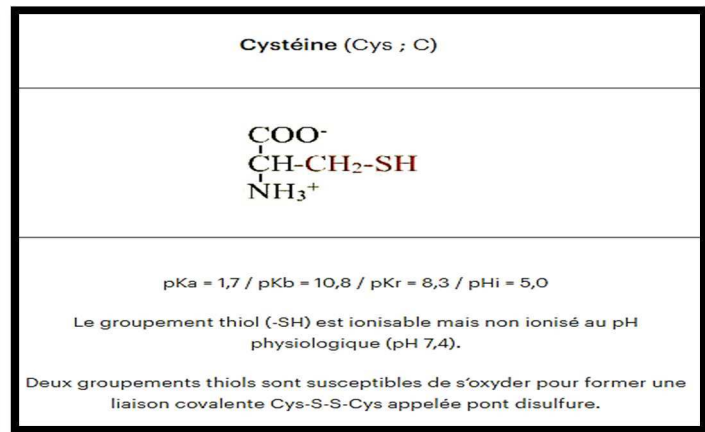
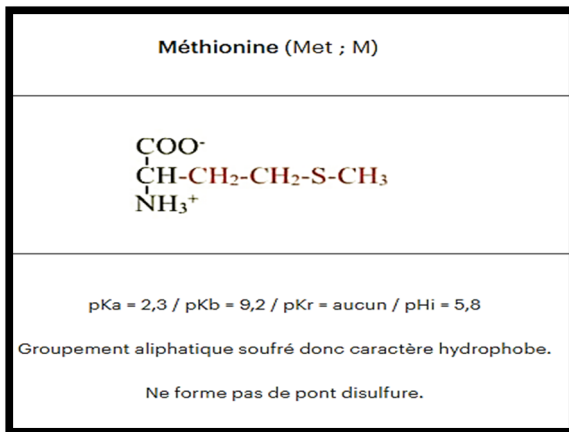


2. Acides aminés ramifiés aliphatiques

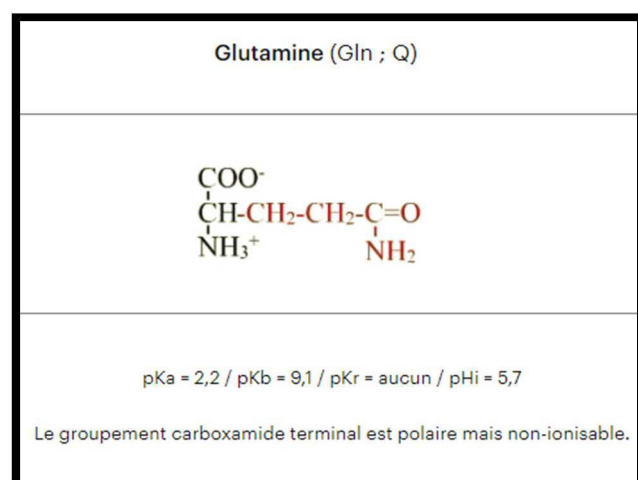
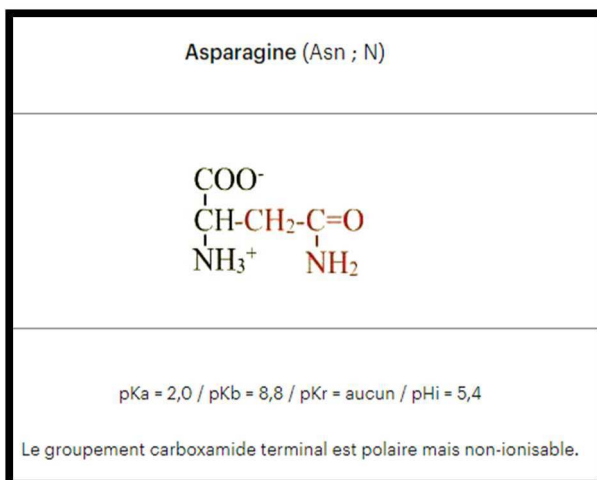
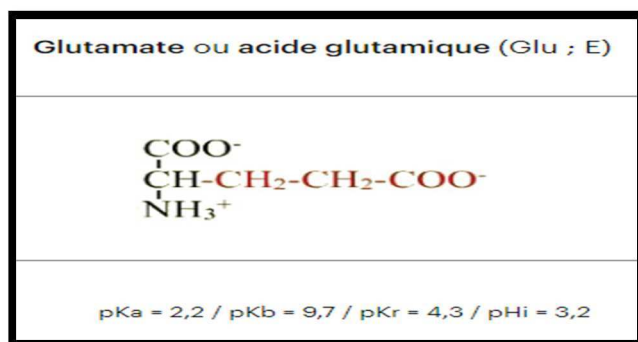
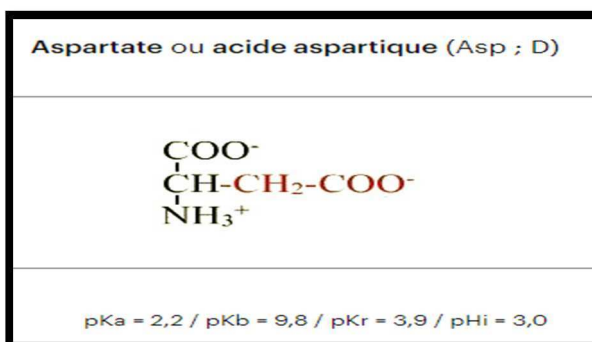


3. Acides aminés aliphatiques linéaires à fonction alcool, thiol ou méthyl thiol



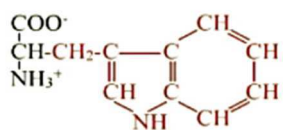


4. Acides aminés aliphatiques ionisables décarboxyliques fournissant des amides



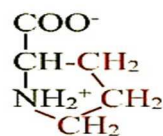
5. Acides aminés ionisables diamines ou basiques

Tryptophane (Trp ; W)



pKa = 2,4 / pKb = 9,4 / pKr = aucun / pHi = 5,9

Proline (Pro ; P)



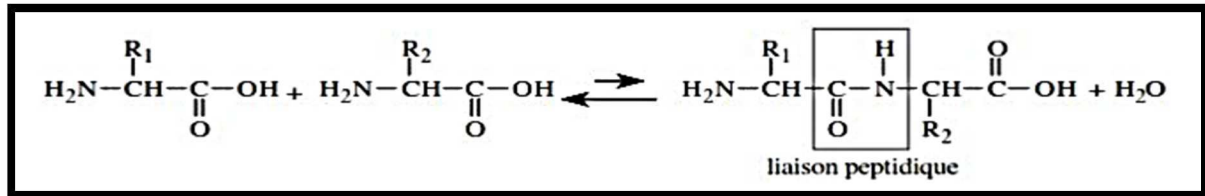
pKa = 2,0 / pKb = 10,6 / pKr = aucun / pHi = 6,3

L'amine portée par le carbone alpha est une amine secondaire et non une amine primaire.

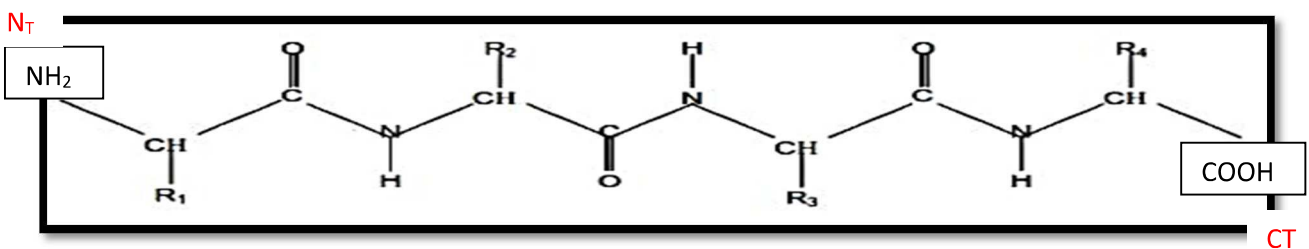
2. Les peptides

2.1. Définition

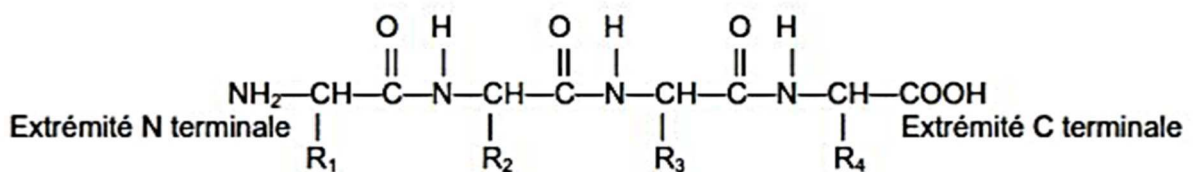
Les peptides sont constitués d'une succession d'un groupe d'acides aminés liés les uns aux autres par des liaisons amides formées par élimination d'une molécule d'eau entre le α COOH du premier acide aminé et le α NH₂ du 2^{ème} acide aminé.



- Un peptide est toujours défini par une extrémité N terminal (N_T) qui possède un groupement NH₂ libre et une extrémité C terminal (C_T) possédant un groupement COOH libre.
- La liaison amide est répétitive et comprise entre C ^{α 1} et C ^{α 2}.
- Les acides aminés qui constituent une séquence peptidique peuvent être identiques ou différents.
- L'écriture d'une séquence peptidique se fait en forme de zigzag.



Exemple : un térapeptide



2.2. Nomenclature

Un acide aminé engagé dans une chaîne peptidique s'appelle résidu. Il porte le nom de l'acide aminé dont il dérive plus le suffixe " yl" sauf le dernier acide aminé qui possède un COOH libre garde son nom tel qu'il est.

Ex : leucyl – valyl – glycine

La lecture d'un peptide commence à partir de la gauche par le résidu d'acide aminé qui a son NH₂ libre (extrémité N_T) et se termine par le résidu d'acide aminé qui a un COOH libre (extrémité C_T).

Dans une chaîne peptidique, lorsque la seule composition en acide aminé est connue, les noms des acides aminés sont séparés par une virgule.

Ex : lys, gly, leu, glu

Et lorsque l'enchaînement des acides aminés est connu, les noms des résidus d'acides aminés sont séparés par un trait d'union.

Ex : gly - leu - glu – lys

2.3. Classification

Les séquences peptidiques sont classées en 3 groupes :

- Les peptides linéaires : ce sont les séquences qui possèdent les extrémités N_T et C_T libres.
- Les peptides cycliques : sont obtenus lorsque l'extrémité N_T établie une liaison avec l'extrémité C_T.
- Les peptides semi-cycliques : sont obtenus lorsque l'une des extrémités établie une liaison avec le radical de l'un des résidus d'acides aminés qui se trouve à l'intérieur de la chaîne.

2.4. Propriétés acido-basique

Les peptides possèdent les mêmes propriétés acido-basique que les acides aminés simples, seules les fonctions amines et carboxyles des extrémités N_T et C_T s'ionisent en plus des chaînes latérales de certains acides aminés qui possèdent des groupements ionisables (Asp, glu, cys, tyr, lys, Arg, His).

2.5. Méthodes d'étude d'un peptide d'une séquence inconnue

Pour déterminer une séquence peptidique inconnue, deux principales étapes sont réalisées :

2.5.1. Détermination de la composition en acides aminés

La composition en acides aminés permet de connaître le nombre et la nature des acides aminés constituant un peptide, elle est réalisée par la rupture de toutes les liaisons peptidiques puis analyse et identification de ces acides aminés par les différentes méthodes de séparation.

➤ Méthodes chimiques :

Pour rompre les liaisons peptidiques on peut faire soit :

- Une hydrolyse acide : avec du HCl. Cette hydrolyse coupe toutes les liaisons peptidiques, libère tous les acides aminés intacts sauf le tryptophane qui sera détruit.

- Une hydrolyse alcaline : avec du NaOH, cette hydrolyse coupe toutes les liaisons peptidiques, libère tous les acides aminés intacts y compris le tryptophane (qui n'est pas détruit).

➤ **Méthodes enzymatique :**

Les enzymes qui hydrolysent les liaisons peptidiques sont des enzymes digestives qu'on appelle les peptidases et on distingue :

- Les exopeptidases : qui détachent les acides aminés situés aux extrémités (aa_{NT} et aa_{CT}).

- Les endopeptidases : qui détachent les acides aminés à l'intérieur de la chaîne peptidique.

2.5.2. Détermination de la séquence en acides aminés

Elle consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des aa dans un peptide, elle est réalisée en deux étapes :

- ✓ Détermination de l'acide aminé N_T et C_T.
- ✓ Détermination de l'acide aminé intrachaîne.

a) Détermination de l'aa_{NT}

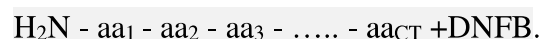
➤ **Méthodes chimiques :**

- Méthode de SANGER : on utilise le Dinitrofluorobenzène (DNFB).

Le DNFB se fixe sur la fonction amine de l'acide aminé N_T et forme le 2,4 dinitrophényl-peptide (DNP-peptide).

Après hydrolyse acide, toutes les liaisons peptidiques sont rompues et le DNP- aa_{NT} est libéré puis identifié par chromatographie.

Le reste de la séquence est libéré sous forme de mélange :



- Méthode d'EDMAN : utilise comme réaction le phénylisathio-cyanate (PTH).

Le PTH réagit avec la fonction amine de l'acide aminé N_T et forme le phénylcarbonyl-peptide. Après hydrolyse acide faible, seul le premier acide aminé est libre et peut être identifié, le reste de la séquence peptidique reste intacte (par ordre) et peut subir la même opération plusieurs fois pour libérer les acides aminés successivement (par ordre)

- chlorure de dansyl.

Méthodes	Réactions
Sanger par le dinitro-fluoro benzène	<p>puis hydrolyse</p> <p>+ Les autres acides aminés</p> <p>DNP Aa</p>
EDMAN ou méthodes par récurrence par le phényl-isothiocyanate	<p>cyclisation-libération</p> <p>phénylthiodantoïne Aa</p> <p>reste de la chaîne</p>
Dansyl ou chlorure de diméthyl amino 1-sulfonyl 5-naphtalène	<p>puis HYDROLYSE</p> <p>Tous les autres Aa non modifiés et un Dansyl-amino acide fluorescent</p>

Figure 6 : Détermination de l'acide aminé en position N-terminale.

➤ Méthodes enzymatique :

Ce sont les exopeptidases qui coupent à partir de l'extrémité N_T et on retrouve :

- L'aminopeptidase : elle libère l'acide aminé N_T qu'elle reconnaît grâce à sa fonction amine libre, cette enzyme reconnaît tous les acides aminés quand ils sont à l'extrémité N_T sauf la proline.
- La prolinase : elle est spécifique de la proline, elle libère celle-ci lorsqu'elle se trouve à l'extrémité N_T.

Amino-peptidase	<p>-Enzyme spécifique qui hydrolyse la liaison peptidique impliquant l'acide aminé N-terminale</p> <p>ACIDE AMINÉ N-TERMINAL LIBÉRÉ LE PREMIER</p>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figure 7 : Détermination de l'acide aminé en position N-terminale.

b) Détermination de l'aact

➤ Méthodes chimiques : l'hydrazinolyse :

Lorsqu'un peptide est traité par l'hydrazine à 100°C, toutes les liaisons peptidiques de tous les acides aminés sont rompues et les acides aminés se trouvent sous forme d'hydrazides sauf le dernier acide aminé qui a le groupe carboxylique libre n'est pas attaqué.

➤ **Méthodes enzymatiques :**

Les enzymes qui agissent sur l'acide aminé C_T appartiennent à la famille des exo-peptidases et on les appelle et on les appelle les carboxypeptidases et on distingue :

- La carboxypeptidase A : elle rompt les liaisons peptidiques de tous les acides aminés à partir de l'extrémité C_T sauf celles de l'Arg, l'His et la Lys.
- La carboxypeptidase B : elle libère l'Arg, l'His et la Lys lorsqu'ils sont à l'extrémité C_T.
- La prolidase : elle est spécifique de la proline si celle-ci se trouve à l'extrémité C_T.

	Méthodes	Réactions
Acide aminé C-terminale	Méthodes chimiques	<p>Traitement par LiBH₄</p> <p>LiBH₄ ou NaBH₄ réduit la fonction carboxylique en fonction alcool primaire</p> $\text{--- NH-}\underset{\text{R}_n}{\text{CH}}\text{-COOH} \xrightarrow[\text{ET HYDROLYSE}]{\text{Li BH}_4} \text{R}_n\text{-}\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}\text{-CH}_2\text{OH}$ <p>• AUTRES ACIDES AMINÉS NON REDUITS</p>
		<p>Hydrazinolyse</p> $\text{H}_2\text{N-}\underset{\text{R}_1}{\text{CH}}\text{-CO} \text{---} \text{NH-}\underset{\text{R}_2}{\text{CH}}\text{-CO} \text{---} \text{NH-}\underset{\text{R}_3}{\text{CH}}\text{-COOH}$ <p>+ n (NH₂-NH₂) → formation d'hydrazides n-1 (H₂N-CH-CO-NH-NH₂) + l'acide aminé C-terminale libre</p>
	Méthodes enzymatiques	<p>- La carboxypeptidase A : Elle coupe les liaisons C-terminales sauf celles du glycoacide et des acides aminés basiques à condition que le (R_{n-1}) ne soit pas une proline.</p> <p>- La carboxypeptidase B : Elle libère les acides aminés basiques à condition que (R_{n-1}) ne soit pas une proline.</p> <p>- La pepsine et la papaine : sont peu spécifiques et sont surtout utilisés comme endopeptidase.</p>

Figure 8 : Détermination de l'acide aminé en position C-terminale.

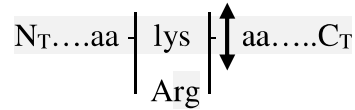
c) **Détermination de l'acide aminé se trouvant à l'intérieur de la chaîne :**

➤ **Méthodes chimiques :**

- Le bromure de cyanogène (CNBR) : est le plus utilisé, il provoque la rupture de la liaison peptidique du côté CO de la méthionine (coupe après la Mét) N_T...aa - met[↑]aa...C_T
- L'acide performique et le mercaptoéthanol : ces deux réactifs coupent les ponts disulfures, ce qui nous permet d'analyser le nombre de chaîne qui existe.

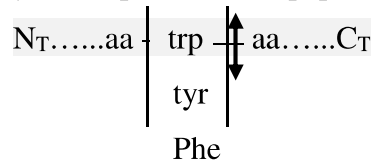
➤ **Méthodes enzymatique** : ce sont les endopeptidases qui agissent sur les acides aminés qui se trouvent à l'intérieur de la chaîne et on distingue :

- La trypsine : c'est une enzyme pancréatique, elle coupe spécifiquement du côté CO de la lys et l'Arg

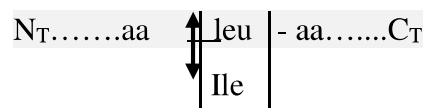


Cette enzyme est inactive si la proline se trouve après Arg ou lys.

- La chymotrypsine : elle est spécifique aux acides aminés aromatiques (tyr, phe et trp). Cette enzyme hydrolyse (coupe) la liaison peptidique du côté CO de ces 3 acides aminés.



- La termolysine : spécifique à la leu et Ile. Cette enzyme coupe la liaison peptidique du côté NH de la leu et Ile à condition que ces deux acides aminés ne soient pas précédés d'une proline.



Réactifs	Spécificité
Trypsine	Elle coupe spécifiquement les liaisons peptidiques impliquant le –CO– d'un maillon correspondant à un acide aminé basique. $\text{--- NH-CH-CO} \begin{array}{c} \updownarrow \\ \downarrow \end{array} \text{NH-CH-CO ---}$ $\begin{array}{c} \\ R_1 \end{array} \quad \begin{array}{c} \\ R_2 \end{array}$ R ₁ = Lys ou Arg
Chymotrypsine	Elle attaque spécifiquement les liaisons peptidiques impliquant le –CO– d'un maillon correspondant à un acide aminé aromatique. $\text{--- NH-CH-CO} \begin{array}{c} \updownarrow \\ \downarrow \end{array} \text{NH-CH-CO ---}$ $\begin{array}{c} \\ R_1 \end{array} \quad \begin{array}{c} \\ R_2 \end{array}$ R ₁ = Phe, Tyr, Trp
Pepsine	Spécificité plus faible, elle coupe la liaison peptidique impliquant le –NH– d'un maillon correspondant à un acide aminé aromatique. $\text{--- NH-CH-CO} \begin{array}{c} \updownarrow \\ \downarrow \end{array} \text{NH-CH-CO ---}$ $\begin{array}{c} \\ R_1 \end{array} \quad \begin{array}{c} \\ R_2 \end{array}$ R ₂ = Phe, Tyr, Trp
Clostripaine	Coupe la liaison peptidique impliquant le –CO– de l'Arg
Protéase staphylococcique	Coupe la liaison peptidique impliquant le –CO– des résidus Asp et Glu.
BrCN	Coupe la liaison peptidique impliquant le –CO– d'une Met et transforme le résidu Met en HSL (homosérine lactone).
Hydroxylamine	Coupe la liaison Asn–Gly.

Figure 9 : Détermination de l'acide aminé intrachaine.

2.6. Etude de quelques peptides naturels

Remarque :

2 aa = dipeptide

3 aa = tripeptide

4 aa = térapeptide

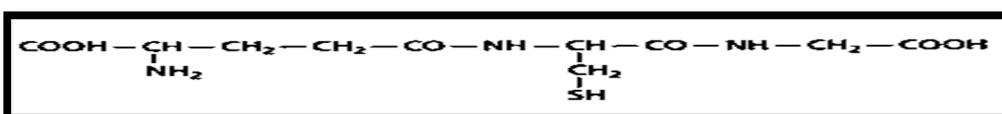
⋮

9 aa = nonapeptide

A partir de 10 peptides => polypeptide

A partir de 100 peptides => protéine

2.6.1. Tripeptide

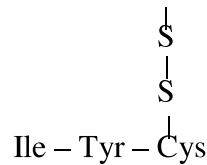
Glutathion (γ -L-glutamyl-L-cystéinyl-glycine) : H₂N – Glu – Cys – Gly – COOH

On notera que l'acide glutamique est lié à la cystéine par son γ -COOH (liaison peptidoïde) et que son α -COOH et son α -NH₂ sont donc libres.

Il est isolé à partir des levures et à partir de certaines cellules animales. Il joue un rôle dans la destruction des peroxydes d'hydrogène qui sont toxiques pour les cellules.

2.6.2. Nonapeptide

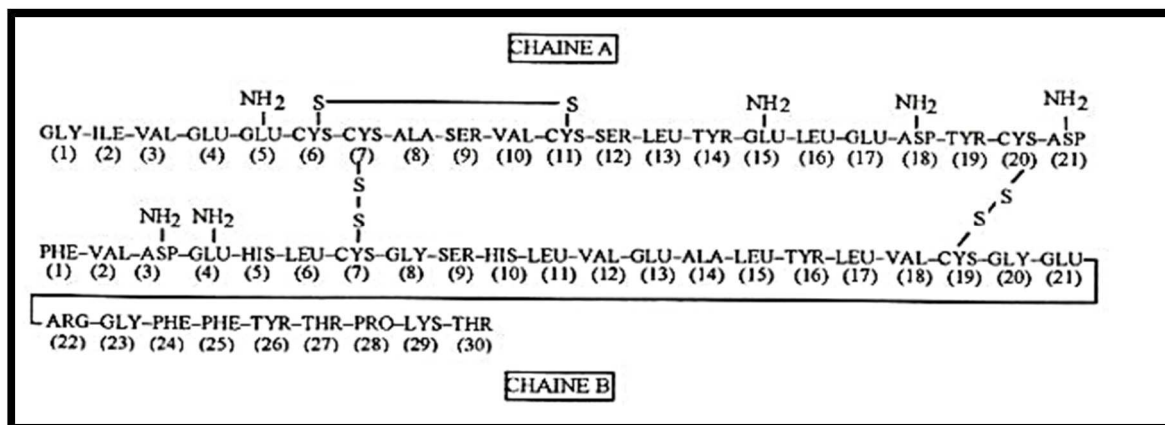
Ocytocine : Gln – Asn – Cys – Pro – leu – Gly



C'est une hormone qui joue un rôle dans la contraction de l'utérus chez la femme.

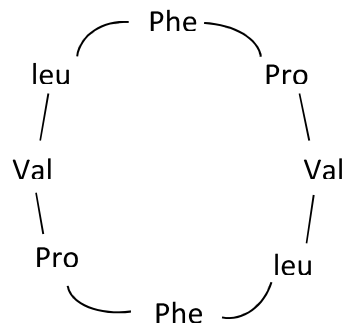
2.6.3. Polypeptide

L'insuline : hormone polypeptidique, est constituée de 51 résidus d'acides aminés groupés en deux chaînes : la chaîne A de 21 résidus avec un pont disulfure et la chaîne B de 30 résidus. Il existe trois ponts disulfures : deux ponts interchaînes et un pont intrachaîne. La coupure des ponts disulfures entraînent la baisse ou l'élimination de l'activité de l'hormone.



2.6.4. Peptide antibiotique

La gramicidine A



Ce peptide joue un rôle dans le transfert de nombreux cations comme le Na^+ et le K^+ au niveau de la membrane des cellules (elle joue le rôle de tunnel).

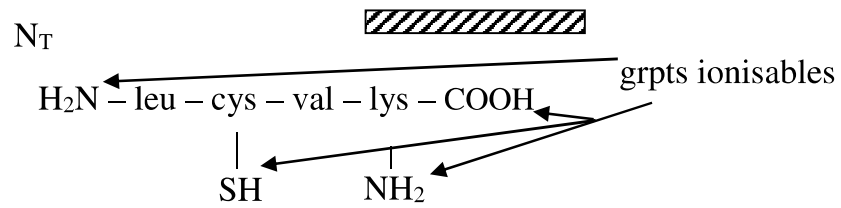
Exercice : écrire les \neq formes ioniques du peptide suivant en allant du pH le (+) acide vers le pH le (+) basiq.

$$pK_1 = 3,02$$

$$pK_2 = 8,25$$

$$pK_R(\text{cys}) = 8,33$$

$$pK_R(\text{lys}) = 10,53$$



3. Les protéines

3.1. Définition

Les protéines sont des macromolécules qui accomplissent plusieurs fonctions, elles sont formées par la condensation d'un grand nombre d'acides aminés formant des chaînes polypeptidiques.

Lorsque le poids moléculaire (PM) de ces chaînes atteint 10 000, c'est-à-dire ~ 100 acides aminés, ces substances obtiennent un ensemble de propriétés physico-chimiques qui les distingue des peptides.

Les protéines jouent plusieurs rôles importants puisqu'elles interviennent dans l'expression génétique, elles jouent le rôle d'enzyme, anticorps, hormones et plusieurs autres substances.

Il n'existe aucun système universel de classification des protéines.

Elles peuvent être classées de plusieurs façons : leur structure, leur solubilité ou leur fonction biologique.

Par exemple, en fonction de leur composition, on distingue :

- Les holoprotéines : contenant uniquement des acides aminés.
- Les hétéroprotéines : formées d'une chaîne polypeptidique associée à un groupement prosthétique, (composé non protéique : lipide, acide nucléique, glucide ect...).

En se basant sur leur forme globale on distingue :

- Les protéines fibreuses : dans ce cas, les chaînes polypeptidiques sont disposées en longs brins ou feuillets, ces protéines ne sont pas solubles dans l'eau (car PM très élevé).

On les trouve surtout dans les tissus de soutien et de protection telle que le tissu conjonctif.

- Les protéines globulaires : dans ce cas les chaînes polypeptidiques sont étroitement enroulées sous forme sphérique ou globulaire.



Ce sont en général des protéines ayant une activité biologique comme les enzymes, les hormones et les anticorps.

3.2. Structure des protéines

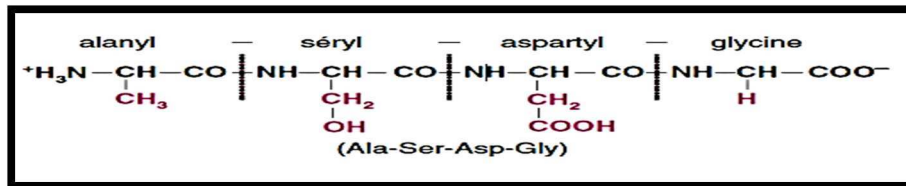
Une protéine issue de l'expression génétique est d'abord sous forme linéaire, cette dernière subira des réarrangements qui conduiront à la protéine active (ou fonctionnelle ou native) les protéines adaptent l'espace une conformation (structure) qui leur permet d'accomplir leur activité.

Ainsi, on distingue la structure primaire, la structure secondaire la structure tertiaire et la structure quaternaire.

3.2.1. La structure primaire

C'est l'ordre dans lequel les acides aminés sont unis les uns aux autres par des liaisons peptidiques et l'emplacement des ponts disulfures, s'ils existent.

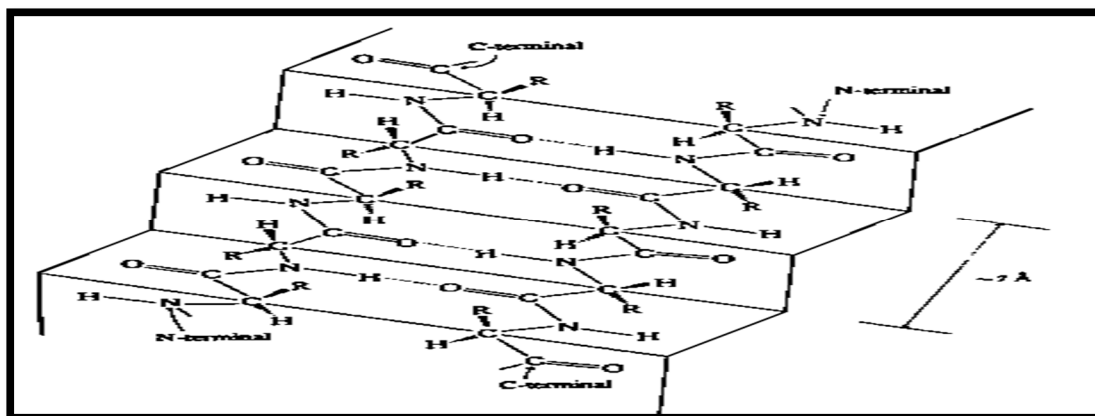
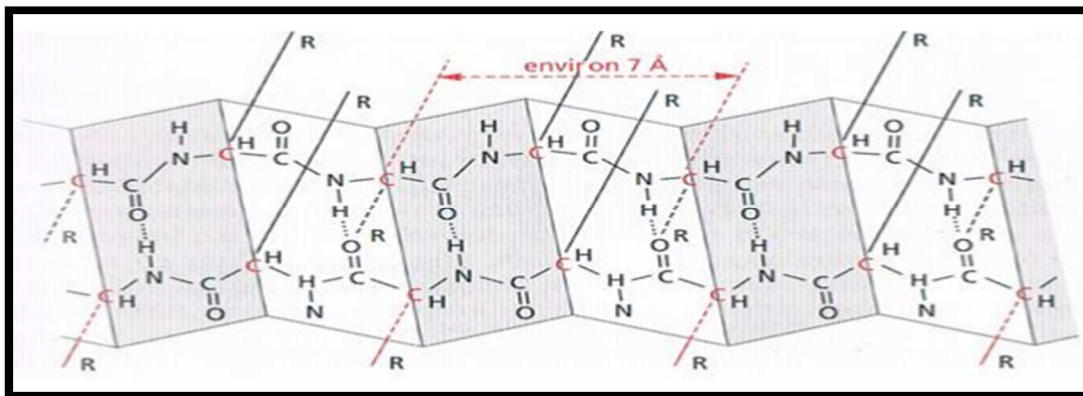
Ex :



3.2.2. La structure secondaire

Elle désigne un arrangement spatial de la chaîne protéique, il s'agit donc de l'arrangement d'une ou plusieurs chaînes et on distingue deux types de structures secondaires :

➤ **Structure en feuillets plissés** : (structure accordéon ou structure en β plissé) : dans ce cas, la liaison hydrogène s'établit entre le CO de la liaison peptidique d'une chaîne et le NH de la liaison peptidique d'une autre chaîne.

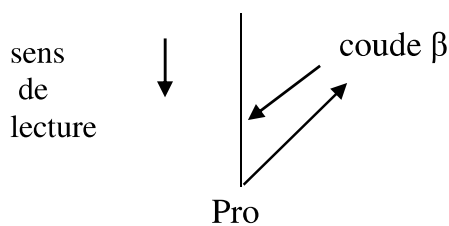


Les liaisons hydrogènes sont des liaisons faibles, cependant dans une protéine il existe des milliers de liaisons hydrogènes, ce qui assure la stabilité de la protéine.

Cette structure est rencontrée beaucoup plus chez les protéines fibreuses telles que la kératine des cheveux.

La présence de la proline dans une chaîne peptidique modifie la direction de la chaîne, cela est dû à la forme (la structure) de la proline.

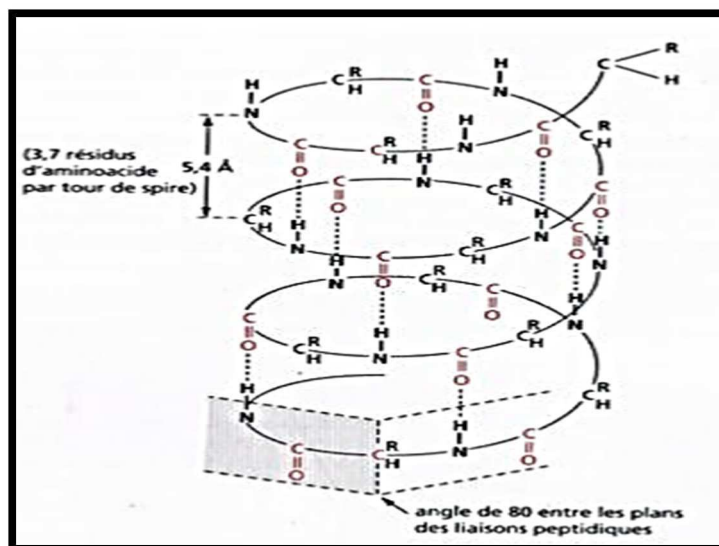
Tous les acides aminés participent à la structure secondaire par la création d'une liaison hydrogène, sauf la proline. Ce changement de direction est appelé le coude β .



La proline intervient indirectement dans la structure tertiaire.

➤ **Structure en α hélice** : cette configuration est stabilisée par des liaisons hydrogènes intra-chaîne. C'est donc un repliement de la chaîne sur elle-même.

La liaison hydrogène se fait toujours entre le CO d'une liaison peptidique et le NH de la liaison peptidique du 3^{ème} acide aminé qui suit l'angle de la rotation de la chaîne sur elle-même est de 80°.



3.2.3. La structure tertiaire

Elle est assurée par les chaînes latérales (le radical) qui peuvent interagir entre-elles pour donner plusieurs types de liaisons :

➤ **Ponts disulfures** : ils sont assurés par la cystéine qui engage une liaison covalente de type S-S, et qui sont nombreux surtout chez les protéines globulaires.

➤ **Liaisons (interactions) hydrophobes** : beaucoup d'acides aminés possèdent des groupements hydrophobes au niveau de leur radical. Au cours du repliement de la chaîne, les groupements hydrophobes se mettent côté à côté à l'intérieur de la molécule pour se mettre à l'abri de l'eau.

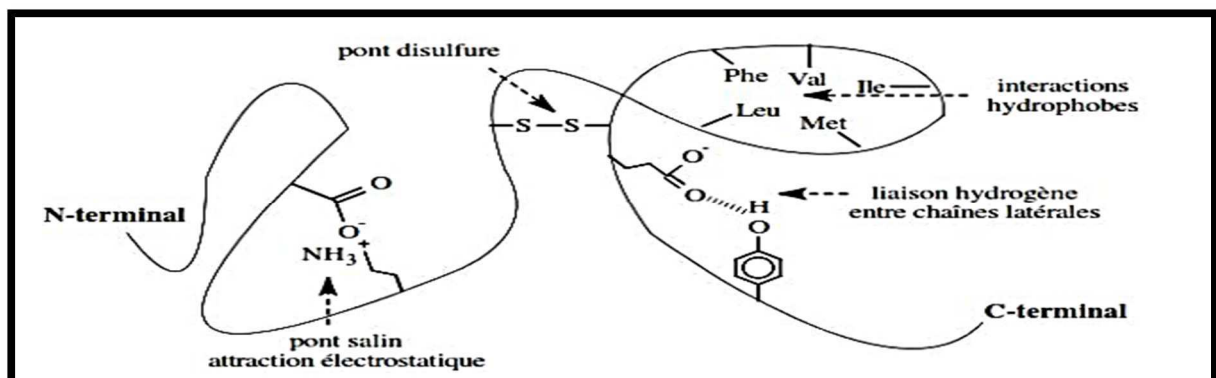
Ex : ala, leu, il, val.

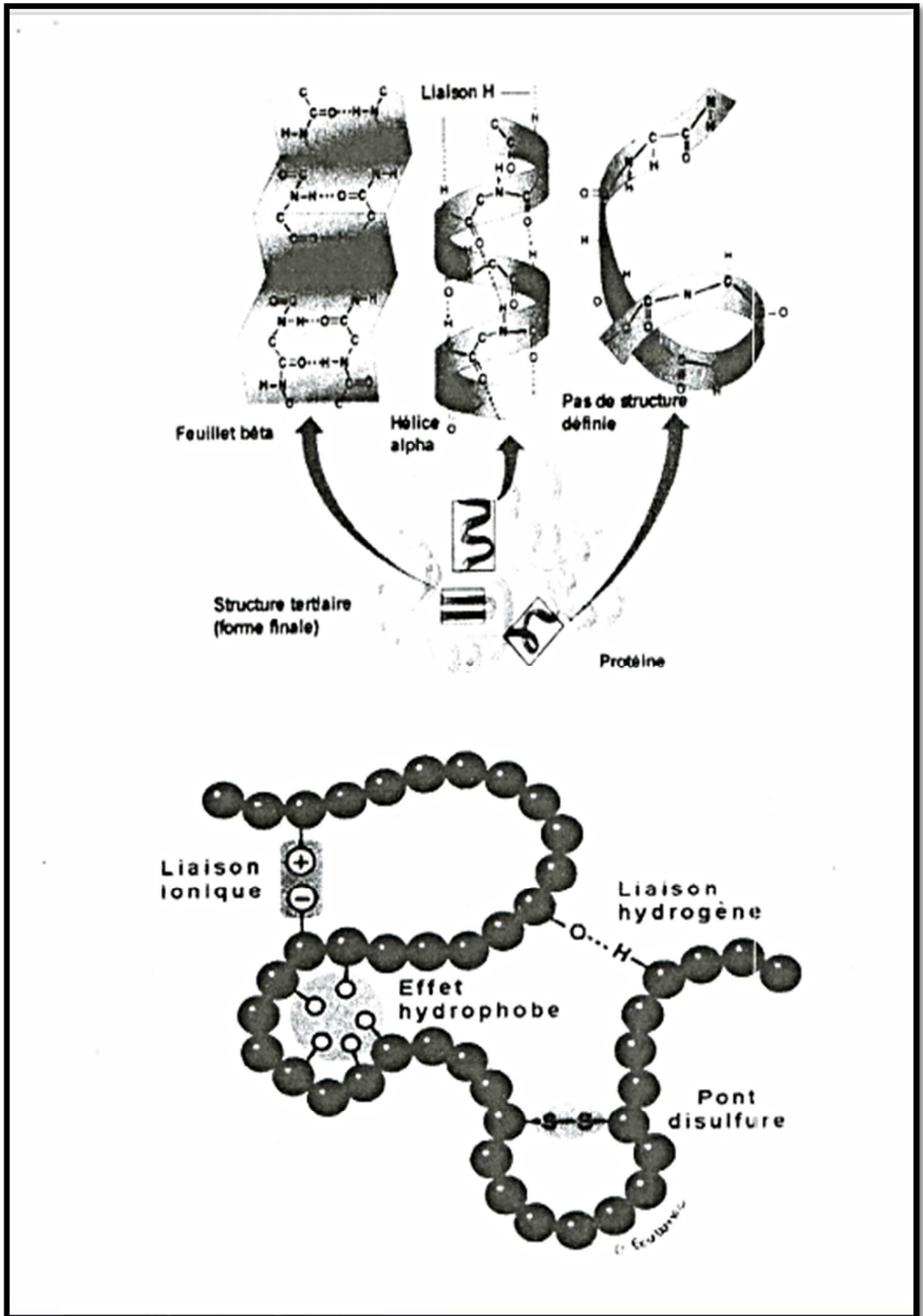
➤ **Liaisons hydrogènes** : elles mettent en jeu un hydrogène d'un groupe hydroxyle et un oxygène à charge négative.

Ex : tyr, ser, thr

➤ **Liaisons ioniques (interactions électrostatiques)** :

Elles se réalisent par le rapprochement des groupes COO^- et NH_3^+ . Ce type de liaison dépend du pH.



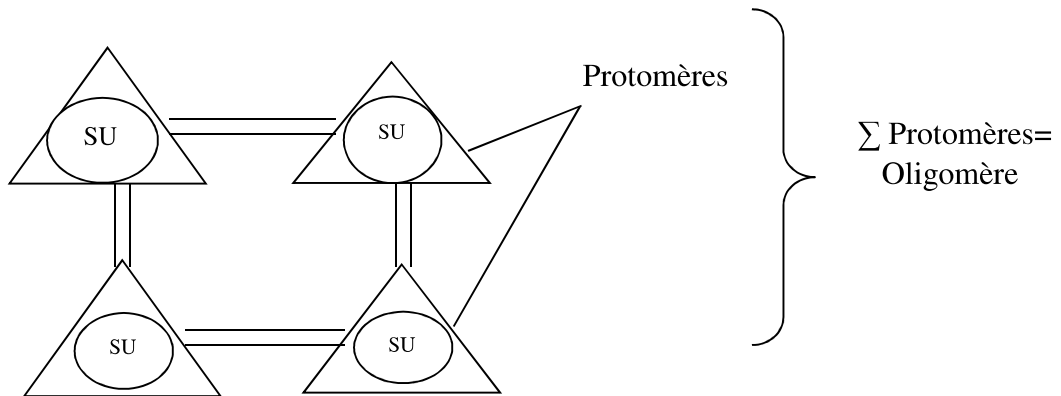


3.2.4. La structure quaternaire

On parle de structure quaternaire lorsque plusieurs chaînes polypeptidiques sont associées pour former une protéine.

On distingue le protomère qui représente une sous-unité et qui correspond à une chaîne polypeptidique et l'oligomère qui correspond à l'association de ces protomères.

Ex :



Les interactions inter-chaînes sont de même type que les interactions intra-chaînes : liaisons ioniques, liaisons hydrogènes, liaisons hydrophobes et ponts disulfures.

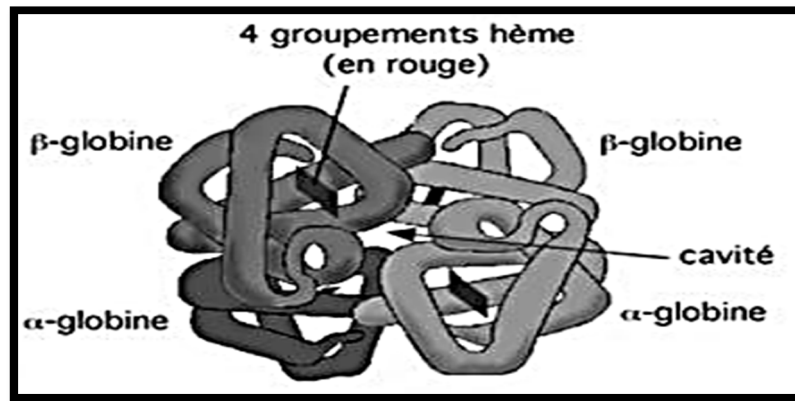
Les protéines oligomériques (formées de plusieurs sous-unités) peuvent être constituées de sous-unités identiques ou différentes.

Ces sous unités fonctionnent en association, ce phénomène est appelé " effet coopératif " et les protéines sont dites " protéines allostériques " .

Ex :

Le meilleur exemple de ce type de protéine est l'hémoglobine. C'est un tétramère hétérogène formée de 4 sous-unités : 2 chaînes identiques α et 2 chaînes identiques β . La chaîne α est formée de 141 acides aminés et la chaîne β de 146 acides aminés. Chaque chaîne est associée à un groupement prosthétique appelé HEME.

Fixation de l'O₂ par l'hémoglobine (Hb) : La 1^{ère} sous-unité capte difficilement ½ O₂ mais une fois fixé, cette sous-unité change de conformation, ce qui induit le changement de conformation de la 2^{ème} sous-unité qui fixe plus facilement ½ O₂ encore plus pour la 3^{ème} sous-unité et la 4^{ème} sous-unité.



3.3. Propriétés physico-chimique des protéines

3.3.1. Dénaturation ou altération

La structure native des protéines est fragile, elle peut être modifiée de façon plus ou moins profonde par de nombreux facteurs. Ces modifications conduisent à une diminution ou à une perte de l'activité biologique appelée dénaturation.

Lorsque la structure primaire des protéines est détruite, la dénaturation est irréversible.

Les causes de la dénaturation sont multiples :

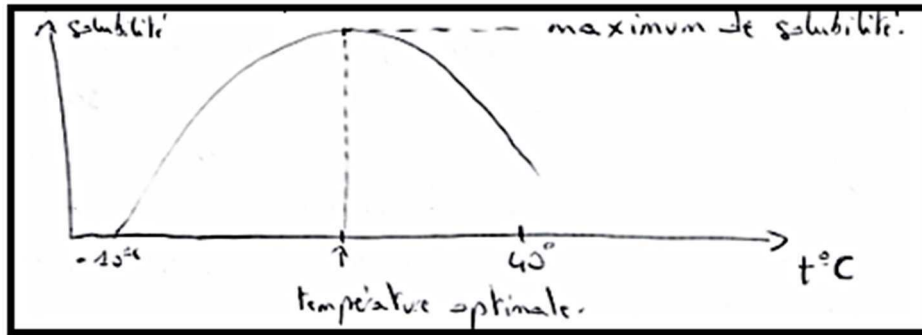
- La variation de température : l'élévation de la température, par exemple provoque la rupture des liaisons hydrogènes.
- Les radiations UV : entraînent la rupture des ponts disulfures.
- Les pH extrêmes la rupture des liaisons ioniques.
- Les solvants organiques : agissent sur la solubilité des protéines.
- Les détergents : agissent sur la structure quaternaire des protéines de façon réversible.
- Certains réactifs chimiques comme le β mercaptoéthanol qui coupe les ponts disulfures.

3.3.2. Solubilité des protéines

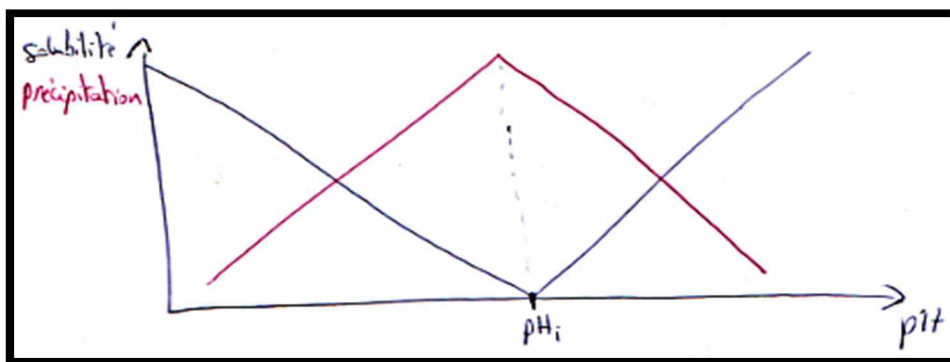
La solubilité des protéines est possible dans les solvants naturels comme l'eau.

Cette solubilité dépend de la composition du milieu de la température, du pH et aussi de la structure des protéines.

➤ **La température** : la plupart des protéines sont solubles à des températures qui varient entre 0 et 40° C. Au-dessus et au-dessous de ces températures la solubilité des protéines diminuent.

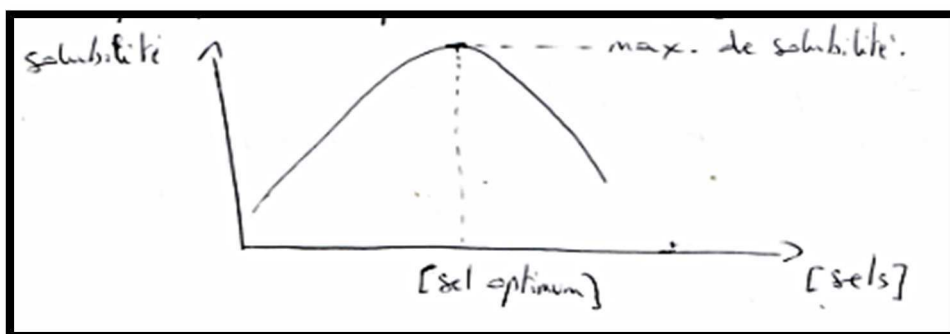


➤ **Le pH** : les protéines sont généralement solubles en milieu très acide ou très basique. Leur solubilité est minimale au niveau du pH_i (pH optimum de précipitation).



➤ **Influence des électrolytes (ou sels)** : les protéines sont généralement solubles dans les solutions peu salines lorsqu'on augmente la concentration en sels, leur solubilité diminue et les protéines précipitent, ce phénomène est appelé le Salting-out.

On peut l'expliquer par le fait que les protéines et les sels entrent en compétition pour la fixation des molécules d'eau, puisque tous les deux (sels et protéines) ont besoin de couches hydratées pour maintenir leur solubilité ; comme les sels sont plus hydrophiles que les protéines, ils vont capter le maximum de molécules d'eau, alors que les protéines commencent à s'associer entre-elles, elles se déshydratent et par conséquent elles précipitent en formant des agrégats.



3.4. Méthodes permettant de déterminer le poids moléculaire (PM) des protéines

3.4.1. L'ultrafiltration

Cette méthode consiste à utiliser une membrane ayant un diamètre bien défini, ce qui permet aux protéines qui ont un diamètre inférieur à celui de la membrane de passer et celles possèdent un diamètre supérieur à celui de la membrane de rester à la surface.

L'utilisation d'une autre membrane de diamètre plus petit ou plus grand, nous permet d'estimer le PM de la protéine dont le PM est inconnu.

Ex : utilisation d'une membrane dont le diamètre = 2mm \Leftrightarrow PM < 10000.

Si la protéine reste à la surface \Rightarrow son PM est > à 10000

\Rightarrow On utilise une autre membrane dont PM est >, par exemple PM < 30000. Si elle descend \Rightarrow 10000 < PM de la protéine < 30000.

3.4.2. L'ultracentrifugation

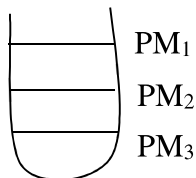
Cette méthode consiste à mesurer la vitesse de sédimentation des protéines, ce qui permet de déterminer ensuite le PM des protéines par la formule suivante :

$$M = \frac{R.T.S}{D(1-ve)} ;$$

avec

R = constante des gaz parfaits (8,314 Pa.m³.mol⁻¹.k⁻¹)
 T = température en kalvin.
 S = vitesse de sédimentation.
 D = constante de diffusion.
 V = volume spécifique de la protéine
 e = masse volumique.

Ex :



Le PM augmente de haut en bas

(PM₁ < PM₂ < PM₃)

3.4.3. La chromatographie de filtration moléculaire, chromatographie d'exclusion, diffusion

Cette technique consiste à utiliser une colonne remplie d'un gel ayant un domaine de fractionnement bien défini.

Ex : un gel dont le domaine de fractionnement est entre [5000 - 10000]

Lorsqu'on fait passer le mélange de protéines dans la colonne, certaines protéines entrent dans les mailles du gel et diffusent et ce sont les protéines qui ont un PM entre 5000 et 10000 (pour cet exemple), les autres passent à travers les mailles et on dit qu'elles sont exclues, ce sont les protéines qui ont un PM > à 10000.

=> Les protéines sortant de la colonne dans l'ordre suivant :

- Les 1^{eres} sont celles qui ont un PM < à 10000, elles sont exclues.
- Les 2^{emes} sont celles qui ont $5000 < PM < 10000$.
- Les 3^{emes} sont celles qui ont un PM < 5000.

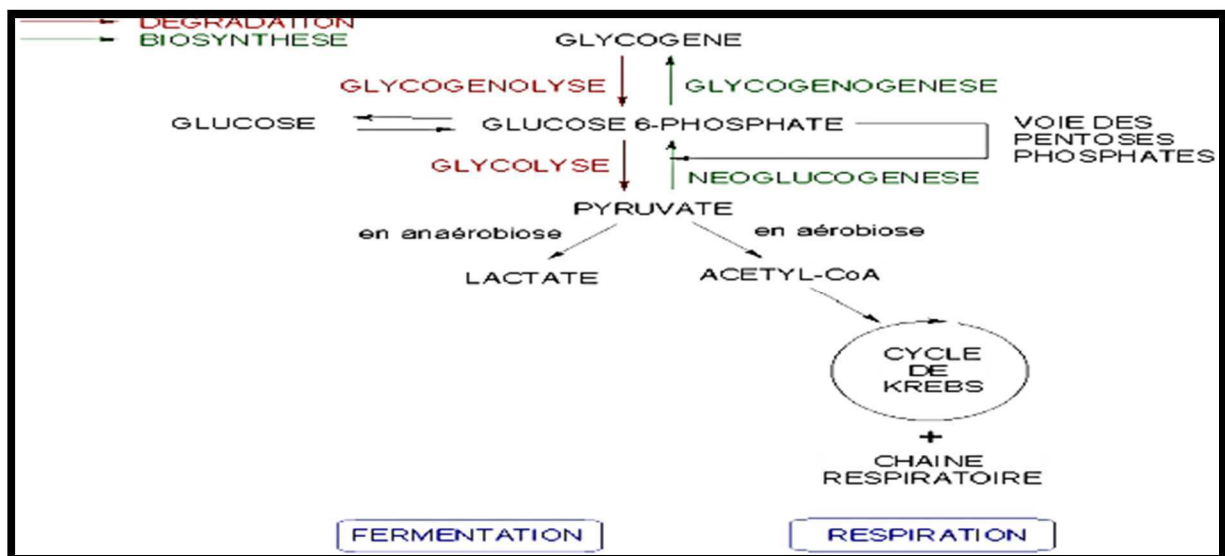
Chapitre 5 : Métabolismes

1. Métabolisme des glucides

Les sucres apportés par l'alimentation sont transformés en glucose, forme sous laquelle l'organisme peut utiliser le sucre. Cette transformation a lieu durant la digestion et son absorption se fait dans l'intestin. Le glucose passe ensuite dans la circulation pour rejoindre les cellules du foie (hépatocytes), dans lesquelles il sera stocké. Il pourra également être utilisé directement par les cellules de l'organisme en manque d'énergie.

Chez certains organismes, les glucides excédentaires sont dégradés par catabolisme pour former l'acétyl coenzyme A (acétyl CoA), et commencer la synthèse des acides gras.

Par la suite, lorsque l'organisme en aura à nouveau besoin, le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques, on parle de la néoglucogénèse.



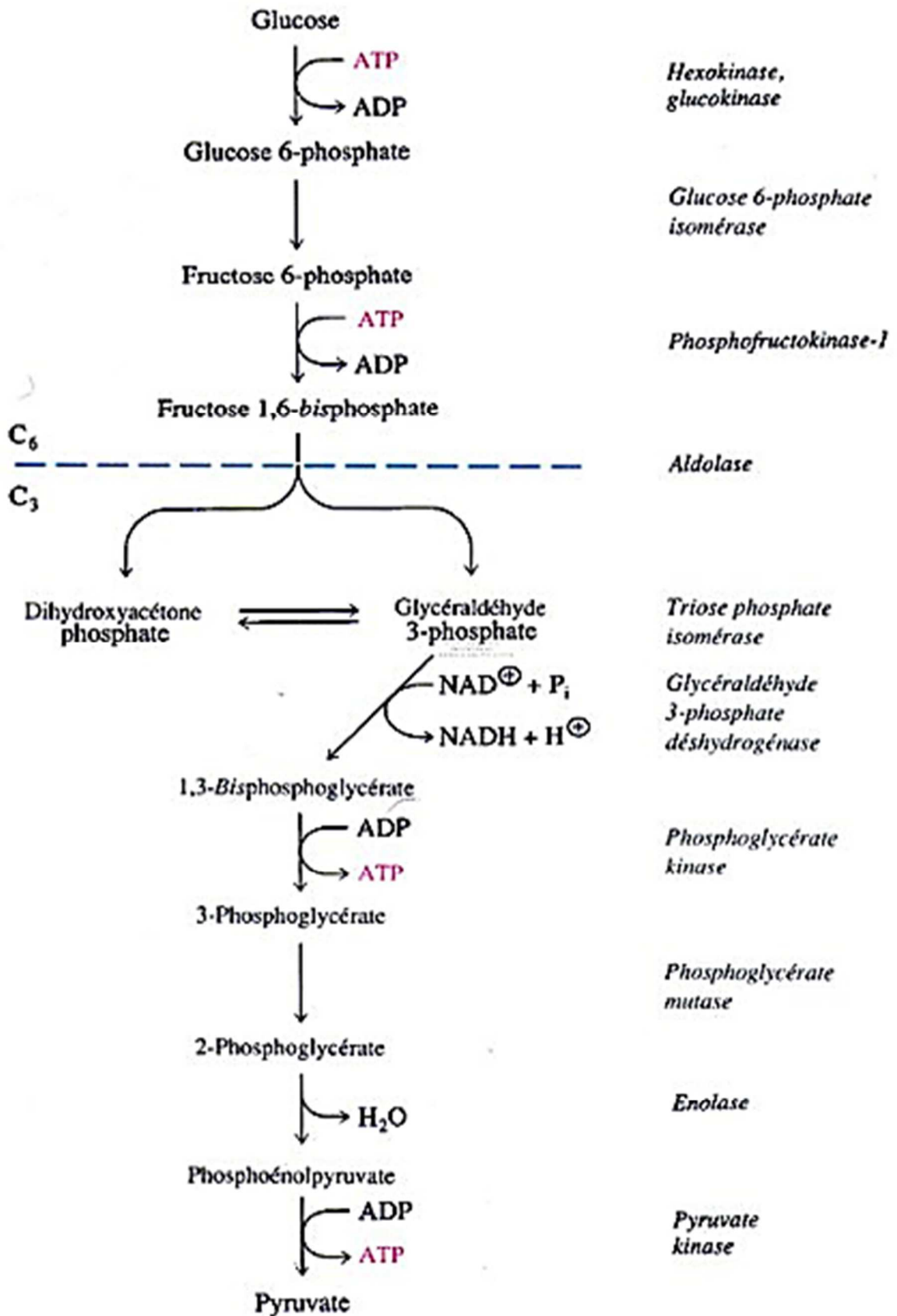
1.1. Catabolisme glucidique

Il correspond à la dégradation des molécules de glucose permettant la formation de molécules riches en énergie.

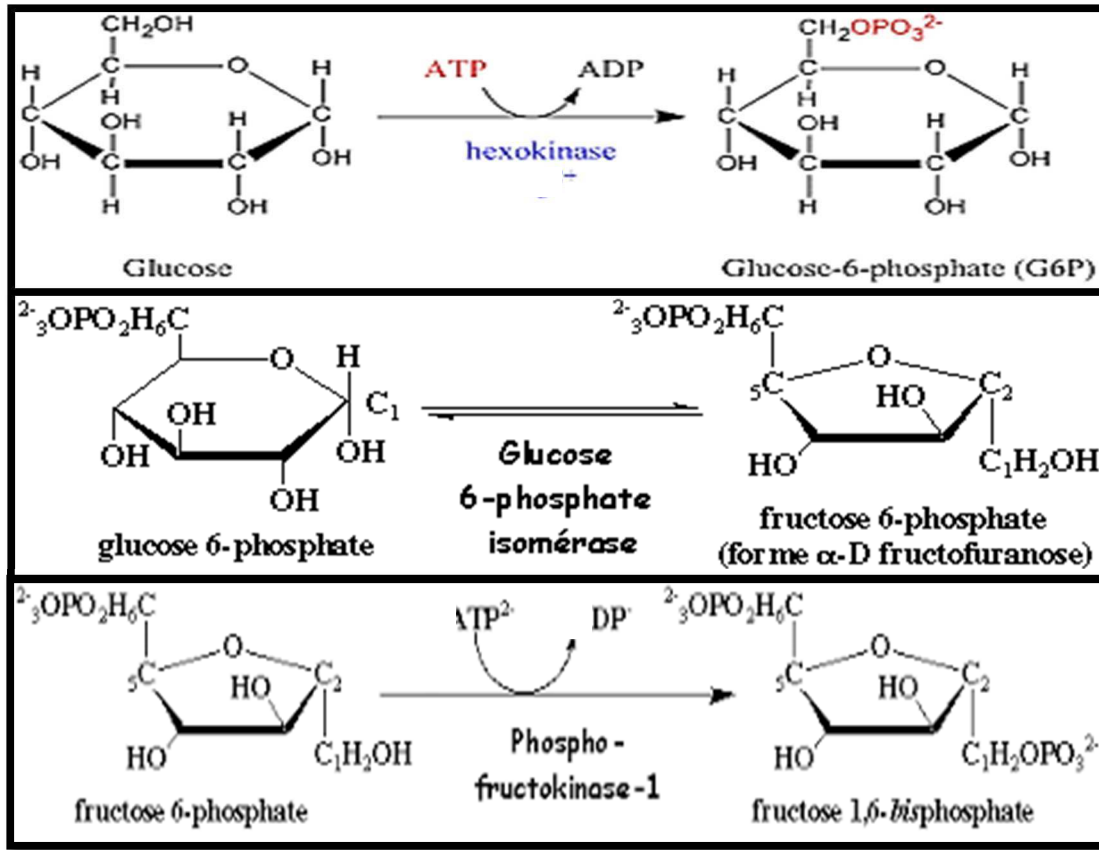
1.1.1. La glycolyse

La **glycolyse** est une séquence de 10 réactions qui transforment le glucose en pyruvate avec formation d'ATP et éléments de construction pour la synthèse des composés cellulaires ; appelée aussi voie de **EMBDEN-MEYERHOF** ; elle s'effectue dans le cytoplasme.

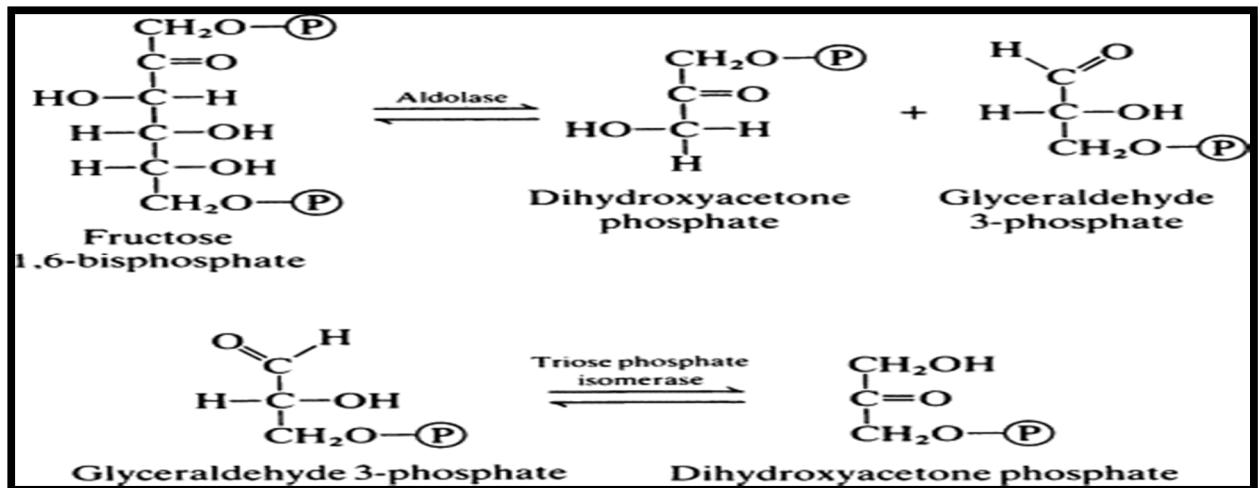
- a) La glycolyse :
- ❖ Les étapes en détails :



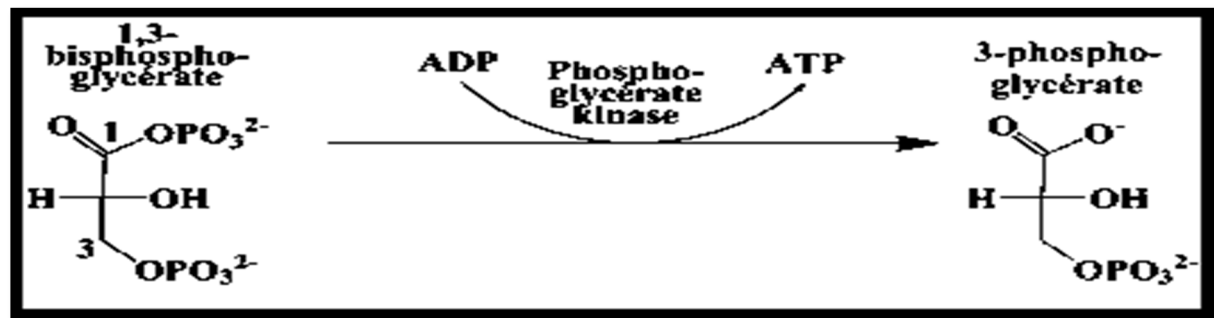
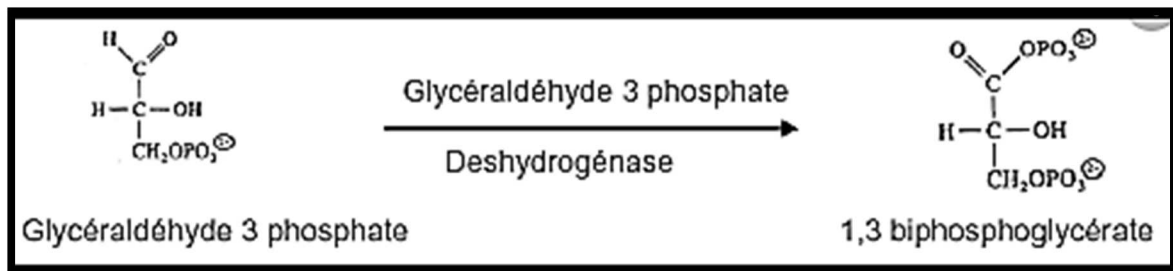
1) Formation du fructose 1,6 bi phosphate à partir du glucose :



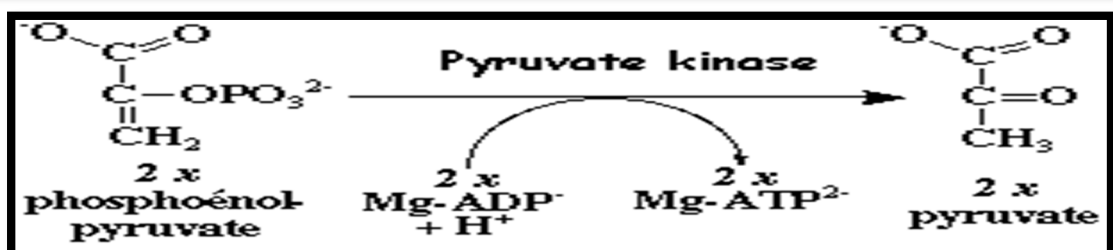
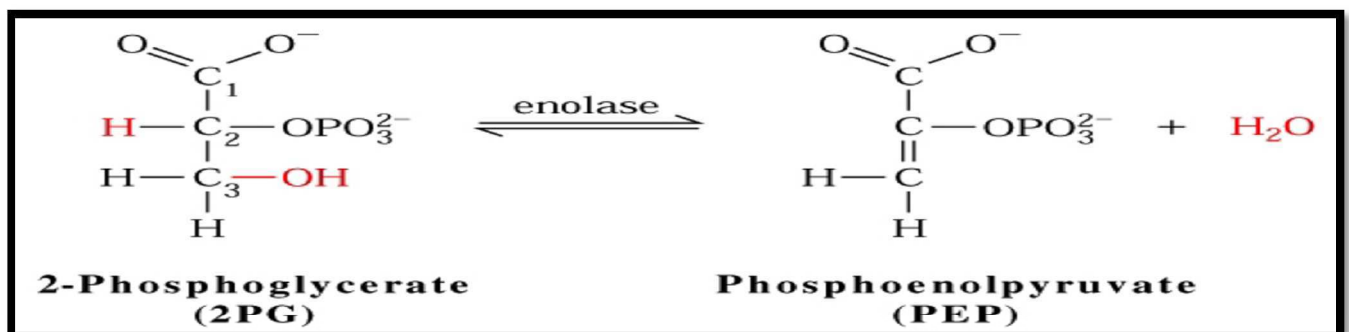
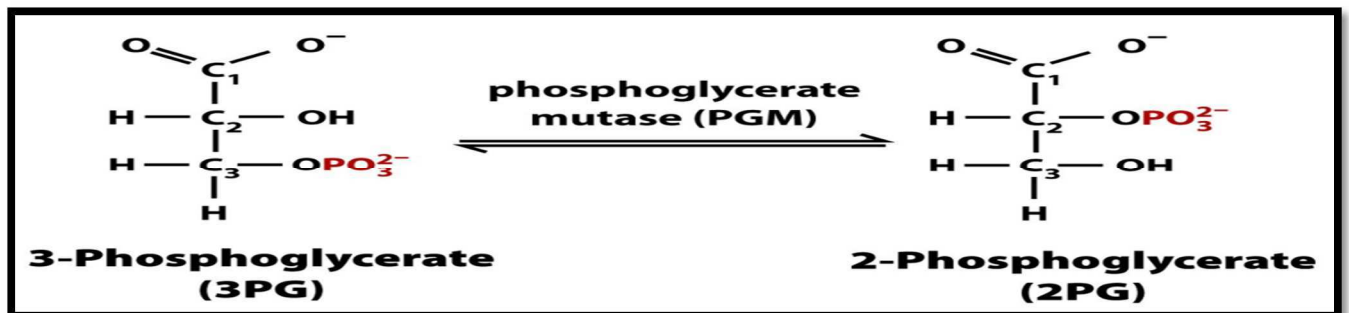
2) Formation du glycéraldéhyde 3 phosphate :

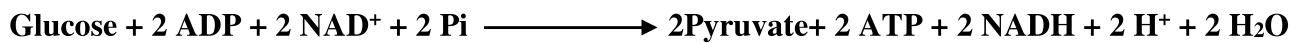


3) formation d'ATP et oxydation du glycéraldéhyde 3 phosphate :



4) formation du pyruvate et d'ATP :



❖ **Rendement énergétique :**

(Consommation de 2 ATP, production de 4 ATP ; l'oxydation des NAD réduits produira également de l'ATP par phosphorylation oxydative).

