



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed Seddik Benyahia-Jijel



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département d'Enseignement fondamental des
Sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم التعليم الاساسي لعلوم الطبيعة و
الحياة

Biochimie

Polycopié de cours

2^{ème} année Licence : Biologie, alimentaire ou agronomique

Code du cours :

Préparé par

Dr. Khelfallah Amina (MCB)

2024/2025

Ref.....

Avant-propos

Ce polycopie est le fruit de nos expériences d'enseignement avec les étudiants de deuxième année licence (L2), de la faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Mohammed Seddik Benyahia-Jijel. Ce support pédagogique intitulé « Cours de Biochimie » permet à fournir aux étudiants de deuxième année science biologique, alimentaire et agronomique, les connaissances de bases en biochimie ainsi un outil d'apprentissage qui est enrichi par des figures illustratives afin de simplifier à l'étudiant la compréhension de la matière et à lui donner un support pour la révision.

Je dédie « Cours de Biochimie» à la mémoire de ma mère qu' « ALLAH » le Tout-Puissant accueille dans son vaste paradis, et qui me permet d'être ce que je suis aujourd'hui.

Je le dédie également à la mémoire de mon professeur, Dr. « Alyane Mohamed » qui m'a fait découvrir la biochimie et m'a fait aimer cette matière.

Sommaire

Introduction	1
Chapitre 1 : Liaisons chimiques	2
1- Introduction	2
2- Définitions	2
3- Liaison chimique	3
3-1- Liaisons fortes (ou intramoléculaires)	3
3-2- Liaisons faibles (ou intermoléculaires)	5
Chapitre 2 : Structure et propriétés physicochimiques des glucides	8
1- Introduction	8
2- Importance biologique	8
3- Classification	8
3-1- Oses simples	9
3-2- Osides	27
3-2-1- Holosides	27
3-2-2- Hétérosides	33
Chapitre 3 : Structure et propriétés physico-chimiques des lipides	35
1- Introduction	35
2- Rôles biologiques	35
3- Classification structurale des lipides	35
3-1- Acides gras	36
a. Structure	36
b. Nomenclature	37
c. Propriétés des acides gras	41
c.1. Propriétés physiques	41
c.2. Propriétés chimiques	42
3-2- Lipides vrais	44
3-2-1- Lipides simples (homolipides)	44
3-2-2- Lipides complexes	50
3-3- Composés à caractères lipidiques	57
Chapitre 4 : Structure et propriétés physico-chimiques des acides aminés, peptides et protéines	59
I- Acides aminés : structure et propriétés physico-chimiques	59
1- Définition et importance	59

2- Représentation de Fischer et énantiométrie	59
3- Structure et classification des acides aminés.....	60
4-Propriétés des acides aminés	63
4-1- Propriétés physiques	63
4-2- Propriétés chimiques	70
II- Peptides et protéines : structure et propriétés physicochimiques.....	73
1- Définition des peptides et des protéines	73
2-Liaison peptidique.....	74
3-Nomenclature	74
4-Structure des protéines	75
5- Dénaturation des protéines.....	86
6- Propriétés physico-chimiques des protéines.....	87
7- Séparation des protéines	89
7-1- Méthodes basées sur la solubilité.....	89
7-2- Méthodes basées sur la charge électrique.....	89
7-3- Méthodes basées sur la taille moléculaire	90
Chapitre 5 : Notions d'enzymologie	93
5-1- Définition et classification	93
5-2- Mécanisme d'action.....	98
5-3- Site actif.....	100
5-4- Cinétique enzymatique et types de représentation.....	100
5-5- Inhibition enzymatique.....	107
5-6-Phénomène d'allostérie	113
Chapitre 6 : Notions de bioénergétique	114
6-1- Types de réaction chimique.....	114
6-2- La chaîne respiratoire et la production d'énergie.....	121
6-3- Phosphorylation et réaction d'oxydo-réduction	124
Chapitre 7 : Métabolisme des glucides	128
Introduction	128
7-1-Catabolisme	128
7-1-1- Glycolyse ou phase anaérobie d'oxydation du glucose.....	128
7.1.2. Devenir du pyruvate	134
7-1-3- Cycle de Krebs.....	136
7-1-4- Dégradation du glycogène (glycogénolyse).....	139

7-1-5- Voie des pentoses phosphates.....	140
7-2- Anabolisme	143
7-2-1-Néoglucogenèse ou gluconéogenèse.....	143
7-2-2- Synthèse du glycogène	144
7-3- Régulation	145
Chapitre 8 : Métabolisme des lipides	148
8-1- Catabolisme des acides gras (β -oxydation)	148
8-2- Catabolisme des stérols	152
8-3-Biosynthèse des acides gras et des triglycérides.....	152
8-4- Biosynthèse des stérols	156
8-5- Régulation	160
Chapitre 9 : Métabolisme des peptides et des protéines.....	162
9-1- Catabolisme des acides aminés	162
9-1-1- Catabolismes des groupements aminés.....	162
9-1-2- Catabolismes des groupements carboxyliques.....	164
9-1-3- Catabolisme de la chaîne latérale.....	164
9-2- Les acides aminés glucoformateurs et cétoènes.....	165
9-3- Biosynthèse des acides aminés indispensables.....	166
9-4- Elimination de l'azote, cycle de l'urée ou uréogenèse.....	167
9-5- Exemple de biosynthèse de peptides (cas de peptides d'intérêt biologique).....	170
9-8- Exemple de biosynthèse de protéines.....	171
9-9- Régulation	173
Chapitre 10 : Structure et métabolisme d'autres composés d'intérêt biologique.....	174
10-1- Vitamines.....	174
10-2- Hormones	188
Références bibliographiques.....	197

Introduction

La biochimie est une science qui cherche à déterminer la composition ainsi que la réaction chimique de la matière vivante.

C'est l'étude des réactions chimiques ayant lieu dans les organismes vivants, notamment des réactions de dégradation (catabolisme) et des réactions de biosynthèse (anabolisme).

Dans notre étude, nous allons d'abord commencer par la description structurale et l'identification des différentes propriétés physico-chimiques des trois grandes classes de molécules biologiques : les glucides, les lipides et les acides aminés.

Par la suite, l'étude du métabolisme énergétique est détaillé commençant par l'étude de la structure des enzymes qui catalysent les différentes réactions biochimiques et leurs mécanismes d'action suivi par l'étude de la bioénergétique qui s'intéresse à l'étude des différentes transformations de l'énergie trouvée dans un système biologique.

Ensuite, nous procéderons à l'étude du métabolisme des glucides, des lipides et des acides aminés particulièrement à l'aide des schémas généraux métaboliques (cycle de Krebs, néoglucogenèse, cycle d'urée...).

Enfin, la structure et le métabolisme d'autres composés d'intérêt biologique à savoir les vitamines et les hormones sont aussi étudiés

Chapitre 1 : Liaisons chimiques

1. Introduction

La matière vivante est composée principalement de deux types de molécules : **organiques et inorganiques (minérales)**. Les molécules organiques sont des molécules contenant du carbone, à l'exception du CO_2 et des ions dérivés, HCO_3^- , (hydrogénocarbonate ou bicarbonate) et carbonate (CO_3^{2-}). Ces molécules organiques peuvent être **des protéines, des glucides, des lipides, des acides nucléiques, des coenzymes** ainsi que **des vitamines**. Par ailleurs, les molécules minérales sont principalement **des ions** impliqués dans des processus physiologiques, par exemple l'établissement des potentiels transmembranaires (H^+ , Na^+ , K^+), ou dans certaines réactions enzymatiques.

La classification périodique (**Figure1**) des éléments chimiques illustre la faible diversité des éléments contenus dans la matière vivante. En effet, six éléments chimiques sont dits majeurs : le carbone (C), l'hydrogène (H), l'oxygène (O), l'azote (N), le soufre (S) et le phosphore (P). Elles forment 95 % de la matière sèche.

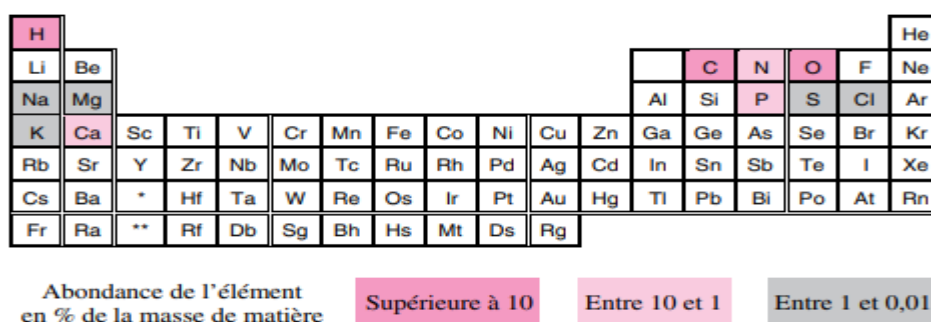


Figure 1 : tableau périodique des éléments chimiques (Quentin et al., 2015)

Le carbone représente plus de 50 % de la masse de la matière sèche. Il se combine à l'hydrogène, l'oxygène, et l'azote dans les molécules organiques. Cependant, l'hydrogène et l'oxygène restent les éléments les plus abondants de la matière non déshydratée, du fait de la forte proportion d'eau dans la matière vivante. Le phosphore est lui aussi un élément majeur. Il rentre dans la composition des nucléosides phosphate, comme l'ATP (Adénosine triphosphate). Quant au soufre, il est présent notamment dans deux acides aminés, la cystéine et la méthionine. Ces 6 éléments, ajoutés aux ions Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} et Cl^- , représentent ainsi 99 % de la masse de la matière sèche.

2. Définitions

- **Atome** : représente la plus petite quantité de matière, exemples : carbone ©, H hydrogène (H), oxygène (O), azote (N).
- **Molécule** : est un groupe d'au moins deux atomes associés par une/des liaison(s) chimique(s).

3. Liaison chimique

Est une force ou interaction attractive qui maintient deux atomes ensemble (à courte distance) grâce à leurs électrons de valence (les électrons de la couche externe d'un atome). Toutes les structures et tous les processus biologiques dépendent des liaisons non covalentes (intermoléculaires) et des liaisons covalentes (intramoléculaires) (**Figure 2**).

Il existe deux types de liaison :

- **Liaisons fortes** : ces liaisons chimiques sont localisées à l'intérieur d'une molécule (liaison intramoléculaire) ; qui relie les atomes entre eux pour former des composés. Il existe trois types de liaisons fortes : **Covalente, ionique et métallique**.
- **Liaisons faibles** : ces liaisons se trouvent à l'extérieur des molécules : ce sont des attractions ou forces intermoléculaires.

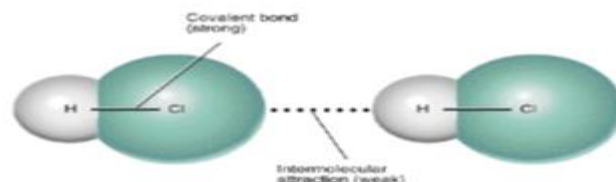


Figure 2 : liaisons intermoléculaires et intramoléculaires (**Weinman and Méhul, 2004**)

3.1. Liaisons fortes (ou intramoléculaires)

Selon la nature des éléments mis en jeu et leurs positions dans la classification périodique, les liaisons chimiques intramoléculaires sont de trois types :

- 1- **Liaison covalente**
- 2- **Liaison ionique**
- 3- **Liaison métallique**

➤ Notion d'électronégativité

L'électronégativité est l'aptitude d'un atome à attirer les électrons de liaison. Le tableau périodique indique pour chaque élément chimique son électronégativité. Ainsi, sur la base de la différence d'électronégativité (ΔE) entre deux atomes, on peut connaître le type de liaison (covalente ou ionique) que vont former ces deux atomes (**Figure 3**).

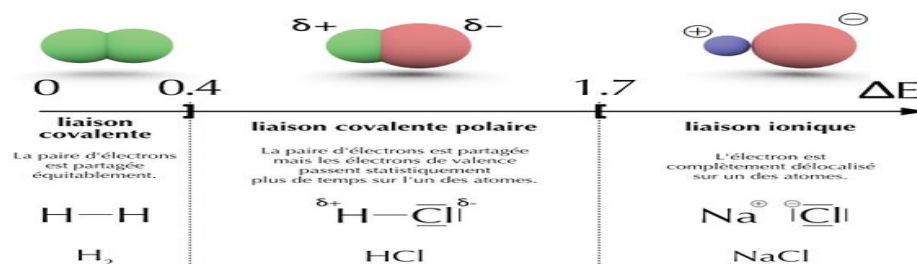


Figure 3 : Intervalle de ΔE pour déterminer la nature de la liaison (**Rizzello et al., 2025**)

Remarque

La différence d'électronégativité entre les atomes donne aux molécules un caractère **polaire** : la molécule reste globalement neutre, mais un champ électrique (symbolisé δ^+ ou δ^-) apparaît au sein de celle-ci.

- Les groupements de type **NH** et **OH** sont **fortement polaires** : présents dans les molécules, ils confèrent une certaine polarité, donc une bonne **affinité avec l'eau**. Les composés sont dits **hydrophiles**.

- En revanche, les molécules qui ne contiennent pas de groupements polaires sont dites **hydrophobes** : ne pouvant pas établir d'interaction avec l'eau, elles se regroupent en la « repoussant » ; ce sont les **corps gras** (huiles, graisses).

3.1.1. Liaison covalente

Une liaison covalente entre deux atomes résulte de la mise en commun de deux électrons de valence. Les éléments constitutifs des molécules biologiques courantes peuvent former de 1 à 6 liaisons covalentes. Le plus souvent chaque électron participe à une liaison où l'un des deux peut fournir les deux électrons de la liaison covalente.

On distingue :

- ❖ **La liaison simple** ($-C-C-$; deux électrons en commun),
- ❖ **La liaison double** ($O=O$; quatre électrons en commun)
- ❖ **La liaison triple** (ex, $N\equiv N$; six électrons en commun).

Selon la polarité, la liaison covalente peut être **polaire** ou **non polaire (apolaire)** : plus un atome est électronégatif, plus il attirera fortement vers lui les électrons de la liaison



Liaison covalente non polaire

Liaison covalente polaire

Dans la liaison covalente non polaire : le doublet d'électron est également réparti entre les deux atomes. Par contre, dans la liaison covalente polaire, le doublet d'électrons est distribué de façon inégale entre les atomes.

3.1.2. Liaison ionique

Une liaison ionique résulte du transfert d'un ou plusieurs électrons d'un atome le moins électronégatif vers l'atome le plus électronégatif. Les composés ioniques portent le nom de sels.

Exemple (Figure 4)

- **Le sodium** a tendance à perdre un électron de valence pour former le cation Na^+
- **Le chlore** a tendance à gagner un électron de valence pour former l'anion Cl^-



Figure 4 : liaison ionique entre le sodium et le chlore (Rizzello et al., 2025)

Les éléments les plus susceptibles de former des liaisons ioniques sont les métaux de groupe 1, 2 et 3 (du tableau périodique) (cations) avec les halogènes ou l'oxygène (anions) (Tableau 1).

Tableau 1 : formation des liaisons ioniques entre les éléments chimiques du tableau périodique

Cations			Anions		
Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 15	Groupe 16	Groupe 17
+1	+2	+3	-3	-2	-1
$\text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+$	$\text{Mg}^{2+}; \text{Ca}^{2+}$	Al^{3+}	$\text{N}^{3-}; \text{P}^{3-}$	$\text{O}^{2-}; \text{S}^{2-}$	$\text{F}^-; \text{Cl}^-; \text{Br}^-$

3.1.3. Liaison métallique

Ce sont des liaisons qui se produisent entre atomes d'électronégativités voisines. La liaison est, dans ce cas, assurée par un nombre d'électrons inférieur à une paire. Elle est parfois dite « insaturée » (en électrons). La liaison métallique est un peu plus faible que les deux autres types de liaison. En d'autre terme elle mise en commun d'électrons non pas sur 2 atomes mais sur un nombre illimité d'atomes (Figure 5).

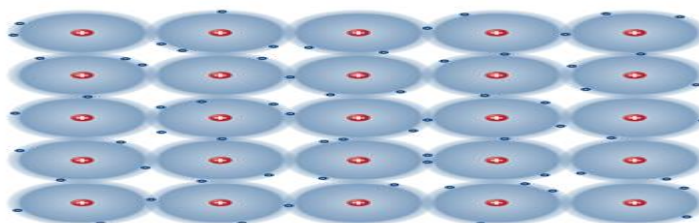


Figure 5 : modèle de la liaison métallique (Rizzello et al., 2025)

Les métaux sont connus pour leur **conductibilité thermique et électrique** qui est très importante. Si le métal est chauffé en un point, la délocalisation des électrons permet un transfert de l'énergie thermique par leur agitation. De plus, sous l'effet d'un champ électrique, même faible, on assiste au passage d'un courant. Ceci est lié à la facilité qu'ont les électrons à se déplacer dans le solide.

3.2. Liaisons faibles (ou) intermoléculaires

Ce type de liaison est généralement **réversible**. Ces forces **faibles** et **non covalentes** jouent un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, le repliement des protéines en formant des structures tridimensionnelles, la reconnaissance spécifique des substrats par les enzymes et la détection des signaux moléculaires. Les trois liaisons non covalentes sont **les liaisons hydrogène**, **les interactions de van der Waals** et **les liaisons hydrophobes**.

3.2.1. Liaison hydrogène

Cette liaison se forme lorsqu'un atome d'hydrogène, lié par covalence à un atome électronégatif (– D : pour « donneur »), se trouve à proximité d'un second atome électronégatif (– A : pour « accepteur ») (**Figure 6**). Les atomes très électronégatifs concernés sont essentiellement : N, O, Cl et F. En raison de son électronégativité, l'atome donneur attire les électrons de la liaison covalente et porte une charge négative partielle (δ^-), compensée par une charge positive partielle au niveau de l'hydrogène (δ^+) : on dit que cette liaison est polarisée. À son tour, cette charge positive attire un atome porteur de charge négative partielle (le plus souvent O ou N).

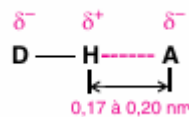


Figure 6 : la liaison hydrogène (Quentin et al., 2015)

Ces liaisons jouent un rôle important dans les systèmes biologiques en permettant de brefs contacts entre les molécules telles que les acides nucléiques (appariement des bases), protéines (structures secondaires) et les interactions entre les molécules d'eau (**Figure 7**)

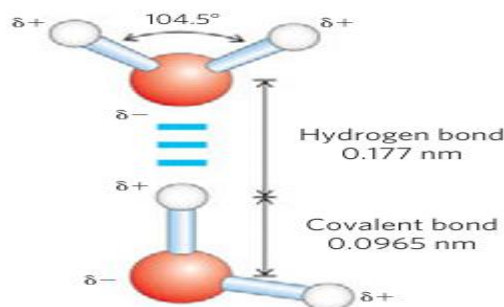


Figure 7 : les liaisons entre les molécules d'eau (Nelson and Cox, 2013)

La liaison hydrogène est symbolisée par trois traits

3.2.2. FORCES DE VAN DER WAALS

Les forces de van der Waals (ou forces de London) sont des attractions mutuelles et non spécifiques qui s'observent lorsque deux atomes, un groupe d'atomes ou les molécules de toute nature (non chargés) se rapprochent. Ainsi, les nuages d'électrons qui les entourent s'influencent mutuellement. Des variations aléatoires dans la position des électrons autour d'un noyau, induit un dipôle électrique opposé transitoire dans l'atome voisin. Les deux dipôles s'attirent faiblement, ce qui rapproche les deux noyaux (**Figure 8**).

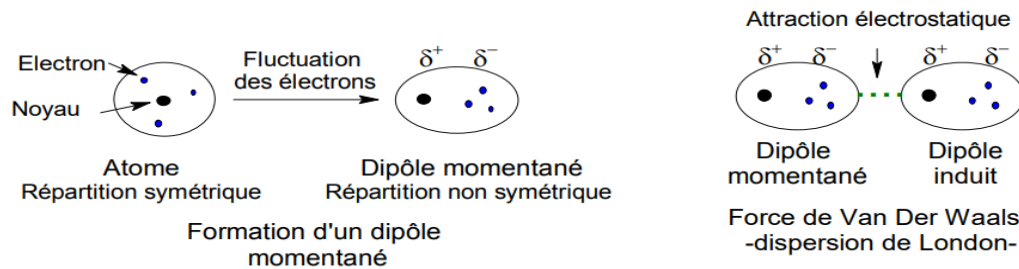


Figure 8 : attractions de van der Waals (Zerriouh, 2020)

Les forces de Van der Waals sont parmi les plus modestes des forces faibles, mais comme elles apparaissent toujours en très grand nombre, elles jouent un rôle majeur dans la construction et la stabilisation des structures biologiques (membranes biologiques, repliement des protéines (structure tertiaire) et formation de l'ADN).

3.2.3. Interactions hydrophobes

C'est une propriété des groupements hydrophobes de se regrouper ensemble pour s'enfuir du milieu hydrophile (eau), la force de ces interactions est inférieure à 40kJ/mole. Ce type de liaison est important dans la structure tertiaire des protéines (stabilisations des repliements), et dans la formation des membranes biologiques (**Figure 9**).

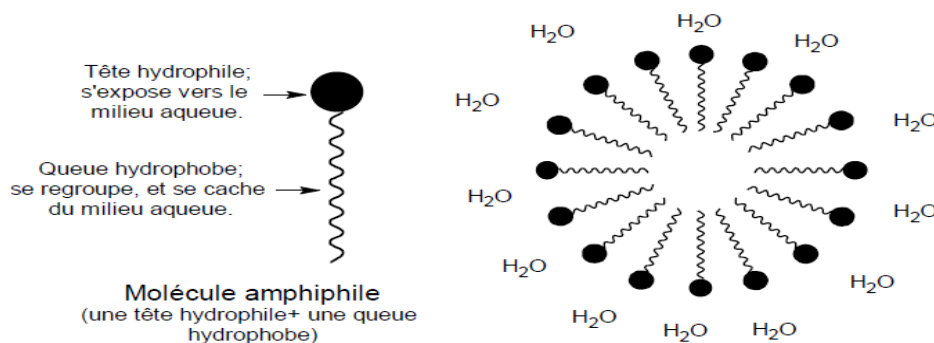


Figure 9 : interactions hydrophobes entre les groupements hydrophobes (exemple : acides gras) (Zerriouh, 2020)

Chapitre 2 : Structure et propriétés physico-chimiques des glucides

1. Introduction

Les glucides appelés également sucres hydratés, hydrates de carbones $[C_n(H_2O)_n]$ si $n >$ ou égal à 3] ou saccharides, sont un important groupe de composés naturels organiques. Ils sont extrêmement répandus dans les plantes, composante jusqu'à 80% du poids sec. Le mot « sucre » est appliqué aux carbohydrates solubles dans l'eau et présentent un goût sucré.

2. Importance biologique

Les glucides participent aux plusieurs fonctions dans la cellule :

- Ils constituent une source alimentaire d'énergie (4Cal/g)
- Des polymères (amidon chez les végétaux et glycogène chez les animaux) servent de réserves énergétiques.
- Ils jouent un rôle d'élément de structure de la cellule : les mucopolysaccharides chez les animaux supérieurs (cartilage, matrice extracellulaire), la cellulose chez les végétaux.
- Ils interviennent comme éléments de reconnaissance et de communication entre cellules : glycoprotéines des groupes sanguins, les polysides antigéniques des bactéries.
- Ils font partie intégrante de la structure de nombreuses molécules biologiques telles que les acides nucléiques (ribose et désoxyribose), les coenzymes, les antibiotiques.

3. Classification

Les glucides se divisent en 2 classes de complexité croissante (**Figure 1**) :

- **Les oses** ou sucres simples dits également monosaccharides. Ils subdivisent en **aldoses et cétooses** suivant la nature de la fonction réductrice portée (aldéhydrique ou cétonique).
- **Les osides** : qui proviennent de la condensation de 02 oses ou plus avec élimination d'eau. Elles peuvent s'associer aux substances non glucidiques (aglycones). Ainsi, ils se partagent en :
 - **Holosides** : résulte de l'association unique des oses ou de ses dérivés par des liaisons glycosidiques. Suivant le nombre d'unité osidique (n) on distingue : **oligosaccharide (ou oligoside)** : 2 à 10 et **polysaccharide (ou polyside)** : $n > 10$.
 - **Hétérosides** : qui proviennent de l'association d'une ou plusieurs molécules d'oses avec une fraction non glucidique (aglycone).

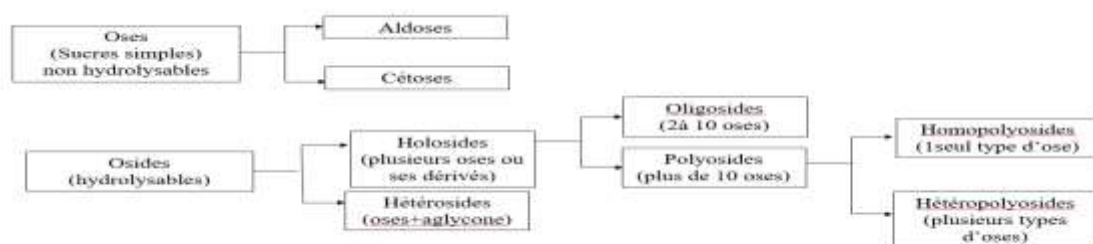


Figure 1 : classification des glucides (originale)

3.1. Oses simples

Ce sont des **chaînes carbonées non ramifiées poly hydroxylées**, dont tous les atomes de carbone portent une fonction alcool (primaire ou secondaire) (ce sont donc des polyols), sauf un porte une **fonction carbonyle réductrice**.

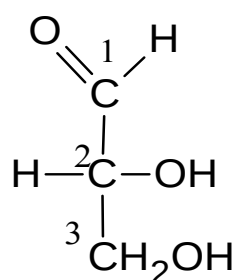
- Les groupements hydroxyles rendent ces molécules très solubles dans l'eau.
- La fonction réductrice est une **fonction aldéhyde (-CHO)** dans le cas des **aldoses** ou une **fonction cétone (-CO-)** dans le cas des **cétoses**.

3.1.1. Classification des oses simples

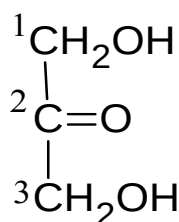
Les oses sont classés suivant le nombre d'atome de carbone et de la nature de la fonction carbonyle en :

	3C : triose	4C : tétrorse	5C : pentose	6C : hexose	7C : heptose
Aldoses	Aldotriose	Aldotérose	aldopentose	aldohexose	aldoheptose
Cétoses	Cétotriose	cétotérose	cétopentose	cétohexose	Cétoheptose

- L'aldose le plus petit, le **glycéraldéhyde**, et le cétose le plus petit, le **dihydroxyacétone (DHA)**, contiennent 3 atomes de carbone (trioses) (**Figure 2**).



Glycéraldéhyde



Dihydroxyacétone (DHA)

Figure 2 : structure du glycéraldéhyde et du dihydroxyacétone (Originale)

Remarques : il est important de connaître que :

- Selon la convention de Fischer, la chaîne carbonée est représentée par un trait vertical.
- Les fonctions hydroxyles sont représentées par des traits horizontaux. Par ailleurs, les atomes d'hydrogènes ne sont pas représentés.
- La fonction réductrice aldéhydique sur le carbone 1 ou cétonique sur le carbone 2 doit être représentée. Les fonctions alcool primaire (CH₂OH) doivent être représentées aussi.
- En accord avec la convention chimique, la numérotation des carbones des oses se fait à partir de la fonction aldéhyde ou par l'extrémité la plus proche de la fonction cétone.
- Le glycéraldéhyde (par rapport au dihydroxyacétone) possède **un carbone asymétrique (C^{*})** où ses quatre substituants sont différents. Le glycéraldéhyde peut donc exister sous deux formes différentes (images l'une de l'autre dans un miroir et donc non superposables) (**Figure 3**).

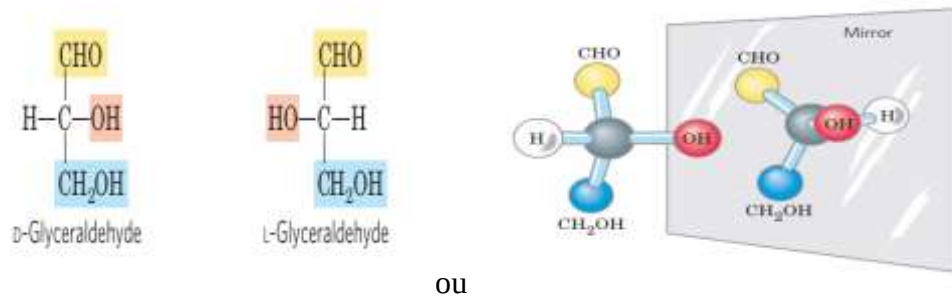


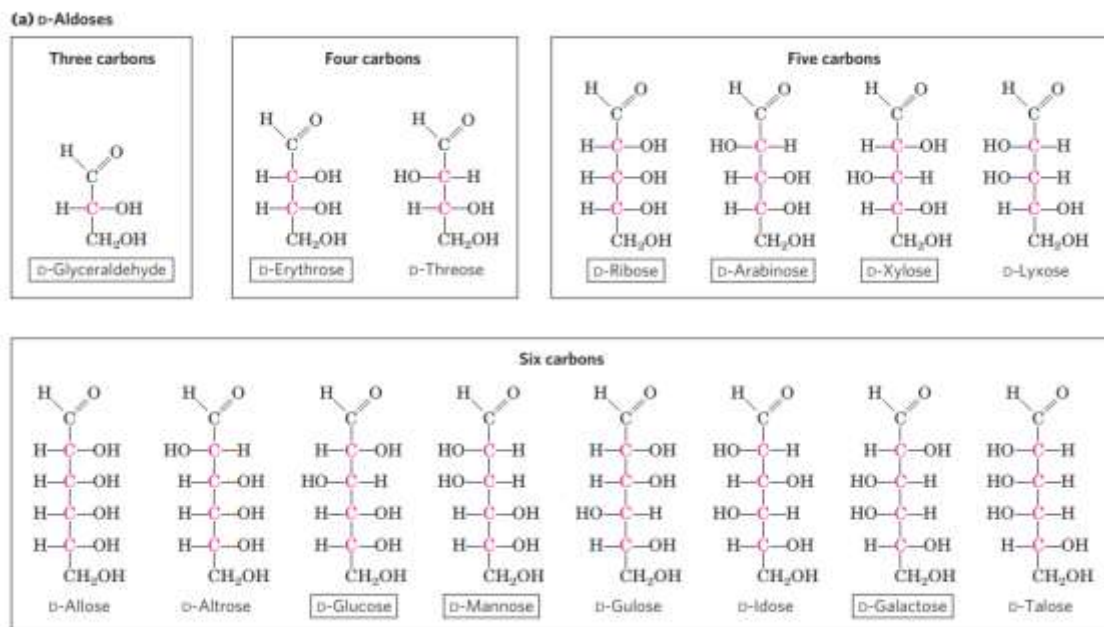
Figure 3 : les deux formes possibles du glycéraldéhyde ((Nelson and Cox, 2013))

Ainsi, tous les oses qui possèdent un ou plusieurs carbones asymétriques sont des molécules **chirales**.

❖ Série et Filiation des oses

➤ Série des oses

Les aldoses et les cétooses dérivent tous du glycéraldéhyde et dihydroxyacétone (DHA) respectivement (**Figure 4**). Ceux dérivant du D-glycéraldéhyde font partie de **la série D**. Ils ont tous l'**hydroxyle (OH) préterminal** orienté à **droite**. Inversement, les aldoses qui dérivent de L-glycéraldéhyde font partie de la série L. leur **hydroxyle préterminal** est orienté à **gauche**. Aussi, suivant la configuration de l'hydroxyle alcoolique secondaire porté par le carbone asymétrique le plus éloigné de la fonction réductrice cétonique, on distingue aussi deux séries de cétooses : la série D et la série L.



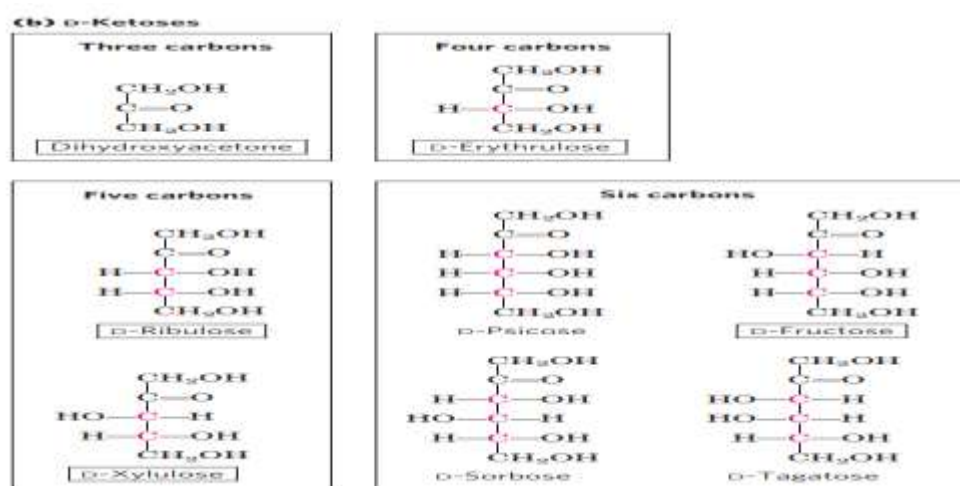


Figure 4 : Représentation linéaire de Fischer des D- aldoses (a) et des D-cétoses (b)
(Nelson and Cox, 2013)

Les atomes de carbone en rouge sont des centres chiraux. Les sucres nommés dans les encadrés sont les plus courants dans la nature

Remarques

- La grande majorité des oses naturels appartiennent à la série **D**.
- Les enzymes ne peuvent métaboliser que les monosaccharides de la série D.
- Le même ose l'un appartenant à la série D et l'autre à la série L sont des **énantiomères** ou des **isomères optiques**. La configuration de tous leurs carbones asymétriques est modifiée. De ce fait, la fonction -OH de l'avant-dernier carbone des oses de la série L se retrouve à gauche en représentation de Fisher (**Figure 5**).

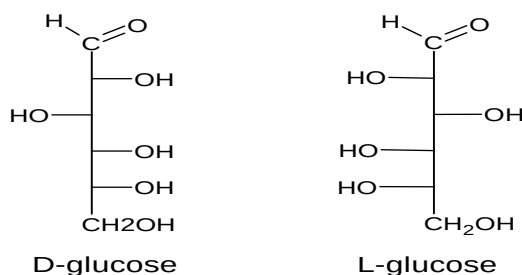


Figure 5 : relation entre les molécules D et L (énantiométrie) : exemple du glucose (originale)

➤ Filiation des oses

a. Réaction de Kiliani-Fischer

Il est possible de construire, par voie chimique, toute une filiation que ce soit pour les aldoses ou pour les cétones, et de faire passer des aldo ou céto-trioses aux aldo ou céto-tétraoses, et à partir des aldo ou céto-tétraoses aux aldo ou céto-pentoses etc.. Il s'agit de la synthèse de **Kiliani-Fischer**, dont le principe est comme indiqué sur la **Figure 6**. A partir de cette réaction, on peut dire, à chaque étape de construction, il y'a une augmentation de la chaîne carbonée par un seul atome de carbone et à partir de l'extrémité réductrice sous l'action de l'acide cyanhydrique (HCN) en milieu acide. A

chaque fois, il y'a une génération de deux isomères ayant la même formule brute et ne diffèrent que par la configuration de leur hydroxyle en deuxième atome de carbone.

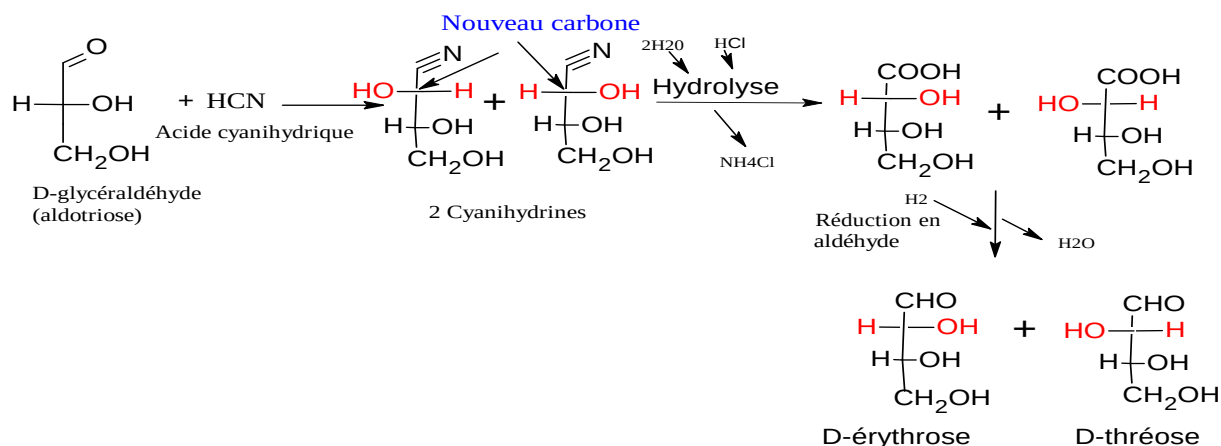


Figure 6 : synthèse cyanihydrique de **Kiliani-Fischer** (exemple synthèse de 2 tétroses à partir de D-glycéraldéhyde) (originale)

b. Dégradation de Wohl

La dégradation de Wohl est utilisée pour l'identification d'un ose. Elle permet le passage d'un ose comportant n atomes de carbone à un ose comportant $(n-1)$ atomes de carbone, ce qui simplifier l'étude de l'ose.

Exemple : transformation du D-ribose (aldopentose) (C5) en D-érythrose (aldotétrade) (C4)

❖ Chiralité et isomérisation des oses

Tous les oses à l'exception de la DHA possèdent un ou plusieurs **atome(s) de carbone asymétrique(s)**, de cette propriété résulte **une activité optique** c'est-à-dire déviation de la lumière polarisée (**Figure 7**). Si la lumière est déviée vers la droite, l'ose est **dextrogyre** (noté **d** ou **+**), si elle est déviée vers la gauche il est levogyre (noté **l** ou **-**).

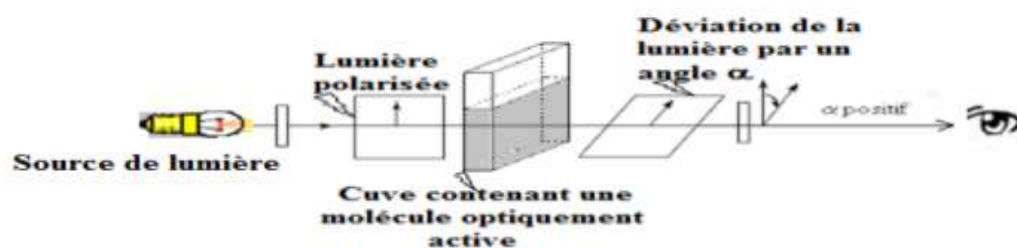


Figure 7 : activité optique des oses (Zerriouh, 2020)

Plus le nombre de carbones asymétriques augmentent, plus le nombre d'**isomères de configuration** est important. Ces dernières connues aussi sous le terme de **stéréo-isomères** : c'est-à-dire des oses ayant la même formule brute (**C_nH_{2n}O_n**) et ne diffèrent que par la configuration ou orientation de un ou plusieurs hydroxyles. Elles sont déterminées suivant la relation suivante :

- Pour un aldose à n carbones : il existe **2^{n-2} stéréo-isomères** ($n-2$: représente le nombre de carbones asymétriques d'un aldose)

- Pour un cétose à n carbones : il existe 2^{n-3} **stéréo-isomères**. (n-3 : représente le nombre de carbones asymétriques d'un cétose).

❖ Stéréo-isomérisation

On distingue deux types de stéréo-isomères :

1- Epimères : on appelle deux oses épimères s'ils appartiennent à la même série (D ou L) et ne diffèrent que par la configuration d'un seul carbone asymétrique.

Exemple : D- mannose et D-galactose sont des épimères du D-glucose en C2 et C4 respectivement (**Figure 8**).

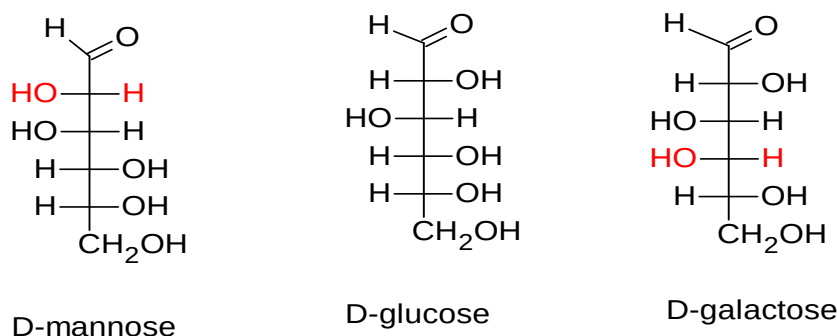


Figure 8 : structure des épimères du D-glucose (galactose en C4 et mannose en C2) (originale)

Le D-ribulose (cétopentose) est l'épimère du D-xylulose en C3.

2- Enantiomères : un couple D et L d'un ose est appelé : inverse (isomère) optique ou énantiomère

Exemple : D-glucose/L-glucose (**Figure 9**) ; D-fructose/L-fructose

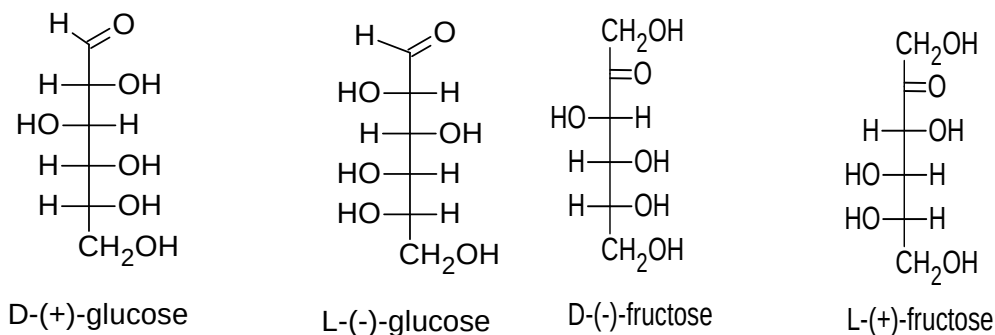


Figure 9 : structure des énantiomères (D- et L-glucose) et (D et L-fructose) (originale)

Un mélange équi-moléculaire de 02 énantiomères l'un dextrogyre (+) et l'autre levogyre (-) est optiquement inactif, un tel mélange est appelé **racémique**.

Remarque

Les stéréo-isomères qui ne sont pas des énantiomères sont **des diastéréoisomères**.

Exemple : D-galactose et D-mannose.

❖ Calcul du pouvoir rotatoire

Le **pouvoir rotatoire spécifique** d'une molécule chirale (sucre dans notre cas) est calculé selon **la loi de Biot** qui exige des conditions spécifiques : une température de 25°C et une longueur d'onde du rai D de sodium ($\lambda = 589 \text{ nm}$), on notera alors $[\alpha]_{D^{25^\circ C}}$.

$$[\alpha]_{D^{25^\circ C}} = \frac{\alpha}{l.C}$$

$[\alpha]_{D^{25^\circ C}}$ = pouvoir rotatoire spécifique.

α = **pouvoir rotatoire observé** en degré (mesuré par le polarimètre).

l = chemin optique en dm.

C = concentration de la molécule (g/ml).

Remarques

- Le pouvoir rotatoire d'une solution renfermant plusieurs substances optiquement actives, est égal à la somme algébrique des pouvoirs rotatoires revenant à chaque substance.
- Les énantiomères (molécules optiquement actives) qui sont deux molécules non superposables et image l'une de l'autre dans un miroir, ont des pouvoirs rotatoires spécifiques identiques en valeur absolue, mais de signe opposée. Ex : D-(+)- glucose + 52,7° et L-(-)- glucose -52.7°.
- L'appartenance d'un sucre à la **série D ou L** (énantiomérisation) ne préjuge en rien de son **pouvoir rotatoire**. Ainsi, un D-ose peut être dextrogyre ou levogyre. Il en est de même pour un L-ose.

3.1.2. Structure cyclique des oses

Jusqu'à présent, nous avons écrit la formule des oses sous forme d'une chaîne linéaire. Mais cette représentation n'est pas satisfaisante car elle ne permet pas d'expliquer un certain nombre d'observations :

1. Anomalie du pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire d'une solution fraîchement préparée de glucose change avant d'atteindre une valeur constante de +52,5° : ce phénomène s'appelle : **la mutarotation (Figure 10)**

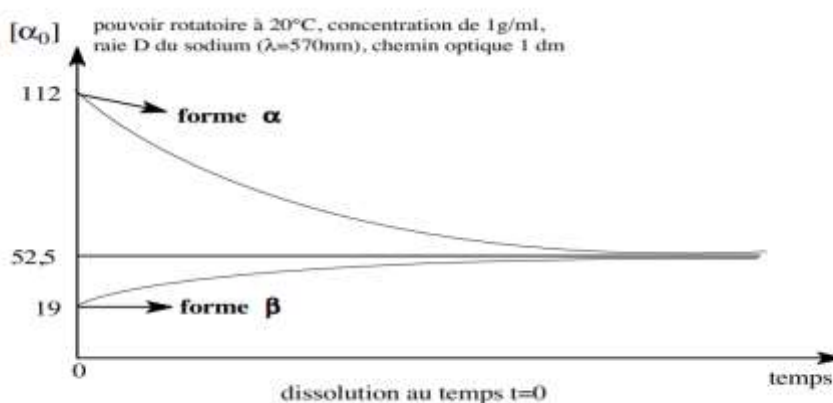


Figure 10 : variation du pouvoir rotatoire de la solution du glucose en fonction du temps (Coumoul et al., 2022)

La mutarotation ne s'explique que par l'existence en solution de 02 isomères du glucose ayant des pouvoirs rotatoires différents :

- α -D-glucose pour lequel $[\alpha]_D = 112,8^\circ$
- β -D-glucose pour lequel $[\beta]_D = 18,7^\circ$

Cette variété des isomères (α , β) se nomme : **anomère**

La stabilisation du pouvoir rotatoire à $+52,7^\circ$ traduit l'établissement d'un équilibre entre les deux anomères avec possibilité d'inter-conversion.

