



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mouloud Mammeri de Tizi ouzou

Faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques

Département de Biochimie-Microbiologie

Specialité: Biochimie

Polycopié de Biochimie structurale

préparé par :

Dr. LEFSIH Khalef

*À l'usage des étudiants en tronc commun des sciences biologiques, sciences agronomiques, sciences
alimentaires et biotechnologie*

2019-2020

CHAPITRE 1

1.1 La notion d'isomérisation	4
1.1.1. Isomérisation de constitution	4
1.1.2. Stéréoisomères	5
1.2. Carbone asymétrique ou carbone chiral	7
1.3. Chiralité	7

CHAPITRE 2

2.1 Introduction et définition	9
2.2. Classification	9
2.3. Structure des oses	10
2.3.1. Nomenclature de base	10
2.3.2. La filiation des oses	10
2.3.3. Représentation des oses	12
2.3.4. Cyclisation des oses	14
2.3.5. Représentation de Haworth	14
2.3.6. Règles de cyclisation des oses	17
2.3.7. Phénomène de mutarotation	17
2.3.8. Conformation spatiale de cycle de Haworth	17
2.4. Réactions chimiques des oses	19
2.4.1. Réduction des oses	19
2.4.2. Oxydation des oses	19
2.4.3. Interconversion des cétooses	21
2.4.4. Estérification des oses	21
2.4.5. Perméthylation des oses	22
2.4.6. Formation du glycoside par méthylation	22
2.4.7. Dégradation par l'acide périodique	22
2.5. Activité optique et pouvoir rotatoire	23
2.6. Les dérivés d'oses	24
2.7. Les Osides	24
2.7.1. Les disaccharides	24
2.7.2. Les homopolysaccharides	25
2.7.3. Les hétéropolysaccharides	27
2.7.4. Les hétérosides	27

CHAPITRE 3

3.1. Généralités	31
3.2. Définition	31
3.3. Classification des α-aminoacides	32
3.3.1. α -aminoacides à chaîne latérale apolaire	32
3.3.2. α -aminoacides à chaîne latérale polaire non chargée	33
3.3.3. α -aminoacides à chaîne latérale polaire chargée (-)	33
3.3.4. α -aminoacides à chaîne latérale polaire chargée (+)	33
3.4. Dérivés d'acides aminés et acides aminés non communs	34
3.5. Ionisation des acides aminés	35
3.5.1. pH et pKa	35
3.5.2. Evolution de la charge nette et titration d'un acide aminé	37
3.6. Propriétés physiques des acides aminés	39
3.6.1. Solubilité	39
3.6.2. Absorption de la lumière	39
3.6.3. Migration électrophorétique	40

3.7. Réactions chimiques des acides aminés	41
3.7.1. Réactions chimiques de la fonction carboxylique	41
3.7.2. Réactions chimiques de la fonction amine	42
3.7.3. Réaction de formation du pont disulfure	43
3.8. Protides et protéines	44
3.8.1. Liaison peptidique	44
3.8.2. Nomenclature	46
3.8.3. Détermination du pHi d'un peptide	47
3.8.4. Structure primaire	48
3.9. Structure tridimensionnelle des protéines	51
3.9.1. Evolution de la structure primaire	51
3.9.2. Structure secondaire	52
3.9.3. Structure tertiaire	54
3.9.4. Structure quaternaire	55
3.10. Protéines fibreuses	55
CHAPITRE 4	
4.1. Bases azotées : généralités	57
4.2. Les nucléosides	59
4.3. Les nucléotides	60
4.4. Les acides nucléiques	61
4.4.1. La liaison phosphodiester	61
4.4.2. ADN et ARN	61
4.4.3. Structure de L'ADN	62
4.4.4. Structure de L'ARN	65
4.4.5. Dogme central de la biologie	68
4.4.6. Réplication de l'ADN	69
4.4.7. Transcription	74
4.4.8. Régulation de la transcription chez les procaryotes	82
4.5. Traduction	84
CHAPITRE 5	
5.1. Définition	87
5.2. Classification	87
5.3. les acides gras	88
5.3.1. Les acides gras saturés	88
5.3.2. Les acides gras insaturés	90
5.3.2. Propriétés physiques	91
5.4. Les lipides simples	92
5.4.1. Les glycérides	92
5.4.2. Les cérides	95
5.4.3. Les stérides	95
5.5. Les lipides complexes	96
5.5.1. Les glycérophospholides	96
5.5.2. Les glycéroglycolipides	97
5.5.3. Sphingolipides	98
5.6. Les lipoides	99
5.6.1. Les dérivés de l'acide arachidonique	99
5.6.2. Les terpènes et les composés terpéniques	99
5.6.3. Les stéroïdes	100
REFERENCES	102

Introduction

La biochimie est une discipline ramifiée qui demande des connaissances de plus en plus transversales. Réussir le module de biochimie structurale exige de l'étudiant d'avoir de solides connaissances en chimie et en chimie organiques plus spécialement.

On se félicite de mettre entre les mains de nos étudiants ce polycopié dont on a pris le soin à ce qu'il englobe l'essentiel du programme.

On a voulu que ce polycopié soit clair, concis et bien focalisé sur l'essentiel en évitant qu'il soit trop littéraire. Il est enrichi en structures chimiques claires et nettes, des réactions simplifiées, diagrammes récapitulatifs et de belles illustrations colorées.

Le polycopié commence par des rappels très importants sur les notions d'isomérisation, stéréochimie et de chiralité pour faciliter à l'étudiant de mieux comprendre la logique des différentes représentations, configurations et conformations utilisées dans différents chapitres.

Les quatre chapitres qui s'en suivent traitent des glucides, des acides aminés et protéines, des acides nucléiques et des lipides. Chaque chapitre détaille la classification et la structure, en respectant les dernières recommandations de l'IUPAC, ainsi que les propriétés physico-chimiques de chaque entité chimique dont il traite.

Ce polycopié se termine par une liste de références renfermant les livres fondamentaux les plus consultés en biochimie.

CHAPITRE 1 : RAPPELS CHIMIQUES ET NOTIONS DE BASE

1.1. La notion d'isomérisation

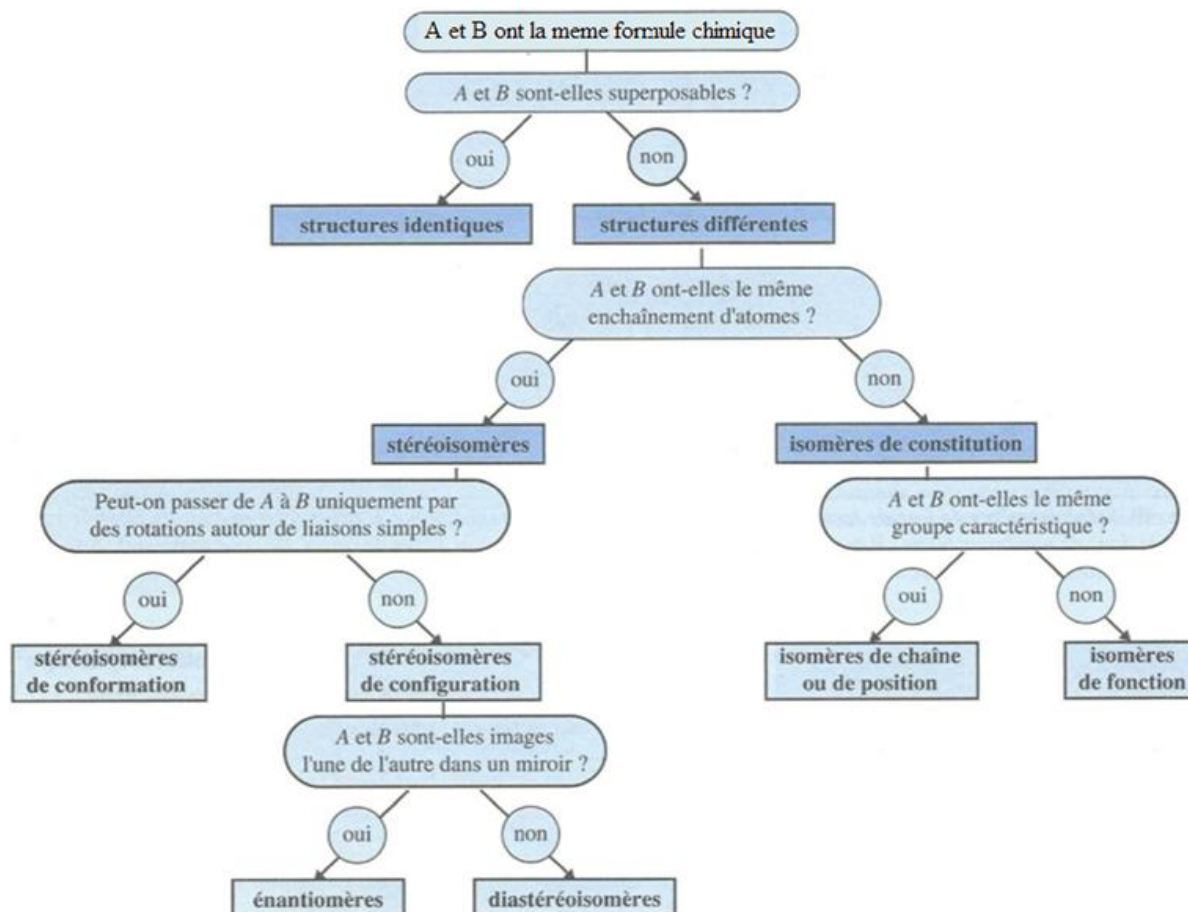
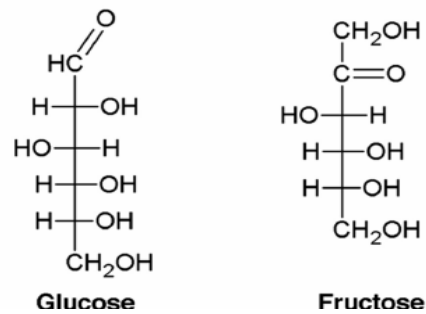


Fig. 1.1 : Classification des isomères

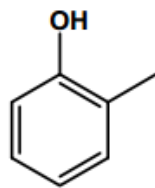
Les isomères (**Fig. 1.1**) sont des espèces chimiques de même formule brute qui diffèrent par l'ordre ou la nature des liaisons (isomérisation de constitution), ou par la disposition des atomes dans l'espace (stéréoisomérisation).

1.1.1. Isomérisation de constitution: Deux molécules qui possèdent la même formule brute mais ont des formules développées planes différentes. Les isomères ont des propriétés physiques, chimiques et biologiques différentes. On distingue trois types d'isomérisation de constitution :

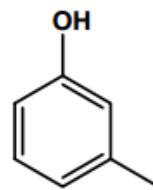
a) *Isomérisation de fonction:* ont même formule brute mais des groupements fonctionnels différents



b) *Isomérisation de position* : Ils ont le même groupement fonctionnel, mais sa position est portée par des carbones différents de la chaîne carbonée :



2-méthylphénol



3-méthylphénol

c) *Isomérisation de chaîne* : L'enchaînement des atomes sur le squelette carboné est différent :



Pentane 2-Méthylbutane

1.1.2. Stéréoisomères

Le passage de représentation plane à la représentation tridimensionnelle fait naître de nouvelles formes d'isomérisation, qui est la stéréoisomérisation. On appelle stéréoisomères, des isomères qui ont la même formule et la même structure, mais qui diffèrent par l'arrangement tridimensionnel de leurs atomes dans l'espace. Les stéréoisomères peuvent être des stéréoisomères de configuration ou des stéréoisomères de conformation.

A. Stéréoisomérisation de configuration : sont des molécules qui ne sont pas superposables. Pour passer d'une configuration à une autre, il faudrait rompre des liaisons. On distingue deux types de stéréoisomères de configuration :

a) *Les énantiomères* : deux stéréoisomères, images l'un de l'autre dans un miroir, et non superposables, encore appelés isomères optiques (**Fig. 1.2**). Les énantiomères ont les mêmes propriétés physico-chimiques à part l'activité optique.

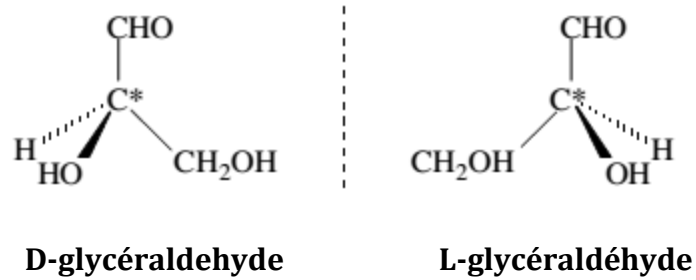


Fig. 1.2 : Couple d'énantiomères

b) *Les diastéréoisomères* : sont des stéréoisomères qui ne sont pas énantiomères (**Fig. 1.3**). Ils ne possèdent pas les mêmes propriétés physico-chimiques.

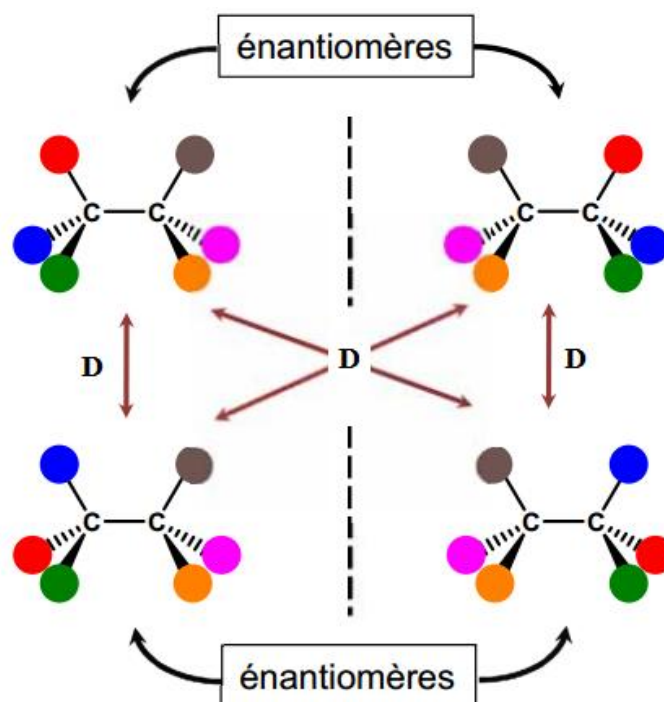


Fig. 1.3 : Relation entre énantiomères et diastéréoisomères (D = diastéréoisomères)

B. Stéréoisomérisation de conformation

Les conformères (ou isomères de rotation) sont des stéréoisomères reliés par rotation d'une partie de la molécule par rapport au reste de la molécule autour d'une liaison comme axe de rotation, sans rupture de liaison.

L'analyse conformationnelle a pour but d'examiner les conformations adoptées par les molécules et de dégager celles qui sont énergétiquement favorisées

1.2. Carbone asymétrique ou carbone chiral

C'est un carbone tétraédrique d'hybridation « sp^3 » qui porte quatre substituants différents. Lorsqu'un carbone est asymétrique, il n'est pas superposable à son image dans un miroir ou son symétrique. C'est un couple d'énantiomères. On dit aussi que l'un est l'image spéculaire de l'autre. Un carbone asymétrique est généralement représenté par un astérisque C^* (Fig. 1.4).

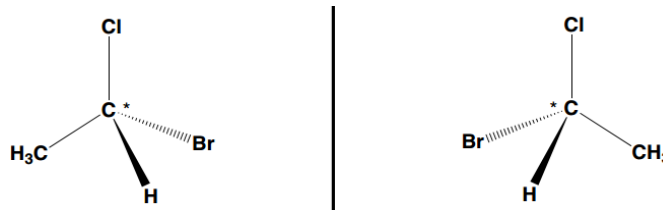


Fig. 1.4 : carbone asymétrique

La molécule qui possède un carbone asymétrique, n'a pas d'axe de symétrie alternant, et par conséquent, ni plan de symétrie, ni centre de symétrie.

1.3. Chiralité

La chiralité physique d'un objet désigne sa propriété de ne pas être superposable à son image dans un miroir plan (Fig. 1.5).



Fig. 1.5 : Chiralité

Tout atome dont la valence est égale ou supérieure à trois, ayant des substituants tous différents, peut présenter une chiralité et peut donc représenter, à l'intérieur d'une molécule, un centre chiral. S'il en existe un seul dans la molécule, celle-ci est alors dite chirale. S'il en existe plusieurs, la molécule peut être chirale ou achirale, dépendamment de la présence ou l'absence d'un point ou d'un plan de symétrie. Une molécule contenant un seul carbone asymétrique (C*) est toujours chirale.

Certaines molécules possèdent plusieurs carbones chiraux, mais sont toutefois superposables à leur image dans un miroir, donc elles sont achirales. Cela est dû à la au fait que la présence d'un centre de symétrie ou un plan de symétrie implique qu'une molécule pourra toujours être superposée à son image dans un miroir (**Fig. 1.6**).

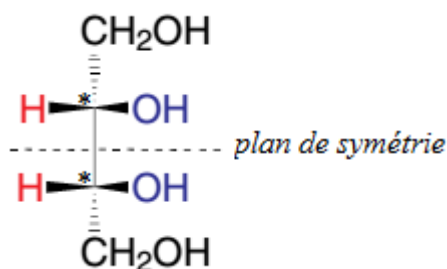


Fig. 1.6 : Molécule achirale à deux C* avec plan de symétrie

Remarques :

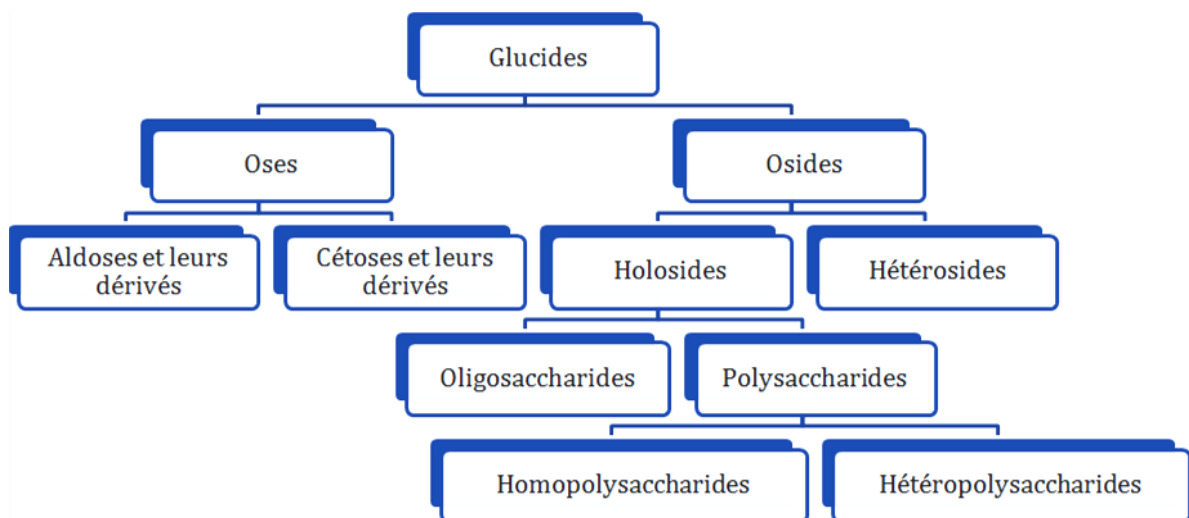
- Le passage de la configuration d'un carbone asymétrique à sa configuration inverse nécessite la rupture de deux liaisons et leurs échanges sur le carbone asymétrique. Par contre, le passage d'une conformation moléculaire à une autre n'exige que des rotations autour d'une ou plusieurs liaisons Vde cette molécule, sans aucune rupture de liaison, ni échange de substituants.
- Les énantiomères ont strictement les mêmes propriétés chimiques. Les points de fusion, points d'ébullition, spectres infrarouges, spectres ultraviolets (UV), spectres de résonance magnétique nucléaire sont identiques. Par contre, leurs activités biologiques (goût, odeur, toxicité...) et pharmacologiques sont très souvent différentes.
- Le nombre de stéréoisomères d'une molécule renfermant n C* est égal à 2^n .

CHAPITRE 2 : LES GLUCIDES

2.1 Introduction et définition

Les glucides sont la majeure partie de la biomasse de la planète, produite par la photosynthèse. Ils constituent environ 2/3 de la biomasse renouvelable. Ils sont très répandus dans la matière vivante: 5% poids sec animaux, 70% poids sec végétaux. Chez les animaux et les plantes, des polymères glucidiques (glycogène, amidon) servent de réservoir énergétique pour produire de l'énergie dans les processus métaboliques. D'autres polymères (cellulose, chitine...) jouent essentiellement un rôle de structure et de protection dans les parois cellulaires (végétaux, crustacés ...). Des molécules glucidiques et leurs dérivés sont doués d'activités biologiques d'importance considérable en tant que vitamine, déterminants antigéniques, récepteurs cellulaires ...etc. Les sucres ont utilisations versatiles dans l'industrie alimentaire et les biotechnologies.

2.2. Classification

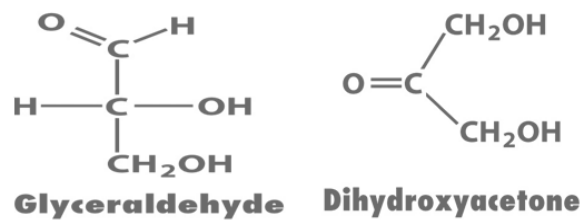


- Oses: sont les monosaccharides, unités fondamentales simples, non hydrolysables en milieu acide ; ils englobent aussi les dérivés d'oses.
- Osides: glucides complexes, dont l'hydrolyse donne des oses ou des dérivés d'oses.
- Holosides: constitués uniquement d'oses simples osidiques (amidon, glycogène, chitine, saccharose).
- Hétérosides: Constitués d'une partie osidique et d'une partie non osidique aglycone (protéine, lipide ...).

2.3. Structure des oses

2.3.1. Nomenclature de base

- Les oses sont subdivisés en aldoses, cétooses et dérivés d'oses ;
- Les aldoses sont des polyhydroxyaldéhydes, et les cétooses sont des polyhydroxycétones;
- La dénomination générale repose sur le nombre d'atomes de carbone de la molécule : trioses, tétroses, pentoses, hexoses.
- Les oses les plus simples ont trois atomes de carbone



2.3.2. La filiation des oses

Tous les aldoses peuvent être synthétisés par de Kiliani Fischer à partir du glycéraldéhyde. Le D-glycéraldéhyde donne les aldoses de la série D (OH avant dernier à droite) et le L- glycéraldéhyde donne ceux de la série L (OH avant dernier à gauche).

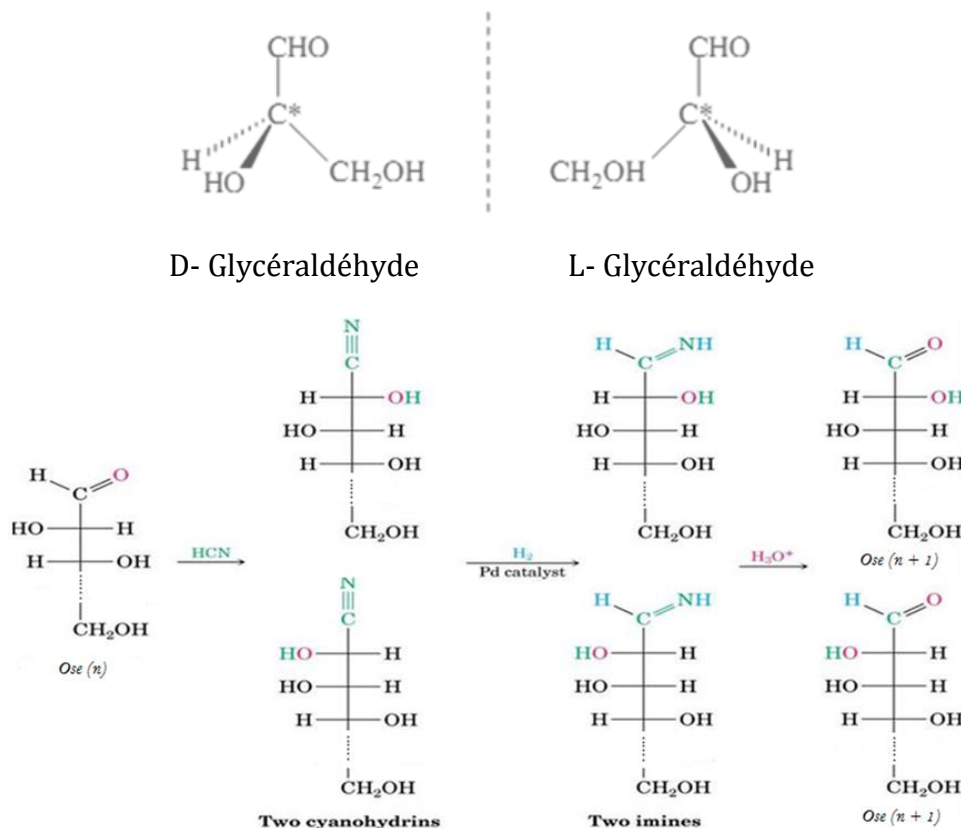


Fig. 2.1 : Synthèse de Kiliani Fischer

Comme illustré dans la **Fig. 2.1**, la synthèse de Kiliani Fischer est une synthèse cyanhydrique qui se déroule en trois étapes : fixation de l'acide cyanhydrique sur la fonction carbonyle, réduction et enfin une oxydation. La synthèse de Kiliani Fischer commence par un sucre à n C et se termine par deux sucres à $(n+1)$ C épimères en C₂.

La **Fig. 2.2** résume toute la filiation des D-aldoses

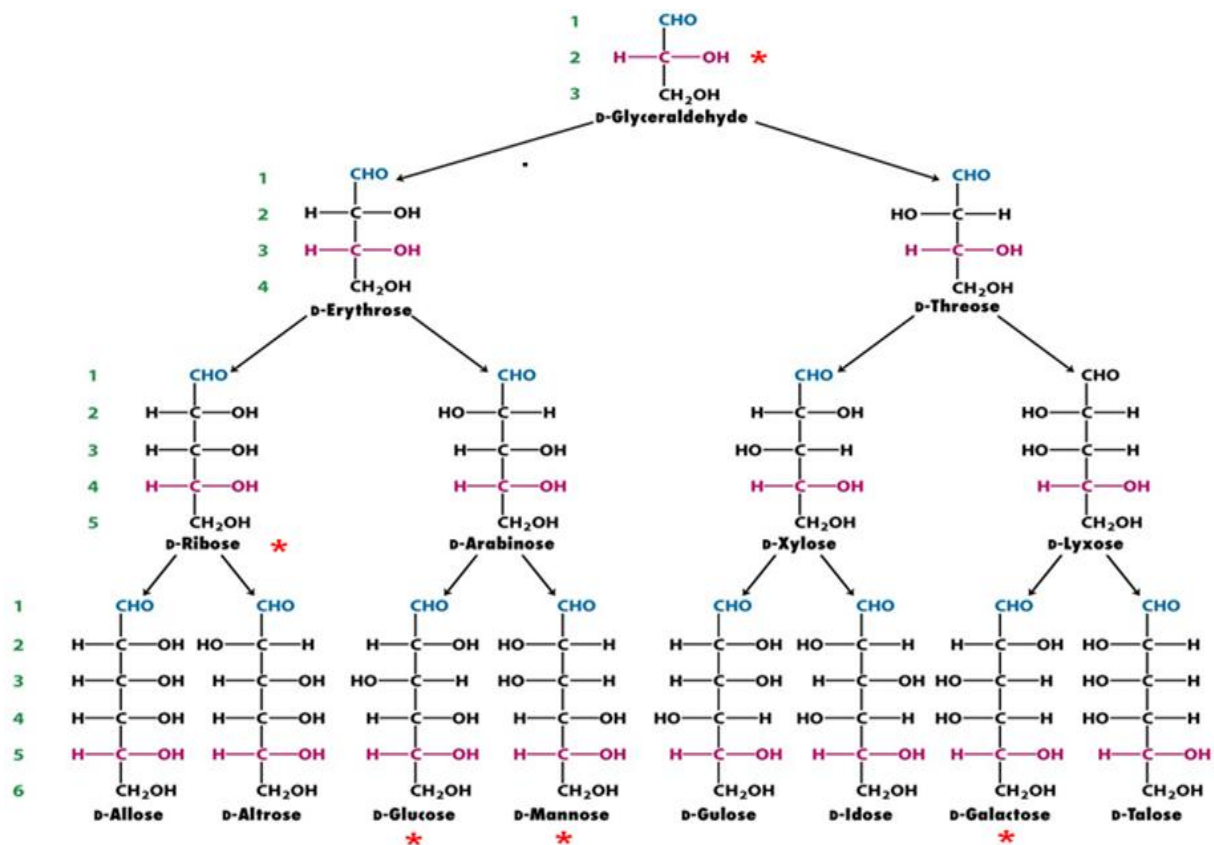


Fig. 2.2 : Filiation de D-aldoses

Remarques :

- Après chaque niveau de synthèse de Kiliani Fischer un C* apparaît entre C₁ et C₂
- Le type de la série D ou L est conservé tout au long de la filiation

La filiation des cétooses se fait à partir du Dihydroxyacétone qui donne après une étape complète de synthèse de Kiliani Fischer deux tétroses de série différentes D-erythrulose et le L-erythrulose. Puis à partir de chacun de ces derniers la filiation des cétooses garde le même type de la série (**Fig. 2.3**).

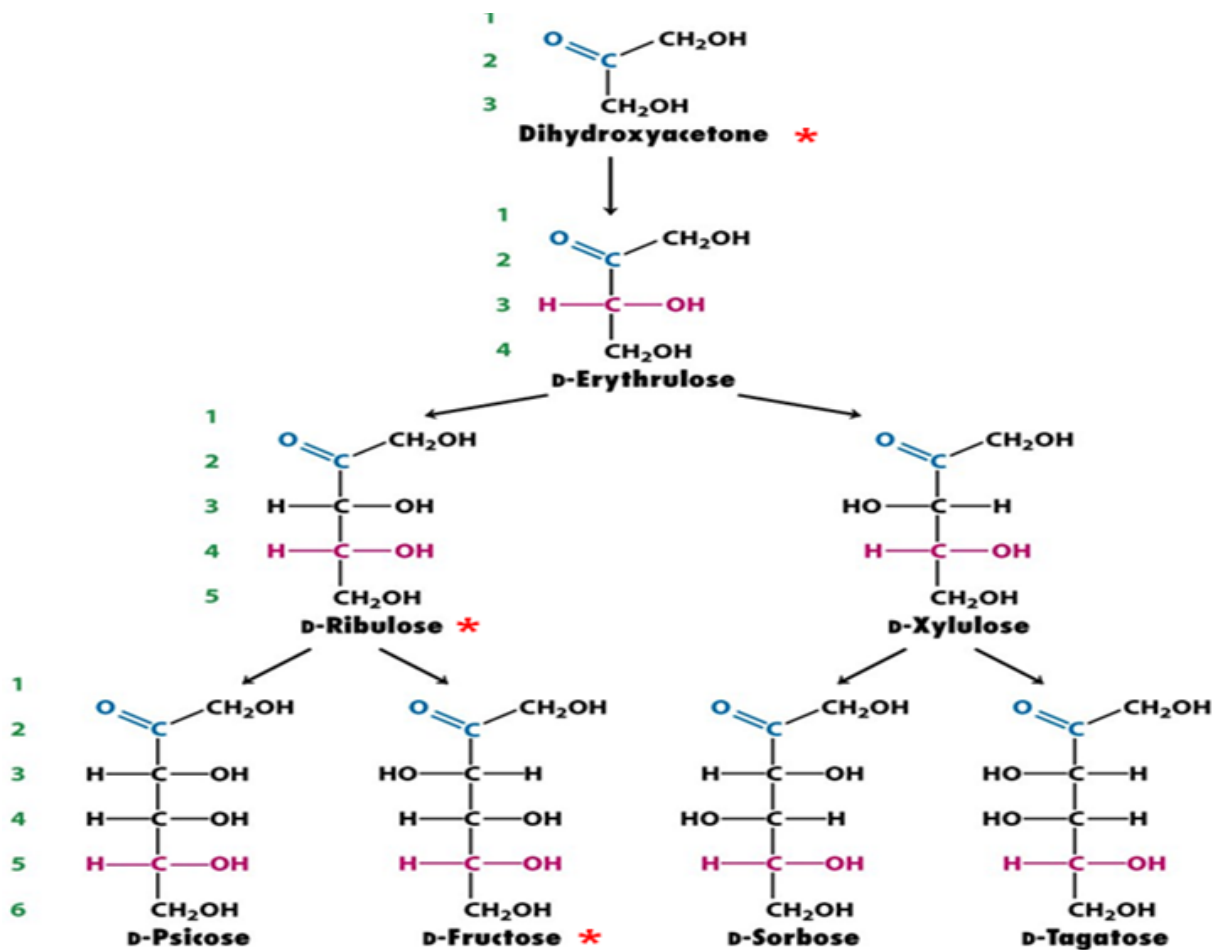


Fig. 2.3 : Filiation des cétooses de la série D

2.3.3. Représentation des oses

A) Projection de Fischer

- Projection 2D, la chaîne carbonée est représentée verticalement avec la fonction carbonyle vers le haut.
- La fonction carbonyle doit porter l'indice de numérotation le plus bas ; 1 dans le cas des aldoses et 2 dans le cas des cétooses.
- Les H et les OH sont représentés horizontalement à gauche ou à droite.
- Il y a des représentations simplifiées de la projection de Fischer (Fig.2.4).

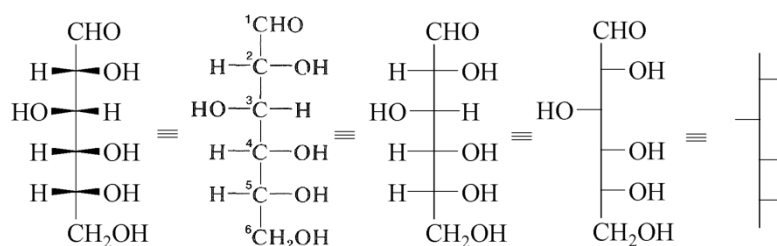
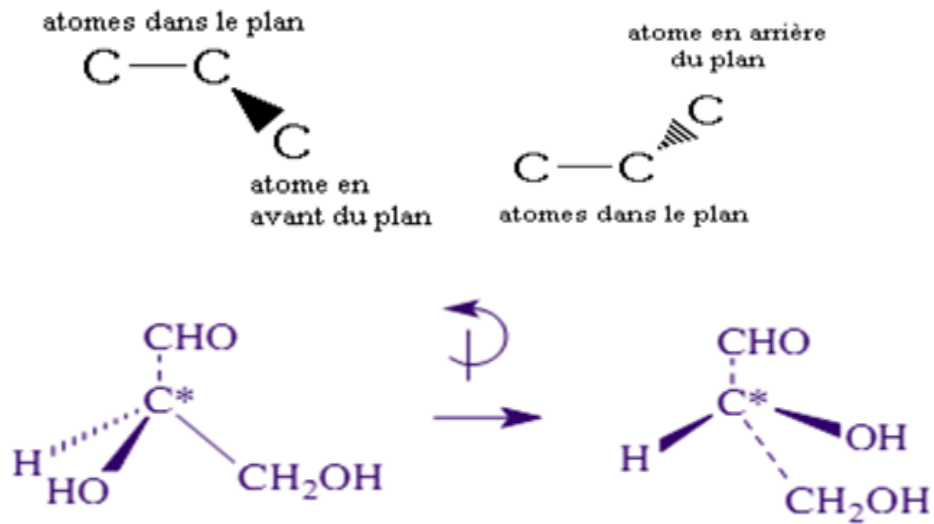


Fig.2.4 : Représentations de Fischer

B) Représentation de Cram

La représentation de Cram utilise les conventions résumées ci-dessous pour le dessin des liaisons.

dans le plan	en avant du plan	en arrière du plan	stéréochimie non définie
trait simple	trait gras	trait pointillé.	trait ondulé



C) Passage de Fischer à Cram

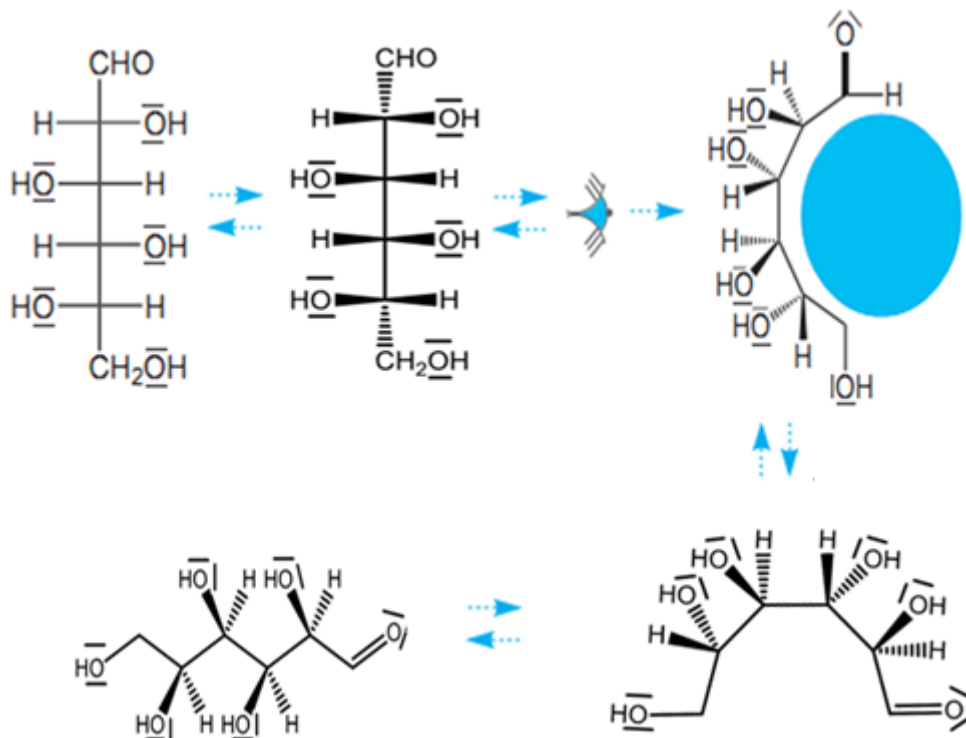


Fig. 2.5 : Interconversion Fischer- Cram

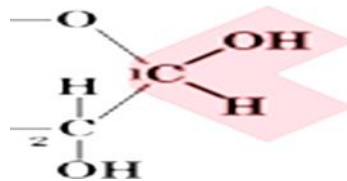
2.3.4. Cyclisation des oses

Preuves de cyclisation des oses

La forme linéaire n'explique pas certaines réactions chimiques des oses en solution

- Le glucose ne donne pas la réaction de SCHIFF caractéristique de la fonction aldéhyde
- Le glucose ne donne pas avec les alcools un acétal, mais seulement un hémiacétal
- La perméthylation ne donne pas un composé hexaméthylé

Donc La fonction aldéhyde dans le glucose est engagée dans le pont oxydique pour la cyclisation



Il ya deux formes de cyclisation



Forme pyranne Forme furane

2.3.5. Représentation de Haworth

- Elle est beaucoup plus commode que la représentation de Fischer dans le cas des structures cycliques.
- Chez les oses elle met en évidence l'anomère α et l'anomère β
- C'est une structure tridimensionnelle, le plan du cycle est perpendiculaire au plan de la page de telle sorte que le pont oxydique se trouve derrière la page.
- Pour les aldoses il y a deux types de cyclisations : C1→C5 pour donner un cycle pyranne et une cyclisation C1→C4 pour donner un cycle furane (**Fig.2.6**).
- Pour les cétooses il y a deux types de cyclisations : C2→C6 pour donner un cycle pyranne et une cyclisation C1→C5 pour donner un cycle furane (**Fig.2.7**).

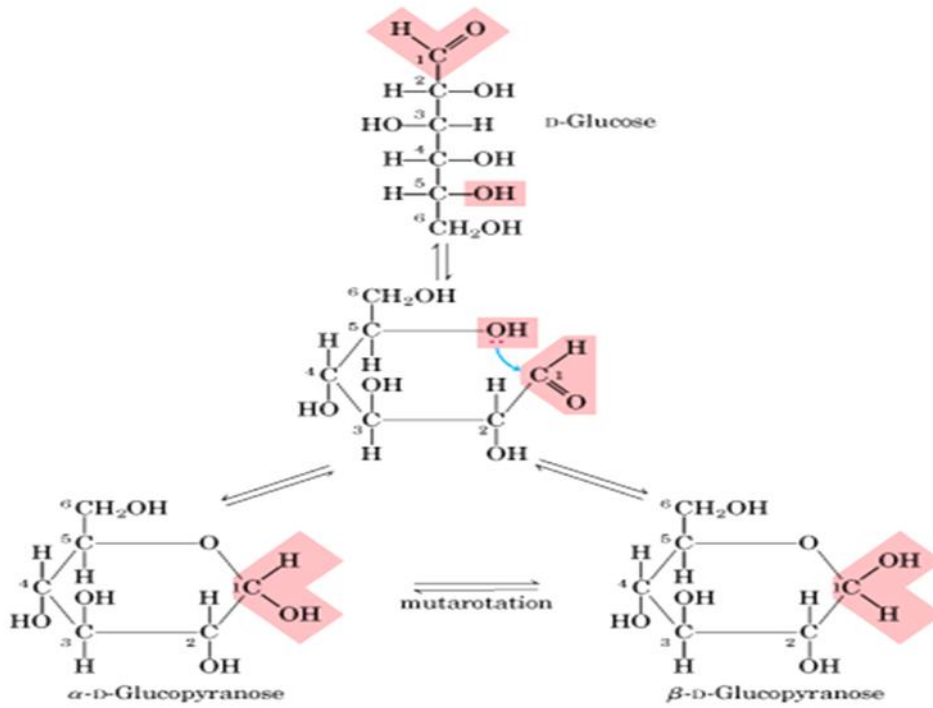


Fig. 2.6 : Cyclisation des aldoses

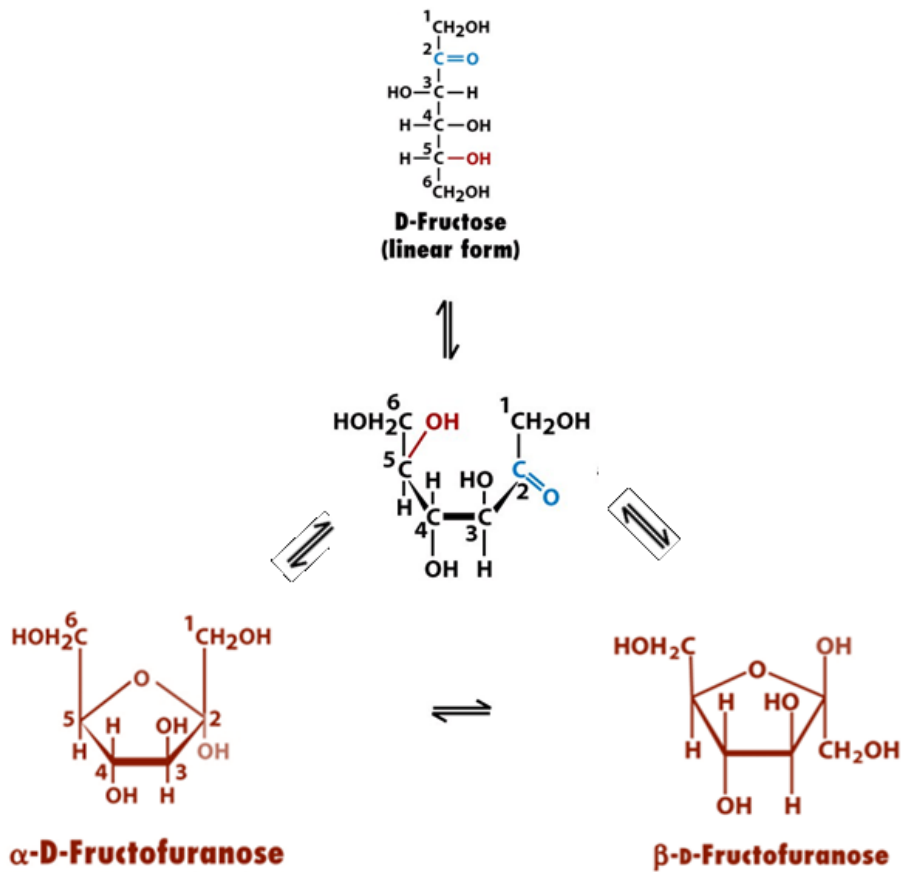


Fig. 2.7 : Cyclisation des cétooses

En milieu alcalin 99% des oses sont sous forme ouverte (une seule); à pH physiologique et acide 99% des oses sont sous forme cyclique (4 formes) (**Fig. 2.8**).