- En présence d'O₂ : la glycolyse fournit 8 ATP (: 10-2)
- En absence d'O₂ : la glycolyse fournit 2 ATP (: 4-2, il n'y a pas les 6ATP provenant du NAD)

Remarque :

NAD : 3 ATP

FAD : 2 ATP

b) Régulation :

Sans les voies métaboliques, les enzymes catalysant des réactions essentiellement irréversibles sont des sites potentiels de contrôle.

➤ **Phosphofructokinase (PFK) :**

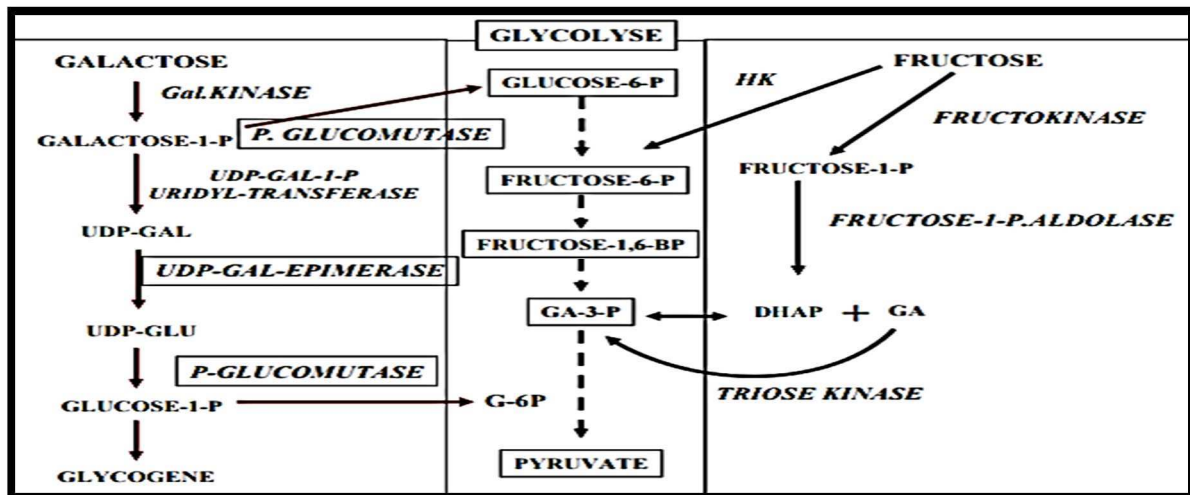
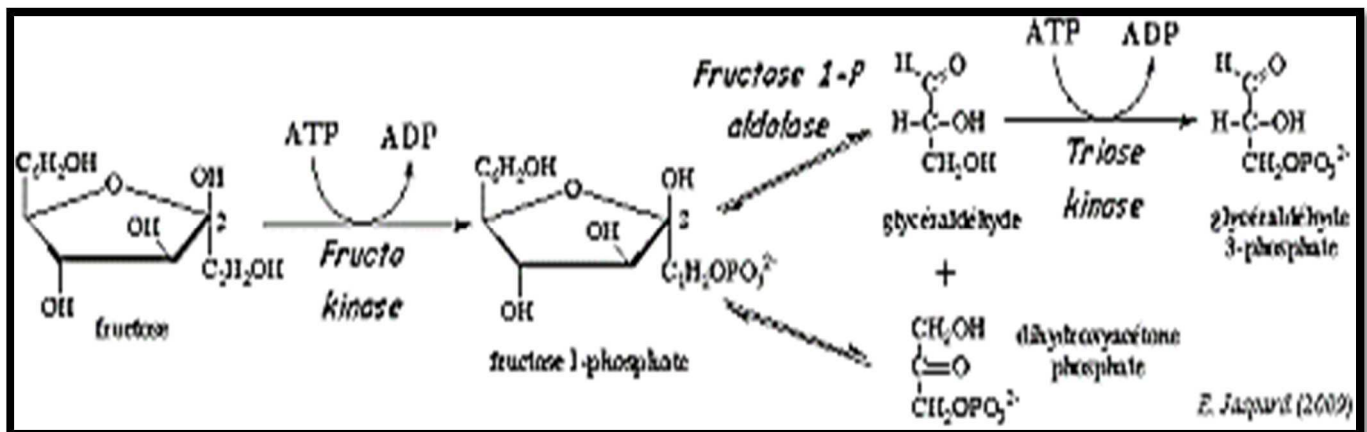
- Inhibé par l'ATP qui se fixe sur un site régulateur distinct du site catalytique.
- Inhibé par H⁺, limite la formation de lactate et la chute du PH sanguin.
- Inhibé par le citrate.

➤ **Hexokinase :**

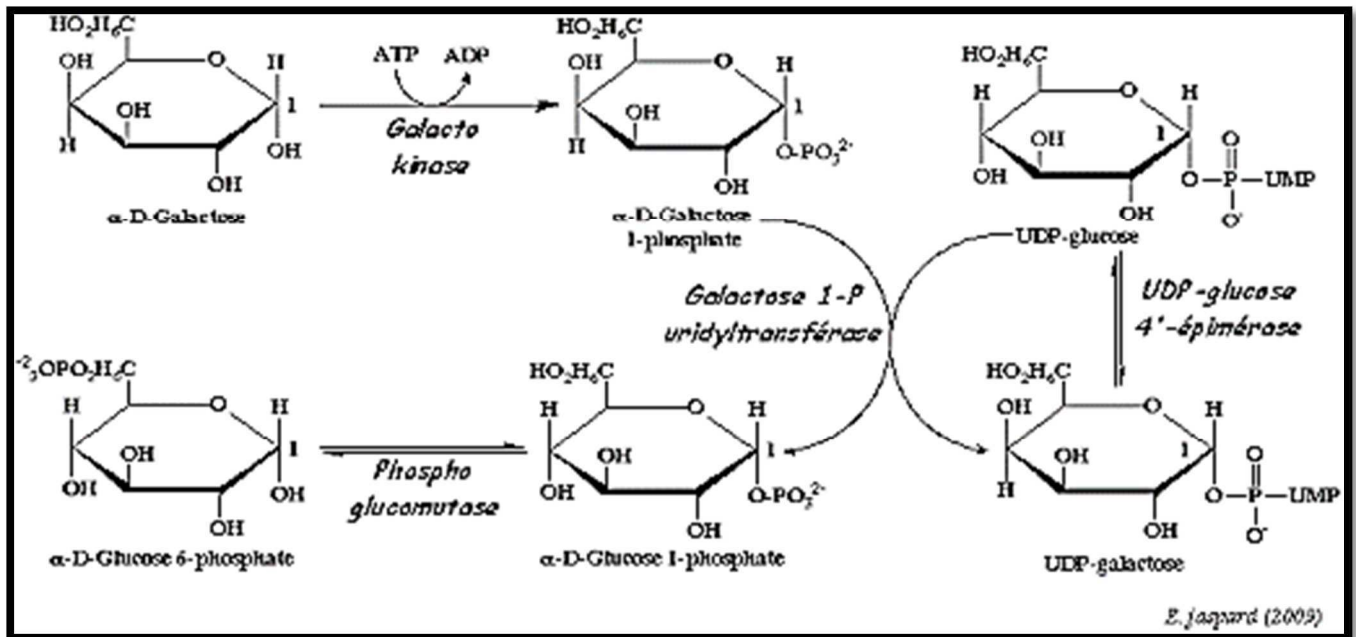
- Inhibé par le glucose 6 phosphate qui s'accumule quand la PFK est inhibé.

➤ **Pyruvate kinase :**

- Inhibé par l'ATP.
- Inhibé par phosphorylation réversible déclenchée par le glucagon quand le glucose sanguin est bas.

c) Entrée du fructose et du galactose :➤ Métabolisme du Fructose :

- Présent dans certains aliments (fruits), il est issu de la dégradation intestinale du saccharose.
- Contrairement au glucose, il peut pénétrer dans les cellules en absence d'insuline via des transporteurs spécifiques GLUT 5
- Son métabolisme est hépatique donc il rejoint la glycolyse au niveau de fructose 6 phosphate comme il peut aussi rejoindre la glycogénogénèse.

➤ Métabolisme du galactose :

- Issu de la dégradation intestinale de lactose

- Peut aussi pénétrer dans les cellules en absence d'insuline

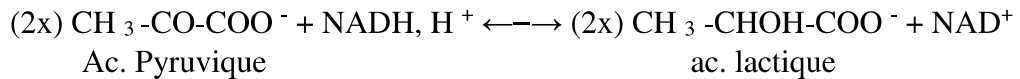
- Son métabolisme est surtout hépatiques, ainsi il rejoint la glycolyse au niveau de glucose 6 phosphate.

Remarque : la galactosémie est du l'absence de galactose 1 phosphate uridyl transférase.

Donc en conclusion, une molécule de glucose donne deux acides pyruviques, le destin de ce dernier dépend de la situation physiologique dans laquelle se trouve la cellule (présence ou absence d'oxygène).

Chez la cellule animale, l'acide pyruvique peut se transformer :

- En présence d'O₂, il va dans le cycle de Krebs,
- En absence d'O₂, il se transforme en acide lactique :



Chez les levures, la glycolyse est anaérobie et elle aboutit à la formation de l'éthanol.

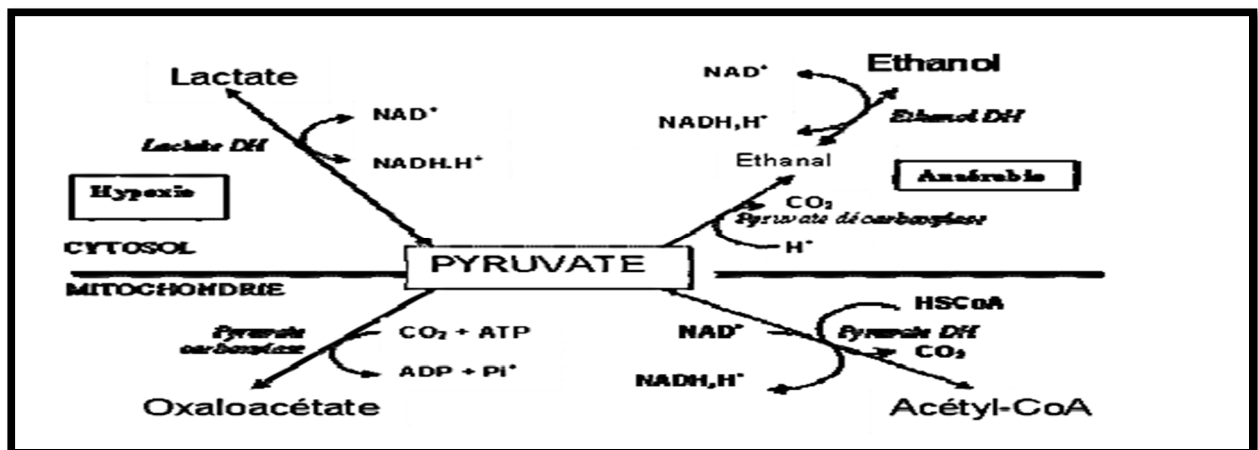
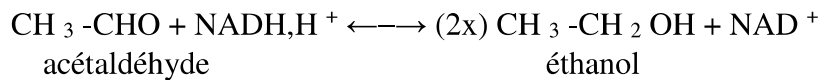
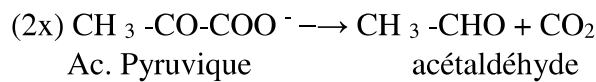


Figure 10 : Résumé du devenir du pyruvate dans le cytosol et dans les mitochondries

1.1.2. Le cycle de Krebs

Le cycle de Krebs ou cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de l'acide citrique (citrate) est au centre du métabolisme cellulaire. En effet, il est le point final et commun du catabolisme des glucides, lipides et protéines.

La nature cyclique de cette séquence réactionnelle a été découverte par Hans Adolf Krebs. Sa fonction principale est l'oxydation des groupements acétyl provenant du pyruvate et qui entrent dans le cycle sous forme d'acétyl-CoA (acétylcoenzyme A).

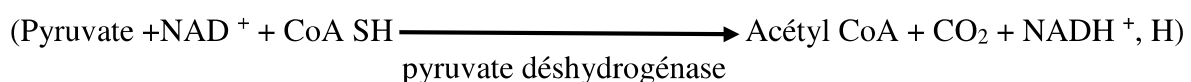
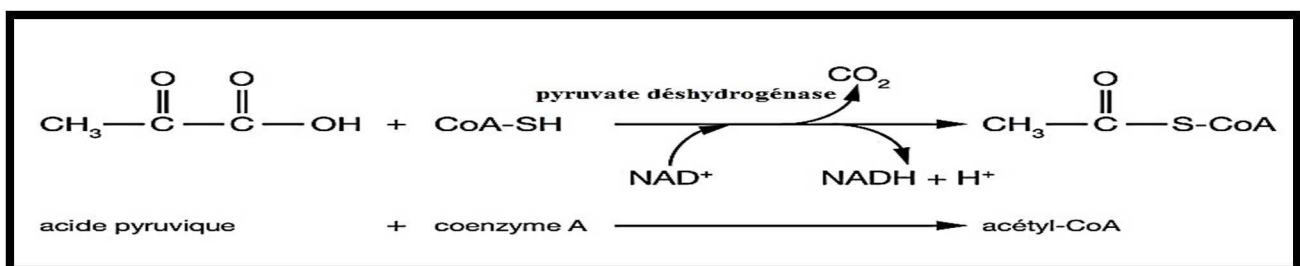
Une fois le glucose dégradé par la glycolyse en pyruvate, ce dernier est transformé en acétylcoenzyme A et oxaloacétate. Ces deux composés sont le point de départ du cycle de Krebs qui vont être condensés en citrate (d'où le nom du cycle).

Le cycle de Krebs se déroule dans la matrice de la mitochondrie, donc en aérobie. Les enzymes catalysant cette suite de réaction sont localisées dans la matrice mitochondriale ou au niveau de la membrane interne des mitochondries.

Avec la chaîne respiratoire, le cycle de Krebs est le processus ultime de dégradation des différents métabolites qui seront dégradés en dioxyde de carbone (CO₂) et eau (H₂O).

Avant d'entrer dans le cycle de Krebs, l'acide pyruvique doit subir une décarboxylation oxydative pour donner l'acétyl CoA, forme sous laquelle le cycle de Krebs accepte la plupart des composés organiques.

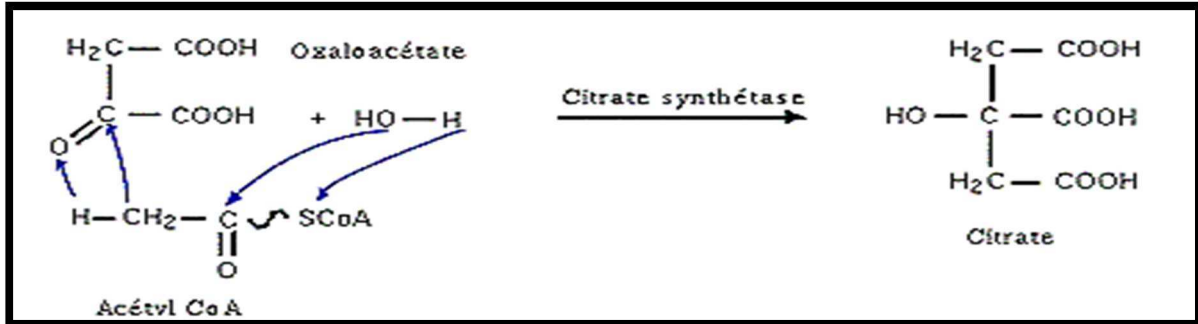
Cette réaction se produit dans la matrice mitochondriale et constitue le lien entre la glycolyse et le cycle de Krebs.



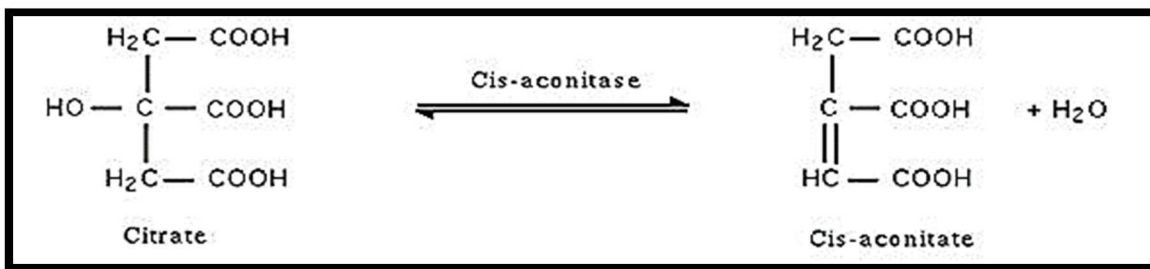
La pyruvate déshydrogénase est un complexe multienzymatique formé de 3 types d'enzymes et de 5 coenzymes : le TTP (thiamine pyrophosphate, provenant de la vitamine B1), le lipoamide, le FAD en plus du CoA et du NAD⁺.

❖ **Etapes du cycle de Krebs :****Synthèse de citrate :**

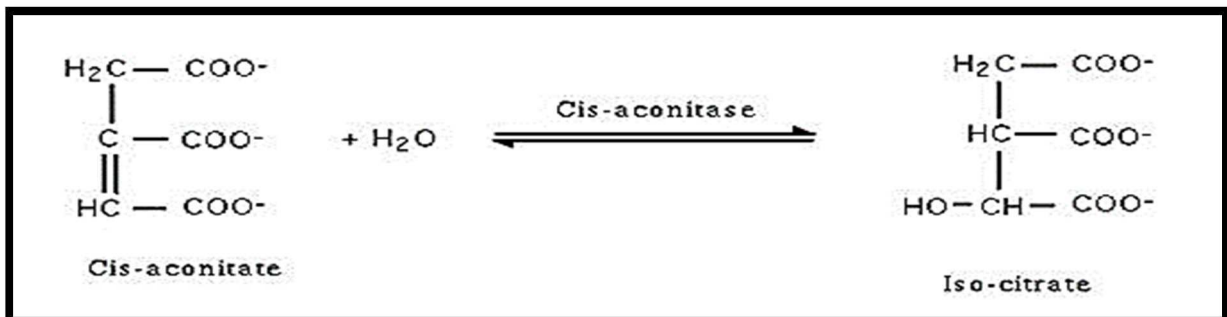
La réaction de condensation irréversible est catalysée par **la citrate synthétase**.

**Déshydratation du citrate :**

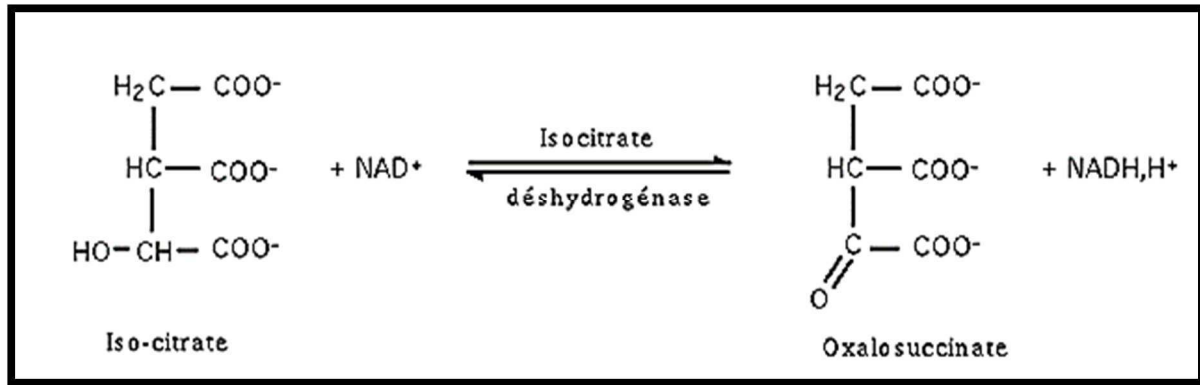
Cette réaction de déshydratation réversible, catalysée par une lyase (cis-aconitase), produit du cis-aconitate (ou mieux : Z-aconitate). Bien que le citrate semble être symétrique, on a pu démontrer que le départ d'eau a lieu entre les carbones de l'oxaloacétane.

**Hydratation du cis-aconitate :**

Cette réaction est réversible et catalysée par la même enzyme qu'à l'étape précédente. L'addition d'eau sur la double liaison a lieu dans une position différente : **c'est l'isocitrate**.

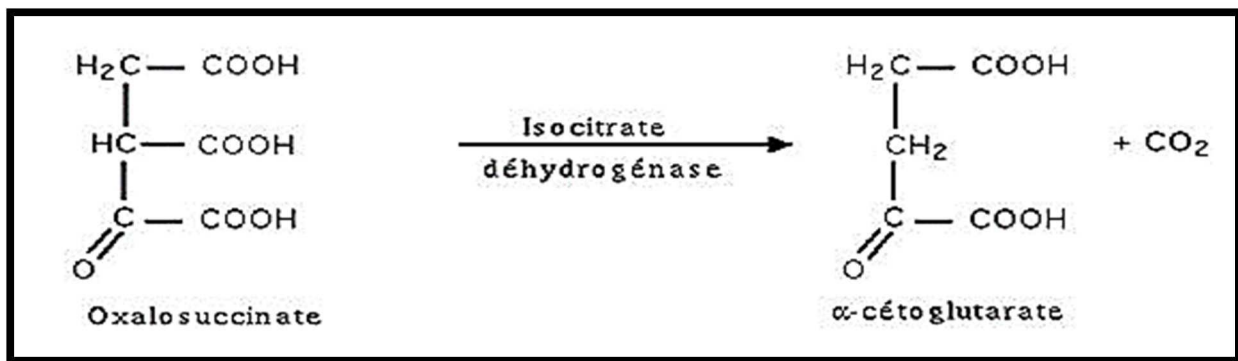
**Oxydation de l'isocitrate :**

Cette réaction réversible est catalysée par une oxydoréductase, l'isocitrate déshydrogénase.



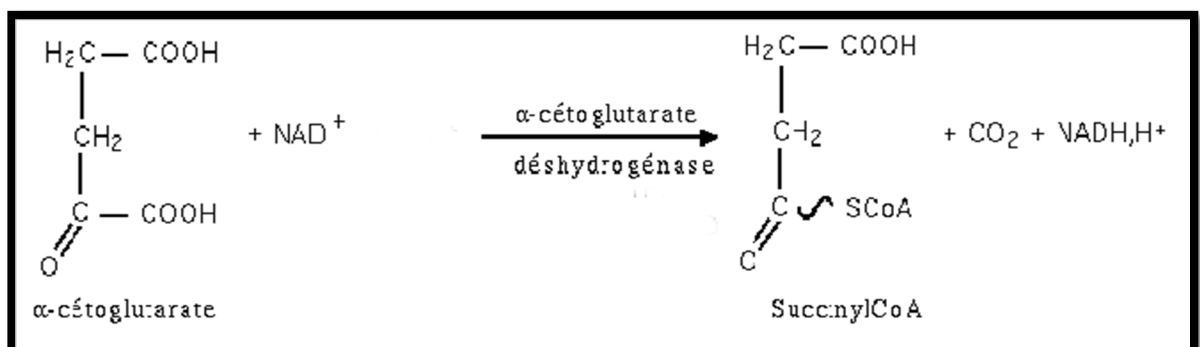
Décarboxylation de l'oxalosuccinate :

Il y a libération du dioxyde de carbone lors de cette réaction irréversible et spontanée, l'oxalosuccinate étant un composé instable.



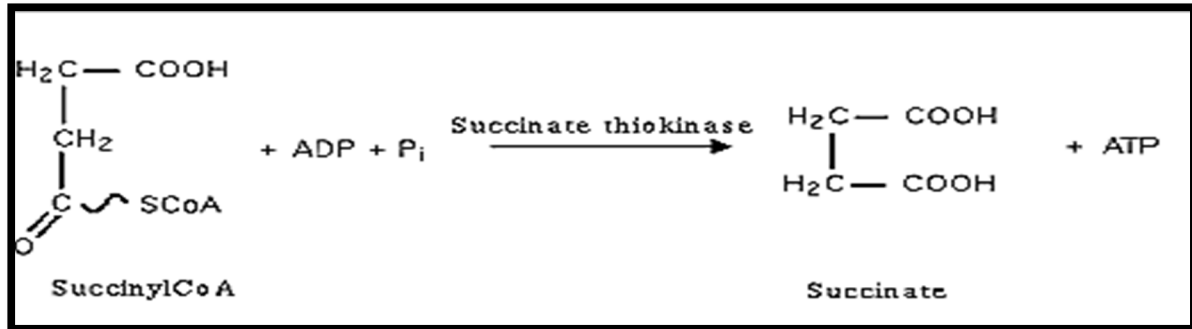
Décarboxylation oxydative de l' α -cétoglutarate :

Cette réaction est la même que celle permettant le passage du pyruvate à l'acétylCoA . le complexe enzymatique fait intervenir 5 coenzymes successifs (thiamine pyrophosphate ou TPP), le lipoate, le NAD, le coenzyme A, et le FAD.

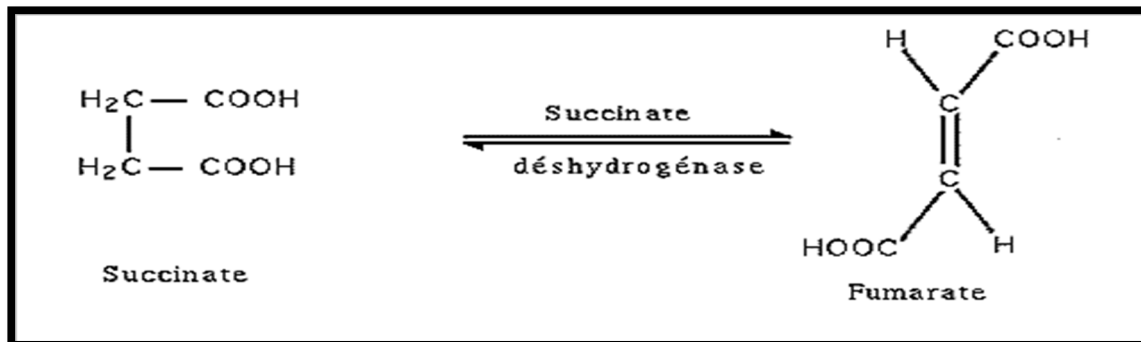


Formation du succinate :

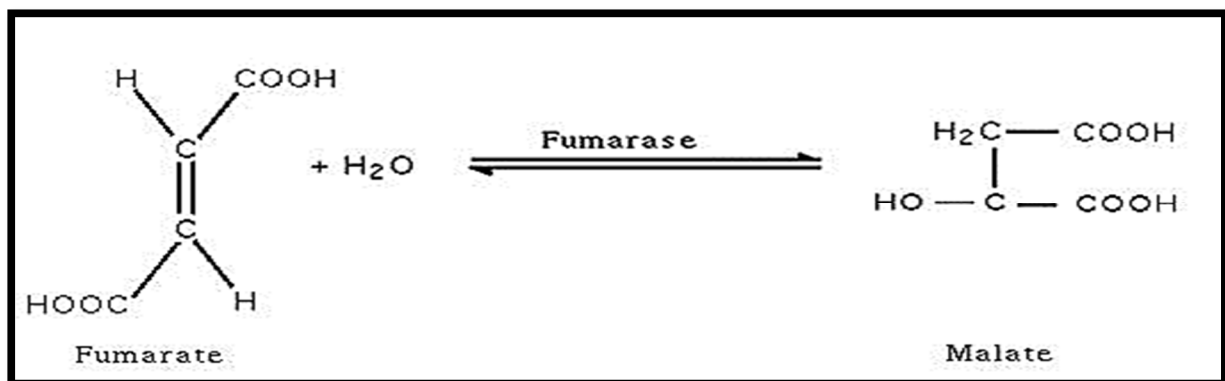
Lors de cette réaction, il y a transfert de l'énergie du succinylcoenzyme A (par sa liaison acylthioester) à la guanosine diphosphate. Cette réaction est catalysée par une transférase, la succinate thiokinase. Formation d'une liaison ~P (GTP chez les animaux et ATP chez les végétaux).

**Oxydation du succinate :**

Cette réaction est catalysée par une enzyme flavoprotéique à FAD, inhibé par le malonate, la succinate déshydrogénase (oxydoréductase).

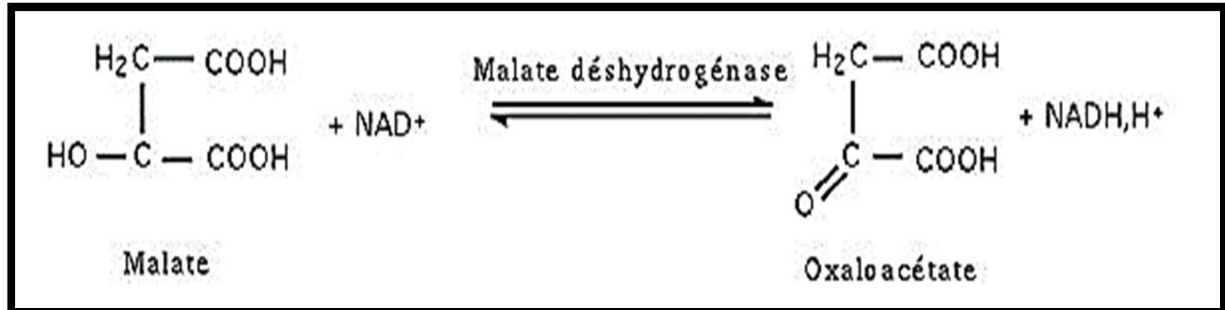
**Hydratation du fructose :**

Cette réaction d'addition est catalysée par une lyase, **la fumarase**.



Oxydation du malate : fermentation du cycle.

Cette réaction ne renferme pas le cycle. Il y a formation d'oxaloacétate catalysé par la malate déshydrogénase (oxydoréductase).



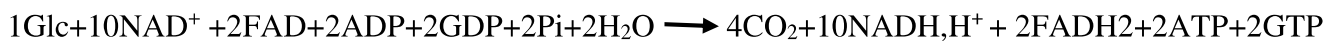
➤ **Bilan du cycle de Krebs :**

Le cycle de Krebs se compose de 8 étapes, chacune est catalysée par une enzyme spécifique.

Au cours du cycle sont produites :

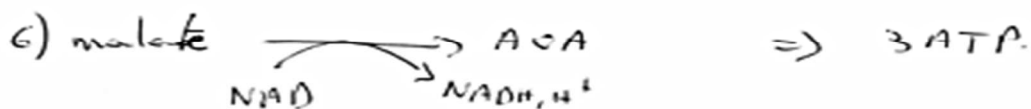
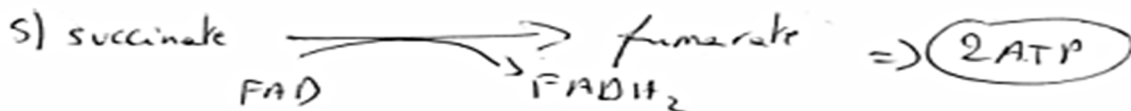
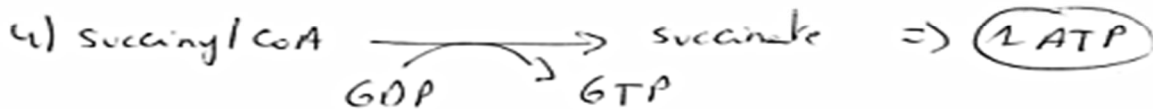
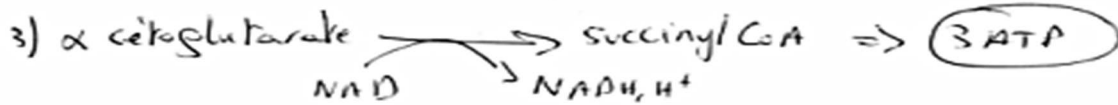
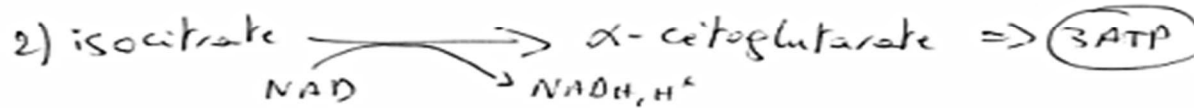
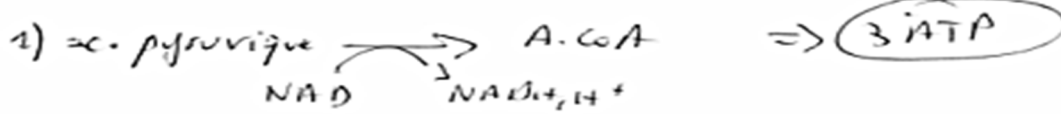
- 2 moles de CO₂.
- 3 moles de NADH, H⁺
- 1 mole de FADH₂.
- 1 mole d'ATP.

En prenant comme départ une molécule de glucose, jusqu'au stade CO₂ et H₂O :



Ce qui correspond, après réduction des coenzymes NAD et FAD par la chaîne respiratoire à 38 ATP (maximum théorique possible).

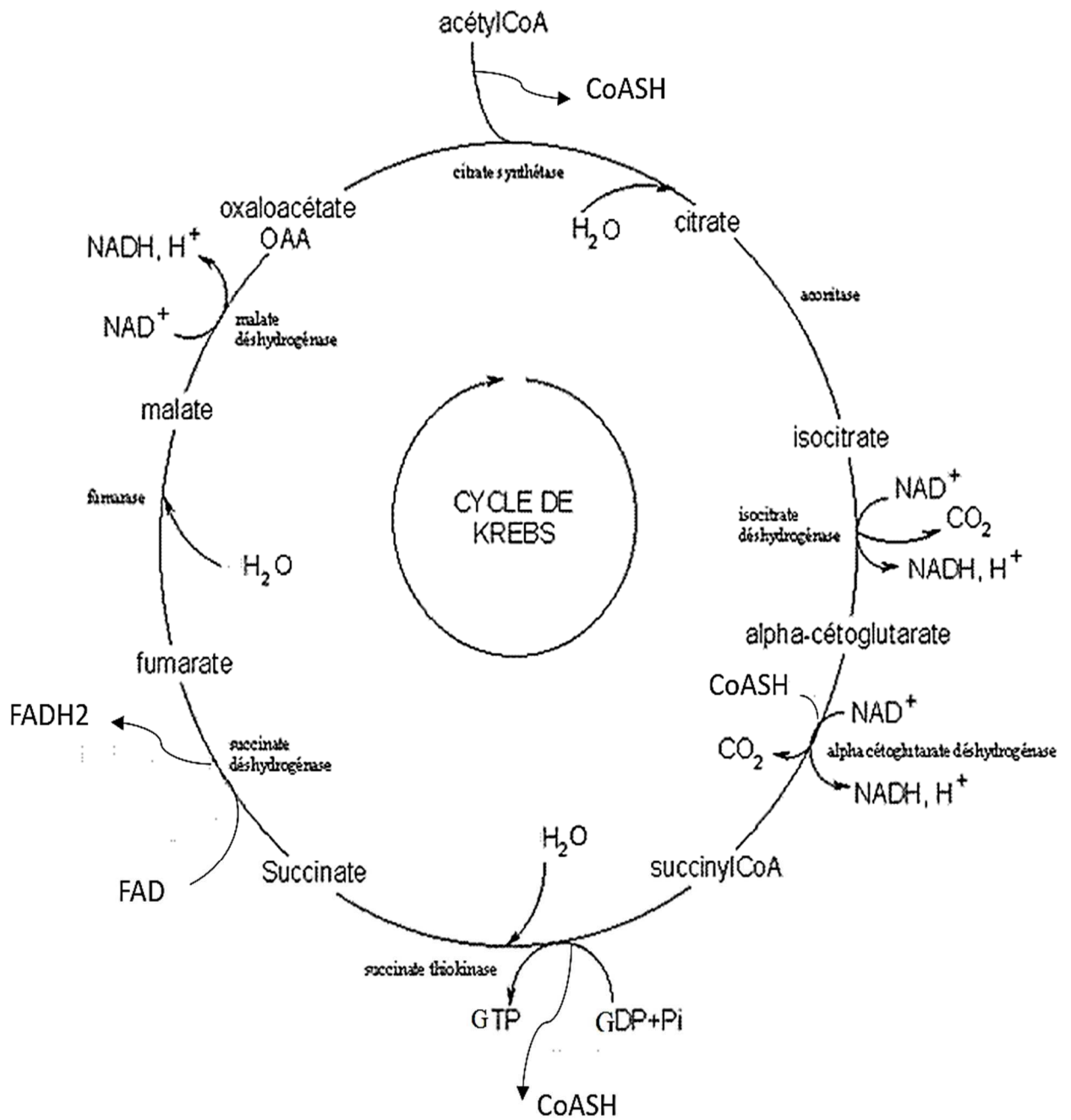
Conclusion, l'utilisation du glucose par respiration aérobie est plus énergétique que les fermentations.

bilan énergétique:

$$\Rightarrow 15 \text{ATP} \times 2 = 30 \text{ATP}$$

$$\Rightarrow \underbrace{30 \text{ATP}}_{\text{CK}} + \underbrace{8 \text{ATP}}_{\text{directe}} = 38 \text{ATP}$$

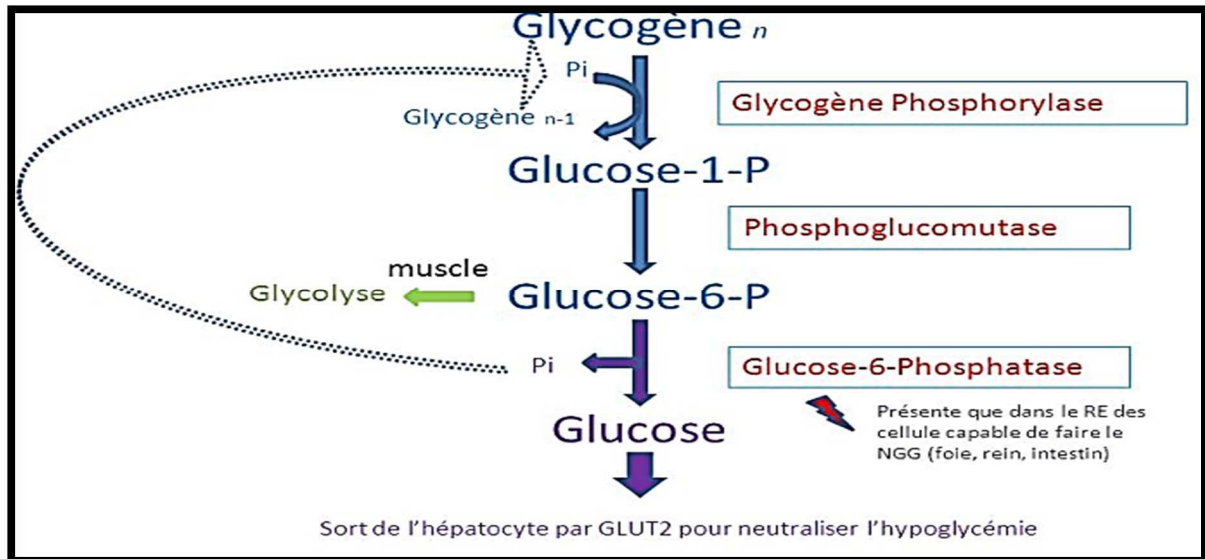
Étapes du cycle de Krebs :



1.1.3. La glycogénolyse : Dégradation du glycogène

Le glycogène est une forme de stockage du glucose dans notre organisme, c'est un très grand polymère ramifié de liaison α (1-4) et de ramification α (1-6).

Le glycogène est dégradé lorsque l'organisme se trouve dans le besoin.

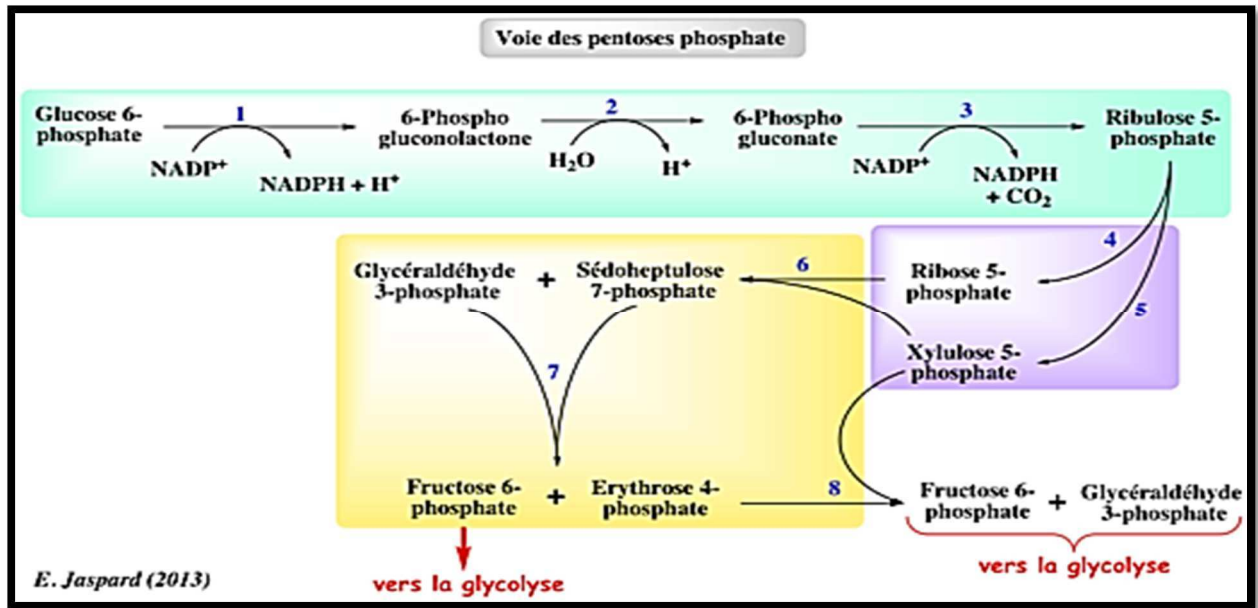


Dans le cas du foie, le Glucose-6-P est déphosphorylé et le glucose est distribué à travers la circulation sanguine.

1.1.4. Dégradation oxydative de glucose : Voie des pentoses phosphates (voie Shunt)

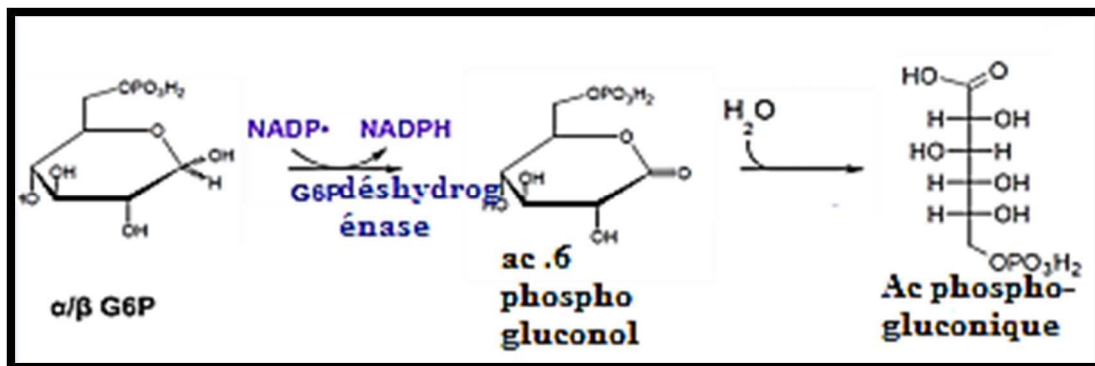
Si la chaîne glycolytique constitue le processus moyen de dégradation du glucose permettant un apport d'énergie, de nombreuses cellules sont capables de cataboliser le glucose selon le processus oxydatif passant par la voie des pentoses phosphates. Les enzymes nécessaires à la réalisation de ce processus sont localisées dans le cytoplasme.

Ainsi, en plus de la glycolyse certains tissus tels que le foie, la glande mammaire en lactation, le tissu adipeux, le cortex surrénalien, la thyroïde et les érythrocytes utilisent la voie des pentoses phosphates pour oxyder le glucose. Cette voie génère du NADPH indispensable à la synthèse des acides gras et des stéroïdes et elle fournit le ribose pour la synthèse des nucléotides et des coenzymes.

Réactions du cycle :

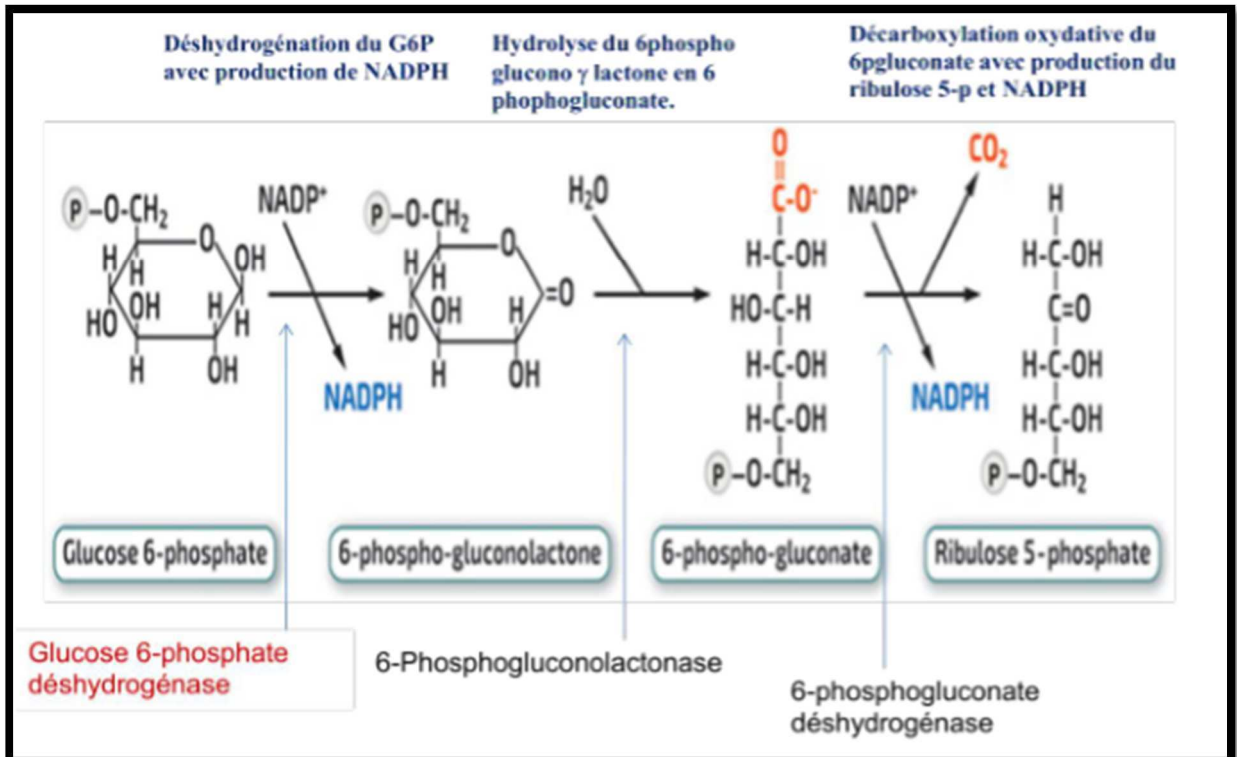
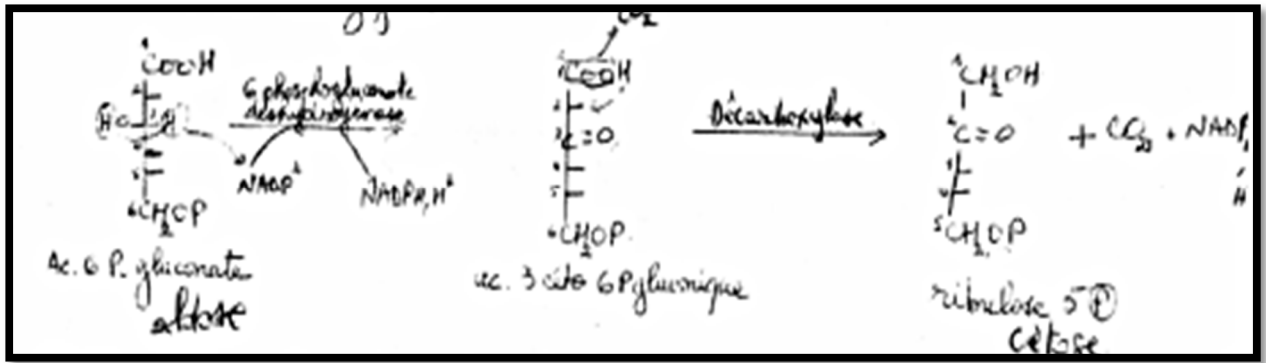
Réaction 1 : oxydation du G-6-P en ribulose-5-P : cette réaction se fait en 2 étapes :

- **1^{ère} étape** : déshydrogénation du G.6.P



- **2^{ème} étape** : Décarboxylation oxydative de l'ac.6. phosphogluconique

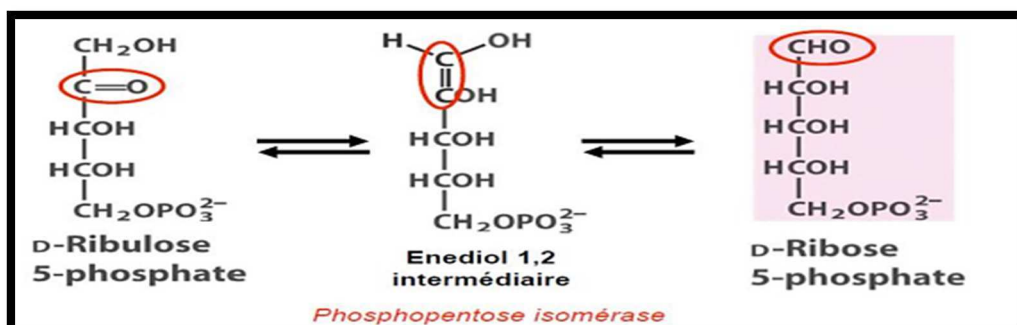
La réaction est catalysée par la G phosphogluconate déshydrogénase avec NADP comme coenzyme.



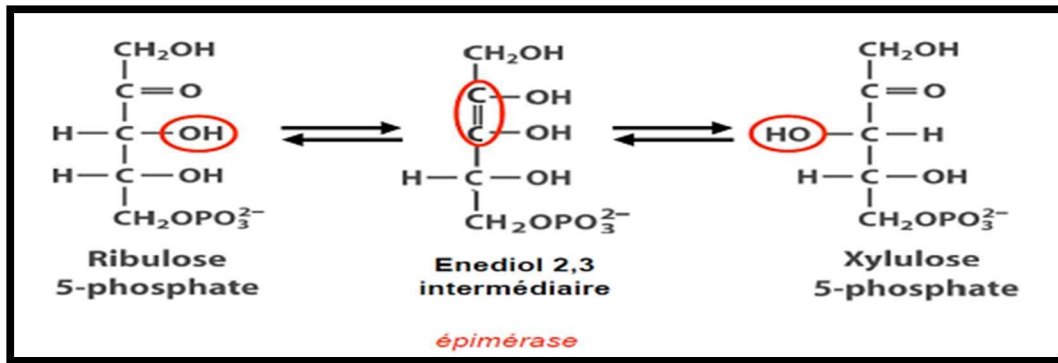
Réaction 2 : transformation du ribulose 5 P : ce composé peut subir 2 réactions :

1) **Soit une réaction d'isomérisation :** elle fait passer le ribulose 5.P en ribose

Le ribose 5P est un composé indispensable à la synthèse des acides nucléiques et à l'ATP, c'est donc un intérêt biochimique indispensable.



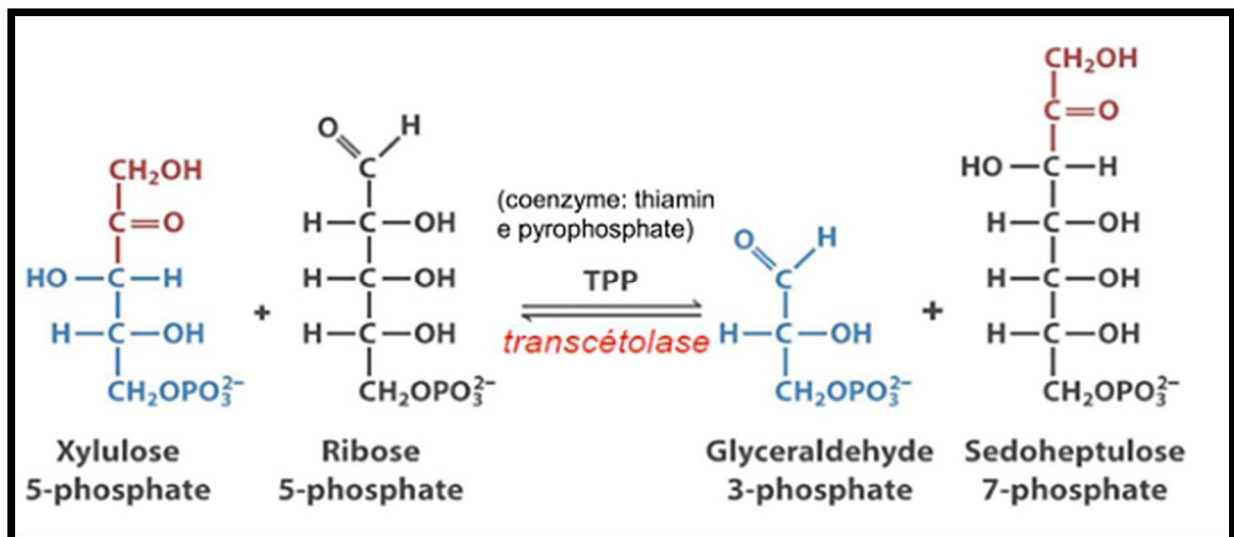
2) Soit une réaction d'épimérisation du ribulose 5.P en xylulose5.P



Dans la cellule, il n'y a pas une seule molécule de G.6.P mais plutôt une quantité énorme. Dans ces conditions les 2 réactions sont possibles. Ces deux réactions sont importantes car elles conduisent à des pentoses phosphates qui au cours des réactions d'aldolisation et de céto-lisation donnent des dérivés capables de s'intégrer dans la glycolyse.

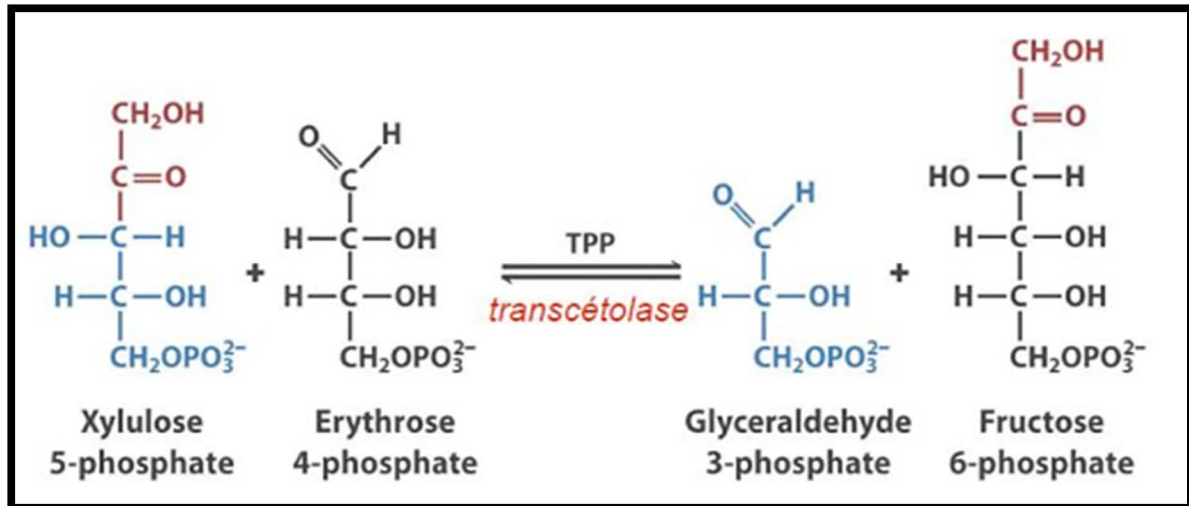
Réaction 3 : interconversion à partir des pentoses phosphates.

1) **Réaction de céto-lisation :** cette réaction très particulière est la rupture entre 2C du xylulose5P suivie d'un transfert du radical glycéraldéhyde sur ribose5P ou erythrose4P.

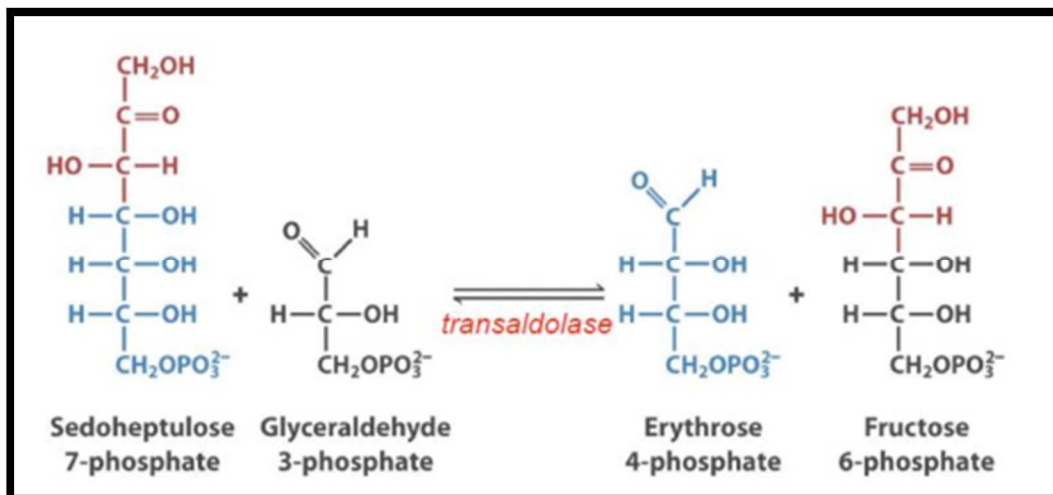


Cette réaction fabrique le 3PGA qui reste une unité simple et qui peut rejoindre dans certains cas la glycolyse ce qui fabrique l'énergie.

Dans le 2^{ème} cas, l'accepteur est l'érythrose4P ; après réaction de céto-lisation il se forme 2 composés indispensables à la glycolyse : F.6.P et 3.P.G.A



2) **Réaction d'aldolisation** : elle catalyse le transfert d'un composé à 3C à partir d'un cétose qui peut être soit le sédoheptalose 7P soit F.6.P



La voie des pentoses phosphates dégrade une molécule de glucose et fabrique une série de molécule comprises entre C3 et C7.

En plus, elle réoxyde le NADP ce qui donne NADPH, H⁺ celui-ci est très utilisé dans la biosynthèse des acides gras.

Ajouter à cela tous les dérivés issus de la voie des pentoses peuvent rejoindre la glycolyse est synthétiser de l'énergie qui sera stockée sous forme d'ATP.

1.2. La synthèse (anabolisme) du glucose : la gluconéogenèse

1.2.1. Gluconéogenèse à partir du pyruvate

En cas de nécessité, le foie et les reins des mammifères ont la possibilité de synthétiser le glucose à partir de plusieurs précurseurs tel que l'acide pyruvique ou bien d'autres intermédiaires du cycle de Krebs.

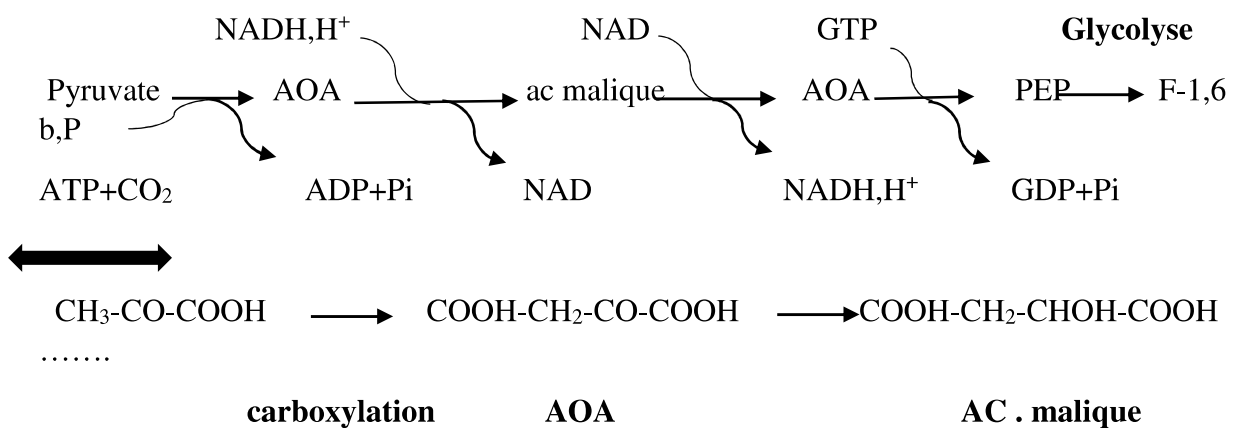
Pour la synthèse du glucose à partir de l'acide pyruvique par exemple, il faut contourner les 3 réactions irréversibles de la glycolyse, qui sont :

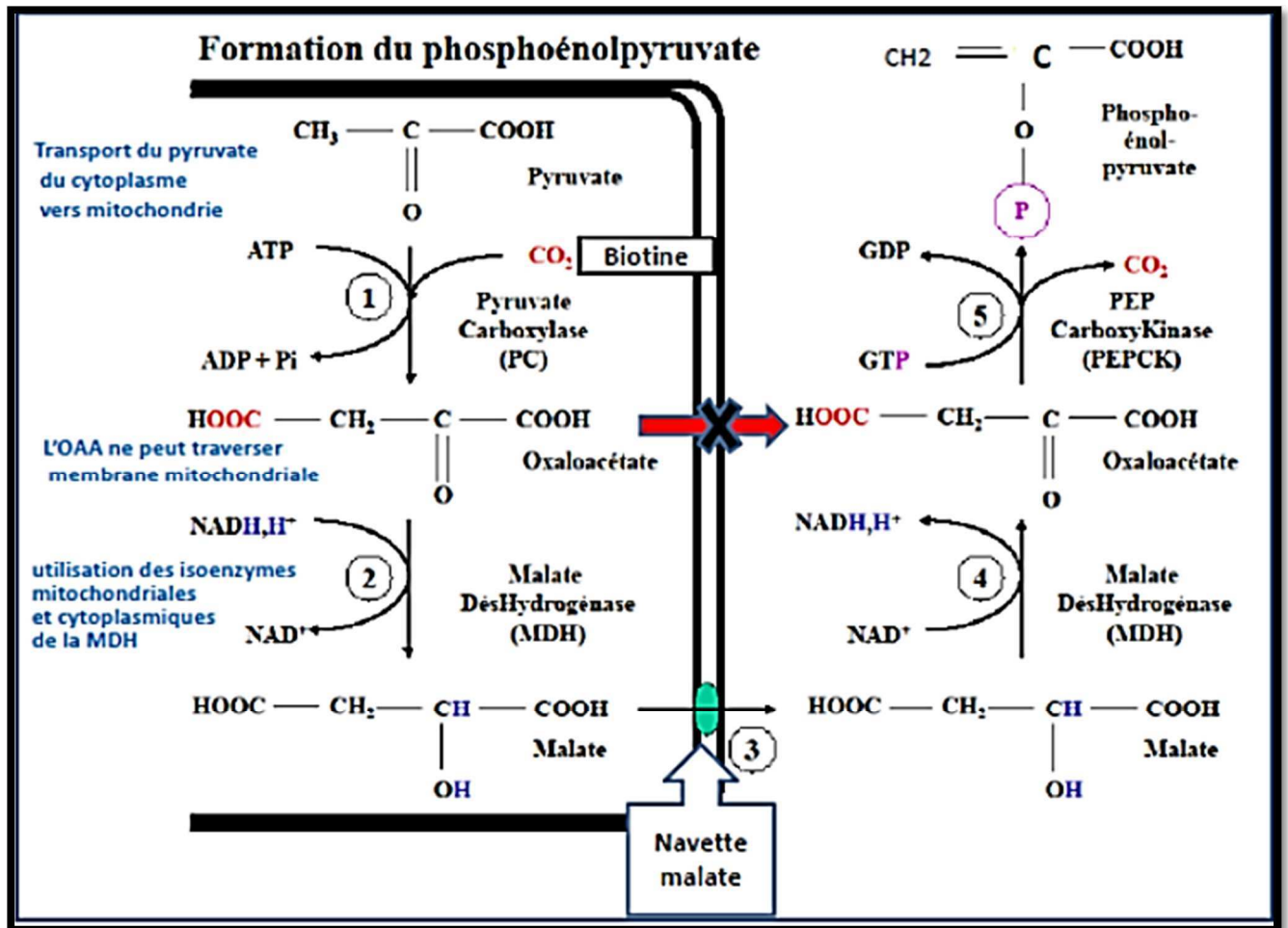
Glucose \longrightarrow Glucose-6-P catalysée par l'Hexokinase.

Fructose-6-P \longrightarrow Fructose -1,6-biphosphate catalysée par la phosphofructokinase.

PEP \longrightarrow Pyruvate catalysée par la pyruvate kinase.

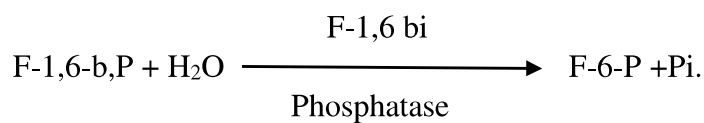
➤ Le 1^{er} contournement :



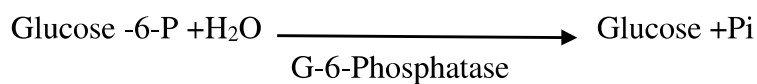


L'Acide oxaloacétique (AOA) ne peut pas traverser la membrane mitochondriale, il se transforme d'abord en acide malique qui lui peut traverser la membrane mitochondriale.

➤ **Le 2^{ème} contournement :**



➤ **Le 3^{ème} contournement :**



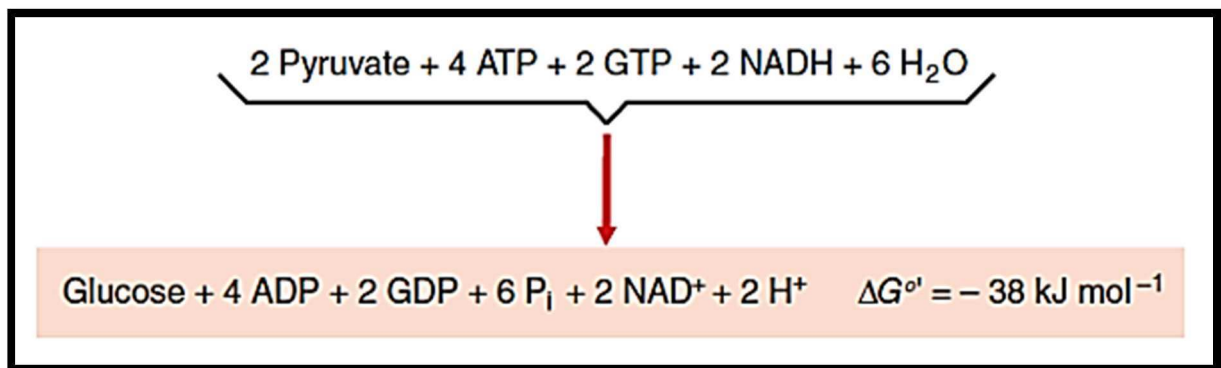
➤ **Bilan énergétique :**

La néoglucogenèse est énergétiquement coûteuse :

- Pyruvate au PEP : 2 molécules d'ATP consommées (Pyruvate à l'AOA : 1 molécule d'ATP

et, AOA au PEP : 1 molécule d'ATP)

- 3-phosphoglycérate au 1,3-bisphosphoglycérate : 1 molécule d'ATP consommée.