2. Anomalie de la fonction aldéhyde et cétone

En milieu alcalin ou acide, les aldéhydes et les cétones réagissent chacun avec deux molécules d'alcool pour former un acétal et un cétal respectivement (**Figure 11**).

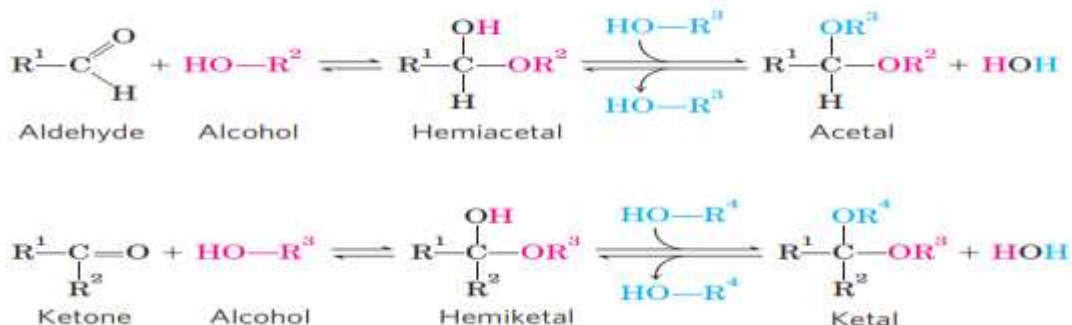


Figure 11 : formation de l'hémi-acétal et l'hémi-cétal (Nelson and Cox, 2013)

Or, dans le cas des aldoses et des cétones, la fonction aldéhyde et la fonction cétone ne réagissent qu'avec une seule molécule d'alcool donnant ainsi naissance à **hémi-acétal** et un **hémi-cétal** respectivement.

L'ensemble de ces observations et d'autres, ont amené Tollens en 1884 à proposer une structure cyclique des oses.

➤ Représentation cyclique des oses : formules de Haworth

La cyclisation des oses est **une réaction réversible** d'hémi-acétalisation (pour les aldoses) ou d'hémi-cétalisation (pour les cétones). Cette réaction introduit un nouveau carbone asymétrique dans la structure du sucre appelé **carbone anomérique**, qui peut adopter deux configurations stéréochimiques différentes : α ou β .

Les oses correspondants sont nommés **anomère α** et **anomère β** .

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

Deux cycles prépondérants existent (**Figure 12-A**) :

- **Le cycle « furane »** forme de cinq atomes, résulte d'un pontage ou cyclisation entre le **C₁** et **C₄** pour les aldoses ou **C₂** et **C₅** pour les cétooses. C'est **la forme la plus stable des cétooses**.
- **Le cycle « pyrane »** forme de six atomes, résulte d'un pontage ou cyclisation entre le **C₁** et **C₅** pour les aldoses ou **C₂** et **C₆** pour les cétooses. C'est **la forme la plus stable des aldoses**.

Les oses sous forme cyclique sont alors dénommés **furanose** ou **pyranose**.

Remarque

Le cycle furanose n'est pas plane : alors que quatre atomes sont contenus dans un plan, le cinquième est situé hors de ce dernier et la conformation est dite enveloppe (**Figure 12-A**). De même, le cycle pyranose adopte préférentiellement une conformation chaise où les groupes hydroxyles et les atomes d'hydrogène qui lui sont liés s'orientent de façon axiale ou équatoriale par rapport au plan équatorial du cycle (**Figure 12- B**)

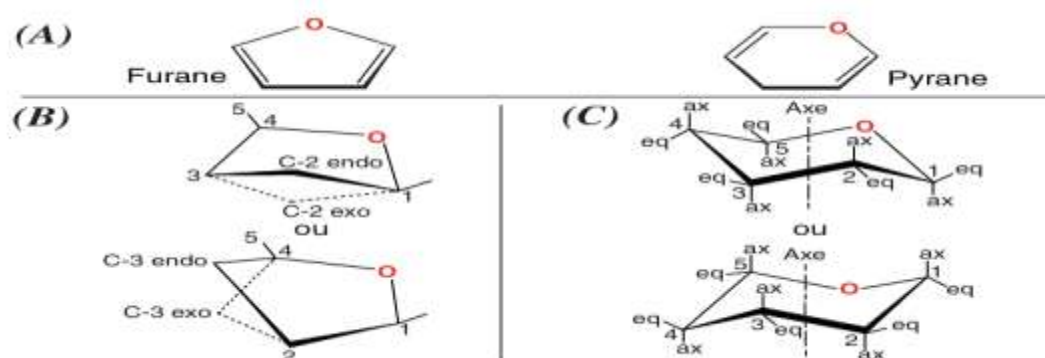


Figure 12 : le cycle pyrane et furane des oses et leur conformations (**Weinman and Méhul, 2004**).

Dans le cas du D-glucose (aldohexose), la forme « pyrane » est la plus stable.

En milieu hydrique, le D-glucose se trouve majoritairement sous forme d'un cycle pyrane avec plus de 99% et seulement moins de 1% sous forme linéaire. De plus, à l'équilibre, l'anomère β du D-glucopyranose est le plus prépondérant par rapport à l'anomère α de ce sucre avec 66% et 33% respectivement (**Figure 13**).

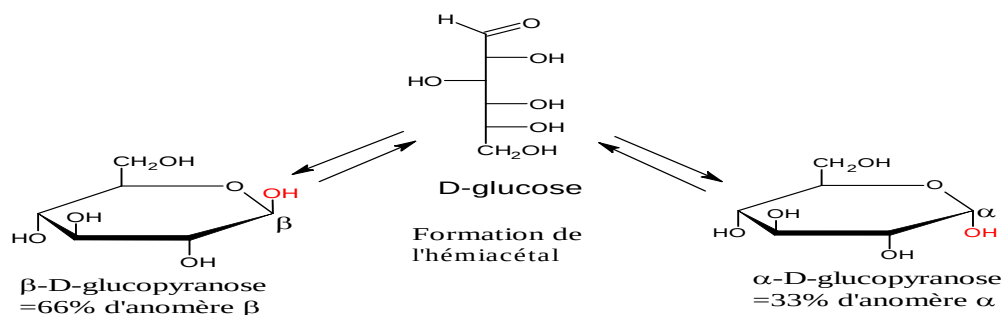


Figure 13 : Équilibre en milieu aqueux entre la forme linéaire et les deux formes cycliques du D-glucose (originale)

➤ Etapes de passage de la forme linéaire de Fischer vers la forme cyclique de Haworth

Pour passer de la forme linéaire (représentation de Fischer) aux formes cycliques (projection de Haworth), il faut tout d'abord faire pivoter la projection de Fischer de 90° . Tous les substituants qui étaient à droite du plan des atomes de carbone se retrouvent en bas et ceux qui étaient à gauche se retrouvent en haut (**Figure 14**).

Par la suite, la fonction alcool (en C5) qui attaque la fonction réductrice (en C1) est rapprochée de celle-ci en s'effectuant une rotation de 90° autour de la liaison entre C4 et C5. De ce fait, le carbone 6 subit une rotation **équivalente** et se retrouve au-dessus du cycle (D-glucose). L'attaque de la fonction réductrice (hémiacétalisation) aboutit aux formes cycliques du D-glucose : l' α -D-glucopyranose et le β -D-glucopyranose qui sont deux anomères (**Figure 14**).

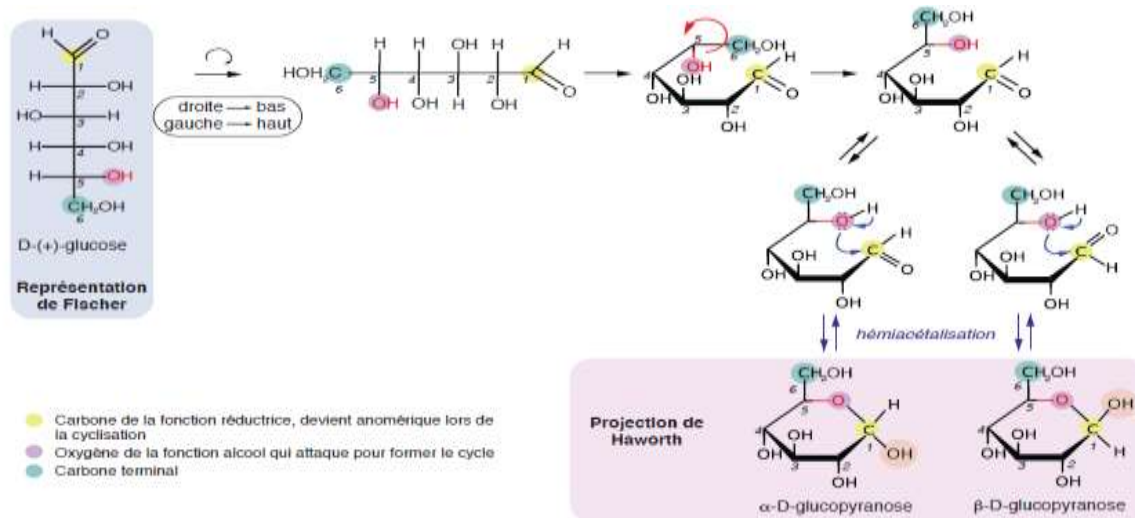
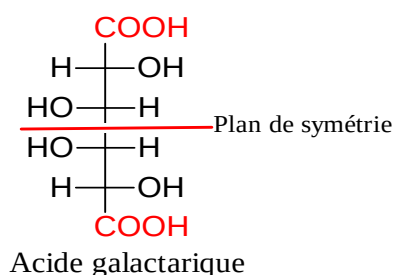


Figure 14 : D-glucose : de la représentation de Fischer à la projection de Haworth (Coumoul et al., 2022)

3.1.3. Propriétés des oses simples

A. Propriétés physiques

Les oses sont solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool et insolubles dans les solvants organiques. La solution aqueuse d'un ose dévie la lumière polarisée. Sa valeur du pouvoir rotatoire est caractéristique d'un composé donc très utilisée dans le cas des glucides qui contiennent la plupart du temps plusieurs carbones asymétriques. Cependant, un composé possédant plusieurs carbones mais présentant un plan de symétrie est achiral donc sans activité optique. Exemple : acide galactarique



B. Propriétés chimiques

Les oses donnent en général, les réactions caractéristiques des hydroxyles alcooliques (OH) et des groupements carbonyles (C=O).

B. 1. Réactions des fonctions alcools

1. Estérification et étherification

Les OH libres des oses peuvent être estérifié par **les acides carboxyliques** ou **phosphoriques** (H_3PO_4), il y a formation d'ester phosphorique : forme métaboliquement active des oses.

Exemple : estérification du D-glucose en glucose -6 phosphate (**Figure 15**).

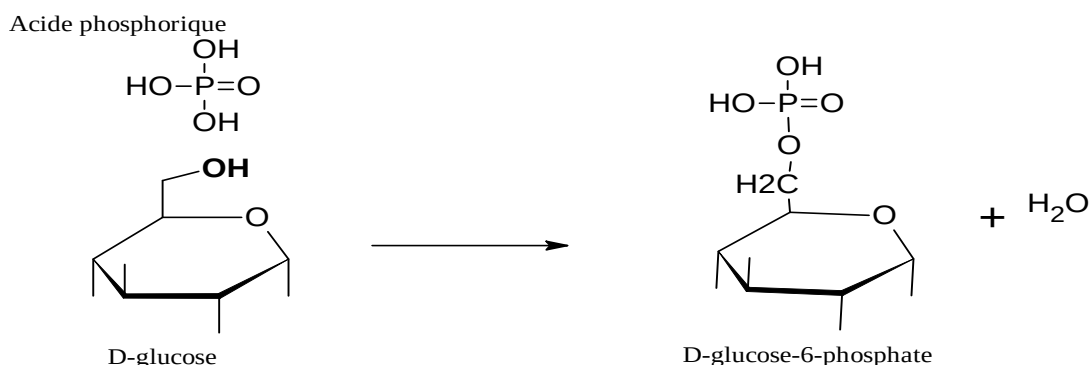


Figure 15 : réaction d'estérification du glucose (originale)

L'estérification est à la base de la formation des nucléotides à partir des nucléosides. Elle permet aussi la production de glycolipides (oses + acides gras).

Les différentes fonctions alcools des oses peuvent être aussi étherifiées par réaction avec une autre fonction alcool.

2. Méthylation

En présence d'agents méthylants tels que le sulfate de méthyl ($\text{SO}_4(\text{CH}_3)_2$) ou l'iodure de méthyl (ICH_3) avec Ag_2O , tous les hydrogènes des hydroxyles libres peuvent être substitués par un CH_3 pour donner un **dérivé éther**. Le groupement OH de la fonction hémiacétalique ou hémi-cétalique peut s'il est libre, être méthylé générant un dérivé O-méthylé (**glycoside**). Cependant, cette liaison est facilement hydrolysée en milieu acide, donc n'a pas la même stabilité que celle d'un éther. Lorsqu'on réalise une méthylation totale de tous les OH d'un ose on dit une **perméthylation** (**Figure 16**).

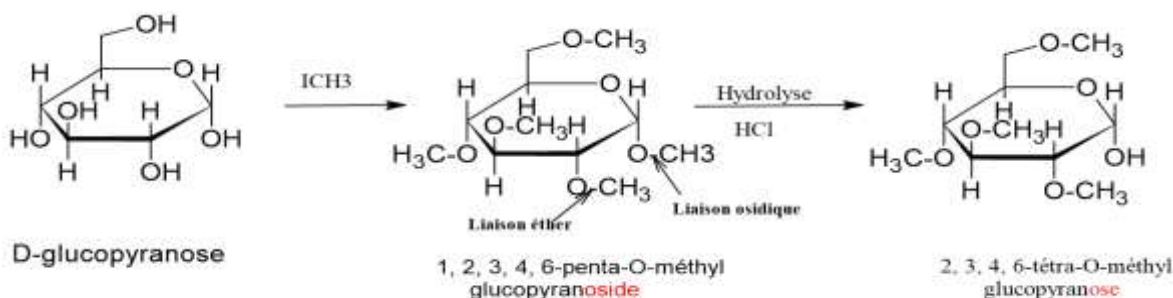


Figure 16 : réaction de perméthylation suivie par l'hydrolyse acide du D-glucopyranose (originale)

➤ Applications de la réaction de perméthylation des glucides

La méthylation est une procédure importante et qui peut être exploitée dans deux applications :

- Elle permet la détermination de la forme cyclique de l'ose : s'il s'agit d'un cycle pyranique ou furanique. En effet, la perméthylation d'un cycle pyrane donnera un dérivé tétra-O-méthylé ; alors que la perméthylation d'un cycle furane donnera un dérivé tri-O-méthylé.
- Elle permet aussi de déterminer l'enchaînement des molécules osidiques dans les oligosides et les polyosides

3 - Réaction de déshydratation

Les acides forts concentrés et à chaud tels que l'acide sulfurique (H_2SO_4) transforment par déshydratation les oses en **furfurales** cas des pentoses et en **hydroxy-méthyl-5-furfurals** cas des hexoses (**Figure 17**).

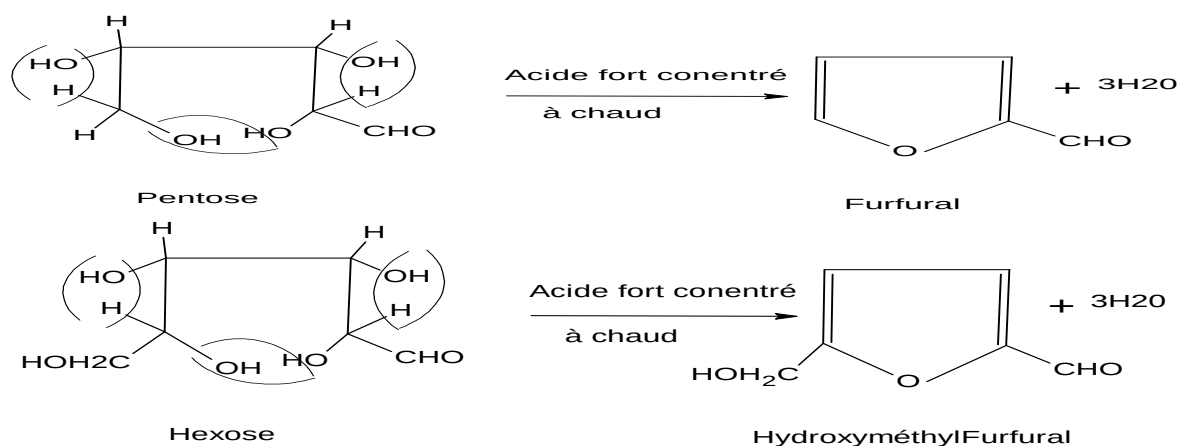


Figure 17 : réaction de déshydratation d'un pentose et d'un hexose (originale)

Les furfurals et ses dérivés ont la propriété de se condenser avec les phénols et les amines cycliques pour former des composés colorés caractéristiques d'un type d'ose et permettant le dosage des oses. Les principaux composés employés sont résumés dans le **Tableau 2** :

Tableau 2 : les différents types des réactions des oses avec les phénols et les amines

Réactifs	Nom de la réaction	Sucres	Coloration
α -naphthol	Molish	Aldoses et cétooses	Rouge-violacé
Anthrone	Roe	Hexoses et pentoses	Bleue-verte
Orcinol	Bial	Spécifique aux pentoses,	Bleue-violacée
Résorcinols en milieu acide	Sélibanoff	Spécifique aux cétooses	Rouge

B.2. Réactions des fonctions carbonyles

1. Oxydation

1. a. Oxydation douce (ménagée)

En milieu alcalin, la fonction carbonyle des aldoses mais pas celle des cétones s'oxyde avec une grande facilité en présence d'agents oxydants doux tels que l'iode (I_2) le brome (Br_2), permanganate de potassium ($KMnO_4$), oxyde d'argent (Ag_2O), en monoacides carboxyliques appelés : **acides aldoniques**. Ces derniers peuvent se cycliser en **lactone** par une réaction d'estérification intramoléculaire (**Figure 18**).

Exemple : oxydation douce du D-Glucose donne un **acide gluconique** qui peut se cycliser en **D-gluconolactone**.

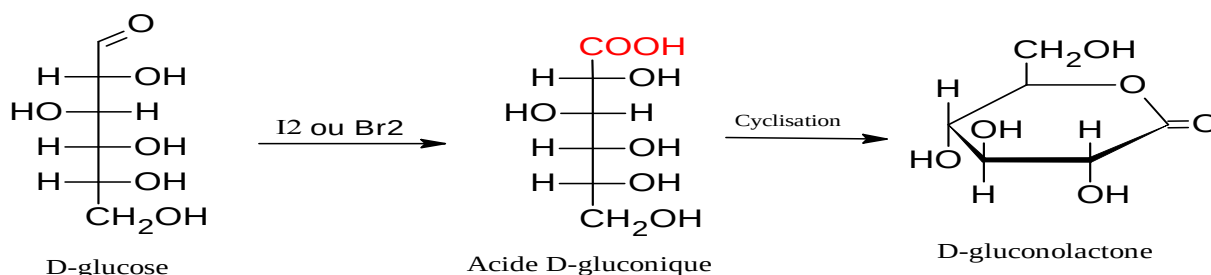


Figure 18 : réaction d'oxydation douce du D-glucose (originale)

Remarque

Notons que les sucres (que soit des oses ou des osides) peuvent être décelés ou dosés quantitativement par des méthodes faisant intervenir leur oxydation. Il se produit dans ces réactions un mélange d'acides dérivés des sucres. Les sucres vont donc se comporter comme des réducteurs. Deux tests exploitent cette propriété et sont largement utilisés dans la chimie des oses :

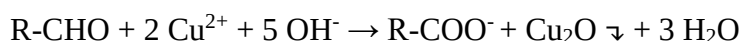
1- Test de Tollens

Sucre réducteur + $Ag(NH_3)_2^+$ (réactif de Tollens) $\longrightarrow$ sucre oxydé + Ag (précipité)

2- Test de Fehling

Le pouvoir réducteur des oses peut s'observer facilement par réaction avec la **liqueur de Fehling** (sulfate de cuivre, ($CuSO_4$), en milieu basique, tartrate de sodium et de potassium, ($KNaC_4H_4O_6 \cdot 4H_2O$ et $NaOH$), de couleur bleue.

En condition basique et à chaud, les ions cuivriques (Cu^{2+}) sont réduits en ions cuivreux (Cu^+) par les électrons issus de l'oxydation de la fonction aldéhyde des oses. Les ions Cu^+ réagissent avec l'oxygène pour former un précipité insoluble de couleur rouge dit : Cu_2O .



1. b. Oxydation poussée (forte)

En présence d'agents oxydants **puissants** ou dits plus énergétiques tels que l'**acide nitrique** (HNO_3) concentré, un ou plusieurs groupes OH peuvent être oxydés à côté de la fonction carbonyle. Les OH primaires sont attaqués les plus facilement et sont oxydés en acides carboxyliques. Le produit obtenu est un acide polyhydroxydicarboxyliques (diacides) appelé : **acide aldarique**.

Exemples : oxydation nitrique du glucose donne : acide glutarique (acide saccharique) (**Figure 19**)

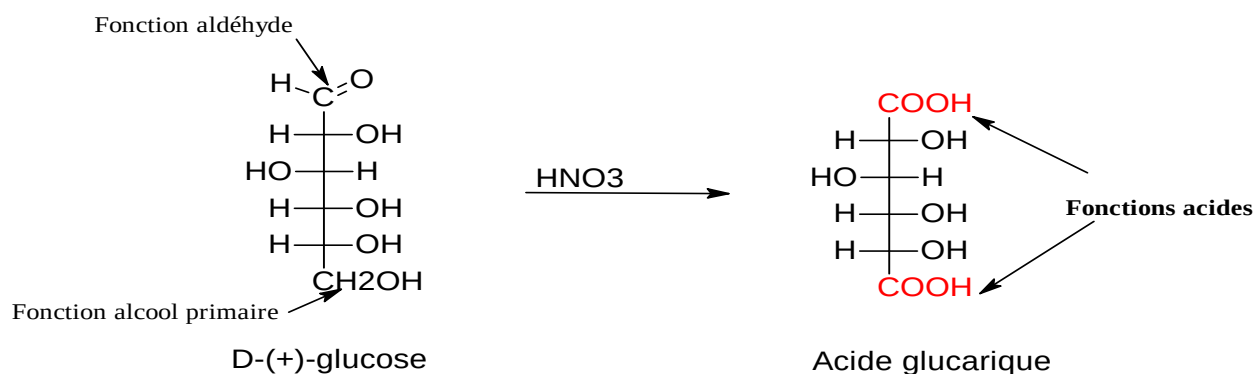


Figure 19 : réaction d'oxydation forte du D-glucose (originale)

Oxydation nitrique du galactose donne : acide galactarique (acide mucique).

Par ailleurs, les cétooses s'oxydent dans ces conditions vigoureuses et conduisent à la dégradation de l'ose, conduisant à la formation de deux molécules diacides.

Exemple : D-fructose s'oxyde en acide oxalique (HCOO-COOH) et en acide trihydroxyglutamique appelé acide tartrique ($\text{COOH-(CH-OH)}_2\text{-COOH}$) dans des conditions vigoureuses en présence d'acide nitrique (HNO_3) concentré et à chaud (**Figure 20**)

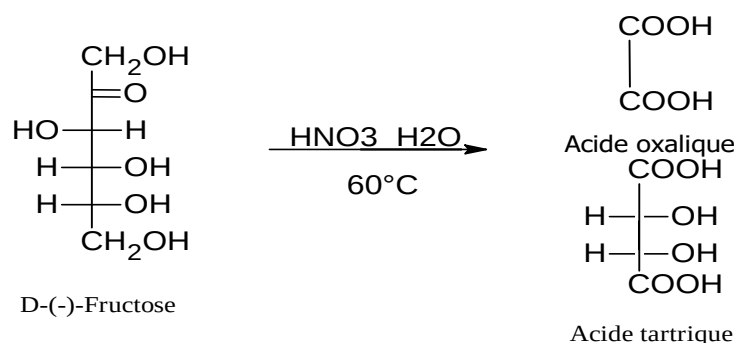


Figure 20 : oxydation puissante du D-fructose (originale)

1. c. Oxydation enzymatique de l'alcool primaire

En présence d'enzymes (oxydases), la fonction alcool primaire des monosaccharides comme le glucose, le mannose et le galactose est oxydée, pour former **les acides uroniques** comme l'acide glucuronique (**Figure 21**), l'acide mannuronique et l'acide galacturonique respectivement. Ce type d'oxydation peut être aussi observé avec un agent oxydant doux comme **le brome** avec une fonction hémi-acétalique **protégée**.

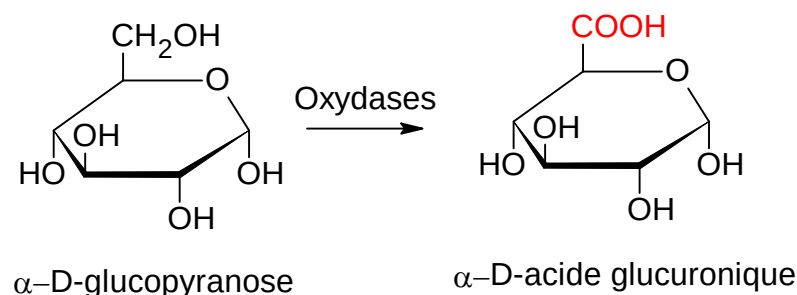


Figure 21 : oxydation enzymatique du D-glucose (originale)

Ces acides sont des constituants des glycolipides et des glycoprotéines animales.

1. d. Oxydation par l'acide périodique

L'acide périodique (HIO_4) a la propriété de couper la liaison covalente portant l' α -glycol libre (deux fonctions hydroxyles libres et adjacents) dans une chaîne carbonée. Deux cas peuvent être observés :

- Deux groupes hydroxyles (OH) libres et adjacents dont l'oxydation par HIO_4 donne soit de l'acide formique (HCOOH) (s'il y a deux coupures simultanées), soit un aldéhyde (RCHO) (cas d'une seule coupure) (**Figure 22**).
- L'oxydation entre une fonction alcool primaire terminale (CH_2OH) et une fonction hydroxyle secondaire libre contiguë (voisine) (OH) donne le formaldéhyde nommé aussi aldéhyde formique ou formol (HCHO).



Figure 22 : réaction d'oxydation de deux groupements hydroxyles (OH) libres et contigus

Exemple : oxydation par l'acide périodique d'une molécule du glucose linéaire (**Figure 23**)

Dans une chaîne carbonée linéaire du glucose, quand il existe plusieurs fonctions hydroxyliques contiguës libres (OH), la coupure par des molécules d' HIO_4 est comme suit :

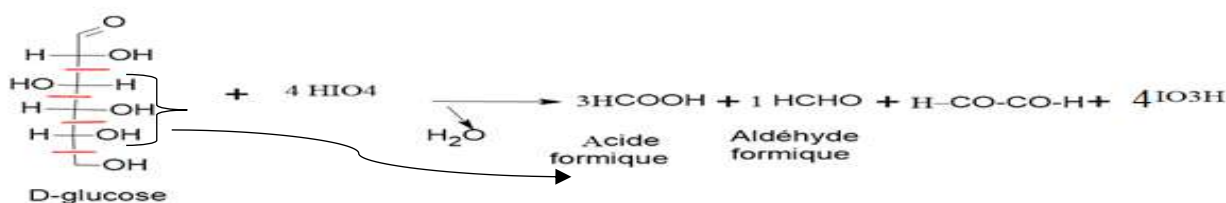


Figure 23 : oxydation par l'acide périodique d'une molécule linéaire du D-glucose (originale)

Une molécule linéaire de glucose consomme 4 molécules d'acide périodique (HIO_4) et va produire 3 molécules d'acide formique (HCOOH) et un aldéhyde formique (HCHO) et un dialdéhyde.

➤ Applications de l'oxydation des oses par l'acide périodique

L'oxydation à l'acide périodique est utilisée pour déterminer l'emplacement du pont oxydique c'est à dire la structure du cycle. Le glucose (par exemple) est d'abord méthylé pour protéger l'hydroxyle anomérique en C1 et on le soumet à l'action de l' HIO_4 . En étudiant les produits de réaction et le nombre d' HIO_4 consommés, on peut déduire le nombre, la nature et la position des groupements hydroxyles libres. Théoriquement, cinq localisations du pont oxydique sont possibles (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : résultats possibles d'oxydation du glucose par l'acide périodique

Pont oxydique	Nombre de mole HIO ₄ consommé	Nombre de mole HCOOH produit	Nombre de mole de HCOH produit
C1-C2	3	2	1
C1-C3	3	1	1
C1-C4	3	1	1
C1-C5	3	2	0
C1-C6	4	3	0

2. Réduction

Les aldoses et les cétones sont irréversiblement réduits par différentes méthodes chimiques (par le borohydrure alcalin tels que NaBH₄, LiBH₄) ou enzymatiques (**réductases**) en **polyalcools** appelés : **alditols**.

Les noms des alditols s'obtiennent en remplaçant le suffixe **–ose** par le suffixe **–itol**.

Par exemple : le D-glucose donne le D-glucitol (D-sorbitol)

Le D-mannose donne le D-mannitol

Le galactose donne le galactitol.

2. a. Réduction des aldoses

La réaction implique exclusivement la forme ouverte de l'aldose.

➤ La réduction de la fonction **aldéhyde** donne un alcool primaire.

Exemples : glucose (réduction) : glucitol (sorbitol) (**Figure 24**)

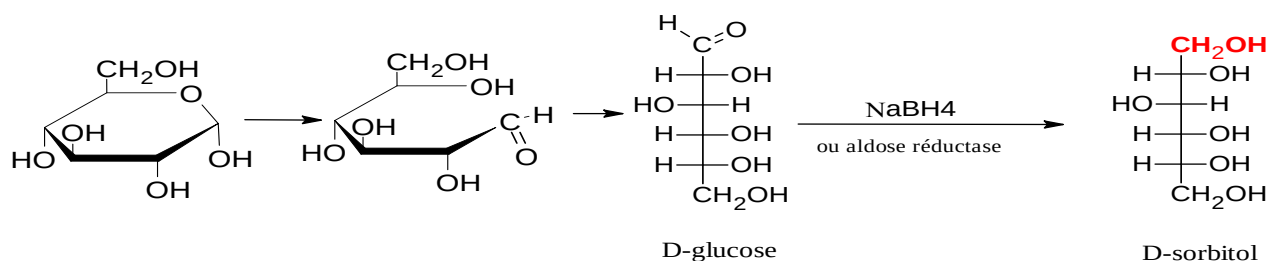


Figure 24 : réaction de réduction du D-glucose (originale)

2. b. Réduction des cétones

La réduction de la fonction **cétone** donne 2 alcools secondaires épimères au niveau du carbone 2.

Exemple : réduction du D- fructose par le NaBH₄ donne un mélange équimoléculaire de D-sorbitol et D-mannitol (si l'OH au niveau du carbone 2 est dirigé à gauche). Alditols épimères en C2 (**Figure 25**)

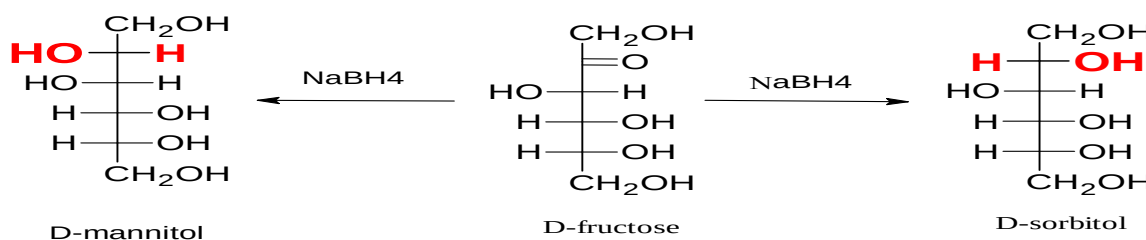


Figure 25 : réaction de réduction du D-fructose (originale)

3. Réaction de condensation

La fonction carbonyle peut se condenser avec une fonction alcool d'une autre molécule d'ose pour former une **liaison osidique** (Figure 26)

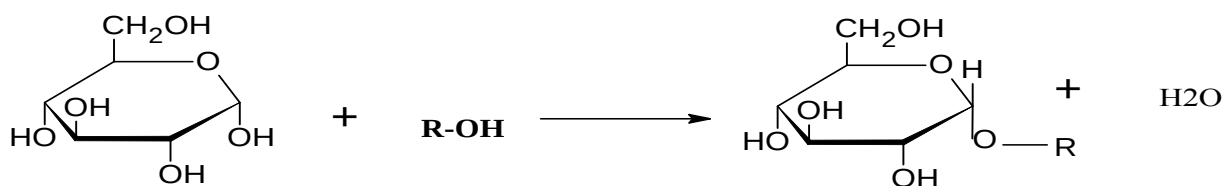


Figure 26 : réaction de condensation du D-glucose (originale)

Cette réaction permet d'obtenir :

- Des holosides si R-OH est ose
- Des hétérosides si R-OH est non osidique.

B.3. Autres réactions

• Action de la phénylhydrazine

En présence d'un excès de phénylhydrazine et à chaud, les aldoses et les cétones donnent des osazones communes (Figure 27).

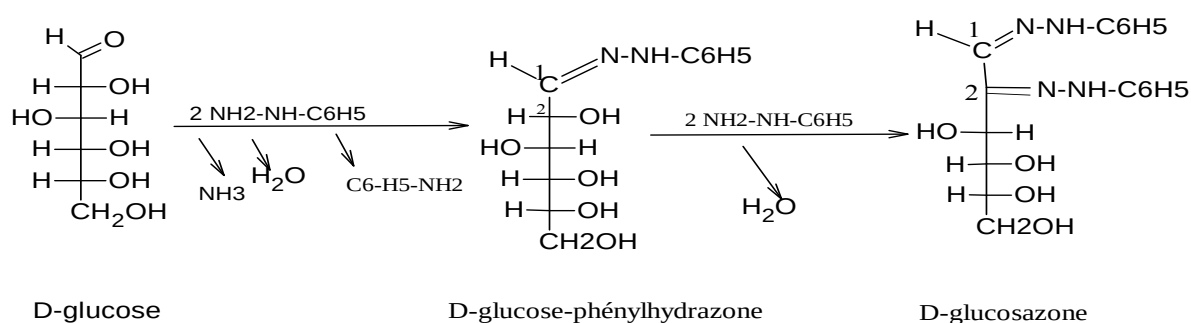


Figure 27 : action de la phényl hydrazine sur le D-glucose (originale)

Les osazones sont des cristaux dont les caractéristiques de formes, points de fusion peuvent permettre d'identifier des oses.

Remarque

Les oses qui ne diffèrent que par leur deux premiers carbones (exemple : glucose, fructose et mannose) donnent la même osazone.

• Isomérisation

En milieu **faiblement alcalin**, on peut assister à des **isomérisations** et des **épimérisations** : ainsi un aldose peut s'isomériser en cétose ou s'épimériser en un autre aldose (Figure 28) :

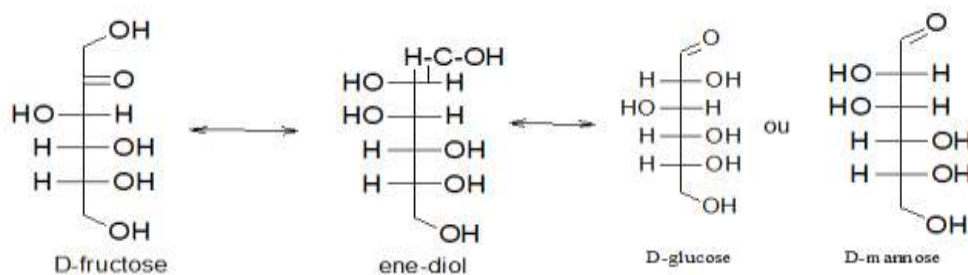


Figure 28 : réaction d'isomérisation et d'épimérisation du D-glucose (originale)

Le glucose est épimère du galactose en C4 et du mannose en C2, c'est **un isomère de fonction** du fructose.

3.1.4 Dérivés des oses

a. Desoxyoses ou désoses : ce sont des monosaccharides qui ont perdu un (1) ou deux (2) oxygène. **Exemple** : désoxyribose dont l'OH du carbone 2 est remplacé par un hydrogène (H) (**Figure 29**).

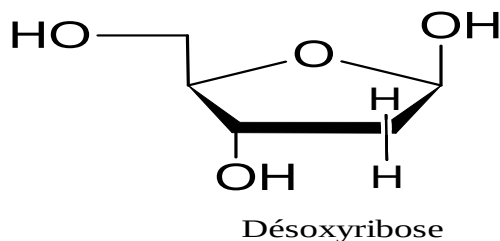


Figure 29 : structure du désoxyribose (originale)

b. Osamines : ou sucres aminés, obtenus par le remplacement sur le carbone 2 du radical hydroxyle (OH) par une amine (NH₂). Elles présentent donc la propriété réductrice comme les oses avec augmentation de leur basicité qui permet la fixation d'un proton.

Les principales osamines sont la glucosamine, la galactosamine et la mannosamine, et sont des précurseurs de molécules acétylées ou sulfatées. La D-glucosamine est produite naturellement sous la forme de D-glucosamine-6 phosphate (**Figure 30**) en tant que précurseur de tous les autres sucres aminés

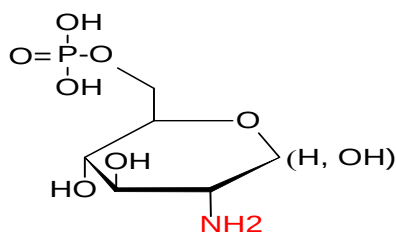


Figure 30 : structure du D-glucosamine-6-phosphate (originale)

Les osamines peuvent être acétylés (CH₃-C=O) sur le groupement amine (**Figure 31**)

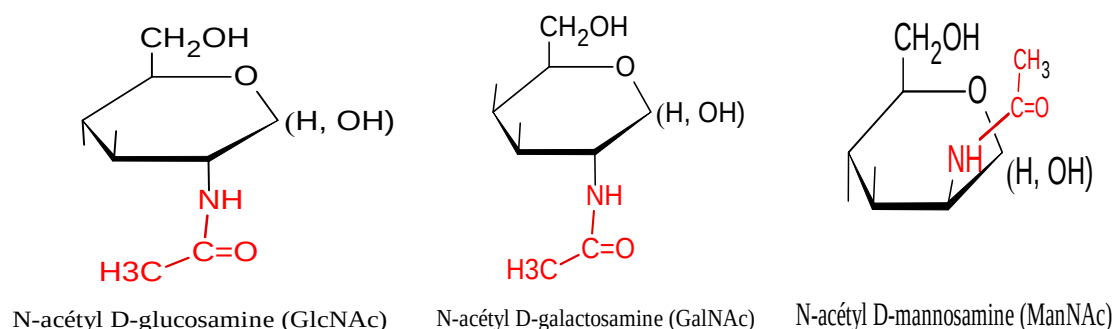


Figure 31 : les dérivés N-acétylés communs (originale)

Les osamines sont importants en effet, la chitine par exemple qui entre dans la composition de la carapace des insectes est un polymère de N-acétylglucosamine. De plus, elles pénètrent dans la construction de la paroi bactérienne par la formation de la muréine. Ce sont aussi l'un des constituants de glycoprotéines et de glycolipides (hétérosides).

c. Acides uroniques

Les acides uroniques dérivent des aldoses par oxydation uniquement de la fonction alcool primaire (CH_2OH) en fonction carboxylique (ils conservent leur fonction aldéhyde).

Les acides D-glucuronique et L-iduronique se retrouvent dans la composition des glycosaminoglycanes des protéoglycanes. L'acide D-galacturonique est, quant à lui, le monomère de la pectine. Ce sont aussi des constituants essentiels des glycoprotéines et des glycolipides.

Par ailleurs, l'acide glucuronique est utilisé dans les voies de détoxication des molécules étrangères à l'organisme afin de les rendre plus solubles et reconnues par des transporteurs pour faciliter leur élimination (glucuro-conjugaison) (**Figure 32**).

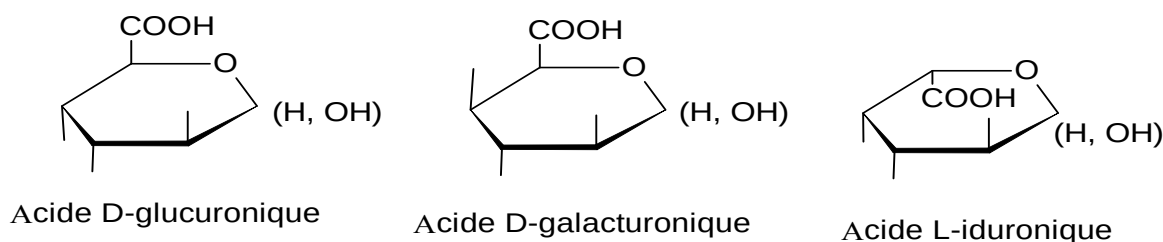


Figure 32 : structure cyclique des acides uroniques (originale)

d. Vitamine C

Ou acide L-ascorbique, c'est un composé hydrosoluble synthétisé à partir du glucose (mais pas chez l'homme), formé de six (06) carbones. Il comporte une fonction cétone au niveau du C1, et une fonction ene-diol entre C₂ et C₃ (une double liaison séparant deux fonctions alcool), rend la vitamine C facilement oxydable ce qui lui confère la propriété d'antioxydante (**Figure 33**).

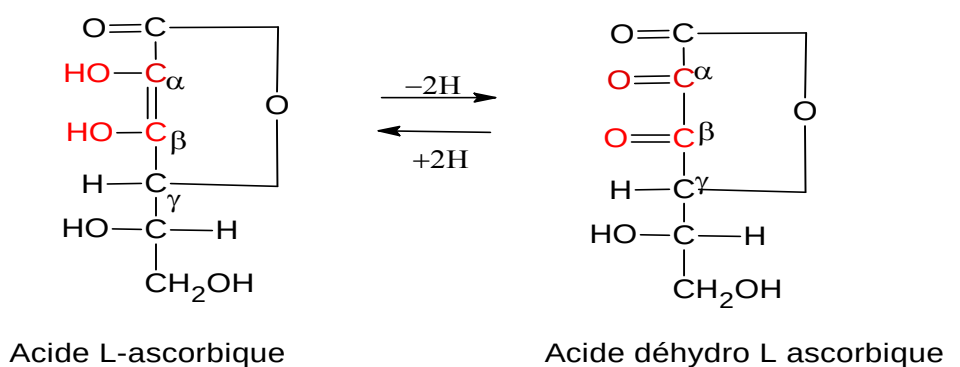


Figure 33 : structure de la vitamine C (forme oxydée et réduite) (originale)

3.2. Osides

Les osides sont des molécules dont l'hydrolyse fournit deux ou plusieurs oses. On distingue deux groupes d'osides : **les holosides** et **les hétérosides**.

3.2.1. Holosides

Ce sont des molécules constituées exclusivement d'oses ou de molécules dérivés d'oses. Ces molécules sont liées par des liaisons osidiques ou glycosidiques formées à partir des réactions de condensation (voir propriétés chimiques des oses).

La liaison osidique s'établit entre le **carbone anomérique** porteur de l'hydroxyle (OH) hémiacétalique ou hémicétalique respectivement pour les aldoses (C1) et les cétooses (C2) en position α ou β , avec **un hydroxyle d'un autre ose** (OH primaire ou secondaire). Deux cas de liaison glycosidique sont possibles :

➤ Liaison osido-oside

Ici, les deux fonctions hémicétalique (ou hémiacétalique) portées sur les carbones anomériques (C2 et C1 respectivement) des deux oses sont engagés dans la formation d'une liaison glycosidique. Le diholoside résultant est **non réducteur** (**Figure 34**).



Figure 34 : liaison glycosidique de type osido-oside (**Touitou, 2006**)

➤ Liaison osido-ose

Dans ce cas, la fonction hémiacétale (ou hémicétal) d'un ose se condense avec une fonction alcoolique d'un second ose par l'intermédiaire d'une liaison osido-ose. Ceci laisse le diholoside avec fonction hémiacétal ou hémicétal libre, responsable du pouvoir réducteur de la molécule (**Figure 35**).

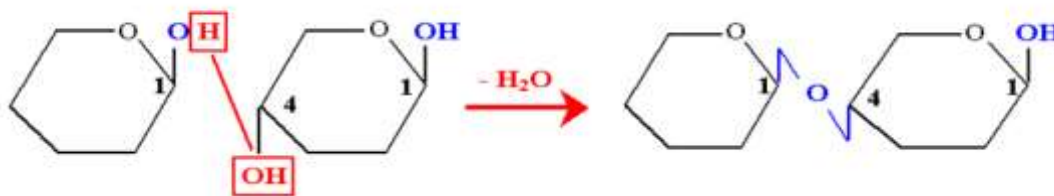


Figure 35 : liaison glycosidique de type osido-ose (Touitou, 2006)

Remarque

Dans les liaisons osidiques, il est important de savoir s'il s'agit de l'anomère α ou β car la nature de cette isomérisation définit l'enzyme qui hydrolyse la liaison osidique. Les osidases catalysent l'hydrolyse de la liaison osidique et qui sont de deux types : α -osidases : agissent sur les liaisons α -osidiques ou β -osidases : agissent sur les liaisons β -osidiques

Selon le nombre d'unité d'oses constitutifs dans une molécule d'holoside, on distingue deux groupes : **les oligosaccharides et les polysaccharides (polyosides).**

a. Oligosaccharides

Ce sont des holosides qui donnent deux à huit voire 10 monosaccharides par hydrolyse. Selon le nombre de molécule d'ose libéré, on distingue : les diholosides, triholosides.. Seuls les diholosides seront envisagés.

a.1. Diholosides ou disaccharides

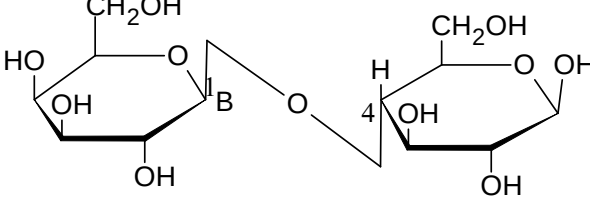
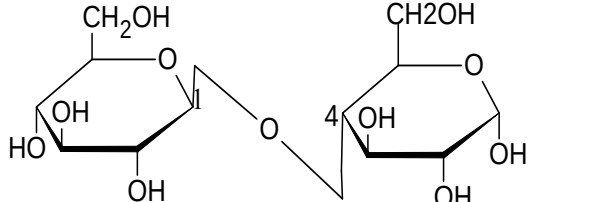
Ils résultent de la condensation de deux molécules d'oses avec départ d'une molécule d'eau. La liaison formée est appelée : liaison osidique. Il existe deux types de diholosides naturels :

a.1.1. Diholosides réducteurs ou osidoses

Le tableau suivant, résume quelques diholosides les plus célèbres et les plus répandus dans la nature.