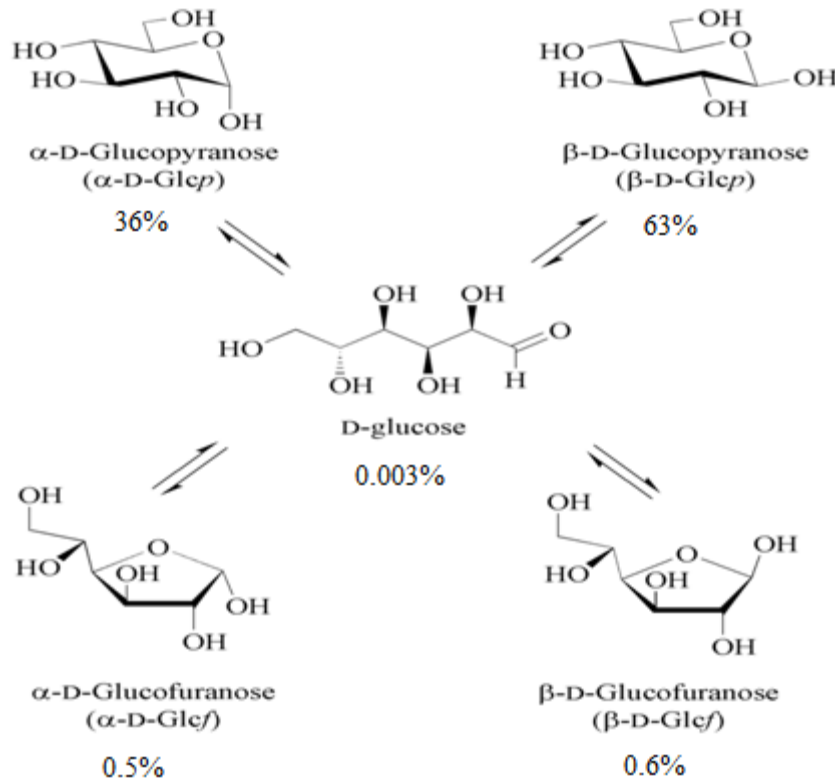


Fig. 2.8 : Prépondérance et interconversion des formes cycliques du D-glucose en solution. La forme β -D-Glcp est la plus stable donc la plus abondante.

2.3.6. Règles de cyclisation des oses

Règle 1 : Les groupes OH qui se trouvent à droite dans la projection de Fischer sont en dessous du plan horizontal formé par le cycle dans la représentation de Haworth. Les groupes qui se trouvent à gauche dans la projection de Fischer sont au dessus du plan du cycle dans la représentation de Haworth.

Règle 2 : L'anomère α d'un ose correspond à la position « *cis* » de l'OH en C_1 pour les aldoses et C_2 pour les cétooses par rapport au OH porté par le C_{n-1} dans la structure de Tollens (Fischer cyclique). L'anomère β correspond à la position « *trans* » (**Fig. 2.9**).

Règle 3 : Quand on cyclise un ose, si l'OH entrant dans le pont oxydique est situé à droite, le CH_2OH terminal sera au-dessus du plan du cycle de Haworth. S'il est à gauche, le CH_2OH sera en dessous du plan. Cette règle est valable quelque soit le OH entrant dans le cycle.

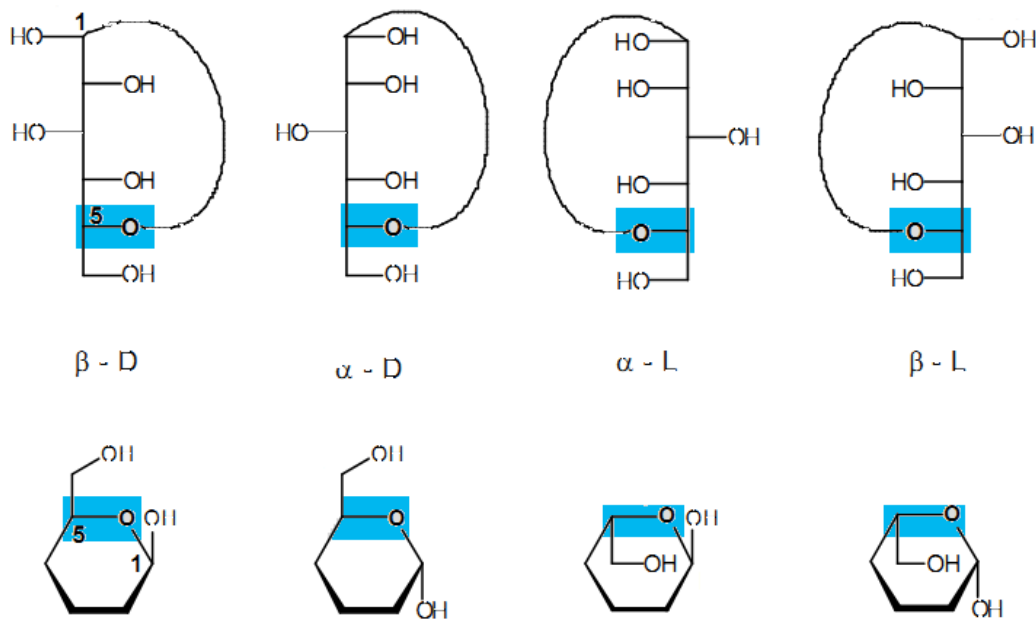


Fig. 2.9 : l'anomérisation illustrée sur les représentations de Tollens et de Haworth

2.3.7. Phénomène de mutarotation

La mutarotation d'un ose: passage de la forme anomérique α à la forme anomérique β (**Fig. 2.10**), elle est catalysée par les acides et les bases.

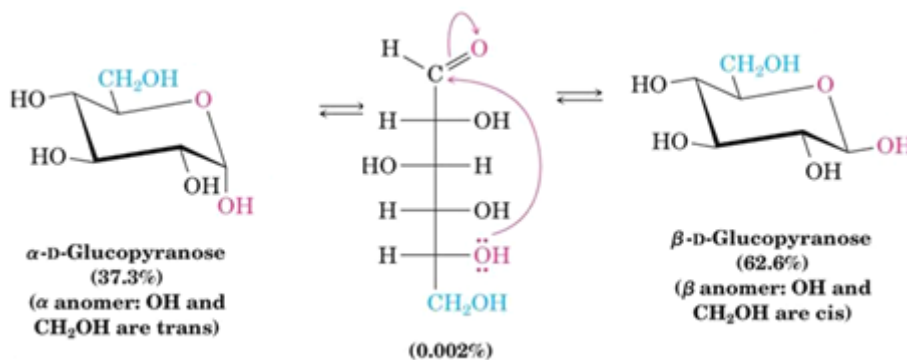


Fig. 2.10 : Phénomène de la mutarotation du D-glucopyranose

La mutarotation traduit un équilibre dynamique entre l'anomère α et l'anomère β sans que l'équilibre ne soit déplacé. Cette interconversion se fait toujours via la forme intermédiaire ouverte. L'anomère β est plus prépondérant car il est plus stable.

2.3.8. Conformation spatiale de cycle de Haworth

Le cycle de Haworth adopte plusieurs conformations réelles plus ou moins stables dans l'espace (**Fig. 2.11**), tout dépend du type et de la taille de l'ose. L'ose tend toujours à épouser la conformation la plus stable donc qui a l'énergie potentielle la plus faible.

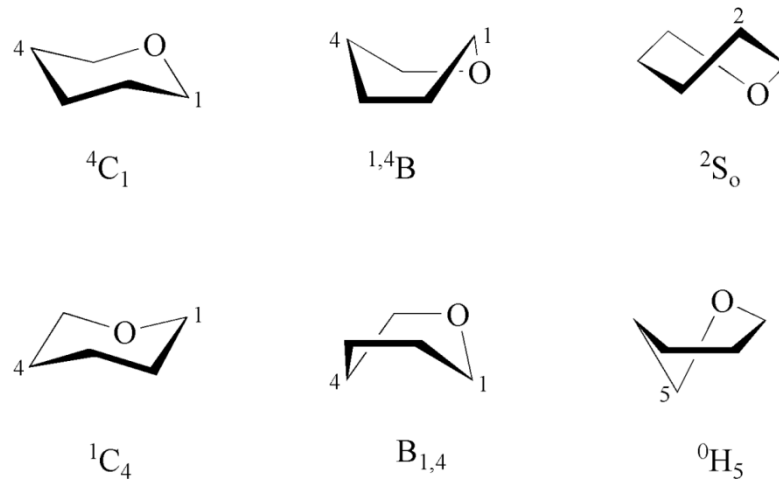


Fig. 2.11 : formes Conformationnelles du cycle pyranose: chair (C), boat (B), skew (S) et half-chair (H).

Le passage de la représentation de Haworth vers la conformation chaise se fait comme illustrer dans la **figure 2.12**. Tout ce qui est en bas du cycle de Haworth pointe vers le bas du plan du de la chaise avec les orientations équatoriales privilégiées.

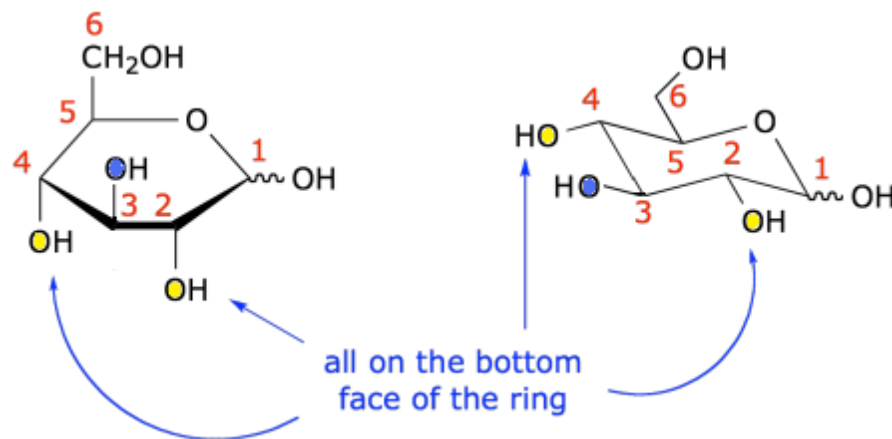


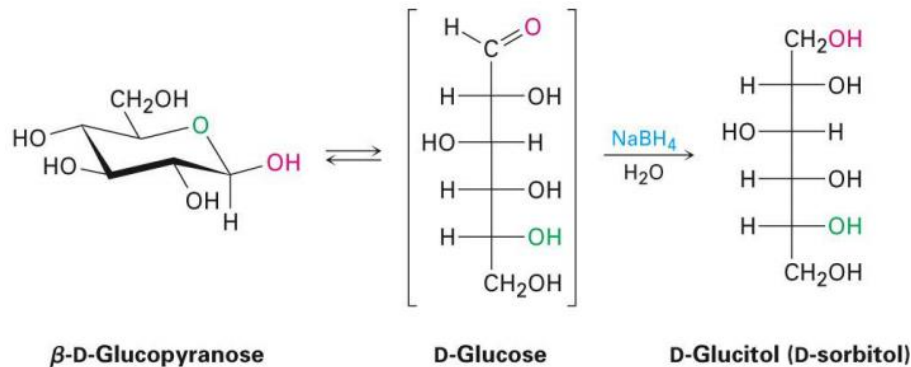
Fig. 2.12 : passage de la représentation de Haworth à la conformation chaise

2.4. Réactions chimiques des oses

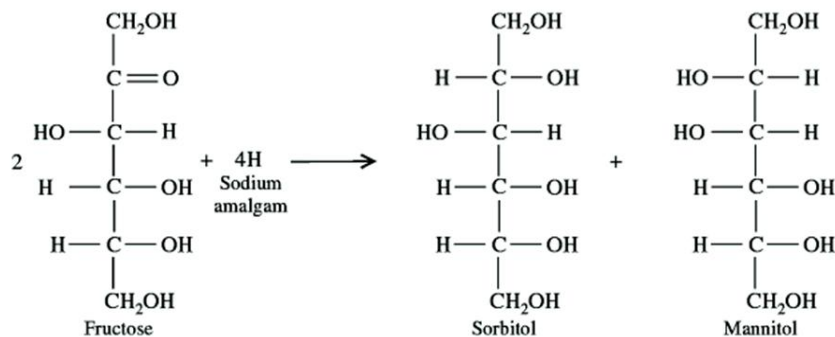
2.4.1. Réduction des oses

Le traitement d'un aldose ou d'un cétose avec NaBH_4 produit des polyalcools appelés alditols. La réduction a lieu via la réaction de la chaîne ouverte.

La réduction d'un aldose donne l'alditol correspondant (**Fig. 2.13A**). La réduction d'un cétose donne deux alditols épimères en C_2 (**Fig. 2.13B**).



A



B

Fig. 2.13 : A. Réduction d'un aldose B. Réduction d'un cétose

2.4.2. Oxydation des oses

Les aldoses sont facilement oxydables en acides carboxyliques avec: le réactif de Tollens (Ag^+ , NH_3), le réactif de Fehling (Cu^{2+} , tartrate de sodium), le réactif de Benedict (Cu^{2+} , citrate de sodium). Les cétoles, par contre, se dégradent par oxydation.

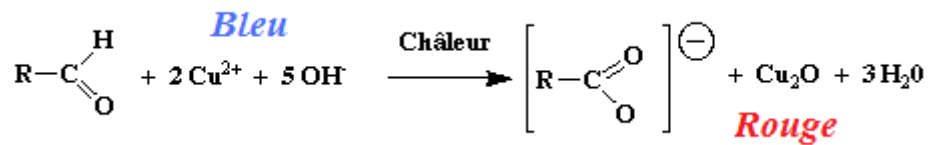
En général il y a trois types d'oxydation qui concernent les aldoses.

Une oxydation douce ou ménagée induit l'oxydation de la fonction carbonyle uniquement produisant ainsi des *acides aldoniques*.

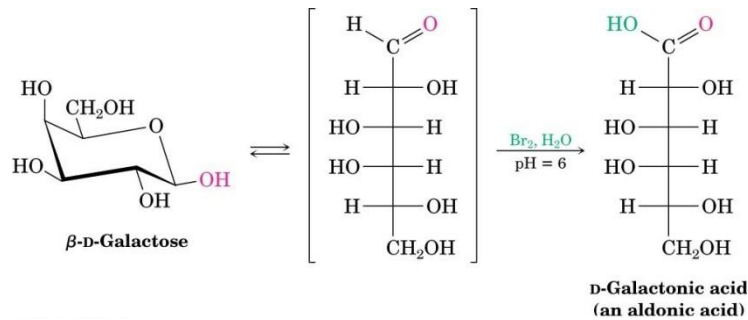
Une oxydation forte induit l'oxydation de la fonction carbonyle et de la fonction alcool primaire en C₆ produisant ainsi des *acides aldariques*.

Une oxydation forte avec protection de la fonction carbonyle induit l'oxydation de la fonction alcool primaire en C₆ uniquement produisant ainsi des *acides alduroniques*.

a) Oxydation par réactif de Fehling

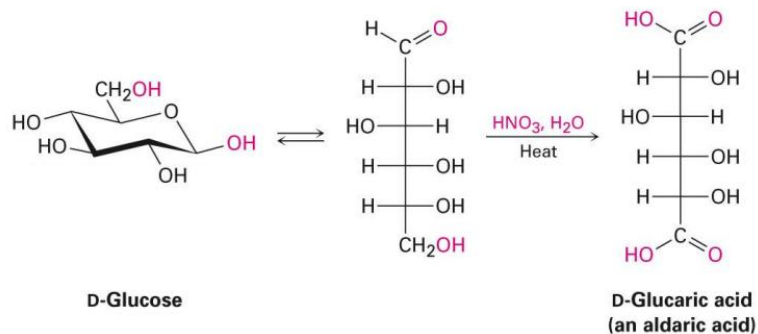


b) Oxydation des aldoses par le Brome dilué



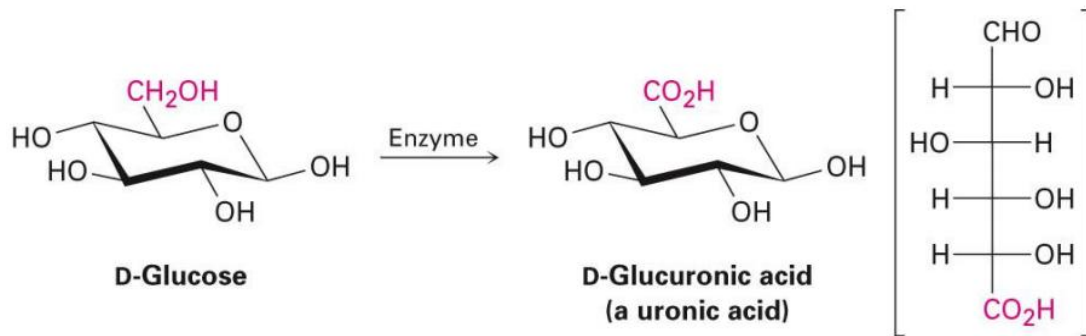
c) Oxydation forte avec HNO₃

Les aldoses sont oxydés dans une solution diluée et chaude de HNO₃ en acide dicarboxylique (acide aldarique).



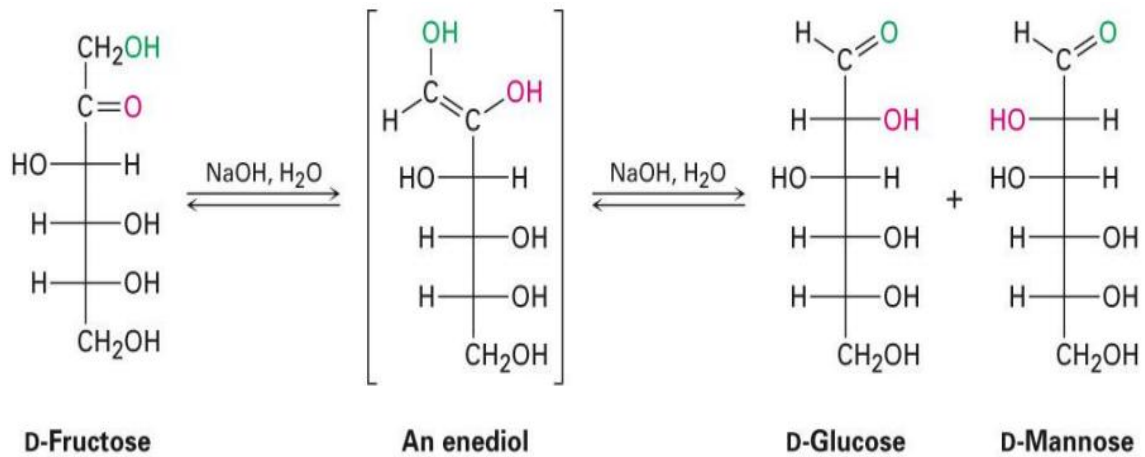
d) Oxydation forte avec protection de la fonction carbonyle

Dans les organismes vivants la production d'acides alduroniques (uroniques) est catalysée enzymatiquement.



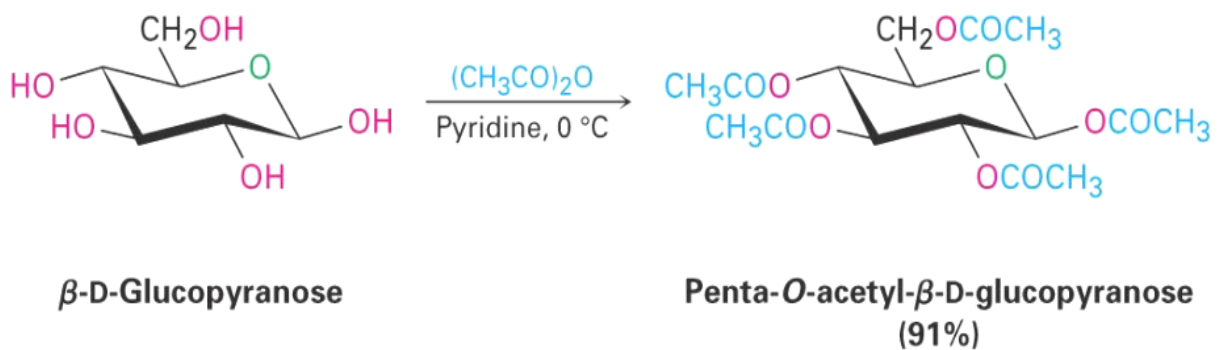
2.4.3. Interconversion des cétooses

Un cétoose, fructose par exemple, subit deux céto-enol tautomerizations en milieu alcalin. Il en résulte un mélange de deux aldoses (glucose and mannose)



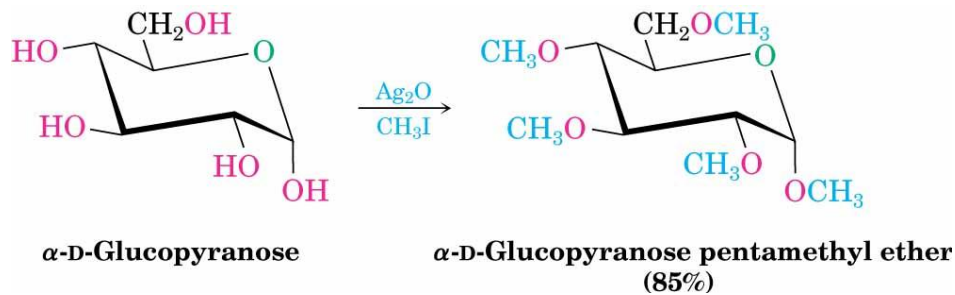
2.4.4. Estérification des oses

Esterification effectuée en traitant l'ose avec un acyle chlorure or acyle anhydride en présence d'une base e.



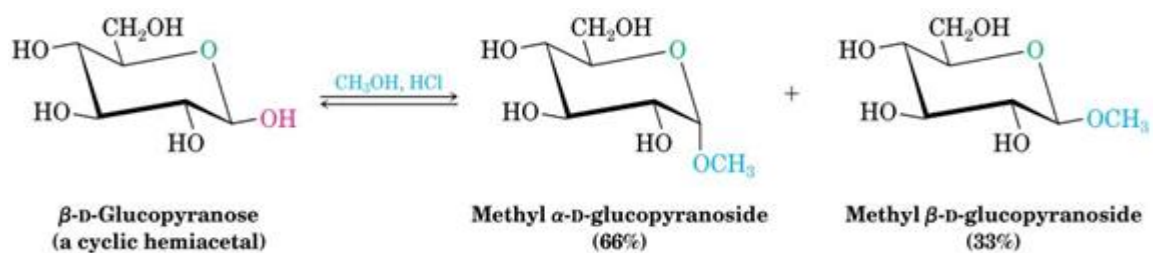
2.4.5. Perméthylation des oses

Traitement avec un alkyl d'halogène en présence d'une base et d'oxyde d'argent comme catalyste.



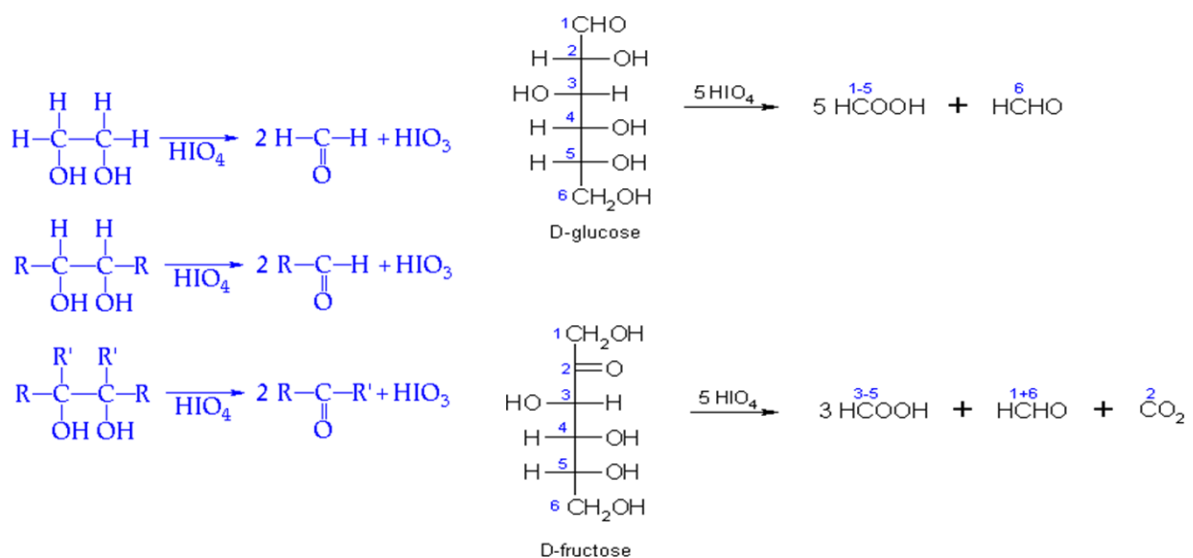
2.4.6. Formation du glycoside par méthylation

Traitement d'un ose hemiacetalique avec un alcool et un acide catalyste produit un acétaldans lequel le —OH anomérique est remplacé par un groupe —OR.



2.4.7. Dégradation par l'acide périodique

L'acide périodique a la faculté de couper entre deux OH libres et adjacent comme suit:



2.5. Activité optique et pouvoir rotatoire

L'activité optique est la faculté qu'ont certaines molécules de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée. Les formes énantiomères d'une molécule sont douées d'une activité optique si elle ne possède pas de plan de symétrie : chacune d'entre elles dévie de manière spécifique le plan de polarisation d'une onde monochromatique polarisée. Le plan de polarisation est dévié d'un angle égal en valeur absolue mais de sens inverse.

- L'énantiomère faisant tourner le plan de polarisation de la lumière vers la droite est dit dextrogyre, noté (+); (qui tourne à droite, en latin *dextro* : droite).
- Celui faisant tourner le plan vers la gauche est dit lévogyre, noté (-); (qui tourne à gauche, en latin *laevus* : gauche).
- Un mélange racémique est optiquement inactif car il contient les deux énantiomères en quantité équimolaire et a un pouvoir rotatoire nul. Le "racémique" est noté (\pm)

Cette propriété est caractérisée par le pouvoir rotatoire spécifique donné par la formule suivante pour une espèce chimique

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

t : température, λ : longueur d'onde
 α : rotation observée, l : longueur de la cellule en dm
 c : concentration de la solution en g/ml

Dans le cas où on a plusieurs espèces chimiques en solution, la rotation spécifique observée est donnée par la formule suivante

$$\alpha = [\alpha_1]_{T,\lambda} \cdot l \cdot C_1 + [\alpha_2]_{T,\lambda} \cdot l \cdot C_2 + [\alpha_3]_{T,\lambda} \cdot l \cdot C_3 + \dots$$

La rotation spécifique est mesurée par un polarimètre dont le principe est illustré dans la **figure 2.14**

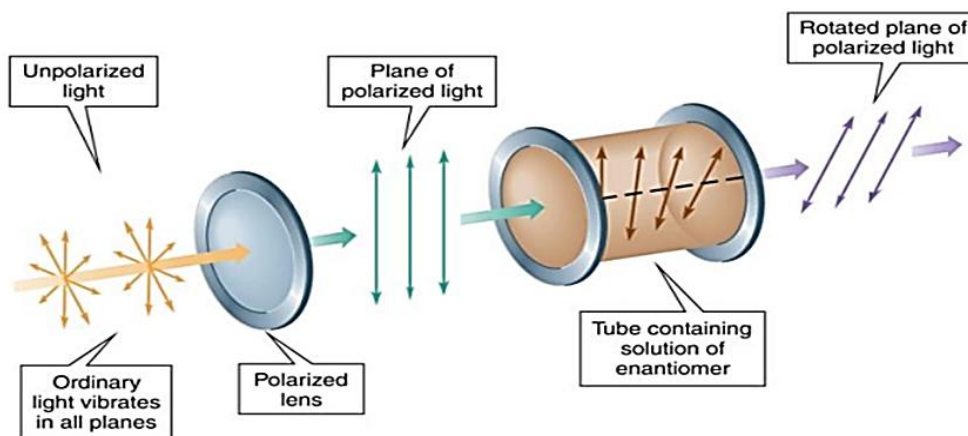


Fig. 2.14 : principe du polarimètre

2.6. Les dérivés d'oses

Les dérivés d'oses sont issus de modifications chimiques des oses par phosphorylation, amidation, acétylation, oxydation, réduction ...etc (**Fig. 2.15**)

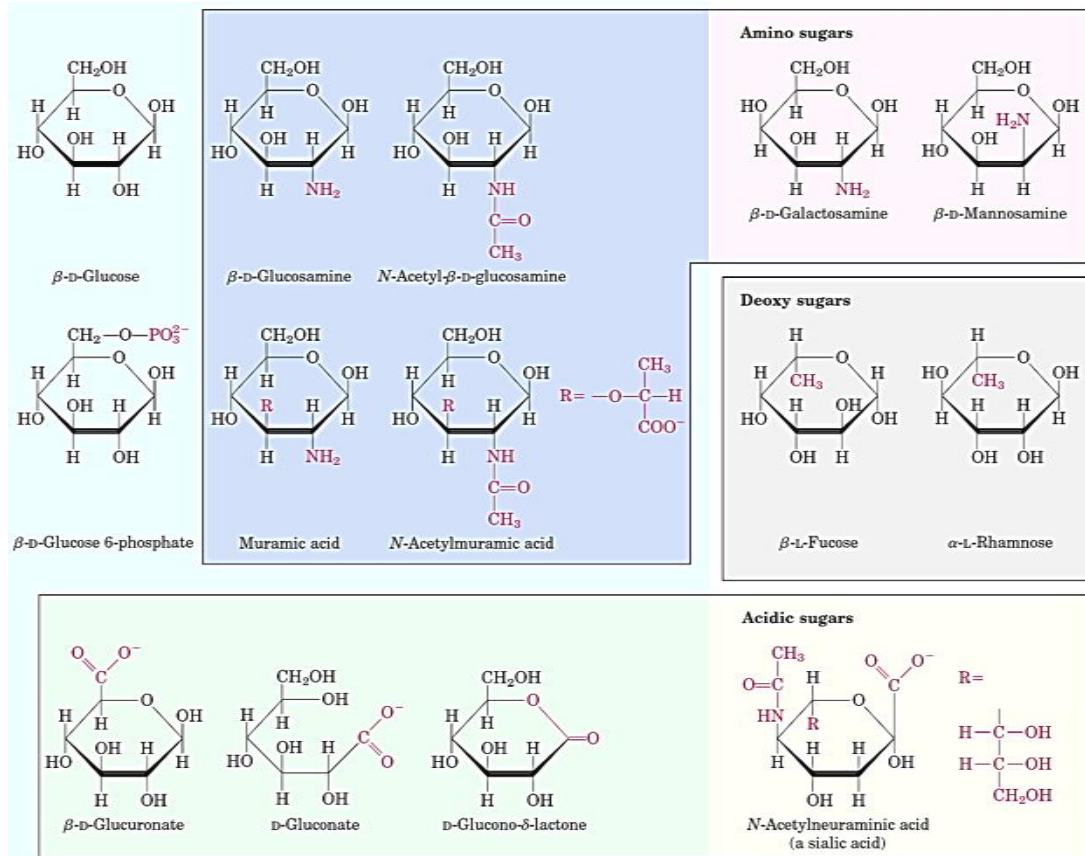


Fig. 2.15 : Différents types de dérivés d'oses

2.7. Les Osides

2.7.1. Les disaccharides

Les disaccharides sont issus de l'union covalente de deux d'unités monosaccharidiques, liées entre elles par uneliasion O-glycosidique.La liaison O-glycosidique est un acétal formé entre deux oses. Elle se fait toujours entre le OH anomérique de la première unité et un autre OH de la deuxième unité.Les liaisons forméespeuvent être (1→1), (1→2), (1→3), (1→4)...ect.La configuration de la liaison est définie par la configuration de l'unité qui fait impliquer son OH hémiacétalique dans la liaison. La liaison O-glycosidique est produite par condensation et cassée par hydrolyse **Fig. 2.16**.

Les disaccharides sont généralement connus sous leurs noms communs. La nomenclature systématique est plus importante, elle fait montrer toutes les caractéristiques du disaccharide : type d'unités, formes cycliques, anomérie de la liaison, numéros des carbones impliqués dans la formation de la liaison O-glycosidique **Fig. 2.17**.

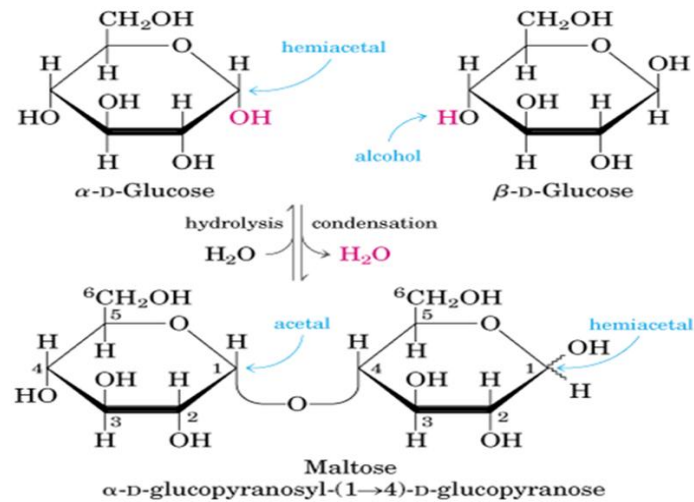


Fig. 2.16 : Formation de la liaison O-glycosidique

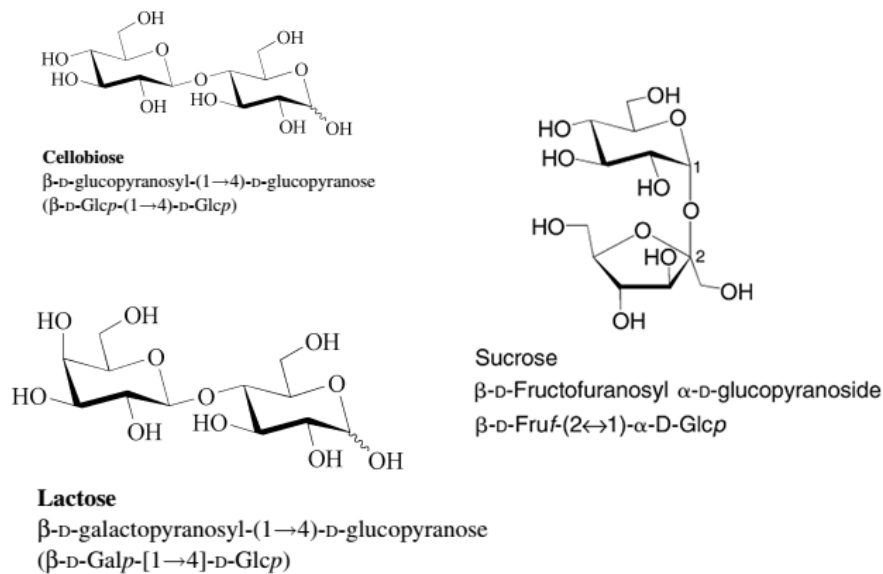


Fig. 2.17 : Disaccharides

2.7.2. Les homopolysaccharides

Les homopolysaccharides sont des polymères de la même unité osidique. On peut les diviser en deux classes : les homopolysaccharides de réserve et les homopolysaccharides de structure.

2.7.2.1. Les homopolysaccharides de réserve

a) *Amidon* : c'est un polymère d'unités glucoses. C'est un glucan. Il est constitué de deux polymères différents. L'amylose, qui est un polymère linéaire d'unités glucose unies par des liaisons α (1 \rightarrow 4) et l'amylopectine formé d'unités glucoses unies par des liaisons α (1 \rightarrow 4) plus des ramifications α (1 \rightarrow 6) (**Fig.2.18**).

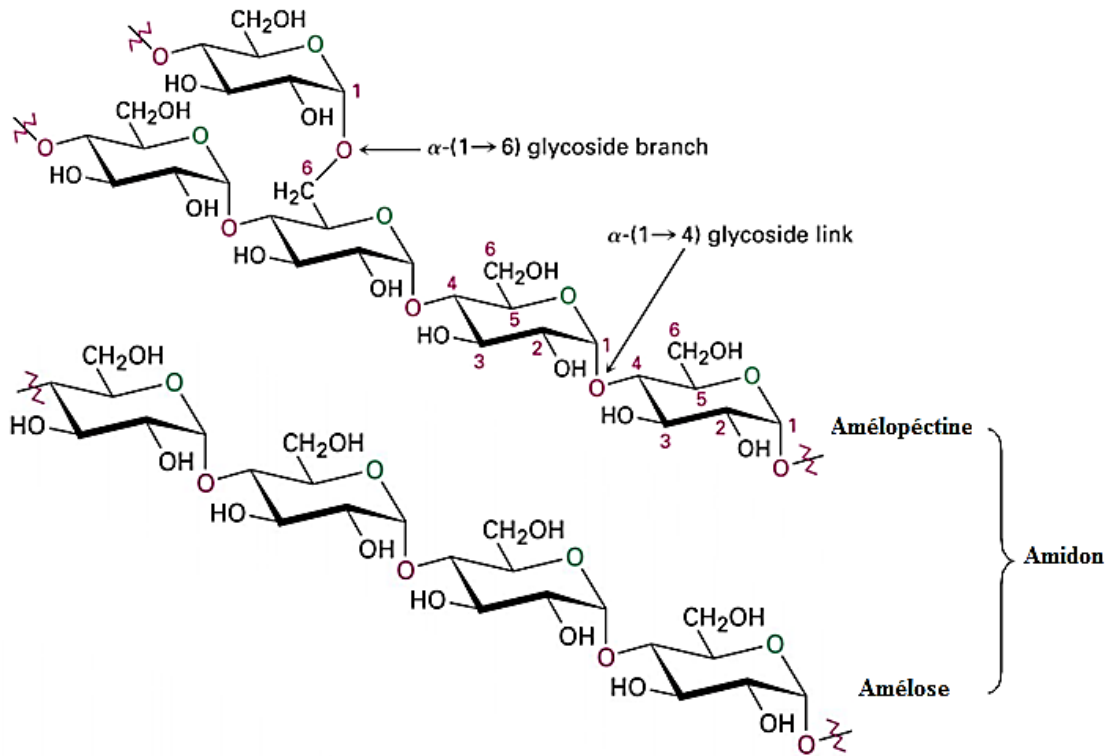


Fig.2.18 : Structure de l'amidon

b) Glycogène

Le glycogène est un polymère formé par des molécules de glucose liées par liaisons glycosidiques $\alpha(1\rightarrow4)$ et avec des branches formées par liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow6)$ (tous les 10 résidus environ).

Extrémité Réductrice: extrémité avec le groupe hydroxyle OH sur C₁ libre (une seule pour molécule de glycogène)

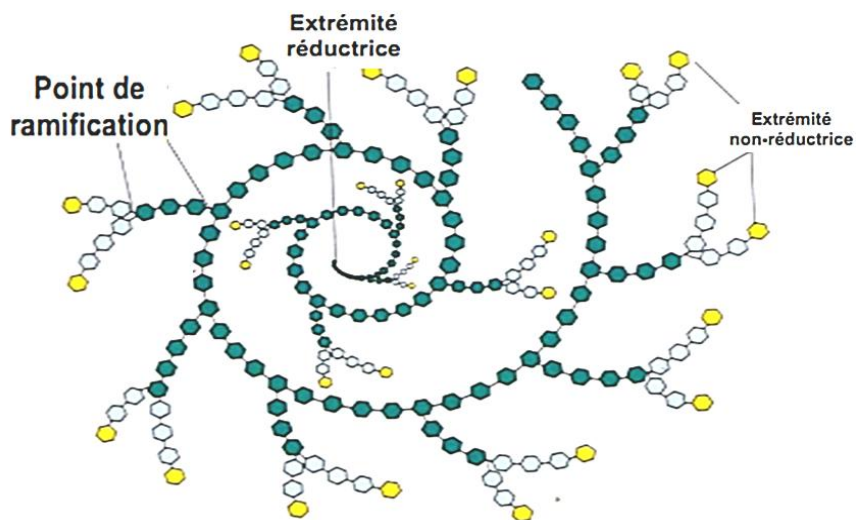


Fig. 2.19. Structure du glycogène

2.7.2.2. Les homopolysaccharides de structure

a) *Cellulose* : C'est un homopolysaccharide constitutif de la paroi végétale. C'est un polymère rigide formé d'unités glucose unies d'une manière linéaire par des liaisons β (1 \rightarrow 4). La structure 3D de la cellulose est stabilisée par des liaisons hydrogène (Fig. 2.20).

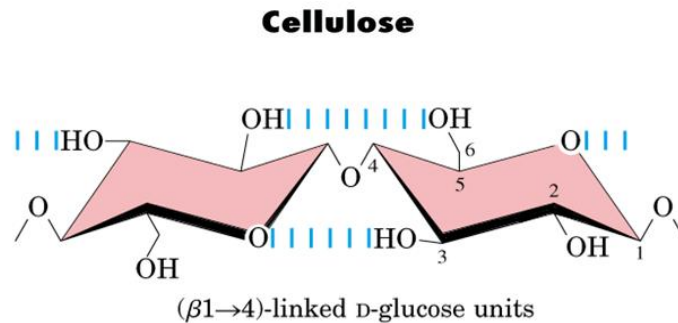


Fig. 2.20 : Structure de la cellulose

b) *Chitine*

C'est un polymère de N-acetylglucosamine β (1 \rightarrow 4). La chitine a la même structure linéaire et rigide que la cellulose. La chitine est le constituant structural fondamental de l'exosquelette d'invertébrés, des insectes et dans les parois cellulaires de beaucoup de champignons et d'algues.