Donc, à partir de 2 molécules de pyruvate à une molécule de glucose : $2 \times 3 = 6$ ATP consommés.

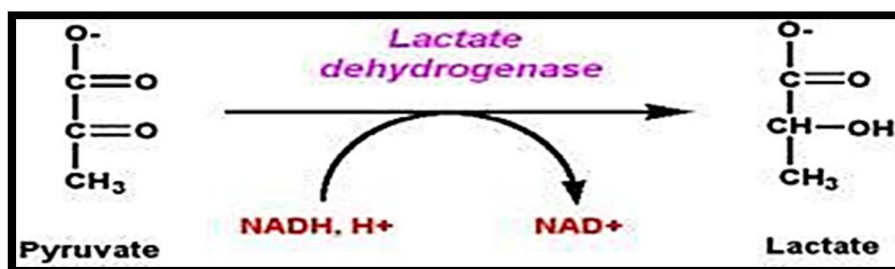
(4 ATP et 2 GTP sont consommés).

Ainsi, six molécules d'ATP sont nécessaires pour synthétiser une molécule de glucose à partir du pyruvate.

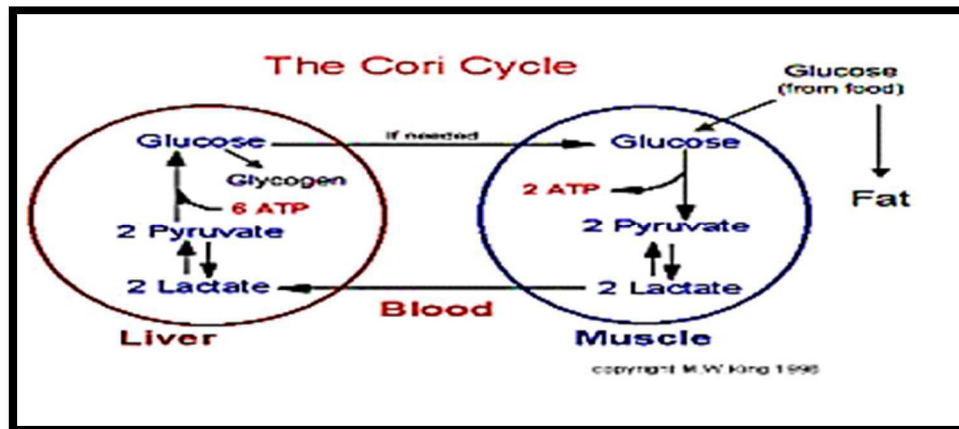
1.2.2. Gluconéogenèse à partir du lactate

➤ **A partir du lactate d'origine musculaire :**

En période d'activité musculaire l'O₂ diminue (condition anaérobie), le cycle de Krebs est ralenti, les muscles ont pour seule source d'énergie la glycolyse entretenue par la régénération du NAD, catalysée par la lactate déshydrogénase (LDH).



Le lactate produit quitte les muscles et gagne le foie où il est transformé en glucose dans des conditions d'aérobiose. Ce Cycle glucose-lactate porte le nom de cycle de Cori.



➤ **A partir du lactate d'origine globulaire :**

Le métabolisme énergétique des globules rouges est simple : le glucose est le seul carburant en anaérobiose, puisqu'ils sont dépourvus de mitochondries donc de cycle de Krebs et de phosphorylation oxydative.

La glycolyse est entretenue par régénération du NAD^+ : un peu grâce à la réaction « pyruvate → lactate », catalysée par la lactate déshydrogénase.

Les GR produisent ainsi un peu de lactate et beaucoup de pyruvate qui sont repris par la gluconéogenèse hépatique.

1.2.3. Gluconéogenèse à partir des acides aminés

➤ **A partir de l'alanine musculaire**

Important que dans certaines circonstances nutritionnelles (régime hyperprotéique) ou pathologique (diabète sucré non équilibré, jeûn prolongé).

- Le NH_2 des acides aminés catabolisés est transféré sur le pyruvate pour former l'alanine au niveau du muscle
- L'alanine quitte le muscle à destination du foie où elle est transaminée en pyruvate ou en l'un des intermédiaires du cycle de l'acide citrique (α - cétooglutarate, Succinyl-COA, Fumarate , Oxaloacétate).

Ce cycle glucose- alanine porte le nom du cycle de FELIG.

➤ A partir des acides aminés glucoformateurs

Le catabolisme tissulaire et digestif de certains acides aminés donne du pyruvate ou bien ces précurseurs. Tous les acides aminés sont dits glucoformateurs, sauf la leucine. Ils entrent dans le cycle de l'acide citrique en sort au niveau du malate pour prendre la direction du PEP.

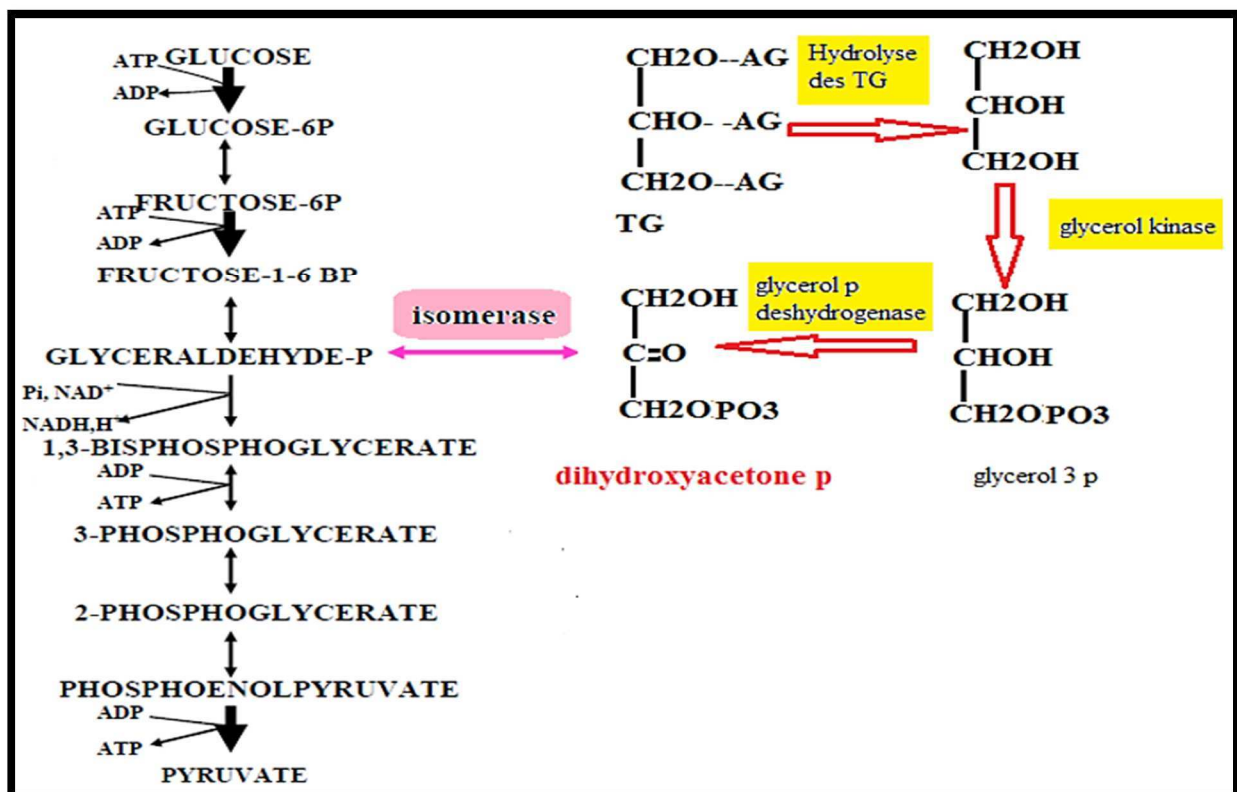
1.2.4. Gluconéogenèse à partir du glycérol

Le glycérol est le produit de la dégradation des TG.

Seuls le foie et les reins possèdent la glycérol-kinase qui phosphoryle le glycérol en glycérol -3-phosphate.

Celui-ci peut :

- être accepteur d'acides gras pour la synthèse des TG.
- ou être oxydé en dihydroxyacétone phosphate (DHAP) par la glycérol -3-phosphate déshydrogénase et rejoindre ainsi la gluconéogenèse.



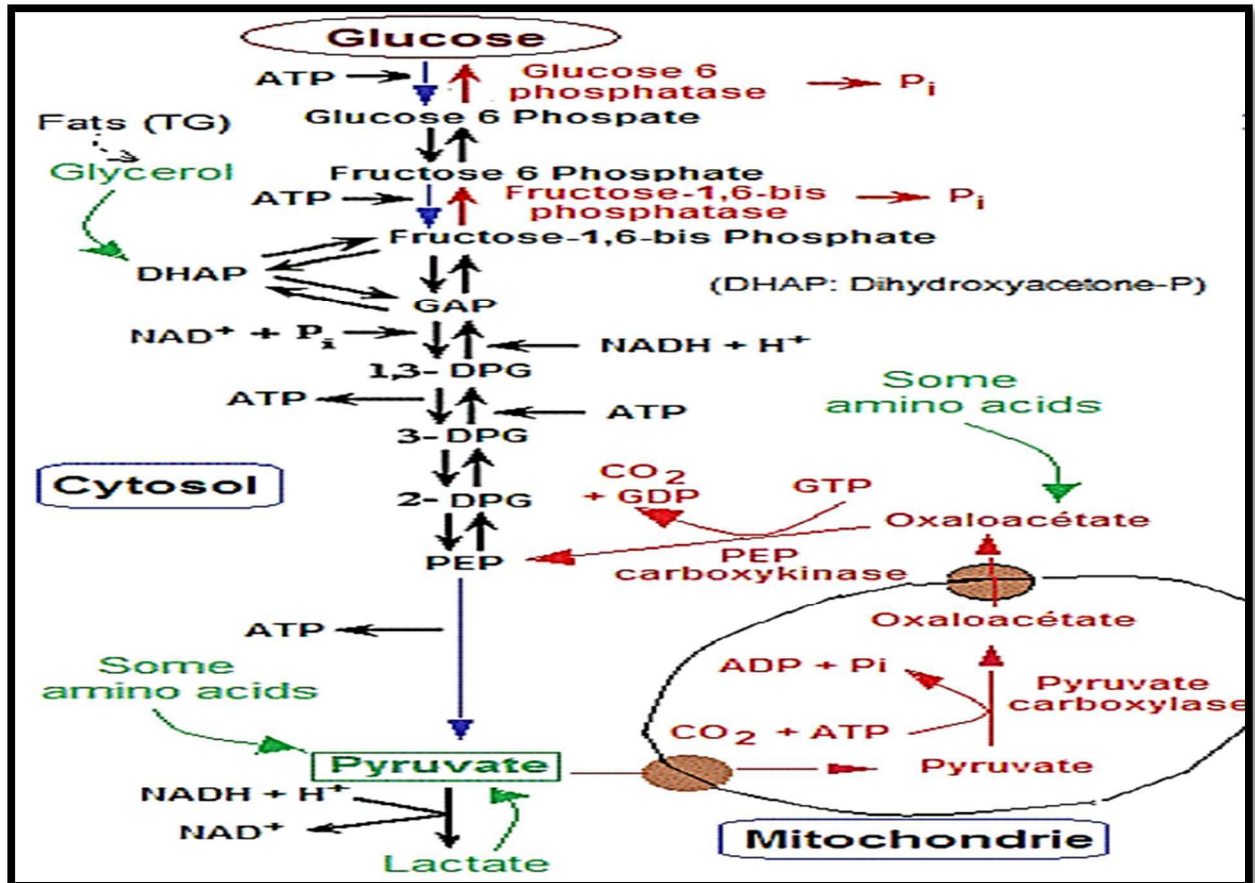
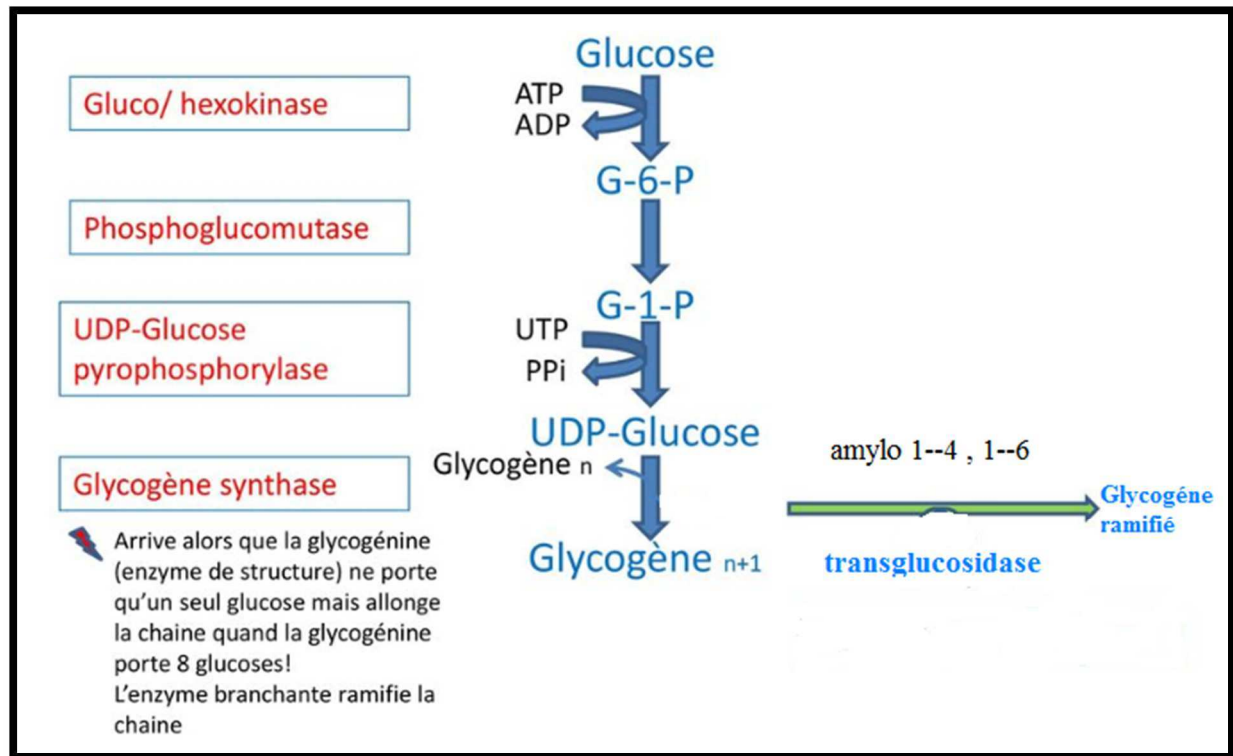


Figure 11 : Schéma récapitulatif de la gluconéogenèse.

1.3. La glycogénogénèse : mise en réserve du glucose sous forme de glycogène

Le glucose libéré dans le tube digestif à partir des glucides alimentaires passe dans le foie et dans le muscle par voie sanguine. La synthèse du glycogène se fait principalement au niveau des tissus hépatiques et musculaires. Au cours de cette synthèse, le glucose subit plusieurs transformations avant d'être additionné à une molécule de glycogène qui existe déjà.



1.4. Régulation

1.4.1. Régulation de la gluconéogenèse

Pour répondre aux besoins en glucose et en énergie de l'organisme, un système bien régulé est mis en place : insuline et glucagon sont responsables du maintien permanent de la glycémie.

- après les repas (post prandial) : la gluconéogenèse est ralentie : le glucose est disponible, consommé par la glycolyse et cycle de Krebs, l'excès est stocké en glycogène et lipides.

Ainsi, l'insuline (hormone de la phase alimentaire) active la glycolyse et inhibe la néogluconéogenèse, puisqu'elle régule la forte élévation de la glycémie faisant suite aux repas. Une baisse de la glycémie s'en suit, conséquence du stockage du glucose au niveau du foie sous forme de glycogène, permettant un retour à la normale de la glycémie 3 heures après la fin des repas.

- en période de jeûne : après épuisement du glycogène, le glucose est produit en inversant la glycolyse et à partir des précurseurs protéiques et lipidique de la gluconéogenèse.

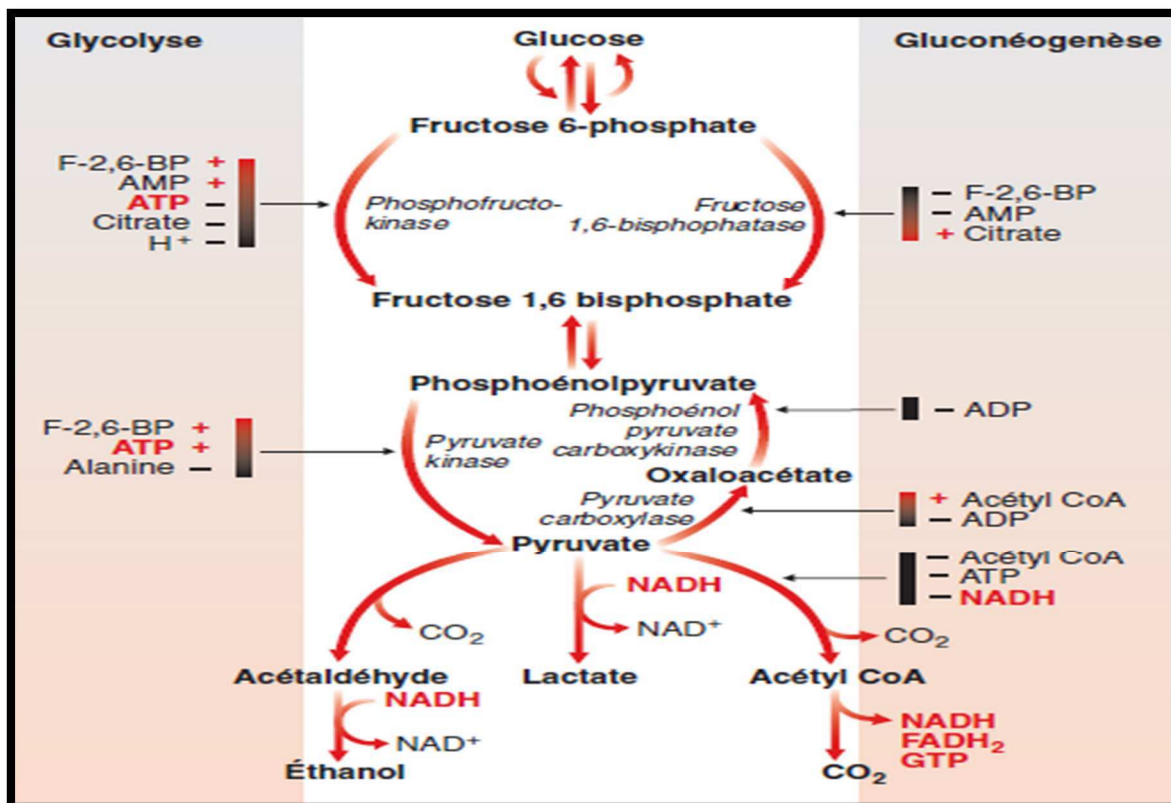
Le glucagon (hormone du jeûne) active donc la gluconéogenèse et freine la glycolyse, puisqu'il y a entre les repas, consommation de sucres par les différents organes entraînant une baisse de la glycémie.

Donc, la gluconéogenèse est dépendante du glucagon : en période de jeûne ou entre les repas, la glycémie diminue, le glucagon est sécrété en réponse à ce stimulus, il active à son tour le catabolisme des acides gras qui libère : acétyl-CoA et le NADH,H⁺, déclenchant la néogluconogenèse.

La stabilisation de la glycémie est due à la libération de glucose par le foie, par la glycogénolyse.

Ainsi, glycolyse et gluconéogenèse sont réciproquement régulées de telle façon que lorsqu'une voie est active l'autre est inhibée. Cette régulation, dépendant du niveau énergétique de la cellule, s'exerce au niveau des enzymes qui catalysent les réactions irréversibles telles que les conversions « pyruvate-PEP », « fructose 6-phosphate- fructose 1,6-bisphosphate » et « glucose-glucose 6-phosphate ».

Elle s'effectue selon un mécanisme allostérique pour les deux premières réactions et un mécanisme de contrôle de la concentration du substrat pour la dernière réaction de la gluconéogenèse : le pyruvate peut être converti en glucose et en glycogène par la gluconéogenèse ou oxydé en acétyl CoA pour produire de l'énergie. La première enzyme de chaque voie est régulée allostériquement par l'acétyl CoA qui stimule la pyruvate carboxylase et inhibe le complexe pyruvate déshydrogénase.



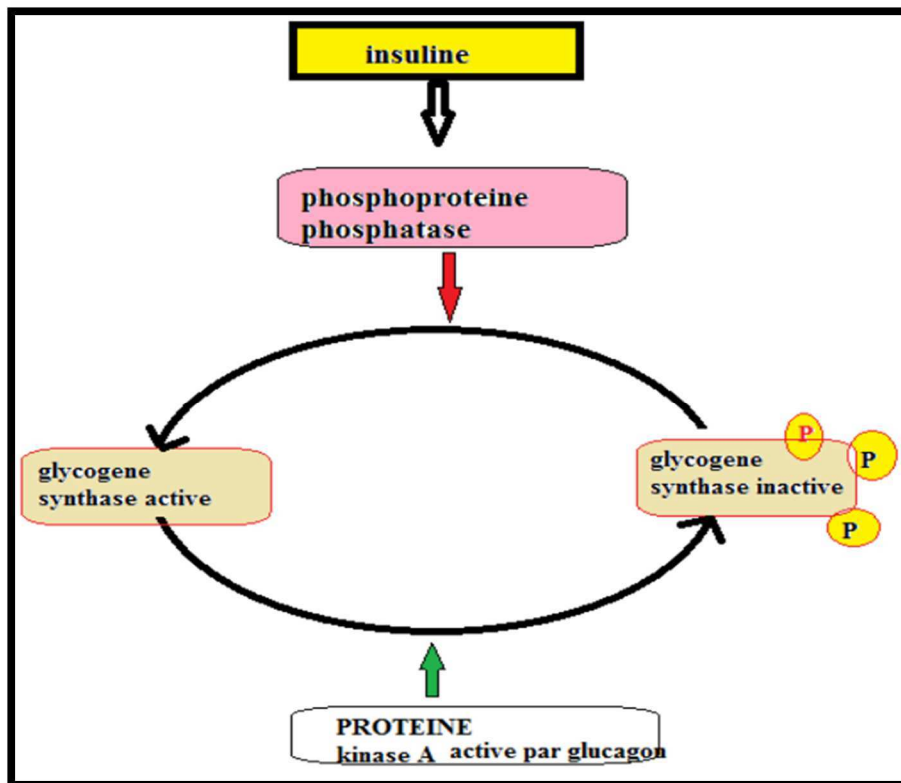
1.4.2. Régulation du métabolisme du glycogène

1.4.2.1. Régulation de la glycogénogénèse

Après la fixation de l'insuline sur son récepteur cellulaire, il se produit une cascade de réactions de phosphorylation « signalisation cellulaire » pour activer par phosphorylation la phosphoprotéine phosphatase

- Cette phosphatase active la glycogène synthase en la transformant en forme déphosphorylée
- Ainsi la glycogène synthase déphosphorylée, polymérise les résidus D- glucose pour former les granules de glycogène.

L'interconversion entre les deux formes de la glycogène synthase (active : déphosphorylée et inactive : phosphorylée) est sous le contrôle d'une protéine phosphatase insulino-dépendante et de la protéine kinase A



1.4.2.2. Régulation de la glycogénolyse

Il existe deux mécanismes de régulation catalysée par la glycogène phosphorylase kinase :

- Régulation par des effecteurs allostériques (AMP, ATP, G-6-P) en fonction de l'état énergétique de la cellule.

- Régulation par une phosphorylation réversible en réponse aux hormones : Adrénaline et glucagon (foie), Adrénaline et contraction musculaire (muscle)

Au niveau du foie, (action du glucagon) et au niveau des muscles et du foie (action de l'adrénaline), il y a une cascade de réactions permettant la phosphorylation et l'activation de la glycogène phosphorylase et donc la dégradation du glycogène en glucose (glycogénolyse).

Remarque :

La glycogène phosphorylase existe sous 2 formes interconvertibles : la forme a active phosphorylée et la forme b inactive non phosphorylée.

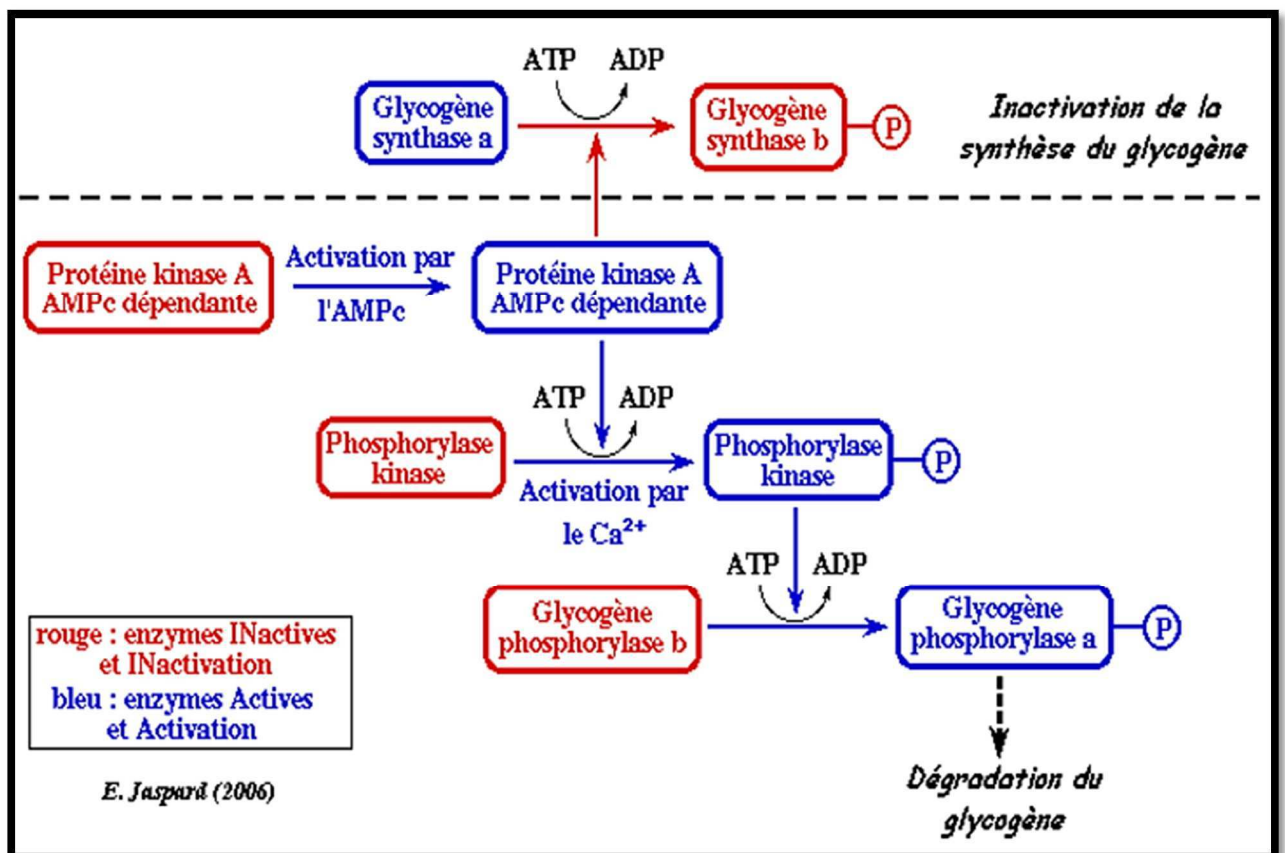
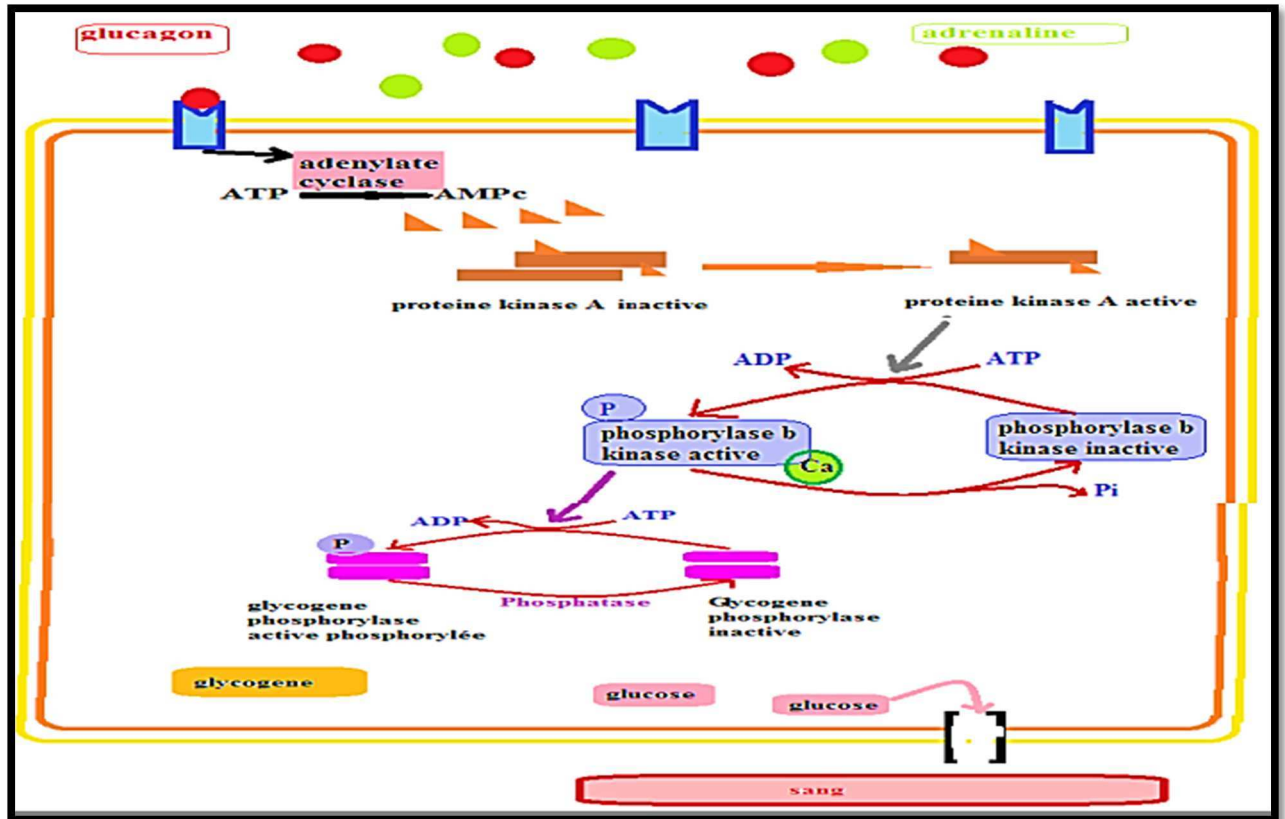
L'inter conversion des formes b et a est sous la dépendance de 3 enzymes.

- La phosphorylase b kinase } Glucagon et
- La protéine kinase A } Adrenaline
- Phosphoprotéine phosphatase : Insuline

- L'AMPc est synthétisée dans le cytosol à partir de l'ATP sous l'action de l'adénylate cyclase membranaire, qui est activée par deux hormones principales : adrénaline ou le glucagon.

- La protéine kinase A composée de deux sous-unités, une catalytique et l'autre régulatrice. La sous-unité catalytique est activée par la fixation de l'AMPc pour exercer son rôle de kinase.

La protéine kinase A activée assure l'inter-conversion de la phosphorylase b kinase de la forme inactive à la forme active. Cette dernière phosphoryle et active la glycogène phosphorylase pour dégrader le glycogène en glucose.



1.4.3. Régulation de la voie des pentoses phosphate

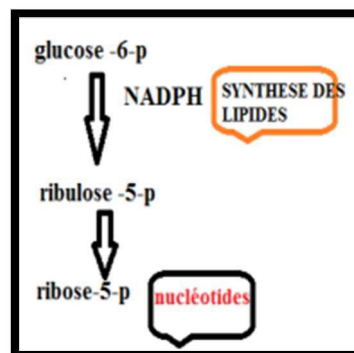
Le G-6-P est à la fois le substrat de la glycolyse et de la voie des pentoses phosphate, le choix d'une voie ou l'autre est fonction des besoins cellulaires ponctuelles en énergie métabolique (ATP) et en précurseurs biosynthétiques (NADPH et ribose 5-phosphate).

La glycolyse est ralentie lorsque la charge énergétique est élevée, la glucose-6-phosphate déshydrogénase est inhibée par une concentration élevée de NADPH et par les intermédiaires de la biosynthèse des acides gras. Cependant, le métabolisme du G-6-P peut être suivi dans quatre situations différentes, selon les besoins cellulaires :

- **Situation 1** : la cellule a besoin du NADPH et du ribose 5-phosphate

Les premières réactions de la voie des pentoses phosphates sont prédominantes.

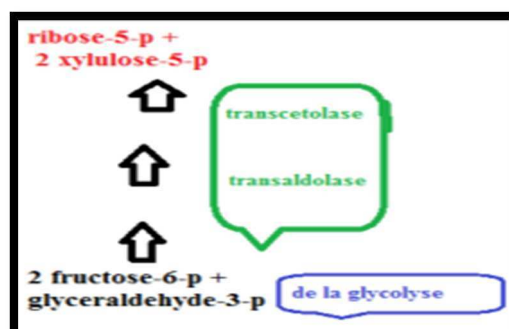
Le segment oxydatif de la voie des pentoses phosphates produit deux NADPH et un ribulose-5-phosphate qui sera transformé en ribose-5-phosphate, principal produit carboné.



- **Situation 2** : la cellule a besoin de plus de ribose-5-phosphate que de NADPH

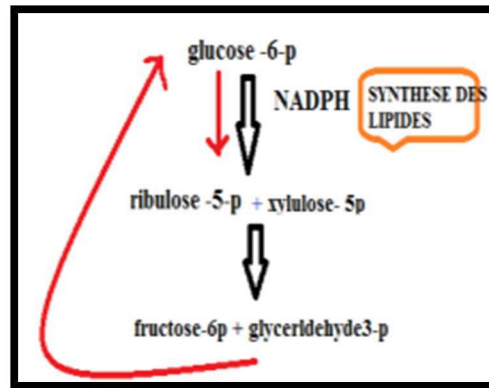
Le segment oxydatif est court-circuité, le G-6-P est transformé, par glycolyse, en F-6-P et 3-PGA. Ces intermédiaires seront transformés par la transaldolase et la transcétolase en ribose 5-phosphate.

Deux F-6-P et un 3-PGA produisant trois ribose-5-phosphate.



- **Situation 3** : la cellule a plus besoin de NADPH que de ribose-5-phosphate

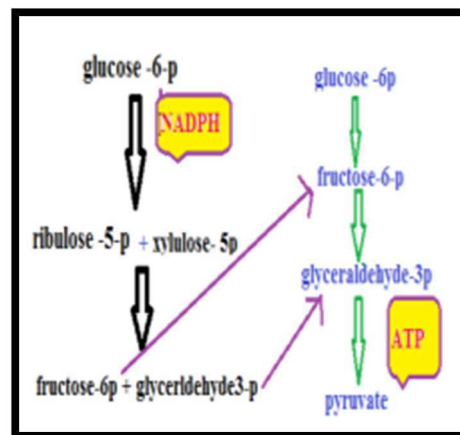
Le segment oxydatif de la voie des pentoses phosphates produit du NADPH et du ribose-5-phosphate, qui sera transformé par la partie non oxydative en F-6-P et 3-PGA. Ces intermédiaires produiront du G-6-P par la gluconéogenèse.



- **Situation 4** : la cellule a besoin de NADPH de l'ATP mais pas de ribose-5-phosphate

Ce besoin simultané de NADPH et d'ATP implique que le ribose-5-phosphate, produit par le segment oxydatif, soit converti en F-6-P et 3-PGA comme dans la situation 3.

Cependant, ces métabolites suivront la voie de la glycolyse (et non la néoglucogénèse) et produiront du pyruvate et de l'ATP.



2. Métabolisme des lipides

Les triglycérides (TG) forment la presque totalité de la ration alimentaire. Les phosphatides et les stérides qui jouent un rôle important du point de vue physiologique n'interviennent que très secondairement du point de vue énergétique. On a montré qu'un gramme de lipide donne 9,3 Kcal.

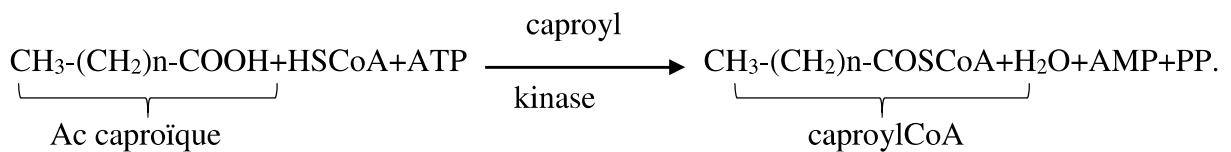
Dans un TG, la majeure partie de l'énergie provient des AG, le glycérol ne pratique que de 4%.

Les AG indispensables à l'organisme sont les AG polyinsaturés que l'organisme ne peut pas synthétiser du tout ou à taux insuffisant, ces AG sont : les acides linoléique, linoléique et arachidonique.

2.1. Catabolisme des AG

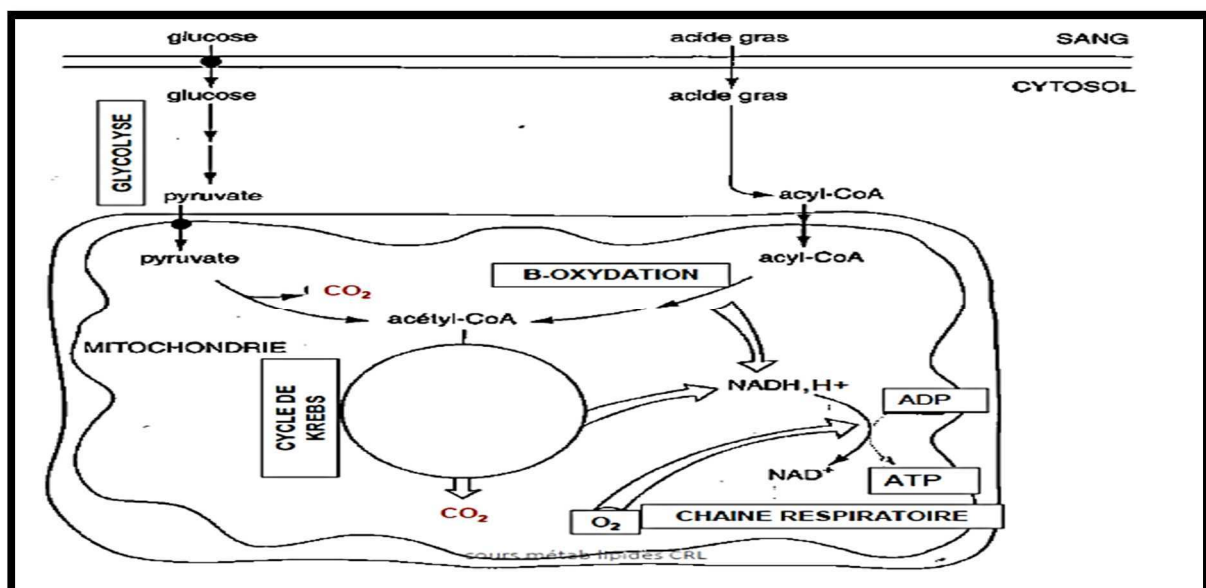
2.1.1. AG saturés

Avant d'être totalement dégradé, les AG sont d'abord activés



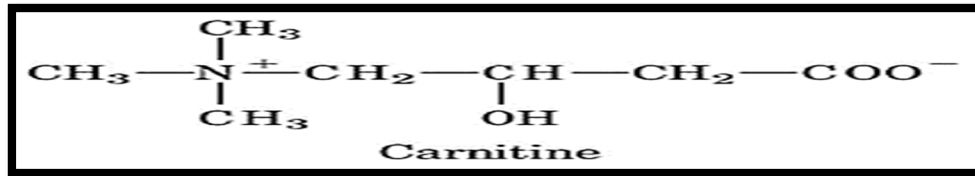
Le caproyl CoA est une forme active de l'AG.

Pour être oxydé, il doit quitter le cytoplasme pour se retrouver dans la matrice mitochondriale, où déroule toutes les réactions de dégradation.

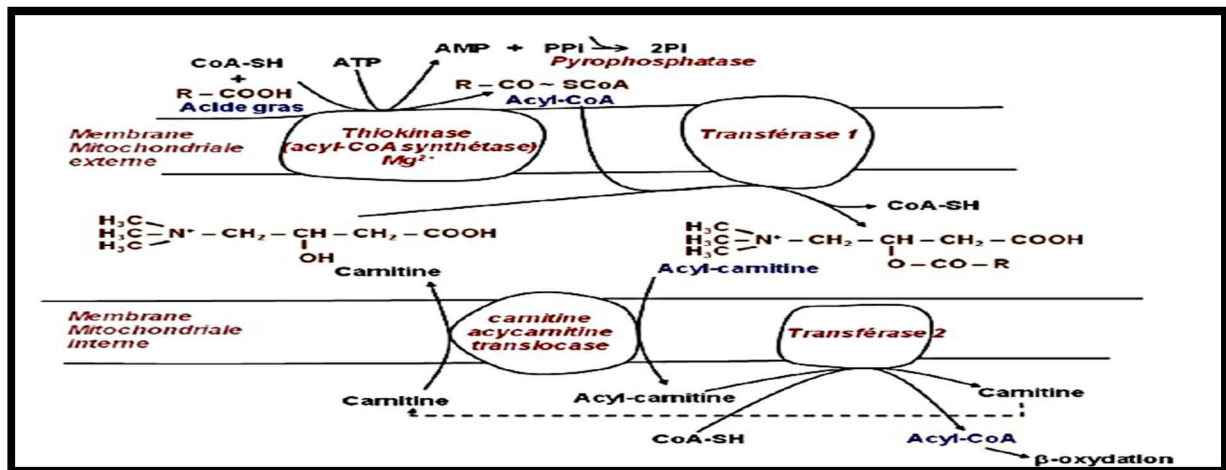


L'AG sous forme activée n'est pas ionisable, il lui faut donc un transporteur capable de le déplacer du cytoplasme vers les mitochondries.

Le déplacement est assuré par une molécule appelée la carnitine.

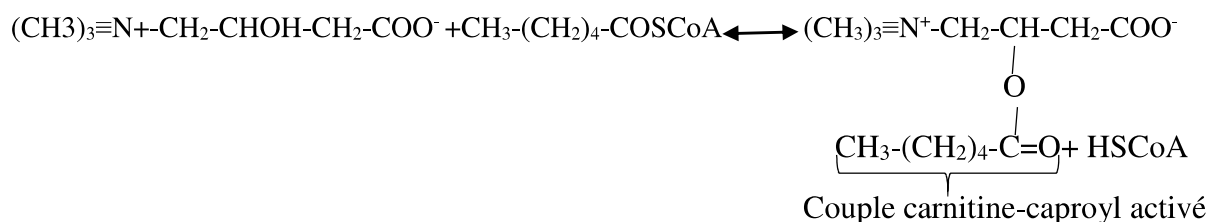


La liaison entre la carnitine et l'AG se fait entre le COSCoA de l'AG activé et la fonction alcool secondaire de la carnitine. La réaction d'activation des acides gras à longue chaîne et le transport du radical acyle dans la matrice mitochondriale par la carnitine sont résumés dans le schéma ci-dessous :



Ex :

transférase



2.1.2. Mécanisme de la β-oxydation

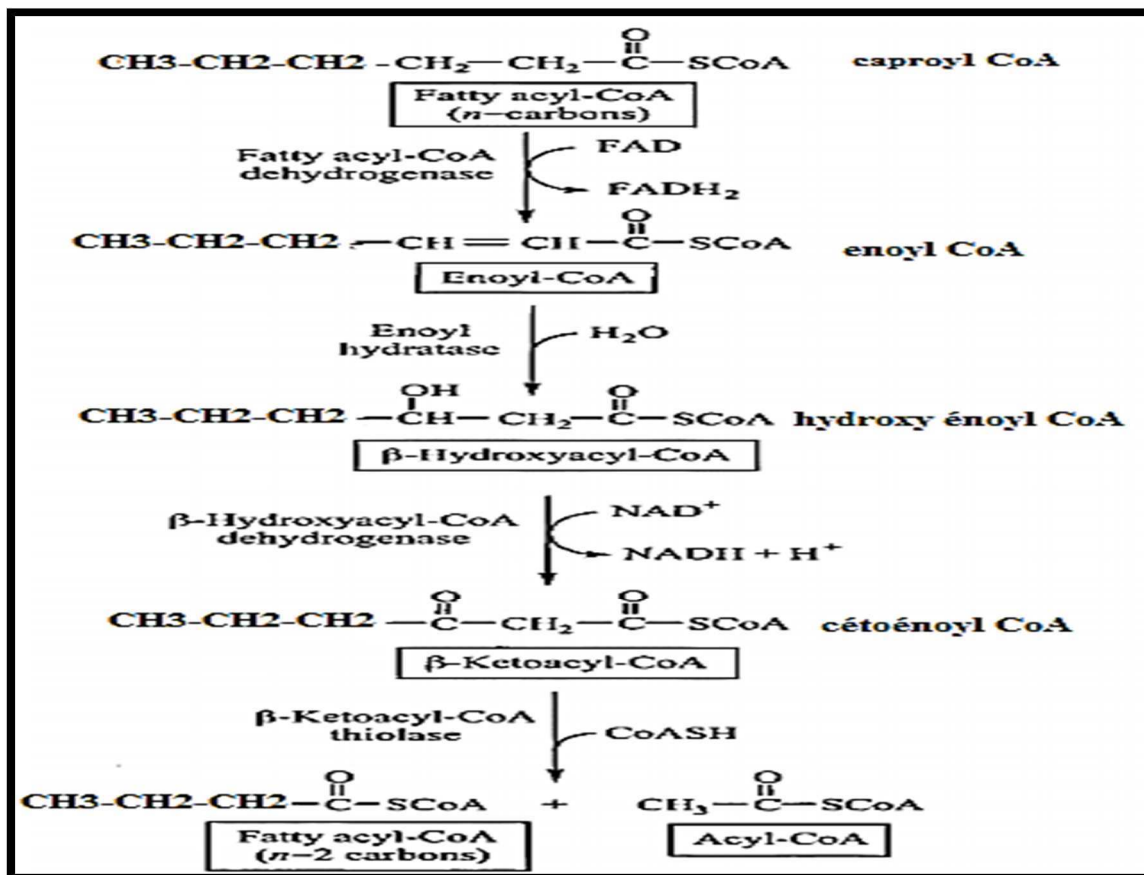
La β-oxydation est la réaction centrale du catabolisme des acides gras. Certains organes, comme par exemple, le foie et le cœur, couvrent plus de 50% de leurs besoins énergétiques grâce à l'oxydation des acides gras. Le nom de β-oxydation s'explique par le fait que la réaction débute

au niveau du deuxième atome de carbone en commençant à compter à partir du groupement carboxyle. Cet atome est appelé C- β (il s'agit en fait du troisième carbone de la chaîne).

Les AG sont dégradés à l'intérieur des mitochondries et subissent 4 réactions importantes (déshydrogénation I par le FAD, Hydratation (addition), déshydrogénation II par le NAD^+ et Thiolyse par le CoA) qui permettent leur dégradation par élimination de 2 carbones à chaque fois. Ainsi, le résultat pour chaque cycle est la formation d'un acyl-CoA plus court de 2 carbones et la formation du FADH_2 , NADH et acétyl-CoA.

Ex :

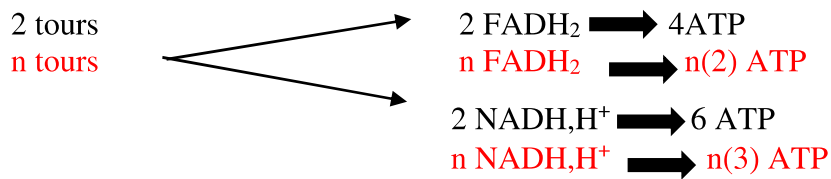
L'AG subit donc plusieurs tours de β -oxydation selon le nombre de carbones.



➤ Nombre de tours : $(n/2) - 1$ ➡ dans l'exemple $n=6$ (n =nombre de carbone)

➡ 2 tours.

➤ Nombre d'ACoA = $n/2$ ➡ dans l'exemple, $3\text{ACoA} = 36\text{ ATP}$.

Remarque :

- Chaque ACoA → 12 ATP.
- Bilan énergétique total de l'exemple :

$$36 \text{ ATP} + (4 \text{ ATP} + 6 \text{ ATP}) - 1 \text{ ATP} = 46 \text{ ATP} - 1 = 45 \text{ ATP}$$

ATP de l'activation

Dans le cas des AG insaturés, le nombre de tours doit tenir compte du nombre de doubles liaisons dans le calcul du bilan énergétique

- Nombre de tours est égal à : $(n/2) - 1$
- Le nombre d'ACoA = $n/2$
- Le bilan sera donc égal à :

Nombre de tours × 3ATP (NADH,H⁺) + [(nombre de tours – nombre de doubles liaisons) × 2ATP (FADH₂) + nombre d'ACoA × 12 - 1 ATP (activation)]

Ex : C⁹₁₈

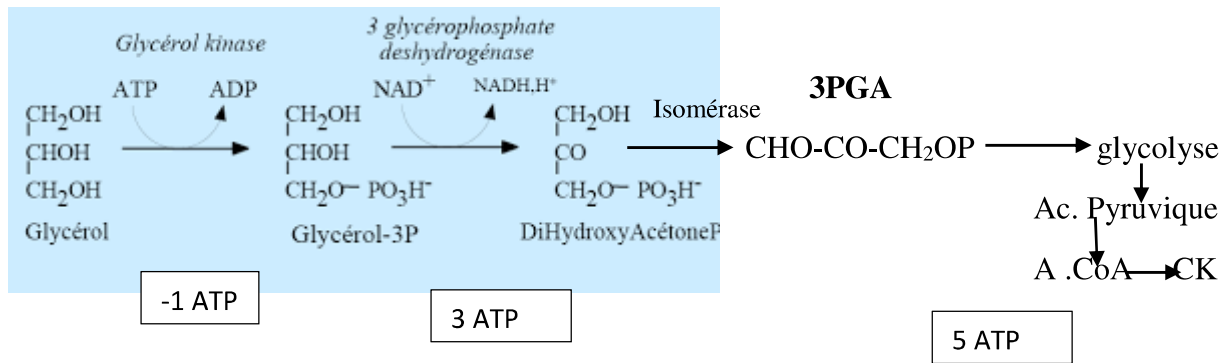
- Nombre de tours : $(18/2) - 1 = 8$ tours
- Nombre d'ACoA : $18/2 = 9$ ACoA
- Bilan : $8(3) + [(8-1)(2)] + 9(12) - 1 = 24 + 14 + 108 = 146 \text{ ATP}$

2.1.3. Métabolisme du glycérol

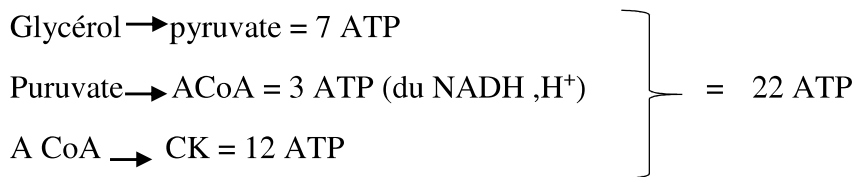
Le glycérol est utilisé lors de la dégradation des TG par les lipides.

Les AG suivent la β-oxydation par contre le glycérol subit une autre voie de dégradation pour donner 4 % d'énergie.

Le glycérol ne peut pas être utilisé directement par le tissu adipeux, car il ne contient pas une enzyme, la glycérokinase, qui phosphoryle le glycérol en glycérol 3phosphate ; seul le foie ou d'autres organes possèdent cette enzymes. Les réactions de dégradation du glycérol sont les suivantes :



Bilan énergétique du glycérol :



Remarque :

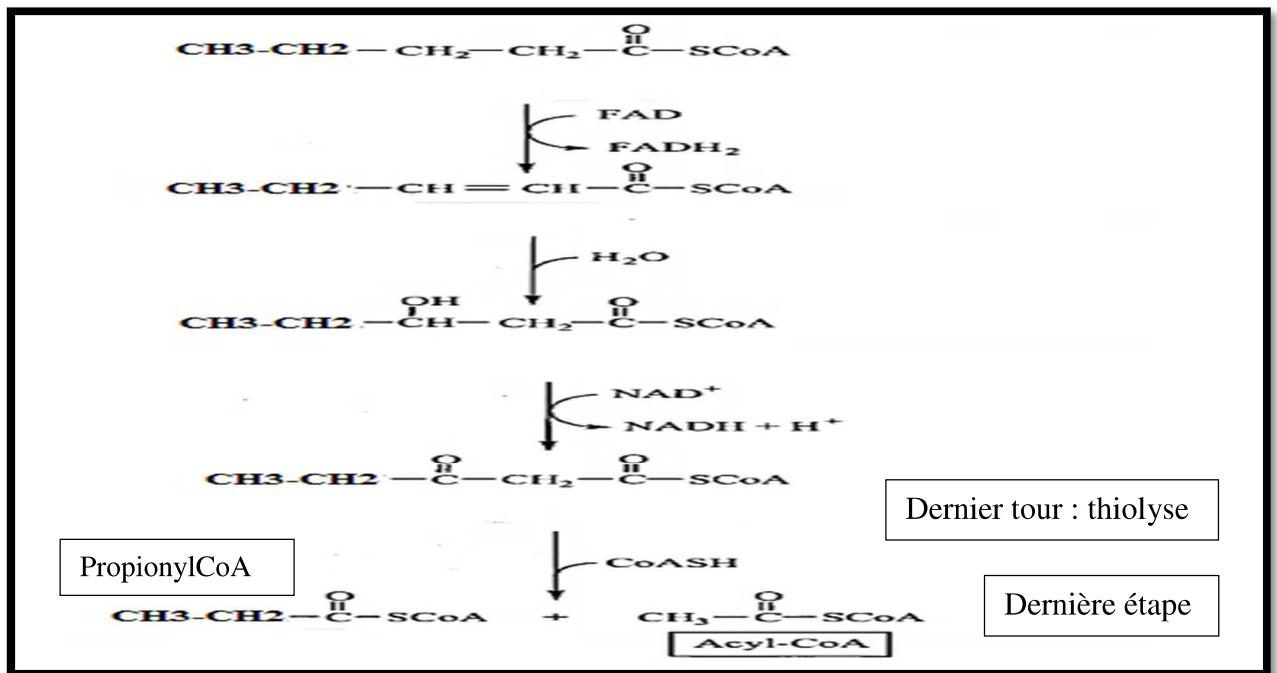
- Le glycérol rejoint la glycolyse à partir du DHAP.
- Quand il s'agit de l'acide phosphatidique ; ne pas enlever l'ATP du début (activation car le glycérol est déjà phosphorylé).

2.1.4. Dégradation des AG à nombre impair de carbones

Les AG à nombre impair de carbone sont minoritaires.

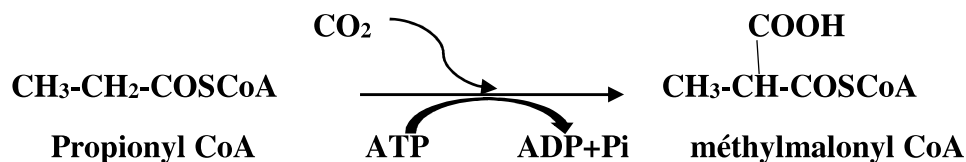
Ils sont dégradés de la même façon que les AG à nombre pair de carbones sauf qu'au dernier tour, et au cours de la dernière étape (la thiolyse), on aura une molécule d'ACoA (2C) au lieu de 2, plus une molécule de propionyl CoA (3C)

Ex :

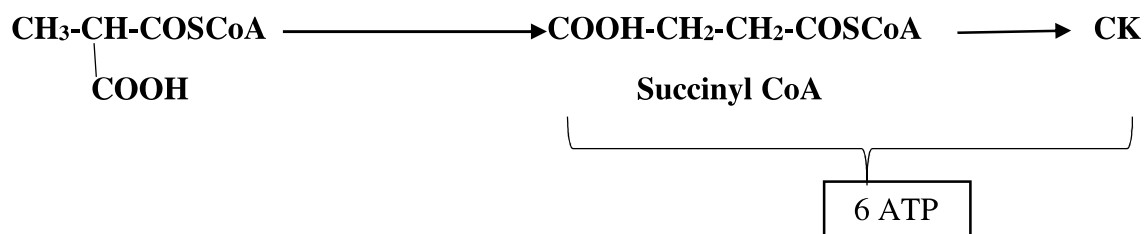


Le propionyl CoA est ensuite transformé en succinyl CoA qui entre dans le CK, les réactions sont :

1 - carboxylation en méthylmalonyl CoA :

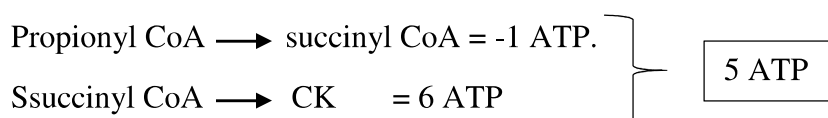


2- isomérisation en succinyl CoA :



Le succinyl CoA est dégradé dans le CK.

➤ Bilan de la dégradation du propionyl CoA :



➤ **Bilan énergétique d'un AG saturé à nombre impair de carbone :**

- Nombre de tours = $((n-1) / 2) - 1$
- Nombre d'ACoA = $((n-1)/2) - 1$
- Bilan :

Nombre de tours x 3ATP (NADH,H⁺)+(nombre de tours x 2ATP (FADH₂) + nombre d'ACoA ×12 ATP + 5 ATP (propionyl CoA) – 1 ATP d'activation).

➤ **Bilan énergétique d'un AG insaturé à nombre impaire de carbone :**

- Nombre de tours = $((n-1)/2) - 1$
- Nombre d'ACoA = $((n-1)/2) - 1$
- Bilan :

Nombre de tours × 3ATP (NADH,H⁺)+[(nombre de tours – nombre de double liaisons) ×2ATP (FADH₂)] + nombre d'ACoA ×12 ATP + 5 ATP (propionyl CoA) – 1 ATP (activation).

Récapitulatif : catabolisme des AG

AG saturé		AG insaturé	
A nombre pair de C	A nombre impair de C	A nombre pair de C	A nombre impair de C
-nb de tours = $(n/2)-1$ -nb d'ACoA = $n/2$ -Bilan : Nb de tour \times 2ATP (FAD) + nbr de tours \times 3ATP (NADH,H ⁺) + nbr d'ACoA \times 12 ATP -1 ATP (activation). Ex : C ₁₆ 7 tours ; 8 ACoA ➤ Bilan= $(7 \times 2) + (7 \times 3) + (8 \times 12) - 1 = 130 \text{ ATP}$	-nb de tours = $((n-1)/2)-1$ -nb d'ACoA = $((n-1)/2)-1$ -Bilan : Nb de tour \times 2ATP (FAD) + nbr de tours \times 3ATP (NADH,H ⁺) + nbr d'ACoA \times 12 ATP + 5ATP(propionyl) -1 ATP (activation).	-nb de tours = $(n/2)-1$ -nb d'ACoA = $n/2$ -Bilan : nbr de tours \times 3ATP (NADH,H ⁺) + [(nbr de tours - nbr de double liaison) \times 2ATP (FAD)] + nbr d'ACoA \times 12 ATP + 5ATP(propionyl) -1 ATP (activation). Ex : C ₁₈ 7 tours ; 9 ACoA ➤ Bilan= $(8 \times 3) + [(8-1)(2)] + 9 \times 12 - 1 = 24 + 14 + 108 - 1 = 145 \text{ ATP}$	-nb de tours = $((n-1)/2)-1$ -nb d'ACoA = $((n-1)/2)-1$ -Bilan : nbr de tours \times 3ATP (NADH,H ⁺) + [(nbr de tours - nbr de double liaison) \times 2ATP (FAD)] + nbr d'ACoA \times 12 ATP + 5ATP(propionyl) -1 ATP (activation).

2.1.5. Métabolisme des triglycérides

Les TG sont une forme de stockage intracellulaire des AG : triesters d'AG.

Ils représentent la principale famille de lipides naturels. L'oxydation des AG qu'ils contiennent permet la production d'une grande quantité d'ATP.

Ils sont mobilisés en l'absence du glucose. Un jeûne prolongé, les exercices physiques et le stress favorisent également leur mobilisation.

Les TG représentent plus de 90 % des graisses alimentaires, en plus de leur apport énergétique important les TG sont le véhicule des vitamines liposolubles (A, D, E et K) et source d'AG polyinsaturés essentiels.

Le catabolisme est assuré par trois enzymes différentes par leurs localisations et leurs spécificités : la lipase pancréatique (hydrolyse les TG alimentaires), la lipoprotéine lipase extracellulaire (hydrolyse les TG circulants) et la TG lipase cellulaire.

2.1.5.1. Catabolisme

❖ Au niveau intestinal

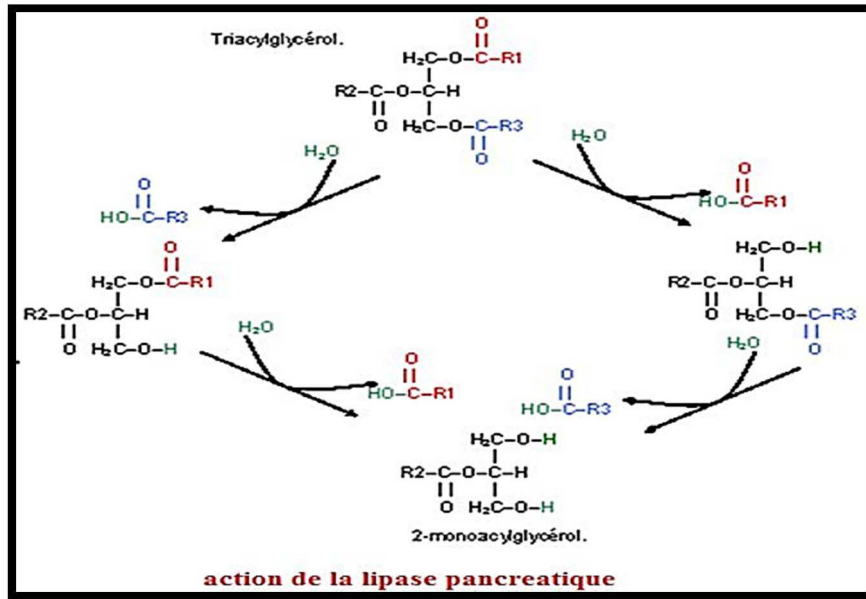
Les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués principalement de TG exogènes, de phospholipides et de stérols. La digestion de ces lipides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires.

Ainsi, les lipases salivaires et gastriques :

- permettent l'hydrolyse des TG alimentaires.
- sont surtout actives sur les AG à chaîne courte et moyenne et les AG à longue chaîne insaturée.

Et la lipase pancréatique : glycoprotéine synthétisée au niveau du pancréas exocrine sous forme inactive (zymogène). Elle est activée à pH alcalin par la trypsine dans le duodénum. Elle nécessite comme cofacteur : la colipase.

75% des TG sont absorbés sous formes de 2-monoglycéride, les 25% restants, subissent une isomérisation permettant le passage de l'AG de la position 2 à la 1 ==> 1 monoglycéride qui subit l'action de lipase pancréatique



Donc, 2 AG + monoglycéride : Traversent la muqueuse intestinale par diffusion passive

❖ **Au niveau du tissu adipeux**

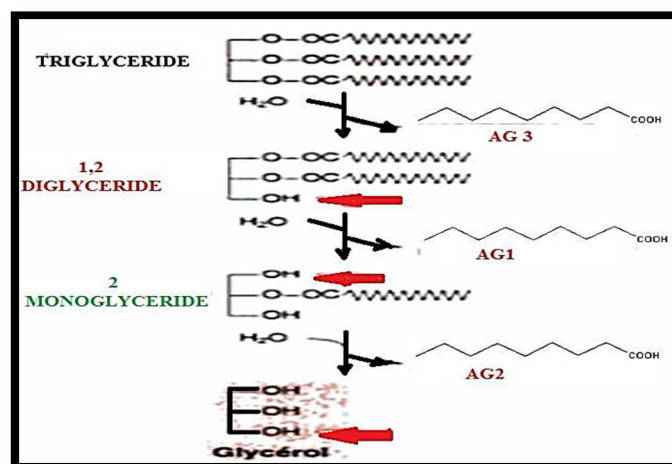
La lipolyse est assurée par la TG lipase hormonosensible « glucagon, adrénaline, noradrénaline, corticostéroïdes,... ».

Le glycérol et les AG passent dans le sang.

L'absence de glycérol kinase empêche la phosphorylation du glycérol, donc la resynthèse immédiate de TG.

Les AG sous forme non estérifiés et liés à l'albumine plasmatique, sont mis à disposition des muscles et du myocarde. L'excès non capté par ces tissus consommateurs, rejoint le foie.

La lipolyse participe à la thermogénèse grâce à l'énergie libérée de la rupture des liaisons ester des AG.



2.1.5.2. Anabolisme

La synthèse des TG est assurée par un complexe multienzymatique : TG synthase.

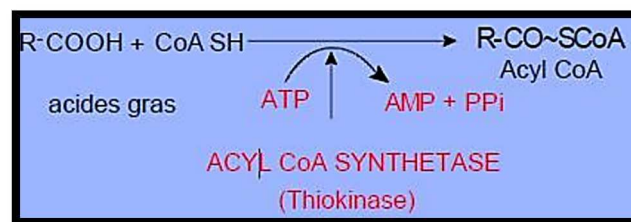
Il y en a deux types, selon que nous sommes dans l'entérocyte, ou dans le tissu adipeux, les muscles, le myocarde et le foie :

- dans l'entérocyte : synthèse à partir d'AG et monoglycérol ;
- dans les autres tissus : à partir d'AG et glycérol.

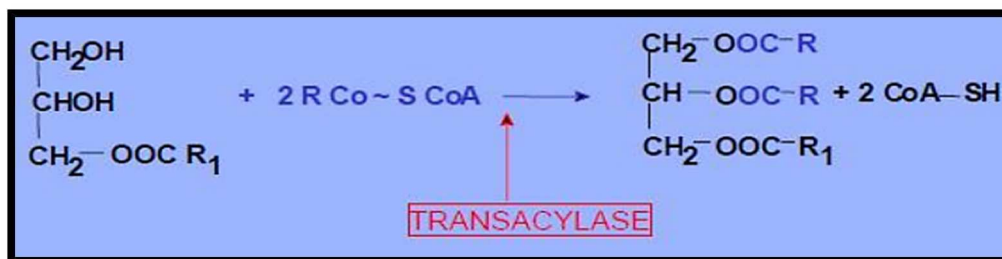
❖ Au niveau intestinal

Après avoir pénétrer la cellule intestinale les AG et monoglyceride, issus de l'hydrolyse des TG alimentaires par la lipase pancréatique, vont reconstituer les TG pour être redistribués au niveau sanguin sous l'action de la TG synthase.

- L'activation des AG : sous forme d'acyl-CoA, catalysée par l'acyl-CoA synthase.

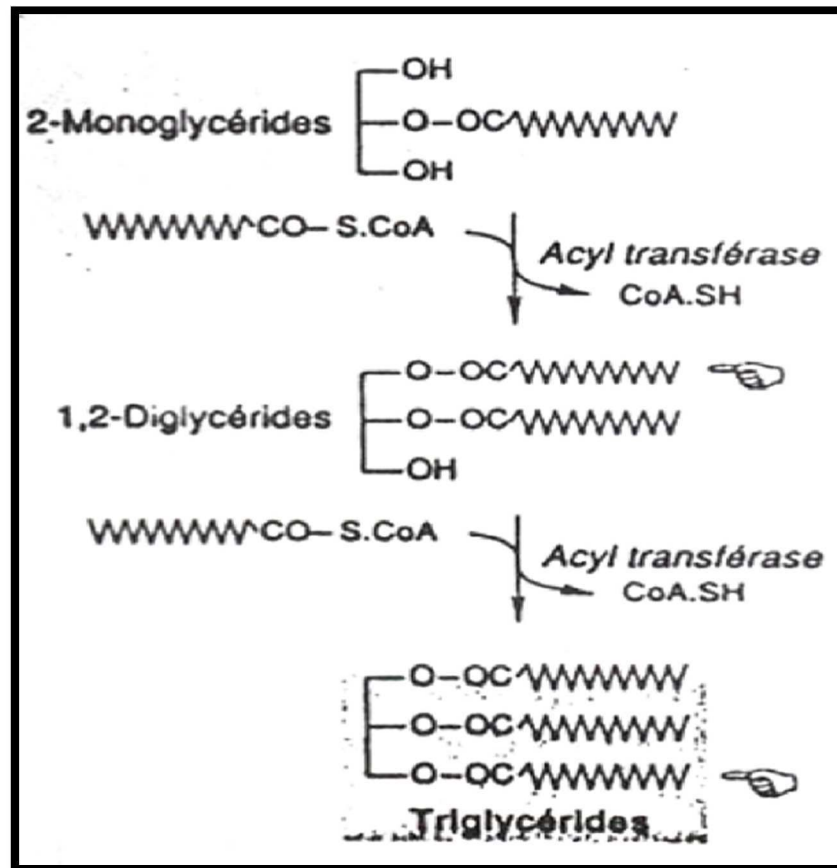


- L'acylation des AG :



L'acyl-CoA synthétase et les 2 acyl-transférase forment un complexe multienzymatique, la TG synthase.