Tableau 3 : principaux diholosides présents dans la nature

Diholoside réducteur	Structure et nom scientifique	Source
Maltose	α-D-glucopyranosyl (1-4)-glucopyranose	Le maltose est le produit de dégradation de l'amidon ou de glycogène par des α-amylases ; il est hydrolysé en glucose par l'α-glucosidase et la maltase.
Isomaltose	α-D-glucopyranosyl (1-6) α-D-glucopyranose	Un autre produit de dégradation de l'amidon ou de glycogène, les deux unités de glucose sont liées par une liaison α (1-6).

Lactose ou sucre de lait	 β -D-galactopyranosyl (1-4) β -D-glucopyranose	Il est exclusivement trouvé dans le règne animal. La molécule est formée de β -D- galactose et de β -D-glucose. C'est le seul diholoside réducteur repéré à l'état naturel. Il est dégradé par la lactase, une β-galactosidase .
Cellobiose	 β -D-glucopyranosyl (1-4) α -D-glucopyranose	Identique au maltose sauf la liaison osidique est de type β (1-4). Le cellobiose est un produit d'hydrolyse du cellulose. Il est hydrolysé par une cellobiase : une β -glucosidase spécifique de la liaison β (1-4) du cellobiose.

a.1.2. Diholosides non réducteurs ou osidasides

Dans ce cas, les deux fonctions réductrices (les deux OH anomérique des deux oses) sont impliqués dans la liaison osidique. Le bon exemple pour étudier ce type de diholoside est **le saccharose (sucre de table)** : formé de glucose et de fructose (**Figure 36**).

C'est un sucre largement répandu dans le règne végétal et particulièrement au niveau de la canne à sucre et la betterave.

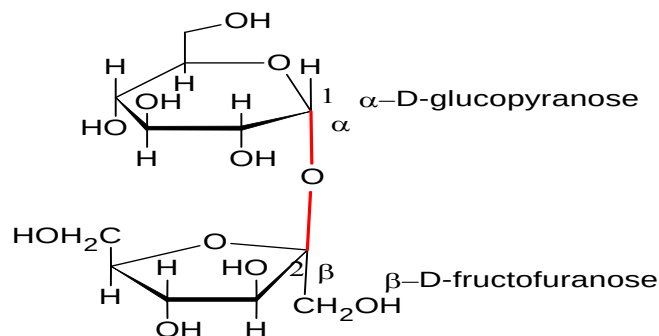


Figure 36 : structure du saccharose (originale)

Nom scientifique : α -D-glucopyranosyl (1-2) β -D-fructofuranoside ou β -D-fructofuranosyl (2-1) α -D-glucopyranoside. L'appellation de ce sucre définit l'implication des deux carbones anomériques (1 et 2) de la molécule dans la liaison osidique.

Le saccharose présente un pouvoir rotatoire. En effet, le saccharose naturel est dextrogyre ($[\alpha]=+56,7^\circ$). Par ailleurs, les acides et l'invertase l'hydrolyse en un mélange équimoléculaire de D (+) glucose ($[\alpha]=+52^\circ$) et en D-(-)-fructose ($[\alpha]=-92^\circ$) appelé : **sucre inverti** car ce mélange est levogyre.

Le saccharose peut être hydrolysé par deux types d'enzymes : α -glucosidase et β -fructosidase (invertase chez l'homme).

Cependant, les solutions de saccharose ne présentent pas le phénomène de mutarotation.

b. Polysaccharides (polyosides ou polyholosides)

Ce sont des polymères d'oses linéaires ou ramifiés dont lesquelles le nombre d'unité monosaccharidique est supérieur à 10. On distingue deux types :

b. 1. Homopolysaccharides (polysaccharides homogènes)

Ce sont des polyosides formés d'un grand nombre de molécules d'oses ou des dérivés d'oses toutes identiques.

• Amidon

C'est la forme de réserve de glucose chez les végétaux. Il est insoluble dans l'eau, mais forme un empois dans l'eau bouillant. Le plus souvent, l'amidon est formé de deux composés :

1. Amylose

C'est une molécule linéaire hydrosoluble enroulée en spirale. Elle représente 15 à 20% de l'amidon. Elle est formée par les molécules de glucose liées par des liaisons α -(1-4) (**Figure 37**). L'amylose est complètement hydrolysé en maltose par la **α -amylase** (salivaire ou pancréatique) qui l'attaque en coupant la liaison (α -1-4) à l'intérieur des chaînes et à partir de l'extrémité non réductrice. Cet enzyme est retrouvé dans les deux règnes animal et végétal.

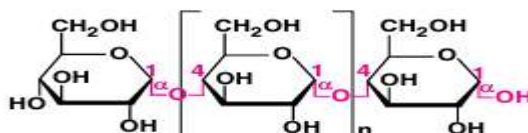


Figure 37 : structure linéaire de l'amylose (Quentin et *al.*, 2015)

2. Amylopectine ou isoamylose

Représente 80 à 85 % de l'amidon. Semblable à l'amylose, mais il n'est pas soluble dans l'eau et comporte des ramifications α -(1-6) sur une chaîne enroulée en spirale tous les 20 à 25 résidus de glucose (structure arborescente). La structure de l'amylopectine est semblable aussi à celle du glycogène sauf qu'elle est moins branchée (**Figure 38**).

L'hydrolyse de l'amylopectine par l' α -amylase (salivaire ou pancréatique) libère de maltose ainsi de courts fragments d'oligosaccharides ramifiés appelés : **dextrines** (la liaison α (1-6) résiste à l'hydrolyse). En effet, les α (1-6) ne sont pas coupés par les α -amylases et il faut l'intervention d'un enzyme "**débranchant**" amylo α 1-6 glucosidase ou encore α 1-6 glucoamylase.

Cette hydrolyse aboutit à un mélange de maltose et d'isomaltose. Enfin le maltose et l'isomaltose sont hydrolysés en unités de glucose par une maltase et une isomaltase.

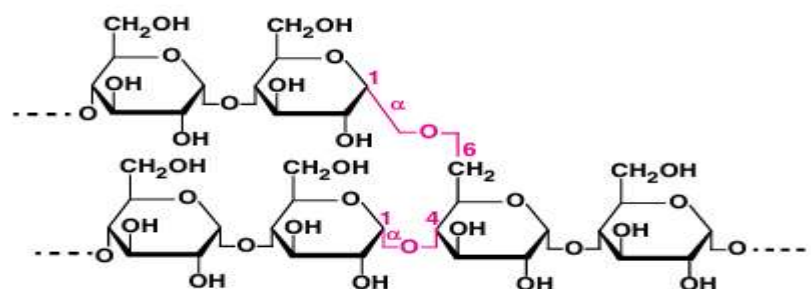


Figure 38 : la structure ramifiée de l'amylopectine (Quentin et *al.*, 2015)

- **Glycogène**

Forme de stockage du glucose chez les animaux (foie, muscles). Il a la même structure que l'amylopectine, cependant, il est plus ramifié, c'est-à-dire comporte des liaisons α -(1-6) tous les 8 à 12 résidus du glucose. De plus, la longueur moyenne des chaînes ramifiées est plus courte. Il faut noter, quel que soit sa taille, le glycogène n'a qu'une seule extrémité réductrice (**Figure 39**).

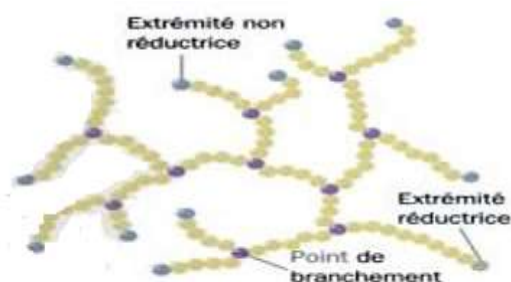


Figure 39 : représentation schématique montrant la structure branchée du glycogène (Voet and Voet, 2005)

Au niveau du tractus digestif, le glycogène est dégradé par des α -amylases salivaires ou pancréatiques et des enzymes débranchantes (amylo α -1, 6 glucosidase) comme l'amylopectine. Par ailleurs, dans le foie ou les muscles (lieux de stockage de ce polyside), le glycogène est hydrolysé par un glycogène phosphorylase qui régit un contrôle hormonal, en libérant un résidu d'une extrémité non réductrice, sous forme d'un résidu phosphorylé. Cette dégradation nécessite aussi d'un enzyme débranchant pour hydrolyser la liaison (α -1, 6) (**Figure 40**).

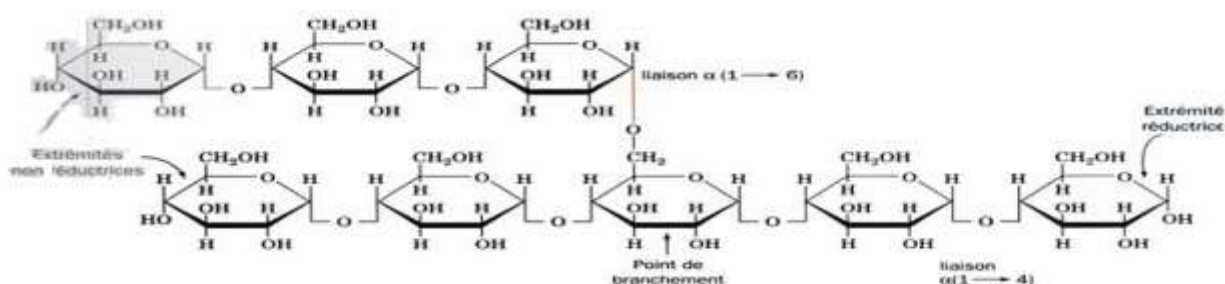
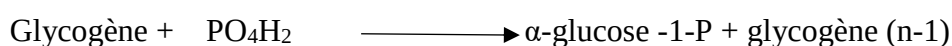


Figure 40 : formule développée du glycogène (Voet and Voet, 2005)

- **Cellulose**

Formé également de glucose ; est une molécule linéaire comme l'amylose mais dans lequel la liaison osidique est de type β -(1-4) (**Figure 41**). Cette molécule est non digestible par l'homme mais a une importance alimentaire en diminuant l'absorption intestinale du glucose et du cholestérol et diminue la constipation. Par contre, il est hydrolysé dans les rumens des ruminants et par certains insectes xylophages grâce à la cellulase.

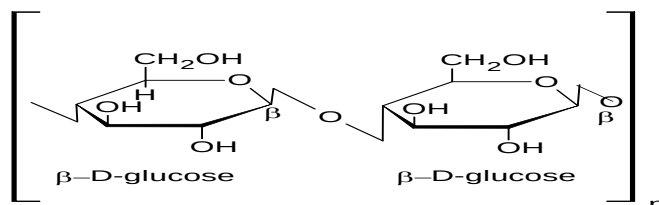


Figure 41 : structure du cellulose (originale)

La cellulose est un constituant principal de la paroi des cellules végétales et 95% du coton c'est de la cellulose. De plus, la cellulose peut être modifiée chimiquement pour donner des composés utilisés dans différentes techniques d'exploration biologique.

- **Chitine**

C'est un polymère de N-acétyl-glucosamine relié par des liaisons β -(1-4). La chitine est une molécule très rigide qui compose l'exosquelette des arthropodes.

b. 2. Hétéropolysaccharides (hétéropolyosides)

Ou dites mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes (GAG) sont des hétéroglycanes constitués d'unités répétitives de dérivés de sucre, à savoir des sucres aminés et des acides uroniques (X-Y) répétés un grand nombre de fois : X= acide uronique ; Y= osamine. Des groupes aminés acétylés, ainsi que des groupes sulfates et carboxyles, sont généralement présents dans la structure des GAG. La présence de groupes sulfate et carboxyle contribue à l'acidité des molécules, ce qui en fait des mucopolysaccharides acides. Ce type de polysaccharide répétitif est présent à la surface des cellules animales et dans la matrice extracellulaire. L'héparine, l'acide hyaluronite, le chondroïtine sulfate, le kératane sulfate, le dermatane sulfate sont les principaux glycosaminoglycanes.

- **Héparine**

C'est un polymère de l'acide α -L-glucuronique-2-sulfate (1-4) α -D-glucosamine (2-6) sulfate. C'est une substance anticoagulante (**Figure 42**).

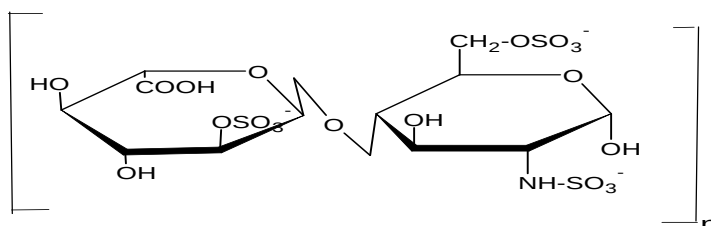


Figure 42 : structure de l'héparine (originale)

- **Acide hyaluronique**

C'est un polymère constitué d'une répétition n fois (environ 50000) d'un diholoside de base constitué de l'acide β -D-glucuronique lié à la N-acétyl glucosamine par une liaison β (1-3). Les liaisons entre les motifs diholosidiques sont de type β (1-4) (**Figure 43**) :

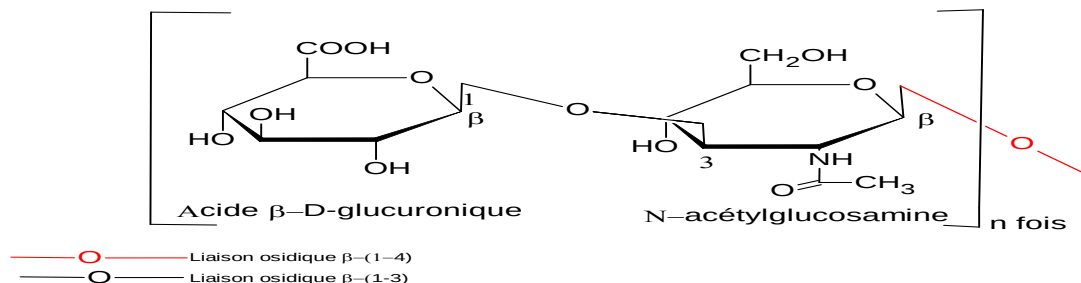


Figure 43 : structure de l'acide hyaluronique (originale)

Hyaluronidase est une enzyme retrouvée chez des bactéries, dans le sperme, le venin du serpent, elle coupe les liaisons β -1-4.

- L'acide hyaluronique représente une barrière pour les substances étrangères. C'est un constituant principal de la matrice extra cellulaire. On le retrouve dans l'humeur vitré des yeux, le liquide synovial où il joue le rôle d'un lubrifiant.

- **Chondroïtine sulfate**

C'est un polymère de acide β -D-gluconique (1-3) N-acétyl galactosamine (2, 6 sulfate) (**Figure 44**) : constitue le cartilage, tissu conjonctif...

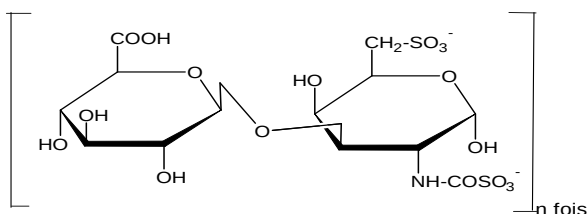


Figure 44 : structure de la chondroïtine sulfate (originale)

3.2.2. Hétérosides

Ils résultent de l'association par l'intermédiaire d'une liaison glycosidique d'un monosaccharide ou d'un polysaccharide avec une substance non glucidique appelée : **aglycone** ou **génine (protéine, lipide...)**. Les oligosaccharides des glycoprotéines et des glycolipides sont des enchaînements plus ou moins ramifiés d'oses simples ou de dérivés d'oses. Les groupes sanguins sont le bon exemple de glycoprotéines et de glycolipides membranaires à la surface des hématies.

a. Glycoprotéines

Les glycoprotéines sont des protéines globulaires, solubles ou membranaires, qui ont subi une modification post-traductionnelle par l'ajout d'oligosaccharides. La liaison se fait au niveau de résidus :

- Sérine ou Thréonine : c'est une O-glycosylation (O-hétérosides) via la fonction alcool primaire ou secondaire (**Figure 45**). Elle s'établit en général avec le dérivé N-acétylamine du galactose chez les mammifères.
- Asparagine : N-glycosylation (N-hétérosides) via la fonction amide (**Figure 45**). Elle s'établit entre le dérivé N-acétylamine du glucose et la fonction amide de l'asparagine.
- Tryptophane : C-glycosylation (C-hétérosides) via le C₂ du cycle indole.
- Cystéine : S-glycosylation (S-hétérosides) via la fonction thiol SH.

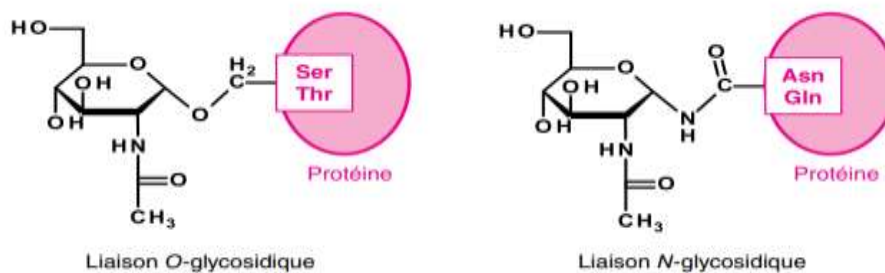


Figure 45 : N-glycosylation et O-glycosylation (Quentin et *al.*, 2015)

Remarque : les protéoglycanes sont des protéines associées aux glycosaminoglycanes (GAG) (au lieu d'oligosaccharides) via une O-glycosylation sur une sérine. Elles peuvent contenir jusqu'à 95% de carbohydrates et 5% de protéines.

b. Glycolipides

Les glycolipides constituent un groupe très hétérogène de glycoconjugués définis par la liaison covalente de divers glycanes à différents types de lipides. Dans les organismes supérieurs, on en distingue trois types principaux : **les glycéroglycolipides**, **les sphingoglycolipides** et **les glycosyl-phosphoinositides**. Ils sont essentiellement présents dans les membranes des cellules eucaryotes où leurs têtes polaires constituées d'oligosides plus ou moins complexes apparaissent au niveau de la surface externe.

Remarque

Les lipopolysaccharides (LPS) sont des glycolipides de la membrane externe des bactéries gram négatives.

Chapitre 3 : Structure et propriétés physico-chimiques des lipides

1. Introduction

Les lipides biologiques forment un grand groupe très hétérogène dans leur structure et leur fonction. On les définit sur la base d'un caractère physique commun : ils sont peu solubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques neutres (alcool ; benzène, acétone...).

Les termes d'**huiles**, **beurres**, **graisses**, **cires** ne désignent que leur **état physique** liquide ou solide à température ambiante.

2. Rôles biologiques

Les lipides ont des fonctions biologiques multiples :

- Ils constituent une source alimentaire d'énergie (9Cal/g)
- Fonction structurale : les lipides sont les principaux constituants des membranes (phospholipides) et jouent un rôle important dans la régulation de sa fluidité (cholestérol).
- Fonction de réserve : tissu adipeux comme les triglycérides
- Fonction de transport : lipoprotéines sériques
- Fonction hormonale : exemple : les stéroïdes
- Fonction vitaminique : vitamine A, D, E, K.
- Fonction de protection : prostaglandines
- Deux **acides gras** sont **des facteurs nutritionnels essentiels** car ils ne sont synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Ce sont des **acides gras indispensables** : **acide linoléique** et **acide linolénique**.

3. Classification structurale des lipides

Bien que les lipides ont des structures diverses, ils sont tous issus d'un même précurseur de base : l'**acetyl-coenzyme A** (ou acetyl-coA) qui est la forme activée de l'**acétate** ($\text{CH}_3\text{-COO}$). L'acetyl-coA est le produit principal du catabolisme (dégradation) et le substrat de l'anabolisme (synthèse) des lipides. La classification structurale des lipides la plus utilisée inclut (**Figure 1**) :

➤ Les lipides vrais ou saponifiables

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

- **Lipides simples** : s'ils ne contiennent que des atomes de carbone (C), d'hydrogène (H) et d'oxygène (O). Ils se partagent en glycérides, cériques et stérides.
- **Lipides complexes** s'ils contiennent, en plus des atomes précédents, au moins un azote (N), un phosphore (P) ou un soufre (S). Ils regroupent les glycérophospholipides, les glycéroglycolipides et les sphingolipides.

➤ **Les composés à caractère lipidique** (ou **lipoïdes**) (lipides insaponifiables) qui ne contiennent pas d'acides gras dans leur structure. Ils sont aussi répartis dans 2 sous classes :

- **Des icosanoïdes** : molécules issues de la transformation de l'acide arachidonique.
- **Des isoprenoides (lipides isopréniques)** : dérivés d'unités isoprènes, tels que les terpénoïdes, caroténoïdes, stéroïdes et les quinones à longues chaînes.

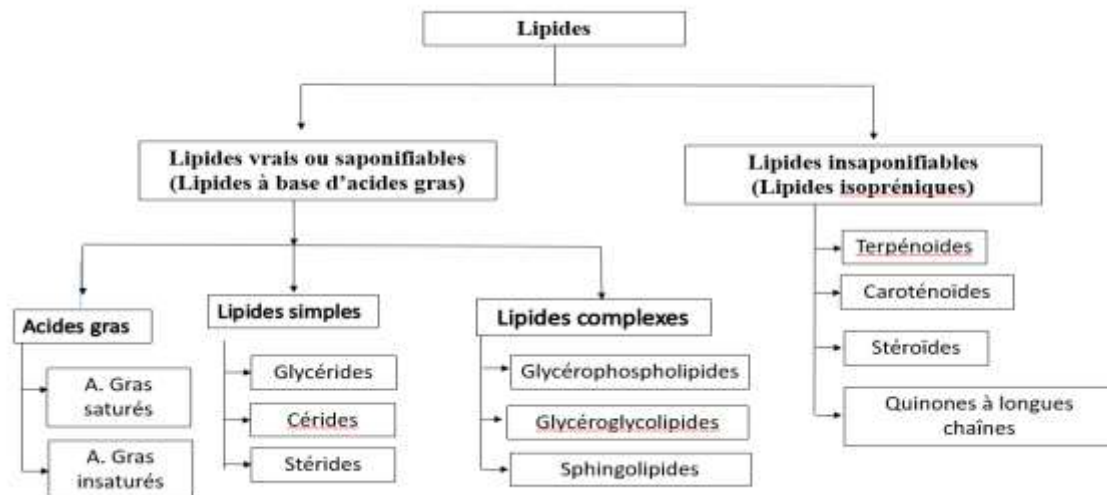


Figure 1 : Classification structurale des lipides (originale)

3.1. Acides gras (A.G)

a. Structure

Les acides gras existent rarement à l'état libre dans la cellule ; ce sont alors des lipides à part entière mais le plus souvent, ils sont liés à un alcool pour former un lipide. Les acides gras naturels ont des caractères structuraux communs :

- Ils sont **mono carboxylique** ($-\text{COOH}$), responsable du caractère acide et polaire au pH de la cellule.
- Une chaîne linéaire hydrocarbonée non ramifiée (R) de longueur variable avec généralement un nombre pair (4 à 36) d'atomes de carbone, responsable du caractère hydrophobe.
- Par conséquent les A.G. sont des composés **amphipatiques**, avec un pôle hydrophile (deux atomes d'oxygène de la fonction acide carboxylique qui peuvent établir des liaisons faibles type ponts hydrogènes avec l'eau) et une région hydrophobe représentée par la chaîne carbonée (**Figure 2**).

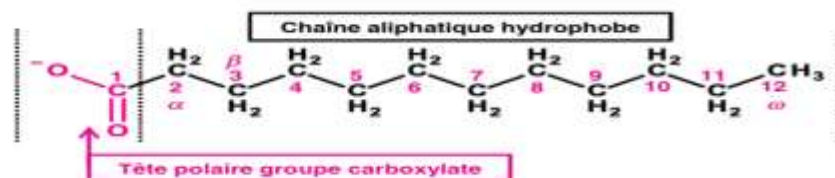


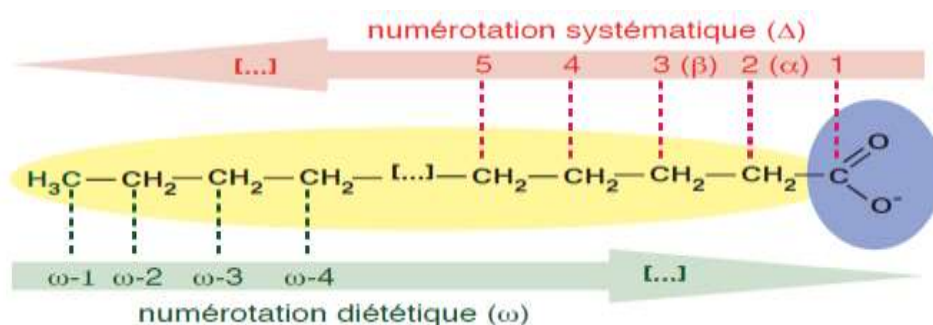
Figure 2 : la structure bipolaire des acides gras (Quentin et al., 2015)

- Il existe deux catégories d'acides gras : **les acides gras saturés** et **les acides gras insaturés**, selon l'absence ou la présence de doubles liaisons entre les carbones qui les composent.

b. Nomenclature

La nomenclature d'un acide gras saturé ou insaturé inclut son **nom d'usage**, son **nom systématique** et son écriture **symbolique**.

- Le nom d'usage est généralement inspiré par le nom d'une source importante de l'acide gras. Par exemple, le palmitate, l'acide gras saturé le plus abondant dans la nature, tire son nom du palmier car il est présent en grande quantité dans l'huile de palme.
- Le nom systématique et le symbole d'un acide gras font appel à deux **systèmes de numérotation** (Figure 3) :
 - **La numérotation systématique (delta, Δ)** qui repère les atomes de C à partir de la fonction carboxyle ($-\text{COO}^-$) dont le C porte le numéro 1.
 - **La numérotation utilisée en diététique (oméga, ω)** qui repère les atomes de C à partir de l'extrémité méthyle ($-\text{CH}_3$) dont le C porte le numéro 1. Ainsi le dernier C sera en position $\omega - 1$, et ainsi de suite. Cette numérotation présente un intérêt pour les acides gras insaturés et est plus connue du grand public que la numérotation systématique.

**Figure 3 : les deux systèmes de numérotation d'un acide gras (Coumoul et al., 2022)**

➤ Acides gras saturés

Les A.G. saturés sont constitués d'une chaîne hydrocarbonée ne comportant pas de double liaison ($\text{C}=\text{C}$).

- ✓ Leur formule brute $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_2$
- ✓ Leur formule générale (semi-développée) : $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{(n-2)}-\text{COOH}$.

Le plus souvent la chaîne possède un nombre pair de carbone et les angles des valences formées par deux liaisons successives étant 110°

• Nomenclature

❖ **Le nom systématique** s'écrit : acide n- [nC] an oïque

n: indique que l'acide gras est normal (chaîne non branchée)

[**nC**]: nombre de carbones

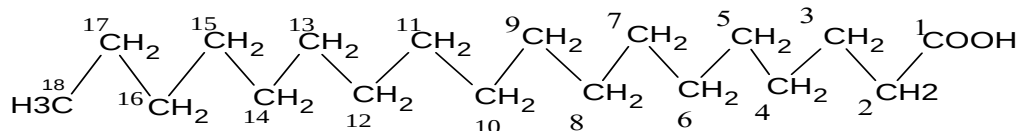
an : indique que la chaîne est saturée

❖ L'écriture symbolique ou simplifiée est **C_n : 0**

0 indique que la chaîne est saturée ou pas de double liaison

❖ Le nom courant rappelle son origine.

Exemple : Acide stéarique (nom courant) a comme formule structurale suivante :



Nom systématique : acide n- octadécanoïque

Symbole : C18 : O

Le tableau 1 suivant résume les principaux acides gras saturés avec leur nom systématique, leur nom courant, formules semi développées (et générale) et des exemples de leur distribution.

Tableau 1 : le nom systématique et le nom courant des principaux acides gras saturés

Symbole	Nom systématique (Nom courant)	Formule semi développée (formule brute)	Exemple de distribution
C4 : O	Acide n-butanoïque (Acide butyrique ou butyrate)	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -COOH (C ₄ H ₈ O ₂)	Laits de vache et de chèvre
C6 : O	Acide n-hexanoïque (A. caproïque)	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -COOH (C ₆ H ₁₂ O ₂)	
C8 : O	Acide n-octanoïque (A. caprylique)	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -COOH (C ₈ H ₁₆ O ₂)	
C10 : O	Acide n-décanoïque (A. caprique)	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -COOH (C ₁₀ H ₂₀ O ₂)	
C12 : O	Acide n-dodécanoïque (A. laurique)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -COOH (C ₁₂ H ₂₄ O ₂)	Huiles végétales et graisses animales
C14 : O	Acide n-tétradécanoïque (A. myristique)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -COOH (C ₁₄ H ₂₈ O ₂)	
C16 : O	Acide n-hexadécanoïque (A palmitique)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH (C ₁₆ H ₃₂ O ₂)	
C18 : O	Acide n-octadécanoïque (A. stéarique)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH (C ₁₈ H ₃₆ O ₂)	
C20 : O	Acide n-icosanoïque (A. arachidique)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -COOH (C ₂₀ H ₄₀ O ₂)	Bois et graines
C22 : O	Acide n-docosanoïque (A. béhénique)	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -COOH (C ₂₂ H ₄₄ O ₂)	
C24 : O	Acide n-tétracosanoïque (A. lignocérique)	CH ₃ -(CH ₂) ₂₂ -COOH (C ₂₄ H ₄₈ O ₂)	

➤ Acides gras insaturés

Les A.G insaturés ont une ou plusieurs doubles liaisons entre deux atomes de carbone successifs (CH=CH-) de leur chaîne hydrocarbonée. Dans les acides gras insaturés naturels, les doubles liaisons sont en configuration **cis** (Figure 4).

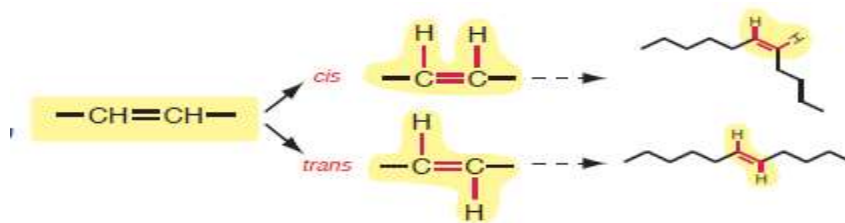


Figure 4 : insaturation cis ou trans des acides gras insaturés (Coumoul et al., 2022)

On distingue deux types d'acides gras insaturés :

- Acides gras mono insaturés (éthénique) (-CH=CH- : éthène) ayant une seule double liaison se trouvant le plus souvent entre le C9 et C10. Ils répondent à la formule générale suivante : $C_n H_{(2n-2)} O_2$.
- Acides gras polyinsaturés (polyéthéniques) portent plusieurs doubles liaisons qui ne soient jamais conjuguées c'est-à-dire ils sont séparés par une ou plusieurs groupes méthylène (-CH=CH-CH₂-CH=CH-).

• Nomenclature

❖ **Le nom systématique** s'écrit : conf-p-[nC] x énoïque avec :

conf-p : configuration et position des doubles liaisons

[nC] : nombre de carbones

x : nombre de doubles liaisons (di, tri...)

❖ **L'écriture symbolique (ou simplifiée)** s'écrit comme suit : C_n: x Δ^{P1, P2, P3,....}

C_n : nombre de carbones ;

x : nombre de double liaison ;

P1... : positions des doubles liaisons

❖ **La série** est de la forme w_n où :

n est la position de la première double liaison notée par rapport à la position ω, dernier carbone de la chaîne aliphatique.

Exemple 1 : acide oléique avec une écriture symbolique : C₁₈:1Δ⁹

Cet acide gras possède 18 atomes de carbone ; une seule double liaison (**1**) ; **9** : la double liaison entre le carbone 9 et 10. Cet acide gras fait partie aux W9 (Figure 5).

- Sa formule structurale est :

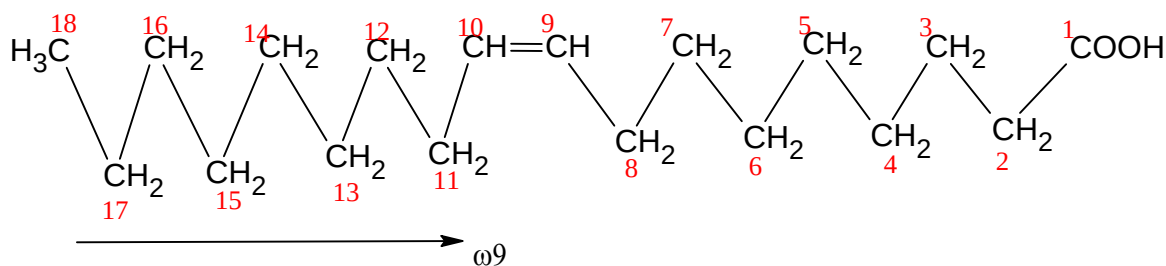


Figure 5 : structure chimique de l'acide oléique (originale)

Exemple 2 : acide linoléique avec une écriture symbolique : $C_{18} : 3\Delta^{9, 12, 15}$

Cet acide gras possède 18 atomes de carbone ; trois doubles liaisons (3) ; **9** : la double liaison entre le carbone 9 et 10 ; **12** : la deuxième double liaison est entre le carbone 12 et 13 et **15** : la troisième est entre le carbone 15 et 16. Cet acide gras fait partie aux W3 (**Figure 6**).

- Sa formule structurale est :

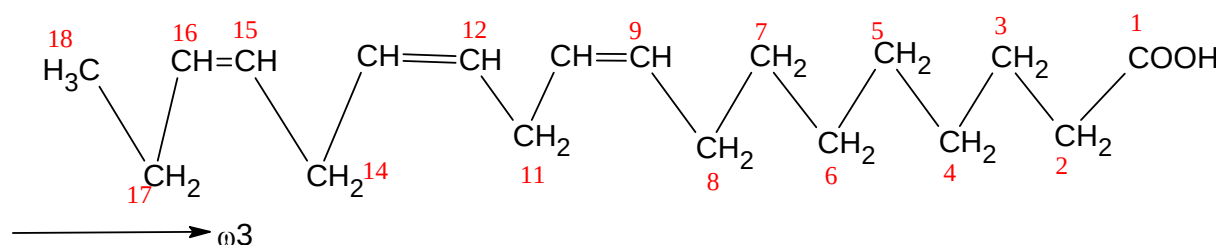


Figure 6 : structure de l'acide linoléique (originale)

Exemple 3 : acide arachidonique : $C_{20} : 4\Delta^{5, 8, 11 ; 14}$

n = 20 atomes de carbone ; **x** = 4 doubles liaisons ; **P** : 5, 8 ; 11, 14

1^{ère} double liaison entre C5 et C6 ; la 2^{ème} double liaison entre C8 et C9 ; la 3^{ème} double liaison entre C11 et C12 et la 4^{ème} double liaison entre C14 et C15.

➤ **Le nom courant ou d'usage** rappelle son origine (les arachides)

Le tableau 2 suivant résume les principaux acides gras insaturés naturels

Tableau 2 : les principaux acides gras insaturés naturels

Symbole (série)	Nom systématique (nom d'usage)	Formule semi développée (formule brute)	Exemples de distribution
C16 : 1Δ^9 (W7)	Cis- 9- hexadécénoïque (A. palmitoléique)	$CH_3-(CH_2)_5-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$ (C₁₆H₃₀O₂)	Huiles végétales et graisses animales
C18 : 1Δ^9 (W9)	Cis-9-octa-décé-noïque (A. oléique)	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$ (C₁₈H₃₄O₂)	
C18 : 2$\Delta^{9, 12}$ (W6)	Cis, cis 9-12 Octadécadiénoïque (A. linoléique)	$CH_3-(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_6-COOH$ (C₁₈H₃₂O₂)	Graines et huiles végétales
C18 : 3$\Delta^{9, 12, 15}$ (W3)	Tout cis 9, 12, 15 octadécatriénoïque (A. linoléique)	$CH_3-(CH_2-CH=CH)_3-(CH_2)_7-COOH$ (C₁₈H₃₀O₂)	

C20 : 4 $\Delta^{5, 8, 11, 14}$ (W6)	Tout cis 5, 8, 11, 14 eicosatétraénoïque* (A. arachidonique)	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_4-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$)	Animaux
C24 : 1 Δ^{15} (W9)	Cis-15-tétracos-énoïque (A. nervonique)	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{COOH}$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_2$)	Cerveau

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

Remarques

- Chez les végétaux, le nombre de carbone dépasse rarement 18.
- Les acides gras insaturés sont plus fréquents que les acides gras saturés, surtout chez les plantes et les animaux vivants à basse température.
- Les mammifères sont incapables de synthétiser l'acide linoléique et l'acide linolénique : ces deux acides gras sont appelés : essentiels ou indispensables ; l'homme doit les trouver dans sa nourriture.
- Chez les mammifères, les acides gras polyinsaturés à 20 carbones notamment l'acide arachidonique sont transformés en dérivés ayant une activité biologique appelés les icosanoïdes

Les prostaglandines (P.G.)

Les prostacyclines (P.C.)

Les thromboxanes (T.X.)

Les leucotriènes (L.T.)

médiateurs de l'inflammation

C. Propriétés des acides gras

C.1. Propriétés physiques

a. Solubilité

La chaîne hydrocarbonée des acides gras ne porte pas de charge : elle est apolaire. De ce fait, les acides gras sont très peu solubles dans l'eau. Plus la chaîne est longue, plus la solubilité est faible.

b. Aspect

Quand les acides gras sont insaturés, les lipides correspondant sont des huiles (liquides) ; ils sont des graisses si les acides gras sont saturés.

➤ Point de fusion (P.F)

Le point de fusion est défini comme étant la température à laquelle un mélange d'acides gras passe de l'état solide à l'état liquide. Deux paramètres régissent la valeur du point de fusion d'un lipide donné :

1. La masse moléculaire (MM) des acides gras constitutifs : le P.F augmente lorsque le nombre d'atomes de carbone augmente (relation tardive).

Exemple de deux acides gras saturés ayant un nombre différent du nombre d'atome de carbone :

Acide laurique ($\text{C}_{12} : \text{O}$) : son point de fusion est égal : P.F. = $+44, 2^\circ\text{C}$;

Acide myristique ($\text{C}_{14} : \text{O}$) : son point de fusion est égal : P.F. = $+52^\circ\text{C}$

2. La richesse en doubles liaisons : le point de fusion diminue quand le degré d'insaturation augmente (relation inverse). En effet, s'il y a uniquement des acides gras saturés, il s'établit diverses interactions hydrophobes qui augmentent la rigidité du lipide. Par contre, la présence d'une ou de plusieurs doubles liaisons, les acides gras ne sont plus linéaires (**Figure 8**). Les interactions avec les molécules voisines sont beaucoup moins stables et l'agitation des molécules est plus importante. Il y a donc diminution des interactions hydrophobes, et donc diminution de la rigidité.

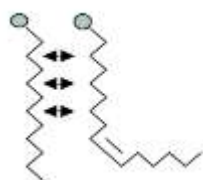


Figure 8 : effet de la présence d'une double liaison sur la rigidité d'un lipide (**Quentin et al., 2015**)

Pour les acides gras insaturés : ils ont un point de fusion beaucoup plus bas que les acides gras saturés à même nombre d'atome de carbone.

Exemple : Acide palmitique ; C16 : O ; P.F.= +63, 1°

Acide palmitoléique ; C16 : 1 Δ^9 ; P.F.= -0, 5°C

Remarque

Généralement, un lipide qui a :

- Point de fusion < à 24° : le lipide est sous forme liquide (une huile)
- Point de fusion > à 24° : le lipide se trouve dans un état physique solide (une graisse ou une beure).

C.2. Propriétés chimiques

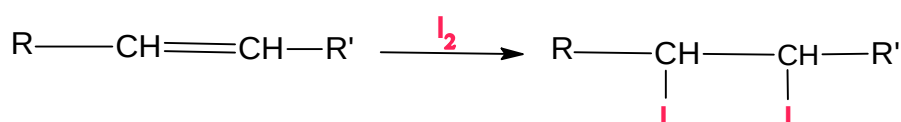
a. Saponification

Les acides gras réagissent avec **les bases** pour former des sels ou des savons. Ceux-ci sont solubles dans l'eau s'il s'agit de savons alcalins (savons naturels). Cette réaction a une importance particulière dans la détermination de **l'indice de saponification « Is »**, paramètre qui renseigne sur **le poids moléculaire de l'acide gras ou des lipides** d'une façon générale.

$\text{R-COOH} + \text{NaOH ou KOH} \longrightarrow (\text{R-COO}^-, \text{Na}^+) \text{ ou } (\text{R-COO}^-, \text{K}^+) + \text{H}_2\text{O}$ (réaction de saponification d'un acide gras)

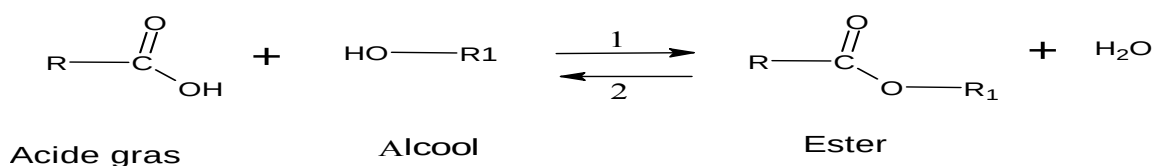
b. Halogénéation

Les halogènes se fixent sur les doubles liaisons de façon quantitative. Cette propriété est utilisée pour **déterminer le nombre de double liaison** dans un lipide : on parle d'**indice d'iode (Ii)**.

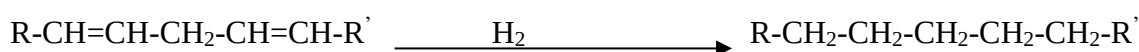


c. Réaction d'estérification

Les acides gras réagissent **réversiblement** avec **les alcools** pour former **des esters**.

**d. Réaction de réduction ou d'addition**

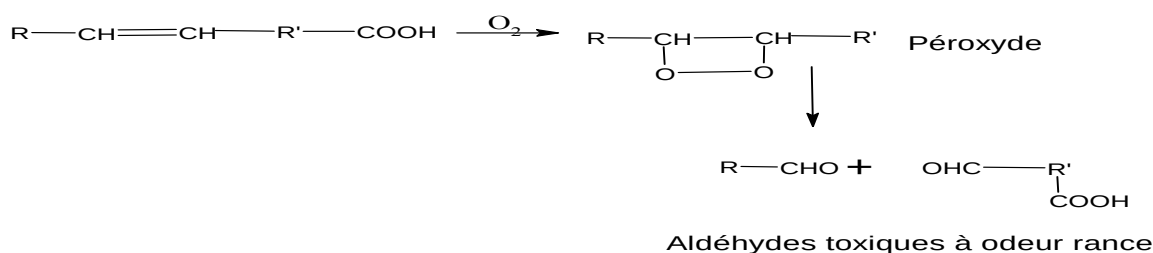
La réduction de la double liaison d'un acide gras insaturé donne un acide gras saturé ; ainsi l'hydrogénation d'une huile conduit à une graisse : on appelle ça : durcissement de l'huile.

**e. Oxydation**

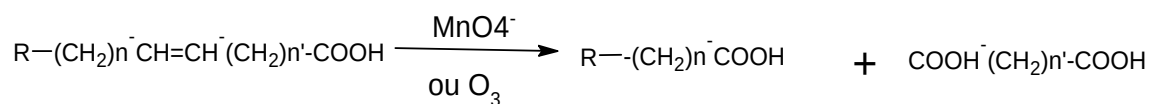
Les acides gras saturés sont très peu oxydables à l'inverse les acides gras insaturés. On distingue trois types d'oxydation :

e.1. Oxydation ménagée (avec l'air)

L'oxydation ménagée des acides gras polyinsaturés entraînent à la formation de peroxydes lipidiques dont le clivage produit des dialdéhydes, cétones et cétoacides qui donnent le mauvais goût de rance aux aliments : c'est le phénomène de rancissement.

**e.2. Oxydation poussée (totale)**

L'oxydation poussée des acides gras polyinsaturés comprend la rupture de la chaîne au niveau de la double liaison en formant des acides carboxyliques.



Cette propriété permet de déterminer la position des doubles liaisons.

e.3. Oxydation biologique

L'acide arachidonique (C20 : $\Delta^{5,8,11,14}$) est oxydé par des cyclooxygénases (cyclisation+ oxydation) intracellulaires pour donner des médiateurs tels que les prostaglandines, thromboxanes, qui sont des médiateurs très actifs et très rapidement dégradés :

Acide arachidonique $\longrightarrow$ prostaglandines H2, Thromboxane A2 ont des actions biologiques diverses, ont fait intervenir dans :

- La contraction des muscles lisses (intestin, utérus, vaisseaux)
- L'inhibition de la lipolyse, sécrétion gastriques et entre autre la sécrétion de progestérone.
- L'agrégation plaquettaire.