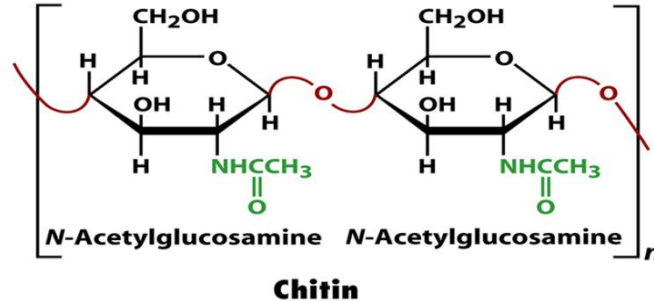


Fig. 2.21 : Structure de la chitine

2.7.3. Les hétéropolysaccharides

Sont des polymères d'unités monosaccharidiques différentes. C'est une classe très diverse qui renferme les hémicelluloses (galactomannanes, arabinoxylanes, arabino-galactomannanes...) et les pectines (rhamnogalacturonanes). L'hydrolyse des hétéropolysaccharides ne libère que les monosaccharides et/ou des dérivés d'oses.

2.7.4. Les hétérosides

Une classe très hétérogène, regroupe de grosses macromolécules résultant de l'association covalente de glucides avec d'autres types de molécules non glucidiques. Les hétérosides sont appelés aussi glycoconjugués. Ils sont subdivisés en classes suivantes :

2.7.4.1. Les glycosaminoglycanes ou mucopolysaccharides

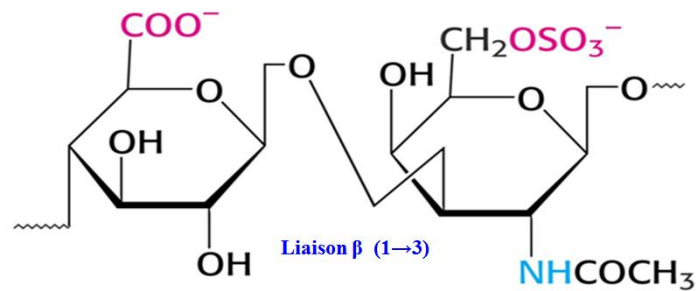


Fig. 2.22 : Chondroïtine 6-sulfate

Chondroïtine 6-sulfate : en Grec Chondros "cartilage". C'est un constituant majeur du cartilage et d'autres tissus conjonctifs.

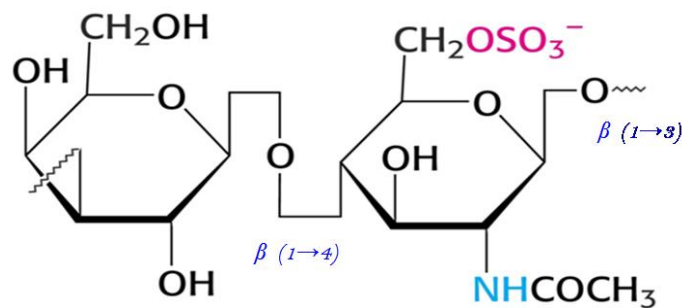


Fig. 2.23 : Kératane sulfate

Le Kératane contient des résidus alternants reliés par des liaisons β (1 \rightarrow 4) de D-galactose et de N-acétyl-D-glucosamine-6-sulfate. C'est le plus hétérogène des glycosaminoglycanes, il contient de fucose, mannose, acide sialique...

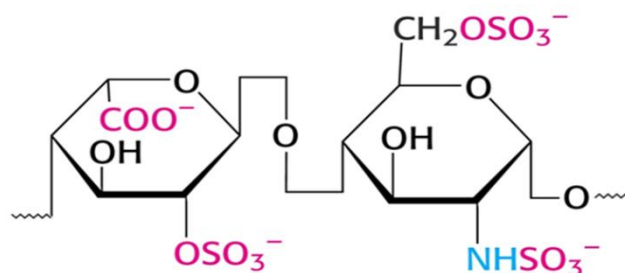


Fig. 2.24 : Héparine

L'héparine contient des résidus alternants reliés par des liaisons α (1 \rightarrow 4) de D-iduronate-2-sulfate et N-sulfo-D-glucosamine-6-sulfate. C'est le polyélectrolyte le plus chargé négativement des tissus des mammifères.

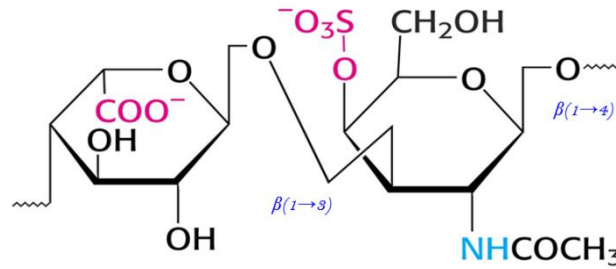


Fig. 2.25 : Dématane sulfate

Dématane sulfate :L-iduronate et N-acétyl-D-galactosamine-4-sulfate en liaison $\beta(1\rightarrow3)$. Abondant dans le derme. Il fait partie de la matrice extracellulaire de la peau.

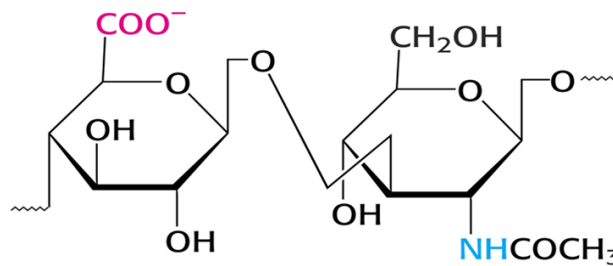


Fig. 2.26 : Hyaluronate

L'acide hyaluronique : D-glucuronate et N-acétyl-D-galactosamine en liaison $\beta(1\rightarrow3)$. Constituant important du liquide synovial, de l'humeur vitrée des yeux.

2.7.4.2. Les peptidoglycanes

Sont de très grosses macromolécules, très hétérogènes, constituant la charpente cellulaires des bactéries.

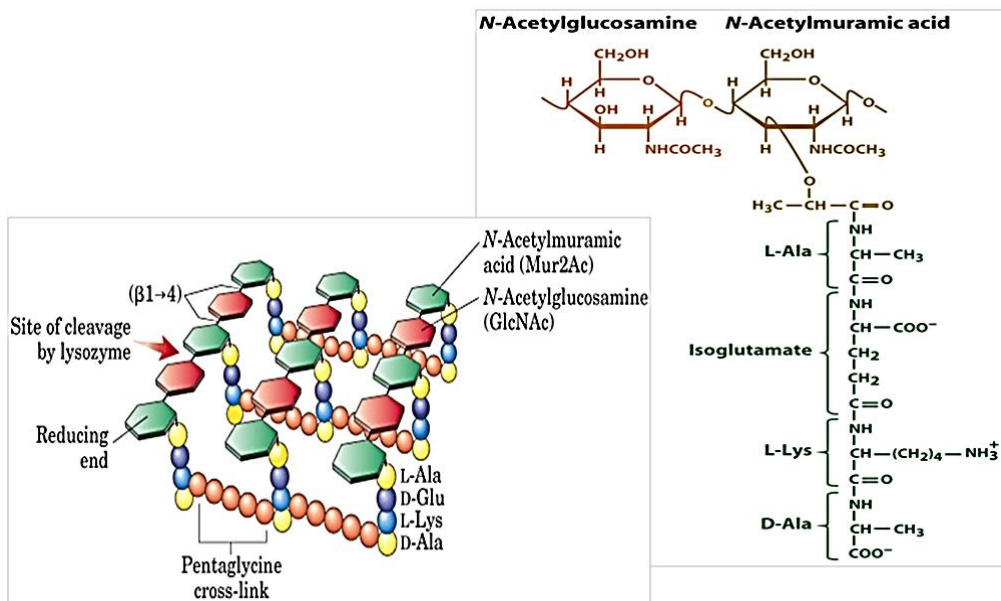


Fig.2.27 : Structure du protéoglycane de la paroi bactérienne

2.7.4.3. Les protéoglycane

Sont des polysides très longs (les glycosaminoglycannes ou GAG) associés à une protéine en restant très majoritaires (> 90%).

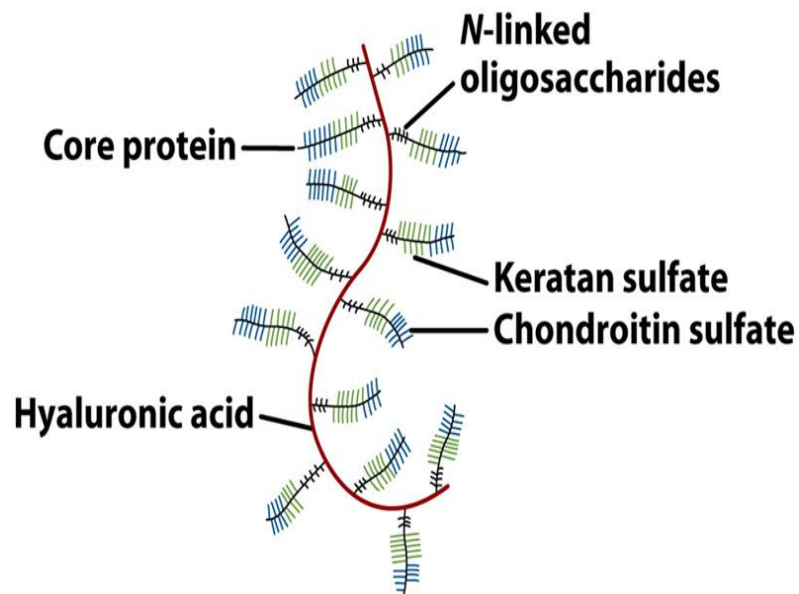


Fig. 2.28 : Structure hypothétique d'un protéoglycane

CHAPITRE 3 : α -AMINOACIDES & PROTEINES

3.1. Généralités

Les protéines sont les biomolécules les plus abondantes car elles représentent 50 % du poids sec d'une cellule.

Elles sont aussi très diverses :

- Catalyseurs et régulateurs: les enzymes
- Rôle constitutif passif ou actif
- Hormones
- Hémoglobine
- Réponse immunitaires: les anticorps
- Rôle de défense ou d'attaque: toxines
- Rôle Nutritif

Plus 300 aminoacides différents ont été décrits dans la nature, seulement 20 ont été communément retrouvés en tant que constituants des protéines de mammifères [les seuls codés génétiquement].

Toutes les protéines sont formées de 20 acides aminés standards. Ces derniers sont des α -aminoacides, car à l'exception de la proline, ils présentent un groupement amine primaire et un groupement acide carboxylique substitués sur le même atome de carbone et une chaîne latérale distinctive (chaîne-R) liée au carbone α .

3.2. Définition

Tous les α -aminoacides répondent à la structure de base suivante :

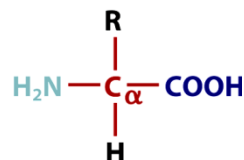


Fig. 3.1 : structure de base d'un α -aminoacide

Un carbone tétraédrique chiral C_α est uni à un carboxyle $-\text{COOH}$, une amine primaire $-\text{NH}_2$, un hydrogène $-\text{H}$ et une chaîne latérale $-\text{R}$ propre à chaque α -aminoacide.

Selon la convention de Fischer, dans les α -aminoacides, la chaîne carbonée est verticale et vue par sa convexité ; le COO^- , dont le niveau d'oxydation est le plus élevé, est placé vers le haut et le NH_3^+ peut alors se situer soit à gauche, soit à droite du C_α chiral ; les α -aminoacides appartiennent alors à la série L ou à la série D.

Les α -aminoacides des protéines de tous les êtres vivants connus appartiennent à la série L.

Au pH physiologique (\approx pH 7,4), le groupement carboxylique est dissocié, formant ion carboxylate chargé négativement ($-\text{COO}^-$), et le groupement amine protoné ($-\text{NH}_3^+$). Dans les protéines, la majorité des groupements carboxyle et amine sont impliqués dans des liaisons peptidiques et, en général, ne sont pas disponibles pour les réactions chimiques, excepté formation des liaisons hydrogène. Pour cela, la chaîne latérale indique délicatement le rôle de l'aminoacide dans la protéine. Donc il est très judicieux de classer les aminoacides d'après les propriétés des chaînes.

3.3. Classification des α -aminoacides

3.3.1. α -aminoacides à chaîne latérale apolaire

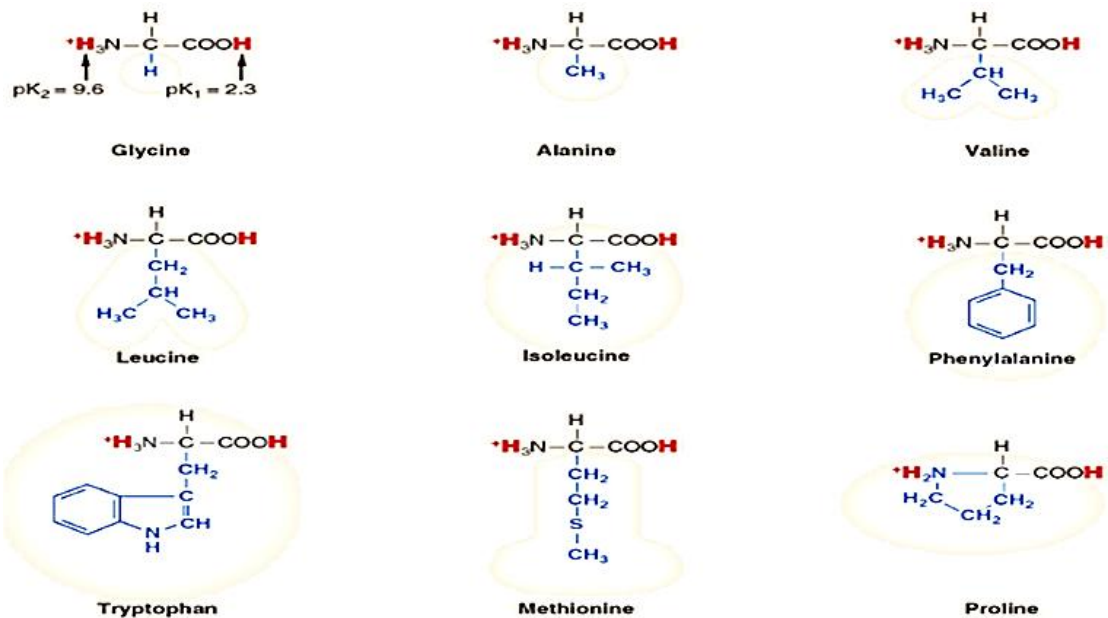


Fig. 3.2 : α -aminoacides à chaîne latérale hydrophobe

Les acides aminés neutres apolaires contiennent des chaînes latérales hydrocarbonées. Le terme neutre veut signifier ici que la chaîne latérale ne porte pas de charge positive ou négative. Parce que elle n'interagit pas avec l'eau, apolaire ou hydrophobe, veut dire qu'elle n'a pas d'affinité pour l'eau. Pour cette raison ces α -aminoacides jouent un rôle important dans le maintien de la structure tridimensionnelle des protéines via les interactions hydrophobes.

Two types of hydrocarbon side chains are found in this group: aromatic and aliphatic.

3.3.2. α -aminoacides à chaîne latérale polaire non chargée

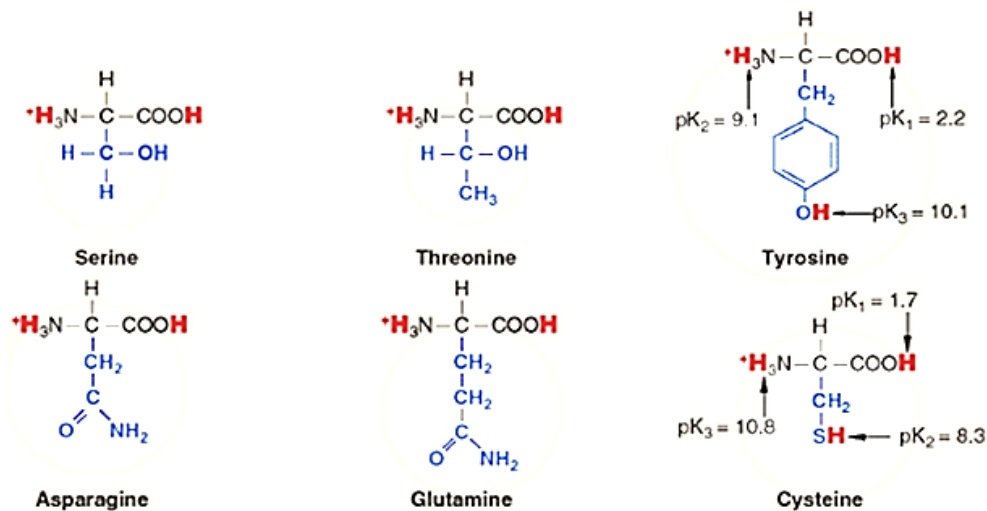


Fig. 3.3 : α -aminoacides à chaîne latérale polaire non chargée

Les acides aminés à chaîne latérale polaire renfermant un groupement fonctionnel capable de contracter des liaisons hydrogène, elle interagit fortement avec l'eau (elle est dite hydrophile). La Serine, la thréonine, et la tyrosine contiennent un groupement hydroxyle polaire très impliqué dans les interactions hydrogène d'importance considérable une dans la structure et le repliement des protéines. Le groupement hydroxyle sert à d'autres fins fonctionnelles dans les protéines, en tant que site de modification post-traductionnelles et de modifications chimiques régulatrices.

3.3.3. α -aminoacides à chaîne latérale polaire chargée négativement (acide)

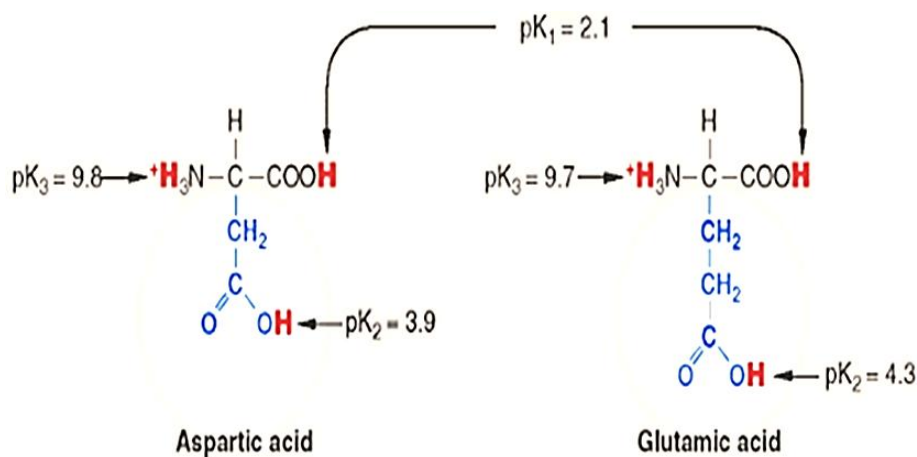


Fig. 3.4 : α -aminoacides à chaîne latérale acide

L'acide aspartique et l'acide glutamique contiennent des fonctions acides carboxyliques sur leurs chaînes latérales ; de ce fait ils sont ionisables négativement sur leurs β - and γ -carboxyles à pH 7.0, respectivement. Dans l'état ionisé, ces acides aminés sont appelés aspartate et glutamate, respectivement.

3.3.4. α -aminoacides à chaîne latérale polaire chargée positivement (basique)

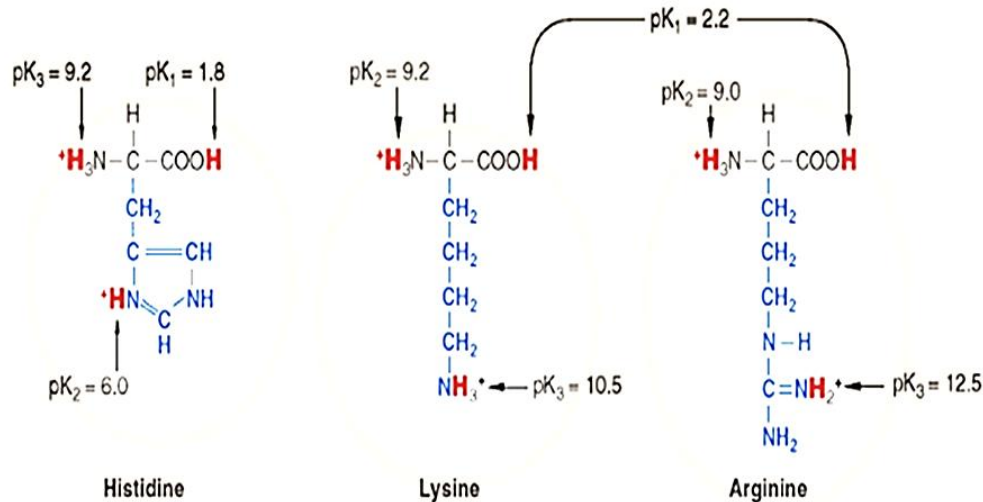


Fig. 3.5 : α -aminoacides à chaîne latérale basique

Les chaînes latérales de la lysine et de l'arginine sont complètement protonées à pH neutre, donc positivement chargées. La lysine contient un groupement amine primaire (NH_2) attaché au carbone terminal de la chaîne latérale. Le groupement amine de la lysine a un $\text{pK}_a = 11$. L'arginine est l'acide amine le plus basique ($\text{pK}_a = 13$) et son groupement guanidine existe sous forme d'ion guanidinium protoné à pH 7.0. L'histidine ($\text{pK}_a = 6$) a un noyau imidazole comme chaîne latérale qui fonctionne en tant que catalyseur acido-basique dans plusieurs enzymes. La forme protonée de l'imidazole est appelée ion imidazolium.

3.4. Dérivés d'acides aminés et acides aminés non communs

En plus de leur rôle principal dans la structure des protéines, les acides aminés ont plusieurs activités biologiques. Beaucoup d' α -aminoacides ou leurs dérivés agissent comme des messagers chimiques (**Figure 3.6**). Par exemple, glycine, l'acide γ -amino butyrique (GABA, dérivé de l'acide glutamique), sérotonine et mélatonine (dérivés du tryptophane) sont des neurotransmetteurs. Thyroxine (dérivés de la tyrosine, produite par la thyroïde) est une hormone.

Plusieurs protéines renferment des dérivés d'acides aminés formés après la synthèse de la chaîne polypeptidique. Parmi ces acides aminés modifiés on trouve le 4-hydroxyproline et la 5-hydroxylysine, qui sont des composants importants du collagène.

Les acides aminés sont des précurseurs d'une grande variété de molécules azotées. Des exemples incluent les bases azotées constituant les nucléotides et les acides nucléiques. L'hème (un groupement organique contenant du fer requis pour l'activité biologique de différentes protéines), et la chlorophylle (pigment photosynthétique).

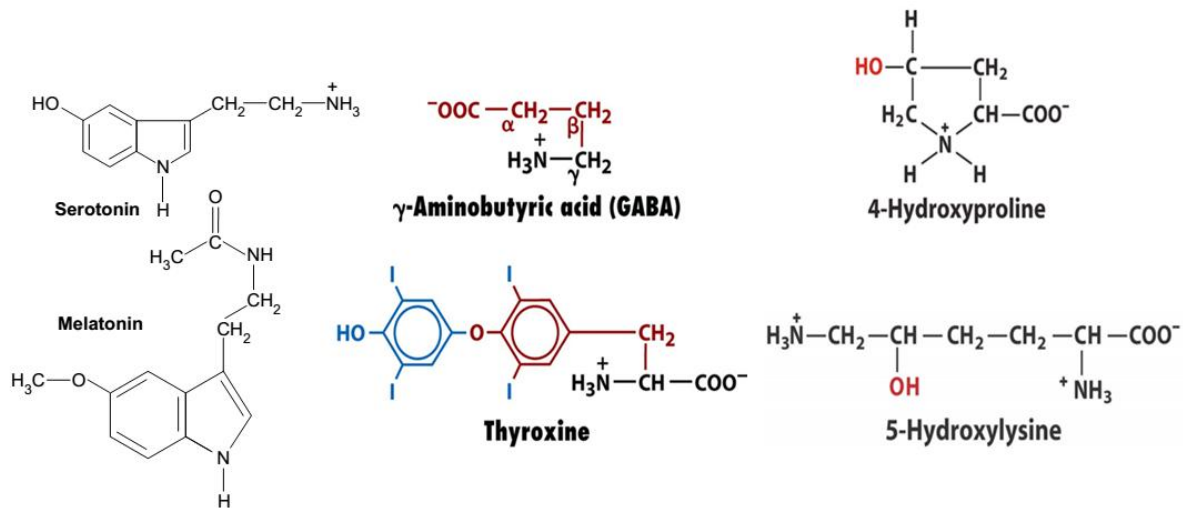


Fig. 3.6 : Les dérivés d'acides aminés

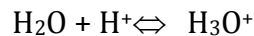
3.5. Ionisation des acides aminés

3.5.1. pH et pKa

L'eau se dissocie en ions :



En solution l'ion H^+ est solvaté :



La constante d'équilibre est $K_{eq} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$

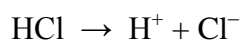
- Dans l'eau pure on a $[\text{H}_3\text{O}^+] = [\text{OH}^-] = 10^{-7} \text{ M}$
- Si $[\text{H}_3\text{O}^+] > [\text{OH}^-]$ la solution est acide
- Si $[\text{H}_3\text{O}^+] < [\text{OH}^-]$ la solution est basique
- On définit le $\text{pH} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$

Une solution acide a un $\text{pH} < 7$

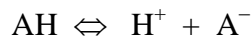
Une solution basique a un $\text{pH} > 7$

- La variation d'une unité pH correspond à une variation facteur 10 de la concentration en ion H^+

Un acide fort se dissocie totalement dans l'eau



Un acide faible se dissocie partiellement dans l'eau, il s'établit alors un équilibre entre les différentes formes en solution



AH est l'acide et A^- la base conjuguée

Pour un acide HA, la relation entre le pKa, les concentrations des formes protonées et déprotonées et le pH est de la formule de Hesselbach-Henderson :

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

Si $pH = pK_a$ on a $[AH] = [A^-]$

Si $pH < pK_a$ la forme AH prédomine

Si $pH > pK_a$ la forme A^- prédomine

Les acides aminés sont des molécules amphotères, car ils peuvent se comporter comme des acides et comme des bases suivant le pH du milieu. Cela est dû à la présence du NH_2 qui peut accepter un proton et du $COOH$ qui peut en céder. Le **tableau 3.1** récapitule les valeurs des pKa des différents groupements ionisables des acides aminés.

Tableau 3.1 : Les valeurs des pKa des groupements ionisables des acides aminés

Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Nonpolar, aliphatic R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
Aromatic R groups								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	-1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	-0.9	1.4
Polar, uncharged R groups								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	-0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	-0.7	5.9
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	-3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	-3.5	4.2
Positively charged R groups								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	-3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	-3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	-4.5	5.1
Negatively charged R groups								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	-3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	-3.5	6.3

3.5.2. Evolution de la charge nette et titration d'un acide aminé

Les acides aminés sont des molécules amphotères: Ils peuvent agir comme des acides et comme des bases en passant par trois types de charges nettes comme suit :

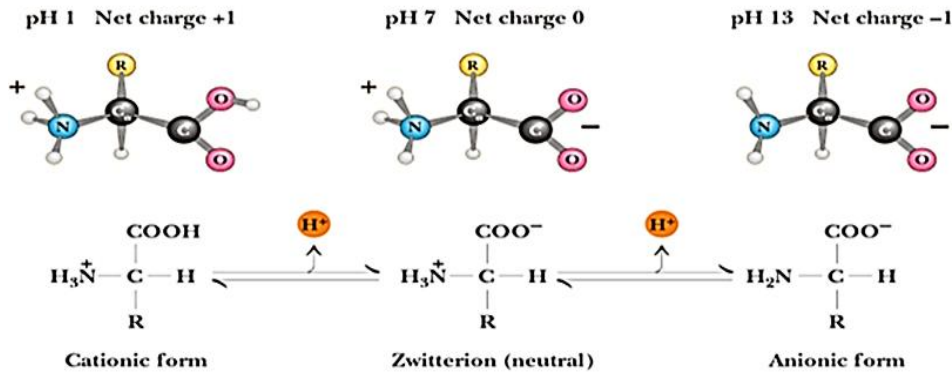


Fig. 3.7 : Evolution de la charge nette d'un α -aminoacide

Ils peuvent contenir des charges positives et négatives portés par leurs groupements carboxyliques chargés négativement, et aminés chargés positivement et par les groupements ionisables de leurs chaines latérales. Le zwitterion est une forme neutre qui possède autant de charges positives que de charges négatives. Cette évolution de la charge nette est tributaire du pH du milieu comme illustré dans la courbe de titration ci-dessus :

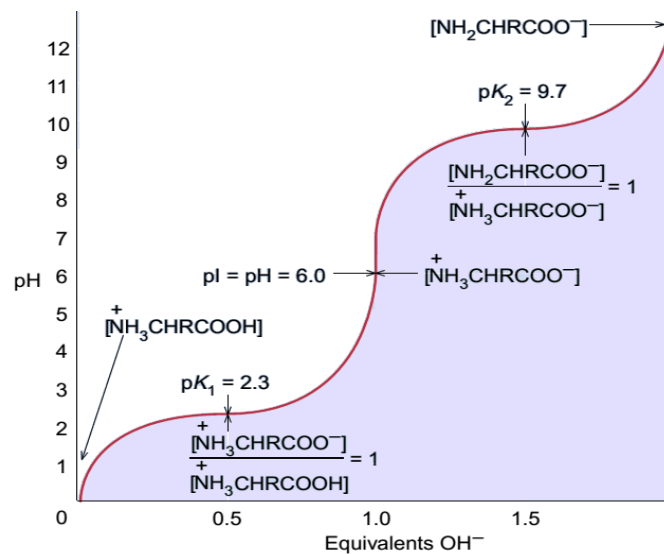


Fig.3.8 : courbe de titration d'un acide aminé

- Si $pH < pK_1$ la forme cationique est majoritaire
- Si $pH = pK_1$ les formes [cations] = [neutres]
- Si $pH = (pK_1 + pK_2)/2$ la forme neutre est majoritaire, on parle de pHi (pI)
- Si $pH = pK_2$ les formes [neutres] = [anions]
- Si $pH > pK_2$ la forme anionique est majoritaire

a) Titration d'un acide aminé apolaire

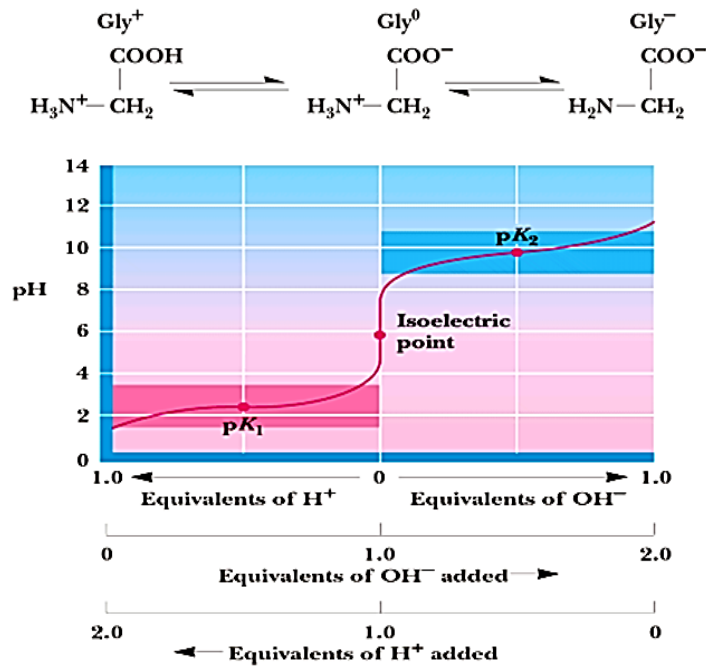


Fig.3.9 : courbe de titration d'un acide aminé

$$pH_i = \frac{1}{2} (pK_1 + pK_2) = \frac{(9,60 + 2,34)}{2} = 5,97$$

b) Titration d'un acide aminé à chine latérale basique

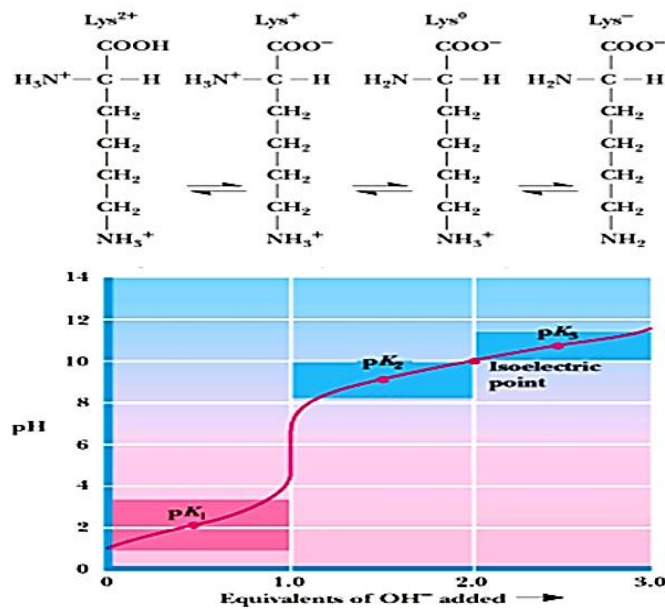


Fig.3.10 : courbe de titration d'un acide aminé

$$pH_i = \frac{1}{2} (pK_2 + pK_3) = \frac{(8,95 + 10,53)}{2} = 9,74$$

b) Titration d'un acide aminé à chaine latérale acide

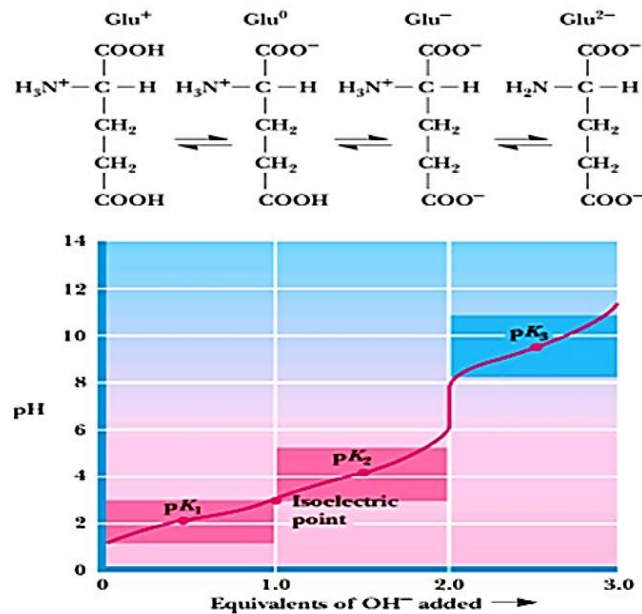


Fig.3.11 : courbe de titration d'un acide aminé

$$pH_i = \frac{1}{2} (pK_1 + pK_2) = (4,25 + 2,19)/2 = 3,22$$

3.6. Propriétés physiques des acides aminés

3.6.1. Solubilité

- Les acides aminés sont solubles dans l'eau, mais très faiblement à un pH autour de leur pHi, plus fortement en milieu alcalin (formation de sels);
- Ils sont plus faiblement solubles dans l'alcool;
- La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale.

3.6.2. Absorption de la lumière

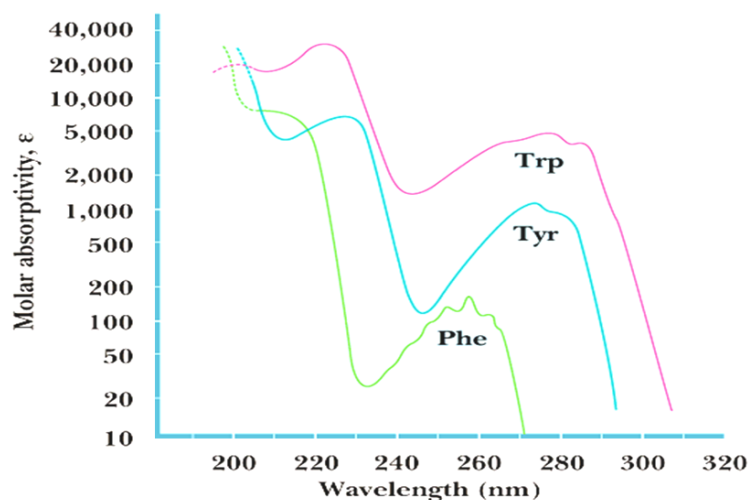


Fig. 3.12 : Spectres d'absorption des aminoacides aromatiques dans l'ultra-violet

Les aminoacides n'absorbent pas la lumière visible, leurs solutions sont incolores.

Les bandes d'absorption dans l'infrarouge sont caractéristiques de leurs chaînes latérales.

Les chaînes latérales aromatiques des aminoacides ont des spectres d'absorption caractéristiques dans l'ultraviolet moyen. La phénylalanine absorbe peu et le tryptophane est plus absorbant que la tyrosine au maximum d'absorption proche de 280 nm. Cette propriété est très souvent utilisée pour le dosage des peptides et des protéines. Remarquons que l'absorption de la tyrosine dans l'UV sera dépendante de l'état d'ionisation du phénol et par conséquent du pH.

Certaines molécules, lorsqu'elles sont excitées par une lumière incidente à une longueur d'onde où elles absorbent ce rayonnement émettent une lumière de longueur d'onde plus grande : c'est le phénomène de fluorescence. Cette émission est très dépendante des molécules voisines : cette dépendance permet des études fines de l'environnement des molécules fluorescentes. C'est le cas du tryptophane et de la tyrosine dont la fluorescence permet l'étude de leur environnement proche dans les protéines (analyse de structure tridimensionnelle ou de mécanisme catalytique).

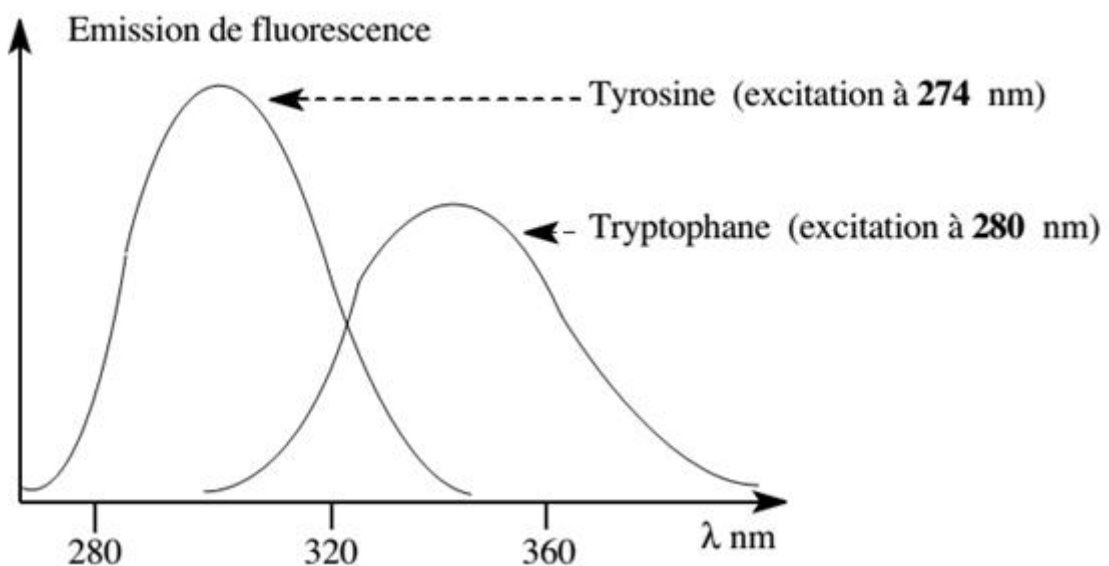


Fig. 3.13 : Spectres de fluorescence de la Tyrosine et du Tryptophane

3.6.3. Migration électrophorétique

L'électrophorèse qui est la migration des molécules chargées dans un champ électrique utilisent les différences dans les migrations électrophorétiques pour séparer les aminoacides d'un mélange (**Fig.3.14**).

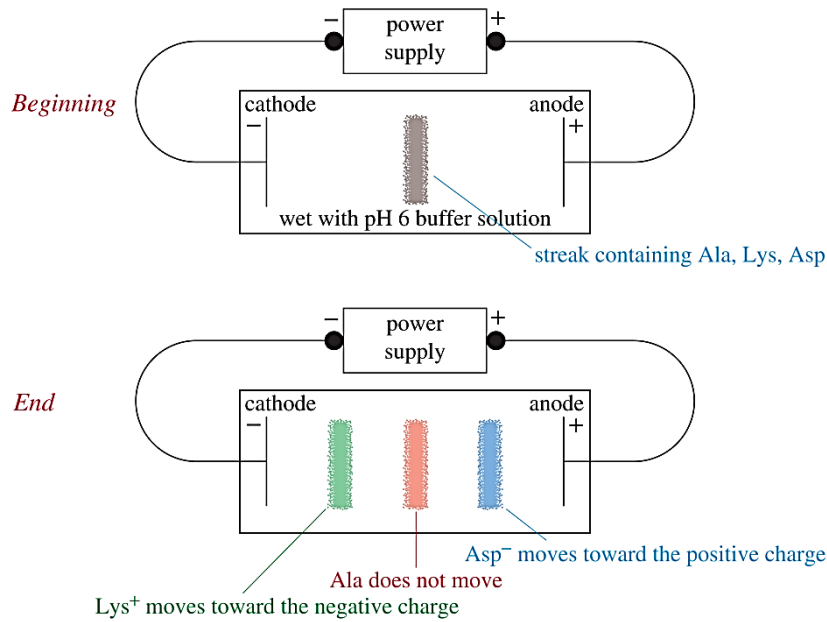
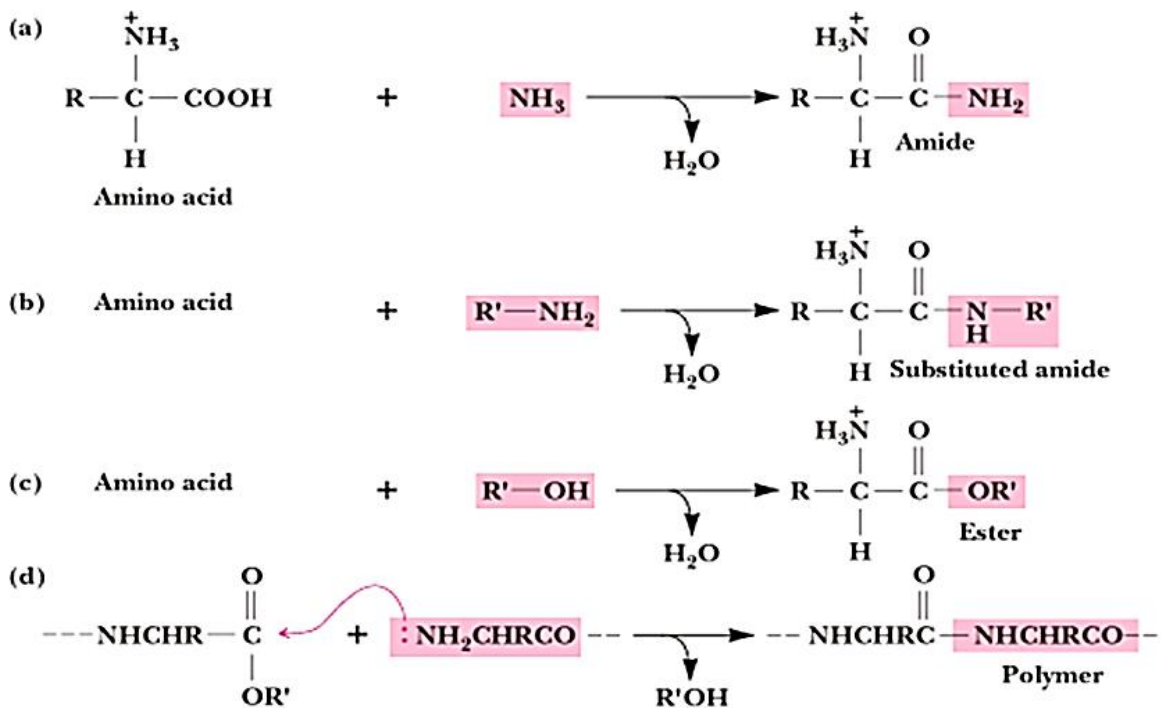


Fig. 3.14: Séparation électrophorétique de l’alanine, la lysine, et de l’acide aspartique à pH 6. La lysine (cationique) est attirée par la cathode; l’acide aspartique (anionique) est attirée par l’anode. L’alanine est à son point isoélectrique ne migre pas.