Les TG ainsi formés, sont dits exogènes, leurs AG sont d'origine alimentaire, sont incorporés dans les chylomicrons qui vont les acheminer via la lymphe puis le sang, vers le tissu adipeux, lieu de stockage et vers les muscles et le myocarde, principaux lieux de consommation des AG. C'est au niveau des vaisseaux sanguins de ces tissus qu'ils vont subir l'action de la lipoprotéine lipase.



❖ Au niveau du tissu adipeux

La lipogenèse se fait grâce à la TG synthase à partir : du glycérol-3-P (origine glycolyse) ; ou des AG sous forme activés « les acyl-CoA » : TG des lipoprotéines « chylomicrons et VLDL » sous l'action de la lipoprotéine lipase libère AG qui pénètrent dans la cellule et glycérol qui regagne le foie.

Remarque :

Glycérol est présent sous deux formes actives : le 2 mono-acylglycérol (origine : hydrolyse des TG alimentaires par la lipase pancréatique) et le glycérol-3-P (origines : réduction du DHAP (dihydroxyacétone phosphate) ou phosphorylation du glycérol).

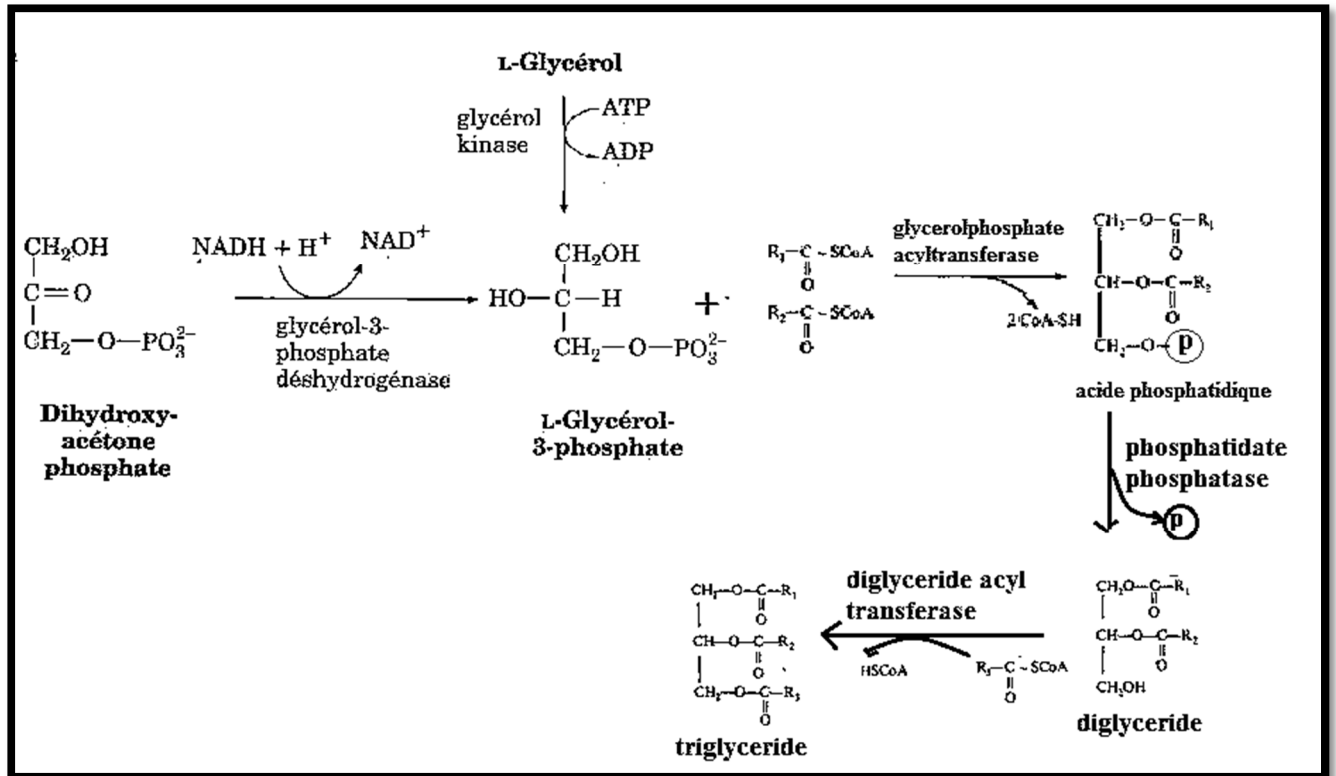


Figure 12 : Origine du glycérol 3P.

3 acyl transférase et la phosphatase forment la TG synthase, complexe multienzymatique lié à la membrane du RE lisse.

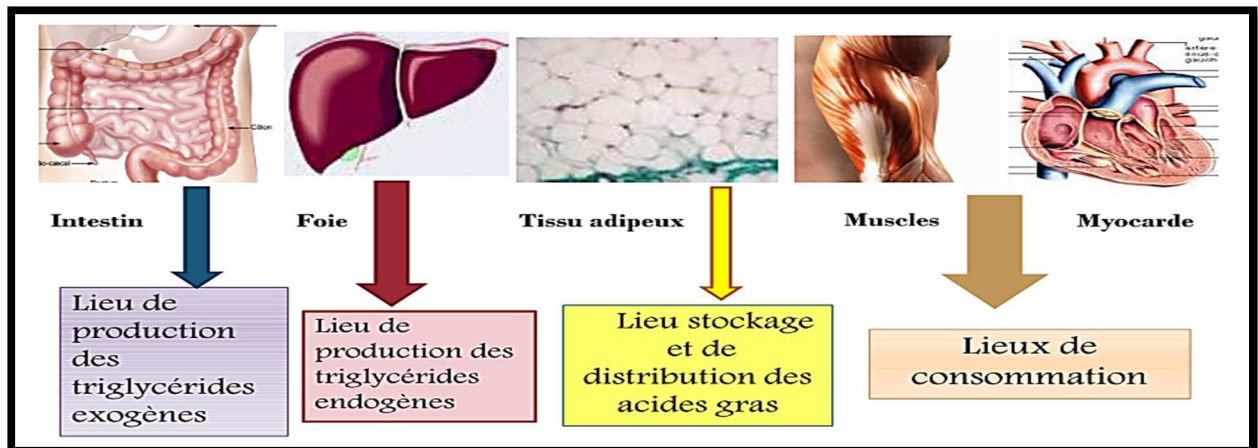


Figure 13 : Récapitulatif des organes impliqués dans le métabolisme des TG.

❖ Dans le tissu adipeux, le foie, les muscles et le myocarde, il y a synthèse des TG endogènes à partir du glycérol 3P, grâce à 3 acyl transférase et une phosphatase formant la TG synthase. Cette synthèse comprend trois étapes : la formation de l'acide phosphatidique, sa déphosphorylation en diglycérine et enfin l'estérification de la dernière fonction alcool du glycérol (fig. 14).

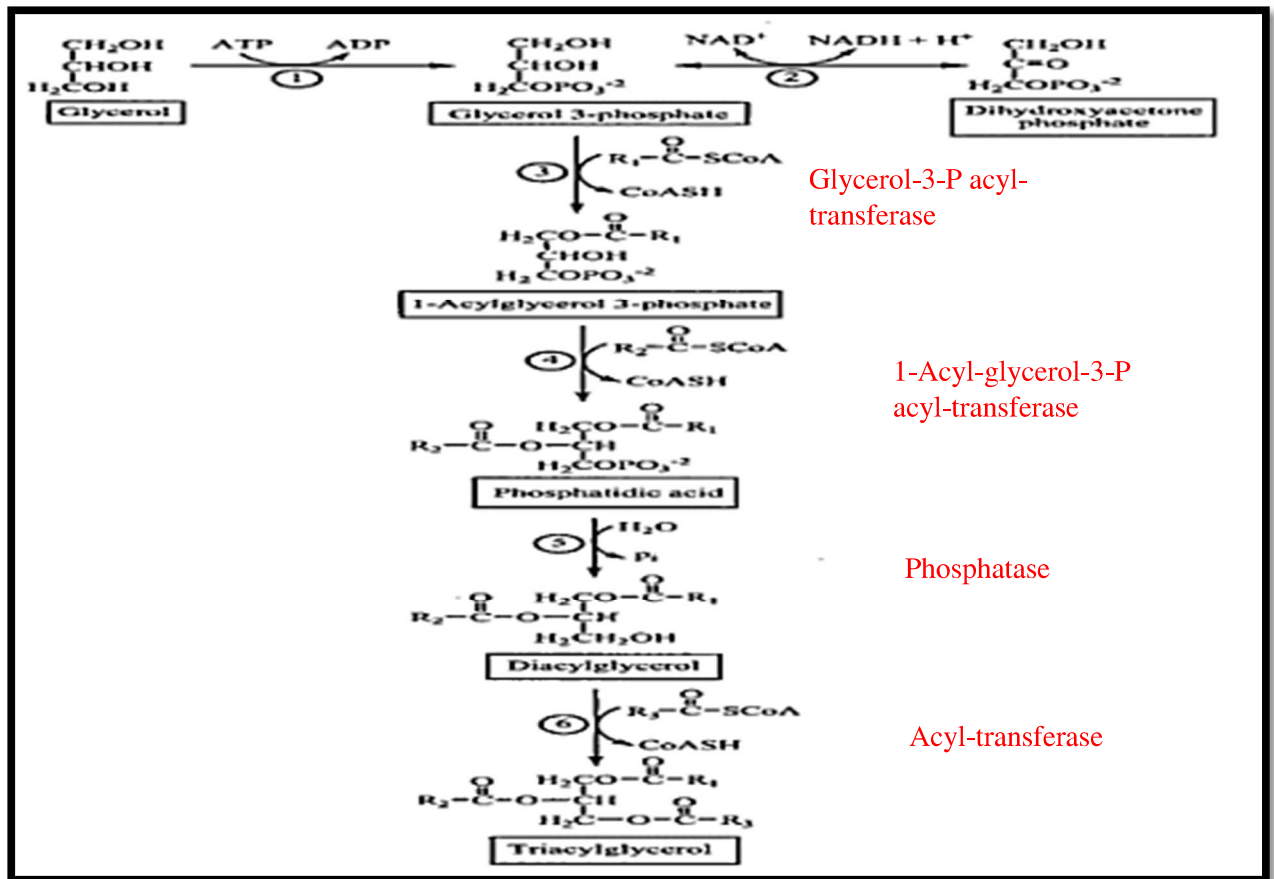


Figure 14 : synthèse des TG endogènes

2.2. Anabolisme des AG saturés

De nombreux tissus peuvent synthétiser les AG mais les tissus adipeux, le foie et l'intestin sont parmi les plus actifs. Cette synthèse s'effectue à partir de matériaux lipidiques ou non.

2.2.1. Mécanisme de la biosynthèse des AG

La lipogénèse est la synthèse des acides gras. Bien que partant de l'acétylCoA, la synthèse des AG n'est pas l'inverse de l'oxydation. Elle a lieu dans le cytoplasme (# mitochondrie), utilise un système multienzymatique (# enzymes séparés), le NADPH comme coenzyme (# NAD⁺ et FAD) et nécessite de l'ATP (# produit ATP)

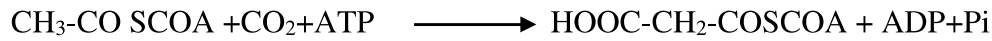
2.2.1.1. Système cytoplasmique

La synthèse des AG dans le cytoplasme s'arrête au niveau de C₁₆ (l'acide palmitique). Elle nécessite la formation du malonyl CoA donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne, l'ATP, le CO₂, le NADP⁺ et le coenzyme (HSACP= ACPSH) (Acyl Carrier Protein).

❖ **Réaction mises en jeu :**

a- **Formation du malonyl CoA :**

Le malonyl CoA est formé par carboxylation de l'A.CoA. La réaction est catalysée par l'Acétyl CoA carboxylase avec consommation d'une liaison phosphate riche en énergie. La réaction est :

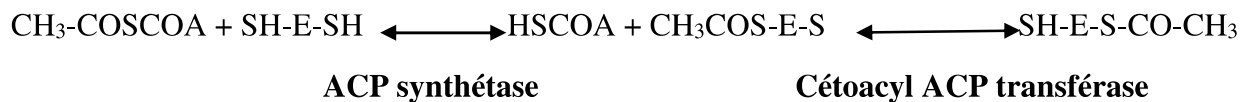
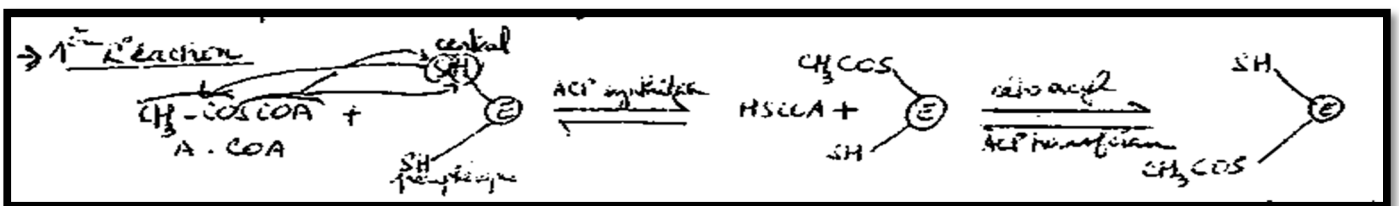


Elongation de la chaine :

La biosynthèse des AG par le système cytoplasmique met en jeu un ensemble de 7 protéines plus au moins liées entre elles appelée A.G synthétase (acide gras synthétase). Cette protéine possède 2 groupements SH : le SH central et le SH périphérique.

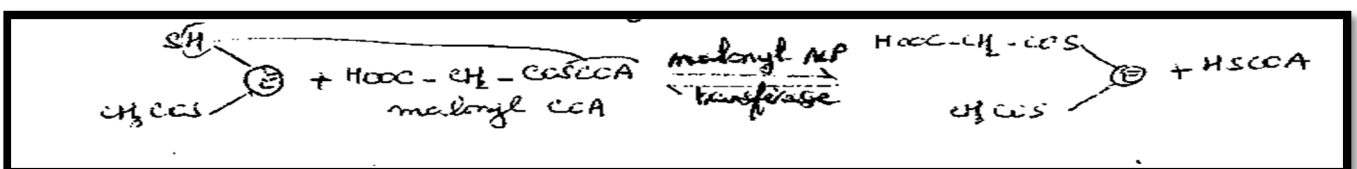
Le groupement SH central attaché à une protéine acyl carrier protein ACP et qui joue un rôle très important car il fixe le malonyl CoA par des liaisons thioesters.

1^{ère} réaction :

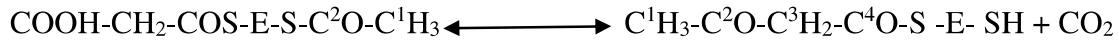
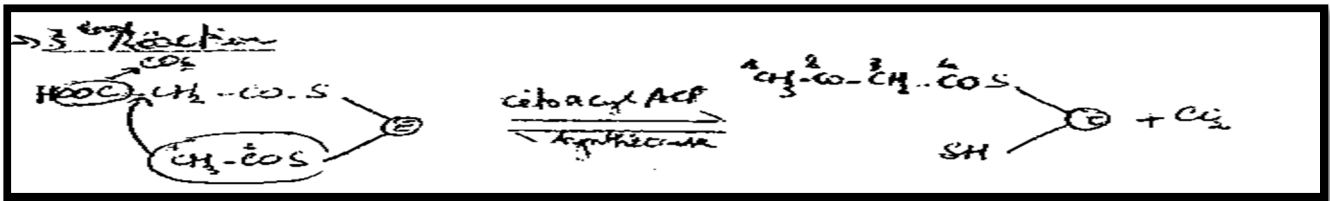


Le SH central doit être libéré, dans ces conditions il y a migration de l'acétyl CoA du SH central vers le SH périphérique.

2^{ème} réaction : Fixation du malonyl CoA

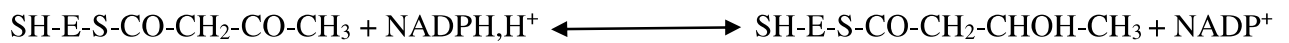
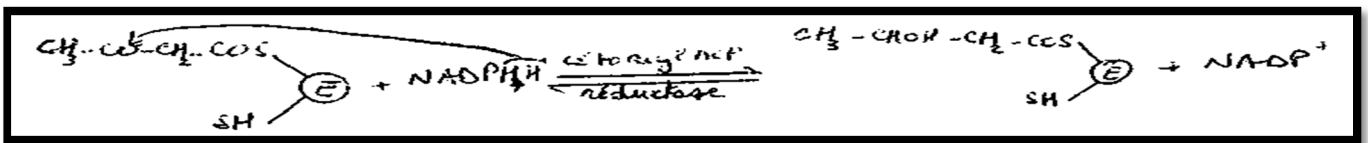


3^{ème} réaction :



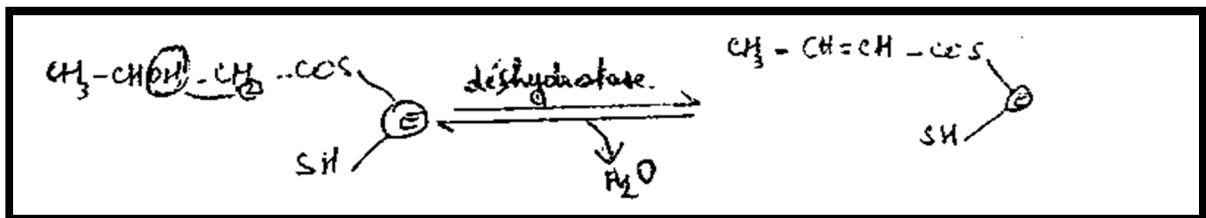
Cétoacyl synthétase

4^{ème} réaction : c'est la 1^{ère} réduction que se fait par la cétoacyl ACP réductase avec NADPH₂.



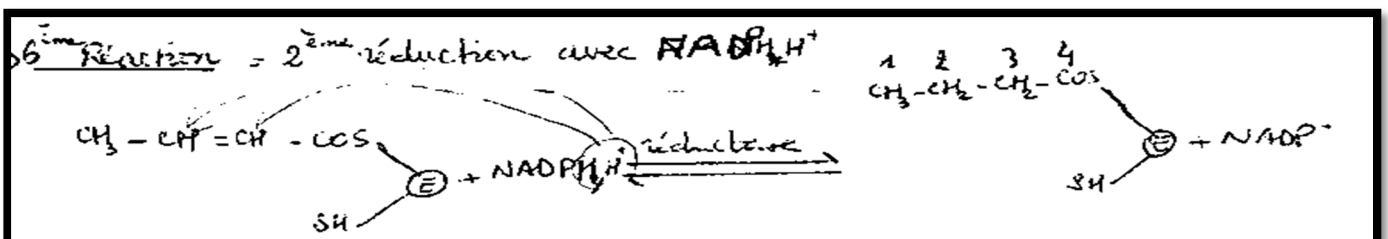
Cétoacyl ACP réductase

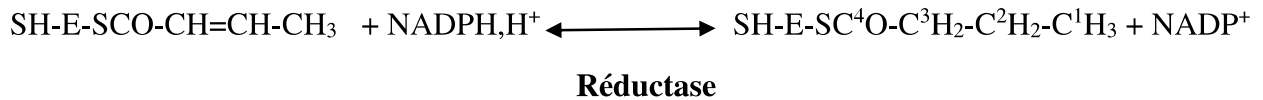
5^{ème} réaction : C'est une désaturase qui intervient avec élimination d'une molécule d'eau.



Déshydrogénase → H₂O

6^{ème} réaction : 2^{ème} réduction avec NADPH, H⁺





7^{ème} réaction :



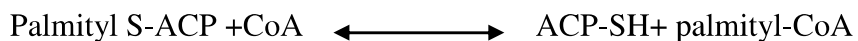
Remarque :

L'ACoA ne rentre qu'une fois (au début), la réaction recommence à partir du malonyl CoA.

Le SH central étant libre, va pouvoir fixer une molécule de malonyl CoA qui a été déjà synthétisée au départ.

On passe donc de C₂ → C₄ → C₆ → C₈ en suivant les mêmes étapes.

Dans le cas de l'acide palmitique on obtient C₁₆ sous forme de palmityl-S-ACP



Remarque :

- L'A CoA (donc malonyl CoA) provient du pyruvate issu du métabolisme glucidique. la sortie de l'A.CoA met en jeu le système de la carnitine.

- L'A.CoA fournit 2C qui vont se mettre du côté du CH₃, le reste de la chaîne est donné par le malonyl CoA

2.2.1.2. Système mitochondrial

Le système utilise l'ATP, le NAD, le NADP réduit. Il représente un mécanisme d'élongation des AG synthétisés dans le cytoplasme.

Il fixe de nouvelles molécules d'A.CoA pour donner des C₁₈, C₂₀, C₂₂, C₂₄.....

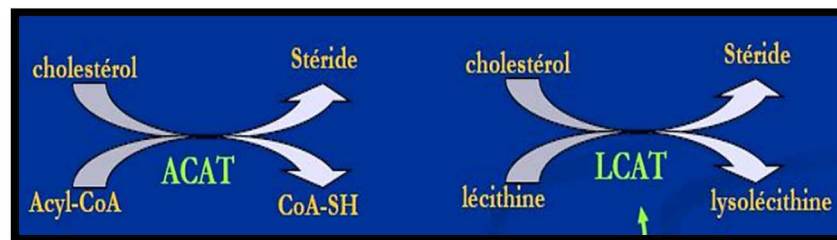
Ce système peut aussi allonger des AG insaturés ; il fonctionne sans biotine.

❖ Au niveau des tissus, le cholestérol circulant transporté par les LDL est capté grâce au récepteur LDL, le cholestérol libre est incorporé aux membranes.

Le cholestérol est aussi utilisé dans la synthèse des stéroïdes et des acides biliaires.

Celui non utilisé est estérifié et stocké sous forme d'ester de cholestérol par la cholestérol-estérase.

Une autre partie est estérifiée par la LCAT et incorporé aux HDL.



❖ Au niveau du foie et des voies biliaires

Dans les conditions normales il y a un équilibre entre l'apport alimentaire, la synthèse endogène et l'élimination du cholestérol.

L'organisme ne sachant pas dégrader les noyaux stéroïdes, ils sont recyclés par le foie.

Il s'en suit une élimination sous forme modifiée dans les acides biliaires dans le foie, ou bien sous forme de cholestérol réduit (coprostérol) par voie fécale.

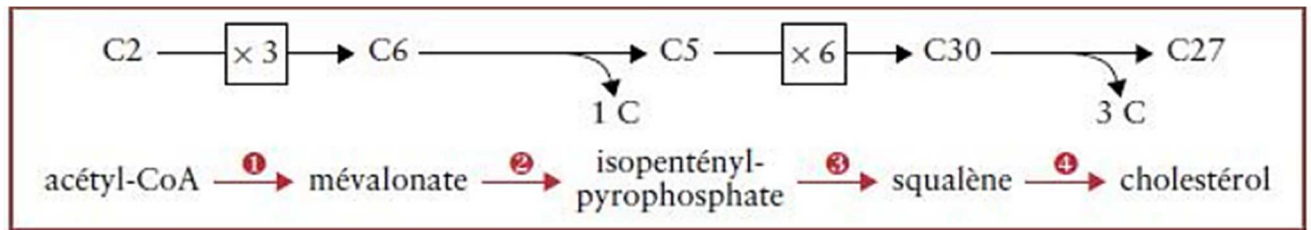
Les acides biliaires peuvent y être métabolisés par des bactéries. Ils sont soit éliminés dans les fèces, soit récupérés dans le cycle entéro- hépatique et recyclés.

2.3.2. Anabolisme des stérols (cas du cholestérol)

La moitié du cholestérol de l'organisme est obtenue par la synthèse endogène (500mg/j), le reste est fourni par la ration alimentaire moyenne.

La majorité des tissus ayant des cellules nucléés peuvent synthétiser le cholestérol mais, cette synthèse étant très « coûteuse » en énergie, elle se fait donc principalement au niveau hépatique (4/5 du cholestérol produit de façon endogène) et intestinal. Elle est excessivement régulée, en particulier par l'apport alimentaire.

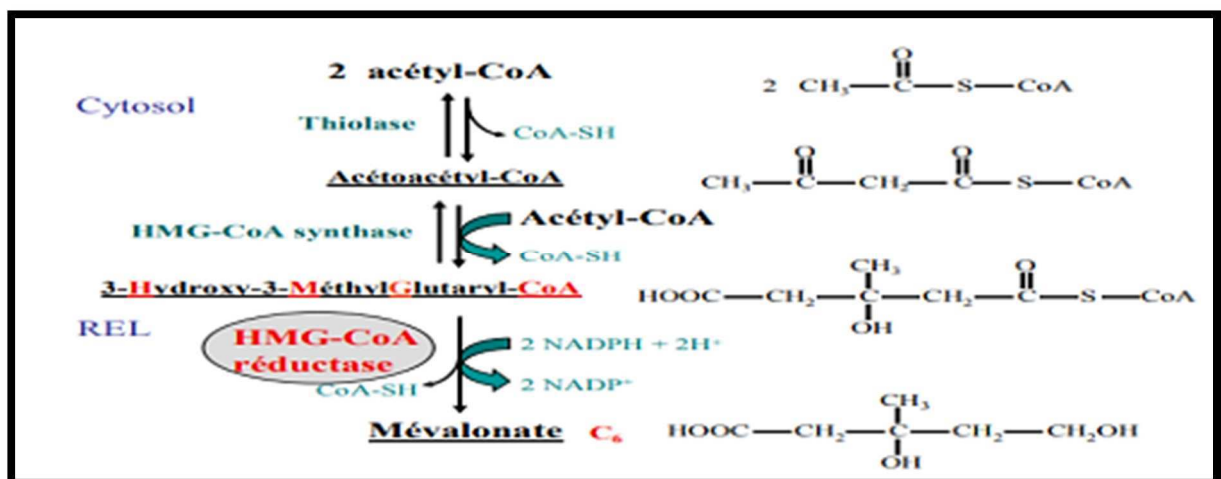
Le processus de synthèse se déroule en 4 étapes :



- **Etape 1** : synthèse de mévalonate par condensation de 3 acétylCoA en mévalonate (3x C₂→1C₆)

La synthèse du cholestérol commence dans le cytosol, par condensation en acétoacétyl-CoA de deux molécules d'acétyl-CoA. Le troisième acétyl-CoA va être ajouté pour former le 3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoA. Dans le REL, l'HMG-CoA réductase transforme l'HMG-CoA en Mévalonate.

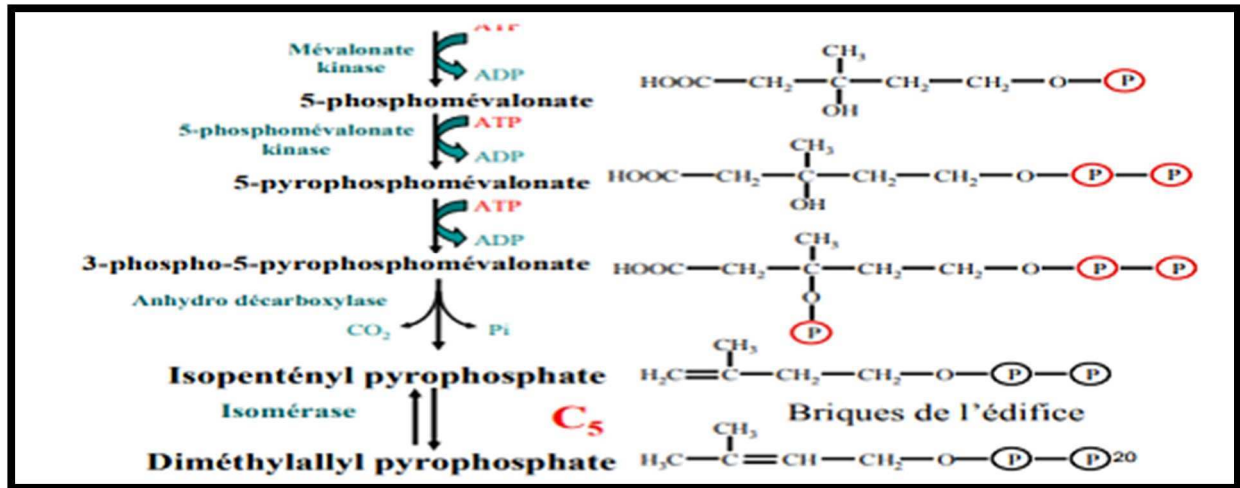
L'HMG-CoA réductase est l'enzyme clé de la régulation de la biosynthèse du cholestérol.



- **Etape 2** : conversion (activation) du mévalonate en 2 isoprènes (1C₆→1C₅+1C) :

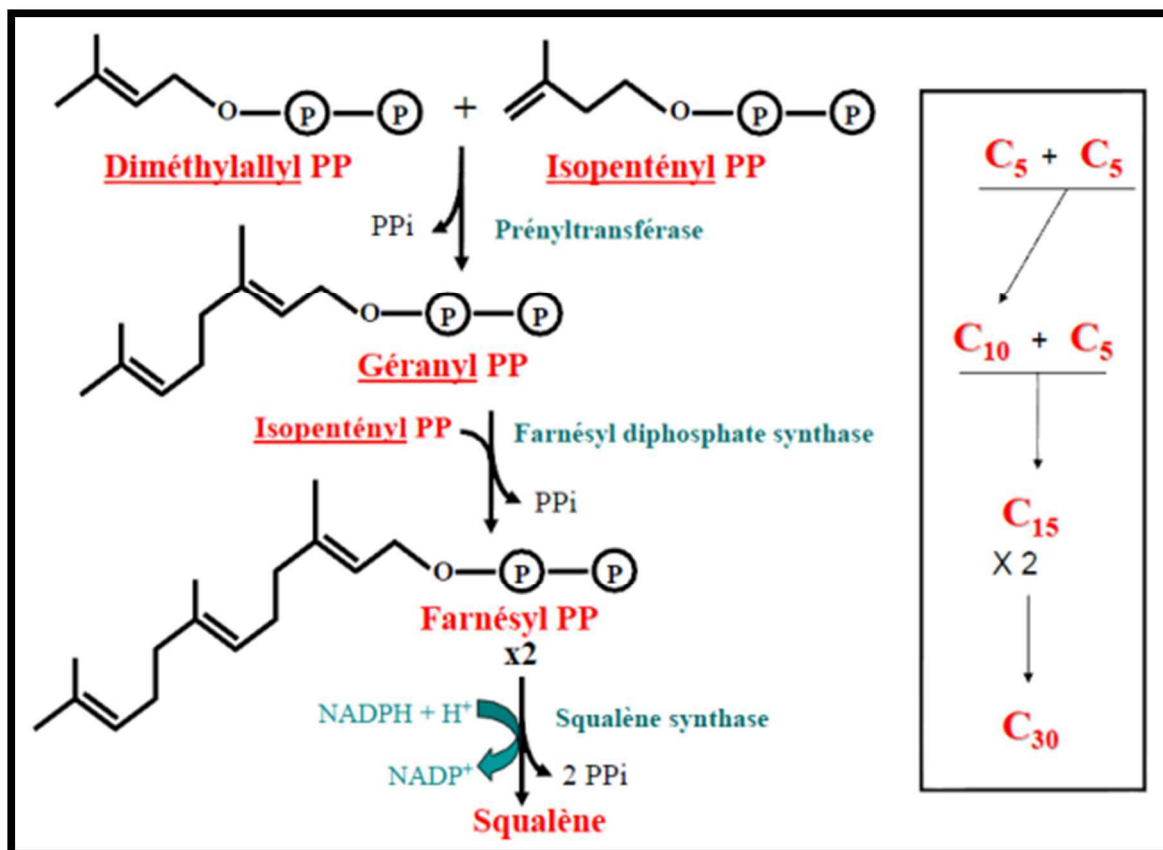
C'est une décarboxylation du Mévalonate pour former les isoprènes activés (C₅).

Il y a une triple phosphorylation du mévalonate pour donner le 3-phospho-5-Pyrophospho mévalonate, puis décarboxylation du 3-P-5-PP mévalonate pour donner l'isopentényl PP et enfin isomérisation en diméthylallyl pyrophosphate



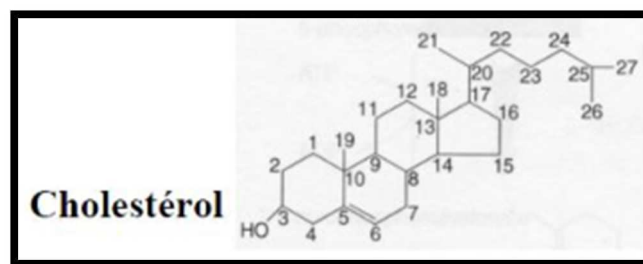
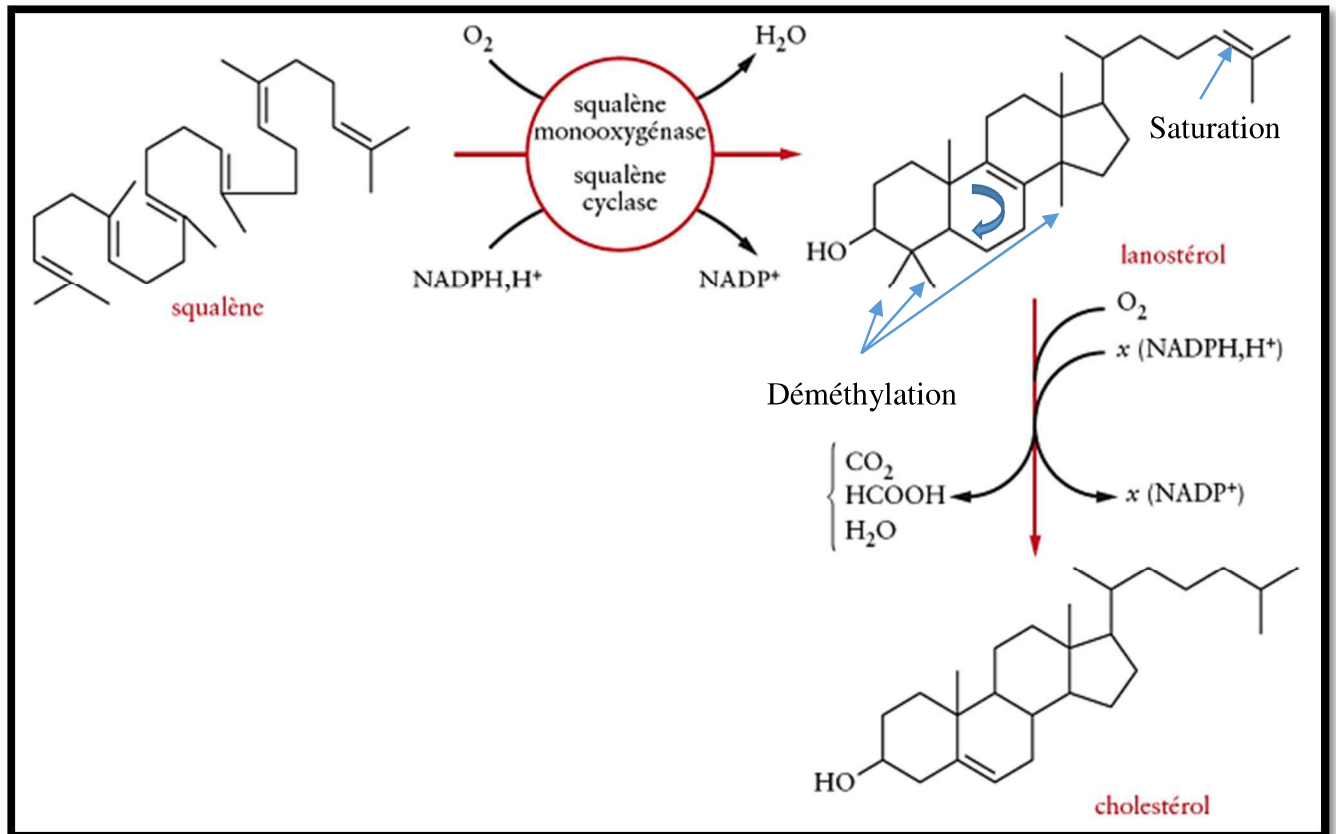
- **Etape 3** : condensation de 6 isoprènes en squalène ($6 \times C_5 \rightarrow 1C_{30}$) :

Six unités isopréniques forment le squalène : L'isopentényl PP et le diméthylallyl PP se condensent pour former le géranylPP, puis le géranyl PP va se condenser avec l'isopentényl PP pour donner de farnésyl-pyrophosphate. A ce stade le lieu de synthèse change et les étapes ultérieures se déroulent dans le réticulum endoplasmique lisse (RE). Le farnésyl-pyrophosphate se condense avec une autre molécule farnésyl, cette réaction est suivie d'une réduction pour donner le squalène qui se forme dans le RE.



- **Etape 4** : cyclisation de squalène en lanostérol puis transformation du lanostérol en cholestérol :

Le squalène, molécule linéaire, va être cyclisée pour donner le lanostérol, puis le cholestérol, par élimination de 3 groupements méthyles et réduction de la double liaison.



Ainsi, la synthèse du cholestérol est très « coûteuse » :

- 18 Acétyl-CoA par molécules de cholestérol.
- 13 NADPH, H^+ (origine : voie des pentoses phosphate, navette citrate-malate pyruvate)
- 18 ATP (origine : cycle de Krebs et chaîne respiratoire).

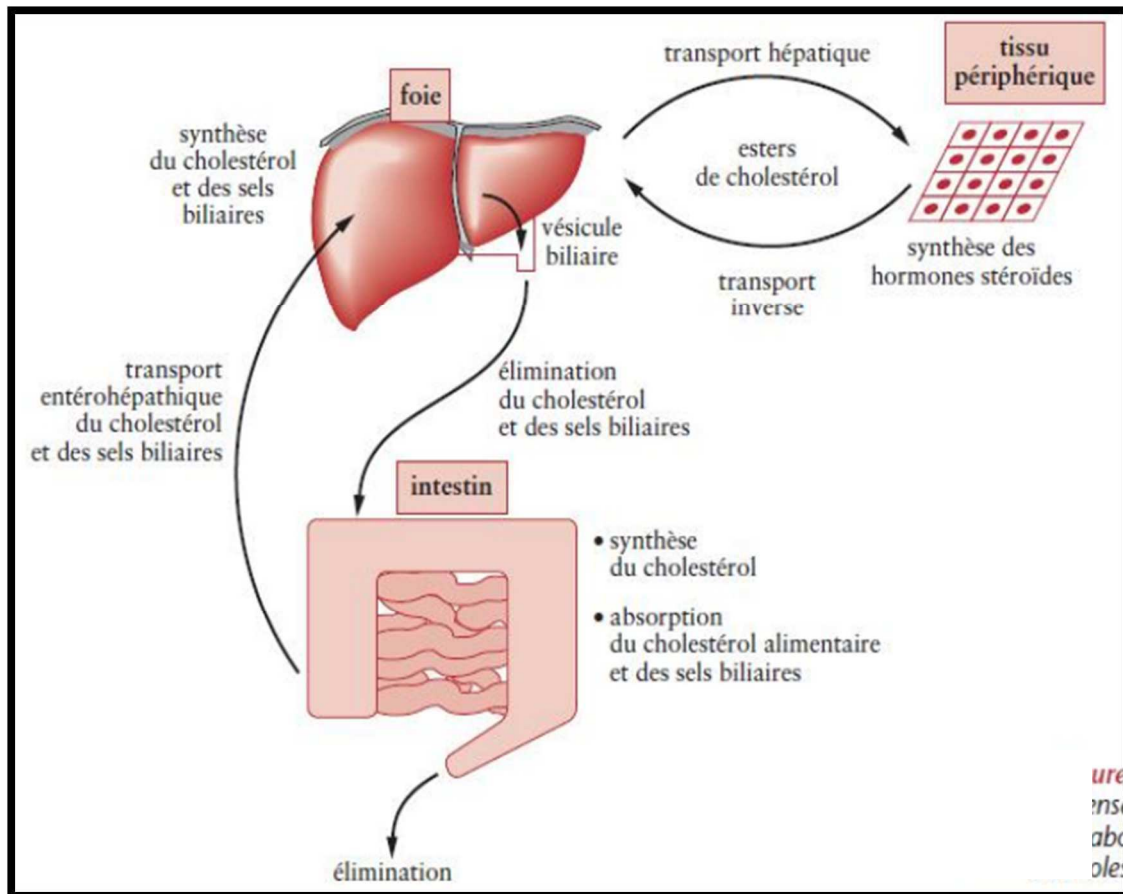


Figure 15 : Schéma général du métabolisme du cholestérol

2.4. Régulation

2.4.1. Régulation de la dégradation des acides gras

La régulation de la β -oxydation, comme celle de la lipolyse, est influencée par la glycémie : il y a soit production d'énergie, soit synthèse de TG. En effet, le taux de glycémie est décisif de la voie à emprunter : si celle-ci est élevée : la β -oxydation est stoppée, le glucose fournit l'énergie ; et si elle diminue (jeûne) : la libération des AG par le tissu adipeux augmente et ils sont utilisés pour fournir l'énergie nécessaire, le glucose étant réservé aux globules rouges et cerveau.

Ainsi, le glucagon et les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse de l'acyl-carnitine-transférase 1, alors que l'insuline la diminue.

L'insuline inhibe la lipolyse et elle stimule plutôt la lipogénèse : elle permet le transport du glucose dans le tissu adipeux, ce qui stimule la lipogénèse et réduit la lipolyse.

La vitesse d'oxydation des acides gras dépend du taux d'acyl-CoA dans la mitochondrie par l'intermédiaire de l'activité de l'acyl-carnitine-transférase (site majeur de régulation de la β -oxydation). Ce taux étant lui-même influencé par le malonyl-CoA (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA) qui inhibe l'acyl-carnitine-transférase 1 : si le taux de malonyl-CoA est suffisant pour inhiber l'acyl-carnitine-transférase 1, la lipogenèse est stimulée.

Si ATP/ADP est élevé, cela inhibe l'entrée de NADH^+ et du FADH_2 dans la chaîne respiratoire ➡ augmentation de leurs concentrations ➡ inhibition des 2 déshydrogénases de la β oxydation. Si la concentration en Acétyl-CoA augmente ➡ inhibition de la thiolase.

Lorsqu'il y a biosynthèse d'acides gras, la carnitine-acyl-transférase I est inhibée par le malonyl-CoA, empêchant tout autre substrat de parvenir à la β -oxydation.

2.4.2. Régulation de la synthèse du cholestérol

❖ La régulation par le substrat :

L'HMG-CoA réductase est inhibée par le cholestérol et par le mevalonate. Ainsi, on a une diminution de cette enzyme pendant le jeûne d'où une diminution de la synthèse du cholestérol.

L'administration d'insuline ou des hormones thyroïdiennes augmente l'activité de HMG-CoA réductase, alors que le glucagon ou les glucocorticoïdes la diminue.

Des études ont montrés que la synthèse hépatique du cholestérol diminue quand la ration alimentaire augmente.

❖ La régulation enzymatique :

L'HMG-CoA réductase est soumis à une modification covalente par phosphorylation.

Les phosphatases de l'HMG-CoA réductase sont induites par l'insuline, contrairement aux kinases qui sont induites par le glucagon.

La HMG-CoA réductase existe sous deux formes : Phosphorylée (inactive) et déphosphorylée (active)

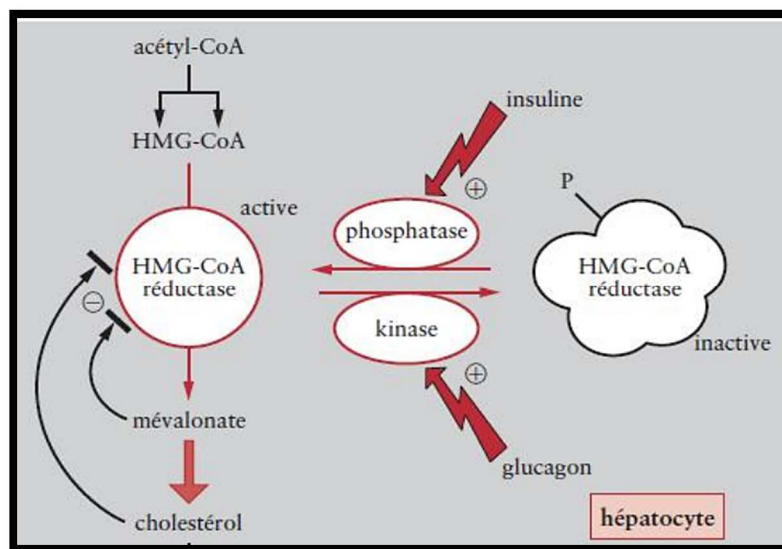
Ainsi, la phosphorylation ➡ désactivation de la HMG-CoA réductase est assurée par une AMP kinase. L'activité de l'AMPK Kinase \nearrow quand $[\text{AMP}] \nearrow$, c'est-à-dire si le niveau énergétique de la cellule \searrow

La déphosphorylation ➡ activation de la HMG-CoA réductase est assurée par une protéine phosphatase.

- Le Glucagon (via l'AMPc et la PKA) active un inhibiteur de phosphatase → Inhibition des protéines phosphatases → La HMG-CoA réductase est plus phosphorylée donc moins active → Synthèse de Cholestérol ↘

- L'Insuline (via une baisse de [AMPc]) a l'effet inverse → Levée du frein phosphatasique → Synthèse de Cholestérol ↗

- La Thyroxine (Hormone Thyroïdienne T4) augmente aussi l'activité de la HMG-CoA réductase → Synthèse de Cholestérol ↗



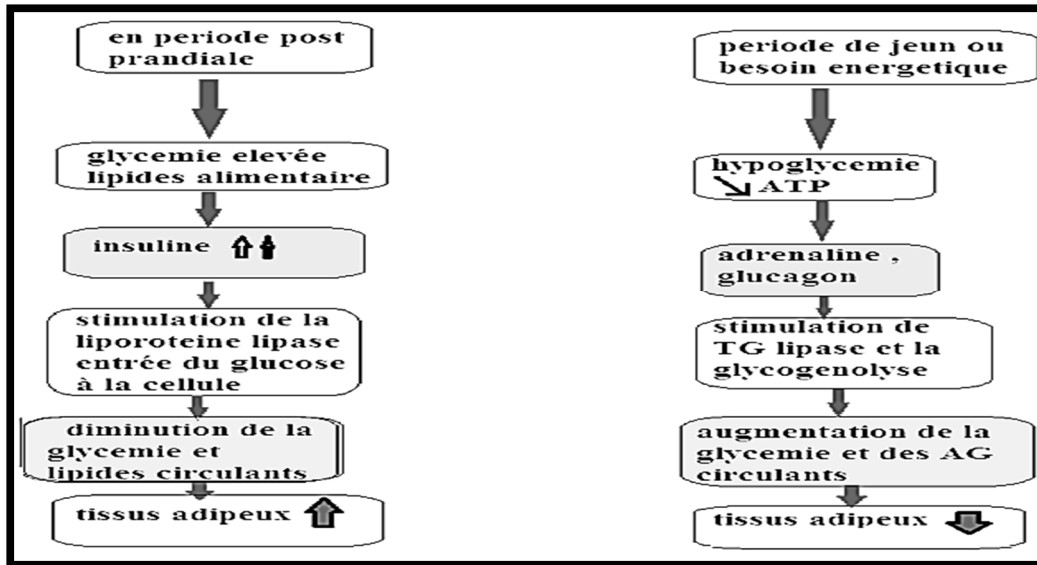
2.4.3. Régulation du métabolisme des TG

La synthèse (lipogénèse) et la dégradation (lipolyse) des TG coexistent « au ralenti » ; c'est le jeu de l'offre et de la demande qui décide de la vitesse de l'une ou de l'autre voie.

La lipogénèse dépend de la disponibilité des substrats de la TG synthase : substrats lipidique (chylomicron et VLDL) et substrats glucidiques (glucose)

Cette disponibilité est sous médiation de l'insuline qui facilite l'entrée du glucose dans l'adipocyte (GLUT4 : transporteur de glucose) et accélère la glycolyse (glycérol-3-P et ATP) ; et entraîne la synthèse de la lipoprotéine lipase, augmentant l'apport en AG.

Ainsi, en période post prandiale, l'insuline est lipogène (son augmentation ainsi que celle des substrats de biosynthèse, favorise la voie de biosynthèse ==> le tissu adipeux reconstitue ces réserves) ; alors qu'en période de jeûne ou d'effort musculaire, l'absence d'insuline prive l'adipocyte de glycérol-3-P (l'augmentation du glucagon et/ou de l'adrénaline et de la demande énergétique des tissus consommateurs favorisent la lipolyse).



La lipolyse est régulée par la TG lipase hormonosensible (LHS), enzyme présente sous deux formes : phosphorylée (active) et non phosphorylée (inactive). La phosphorylation (activation) est médiée par le glucagon et l'adrénaline ; la déphosphorylation (inactivation) est sous contrôle de l'insuline. Ainsi, le glucagon et l'adrénaline sont lipolytiques, alors que l'insuline est antilipolytique.

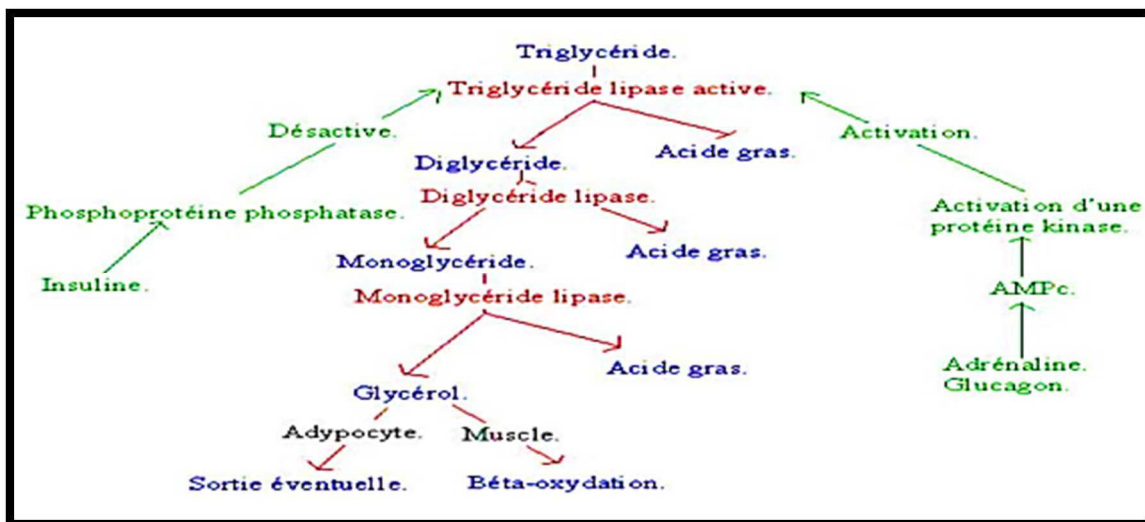


Figure 16 : régulation de métabolisme des TG

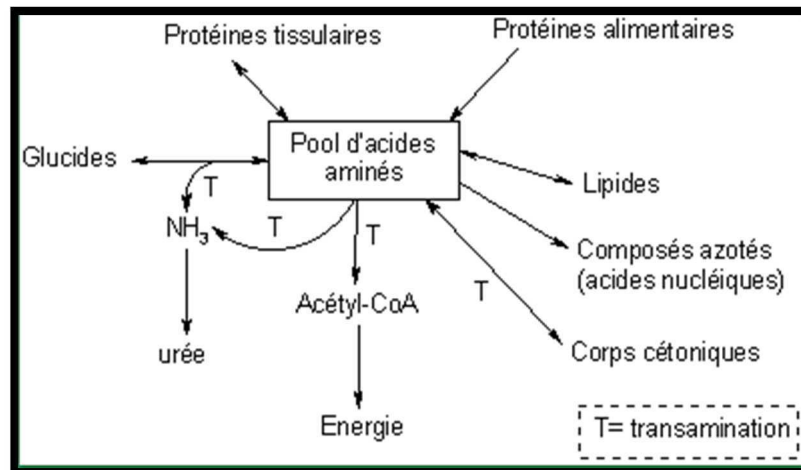
Remarque :

Les hormones thyroïdiennes, la GH et les glucocorticoïdes sont lipolytiques puisqu'elles impliquent la synthèse de la LHS et sont donc lipolytiques.

3. Métabolisme des acides aminés, peptides et protéines

Les acides aminés sont dégradés, il n'y a pas de stockage.

Les acides aminés sont désaminés, avec formation d'ammoniac (NH_4^+), composé toxique qui ne doit pas s'accumuler, il sera donc dirigé vers l'uréogénèse pour finir dans les excréations. Le squelette carboné peut aussi être réutilisé pour reformer l'acide aminé correspondant ou servir de précurseurs soit à la synthèse des glucides, soit à la synthèse des acides gras.



Les protéines alimentaires sont digérées dans l'estomac : soumises à un pH acide (1,5- 2,5), elles sont dénaturées : désorganisation de leurs structures quaternaire et tertiaire.

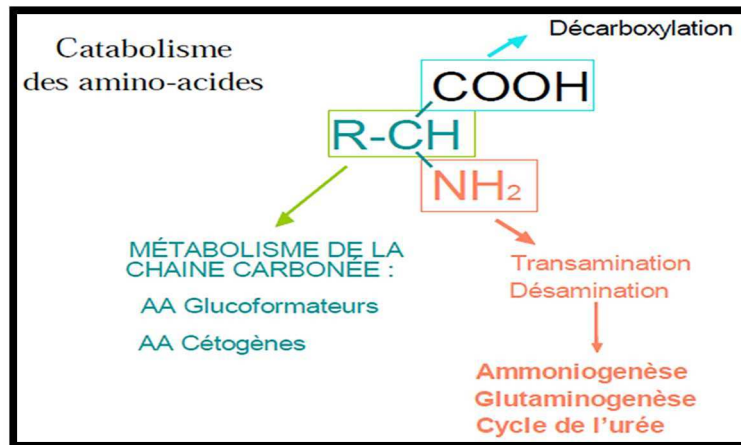
- La pepsine de l'estomac hydrolyse la phénylalanine, tyrosine et tryptophane par le côté N-terminal.

Les enzymes pancréatiques :

- Trypsine : hydrolyse sur C-terminal l'arginine et la lysine.
- Chymotrypsine : hydrolyse sur C-terminal la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane.
- Carboxypeptidase : hydrolyse sur C-terminal.
- Aminopeptidase : hydrolyse sur N-terminal.

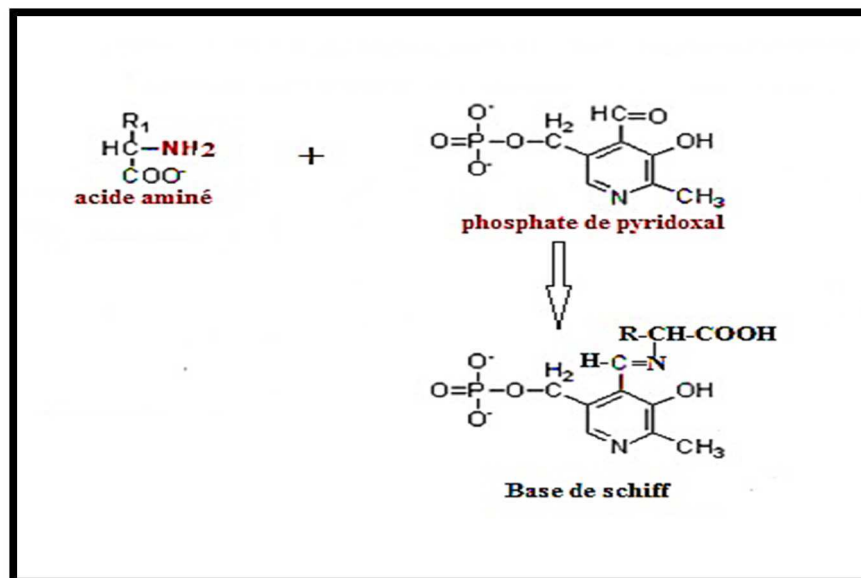
3.1. Catabolisme des acides aminés

Le catabolisme des acides aminés comporte 4 principaux types de réactions : une décarboxylation, transamination, désamination et désamination/décarboxylation simultanées.



La plupart des groupements aminés des acides aminés en surplus sont transformés en urée, alors que leur squelette carboné est transformé en A.CoA, en pyruvate et ou en un des intermédiaires du cycle de l'acide citrique (CK). Des acides gras, des corps cétoniques et du glucose peuvent donc être formés à partir des acides aminés.

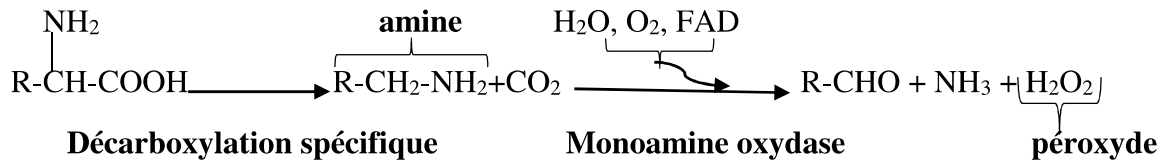
Certaines modalités de désamination et de décarboxylation nécessitent des enzymes. Ces dernières ont pour coenzymes le phosphate pyridoxal qui dérive de la vitamine B6. Ce mécanisme réactionnel est connu au niveau de la désamination, la transamination et la décarboxylation.



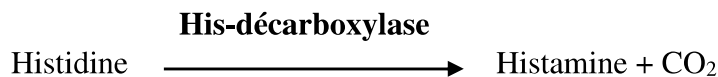
Ce mode d'action est très connu dans la transamination, décarboxylation et le transfert du radical. Ce schéma montre juste la fixation de l'acide aminé sur le phosphate pyridoxal et formation de ce qu'on appelle la base de **schiff**. Ensuite, pour assurer les réactions de décarboxylation, transamination et transfert du radical, d'autres phénomènes chimiques interviennent pour assurer la réaction finale.

3.1.1. Décarboxylation

La décarboxylation est très répandue chez les êtres vivants. Leur spécificité est plus ou moins étroite parfois réduite à un seul acide aminé, la réaction de décarboxylation est irréversible.



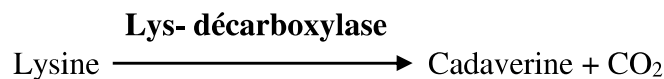
Ex :



L'histamine est une substance qui possède une action pharmacologique puissante.

Dans certains cas, les amines obtenus ont un effet toxique au cours de la décarboxylation intestinale bactérienne.

Ex :



La cadaverine possède un effet toxique.

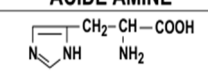
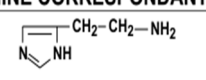
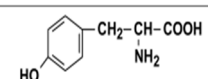
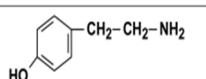
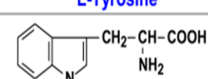
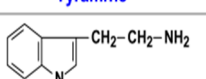
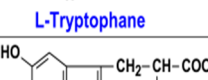
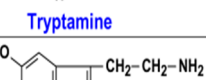
Les amines fabriquées peuvent dans certains cas être oxydés par les monoamines oxydases, ce qui donne un aldéhyde + ammoniac + peroxyde.

Les monoamines oxydases (MOA) font intervenir le FAD, H₂O et O₂.

Ces réactions ont comme intérêt l'élaboration de certains métabolites utilisés par l'organisme.

Ex :



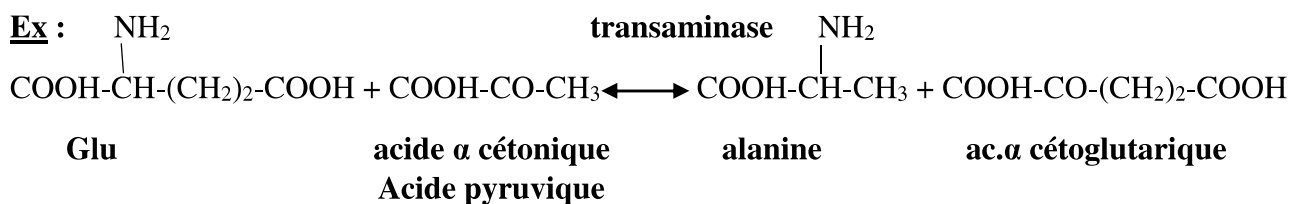
AA	AMINE	FONCTION	ACIDE AMINE	AMINE CORRESPONDANTE
Trp	Sérotonine	Neuromédiateur		
Glu	γ-amino butyrate	Neuromédiateur		
His	Histamine	Neuromédiateur, médiateur immunitaire		
Phe, Tyr	Dopamine Noradrénaline, Adrénaline	Neuromédiateurs, hormone		
Asp	β-alanine	Composant du coenzyme A		
Cys	Cystéamine	Composant du coenzyme A		
Ser	Ethanolamine	Composant des phospholipides		
Thr	Amino-propanol	Composant de la vitamine B12		

$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Sérine	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Ethanolamine
$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ acide L-Glutamique	$\text{HOOC}-\overset{\alpha}{\text{CH}_2}-\overset{\beta}{\text{CH}_2}-\overset{\gamma}{\text{CH}_2}-\text{NH}_2$ acide γ-amino-butyrique (GABA)
$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ acide L-aspartique	$\text{HOOC}-\overset{\alpha}{\text{CH}_2}-\overset{\beta}{\text{CH}_2}-\text{NH}_2$ β-alanine
$\text{HS}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Cystéine	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Cystéinamine
$\text{HO}_3\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ Acide Cystéique	$\text{HO}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Taurine
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Lysine	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$ Cadavérine
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Ornithine	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ Putrescine
$\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)-\underset{\text{NH}_2}{\text{NH}}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ L-Arginine	$\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)-\underset{\text{NH}_2}{\text{NH}}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ Agmatine

Figure 17 : Les amines biogènes issus de la décarboxylation

3.1.2. Transamination (aminotransfert)

C'est une réaction de transfert entre un acide aminé donneur de groupe α aminé et un acide α cétonique accepteur.

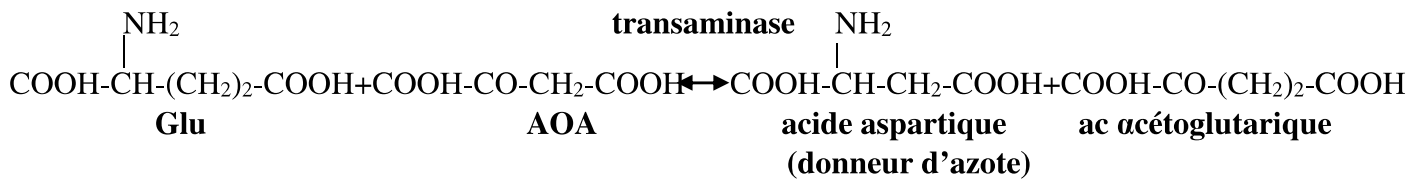


Cette réaction de transamination avec un couple acide α céto glutarique - ac.pyruvique donne :

- la synthèse d'un nouvel acide aminé, c'est-à-dire l'alanine.
- la fabrication de l'ac. A céto glutarique utilisé par le cycle de Krebs.

Donc l'utilisation des acides aminés passe par une réaction de transamination, libère un acide α céto glutarique qui rejoint le cycle de Krebs pour fabriquer de l'énergie sous forme d'ATP.

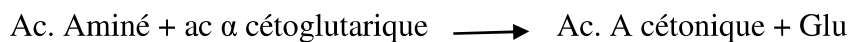
Un deuxième couple existe aussi appelé ac.Glutamique - A.O.A.



Cette réaction permet de synthétiser l'ac. aspartique nécessaire pour l'organisme + un acide α céto glutarique qui rejoint le cycle de Krebs pour fabriquer de l'énergie.

➤ Importance métabolique de ces deux transaminations

La 1^{ère} transamination permet de drainer les radicaux amines des acides aminés vers l'ac. Glutamique.



L'ac. α cétonique poursuit son métabolisme par contre l'ac α céto glutarique rejoint le cycle de Krebs.

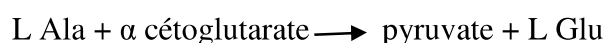
La 2^{ème} réaction correspond à la formation de l'acide aspartique qui est un donneur d'azote pour l'urée c'est donc un moyen d'élimination du NH_3 qui est toxique pour la cellule.

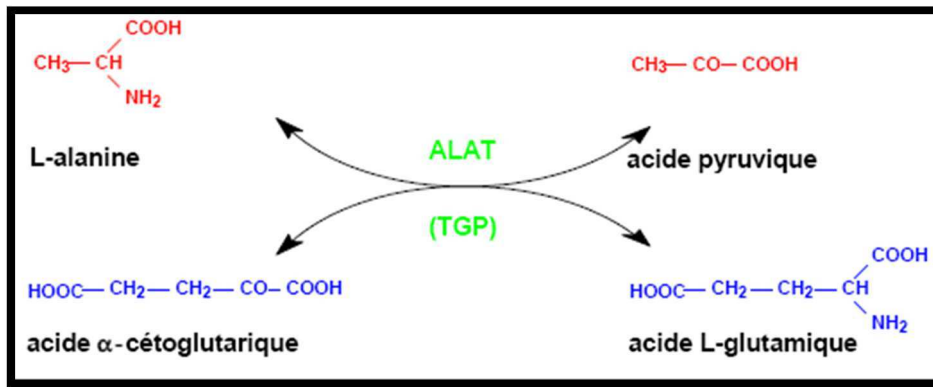


Remarque :

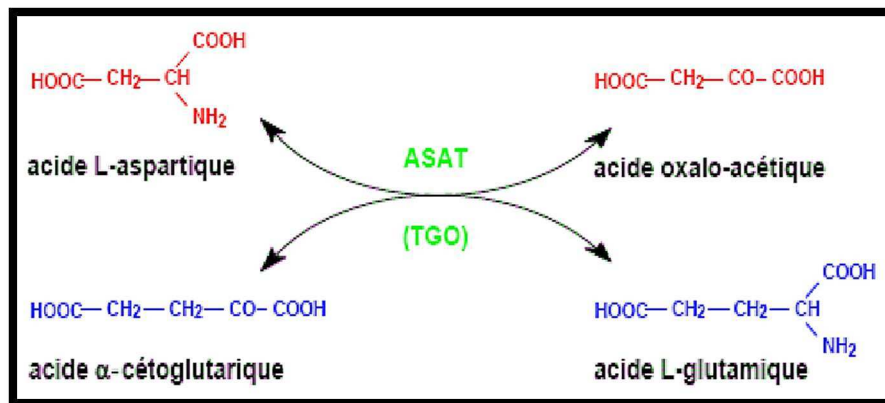
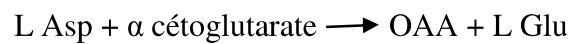
Il existe différentes transaminases, les plus importantes sont l'ALAT et l'ASAT, elles indiquent des dommages subis par le cœur en cas de crise cardiaque ou par le foie en cas d'hépatite virale

- l'Alanine transaminase (ou aminotransférase) : ALAT (avant appelée GPT pour glutamate pyruvate transaminase)



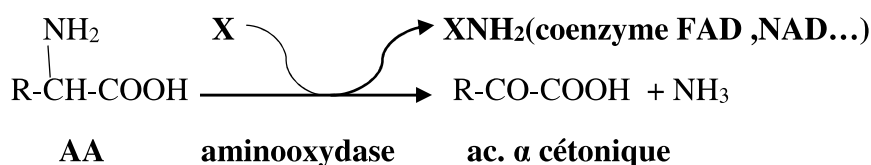


- et la Glutarate transaminase (ou aminotransférase) : ASAT (avant appelé GOT pour glutamate oxaloacétate transaminase).



3.1.3. Désamination

La désamination oxydative découverte par Krebs a mis en évidence l'élimination de l'azote sous forme d'ammoniaque.



Le rôle de la désamination oxydative est limité chez les cellules animales, la désamination s'effectue dans le foie et dans le rein grâce à des amino-oxydases, la réaction est irréversible. Il existe plusieurs types de désamination :

➤ **Désamination déshydratante :**

Elle concerne la serine et la thréonine qui donnent l'acide Pyruvique + acide α céto glutarique.

➤ **Désamination désulfurante :**

Elle fournit de l'acide pyruvique + H₂S. Cette réaction se fait à partir de la cystéine et elle exige la vitamine B6.