D. Quelques indices utiles dans l'identification structurale d'un lipide

1. Indice d'iode (Ii)

C'est la quantité d'iode en **gramme** (g) fixée par 100 grammes de lipides, il est d'autant plus élevé que le nombre de double liaison est grand. Une double liaison fixe 2 moles d'iode ($I=127\text{gr/mole}$)

2. Indice de saponification (Is)

C'est la quantité de potasse (KOH) ($MM_{\text{KOH}}=56\text{g/mol}$) en **milligramme** (mg) nécessaire pour neutraliser un gramme (1g) de lipide. Il est inversement proportionnel au poids moléculaire des acides gras.

3. Indice d'acidité (IA)

C'est le nombre de milligrammes de potasse nécessaire pour neutraliser les acides libres contenus dans 1g de lipide.

4. Indice d'ester (IE)

C'est le nombre de milligrammes de potasse nécessaire pour saponifier les esters contenus dans 1g de lipides, donc c'est la différence entre l'indice de saponification et l'indice d'acide ($I_E=I_S-I_A$).

3.2. Lipides vrais

3.2.1. Lipides simples (homolipides)

Ces lipides ne renferment dans leur structure que de carbone (C), hydrogène (H), oxygène (O) : il s'agit d'ester d'acide gras et de divers alcool ; on les classe selon la nature de ce dernier en :

A- Glycérides : alcool c'est le glycérol

B- Stérides : alcool c'est le stérol

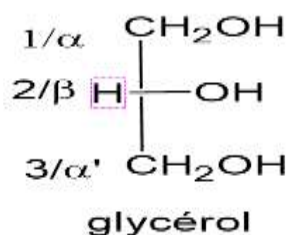
C- Cérides : alcool c'est un alcool aliphatique

A. Glycérides ou acylglycérol

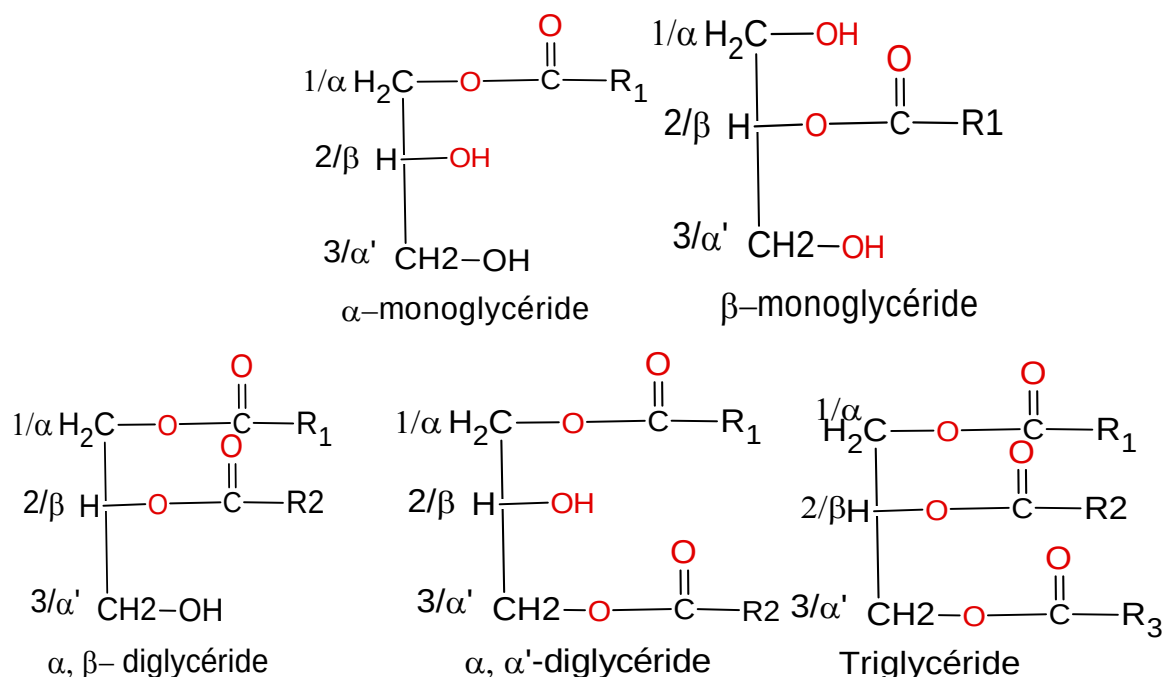
Ce sont les plus simples et les plus répandus des lipides naturels.

A.1. Structure

Les glycérides sont uniquement formés d'acide gras et d'un alcool à trois (03) atomes de carbone, **le glycérol** ; dont les fonctions alcools sont **estérifiées** par des acides gras. Il faut noter que les carbones 1 et 3 (ou α et α') du glycérol ne sont pas identiques et les cellules peuvent les distinguer.



Selon le nombre d'acides gras liés au glycérol on distingue (**Figure 9**) :



R₁, R₂ et R₃ sont des chaînes carboniques des acides gras

Figure 9 : structure générale des glycérides (originale)

Si R₁=R₂=R₃.....Le triglycéride est homogène.

Si R₁=R₃≠R₂.....Le triglycéride est mixte symétrique.

Si R₁=R₂≠R₃.....Le triglycéride est mixte asymétrique.

Si R₁≠R₂≠R₃.....Le triglycéride est hétérogène (mixte).

Les matières grasses naturelles sont principalement composées de **triglycérides hétérogènes**. Les **mono et diglycérides** n'existent qu'en faibles quantités car ce sont **des intermédiaires dans la biosynthèse des triglycérides**.

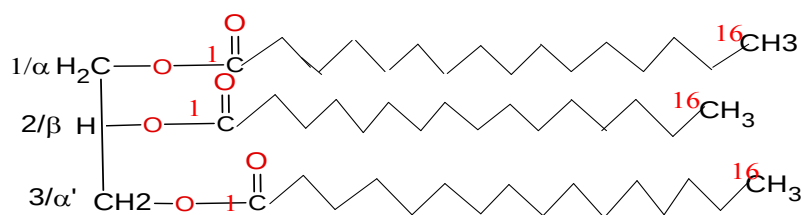
A.2. Nomenclature

La nomenclature des glycérides est basée sur les noms des acides gras constitutifs.

✓ Triglycérides simples ou homogènes

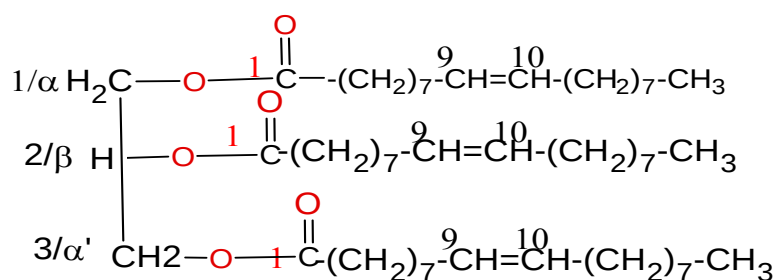
Pour les triglycérides homogènes (homotriglycérides), ils contiennent le même type d'acide gras dans les trois positions, c'est-à-dire R₁=R₂=R₃, on leur donne le nom correspondant de l'acide gras.

Exemple 1 : la tripalmitine, contient trois résidus d'acides palmitiques ($R_1=R_2=R_3=$ acide palmitique)



Tripalmitine

Exemple 2 : la trioléine contient trois résidus d'acide oléique ($R_1=R_2=R_3=$ acide oléique)

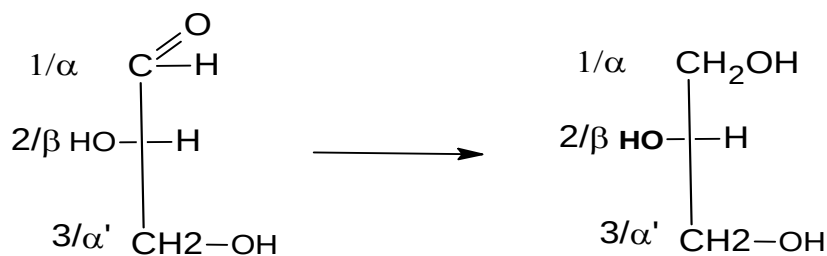


Trioléine

✓ Triglycérides mixtes ou hétérogènes

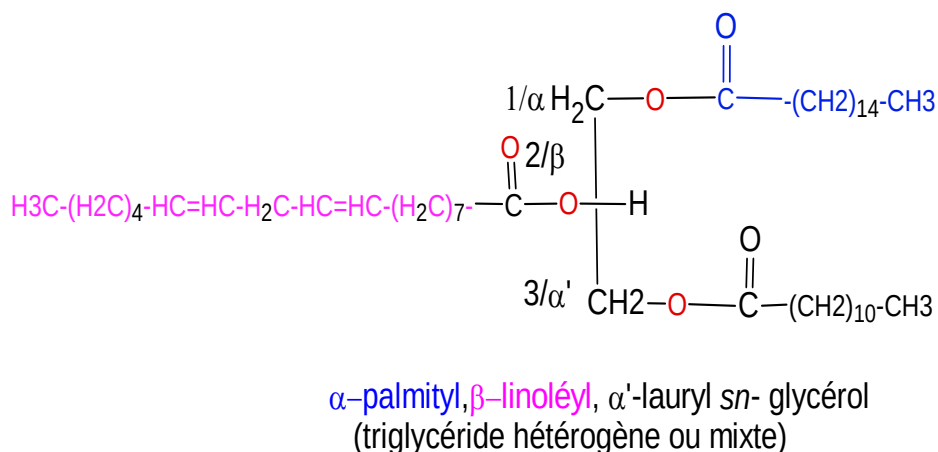
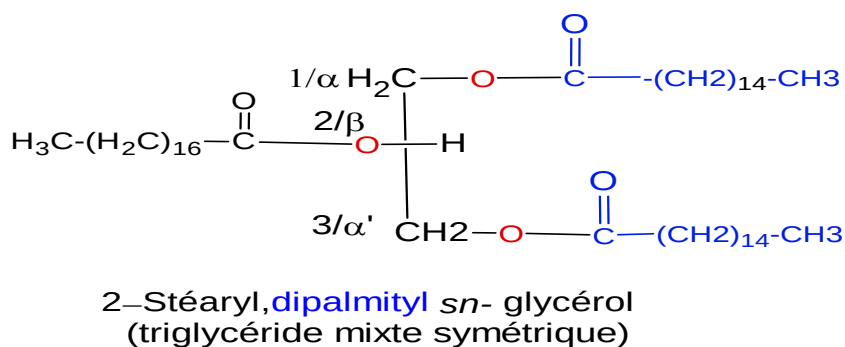
Comportent deux ou trois acides gras différents. La nomenclature adoptée est celle du système de **numérotation stéréospécifique (sn)** et dans laquelle la configuration des hydroxyles du glycérol est celle du L-glycéraldéhyde :

- Le glycérol est considéré alors comme dérivant du L-glycéraldéhyde.
- La formule du triglycéride est écrite en sachant que l'OH secondaire est à gauche en projection de Fisher.
- On numérote le squelette du glycérol de haut en bas.
- On désigne le numéro du carbone du squelette du glycérol avant le nom du groupement acyl sur lequel a lieu la liaison ester, suivi de *sn*-glycérol.



L-glycéraldéhyde

Glycérol

Exemple 1**Exemple 2****A.3. Propriétés physico-chimiques des glycérides****A.3.1. Propriétés physiques**

Les mono glycérides et les diglycérides sont **amphipathiques (ou bipolaire)**, alors que les triglycérides sont **hydrophobes (lipophiles)** ; ce sont alors des molécules apolaires par la neutralisation des groupes polaires carboxyliques (COOH) des acides gras et alcooliques du glycérol pour former les liaisons esters.

Ce sont des molécules insolubles dans l'eau et très solubles dans les solvants organiques les plus apolaires tels que l'acétone.

A.3.2. Propriétés chimiques

Elles sont celles des chaînes d'acides gras et celles des esters :

➤ Hydrolyse chimique (acide ou basique)

Une hydrolyse acide des glycérides entraînent une libération **incomplète** des acides gras et du glycérol (hydrolyse partielle).

Une hydrolyse basique (saponification) en milieu basique (NaOH) ou (KOH) et dans une solution alcoolique et à chaud, les liaisons esters des triglycérides sont coupés avec libération du glycérol et

d'acides gras sous forme de savon ou sels de sodium (savons durs) ou potassium (savons mous) (**Figure 10**).

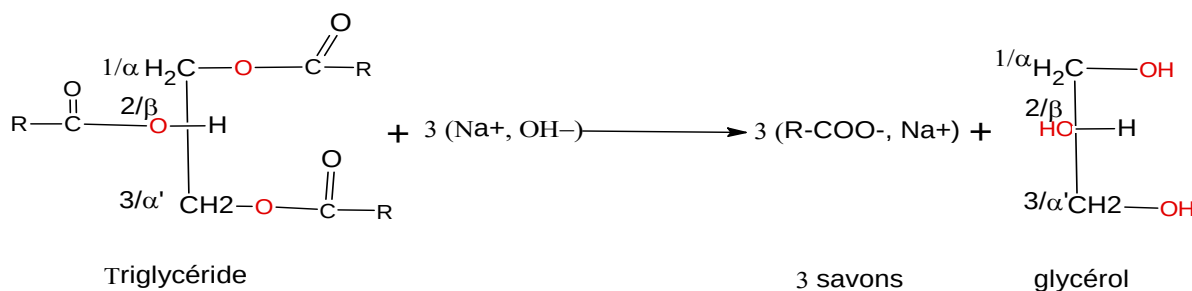
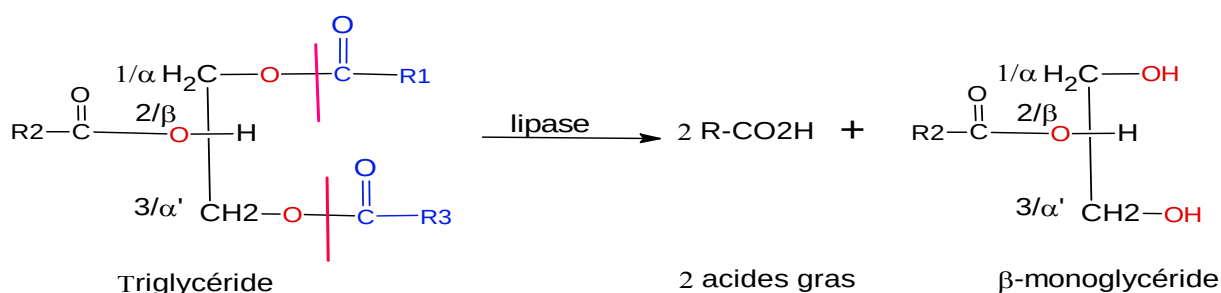


Figure 10 : réaction de saponification d'un triglycéride (originale)

Cette réaction peut aussi servir à déduire l'indice de saponification sans oublier de multiplier cet indice par 1, 2 ou 3 selon que l'on ait affaire à un mono, di, ou triglycéride respectivement.

➤ Hydrolyse enzymatique

La lipase pancréatique hydrolyse partiellement les triglycérides alimentaires en monoglycérides et deux acides gras suivant la réaction :



Par ailleurs, dans le tissu adipeux, l'hydrolyse des triglycérides est complète et elle se fait par l'intervention de deux enzymes : la lipase hormono-sensible, puis une monoglycéride lipase pour donner le glycérol et 3 acides gras.

A.4. Rôles biologiques

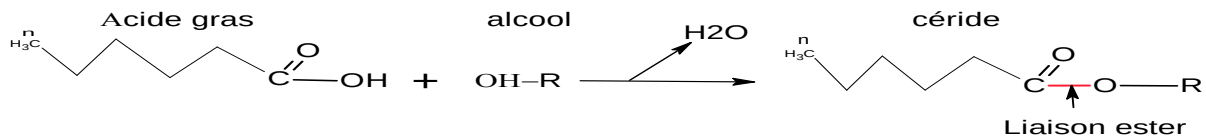
Les triglycérides neutres servent une moyenne de stockage lente de l'énergie sous une forme compacte et sans eau (anhydre) dans des inclusions huileuses du cytosol au niveau des tissus adipeux des mammifères et au niveau des graines de plantes oléagineuses. Encore, ces lipides jouent le rôle de réserve d'eau chez le chameau (bosse de graisse), produite lors du catabolisme.

Ce sont aussi des isolants thermiques sous forme de tissu adipeux sous cutané très efficace particulièrement chez les animaux à sang chaud des régions polaires.

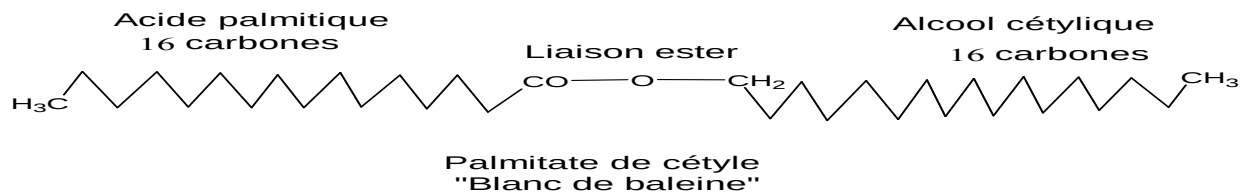
B. Cérides ou cires

B.1. Structure

Ce sont **des monoesters** d'acides gras et d'alcool à longue chaîne aliphatique. L'alcool est en général un alcool primaire à nombre pair de carbone (16 à 36 carbones), saturé et non ramifié ($\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$). La longueur des chaînes carbonées de l'acide gras varie de 14 à 30 carbones.



Exemple : palmitate de cétyle



B.2. Propriétés physico-chimiques

Les cérides ont une **température de fusion élevée (60° à 100°C)** car ils contiennent de longues chaînes hydrocarbonées saturées. Ils sont donc solides à température ambiante.

Ce sont des composés très **apolaires** donc insolubles dans l'eau : ils sont seulement solubles à chaud dans les solvants organiques.

Ce sont des composés inertes chimiquement : ils résistent aux acides et à la plupart des réactifs et sont difficilement saponifiables.

B.3. Rôles biologiques

Grâce aux propriétés physico-chimiques énumérées précédemment, les cérides constituent des molécules essentielles des « revêtements » de protection des organismes vivants :

Les cérides sont des lipides constitutifs des cires animaux (cire d'abeille par exemple) et végétale (la cuticule des feuilles) et aussi de certaines parois bactériennes.

C. Stérides : structure, propriétés et fonctions

Un **stéroïde** est une molécule construite autour du noyau stérane. Le noyau stérane, particulièrement rigide, est formé de trois cycles hexagonaux (A, B, C) et d'un cycle pentagonal (D) (**Figure 11**).

Un **stérol** est un alcool dérivant du noyau stéroïde, porteur d'une fonction hydroxyle (–OH) secondaire sur le C3. Les principaux stérols sont : cholestérol, ergostérol (champignons), stigmastérol et sitostérol (chez les végétaux).

Le principal stérol d'origine animale est le **cholestérol (Figure 11)**, molécule amphiphile qui entre dans la composition des membranes cellulaires. Le cholestérol est aussi un précurseur des hormones stéroïdiennes, acides biliaires et de la vitamine D.

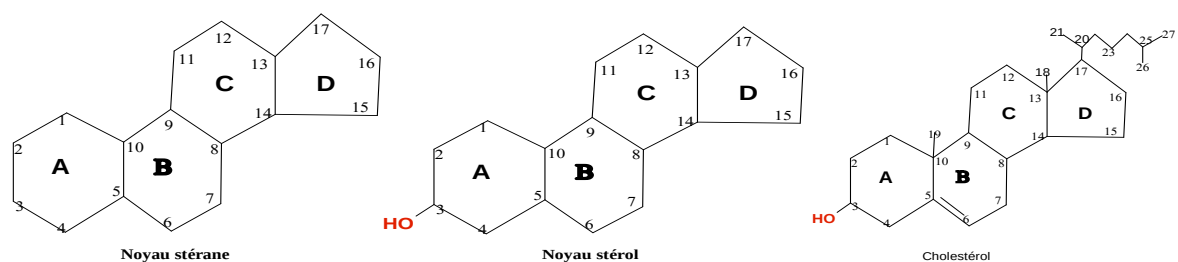


Figure 11 : structure des noyaux stérane et stérol et celle du cholestérol (originale)

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

Dans un stéride formé à partir du cholestérol, c'est-à-dire un acyl cholestérol, la liaison ester se forme entre l'hydroxyle en position C3 du cholestérol et le carboxyle d'un acide gras (**Figure 12**).

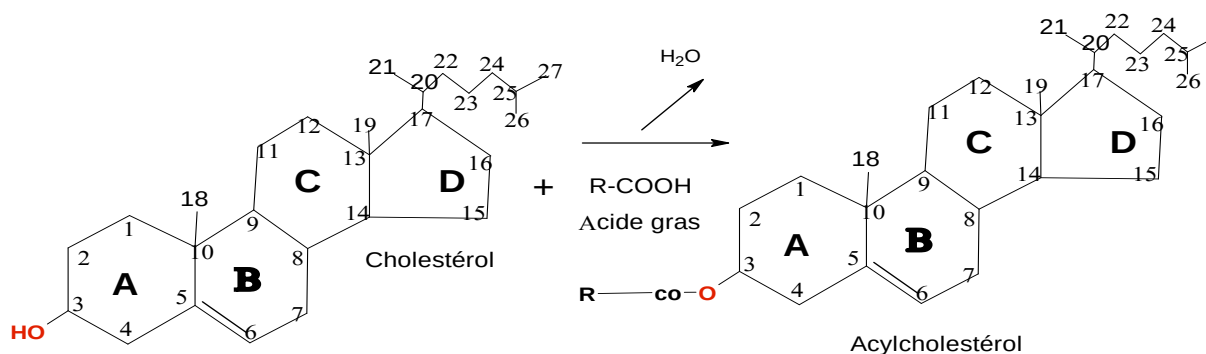


Figure 12 : Réaction de formation d'un acylcholestérol par estérification (originale)

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

3.2.2. Lipides complexes

Ce sont des hétérolipides qui contiennent de l'azote ou du soufre ou du phosphore ou des oses. Ils sont largement répandus dans le règne animal. Ces lipides sont classés par rapport à l'alcool qui fixe les acides gras :

- ✓ Soit **le glycérol** qui se distingue des acylglycérols par l'hétéro-groupe (P, N, ose...) et qui sont subdivisés en :

- ❖ **Glycérophospholipides**
- ❖ **Glycéroglycolipides**

- ✓ Soit **une base sphingoiïde (dialcool aminé)** qui définit les **sphingolipides**.

A. Glycérophospholipides

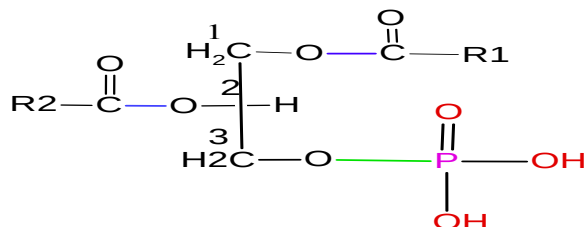
A.1. Structure

Ce sont les lipides les plus représentatifs et les plus nombreux. Ils se trouvent chez les animaux, les plantes et les microorganismes. Ils jouent un rôle principalement **structurel** en composant les membranes biologiques (50 à 70%). Les glycérophospholipides sont construites à partir du squelette d'un diester du glycérol appelé : **acide phosphatidique**.

- **Acides phosphatidiques**

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

- ✓ Les fonctions hydroxyles en **C1 et C2** du glycérol forment une **liaison ester carboxylique** (en bleue sur la structure) avec les fonctions carboxyle de deux **acides gras** ;
- ✓ La fonction hydroxyle en **C3** du glycérol forme une **liaison ester phosphorique (phosphoéster)** (en vert sur la structure) avec un groupement **acide phosphorique**.

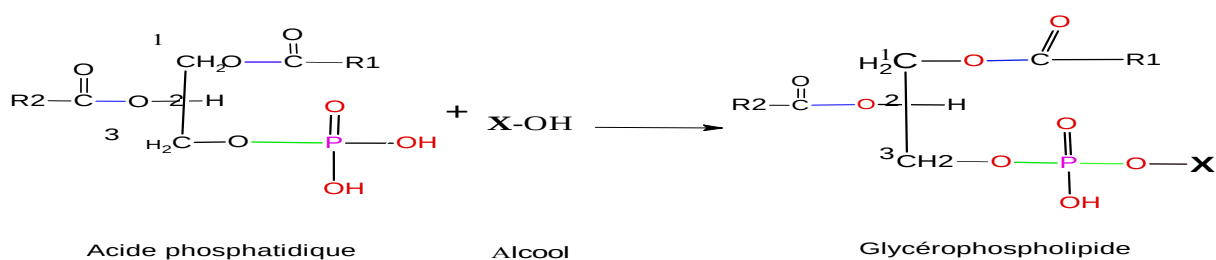


Acide phosphatidique

Les acides phosphatidiques existent rarement à l'état naturel, ce sont principalement des précurseurs de glycérophospholipides.

• Glycérophospholipides

Les glycérophospholipides ou dites couramment phospholipides sont des acides phosphatidiques dont le groupe phosphate forme une liaison ester phosphorique avec la fonction hydroxyle d'une **molécule polaire X-OH**. De plus, l'acide gras en position C1 du glycérol est généralement saturé et possède 16 ou 18 C, celui situé en C2 est généralement insaturé et possède de 16 à 20 C.

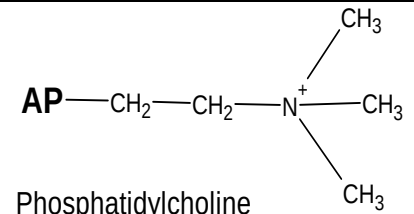


Cette molécule **X** peut-être :

1- Un amino-alcool dont la structure et la nomination du phospholipide formé est indiqué dans le tableau suivant :

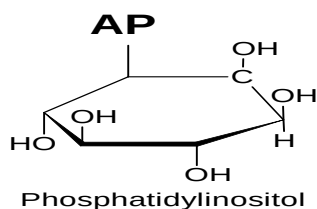
Tableau 3 : formation des glycérophospholipides à partir d'un alcool aminé

X =Amino-alcool	Structure du phospholipide	Nomination
La serine : acide aminé alcoolique	Acide phosphatidique $\text{AP} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_3^+) - \text{COOH}$ phosphatidylsérine	phosphatidylsérine
Ethanolamine : qui dérive de la sérine par une réaction de décarboxylation	$\text{AP} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_3^+$ Phosphatidyléthanolamine	phosphatidyléthanolamine

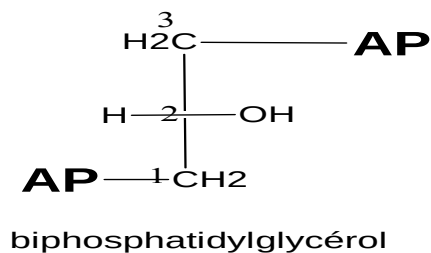
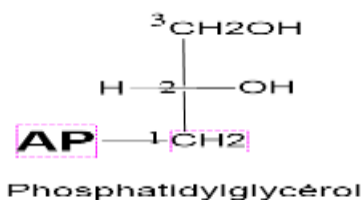
Choline : qui dérive de l'éthanol amine par des réactions de méthylation au niveau de la fonction amine NH_3	 Phosphatidylcholine	Phosphatidylcholine
--	---	----------------------------

2- Un dérivé de polyols non azotés

- Un sucre alcool : **inositol**



- Un trialcool : **glycérol**



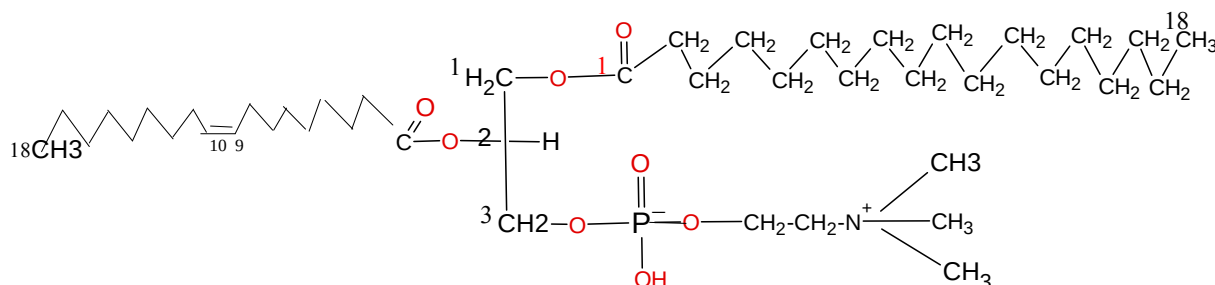
Remarque

Les biphosphatidylglycérols (ou les glycérophospholipides doubles) sont appelés : cardiolipines car ils ont été isolés pour la première fois du muscle cardiaque.

Exemples

- 1- Phosphatidylcholine** dont le nom d'usage : **lécithine** (racine grecque : jaune d'œuf).

Les lécithines sont un des constituants du jaune d'œuf (avec acide stéarique en 1 et acide oléique en 2). Ces molécules composent aussi des cellules du foie, du rein, des muscles et du tissu nerveux. Ce sont des lipides phosphorés et azotés.



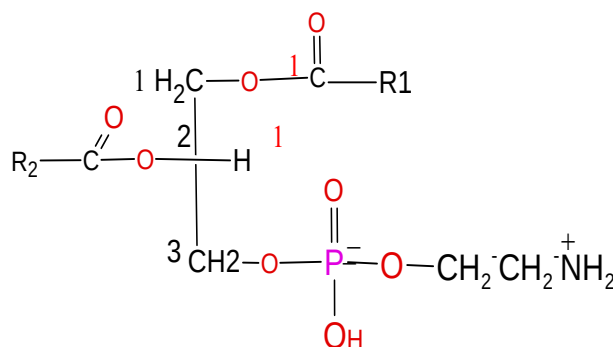
Nom systématique: 1-Stéaryl, 2-oléyl phosphatidyl choline

Nom d'usage: Lécithine du jaune d'œuf

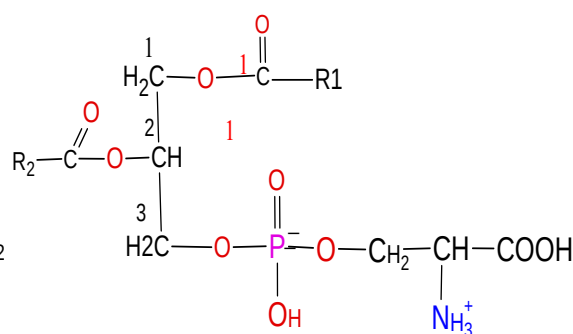
Remarque

- La phosphatidyl choline possède :
 - Un pôle hydrophile : la choline et le groupe phosphate ; Le groupe phosphate est chargé négativement, tandis que la choline est chargée positivement
 - Une queue hydrophobe : les acides gras

2- Phosphatidyl sérine et phosphatidyléthanolamine dont le nom d'usage **les céphalines** due à leur abondance dans le tissu cérébral (la substance blanche). Elles ont une structure analogue aux lécithines mais l'**éthanolamine** ou la **sérine** y remplace la choline (X=sérine ; X= éthanolamine).



Phosphatidyléthanolamine



Phosphatidylsérine

A.2. Propriétés physiques

- Les glycérophospholipides sont des molécules amphipatiques ou amphiphiles : le glycérol est apolaire et hydrophobe, la partie phosphate et le groupement X sont polaires et hydrophiles.
- Leur solubilité dans l'eau est très limitée, ils s'organisent en micelles ou en couches (bicouche lipidique sphérique) dont la face externe est hydrophile ainsi que la face interne. Cette organisation est importante dans la constitution des membranes biologiques.

A.3. Propriétés chimiques

- Les lécithines et les céphalines sont des composés **amphotères** car ils possèdent une ou deux fonctions acides (COOH de la sérine ; H₃PO₄) et une fonction amine.
- **Hydrolyse enzymatique des phospholipides**

Dans les membranes, les phospholipides peuvent être dégradés par des enzymes appelées : **des phospholipases**. Ces enzymes coupent de façon sélective les liaisons ester ou phosphoester dans les glycérophospholipides (**Figure 13**) :

✓ La phospholipase A1 (PLA1) hydrolyse la liaison ester sur le C1 du glycérol, la phospholipase A2 (PLA2) la liaison ester sur le C2. Le phospholipide libéré duquel un des acides gras est manquant est appelé : **lysophospholipide**.

✓ les phospholipases C (PLC) et D (PLD) hydrolysent les liaisons phosphoester de part et d'autre de l'acide phosphorique

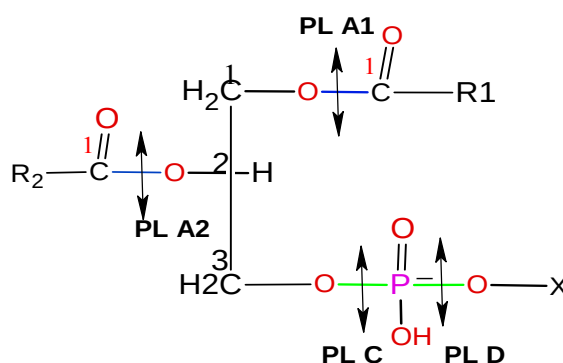


Figure 13 : sites d'action des phospholipases (originale)

Exemple :

lécithine+ phospholipase A1 $\longrightarrow$ lysolécithine (lysophosphatidylcholine) + acide gras en 1.

Remarques

- Les lysophospholipides sont dégradés par des enzymes appelés : lysophospholipase L1 et L2
- Les lysophospholipides possèdent des propriétés hémolysantes (destructeurs des globules rouges)

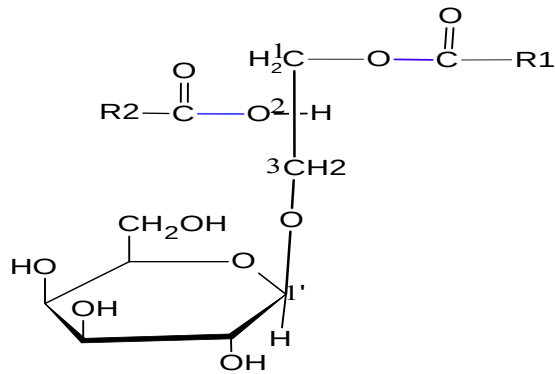
Tableau 3 : récapitulation des différents enzymes hydrolytiques des glycérophospholipides, leurs origines, sites d'action et les produits donnés

Enzyme	Origine	Site d'action	Produits
Phospholipase A1	Lysosome, membranes	Liaison ester en C1	Acide gras en 1 ; lysophosphatide
Phospholipase A2	Venins de serpents, abeilles, scorpions	Liaison ester en C2	Acide gras en 2 ; lysophosphatide
Phospholipase C	Membranes	Liaison phospho-ester entre le glycérol et l'acide phosphorique	Alcool phosphoré + diglycéride
Phospholipase D	Végétale	Liaison phospho-ester entre l'acide phosphorique et l'alcool azoté ou non	A. phosphatidique + alcool

B. Glycéroglycolipides

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

Très rare dans le monde animal, ils constituent par contre la moitié des lipides des thylacoïdes, sacs fermés aplatis, formés à partir de la membrane interne des chloroplastes de végétaux verts : ce sont les 1, 2-diacyl -3-galactosyl-sn-glycérol.

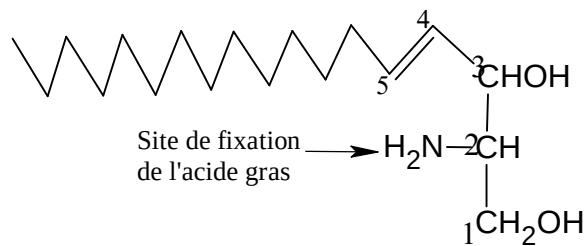


1, 2 diacyl-(β-D-galactopranosyl (1', 3)sn glycérol

C. Sphingolipides

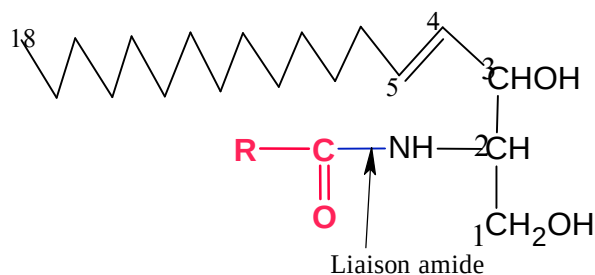
Les sphingolipides, qui sont aussi des constituants importants des membranes biologiques, ce sont des dérivés d'un amino-alcool à 18 atomes de carbone appelé **le sphingosine** d'où le nom de cette famille de lipide.

Le sphingosine : dialcool aminé à 18 atomes de carbone ayant une fonction alcool primaire portée par le carbone 1 et une fonction alcool secondaire au niveau du carbone 3 et une fonction amine portée par le carbone 2.



Sphingosine

➤ La liaison entre l'acide gras et le sphingosine n'est pas une liaison ester mais **une liaison amide** : les sphingolipides sont des amides d'acide gras et d'alcool. Cette fixation donne une **céramide** qui est la molécule précurseur des lipides de ce groupe.



Céramide

Les acides gras entrant dans la composition des céramides et des sphingolipides sont principalement saturés ou mono-insaturés et possèdent généralement de 18 à 24 C.

C.1. Rôles biologiques des céramides

Les céramides participent au maintien de l'intégrité de l'**épiderme**, ce sont les lipides majoritaires de la couche cornée de la peau. Ils jouent aussi un rôle comme de second messager (molécules signales) en tant que régulateur de la mort cellulaire programmée (apoptose), de cycle cellulaire et de différenciation cellulaire.

Cependant, leur rôle principal consiste à être des **précurseurs de synthèse** pour les sphingolipides.

C.2. Classification des sphingolipides

Les **sphingolipides** sont des dérivés de céramides. Ils se classent en :

1. **Sphingolipides phosphorés ou sphingomyélines**
2. **Sphingolipides non phosphorés ou glycolipides**

❖ Sphingophospholipides

Les sphingophospholipides (ou sphingomyélines) (**Figure 14**), sont des céramides dont le C1 forme une liaison phosphoester avec un groupement **phosphocholine** ou **phosphoethanolamine**. L'acide gras qui s'attache à la sphingosine est généralement l'acide lignocérique saturé à 24 carbones. Leur charge nette à pH 7 est nulle.

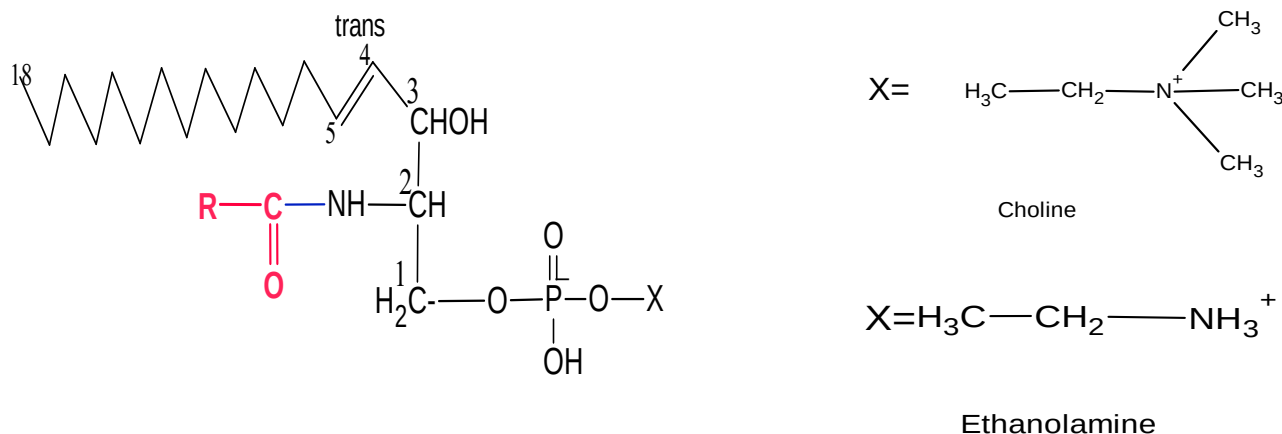


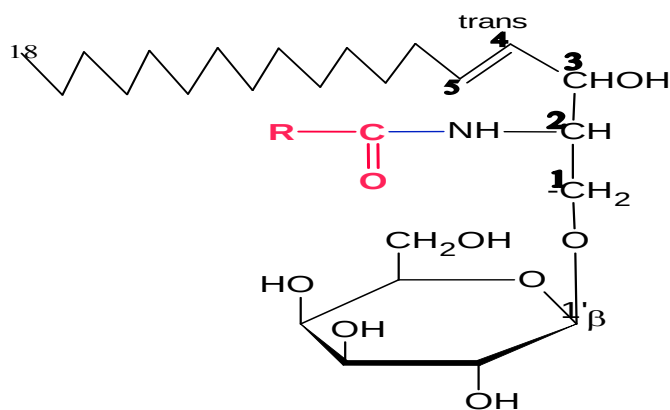
Figure 14 : les différents constituants des sphingolipides (originale)

On trouve les sphingomélines dans toutes les membranes biologiques mais elles sont surtout abondantes dans la gaine de myéline qui isole les axones des neurones, d'où leur nom. Elles sont aussi trouvées en bonne quantité dans le cerveau et les tissus neuronaux.

❖ Sphingoglycolipides

Les sphingoglycolipides (ou glycosphingolipides ou encore glycolipides) (**Figure 15**) sont des céramides dont le C1 forme une liaison O-osidique avec un groupement glucidique. Dans cette famille de lipide, il n'y a pas de phosphate. On distingue :

- **Les cérébrosides** : glycolipides simples caractérisés par un monosaccharide liée au carbone 1 par une liaison β -osidique. Cet ose peut être le D-galactose [Galactocérébroside (galactosylcéramide)] dans les membranes plasmiques des tissus nerveux alors que dans les autres tissus c'est le D-glucose (glucocérébroside).



Structure d'un cérébroside

Figure 15 : structure des sphingoglycolipides (exemple d'un cérébroside) (originale)

- Un monosaccharide portant un groupement sulfate (D-galactose sulfate), le glycolipide est nommé un **sulfatide**.
- Un oligosaccharide dans le cas d'un **globoside**,
- Un oligosaccharide contenant au moins une molécule d'acide N-acetyl-neuraminique (ou acide sialique) dans le cas d'un **ganglioside**.

Les oligosaccharides composant les globosides et les gangliosides contiennent le plus souvent de 2 à 6 monosaccharides tels que le D-galactose et le D-glucose.

C.3. Propriétés chimiques

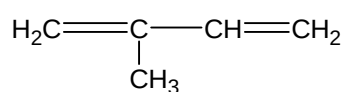
Les cérébrosides et les globosides sont des glycosphingolipides **neutres** du fait de leur charge nette nulle à pH 7.

Les sulfatides et les gangliosides sont des glycosphingolipides **acides** du fait de leur charge nette négative à pH 7 due à la présence de sulfate ($-\text{SO}_3^-$) et d'acide sialique porteur d'un carboxyle ($-\text{COO}^-$) dans leurs structures respectives.

3.3.3. Composés à caractères lipidiques (Lipides polyisopréniques)

A. Composés terpéniques ou terpènes

Ce sont des polymères d'un hydrocarbure insaturé à 5 atomes de carbones appelé : isoprène ou methyl-2-butadiène (C_5H_8) :



Les terpènes sont présents en grand quantité dans le règne végétal, ainsi que chez les animaux et les bactéries. Les terpènes les plus importants en biochimie sont :

a – Squalène : ($C_{30}H_{50}$) retrouvé dans le foie de mammifères, c'est un métabolite intermédiaire de biosynthèse de cholestérol.

b – Phytols : ($C_{20}H_{40}O$) : un constituant de la chlorophylle et de vitamine E et K1. C'est un alcool isoprénique.

c – Carotènes ($C_{40}H_{50}$) : pigments végétaux de coloration jaune-orange qui accompagnent la chlorophylle. Ils sont très importants, car ils sont les précurseurs des vitamines A.

Un certain nombre de lipides peuvent être considérés comme des dérivés de l'isoprène, ce sont :

- **Stérols et stéroïdes** (voir les lipides simples « stérides »)
- **Sels biliaires** : se trouvent dans la bile des mammifères, conjugués à des acides aminés (glycines, proline). Ils contribuent à la dégradation des lipides dans l'intestin.
- **Hormones stéroïdes** : le cholestérol est le point de départ de la synthèse des hormones stéroïdes.

Exemple 1 : la testostérone (dans les testicules des hommes) et l'œstradiol (dans les ovaires des femmes) sont responsables du développement des caractères sexuels secondaires.

Exemple 2 : l'aldostérone régule l'équilibre K^+/Na^+ et le cortisol déclenche la glycogénogenèse. Ces deux hormones sont sécrétées par la glande surrénale.

- **Vitamine D** : cette vitamine agit sur le métabolisme phosphocalcique. La carence en cette vitamine est à l'origine de rachitisme. On distingue :
 - Vitamine D2 ou ergocalciférol qui dérive de l'ergostérol par irradiation ultraviolette (UV)
 - Vitamine D3 ou cholécalciférol qui dérive du cholestérol par irradiation UV.
- **Vitamine A** : de formule $C_{20}H_{30}O$, elle dérive directement des carotènes. Son rôle le mieux connu est celui de cofacteur dans le processus de la vision.

B. Quinones à chaînes isopréniques (vitamine E et K)

- **Vitamine E ou α -tocophérol**

Il est depuis longtemps considéré comme une substance favorisant la fécondation, mais il agit également comme un important antioxydant.

- **Vitamine K2**

Chez les mammifères, la vitamine K2 est la forme active de vitamine K. Cette forme est indispensable à la carboxylation de résidus glutamyl en γ -carboxyglutamique des protéines sériques ou de l'os. Cette carboxylation est indispensable pour l'activation des protéines nécessaires à la coagulation.

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

I- Acides aminés : structure et propriétés physico-chimiques

1. Définition et importance

Les acides α aminés (AA) sont des acides organiques et comme leur nom l'indique, ils comportent une fonction acide et une fonction amine primaire sur le carbone α . Les AA dite protéogène répondent à la formule générale suivante (sauf la proline) (**Figure 1**) :

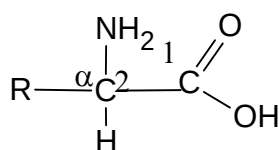


Figure 1 : structure générale d'un acide aminé (originale)

Les acides aminés se distinguent entre eux par la nature du radical R. La masse de chaque A.A dépend de la chaîne latérale. La masse moyenne est d'environ 120 Da.