3.7. Réactions chimiques des acides aminés

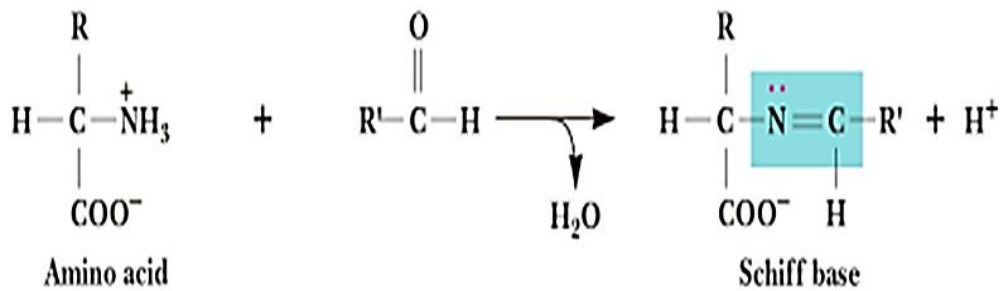
3.7.1. Réactions chimiques de la fonction carboxylique

Les réactions chimiques du groupement carboxyle sont diverses, les plus importantes peuvent être résumées en réaction de formation d’amide (a) d’amide substitué (b) d’esterification (c) et de polymérisation (d)

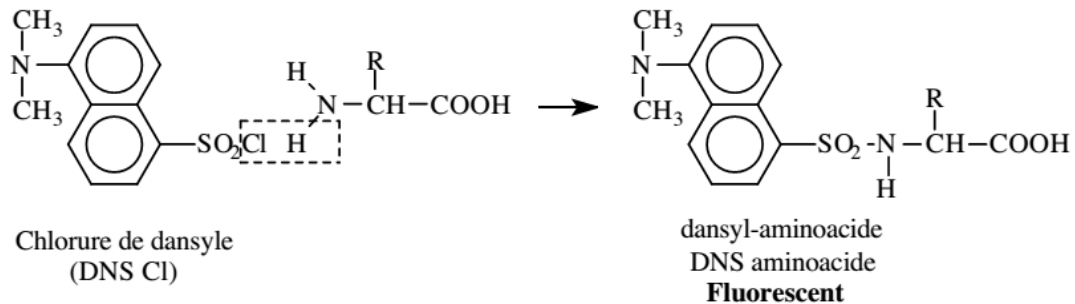


3.7.2. Réactions chimiques de la fonction amine

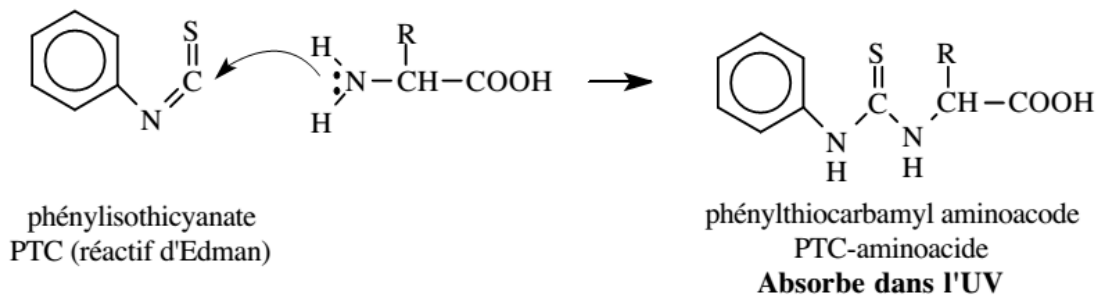
Les fonctions α -aminés des aminoacides réagissent réversiblement avec les aldéhydes pour donner des bases de Schiff qui sont relativement labiles. Ces bases de Schiff apparaissent très souvent comme intermédiaires dans des réactions enzymatiques impliquant les aminoacides comme substrat. La proline qui contient une fonction amine secondaire ne réagit pas avec les aldéhydes. Un des moyens très sensibles de détection des aminoacides utilise cette réaction : l'aldéhyde utilisé est le 1, 2-dialdéhyde benzénique. Le produit d'addition est très fluorescent.



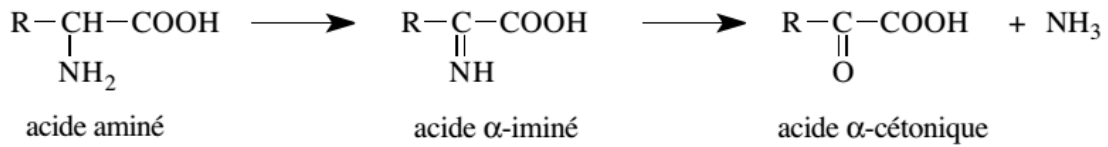
Le réactif de Sanger (pour étudier la première structure primaire d'une protéine) a été remplacé par un réactif donnant un produit plus stable et fluorescent: c'est le chlorure de dansyle (1-diméthyl-amino-naphtalène-5-sulfonyle).



La carbamylation avec le phénylthiocyanate (PTC), à un pH basique de 9, donne des dérivés qui absorbent dans l'ultraviolet et facilement séparable par chromatographie. De plus la réaction avec l'acide aminé terminal d'une protéine libre le dérivé d'addition et une protéine amputée de son aminoacide N-terminal (dégradation récurrente d'Edman): en répétant le processus, on peut déterminer la structure primaire de la protéine.



Pour maintenir la réserve intracellulaire des 20 aminoacides servant à la synthèse protéique, le métabolisme passera par des désaminations avec oxydation qui produiront des acides α -cétoniques, source principale, sinon la seule, à partir de laquelle les aminoacides sont synthétisés.



3.7.3. Réaction avec la ninhydrine

Le chauffage à 130°C des acides aminés en présence de ninhydrine conduit à la condensation de deux molécules de ninhydrine reliées par un atome d'azote venant de l'acide aminé. C'est le pourpre de Ruhemann.

C'est un composé violet absorbant à 570 nm. L'intensité de la coloration est inversement proportionnelle à la concentration de l'acide aminé.

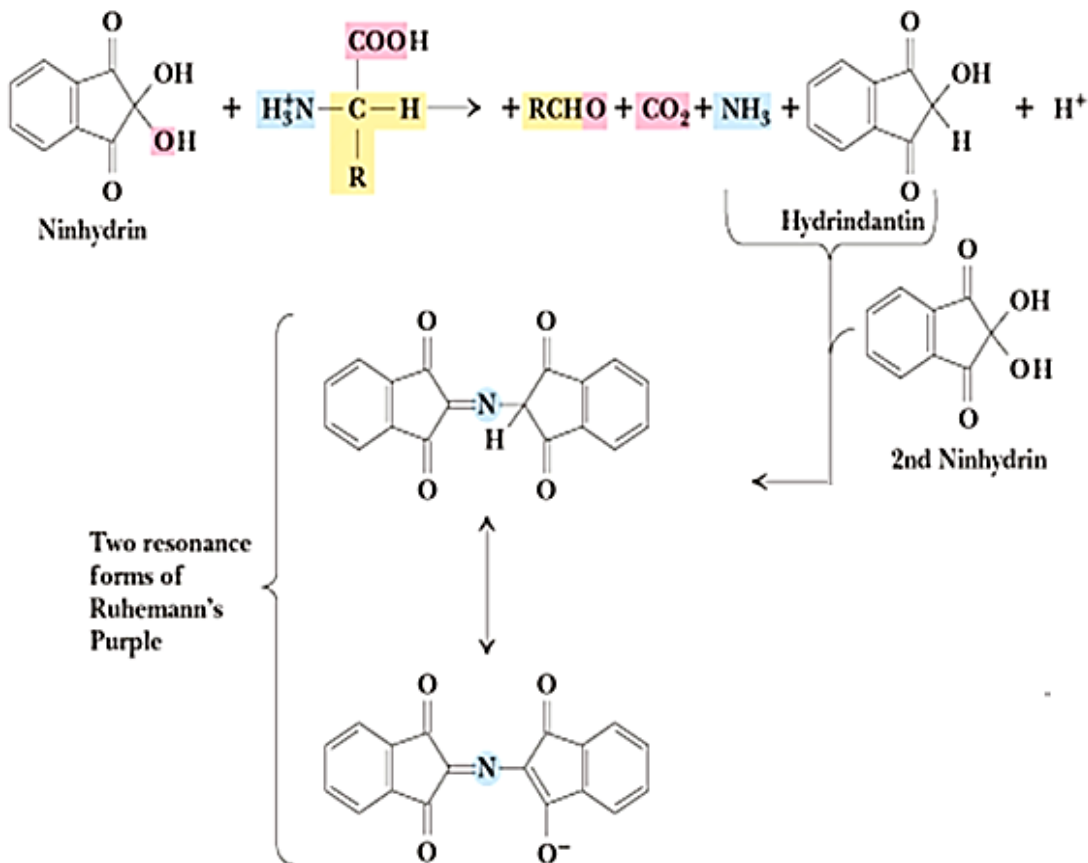


Fig. 3.15 : Réaction avec la ninhydrine

3.7.4. Réaction de formation du pont disulfure

Le groupe thiol de la cystéine est très réactif, son oxydation permet la formation des ponts disulfures que l'on trouve dans les structures tertiaires et quaternaires des protéines.

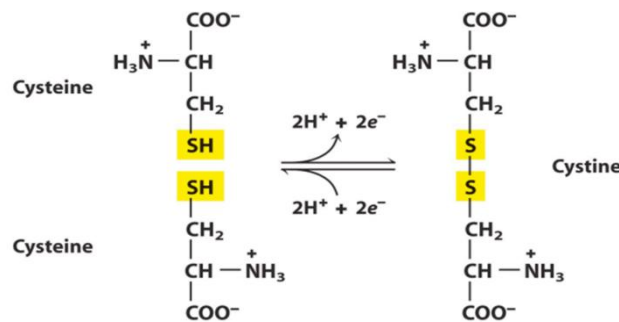


Fig. 3.16 : formation et réduction d'un pont disulfure

3.8. Protides et protéines

Les chaînes peptidiques sont le produit de la polymérisation covalente des aminoacides par des liaisons peptidiques. Le nombre, la nature et l'ordre des aminoacides définissent l'identité de la chaîne peptidique.

3.8.1. Liaison peptidique

La liaison peptidique est de type amide substituée vue précédemment. Elle est issue de la condensation entre les groupes α -COOH et α -NH₂ de deux aminoacides par élimination d'eau. Cette liaison amide lie les deux carbones C_α des deux acides aminés.

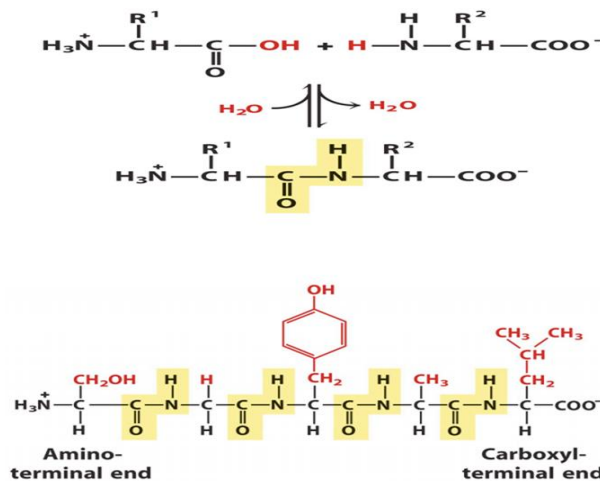


Fig. 3.17 : formation d'une liaison peptidique

Cette réaction est thermodynamiquement en faveur de l'hydrolyse, l'équilibre est déplacé dans le sens de l'hydrolyse. La synthèse chimique d'un peptide n'est possible qu'en milieu anhydre et une forme activée de l'acide. La biosynthèse cellulaire, en milieu aqueux, est dépendante d'une "activation énergétique" couplage avec l'hydrolyse d'ATP.

Cette liaison, une fois formée, est très stable et son hydrolyse spontanée est quasiment nulle.

La structure du groupe peptidique est rigide: les 6 atomes sont coplanaires. Les angles des liaisons pour le carbone et pour l'azote avec leurs substituants sont $\approx 120^\circ$ (Fig. 3.18).

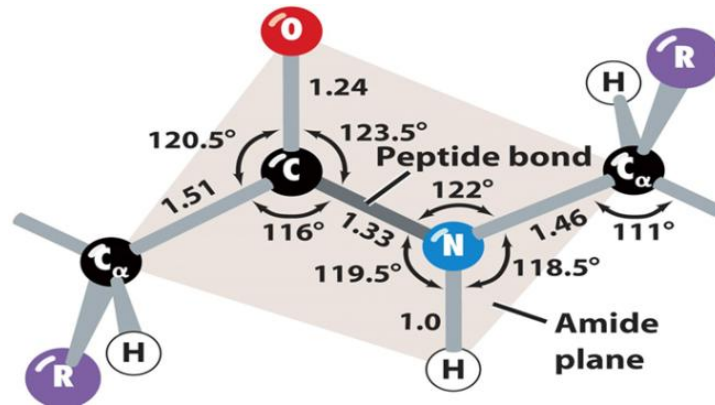


Fig. 3.18 : Plan amide d'une liaison peptidique

La liaison peptidique est un hybride de résonance où les électrons sont localisés dans une orbitale moléculaire π qui recouvre les atomes O, C et N et empêche la libre rotation autour de l'axe C-N (Fig. 3.19).

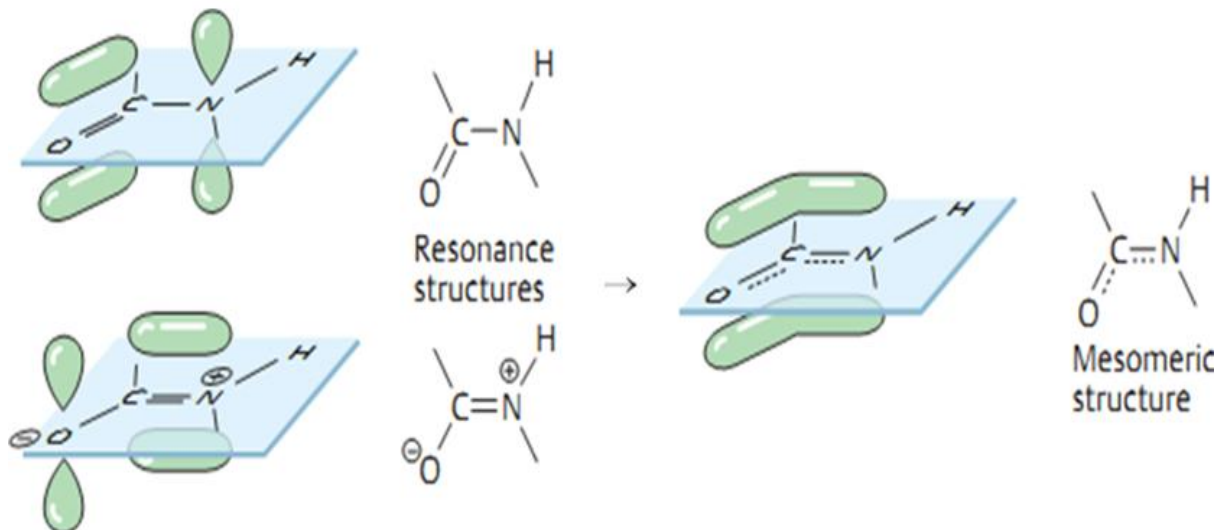


Fig. 3.19 : Stabilisation par résonance de la liaison peptidique

Une chaîne polypeptidique a deux types de liberté de rotation qui lui permettent d'adopter les conformations qui caractérisent sa structure secondaire: la liberté de rotation d'un angle Φ autour de la liaison unissant le carbone α à l'azote amidique (liaison $C_{\alpha}-N$) et la liberté de rotation d'un angle Ψ autour de la liaison unissant ce même carbone α au carbone du carbonyle (liaison $C_{\alpha}-C$) (**Fig. 3.20**)

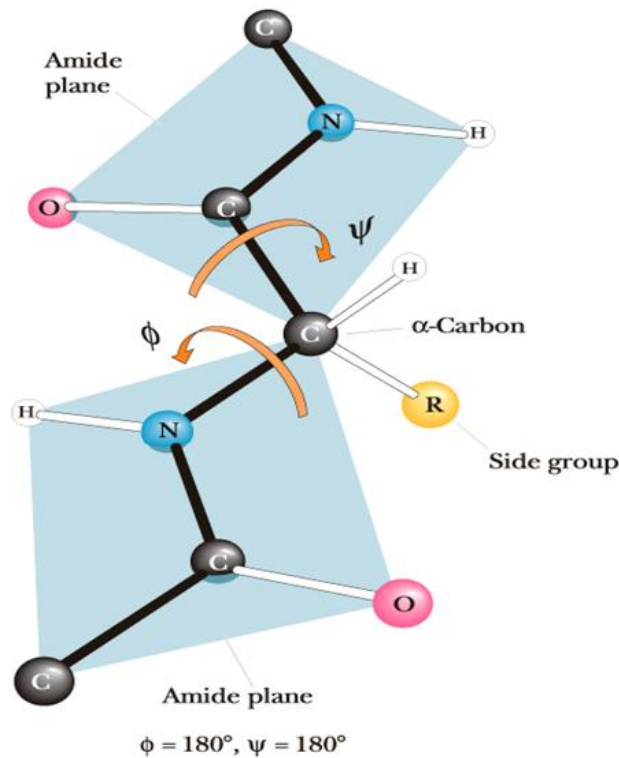


Fig. 3.20 : Les deux degrés de liberté de rotation, Φ et Ψ , d'une chaîne peptidique

3.8.2. Nomenclature

- Enchaînement d'acides aminés
- Chaque acide aminé est aussi appelé un résidu
- 2 résidus = dipeptide, 3 résidus = tripeptide
- Moins de 20 résidus = oligopeptide
- 20-100 résidus = polypeptide
- au-delà de 100 = protéine
- Un peptide ne contient pas structures secondaires canoniques.
- Orientation dans le sens de synthèse biologique: $NH_2 \rightarrow COOH$
- On ajoute le suffixe -yl au nom du résidu.
- Le dernier résidu garde son nom d'origine ; Ex: ala-phe-ser: alanylphénylsérine.

3.8.3. Détermination du pHi d'un peptide

Exemple: glu-gly-ala-his-leu-arg-val

- On repère les pKa correspondant dans un tableau.

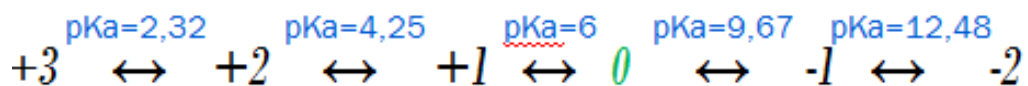
Pka	COOH	R	NH2
glu	2, 19	4, 25	9, 67
his	1, 82	6	9,17
arg	2,17	12,48	9,04
val	2,32		9,62

En rouge, les pKa des groupements libres et ionisables

- Tableau d'ionisation totale est donné comme suit :

PH	Glu R (COOH/COO ⁻)	Glu NH2 (NH3 ⁺ /NH2)	HisR (NH3 ⁺ /NH2)	Arg R (NH3 ⁺ /NH2)	Val COOH (COOH/COO ⁻)	Charge globale
1		+	+	+		+3
2,32		+	+	+	-	+2
4,25	-	+	+	+	-	+1
6	-	+		+	-	0
9,67	-			+	-	-1
12,48	-				-	-2

- Evolution des la charge globale du peptide



- Les pKa adjacents de la forme zwitterion sont pKa = 6 et pKa = 9,67 ;
- $\text{pHi} = \frac{1}{2} (6 + 9,67) = 7,8$
- Donc à pH = 7,8 le peptide a une charge globale = 0

3.8.4. Structure primaire

- Structure primaire : séquence d'AA sous forme linéaire définit génétiquement.
- La protéine ne s'est pas encore repliée.
- Il n'y a pas de liaisons à l'intérieur même de la chaîne.
- Si la chaîne est assez longue, elle adopte une conformation en pelote statistique
- La structure primaire peut être déterminée par plusieurs techniques. La digestion enzymatique par les endopeptidases et les exopeptidases.

a) Action des endopeptidases

Les endopeptidases hydrolysent des liaisons peptidiques à l'intérieur des polypeptides et des protéines. Elles coupent à des sites spécifiques, soit du côté N-terminal ou C-terminal de l'acide aminé reconnu. L'action des endopeptidases est souvent sans effet lorsque l'acide aminé définissant de site de coupure est suivi ou précédé par la proline selon la spécificité de coupure de l'enzyme (**Tableau 3.2**).

Tableau 3.2 : Spécificités de digestion des endopeptidases

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_{n-1} \quad \text{O} \qquad \qquad \text{R}_n \quad \text{O} \\
 | \quad \parallel \qquad \qquad | \quad \parallel \\
 \text{---NH---CH---C---NH---CH---C---} \\
 \qquad \qquad \qquad \uparrow \\
 \qquad \qquad \text{Scissile} \\
 \qquad \qquad \text{peptide bond}
 \end{array}$$

Enzyme	Source	Specificity
Trypsin	Bovine pancreas	R_{n-1} = positively charged residues: Arg, Lys; $R_n \neq$ Pro
Chymotrypsin	Bovine pancreas	R_{n-1} = bulky hydrophobic residues: Phe, Trp, Tyr; $R_n \neq$ Pro
Elastase	Bovine pancreas	R_{n-1} = small neutral residues: Ala, Gly, Ser, Val; $R_n \neq$ Pro
Thermolysin	<i>Bacillus thermoproteolyticus</i>	R_n = Ile, Met, Phe, Trp, Tyr, Val; $R_{n-1} \neq$ Pro
Pepsin	Bovine gastric mucosa	R_n = Leu, Phe, Trp, Tyr; $R_{n-1} \neq$ Pro
Endopeptidase V8	<i>Staphylococcus aureus</i>	R_{n-1} = Glu

b) Action des exopeptidases

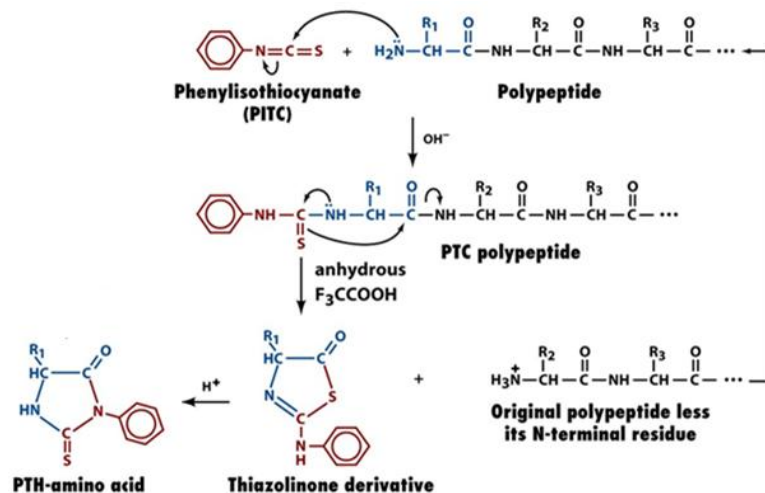
Les exopeptidases attaquent la chaîne polypeptidique à partir de l'extrémité N-terminal (les aminopeptidases) ou à partir de l'extrémité C-terminal (les carboxypeptidases) (**Tableau 3.4**).

Tableau 3.4 : Spécificité de coupure des exopeptidases

Type	Nom	Source	Particularité
<i>aminopeptidase</i>	leucine aminopeptidase	rein de porc	- sauf Pro
	aminopeptidase M	rein de porc	
	aminopeptidase K	moisissure	- autres que basiques - arrêtée par Pro
<i>carboxypeptidase</i>	carboxypeptidase A	pancréas de boeuf	- autres que basiques - arrêtée par Pro
	carboxypeptidase B	pancréas de boeuf	
	carboxypeptidase C	feuille de citronnier	
	carboxypeptidase P	moisissure	- sauf Ser et Gly

c) Détermination d'acide aminé N-terminal: dégradation d'Edman

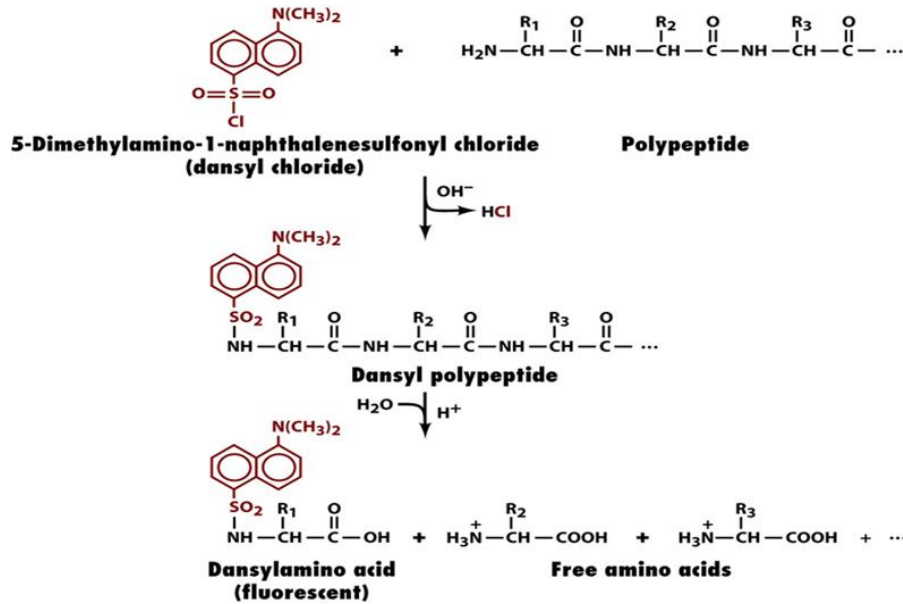
Dans la dégradation d'Edman, on laisse réagir d'abord à pH 9 le résidu N-terminal d'une chaîne polypeptidique avec PITC, et on obtient le dérivé phénylthiocarbamyle (PTC). Traité avec l'acide trifluoroacétique, ce dérivé libère la thiazolinone de l'acide aminé N-terminal. La thiazolinone séparée par extraction subit alors, en solution aqueuse acide, un réarrangement en une phénylthiohydantoïne (PTH) de l'acide aminé. En remettant la chaîne polypeptidique restante en milieu alcalin, le deuxième résidu d'acide aminé est prêt pour le deuxième cycle de dégradation d'Edman selon les réactions suivantes :



3.21 : réactions de la dégradation d'Edman

d) Détermination d'acide aminé N-terminal: réaction au chlorure de dansyle

Elle s'effectue selon les réactions suivantes dont le principe est expliqué plus haut (3.7.2.)



3.22 : Détermination d'acide aminé N-terminal par la réaction au chlorure de dansyle

e) Détermination d'acide aminé N-terminal: méthode de Sanger

La procédure de Sanger pour identifier le résidu N-terminal. La protéine est traitée avec du 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène (FDNB) dans des conditions alcalines pour produire une protéine dont le résidu N-terminal est modifié. L'hydrolyse en milieu acide produit les acides aminés libres et l'acido-DNP. Cet acido-DNP est identifié par chromatographie.

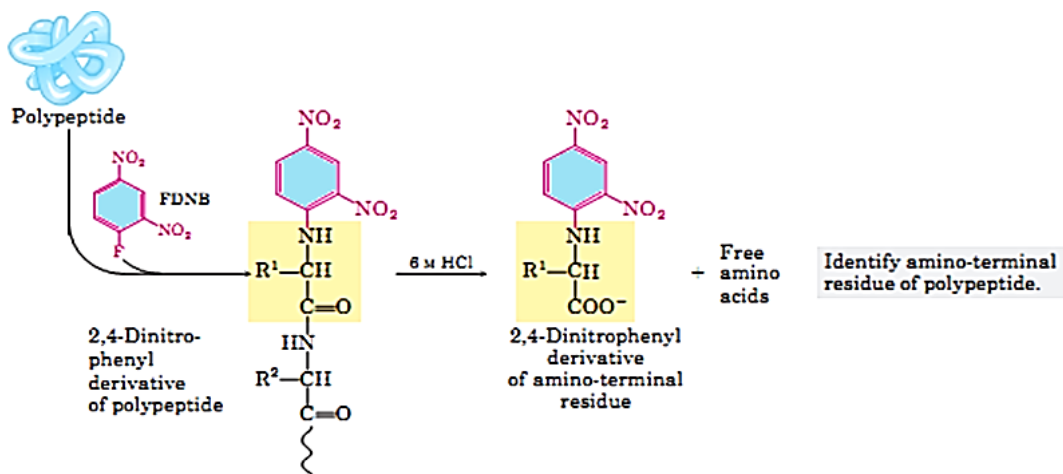


Fig. 3.23 : Dégradation de Sanger

3.9. Structure tridimensionnelle des protéines

3.9.1. Evolution de la structure primaire

Le repliement tridimensionnel des protéines à partir de la structure primaire pour atteindre différents stade de complexité structurale : secondaire, tertiaire et quaternaire (**Fig. 3.24**). Cette évolution de la structure primaire, produit de la traduction de l'information génétique, est essentielle à la fonction de la plupart des protéines du vivant. Cette fonction est tributaire de la taille et de la forme de la protéine, sa solubilité, sa charge et ses interactions avec substrats et ligands.

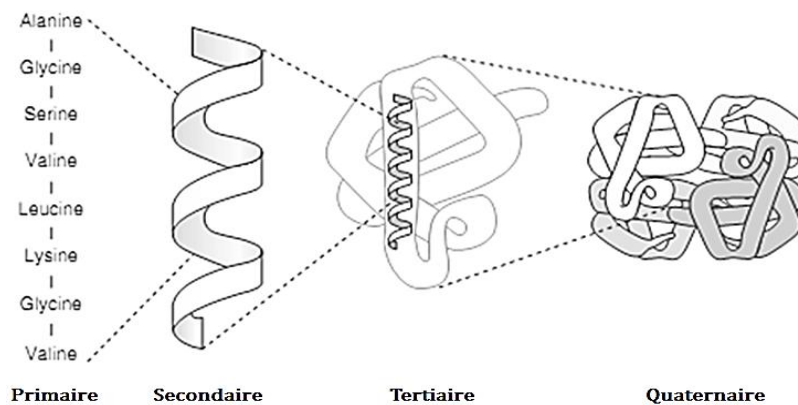


Fig. 3.24 : Structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire des protéines

En fait, la structure primaire évolue en structure secondaire par l'apparition des structures secondaires canoniques, les hélices α et les feuillets β , ces derniers vont être réarrangés pour former des domaines, puis les domaines sont réunis et stabilisés par différents types interactions plus ou moins fortes pour donner naissance à un monomère, qui sont de structure tertiaire, dernier stade de repliement. Finalement, la structure quaternaire est produite par l'assemblage des monomères (**Fig. 3.25**).

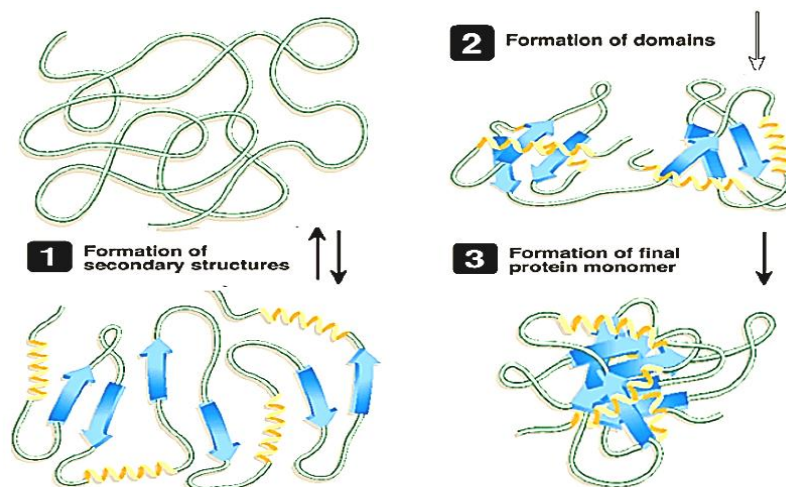


Fig. 3.25: Evolution de la structure primaire en secondaire par formation des hélices et de feuillets, en tertiaire par formation des domaines et des monomères.

3.9.2. Structure secondaire

C'est un repliement local d'une chaîne peptidique selon les interactions entre AA.

Les modèles de structures secondaires les plus observés sont: *Hélice α* et *Feuillet β*

- a) **Hélice α** : c'est une structure rigide dont la chaîne polypeptidique tourne en spirale droite (**Fig. 3.26**). Elle est caractérisée par :
- ⊙ Les chaînes latérales R sont orientées vers l'extérieur de l'hélice.
 - ⊙ Les oxygènes des CO pointent vers l'extrémité C-terminale, les hydrogènes des NH vers l'extrémité N-terminale
 - ⊙ Des liaisons hydrogène s'établissent entre les CO et les NH ; individuellement, ces liaisons n'ont pas une grande énergie de stabilisation mais leur accumulation stabilise fortement l'hélice α .

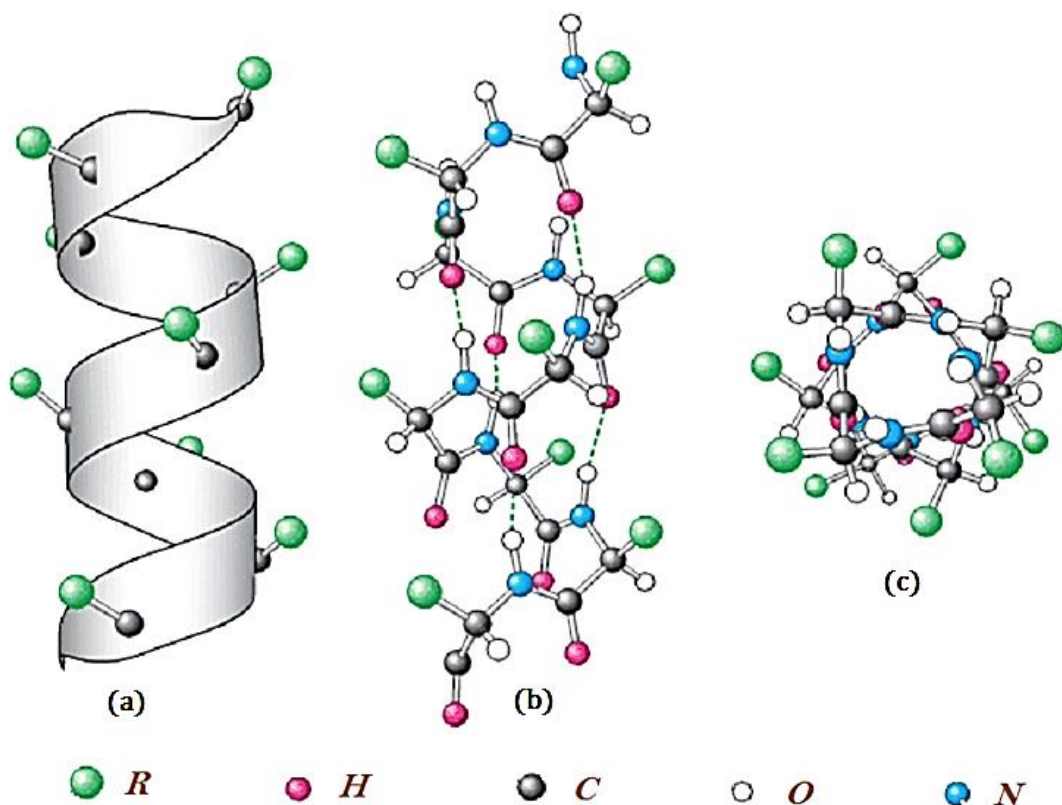


Fig. 3.26: (a) le Squelette hélicoïdal. (b) modèle détaillé de l'hélice. Liaisons Hydrogène entre CO et les NH tout au long de l'axe de l'hélice α . (c) Coupe transversale de l'hélice α . Les chaînes latérales R sont orientées vers l'extérieur de l'hélice.

b) Feuillet β : (Fig. 3.27)

- Se rencontrent rarement dans les membranes car moins stables que les hélices α .
- Les chaînes peuvent être parallèles ou anti parallèles.
- Les acides aminés des chaînes opposés l'une à l'autre, interagissent par des liaisons hydrogènes.
- Les AA se situent à 0,35nm l'un de l'autre. Un étirement est possible.

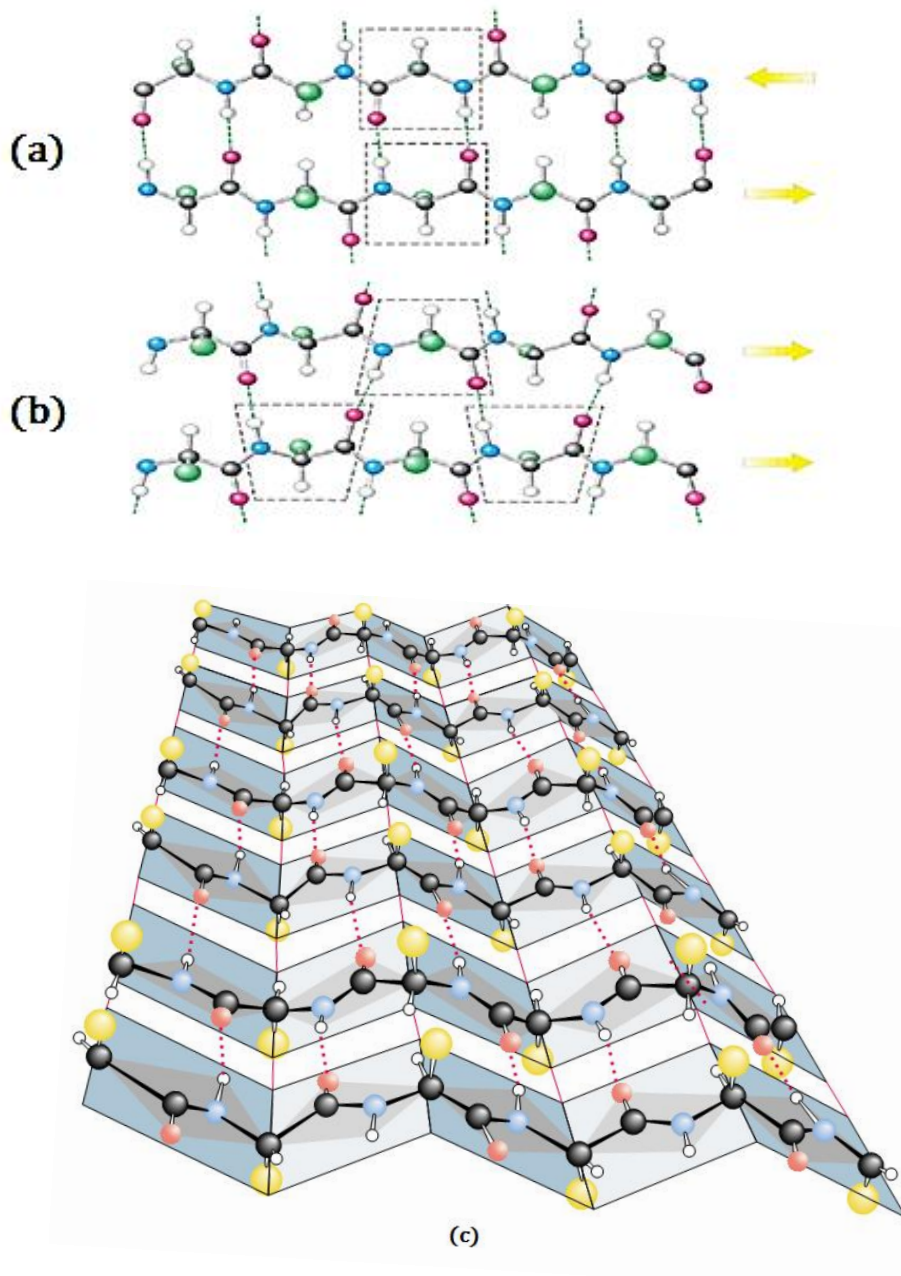


Fig. 3.27 : (a) Feuillet β antiparallèle, (b) Feuillet β antiparallèle, et (c) Feuillet β antiparallèle plié.

Il est important de souligner que les feuillets β antiparallèles sont plus stables que les feuillets β parallèles grâce au nombre de liaisons hydrogène colinéaires.

Plusieurs protéines globulaires contiennent des combinaisons d'hélices α et de feuillets β . Ils sont dits motifs structuraux super-secondaires (**Fig. 3.28**). Dans l'unité $\beta\alpha\beta$, deux feuillets β sont connectés par une hélice α . Dans le *méandre β* et la *clé grecque*, deux feuillets β sont connectés par des acides aminés polaires et des glycines pour effectuer un abrupt changement de direction de la chaîne polypeptidique appelée *β -turns (coudes)*. Dans les unités $\alpha\alpha$, deux hélices α sont séparées par une *boucle*. Plusieurs arrangements en *tonneau β* sont formés par des feuillets β qui s'enroulent sur eux-mêmes.

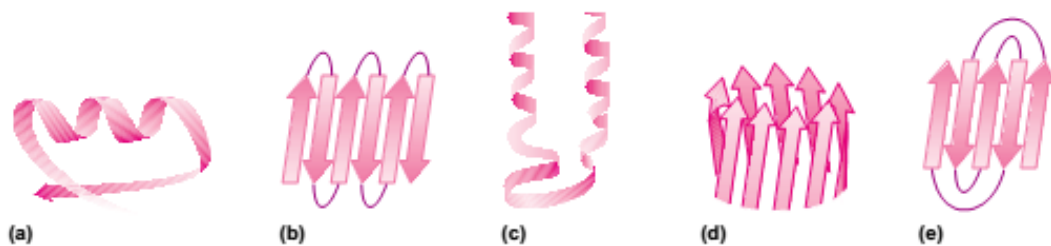


Fig. 3.28: (a) unité $\beta\alpha\beta$ (b) méandre β (c) unité $\alpha\alpha$ (d) tonneau β (e) clé grecque

3.9.3. Structure tertiaire

C'est l'arrangement dans l'espace des différentes structures secondaires. C'est la structure tridimensionnelle, très stable, et qui garantit l'activité biologique de la protéine. Cette structure est stabilisée par toutes sortes de liaisons non covalentes et covalentes : Ponts disulfure, liaisons de coordinence ou datives, liaisons ioniques, liaisons Hydrogène, interactions de Van der Waals et interactions hydrophobes.