➤ **Désamination avec création d'une double liaison :**

Ex : l'aspartate transforme l'acide aspartique en acide fumarique, ce dernier rejoint le cycle de Krebs.

➤ **Désamination avec oxydo-réduction :**

Rencontrée chez les anaérobies et elle fournit en même temps du CO₂ et de l'ammoniaque.

➤ **Désamination complexe microbienne :**

Conduit à des AG.

Ex : Lys \longrightarrow Butyrate (acide butyrique).

3.1.4. L'uréogénèse : cycle de l'urée

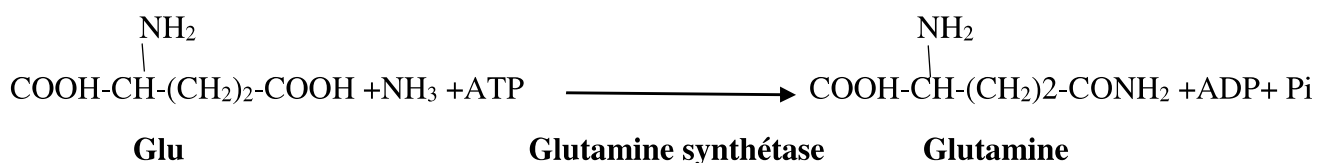
3.1.4.1. L'ammoniogénèse

L'ammoniaque provient de la désamination des acides aminés et il en résulte essentiellement l'acide glutamique, les bases puriques, des amides et plus particulièrement la glutamine.

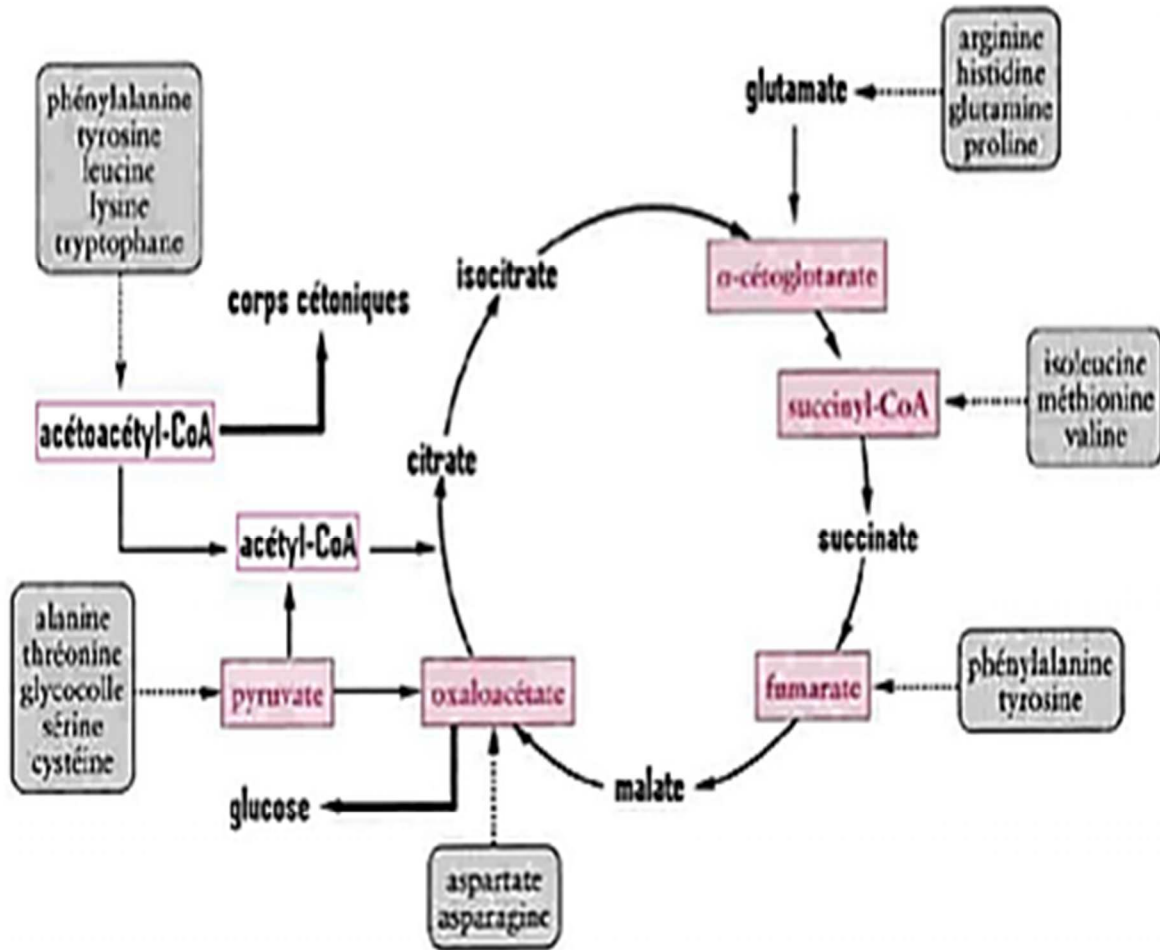
Le NH₃ est toxique et est éliminé par voie urinaire. Chez les mammifères, cette élimination est assez complexe ainsi l'ammoniaque est éliminé sous forme d'urée, ils sont dits uréoliques.

La désamination libère le NH₃ qui est sous forme de NH₄⁺, cependant l'ion NH₄⁺ ne doit pas se trouver dans le sang. Le NH₃ est alors transporté dans le sang sous forme de glutamine qui n'est pas toxique.

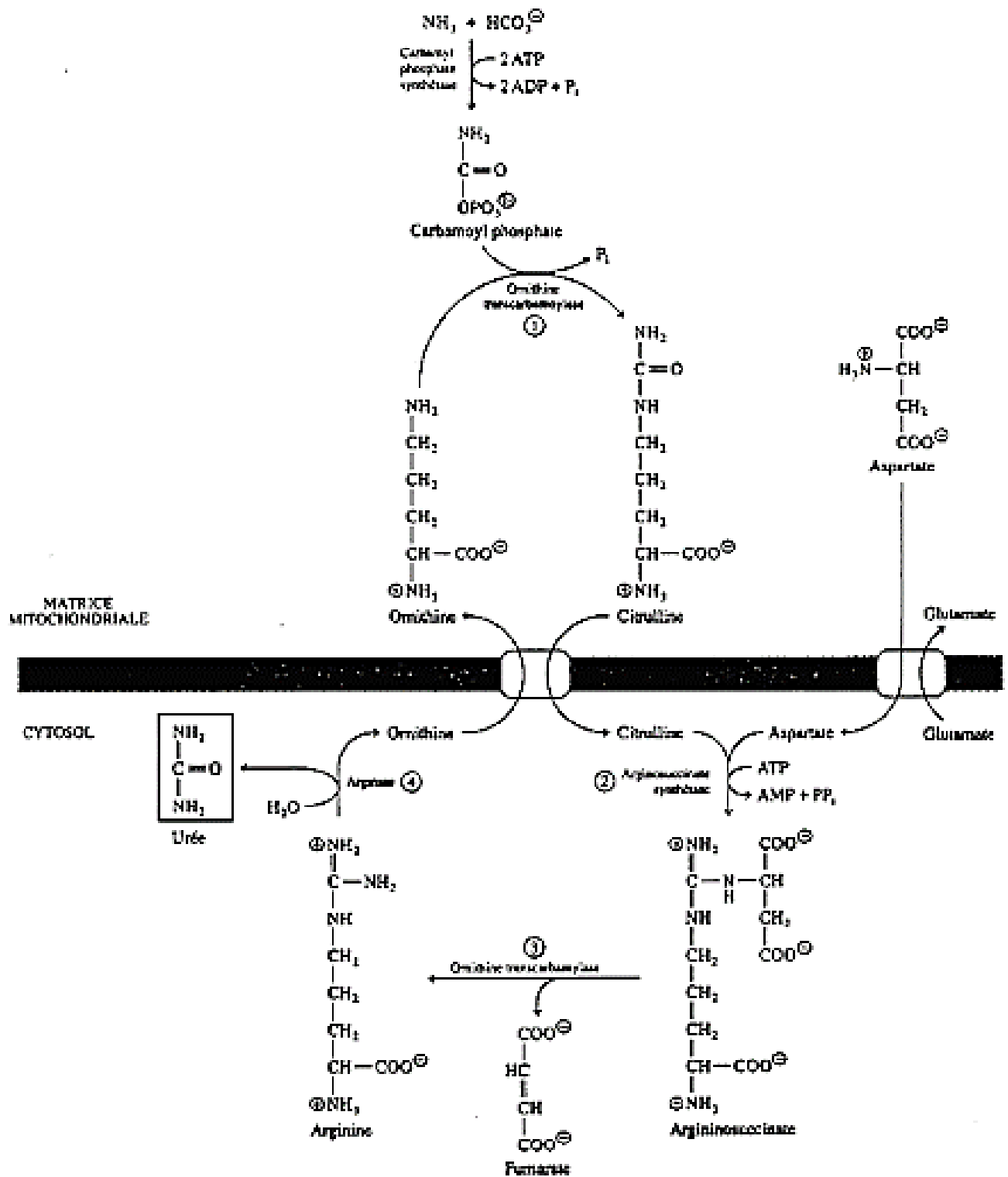
Réaction finale :



Voies d'entrée du squelette carboné des aminoacides dans le cycle de Krebs



Le cycle de l'urée

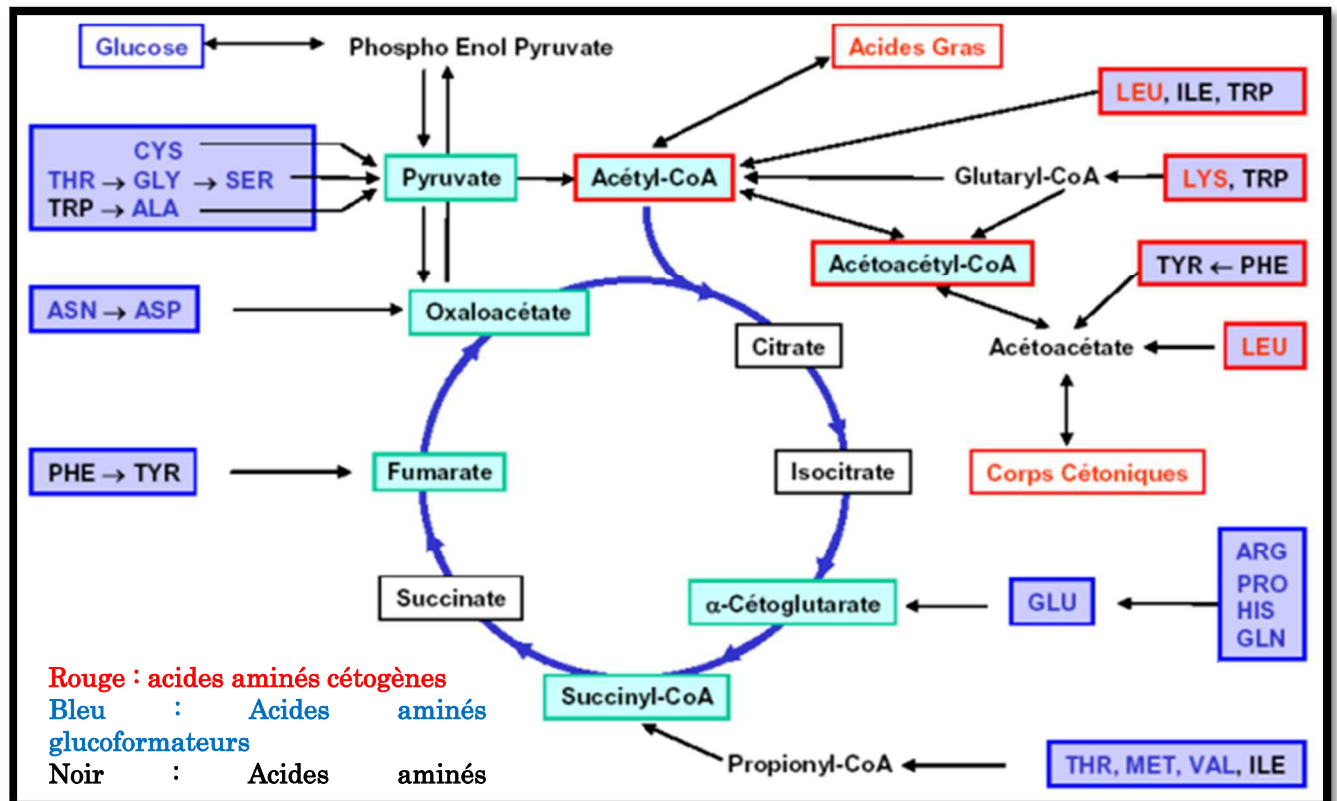


Le cycle de l'urée prend en charge l'ammoniaque issu de la dégradation des groupements azotés des acides aminés. Chez les mammifères ce cycle se déroule uniquement dans le foie, deux des Cinq réactions ont lieu dans la mitochondrie, les 3 autres se déroulent dans le cytoplasme.

3.1.5. Les acides aminés glucoformateurs et cétoènes

La dégradation des 20 acides aminés permet la formation de sept composés à savoir : α -cétooglutarate, oxaloacétate, fumarate, acétoacétyl CoA, succinyl -CoA, pyruvate et acétyl -CoA.

Ceux-ci rentrent dans le métabolisme intermédiaire pour la production de l'énergie ou pour la synthèse des glucides ou des lipides.



En fonction du devenir de leurs squelettes carbonés, on peut classer les acides aminés en trois groupes : les acides aminés glucoformateurs (glucogéniques), cétoènes (cétoformateurs) et mixtes :

- Les acides aminés sont dits glucoformateurs lorsque la dégradation de leur squelette carboné produit le pyruvate ou un intermédiaire du cycle de Krebs, ils peuvent être convertis en phosphoénolpyruvate (PEP) et alimenter la voie de la néoglucogénèse, ce sont : aspartate, glutamate, glutamine, proline, glycine, thréonine et valine.

- Les acides aminés sont dits cétoènes lorsque la dégradation de leur squelette carboné produit l'acétyl-CoA ou l'acétoacétyl-CoA ou en d'autres dérivés du coenzyme A, ce sont : leucine, isoleucine, tryptophane, tyrosine, lysine et phénylalanine

Exemples :

- Alanine + NAD → pyruvate.
- Cystéine - soufre – NH₂ → pyruvate.
- Sérine : déshydratation et transamination → pyruvate. Elle peut aussi est le précurseur de la glycine par transfert d'un carbone sur le tétrahydrofolate (TF⁴).
- L'oxaloacéte (l'asparagine + l'aspartate) : L'asparagine est hydrolysée en aspartate et en ammoniac. L'aspartate par transamination libère de l'oxaloacétate et de l'ammoniac. L'oxaloacétate peut être récupéré pour former l'acide aminé correspondant ou entrer dans la néoglucogenèse pour former du glucose.
- Tryptophane → OA → pyruvate
- Phénylalanine hydroxylé (phénylalanine hydroxylase) → tyrosine
- Tyrosine : transaminé en hydroxy phényl pyruvate puis décarboxylé en homogentisate et enfin oxydé en fumarate (glucoformateur) et acéto-acétate (cétogène).
- La glutamine est hydrolysée en glutamate et en ammoniac. Le glutamate est oxydé en α-cétoglutarate par transamination ou oxydation.
- L'α-cétoglutarate est oxydé dans le cycle de Krebs jusqu'au malate qui est transporté dans le cytosol pour servir de précurseur à la néoglucogenèse.
- La leucine, par transamination donne un squelette carboné → déshydrogénation décarboxylante. Les produits obtenus → déshydrogénation identique à celle de la β-oxydation des acides gras avec formation du propionyl-CoA → carboxylation en succinyl-CoA. –
- L'isoleucine fournit en même temps de l'acétyl-CoA. Elle est donc glucoformateur et cétogénique. . Le produit final est l'acétyl-CoA au lieu du succinyl-CoA. Comparée à l'isoleucine, la leucine est strictement cétogénique.
- La lysine, aucune transamination, mais une série de réactions → l'α-aminoadipoate et l'acétoacyl-CoA comme produit final. Ce dernier peut être clivé en acétyl-CoA.

ACIDE AMINE		GLUCOFORMATEUR	CETOGENE	INDISPENSABLE CHEZ L'HOMME (croissance)
Alanine	ALA	+		
Arginine	ARG	+		(+)
Aspartate	ASP	+		
Cystéine	CYS	+		
Glutamate	GLU	+		
Glycocolle	GLY	+		
Histidine	HIS	+		(+)
Isoleucine	ILE	+	+	+
Leucine	LEU		+	+
Lysine	LYS		+	+
Méthionine	MET	+		+
Ornithine	ORN	+		
Phénylalanine	PHE	+	+	+
Proline	PRO	+		
Sérine	SER	+		
Thréonine	THR	+		+
Tryptophane	TRP	+	+	+
Tyrosine	TYR	+	+	
Valine	VAL	+		+

3.2. Anabolisme des acides aminés

Les précurseurs des acides aminés forment les α -cétoacides utilisables directement pour la transamination ou permettent de les synthétiser. Ils sont produits au cours de processus de dégradations dont les principaux sont la glycolyse et le cycle de Krebs.

Les glucides sont les principaux fournisseurs du carbone, trouvés dans les acides aminés. Un même squelette carboné peut être à l'origine de la synthèse de plusieurs acides aminés. On parle alors de famille.

- L' α -cétoglutarate permet la synthèse des acides aminés de la famille du glutamate : glutamate, glutamine, proline, arginine et la lysine.
- L'oxaloacétate produit la famille de l'aspartate : aspartate, asparagine, méthionine, thréonine et l'isoleucine.
- Le pyruvate conduit à la famille de l'alanine : alanine, valine et leucine.
- Le PEP et l'érythrose-4-phosphate sont les précurseurs de la phénylalanine, tyrosine et tryptophane.
- Le ribose-5-phosphate est le précurseur de l'histidine.
- Le 3-phosphoglycérate conduit à la famille de la sérine : sérine, cystéine et glycine.

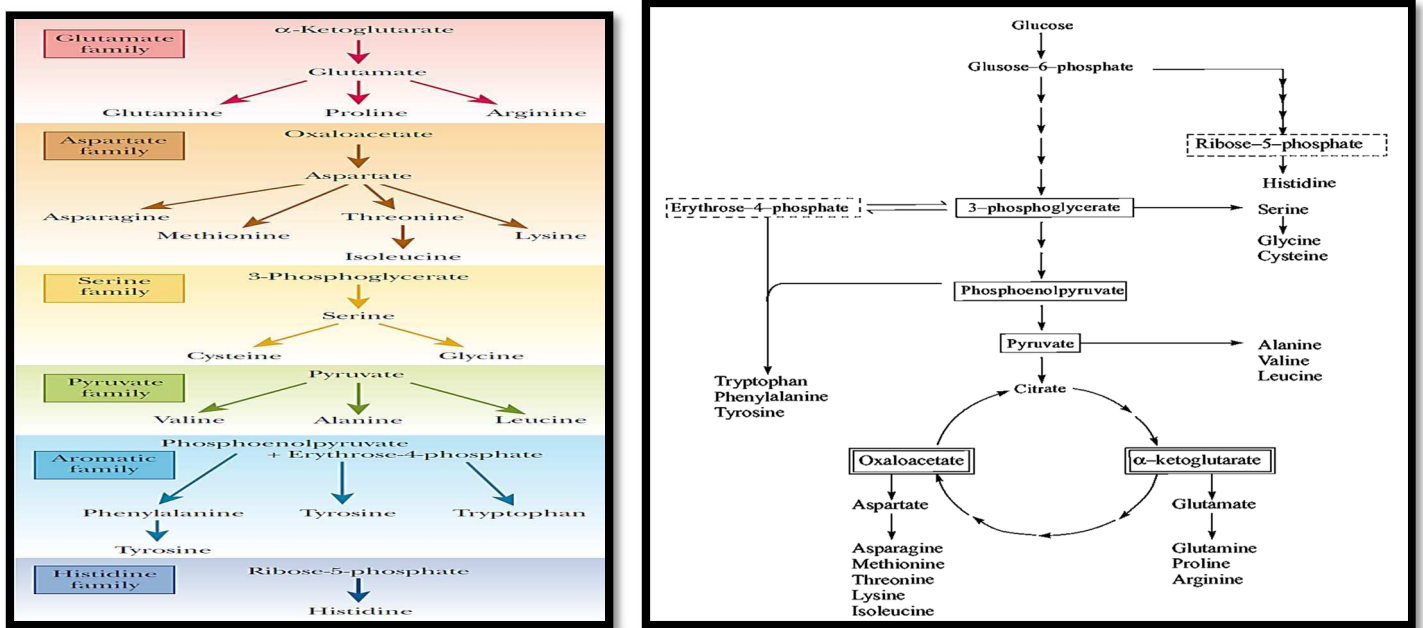


Figure 18 : Biosynthèse de quelques acides aminés.

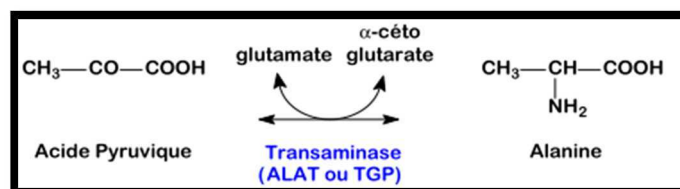
➤ **Biosynthèse des acides aminés indispensables (essentiels)**

Un acide aminé est dit essentiel lorsqu'il ne peut être synthétisé par l'organisme, il doit donc être apporté par l'alimentation sous forme de protéines végétales ou animales. Les neuf acides aminés essentiels sont : tryptophane, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, valine, leucine, isoleucine et histidine. Chez le nourrisson et l'enfant, l'arginine devient essentielle.

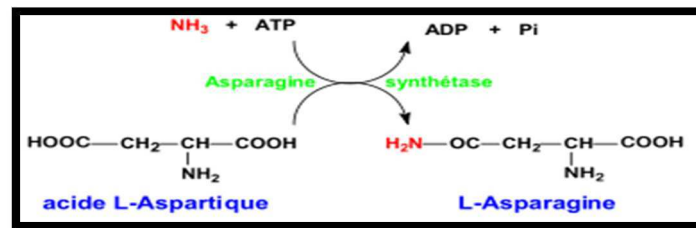
Remarque :

Un acide aminé non essentiel est un acide aminé qui peut être synthétisé par l'organisme. Il s'agit de : Glu, Gln, Arg, Ser, Gly, Cys, Asp, Asn, Tyr, Ala, Pro.

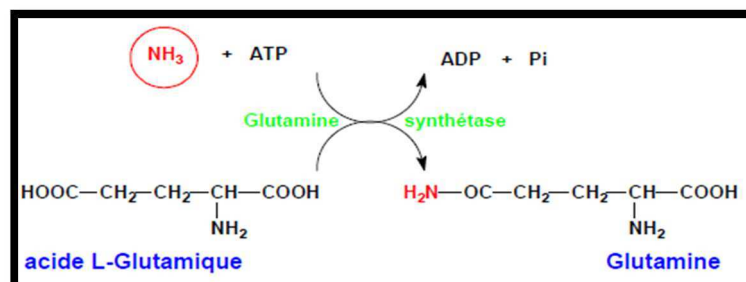
- Alanine : transamination du pyruvate



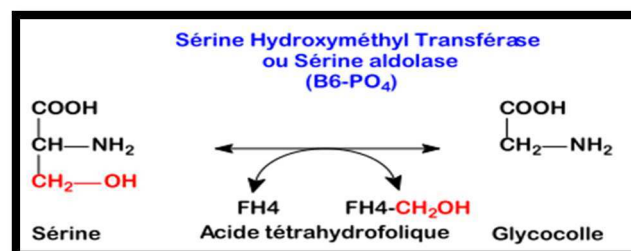
- Asparagine : synthèse à partir de l'aspartate



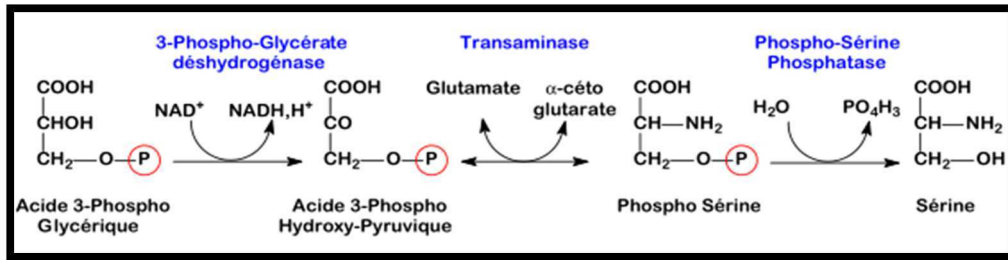
- Aspartate : transamination de l'acide oxaloacétique
- Arginine : produite au cours du cycle de l'urée à partir d'ornithine (essentiel chez l'enfant)
- Cystéine : synthèse à partir de la méthionine
- Glutamate : transamination de l'acide α -céto glutarique ; désamination de la glutamine
- Glutamine : transfert de NH_3 sur l'acide glutamique



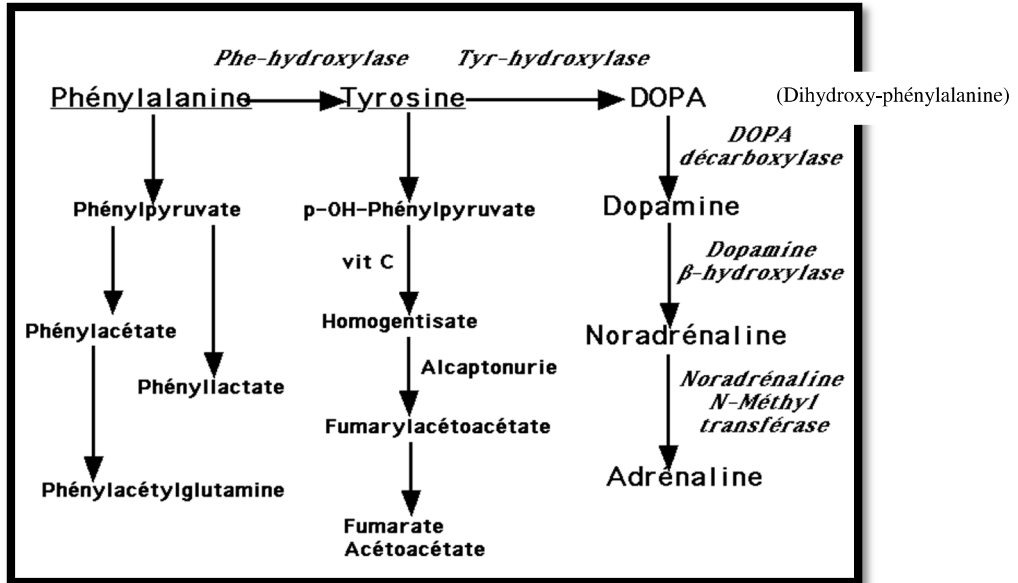
- Glycine : synthèse à partir de la sérine (interconversion) ; transamination de l'ac glyoxylique



- Histidine : essentiel. chez l'enfant
- Proline : synthèse à partir de l'acide glutamique
- Sérine : synthèse à partir de la glycine (interconversion) transamination de l'acide-3-phospho- hydroxy-pyruvique



- Tyrosine : hydroxylation de la phénylalanine



- Hydroxyproline et Hydroxylisine (non nécessaires à la synthèse protéique, sont formés au cours de la maturation post-traductionnelle du collagène).

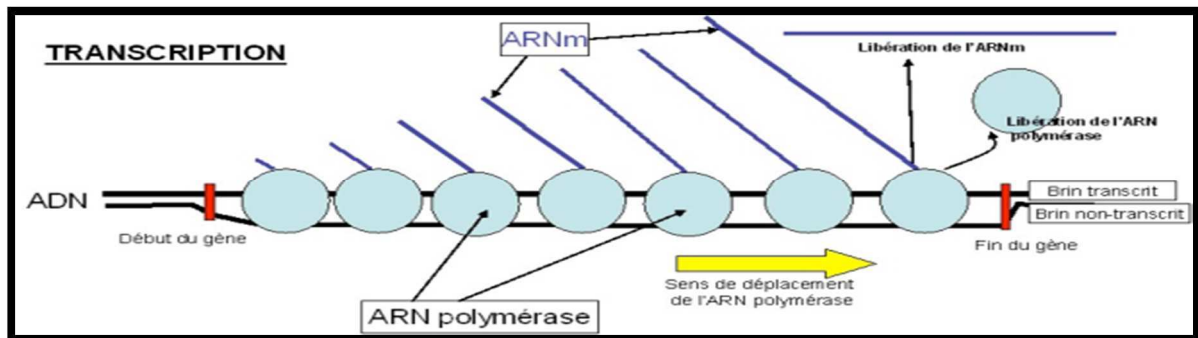
Essentiels	Non essentiels
Histidine	Alanine
Leucine	Glutamine
Isoleucine	Glutamate
Valine	Aspartate
Isoleucine	Asparagine
Méthionine	Cystéine
Phénylalanine	Proline
Tryptophane	Glycine
Théronine	Arginine
	Tyrosine
	Sérine

Figure 19 : Acides aminés indispensables et synthétisés par l'organisme humain.

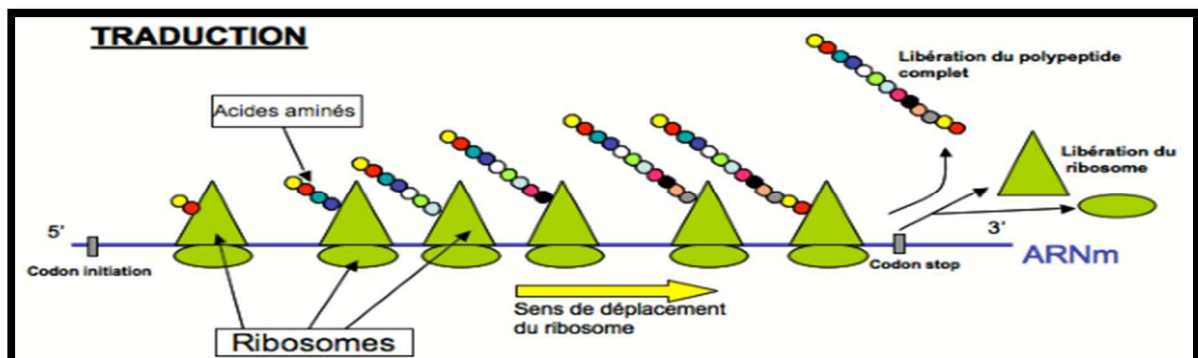
3.3. Biosynthèse des peptides et protéines

La plus grande partie des acides aminés formés sert à l'anabolisme des protéines.

Une protéine est une macromolécule biologique composée d'un enchainement d'acides aminés liés par des liaisons peptidiques. La biosynthèse protéique se fait à partir d'un ARNm qui se lit à un ribosome, et comprend plusieurs étapes, la première étape étant la transcription des gènes de l'ADN en ARN messager (ARNm).



La deuxième étape correspond à la traduction de l'ARNm en protéine



Une fois synthétisées, les protéines peuvent connaître diverses modifications post-traductionnelles permettant d'aboutir à des protéines fonctionnelles (clivage, phosphorylation, acétylation, amidification, méthylation, glycosylation, acquisition des structures secondaire, tertiaires et quaternaires, ...).

3.4. Régulation du métabolisme protéique

Elle est de deux types : hormonale et nutritionnelle.

3.4.1. Régulation hormonale

Une hormone peut avoir des actions opposées sur le métabolisme de différentes protéines (augmentant la masse protéique ou au contraire la diminuant), en particulier enzymatiques. Par

exemple, l'insuline, généralement anabolisante, inhibe spécifiquement la synthèse d'enzymes variées impliquées dans la néoglucogenèse et la glycogénolyse.

Le tableau ci-dessous résume l'action de quelques hormones sur le métabolisme des protéines :

Hormones	Actions
Insuline	Anabolisante, agit à la fois en stimulant la captation intracellulaire des acides aminés, en stimulant la synthèse protéique et en inhibant la protéolyse.
Facteurs de croissance, GH et IGF	anabolisants et leur effet relève à la fois d'une augmentation de synthèse protéique et d'une inhibition de la protéolyse (action propre de l'IGF1)
Stéroïdes sexuels	Anabolisants, en particulier la testostérone
Catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine,...)	considérées comme anabolisantes. L'adrénaline et la noradrénaline sont anabolisantes (en plus de leurs effets sur lipolyse et la glycogénolyse)
Hormones thyroïdiennes	globalement anabolisante sur le métabolisme protéique, mais l'hyperthyroïdie provoque une importante fonte musculaire, due essentiellement à la stimulation de la protéolyse
Glucagon	catabolique due à une augmentation de la protéolyse
Glucocorticoïdes	catabolisantes, inhibent la synthèse protéique et augmentent la protéolyse. Au niveau hépatique, leur effet est plutôt inverse (augmentation de la synthèse d'albumine)
Les cytokines (TNF, interleukines)	Catabolisantes (muscle). Leurs effets varient selon le type de cytokines et les tissus : par exemple, le TNF agit en synergie avec le cortisol et la combinaison de leurs effets provoque une protéolyse rapide et massive à l'origine d'une fonte protéique musculaire.

3.4.2. Régulation nutritionnelle

Les acides aminés sont dans l'ensemble anabolisants par stimulation de la synthèse protéique et dans une moindre mesure par inhibition de la protéolyse.

Un effet anabolisant (diminution de la protéolyse et augmentation modérée de la synthèse) est obtenu en combinant « acide aminé et insuline », ce qui correspond à la situation post-prandiale.

L'effet d'une augmentation de l'apport protéique n'est cependant que transitoire, c'est-à-dire qu'il ne faut pas penser qu'en augmentant les apports protéiques chez le sujet sain, il y aura augmentation de la masse protéique, les acides aminés en excès étant oxydés.

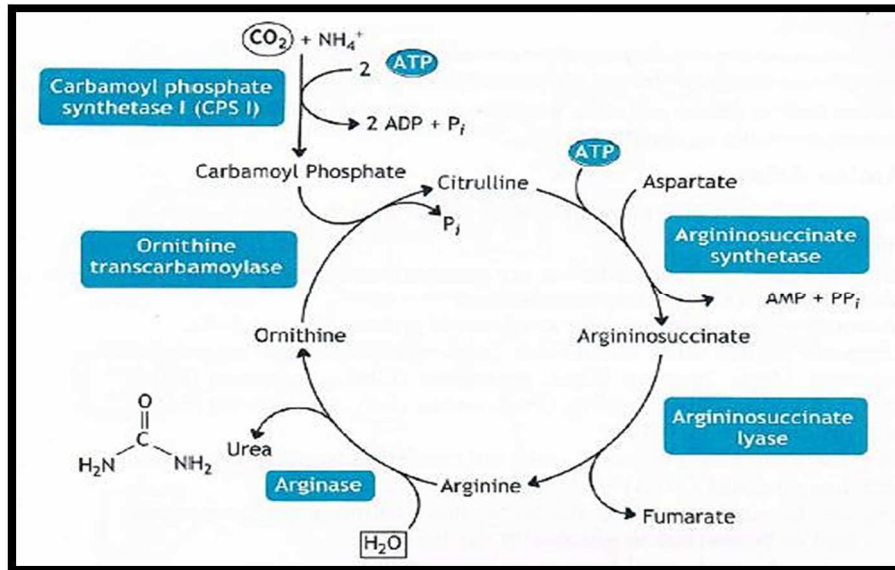
Cette augmentation ne peut être observée que si elle est associée à un facteur anabolisant (tel qu'un effort physique) ou à une augmentation de l'apport énergétique (c'est le cas de l'obésité dans laquelle la masse maigre augmente, même si l'augmentation de masse grasse est prépondérante).

Il y a aussi une étroite relation entre le métabolisme protéique et énergétique. Un apport énergétique minimal est essentiel à l'obtention d'un gain azoté. Lorsque le besoin énergétique n'est pas couvert, la balance azotée reste négative. Augmenter l'apport énergétique au-delà du besoin n'augmente cependant que faiblement le gain protéique (environ + 8 mg d'azote par kcal).

3.5. Régulation du cycle de l'urée

Chez l'homme, le cycle de l'urée est la plaque tournante de la détoxification de l'ammoniac libéré au cours du catabolisme des acides aminés. Celui-ci doit être immédiatement transformé par l'organisme à cause de ses effets neurotoxiques. L'ammoniac est cependant un élément essentiel à de nombreuses biosynthèses (ADN, purines, etc.). Les mammifères l'intègrent dans l'urée. Le cycle de l'urée se déroule dans le foie où s'accumule le glutamate (produit final des différentes voies cataboliques des acides aminés). L'ammoniac libéré dans la mitochondrie pendant les réactions de désamination, se condense avec l'hydrogénocarbonate sous la forme d'ion d'ammonium, pour donner du carbamoyl phosphate.

La synthèse de l'urée nécessitant un deuxième atome d'azote, celui-ci provient de l'aspartate (obtenu par transamination du glutamate et d'oxaloacétate). Au total, cinq réactions enzymatiques permettent la biosynthèse de l'urée : deux ont lieu la mitochondrie et trois dans le cytoplasme. La carbamoyl phosphate synthétase (CPS) est l'enzyme-clé qui régule le cycle de l'urée, elle existe sous deux isoformes : l'isoforme CPS I (mitochondriale et intervenant dans le cycle de l'urée) et l'isoforme CPS II (cytoplasmique et intervenant dans la synthèse des pyrimidines). De plus, leurs substrats sont différents : la CPS I condense l'ion ammonium et l'ion hydrogénocarbonate et la CPS II a la glutamine comme substrat.



La biosynthèse de l'urée est liée à la concentration en acides aminés dans le sang qui circule vers le foie. Il y a une relation quasi linéaire entre la concentration en azote dans le plasma et la synthèse de l'urée. La CPS I réagit très vite aux changements de concentration du N-acétyl-glutamate : si la concentration de cette substance-signal diminue, la CPS I est alors totalement inactivée.

La synthèse du N-acétyl-glutamate se fait à partir de l'acétyl-CoA et du glutamate, et nécessite une concentration sanguine élevée en glutamate (apport par protéolyse des protéines alimentaires).

	Inhibée par	Activée par
Carbamoyl phosphate synthase I	Concentration plasmatique en azote aminé < 4,5 mg / 100 ml	Augmentation de la concentration plasmatique en azote aminé
	N-acétyl-glutamate ↓	N-acétyl-glutamate ↑

Chapitre 6 : Enzymes et coenzymes.

1. Les enzymes

1.1. Définition

Les enzymes sont des polypeptides dont les masses moléculaires peuvent aller de 10 000 jusqu'au un million ou même plus.

Ex :

- La ribonucléase : masse moléculaire = 13 700.
- La pyruvate déshydrogénase qui représente un complexe multienzymatique : 4 600 000.

Les enzymes sont toutes des protéines globulaires, riches en structures α et en structures tertiaires.

Il existe aussi des enzymes possédant une structure quaternaire, il s'agit des enzymes allostériques qui ont un rôle dans la régulation du métabolisme.

Beaucoup d'enzymes sont constituées uniquement de chaînes polypeptidiques, d'autres nécessitent pour leur activité un autre composant non protéique qu'on appelle un cofacteur.

Ce dernier se distingue de la protéine par son caractère thermostable (résiste aux températures élevées) contrairement à la protéine, qui est thermolabile.

Ce cofacteur peut être de nature minérale, donc sous forme d'ions métalliques, ou bien de nature organique, c'est-à-dire sous forme de coenzyme (la plupart des coenzymes dérivent des vitamines).

1.2. Notion de site actif

Une protéine enzymatique est constituée d'un grand nombre d'acides aminés dont la séquence est assurée par le code génétique. Ces acides aminés qui entrent dans la constitution de la structure de l'enzyme ne sont pas tous indispensables au fonctionnement catalytique.

On a donc envisagé une zone qui correspond à une petite région au niveau de laquelle 3 à 4 acides aminés seulement participent à la combinaison enzyme – substrat par leur chaîne latérale.

La réaction enzymatique passe par 3 principales étapes :

- Reconnaissance du substrat par l'enzyme (1),
- Fixation du substrat sur l'enzyme (2),
- Catalyse : transformation du substrat en produit (3).

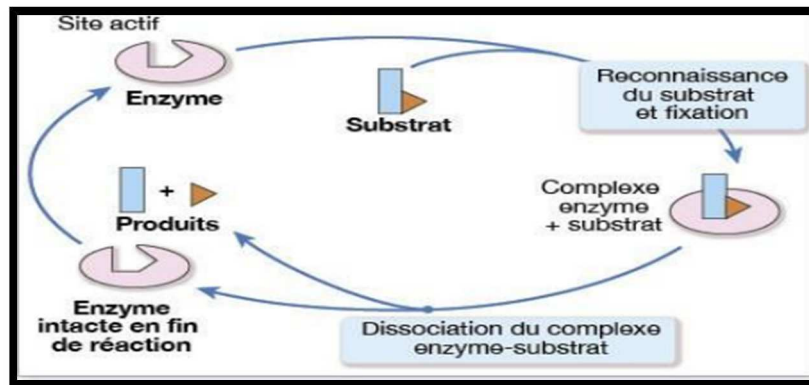
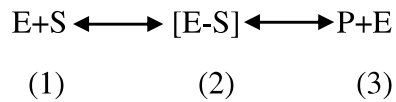


Figure 20 : schéma d'une réaction enzymatique

Les acides aminés qui constituent le site actif ne sont pas forcément l'un après l'autre dans la structure primaire.

En effet, ces acides aminés peuvent être mis d'une façon aléatoire dans la chaîne polypeptidique mais ils peuvent être rapprochés dans l'espace grâce au repliement de la chaîne sur elle-même.

Des études plus approfondies ont montrées que le site actif est divisé en 2 parties, une série d'acides aminés est destinée à la fixation du substrat ; et une 2^e série d'acides aminés est responsable de la catalyse.

Le reste des acides aminés de la protéine enzymatique participe au maintien de la structure de la protéine.

1.3. Classification des enzymes

Malgré leur grande diversité, les réactions enzymatiques peuvent être regroupées en 6 classes distinctes. Chacune de ces sous-classes est subdivisée en sous-classe et sous-sous-classe.

Chaque enzyme reçoit également un numéro d'ordre dans la sous-sous-classe.

❖ **Les 6 classes sont :**

- 1-Les oxyde-réductases.
- 2-Les transférases.
- 3-Les hydrolases.
- 4-Les lyases.
- 5-Les isomérases.
- 6-Les ligases.

Tableau 1 : Classification des enzymes selon la réaction catalysée.

Classification	Type de réaction catalysée
1. Oxydo-réductases	Oxydo-réduction (transfert de H ⁺ et d'e ⁻ entre 2 substrats)
2. Transférases	Transferts de groupements fonctionnels entre 2 substrats
3. Hydrolases	Hydrolyse de liaisons diverses
4. Lyases	Elimination de groupements et formation de doubles liaisons
5. Isomérases	Isomérisation
6. Ligases	Formation de liaisons couplées à l'hydrolyse de l'ATP

Le nom systématique d'une enzyme tient compte de son classement selon la nomenclature officielle, qui est formée de 4 chiffres :

Classification

E . C (. . .)
 ↑
 Enzyme

- 1^{er} chiffre : Classe (varie de 1 à 6)

- 2^e chiffre : sous-classe de l'enzyme (définie selon le mécanisme de la réaction)

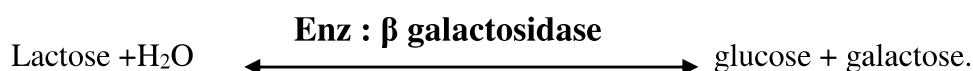
- 3^e chiffre : sous-sous-classe de l'enzyme (détermine la nature précise des groupements chimiques en jeu ou les mécanismes réactionnels quand ils sont connus)

- 4^e chiffre : groupe (numéro de série de l'enzyme attribué à l'intérieur de sa sous-sous - classe. Il désigne le substrat particulier sur lequel porte la réaction. Donc le quatrième nombre permet un classement supplémentaire en fonction du substrat sur lequel l'enzyme agit).

Remarque :

Le 2^e et 3^e nombre constituent des sous-classes indiquant le type de réaction et le type de molécule sur laquelle a lieu la réaction.

Ex : pour la réaction suivant



Le nom systématique de cette enzyme est : E.C (3 . 2. 1. 23)

- Le chiffre 3 désigne la classe des hydrolases
- Le chiffre 2 désigne la sous classe des glycosidases (enzymes qui hydrolyse les liaisons osidiques).
- Le 3^{ème} chiffre est la sous sous - classe pour dire que la liaison hydrolysée est une liaison β (1-4) glycosidique.
- Le dernier chiffre est le numéro d'ordre dans la sous sous- classe.

1.4. Propriétés catalytiques des enzymes

Quand on étudie une réaction chimique du point de vue énergétique, on s'aperçoit que la variation d'énergie interne du système est importante.

Le diagramme suivant montre que l'état I est l'état énergétique du milieu réactionnel au début de la réaction.

L'état II est l'état énergétique à la fin de la réaction.

Il y a entre les 2, une certaine énergie appelée, l'énergie d'activation, produite lorsque 2 molécules se mettent en contact.

Cette énergie peut être soit absorbé par le substrat, si elle est suffisante pour le transformer en produit. Soit être dissipée sous forme de chaleur.

Les enzymes sont des catalyseurs biologiques qui abaissent l'énergie d'activation et qui augmente la vitesse de réaction.

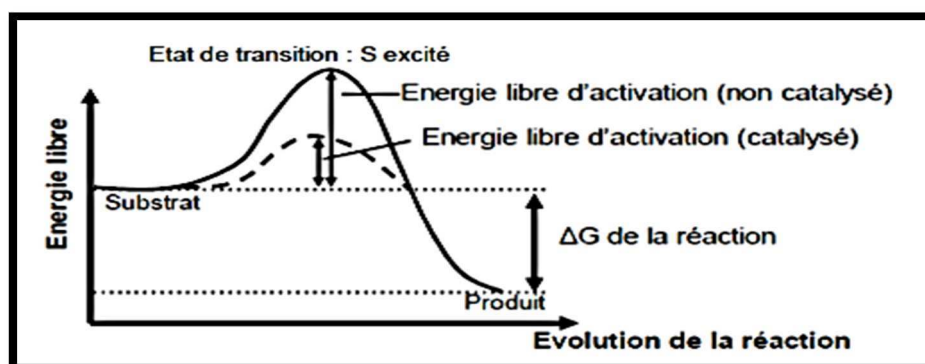


Figure 21 : Energie d'activation avec et sans enzyme.

L'enzyme accélère donc la vitesse de réaction et diminue l'énergie d'activation.

Ex :

La décomposition de l'eau oxygénée (H₂O₂) selon la réaction suivante peut se faire par 3 méthodes :



❖ Un chauffage à 150 °C, c'est l'équivalent d'une quantité d'énergie égale à 18000 cal/mole.

❖ Un catalyseur chimique comme le platine, l'énergie est égale à 12 000 cal/mole.

❖ L'utilisation d'un catalyseur biologique, donc d'une enzyme, la catalase, l'énergie utilisée est égale à 3 000 cal/mole.

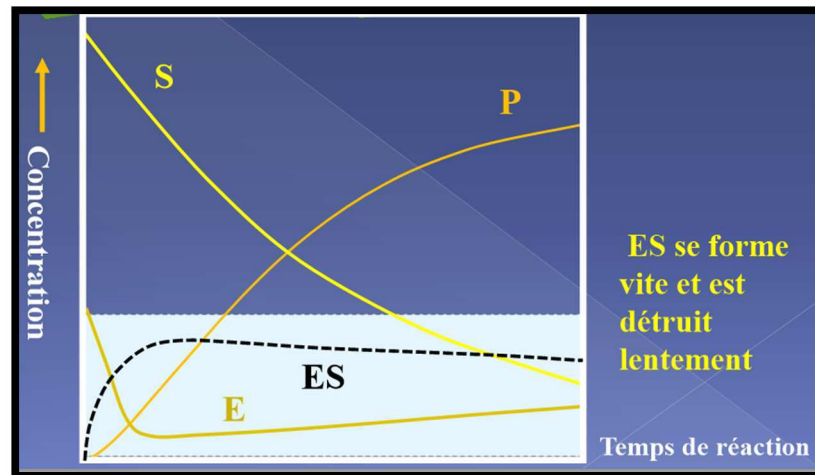
Les enzymes possèdent donc plusieurs propriétés catalytiques :

- Elles diminuent l'énergie d'activation.
- Elle augmente la vitesse de la réaction.
- Elles ne modifient pas l'équilibre de la réaction.
- Les enzymes sont capables de catalyser la réaction dans les deux sens (réaction est donc réversible).
- Les enzymes sont récupérées à la fin de la réaction et peuvent être réutilisées.
- Les enzymes sont très spécifiques.

1.5.Cinétique enzymatique



La réaction enzymatique diffère de la réaction chimique par le phénomène de saturation de l'enzyme par son substrat.



Lorsqu'on met l'enzyme en présence du substrat, le substrat étant en excès par rapport à l'enzyme, la combinaison de E avec S sera très rapide.

La vitesse de formation du complexe [ES] s'élève très rapidement, elle atteint ensuite une valeur maximale et constante. L'enzyme est dite saturée par son substrat.

Si on représente sur un graphe en fonction du temps, les différentes espèces chimiques qui participent à la réaction enzymatique (S, E, P et [ES]), on obtient 3 phases :

Phase I : phase préstationnaire.

[S] : très élevée.

[E] : diminue.

[ES] : augmente.

[P] : très faible.

Phase II : phase stationnaire.

[S] : diminue.

[E] : faible.

[ES] : maximale constante.

[P] : augmente.

Phase III : phase post-stationnaire.

[S] : diminue.

[E] : augmente.

[ES] : diminue.

[P] : élevée.

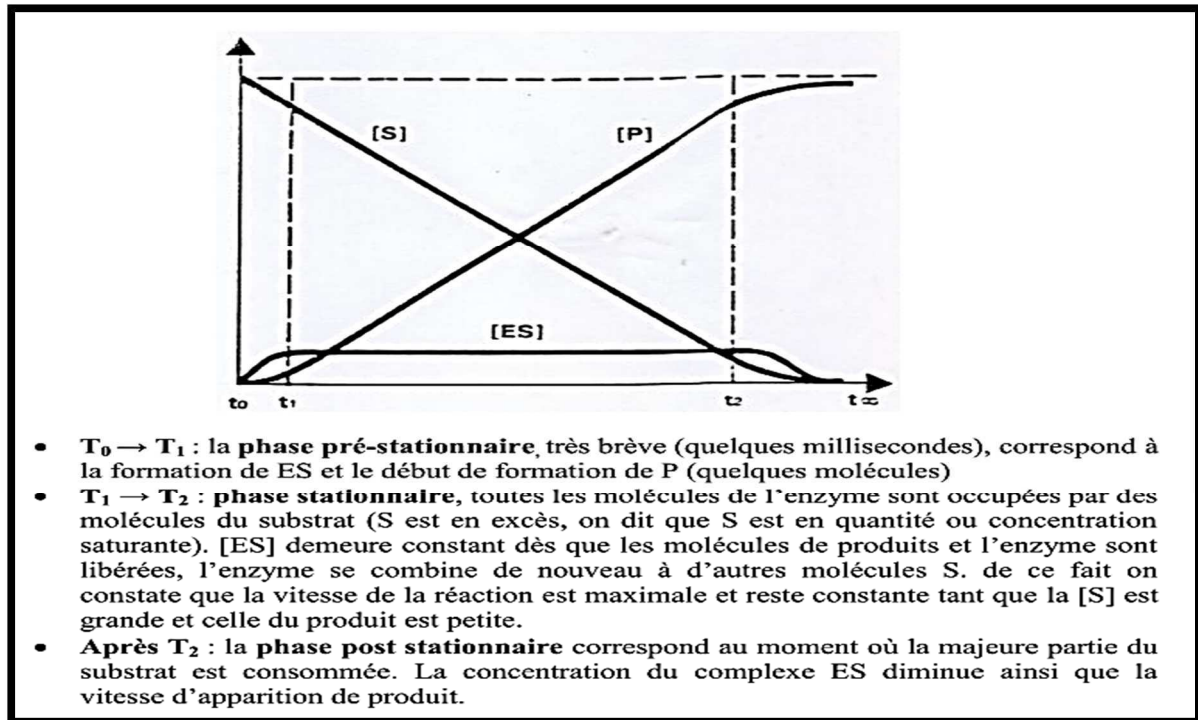
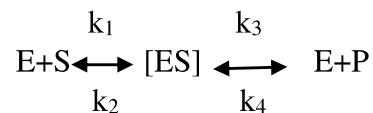


Figure 22 : Evolution de la cinétique enzymatique.

La vitesse de la réaction enzymatique dépend de la concentration de l'enzyme, de la concentration du substrat, de l'affinité de l'enzyme pour le substrat et du type de contact.

1.5.1. Notion de vitesse initiale :



Avec :

k_1 : constante d'association de E avec S.

k_2 : constante de dissociation de [ES] en E+S.

k_3 : constante de dissociation de [ES].

k_4 : constante d'association de E+P en [ES].

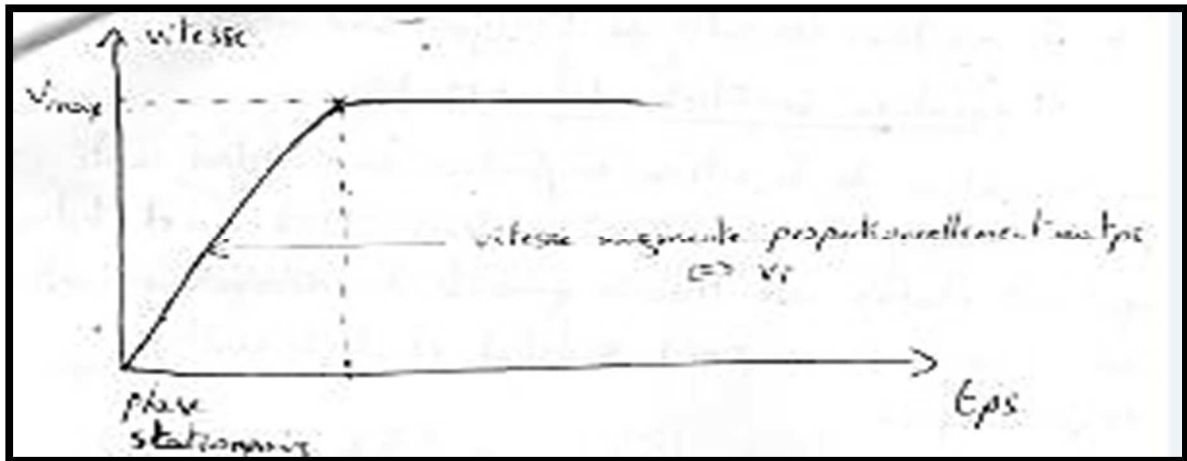


Figure 23 : Variation de la vitesse de réaction en fonction du temps

Lorsqu'on met une enzyme en présence du substrat, il y a formation du produit, la courbe représentant la vitesse de la réaction en fonction du temps (fig.23) permet de mesurer la vitesse initiale.

$$V_i = dS/dt = dP/dt$$

La quantité de substrat qui disparaît est égale à la quantité du produit qui apparaît en fonction du temps.

$$V_i = k_3 \cdot [ES].$$

Selon la courbe, on remarque que :

- Pendant les 1^{ers} temps, la courbe est une droite, dans ce cas, la quantité du substrat qui disparaît est égale à la quantité du produit qui apparaît, la vitesse est donc proportionnelle au temps. On dit qu'on est en vitesse initiale et en phase stationnaire.
- Lorsque la vitesse commence à diminuer, on n'est plus en vitesse initiale car dans cette phase P est en excès par rapport à S car tous les sites de l'enzyme sont occupés.

1.5.2.Équation de Michaelis et Menten

La variation de la vitesse en fonction du substrat a été essentiellement étudiée par 2 auteurs : Michaelis et Menten qui ont établis une théorie générale du mécanisme d'action des enzymes à un seul substrat et de la cinétique enzymatique.

Ces chercheurs ont pu déterminer 2 constantes importantes pour calculer la vitesse initiale, il s'agit de K_m et de V_{max} .

- **K_m** :
- Dans un premier temps : $E + S \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} [ES]$ A
- Dans un deuxième temps : le complexe [ES] se décompose
 $[ES] \xrightleftharpoons[k_3]{k_2} E + P$ B

E est régénérée et le produit est libéré.

Quand on est en V_i , la quantité de substrat qui disparaît est égale à la quantité de produit qui apparaît. ($V_i = dS/dt = dP/dt$)

$$A : V_{\text{formation}} = k_1 \cdot [E] \cdot [S]$$

$$B : V_{\text{décomposition}} = k_2 \cdot [ES] + k_3 [ES]$$

$$\text{En } V_i = dS/dt = dP/dt \longrightarrow V_f = V_d \longrightarrow k_1 [E] [S] = (k_2 + k_3) [ES]$$

$$[E][S]/[ES] = (k_2 + k_3)/k_1 = K_m$$

K_m est appelé : constante de Michaelis et Menten.

- **V_{max}** :

$$[E]_{\text{total}} = [E]_{\text{libre}} + [ES]_{\text{combiné}}$$

Quand on est en excès de S, $[S] \gg [E] \longrightarrow [E]_{\text{libre}} = 0$

$[E]_{\text{total}} = [ES] \longleftrightarrow$ L'enzyme se trouve sous forme combinée.

$$V_i = k_3 [ES] \longleftrightarrow V_{\text{max}} = k_3 [E]_{\text{total}}$$

V_{max} = vitesse obtenue quand l'enzyme est totalement saturée.

$$V_i/V_{\text{max}} = (k_3 [ES]) / (k_3 [E]_{\text{total}}) \longrightarrow V_i/V_{\text{max}} = [ES] / [E]_{\text{total}} \quad C$$

$$K_m = ([E][S]) / [ES] \quad [E]_{\text{total}}/[ES] = V_{\text{max}}/V_i \quad C$$

On sait que : $[E]_{\text{total}} = [E]_{\text{libre}} + [ES] \quad [E] = [E]_{\text{total}} - [ES]$

$$K_m = ([E]_{\text{total}} - [ES]) [S] / [ES]$$

$$K_m/[S] = ([E]_{\text{total}} - [ES]) / [ES]$$

$$K_m/[S] = ([E]_{\text{total}}/[ES]) - 1 \longrightarrow [E]_{\text{total}}/[ES] = (K_m/[S]) + 1 \quad D$$

$$C=D \longrightarrow V_{\text{max}}/V_i = (K_m/[S]) + 1$$

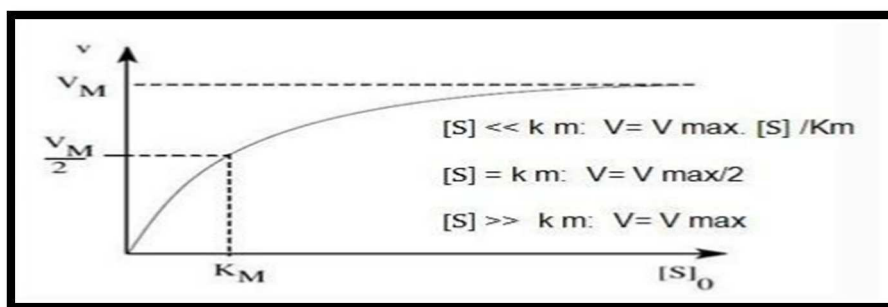
$$V_{\max}/V_i = (K_m + [S]) / [S]$$

$$V_i = (V_{\max} \cdot S) / (K_m + S) \quad \text{équation de Michaelis et Menten}$$

$$V_i = f(S) \longrightarrow V_i = ax$$

Cette équation représente l'équation fondamentale de la cinétique enzymatique de Michaelis et Menten.

La connaissance de K_m et de V_{\max} permet de connaître la vitesse initiale (V_i) d'une réaction. La courbe représente une hyperbole appelée « **hyperbole de Michaelis-Menten** » :



$$V_i = V_{\max}/2$$

$$V_{\max}/2 = (V_{\max} \cdot S) / (K_m + S) \longrightarrow 2V_{\max} \cdot S = (K_m + S)V_{\max}$$

$$\longrightarrow 2S = K_m + S$$

$$\longrightarrow K_m = S$$

K_m est donc égale à $[S]$, pour laquelle $V_i = V_{\max}/2$

K_m correspond donc à la moitié des sites enzymatiques occupés par le substrat, c'est aussi une valeur qui relie le substrat à l'enzyme car le K_m permet de mesurer l'affinité de l'enzyme pour le substrat.

$$\text{Affinité} = 1/K_m$$

K_m s'exprime en mol/L ou en mmol/L et varie de 10^{-1} à 10^{-7} moles

Pour une enzyme donnée, le K_m peut être déterminé en mesurant la vitesse de la réaction enzymatique à différentes concentrations de substrat et à une concentration d'enzyme fixe.

Le graphe tracé permet de déterminer de façon approchée K_m et V_{max} .

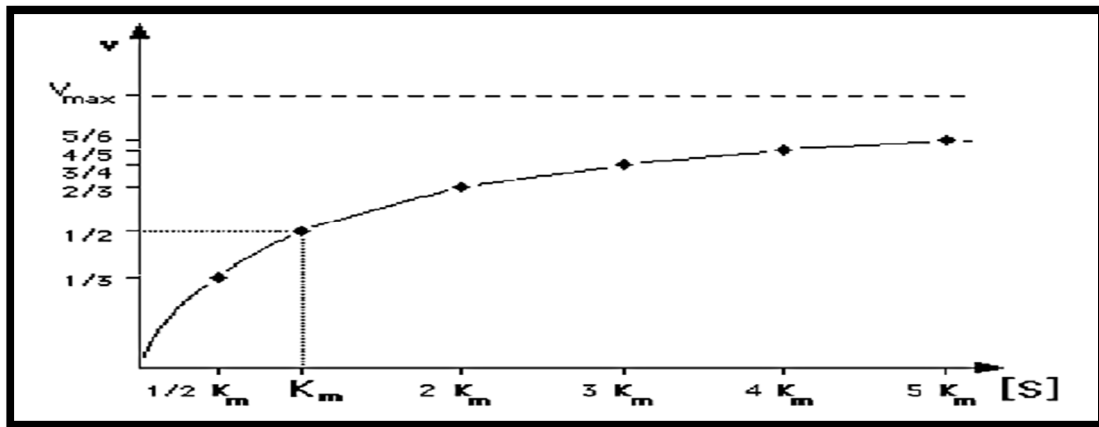
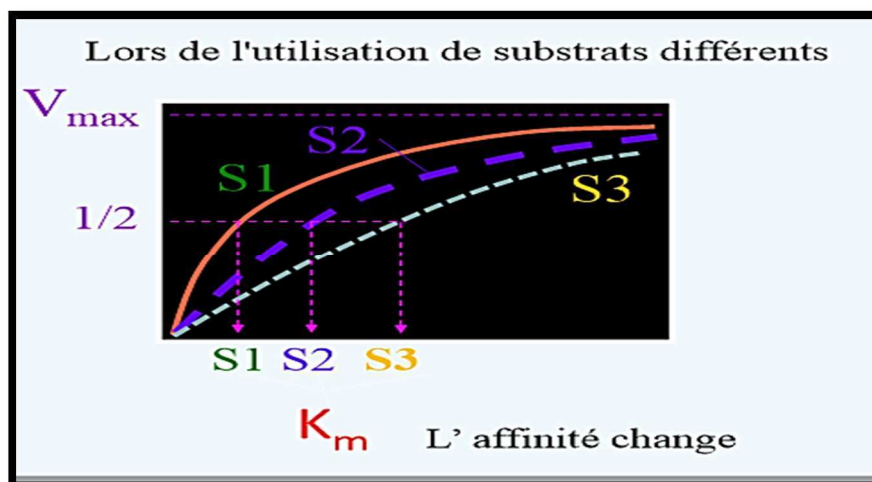


Figure 24 : Coube V en f(S)

K_m n'a pas de valeurs fixes pour une enzyme donnée, il peut varier selon le substrat, le pH, la température et la structure de l'enzyme.



V_{max} peut également varier d'une enzyme à l'autre et elle dépend également du pH, température, substrat et structure de l'enzyme.

Remarque : Quand K_m \nearrow , l'affinité \searrow

1.5.3. Représentation de Lineweaver et Burk

Si on veut déterminer graphiquement V_{max} et K_m , la courbe v en fonction de S s'avère imprécise. Des auteurs qui sont Lineweaver et Burk ont trouvé une autre courbe représentative de la cinétique en utilisant $1/v$ en fonction de $1/S$.

En transformant l'équation de Michaelis et Menten :

$$v_i = (V_{max} \cdot S)/(K_m + S)$$

$$\longrightarrow 1/v = (K_m + S)/(V_{max} \cdot S) \longrightarrow 1/v = (K_m/(V_{max} \cdot S)) + (S/(V_{max} \cdot S))$$

$$\longrightarrow 1/v = (K_m/V_{max})(1/S) + (1/V_{max})$$

$$\longrightarrow 1/v = f(1/S) \longrightarrow y = ax + b$$

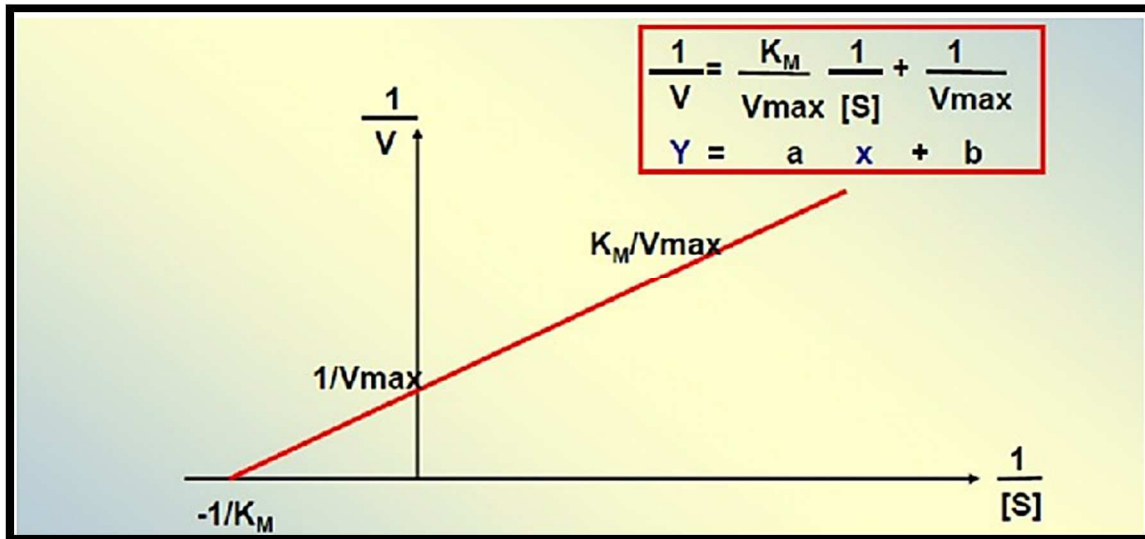


Figure 25 : Représentation de Lineweaver-Burk

Cette méthode est très utilisée car elle est très importante sur le plan pratique. Elle permet de calculer K_m et V_{max} et elle permet aussi de mettre en évidence les inhibiteurs de la réaction enzymatique.

1.6. Les effecteurs de la réaction enzymatique

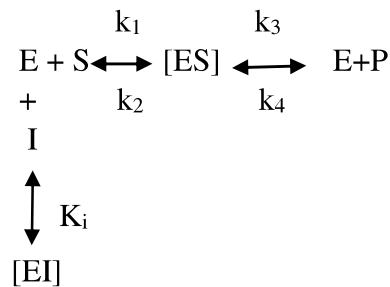
On appelle effecteur enzymatique, une substance chimique capable de modifier la cinétique d'une réaction enzymatique et on distingue les activateurs qui augmentent la vitesse de la réaction et les inhibiteurs qui diminuent la vitesse de la réaction.

Si c'est le substrat qui se fixe, la réaction se déroule normalement mais si c'est l'inhibiteur compétitif qui se fixe sur le site actif de l'enzyme, l'affinité de l'enzyme pour le substrat diminue (elle prend une nouvelle valeur, $1/K_m'$) et donc le K_m augmente.

Remarque :

Le complexe EI (enzyme-inhibiteur) n'a pas d'activité.

Modèle exprimant l'inhibition compétitive :



Avec, K_i (la constante de dissociation de l'inhibiteur).