Les acides aminés ont plusieurs fonctions :

- Unités de bases constitutives des protéines ou d'autres molécules complexes : bases puriques (glutamine), bases pyrimidiques (acide aspartique, glutamine), créatine (arginine, glycine), glutathion (cystéine, glutamate, glycine).
- Substrats énergétiques : les acides aminés participent significativement à l'homéostasie énergétique de l'organisme. Leur oxydation contribue globalement à 20 % de l'énergie produite par l'organisme (par leur transformation en glucose (gluconéogenèse) ou en corps cétoniques (AA cétoènes)).
- Précurseurs d'hormones et de plusieurs médiateurs métaboliques.

Ainsi, dans le monde vivant, on distingue deux catégories d'acides aminés :

- ✓ La première comporte vingt (20) α -aminoacides constitutifs de toutes les protéines : les fonctions amines et carboxyles sont donc portés par le même atome de carbone dit : α .
- ✓ La deuxième comprend tous les autres acides aminés (β , γ -acides aminés), ceux qui se trouvent à l'état libre et qui jouent souvent un rôle métabolique important ainsi que ceux qui se trouvent dans certains « petits peptides » (moins de vingt acides aminés) fabriqués uniquement par des micro-organismes ou des plantes.

2. Représentation de Fischer et énantiométrie

La représentation de Fischer des acides α -amines place, en haut d'une ligne verticale, le groupe d'atomes avec le niveau d'oxydation le plus élevé c'est-à-dire la fonction acide carboxylique. Le carbone α est au centre et la chaîne latérale en bas (**Figure 2**).

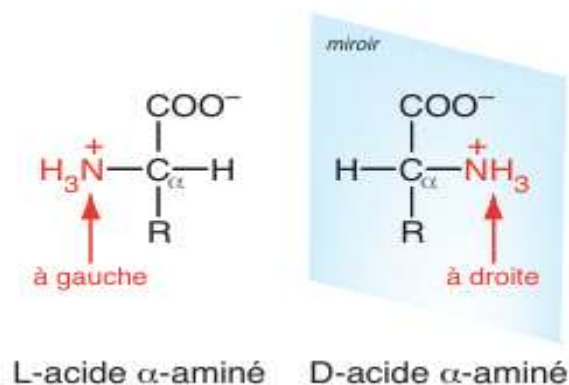


Figure 2 : configurations des L- α -aminoacide et D- α -aminoacide selon la convention de Fischer
(Coumoul et *al.*, 2022)

Le carbone α est asymétrique. Ainsi, pour chaque acide α -aminé autre que la glycine ($R=H$), il existe deux **énantiomères**, c'est-à-dire deux stéréo-isomères images l'un de l'autre dans un miroir, donc non superposables : le **D-acide α -aminé** et le **L-acide α -aminé**.

Les acides α -aminés de la **série D** sont représentés avec la fonction amine à droite du plan vertical et ceux de la **série L** avec cette fonction à gauche (**Figure 2**).

Les deux énantiomères d'un acide α -aminé possèdent les mêmes propriétés physicochimiques à l'exception de leur **activité optique (pouvoir rotatoire)** ; en effet, ils ont une action opposée sur la lumière :

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

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

Remarques

Les acides α -aminés des protéines des êtres vivants appartiennent très majoritairement à la **série L**. Tous les A.A sont optiquement actifs sauf la glycine.

3. Structure et classification des acides aminés

Par rapport à la structure de la chaîne latérale, les A.A. se classent en 3 groupes :

3.1. Acides aminés à chaîne latérale hydrophobe et apolaire

Neuf acides α -aminés possèdent une chaîne latérale apolaire (non polaire) (**Figure 3**). Parmi eux :

- **Sept possèdent une chaîne latérale aliphatique** : le plus simple d'entre eux est **la glycine** (ou glyocolle) dont la chaîne latérale est un unique atome d'hydrogène (H) et ne possède pas un carbone asymétrique, ici classé par défaut dans les acides aminés à chaîne latérale aliphatique.

3 protéines sont riches en glycine : collagène, élastine, fibroïne de soie

- Par ordre croissant de complexité, apparaissent ensuite **l'alanine**, **la valine**, **la leucine** et **l'isoleucine**. Plus la chaîne latérale aliphatique est longue, plus elle est apolaire et hydrophobe. Ces acides aminés sont nécessaires (indispensables, non synthétisés par l'homme) sauf l'alanine.

- **La méthionine** possède un atome de soufre dans **une fonction thioéther** ($\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$). C'est un acide aminé indispensable.

- **La proline** est un acide α -iminé (-CH-NH) dans lequel la fonction α -amine est liée à la chaîne latérale créant un **hétérocycle pyrrolidine**. Elle joue un rôle important dans la structure secondaire des protéines en provoquant la formation de coudes β dans la chaîne polypeptidique.

• **Deux possèdent une chaîne latérale aromatique : la phénylalanine** qui possède un cycle benzénique et **le tryptophane** qui possède un hétérocycle indole. La Phe et le Trp sont indispensables et absorbent les radiations U.V. avec un maximum de 260 et 280 nm respectivement. Ces acides aminés sont hydrophobes du fait de leur aromaticité.

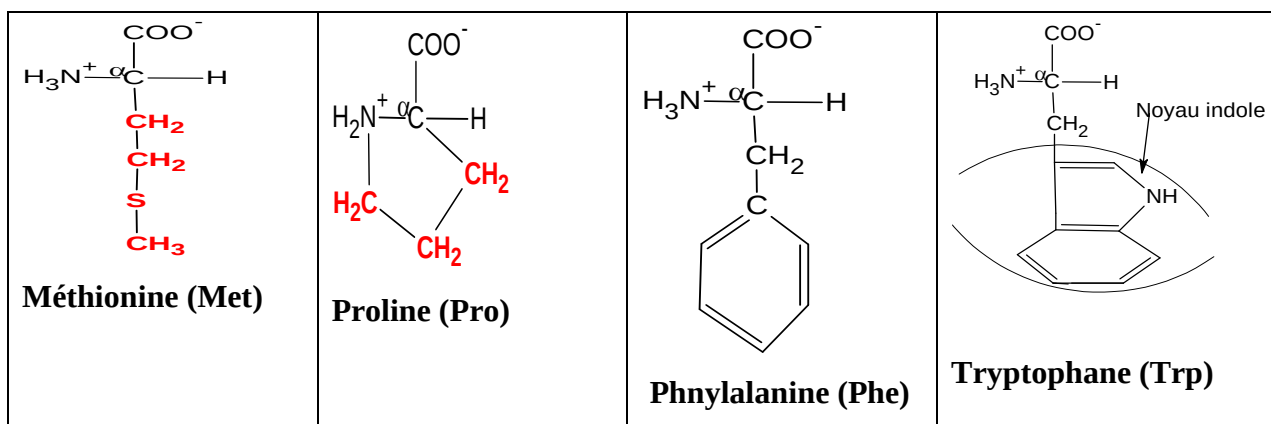
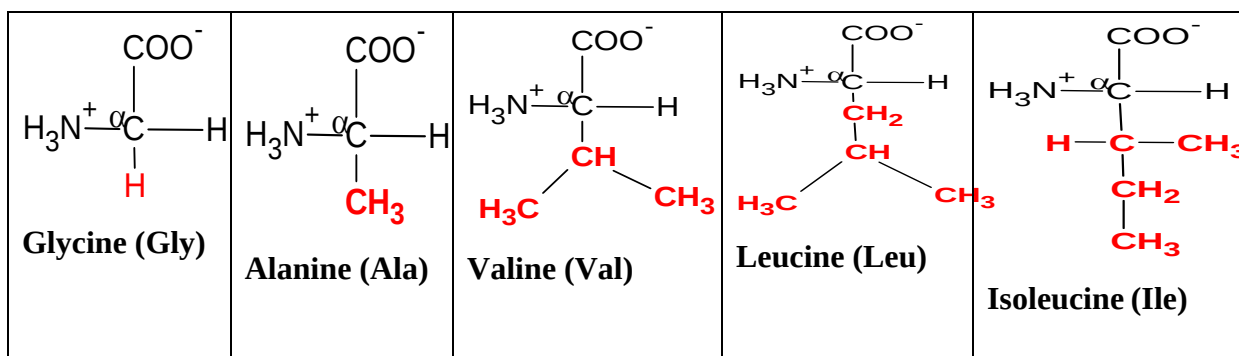


Figure 3 : structure des acides aminés avec une chaîne hydrophobe et apolaire (originale)

3. 2. Acides aminés à chaîne latérale polaire neutre

Six acides α -aminés possèdent une chaîne latérale polaire neutre, c'est-à-dire non chargée à pH 7 (**Figure 4**). Parmi eux :

- Trois possèdent une fonction hydroxyle (–OH) : **la sérine, la thréonine et la tyrosine**. Ce dernier AA est caractérisée par un groupe phénol ; bien qu'étant aromatique et hydrophobe du fait de la présence d'un cycle benzénique, la tyrosine possède un caractère hydrophile par la présence d'une fonction hydroxyle sur ce cycle ; la sérine est abondant dans les phosphoprotéines (exp. Caséine).
- Un possède une fonction thiol (–SH) : **la cystéine** ; classée ici en raison du caractère fortement polaire de son groupement thiol (SH). Elle joue un rôle important dans la structure secondaire des protéines.
- Deux possèdent une fonction amide (–CO–NH₂) : **l'asparagine et la glutamine** qui sont les formes amides de l'aspartate et du glutamate, respectivement. L'Asn constitue une forme de réserve de l'ammoniaque (NH₃⁺) chez les végétaux par ailleurs, la Gln joue le rôle de transporteur de l'ammoniaque dans le sang.

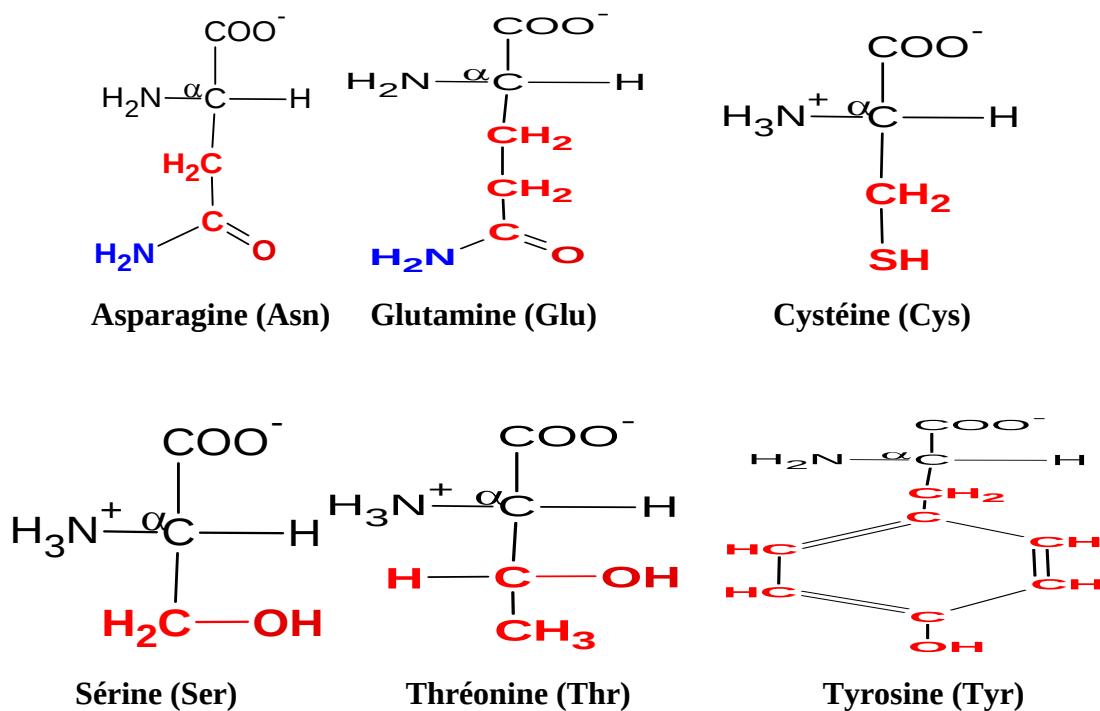


Figure 4 : structure des acides aminés avec une chaîne latérale polaire et neutre (originale)

3.3. Acides aminés à chaîne latérale polaire ionisable

Cinq acides α-aminés possèdent une chaîne latérale polaire ionisable, c'est-à-dire chargée à pH 7 (**Figure 5**). Parmi eux :

- Deux possèdent une chaîne latérale chargée négativement à pH 7 (acides aminés acides) : **l'aspartate et le glutamate** qui portent une fonction acide carboxylique à l'extrémité de leurs chaînes latérales ; l'Asp est le plus acide des acides aminés avec un pHi=2, 8
- Trois possèdent une chaîne latérale chargée positivement à pH 7 (acides aminés basiques) :
 - **La lysine** porte une fonction amine primaire, acide aminé indispensable qui est abondant dans les histones et les protamines.

- **L'arginine** a un **noyau guanidinium**. C'est un acide aminé abondant aussi comme la lysine dans les histones et les protamines. L'Arg est l'acide aminé le plus basique avec un $pH_i=10,8$
- **L'histidine** contient un groupe **imidazole** à l'extrémité de sa chaîne latérale. Même si l'histidine est généralement classée dans les acides aminés basiques, il s'agit aussi d'un acide aminé aromatique du fait de son groupe imidazole. Par ailleurs, la charge positive de l'histidine à pH 7 est plus faible que celle de la lysine et de l'arginine. L'His possède un pouvoir tampon à $pH=6-7$.

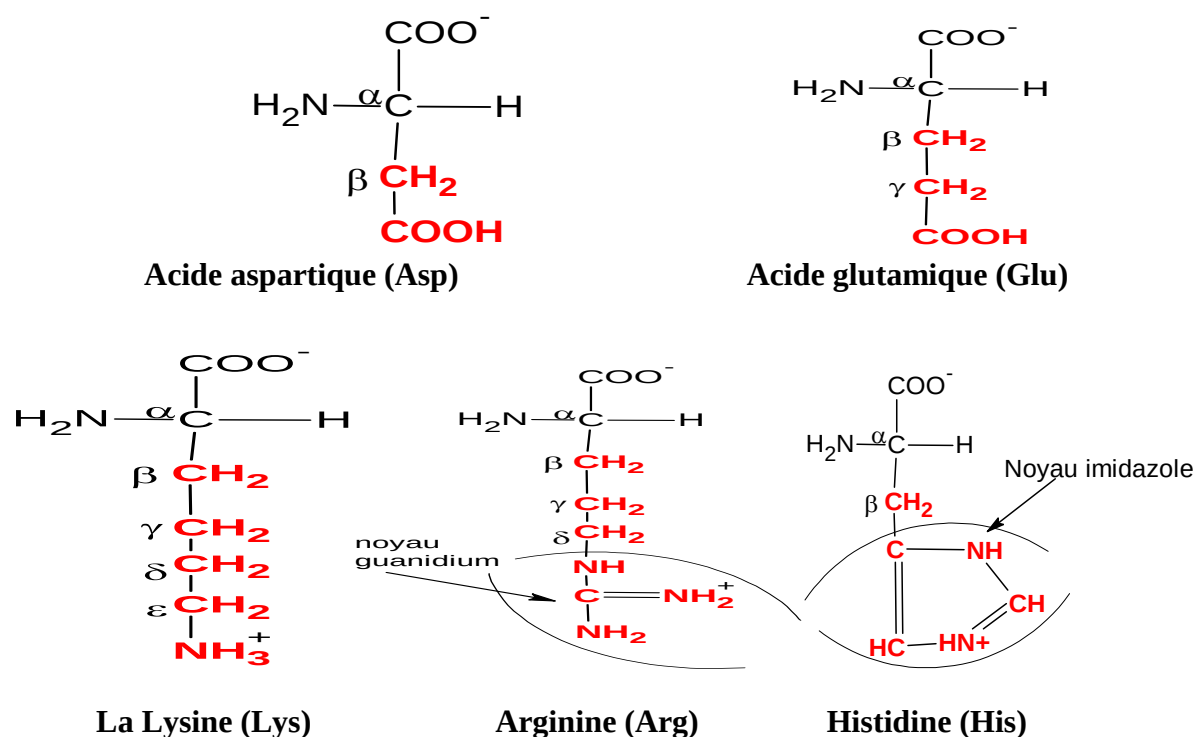


Figure 5 : structure des acides aminés à chaîne latérale polaire ionisable (originale)

4. Propriétés des acides aminés

4.1. Propriétés physiques

- ✓ Solubilité
- ✓ Propriétés optiques : stéréochimie des acides α -aminés, pouvoir rotatoire et propriétés spectrales
- ✓ Propriétés électriques ou ioniques.

➤ Solubilité

Tous les acides aminés sont solubles dans l'eau. Cette solubilité est diminuée par l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonique radicalaire (R) (ainsi la glycine est l'acide aminé le plus soluble) et elle est augmentée par la présence des radicaux polaires et/ou inionisables comme NH_2 , $COOH$ ou OH . Par ailleurs, les acides aminés sont peu solubles dans les alcools et leur solubilité dans les solvants apolaires dépend de la chaîne latérale. En présence de deux phases liquides (éthanol/eau),

les aminoacides se répartissent dans les deux phases avec des coefficients de partage spécifique : cette propriété est utilisée pour les classer.

➤ Propriétés optiques

a. Stéréochimie ou isomérisme optique

Tous les A.A. ont au moins un carbone asymétrique sauf la glycine (Gly). On peut donc concevoir une molécule d'A.A. de deux manières différentes qui représenteront les isomérisms optiques ou énantiomères. On distingue ainsi pour chaque A.A. un isomère D et un isomère L, selon que le groupe amine (NH_2) se projette à droite ou à gauche dans une projection de Fischer (Figure 2).

b. Pouvoir rotatoire

Tous les acides aminés sauf la Gly dévient la lumière polarisée. Cette lumière polarisée soit déviée vers la droite pour les acides aminés dextrogyres notés d ou (+) soit vers la gauche pour les acides aminés levogyres symbolisée l ou (-).

c. Absorption de la lumière

Les solutions d'AA sont incolores, mais sont visibles et absorbent en l'ultra-violet lointain (UV) : $\lambda < 230 \text{ nm}$, sauf les A.A aromatiques (Phe, Tyr et Trp) absorbent dans l'U.V proche (260-280) nm due à la présence d'un noyau aromatique (**Figure 6**). Cette propriété permet de doser les protéines.

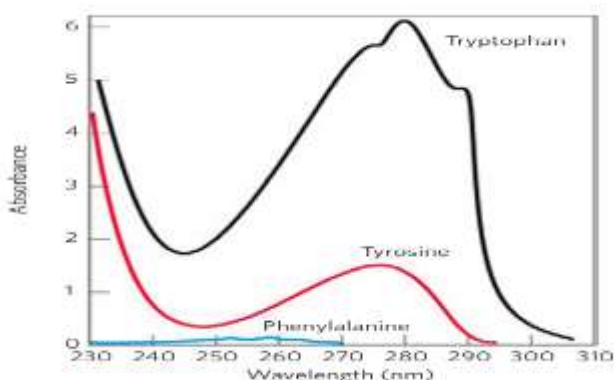
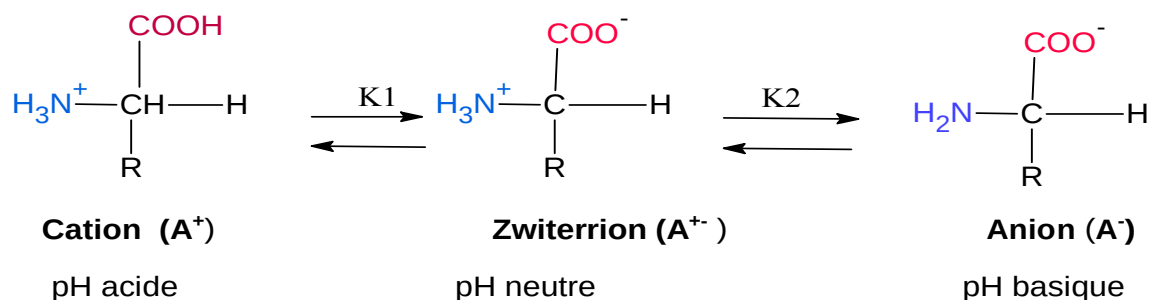


Figure 6 : spectre d'absorption des acides aminés aromatiques (Nelson and Cox, 2013)

➤ Propriétés électriques (ioniques)

Tous les A.A possèdent au moins deux groupements ionisables ; le carboxyle et l'amine. Les corps possédant à la fois des fonctions acides et des fonctions basiques sont appelées **amphotères** ou **ampholytes**.

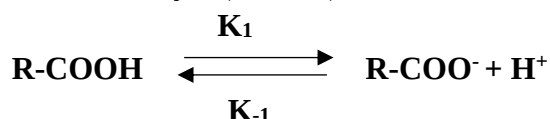
La dissociation de la fonction carboxyle et de la fonction amine varie en fonction du pH, elle se fait comme présentée dans la réaction suivante :



K_1 : constante de dissociation de la fonction acide (-COOH)

K_2 : constante de dissociation de la fonction amine (NH₂)

❖ **La fonction carboxyle (COOH)**

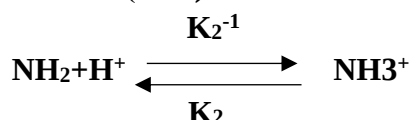


Soit K_1 , la constante de dissociation de la fonction acide.

Soit K_{-1} la constante d'association de la fonction acide

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

❖ **L'amine (NH₂)**

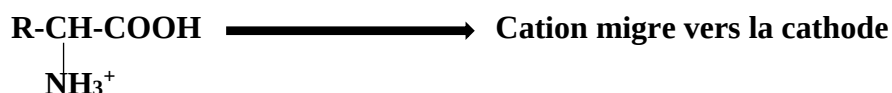


Soit K_2 la constante de dissociation de la fonction amine

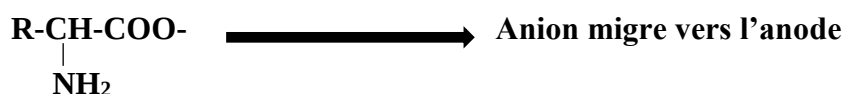
Soit K_2^{-1} la constante d'association de la fonction amine

$$K_2 = \frac{[\text{NH}_2][\text{H}^+]}{[\text{NH}_3^+]}$$

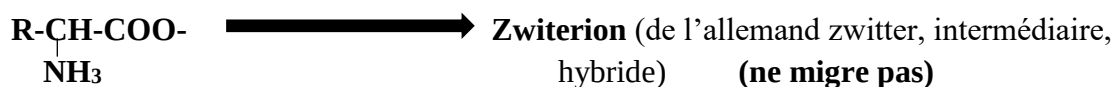
En milieu acide quand le pH est bas, l'acide aminé se comporte comme une base et sa fonction amine primaire est entièrement protonnée ($\alpha\text{-NH}_3^+$) : l'acide aminé est appelé **cation** (chargé +) et migre après une migration électrophorétique vers le pôle négatif (la cathode).



A l'inverse, en milieu basique quand le pH est élevé, l'acide aminé se comporte comme un acide et sa fonction amine est entièrement déprotonnée : l'acide aminé est appelé **anion** (chargé négativement -) et migre après une migration électrophorétique vers le pôle positif (l'anode).



Le pH pour lequel les deux dissociations sont égales est appelé ; **point isoélectrique** c'est-à-dire que la charge électrique nette de l'acide aminé est rigoureusement nulle ; l'A.A ne sera sollicité par aucune force si on le place dans le champ électrique.



1- Pk et pHi

❖ pk ou pH de demi-dissociation

Lorsque la moitié des groupements est dissociée, les rapports entre :

$$\frac{[\text{R}-\text{COO}^-]}{[\text{R}-\text{COOH}]}=1 ; \quad \frac{[\text{R}-\text{NH}_2]}{[\text{R}-\text{NH}_3^+]}=1$$

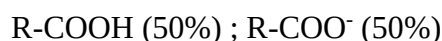
On a: $[\text{H}^+] = K$

$\text{Log} [\text{H}^+] = \text{log} K$, ainsi : **pH = pk**

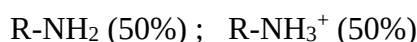
Le pK correspond alors au pH de demi-dissociation de chacune des deux groupements.

Remarque

a- pk1 (pKa) : c'est le pH de demi-dissociation de la fonction acide



b- pk2 (pKb) : c'est le pH de demi-dissociation de la fonction amine



2- pHi

Quand le pH= pHi, la $[\text{HOOC}-\text{R}-\text{NH}_3^+]=[\text{OOC}-\text{R}-\text{NH}_2]$

$$K_1 \times K_2 = [\text{H}^+]^2$$

$$\text{Log} K_1 + \text{log} K_2 = 2 \text{log} \text{H}^+$$

$$\text{Log} [\text{H}^+] = \frac{\text{log} K_1 + \text{log} K_2}{2}$$

$$\mathbf{pHi = \frac{pK_1 + pK_2}{2}}$$

Remarque

Certains A.A. possèdent un pKr (pK3), donc le pHi correspondant est très modifié (**Figure 7**) :

- ❖ Le pHi des AA basiques est égal à la moyenne arithmétique des deux fonctions amines.
- ❖ Le pHi des A.A. di-carboxyliques est égal à la moyenne arithmétique des deux fonctions acides.

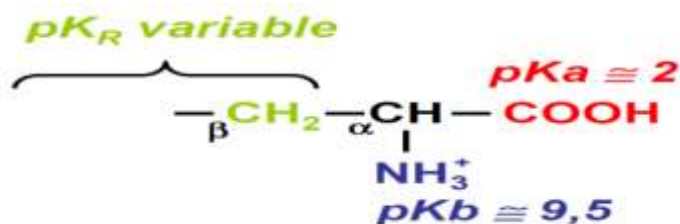


Figure 7 : les différents pks des acides aminés (Chevallier, 2006)

L'acide aspartique est l'acide aminé le plus acide avec un pHi le plus bas en valeur.

L'arginine est l'acide aminé le plus basique avec un pHi le plus élevé en valeur.

Ainsi trois types de courbe de titration, peuvent être tracées et interprétées en fonction de la variation du pH pour les différents types d'acides aminés.

1- Courbe de titration d'un acide aminé monoaminé et monocarboxylique (glycine par exemple)

La courbe présentée ci-dessous (**Figure 8**) se divise en cinq zones qui correspondent aux modifications successives de la molécule de glycine :

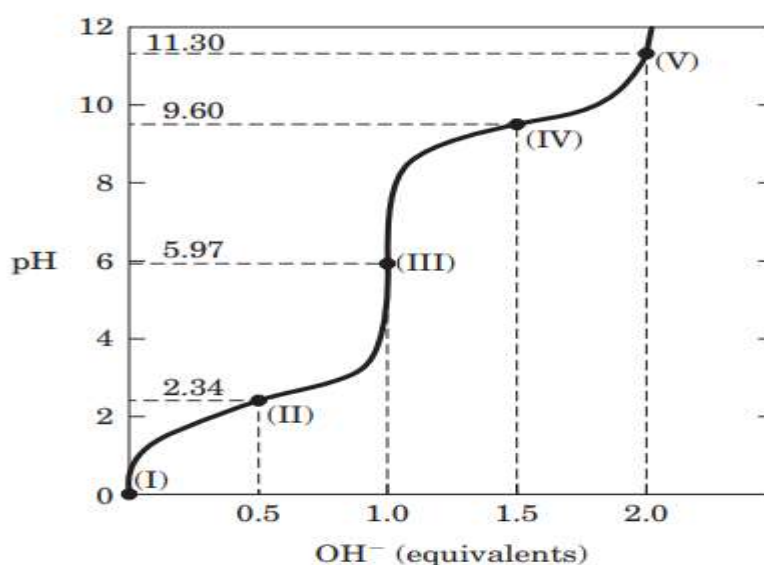
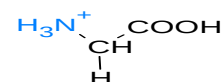
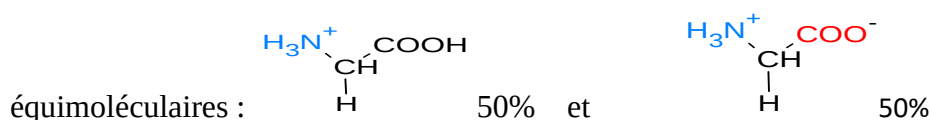


Figure 8 : courbe de titration d'un acide aminé neutre (exemple : Glycine) (Nelson and Cox, 2013)

• **I** : La glycine est représentée par la forme entièrement protonée (cation).100%



• **II** : Les protons acides du carboxyle sont progressivement cédés. À demi-titration, pH = pKa= 2,34 de la fonction carboxyle ; l'acide aminé est représenté par deux formes ioniques

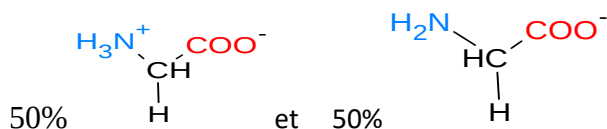


- **III** : Autour du pH isoélectrique, $pH_i = 5,95$, la forme intermédiaire, ou zwitterion, prédomine. Le

zwitterion chargé + et – est une molécule amphotère. 100%

[NH3+]CC(=O)[O-]

- **IV** : La fonction amine protonée perd progressivement sa charge. À demi-titration, $pH = pK_b = 9,6$ de la fonction amine ; l'acide aminé est représenté par deux formes ioniques équimoléculaires :



- **V** : Tous les protons ont été neutralisés par la soude. La glycine est représentée par la forme

entièrement déprotonée (anion). 100%

NCC(=O)[O-]

Le pH isoélectrique (pH_i) de la glycine est égal à la demi-somme des deux pK ($pH_i = 9,6 + 2,3 / 2 = 5,95$) (**Figure 9**).

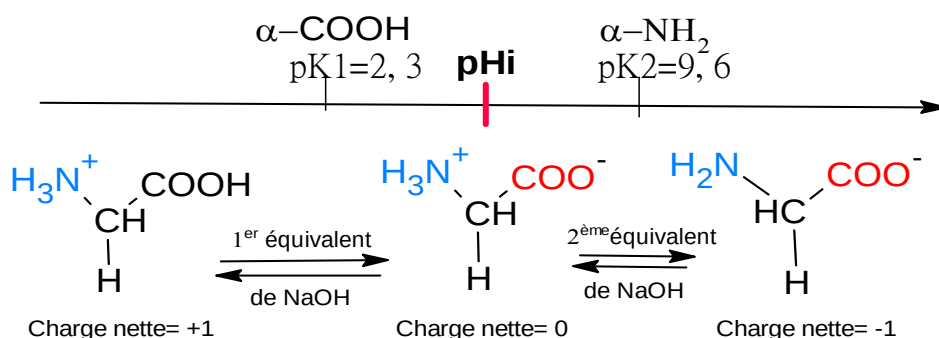


Figure 9 : les différentes formes ioniques de la glycine en fonction du pH du milieu (originale)

De même pour tous les acides aminés portant une seule fonction amine et une seule fonction carboxylique. Ces acides aminés ont leur pH_i situé entre 5 et 6,5 et ils sont qualifiés de **neutres**.

Les solutions d'acides aminés peuvent servir de **solutions tampons** aux valeurs de pH voisines des pKs .

2- Titration d'un acide aminé dicarboxylique

Exemple : Acide aspartique

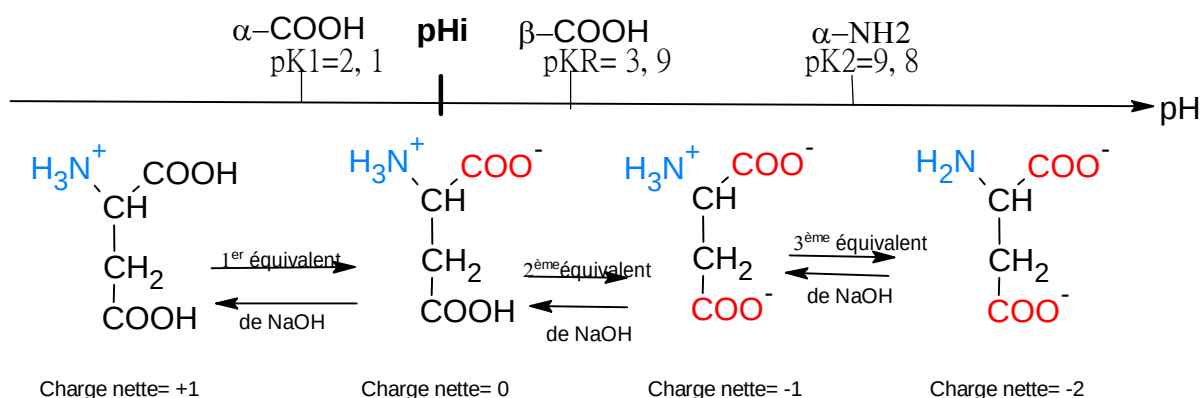


Figure 10 : les différentes formes ioniques de l'acide aspartique en fonction du pH du milieu (originale)

La forme **Zwitterion** de l'A. aspartique est prédominante entre le pK1 et pKR (c'est-à-dire les pK des deux fonctions acides (α et β) (**Figure 10**) :

$$\text{pHi (acide aspartique)} = \frac{2,1 + 3,9}{2} = 3$$

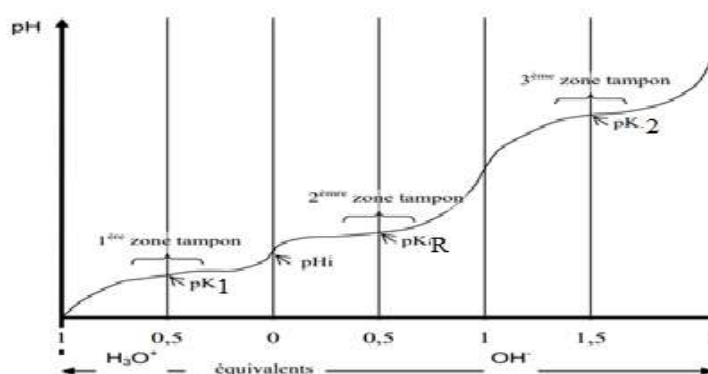


Figure 11 : courbe de titration d'un acide aminé acide (exemple : acide aspartique) (**Chevallier, 2006**)

- Titration d'un acide aminé dibasique

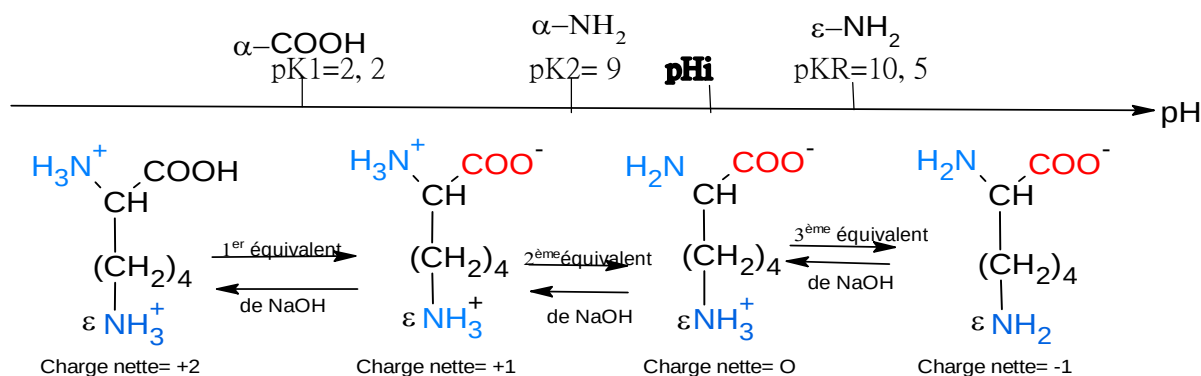


Figure 12 : les différentes formes ioniques de la lysine en fonction du pH du milieu (originale)

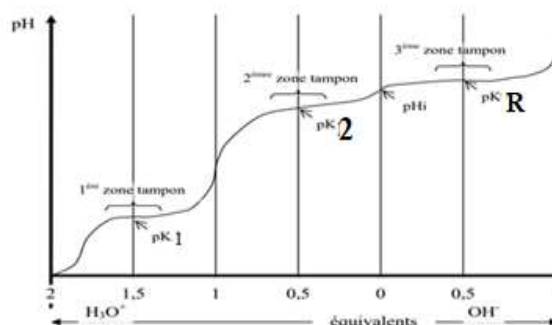


Figure 13 : courbe de titration d'un acide aminé basique (exemple : Lysine) (Chevallier, 2006)

La forme **Zwitterion** est prédominante entre le pK_R et pK_2 (des deux fonctions amines) (Figure 13) :

$$pH_i (\text{Lysine}) = \frac{9 + 10,5}{2} = 9,7$$

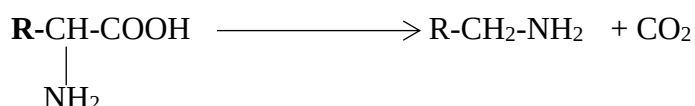
4.2. Propriétés chimiques des acides aminés

Ce sont celles des fonctions acides et amines ou des chaînes latérales :

➤ Fonction carboxyle

a. Décarboxylation

Cette réaction est présente dans les organismes vivants pour produire à partir des aminoacides des amines qui peuvent être des précurseurs d'autres molécules, et ce, par des décarboxylases. Elle peut se faire chimiquement en utilisant l'hydroxyde de baryum $Ba(OH)_2$



Cette méthode permet le dosage de certains acides aminés par mesure du CO_2 dégagé. Quelques produits de décarboxylation d'aminoacides :

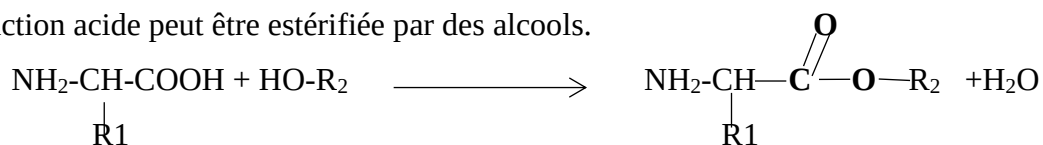
Éthanolamine : produit de la décarboxylation de la sérine ; l'éthanolamine est le précurseur de la choline des phospholipides.

Histamine : produit de la décarboxylation de l'histidine. L'histamine est un vasodilatateur intervenant dans les réactions d'allergie ou d'inflammation.

Tyramine : produit de la décarboxylation de la tyrosine, la tyramine est un vasoconstricteur et hypertenseur.

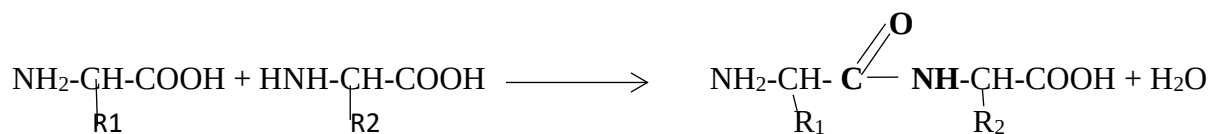
b. Estérification

La fonction acide peut être estérifiée par des alcools.



c. Amidification

La fonction acide peut se combiner à l'ammoniaque pour donner des amides ou des peptides.



d. Réduction

La réduction de la fonction carboxylique conduit généralement à l'alcool primaire correspondant. Le borohydrure du sodium (NaBH₄) est souvent utilisé dans l'analyse et l'identification de l'A.A C-terminal.



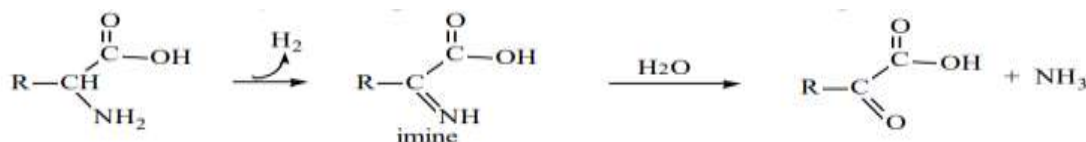
Alcool α-aminé

➤ Fonction amine

a. Désamination ou perte de la fonction amine

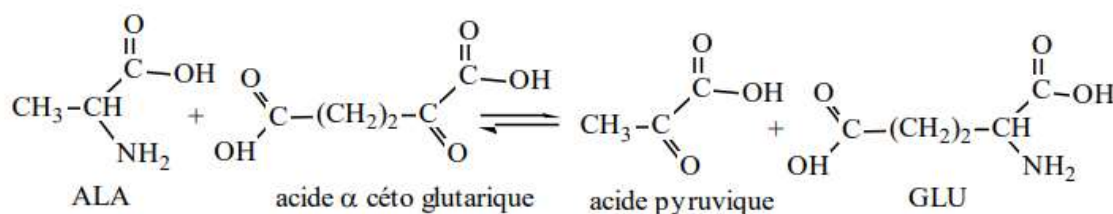
La fonction amine peut être détachée de la molécule par deux types de réaction :

a.1. Désamination oxydative qui conduit à un acide α cétonique selon la réaction suivante



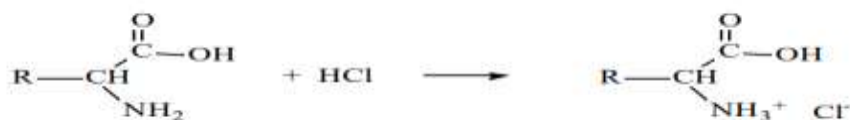
a.2. Transamination

La transamination est un transfert direct de la fonction amine à un acide α cétonique. Les enzymes impliquées sont des transaminases ou amino-transférases.



b. Réaction des amines avec des acides

La fonction amine donne avec les acides tels que le chlorhydrate des sels. Le groupement amine capte un proton. Ce sel a pour nom : chlorhydrate d'acide aminé.



➤ Propriétés chimiques liées à la présence simultanée de la fonction acide et amine

❖ Réaction à la ninhydrine

Cette réaction se déroule à chaud et permet le dosage et l'identification des A.A. Elle comporte plusieurs étapes, y compris la décarboxylation et la désamination de l'A.A et la formation de Ninhydrine réduit (**Figure 14**).

Dans une deuxième étape, on observe le NH_3^+ engendré dans la première partie de la réaction réagit avec une molécule de Ninhydrine réduite et une molécule de Ninhydrine oxydée pour former le pourpre de Ruhmen (composé d'une couleur bleue-violette). La proline et l'hydroxyproline donnent une couleur jaune.

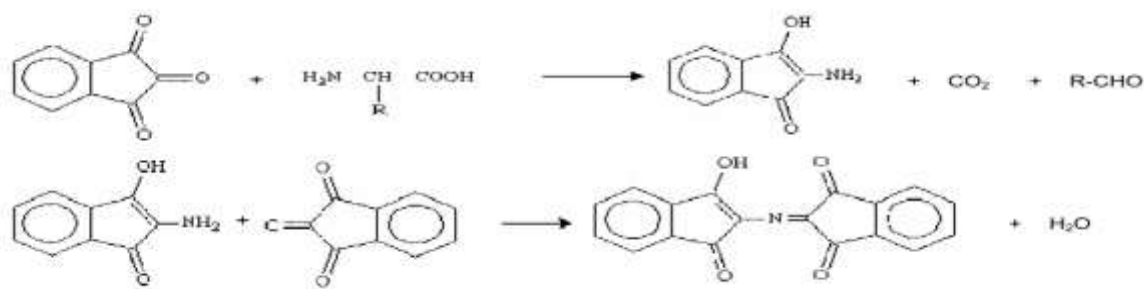


Figure 14 : réaction des acides aminés avec la ninhydrine (Chevalier, 2006)

➤ Propriétés des chaînes latérales

Ces propriétés sont celles des fonctions portées par la chaîne latérale

❖ Groupements thiols : Oxydation des SH et formation des ponts disulfures. La cystéine s'oxyde en cystine (**Figure 15**)

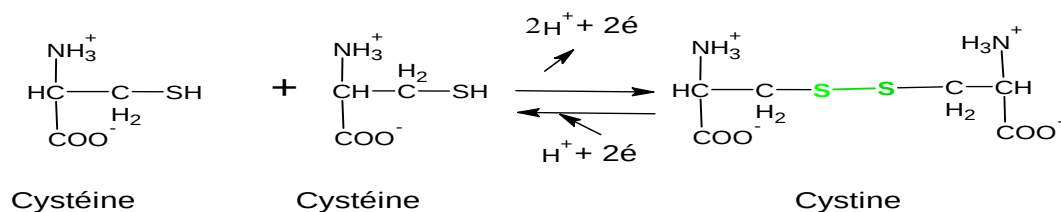


Figure 15 : formation réversible du pont disulfure par oxydation de deux molécules de cystéine (originale)

❖ Fonctions alcools

Exemple 1 : la fonction alcoolique de la sérine, la thréonine et la fonction OH présent dans le groupe phénol de la tyrosine peuvent se phosphoryler par l'acide phosphorique pour former d'un ester phosphate (**Figure 16**).