Une protéine globulaire soluble dans l'eau va se replier de façon à ce que les résidus les plus polaires soient au contact du solvant. Les résidus apolaires, eux, seront au cœur de la protéine de façon à ne pas interagir avec l'eau (**Fig. 3.29**).

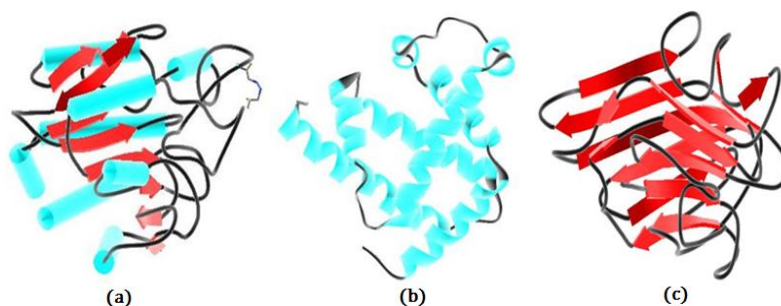


Fig. 3.29 : Structure tertiaire, (a) Carboxypeptidase, (b) Myoglobine, (c) Concanavaline A

3.9.4. Structure quaternaire

C'est l'association de plusieurs chaînes peptidiques pour donner un complexe stable et actif. Les chaînes qui constituent ce complexe sont des protomères ou sous-unités, chacune ayant une structure tertiaire définie (**Fig. 3.30**). L'association des différentes chaînes se fait via des liaisons faibles et parfois aussi via des ponts disulfures. On peut trouver des homomultimères (plusieurs chaînes peptidiques identiques) et des hétéromultimères (plusieurs chaînes peptidiques différentes).

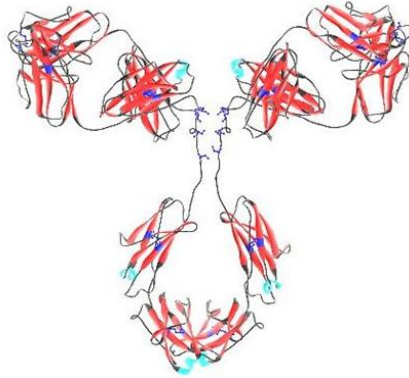


Fig. 3.30 : Structure quaternaire de l'immunoglobuline

3.10. Protéines fibreuses: elles forment des agrégats ordonnés de protéines qui sont en général sous une unique conformation principale, soit α -hélice (la kératine a est sous formes de torsades de dimères en α -hélice) ou feuillets plissés β (les fibroïnes sont des empilements de protéines en feuillets plissés β) (**Fig. 3.31**).

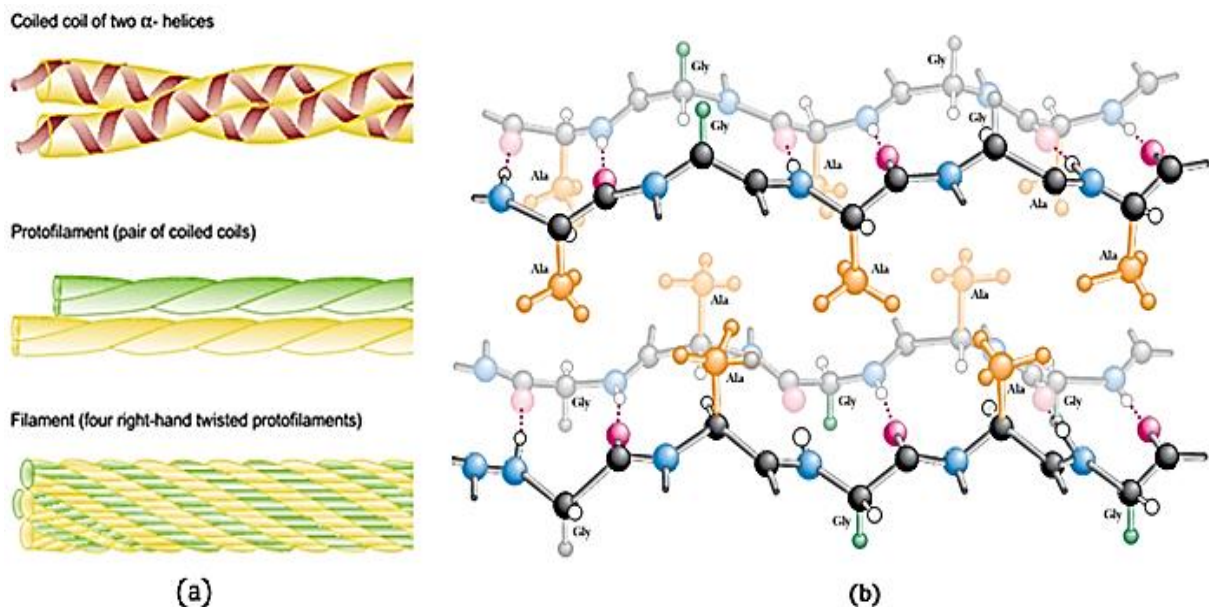


Fig. 3.31 : Protéines fibreuses, (a) kératine (b) fibroïne de soie

Les protéines peuvent être covalamment liées à d'autres molécules:

- si c'est à un lipide on parle de lipoprotéine
- si c'est à un glucide on parle de glycoprotéine
- si c'est à un métal on parle de métalloprotéine

CHAPITRE 4 : LES ACIDES NUCLEIQUES

Les nucléotides ont une variété de rôles dans le métabolisme cellulaire. Ils sont la monnaie d'énergie dans les transactions métaboliques. Elles sont les liens chimiques essentiels dans la réponse des cellules aux hormones et autres stimuli extracellulaires, et les composants structurels d'un ensemble de cofacteurs enzymatiques et d'intermédiaires métaboliques. Ce sont les constituants des acides nucléiques: l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN), les supports moléculaires de l'information génétique. La structure de chaque protéine, et finalement de chaque biomolécule et composant cellulaire, est un produit d'information programmée dans la séquence nucléotidique des acides nucléiques d'une cellule. La capacité de stocker et de transmettre l'information génétique d'une génération à l'autre est une condition fondamentale de la vie.

4.1. Bases azotées : généralités

- ☞ Les bases sont des dérivés de deux structures cycliques, la purine et la pyrimidine.
- ☞ Les bases contiennent toutes des systèmes de liaison π conjugués, qui absorbent la lumière ultraviolette.
- ☞ La base et le ribose forment ensemble un nucléoside. La base et le ribose avec un ou plusieurs phosphates attachés sont appelés un nucléotide.

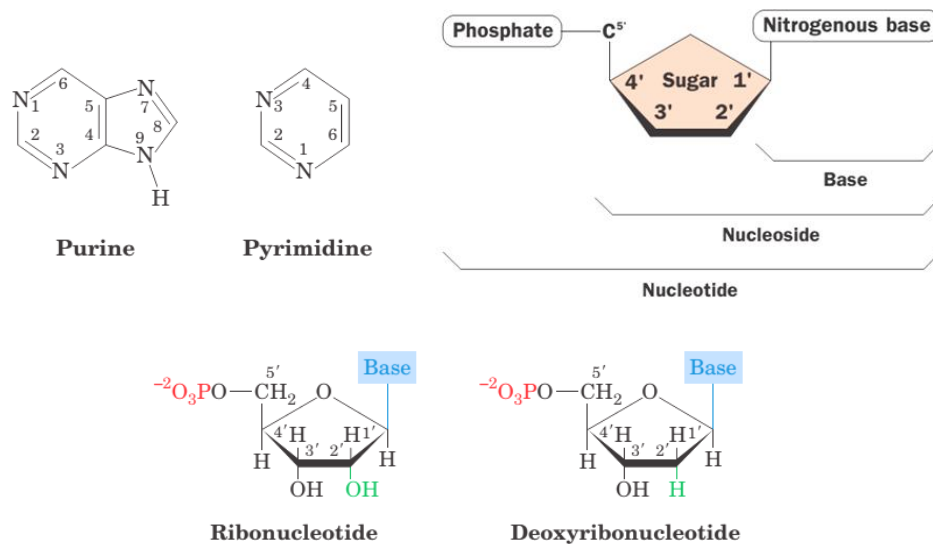


Fig. 4.1 : Base azotée, nucléoside, nucléotide

- ☞ Les bases azotées les plus communes sont des dérivés de trois pyrimidines (Cytosine, Uracile & Thymine) et deux purine (Adénine & Guanine).

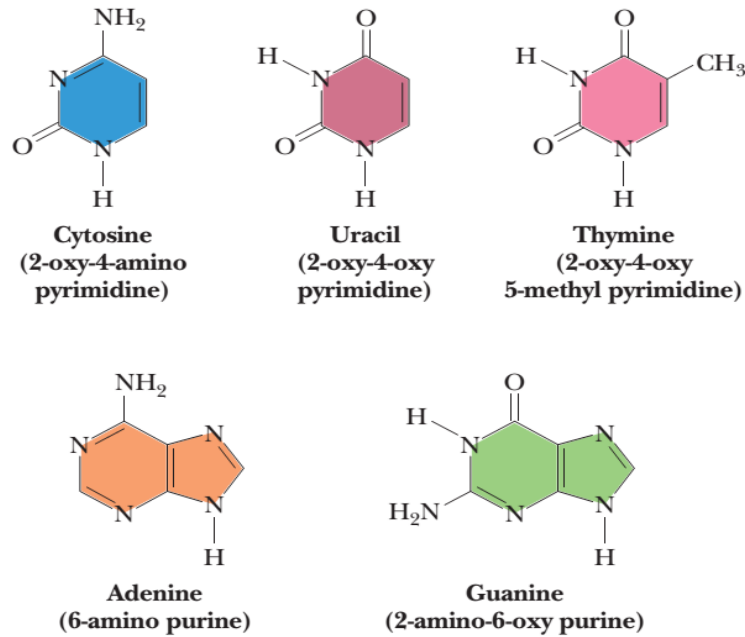
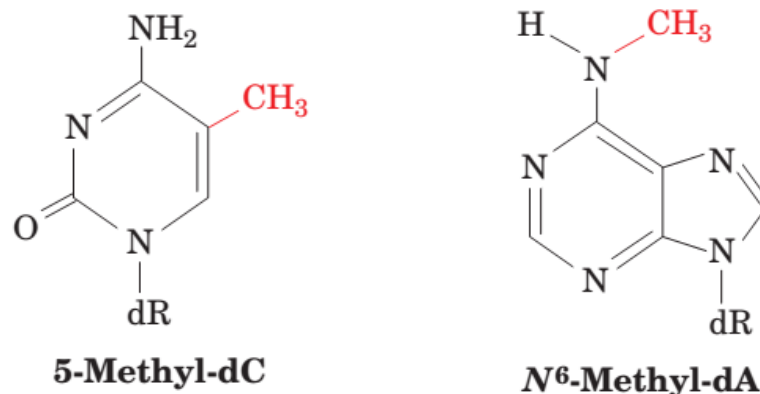
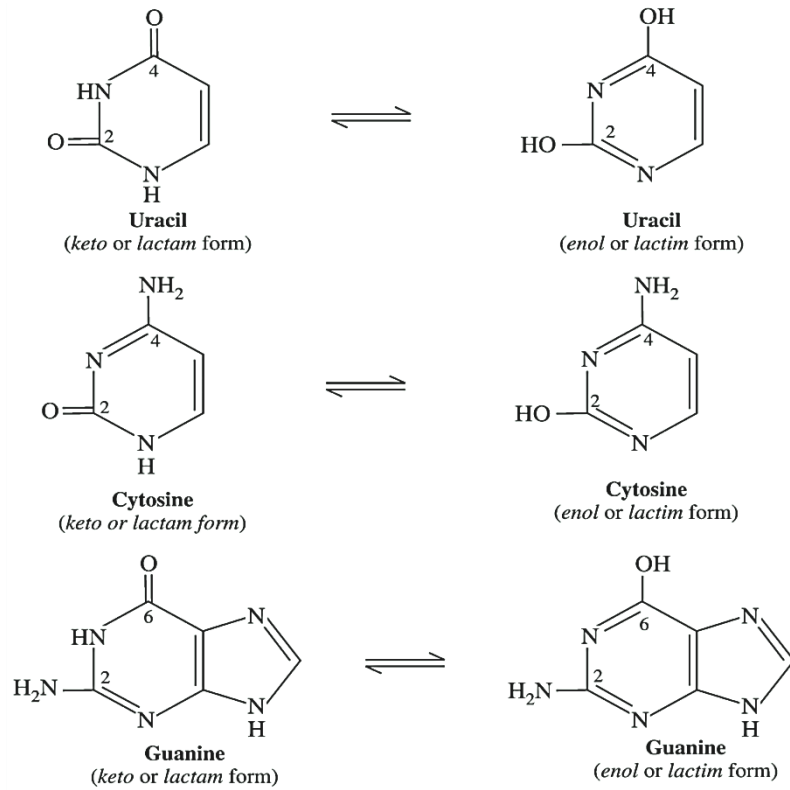


Fig. 4.2 : les bases azotées

- ☞ Certaines bases d'ADN sont modifiées après la synthèse de la molécule d'acide nucléique. Certaines de ces modifications, telles que les dérivés méthyle et hydroxyméthyle présentés ci-contre, sont supposés jouer un rôle dans la relecture de l'ADN pour des erreurs pendant la synthèse, et pour avoir des fonctions régulatrices pour contrôler l'expression génique.
- ☞ L'examen des structures de ces bases modifiées suggère qu'elles sont encore capables d'un appariement de bases normal, et que le rôle de la modification est de modifier la forme de la base pour modifier les interactions avec d'autres molécules.
- ☞ La 5-méthylcytosine est un composant commun de l'ADN végétal et animal; en fait, jusqu'à 25% des résidus cytosyliques du génome de la plante sont méthylés.
- ☞ La méthylation est la forme la plus courante de modification de la purine. De nombreuses bases dans les ARN et, en particulier, celles dans les ARN de transfert sont modifiées.



↻ La tautomérie de lactam-lactim. c'est la forme céto (lactame) qui prédomine à des pH neutres d'importance physiologique; la forme énole (lactim) devient plus importante lorsque le pH diminue.



4.2. Les nucléosides

La base azotée reliée au ribose forme un nucléoside

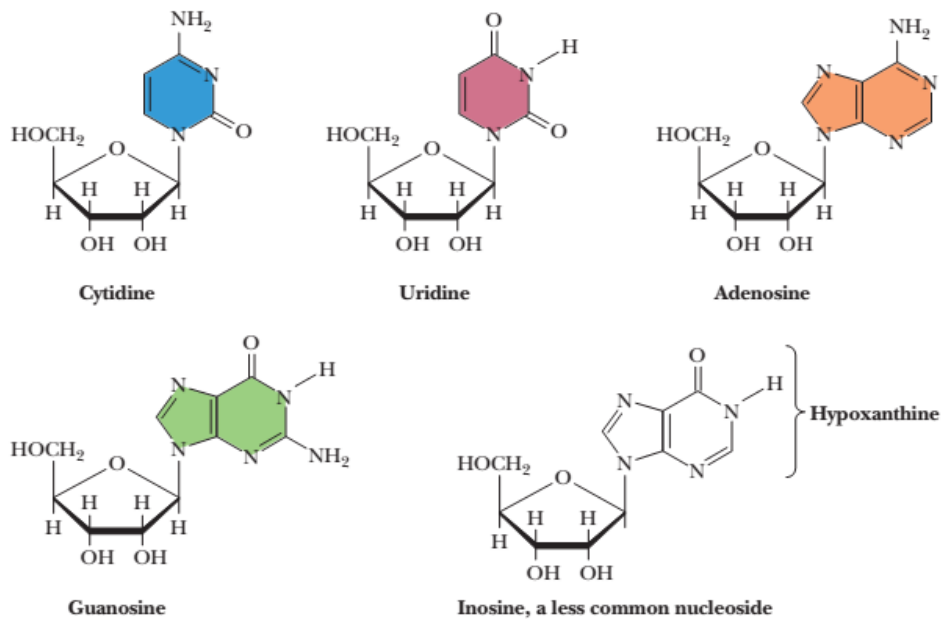


Fig. 4.3 : structure des nucléosides

4.3. Les nucléotides

Quand un phosphate est rattaché au nucléoside on obtient un nucléotide.

On distingue les ribonucléotides (dans l'ARN) et les désoxyribonucléotides (dans l'ADN).

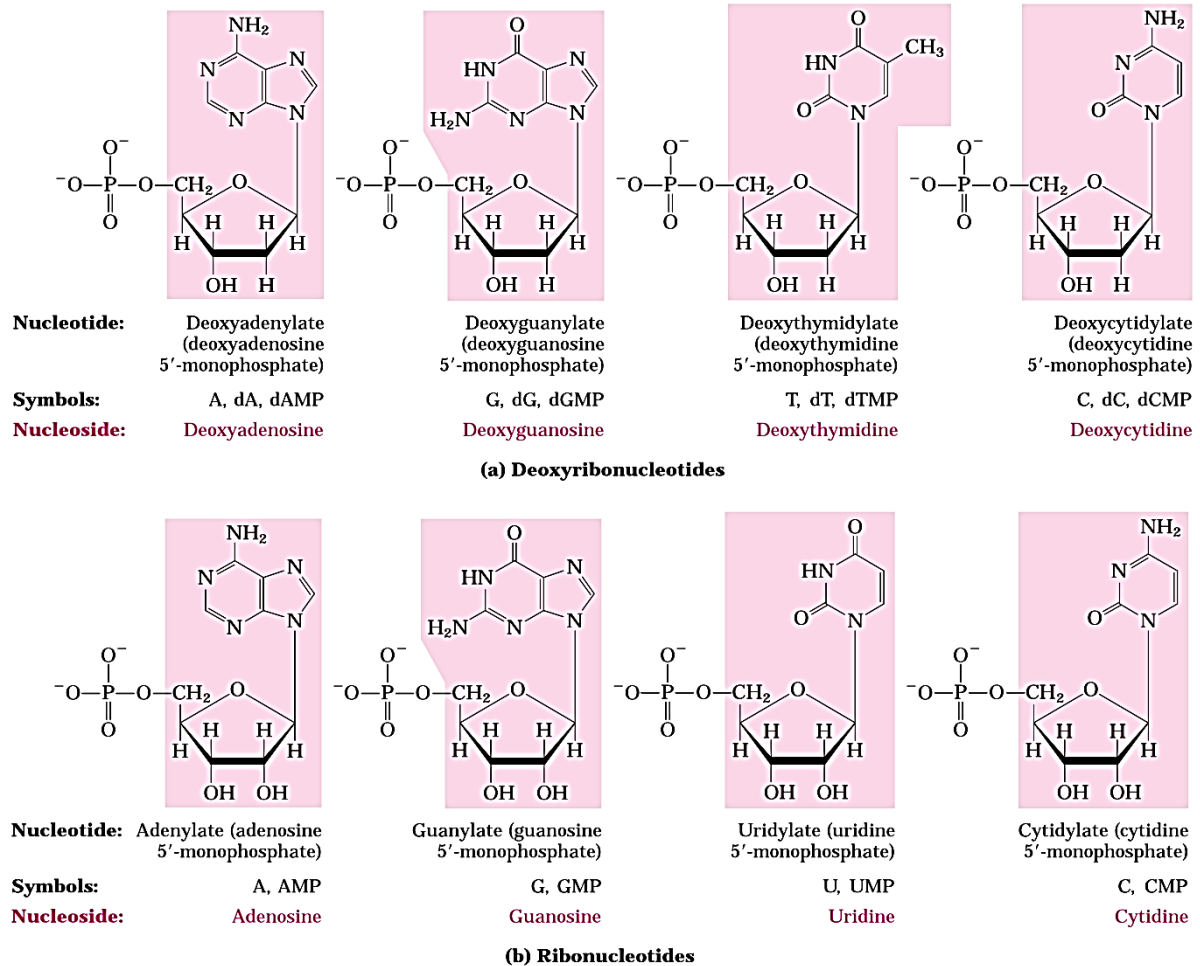


Fig. 4.4: Deoxyribonucléotides et Ribonucléotides

- ☞ Les nucléosides 5'-triphosphates sont porteurs d'énergie
- ☞ Les bases servent d'unités de reconnaissance
- ☞ Les nucléotides cycliques sont des molécules de signal et des régulateurs du métabolisme cellulaire et de la reproduction
- ☞ L'ATP est au cœur du métabolisme énergétique
- ☞ GTP intervient dans la synthèse des protéines
- ☞ CTP intervient dans la synthèse des lipides
- ☞ UTP intervient dans le métabolisme des glucides

4.4. Les acides nucléiques

4.4.1. La liaison phosphodiester

Dans un acide nucléique, la liaison entre les nucléotides est appelée une liaison phosphodiester car un seul groupe phosphate forme des liaisons ester à la fois C5' et C3'. Ce lien phosphodiester est créé en utilisant l'énergie de la forme triphosphate du nucléotide ajouté, entraîné par la libération de pyrophosphate inorganique.

En raison de cette orientation intrinsèque, les séquences d'acide nucléique sont typiquement écrites de 5' à 3'.

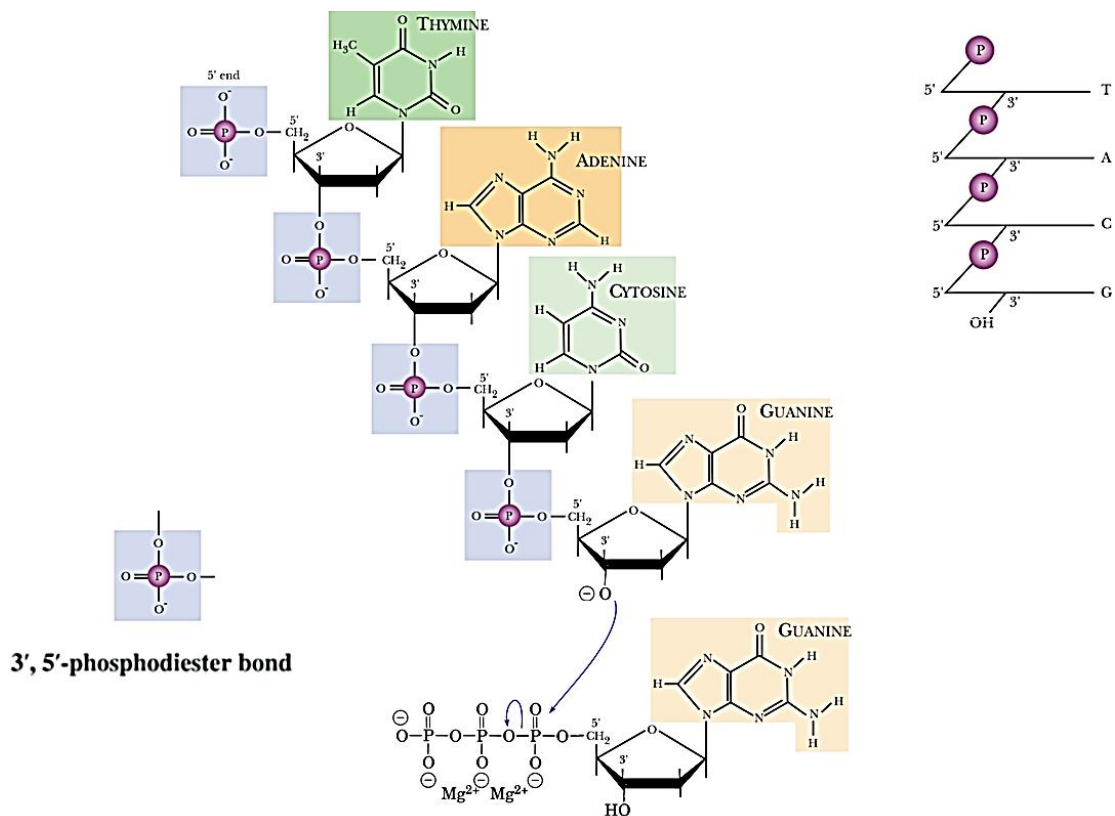
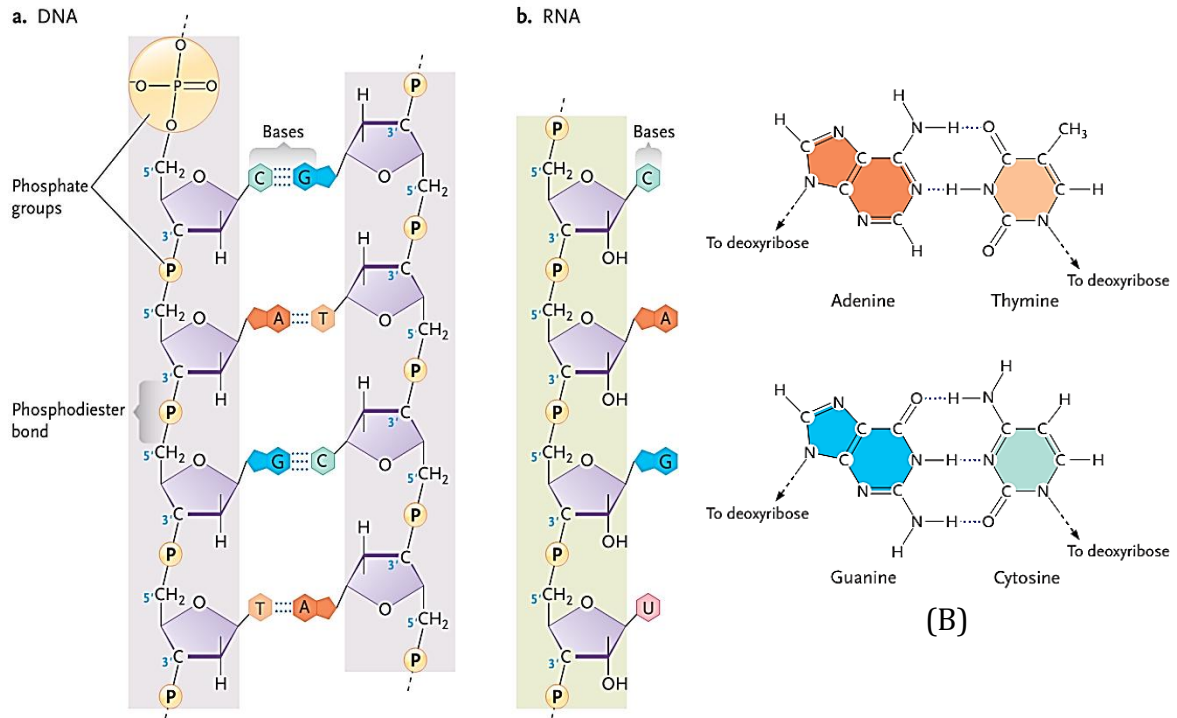


Fig. 4.5 : La liaison 3', 5'-phosphodiester impose une orientation 5'→3' de l'acide nucléique synthétisé

4.4.2. ADN et ARN

L'ADN contient deux brins polynucléotidiques antiparallèles dont les bases s'apparient par des liaisons Hydrogène. Deux liaisons hydrogène relient l'adénine et la thymine, et trois liaisons hydrogène relient la guanine et la cytosine (règles de Chargaff).

L'ARN a deux différences structurales majeures: chacun des anneaux de ribose contient un 2'-hydroxyle, et l'ARN utilise de l'uracile à la place de la thymine. L'ARN, qui est un polynucléotide monocaténaire, a une plus grande liberté de conformation que l'ADN.



(A)

Fig. 4.6: (A) Structure l'ARN issu de ribonucléotides polymérisés en seul brin via des liaisons 3', 5'-phosphodiester, et Les doubles brins antiparallèles d'ADN, constitués de deoxyribonucléotides liés par des liaisons 3', 5'-phosphodiester, sont stabilisés grâce à l'appariement spécifique des bases azotées (B).

4.4.3. Structure de L'ADN

La structure tridimensionnelle de l'ADN a été déduite par James Watson et Francis Crick en 1953 sur la base de deux éléments de données clés. D'abord, avant 1953, Erwin Chargaff a montré que, bien que les compositions de bases de l'ADN varient considérablement d'une espèce animale à une autre, les quantités molaires de A et T sont égales et les quantités molaires de G et C sont égales pour chaque espèce. Deuxièmement, Maurice Wilkins et Rosalind Franklin ont obtenu la structure de diffraction des rayons X de l'ADN en 1953.

Le prix Nobel de médecine ou de physiologie de 1962 a été décerné à Crick, Watson et Wilkins pour leur travail dans l'élucidation de la structure de l'ADN. Franklin méritait d'être inclus dans le prix, mais a perdu deux points: le règlement du prix Nobel limite le nombre de co-lauréats à trois personnes et, plus important dans ce cas, le prix ne peut être décerné à titre posthume (Franklin est décédé en 1958).

Le modèle de Watson-Crick est la double hélice d'ADN. Les molécules d'ADN n'existent pas en tant que molécules polynucléotidiques individuelles. Au lieu de cela, deux molécules d'ADN appariées (souvent appelées brins d'ADN) se replient ou s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une double hélice droite. Les deux brins de la double hélice d'ADN s'orientent dans des directions opposées, l'une dans la direction 5' → 3' et l'autre dans la direction 3' → 5'.

Les groupes phosphate sont situés à la surface externe de la double hélice, et les bases hétérocycliques sont à l'intérieur de la double hélice. Ce placement intérieur de bases hétérocycliques est essentiel à la formation de la double hélice.

La double hélice est stabilisée par des liaisons Hydrogène et des attractions hydrophobes entre des bases hétérocycliques.

a) Structures des ADN A, B et Z

Les modèles à "Ball and stick" sont vus perpendiculaires à l'axe de l'hélice. Les squelettes sucre-phosphate, qui serpentent autour de la périphérie de chaque molécule, sont délimités par des rubans verts et les bases qui occupent son noyau sont rouges.

Notez que les deux chaînes de sucre-phosphate dans chaque hélice vont dans des directions opposées de manière à former des doubles hélices droites dans les ADN A et B et une double hélice gauche dans l'ADN-Z.

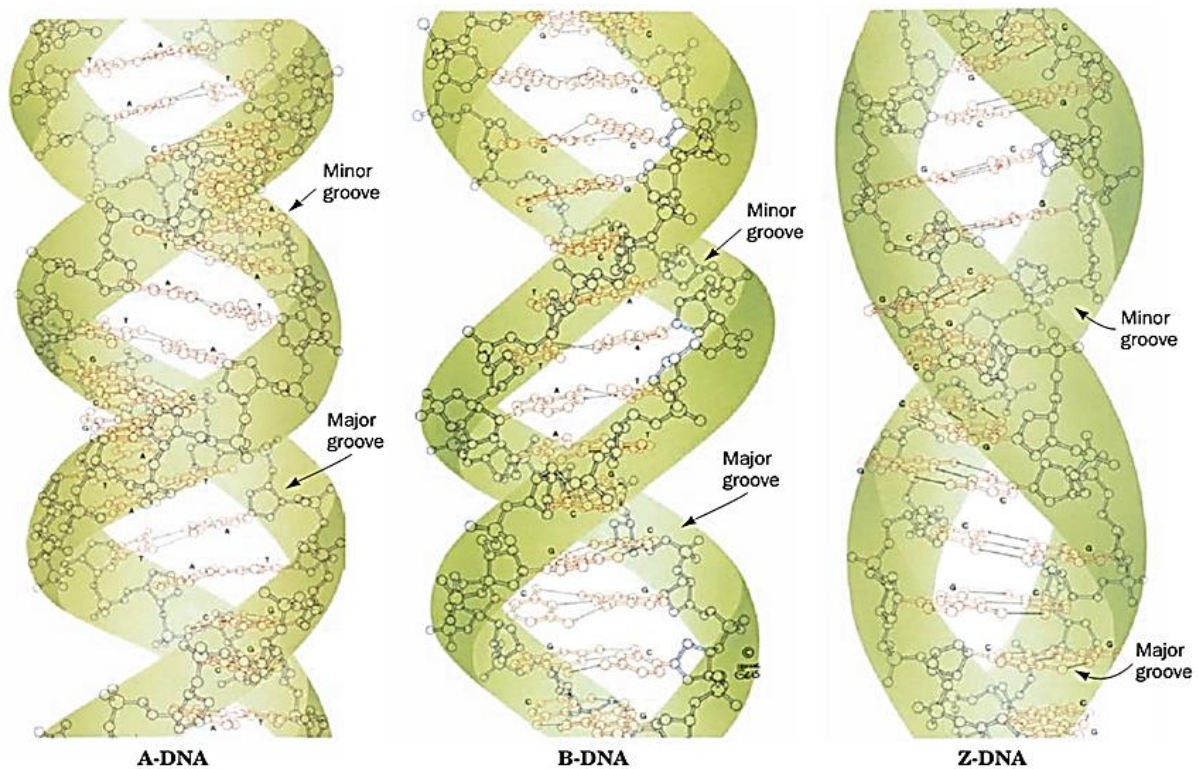


Fig. 4.7 : Structure des doubles hélices d'ADN A, B et Z

(*Fundamentals of Biochemistry, Voet&Voet, John wiley and sons 2006*)

Vues le long de l'axe de l'hélice, les atomes du ribose sont rouges et la paire de nucléotides la plus proche de l'observateur est blanche. Notez que l'axe de l'hélice passe loin "au-dessus" de la rainure principale de l'ADN-A, à travers les paires de bases de l'ADN B, et à travers le bord du petit sillon de l'ADN-Z. En conséquence, l'ADN A a un noyau creux alors que les ADN B et Z ont des noyaux solides. Notez également que les résidus de désoxyribose dans les ADN A et B ont la même conformation dans chaque hélice, mais ceux dans l'ADN-Z ont deux conformations différentes de sorte que les résidus de ribose alternent à différents rayons.

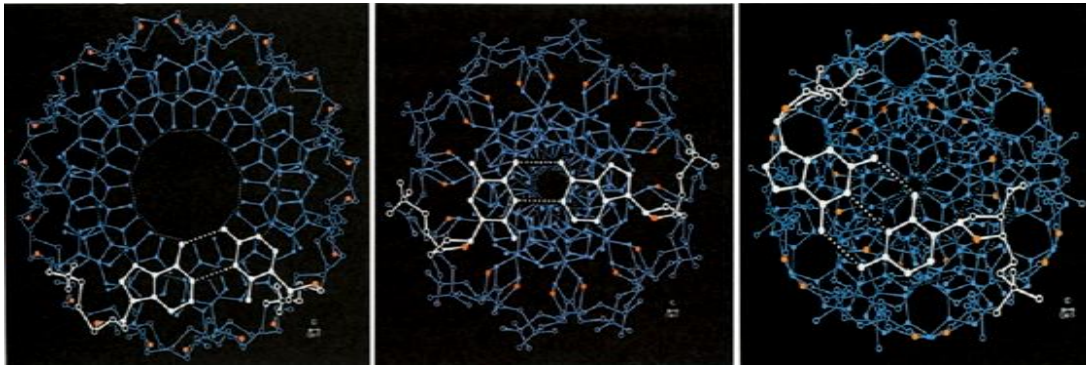


Fig. 4.8: Vues en haut des doubles hélices d'ADN A, B et Z

(Fundamentals of Biochemistry, Voet&Voet, John Wiley and Sons 2006)

b) surenroulement de l'ADN : Les brins d'ADN sont des molécules extrêmement volumineuses, avec des masses moléculaires estimées de quelques milliards à 100 milliards. Le noyau cellulaire humain a un diamètre d'environ 5 micromètres ($1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{m}$), alors que l'ADN total d'une cellule contenu dans ses 23 paires de chromosomes a 3,2 milliards de paires de bases (et une longueur de environ 2 m si étiré bout à bout), le duplex d'ADN doit être fortement compacté pour tenir dans le noyau

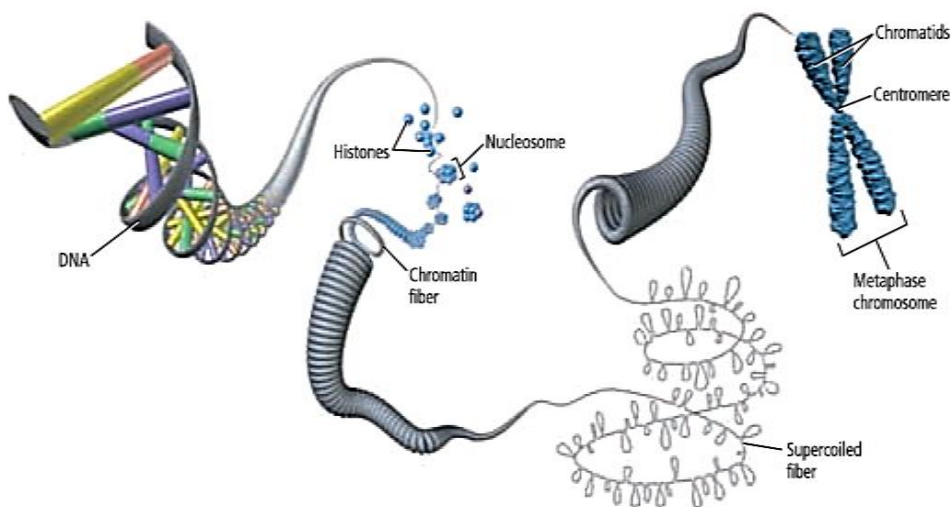


Fig. 4.9: la double hélice d'ADN s'en roule sur elle-même grâce à des protéines appelées histones pour former des nucléosomes. Les nucléosomes se compactent et s'en roulent pour donner des fibres de chromatine, ces dernières donnent des fibres surenroulées qui forment les chromatides du chromosome.

4.4.4. Structure de L'ARN

L'ARN diffère de l'ADN à la fois sur les plans structurel et fonctionnel. L'ARN a deux différences structurelles majeures: chacun des anneaux de ribose contient un 2'-hydroxyle, et l'ARN utilise de l'uracile à la place de la thymine. Les molécules d'ARN sont capables d'appariement de bases, mais généralement ne formeront pas de grandes régions de double hélice ARN-ARN stable. L'ARN peut agir comme un matériel génétique (bien que ce rôle, du moins pour les organismes actuels, semble être limité aux virus). Les bases utilisées pour l'ARN sont attachées au ribose. Cependant, beaucoup sont significativement modifiés à partir des quatre bases typiques normalement considérées comme faisant partie de l'ARN. Ceci est particulièrement vrai pour l'ARNt. Les bases modifiées comprennent des versions pseudo-uracile et de la cytosine et de l'adénine méthylées.

Contrairement à l'ADN, l'ARN peut former des structures tridimensionnelles complexes. En conséquence, l'ARN peut également présenter une activité catalytique. La combinaison de la capacité de stocker l'information génétique avec la capacité de catalyser les réactions a abouti à une proposition pour l'origine de la vie: le «monde ARN». L'hypothèse du monde de l'ARN suggère que les molécules d'ARN remplissaient autrefois tous les rôles des protéines et des macromolécules d'acide nucléique, et agissaient à la fois comme une capacité de stockage de l'information et comme source de l'activité enzymatique nécessaire aux réactions métaboliques.

En général, l'ARN est moins adapté pour agir comme matériel génétique que l'ADN, et est moins adapté à la formation de catalyseurs efficaces que les protéines. La grande majorité des fonctions ARN concerne la synthèse des protéines. Il y a plusieurs types d'ARN, chaque type assure une fonction bien précise.

Messenger RNA (mRNA) : porte l'information génétique transcrite à partir de l'ADN sous la forme d'une série de trois séquences nucléotidiques, appelées codons, dont chacune spécifie un acide aminé particulier.

Transfer RNA (tRNA) : est la clé pour déchiffrer les codons dans l'ARNm. Chaque type d'acide aminé a son propre ensemble d'ARNt, qui lie l'acide aminé et le porte à l'extrémité croissante d'une chaîne polypeptidique si le codon suivant dans l'ARNm l'exige. L'ARNt correct avec son acide aminé attaché est sélectionné à chaque étape, parce que chaque molécule d'ARNt spécifique contient une séquence de trois nucléotides, un anticodon, qui peut être apparié avec son codon complémentaire dans l'ARNm.

Ribosomal RNA (rRNA) : s'associe à un ensemble de protéines pour former des ribosomes. Ces structures complexes, qui se déplacent physiquement le long d'une molécule d'ARNm, catalysent l'assemblage d'acides aminés en chaînes polypeptidiques. Ils lient également les ARNt et diverses protéines accessoires nécessaires à la synthèse

des protéines. Les ribosomes sont composés d'une grande et d'une petite sous-unité, chacune contenant sa/ses propre(s) molécule/molécules d'ARNr.

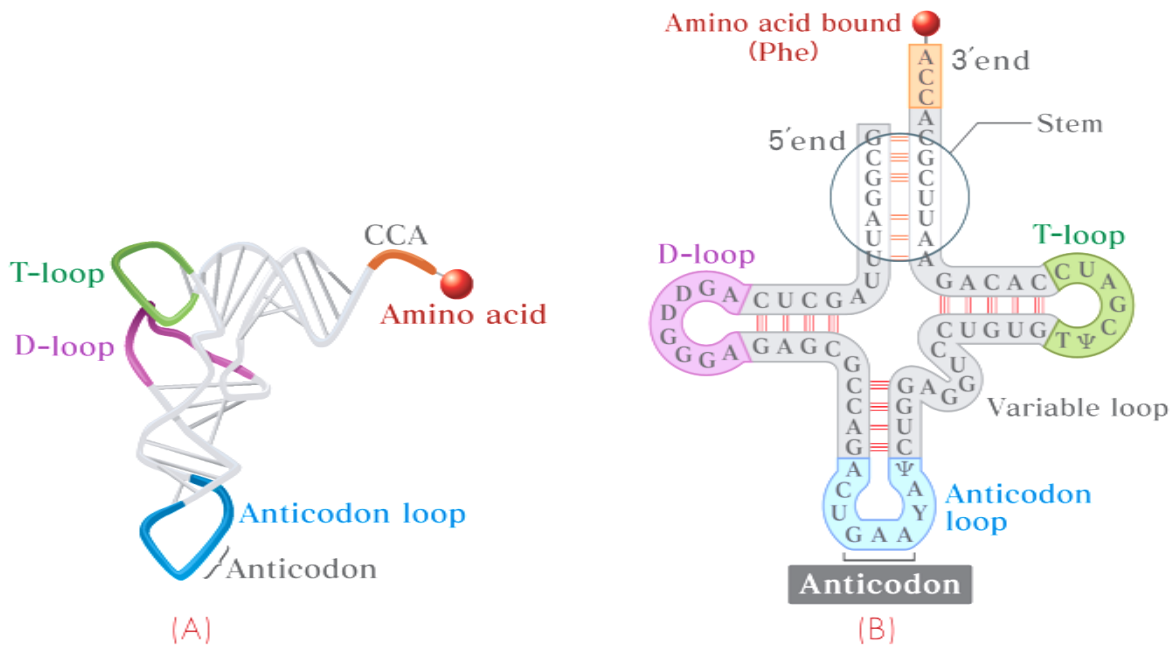


Fig. 4.10: (a) repliée dans sa structure tridimensionnelle avec des paires de bases liées par des liaisons hydrogène représentées par des barres droites reliant les parties de l'ARNt; (b) structure bidimensionnelle avec des paires de bases liées par des liaisons hydrogène représentées par des lignes pointillées. Les nucléotides non spécifiés sont des analogues modifiés de A, C, G ou U.