$\left\{ \begin{array}{l} V_{\max} \text{ reste constante.} \\ \text{Affinité de E pour S diminue} \implies K_m \text{ augmente.} \end{array} \right.$

$$K'_m = K_m (1 + ([I]/K_i)) \quad \text{Avec, } (1 + ([I]/K_i)) : \text{facteur d'inhibition.}$$

$$K_i = (K_m \cdot [I]) / (K'_m - K_m)$$

$$K'_m > K_m \implies 1/K'_m < 1/K_m$$

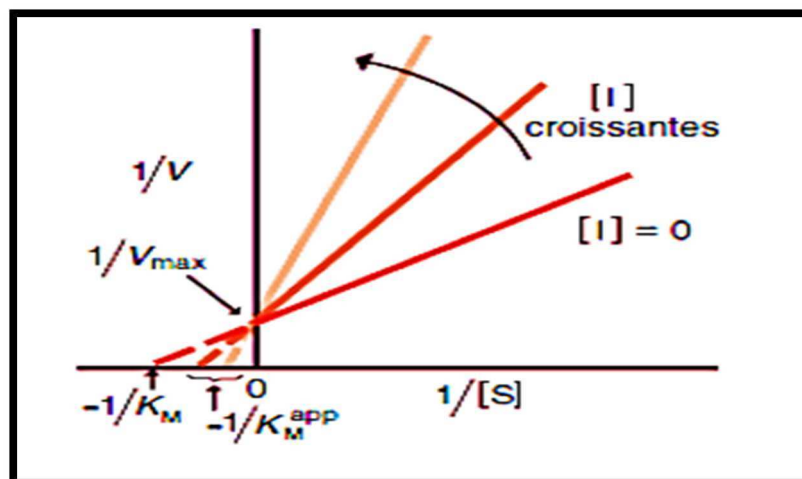


Figure 26 : inhibition compétitive

Remarque : $1/V_{\max} = 1/V_{\max}'$

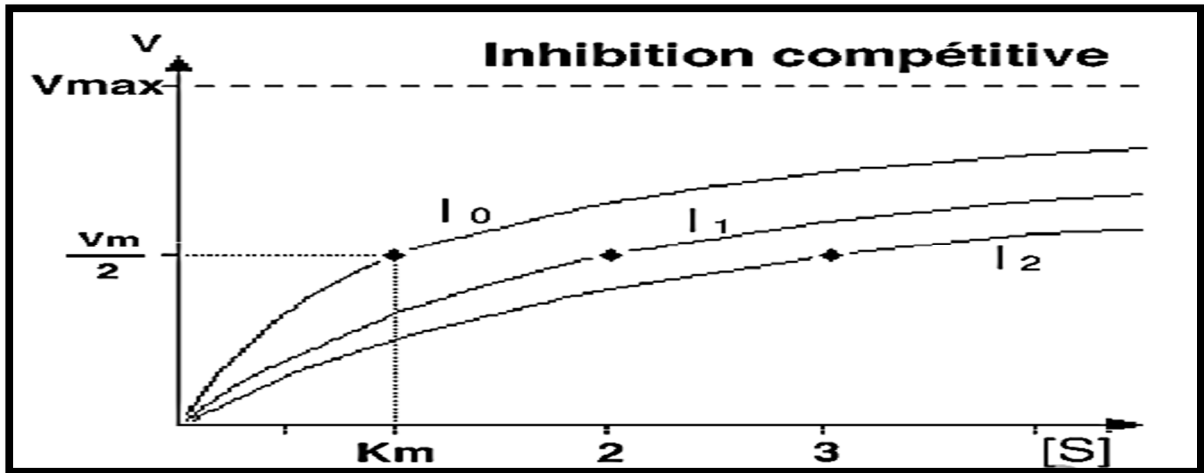


Figure 27 : Vitesse initiale en fonction de la concentration du substrat et de l'inhibiteur, selon Michaelis et Menten,

Les équations de l'inhibition compétitive

Étant données les relations entre E, S, et I, précédemment décrites, et nous rappelant qu'à l'état d'équilibre $d[ES]/dt = 0$, nous pouvons à partir des Équations (14.14) et (14.16) écrire:

$$[ES] = \frac{k_1[E][S]}{(k_2 + k_{-1})} = \frac{[E][S]}{K_m} \quad (14.34)$$

En supposant que l'équilibre $E + I \rightleftharpoons EI$ est rapidement atteint, la vitesse de formation de EI, $v_f = k_4[E][I]$, et la vitesse de dissociation de EI, $v_d = k_{-4}[EI]$, sont égales, de sorte que:

$$k_4[E][I] = k_{-4}[EI] \quad (14.35)$$

Donc,

$$[EI] = \left(\frac{k_4}{k_{-4}} \right) [E][I] \quad (14.36)$$

Si nous définissons K_i comme k_4/k_{-4} , une constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur, alors,

$$[EI] = \frac{[E][I]}{K_i} \quad (14.37) \quad \text{ou}$$

Sachant que $[E_T] = [E] + [ES] + [EI]$, nous pouvons écrire:

$$[E_T] = [E] + \frac{[E][S]}{K_m} + \frac{[E][I]}{K_i} \quad (14.38)$$

ce qui donne en sortant [E]:

$$[E] = \frac{K_i K_m [E_T]}{(K_i K_m + K_i [S] + K_m [I])} \quad (14.39)$$

Comme la vitesse de la formation d'un produit est donnée par $v = k_2[ES]$, nous pouvons réécrire l'équation (14.34), nous aurons:

$$v = \frac{k_2 [E][S]}{K_m} \quad (14.40)$$

d'où en remplaçant [E] par sa valeur tirée de l'équation (14.39):

$$v = \frac{(k_2 K_i [E_T][S])}{(K_i K_m + K_i [S] + K_m [I])} \quad (14.41)$$

Comme $V_{max} = k_2 [E_T]$,

$$v = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S] + \frac{K_m [I]}{K_i}} \quad (14.42)$$

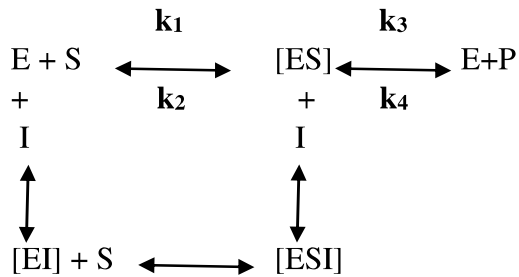
$$v = \frac{V_{max} [S]}{[S] + K_m \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)} \quad (14.43)$$

$$V = \frac{V_{max}}{1 + \frac{K_m}{[S]} \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)} = \frac{V_{max} \cdot [S]}{[S] + K_m \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)}$$

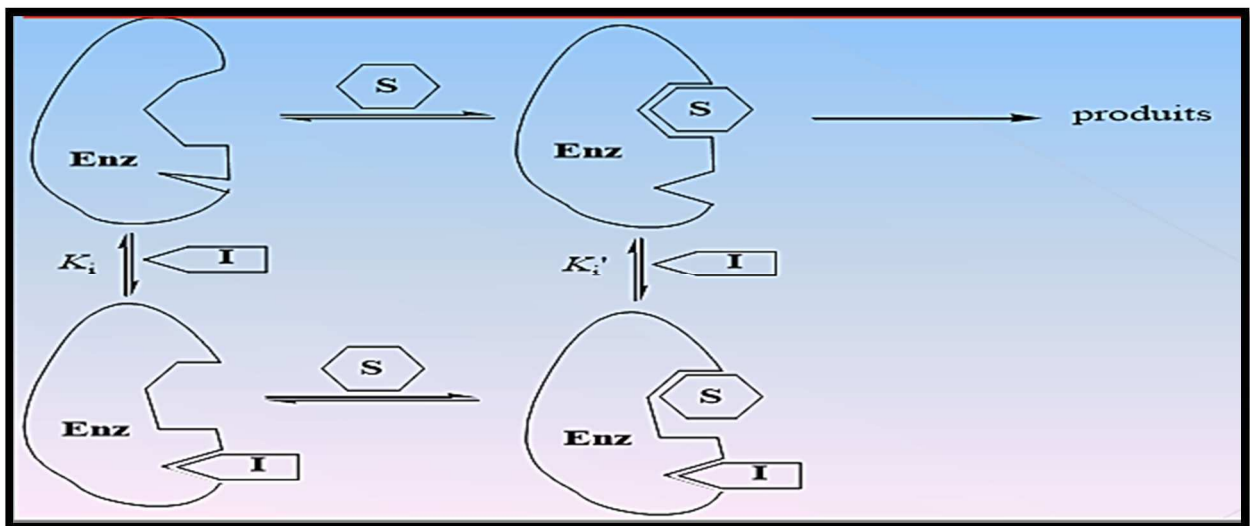
$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right) \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

➤ **L'inhibition non compétitive (INC)**

Modèle expliquant ce type d'inhibition :



Les inhibiteurs non compétitifs sont des composés chimiques qui se fixent sur l'enzyme mais sur un extrait différent du site actif. Ces inhibiteurs dénaturent partiellement l'enzyme, il y a donc réduction de l'activité enzymatique et diminution des performances de l'enzyme, qui ne peut plus atteindre V_{\max} . Dans ce cas, V_{\max} diminue, mais le site actif reste libre de fixer le substrat en premier ou l'inhibiteur.



L'affinité de l'enzyme pour le substrat n'est pas modifiée, donc K_m reste constante, V_{\max} par contre change et devient V'_{\max} qui est inférieure à V_{\max} .

$$V'_{\max} = V_{\max} / (1 + (I/K_i)) \longleftrightarrow K_i = (V'_{\max} \cdot I) / (V_{\max} - V'_{\max})$$

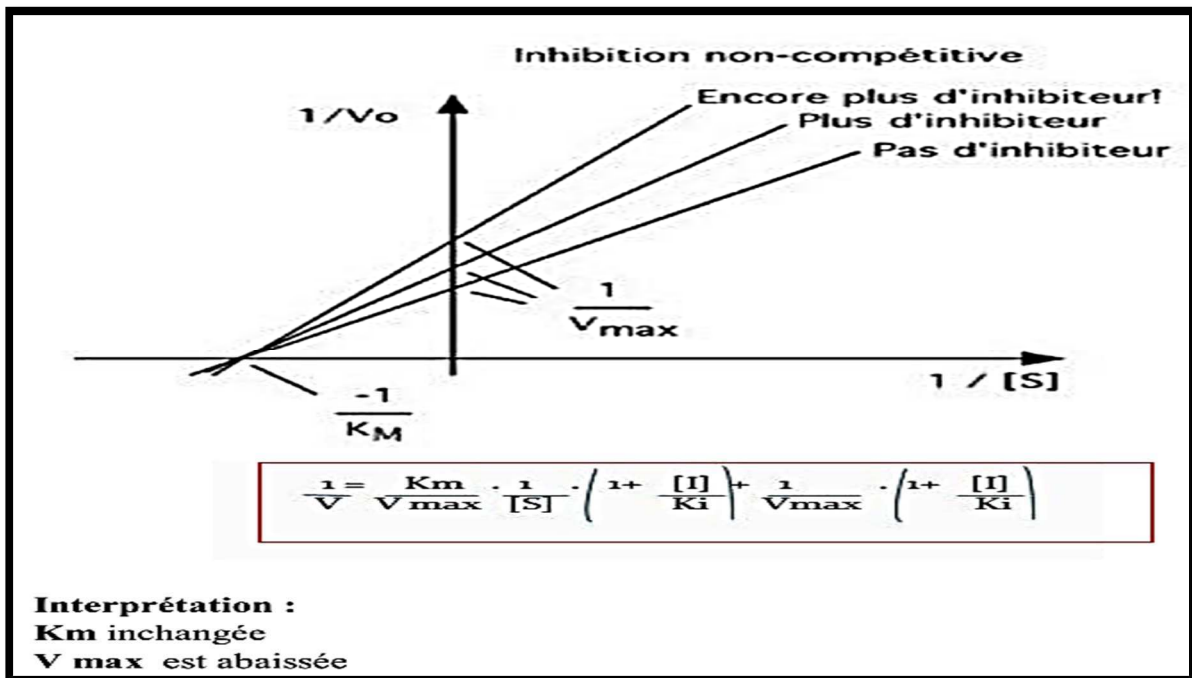
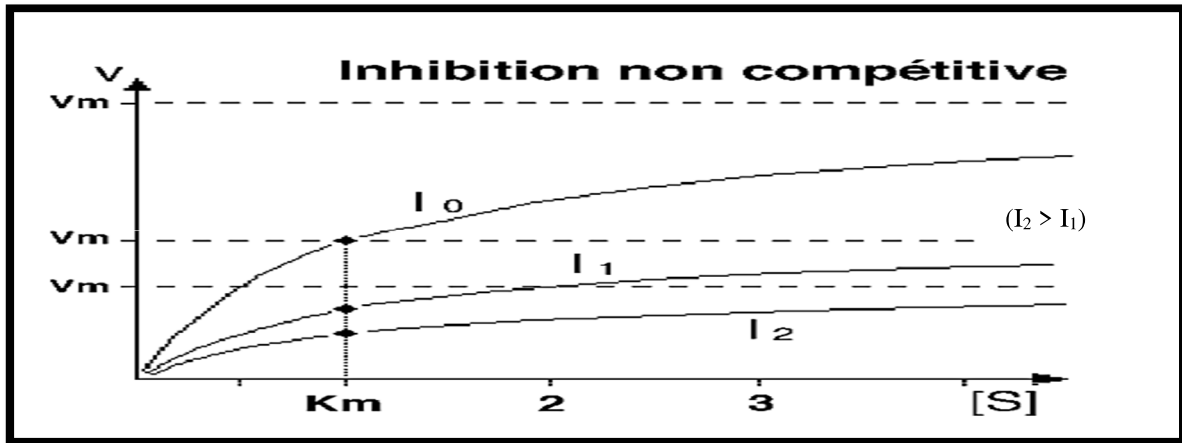
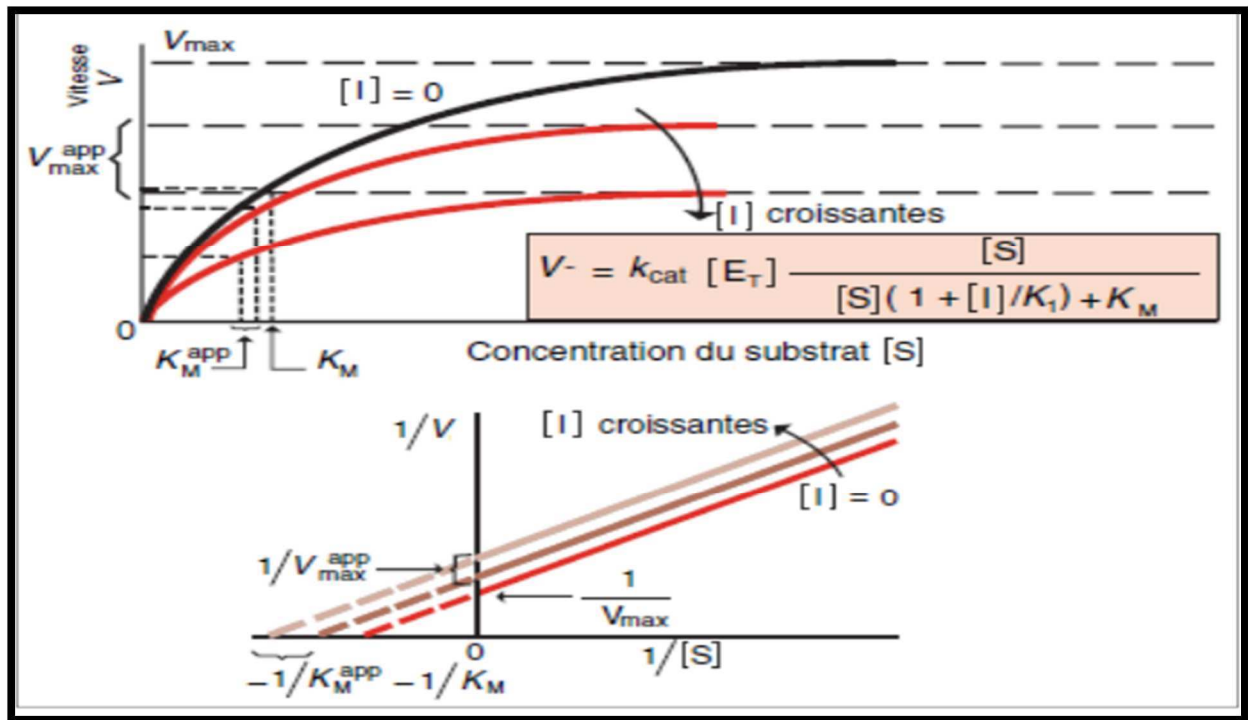


Figure 28 : Graphiques de l'inhibition non compétitive.

$$v = \frac{V_{max}}{1 + \frac{[I]}{K_i}} \cdot \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m(1 + \frac{[I]}{K_i})}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1 + \frac{[I]}{K_i}}{V_{max}}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} K_m = K'_m \longrightarrow 1/K_m = 1/K'_m \\ V_{max} > V'_{max} \longrightarrow 1/V_{max} < 1/V'_{max} \end{array} \right.$$



$$\left\{ \begin{array}{l} V_{max} > V''_{max} \longrightarrow 1/V_{max} < 1/V''_{max} \\ K_m > K''_m \longrightarrow 1/K_m < 1/K''_m \end{array} \right.$$

1.7. Les enzymes allostériques

1.7.1. Définition

Les enzymes allostériques sont des protéines à structure quaternaire, elles sont constituées d'un petit nombre de protomères identiques ou différents, dont le nombre varie de 2 à 12 selon les cas d'enzymes. Ces sous-unités (protomères) sont liées entre elles par des liaisons non covalentes, c'est-à-dire des liaisons de basses énergies. Ce qui permet une certaine souplesse qui autorise des déformations de chacune de ces sous-unités, ainsi que des mouvements relatifs les unes par rapport aux autres.

Il existe plusieurs sites actifs et allostériques dans la molécule enzyme et on dénombre un site actif et un site allostérique par protomère.

Le site actif fixe le substrat alors que les sites allostériques sont occupés par des effecteurs (inhibiteurs ou activateurs). Ainsi, ces enzymes jouent un rôle très important dans la régulation du métabolisme.

La dissociation d'une enzyme allostérique en protomères peut entraîner une perte de l'activité enzymatique ou une perte de l'effet allostérique (effet coopératif)

1.7.2. Cinétique des enzymes allostériques

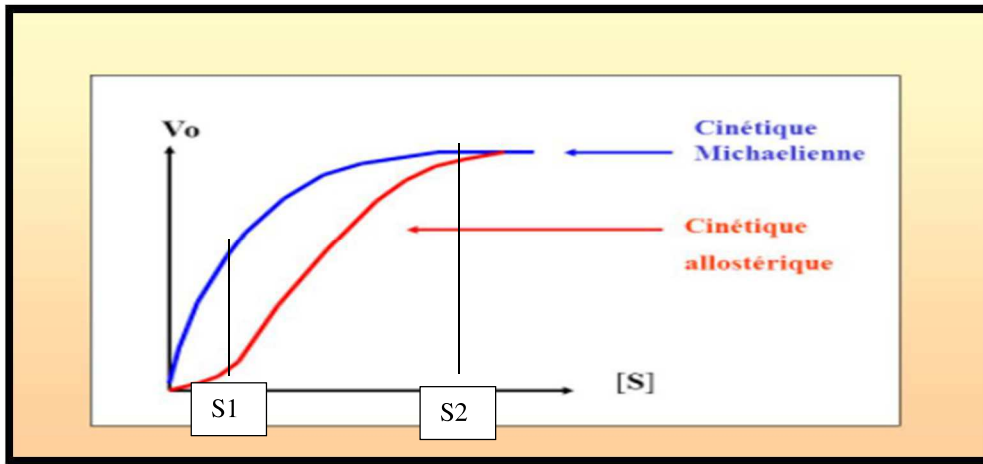


Figure 29 : la cinétique des enzymes allostériques.

Les enzymes allostériques sont caractérisées par une cinétique non michaelienne, la courbe représentant la variation de la vitesse en fonction de la concentration du substrat montre que dans ce cas, la courbe est en forme « S », elle est appelée courbe sigmoïde :

- lorsque le substrat est en faible concentration (S1), la vitesse de catalyse par l'enzyme allostérique est quasiment nulle alors que l'enzyme michaelienne présente déjà une vitesse appréciable.

- au-delà d'une certaine valeur de la concentration du substrat, la pente de la courbe est plus forte pour l'enzyme allostérique que pour l'enzyme michaelienne, dans des conditions comparables.

- à une concentration élevée de substrat (S2), la vitesse maximale est atteinte dans les 2 cas (pour l'enzyme michaelienne et pour l'enzyme allostérique).

Cette courbe sigmoïde traduit donc, une fixation coopérative du substrat, c'est-à-dire que la fixation de la 1^{ère} molécule de substrat sur un protomère permet le changement de conformation de ce protomère, c'est ce qu'on appelle la transition allostérique. Comme chaque protomère est lié aux autres, le changement de conformation de l'un d'entre eux, entraîne le changement de conformation des protomères suivants. Il en résulte ainsi une modification de la forme globale de l'enzyme.

On distingue classiquement 2 formes de l'enzyme allostérique :

➤ **La forme T (tendue) :**

Qui est inactive car les liaisons interprotomériques sont fortes. Il en résulte une certaine rigidité globale de l'enzyme.

➤ **La forme R (relâchée) :**

C'est la forme active, car les liaisons interprotomériques sont faibles, il en résulte une certaine souplesse globale de l'enzyme.

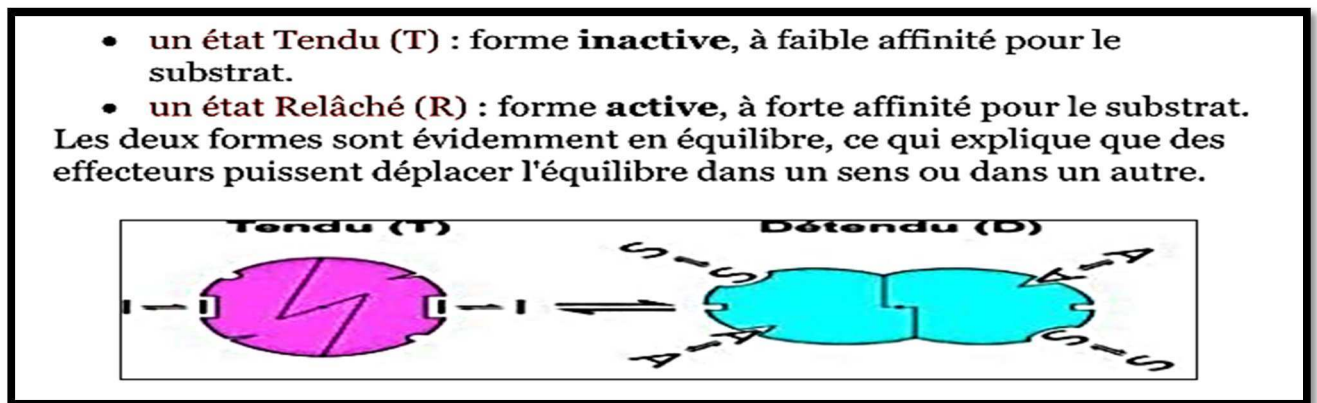


Figure 30 : formes de l'enzyme allostérique.

C'est ce changement de conformation de la forme T à la forme R qui favorise la fixation des molécules de substrat présentes dans le milieu.

Une fois fixée les molécules de substrat seront transformées par catalyse, cette coopérativité explique l'augmentation brutale (ou la pente) de la vitesse enzymatique :

- Lorsque la concentration du substrat est faible, la vitesse est faible aussi, car les molécules d'enzymes sont majoritairement sous forme sous la forme T, inactive, dans ce cas, il y a peu de molécules de substrat par rapport aux molécules d'enzymes, mais quand la concentration du substrat augmente, le nombre de molécules fixées augmentent également, ce qui favorise le passage de la forme T à la forme R.

- A une concentration très élevée de substrat, tous les sites catalytiques sont occupés et la vitesse maximale est atteinte.

1.7.3. Mécanisme de la modulation (régulation) allostérique

Pour qu'il ait régulation allostérique, il faut que :

- l'enzyme soit oligomérique,
- qu'il y ait au moins 2 sites de fixation par sous-unité : un site actif est un site allostérique ;
- que la conformation d'une sous-unité soit contrainte par son association avec les autres sous-unités,
- que chaque sous-unité puisse passer de la forme T à la forme R de façon réversible.

Les modèles proposés pour expliquer les mécanismes par lesquels la fixation de l'effecteur sur le site allostérique change l'activité catalytique de l'enzyme sont :

➤ **Le modèle systémique :**

Pour une enzyme allostérique tétramérique, la fixation de la 1^{ère} molécule de substrat accélère le passage des autres sous-unités vers la forme haute affinité, selon un mécanisme du « tout ou rien ». Il existe dans ce cas 2 conformations possibles : la forme T ou la forme R.

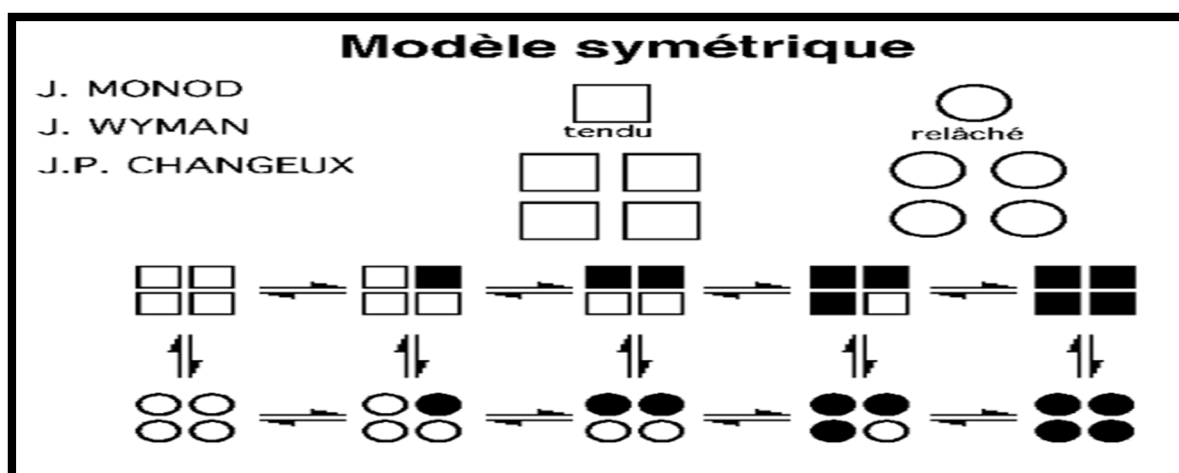


Figure 31 : modèle symétrique

Ce modèle symétrique des enzymes allostériques est dû à MONOD, WYMAN et CHANGEUX.

Supposons pour simplifier qu'il n'y ait que deux états possibles des protomères : l'état tendu (T, en l'absence de substrat) et l'état relâché (R, en présence de substrat). Dans une protéine à 4 sous-unités, si une de ces sous-unités se lie au substrat, permettant ainsi son passage de la conformation tendue à relâchée, les trois autres sous-unités devront prendre la même structure (R). Ce qui augmentera leur affinité pour le substrat et activera la réaction

Il y a donc une coopération entre les protomères pour que le substrat soit plus efficacement transformé.

➤ **Le modèle séquentiel :**

Ce modèle propose que la fixation d'un substrat sur l'un des protomères le fait basculer vers l'état R. Cette transition allostérique se répercute d'une sous-unité à une autre.

Par rapport au cas précédent, il y aurait une forme intermédiaire dans laquelle un des protomères est sous la forme T tandis que l'autre est sous la forme R. Ce modèle est dit mixte.

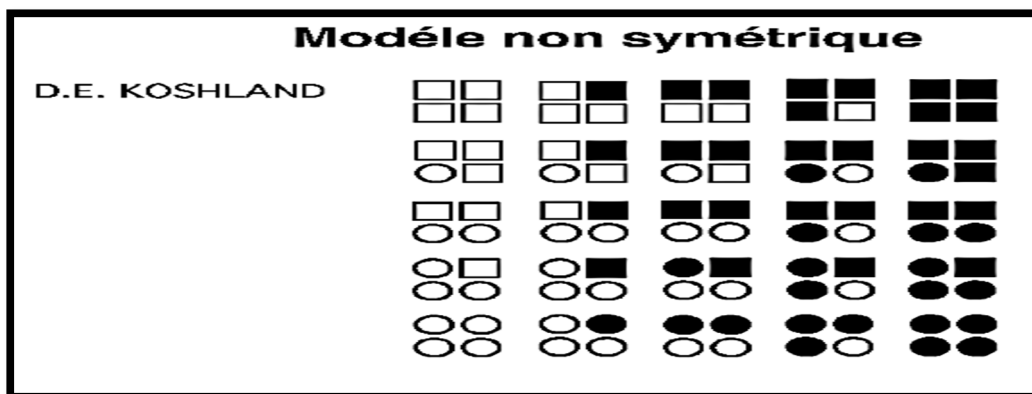


Figure 32 : modèle séquentiel

KOSHLAND a étendu ce modèle à des oligomères non symétriques dans la structure desquels chacun des protomères peut être tendu ou relâché, sans cesser de subir la contrainte des autres pour le faire changer d'état.

Chaque sous-unité passe individuellement de l'état tendu à relâché, mais la fixation du substrat entraîne le passage de la 1^{ère} sous-unité, ce qui rend le passage des autres sous-unités plus facile.

Exemple :

L'hémoglobine est formée par l'association de 4 sous-unités protéiques : 2 sous-unités α et 2 sous-unités β . La structure peut ainsi s'écrire $\alpha_2 \beta_2$. Associée à chaque chaîne α ou β , on trouve une structure non protéique appelée hème. Chaque hème (4 au total, identiques) portant en son centre un ion Fe^{2+} . Ainsi, l'hémoglobine est une hétéroprotéine. L'hème est enchâssé dans un repli hydrophobe tout juste accessible à l' O_2 .

A l'état libre, la conformation de $Hb \alpha_2 \beta_2$ est faite de sorte que le site pour l' O_2 de chacune des 2 chaînes β est inaccessible. Les chaînes α présentent en revanche un accès à l' O_2 .

Même s'il est très étroit cet accès existe : l'affinité pour l'O₂ pour les chaînes α est faible.

Si une première molécule d'O₂ se fixe sur une chaîne α , elle va entraîner un mouvement de conformation global, comme on l'a vu ci-dessus. Et ce mouvement va se répercuter essentiellement sur la deuxième chaîne α qui va voir son affinité pour O₂ augmentée fortement. Quand les 2 chaînes α ont lié chacune un O₂, l'induction de changement de conformation qui fait passer les 2 chaînes β en conformation à très haute affinité pour O₂. L'Hb se sature alors en O₂

Donc, l'oxygène exerce un effet coopératif positif sur sa propre fixation (l'affinité s'améliore avec la première fixation). La courbe sigmoïde de saturation est une conséquence directe de ce phénomène.

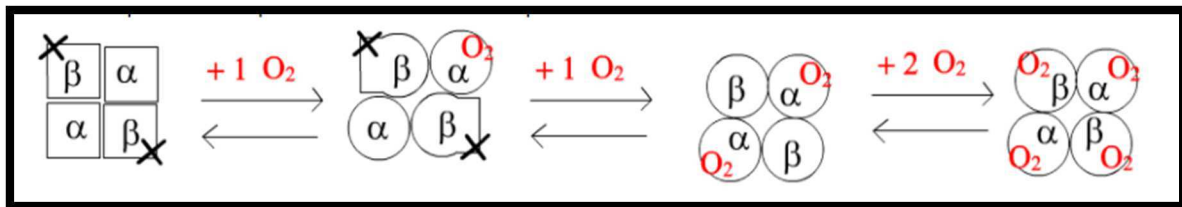


Figure 33 : schéma résumant le fonctionnement de l'hémoglobine

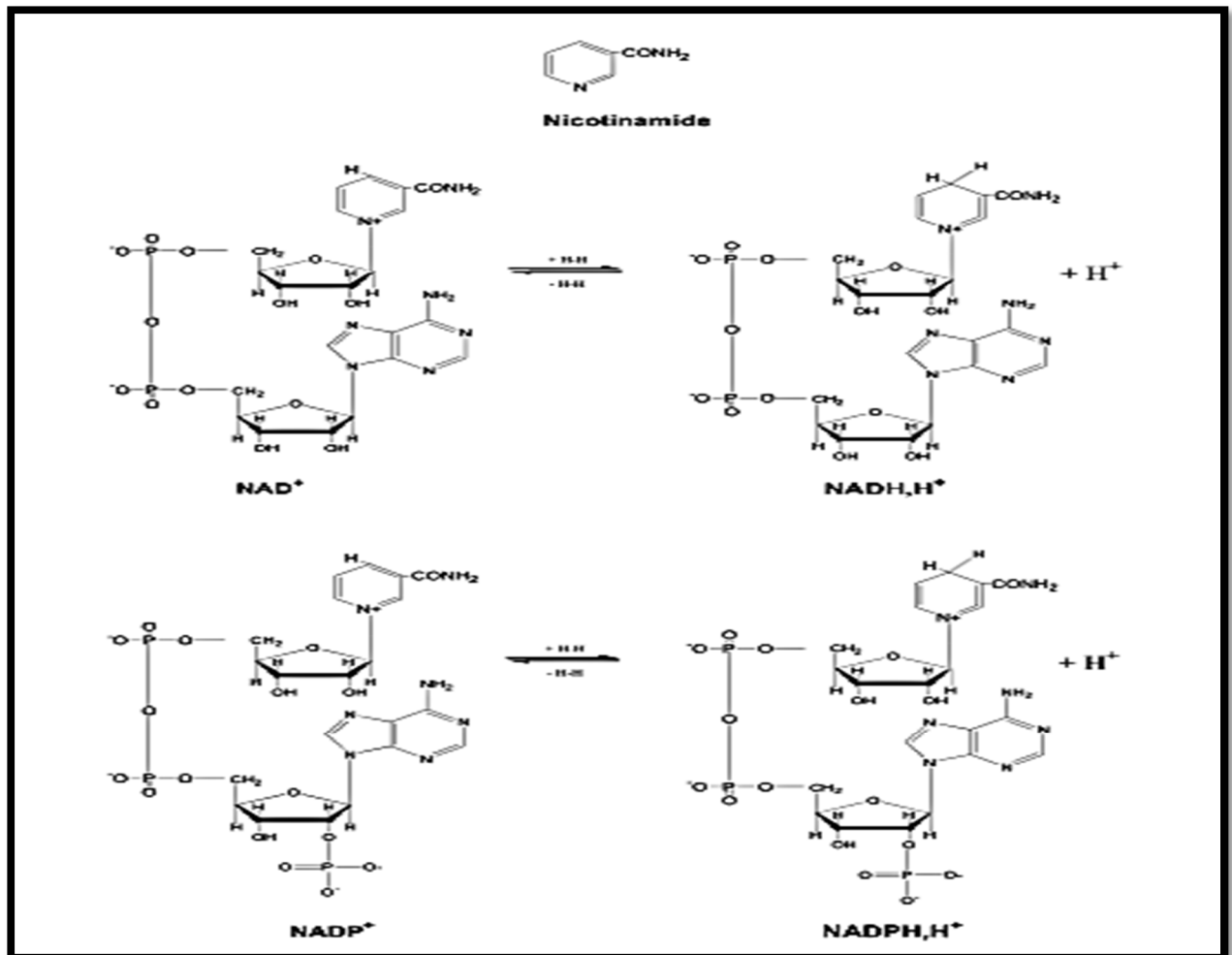


Figure 34 : Structure des deux coenzymes nicotiniques dérivés du nicotinamide (Vit PP). Le couple $\text{NAD}^+ / \text{NADH}, \text{H}^+$ est un accepteur ou donneur dans les réaction d'oxydoréduction du catabolisme. Le couple $\text{NADP}^+ / \text{NADPH}, \text{H}^+$ intervient par sa forme réduite comme donneur d'électrons dans les réactions de biogenèse.

Ce coenzyme n'est pas lié de façon permanente à la protéine enzymatique. Il peut être réduit (gain de protons et d'électrons) ou sous forme oxydée (perte de protons et d'électrons) au cours d'une réaction puis quitter l'enzyme sous l'une ou l'autre de ces formes puis subir la réaction inverse dans une autre réaction catalytique par une autre enzyme.



Le NAD fixe en fait un seul proton, l'autre est utilisé pour le pH du milieu (il sert d'apport de proton).

Le NAD⁺ absorbe dans l'UV vers 260 nm, par contre la forme réduite NADH,H⁺ absorbe vers 340 nm.

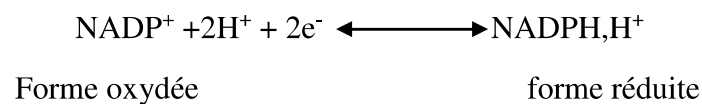
Ceci nous permet de suivre les réactions enzymatiques impliquant ce coenzyme par spectrophotométrie.

Le NAD joue un rôle très important dans le métabolisme énergétique comme la glycolyse, le cycle de Krebs et la β-oxydation (dégradation des acides gras) qui ont lieu dans la matrice mitochondriale.

Les cellules des animaux supérieurs ne peuvent pas synthétiser le noyau pyrimidine du nicotinamide, ce dernier doit être apporté par l'alimentation sous forme de vitamine P.Pellagre.

❖ **Le nicotinamide Adénine Dinucléotide phosphate (NADP) :**

Le NADP ne diffère du NAD que par un résidu phosphate estérifié en C2 du ribose lié à l'adénine. Son mécanisme d'action est identique à celui du NAD.



Son rôle est aussi identique à celui du NAD, sauf que l'un ne peut remplacer l'autre. Ces 2 coenzymes se trouvent au niveau de la cellule mais à des endroits différents, le NAD au niveau des mitochondries et le NADP au niveau du cytoplasme.

La NADP participe dans les réactions de biosynthèse des acides gras et des hormones stéroïdes sous forme de NADPH,H⁺. Il est réoxydé au cours des réactions du cycle des pentoses qui consomme du glucose. Il n'a aucun rôle énergétique.

❖ **Les coenzymes flaviniques : les flavines nucléotides : FMN et FAD :**

La flavine mononucléotide (FMN) et la flavine adénine dinucléotides (FAD) sont aussi des coenzymes d'oxydoréduction. Les enzymes portant ces coenzymes sont appelées des flavoprotéines ou ferments jaunes à cause de leur coloration.

Ces coenzymes fixent réversiblement 2 protons selon la réaction suivante :

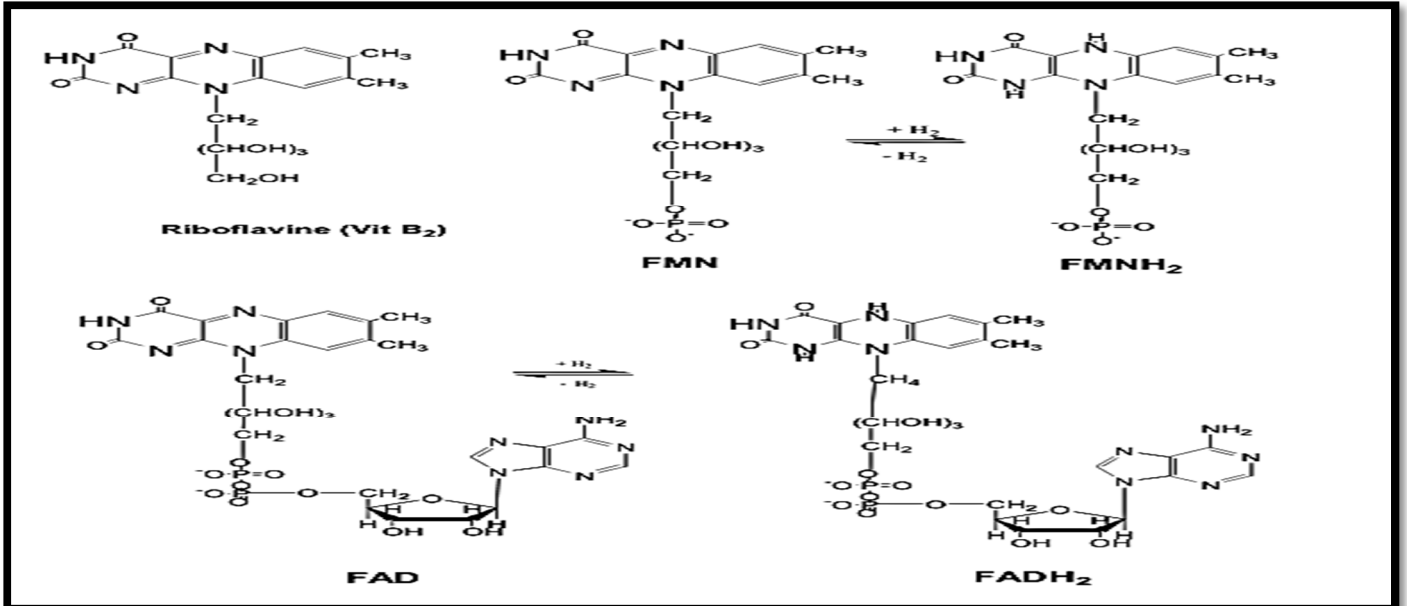
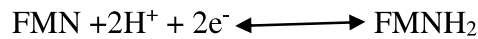
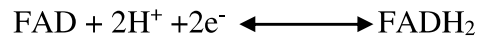


Figure 35 : Structure des deux coenzymes flaviniques dérivés de la riboflavine (Vit B₂). Le couple FMN/FMNH₂ ne se rencontre que dans le transport des électrons de la chaîne respiratoire. Le couple FAD/FADH₂ est donneur ou accepteur d'électrons dans les réactions de catabolisme.

Contrairement au NAD et au NADP, ces 2 coenzymes sont très fortement liées à l'enzyme, et ne se dissocient pas.

Ces 2 coenzymes dérivent du noyau flavine que les cellules des animaux supérieurs ne peuvent pas synthétiser, il doit donc être apporté par l'alimentation sous forme de riboflavine ou vitamine B₂.

❖ Les hèmes (Fe²⁺) et les hématines (Fe³⁺) :

Ce sont des molécules formées de 4 noyaux pyrroles formant un plan avec un ion fer au centre (fig.36).

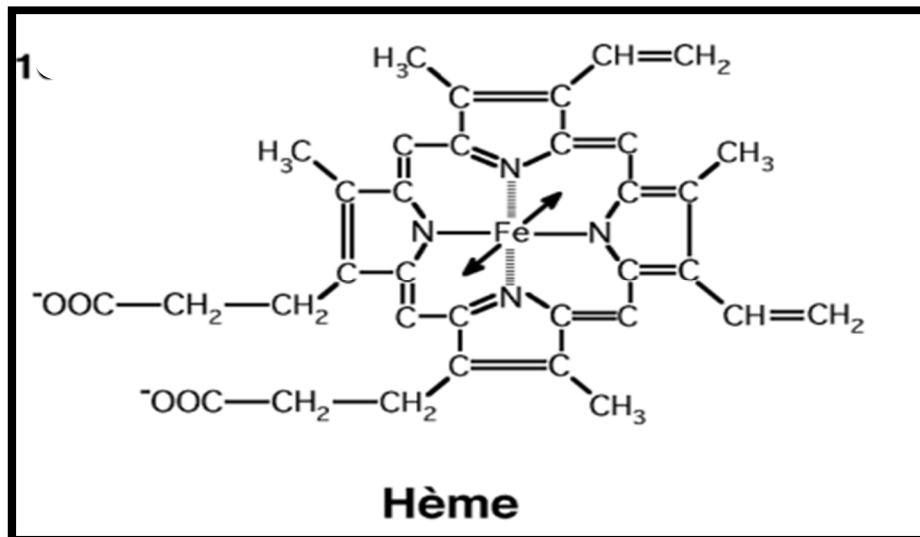
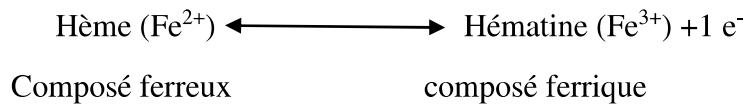


Figure 36 : Structure de l'hème des cytochromes. Les cytochromes sont présents dans toutes les cellules. Ils sont impliqués dans le transport des électrons de la chaîne respiratoire et de la photosynthèse par changement de valence du fer.

Ils servent de coenzymes à de nombreuses enzymes telles que les déshydrogénases, les oxydases et les peroxydases.

L'hème est un composé ferreux qui peut être oxydé en hématines (Fe^{3+}) qui est un composé ferrique.



Cette réaction réversible joue un rôle très important au niveau de la chaîne respiratoire et plus précisément dans les réactions d'oxydoréduction qui permettent le transport des électrons à travers les différents cytochromes (protéines + hème).

❖ Les quinones ou ubiquinones ou coenzymes Q :

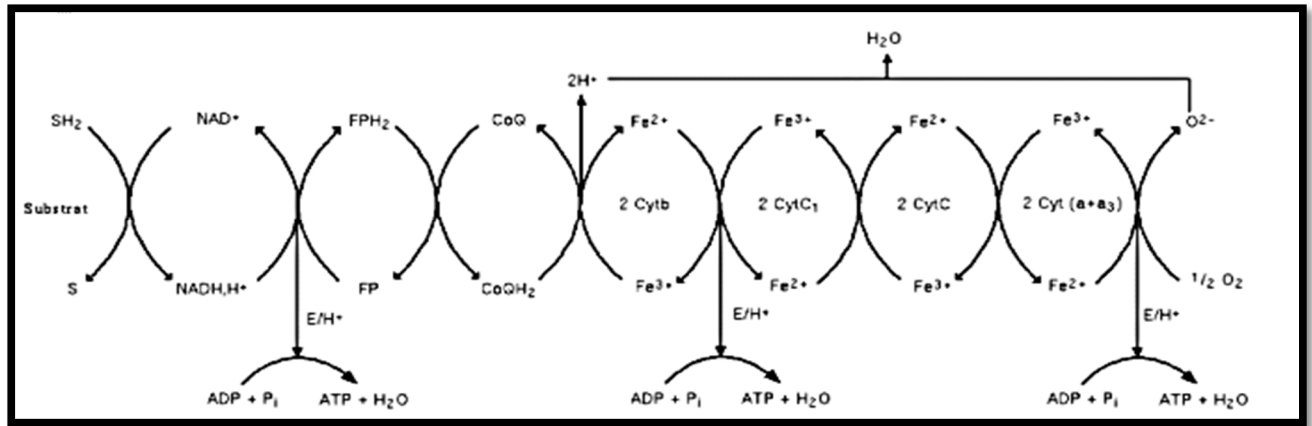
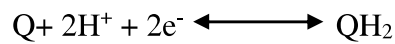


Figure 37 : chaîne respiratoire oxydative



Forme oxydée

forme réduite

Les quinones sont une chaîne hydrocarbonée présente dans la membrane interne des mitochondries, elles participent au transfert de protons et d'électrons selon la réaction ci-dessus (fig 37).

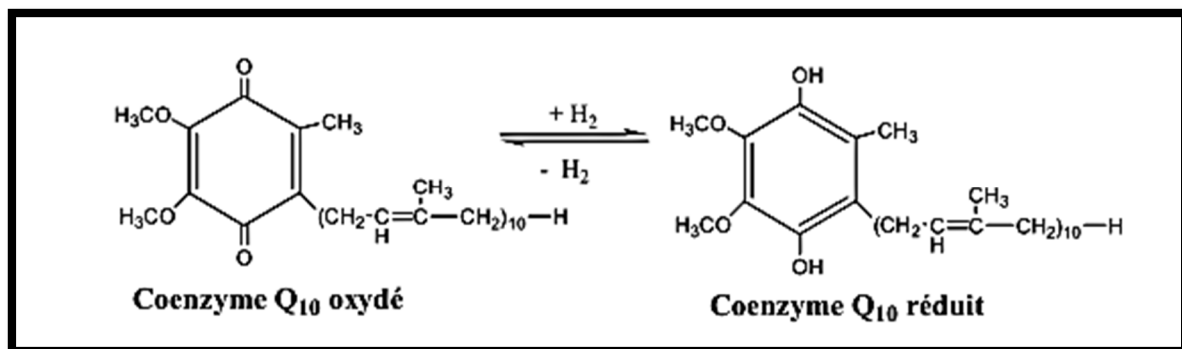


Figure 38 : Ubiquinone₅₀ ou Coenzyme Q₁₀ : Interconversion des formes oxydée et réduite.

Ce coenzyme intervient comme accepteur d'électrons dans la chaîne respiratoire.

L'ubiquinone n'a pas d'origine vitaminique mais peut être synthétisée par toutes les cellules. Il n'est pas attaché à la protéine enzymatique et peut circuler librement.

❖ L'acide lipoïque :

L'acide lipoïque est un coenzyme qui intervient comme transporteur d'hydrogène dans les réactions de décarboxylation oxydative. C'est un acide gras à 8 atomes de carbone qui a un pont disulfure entre les carbones 6 et 8 (fig.39).

Les hydrogènes se fixent au niveau du soufre et donnent des fonctions thiols (SH). Ce coenzyme est lié de façon covalente au site actif de l'enzyme.

Le coenzyme A est un coenzyme des acyl-transférases, il dérive de la vitamine B₅ qu'on appelle aussi l'acide pantothénique. Il existe dans toutes les cellules et sert d'activateur des acides gras dans les réactions de dégradations. Il joue en même temps le rôle de transporteur de radical acyle R-CO-. Il est capable de les rendre solubles dans le cytoplasme. Sa structure présente une analogie avec un dinucléotide (fig.41).

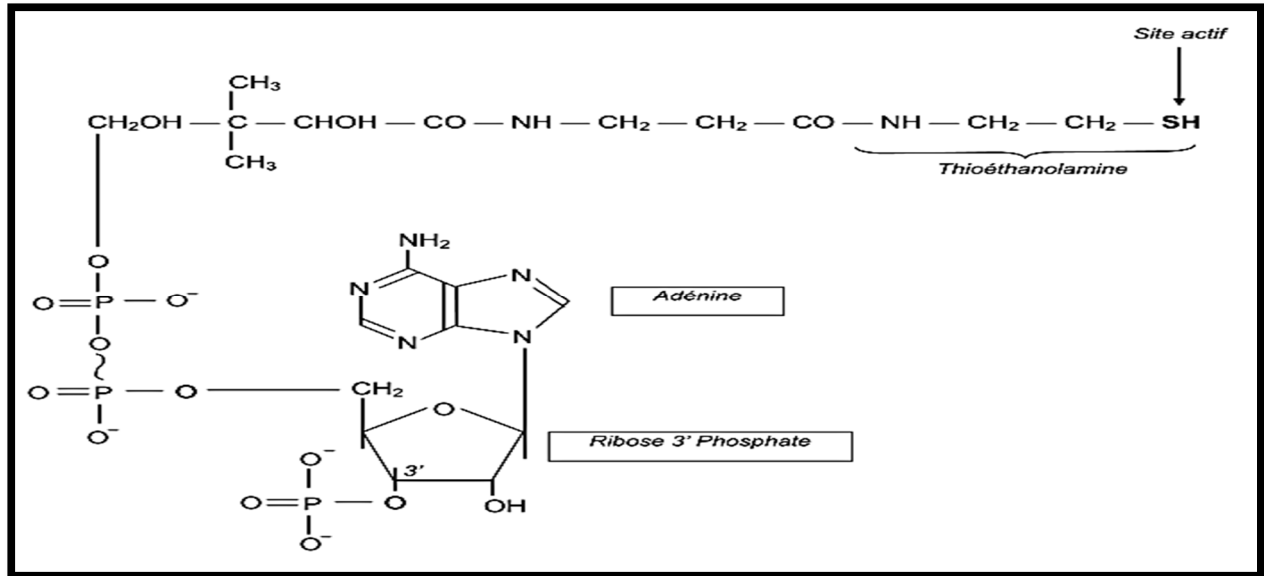


Figure 41 : structure du coenzyme A

C'est la fonction thiol (SH) de ce coenzyme qui est la partie active de ce coenzyme. On l'appelle aussi HSCoA. C'est donc un transporteur des groupements acyles (R-CO). Ce coenzyme joue un rôle très important dans la dégradation des sucres et des acides gras (fig.42).

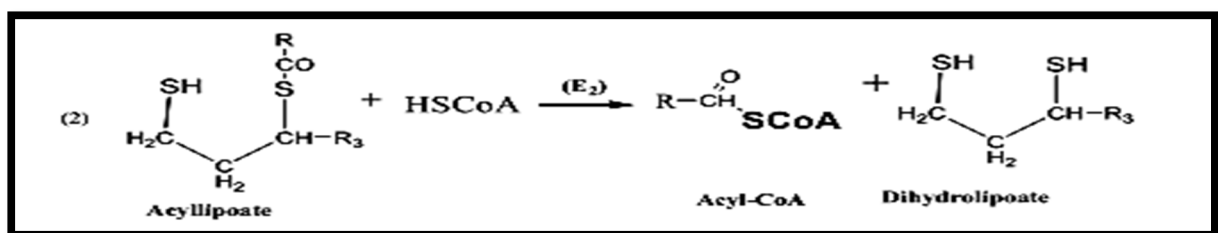


Figure 42 : Réaction de transfert des radicaux acyles de l'acyl-lipoate sur le Coenzyme A

❖ La biotine :

C'est une vitamine qui appartient au groupe B, c'est la vitamine B₈, indispensable aux animaux supérieurs et à de nombreux autres microorganismes. C'est un coenzyme qui est lié à la protéine enzymatique par une liaison covalente amide.

On la trouve principalement dans le foie de mouton et de veau, levure de bière, les œufs, les flocons d'avoine, l'avocat, les haricots, la banane, la fraise, la tomate et le pain complet. Elle existe principalement dans le foie, les reins, l'encéphale, et les glandes surrénales.

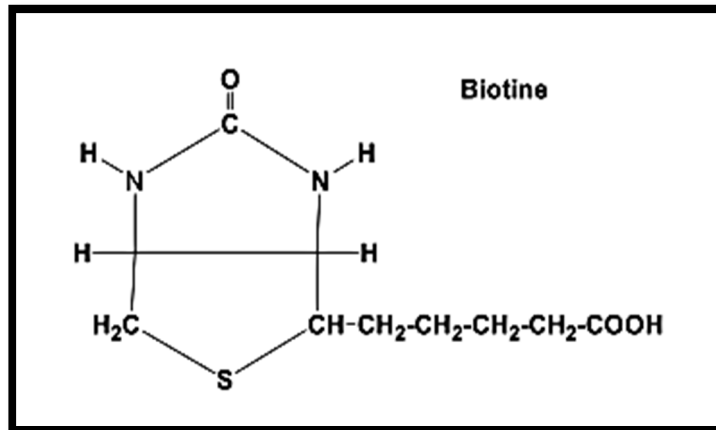
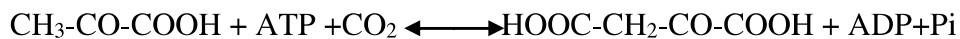


Figure 43 : Structure de la biotine

C'est un coenzyme qui est lié à de nombreuses carboxylases, qui interviennent dans le métabolisme, notamment la pyruvate carboxylase, qui interviennent dans le métabolisme des glucides et dans ce cas, la réaction se fait en 2 étapes :

- 1) $\text{Enz-biotine} + \text{ATP} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{Enz-biotine-CO}_2 + \text{ADP} + \text{P}_i$
- 2) $\text{CH}_3\text{-CO-COOH} + \text{Enz-biotine-CO}_2 \rightleftharpoons \text{HOOC-CH}_2\text{-CO-COOH} + \text{Enz-biotine}.$



Cette réaction joue aussi un rôle important dans la biosynthèse des acides gras, elle sert aussi de transporteur à l'Acétyl-CoA carboxylase :

- 1) $\text{E-biotine} + \text{ATP} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{E-biotine-CO}_2 + \text{ADP} + \text{P}_i$
- 2) $\text{CH}_3\text{-CO~SCoA} + \text{E-biotine-CO}_2 \rightleftharpoons \text{E-Biotine} + \text{HOOC-CH}_2\text{-CO~SCoA}$

❖ **Le phosphate des pyridoxal ou pyridoxal phosphate (PLP) :**

Ce coenzyme permet le transfert du groupe amine (NH_2). Il fait partie intégrante du site actif des enzymes intervenant dans le métabolisme des acides aminés.

Il dérive de la vitamine B₆, appelée aussi la pyridoxine qui doit être apportée par l'alimentation.

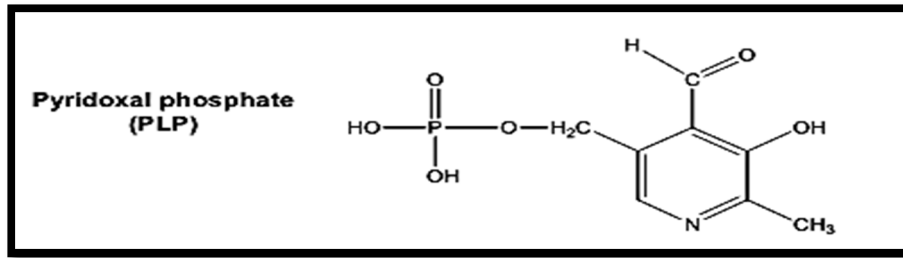


Figure 44 : Structure du pyridoxal phosphate (PLP)

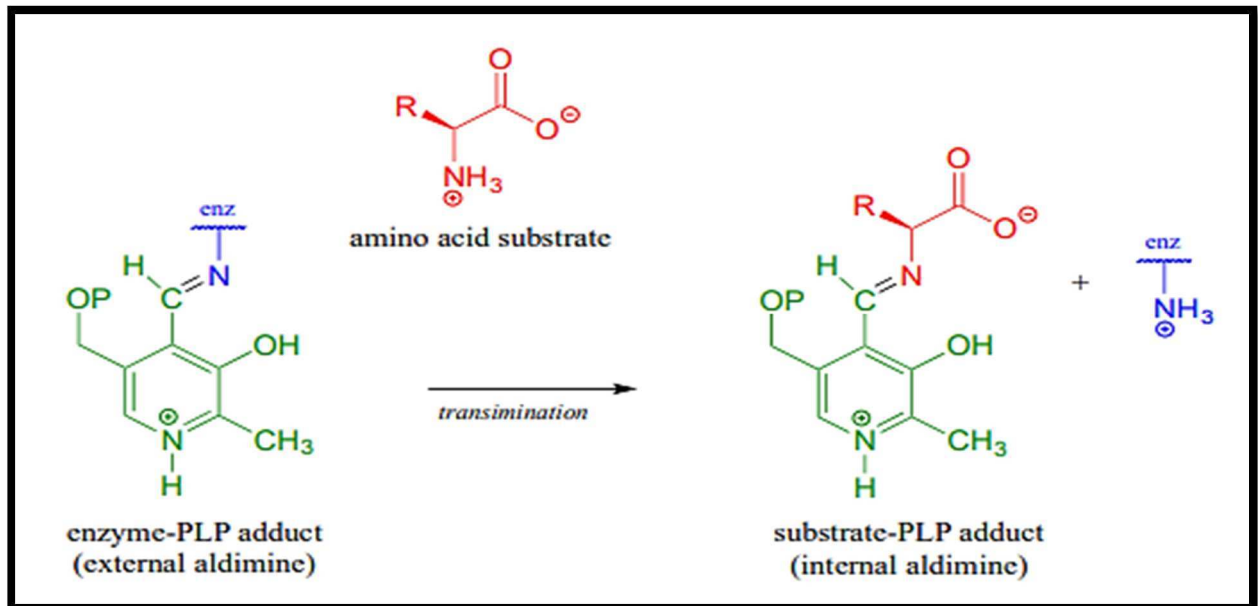


Figure 45 : réaction de transamination entre le PLP et l'alanine avec formation d'une base de Schiff (ou aldimine) grâce au groupement aldéhyde du PLP et le groupement amine de l'alanine, avec libération d'eau.

❖ **La S-adénosyl méthionine :**

Ce coenzyme est un dérivé de la méthionine qui est un acide aminé indispensable (non synthétisé par l'organisme et doit être apporté par l'alimentation).

Il est formé à partir de la réaction de l'ATP sur la méthionine. C'est la seule réaction dans laquelle l'ATP perd ses 3 groupements phosphates (fig.46). Ce coenzyme est un transporteur mobile de groupements méthyl aux accepteurs convenables comme les acides nucléiques, les protéines, les colamines pour former les cholines, le nicotinamide pour former le méthylnicotinamide, forme d'élimination de cette vitamine.

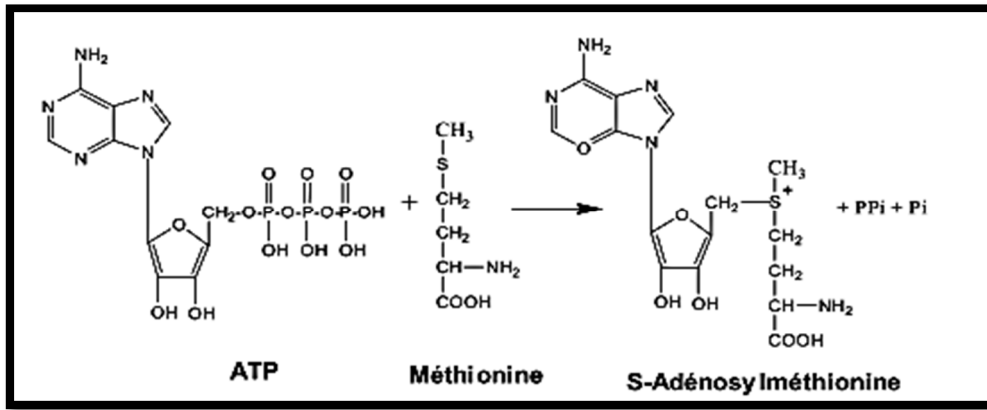


Figure 46 : Formation et structure de la S-Adénosylméthionine

❖ **L'acide tétrahydrofolique (FH₄ ou THF) :**

Ce coenzyme est la forme active de l'acide folique qui est la vitamine B₉. Il transporte des radicaux monocarbonés à l'exception du CO₂.

On le trouve dans divers aliments (levure, foie de poulet, de bœuf ou de veau, poulet, germes de blé, épinards frais, fenouil, camembert, tomate, laitue, brocolis, flocon d'avoine, banane, thon, carotte,...). Un déficit en acide folique se traduit par des troubles hématologiques, neurologiques et digestifs.

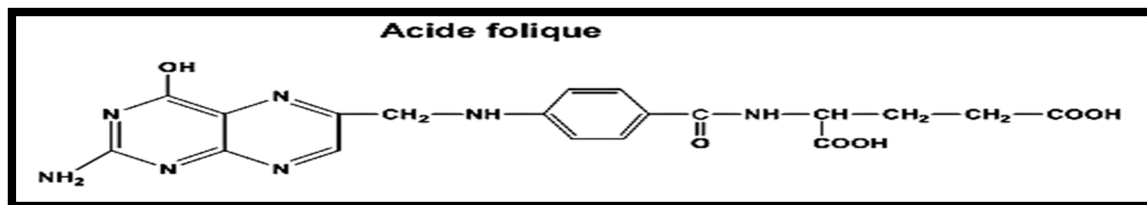


Figure 47 : acide folique sous sa forme tétrahydrofolique

❖ **Les cobalamines-enzymes :**

Ce coenzyme dérive de la cobalamine ou vitamine B₁₂. Il participe à plusieurs réactions d'isomérisation et de méthylation et est nécessaire à la multiplication cellulaire. Ceci est particulièrement évident au niveau de certaines cellules à renouvellement rapide comme les cellules souches sanguines. Dans le cytoplasme des cellules la cobalamine est sous la forme d'hydroxocobalamine. Ces formes actives sont la méthylcobalamine (cytoplasme) ou la 5' déoxy-adenosylcobalamine (mitochondrie).

La vitamine B12 est une macromolécule formée de quatre molécules de pyrrole, au centre duquel se trouve un atome de cobalt. Le cobalt présent au centre du noyau tétrapyrrolique peut se trouver sous différents degrés d'oxydoréduction, mono, di ou trivalent.

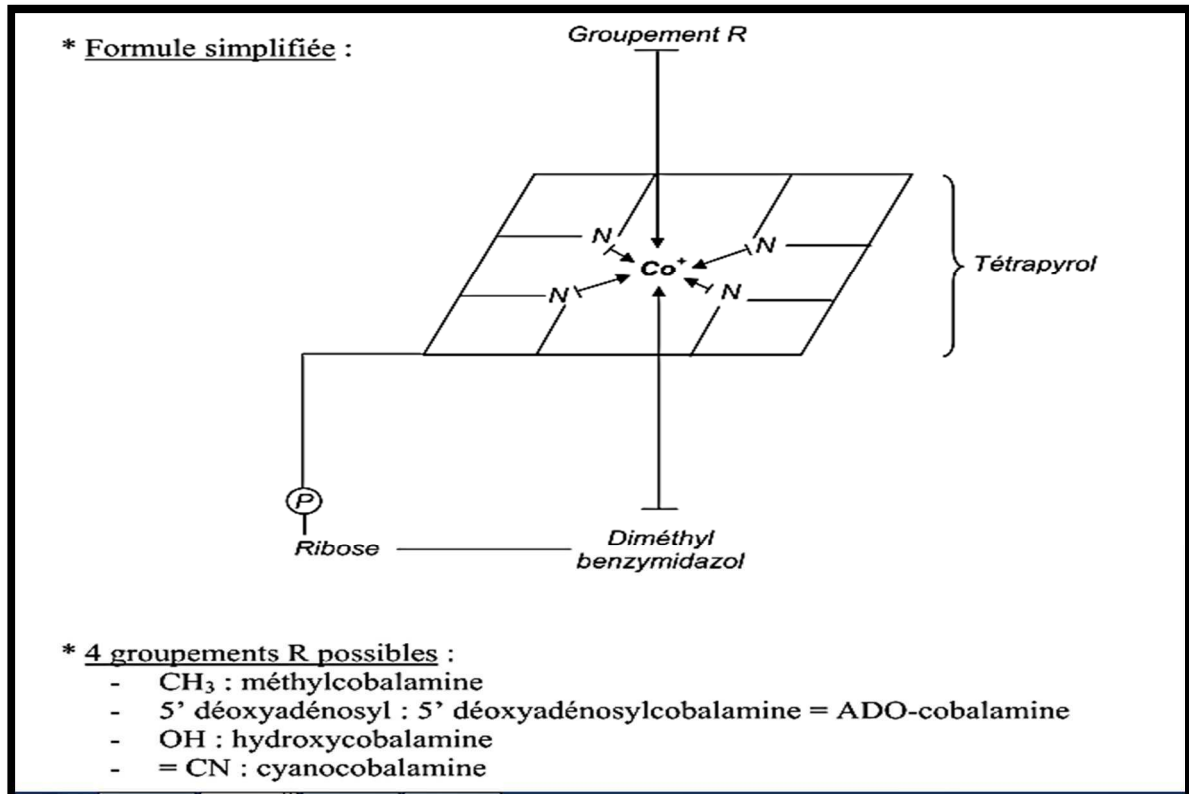


Figure 48 : structure simplifiée de la vitamine B₁₂.

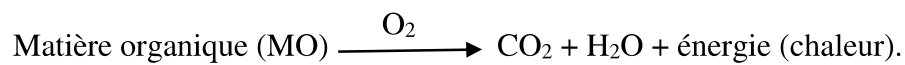
Chapitre 7 : La bioénergétique

1. Notion d'énergie libre

Toutes les manipulations de la vie s'accompagnent de transfert d'énergie. On peut ainsi diviser les êtres vivants en deux catégories :

- Les autotrophes : qui synthétisent des composés organiques en utilisant l'énergie solaire et du CO₂,
- Les hétérotrophes : qui produisent de l'énergie en oxydant les composés organiques.

Cette oxydation utilise l'oxygène et libère du CO₂, H₂O et de l'énergie :



L'énergie totale (contenue dans la MO) est appelée : enthalpie H. Alors que l'énergie utilisable est appelée énergie libre G et elle est égale à :

$$G = H - (T \cdot S) \quad \text{avec : } \begin{cases} T = \text{température.} \\ S = \text{entropie.} \end{cases}$$

En biologie, on s'intéresse beaucoup à la variation d'énergie libre, notée « ΔG »

Si on considère la réaction suivante :



Ou bien, $\Delta G = \sum G_{\text{produits}} - \sum G_{\text{réactifs}}$

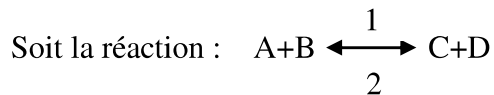
- Si $G_B < G_A \longrightarrow \Delta G < 0 \longrightarrow$ réaction **exergonique** (réaction libérant de l'énergie).
- Si $G_B > G_A \longrightarrow \Delta G > 0 \longrightarrow$ réaction **endergonique** (réaction nécessitant de l'énergie).

Les réactions endergoniques ne peuvent pas se faire thermodynamiquement. Elles sont souvent couplées à des réactions exergoniques, ces dernières libèrent de l'énergie qui sera utilisable par les réactions endergoniques.

Les réactions endergoniques sont des réactions de synthèse (réaction d'anabolisme).

Les réactions exergoniques sont des réactions de dégradation (réaction de catabolisme).

- Si $\Delta G = 0 \longrightarrow G_A = G_B \longrightarrow$ il n'y a ni production, ni consommation d'énergie, c'est l'équilibre de la réaction.