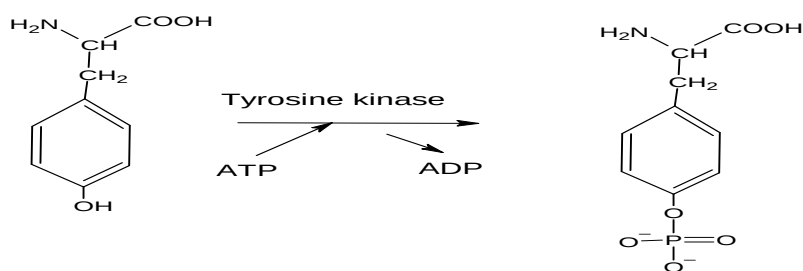


Figure 16 : réaction de phosphorylation de la fonction phénol de la Tyrosine (originale)

Exemple 2 : la fonction alcoolique de la sérine peut se lier par une liaison β -osidique (**O-Glycosylation**) avec le N-acétylgalactosamine (**Figure 17**)

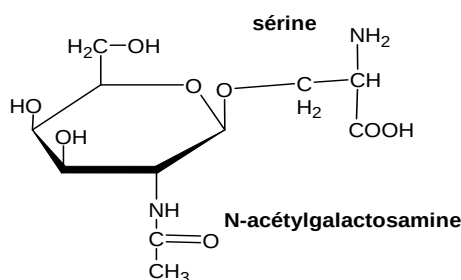


Figure 17 : formation d'une liaison O-osidique entre la sérine et la N-acétylgalactosamine (originale)

❖ **Fonction amide des acides aminés (asparagine et glutamine)**

Exemple : liaison de l'asparagine avec le N-acétylglucosamine par une liaison amide (**N-glycosylation**) (**Figure 18**)

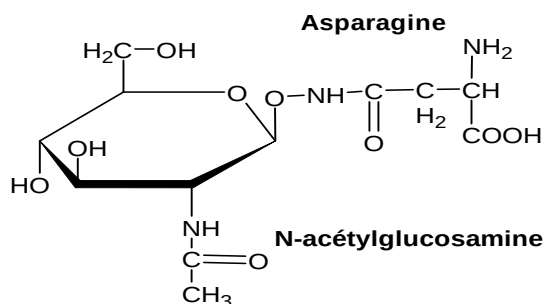


Figure 18 : formation d'une liaison N-osidique entre l'asparagine et N-acétylglucosamine (originale)

II- Peptides et protéines : structure et propriétés physicochimiques

1. Définition des peptides et des protéines

Un peptide est un composé synthétique ou naturel résultant de la polymérisation covalente des aminoacides par **des liaisons peptidiques**. Les peptides diffèrent par le nombre, la nature et l'ordre des aminoacides. Lorsque le nombre d'A.A. entrant dans la composition de la molécule est inférieur à 10 on parle d'un **oligopeptide** ; entre 10 et 100 A.A. on parle d'un **polypeptide** ; on dessus de 100

acides aminés on parle de **protéines**. Mais on générale, l'appellation de protéine est réservée aux peptides de masse moléculaire supérieure à 10000 Dalton.

2. Liaison peptidique

Dans les peptides, les acides aminés sont liés entre eux par des liaisons peptidiques, résultant de la formation d'une **fonction amide** par la combinaison entre le groupement carboxyle (COOH) d'un acide α -aminé et le groupement amine (NH₂) d'un autre acide α -aminé avec perte d'une molécule d'eau (H₂O) (déshydratation) (**Figure 19**).

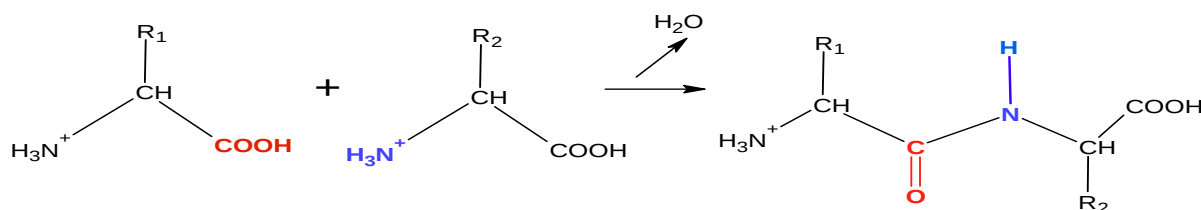


Figure 19 : formation d'une liaison peptidique (originale)

En augmentant le nombre d'A.A., on obtient des tri-, tétra- ; penta peptide.

- Les études de diffraction au rayons X ont permis à Pauling et ses collaborateurs en 1939 de constater que la liaison peptidique n'a pas le caractère de liaison simple, mais en partie le caractère d'une double liaison dû à sa résonance et ne peut pas tourner. Trois liaisons séparent des carbones séquentiels dans une chaîne polypeptidique. Les liaisons N-C α et C α -C peuvent tourner, avec des angles de liaison désignés. La liaison C-N du peptide n'est pas libre de tourner. D'autres liaisons simples du squelette peuvent également être entravées en rotation, en fonction de la taille et de la charge des groupes R. Il en dénombre que les atomes C α 1, H, N, O, C α 2 sont **coplanaires** (c'est-à-dire situés dans un même plan) (**Figure 20**).

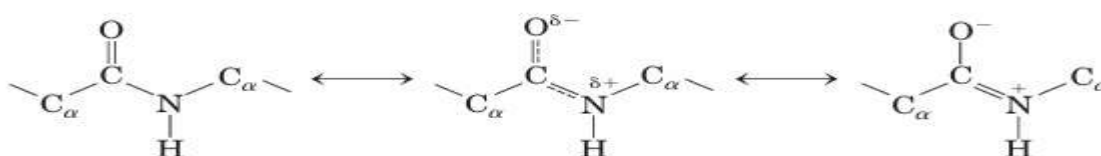


Figure 20 : structure de la liaison peptidique (Nelson and Cox, 2001)

- Les radicaux R1 et R2 portés par le C α 1 et C α 2 respectivement sont alternés de part et d'autre de la liaison peptidique : **isomérisation trans**.

3. Nomenclature

Un acide aminé incorporé dans une chaîne peptidique est appelé : **résidu**. On le désigne en ajoutant le suffixe « yl » à la racine du nom. Exp : sérine ; séryl

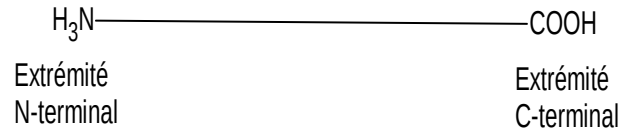
Conventionnellement, on écrit la séquence des A.A. dans un peptide avec NH₂ à gauche et COOH à droite. Exemple d'un térapeptide :

NH₂-Phe-Ala-Gly-Val-COOH (abréviation)

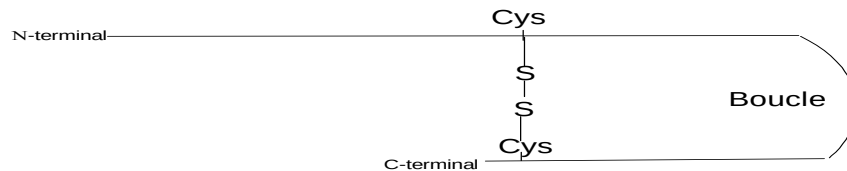
NH₂-phenylalanyl-Alanyl-Glycyl-valine-COOH (Nomenclature)

➤ De point de vue structurel, on distingue 3 types de peptides

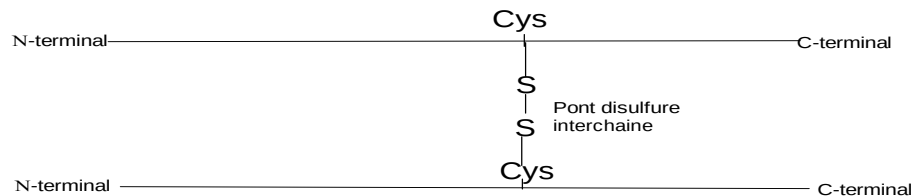
1^{er} type : peptide formé d'une seule chaîne (monocaténaire) et linéaire.



2^{ème} type : peptide formé d'une seule chaîne (monocaténaire) et cyclique : une liaison intra chaîne construite à partir de l'oxydation de deux résidus de cystéine pour former un pont disulfure



3^{ème} type : peptide formé de 2 ou plusieurs chaînes et qui sont liées par des ponts disulfures inter chaînes.



4. Structure des protéines

On distingue plusieurs niveaux d'organisations structurales

4.1. Structure primaire

C'est l'ordre dans lequel se succèdent les monomères (AA). C'est une structure linéaire et dans les liaisons covalentes notamment peptidiques sont à sa base.

➤ Etapes de la détermination de la structure primaire d'un peptide

Ce sont les plus simples à analyser car ils ne posent pas le problème de structure (taille relativement réduite). Il s'agit de déterminer d'abord la nature et la masse de chacun des acides aminés les composant. Ensuite, il faut déterminer l'ordre (la séquence) dans lequel ces acides aminés sont reliés.

a. Détermination de la composition globale en acides aminés

Les peptides purifiés sont hydrolysés par une solution acide diluée (HCl 6N, 110°, pendant 24h). Les liaisons amides sont rompues et les acides aminés sont libérés. Par ailleurs, cette hydrolyse acide détruit le Trp et pour le détecter, il est nécessaire d'hydrolyser le peptide par NaOH de 2-4 N pendant 4-8h.

- L'hydrolyse acide présente également l'inconvénient de transformer la Gln et Asn en acide dicarboxylique correspondant.
- Le mélange d'A.A. obtenu peut être analysé par plusieurs techniques :

a.1. Electrophorèse sur papier

Cette technique est basée sur le caractère électrique des A.A. et par conséquent sur leur comportement acido-basique. Soumis à champ électrique, les A.A. se déplacent soit vers l'anode (+) soit vers la cathode (-) (**Figure 21**).

- La migration électrophorétique se fait sur un support à savoir de papier.
- La solution d'A.A. est déposée sur une ligne transversale au milieu du papier. Celui-ci imprégné de tampon, plongé dans deux bacs contenant ce même tampon. Deux électrodes plongées également dans ces deux bacs. Une d.d.p. est établie entre les deux électrodes.
- Les valeurs du pHi étant différentes, des A.A. vont migrer différenciellement soit par rapport à leur direction ou de leur vitesse.
- A la fin de l'électrophorèse, le papier est séché, les AA sont révélés par la réaction à la ninhydrine.

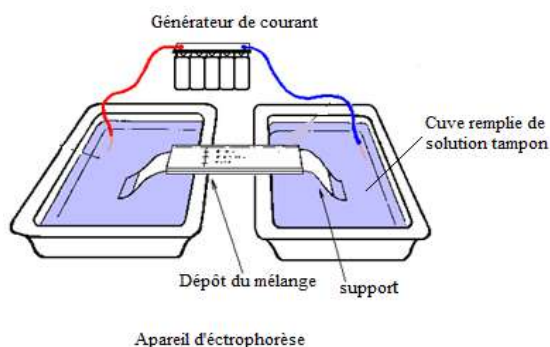


Figure 21 : électrophorèse sur papier (Chevalier, 2006)

a.2. Chromatographie sur résine échangeuse d'ions

Cette technique est basée également sur le caractère acidobasique des AA, une résine est constituée d'une matière inerte (qui ne réagit pas) de nature polysaccharidique (la cellulose) ou polystyrénique (polystyrène) sur laquelle sont greffés des groupements chargés fixés sur un support phénolique ou sulfonate (SO_3^-) (**Figure 22**).

- Si la résine est chargée positivement (charge des ions mobiles) : **résine cationique** ou **résine échangeuse de cations** (**Figure 22 et 23**).

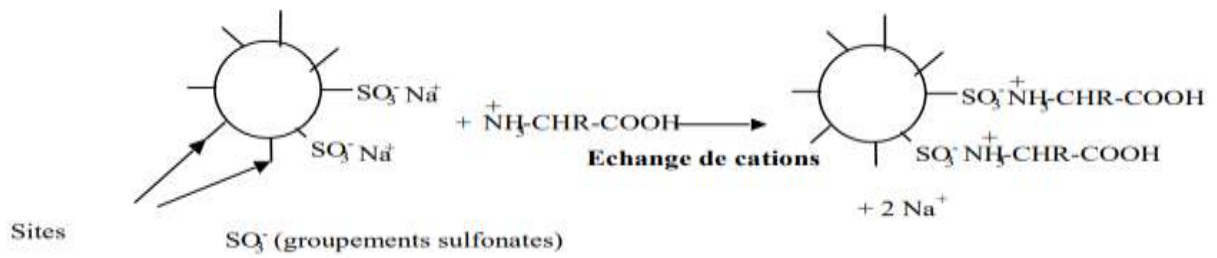


Figure 22 : exemple d'une résine échangeuse de cations (Chevalier, 2006)

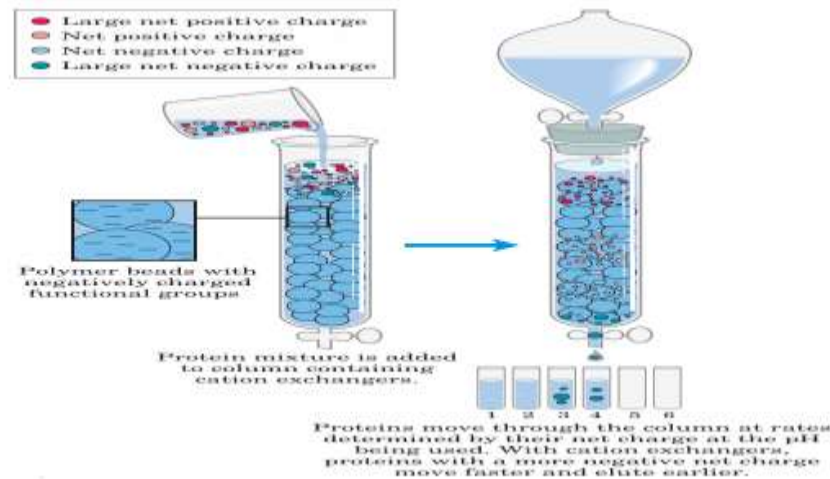
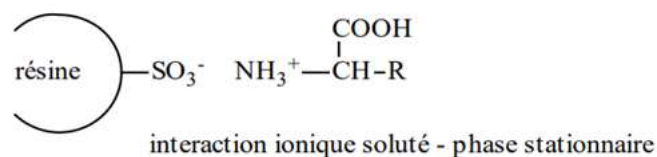


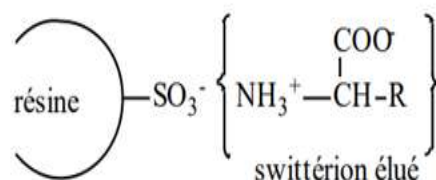
Figure 23 : chromatographie échangeuse des cations (le polymère est chargé négativement) (Nelson and Cox, 2001).

- Si la résine est chargée négativement (charge des ions mobiles) : **résine anionique** ou **résine échangeuse d'anions**.

On remplit une colonne de verre avec la résine (anionique ou cationique). Le mélange d'AA à séparer est mis dans un tampon de pH acide ou basique (selon la nature de la résine). Le mélange est ensuite déposé au sommet de la colonne et entraîné par le tampon pour faciliter l'interaction entre les A.A et les ions mobiles des groupements chargés de la résine.



- Pour provoquer l'élution (libération) des AA, on pratique une élution par gradient : la technique consiste à faire passer un liquide éluant dont la concentration en sel (ions mobiles) ou en pH varie de façon continue avec le temps. A chaque fois que le pHi d'un AA constituant le mélange est atteint ce dernier détache de la résine et traverse la colonne. Les pHis des AA étant différents, ceux-ci sortent de la colonne successivement quand le pH du milieu atteint le pHi de l'acide aminé



a.3. Chromatographie sur papier

Le principe général de la technique est basé sur les différences de solubilité des AA dans un mélange de solvant aqueux et organique. Le support de migration est une feuille de papier imprégnée d'eau : **phase stationnaire**. On dépose quelques gouttes d'une solution contenant le mélange d'AA à séparer à environ 2cm de l'extrémité de la feuille de papier. Après séchage, cette extrémité du papier est plongée dans le solvant préparé à partir de composants aqueux et organiques (**phase mobile**) (**Figure 24**).

Le solvant imprègne par capillarité le papier et va entraîner les A.A. du mélange à des vitesses différentes dépendantes de leur solubilité relative entre les deux solvants : plus l'A.A. est soluble dans la phase mobile, plus il migre plus loin. Enfin de migration, on caractérise chaque A.A. par le rapport de la distance parcourue par l'A.A. sur la distance parcourue par le solvant seul. Ce rapport est appelé : rapport frontale ou R_f ; $R_f = \frac{x}{y}$

-x : distance parcourue par l'A.A. ; y: distance parcourue par le solvant.

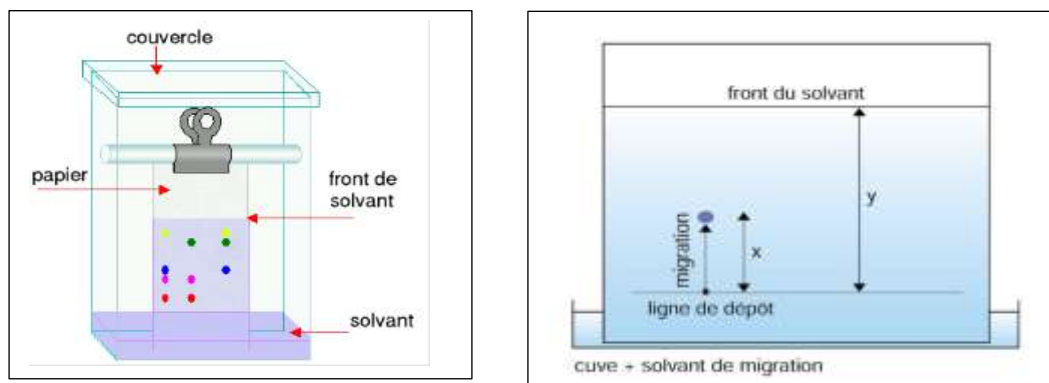


Figure 24 : schéma d'une chromatographie sur papier (Chevalier, 2006)

b. Analyse séquentielle des A.A. d'un peptide

b.1.Détermination de l'acide aminé N-terminal

Plusieurs techniques sont développées en exploitant la propriété de la fonction NH_2 libre de l'acide aminé N-terminal parmi lesquelles :

b.1.1.Technique de Sanger

L'extrémité N-terminal des peptides réagit avec le 2, 4 dinitrofluorobenzène (DNFB) pour former des dérivés jaunes, les 2, 4 dinitrophénylpeptides. Lorsque ces derniers composés sont soumis à une hydrolyse avec HCl 6 N, toutes les liaisons peptidiques sont hydrolysées sauf la liaison entre la fonction 2, 4 dinitrophényle et la fonction amine de l'acide aminé N-terminal qui reste stable, d'où l'identification de ce dernier (DNP-AA) (**Figure 25**).

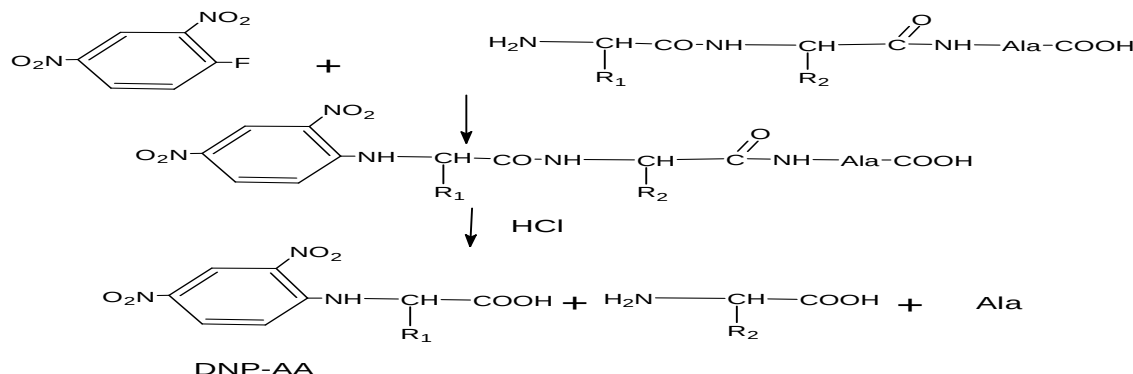


Figure 25 : méthode de Sanger appliquée sur un peptide (originale)

b.1.2. Réaction de dansylation

Le chlorure de dansyl réagit avec l'amine libre de l'extrémité N-terminal du peptide, la réaction est suivie par une hydrolyse acide (**Figure 26**). Les dansyl-AA résultants sont incolores, au contraire des DNP-AA mais fluorescents d'où une plus grande sensibilité.

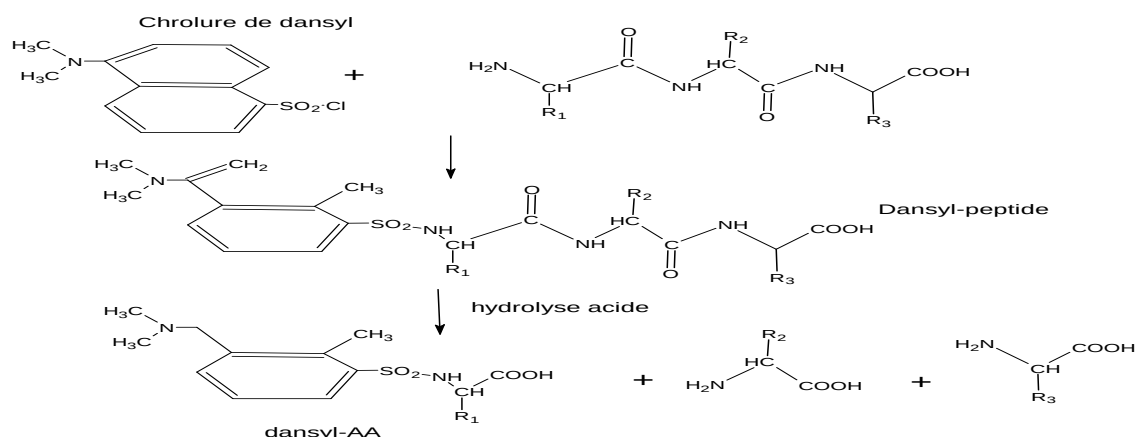


Figure 26 : réaction de dansylation sur un peptide (originale)

b.1.3. Réaction d'Edman

C'est la méthode la plus importante dans laquelle le phénylthiocyanate (PITC) réagit avec la fonction amine N-terminale libre (la proline donc ne réagit pas) pour donner un complexe qui, après action d'un acide dans des conditions douces libère une **phénylthiohydantoine** et le peptide restant intact (**Figure 27**).

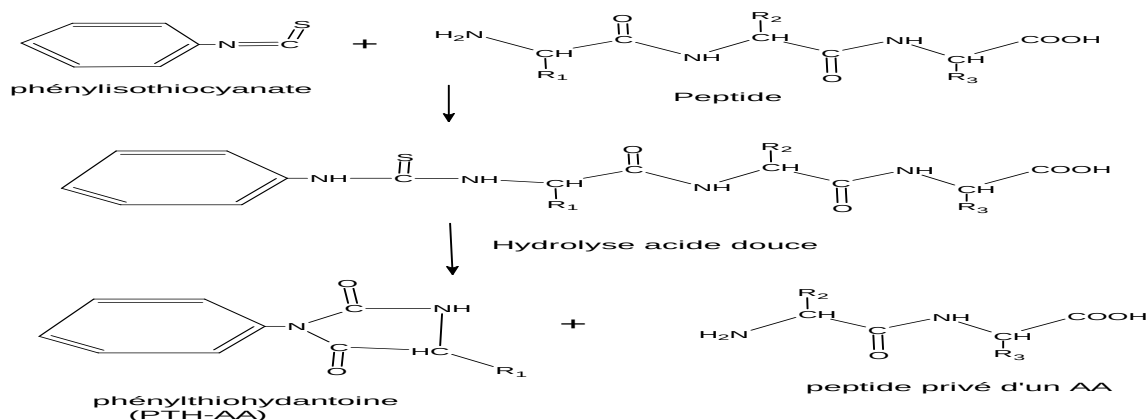


Figure 27 : réaction d'Edman sur un peptide (originale)

- Le grand avantage de la méthode d'Edman est que la chaîne peptidique reste intacte et peut être récupérée et soumise à un autre traitement avec le PITC. C'est-à-dire cette méthode est récurrente, et permet l'identification de plusieurs AA du côté N-terminal. Cette technique a été automatisée dans des appareils appelés : séquenceurs

b.1.4. Action de l'aminopeptidase

C'est un enzyme qui permet de détacher l'AA N-terminal. L'enzyme doit agir peu de temps sinon son action se poursuivra détachant ainsi d'autres AA du côté N-terminal.

b.2.Détermination de l'acide aminé C-terminal

b.2.1.Méthode d'Akaboui à l'hydrazine

Une méthode importante est l'hydrazinolyse qui coupe toutes les liaisons peptidiques. Les acides aminés sont transformés en hydrazines aminoacyles (hydrazides), à l'exception de l'acide aminé C-terminal qui reste libre et qui pourra être séparé et identifié (**Figure 28**).

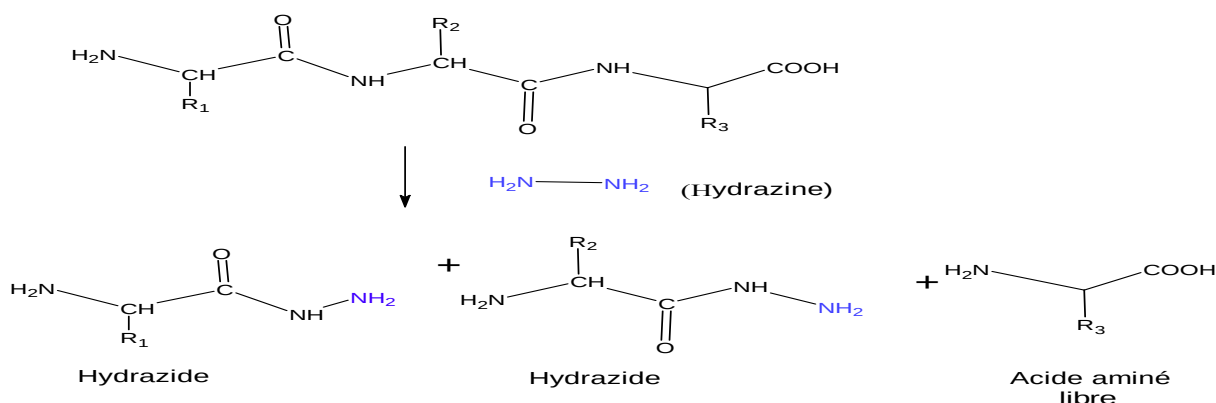


Figure 28 : action de l'hydrazine sur un peptide (originale)

b.2.2.Méthode de Fromagoet

Cette méthode réduit la fonction carboxyle de l'acide aminé C-terminale par hydrure double de lithium et d'aluminium, l'amino-alcool obtenu après hydrolyse acide est extrait par l'éther et est caractérisé par chromatographie sur papier.

b.2.3.Action de la carboxypeptidase

Enzyme qui hydrolyse la liaison peptidique où est engagé l'A.A. C-terminal. Il en existe deux types importants :

a- La carboxypeptidase A : clive l'acide aminé C-terminal lorsque celui-ci est acide ou neutre.

b- La carboxypeptidase B : clive l'acide aminé C-terminal lorsque celui-ci est basique (Arginine ou Lysine).

b.3.Hydrolyse partielle des peptides

Après avoir déterminé les acides aminés N et C-terminaux et pour avoir déterminé la séquence, il est utile de morceler (fractionner) le peptide ou la protéine en de petits fragments par hydrolyse chimique ou enzymatique.

➤ Méthodes enzymatiques

Les enzymes de type endopeptidase hydrolysent des liaisons peptidiques internes entre deux aminoacides **i** et **(i+1)**. Ils peuvent être spécifiques du résidu en position **i** ou **(i+1)**. Cette donnera plusieurs fragments peptidiques ; si on a **m** coupures (**m** liaisons peptidiques hydrolysées), le peptide sera dégradé en **(m+1)** fragments peptidiques.

❖ Action de la trypsine

La trypsine est une enzyme protéolytique d'origine pancréatique et qui hydrolyse des liaisons peptidiques dans lequel le carboxyle (COOH) est fourni par la Lysine ou Arginine si le résidu d'acide aminé suivant n'est pas la proline.

❖ Action de chymotrypsine

Enzyme pancréatique qui scinde les liaisons peptidiques au niveau des carboxyles d'un acide aminé aromatique (phénylalanine, tyrosine et tryptophane) si le résidu suivant n'est pas la proline. Le tableau 1 suivant résume quelques endopeptidases avec leurs spécificités

Tableau 1 : quelques endopeptidases avec leur mode d'action

Enzyme	Source	Résidu i	Résidu (i+1)
Trypsine	Pancréas de bœuf	Arg, Lys	Sauf (i+1) = Pro
Chymotrypsine	Pancréas de bœuf	Phe, Tyr, Trp	Sauf (i+1) = Pro
Sa protéase	<i>Staphylococcus aureus</i>	Asp, Glu	
Thermolysine	<i>Bacillus thermoproteolyticus</i>		Ala, Val, Leu, Ile, Met

➤ Méthodes chimiques

✓ **Le bromure de cyanogène (BrCN)** coupe les liaisons peptidiques dans lesquelles le carboxyle appartient à la méthionine (Met).

✓ **Hydroxylamine** coupe la liaison peptidique entre Asn et Gly.

✓ **Le 2-nitro, 5-thiocyanobenzoate** coupe la liaison peptidique si le résidu (i+1) est la **Cys**.

Remarque

Les peptides résultant de ces clivages chimiques ou enzymatiques sont ensuite séparés et purifiés. A leur tour ils sont soumis à la détermination de leurs acides aminés C et N-terminaux et à la dégradation d'Edman ou à d'autres hydrolyses sélectives.

3.2. Structure secondaire

A travers la diversité de la conformation secondaire des protéines, les deux motifs les plus fréquents sont : l'**hélice α** et le **feuillet β** ; deux structures régulières, périodiques proposées par Pauling et Corey en 1951. Ces deux structures sont stabilisées par des **liaisons hydrogène** entre l'atome d'hydrogène du groupe NH d'une liaison peptidique et l'atome d'oxygène du groupe CO d'une autre liaison peptidique. Ces éléments sont connectés par des structures intermédiaires, non régulières (non périodiques), les **boucles** ou les **coudes β** .

Les différents résidus d'acides aminés sont caractérisés par des tendances différentes à former les différents éléments de structure secondaire. Par exemple :

Le glutamate et la méthionine sont souvent retrouvés dans des hélices.

La valine et l'isoleucine dans les feuillets.

La glycine ainsi que la proline dans les coudes.

Ainsi la séquence des acides aminés d'une protéine influence la formation de tel ou tel élément de structure secondaire.

➤ Hélice α

C'est une rotation de la chaîne peptidique sur elle-même en spirale régulière à pas droit. Cette structure spirale fait appelée : **Hélice α** (ou **hélice 3,6₁₃**) : son pas de vis est de 5,4 Å avec 3,6 résidus d'acide aminé par tour de spirale ou pas d'hélice. 13 atomes forment un cycle fermé par une liaison hydrogène (liaison H) entre le groupe CO du résidu i et le groupe NH du résidu $(i + 4)$. Les chaînes latérales des acides aminés sont placées à l'extérieur de l'hélice (**Figure 29**).

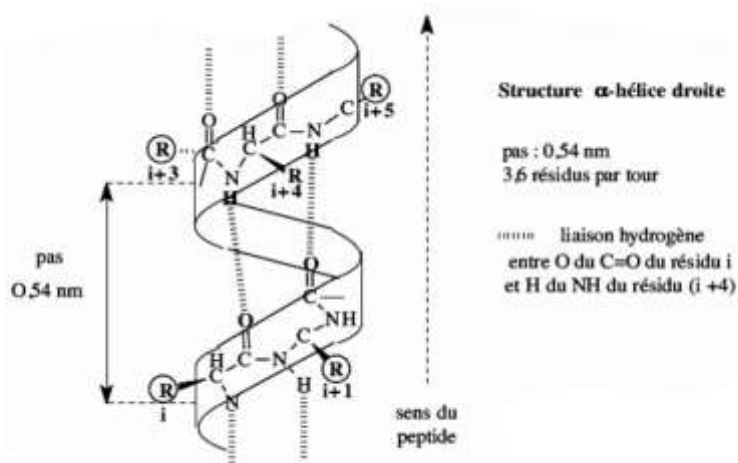


Figure 29 : structure d'une hélice α droite (Bensegueni et Chikhi, 2013)

Remarques

1- Il existe deux types d'hélice α :

Une à pas droite, rencontrée dans les protéines et une à pas gauche, moins fréquente et moins stable. Les hélices α formées d'un seul brin ont généralement moins de 40 Å de long. Cependant, deux hélices α ou plus peuvent s'enrouler les unes autour des autres pour former des structures plus stables qui peuvent s'étendre sur une longueur de 1000 Å ou plus. De tel enroulement sont appelés : **super-hélice**

Exemple : le collagène résulte de l'association de 3 hélices α qui forment une torsade dont le pas à droit.

- 2- Un acide aminé qui stabilise l'hélice α est un acide aminé qui possède une chaîne latérale petite et dépourvue de charge.
- 3- Acide aminé qui déstabilise l'hélice α : au contraire, si son radical est volumineux ou chargé (positivement pour une base ou négativement pour un acide).
- 4- Acide aminé qui détruit l'hélice α : la proline et l'hydroxy-proline en raison de l'encombrement stérique de son cycle pentagone rigide.

➤ **Feuillet β**

Est un repliement en accordéon d'une chaîne peptidique sur une certaine partie de sa longueur : la chaîne peptidique est presque totalement étirée en zig-zag régulier. Le feuillet β se forme lorsque deux chaînes polypeptidiques étirées se retrouvent à proximité l'une de l'autre et engagent des liaisons hydrogènes inter chaînes entre les liaisons peptidiques.

Si les deux chaînes du feuillet β ont la même orientation on parle de feuillet β parallèle. Si l'orientation des deux chaînes est alternée (opposée) ; on parle de feuillet β antiparallèle (**Figure 30**).

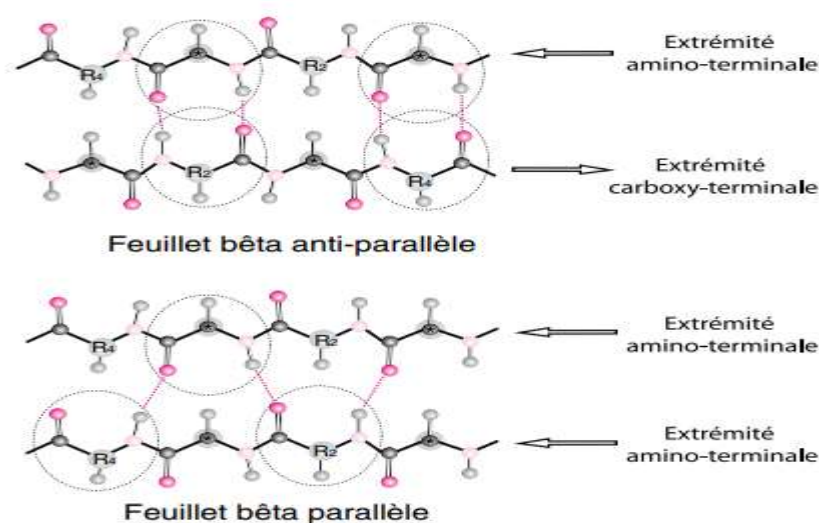


Figure 30 : Feuillet β plissés parallèle et antiparallèle (**Weinman et Méhul, 2004**)

Les protéines dont les motifs structuraux secondaires (Hélice α ou feuillet β) sont dominants adaptent une forme allongée ; elles correspondent aux protéines fibreuses.

Exemples

α -kératine : qui compose les phanères (cheveux, poils, cornés...) résultent d'une association en torsade de plusieurs Hélice α .

Fibroïne de soie : protéine composante les fibres de coton et les toiles d'araignées résultent de l'empilement compact de faisceaux de feuillets β plissés antiparallèles.

➤ Coude β

Le coude β est formé de 4 résidus d'acide aminé avec formation d'une liaison hydrogène entre la première et la troisième liaison peptidique c'est-à-dire entre le groupe C=O d'un résidu n du polypeptide et le groupe NH du résidu $(n+3)$. Les résidus Glycine, proline sont fréquemment retrouvés au niveau de ces coudes (**Figure 31**).

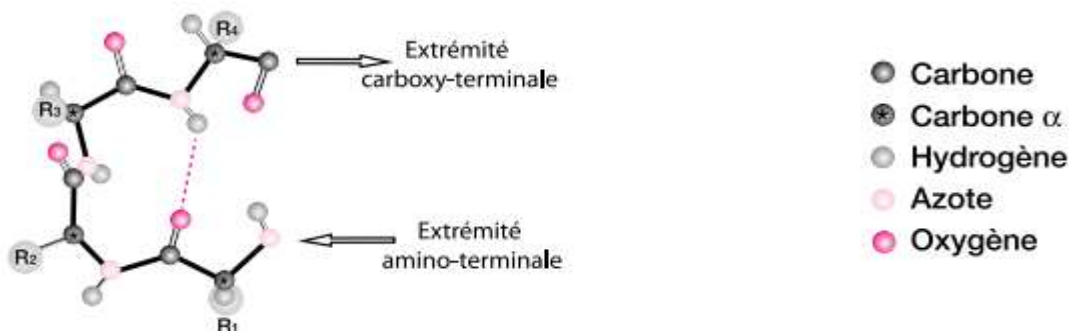


Figure 31 : structure du coude β (Weinman et Méhul, 2004)

4.3. Structure tertiaire

La structure secondaire est suffisante pour expliquer la structure des protéines fibreuses et insuffisante pour justifier la structure des **protéines globulaires**, qui ne peut être attribuée qu'à l'existence d'un ordre d'organisation supérieur impliquant, outre des structures secondaires bien définies, des plis ou **des coudes** (coudes β vue précédemment) de la chaîne conduisant à des changements de direction de la chaîne. Ainsi, la chaîne polypeptidique ou la protéine se replie sur elle-même dans l'espace pour adopter une **structure tridimensionnelle** appelée : **structure tertiaire** caractéristiques des protéines globulaires (**Figure 32**). La structure tertiaire est maintenue par les différentes liaisons de faible énergie (non covalentes) et des ponts disulfures de nature covalente :

- **Forces de Van der Waals** (interactions non spécifiques entre atomes voisins dues à la fluctuation de leurs nuages électroniques) ;
- **Liaisons hydrogène** entre H et O ou N (les donneurs et les receveurs d'hydrogène peuvent être les groupes NH et CO des liaisons peptidiques, les résidus polaires ou l'eau) ;

- **Interactions électrostatiques** entre deux résidus de charges inverses (interactions ioniques) ou entre un résidu chargé et une molécule d'eau (solvatation) ;
- **Interactions hydrophobes** entre résidus hydrophobes ou entre des résidus hydrophobes et un environnement hydrophobe comme une membrane.

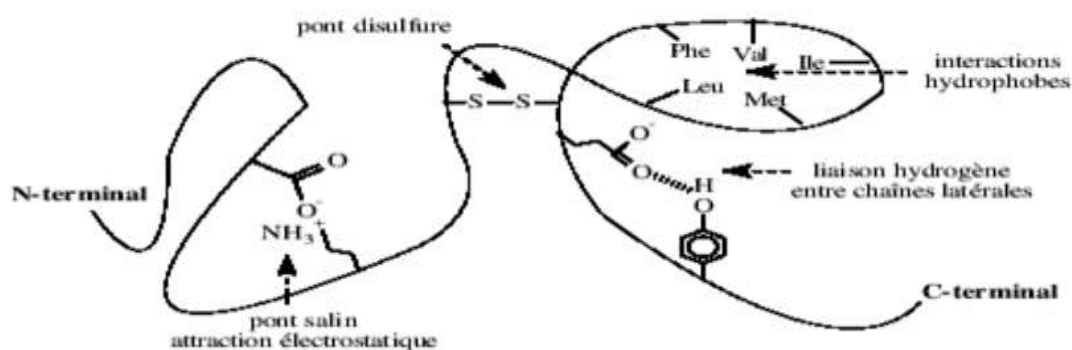


Figure 32 : structure tertiaire d'une protéine (Bensegueni et Chikhi, 2013)

La conformation tridimensionnelle de la protéine conditionne ou détermine son activité biologique.

Exemple : la myoglobine

Transporteur d'oxygène dans le muscle, est une chaîne polypeptidique unique de 153 acides aminés formée de 8 hélices α séparées par des coudes β ce qui entraîne à sa globulisation.

Remarque

L'expérience a montré que les protéines après leur synthèse, se replient spontanément et que la conformation active est unique en sorte que la structure tridimensionnelle est liée de manière univoque à la structure primaire : la séquence détermine la conformation.

4.4. Structure quaternaire

On parle de structure quaternaire lorsque plusieurs chaînes polypeptidiques de structure secondotertiaire s'associent pour former une protéine ; de nombreuses protéines ne sont actives biologiquement que lorsqu'elles sont constituées de plusieurs chaînes polypeptidiques. Chaque chaîne est appelée : **sous unité**. L'ensemble de ses sous unités sont unies entre elles par des liaisons faibles. Des différentes sous unités peuvent être identiques ou différentes. De telles protéines sont appelées : protéines oligomériques.

Exemple : hémoglobine

Protéine formée par quatre chaînes identiques, deux à deux : deux chaînes α (141 acides aminés) et deux chaînes β (146 acides aminés). Chaque chaîne est liée par une molécule d'hème (noyau tétrapyrolique) et un atome de fer central avec des liaisons faibles à chaque sous unité (**Figure 33**).

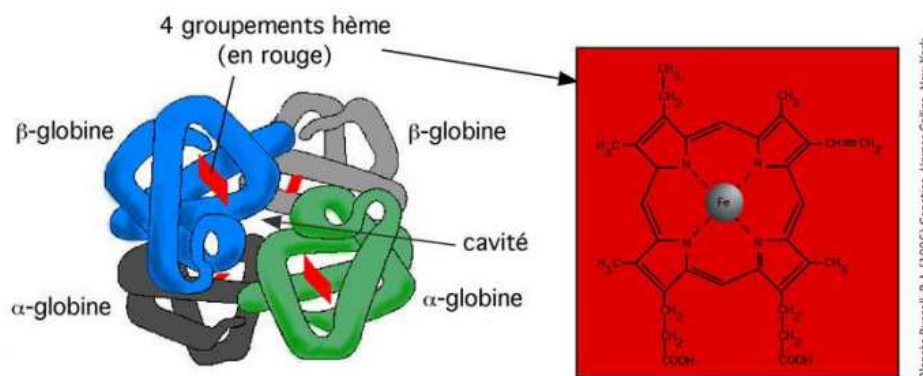


Figure 33 : structure quaternaire de l'hémoglobine (**Chevalier, 2006**)

4. Dénaturation des protéines

Les différentes structures (secondaire, tertiaire et quaternaire) des protéines sont maintenues par des liaisons faibles. Ces liaisons peuvent être facilement rompues ce qui entraîne la dénaturation (perte) des structures secondaires-tertiaires. La protéine perd sa conformation (ou structure tridimensionnelle) et devient désordonnée (pelote statistique). La dénaturation entraîne le changement des propriétés qui dépendent de la conformation telle que : pouvoir rotatoire, viscosité, absorption des UV et entre autre perte de l'activité biologique (activité enzymatique par exemple). Le plus souvent la dénaturation est irréversible (perte définitive de la structure) mais dans certaines conditions elle est réversible.

Les principaux agents dénaturants qui peuvent être de nature physique ou chimique sont :

- 1- La chaleur** : qui provoque la rupture des liaisons faibles (hydrogène, hydrophobe)
- 2- Rayonnements ultraviolets ou ionisants** : entraînent aux modifications de la structure des acides aminés, dont le Tryptophane en particulier. Ils peuvent altérer les liaisons ou provoquer des cassures.
- 3- D'autres facteurs physiques** : étalement sur une surface, les hautes pressions et agitation mécanique.

Les facteurs chimiques sont les suivants :

- 1- pH extrême (acide ou basique)** : une élévation du pH au-dessus des pKs basiques ou une diminution au-dessous des pKs acides des groupements ionisables des chaînes latérales neutralisent ces fonctions d'où la modification des interactions électrostatiques (liaisons ioniques).
- 2- Force ionique** : la modification de la charge de la protéine présente un effet aléatoire.
- 3- Détergents anioniques ou cationiques** : s'associent par des interactions hydrophobes avec les résidus non polaires de la protéine modifiant ainsi les interactions impliquées dans la structure native de la protéine. Exemple : SDS : dodécylsulfate de sodium : détergent largement utilisé en biologie moléculaire, incorporé dans le gel pour dénaturer la protéine à séparer (selon sa taille) et lui donner une charge négative.

4- Agents réducteurs : exemple : β -mercaptoéthanol qui rompent les ponts disulfures entre cystéines (S-S).

5. Propriétés physico-chimiques des protéines

5.1. Propriétés physiques

a. Aspect : Il existe deux types de protéines :

- Protéines fibreuses : qui possèdent une forme allongée.
- Protéines globulaires : qui possèdent une forme sphérique.

b. Solubilité

Un grand nombre de protéines sont solubles dans les solutions aqueuses. Cette solubilité dépend de la composition ionique et/ou du pH du milieu.

➤ **Composition ionique**

Aux concentrations faibles en sels, la solubilité des protéines augmente : c'est le phénomène de **salting in**. A forte concentration en sels, la solubilité des protéines diminue : c'est le phénomène de **salting out ou relargage (précipitation saline)** (Figure 34).

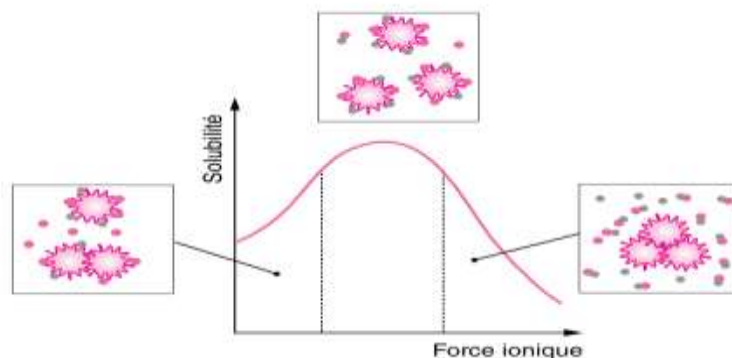


Figure 34 : effet de la force ionique sur la solubilité des protéines (Quentin et *al.*, 2015)

➤ **pH du milieu**

La solubilité des protéines est minimale au voisinage de son pH_i . Elle augmente lorsque le pH varie depuis le pH_i (Figure 35).