PROKARYOTIC RIBOSOMES (<i>E. coli</i>)		EUKARYOTIC RIBOSOMES (Rat)	
Ribosome	(2.52×10^6 D) 70S	Ribosome	(4.22×10^6 D) 80S
Subunits	30S (0.93×10^6 D)	40S (1.4×10^6 D)	50S (1.59×10^6 D)
RNA	16S RNA (1542 nucleotides)	18S RNA (1874 nucleotides)	23S RNA (2904 nucleotides) 5S RNA (120 nucleotides)
Protein	21 proteins	33 proteins	28S + 5.8S RNA (4718 + 160 nucleotides) 5S RNA (120 nucleotides) 49 proteins

Fig. 4.11 : détail des structures des ribosomes des procaryotes et des eucaryotes

Les molécules d'ARN ribosomal (ARNr) représentent 65 à 70% de la masse du ribosome (la machinerie responsable de la synthèse des protéines). Ils sont de très gros objets; les ribosomes procaryotes ont des poids moléculaires d'environ 2500 kg/mol, tandis que les ribosomes eucaryotes ont des poids moléculaires d'environ 4000 kg/mol.

Le ribosome 40S eucaryote contient 1 ARNr (18 ARNr 1800 = 1900 bases) et environ 35 protéines différentes. Le ribosome 60S contient 3 ARNr (5 S = 120 bases, 5,8 S = 160 bases et 28 S = 4700 bases), et environ 50 protéines. L'ARNr 5 S a son propre gène; les autres sont synthétisés en un seul transcrit qui est ensuite clivé pour libérer les molécules d'ARN matures qui font partie du ribosome.

Les coefficients de sédimentation sont une mesure de la vitesse avec laquelle une particule sédimente dans un champ de force centrifuge. Les coefficients de sédimentation sont exprimés dans Svedbergs (S symbolisé), nommé en l'honneur de The Svedberg, développeur de l'ultracentrifugeuse. Un S=10–13 sec.

Les tailles d'objet peuvent être mesurées en unités Svedberg (S). Les ribosomes procaryotes sont des particules de 70S, chacune comprenant une grande (50S) et une petite (30S) sous-unité. Les ribosomes eucaryotes sont des particules de 80 S, constituées d'une grande (60S) et d'une petite (40S) sous-unité. Vous remarquerez que les unités Svedberg ne sont pas additives pour les tailles de particules; cela est dû aux effets de la forme sur la sédimentation.

Small nuclear RNA (snRNA) : Se trouve, comme son nom l'indique, dans le noyau des cellules eucaryotes. Ce type d'ARN est petit, d'environ 100 à 200 nucléotides de long, mais il ne s'agit pas d'une molécule d'ARNt ni d'une petite sous-unité de l'ARNr. Dans la cellule, il est complexé avec des protéines formant de petites particules de ribonucléoprotéines nucléaires, habituellement des snRNP abrégés (prononcées "snurps"). Ces particules ont un coefficient de sédimentation de 10S.

Leur fonction est d'aider à la transformation de l'ARNm initial transcrit de l'ADN en une forme mature prête à être exportée hors du noyau. Chez les eucaryotes, la transcription se produit dans le noyau, mais comme la synthèse de la plupart des protéines se produit dans le cytosol, l'ARNm doit d'abord être exporté.

L'ARN: siRNA et miRNA : Le processus appelé interférence ARN a été annoncé comme la percée de l'année en 2002 dans le magazine Science. De courts segments d'ARN (20-30 nucléotides de long) ont été trouvés pour avoir un énorme contrôle sur l'expression des gènes. Ce processus s'est avéré être un mécanisme de protection chez de nombreuses espèces, les siRNA étant utilisés pour éliminer l'expression d'un gène indésirable, tel qu'un gène causant une croissance cellulaire incontrôlée ou un gène provenant d'un virus.

Il est démontré récemment que l'ARN joue un rôle beaucoup plus important dans la synthèse des protéines qu'on ne le pensait auparavant. En plus des rôles de l'ARNr, de l'ARNm et de l'ARNt, les molécules d'ARN plus petites semblent avoir des fonctions

régulatrices. Les petites molécules d'ARN appelées microARN (miRNA) peuvent inhiber la traduction de l'ARNm à la fois avec et sans provoquer la dégradation de l'ARNm. Différentes séquences de miARN sont transcrites à différents moments, et ont probablement des fonctions dans le développement et la différenciation des lignées cellulaires, et peuvent avoir un rôle protecteur contre les virus, en particulier les virus avec des génomes d'ARN.

4.4.5. Dogme central de la biologie

Le dogme central de biologie est très simple, l'organisme vivant est le produit du développement cellulaire grâce au patrimoine génétique qui renferme toutes informations permettant à la cellule de se développer et d'acquérir ses fonctions. Les informations sont contenues (codées) dans les gènes. Chaque gène aboutit à une protéine en deux étapes, transcription de l'information en ARN dans le noyau, puis traduction de l'ARN en une séquence d'acides aminés constituant la protéine.

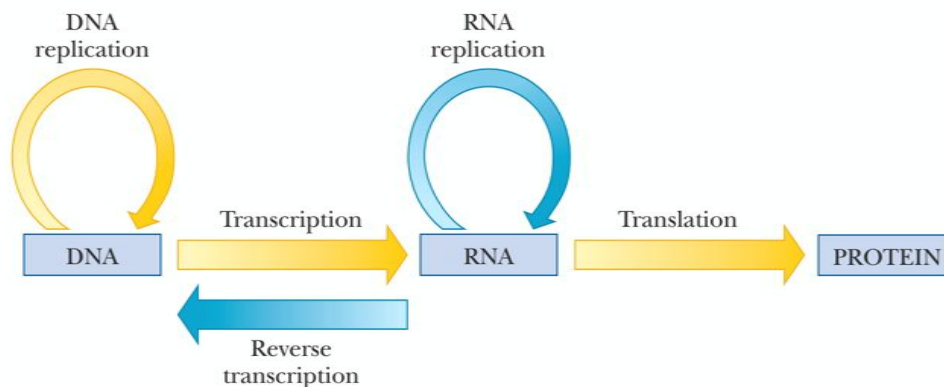


Fig. 4.12 : Dogme central de la biologie moléculaire

Le progrès de la biologie moléculaire n'a pas remis en cause le dogme central de la biologie dans son principe. Néanmoins, des précisions importantes ont été apportées sur les régulations épigénétiques, protéines régulatrices, structures et rôle des histones, etc. de plus l'équation « gène = protéine » a été sensiblement modifiée, car un gène peut renfermer plusieurs séquences, les exons qui codes et les introns qui ne codent pas. L'ARN produit va subir un épissage conduisant à produire plusieurs protéines à partir d'un même gène.

Mais la décennie 2010 risque bien de destituer le gène de son piédestal si l'on croit quelques scientifiques qui ont introduit « la théorie du génome ». Indépendamment de ses hypothèses assez spéculatives une équipe américaine vient de fournir des élémentsempiriques permettant d'appuyer un nouveau paradigme génétique. Ces travaux inédits ont été menés à l'institut Wistar de Philadelphie, les résultats acquis imposent un saut de paradigme consistant à abandonner l'approche actuelle centré sur le gène au profit d'une nouvelle conception basée sur le gène isoforme. Ce dont il est question, c'est du flux d'informations génomiques se déroulant depuis l'information

contenue dans l'ADN jusqu'aux protéines. Ce flux tend à s'éloigner de plus en plus de l'image d'une simple lecture de gène fonctionnant à l'image de mots ou de phrases ou même de lignes de programme.

Les généticiens ne parlent plus de gènes, protéines, ARN,... mais utilisent des notions plus globales subordonnées à une vision plus systématique de la cellule. Dans le noyau, il ya le génome, autrement dit, la totalité de l'information portée par l'ADN et ses milliards de paires de bases. Dans une cellule, ce qui compte, c'est le protéome, i.e l'ensemble des protéines permettant à la cellule d'avoir une fonction et structure bien définie. Toutes les cellules ont le même génome. Mais selon leur spécialité, elles diffèrent considérablement, étant pourvues d'un protéome spécifique. Il se passe une étape cruciale, c'est celle de la transcription. Seule une partie de l'information génique est exprimée dans une cellule suite à la transcription en ARN. L'ensemble des ARNs messagers transcrits constituent le transcriptome. Lequel est issu du génome pour former le protéome, après les processus d'épissages. Le passage du génome au transcriptome nécessite une enzyme particulière, la polymérase, qui doit reconnaître le lieu où elle doit commencer sa transcription. Ce lieu est désigné comme promoteur. Divers facteurs interviennent notamment épigénétiques. C'est bien que deux autres ensembles sont impliqués, le promotérome (ensemble des promoteurs) et l'épigénome (facteurs de régulations non génétiques, notamment les histones nucléaires).

4.4.6. Réplication de l'ADN

Les bactéries cultivées en milieu lourd 15N sont décalées vers un milieu léger 14N et cultivées pendant deux cycles de réplication. Les échantillons sont prélevés à des moments correspondant à zéro, un et deux cycles de réplication et centrifugés dans du chlorure de césium pour former un gradient.

1. Le modèle conservateur n'était pas cohérent avec les données car après un cycle de réplication, deux densités auraient dû être observées: les brins d'ADN seraient soit lourds (parents), soit légers (fils). Ce modèle est rejeté.
2. Le modèle semi-conservateur est cohérent avec toutes les observations: après un cycle de réplication, une seule densité serait prédite car toutes les molécules d'ADN auraient un brin léger et un brin épais. Après deux cycles de réplication, la moitié des molécules aurait deux brins légers, et la moitié aurait un brin léger et un brin lourd, et donc deux densités seraient observées. Par conséquent, les résultats soutiennent le modèle semi-conservateur.
3. Le modèle dispersif était cohérent avec les données du premier cycle de réplication, car dans ce modèle, chaque hélice d'ADN serait composée de brins qui sont des mélanges de molécules demi-légères (nouvelles) et demi-lourdes (anciennes). Mais après deux cycles de réplication, le modèle dispersif ne donnerait encore qu'une seule densité; Les brins d'ADN seraient composés de $\frac{3}{4}$ lumière et de $\frac{1}{4}$ molécules lourdes. Au lieu de cela, deux densités ont été observées. Par conséquent, ce modèle est également rejeté.

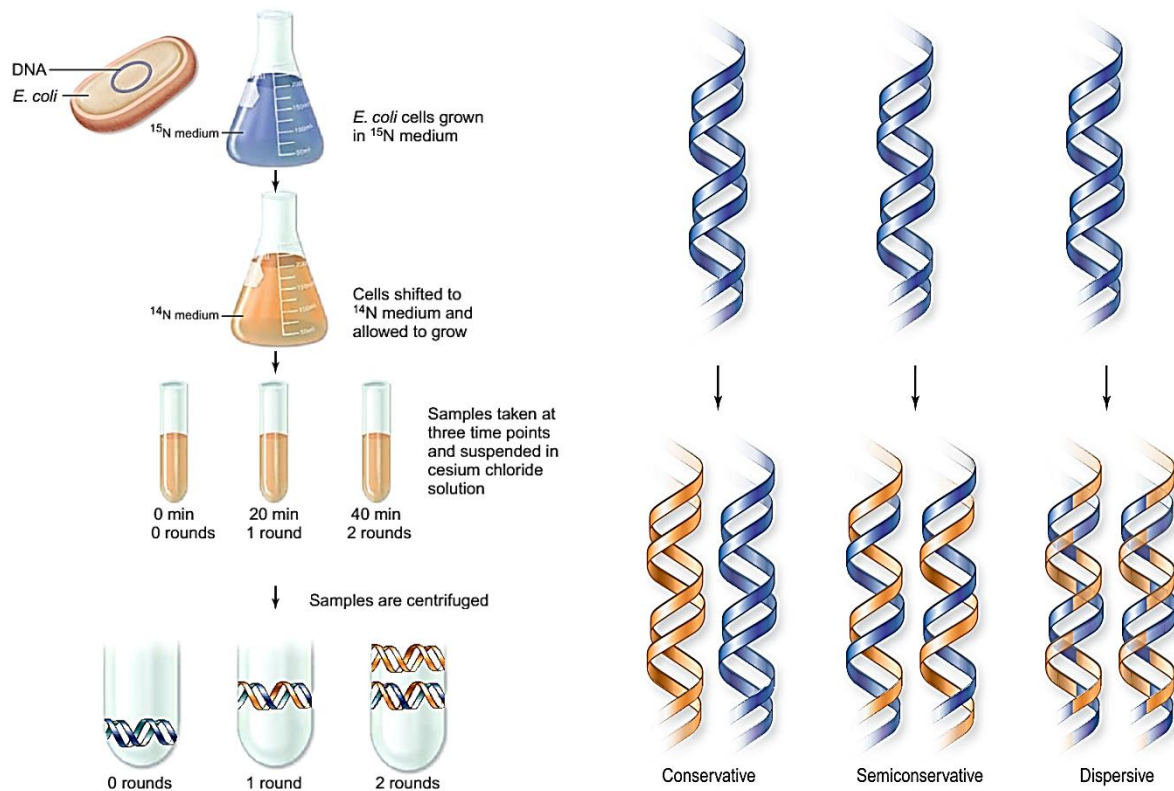


Fig. 4.13: Expérience de Meselson et Stahl utilisant des isotopes pour marquer et différencier le nouvel ADN produit à partir de l'original sur des cultures d'*E. coli*.

A. Le réplisome : Le réplisome se compose de deux copies de l'ADN polymérase III, plus l'hélicase et la primase (formant ensemble le primosome), et de nombreuses copies de la protéine de liaison à l'ADN monocaténaire. Les sous-unités tau contiennent les deux assemblages d'ADN polymérase et l'hélicase ensemble. Juste en amont du réplisome, l'ADN gyrase élimine les supertours dans l'ADN à répliquer permettant à la fourche de réplication d'avancer aisément. Notez que les deux polymérases répliquent les deux brins individuels d'ADN dans des directions opposées. Par conséquent, le brin retardé se torpille de sorte que l'ensemble du réplisome se déplace dans la même direction le long du chromosome (**Fig. 4.14** et **Fig. 4.15**).

La réplication est semi-discontinue. La synthèse $5' \rightarrow 3'$ de la polymérase et la nature antiparallèle de l'ADN signifient qu'un seul brin, le brin principal, peut être synthétisé en continu. L'autre brin, le brin retardataire, doit être fait en morceaux, chacun avec sa propre amorce. Sur du brin retardataire, la primase synthétise les amorces nécessaires à l'ADN polymérase III. Ces amorces sont éliminées par l'ADN polymérase I en utilisant son activité exonucléase $5' \rightarrow 3'$, puis en étendant le fragment d'Okazaki précédent pour remplacer l'ARN. L'entaille entre les fragments d'Okazaki après l'enlèvement de l'amorce est scellée par l'ADN ligase.

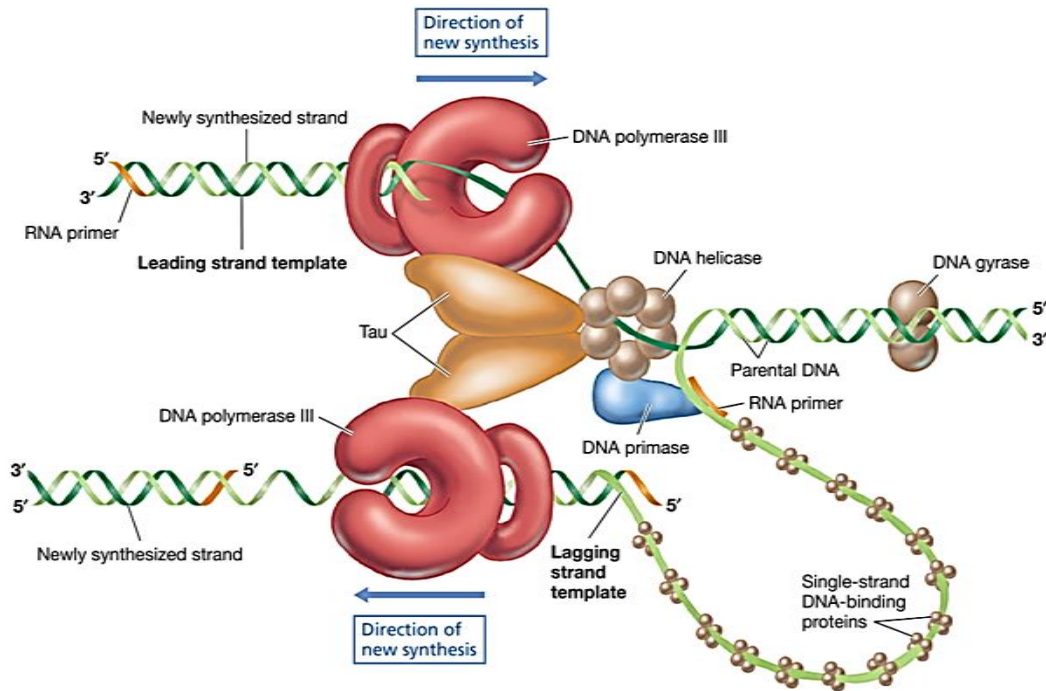


Fig. 4.14: Réplisome chez les procaryotes, montrant les caractéristiques générales de la réplication d'ADN. Les deux brins se déroulent et se séparent au niveau de la fourche de réplication

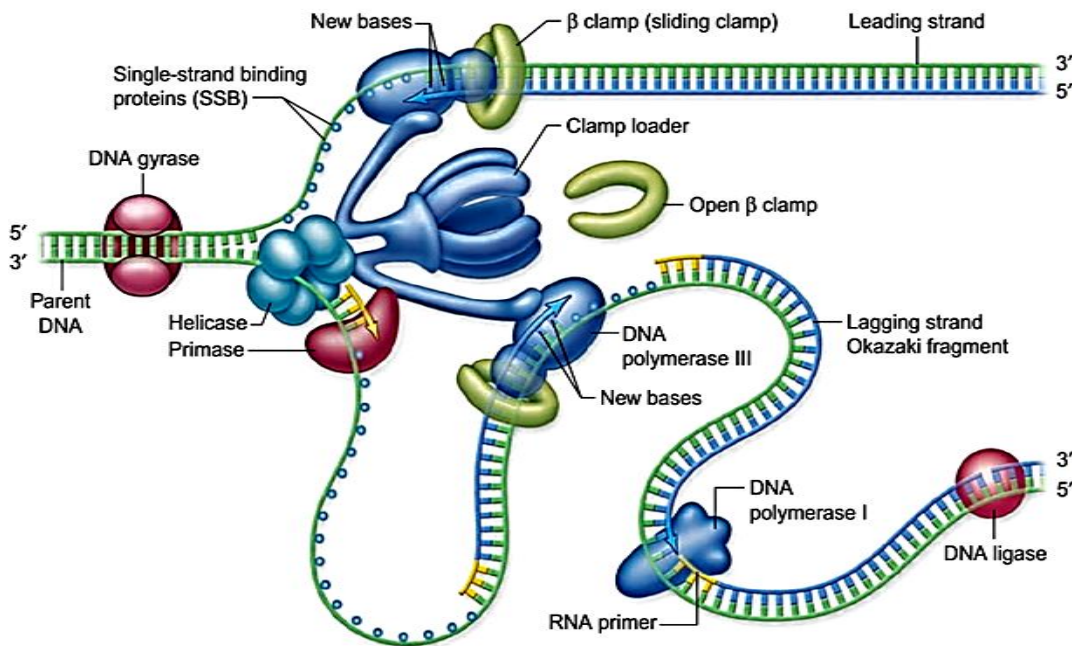


Fig. 4.15: Structure de la fourche de réplication avec deux enzymes polymérase III maintenues ensemble par un complexe de protéines accessoires. Ceux-ci incluent le «clamp loader», qui charge la pince coulissante de la sous-unité β périodiquement sur le brin retardé. La polymérase III sur le brin retardataire libère périodiquement sa matrice et se réassocie avec la pince β . La boucle dans le brin retardataire permet aux deux polymérases de se déplacer dans la même direction en dépit de l'ADN étant antiparallèles. La primase, qui fabrique des amorces pour les fragments de brins retardataires, et l'hélicase sont également associées au complexe central. La polymérase I élimine les amorces et la ligase relie les fragments. (*Lehninger Principles of Biochemistry: W.H. Freeman 2008.*)

Des erreurs d'appariement peuvent survenir durant le processus de réplication. Une action d'autocorrection est assurée grâce à l'activité "Proofreading" 3'→5' exonuclease de l' DNA polymérase I et III. (a) une erreur d'appariement au niveau de la base terminale marque une pause de l'activité de la polymérase. Cela enclenche son "proofreading activity" en (b) éliminant la base incorrectement insérée, pour qu'en fin (c) la base correcte soit incorporée par la polymérase (**Fig. 4.16**).

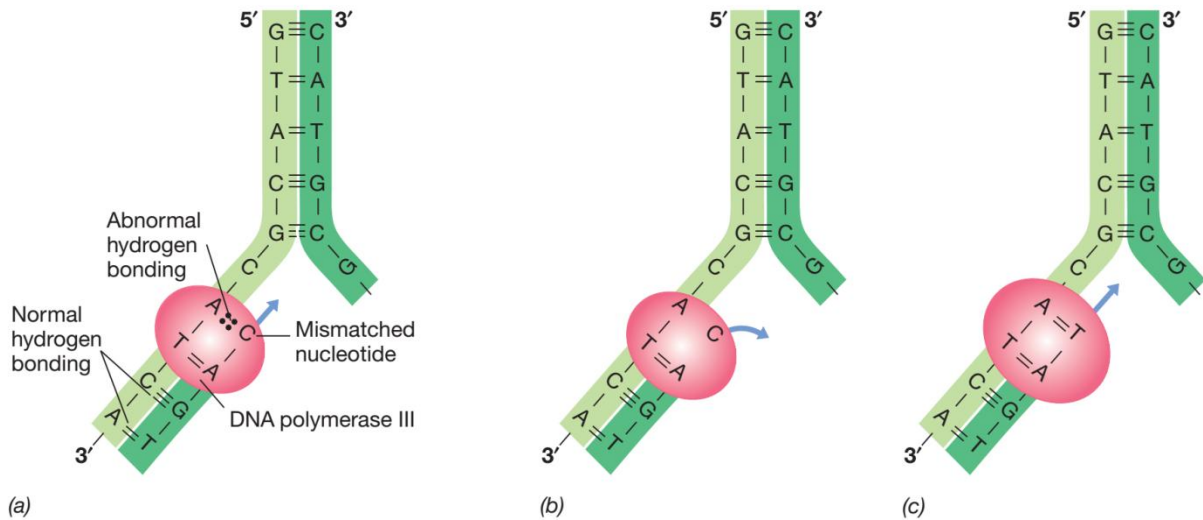


Fig. 4.16: Activité d'autocorrection 3'→5' exonuclease de l' DNA polymérase I et III

B. Thêta(θ)réplication

Elle appelée réplication thêta car l'œil de réplication ressemble à la lettre grecque θ

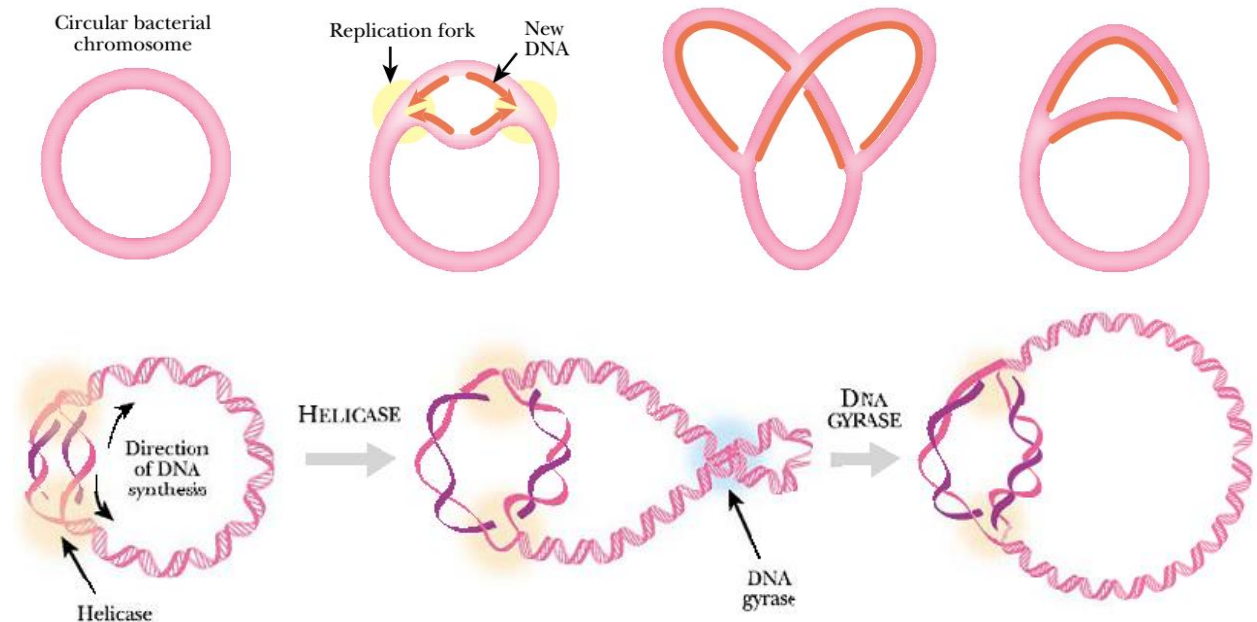


Fig. Fig. 4.17: Pour que la fourche de réplication se poursuive, la double hélice et les surenroulements doivent être déroulés. Helicase déroule la double hélice et l'ADN gyrase supprime le surenroulement

(Lodish et al. *Molecular Cell Biology*: W. H. Freeman)

C. Réplication en cercle roulant

Mode de réplication très commode pour l'ADN circulaire

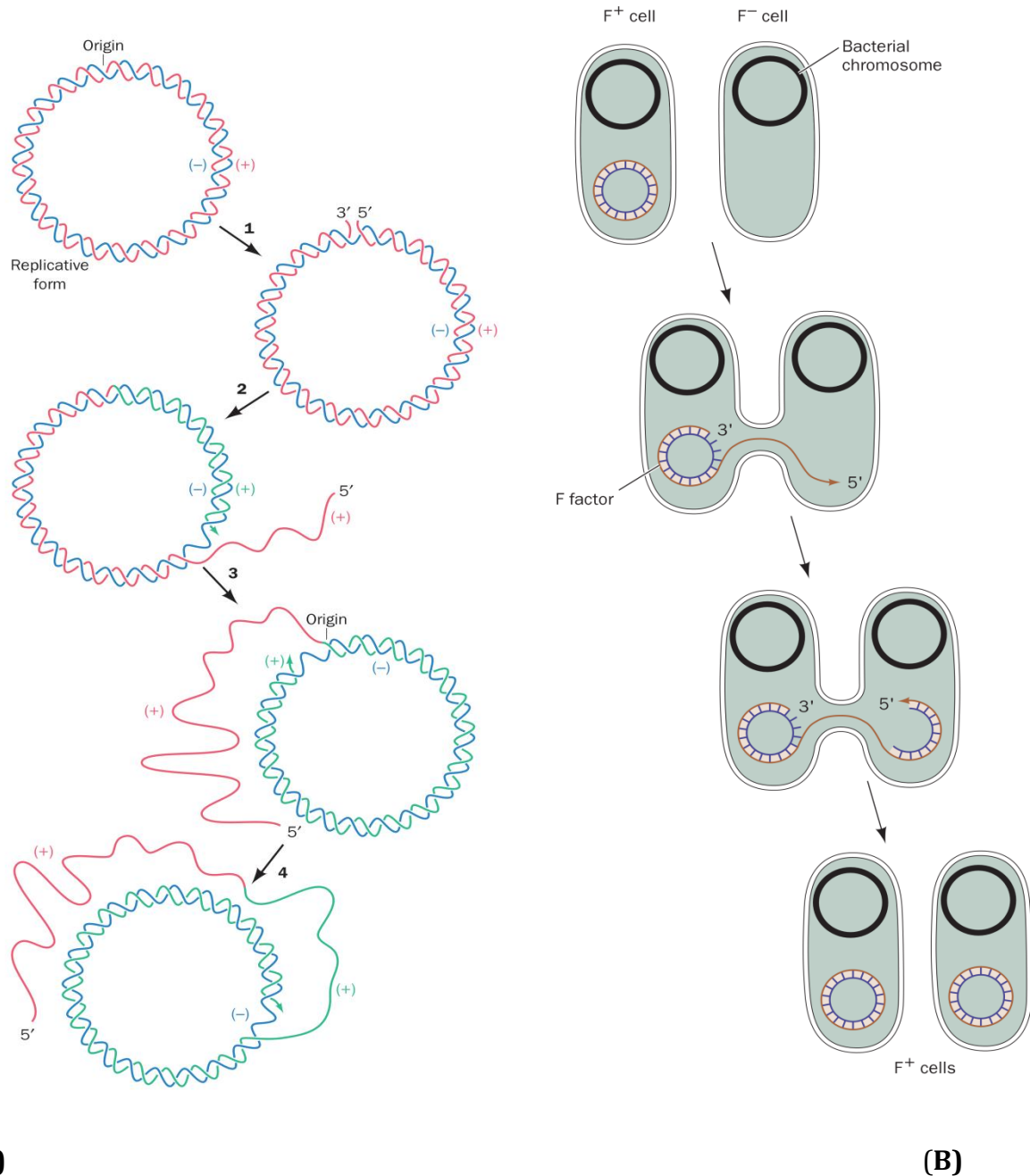


Fig. 4.18: **(A)** Réplication en cercle roulant. The (+) strand being synthesized is extended from a specific cut made at the replication origin (1) so as to strip away the old (+) strand (2 and 3). The continuous synthesis of the (+) strand on a circular (-) strand template produces a series of tandemly linked (+) strands (4), which may later be separated by a specific endonuclease. **(B)** Diagram showing how an F⁻ cell acquires an F factor from an F⁺ cell. A single strand of the F factor is replicated, via the rolling circle mode, and is transferred to the F⁻ cell where its complementary strand is synthesized to form a new F factor.

D. ADN polymérases chez les procaryotes

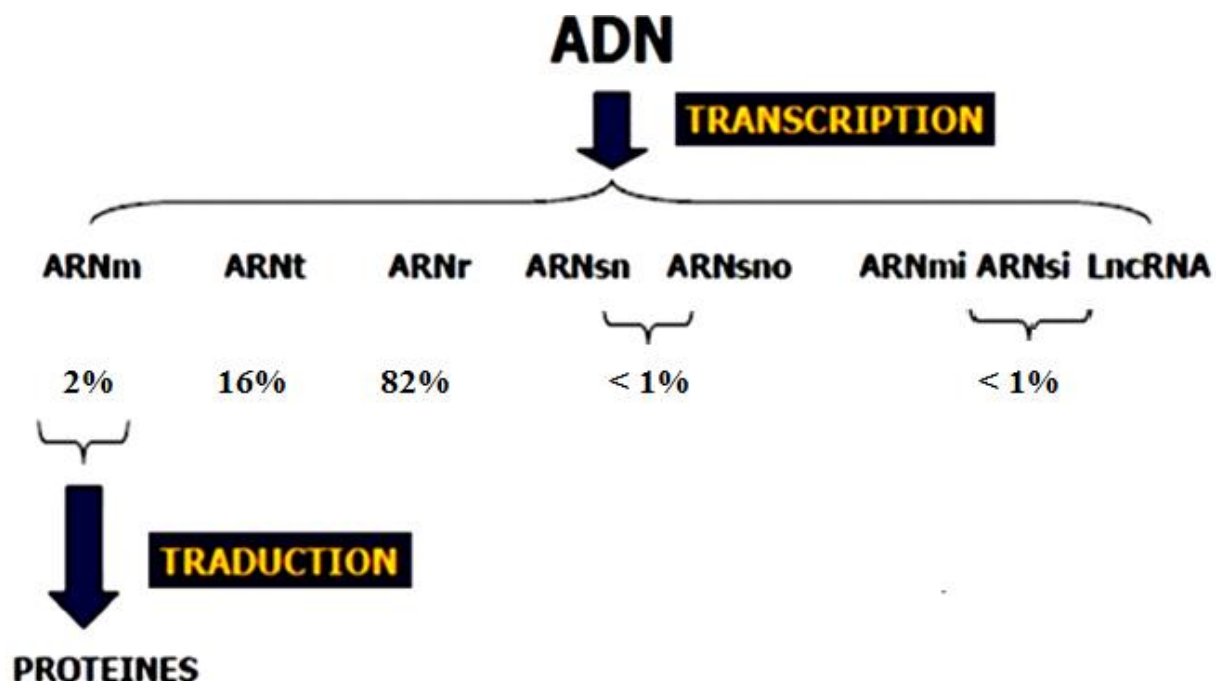
Tableau 4.1 : Types d'ADN polymérase chez les procaryotes

	Pol I	Pol II	Pol III
Mass (kD)	103	90	130
Molécules/cell	400	?	10–20
Turnover number ^a	600	30	9000
Structural gene	<i>polA</i>	<i>polB</i>	<i>polC</i>
Conditionally lethal mutant	+	–	+
Polymerization: 5' → 3'	+	+	+
Exonuclease: 3' → 5'	+	+	+
Exonuclease: 5' → 3'	+	–	–

4.4.7. Transcription

La transcription est un système enzymatique qui convertit l'information génétique d'un segment d'ADN en un brin d'ARN complémentaire simple brin appelé transcrit. Les portions d'ADN qui sont transcrites sont appelées les gènes.

L'ARN messager ne représente que 2% des ARN totaux, il y a aussi d'autres catégories telles que les ARN ribosomiques ou les ARN de transfert, etc. Ces autres ARNs ont des fonctions biologiques précises mais ne sont pas traduits en protéines (**Fig. 4.19**).

**Fig. 4.19:** Les différentes catégories d'ARN transcrits

La transcription commence en un point précis de l'ADN pour se terminer en un point précis: l'espace entre les deux constitue une unité de transcription.

Elle se déroule en trois étapes : Initiation, Elongation et Terminaison.

La synthèse de l'ARN se caractérise par :

- Ne nécessite pas d'amorce
- Se fait dans le sens 5'→3'
- Se fait de manière antiparallèle à l'ADN matrice et complémentaire de l'un des deux brins de l'ADN
- Incorpore des ribonucléotides

A. Transcription chez les procaryotes

Chez les procaryotes, la transcription d'ADN en ARN messager se déroule dans le cytoplasme.

- La transcription est assurée par une ARN polymérase qui utilise l'ADN simple brin ; elle polymérise des ribonucléotides en regard des deoxyribonucléotides en catalysant des liaisons phosphodiester dans le sens 5'→3'.
- Ne nécessite pas la présence d'une amorce.
- N'a pas d'activité exonucléasique : pas de correction
- Elle fait intervenir de nombreux facteurs protéiques différents de ceux intervenant dans la réplication pour assurer l'initiation, l'élongation et la terminaison.

Seul un brin d'ADN est copié par l'ARN polymérase. Le brin matrice qui est transcrit en ARN est aussi appelé brin non codant ou brin antisens car sa séquence est antiparallèle et complémentaire à celle de l'ARN. Le brin codant ou brin sens a une séquence parallèle et identique à celle de l'ARNm (T dans l'ADN est remplacée par U dans l'ARN).

Chez E-coli, une seule ARN-polymérase catalyse la synthèse de tous les types d'ARN de la cellule (ARNm, ARNt, ARNr...). C'est une holoenzyme de 500 kDa, multimérique de 5 sous-unités : $\alpha 2\beta\beta'\sigma$ (Fig. 4.20).

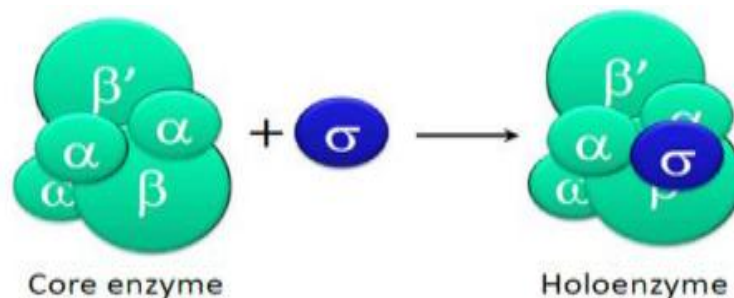


Fig. 4.20: Structure de l'ARN polymérase d'E. coli

- 2 α : Assemblage de l'enzyme, assure la liaison au promoteur.
- 1 β : Assure la liaison des nucléotides.
- 1 β' : Assure la liaison à la matrice d'ADN.
- 1 σ : Assure la reconnaissance du promoteur, initiation de la transcription.

ARN polymérase se fixe à l'ADN au niveau d'une courte séquence d'ADN placée juste avant le gène : Le promoteur

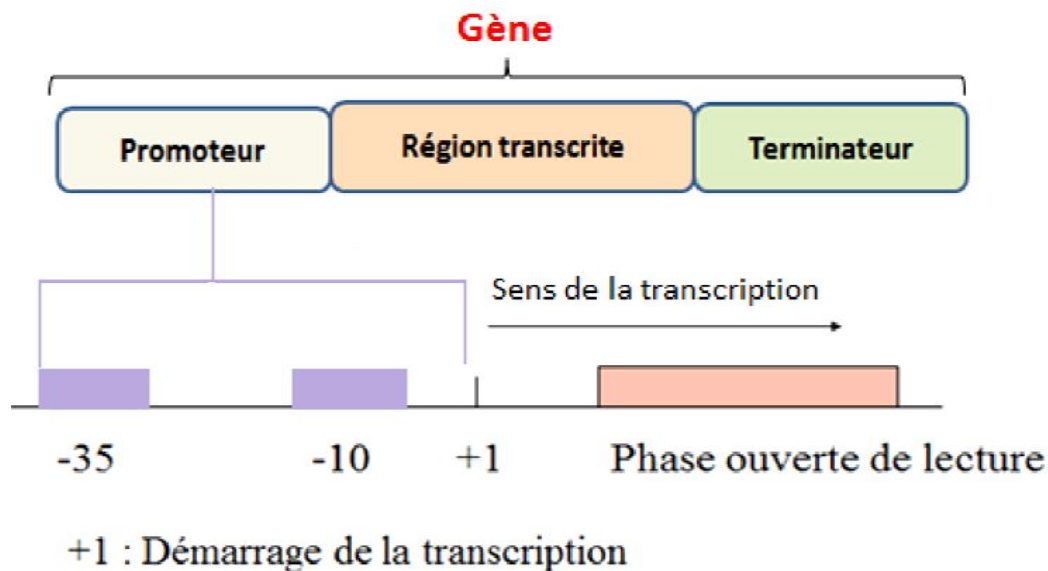


Fig. 4.21: Structure d'un gène procaryote avec trois composants : promoteur, région transcrite et terminateur. Le promoteur est formé de deux courtes séquences conservées appelées séquences consensus sont retrouvées dans les promoteurs bactériens: La boîte TATA ou Pribnow box ou TATA box, à -10 du site d'initiation de la transcription : «5' TATAAT 3' » et l'autre à -35 du site d'initiation : «5' TTGACA3' ».

Initiation : La sélection de la partie d'ADN à transcrire est réalisée par la formation d'un complexe d'initiation au niveau du promoteur qui permet la liaison de l'ARN polymérase pour initier la transcription. Le facteur d'initiation sigma reconnaît spécifiquement le promoteur. Après liaison au promoteur, l'holoenzyme entraîne le déroulement de l'ADN sur une vingtaine de paire de base autour du site de départ pour former la bulle de transcription. La mise en place du premier nucléotide par formation de la première liaison phosphodiester entre le groupement 3'OH du premier nucléotide et le groupement 5' phosphate du nucléotide suivant. Après une dizaine de nucléotides, le facteur sigma se détache.

ELONGATION : Il y a incorporation du premier ribonucléotide sous forme triphosphate, puis création de la liaison phosphodiester au niveau du 3'OH avec un autre ribonucléotide qui va libérer son pyrophosphate, ce qui libère l'énergie nécessaire à la réaction. Après détachement du facteur sigma, le core-enzyme qui présente une très forte affinité pour les hétéroduplexes ARN/ADN, va continuer la transcription.

La progression de l'ARN polymérase et de la boucle de transcription se fait en supprimant les liaisons hydrogène. Une fois la séquence transcrite, l'ADN se renature spontanément. Au fur et à mesure que la boucle progresse, des torsions de l'ADN sont induites. Il y a alors nécessité de l'intervention de la gyrase bactérienne, une topoisomérase, pour supprimer ces torsions. L'ARN polymérase reste liée à son brin d'ADN matrice grâce à son association à des protéines, appelées facteurs d'élongation, qui diminuent la probabilité de dissociation vis-à-vis du brin d'ADN matrice qu'elle est en train de transcrire. Cela assure une forte processivité jusqu'à la fin de la transcription.

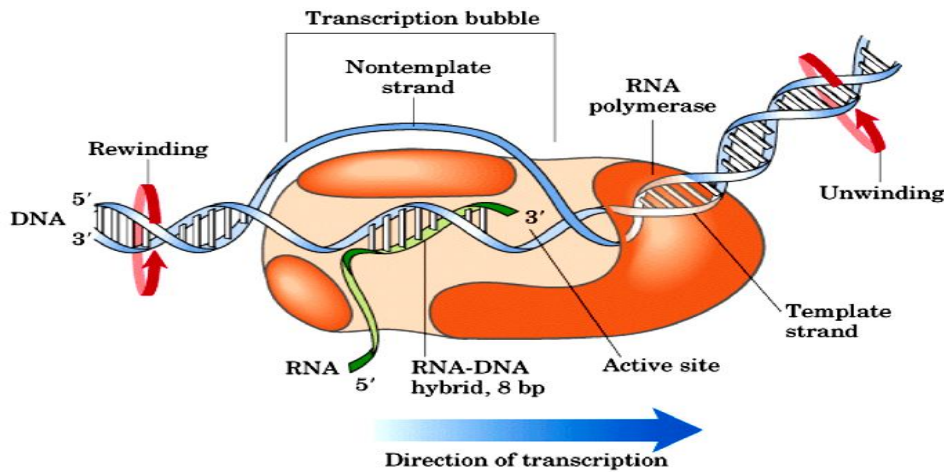


Fig. 4.22: Elongation de la transcription

Terminaison : La terminaison se fait lorsque l'enzyme arrive au niveau d'une séquence spécifique appelée terminateur. Il y a deux types de mécanismes :

- *Mécanisme direct rho indépendant* : Le terminateur se présente sous la forme d'un palindrome. Ce palindrome entraîne une complémentarité de séquence au niveau de l'ARNm qui permet la mise en place d'une structure en épingle à cheveux qui bloque la progression de l'ARN-polymérase. La structure en épingle à cheveux riche en paires de bases G-C est suivie d'une séquence poly-U permettant une dissociation plus facile de l'hybride ADN-ARN et la libération de l'ARN polymérase (Fig. 4.23).