La constante d'équilibre, $K_{eq} = ([C][D]) / ([A][B]) \longrightarrow$

$$\Delta G = \Delta G_0 + (RT \ln K_{eq})$$

Avec,

- ΔG_0 : variation d'énergie libre standard (celle obtenue quand $([C], [D], [A] \text{ et } [B] = 1 \text{ mol/L} \longleftrightarrow K_{eq} = 1)$).
- R = constante des gaz parfait = 1,987 cal/mol = 8,35 degré / mol
- T = température en K = $T (^{\circ}\text{C}) + 273$

En biologie, la constante d'équilibre est différente de 1 ($K_{eq} \neq 1$) (elle est soit $>$ ou < 1)

Donc, $\Delta G = \Delta G_0 + RT \ln K_{eq}$

Remarque : $\ln = 2,303 \log$

ΔG est la variation d'énergie libre qui définit le sens de la réaction. Le calcul de ΔG nous permet de connaître le sens de la réaction car :

- Si $\Delta G < 0$, la réaction se fait spontanément dans le sens 1.
- Si $\Delta G > 0$, la réaction est endergonique est se fait dans le sens 2.
- A l'équilibre, $\Delta G = 0$, donc $\Delta G_0 = -RT \ln K_{eq}$

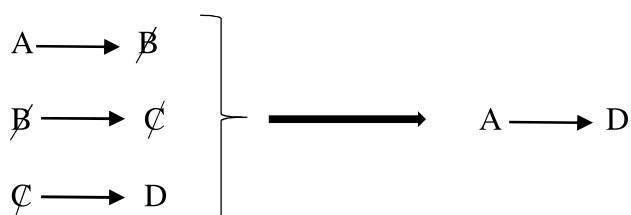
$$(\Delta G = \Delta G_0 + RT \ln K_{eq} = 0 \iff \Delta G_0 = -RT \ln K_{eq})$$

- Si $K_{eq} > 1 \longrightarrow \Delta G_0 < 0 \longrightarrow$ réaction exergonique
- Si $K_{eq} < 1 \longrightarrow \Delta G_0 > 0 \longrightarrow$ réaction endergonique

Dans les conditions standards ($\text{pH}=7$ et $T^{\circ}=25^{\circ}\text{C}$), ΔG est symbolisée par $\Delta G'$ et ΔG_0 par $\Delta G'_0$.

2. Réactions couplées

Soient les 3 réactions suivantes :



La variation d'énergie libre de la réaction totale, $\Delta G'_T$ est égale à :

$$\Delta G'_T = \sum \Delta G'_i = (\Delta G'_A) + (\Delta G'_B) + (\Delta G'_C) + (\Delta G'_D).$$

Si $\Delta G'_T < 0 \longrightarrow$ réaction exergonique

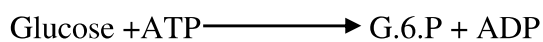
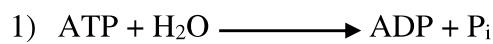
Toutes les réactions endergoniques entraîne une réaction exergoniques.

Exemple :

Glucose + phosphate \longrightarrow G .6.P (1^{ère} réaction de la glycolyse)

$$\Delta G'_0 = \pm 3300 \text{ cal / mol}$$

Cette réaction se fait en 2 étapes :



$$1) \dots \dots \dots \Delta G'_0 = - 7300 \text{ cal / mol}$$

$$2) \dots \dots \dots \Delta G'_0 = 3300 \text{ cal / mol}$$

$$\Delta G'_{0T} = \Delta G'_{0(1)} + \Delta G'_{0(2)} = - 4000 \text{ cal / mol} \longleftrightarrow \text{Exergonique}$$

3. Les liaisons riches en énergie

Une liaison riche en énergie est une liaison chimique très facilement hydrolysable et dont l'hydrolyse est accompagnée d'un dégagement d'énergie. Ce sont généralement des composés instables dans le milieu acide ou à la chaleur qui possèdent des liaisons riches en énergie.

Une liaison riche en énergie libère une quantité d'énergie ≥ 5 Kcal.

Parmi les composés qui possèdent une liaison riche en énergie l'ATP, à pH =7, l'ATP possède 4 charges négatives à cause de ces 4 charges, l'ATP est instable. Le phosphate terminal (P^γ) est le moins stable à cause des 2 charges négatives (fig.49).

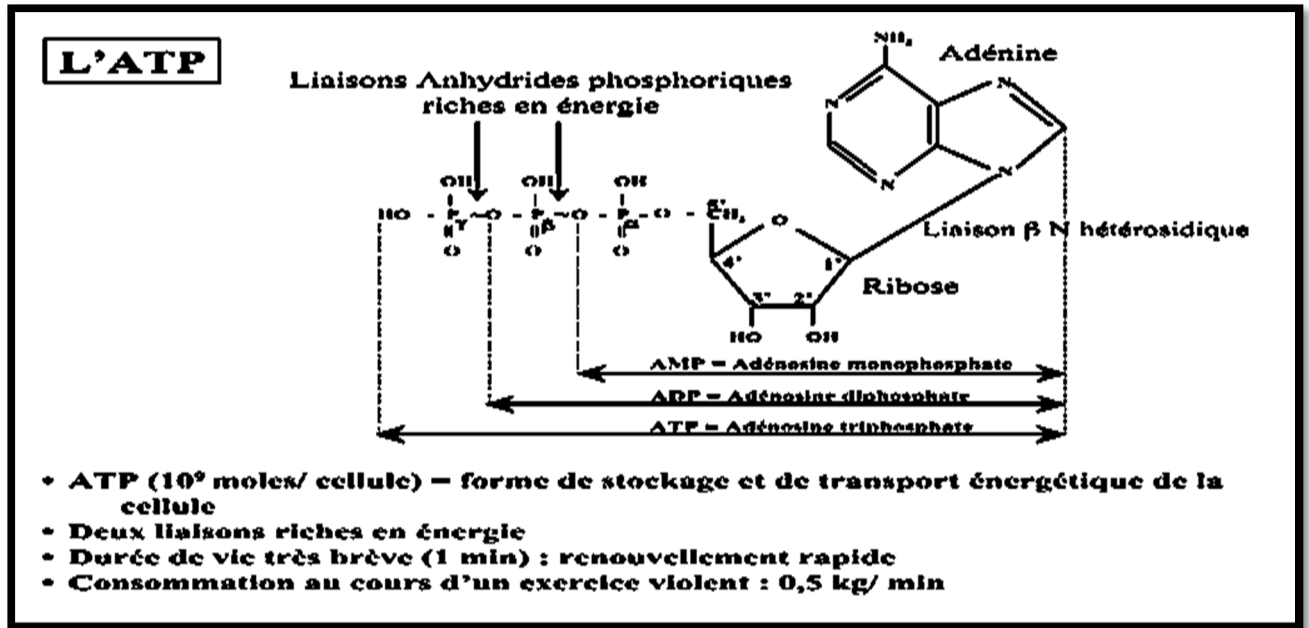


Figure 49 : structure de l'ATP.

Ainsi, l'ATP peut être hydrolysée en milieu aqueux selon la réaction suivante :



Et $\Delta G_0 = -7,3 \text{ kcal/mol} > 5 \text{ Kcal/mol} \longrightarrow$ Liaison riche en énergie.

L'ATP possède 2 liaisons riches en énergie β et γ , et une liaison α faible en énergie car elle libère une quantité d'énergie égale à 3,4 Kcal/mol

D'autres nucléotides triphosphates, riches en énergie, existent aussi, tels que le guanosyl triphosphate (GTP), la CTP, l'UTP et la TTP.

Ces composés libèrent la même énergie que l'ATP mais ne peuvent pas le remplacer.

Plusieurs types de liaisons riches en énergie existent (fig. 50).

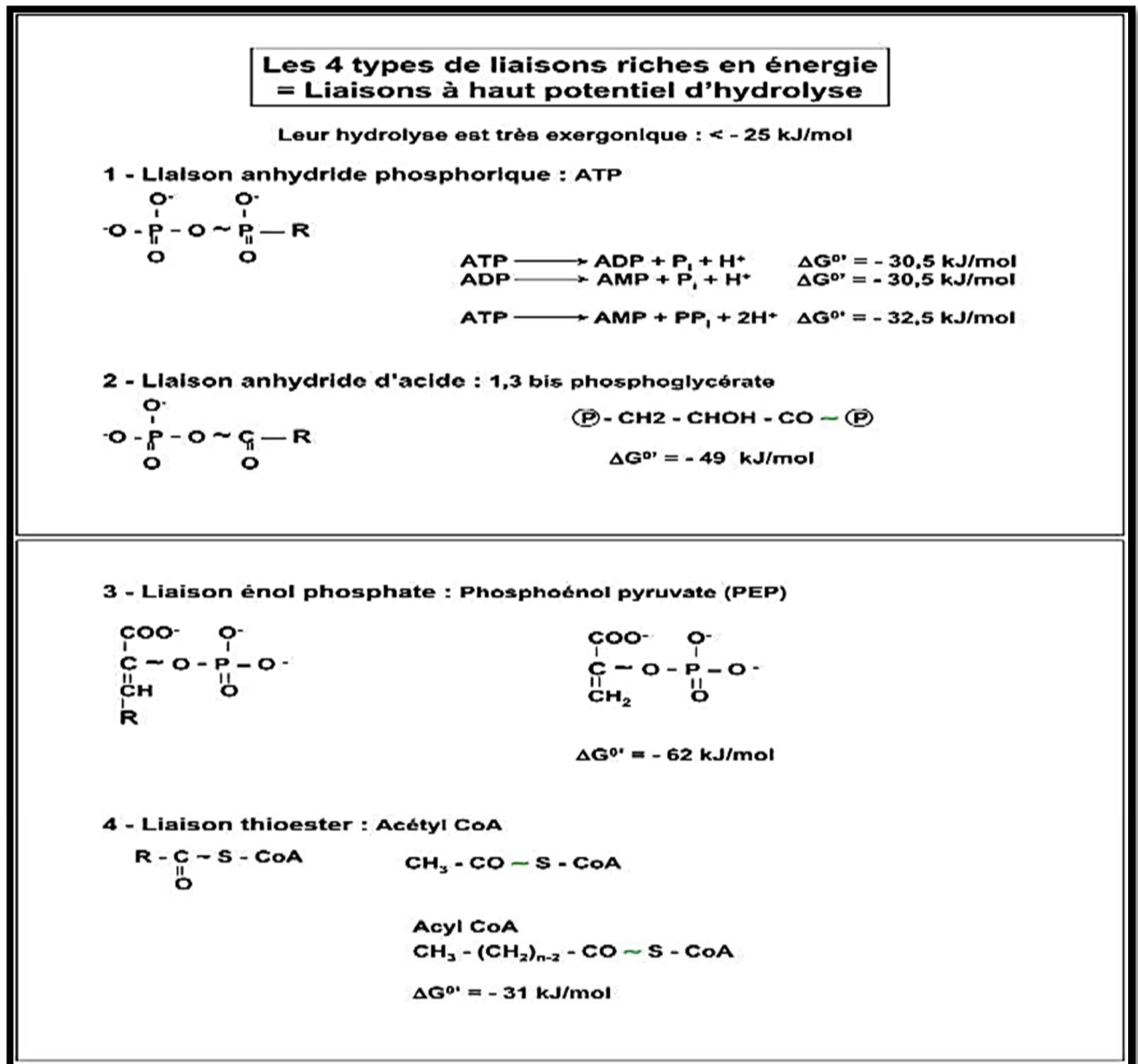


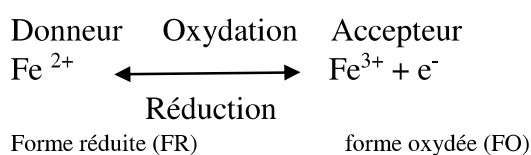
Figure 50 : Types de liaisons riches en énergie

4. Oxydation cellulaire

4.1. Définition

Un composé s'oxyde lorsqu'il perd un ou l'ensemble de ses électrons ou ses protons, il se réduit lorsqu'il les gagne.

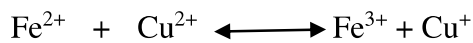
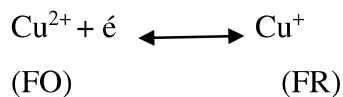
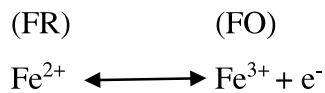
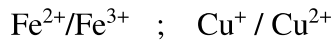
- **Transfert d'e⁻** :



C'est une demi-réaction entre le même élément.

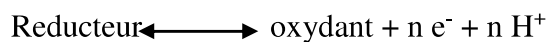
Le couple $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ est appelé couple d'oxydo-réduction.

Soient les couples suivants :

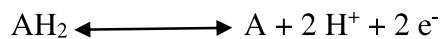


Dans l'organisme, il y a beaucoup de réaction couplées qui se font en 2 demi-réactions. Il y a donc à chaque fois un couple donneur et un couple accepteur.

- **Transfert d'hydrogène :**



Le transfert électronique s'accompagne toujours d'un transfert d'hydrogène, dans ce cas, une réduction d'oxydation correspond à une perte de proton.



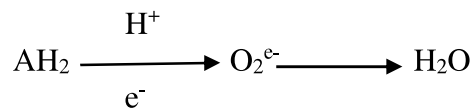
5. **La respiration cellulaire**

Au niveau de l'organisme, il y a 10 millions de chaînes respiratoires et chaque chaîne est formée de plusieurs enzymes et coenzymes qui participent dans le transfert de protons et d'électrons.

La chaîne respiratoire (CR) se passe au niveau des mitochondries et fonctionne en présence d'oxygène.

Les électrons qui entrent dans la CR et qui proviennent du substrat sont riches en énergie mais quand ils se déplacent, une partie de cette énergie est dissipée sous forme de chaleur, l'autre partie est récupérée sous forme d'ATP par des mécanismes moléculaires situés dans les membranes internes des mitochondries.

La CR commence par des réactions de déshydrogénation et se termine par des transferts d'électrons vers l'oxygène qui est l'accepteur final (fig.51). L'oxygène, en présence des protons, forme une molécule d'eau.



5.1. Le transport électronique

Plus un transporteur d'électrons et de protons a une différence de potentiel d'oxydo-réduction (ddp d'oxydoréduction) bas, plus il est réducteur et plus il est à côté du substrat.

Un composé est capable de céder ses protons ou ses électrons à des composés de potentiels plus élevé.

Ces considérations imposent donc l'ordre des énergies et des coenzymes (fig.51).

Au cours d'une réaction d'oxydoréduction, les électrons quittent le réducteur le plus fort pour l'oxydant le plus fort de façon spontanée.

On peut ainsi connaître le sens de la réaction en calculant ΔG .

5.2. Production d'énergie dans la CR

$$\Delta G = -n \cdot F \cdot \Delta E \quad , \text{ avec } \left\{ \begin{array}{l} n = \text{nombre d'électrons} \\ F = \text{nombre de faraday} = \text{constante} \\ \Delta E = \text{ddp} \end{array} \right.$$

Au cours des oxydations, une augmentation du potentiel se traduit par une libération d'énergie selon l'équation suivante :

$$\Delta G = -n \cdot F \cdot \Delta E$$

Avec :

F = nombre de Faraday = 23,062 \rightarrow ΔG en Kcal ou

F = 96000 coulombs.

n = nombre d'électrons ou de protons mis en jeu.

$\Delta E = \text{ddp d'oxydoréduction} = E_{\text{accepteur}} - E_{\text{donneur}}$

$$\longrightarrow \Delta G = -n.F. \Delta E$$

$$\Delta G = -2(23,062) [0,81 - (-0,32)]$$

$$\Delta G = -52,12 \text{ Kcal}$$



$$\longrightarrow 1 \text{ ATP} \longrightarrow -7,3 \text{ Kcal}$$

$$x \text{ ATP} \longrightarrow 52,12 \text{ Kcal}$$

$$\longrightarrow x = 7 \text{ ATP}$$

Si on calcule la quantité d'énergie libérée dans CR au cours du transport des électrons du 1^{er} donneur (NAD) vers le dernier accepteur (oxygène), on trouve -52 Kcal.

On sait qu'une molécule d'ATP, quand elle est hydrolysée en ADP+Pi libère une quantité d'énergie égale à -7,3 Kcal.

Donc -52 Kcal devrait synthétiser 7 ATP. Or, dans la CR, il n'y a synthèse que de 3 ATP car pour qu'il y ait synthèse d'ATP, il faut que ΔE soit $\geq 0,15 \text{ V}$.

Remarque :

- Entre NAD et FAD : $\Delta E = -0,06 - (-0,32) = 0,26 \text{ V} > 0,15 \text{ V}$

\longrightarrow Production d'ATP.

- Mais entre FAD et CoQ : $\Delta E = 0,05 - (-0,06) = 0,11 \text{ V} < 0,15 \text{ V}$

\longrightarrow Pas de synthèse d'ATP

- $\Delta G = -n.F. \Delta E$

$$\longrightarrow -7,3 = -2(23,062) \Delta E \quad \longrightarrow \Delta E = -7,3 / (-2(23,062)) = 0,15 \text{ V}$$

\longrightarrow Dans la CR, il n'y a que 3 sites de synthèse d'ATP et le reste de l'énergie est perdue sous forme de chaleur.

5.3. Les inhibiteurs de la CR

Un inhibiteur de la CR est un agent qui bloque à la fois le transfert des électrons et la phosphorylation de l'ADP + Pi en ATP.

Diverses substances sont capables de bloquer la CR et qui agissent différemment sur les 3 sites :

Site I :

Si site I est bloqué ➡ tout le reste de la CR est bloqué.

- 1^{er} inhibiteur : roténone (produit toxique végétal utilisé comme insecticide).
- 2^{ème} inhibiteur : Amytal (barbiturique).
- 3^{ème} inhibiteur : piéricidine (antibiotique).

Site II :

Antimycine A (antibiotique).

Quand on bloque le site II ➡ un seul ATP synthétisé au niveau du site I.

Site III :

Quand on bloque le site III ➡ production de 2 ATP.

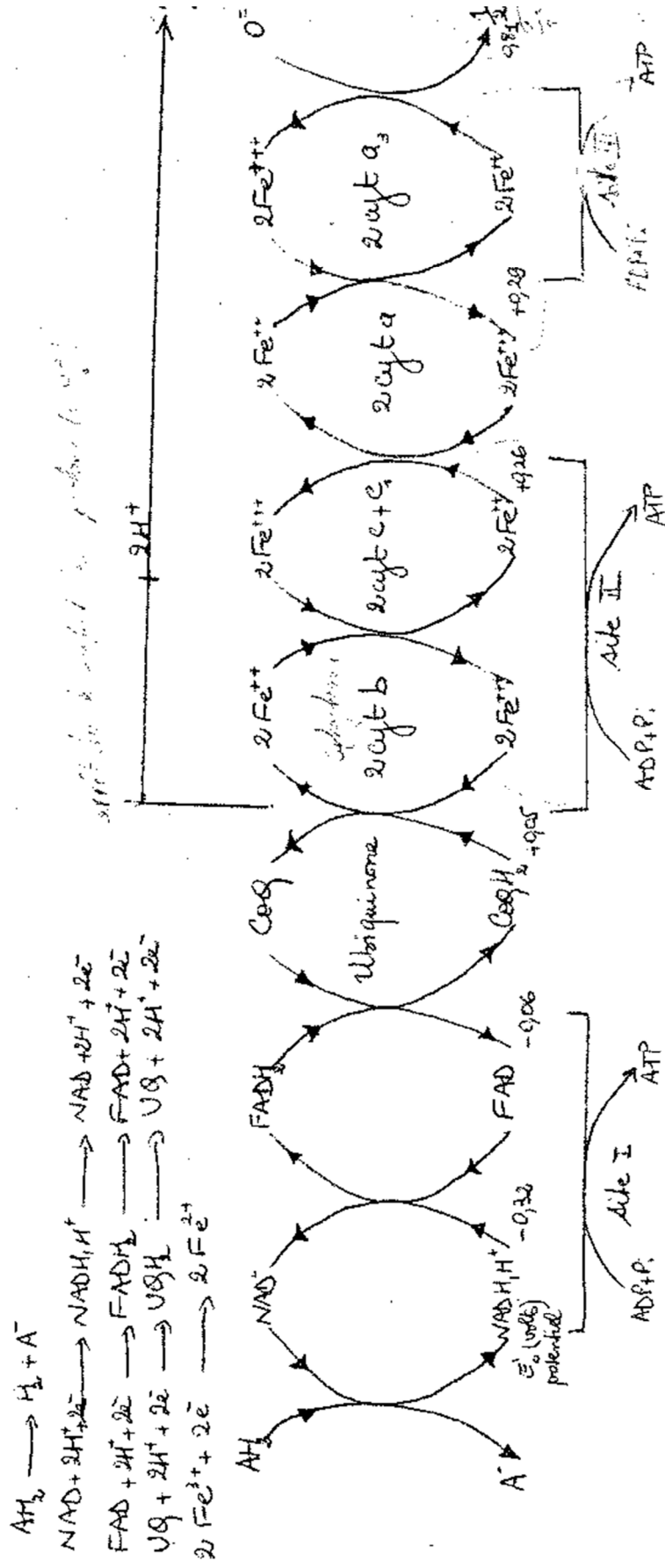
- H₂S (disulfure).
- CO (monoxyde de carbone).

5.4. Les agents découplants

Les agents découplants n'inhibent pas la respiration cellulaire, ils laissent persister le transfert d'électrons vers l'oxygène moléculaire mais inhibent la phosphorylation de l'ADP + P_i en ATP (énergie sous forme de chaleur mais pas d'ATP).

Parmi ces agents découplants, on trouve :

- Le 2,4 dinitrophénol,
- Le dicoumaral (antibiotique),
- La gramicidine.



AH_2 : substrat réduit de la glycolyse et du cycle de Krebs

A^- : substrat oxydé correspondant

chaîne respiratoire oxydative

Figure 51 : la chaîne respiratoire oxydative.

6. La phosphorylation oxydative

La phosphorylation oxydative est l'aboutissement du métabolisme libérant de l'énergie chez les organismes aérobies.

Toutes les étapes enzymatiques de la dégradation oxydative des sucres, lipides, et des acides aminés convergent vers ce stade ultime de la respiration cellulaire, durant lequel le transfert d'électrons jusqu'à l'oxygène fournit l'énergie nécessaire à la formation d'ATP à partir d'ADP et Pi. C'est donc l'ensemble des mécanismes biochimiques par l'intermédiaire desquels l'énergie libérée au cours du transfert des électrons dans la chaîne respiratoire, est utilisée pour la phosphorylation de l'ADP en ATP. (fig. 52)

La phosphorylation oxydative a lieu dans la mitochondrie, et se déroule en deux étapes :

- Le couplage entre l'oxydation du substrat et la phosphorylation de l'ADP :

Des électrons sont transmis du NADH et du FADH₂ à de l'O₂, ce transport d'électrons étant couplé à la translocation de protons (H⁺) de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire.

Ainsi, lorsque la mitochondrie est mise en présence d'ADP, de Pi, et un substrat oxydable, 3 phénomènes se produisent : le substrat est oxydé, l'oxygène est consommé (respiration cellulaire), et de l'ATP est synthétisé.

- L'ATP synthase :

Représente le complexe enzymatique impliqué dans la synthèse de l'ATP, il est localisé au niveau de la membrane interne des mitochondries.

C'est une pompe ionique inversée, qui au lieu de transporter les protons dans le sens inverse du gradient de concentration, entraîne la synthèse d'ATP grâce au passage des protons dans le sens du gradient. De cette manière, le gradient de protons formé de part et d'autre la membrane interne de la mitochondrie permet la synthèse d'ATP qui sera libérée dans la matrice mitochondriale. Ainsi les NADH permettront une synthèse théorique de 3 ATP et les FADH₂ de 2 ATP.

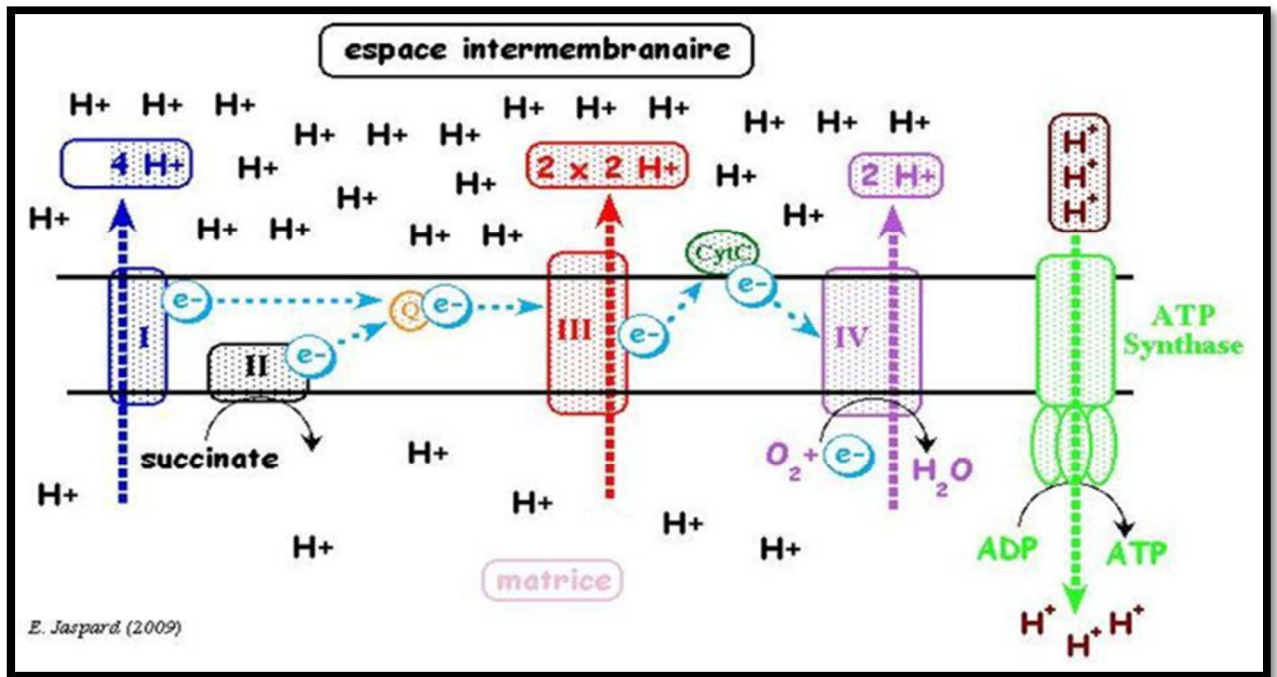


Figure 52 : Schéma général de la chaîne respiratoire oxydative

La phosphorylation de l'ADP en ATP est réalisée grâce à l'énergie produite par la chaîne d'oxydoréduction, l'association de ces deux réactions correspondant à l'oxydation phosphorylante (fig. 53).

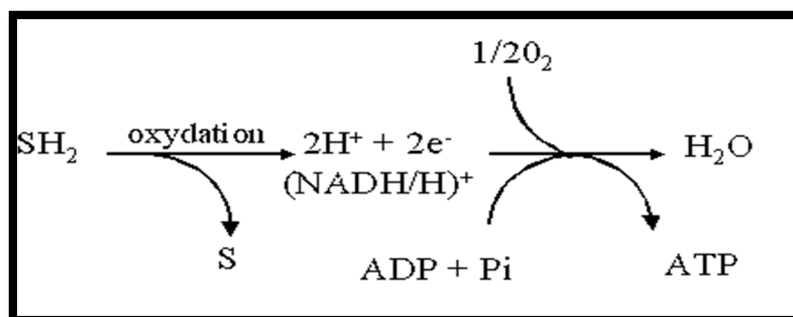


Figure 53 : la phosphorylation oxydative

Chapitre 8 : Structure et métabolisme de composés d'intérêt biologique

1. Les vitamines

1.1. Définition

Famille hétérogène de molécules organiques sans valeur énergétiques, apportées et présentes à l'état de trace dans l'alimentation, les vitamines sont indispensables à la vie. En effet, l'Homme ne peut pas les synthétiser en quantité suffisante bien que ses besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques fractions de microgramme à quelques milligrammes. Certaines vitamines, cependant, font exception puisqu'elles peuvent être apportées par d'autres sources que l'alimentation : par exemple la vitamine D (exposition de la peau aux UV solaires), la vitamine K (synthèse par la flore microbienne digestive).

Treize molécules correspondent à cette définition, ce sont des molécules de faible poids moléculaire chimiquement très hétérogènes. Certaines d'entre elles ont des structures proches de celles des autres composés organiques tels que les sucres pour la vitamine C, les hormones stéroïdes pour la vitamine D, les porphyrines pour la vitamine B12.

La plupart des vitamines agit comme coenzymes ou cofacteurs dans les réactions enzymatiques.

Le tableau 2 regroupe les vitamines selon leur solubilité, ainsi que la nomenclature utilisée.

Tableau 2 : classification des vitamines selon leur solubilité.

<i>Molécule</i>	<i>Abréviation</i>	<i>Unité usuelle</i>
VITAMINES HYDROSOLUBLES		
Thiamine	Vitamine B1	mg
Riboflavine	Vitamine B2	mg
Acide pantothénique	Vitamine B5*	mg
Pyridoxine	Vitamine B6	mg
Niacine	Vitamine PP ou B3*	mg
Acide folique	Vitamine B 9	µg
Cobalamine	Vitamine B12	µg
Acide ascorbique	Vitamine C	mg
Biotine	Vitamine H ou B8	µg
VITAMINES LIPOSOLUBLES		
Rétinol	Vitamine A	unité internationale 1 UI = 0,3 µg
Calciférol	Vitamine D	unité internationale 1 UI = 0,025 µg
Tocophérol	Vitamine E	unité internationale 1 UI = 1 mg acétate dl alpha-tocophérol
Phytoménadione Phylloquinone	Vitamine K1	µg
* Attention, dénomination à éviter car aux USA vitamine B3 = acide pantothénique.		

Ainsi, schématiquement les vitamines sont classées en deux groupes : les vitamines liposolubles (absorbées en même temps que les graisses et sont stockées) et les vitamines hydrosolubles (à l'exception de la vitamine B12, ne sont pas stockées de manière prolongée et les apports excédentaires sont excrétés dans les urines).

Mais on peut aussi les classer selon leur fonction :

➤ en vitamines pseudo-hormonale (vitamine A et E) : les vitamines A et D agissent selon un mécanisme semblable à celui des hormones stéroïdiennes (liaison à un récepteur cytosolique puis à un récepteur nucléaire, modification de la synthèse protéique). Ainsi la vitamine D est une prohormone. Le calcitriol se lie au niveau de nombreux tissus à un récepteur de la même catégorie que les récepteurs stéroïdiens. Ce récepteur augmente la transcription de plusieurs protéines dont des protéines à forte affinité pour le calcium (Calcium Binding Proteins) au niveau de la peau, des os mais surtout de l'intestin. Il stimule l'absorption digestive du calcium.

➤ et en vitamines ayant le rôle de coenzyme : chez l'homme, la thiamine pyrophosphate (TPP) dérive de vitamine B1 ; la flavine-adénine-dinucléotide (FAD) dérive de la vitamine B2 ; le coenzyme A dérive de l'acide pantothénique) ; et le nicotinamide dinucléotide (NAD) dérive de la vitamine PP. La pyridoxine (vitamine B6) fonctionne comme coenzyme : la forme active,

le phosphate de pyridoxal, est synthétisée grâce à la pyridoxal- kinase. Il joue le rôle de cofacteur pour les décarboxylases et les transaminases.

1.2. Les vitamines liposolubles

1.2.1. Vitamine A

Est un alcool isoprénique, composé d'un cycle β -ionone et d'une chaîne isoprénique.

La vitamine A existe sous deux formes, le rétinol et le β -carotène : l'ester de rétinol présent dans les aliments d'origine animale, est transformé dans l'intestin en rétinol, forme active de la vitamine A. Le β -carotène est un équivalent du rétinol chez les végétaux (6 μg de β -carotène équivalent à 1 μg de rétinol).

Il y a deux formes possibles : la forme *trans* et la forme *cis* (Fig.54)

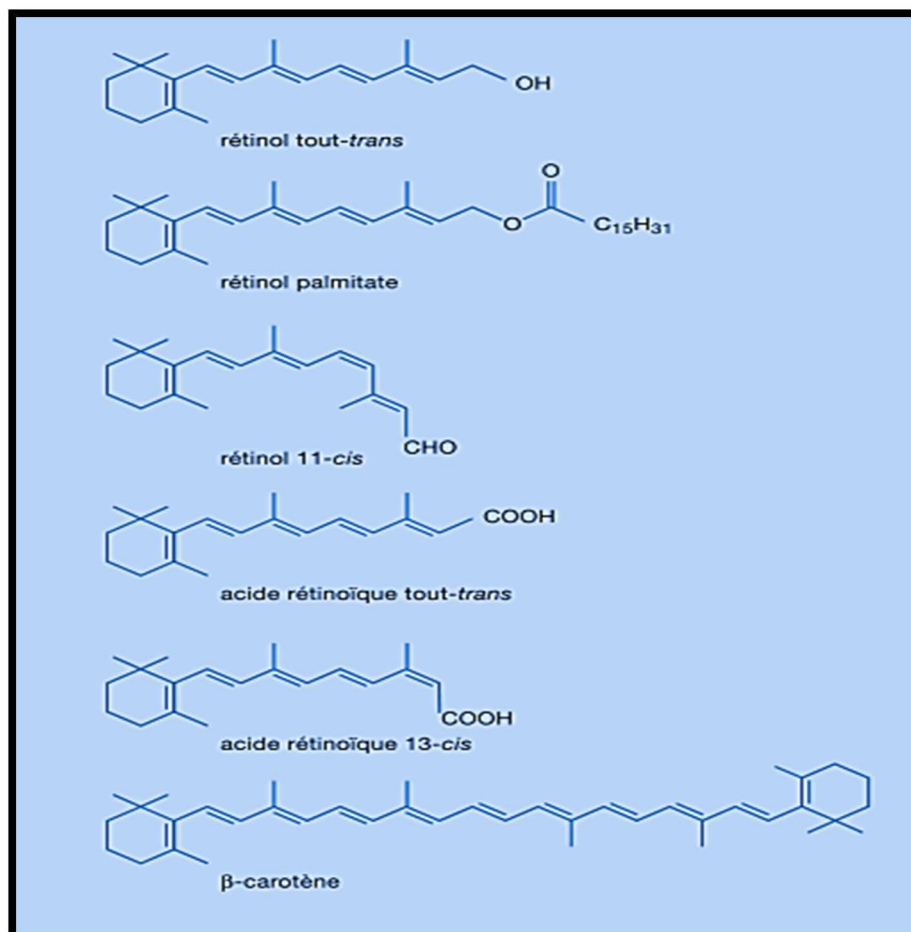


Figure 54 : Structure de la vitamine A

On trouve la vitamine A dans plusieurs aliments (Tabl. 3) :

➤ Source animale : (estérifiée avec des acides gras) : abats, foie de poisson ou de veau, huiles de poisson, beurre, œufs.....

➤ Source végétale : carottes, myrtilles, tomates....

Dans le tube digestif, les esters de rétinol sont hydrolysés par une lipase, libèrent le rétinol, son absorption étant favorisée par les lipides et les sels biliaires, Le foie est l'organe de stockage de la vitamine A. la vitamine E est nécessaire au stockage de la vitamine A, aussi bien dans le foie que dans les structures rétiniennes. Les caroténoïdes sont absorbés par diffusion passive. Le β -carotène est absorbé par la cellule épithéliale qui l'hydrolyse ensuite en rétinol. On absorbe 80 à 90% de la vitamine A d'origine animale et 50 à 60% des caroténoïdes.

Le foie libère du rétinol dans le plasma, sous forme liée à la RBP (retinol-binding-protein : protéine de transport synthétisée par le foie). Dans les cellules des tissus cibles, des transporteurs permettent le passage du rétinol et de l'acide rétinoïque dans le noyau. Au niveau de la rétine, le rétinol est lié à l'opsine et forme la rhodopsine.

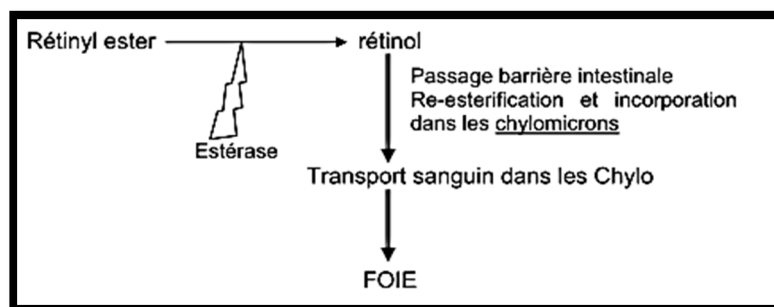
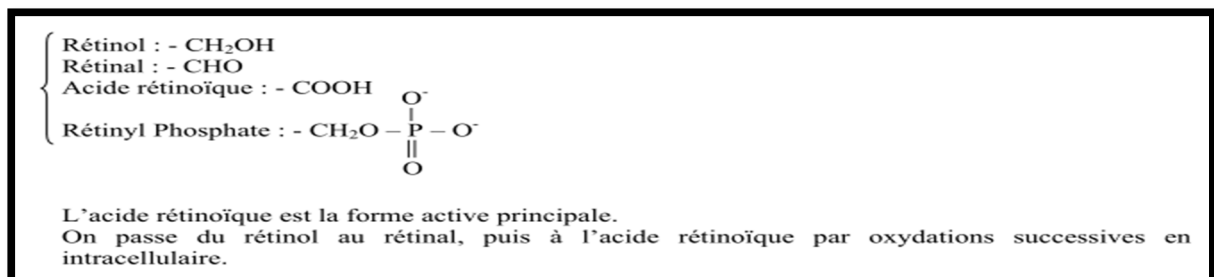


Figure 55 : Métabolisme de la vitamine A

Remarque :

Le terme vitamine A désigne le rétinol, ses esters et ses dérivés mais la forme active est le rétinol, les autres formes sont des vitamères (isoformes d'une vitamine).



Les principales fonctions des vitamines sont résumées dans le tableau ci-dessous (tabl.2).

Tableau 2 : Principaux rôles des vitamines et conséquences d'une carence

<i>Molécule</i>	<i>Fonctions (exemples) / Conséquence clinique d'une carence</i>
Thiamine	céto-acides déshydrogénases (ex. pyruvate déshydrogénase) sous forme de thiamine pyrophosphate <i>Béri-Béri, encéphalopathie alcoolique (Gayet-Wernicke)</i>
Riboflavine	oxydo-réductions (mitochondrie) catabolisme sous forme de FMN et de FAD <i>Lésions muqueuses et cutanées (lèvres, bouche, langue...).</i>
Acide pantothénique	métabolisme acétyl et autres acyl sous forme de coenzyme A <i>Anomalies neurologiques, paresthésies (?)</i>
Pyridoxine	métabolisme des acides aminés (décarboxylation, transamination) <i>Anomalies cutanées, crises convulsives</i>
Niacine	oxydo-réduction (NAD, NADP) <i>Pellagre (dermatite photosensible, troubles neurologiques)</i>
Acide folique	métabolisme groupements méthyl, synthèse des acides nucléiques (avec vit. B12) <i>Anémie mégaloblastique</i>
Cobalamine	métabolisme groupements méthyl synthèse acides nucléiques (avec ac. folique) <i>Anémie mégaloblastique</i>
Acide ascorbique	réactions d'oxydo-réduction, hydroxylation <i>Scorbut, Maladie de Barlow (nourrisson)</i>
Biotine	carboxylases biotine-dépendantes <i>Dermatite, alopécie</i>
Rétinol	synthèse de la rhodopsine (vision), multiplication et division cellulaire <i>Xérophtalmie (carence majeure), diminution adaptation à la vision nocturne</i>
Calciférol	métabolisme phosphocalcique sous forme 1,25(OH) ₂ vitamine D (calcitriol) <i>Rachitisme, ostéomalacie</i>
Tocophérol	anti-oxydant <i>Anémie hémolytique du prématuré, neuropathie avec ataxie (malabsorption majeure)</i>
Phytoménadione Phylloquinone	carboxylation post-traductionnelle des protéines (facteurs de coagulation) <i>Maladie hémorragique du nouveau-né</i>

Tableau 3 : Sources alimentaires des vitamines

<i>Vitamine</i>	<i>Sources alimentaires</i>
Thiamine	Écorces de céréales, levures, viandes
Riboflavine	Plantes (légumes à feuilles vertes), viandes, abats, lait...
Acide pantothénique	Jaune d'œuf, plantes, viandes dont abats, levures...
Pyridoxine	Nombreux aliments
Niacine	Écorces de céréales, levures, viandes 60 mg de tryptophane → 1 mg niacine
Acide folique	Nombreux aliments (mais thermolabile) (levures, abats, légumes verts crus)
Cobalamine	Viandes (dont foie) produits fermentés
Acide ascorbique	Fruits, légumes, certains abats
Biotine	Nombreux aliments
Rétinol	Vitamine A : beurre et produits de substitution (enrichis), foie, poissons Béta-carotène : carottes, légumes verts, fruits
Calciférol	Huiles de poissons (UV → synthèse cutanée +++)
Tocophérol	Huiles végétales
Phytoménadione Phylloquinone	Légumes verts (choux, épinards) (bactéries du tube digestif +++)

1.2.2. Vitamine D

Elle existe sous deux formes ayant la même activité biologique : assurer l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse :

- la vitamine D2 (ergocalciférol) : exogène, d'origine alimentaire et végétale.
- Et la vitamine D3 (cholécalfiérol) : endogène (produite par photosynthèse cutanée à partir du 7 déhydrocholestérol sous l'effet de certains rayonnements UV sur la peau), d'origine animale.

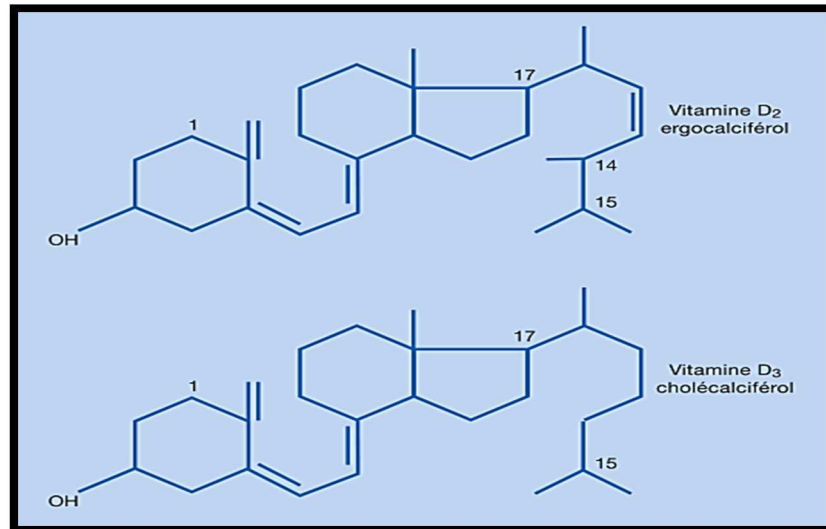
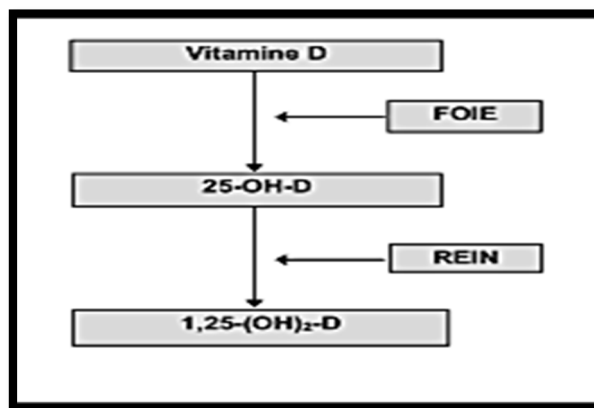


Figure 56 : Structure des deux formes de la vitamine D

Les différentes sources de vitamine D sont résumées dans le tableau 3.

Contrairement aux autres vitamines liposolubles la vitamine D n'est pas stockée dans le foie. Les principaux sites de stockage sont le tissu adipeux et les muscles.

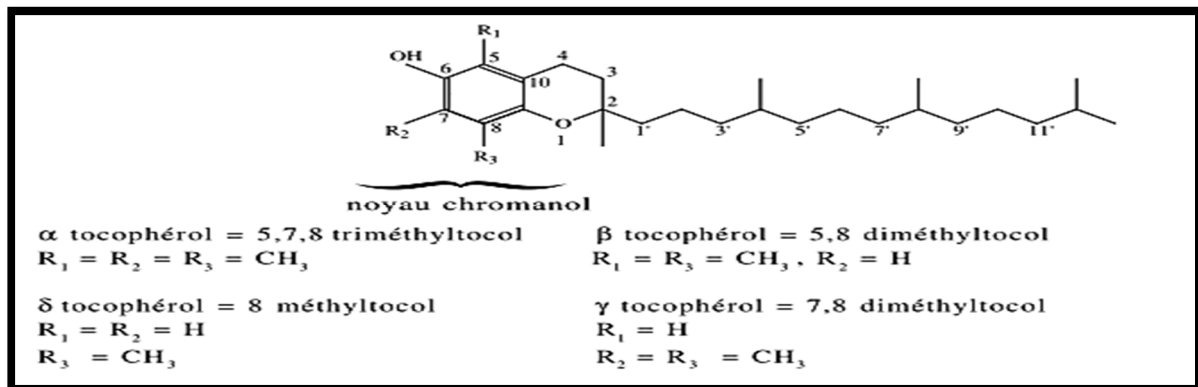
Au niveau du foie, une première hydroxylation sur le carbone 25 par l'enzyme 25-hydroxylase, ce qui donne du 25-hydroxy-cholecalciférol qui est toujours inactif. La véritable vitamine D résulte d'une nouvelle hydroxylation (au niveau du rein) de la molécule sur le carbone 1. On obtient le 1,25 dihydroxy-cholecalciférol (forme active) ou vitamine D : le calcitriol.



Les principaux rôles et les conséquences d'une carence en vitamine D sont indiqués dans le tableau 2.

1.2.3. Vitamine E : (le tocophérol)

Est composée d'une famille de substances, appelées vitamères (4 vitamères : α , β , γ et δ) dont la plus active biologiquement est le d- α -tocophérol. Ce sont des molécules constituées d'un noyau 6-chromanol (ou 6-hydroxy-chromane) et d'une chaîne latérale isoprénoïde de 16 atomes de carbone, dont 3 asymétriques, ce qui entraîne la possibilité d'existence de nombreux isomères (théoriquement il y a 8 isomères pour chaque vitamère, donc 32 structures différentes de la vitamine E).



La vitamine E se présente sous forme d'une huile visqueuse de coloration jaune pâle.

Possédant des propriétés antioxydantes, la vitamine E permet de neutraliser les radicaux libres qui s'accumulent dans les tissus gras de l'organisme.

Différentes sources de vitamine E existent, mais on la trouve surtout dans les huiles végétales (germe de blé, de tournesol, amandes, noix, noisettes, pistaches cacahuètes, raisins), les germes de céréales, les légumes verts, les oranges, abricots secs,.... (tabl.3).

La vitamine E est connue pour son action antioxydante, bien qu'elle possède également d'autres rôles (stimulation des défenses immunitaires, participe à l'absorption intestinale et transport du fer, intervient dans la synthèse des protéines hémiques dont cytochromes et hémoglobines,)



Dans l'intestin, les esters de la vitamine E (tocophéryl acétate ou palmitate) sont hydrolysés et libèrent la vitamine E. En présence de sels biliaires, la vitamine E est absorbée par les entérocytes. Dans le sang, elle est transportée par les lipoprotéines, en particulier les LDL. Les tissus qui contiennent les concentrations les plus élevées de vitamine E sont les graisses, certaines glandes endocrines et les thrombocytes. De plus, étant lipophile, le tocophérol se concentre au niveau cellulaire, surtout dans les membranes plasmiques, au niveau du feuillet externe pour assurer son rôle d'antioxydant.

1.2.4. Vitamine K

Vitamine de la coagulation, elle existe sous deux formes naturelles (vitamine K1, ou phylloquinone, d'origine végétale donc exogène ; et la vitamine K2 ou ménaquinones, d'origine animale ou bactérienne (flore intestinale) et donc endogène) et plusieurs formes synthétiques (dérivés de la vitamine K3 ou ménadione).

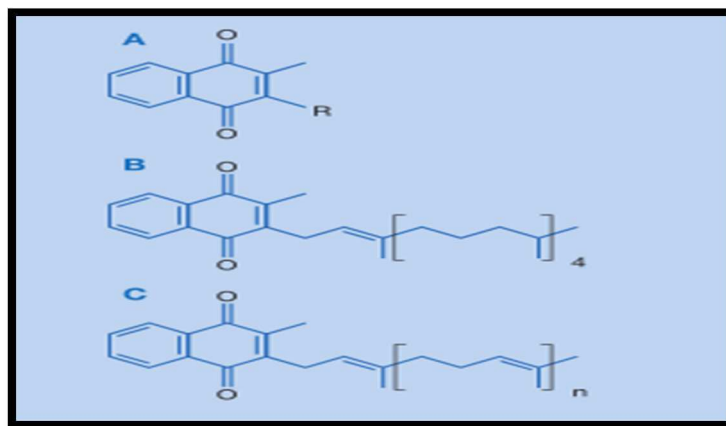


Figure 57 : structure de la vitamine K.

A : vitamine K synthétique, K3 ou manadione

B : vitamine K1 ou phylloquinone

C : vitamine K2 ou ménaquinone

Remarque :

Il existe un troisième type de vitamine K, la vitamine K3 ou ménadione, qui n'a jamais été isolé dans la nature mais qui est active biologiquement : elle peut en effet être utilisée par les bactéries comme substrat pour la synthèse des ménaquinones. C'est pour cela qu'on la classe comme provitamine.

Diverses sources naturelles de vitamine K existent, on peut citer les aliments et les bactéries de la flore intestinale, les légumes verts (épinard, laitue, chou de Bruxelles foie de bœuf et de veau, viandes, ...) contiennent de la phylloquinone (vitamine K1), et les produits animaux un mélange de vitamines K1 et K2. (Tabl.3)

La vitamine K a un rôle antihémorragique ou de coagulation, quatre facteurs de coagulation sont « vitamine K-dépendants » : le facteur II ou Prothrombine, le facteur VII ou proconvertine, le facteur IX ou antihémophilique B et le facteur X ou Stuart

De plus, la vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase microsomale catabolisant la gamma carboxylation post traductionnelle de plusieurs protéines dites vitamine K-dépendantes, et elle peut servir d'antidote en cas d'absorption accidentelle de mort aux rats chez les humains et les animaux de compagnie.

1.3. Les vitamines hydrosolubles

En plus d'être hydrosolubles, ces vitamines sont des cofacteurs enzymatiques (sauf la choline), et interviennent donc dans le métabolisme cellulaire (fig. 58).

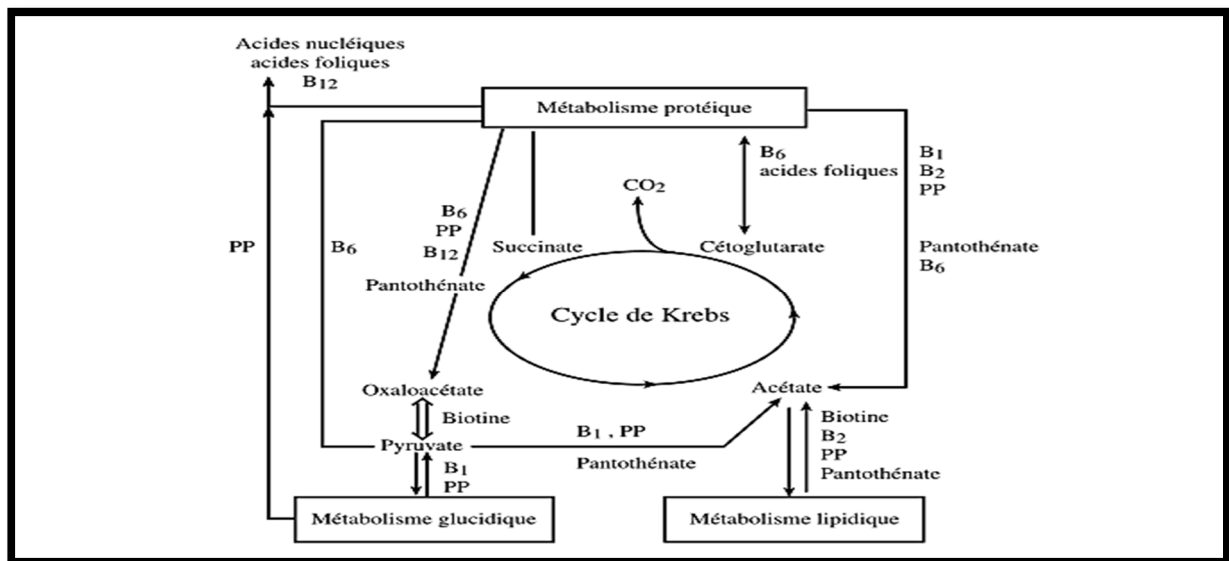


Figure 58 : Interventions des vitamines hydrosolubles dans le métabolisme cellulaire

En tant que coenzymes, on distingue 2 groupes :

➤ les vitamines qui assurent le transfert de groupements :

Vitamines	Rôles
vitamine B 1 (thiamine)	rupture de liaison covalente C – C et transfert de groupements aldéhydes
vitamine B 5 (acide pantothénique)	transport de groupements acyles
vitamine B 6 (pyridoxine)	réactions de transaminations, décarboxylations, α β élimination des acides α aminés.
vitamine B 8 chez l'homme (biotine)	carboxylations.
vitamine B 9 chez l'homme (acides foliques)	transfert de groupements monocarbonés quel que soit leur degré d'oxydation
vitamine B 12 (cobalamine)	rupture simultanée de 2 liaisons covalentes et transport de groupements monocarbonés en association avec les folates

➤ les vitamines qui interviennent dans les réactions enzymatiques d'oxydoréduction :

Vitamines	Rôles
vitamine B 2 (riboflavine)	réactions d'oxydoréductions impliquant le transfert simultané de $2H^+$ et de 2 électrons
vitamine PP (niacine ou nicotinamide ou vitamine B 3 chez l'homme)	transfert d'hydrogène sous forme d'hydrure ($1H^+ + 2e^- = H^-$).
vitamine C (acide ascorbique)	agent réducteur.

1.3.1. La vitamine B1 (thiamine)

Est une molécule organique, hydrosoluble et thermolabile (dénaturée à 100°C), constituée de noyaux pyrimidine et thiazole reliés par un pont méthylène. Elle est transformée dans l'organisme en thiamine pyrophosphate, qui est le produit actif.

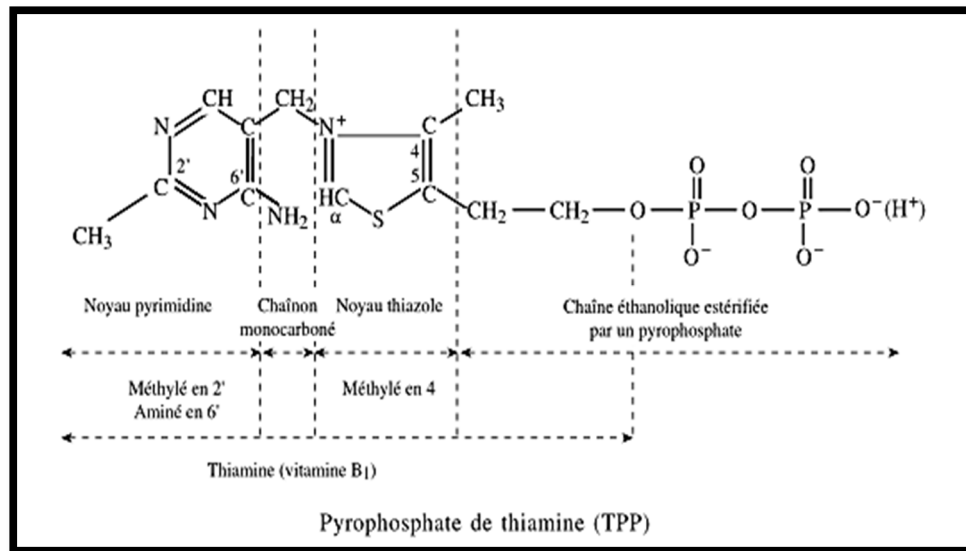


Figure 59 : Structure de la vitamine B1

Remarque :

Seuls les esters di et triphosphates de la thiamine ont un rôle dans le métabolisme, la thiamine diphosphate (TDP) intervient comme coenzyme dans de nombreux systèmes enzymatiques et la thiamine triphosphate (TPP) a un rôle de neuroméiateur.

La thiamine est absorbée assez rapidement au niveau du duodénum où il se forme le pyrophosphate de thiamine par intervention successive de deux kinases.

Le cœur est l'organe le plus riche en thiamine, suivi des reins, du foie et du cerveau, les globules rouges concentrent environ 90% de la vitamine B1.

On trouve la vitamine B1 dans divers aliments tels que levure de bière, les germe de blé, viandes, noisettes, foie, pain complet, poissons, œufs, pommes de terre (tabl.3).

La vitamine B 1 est un coenzyme de transfert sous la forme pyrophosphate de thiamine (TPP), elle joue le rôle de coenzyme dans :

➤ les réactions de décarboxylation des acides α -cétoniques : comme par exemple la décarboxylation de l'acide pyruvique en acétyl-CoA, de l' α -cétoglutarate en succinyl-CoA, En cas de déficience en vitamine B1, la concentration d'acide pyruvique dans le sang augmente (fig.60).

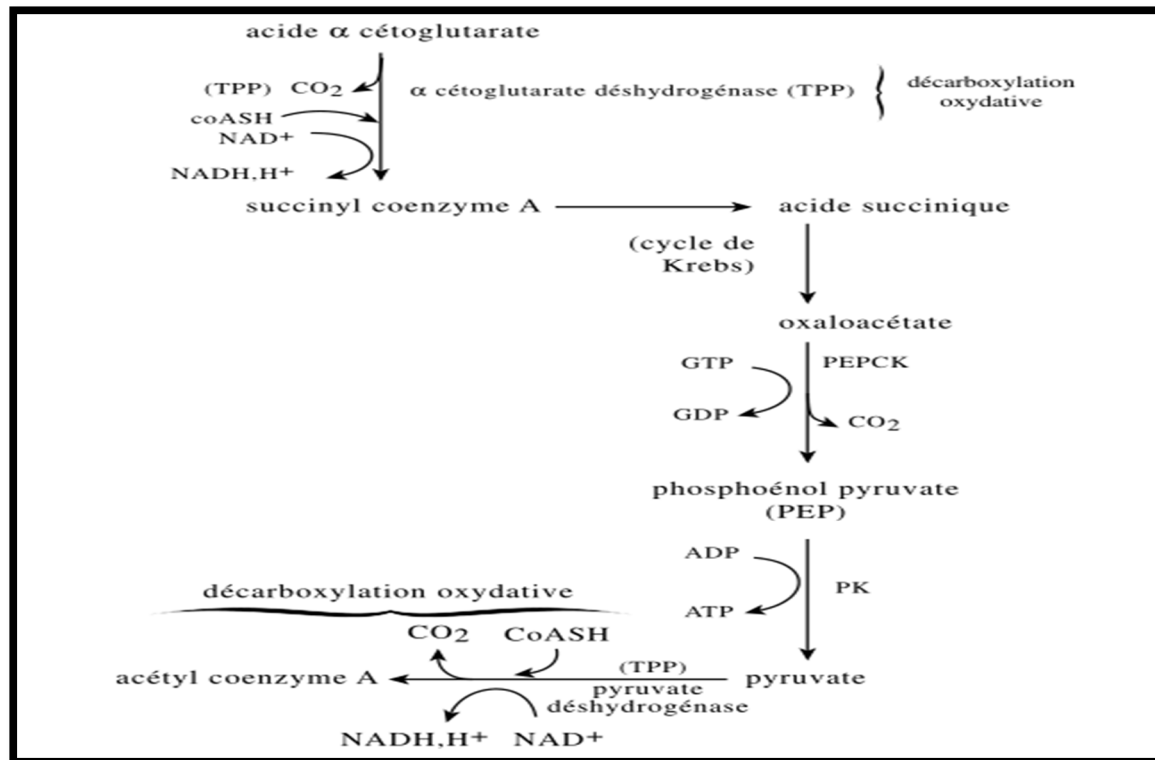


Figure 60 : rôle de la TPP dans les réactions de décarboxylation. (TPP : thiamine pyrophosphate, PEPCK : phosphoénol pyruvate carboxykinase, PK : pyruvate kinase

➤ les réactions de transcétoylisation des sucres, qui consiste en un échange de deux groupes carbonés entre deux sucres (fig.61) : il y a d'abord reconnaissance d'un ose dont les 3 premiers atomes de carbone ont la même configuration que ceux du fructose et dont le dernier atome de carbone porte une fonction phosphoester, puis transfert d'une unité dicarbonée (groupement céto $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CO}$) sur l'atome de carbone d'un groupement aldéhyde d'un ose receveur

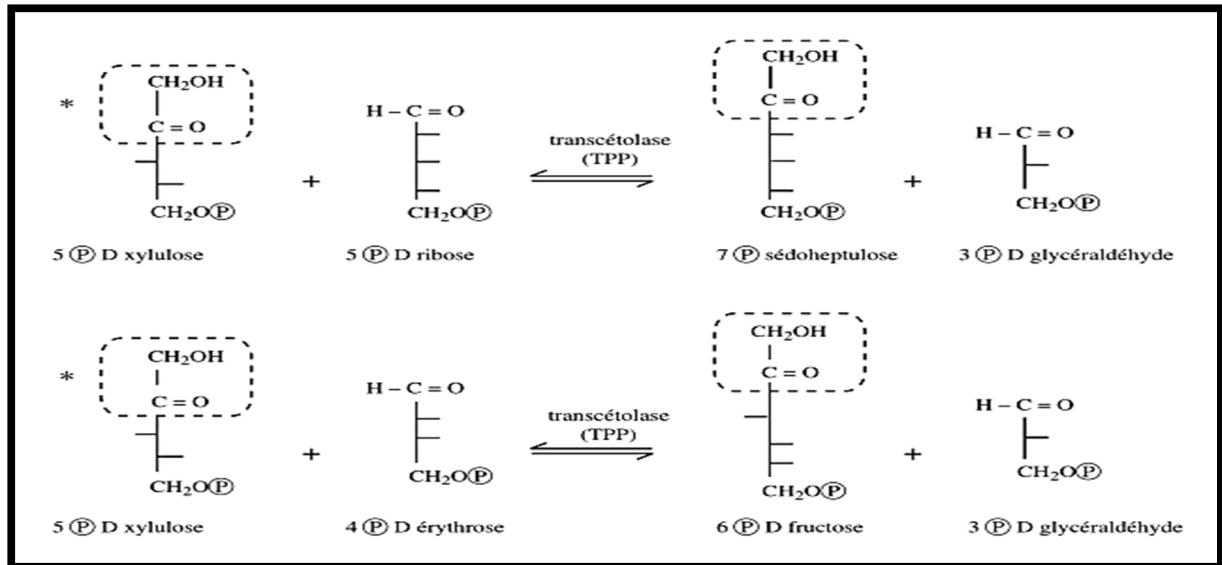
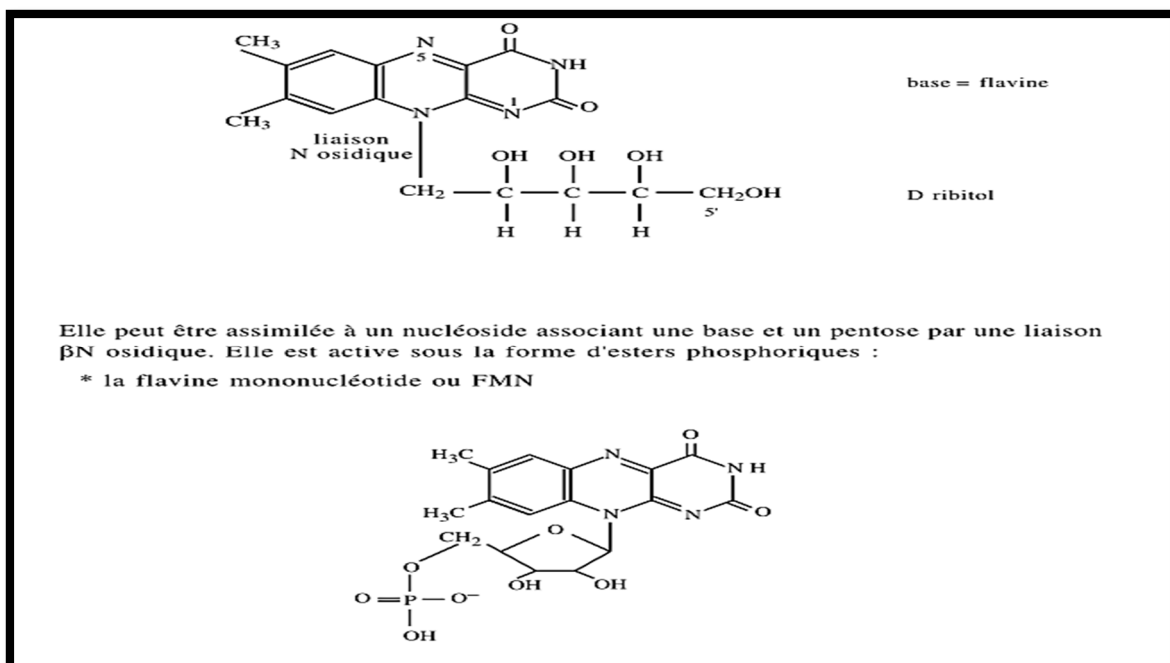


Figure 61 : exemples de réactions de transcétolisation faisant intervenir la TPP.

1.3.2. La vitamine B2 (riboflavine)

Nécessaire à la synthèse de la flavine adénine dinucléotide (FAD) et de la flavine mononucléotide (FMN), elle joue un rôle important dans la transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines) en énergie. Elle intervient dans le métabolisme de réparation des muscles.



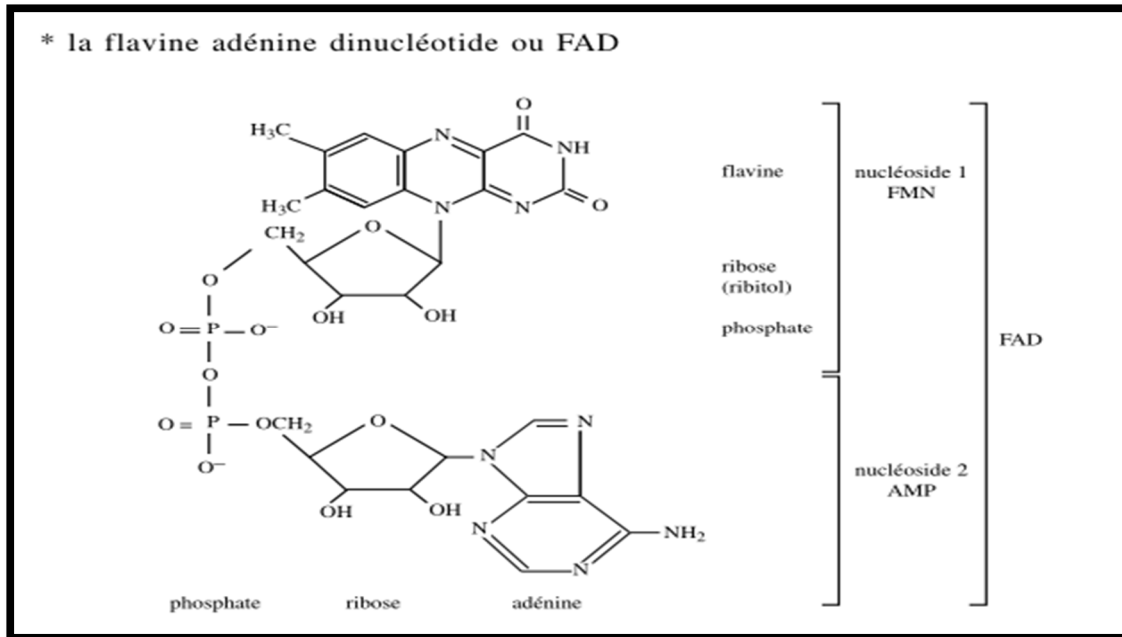


Figure 62 : structure de la vitamine B2.

Elle est un coenzyme d'oxydoréduction sous forme de FAD et FMN, elle entre dans la composition d'enzymes transporteurs d'hydrogène appelées enzymes flaviniques ou "yellow enzymes" (rôle important dans la chaîne respiratoire). Elle a également une fonction antioxydante et participe à la régénération du glutathion (principal détoxifiant de l'organisme).

Elle joue donc un rôle dans le métabolisme, le développement fœtal, l'hématopoïèse (absorption du fer), le développement gastro-intestinal, la neurodégénérescence, le cancer, les maladies cardiovasculaires et la vision cataracte).

Sa source principale est le lait et les produits laitiers.

La vitamine B2 est avec le Mg^{2+} nécessaire à l'activation des vitamines B6 et B3

Elle est abondante dans l'alimentation et les besoins journaliers sont normalement couverts.

On la trouve dans : la levure de boulanger, le foie d'agneau, de veau et de boeuf, le yaourt, lait entier et les céréales complètes.

1.3.3. La vitamine B5 (Acide pantothénique)

Appelée également panthénol. Très instable à l'état libre, l'acide pantothénique est donc largement répandu sous sa forme active, la pantéthéine. Il entre dans la constitution des bras Acyl Carrier Protein (ACP) de l'acide gras synthétase et dans la constitution du coenzyme A qui permet les transferts des radicaux acyles, grâce au groupement thiol SH qui permet le transfert des groupements acyles par formation de thioesters (fig.63).