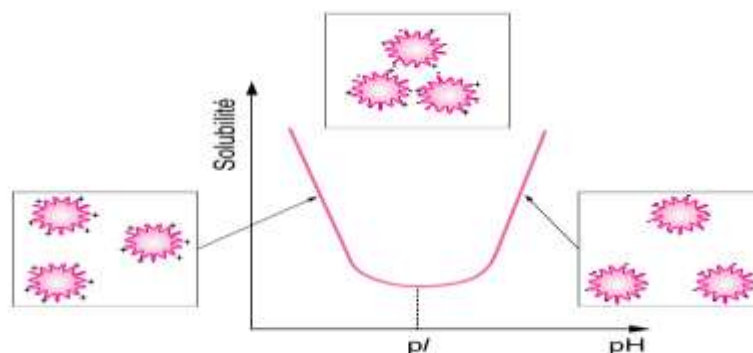


Figure 35 : solubilité des protéines en fonction du pH (Quentin et *al.*, 2015)

c. Propriétés optiques

Les solutions protéiques absorbent dans l'U.V grâce à leur groupement chromophores : noyaux aromatiques (Tyr, Phe, Trp) absorbent à 280 nm. Les liaisons peptidiques : absorbent à 210 nm

d. Propriétés électrolytiques

Comme les acides aminés et les peptides, les protéines sont les poly électrolytes amphotères. Les radicaux α -NH₂ et α -COOH n'entrent pas en ligne de compte car à l'exception de ceux des AA terminaux, ils sont engagés dans les liaisons peptidiques. Seuls les groupements distaux des AA polaires acides (Glu, Asp...) et basique (His, Arg, Lys) ainsi que la Tyr, la Cys interviennent.

- Dans un milieu basique, la protéine se comporte comme un anion : elle est chargée négativement.
- Dans un milieu acide, la protéine se comporte comme cation : elle est chargée positivement.
- A pH intermédiaire, la charge de la protéine est nulle : c'est le pHi.

e. Effet de la température (Voir la dénaturation)

f. Effets des solvants organiques

Les solvants organiques polaires (miscibles à l'eau) en particulier l'éthanol, acétone et acide trichloracétique (TCA) de constante diélectrique bas, insolubilisent les protéines (diminution du pouvoir de solvation ou hydratation des groupements polaires) entraînant ainsi leur précipitation et leur dénaturation. On peut éviter la dénaturation en opérant à des températures très basses (inférieure à 0°C).

g. Effet des métaux lourds

Des sels des métaux lourds (Ag, Pb, Hg) s'associent aux protéines et forment des complexes insolubles qui précipitent. Chaque protéine peut ainsi se précipiter dans certains intervalles de concentration de sels.

5.2. Propriétés chimiques

• Réactions colorées des protéines

1. Réaction de Biuret

Le dosage quantitatif des peptides et des protéines utilisent le développement d'une coloration sous influence d'un réactif. La réaction la plus employée est celle de **Biuret** exploitant la présence de liaisons peptidiques (au moins 3 liaisons peptidiques). La réaction de Biuret est caractérisée par l'apparition d'une coloration violette observée après addition le sulfate de cuivre (CuSO₄) au milieu fortement alcalin. Cette coloration est caractéristique des liaisons peptidiques de maximum d'absorption est observé à 540nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité des protéines.

2. Réaction au Folin Ciocalteu

Le réactif de Folin-Ciocalteu est le réactif caractéristique des phénols ; il donne une coloration bleue avec la tyrosine et aussi avec le tryptophane et tyrosine.

3. Réaction de Louwry

Cette réaction associe la réaction de Biuret au réactif de Folin-Ciocalteu (acide phosphomolybdique et phosphotungstique) qui en présence d'une protéine est réduit en un complexe bleu de molybdène qui absorbe à 540nm.

4. Réaction de nitration

Suite de la formation de dérivés azotés à partir de la protéine à la suite de l'action de l'acide nitrique (HNO_3) sur les noyaux aromatiques (Tyr, Trp), on distingue deux réactions :

✓ Réaction de xanthoprotéique

En solution, les protéines donnent avec l'acide nitrique concentré et à chaud une coloration jaune si elle renferme le Trp, la Tyr et l'His.

✓ Réaction de Millon

Réaction caractéristique des groupements phénols en l'occurrence la Tyr. Le phénol de la Tyr des protéines réagit avec le réactif de Million (nitrate de mercure ($\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$) en solution d'acide nitrique (HNO_3) accompagné de trace d'acide nitreux (HNO_2). Ce traitement aboutit à la formation d'un précipité rouge.

c.5. Réaction d'Adamkiewicz Hopkins-Cool

Le Trp en présence de l'acide sulfurique (H_2SO_4) concentré et de l'acide glyoxylique (acide oxaloacétique) (HOOC-COOH) donne une coloration violette.

c.6. Réaction de coloration par adsorption d'un colorant

Les colorants tels que : le Bleu de Bromophénol, le Bleu de Coomassie, l'Amido-Schwartz et Vert de Limassine sont utilisés pour révélation des protéines après séparation.

6. Séparation des protéines

Il y'a trois 03 principales méthodes qui exploitent chacune l'une des propriétés des protéines :

6.1. Méthodes basées sur la solubilité

a-Salting-out (voir propriétés physiques et Figure 34)

b-Précipitation isoélectrique

Qui consiste à amener le pH d'une solution d'un mélange de protéines à la valeur de pH_i de protéine que l'on veut à séparer afin de diminuer de façon sélective sa solubilité (**Figure 35**)

6.2. Méthodes basées sur la charge électrique

a- Chromatographie sur résine échangeuse d'ions : idem que les acides aminés

b- Electrophorèse

L'électrophorèse des protéines est généralement réalisée dans un gel (polymère) de polyacrylamide. Le gel assure une migration lente des protéines suivant leur **charge** et leur **poids moléculaire**. Les

différents échantillons sont déposés séparément dans des puits. Les protéines migrent dans le gel lorsqu'un champ électrique (une différence de potentiel « d.d.p ») est appliquée) (**Figure 36 a**).

Les protéines peuvent être visualisées par traitement du gel avec un colorant tel que le bleu de Coomassie. Chaque bande révélée dans le gel représente une protéine (ou une sous unité d'une protéine) (**Figure 36 b**).

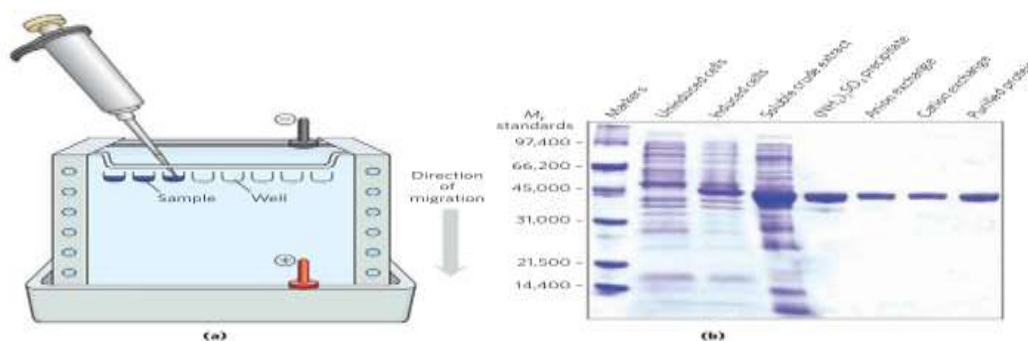


Figure 36 : électrophorèse des protéines (Nelson and Cox, 2013)

c- Focalisation isoélectrique

Cette technique est utilisée pour déterminer **le point isoélectrique** (pHi) d'une protéine. Un gradient de pH est établi en permettant à un mélange d'acides et de bases organiques de faible poids moléculaire (ampholytes) de se répartir dans un champ électrique généré à travers le gel. Lorsqu'un mélange de protéines est appliqué, chaque protéine migre jusqu'à ce qu'elle atteigne le pH correspondant à son pHi. Les protéines ayant des points isoélectriques différents se répartissent donc différemment dans le gel (**Figure 37**).

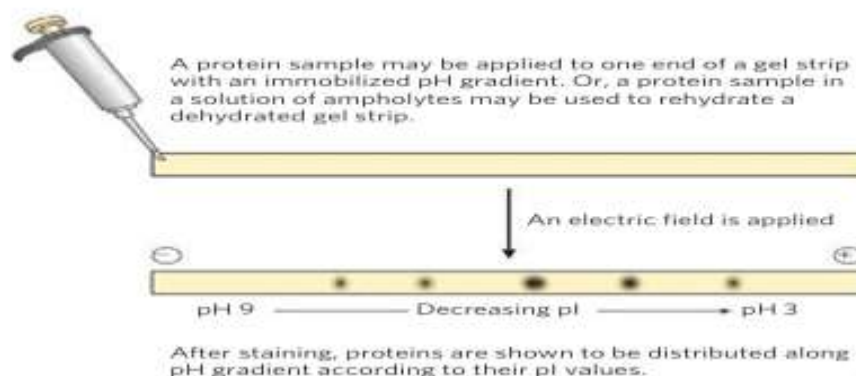


Figure 37 : focalisation isoélectrique (Nelson and Cox, 2013)

En combinant la focalisation isoélectrique et l'électrophorèse SDS (en condition dénaturant) de manière séquentielle, dans un processus appelé « bidimensionnel », les protéines sont réparties différemment dans le gel.

6.3. Méthodes basées sur la taille moléculaire

a. Dialyse et ultrafiltration

La dialyse est une méthode de séparation des molécules qui utilise une membrane semi-perméable qui laisse passer l'eau et les petites molécules mais pas les protéines. Si le boudin de dialyse est mis en agitation dans un milieu moins concentré les petites molécules sortent ce qui purifie en partie la solution protéique (**Figure 38**).

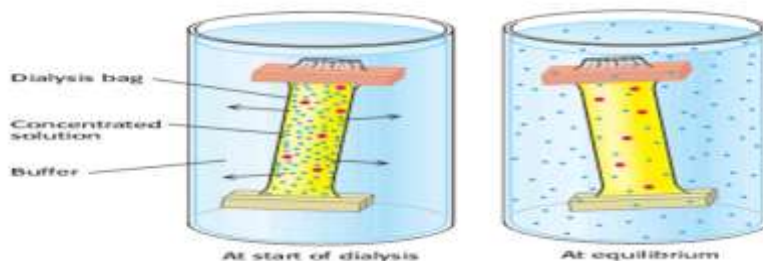


Figure 38 : la méthode de dialyse des protéines (**Berg et al., 2002**)

L'ultrafiltration consiste à pousser sous forte pression la solution protéique contre une membrane poreuse, seules l'eau et les petites molécules passent au travers de la membrane, les protéines restent sur la membrane. Ceci concentre et purifie partiellement la solution protéique.

b. Ultracentrifugation

Procédé de séparation des composés d'un mélange en fonction de leur différence de densité en les soumettant à une force centrifuge. L'appareil utilisé est une machine tournante à grande vitesse appelée centrifugeuse (**Figure 39**).

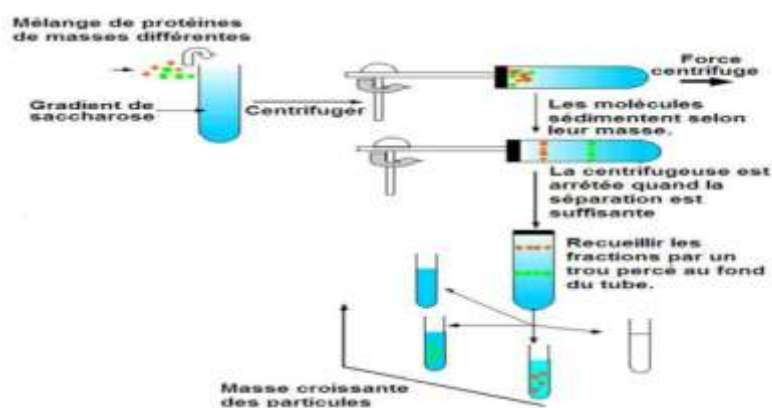


Figure 39 : principe de la méthode d'ultracentrifugation (**Berg et al., 2002**)

c. Chromatographie d'exclusion ou chromatographie sur gel de filtration

Ou appelée aussi chromatographie par tamisage moléculaire ; cette technique permet de séparer les molécules selon leurs tailles et leurs formes. Un mélange de protéine à séparer dissout dans un tampon convenable et déposer au sommet d'une colonne remplie par une phase stationnaire constituée de gel formé de billes hydratées et trouées; les petites molécules pénètrent dans les trous et nécessitent un volume d'élution plus important et sortent tardivement que les grandes molécules qui sortent les premières (**Figure 40**).

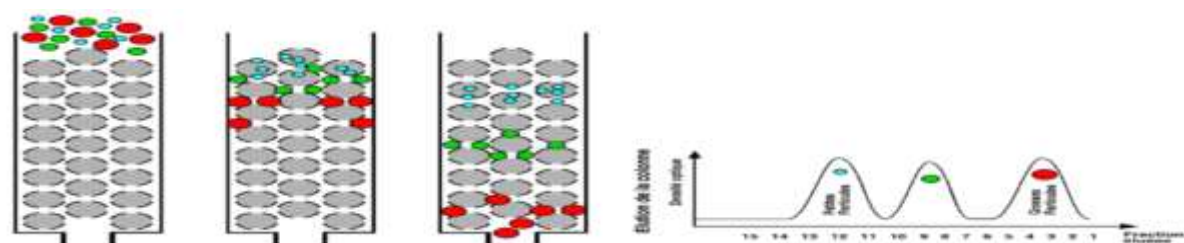


Figure 40 : principe de la chromatographie d'exclusion ou sur gel- filtration (Berg et al., 2002)

d. Electrophorèse en milieu dénaturant

C'est la méthode d'électrophorèse SDS-PAGE (Sodium Dodécyl Sulfate - Poly Acrylamide Gel Electrophoresis) qui est la plus largement utilisée. Cette méthode permet la séparation des protéines selon uniquement leur **masse moléculaire** car toutes les molécules sont chargées de la même façon. En effet, les molécules subissent d'abord une dénaturation préalable par un traitement de l'échantillon à chaud en présence de β -mercaptoéthanol et de SDS. Au cours de ce traitement, les ponts disulfure sont réduits et rompues et les protéines dénaturées chargées négativement par le SDS (**Figure 41**).

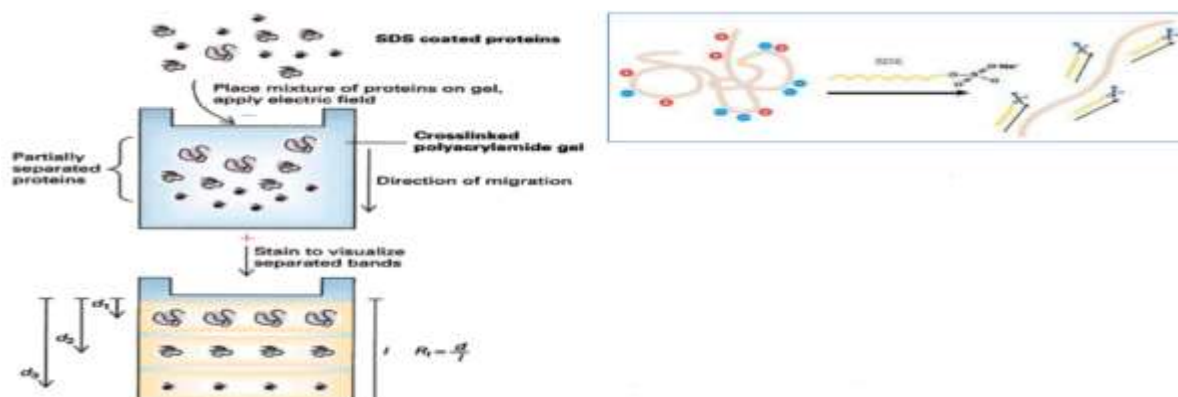


Figure 41 : principe de la technique SDS-PAGE (Berg et al., 2002)

Cette méthode est généralement utilisée pour déterminer le poids moléculaire (M_r) d'une protéine, celle-ci migre parallèlement à des protéines standards (marqueurs) de poids moléculaires connus (**Figure 38a**). Les petites protéines migrent à travers le gel plus rapidement que les grosses protéines. Une courbe d'étalonnage (linéaire) est réalisée en représentant le **log M_r** en fonction du **Rf** (rapport frontal) qui est la distance de migration de la bande (d) divisée par la distance de migration du front de migration (f) (**Figure 41, Figure 42b**).

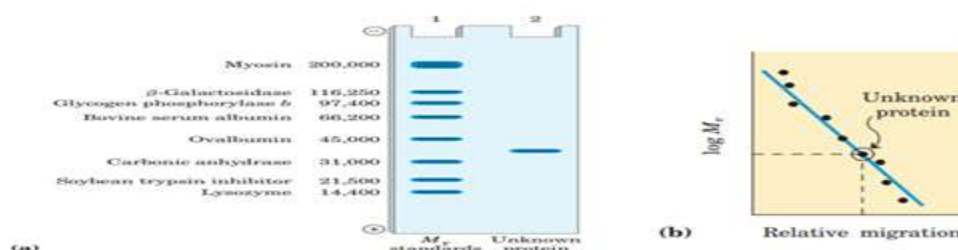


Figure 42 : estimation du poids moléculaire d'une protéine (Nelson and Cox, 2013)

Chapitre 5 : Notions d'enzymologie

Introduction

L'enzymologie est la partie de la biochimie qui étudie les caractéristiques structurales et fonctionnelles des enzymes. Elle s'intéresse également à la détermination de la vitesse des réactions catalysées par les enzymes (**cinétique enzymatique**). Les réactions chimiques qui ont lieu dans les organismes vivants sont, sans exception, catalysées par des enzymes.

5.1. Définition et classification

5.1.1. Définition et caractéristiques

Les enzymes sont des catalyseurs des réactions biochimiques ou des systèmes biologiques (dites aussi **biocatalyseurs**) et sont plus efficaces que les catalyseurs chimiques. Elles sont caractérisées par :

- ✓ Ce sont des protéines de poids moléculaire élevé avec une structure tertiaire (monomère) comme la ribonucléase ou parfois quaternaire (oligomère) telle que la lactate déshydrogénase.
- ✓ Leur thermolabilité, en tant que biocatalyseurs pour des réactions biologiques.
- ✓ Elles augmentent la vitesse de la réaction exergonique ($\Delta G < 0$) thermodynamiquement possible par un facteur de (10^6 à 10^{12}) par rapport à la vitesse d'une même réaction non catalysée.
- ✓ Elles agissent à des concentrations très faibles.
- ✓ Possèdent une spécificité étroite ou lâche avec le substrat.
- ✓ Elles restent intactes à la fin de la réaction ou de la séquence des réactions. A la fin de la réaction, on les retrouve en même quantité et dans le même état qu'au début.
- ✓ Elles ne modifient pas l'état d'équilibre d'une réaction réversible. Leur effet est de réduire ou diminuer l'énergie d'activation.

5.1.2. Structure des enzymes

De point de vue structure, on divise les enzymes en deux catégories :

- **Enzymes entièrement protéiques (holoprotéines)**

C'est la protéine qui intervient dans la réaction enzymatique par la fixation et la transformation de substrat en produit via son site actif.

- **Enzymes formées de 2 parties (hétéroprotéines)**

Ici, la partie protéique appelée **apoenzyme** ou apoprotéine n'est pas suffisante pour assurer la catalyse enzymatique. Elles nécessitent alors une partie non protéique appelée **cofacteur (thermostable)**. Ce dernier intervient dans la réaction chimique (considéré comme les dents chimiques de ce type d'enzymes) alors que la partie protéique (**apoenzyme**) intervient dans la fixation du substrat et la spécificité de la réaction. Le complexe enzyme-cofacteur catalytiquement actif est appelé : **holoenzyme**. Le cofacteur peut être de nature métallique ou organique.

a- Cofacteurs de nature métallique

Un grand nombre d'enzymes ont besoin de métal pour agir. Si ce métal ou ion métallique est partie intégrante de l'enzyme on parle de : métalloenzyme ; sinon le métal n'est qu'un activateur.

Exemples

Fe^{+2} pour l'aconitase enzyme de cycle de Krebs ou la catalase

Ni^{+2} pour l'uréase hydrolyse l'urée en NH_3 et CO_2

Zn^{+2} pour les protéases qui hydrolysent les protéines

b- Cofacteurs de nature organique

Dans ce cas, le cofacteur est appelé : **coenzyme**. Le plus souvent dérivé de vitamines. Le coenzyme se lie à l'apoenzyme, soit par des liaisons faibles soit par des liaisons fortes (covalentes).

❖ **Liaisons covalentes** : dans ce cas, le coenzyme est associé en permanence à l'enzyme et il reste inchangé à la fin de la réaction enzymatique. Il est appelé : **groupement prosthétique**.

Exemple : le noyau tétrapyrrolique-Fe : groupement prosthétique des cytochromes, catalase, peroxydase.

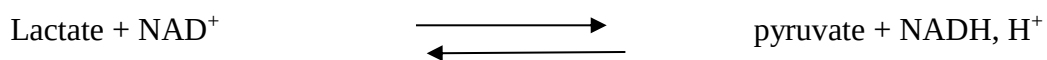
❖ **Liaisons faibles** : dans ce cas, le coenzyme n'est associé que transitoirement à l'enzyme (fixation réversible). Il se trouve modifier à l'issue de la réaction. Il est qualifié : **le co-substrat**.

Exemple : NAD^+ : coenzyme des déshydrogénases

Remarque

Les isoenzymes : ce sont des enzymes qui catalysent la même réaction et sur le même substrat, mais ayant plusieurs structures protéiques différentes

Exemple : la lactate déshydrogénase (LDH) existe sous 5 formes dans les différents tissus des vertébrés.



L'enzyme est formée par association de 4 sous unités (tétramérique) mais leurs localisations tissulaires et les cinétiques des réactions qu'elles catalysent sont différentes.

5.1.3. Spécificités des enzymes

Les enzymes possèdent une double spécificité :

1. Spécificité à la réaction catalysée

Pour une enzyme donnée, son substrat ne peut subir qu'un type de réaction. Par exemple : un ose on pourra avoir soit une phosphorylation, oxydation, réduction... Exemple : hydrolyse de la liaison peptidique : c'est l'activation des enzymes protéolytiques ou peptidases.

2. Spécificité et/ou stéréospécificité vis-à-vis au substrat

Elle est due à une conformité plus ou moins grande entre la configuration spatiale du substrat et celle de la partie fonctionnelle de l'enzyme. Ainsi, la spécificité des enzymes aux substrats peut être étroite ou large :

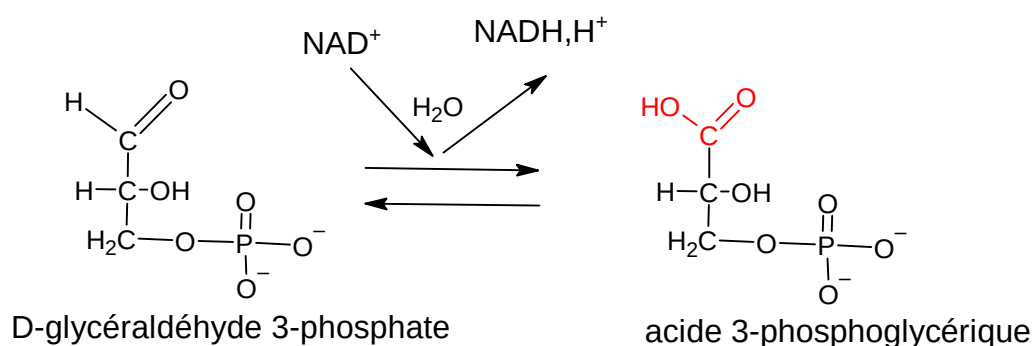
A- Spécificité étroite : l'enzyme est capable de se lier à un seul substrat et de le transformer.

Exemple 1 : la glucokinase ne peut agir que sur le glucose (spécificité absolue)

Exemple 2 : chaque peptidase agit sur un substrat bien défini (le substrat est le composé chimique soumis à l'action de l'enzyme dans une réaction et transformé en produit (s) avec un rendement de 100%). Ainsi, **la trypsine** catalyse les réactions d'hydrolyse des liaisons peptidiques (CO-NH) dont lequel les groupements carbonyles (CO) sont apportés par la lysine ou l'arginine.

La spécificité peut être encore plus stricte et dépendre du donneur ou du donneur et l'accepteur

Exemple : la 3-phosphoglyceraldéhyde déshydrogénase



Cette enzyme catalyse le transfert d'hydrogène (H_2) entre le 3-PG (donneur) et le NAD^+ (accepteur).

B- Spécificité large : l'enzyme agit sur une plus ou moins grande variété de substrats

Exemple : l'hexokinase catalyse la phosphorylation tous les hexoses (glucose, galactose, mannose...).

➤ Stéréospécificité

L'enzyme dans certains cas peut n'agir que sur l'un des isomères optiques du substrat : l'enzyme est donc **stériospécifique**. Aussi, parfois une enzyme stériospécifique ne peut produire qu'un seul type d'isomère (D ou L ou cis ou trans)

Exemple : une enzyme stéro-spécifique pourrait ne réagir qu'avec l'isomère L-acide aminé et non avec l'isomère D.

• Energie d'activation (E_a)

L'énergie d'activation est l'énergie que les molécules réactives doivent absorber pour réagir. Cette énergie est transmise aux autres molécules réactives à la suite des diverses collisions.

Ainsi, si l'on fait une représentation des énergies libres de Gibbs (G) des molécules impliquées dans la réaction en fonction des coordonnées de la réaction (**Figure 1**, courbe bleue), le passage de l'état moléculaire S (Substrat) à P (Produit) passe par un état de transition $\text{X}^\ddagger$ de haute énergie (instable).

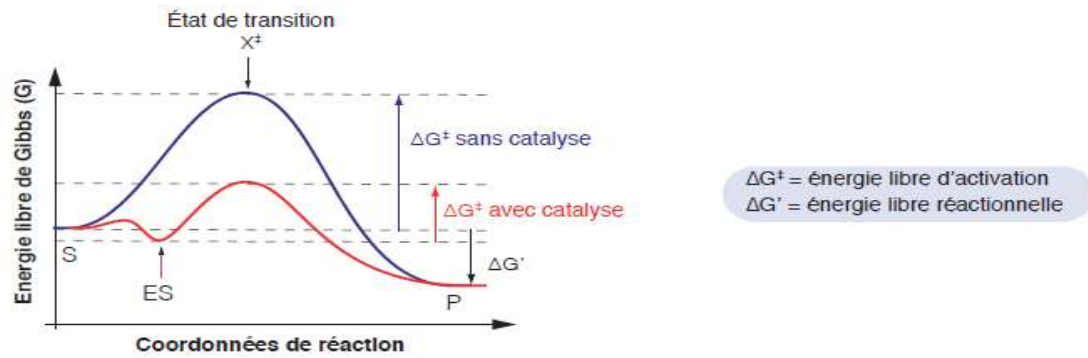
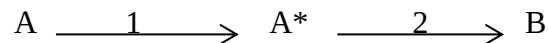


Figure 1 : diagramme énergétique d'une réaction sans ou avec catalyse enzymatique (Coumoul et al., 2022)

L'énergie d'activation pour atteindre l'état de transition varie en fonction de la présence ou de l'absence de catalyseur et également en fonction de la nature du catalyseur.

Soit la réaction $A \longrightarrow B$

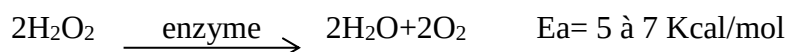
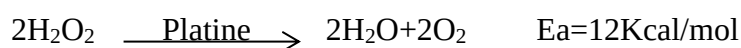
Pour que A se transforme en B, elle doit d'abord absorber de l'énergie pour passer d'un état stable à un état activée (ou de transition) et ce n'est qu'à partir de l'état de transition que la réaction se produit :



La réaction 1 est beaucoup plus lente que la réaction 2. En effet, plus E_a est élevée plus la réaction est **lente**. Plus E_a est faible, plus la réaction est rapide.

Les enzymes accélèrent les réactions en diminuant l'énergie d'activation. En effet, la transition du substrat avec l'enzyme crée une nouvelle voie de réaction avec une énergie de transition plus faible que la voie que prendrait la réaction sans l'enzyme.

Exemple : décomposition de l'eau oxygénée (H_2O_2)



5.2. Nomenclature et classification des enzymes

A l'origine, on désignait les enzymes par le nom du substrat suivi par le suffixe : **ase**. C'est la **nomenclature commune** : Exemples : lactase, uréase.

D'autres enzymes sont désignées par des noms sans aucun rapport avec leur substrat : **Exemples** : catalase, trypsine.

2^{ème} type : nomenclature fonctionnelle ou systématique

Elle est basée sur la réaction catalysée et il indique clairement la nature du donneur, la nature de l'accepteur, le type de la réaction catalysée :

Exemple : ATP créatine phosphotransférase

Cependant, il arrive que la même enzyme soit désignée par deux noms différents, ou que le même nom soit utilisé par deux enzymes différentes. Pour éliminer cette confusion, une classification officielle des enzymes a été adoptée en 1961 par l'Union internationale de biochimie (U.I.B.).

3^{ème} type : nomenclature officielle

Les enzymes ont été divisées en **06 classes** contenant des sous classes et les sous classes contenant des sous sous classes, chacune désignée par un numéro. Chaque enzyme se voit ainsi attribuer une classification à quatre (04) chiffres séparés par des points et précédés de l'acronyme E.C. (Enzyme Commission) : EC : X1.X2.X3.X4

Le premier chiffre (X1) : désigne la classe fonctionnelle (type de la réaction catalysée) prise dans le sens large

1 : Oxydoréductase : réaction d'oxydoréduction

2 : Transférases : réaction de transfert des radicaux fonctionnels

3 : Hydrolases : réaction d'hydrolyse

4 : Lyases : réaction d'addition sur les doubles liaisons

5 : Isomérases : réaction d'isomérisation

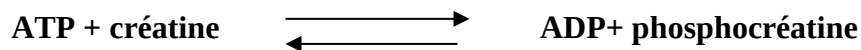
6 : Ligases : formation de liaisons avec utilisation de l'énergie sous forme d'ATP.

Le deuxième chiffre (X2) : représente la sous classe, en fonction de la nature chimique du groupement donneur (substrat).

Le 3^{ème} chiffre (X3) : indique la sous sous classe selon la nature chimique du groupement accepteur :

Le 4^{ème} chiffre (X4) : représente le numéro d'ordre de l'enzyme dans la sous sous classe considérée.

Exemple 1

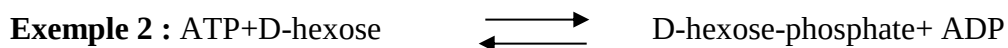


La nomenclature officielle de l'enzyme de cette réaction : EC : 2.7.3.2

2 : classe transférase ; **7 :** s/classe phosphotransférase ; **3 :** S/S/classe phosphotransférase utilisant un composé azoté comme accepteur ; **2 :** créatine kinase

L'enzyme est connue sous le nom : créatine kinase

Son nom systématique (fonctionnel) est : ATP créatine phosphotransférase



La nomenclature officielle de l'enzyme de cette réaction : E.C. 2.7.1.1

2 : transférase ; **7 :** phosphotransférase **1 :** S/S/classe **fonction alcool** accepteur du phosphate **1 :** hexokinase

L'enzyme est connue sous le nom : hexokinase

Son nom systématique (fonctionnel) est : ATP D-hexose phosphotransférase

5. 3. Mécanismes d'action

Classe 1 : Oxydoréductase (EC1.)

Il s'agit de la classe d'enzymes la plus importante en biochimie. Elle comprend les enzymes qui assurent des réactions d'échange d'électrons, d'hydrogène ou de fixation d'oxygène. Les enzymes qui catalysent ces réactions sont appelées **des déshydrogénases** ou **réductases** (cas accepteur). Le terme « **oxydase** » n'est utilisé que lorsque l'O₂ est un accepteur.

Ces enzymes possèdent obligatoirement deux substrats (dont l'un est considéré comme donneur d'électrons) et elles nécessitent un coenzyme (NAD, FAD...). Leur réaction générale s'écrit :

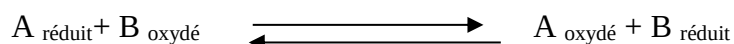


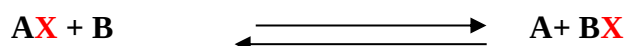
Tableau 1 : quelques enzymes de la classe des oxydoréductases

S/Classe des oxydoréductases	S/S classe	Exemples
1.1. Agissent sur le groupe CH-OH comme donneur	1. 1. 1. NAD ou NADP comme accepteur 1.1. 3 oxygène comme accepteur	EC1.1.1.1. Alcool déshydrogénase EC1.1.1.27 Lactate déshydrogénase EC1.1.3.4 Glucose oxydase
1.2. Agissent sur la fonction aldéhyde ou groupe oxo comme donneur	1.2.1. NAD ou NADP comme accepteur	EC1.2.1.12 glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase
1.3. Agissent sur le groupe CH-NH2	1.3.1. NAD ou NADP comme accepteur	EC1.3.1.4 Glutamate déshydrogénase

Classe 2 : Transférases (EC2.)

Ces enzymes transfèrent des radicaux ou des groupes d'atomes d'une molécule (substrat donneur) à une molécule (substrat accepteur). Leur nom systématique comprend donneur, l'accepteur, le radical transféré suivi de transférase. Les groupes transportés sont :

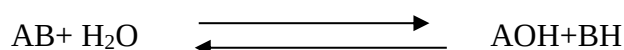
Méthyl (-CH₃) (méthy-transférases), hydroxyméthyl (CH₂-OH), carboxyle (COOH), groupement carboné comportant des fonctions aldéhydes ou cétones (-CHO) ou (CO-R), groupe acyle, groupe osidyle, amine (aminotransférases), phosphoryle (phosphotransférases ou kinases) ...



Exemple : hexokinase

Classe 3 : Hydrolases (EC3.)

Ce sont des enzymes de dégradation. Elles assurent la rupture de la liaison covalente simple par une molécule d'eau. Ce sont des enzymes sans coenzymes. Leur réaction générale s'écrit :



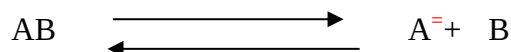
Exemple : glucose 6-phosphatase

Tableau 2 : quelques exemples des enzymes appartenant à la classe des hydrolases

Sous classe (hydrolases agissant sur)	Exemple de S/S/classe	Exemple d'enzyme
3.1 liaisons ester	3.1.1. Lipases	EC.3.1.1.1. triglycéride lipase
3.2 Sucres	3.2.1. Glycosidase	EC.3.2.1.1. α -amylase
3.4. Liaisons peptidiques (peptidases)	3.4.21. sérines endopeptidase	EC.3.4.21.1. Chymotrypsine

Classe 4 : Lyases et Synthases (EC4.)

Ces enzymes assurent l'élimination d'un groupe d'atome par coupure d'une liaison simple avec création d'une double liaison (**lyases**) ou ajout d'un groupe d'atome sur une double liaison (**synthase**). Elle regroupe les décarboxylases, lyases proprement dites, synthases, hydratases, déshydratases...



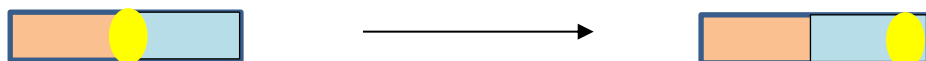
Exemple : pyruvate décarboxylase

Tableau 3 : quelques exemples des enzymes appartenant à la classe des lyases et synthases

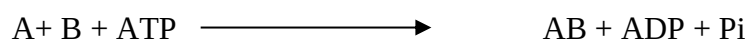
S/classe	S/S/Classe	Exemple
4.1. Carbone-carbone lyases	4.1.1 Carboxy lyases	EC.4.1.1.1. pyruvate décarboxylase
4.2. carbone-oxygène lyases	4.2.1. hydro lyases	EC.4.2.1.2 fumarate hydratase (fumarase) EC.4.2.1.30 glycérol déshydratase EC.4.2.1.11 énolase (2- phospho-glycérate → phosphoénolpyruvate) + H ₂ O

Classe 5 : Isomérases (EC5.)

Elles font des transferts d'un groupe d'atomes à l'intérieur d'une molécule avec conservation de la formule globale (isomérisation Cis-trans, épimérisation, déplacement de radicaux...)

**Classe 6 : Ligases (synthétases) (EC6.)**

Cette classe d'enzymes assure la formation d'une liaison simple (C-C, C-N, C-S, C-O, O-P) entre deux molécules avec consommation d'une molécule d'ATP.

**Exemples**

Pyruvate carboxylase, acétylCoA carboxylase, AcylCoA synthétases...

5.4. Site actif (ou centre actif)

Pour que l'enzyme fonctionne, il doit se combiner avec son substrat. Le site de liaison du substrat avec l'enzyme correspond à une poche ou crevasse située dans une zone hydrophobe dans la partie interne de la molécule de l'enzyme dont la forme est complémentaire à celle du substrat (hypothèse de la clef (substrat) qui entre dans la serrure (enzyme)) : cette crevasse ou poche est appelée : **site actif**. Le site actif correspond à l'ensemble des acides aminés qui entrent en contact avec le substrat (**Figure 3**). Il remplit deux fonctions : fixation du substrat (site de fixation) et transformation du substrat (site catalytique).

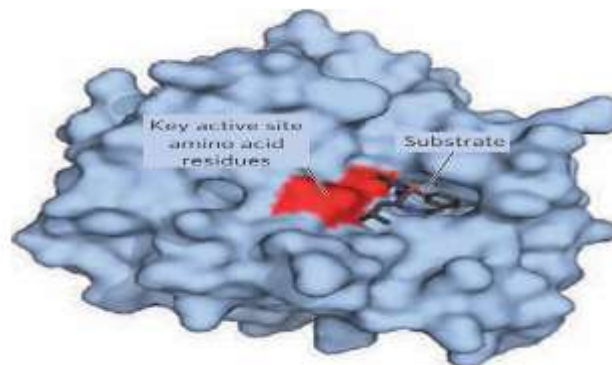


Figure 3 : liaison du substrat avec le site actif de l'enzyme (Nelson and Cox, 2013)

5.5. Cinétique enzymatique et types de représentation

La cinétique enzymatique a pour but la détermination des paramètres cinétiques d'une enzyme donnée ou étudiée in vitro l'évolution de la vitesse de la catalyse enzymatique en fonction des conditions expérimentales.

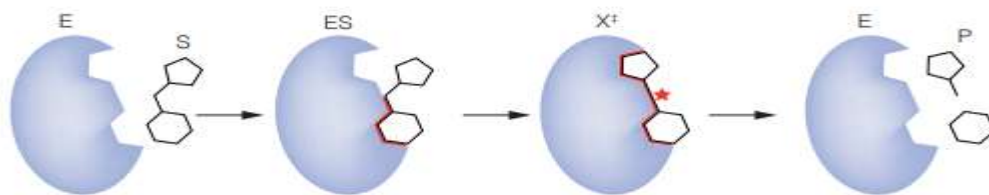
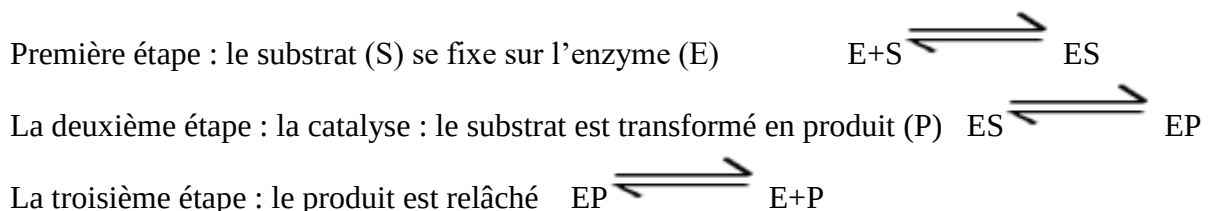


Figure 4 : étapes d'une réaction catalysée par une enzyme (Coumoul et al., 2022) : les interactions entre enzyme et substrat sont indiquées en rouge. L'état de transition (*),

Une réaction enzymatique passe par plusieurs étapes (**Figure 4**) :



5.5.1- Vitesse d'une réaction enzymatique

La vitesse de réaction représente **la quantité** de substrat (**S**) transformée en produit, dans un volume donné par unité du temps ou la quantité de produit (**P**) apparue par unité de temps (**Figure 5**).

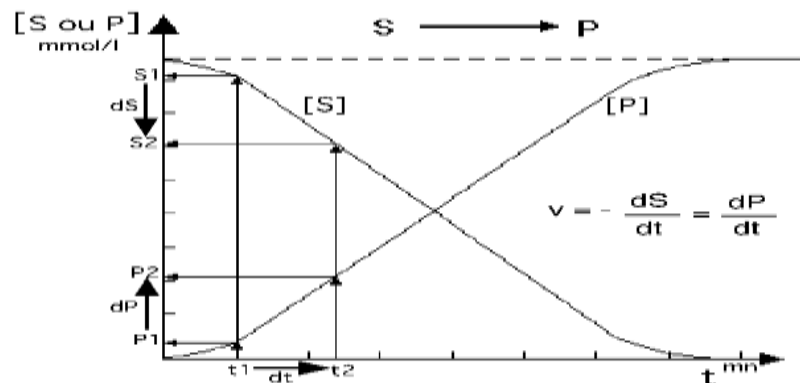


Figure 5 : évolution du substrat ou du produit en fonction du temps (**Raisonnier, 2003**)

2- Cinétique d'une enzyme en fonction du temps (cinétique michaelienne)

Soit une réaction simple (avec un seul substrat) catalysée par une enzyme (E) : $S \longrightarrow P$. La vitesse de sa réaction est mesurée par la variation de le [P] exprimée en (mmol/L) en fonction du temps exprimé par (minutes) comme illustre la **Figure 6**.

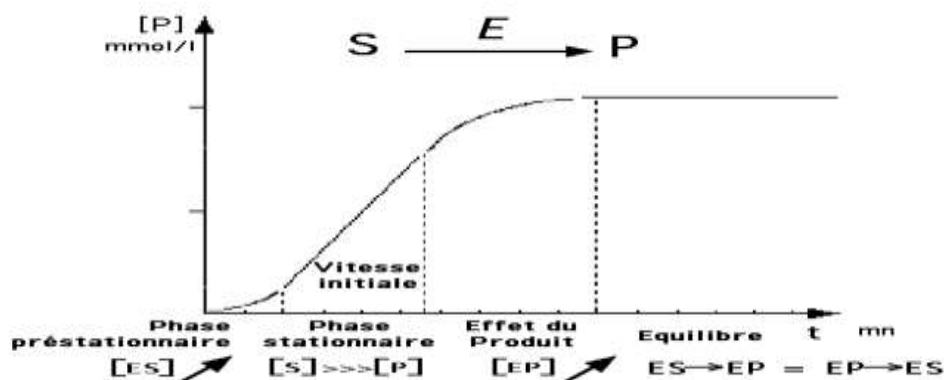


Figure 6 : évolution de la concentration du produit en fonction du temps (**Raisonnier, 2003**)

Durant la première phase qui est très brève (**phase pré-stationnaire**), la vitesse de la réaction est croissante. Durant cette phase, les molécules de substrat se lient avec l'enzyme : la concentration du complexe enzyme-substrat [ES] augmente.

- Lorsque toutes les molécules de l'enzyme sont occupées par des molécules du substrat **la vitesse** de la réaction est **maximum** et **reste constante** tant que la concentration du substrat est grande et celle du produit petite $[S] \gg [P]$. Dans ces conditions, [S] et [ES] sont considérés comme des constantes : c'est **la phase stationnaire**.
- Lorsque la concentration du produit augmente, la réaction inverse commence à concurrencer celle qu'on mesurait : la vitesse diminue.

• Enfin dans une dernière phase, tardive, la vitesse de la transformation inverse devient égale à celle de départ : les concentrations ne changent plus, on est à l'équilibre

En enzymologie classique, on s'intéresse à la **phase stationnaire (linéaire)** en mesurant la **vitesse initiale**. Cette dernière correspond à la vitesse d'une réaction enzymatique au cours de la phase stationnaire où le rapport :

$$\frac{\text{concentration du complexe } [ES]}{\text{Concentration totale de l'enzyme}} \text{ est maximale}$$

C'est-à-dire c'est au cours de cette phase de la réaction où un nombre maximum de molécules de l'enzyme sont liées à des molécules de substrat. Dans ces conditions, l'efficacité catalytique de l'enzyme est la plus grande, donc la vitesse initiale est la plus grande de toutes les vitesses qu'on peut mesurer en fonction des phases de la réaction.

➤ **Effet de la concentration de l'enzyme sur l'activité enzymatique**

La mesure de l'apparition du produit [P] en fonction du temps, avec des concentrations croissantes d'enzymes (exemple $E1 < E2 < E3$) permet d'enregistrer le tracé présenté dans **Figure 7**.

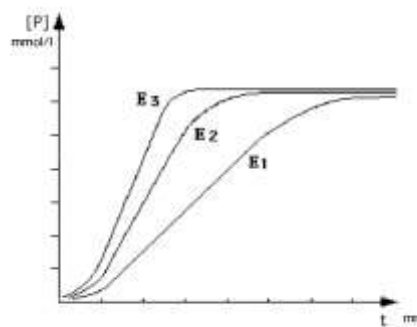


Figure 7 : variation de la vitesse initiale en fonction de la concentration d'enzyme (**Raisonnier, 2003**)

Les mesures de la concentration du produit en fonction du temps sont différentes pour chacune des concentrations de l'enzyme essayée. Lorsque la concentration de l'enzyme est grande (par exemple E3), sa vitesse initiale est faible par rapport à une concentration faible de l'enzyme (exemple E1). Cette fois ci, en représentant la variation de la vitesse initiale exprimée en milli mole/minute en fonction de la concentration croissante d'enzyme (en nmole/L) (E1, E2, E3) (**Figure 8**)

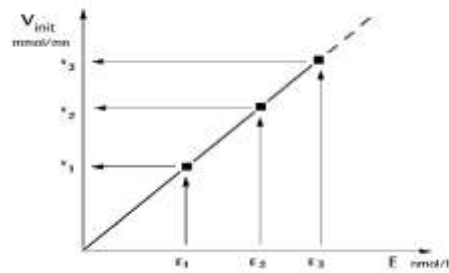


Figure 8 : variation de la vitesse initiale en fonction de la concentration d'enzyme (**Raisonnier, 2003**)

Si la concentration initiale de substrat $[S]$ est supérieure à la concentration d'enzyme, la vitesse initiale mesurée est maximale et elle est linéaire et proportionnelle à la concentration totale d'enzyme. Cette observation est à la base du dosage enzymatique. En effet, la vitesse initiale d'une réaction enzymatique dans un milieu où la concentration de l'enzyme est inconnue est proportionnelle à cette concentration. En comparant cette vitesse initiale à celles d'autres milieux de concentration en enzyme connue, on peut évaluer la concentration en enzyme qu'on cherchait.