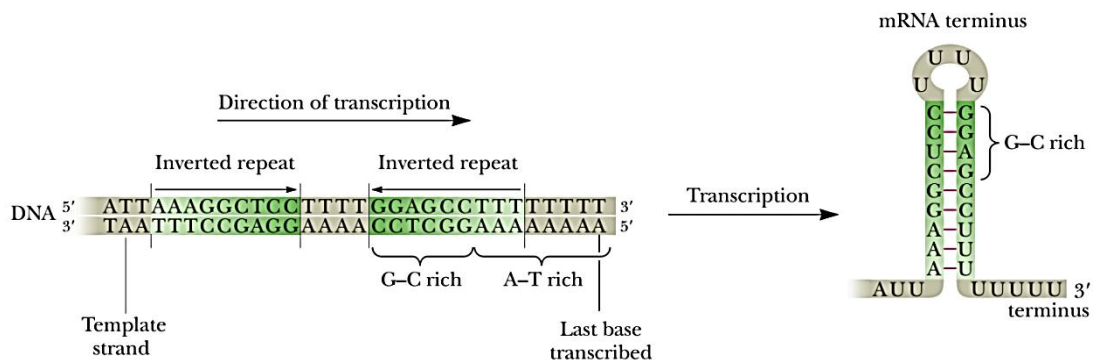


Fig. 4.23: Termineur en épingle à cheveux rho indépendant

- Mécanisme indirect *rho* dépendant : Certains terminateurs possèdent trop peu de G/C dans la région correspondant à l'épingle à cheveux pour que cette structure se forme et reste stable. Dans ce cas, la transcription se termine suite à la liaison du facteur rho qui est une protéine hexamérique ayant une grande affinité pour l'ARNm en court de synthèse. Ce facteur *rho* va parcourir l'ARN de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3' jusqu'à l'ARN polymérase. Puis grâce à son activité hélicase ATP dépendante, dissocie hétéroduplex ARN:ADN et l'ARN polymérase se détache.

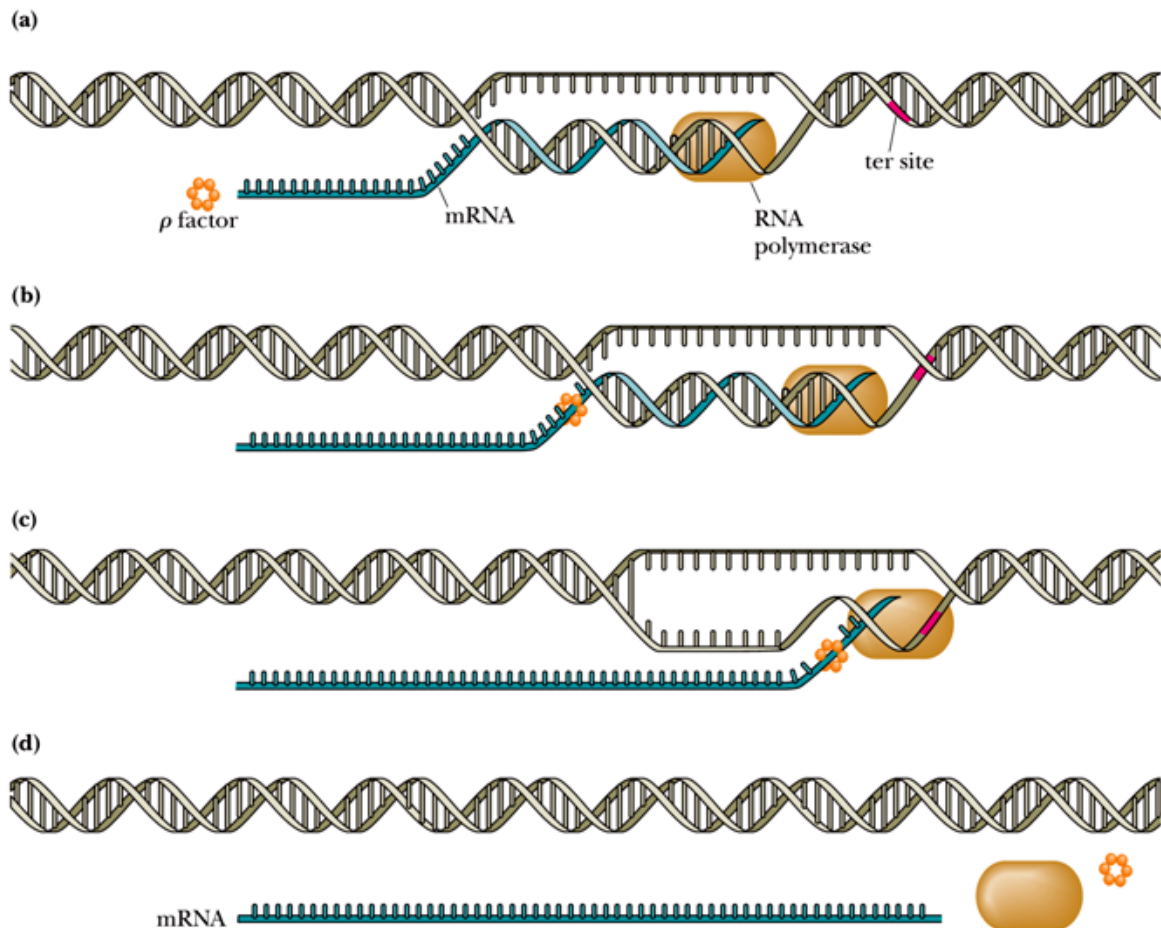


Fig. 4.24: Terminaison de la transcription *rhodépendant*. Le facteur Rho s'attache sur l'ARNm **(a)** et le parcourt derrière l'ARN polymérase**(b)**, quand l'ARN polymérase arrive au site de terminateur **(c)**, le facteur *rho* déroule l'hybride DNA:RNA dans la bulbe de transcription et libère l'ARNm **(d)**.

B. Transcription chez les eucaryotes

Chez les eucaryotes, l'ADN est toujours localisé dans le noyau cellulaire, séparé du cytoplasme par l'enveloppe nucléaire. A aucun moment cet ADN ne quitte le noyau et c'est pourtant dans le cytoplasme que s'effectue la synthèse des protéines : cette synthèse peut néanmoins être dirigée grâce à des copies du gène à exprimer qui sont exportées du noyau vers le cytoplasme. Ces copies sont fabriquées dans le noyau, sous forme d'ARNm.

Trois ARN polymérases sont mises en jeu dans la transcription

- *ARN polymérase I* : transcrit les gènes ribosomiques, et elle assure la synthèse des ARN des ribosomes (5,8S, 18S et 28S) au niveau du nucléole. Insensible à l'inhibition l'amanitine.
- *ARN polymérase II* : réalise la synthèse de tous les ARNm nucléaires et des ARNsn. Elle est fortement inhibée par l'amanitine.
- *ARN polymérase III* : assure la synthèse des ARNt et ARNr 5S. Elle assure la transcription de gènes mitochondriaux. Modérément inhibée par l'amanitine.

L'ARN polymérase n'est pas suffisante pour démarrer la transcription, elle nécessite d'autres protéines interagissant avec l'ADN du promoteur, appelées facteurs de transcription (TF). On distingue :

- TF I interagissant avec l'ARN-polymérase I
- TF II interagissant avec l'ARN-polymérase II
- TF III interagissant avec l'ARN-polymérase III

a) Transcription de l'ARNm chez les eucaryotes :

Les promoteurs de l'ARN polymérase II ont quatre éléments (**Fig. 4.25**).

- *Le premier élément*, comprend une variété d'éléments en amont, qui agissent comme « enhancers (upstream activation sequences, or UASs) » et « silencers ». Deux éléments communs proches du cœur du promoteur sont la boîte GC (-40), qui a une séquence consensus de GGGCGG, et la boîte CAAT (qui s'étend à -110), qui a une séquence consensus de GGCCAATCT.
- *Le second élément*, retrouvé à la position -25, c'est la boîte TATA, avec une séquence consensus de TATAA(T/A).
- *Le troisième élément*, inclut le « transcription start site (TSS) » en position +1, mais, dans le cas des eucaryotes, il est entouré d'une séquence dite élément d'initiation (**Inr**).
- *Le quatrième élément* est un éventuel régulateur en aval, qui est plus rare que le régulateur en amont. Plusieurs promoteurs manquent au moins un des quatre éléments. L'initiateur plus la boîte TATA constitue le cœur du promoteur et sont les deux éléments les plus consistants à travers les gènes de différentes espèces. Quelques gènes ne possèdent pas de boîtes TATA; ils sont dits promoteurs "TATA-less". Dans certains gènes, la boîte TATA est nécessaire pour que la transcription ait lieu. Dans d'autres, elle sert uniquement à une orientation correcte de l'ARN polymérase.

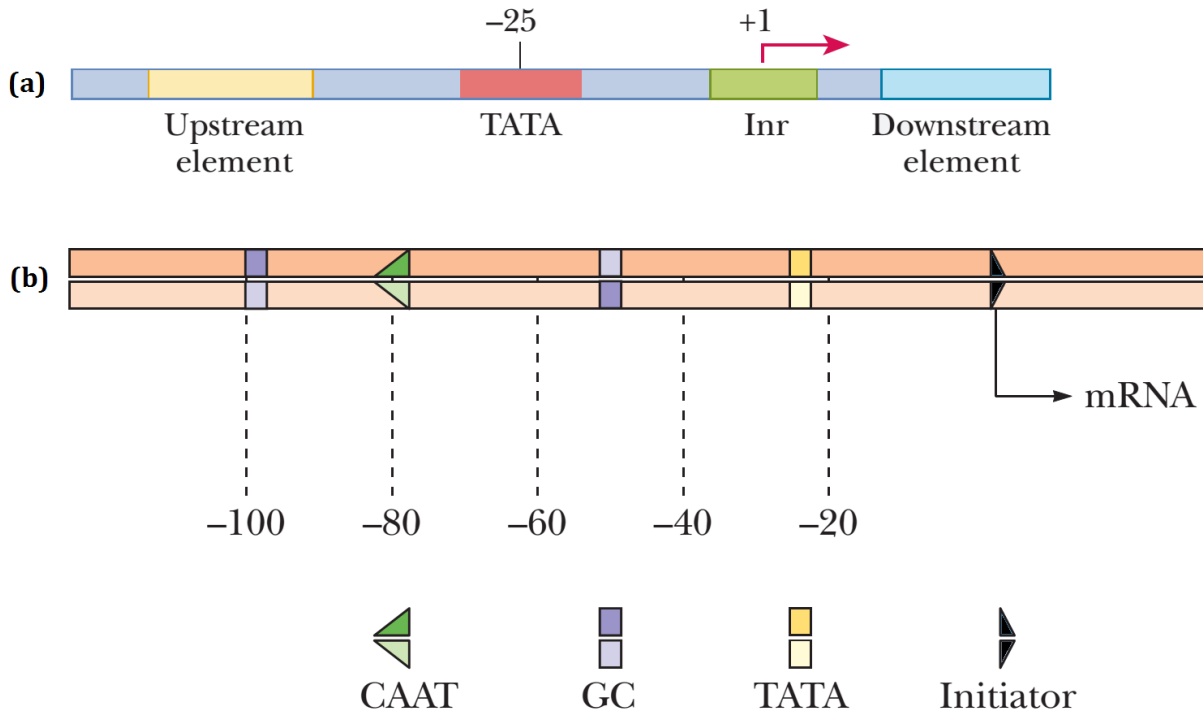


Fig. 4.25: Les quatre éléments du promoteur de l'ARN polymérase II

☞ **Initiation** : Commence par la formation du complexe d'initiation de la transcription de l'ARNm. TFIID se fixe à la TATA box du promoteur via l'une des sous-unités qui le composent, la protéine TBP= TATA box-Binding Protein. La TBP est la première protéine qui reconnaît la boîte TATA (**Fig. 4.26a**) TFII A et TFII B se lient au complexe TFIID-ADN pour le stabiliser (**Fig. 4.26b**). TFII B recrute TFII F préalablement fixé à l'ARN polymérase, ce qui permet la liaison de l'enzyme au complexe précédent (**Fig. 4.26c**). TFII E, puis TFII H complètent le complexe de pré-initiation (**Fig. 4.26d**). Le facteur TFII H possède une double activité enzymatique: hélicase ATP-dépendante permettant l'ouverture de la double hélice d'ADN au niveau du promoteur et la formation de la bulle de transcription, et une activité kinase responsable de la phosphorylation du domaine C-terminal (CTD : carboxyterminal domain) de l'ARN polymérase II. Cette phosphorylation entraîne une modification de la structure tridimensionnelle de l'ARN polymérase entraînant la dissociation du complexe d'initiation et le début de la transcription.

Les TFII A, TFII B et TFIID sont abandonnés sur place. A la position +11, le complexe entre en mode d'élongation. Les facteurs TFII E, puis TFII H ne sont plus nécessaires, seul le facteur TFII F reste lié à l'enzyme.

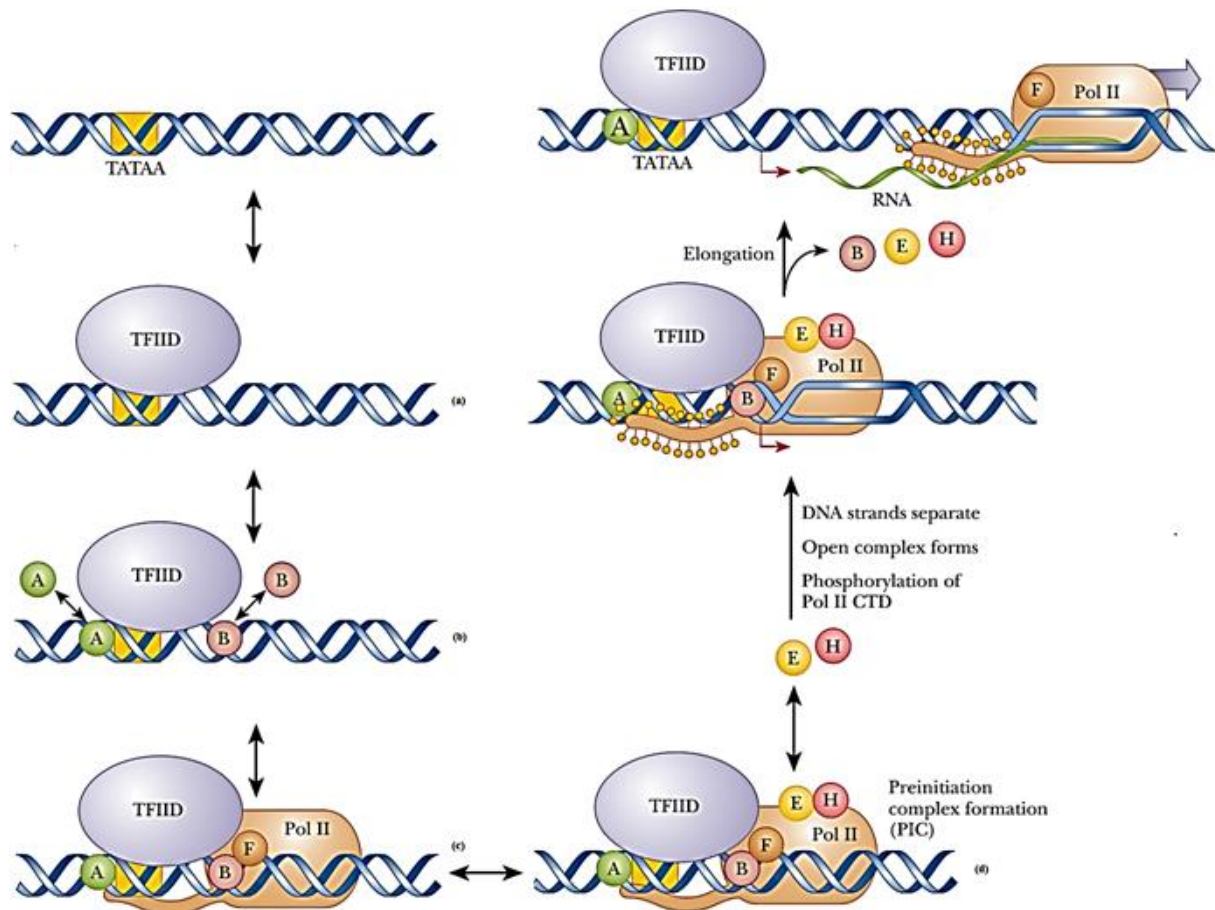


Fig. 4.26: Etapes de formation du complexe d'initiation chez les eucaryotes

- ☞ **Elongation** : elle se fait dans le sens 5' vers 3' et fait intervenir :
 - Des facteurs protéiques d'élongation, qui permettent le maintien le plus longtemps possible de l'ARN polymérase II sur l'ADN matrice : ils augmentent la processivité.
 - Des topoisomérases, qui permettent l'élimination des surenroulements positifs créés par l'avancée de l'ARN pol II.
 - Des facteurs protéiques de correction, qui stimulent la fonction de correction hydrolytique de l'ARN pol II.
- ☞ **Terminaison et maturation** : L'arrêt de la transcription est lié à la polyadénylation de l'extrémité 3'OH du transcrit. La terminaison chez les eucaryotes est moins bien connue, elle est associée à la maturation des ARNm. Chez les eucaryotes, le brin d'ARN formé est un ARN prémessager. Il va subir une maturation dans le noyau pour devenir l'ARN messager (ARNm). La maturation de l'ARN prémessager comprend trois étapes (**Fig. 4.27**)
 - la formation d'une structure particulière (coiffe) en 5'.
 - l'adjonction d'une séquence polyadénylée en 3'
 - l'épissage : excision des introns et jonction des exons

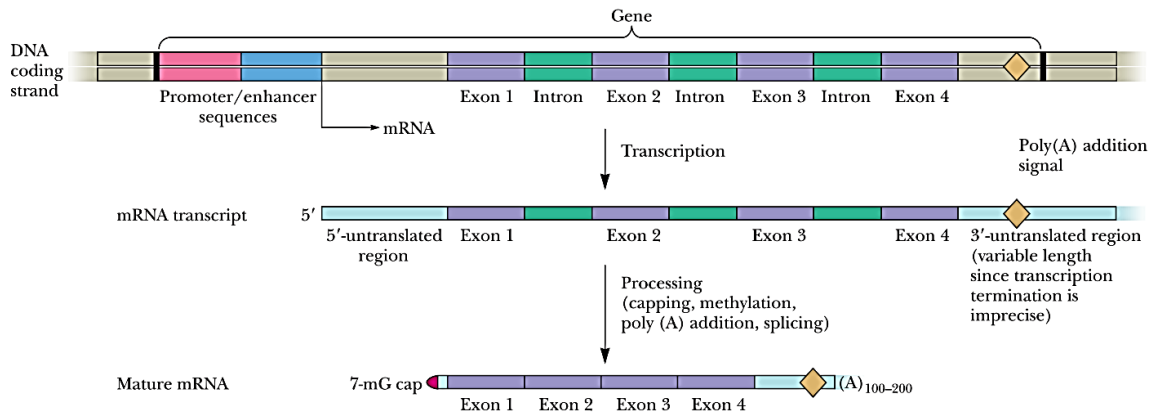


Fig. 4.27: Maturation de l'ARN pré-messager chez les eucaryotes

4.4.8. Régulation de la transcription chez les procaryotes

Chez les procaryotes, transcription est contrôlée par quatre voies principales, facteurs σ alternatifs, enhancers, opérons, et l'atténuation de la transcription. Uniquement les opérons seront détaillés ici. Un opéron est un groupede gènes apparentés qui sont transcrits ensemble donnent un seul ARNm polycistronique (**Fig. 4.28**). Rassembler des gènes pour la même voie biochimique ou métabolique sous forme d'opéron permet à son expression d'être coordonnée. Malgré ça, les eucaryotes n'ont pas d'opérons ni de d'ARN polycistronique.

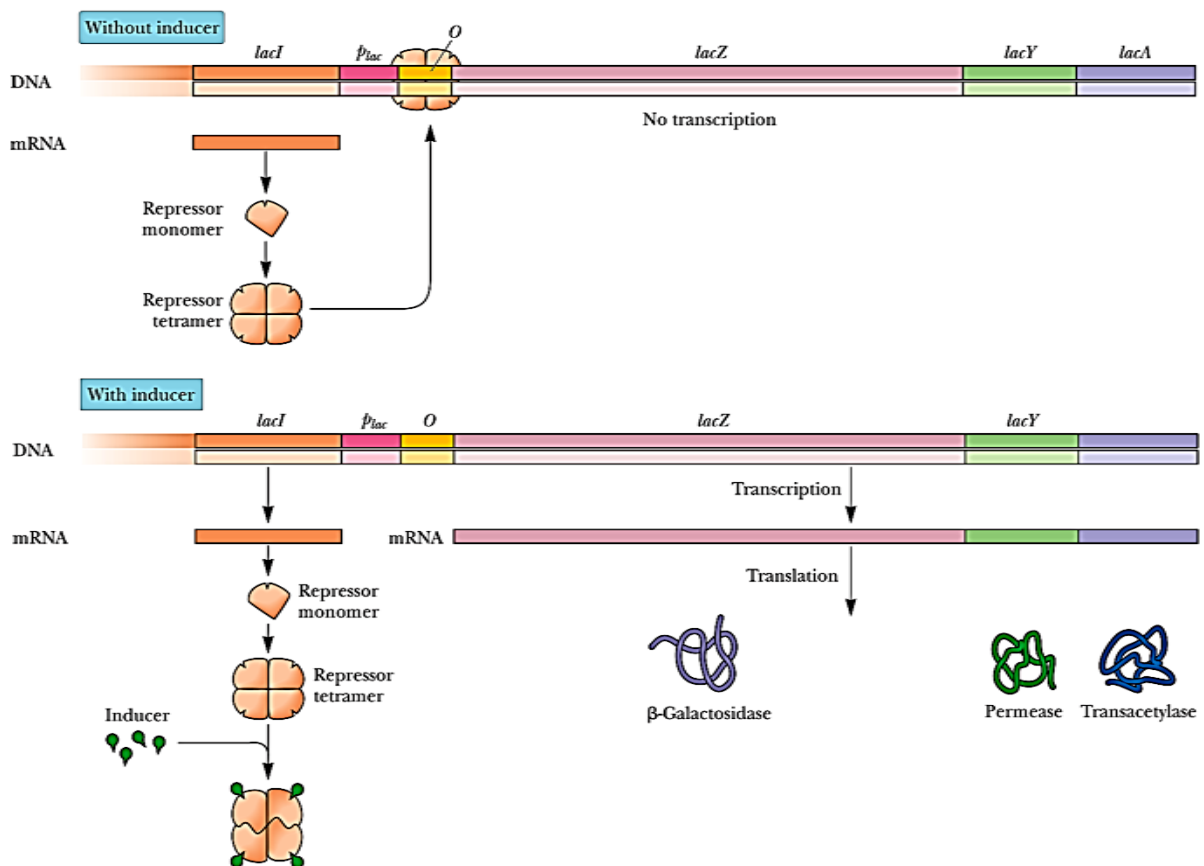


Fig. 4.28: Fonctionnement de l'opéron Lactose

L'opéron lac est constitué de *lacZ*, codant pour la L-galactosidase, qui dégrade le lactose, plus deux autres gènes, *lacY*, encodant pour lactose perméase, et *lacA*, encodant pour lactose acetylase. La protéine répresseur LacI est encodée par un gène différent, *lacI*. LacI se lie à l'opérateur (O) à moins que l'inducteur soit présent. RNA polymérase se lie au promoteur (P). Pour que l'opéron lac soit transcrit par l'ARN polymérase, le répresseur LacI doit être absent (inducteur doit être présent) et le niveau de l'AMP cyclique doit être élevé (à cause de l'absence du glucose).

Les opérons en général peuvent être contrôlés par une régulation positive ou négative. Ils sont classés comme inductibles, répressibles, ou les deux, tout dépend comment ils répondent aux molécules qui contrôlent leur expression. Il y a quatre possibilités générales (Fig. 4.29).

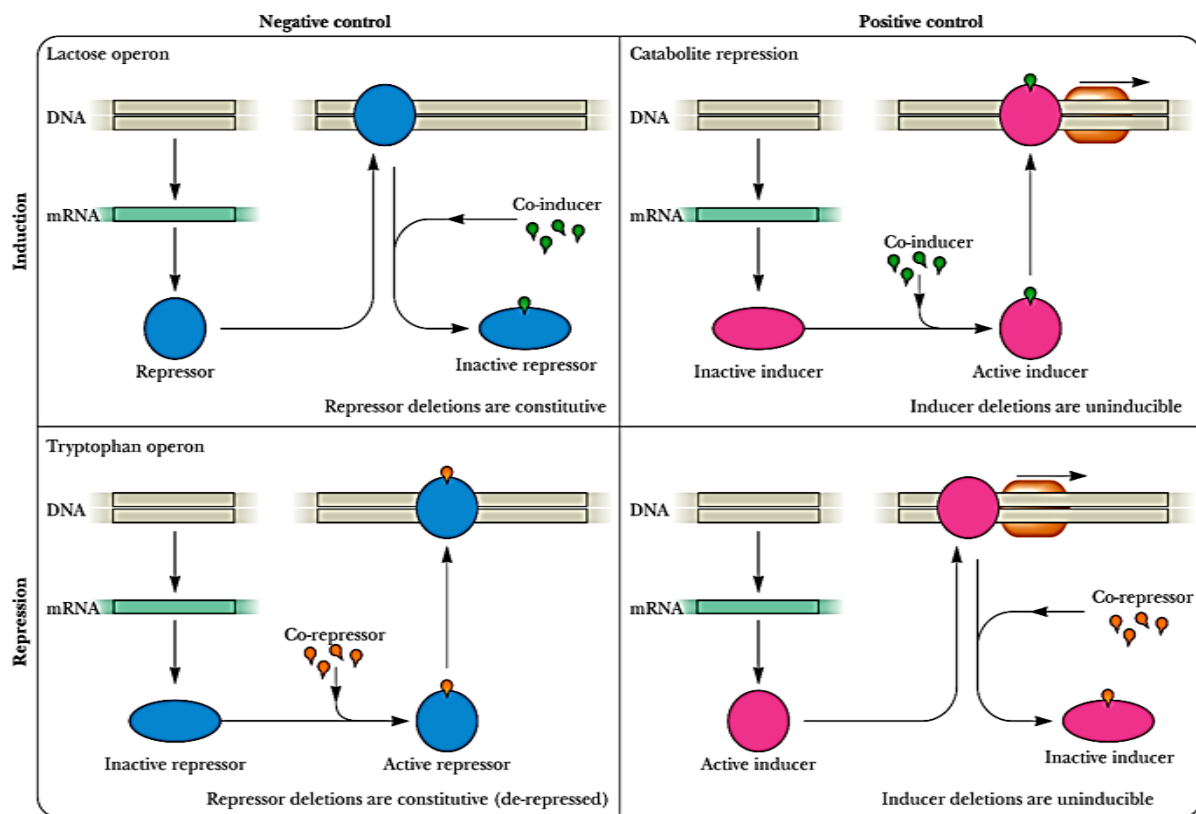


Fig. 4.29: Mécanismes de bases de contrôle des gènes par régulation, répression ou induction, positive ou négative

4.5. Traduction

La traduction signifie l'interprétation de l'information génétique transcrite en ARNm en une séquence polypeptidique. La synthèse des protéines est un processus très complexe. L'ARNm contient le code et joue le rôle de matrice pour la synthèse des protéines et les ARNt sont des molécules d'adaptation qui transportent les acides aminés vers l'ARNm.

La traduction se fait selon un code génétique universel (**Tableau 4.2**)

Tableau 4.2 : Code génétique

First Letter	SECOND LETTER								Third Letter	
	U		C		A		G			
U	UUU	Phe Phenylalanine	UCU	Ser Serine	UAU	Tyr Tyrosine	UGU	Cys Cysteine	U	
	UUC		UCC		UAC		UGC			C
	UUA	Leu Leucine	UCA		UAA	"Stop"	UGA	"Stop"	A	
	UUG		UCG		UAG	"Stop"	UGG	Trp Tryptophan	G	
C	CUU	Leu Leucine	CCU	Pro Proline	CAU	His Histidine	CGU	Arg Arginine	U	
	CUC		CCC		CAC		CGC			C
	CUA		CCA		CAA	Gln Glutamine	CGA			A
	CUG		CCG		CAG		CGG			G
A	AUU	Ile Isoleucine	ACU	Thr Threonine	AAU	Asn Asparagine	AGU	Ser Serine	U	
	AUC		ACC		AAC		AGC			C
	AUA		ACA		AAA	Lys Lysine	AGA	Arg Arginine	A	
	AUG Met Methionine; "Start"	ACG	AAG			AGG	G			
G	GUU	Val Valine	GCU	Ala Alanine	GAU	Asp Aspartate	GGU	Gly Glycine	U	
	GUC		GCC		GAC		GGC			C
	GUA		GCA		GAA	Glu Glutamate	GGA			A
	GUG		GCG		GAG		GGG			G

Les codons stop: 3 codons (UAA, UGA, UAG) dans le code génétique utilisé pour terminer la traduction

start codon: le codon (AUG) pour commencer la traduction

Le reste du code est dégénéré ce qui signifie que certains acides aminés sont spécifiés par plus d'un codon.

La première étape de la traduction est l'activation des acides aminés par leur liaison aux ARNt grâce à l'activité d'une aminoacyl-ARNt synthétase. La reconnaissance de l'ARNt correct par une synthétase particulière implique des contacts entre des séquences d'acide nucléique spécifiques dans la boucle D et la tige acceptrice de l'ARNt et des acides aminés spécifiques de la synthétase. Ici, la valyl-ARNt synthétase est montrée catalysant l'étape finale de la réaction, où la valine dans valyl-AMP est transférée à l'ARNt (**Fig. 4.30**).

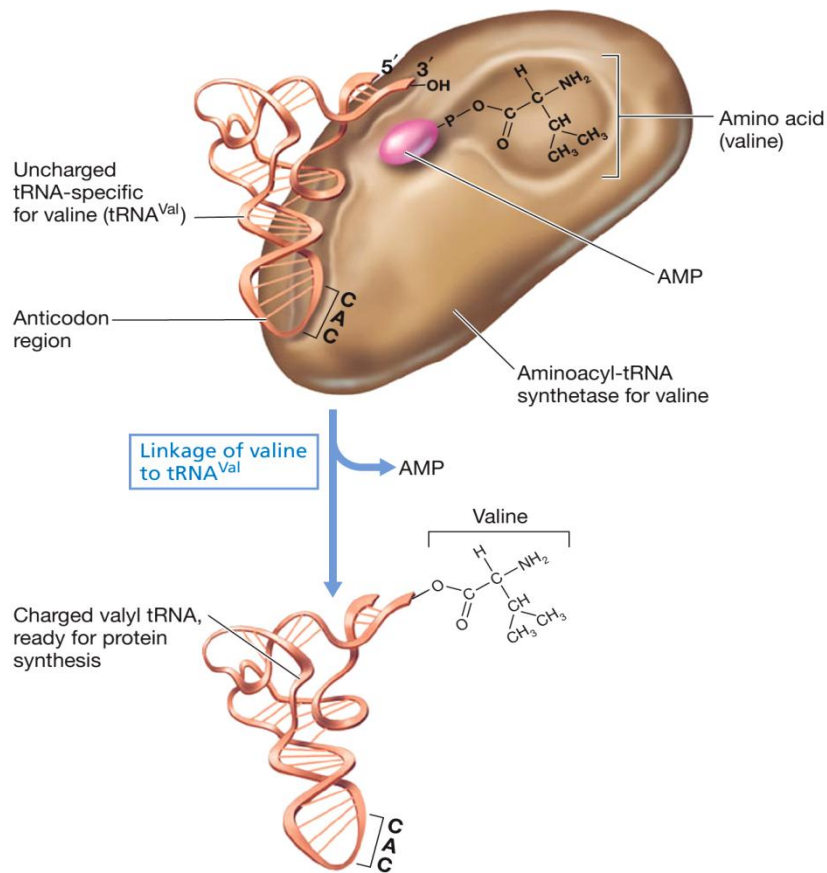


Fig. 4.30: Activité d'une aminoacyl-ARNt synthetase

Les ARNr forment la partie du ribosome qui réunit tout les composants nécessaires à la synthèse de la protéine. La petite sous-unité décode les ARNm et la grande sous-unité forme la liaison peptidique entre les aaportés par les ARNt (**Fig. 4.31**).

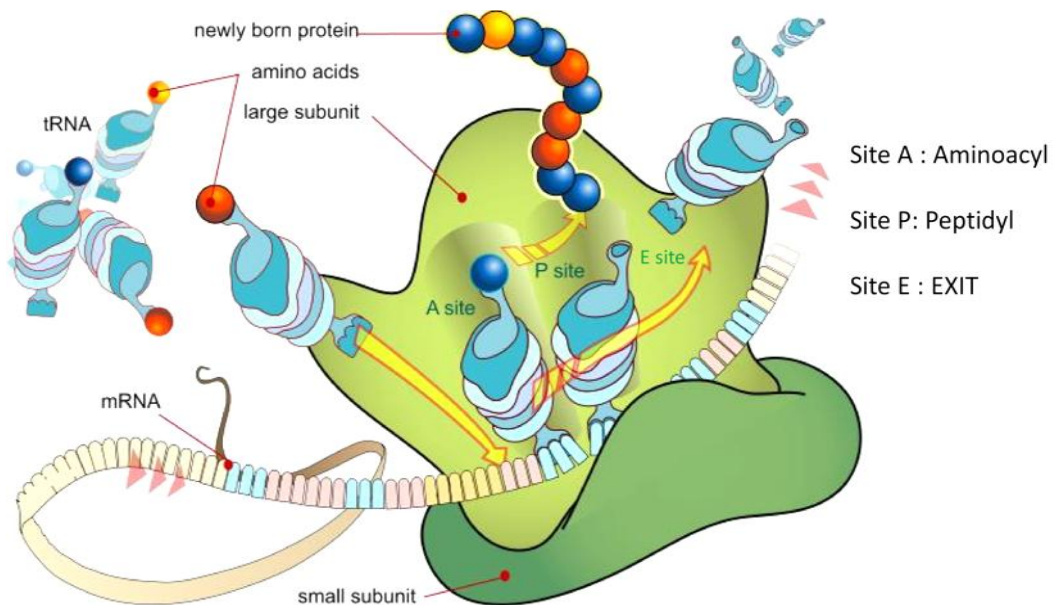


Fig. 4.31 : Détail de la petite sous-unitéet la grande sous-unité du ribosome

Les étapes de la traduction initiation, élongation et terminaison sont résumé dans la figure 4.32.

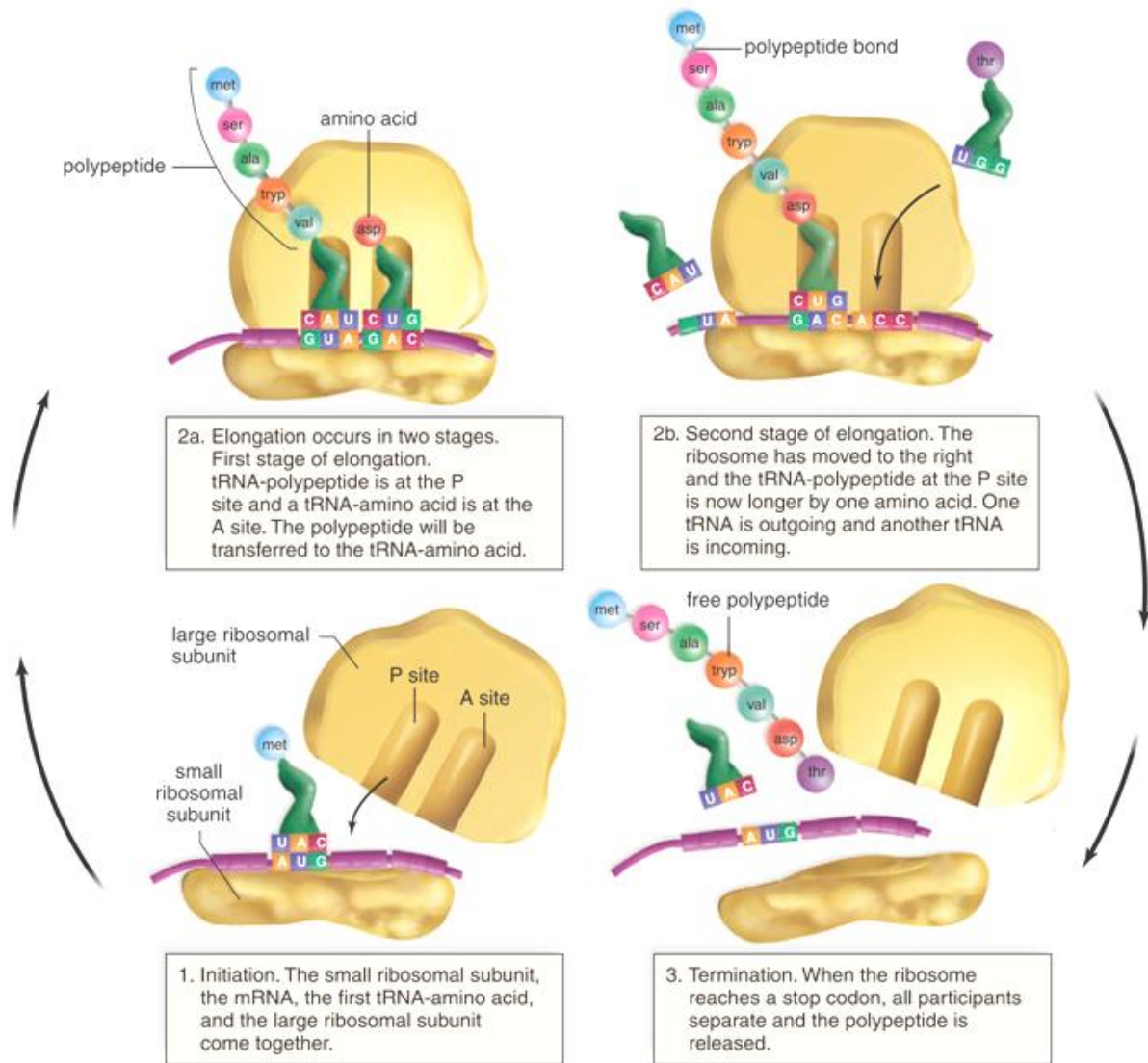


Fig. 4.32: les étapes de la traduction

CHAPITRE 5 : LES LIPIDES

5.1. Definition

La plupart des familles de molécules du monde vivant sont définies par leurs structures chimiques, les lipides (du grec lipos, graisse) sont caractérisés par une propriété physique : la solubilité. Les lipides sont des molécules organiques insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires comme le benzène et le chloroforme. A l'instar des glucides, tous les lipides contiennent du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène (moins présent que dans les glucides).

5.2. Classification

Les lipides divisés en deux grandes classes ; la première classe englobe les lipides vrais ou lipides saponifiables. Ils sont dits lipides vrais car ils sont constitués à base d'acides gras. Des esters d'acides gras plus précisément ; les lipides vrais regroupent les acides gras, les lipides simples (glycérides, stérides et cérides) et les lipides complexes (glycérophospholipides, glycéroglycolipides et sphingolipides). La deuxième classe, les lipoides, est très hétérogène et renferme toutes les molécules à caractère lipidique (insolubles dans l'eau), elle est subdivisée en deux sous-classes, les isoprénides (stéroïdes et terpènes) et les icosanoïdes (prostaglandines, tromboxanes, leucotriènes)

Fig.5.1.

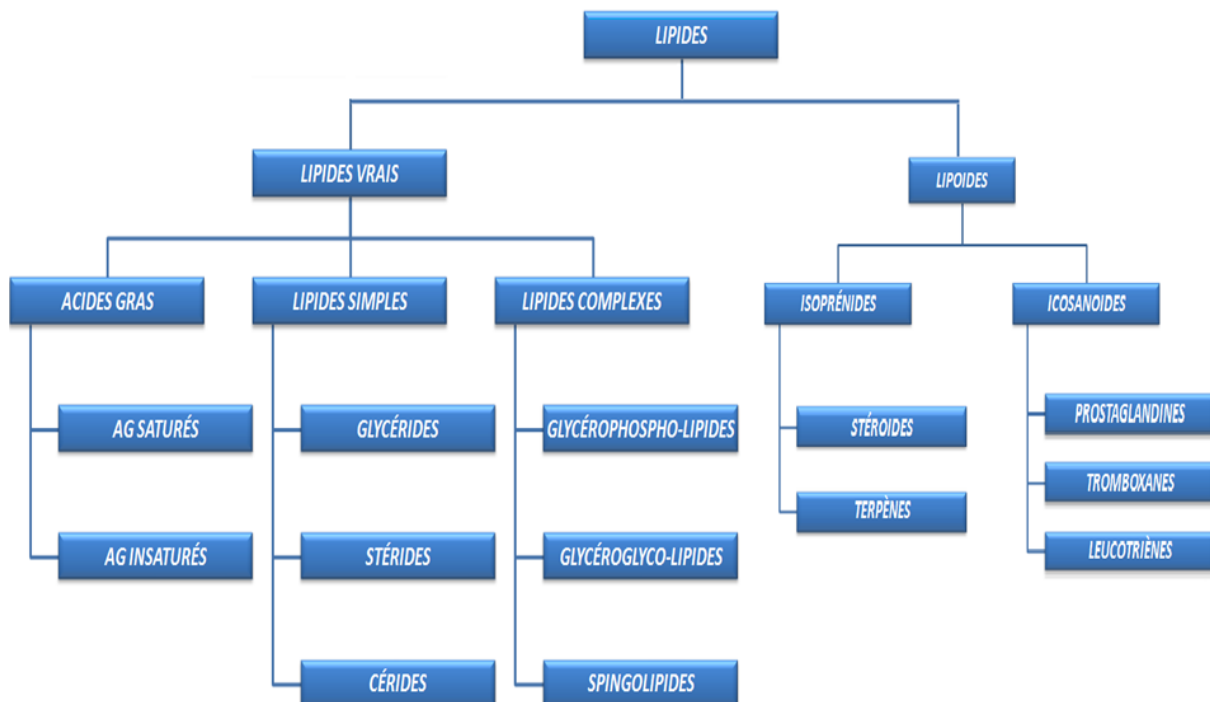


Fig.5.1 : Classification des lipides

5.3. les acides gras

Les acides gras sont des acides carboxyliques R-COOH dont le radical R est une chaîne aliphatique de type hydrocarbure de longueur variable qui donne à la molécule son caractère hydrophobe (gras).

La grande majorité des acides gras naturels présentent les caractères communs suivants:

- ✓ monocarboxyliques
- ✓ chaînes linéaires avec un nombre pair de carbones
- ✓ saturés ou en partie insaturés (**Fig.5.2**) avec un nombre de double liaisons maximal de 6

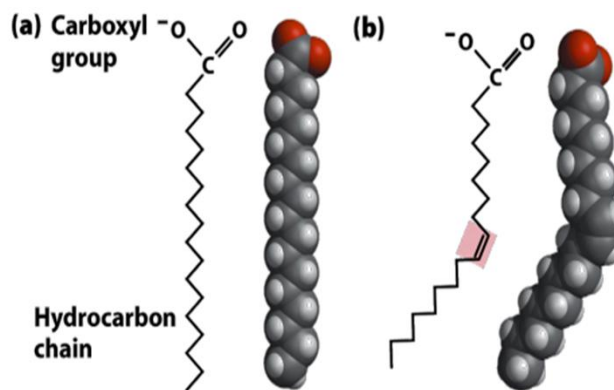


Fig.5.2: (a) acide gras saturé, (b) acide gras insaturé.

5.3.1. Les acides gras saturés

De formule générale $CH_3-(CH_2)_n-COOH$, chaque acide gras est constitué par une chaîne hydrocarbonée, plus ou moins longue, fortement apolaire et un groupement carboxyle polaire. Les plus abondants sont l'acide palmitique à 16C et l'acide stéarique à 18C.