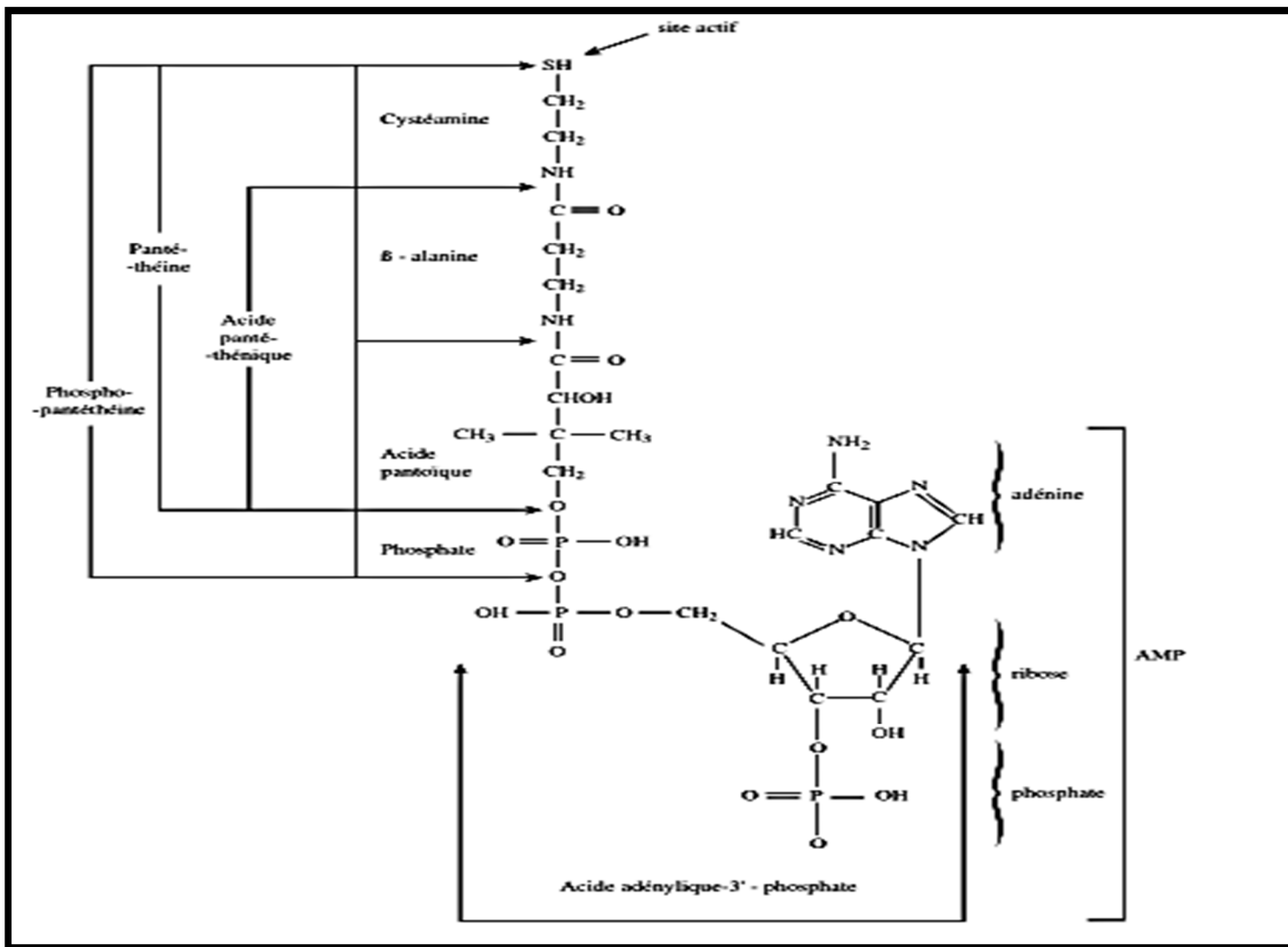
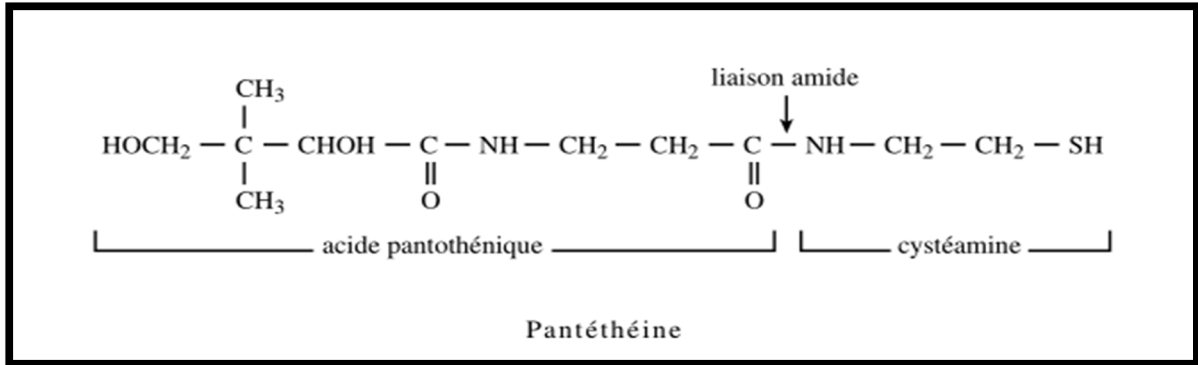
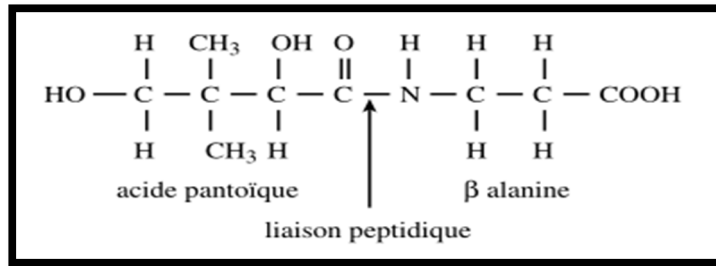


Figure 63 : structure de la vitamine B5.

Apportée exclusivement par l'alimentation, la gelée royale est le produit naturel connu le plus riche en vitamine B5. Très répandue dans la nature, elle est très présente dans le foie, le rein, l'encéphale et le cœur (tabl.3).

La vitamine B5 favorise la croissance et la résistance de la peau et des muqueuses (prévient les troubles des phanères), sous forme de coenzyme A, elle joue un rôle essentiel dans le métabolisme et les interconversions entre glucides, lipides et protéines, elle participe également à la synthèse de certaines hormones, et impliquée dans le développement et le fonctionnement du système nerveux central.

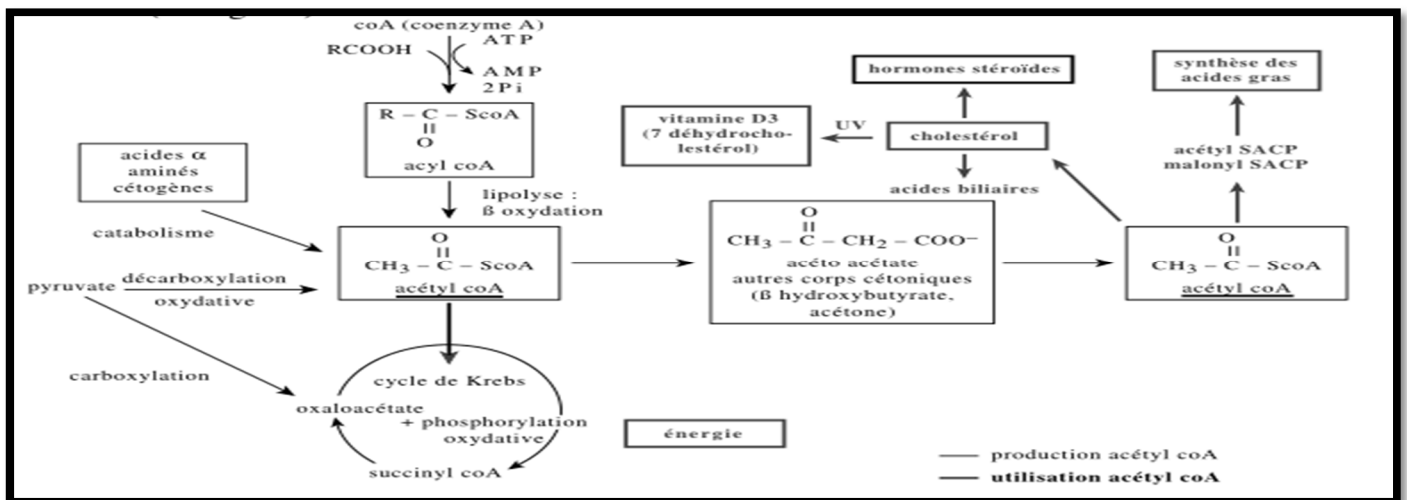


Figure 64 : importance du coenzyme A.

1.3.4. La vitamine B6 (pyridoxine)

Une carence en vitamine B6 ne provoque ni symptôme ni maladie spécifique, d'où sa découverte tardive (en 1935).

Trois molécules dérivent de la pyridine et possèdent une activité vitaminique pratiquement identique (fig.65) :

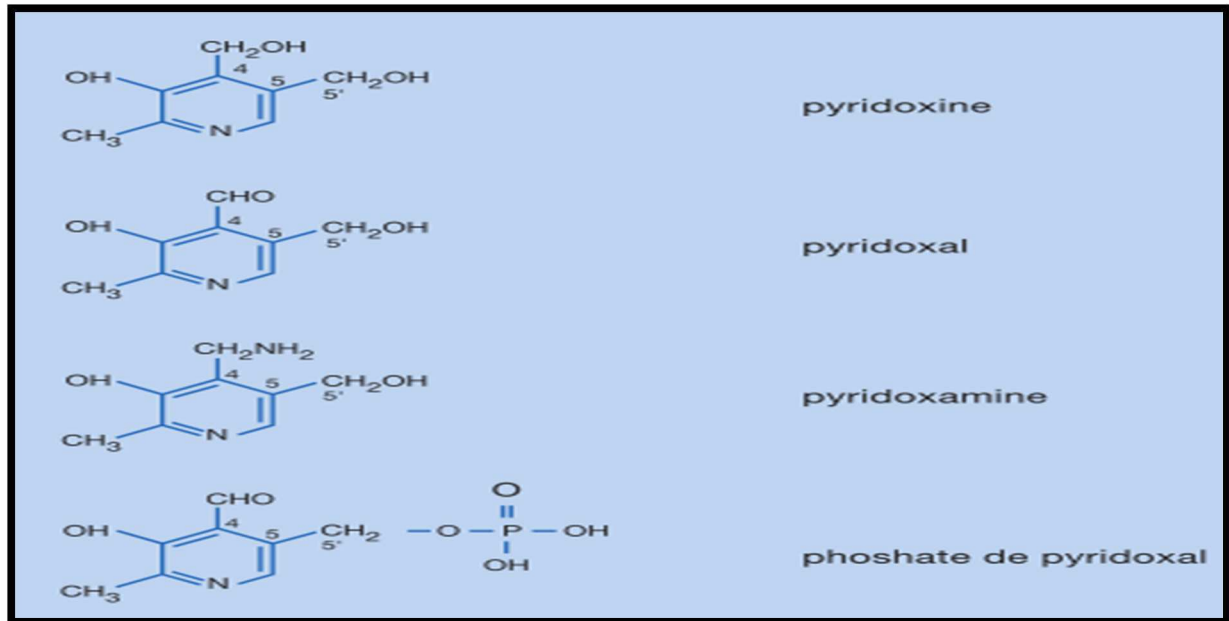


Figure 65 : structure de la vitamine B6

Ces trois formes peuvent être phosphorylées en position 5, et donner le phosphate de pyridoxine (PNP), le phosphate de pyridoxal (PLP) et le phosphate de pyridoxamine (PMP). Le phosphate de pyridoxal est la forme active, ayant un rôle métabolique important (c'est un coenzyme impliqué dans le métabolisme des protéines : transamination, racémisation, décarboxylation), le phosphate de pyridoxamine est surtout une forme de stockage.

La vitamine B6 participe également à la formation des anticorps, la synthèse d'hémoglobine, aux réactions de décarboxylation (formation des messagers chimiques du cerveau : dopamine, noradrénaline, sérotonine, GABA).

On la trouve dans les germes de blé, la levure de boulanger, le son de blé, la sardine, le foie de veau et de bœuf, les lentilles, bananes, avocats,

1.3.5. La vitamine B8 (biotine)

Aussi connue sous le nom de vitamine H. Ce coenzyme ; présent principalement dans le foie, les reins, l'encéphale, et les glandes surrénales ; participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés et à la synthèse des vitamines B9 et B12.

Il existe deux isomères de la biotine : la D biotine (forme active) et la L biotine.

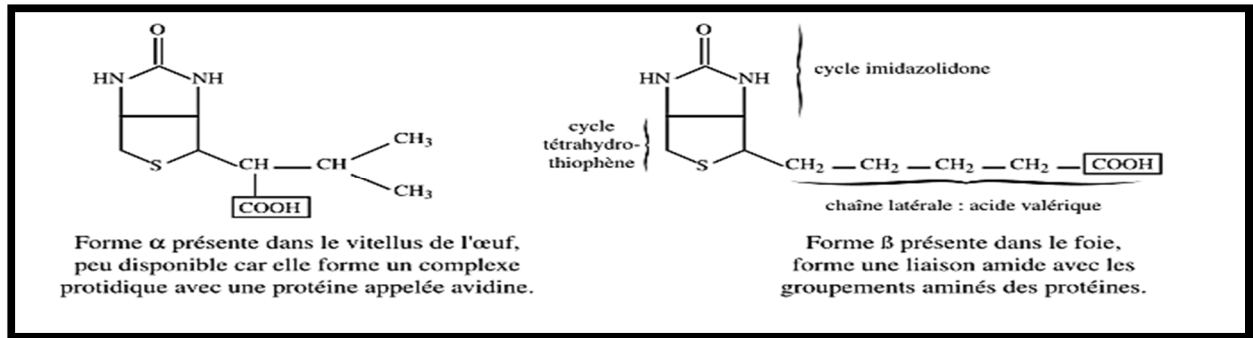


Figure 66 : Structure de la biotine

On la trouve dans le foie de mouton et de veau, la levure de bière, les œufs, flocons d'avoine, avocats, haricots, bananes, fraises, tomates, et le pain complet.

La biotine est le coenzyme des carboxylases (cycle de KREBS) permettant le transfert de groupements COO^- (par exemple, carboxylation de l'acétyl coenzyme A en malonyl coenzyme A ou transformation de l'acide pyruvique en acide oxaloacétique pendant le cycle de Krebs et la néoglucogenèse) ; elle intervient dans la production d'énergie à partir du glucose et des acides aminés ; intervient aussi dans la synthèse des acides gras ; participe à la synthèse de bases puriques (adénine, guanine), elle joue donc un rôle dans la formation des acides nucléiques, donc dans la synthèse protéique (ex : les kératines)...

1.3.6. La vitamine B9 (acide folique ou acide ptéroy-monoglutamique)

Il existe en réalité plusieurs acides foliques et folates selon le degré d'oxydation et le nombre de molécules de glutamate. On parlera donc d'acides ptéroylpolyglutamiques. L'acide ptéroyl-monoglutamique résulte de l'association d'une ptéridine, d'un acide para-amino-benzoïque (PABA) et d'un acide glutamique (fig.67).

Le groupe des folates sont synthétisés en grande partie par les plantes mais par les micro-organismes du caecum et du côlon (s'il y a un apport en acide para-aminobenzoïque (PABA) dont les principales sources sont les végétaux verts).

Le liquide céphalorachidien contient environ trois fois plus de folates que le plasma. Le foie est le plus riche en folates, il contient environ la moitié des folates de l'organisme.

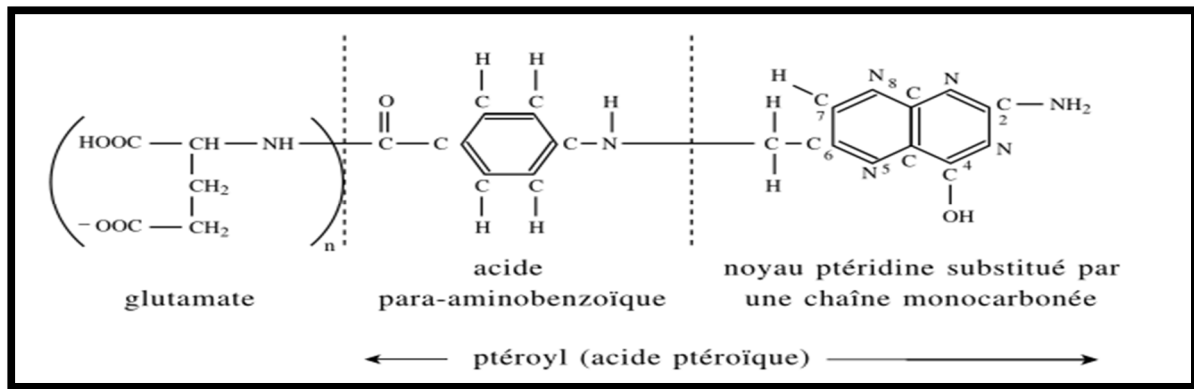


Figure 67 : structure de l'acide folique

Remarque :

Seules les formes réduites, dihydrofolate (DHF) et tétrahydrofolate (THF) sont actives.

L'acide folique a plusieurs rôles :

- Synthèse des bases puriques : Les folates interviennent sous forme de formyl THF dans la synthèse des noyaux puriques (C 2 et C 8 du noyau purine), et donc dans la synthèse des acides nucléiques ADN et ARNs,
- Précurseur de nombreux coenzymes : impliqués dans l'élaboration des cellules sanguines (globules rouges et blancs), dans la reproduction des cellules et dans le fonctionnement du système nerveux central (synthèse de neurotransmetteurs),
- Réaction de méthylation : participent à la réaction conduisant à l'obtention de la SAM (S-adénylméthionine, donneur de groupement méthyle) en association avec la vitamine B 12 et la SAHC (S-adénylhomocystéine) : interconversion de la sérine en glycine ou biosynthèse de la méthionine ou de la SAM à partir respectivement de l'homocystéine ou de la SAHC,
- Sous forme réduite : acide tétrahydrofolique participe à la synthèse d'une base pyrimidique (la désoxythymidine),
- Echange de groupements mono-carbonés, donc rôle essentiel dans le métabolisme de l'histidine, de la glycine, dans la synthèse de la méthionine et des pyrimidines.

1.3.7. La vitamine B12 (cobalamine)

La vitamine B12 appartient à la famille des cobalamines comprenant la cyanocobalamine, l'hydroxocobalamine, la méthylcobalamine (coenzyme de la méthionine synthase) et l'adénylcobalamine (coenzyme de la méthylcoenzyme A mutase, réaction participant à la

néoglucogénèse et qui permet de rejoindre un intermédiaire du cycle de Krebs, le succinyl CoA). C'est une macromolécule, dont la structure proche de l'hème est formée de quatre molécules de pyrrole, au centre duquel se trouve un atome de cobalt (le fer chez l'hème) (fig.68). Le cobalt présent au centre du noyau tétrapyrrolique peut se trouver sous différents degrés d'oxydoréduction (mono, di ou trivalent).

Les cobalamines sont formées par :

- En dessous de la structure tétrapyrrolique (position α) d'un ribonucléotide lié au cobalt par coordinence et par liaison ester à l'aminopropanol du pyrrole D,
- Au-dessus du plan (position β) d'un deuxième ligand anionique, le 5-6 diméthylbenzimidazole, il peut être un groupement hydroxyle (hydroxocobalamine), méthyl (méthylcobalamine), 5' désoxadénosine (5' désoxyadénosylcobalamine).

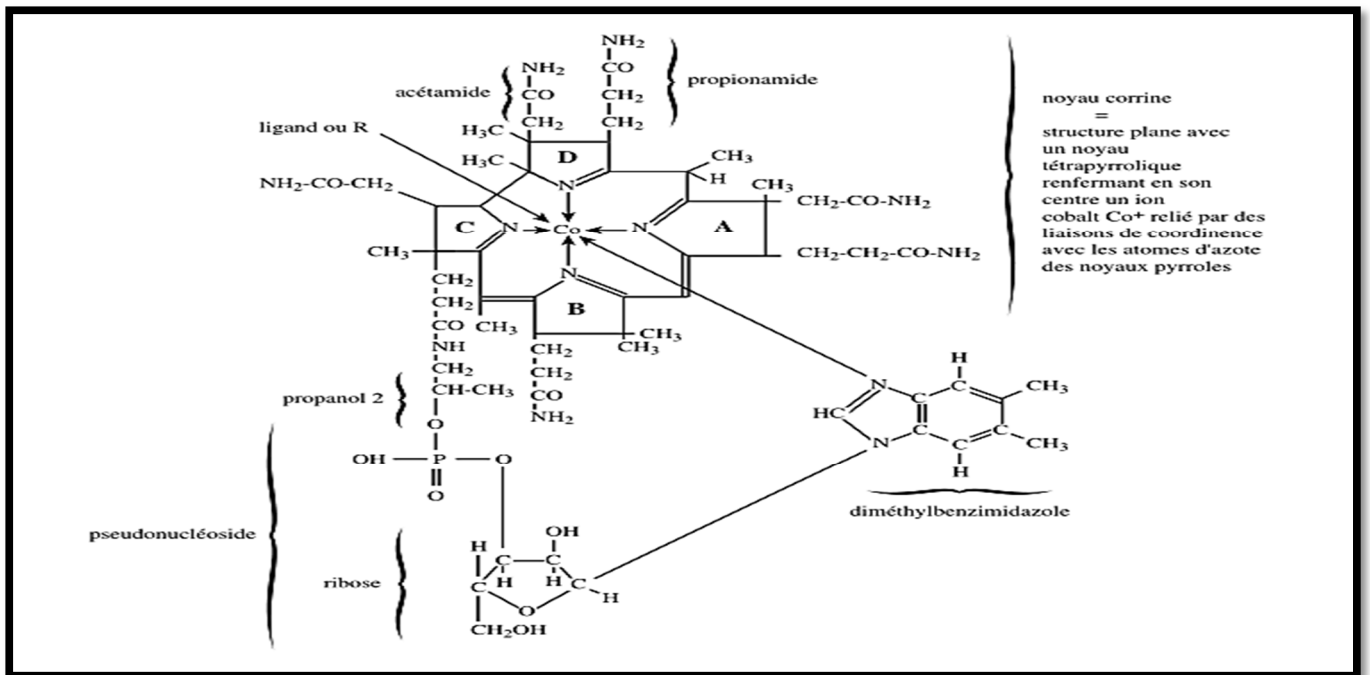


Figure 68 : structure de la vitamine B12

C'est ce groupement R qui stabilise la molécule par liaison avec le cobalt central :

- * R = CN : cyanocobalamine
- * R = OH : hydroxycobalamine
- * R = CH₃ : méthylcobalamine
- * R = 5' déoxyadénosyl : 5' adocobalamine

Elle est apportée par l'alimentation mais en quantité infime puisque présent à l'état de trace dans les aliments (foie de bœuf, de mouton, de veau et de volaille, rognons de bœuf et de veau, sardine, fromage frais, saumon, thon) et exclusivement synthétisée par les micro-organismes (flore intestinale).

Le foie contient plus de 60% de la totalité de la vitamine B12, les neurones, en particulier le cerveau, en contiennent aussi.

La vitamine B12 est le cofacteur de deux types de réactions enzymatiques : l'isomérisation et la transméthylation, réactions importantes dans la réplication, l'hématopoïèse, l'intégrité du système nerveux et l'efficacité du système immunitaire.

1.3.8. Vitamine B3 (niacine ou vitamine PP : Pellagra Preventive Factor)

La vitamine PP existe sous deux formes actives dérivées de la pyridine : l'acide nicotinique ($C_6H_5O_2N$ ou acide pyridine-3-carboxylique) et l'amide nicotinique ou nicotinamide ($C_6H_6O_2N$).

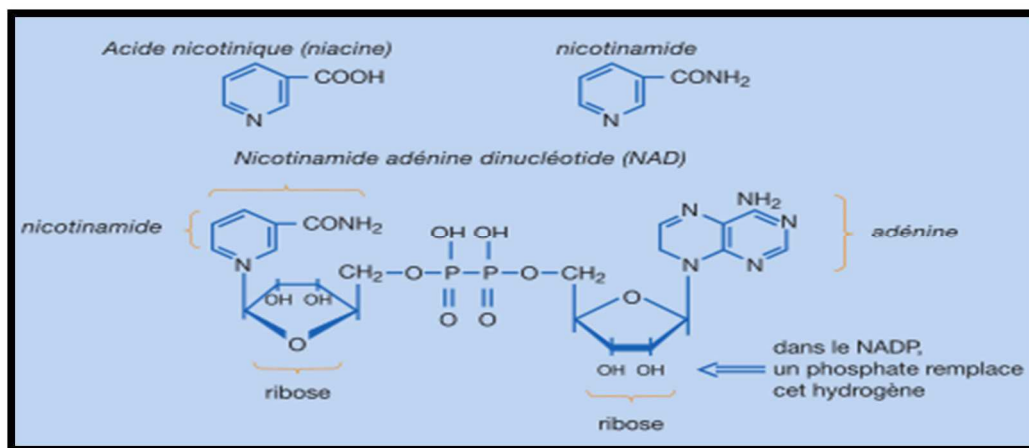


Figure 69 : structure de la vitamine B3

Synthétisée principalement, à partir du tryptophane dans le foie (fig.69), la vitamine B3 est le précurseur de deux coenzymes : le NAD (nicotinamide adénine dinucléotide, $C_{21}H_{27}O_{14}N_7P_2$) et le NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, $C_{21}H_{28}O_{17}N_7P_3$).

Une faible partie est apportée par l'alimentation : elle est présente essentiellement dans les viandes, les poissons, les levures et les champignons.

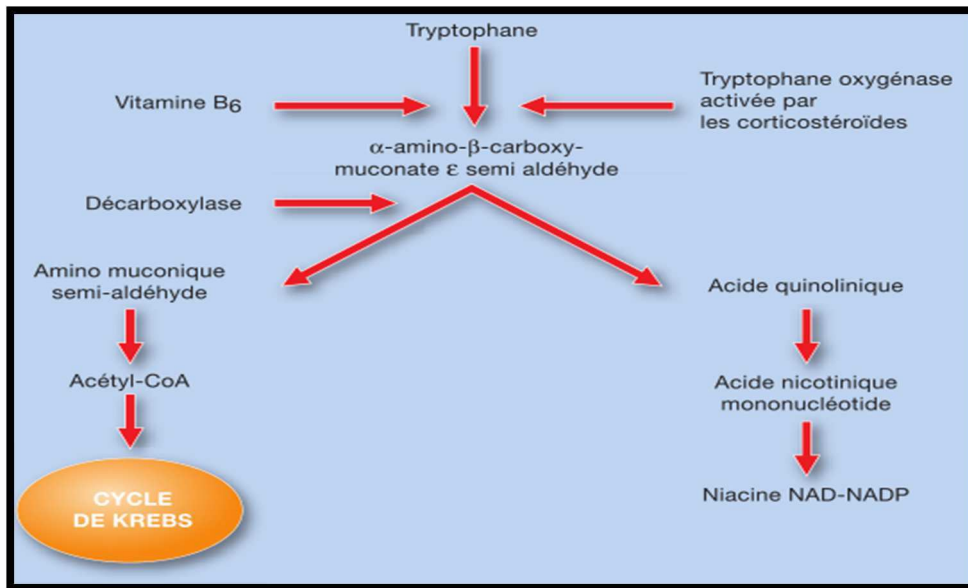


Figure 70 : synthèse endogène de la vitamine B3

La niacine a une action vasodilatatrice périphérique et divers rôles essentiels :

- intervient dans le mécanisme de réparation de l'ADN endommagé,
- participe à presque toutes les réactions d'oxydoréduction de l'organisme (dans les métabolismes protéique, glucidique et lipidique) grâce aux deux coenzymes : NAD (intervenant dans la respiration cellulaire et les oxydoréductions mitochondriales en association avec FMN/FAD, et dans la glycolyse anaérobie dans le cytoplasme) et NADP (participant à la voie des pentoses, dans la synthèse des acides gras, des stéroïdes, du cholestérol).

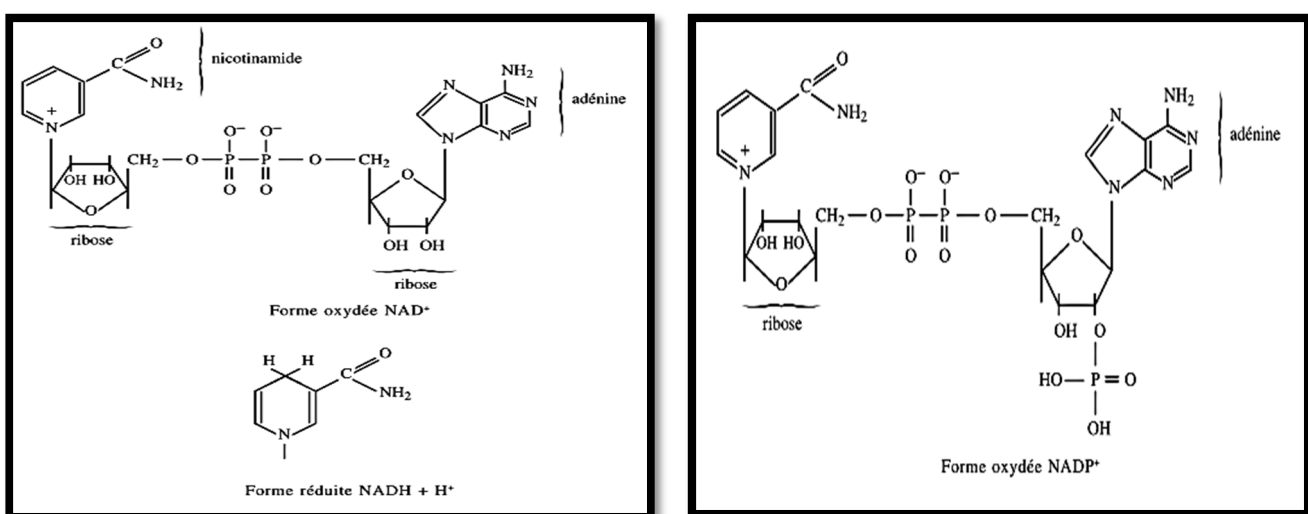


Figure 71 : structure du NAD et NADP

Remarque :

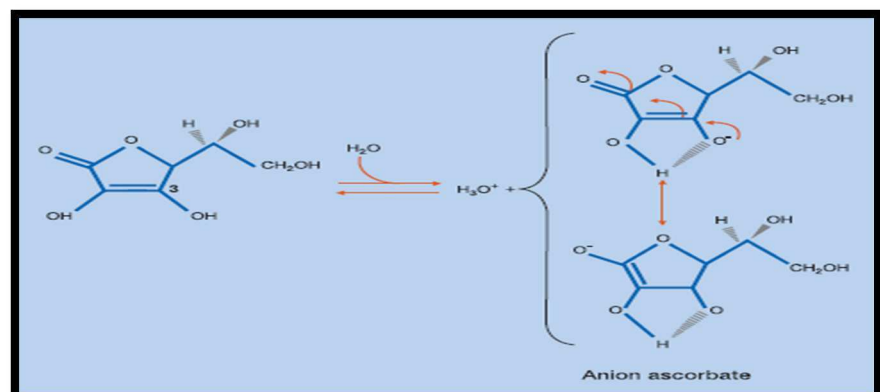
Une carence sévère en vitamine B3 et en tryptophane est à l'origine d'une pathologie nommée la Pellagre : elle touche principalement les sujets ayant une carence en niacine et dont l'alimentation de base est constituée de maïs, les personnes atteintes de pellagre sont généralement mal nourri, faible et maigre. Cette maladie se caractérise par les trois D :

- dermatose : affectant les zones exposées au soleil (visage, cou, dessus des mains, avant-bras et les jambes), il y apparaît des zones hyperpigmentées qui deviennent sèches, squameuses et finalement se craquèlent.
- diarrhée : suites aux lésions du tube digestif similaires à celles de la bouche.
- démence : se traduit par des signes et des symptômes très variables, les plus courants étant l'irritabilité, la perte de mémoire, l'anxiété et l'insomnie, pouvant évoluer vers une démence.

1.3.9. La vitamine C (acide ascorbique)

Ce terme regroupe tous les composés ayant l'activité de l'acide L-ascorbique (et ses sels, les ascorbates de sodium et de calcium), dont la structure est proche des hexoses.

De formule $C_6H_8O_6$, l'acide L-ascorbique (ou 2-oxo-L-thréo-hexono-4-lactone-2,3-enediol) possède une fonction lactone, deux carbones asymétriques C4 et C5), deux fonctions alcools et une fonction ène-diol (OH-C=C-OH) sur le C2 et C3 (fig.72).



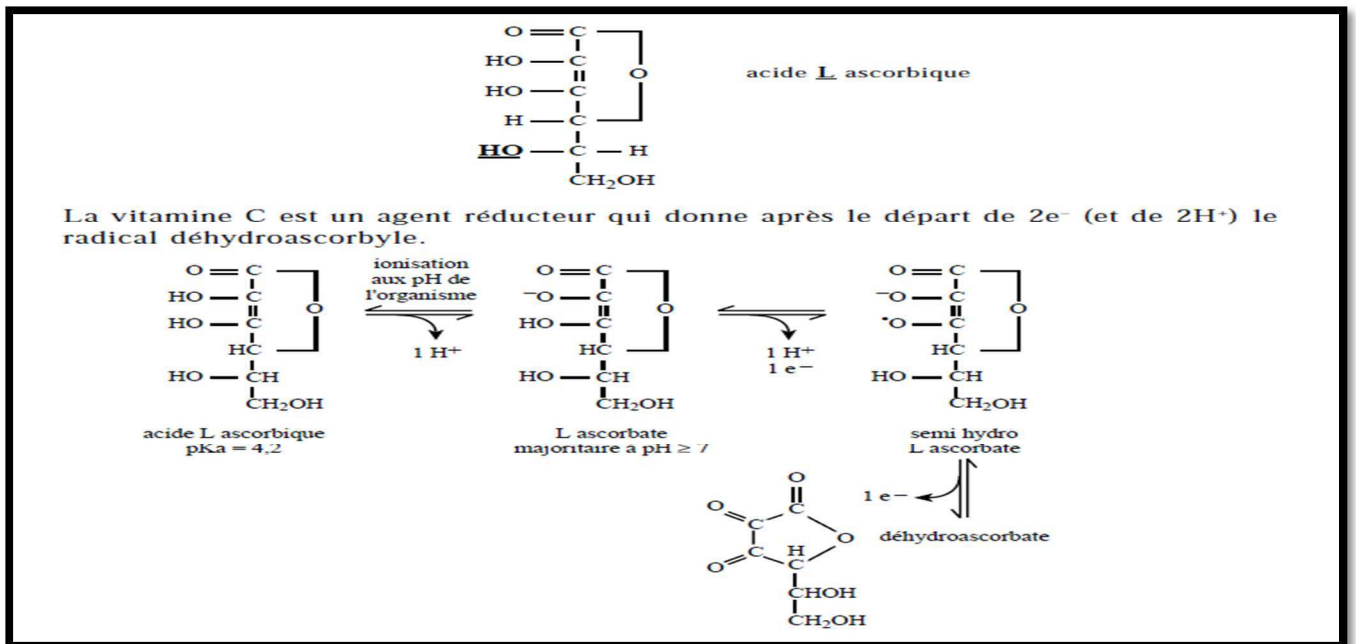


Figure 72 : structure de l'acide L-ascorbique et son ionisation en ascorbate

Remarque :

La vitamine C est présente dans le plasma principalement sous forme d'ascorbate, la forme acide déhydroascorbique ne représentant que 5-10% de la vitamine C totale.

C'est un antioxydant puissant, on trouve la vitamine C dans divers aliments tels que les fruits et légumes frais (cerise, coriandre, piments rouges et verts, jus d'agrumes, persil, paprika, kiwi, fenouil, papaye, les choux (chou-fleur, chou de Bruxelles, brocoli), ...).

En plus de l'apport alimentaire rapidement absorbée au niveau intestinal, puis distribuée largement ; il y a la synthèse endogène à partir du glucuronate (fig.73) dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules hépatiques et rénales.

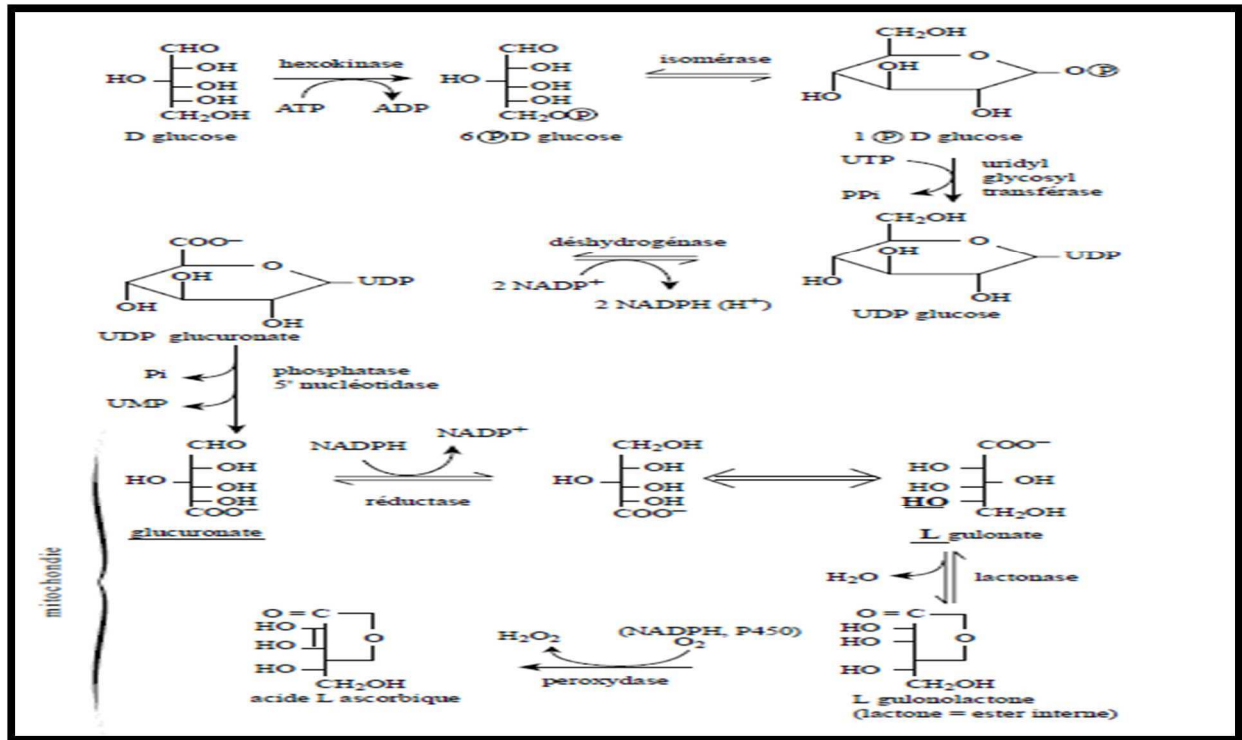


Figure 73 : synthèse de la vitamine C à partir du glucose

La vitamine C stimule la biosynthèse et l'entretien du collagène et de certains neurotransmetteurs (noradrénaline à partir de la dopamine), elle est nécessaire aux défenses anti-infectieuses, favorise l'absorption du fer, réduit les réactions allergiques en diminuant le taux d'histamine sanguin, ainsi que la toxicité des métaux lourds (plomb, nickel, cadmium) en favorisant leur élimination.

Remarque :

Une carence en vitamine C est à l'origine d'une maladie très ancienne, le scorbut :

Elle se manifeste au début de la fatigue, puis ensuite par des œdèmes des bras et des jambes, puis par des hémorragies touchant le nez et les gencives et des ecchymoses sous cutanées, les dents se déchaussent, deviennent branlantes, et tombent parfois. Incapables de tenir debout, les sujets atteints meurent en quelques semaines d'épuisement, ou d'une complication infectieuse respiratoire.

En conclusion, les vitamines jouant un rôle primordial dans l'organisme (interviennent dans de nombreuses réactions biochimiques et biologiques, nous avons mille bonnes raisons de ne pas laisser s'installer une carence.

2. Les hormones

Les cellules communiquent entre elles grâce à des molécules dites « de signalisation » : ces molécules de signalisation peuvent agir sur différents types cellulaires, et plusieurs molécules de signalisation peuvent agir sur un même type cellulaire.

La signalisation peut s'opérer à des distances variables, cette distance est à la base de la classification des molécules de signalisation, on distingue (fig. 74) :

➤ la transmission endocrine : les molécules de signalisation sont alors appelées « hormones », elles sont libérées par des cellules endocriniennes qui peuvent être regroupées en glandes, les hormones sont libérées dans le sang pour atteindre leurs cellules cibles qui peuvent être très éloignée de la cellule émettrice ;

➤ la transmission paracrine : dans ce cas, la cellule émettrice et la cellule réceptrice sont proches, les molécules de signalisation peuvent être détruites par les nombreuses molécules présentes dans la circulation ;

➤ la transmission autocrine : dans ce cas, la molécule de signalisation est émise et captée par la même cellule après un passage dans la circulation.

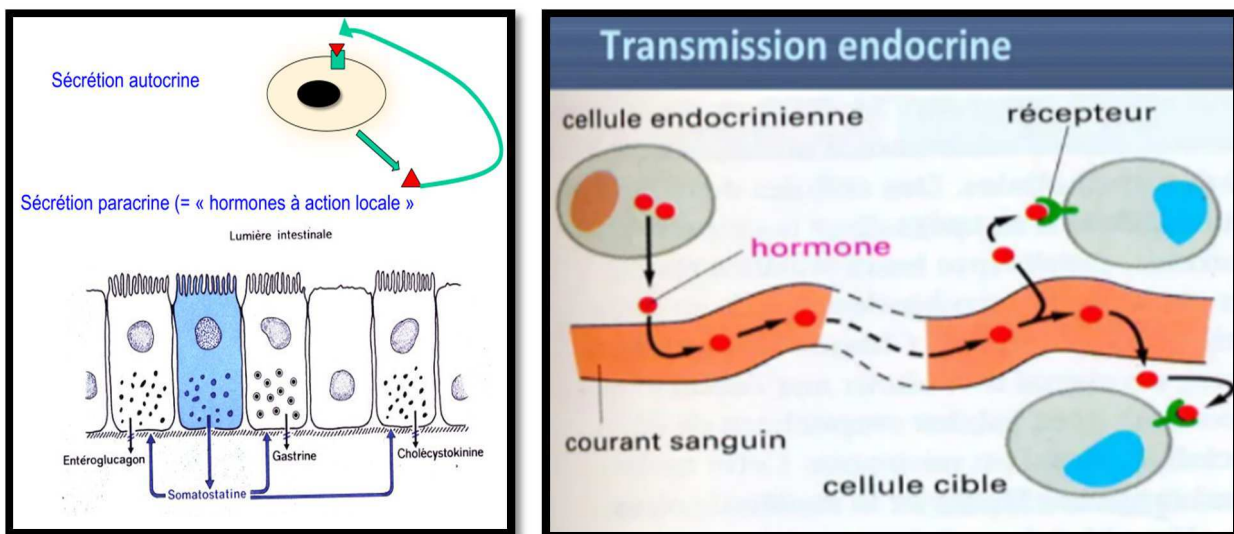


Figure 74 : les différents modes de sécrétion des hormones

Les hormones possèdent certaines caractéristiques :

- Elles sont présentes à des concentrations très faible (variant, selon les hormones, entre 10^{-8} M et 10^{-12} M) ;
- Elles sont toutes libérées dans la circulation ;
- Le mode et le rythme de sécrétion diffèrent selon les hormones ;
- Elles agissent toutes par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique ;

- Il y a réponse lente et de longue durée ;
- Elimination : les molécules signal libérées dans la circulation passent par le rein où elles peuvent être éliminées et passent par le foie où elles sont transformées et inactivées, donc la sécrétion doit toujours tenir compte de ces pertes pour assurer les activités cellulaires.

Ainsi, les hormones peuvent être classées en trois groupes (tabl.5) :

- les hormones dérivant d'acides aminés : (hormones thyroïdiennes, catécholamines et indolamines), elles proviennent de la tyrosine ou du tryptophane (acides aminés aromatiques) et sont peu solubles dans l'eau ;
- les hormones stéroïdiennes : ont comme précurseur le cholestérol (27 carbones), elles sont insolubles dans l'eau (elles nécessitent un transporteur dans la circulation et traversent la membrane directement).

Elles sont classées en fonction de leur nombre de carbones :

- 21 carbones : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et progestérone,
- 18 carbones : œstrogènes
- et 19 carbones : androgènes.

Chaque hormone est synthétisée par une glande endocrine particulière, la synthèse se faisant toujours dans l'ordre $27C \rightarrow 21C \rightarrow 19C \rightarrow 18C$: c'est la filiation. Les cellules endocriniennes possèdent l'équipement enzymatique qui permet d'orienter la synthèse des hormones stéroïdes en fonction du nombre de carbones ;

- les hormones protéiques : ce groupe comprend les hormones peptidiques, polypeptidiques et des protéines de différentes structures (rarement des protéines à plusieurs sous-unités destinées à la régulation).

Les hormones protéiques sont codées par un gène, localisé dans l'ADN.

La protéine hormonale synthétisée n'est pas l'hormone définitive, c'est un précurseur d'hormone, elle est beaucoup plus grande que la protéine hormonale définitive, elle va subir un phénomène de maturation et d'adressage.

Tableau 5 : classification des hormones

Catégories d'Hormones	Hormones	« Glandes » Endocrines
Hormones Peptidiques	Ocytocine	Hypothalamus
	Vasopressine	"
	CRH ou Corticolibérine	"
	GnRH ou Gonadostimuline	"
	GHRH ou Somatocrinine	"
	GHIH ou Somastatine	"
	TRH ou Thyrotrophine	"
	ACTH ou hormone corticotrope	Adénohypophyse
	FSH ou Folliculostimuline	"
	LH ou hormone lutéinisante	"
	TSH ou hormone thyroïdienne	"
	GH ou hormone de croissance	"
	MSH ou hormone mélanotrope	"
	Prolactine	"
	Insuline	Pancréas (Ilots de Langerhans)
	Glucagon	"
	Parathormone	Parathyroïdes
	Calcitonine	Thyroïde
	CCK ou Cholecystokinine	Duodénum
	Entégastrone	"
Sécrétine	"	
Gastrine	Estomac	
NAF ou facteur natriurétique atrial	Cœur	
EPO ou Erythropoïétine	Foie et Reins	
Angiotensine (Angiotensinogène)	Foie	
Facteurs de croissances	Multiples types cellulaires	
Hormones Stéroïdes	Minéralocorticoïdes (aldostérone)	Cortico-surrénales
	Glucocorticoïdes	"
	Androgènes (androsténedione)	"
	Progestérone	Ovaires
	Oestrogènes	"
Testostérone	Testicules	
Hormones Monoaminées	T3 ou triiodothyronine	Thyroïde
	T4 ou thyroxine	"
	Dopamine	Hypothalamus
	Adrénaline	Médullo-surrénales
	Noradrénaline	"
Mélatonine	Epiphyse	

Les hormones sont libérées dans la circulation pour atteindre leur cellule cible qui se trouve éloignée de la cellule émettrice de l'hormone. Le transport va dépendre de la solubilité de l'hormone :

- les hormones hydrosolubles rejoignent directement leur cellule cible (sauf certaines hormones protéiques telle que la GH) ;
- les hormones liposolubles (dérivant d'acides aminés ou stéroïdes) auront besoin d'un transporteur pour les conduire à leur cellule cible, celui-ci étant de nature protéique, soluble dans l'eau et de faible poids moléculaire.

Une fois que l'hormone a atteint sa cellule cible, celle-ci possède des récepteurs spécifiques à cette hormone. Ce récepteur a deux fonctions : il reconnaît l'hormone et s'y lie avec une grande affinité ; et il transforme l'interaction « hormone-récepteur » en une réponse cellulaire qui se fera à l'intérieur de la cellule cible.

Les récepteurs peuvent être classés selon la nature physico-chimique de l'hormone, en deux groupes :

➤ les récepteurs membranaires ou de surface : localisés à l'intérieur des membranes, ils présentent un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire. Les hormones concernées par ce type de récepteurs sont des hormones hydrophiles (ne pouvant pas traverser les membranes lipidiques) : les hormones protéiques ;

➤ les récepteurs intracellulaires : interagissent avec les hormones lipophiles (capables de traverser les membranes) : dérivées d'acides aminés ou stéroïdes.

On peut schématiquement classer la réponse cellulaire en deux types : celle induisant un changement dans l'activité ou la fonction de protéines spécifiques ; et celle provoquant un changement dans la quantité de protéines spécifiques.

La réponse cellulaire dépendra donc de la nature physico-chimique de l'hormone, on distinguera :

- Le cas des hormones lipophiles : ont un récepteur intracellulaire, essentiellement nucléaire. Le résultat de l'interaction « hormone-récepteur » est la transcription de gènes spécifiques.

Les récepteurs nucléaires sont classés en trois groupes : les NR1 (Nuclear Receptor 1 : correspondant aux les récepteurs des hormones thyroïdiennes, de la vitamine D et de l'acide rétinoïque dérivé de la vitamine A ; les NR2 (Nuclear Receptor 2 : les récepteurs accessoires de l'acide rétinoïque) ; et les NR3 (Nuclear Receptor 3 : regroupant les récepteurs des hormones stéroïdes).

- Le cas des hormones protéiques : se lie à un récepteur membranaire capable de les reconnaître à l'extérieur de la cellule. Ce récepteur intervient dans le transfert de l'information de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, grâce à un mécanisme dit « de transduction ».

Quel que soit le mécanisme de transduction, le récepteur membranaire est composé de trois domaines : un domaine N-terminal permettant la liaison de l'hormone avec l'extérieur, un

domaine transmembranaire impliqué dans le transfert de l'information et un domaine intracellulaire C-terminal intervenant dans la régulation du récepteur.

Il y a deux mécanismes de transduction : les récepteurs couplés à des protéines G (RCPG) ; et les récepteurs ayant une activité enzymatique dans leur domaine cytosolique ou récepteurs-enzymes.

Synthèse et sécrétion des hormones sont régies par rétrocontrôle, il y a 3 types d'événements pouvant stimuler ou au contraire inhiber cette production :

- Les stimuli humoraux : correspondant aux variations de certains ions ou nutriments, comme par exemple l'hyperglycémie favorise la libération de l'insuline ;

- Les stimuli nerveux : les fibres nerveuses stimulent les glandes comme c'est le cas par exemple avec le système nerveux sympathique qui stimule la médullosurrénale pour sécréter l'adrénaline et la noradrénaline durant un stress, ou alors l'hypothalamus qui stimule la sécrétion d'hormones par l'hypophyse ;

- Et les stimuli hormonaux : plusieurs glandes secrètent leurs hormones en réponse à des hormones produites par d'autres glandes endocrines (exemple : axe hypothalamo-hypophyso-glande périphérique).

Ces modes de régulation sont tous sous dépendance plus ou moins forte du système nerveux.

Vu le nombre élevé d'hormones présentes dans l'organisme humain, on ne va étudier le cas que de quelques-unes uniquement.

2.1. Exemple d'une hormone peptidique : l'insuline

Hormone polypeptidique hypoglycémiant composée de deux chaînes d'acides aminés (chaîne A : 21 acides aminés et chaîne B : 30 acides aminés) reliées par des ponts disulfures, sécrétée par les cellules endocrines β du pancréas, nommées les îlots de Langerhans-Laguesse, quand la glycémie augmente. Elle entraîne l'absorption du glucose circulant par les cellules (principalement musculaires et adipeuses), ainsi que la glycogénogénèse hépatique. Et au contraire, elle inhibe la glycogénolyse, et la transformation des acides gras et aminés en glucose.

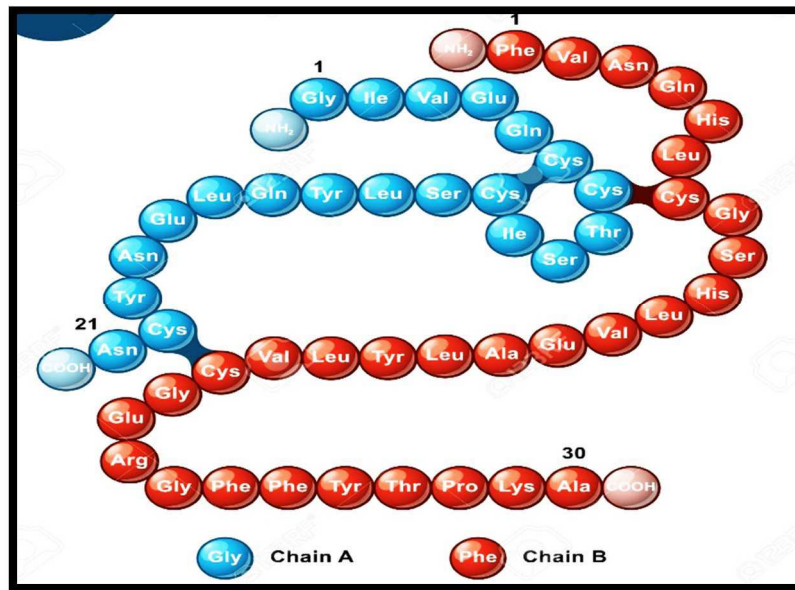


Figure 75 : structure de l'insuline

2.2. Exemple d'hormones dérivant des acides aminés : les catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline)

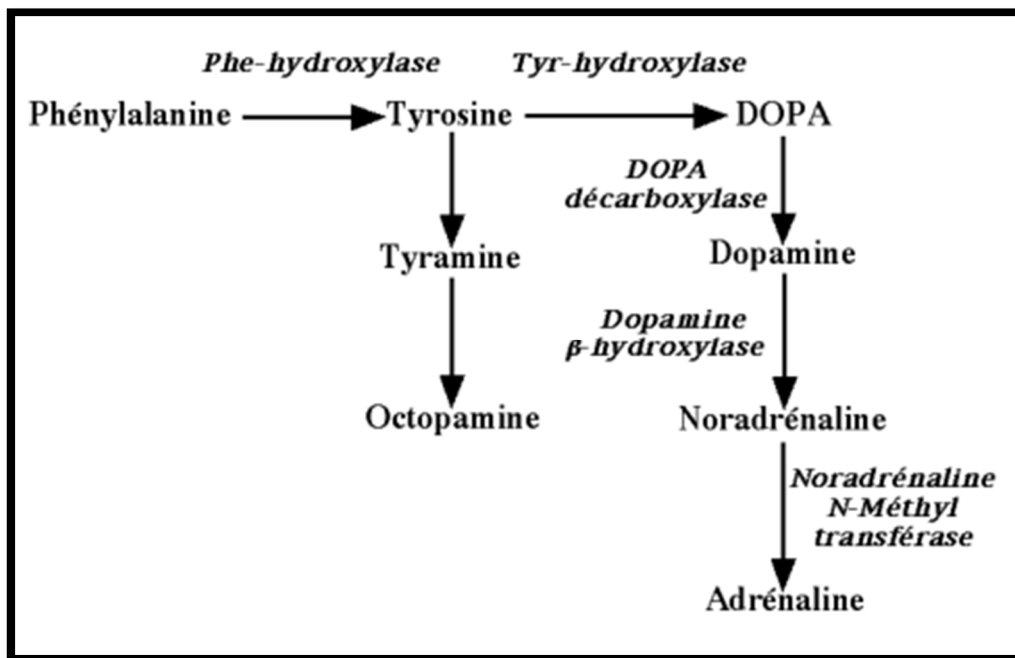


Figure 76 : synthèse des catécholamines

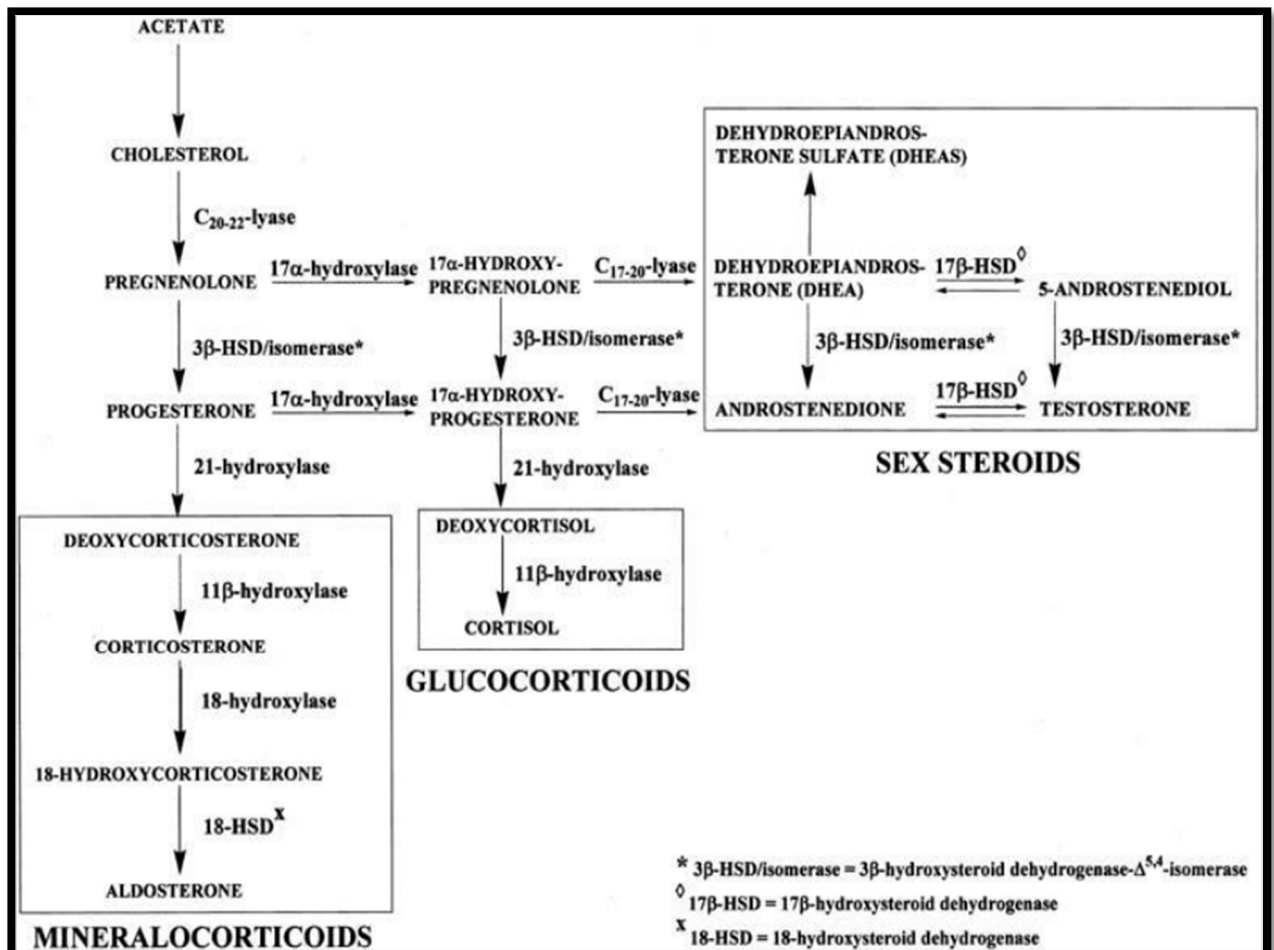
La synthèse des catécholamines se fait à partir de deux acides aminés essentiels la phénylalanine et la tyrosine, la tyrosine provenant elle-même de la phénylalanine sous l'action de la phénylalanine hydroxylase (réaction irréversible). Il y a ensuite oxydation de la tyrosine par une tyrosine hydroxylase (réaction irréversible) pour produire la dihydroxyphénylalanine (ou

DOPA), précurseur direct des hormones du groupe des catécholamines. Une DOPA décarboxylase (qui est une décarboxylase à phosphate de pyridoxal, vitamine B6) produit la dopamine, qui est ensuite oxydée en noradrénaline, puis méthyliée en adrénaline.

Les mêmes enzymes peuvent métaboliser la tyrosine au lieu de la dopamine et aboutir à des analogues structuraux des catécholamines : tyramine et octopamine. (fig.76)

L'adrénaline est une hormone de réponse au stress, sécrétée par les glandes médullosurrénales, elle augmente le taux de l'AMPc dans les cellules-cibles, ce qui a pour conséquences : l'activation de la glycogénolyse, l'inhibition de la glycogénogénèse, l'activation de la gluconéogénèse (action antagoniste de celle de l'insuline), l'activation de la lipolyse (lipase hormonosensible), et l'inhibition de la lipogénèse.

2.3. Les hormones stéroïdiennes : les corticostéroïdes



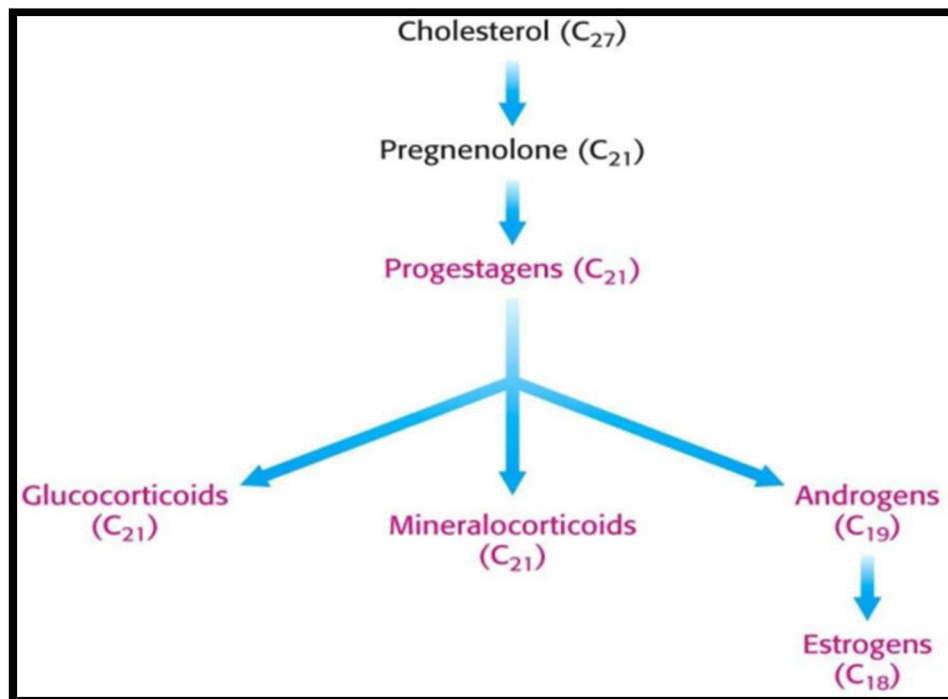


Figure 77 : métabolisme des corticostéroïdes

Dans les corticosurrénales, la synthèse et à la sécrétion des hormones corticoïdes (cortisol, corticostérone, aldostérone, ...) se fait à partir du cholestérol capté des LDL plasmatiques.

L'enzyme-clé est la cholestérol 20,22 hydroxylase, qui est activée spécifiquement sous l'effet de la corticostimuline (ACTH).

Le catabolisme des hormones corticoïdes se fait dans le foie.

Ces hormones ont plusieurs rôles, mais elles agissent essentiellement sur le métabolisme cellulaire et permettent à l'organisme de résister aux facteurs de stress :

- Elles stimulent la néoglucogenèse \Rightarrow augmentation de la glycémie (effet hyperglycémiant) ;

- Elles stimulent l'utilisation des acides gras du tissu adipeux \Rightarrow catabolisme afin de produire de l'énergie (activation de la lipolyse) ;

- Il y a augmentation des acides gras libres et des lipoprotéines

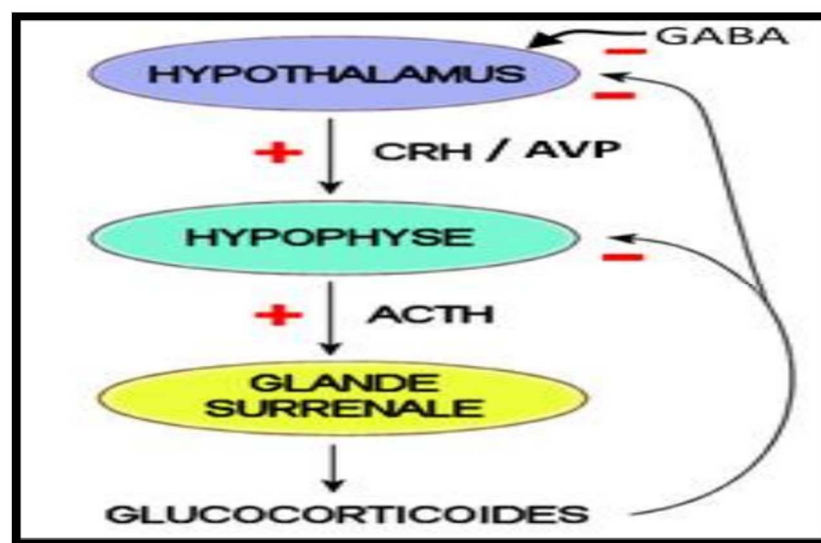
- Elles augmentent le catabolisme des protéines de l'organisme \Rightarrow les acides aminés libérés sont alors affectés à la réparation des cellules ou à la synthèse d'enzymes du métabolisme (protéolyse au niveau des muscles, peau et tissus conjonctifs),

- Il y a une adaptation de l'organisme à l'intermittence des apports alimentaires en stabilisant la glycémie,

- L'organisme peut faire face à un stress important (hémorragie, infection, traumatisme physique ou émotionnel)

- Il y a une diminution de la réaction inflammatoire et de la réponse immunitaire en cas d'excès de cortisol dans le sang (effet anti-inflammatoire, immunosupresseur et antiallergique). On observe également un ralentissement du développement osseux, ainsi qu'un dysfonctionnement cardiaque, digestif et nerveux.

Leur régulation permet de réagir de manière adéquate au danger mais doit aussi éviter les effets délétères d'une exposition chronique aux excès de cortisol : le taux de cortisol est régulé par le système hypothalamo-hypophysaire.



CRH : corticotropin-releasing-hormone ou corticolibérine ou corticotropine relachant l'hormone

AVP : vasopressine ou hormone antidiurétique

ACTH : hormone adrénocorticotrophine ou hormone corticotrope hypophysaire

Lorsque le taux de cortisol diminue dans le sang, l'hypothalamus sécrète du CRH qui entraîne la sécrétion d'ACTH hypophysaire qui va stimuler la corticosurrénale et rétablir le taux de cortisol ; à l'inverse quand le taux de cortisol augmente, il y a freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (rétro inhibition).

De plus, la sécrétion de cortisol suit un rythme nyctéméral : elle varie au cours de la journée car elle dépend de l'apport alimentaire et de l'activité physique. On observe un taux sanguin de cortisol maximal peu après le lever et un taux minimal dans la soirée au moment de l'endormissement.

Références bibliographiques

1. BARATTI- ELBAZ. C et LE MARECHAL. P., (2015), Biochimie en 24 fiches, 2^e édition. Ed. Dunod Sciences et techniques, Paris, 160p.
2. CLAVERIE. I., PANET. M., BARBEAU. S., (2008), Biochimie 2^e édition, Ed. Wolters Kluwer, France, 107p.
3. DELAUNEY. J., (1997), Biochimie, Ed.Herman sciences & techniques Paris, 732p.
4. ETIENNE. J., CLAUSER. E., (2001), Biochimie génétique, Biologie moléculaire, 7^{ème} Ed.Masson, Paris, 544p.
5. GRISHAM. C-M. et GARRET. R-H., (2000), Biochimie. 2^e édition Américaine. De Boek Université, 1254p.
6. GUILLAND. J-C., HERBETH. B. et LE MOEL. G., (2007), Cahier de formation biologie médicale, les vitamines, n°38 ; Biofarma, Paris, 359 p.
7. HAMES. B-D., HOOPER. N-M., HOUGHTON. J-D., (2000), L'essentiel de la Biochimie. Ed. Berti, Paris, 421p.
8. LAFONT. F. et PLAS. C., (2013), Exercices de biochimie. Ed. Doin Biosciences et techniques, Paris, 410p.
9. LATRUFFE. N., BLEICHER-BARDELETT. F., DUCLOS. B. et VAMECQ. J., (2014), Biochimie, tout le cours en fiche. Ed. Dunod, Paris.
10. MASSON O., (2014), Biochimie, bases biochimiques de la diététique 3^e édition, Ed.Lavoisier Tec & Doc, Paris, 286p.
11. MURRAY, RODWEL. V-W., BENDER. D-A., BOTHAM. K-M., KENNELLY. P-J., et WEIL. P-A., (2017), Biochimie de HARPER 6^e édition. De Boeck supérieur, Bruxelles, 832p.
12. MEYER-ROGGE S. et MEYER-ROGGE K., (2012), Biochimie métabolique 1^{ère} édition, Ed. De Boeck Supérieur, Bruxelles, 187p.
13. QUENTIN F., GALLET P-F, GUILLOTON M., et QUINTARD B., (2015), Biochimie en 84 fiches. Ed. Dunod, Paris, 215p.
14. STRYER L., BERG J., TYMOCZKO J., Biochimie, 6^{ème} édition, Ed. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1026p.

15. WEIL J-H., (2005), Biochimie générale 10^e édition. Ed. Dunod Sciences sup, Paris, 726p.

16. WEINMAN. S. et MEHUL. P., (2013), Toute la biochimie. Ed. Dunod, Paris, 464p.