Pour la numérotation des carbones on utilise des chiffres ou l'alphabet grec (**Fig.5.3**).

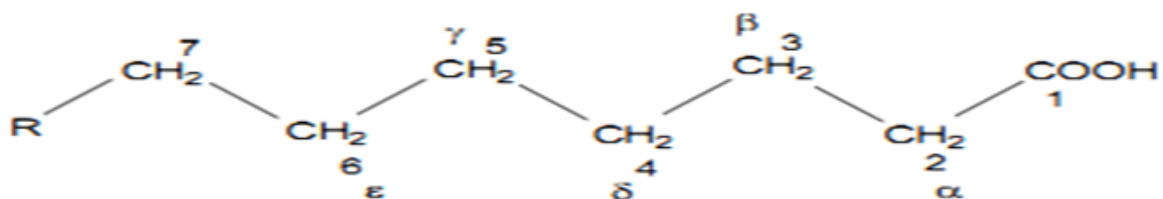


Fig.5.3: numérotation d'un acide gras

La nomenclature systématique d'un acide gras saturé est élucidée dans la **Fig.5.4**.



Fig.5.4: nomenclature systématique d'un acide gras saturé

Exemple, le nom systématique de l'acide palmitique (C16) est :

Acide n-hexadécanoïque

Chaîne non branchée Nbre de carbone Chaîne saturée (an)

La classification des acides gras saturés, leurs noms vernaculaires et systématiques ainsi que leurs origines sont récapitulés dans le **tableau 5.1**.

Tableau 5.1 : Classification et origine des acides gras saturés

longueur relative	nC	nom systématique	nom courant de l'acide	
chaîne courte	4	n-butanoïque	butyrique	<i>beurre</i>
	6	n-hexanoïque	caproïque	<i>lait de chèvre</i>
	8	n-octanoïque	caprylique	...
	10	n-décanoïque	caprique	...
chaîne moyenne	12	n-dodécanoïque	laurique (laurier)	<i>huile, graisses animales et végétales</i>
	14	n-tétradécanoïque	myristique (muscade)	
	16	n-hexadécanoïque	palmitique (palmier)	
	18	n-octadécanoïque	stéarique (suif)	
chaîne longue	20	n-icosanoïque	arachidique	<i>graines</i>
	22	n-docosanoïque	béhénique	
	24	n-tétracosanoïque	lignocérique	
	26	n-hexacosanoïque	cérotique	<i>cires des plantes bactéries insectes</i>
	28	n-octacosanoïque	montanique	
	30	n-triacontanoïque	mélissique	
	32	n-dotriacontanoïque	lacéroïque	

5.3.2. Les acides gras insaturés

Ils représentent plus de la moitié des acides gras des plantes et des animaux, ils possèdent :

- une double liaison : acides monoéniques ou monoinsaturés
- plusieurs doubles liaisons : ils sont polyéniques ou polyinsaturés

Deux numérotations coexistent, l'une systématique et l'autre utilisée en diététique qui permet de regrouper les acides gras insaturés en séries ($\omega 3$, $\omega 6$...) (**Fig.5.5**).

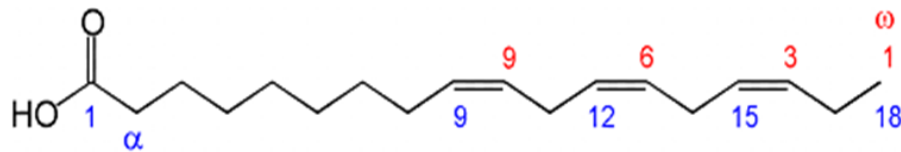


Fig.5.5: numérotations systématique et diététique d'un acide gras insaturé

La plupart des acides gras insaturés ont des longueurs de chaînes de 16 à 20 carbones. En règle générale, la première, ou la seule, double liaison est établie entre les C9 et les C10. Les doubles liaisons multiples ne sont pas conjuguées mais séparées par un groupe méthylène, ce qui les place, par exemple, en $\Delta 9$, $\Delta 12$, $\Delta 15$...

Le nom systématique d'un acide gras insaturé toujours donné sous la forme suivante :

Acide n CP X (mono, di, tri ...) énoïque

Dont :

- **n**: chaîne aliphatique nonramifiée
- **CP** : *Configuration* (cis ou trans) et *Position* des doubles liaisons
- **X** : nombre de carbones
- **Mono, Di, tri** : nombre de double liaisons
- **én** : chaîne insaturée

Il est souvent abrégé sous cette forme **Cn : x $\Delta^{a,b,c}$**

- **n** : nombre de carbones
- **x**: nombre de doubles liaisons
- **a, b, c** : position des doubles liaisons

La classification des acides gras saturés, leurs noms vernaculaires et systématiques ainsi que leurs origines sont récapitulés dans le **tableau 5.2**.

Tableau 5.2 : Classification, nomenclature et origine des acides gras insaturés

longueur relative	nC	nom systématique	nom courant de l'acide	
chaîne courte	4	n-butanoïque	butyrique	<i>beurre</i>
	6	n-hexanoïque	caproïque	<i>lait de chèvre</i>
	8	n-octanoïque	caprylique	...
	10	n-décanoïque	caprique	...
chaîne moyenne	12	n-dodécanoïque	laurique (laurier)	<i>huile, graisses animales et végétales</i>
	14	n-tétradécanoïque	myristique (muscade)	
	16	n-hexadécanoïque	palmitique (palmier)	
	18	n-octadécanoïque	stéarique (suif)	
chaîne longue	20	n-icosanoïque	arachidique	<i>graines</i>
	22	n-docosanoïque	béhénique	
	24	n-tétracosanoïque	lignocérique	<i>cires des plantes bactéries insectes</i>
	26	n-hexacosanoïque	cérotique	
	28	n-octacosanoïque	montanique	
	30	n-triacontanoïque	mélissique	
	32	n-dotriacontanoïque	lacéroïque	

5.3.2. Propriétés physiques

5.3.2.1. Point de fusion

L'état physique des acides gras en fonction de la température peut avoir des conséquences vitales pour les organismes vivants.

La longueur de la chaîne des acides gras saturés élève la température de fusion (passage à l'état liquide); la méthylation diminue la température du point de fusion; l'insaturation diminue la température du point de fusion, par exemple dans la série des C18, la différence de température du point de fusion entre un acide gras saturé et un acide gras insaturé avec une seule double liaison en configuration cis est de 50°C.

5.3.2.2. Solubilité

Les AG à longues chaînes sont insolubles dans l'eau. Mais, leurs sels alcalins appelés savons sont solubles.

Le caractère amphipathique de la molécule lui confère des conformations particulières dans l'eau: Film, Bicouche, Micelle, Liposome (**Fig.5.6**)

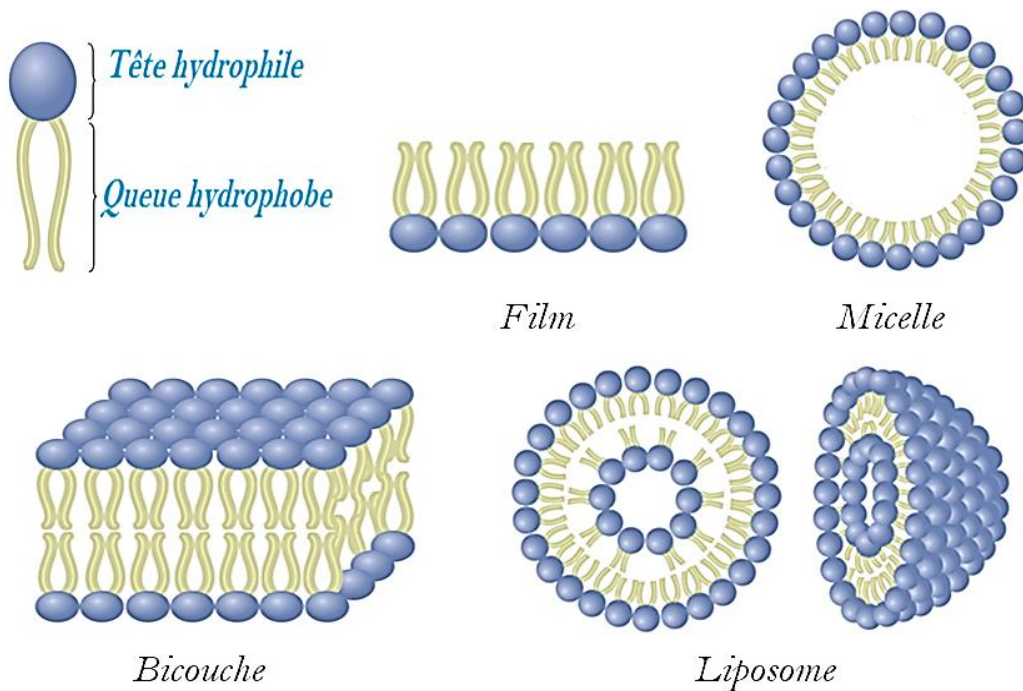


Fig.5.6: Structures physiques des lipides amphipathiques en solution

5.4. Les lipides simples

Les lipides simples, encore appelés homolipides sont des corps ternaires (C, H, O). Ils sont des esters d'acides gras que l'on classe en fonction de l'alcool :

- glycérides : (acylglycérols) sont des esters du glycérol;
- cérides : sont des esters d'alcools à longue chaîne (alcool gras)
- stérides : sont des esters de stérols

5.4.1. Les glycérides

Ce sont les lipides les plus simples construits à partir d'acides gras.

Les lipides naturels les plus nombreux, présents dans le tissu adipeux (graisses de réserve) et dans de nombreuses huiles végétales. Réserve énergétique importante chez l'homme.

Constitués d'un glycérol relié par fonctions esters avec des acides gras pour former des mono, di, ou Triglycérides.

Selon le nombre d'acides gras esterifiant le glycerol on distingue les monoglycérides, les diglycérides et les triglycérides.

Selon la nature des acides gras esterifiant le glycerol on distingue les glycérides homogènes et les glycérides mixtes (**Fig.5.7**).

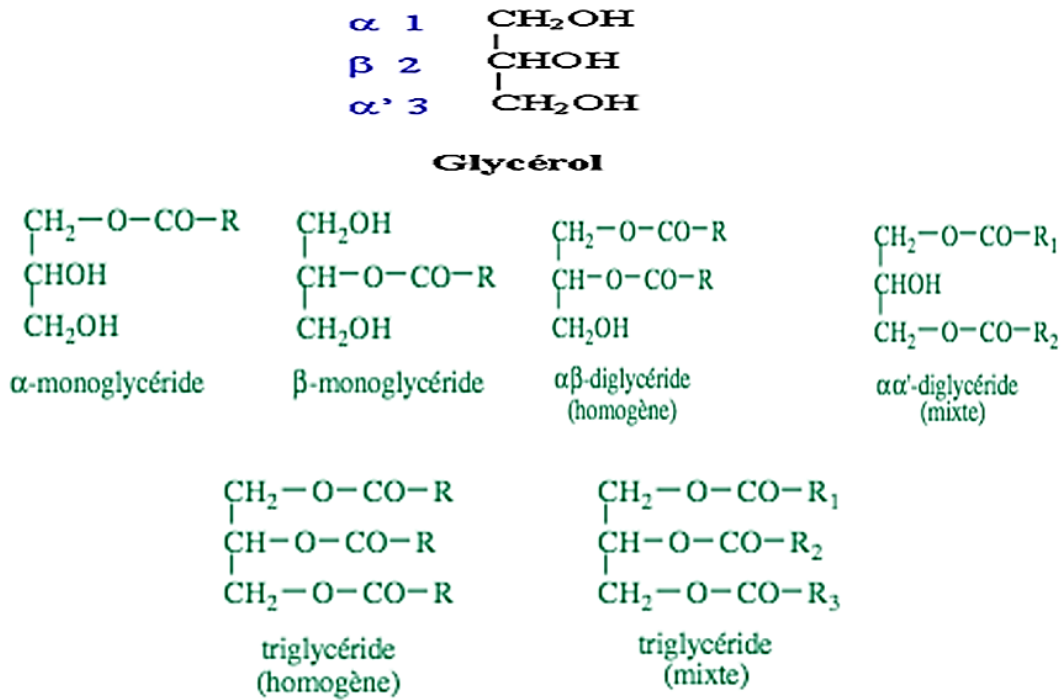


Fig.5.7: Classification des glycérider

Selon la nomenclature internationale le nom d'un glycérider est donné par les noms des groupements acyles précédés de leurs positions sur les carbones du glycérider : 1-R1-2-R2-3-R3. Exemple (**Fig.5.8**).

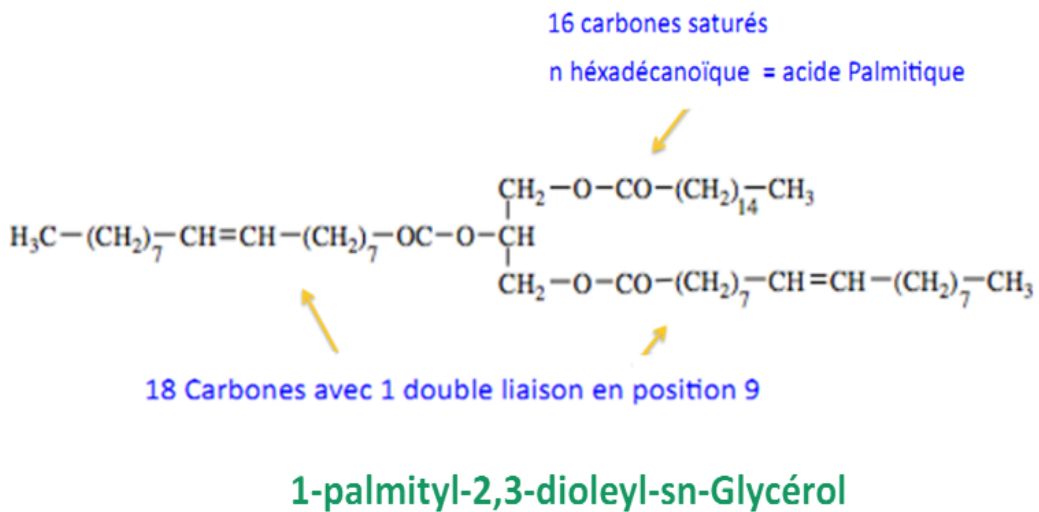


Fig.5.8 : Nom systématique d'un glycérider

5.4.1.1. Réaction de saponification

Le terme de « saponification » désigne une réaction chimique qui permet la fabrication du savon. Elle consiste à hydrolyser, sous l'effet d'une base forte, un ester en un ion carboxylate et un alcool. La réaction de saponification est l'inverse de l'estérification (Fig.5.9).

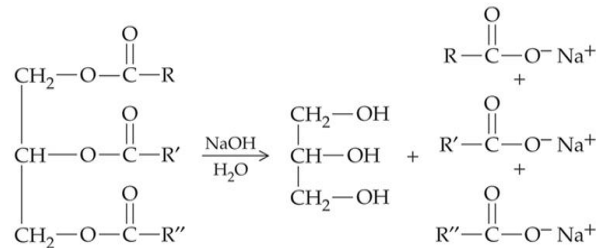


Fig.5.9 : réaction de saponification

La saponification peut être réalisée à froid, c'est-à-dire à température ambiante. Il faut alors compter plusieurs semaines de temps de réaction. Elle peut également se faire à chaud.

La saponification est une réaction lente mais totale. Elle dégage également une importante quantité de chaleur : elle est fortement exothermique.

5.4.1.2. Hydrolyse enzymatique

La digestion de ces lipides sont sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Ces enzymes hydrolytiques agissent uniquement à l'interface eau-lipide, les sels biliaires jouent un rôle d'émulsifiants pour faciliter la digestion enzymatique.

L'action complète de la lipase pancréatique conduit à la libération de 2 acides gras et du 2-monoacylglycérol. Seuls les esters des fonctions alcool primaire du triglycéride sont hydrolysés.

Les phospholipases A1 et A2 libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol (Fig.5.10).

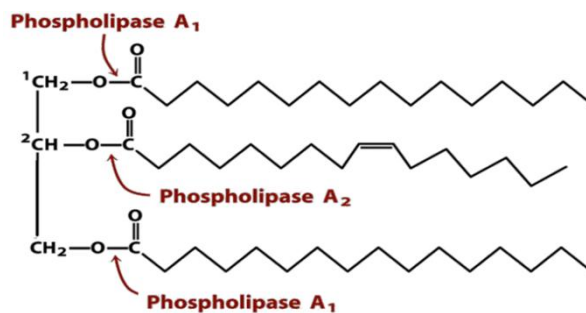


Fig.5.10: dégradation enzymatique des glycérides

5.4.2. Les cérides

Les cérides sont des esters d'alcool gras et d'un acide gras (**Fig.5.11**). Ils forment l'essentiel des cires animales (abeille, lubrifiant de la peau des mammifères, et sécrétion de la glande uropygienne des oiseaux) et végétales (cires de la cuticule, subérine des tissus subérifiés comme le liège, et des mycobactéries (dont celle responsable de la tuberculose). Certains oiseaux sécrètent des cires par les glandes uropygiennes pour les rendre imperméables à l'eau mettant en avant le rôle protecteur que peuvent avoir les cérides. Ce sont des substances solides, incolores, insolubles dans l'eau, soluble dans le benzène, le chloroforme et sont chimiquement inertes.

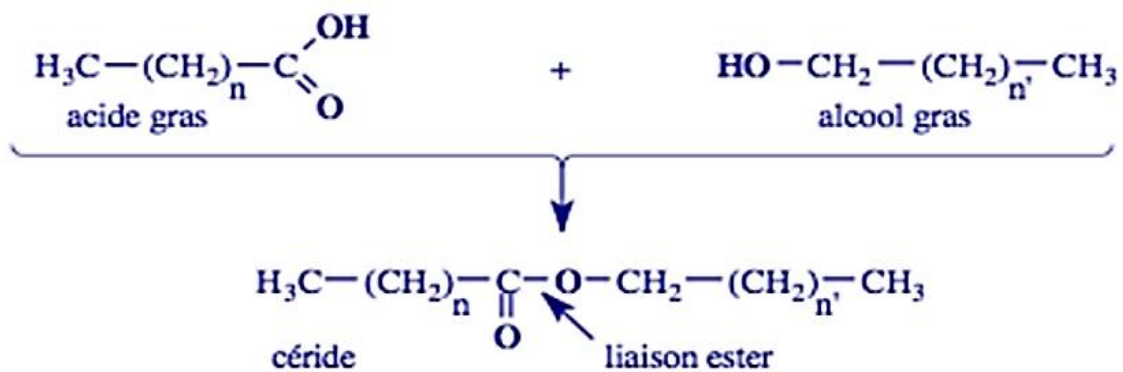


Fig.5.11: structure d'un cérides

5.4.3. Les stérides

Ce sont des esters du stérol. Le cholestérol en est le plus représentatif, il est composé de 3 cycles hexagonaux + un cycle pentagonal. Exemple de stéride, palmitate de cholestéryle (**Fig.5.12**).

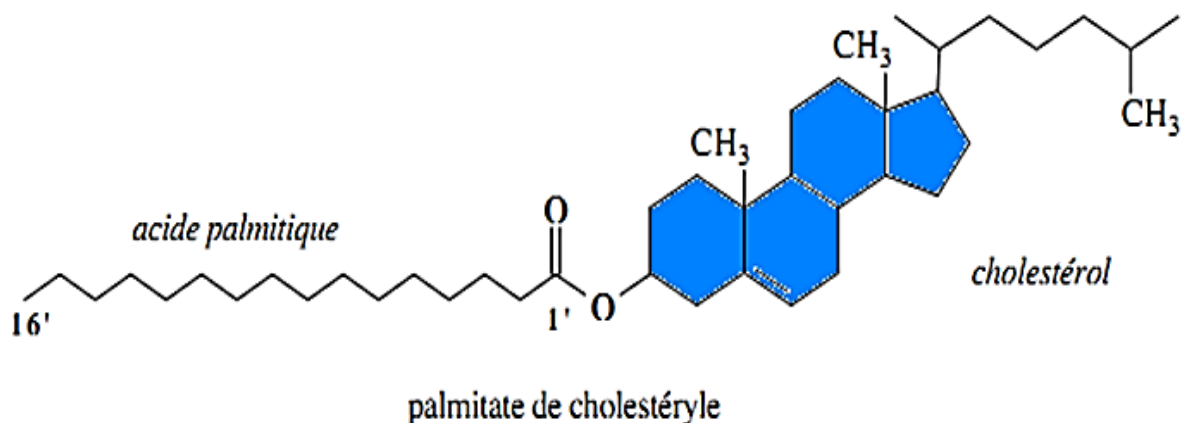


Fig.5.12: structure d'un stéride

5.5. Les lipides complexes

Ces hétérolipides contiennent des groupements phosphate, sulfate ou glucidique. Par contre, ils n'ont aucun rôle énergétique.

Ils sont classés en trois classes : Glycérophospholipides, Glyceroglycolipides et Sphingolipides.

5.5.1. Les glycérophospholipides

Les glycérophospholipides sont constitués : d'acide phosphatidique (glycérol + deux acides gras + un phosphate) et d'un alcool (éthanolamine, choline, sérine, glycérol, inositol).

La structure générale d'un glycérophospholipide est représentée dans la figure suivante :

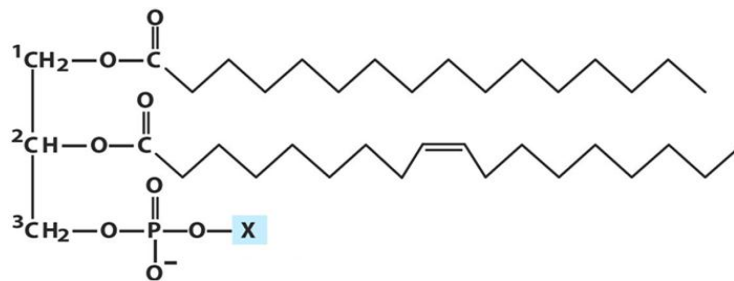


Fig.5.13: structure générale d'un glycérophospholipide

C'est la nature chimique de X qui détermine la nature et l'identité du glycérophospholipide (Tableau 5.3).

Tableau 5.3 : Les différents types de glycérophospholipides

Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net charge (at pH 7)
Phosphatidic acid	—	— H	- 1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	— CH ₂ —CH ₂ —NH ₃ ⁺	0
Phosphatidylcholine	Choline	— CH ₂ —CH ₂ —N ⁺ (CH ₃) ₃	0
Phosphatidylserine	Serine	— CH ₂ —CH(NH ₃ ⁺)—COO ⁻	- 1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	— CH ₂ —CH(OH)—CH ₂ —OH	- 1
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	myo-Inositol 4,5-bisphosphate		- 4
Cardiolipin	Phosphatidyl-glycerol		- 2

Différents glycérophospholipides peuvent être regroupés

- ✓ Céphalines : phosphatidylserines, phosphatidyléthanol-amines;
- ✓ Lécithines : phosphatidylcholines
- ✓ Les glycérophospholipides sont présents chez les animaux, les plantes et microorganismes
- ✓ Pour chaque groupe, le nombre de molécules différentes est très important, on compte jusqu'à 20 phosphatidylcholines différentes dans les hématies humaines et jusqu'à une centaine pour les lipides du lait.

Les glycérophospholipides sont des molécules amphotères car elles possèdent:

- ✓ une fonction acide apportée par H₃PO₄
- ✓ une fonction basique apportée par la sérine, l'alcool aminé.

Digestion enzymatique des glycérophospholipides est assurée grâce à quatre types de phospholipases A₁, A₂, C et D (**Fig.5.14**).

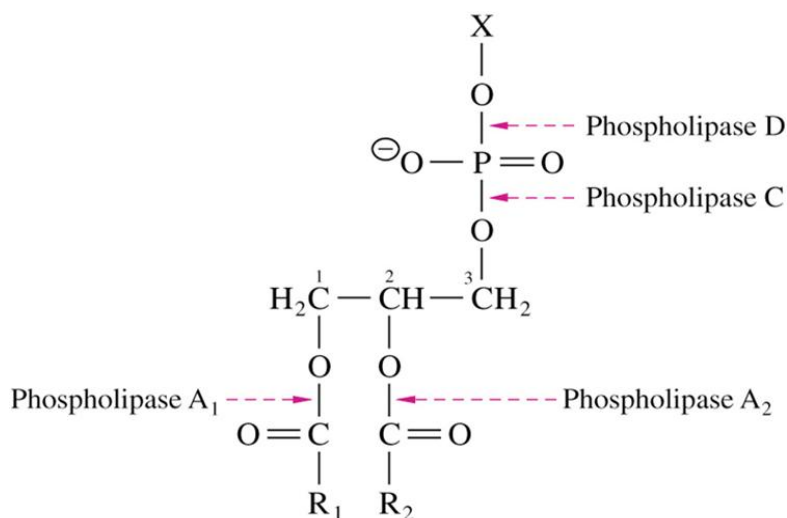


Fig.5.14: Digestion enzymatique des glycérophospholipides

5.5.2. Les glycéroglycolipides

Ils sont obtenus comme suit :

- ✓ Les alcools des carbones C1 et C2 du glycérol sont estérifiés par des acides gras
- ✓ L'alcool du carbone C3 à la différence des glycérolipides n'est pas estérifié, mais il est lié à un ose par une liaison glycosidique (avec le carbone anomérique de l'ose).

Ils sont particulièrement importants chez les plantes supérieures, les algues et les bactéries où ils se trouvent dans les membranes photosynthétiques (**Fig.5.15**). On les trouve également chez les animaux, mais en moindre quantité.

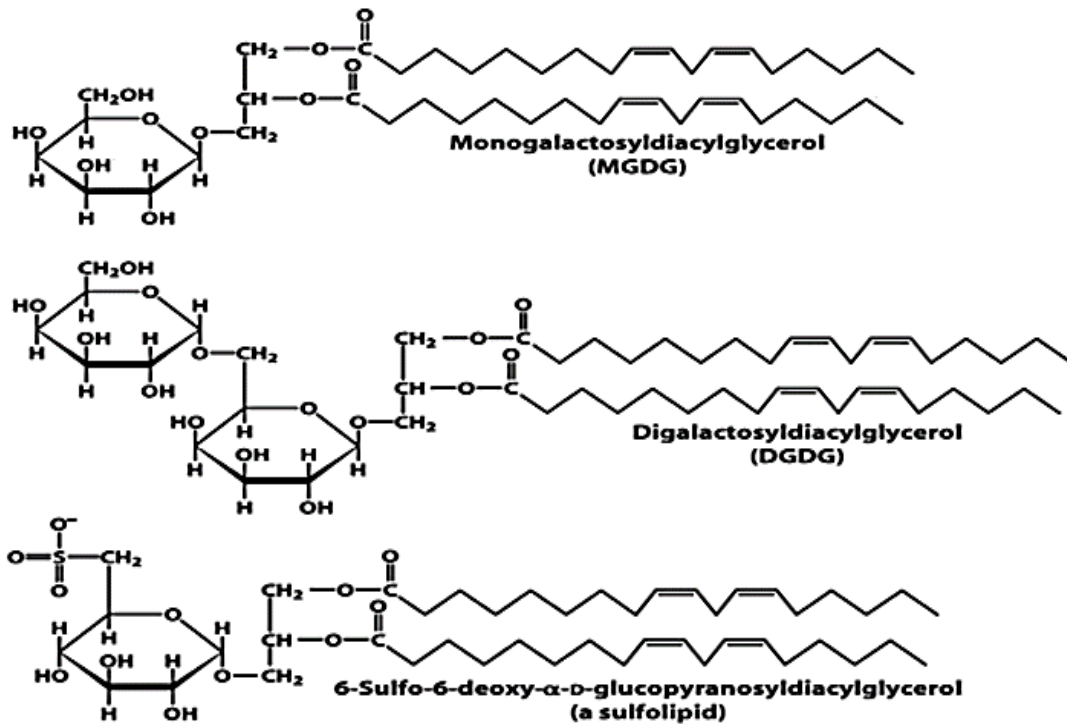


Fig.5.15: Glycéroglycolipides des membranes thylakoidales

5.5.3. Sphingolipides

Le squelette à partir duquel sont constitués ces lipides n'est pas le glycérol mais la sphingosine.

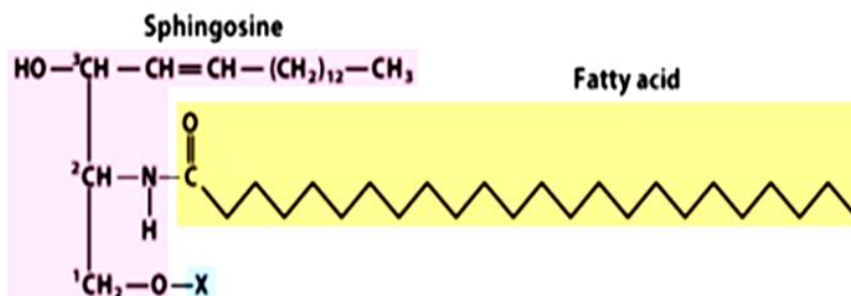


Fig.5.16: Structure générale d'un sphingolipide

Selon la nature de X on distingue

H : Céramides

Phosphate : Céramides-1-phosphate

Phosphocholine : Sphingomyélines

Ose : Cérébrosides

Oses : Globosides

Oses + acide sialique : Gangliosides

5.6. Les lipoïdes

Les lipoïdes sont des composés naturels dépourvus d'acides gras, trait commun des lipides vrais, mais qui leur sont apparentés par leur propriété physique qui est leur insolubilité, sont dits composés à caractère lipidique :

- ✓ Icosanoïdes : dérivés de l'acide gras polyinsaturé arachidonique
- ✓ Isoprénides : dérivés de l'isoprène, on y distingue :
 - ✓ les terpènes
 - ✓ les dérivés du stérol

5.6.1. Les dérivés de l'acide arachidonique

Sous l'action de la phospholipase A2, les phospholipides membranaires libèrent l'acide arachidonique, acide gras polyinsaturé à 20 carbones et 4 doubles liaisons qui est un substrat d'actions enzymatiques produisant des médiateurs à action extracellulaire : facteurs d'adhérence, d'agrégation plaquettaire, de perméabilité vasculaire ou encore intermédiaires de la réaction inflammatoire (**Fig.5.17**).

Leurs noms dérivent de leur localisation et l'on citera les prostaglandines (PG), sécrétion de la prostate, tromboxanes (TX), leucotriènes (LT).

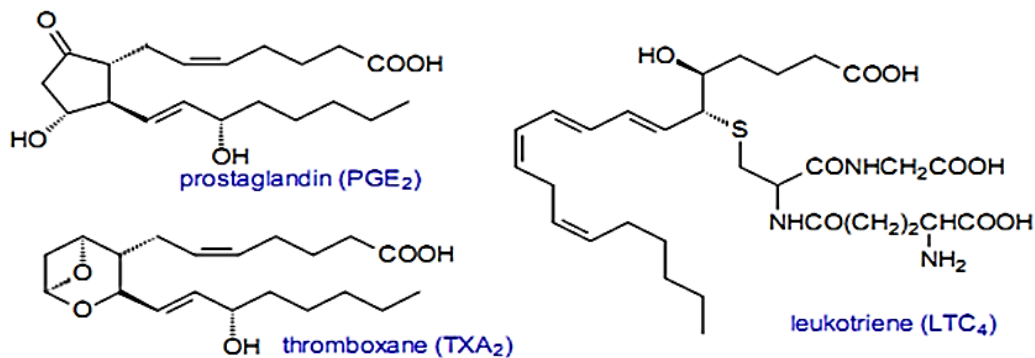
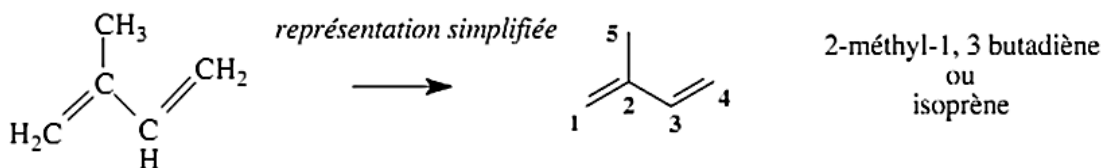


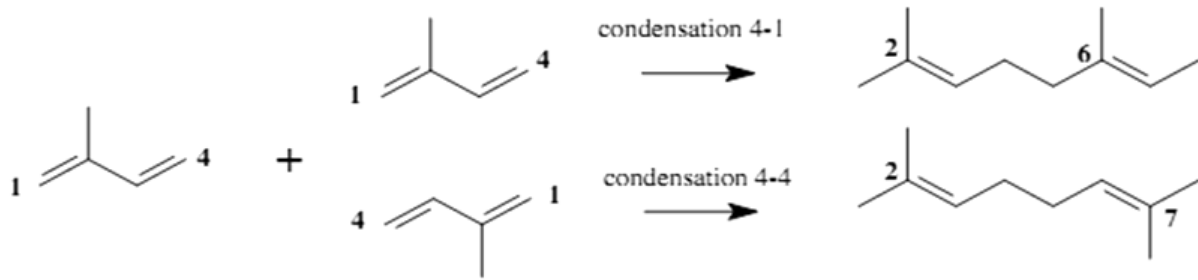
Fig.5.17: structure des icosanoïdes

5.6.2. Les terpènes et les composés terpéniques

Un grand nombre de composés naturels de la famille des terpènes viennent des polymérisations et de remaniements d'un même précurseur l'isoprène, carbure diénique à 5 atomes de carbone:



La polymérisation se fait soit par une condensation 4-1 ou 4-4, comme suit :



En fonction du nombre n (entier) d'unités pentacarbonés (C_5) ramifiées, on peut distinguer pour :

$n = 2$: les monoterpènes (C_{10}). Ce sont les plus communs. Ils ont pour formule $C_{10}H_{16}$ et comptent de nombreux isomères.

$n = 3$: les sesquiterpènes (C_{15}), $C_{15}H_{24}$

$n = 4$: les diterpènes (C_{20}), $C_{20}H_{32}$

$n = 5$: les sesterpènes (C_{25})

$n = 6$: les triterpènes (C_{30})

$n = 8$ et le caoutchouc naturel : les polyterpènes

5.6.3. Les stéroïdes

Leur squelette est un carbure tétracyclique : le stérane (cyclopentano-perhydrophénantrène), résultat de la condensation du cyclohexane sur le phénantrène réduit.

Parmi les stéroïdes naturels on retrouve :

- ✓ les stérols

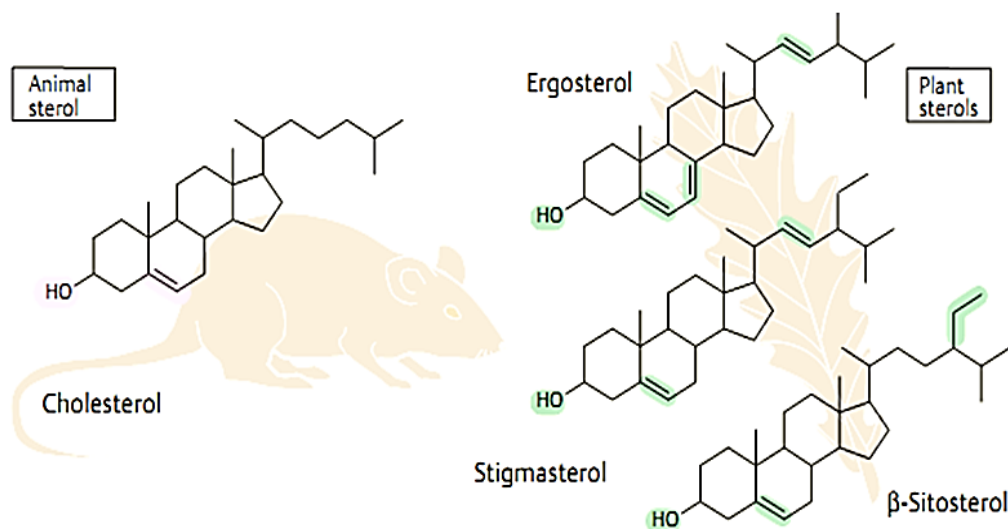


Fig.5.18: structure des stérols

- ✓ **les acides et sels biliaires** : Les sels biliaires sont l'acide cholique et l'acide chénodéoxycholique, ils sont formés au niveau du foie. Quand ils sont associés à la glycine (glycocolle), à la taurine, ainsi qu'à des ions (atome ayant perdu ou gagné des électrons) sodium et potassium, ils donnent les sels biliaires. Ces sels sont excrétés dans la bile vers l'intestin par une pompe (bile salts export pump). Ils sont des cofacteurs indispensables à l'action de la lipase pancréatique au cours de la digestion des lipides, dans le duodénum et le jéjunum. Dans l'iléon, sous l'action des bactéries intestinales les sels biliaires sont déconjugués. L'acide cholique est partiellement transformé en acide désoxycholique (3 α , 12 α dihydroxy) et l'acide chénodéoxycholique en acide lithocholique (3 α hydroxy). Le désoxycholique et le lithocholique sont les acides biliaires secondaires.

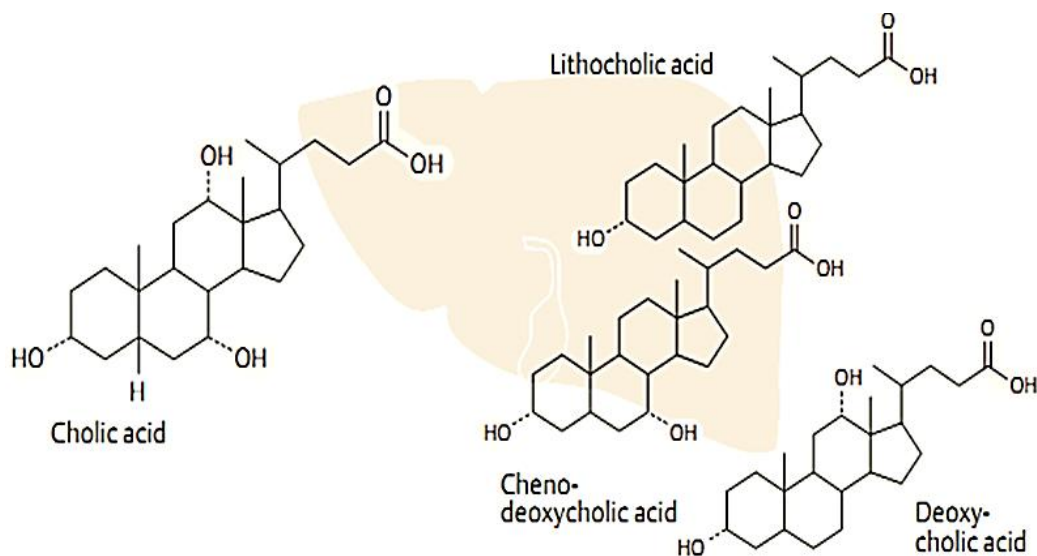


Fig.5.19: structure des sels biliaires

- ✓ **les hormones stéroïdes** : Une hormone stéroïde qualifie toute hormone synthétisée à partir du cholestérol, un stéroïde ou un composé stéroïdien (**Fig.5.20**). Les hormones stéroïdes peuvent être regroupées en cinq groupes en fonction du récepteur auquel elles se lient: glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes, œstrogènes et progestatifs. Il existe également un autre groupe d'hormones stéroïdes qui se lient aux récepteurs rétinoïdes, la vitamine A, la vitamine D et les hormones thyroïdiennes.

Les récepteurs des hormones stéroïdiennes sont situés dans le cytoplasme des cellules cibles. La liaison de l'hormone stéroïde à son récepteur spécifique forme un complexe capable de lier l'ADN dans le noyau de la cellule et d'initier la transcription.

On connaît de nombreux composés stéroïdiens apparentés, qui n'ont pas tous une activité hormonale, mais remplissent de nombreuses fonctions importantes dans la cellule et les membranes cellulaires.

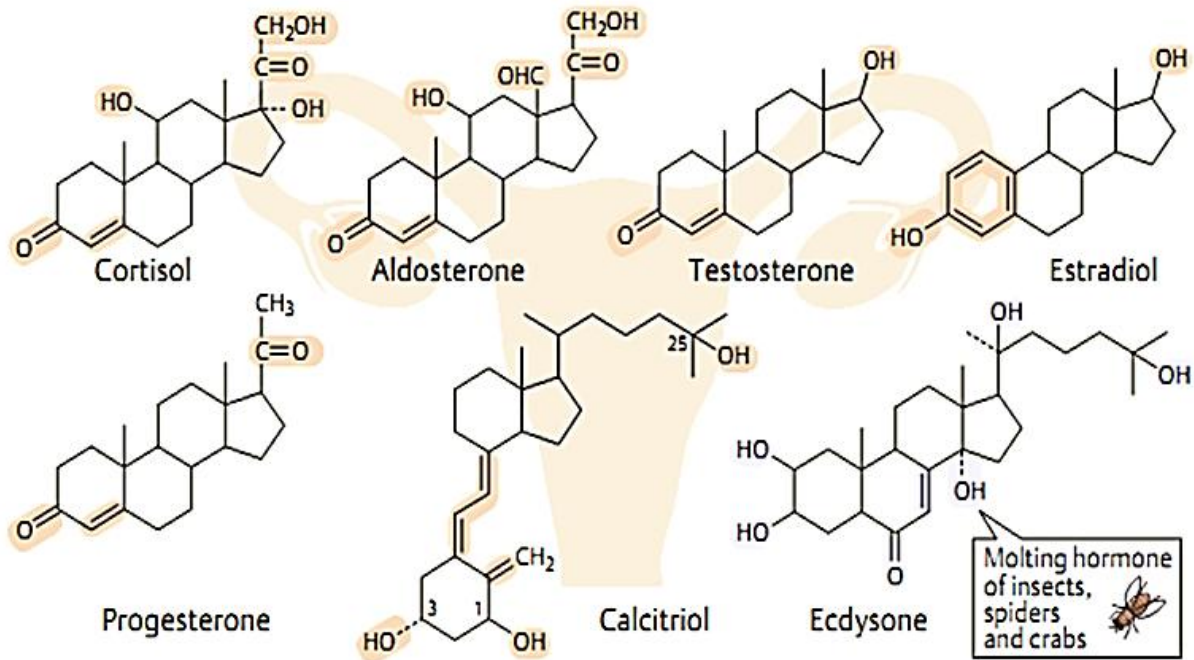


Fig.5.20: structure des hormones stéroïdes

REFERENCES

1. **Garrett RH, Grisham CM.** 2016. Biochemistry: Cengage Learning
2. **Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.** 2007. Biochemistry: W. H. Freeman
3. **Mathews CK.** 2013. Biochemistry: Pearson
4. **Voet D, Voet JG.** 2010. Biochemistry, 4th Edition: John Wiley & Sons
5. **Reece JB.** 2011. Campbell Biology: Benjamin Cummings / Pearson
6. **Karp G.** 2009. Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments: John Wiley & Sons
7. **Pratt CW, Cornely K.** 2017. Essential Biochemistry: Wiley
8. **Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, et al.** 2013. Essential Cell Biology, Fourth Edition: Taylor & Francis Group
9. **Bettelheim FA, Brown WH, Campbell MK, Farrell SO, Torres O.** 2012. Introduction to Organic and Biochemistry: Cengage Learning
10. **Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM.** 2008. Lehninger Principles of Biochemistry: W.H. Freeman
11. **Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, et al.** 2016. Molecular Cell Biology: W. H. Freeman