Les mesures d'activités catalytiques s'expriment dans le Système International en **Katal**, unité qui représente une quantité d'enzyme capable de catalyser la transformation d'une mole de substrat en une seconde.

➤ **Effet de la variation de la concentration du substrat sur l'activité enzymatique**

La mesure de la variation du produit apparu $[P]$ en fonction du temps avec des concentrations croissantes en substrats (0,2 ; 0,5 ; 1 μM) permet d'enregistrer la **Figure 9** suivante :

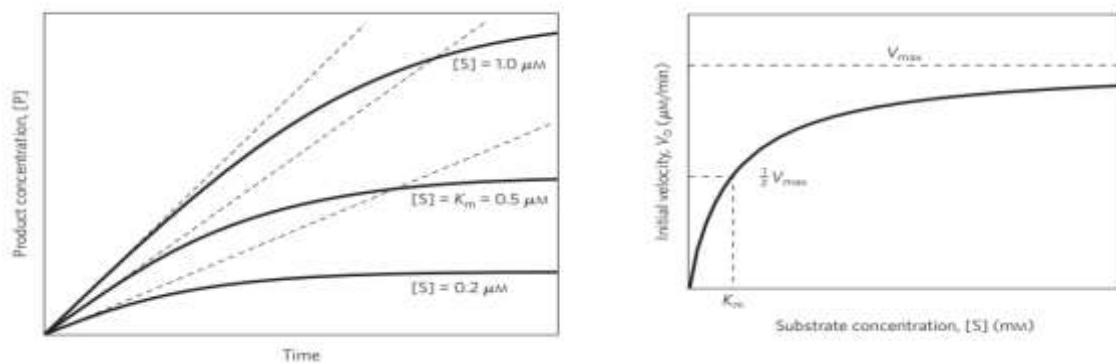


Figure 9 : variation de la concentration du produit en fonction du temps avec des concentrations différentes du substrat (**Nelson and Cox, 2013**)

On constate que dans un temps précis, la concentration en produit augmente avec l'augmentation de la concentration en substrat. Dans ce cas, on peut mesurer la vitesse initiale en calculant la différence de concentration de produit au cours d'un temps donné, pour chaque concentration du substrat. Ainsi, la vitesse initiale croît proportionnellement avec l'augmentation de la concentration en

substrat mais cette vitesse n'augmente pas indéfiniment ; on atteint une limite, la vitesse maximum V_{max} .

➤ Représentation de Michaelis-Menten

L'étude de l'activité enzymatique se fait par une série de mesures de vitesses de réactions, réalisées pour différentes concentrations de substrat. On remarque que la vitesse tend vers une limite correspondant à une vitesse maximale (**V_{max}**). Les résultats de ces mesures permettent à faire tracer la courbe nommée : **courbe de Michaelis –Menten (Figure 10)**.

L'aspect de cette courbe (hyperbole) est due au fait que, lorsque la concentration au substrat est faible, les molécules d'enzymes ne sont pas toutes saturées par le substrat. La concentration en enzyme $[E]$ restant constante, la vitesse de la réaction enzymatique croît proportionnellement à la concentration en substrat $[S]$ (réaction d'ordre 1), puis atteint une valeur maximale V_{max} indépendante de la concentration (réaction d'ordre 0) (**Figure 10**).

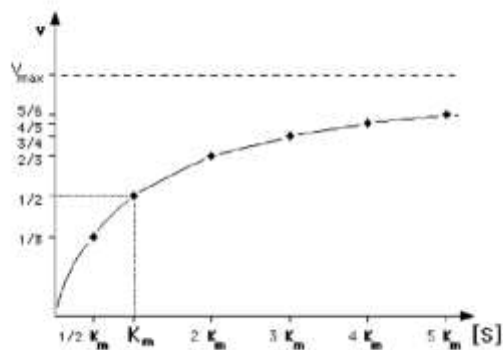
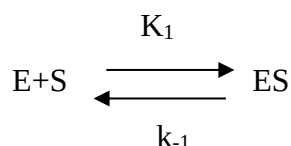


Figure 10 : Représentation de Michaelis-Menten montrant la vitesse en fonction la concentration du substrat (**Raisonnier, 2003**)

➤ Equation de Michaelis-Menten

a. Mécanisme

Pour expliquer les résultats expérimentaux, Michaelis et Menten ont proposé le mécanisme suivant : d'abord, l'enzyme doit se combiner avec son substrat pour former le complexe enzyme et substrat $[ES]$ suivant l'équation :

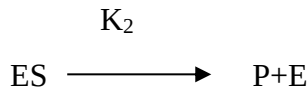


ES : complexe de Michaelis-Menten

K_1 : constante de vitesse de formation du complexe ES

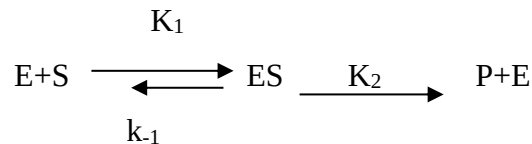
K_{-1} : constante de vitesse de dissociation du complexe ES

Puis il y'a formation des produits (catalyse) suivant l'équation :



K₂ : appelé également : constante catalytique (**K_{cat}**). Elle représente la constante de vitesse de la réaction enzymatique. Elle s'exprime en s⁻¹

L'ensemble du processus enzymatique s'écrit alors comme suit :



Soit : **[E]** : concentration de l'enzyme libre ; **[ES]** : concentration de l'enzyme combinée ; **[E]_t** : concentration de l'enzyme totale ; **[S]** : concentration du substrat.

b. Vitesse initiale

La première étape (E+S → ES) est rapide et la seconde (ES → P) est plus lente, module la vitesse de l'ensemble. Au début, (V_i ou V₀) on peut négliger la réaction inverse (K₋₁) :

La vitesse initiale **vi (vo)** peut s'écrire : V₀ = d[P]/dt = k₂ [ES].....1

La vitesse de la formation du complexe ES est égale à la différence entre la vitesse qui conduit à sa formation et à sa disparition. d[ES]/dt = k₁[E][S] - (k₋₁[ES] + K₂[ES]).....2

Brugg et Haldane postulèrent que la concentration du complexe ES reste pratiquement constante durant la grande partie de la réaction (hypothèse de l'état stationnaire) donc :

$$d[ES]/dt = 0 \longrightarrow k_1[E][S] = k_{-1}[ES] + K_2[ES] \dots\dots\dots 3$$

La concentration en enzyme totale [E]_t est égale : [E]_t = [E] + [ES] ; [E] = [E]_t - [ES].....4

L'équation 4 permet d'écrire :

$$K_1[S][E]_t - k_1[S][ES] = [ES](K_{-1} + K_2)$$

$$[ES] = k_1[E]_t[S] / k_{-1} + k_2 + k_1[S] \longrightarrow [ES] = \frac{[E]_t [S]}{\frac{K_{-1} + k_2}{k_1} + [S]}$$

On appelle le rapport : k₋₁ + k₂ / k₁ : **K_m ou constante de Michaelis**

$$[ES] = \frac{[E]_t [S]}{K_m + [S]}$$

$$\text{La vitesse initiale } V_0 : V_0 = K_2[ES] ; [ES] = \frac{[E]_t [S]}{K_m + [S]}$$

$$V_0 = \frac{K_2[E]_t[S]}{K_m + [S]}$$

Si toute les molécules d'enzymes sont combinées avec le substrat, la concentration du complexe ES sera égale à la concentration de l'enzyme totale :

$$[ES] = [E]_t$$

La vitesse initiale atteint alors sa vitesse la plus élevée possible (V_{max}) donc

$$V_0 = k_2[ES] = k_2[E]t \dots\dots\dots 7$$

On combinant l'équation 7 avec l'équation 6, on obtient :

$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \dots \text{Equation de Michalis et Menten}$$

Cette équation est la formule totale de la cinétique enzymatique de Michalis et Menten

❖ Signification de K_m , V_{max} et K_{cat}

- **K_m** : si lorsque $V_0 = 1/2 V_{max}$; $V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$

$$1/2 V_{max} = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \dots\dots 2[s] = K_m + [S]$$

$$[S] = K_m$$

La constante de Michaelis définit la concentration de substrat pour laquelle la vitesse initiale de la réaction est égale à la moitié de la vitesse maximale.

K_m a les dimensions d'une concentration

➤ L'inverse du K_m ($1/K_m$) est appelé : **affinité** la K_m est alors un indicateur de l'affinité d'une enzyme envers un substrat donné). Une enzyme a donc d'autant plus d'affinité pour son substrat que K_m est plus faible

- **V_{max}** : représente la vitesse initiale de la réaction lorsque toutes les molécules d'enzymes sont complexées avec le substrat (vitesse initiale maximale). En d'autre terme : $[ES] = [E_{total}]$

$$V_{max} = K_2 \times [E_t] \quad (K_2 = K_{cat})$$

- **K_{cat}** : indicateur de l'efficacité catalytique de l'enzyme

K_{cat} représente le Turnover (taux de renouvellement) de l'enzyme ou son activité catalytique car elle est égale en nombre de molécules de substrats transformés par unité de temps par une seule molécule d'enzyme à saturation.

$$K_{cat} = V_{max}/[E]_t$$

Si l'enzyme possède plusieurs sites catalytiques, l'unité change et s'exprime par mole de sites. L'activité catalytique est alors mesurée par le rapport = **K_{cat}/K_m** . Ce rapport est également appelé **constante de spécificité**.

➤ Représentation de Lineweaver- Burk

L'extrapolation de l'hyperbole de Michaelis-Menten à partir de quelques points n'est pas facile et ne permet pas de faire le tracé d'une telle courbe à partir des mesures de vitesses.

Il existe plusieurs représentations graphiques autres que la représentation de Michaelis-Menten ($v_i = f([S])$) qui sont aussi utilisées pour déterminer la V_{max} et la K_m des enzymes michaeliennes.

En 1934, Hans Lineweaver et Dean Burk ont formulé une méthode plus précise pour déterminer les valeurs de K_m et de V_{max} , qui utilisent les inverses de l'équation de Michaelis-Menten :

$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} ; \frac{1}{V} = \frac{K_m + [S]}{V_{max} [S]} ; \frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{max} [S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

C'est la **représentation de Lineweaver- Burk** aussi nommée **représentation en double inverse** ($1/v_i = f(1/[S])$) décrite dans la **Figure 11**

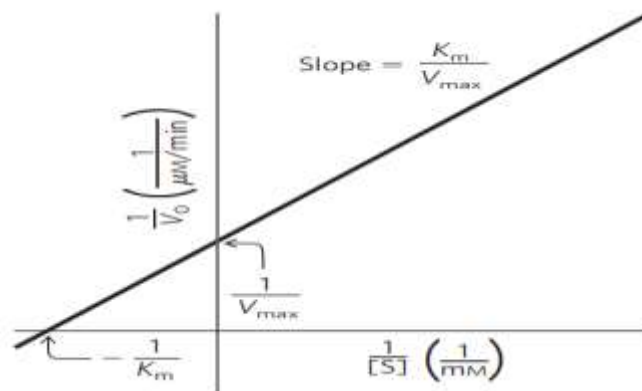


Figure 11 : Représentation de Lineweaver-Burk : droite $1/v_i = f(1/[S])$ (Nelson et Cox, 2013)

Cette équation est celle d'une droite dont la pente est égale : $\frac{K_m}{V_{max}}$

5. 6. Inhibition enzymatique

➤ Effecteurs de l'activité enzymatique

De nombreux facteurs peuvent influencer l'activité enzymatique. Ces effecteurs peuvent être de nature physique tels que : la température, le pH du milieu ou chimiques tels que les activateurs et les inhibiteurs.

➤ Effets des effecteurs physiques

1. Effet du pH

Les réactions enzymatiques sont très sensibles au pH du milieu. Pour chaque enzyme, il y'a une valeur de pH pour laquelle une activité enzymatique est maximale : c'est le **pH optimum**. De part et d'autre de ce pH, la vitesse initiale décroît rapidement. Et en générale, a deux unités du pH de part et d'autre du pH optimum la vitesse est négligeable (au moins cent (10) fois plus faible).

Le pH optimum varie beaucoup selon les enzymes. Il peut être très acide (1, 1.5, 2) telle que pour la pepsine de l'estomac, ou très basique (entre 9.5 et 10) comme la lipase pancréatique (entre 7 et 7,5) et le cholinestérase et la phosphatase alcaline (8, 6 et 9, 1) mais le plus souvent, il est voisin de la neutralité (entre 6-8) (**Figure 12**).

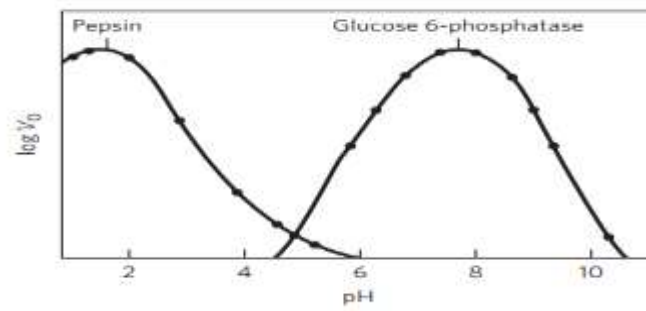


Figure 12 : effet du pH sur l'activité du pepsine et du glucose 6-phosphatase ((Nelson and Cox, 2013)

Le pH intervient de deux manières différentes : soit en modifiant :

- La structure tertiaire ou quaternaire de l'enzyme,
- Les charges électriques des radicaux des acides aminés du site actif.

Lorsqu'une enzyme est conservée dans un milieu dont le pH est défavorable au maintien de sa structure, elle va subir une **dénaturation**.

2. Effet de la température

Dans la zone des températures les plus basses (de 0°C à 40°C environ), la vitesse de la réaction enzymatique augmente quand la température augmente. Cette augmentation de la vitesse avec la température s'explique par une augmentation de la concentration du complexe activé E-S lorsqu'on fournit plus d'énergie sous forme thermique au système en réaction.

Puis, au-delà d'une certaine température qui varie selon l'enzyme, on assiste à la dénaturation de la protéine. Chaque enzyme a une température pour laquelle il reste stable et garde son pleine activité : c'est la température optimum.

➤ Effets des effecteurs chimiques

De nombreux agents chimiques peuvent affecter l'activité enzymatique. On distingue les activateurs et les inhibiteurs.

Tous les effecteurs chimiques agissent en se combinant soit avec le complexe enzyme substrat (ES) soit avec le substrat lui-même. Lorsque l'effet est une diminution d'activité il y'a d'inhibition s'il est réversible ; inactivation s'il est irréversible.

Seuls les inhibiteurs réversibles seront étudiés. Il y'a 3 types d'inhibition réversibles :

1. Inhibition compétitive

Ce type d'inhibition est le plus fréquemment rencontré. Ce genre d'inhibiteur est **un analogue structural du substrat**. De point de vue tridimensionnel, il peut donc entrer en compétition avec le substrat pour se fixer à sa place sur le site actif. L'enzyme donne donc le complexe réversible E-I et E-S (**Figure 13**) :

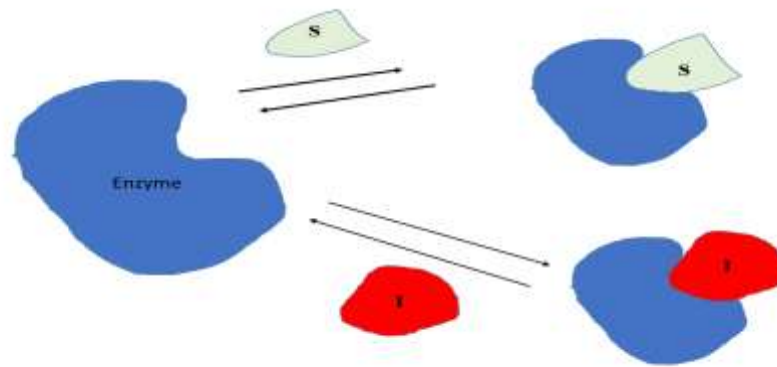


Figure 13 : inhibition compétitive (originale)

$[E]_t = [E] + [ES] + [EI]$. Le complexe EI n'a pas d'activité.

Avec une constante d'inhibition K_i : $K_i = [E] \times [I] / [EI]$; appelé également : constante de dissociation du complexe EI. K_i est une mesure de l'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme : plus K_i est petit, plus l'inhibiteur est puissant. $[I]$: concentration en inhibiteur

Dans l'inhibition compétitive, la vitesse maximale reste inchangée ($1/V_{\max} = 1/V'_{\max}$)

$1/K_m \neq 1/K'_m$: dans l'inhibition compétitive, seul le K_m est modifié (**Figure 13**)

$$1/k_m' = 1/K_m (1 + [I]/K_i)$$

La vitesse de la catalyse devient :
$$V = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{[S] + K_m \cdot (1 + \frac{[I]}{K_i})}$$

Les deux courbes de cinétique en absence et en présence d'inhibiteur convergent donc vers la même valeur limite $V_{\max}$ pour une concentration croissante de substrat (**Figure 14**)

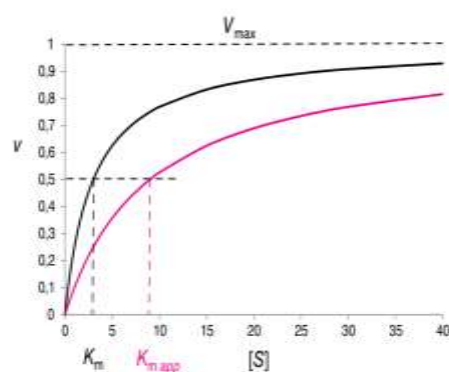


Figure 14 : Représentation de Michaelis-Menten en absence et en présence (courbe rouge) d'un inhibiteur compétitif (**Quentin et al., 2015**)

La représentation de Lineweaver et Burke d'une catalyse enzymatique en présence d'un inhibiteur compétitive est comme suit (**Figure 15**) :

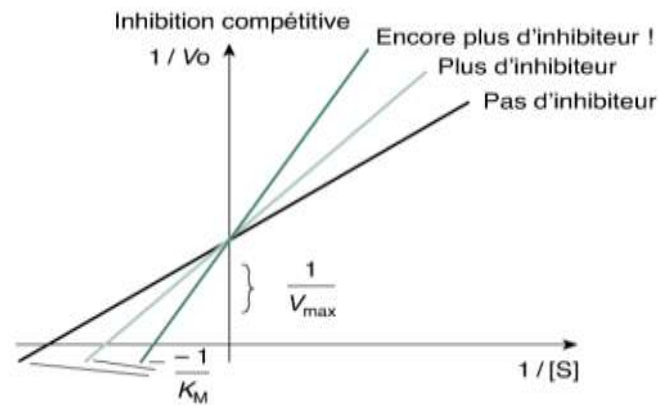


Figure 15 : Représentation de Lineweaver et Burke de l'enzyme en fonction de la concentration en inhibiteur compétitif (Beaumont, 2015).

2. Inhibition non compétitive

L'inhibiteur non compétitif se fixe à l'enzyme mais en un autre site différent du site actif. Il n'interfère pas avec la liaison du substrat avec l'enzyme. Contrairement à l'inhibition compétitive, les molécules d'enzyme pourront donc former outre des complexes binaires ES et EI, un complexe ternaire ESI inactif (**Figure 15**). De plus, En présence d'inhibiteur non compétitif, le substrat se lie avec la même affinité à l'enzyme libre ou en complexe EI.

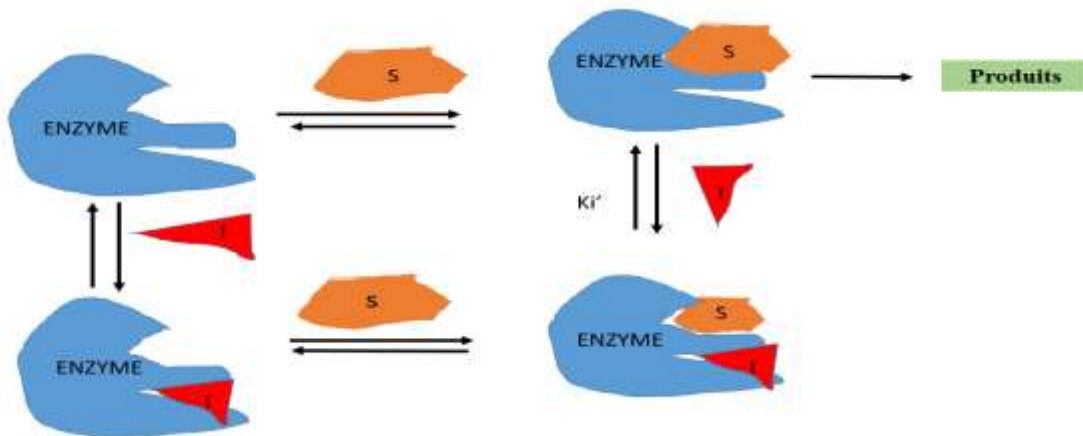
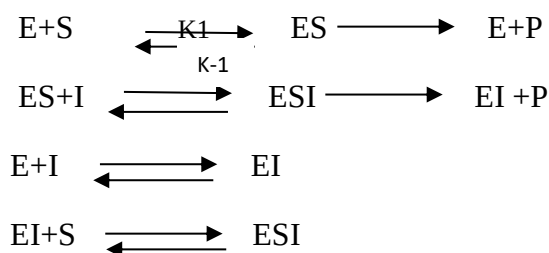


Figure 15 : inhibition non compétitive (originale)

L'étude cinétique a conduit aux réactions suivantes :



En présence de cet inhibiteur, l'équation se déplace et la K_M reste inchangé. Une partie de ES reste bloquée sous forme de ESI, donc V_{max} est diminué.

$$[E]_t = [E] + [ES] + [ESI] + [EI]$$

Ce qui nous donne une nouvelle expression de la vitesse (**Figure 16**) :

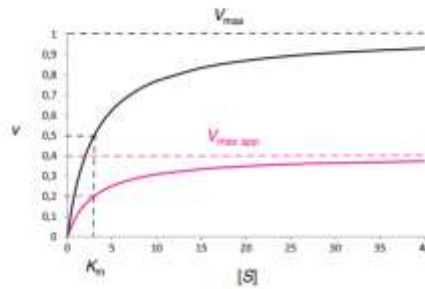


Figure 16 : Représentation de Michaelis-Menten en absence et en présence (courbe rouge) d'un inhibiteur non compétitif (**Quentin et al., 2015**)

$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{(K_m + [S]) \cdot (1 + \frac{[I]}{K_i})} = \frac{\frac{V_{max}}{1 + \frac{[I]}{K_i}} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

On voit que la vitesse de la réaction diminue avec la concentration de l'inhibiteur [$V'_{max} = V_{max} / (1 + [I]/K_i)$], mais le K_m reste inchangé.

La vitesse maximum apparente (en présence d'inhibiteur non compétitif) est obtenue pour une valeur de K_m identique à la K_m obtenue en absence d'inhibiteur.

Exemple

La caféine est un inhibiteur non compétitif pour la phosphodiésterase qui catalyse la transformation de l'AMP en AMPc.

La représentation de Lineweaver et Burke d'une catalyse enzymatique en présence des concentrations croissantes d'un inhibiteur non compétitif est comme suit (**Figure 17**)

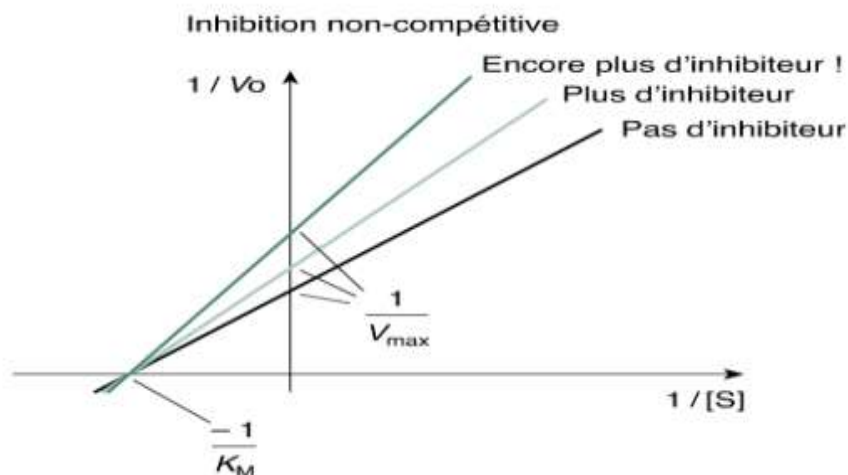
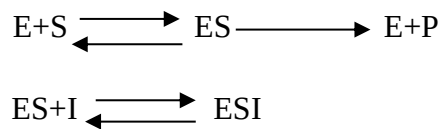


Figure 17 : Représentation de Lineweaver et Burke de l'enzyme en fonction de la concentration en inhibiteur non compétitif (**Beaumont, 2015**)

3. Inhibition incompétitive

L'inhibiteur incompétitif se lie directement sur le complexe ES, sans pouvoir se fixer à l'enzyme libre. L'étude de la cinétique a conduit aux réactions suivantes :



$$[E]_t = [E] + [ES] + [ESI]$$

On pense que la liaison de l'inhibiteur incompétitif provoque une distorsion du site actif, rend ainsi l'enzyme catalytiquement inactif (**Figure 18**).

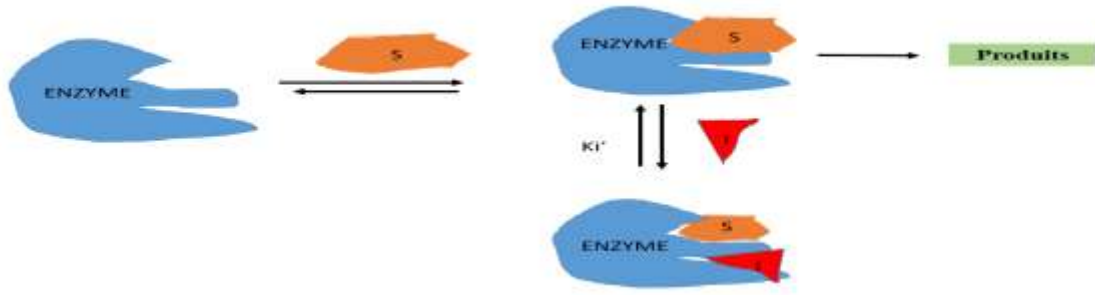


Figure 18 : inhibition incompétitive (originale)

Cet inhibiteur déplace l'équation, abaisse K_m . Une partie de ES reste bloquée sous forme de ESI et donc V_{max} est diminuée. Cette diminution du K_m et V_{max} se fait avec le même facteur et qui est

égale : $1 + \frac{[I]}{K_i}$ L'expression de la vitesse devient :

$$V = \frac{\frac{V_{max}}{1 + \frac{[I]}{K_i}}}{\frac{K_m}{1 + \frac{[I]}{K_i}} + [S]}$$

La représentation de Lineweaver et Burke d'une catalyse enzymatique en présence des concentrations croissantes d'un inhibiteur incompétitif est comme suit (**Figure 19**) :

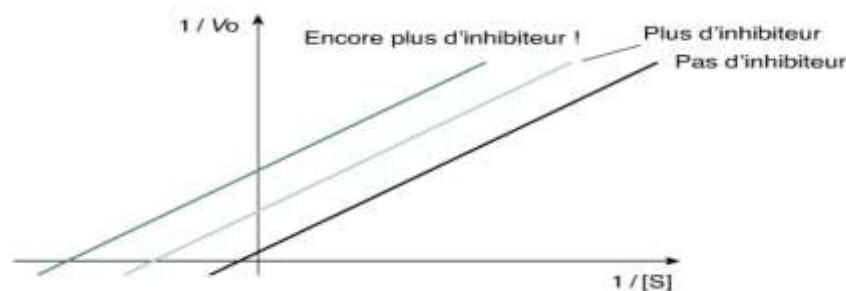


Figure 19 : représentation de Lineweaver et Burke de l'enzyme en fonction de la concentration en inhibiteur incompétitif (**Beaumont, 2015**)

Remarques

- Dans l'inhibition non compétitive et incompétitive, l'augmentation de la concentration du substrat n'annule pas l'inhibition, alors que dans l'inhibition compétitive, l'inhibition est levée par addition d'un excès du substrat.

- Les enzymes obéissent à la loi de Michalis-Menten sont appelées : enzymes michaliennes par opposition aux enzymes allostériques qui suivent une cinétique différente.

5.7. Phénomène d'allostérie

Allostérie

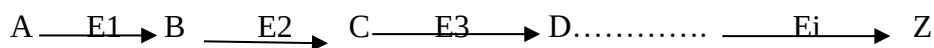
Une propriété de certaines enzymes actives qui peuvent changer de structure spatiale lorsqu'elles se lient à un effecteur en un site différent du site actif. Cette liaison se traduisant par une modification de l'activité. On peut distinguer deux types d'effecteurs :

- **Effecteurs positifs** : ce sont des modulateurs positifs qui changent la structure enzymatique en une configuration plus active.
- **Effecteurs négatifs** : ce sont des modulateurs négatifs qui changent la structure de l'enzyme en une configuration moins active.

➤ L'enzyme à effecteur est dite allostérique.

Il s'agit d'une catégorie particulière d'enzymes qui jouent un rôle fondamentale dans la régulation des voies métaboliques chez tous les êtres vivants :

Exemple : dans cette voie métabolique :



L'enzyme E1 qui catalyse la première réaction est inhibée par le produit terminal Z. Ce mode d'inhibition était appelé : **Feed-back** ou **rétro inhibition**.

Les enzymes allostériques se distinguent des autres enzymes par le fait qu'elles n'obéissent pas la loi de Michaelis-Menten, la courbe est sigmoïde au lieu hyperbole vue précédemment.

Les enzymes allostériques ont une structure quaternaire oligomérique, c'est-à-dire constituées d'un petit nombre de protomères identiques ou différents.

Chapitre 6 : Notions de bioénergétiques

Introduction

Il est utile de diviser l'univers en 2 parties : **le système et le milieu extérieur**.

Le premier est la partie de l'univers soumise à des études théoriques ou expérimentales alors que le deuxième est constitué par le reste de l'univers. La frontière qui délimite ces deux parties peut être réelle ou fictive. Par rapport à un système, il peut être :

- **Isolé** : ne permet aucun changement d'énergie mais pas de matière avec le milieu extérieur.
- **Fermé ou clos** : permet l'échange d'énergie mais pas de matière avec le milieu extérieur.

Concernant la cellule, c'est un système ouvert qui permet l'échange de matière et de chaleur avec l'environnement. Cependant, elle est incapable de créer de l'énergie plutôt elle peut l'extraire, de la transformer, de l'utiliser et de l'échanger (**Figure1**).

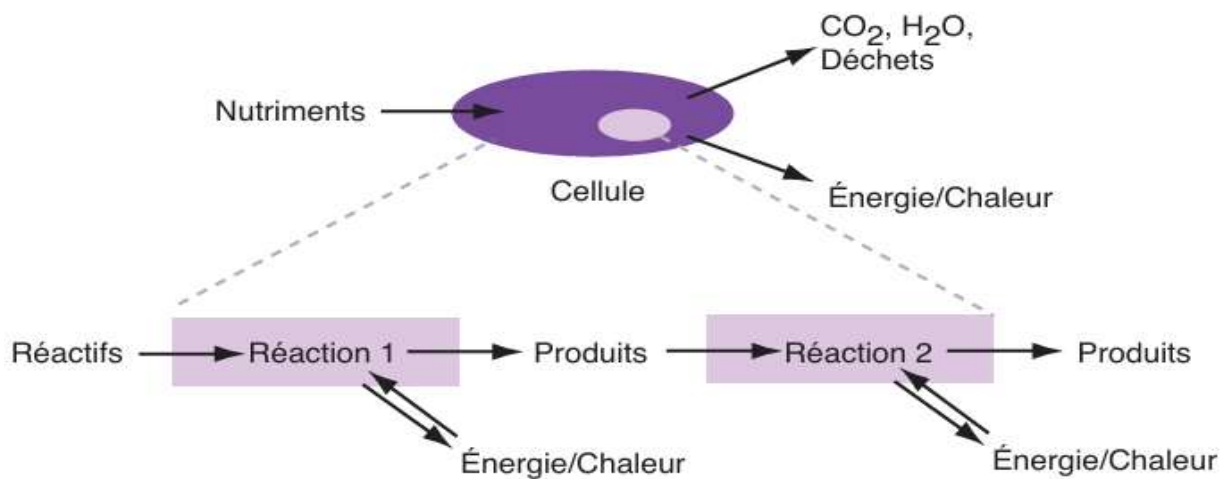


Figure 1 : système biologique (Coumoul et al., 2022)

Dans un système biologique, les réactions chimiques sont régularisées par les lois de la thermodynamique générale. Par conséquent, les deux principes fondamentaux doivent être respectés :

1- Premier principe : l'énergie totale de l'univers reste constante, c'est-à-dire que lors d'une réaction, l'énergie libérée est nécessairement utilisée pour faire du « travail » ou dissipée dans l'environnement sous forme de chaleur. En d'autres termes, l'énergie ne peut être créée de rien et ne peut être détruite : on peut seulement la convertir d'une forme à l'autre (principe de conservation). L'énergie totale contenue dans un système est convertie en chaleur est appelée : **Enthalpie (H)**.

2- Deuxième principe : il définit le sens le plus probable des transformations spontanées. Ce principe précise qu'un système isolé évolue spontanément d'un état ordonné vers un état désordonné.

La grandeur thermodynamique qui mesure le degré des ordres des atomes et molécules du système est appelée : **entropie (S)**.

L'entropie d'un système isolé ne peut qu'augmenter. Le système ne s'aura stable que lorsque son entropie aura atteint sa maximale. Cette valeur maximale correspond à des ordres maximaux qu'est l'état le plus probable d'un système.

Remarque : l'entropie est de l'énergie non utilisable.

6.1. Types de réactions chimiques

6.1.1. Enthalpie libre des réactions biochimiques

L'énergie totale contenue dans un composé organique ou biochimique, brûlé entièrement est appelé **enthalpie total (H)**. La partie de cette énergie susceptible de fournir du travail est dite : **enthalpie libre ou énergie libre ou énergie libre réactionnelle (G)**.

La différence entre H et G représente **l'énergie entropique (T.S)**.

La relation qui lie ces différentes énergies a été établie par Willars Gibbs :

$$H=G+T.S$$

T : température absolue (en Kelvin) ($T^{\circ}\text{C}+273$)

En biochimie, il est utile de suivre la variation de l'énergie qui renseigne sur l'évolution du système. On obtient alors la relation suivante :

$$\Delta G= \Delta H-T.\Delta S$$

ΔG est la variation de l'énergie libre de Gibbs d'un système réactionnel ; il s'exprime en joules/mole ou en calories/mole (1 cal= 4,184 joules)

ΔH est la variation d'enthalpie d'un système ; s'exprime en joules/mole ou en calories/mole

T : température absolue (en Kelvin) ($T^{\circ}\text{C}+273$)

ΔS : est la variation d'entropie d'un système.

Remarque

En biochimie, seule la variation de l'enthalpie libre ΔG qui nous intéresse. Il permet de déterminer le sens d'une réaction chimique :

$\Delta G>0$: la réaction étudiée est **endergonique** ; elle n'est pas spontanée, il faut donner du travail pour la réaliser.

$\Delta G<0$: la réaction étudiée est **exergonique**, la réaction tend à se faire spontanément.

$\Delta G= 0$: la réaction étudiée atteint son état d'équilibre

➤ Par rapport à la **variation d'enthalpie** si :

$\Delta H>0$: la réaction étudiée est **endothermique**, le système absorbe de la chaleur.

$\Delta H<0$: la réaction étudiée est **exothermique**. Le système dégage de la chaleur.

6.1.2. Calcul de la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG)

Par convention :

Le $^\circ$ correspond aux conditions standards (ex : ΔG°) : [réactifs] = [produits]=1 mole ; $T^\circ=25^\circ\text{C}$, pression=1 atm (atmosphère) ; pH=0

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

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

A. ΔG^0 et ΔG

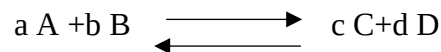
Le ΔG correspond à l'énergie libérée (disponible) ou consommée (nécessaire) par une réaction (loin des conditions standards). Sa valeur dépend des conditions de la réaction. Elle permet de déterminer le sens dans lequel se déroule la réaction.

Le ΔG^0 : est une **constante** pour une réaction donnée, c'est-à-dire que sa valeur reste inchangée.

Energie libre et réaction équilibrée

➤ Calcul de la variation d'énergie libre standard (ΔG^0)

Soit la réaction équilibrée suivante :



La variation d'énergie libre réelle ΔG peut être déterminée par la relation de Gibbs :

$$\Delta G = \Delta G^\circ + R T \ln Q$$

Où : **R** : est la constante des gaz parfaits $8,314 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ ou $R=1,987\text{cal/mole/K}^0$

T : la température absolue en Kelvin,

Q : le quotient réactionnel. En l'occurrence $Q = [C]^c \times [D]^d / [A]^a [B]^b$.

Le premier terme (ΔG°) relie le ΔG aux conditions standards,

Le second ($RT \ln Q$) le relie à la réalité de la réaction (Q étant dépendant des concentrations instantanées des réactifs et des produits).

À l'équilibre, $\Delta G = 0$ et le quotient réactionnel Q équivaut à la constante d'équilibre de la réaction K_{eq} . Le ΔG° est alors relié à la constante d'équilibre de la réaction (K_{eq}), par la relation

$$\Delta G^\circ = - R T \ln K_{eq}$$

$$\text{Avec } K_{eq} \text{ égale : } K_{eq} = [C]_{eq}^c \times [D]_{eq}^d / [A]_{eq}^a [B]_{eq}^b$$

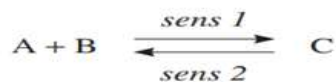
Remarque

Il faut bien faire la différence entre Q et K_{eq} . Q est le quotient réactionnel qui mesure l'état d'avancement d'une réaction et permet de prévoir son évolution. K_{eq} est la constante d'équilibre de

la réaction qui caractérise l'état d'équilibre et donc dépend des proportions de chacune des espèces en solution à l'équilibre.

➤ Sens d'une réaction réversible

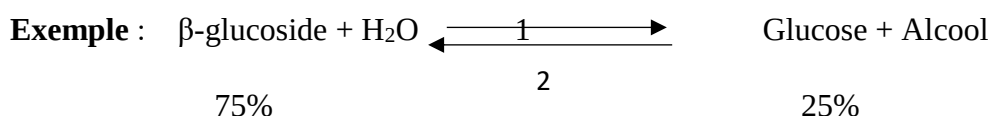
Dans le but de prévoir le sens de l'évolution spontanée d'une réaction réversible :



- Si $\Delta G < 0$ la réaction est **exergonique** (production d'énergie) dans le sens 1 et spontanée donc dans le sens 1 (formation de C).
- Si $\Delta G > 0$: la réaction est **endergonique** (consommation d'énergie) dans le sens 1 et se déroule donc spontanément dans le sens 2 (formation de A + B).
- Si $\Delta G = 0$: la réaction est à l'équilibre.
- Dans les conditions standards biologiques :
 - Si $\Delta G'^{\circ} < 0$ ou $K_{eq} > 1$: la réaction est spontanée dans le sens 1.
 - Si $\Delta G'^{\circ} > 0$ ou $K_{eq} < 1$: la réaction est spontanée dans le sens 2

Remarque

Dans une réaction réversible, c'est la réaction qui donne les composés les plus abondants qui est exergonique.

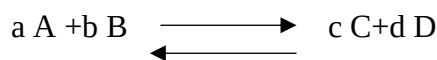


La réaction 1 : est endergonique : $\Delta G^0 > 0$, $K_{eq} < 1$

La réaction 2 : est exergonique : $\Delta G^0 < 0$, $K_{eq} > 1$

➤ Calcul de la variation d'énergie libre réelle ou ΔG

Soit la réaction équilibrée suivante :



$$K_{eq} = \frac{[C]_{eq}^c \times [D]_{eq}^d}{[A]_{eq}^a \times [B]_{eq}^b}$$

Dans la cellule, les concentrations des réactifs et des produits sont beaucoup plus faibles que les conditions standards ($T^{\circ} \neq 25^{\circ}\text{C}$).

$$\Delta G = \Delta G^0 + R.T.\ln K_{eq}$$

[A], [B] sont les concentrations initiales des composés de départ.

[C], [D] sont les concentrations finales des produits.

La variation d'énergie libre standard ΔG° ou réelle ΔG peut être défini comme étant égale à la différence entre l'énergie libre des produits et celle des réactifs.

$$\Delta G^0 = \sum \Delta G^0 (\text{produits}) - \sum \Delta G^0 (\text{réactifs})$$

$$\Delta G = \sum \Delta G (\text{produits}) - \sum \Delta G (\text{réactifs})$$

➤ Influence du pH sur l'énergie libre standard

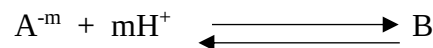
Dans la cellule, les réactions biochimiques s'effectuent à pH proche de 7 (pH ≠ 0) et impliquant souvent la formation ou l'utilisation de protons. La modification d'énergie libre à pH 7 dans un système biologique est désignée par $\Delta G'^0$

$$\Delta G' = \Delta G^0 + R.T.\ln K_{eq}; \text{ à l'équilibre } \Delta G' = 0$$

$$\Delta G'^0 = -R.T.\ln K_{eq}$$

• Expression de $\Delta G'^0$ en fonction du pH

➤ Cas d'une consommation de protons



$$K_{eq}' = [B]/[A^{-m}][H^+]^m \text{ donc: } K_{eq}' = [B]/[A^{-m}] \times 1/[H^+]^m = K_{eq} \times 1/[H^+]^m \quad m: \text{ nombre de protons}$$

$$\Delta G'^0 = -R.T.\ln K_{eq}' = -R.T.\ln K_{eq} \times 1/[H^+]^m$$

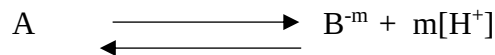
$$\Delta G'^0 = -R.T.\ln K_{eq} - R.T.\ln [H^+]^{-m}$$

$$\Delta G'^0 = -R.T.\ln K_{eq} + m.R.T.\ln [H^+]$$

$$\Delta G'^0 = \Delta G^0 + m.R.T.2,303 \log [H^+] \quad (-\log [H^+] = \text{pH})$$

$$\Delta G'^0 = \Delta G^0 - m.R.T.2,303 \text{ pH}$$

➤ Cas d'une production de protons



$$K'_{eq} = [B^{-m}] \times [H^+]^m / [A] = [B^{-m}] / [A] \times [H^+]^m$$

$$K_{eq}' = K_{eq} \times [H^+]^m$$

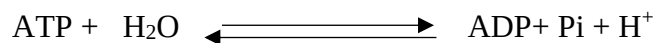
$$\Delta G'^0 = -R.T.\ln K_{eq}' \text{ donc: } \Delta G'^0 = -R.T.\ln K_{eq} \times [H^+]^m$$

$$\Delta G'^0 = -R.T.\ln K_{eq} - m.R.T.\ln [H^+]$$

$$\Delta G'^0 = \Delta G^0 - m.R.T.2,303 \log [H^+]$$

$$\Delta G'^0 = \Delta G^0 + m.R.T.2,303 \text{ pH}$$

Exemple : soit la réaction équilibrée d'hydrolyse d'ATP :



Au pH = 0, $\Delta G^0 = 8,6 \text{ kJ/mole}$ (réaction endergonique) et la réaction tend à se faire spontanément dans la consommation de protons : alors $\Delta G'^0$ est comme suit :

$$\Delta G'^0 = \Delta G^0 - m.R.T.2,303 \text{ pH}$$

$$\Delta G'^0 = \Delta G^0 - m.R.T.2,303 \text{ pH alors au :}$$

$$\text{pH} = 7 : \Delta G'^0 = 8,6 - 8,314 \cdot 10^{-3} \cdot 1 \cdot 2,303 (25 + 273) \times 7$$

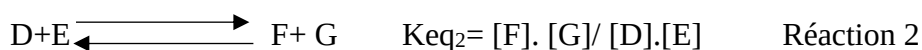
$$\Delta G'^0 = -31,354 \text{ joules/mole (réaction exergonique)}$$

Dans une cellule vivante, les réactions réversibles peuvent souvent comprendre un intermédiaire commun (un réactif commun) et si elles ont lieu simultanément dans les mêmes systèmes isothermes, elles donnent lieu à des réactions couplées.

Soit les réactions suivantes :



$$\Delta G^{0'}_1 = -R \cdot T \cdot \ln K'_{eq1}$$



D : produit de la réaction 1, réagit dans la second réaction : la réaction globale 3 peut s'écrire :



$$D'ou K_{eq3} = K_{eq1} \times K_{eq2}$$

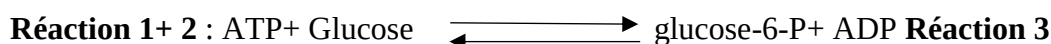
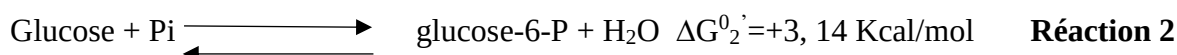
$$\Delta G^{0'}_3 = -R \cdot T \cdot \ln K'_{eq3} \text{ Ce qui implique : } \Delta G^{0'}_3 = -R \cdot T \cdot \ln K'_{eq1} \times K_{eq2}$$

$$\Delta G^{0'}_3 = -R \cdot T \cdot \ln K'_{eq1} - R \cdot T \cdot \ln K_{eq2}$$

$\Delta G^{0'}_3 = \Delta G^{0'}_1 + \Delta G^{0'}_2$	Relation 4
---	------------

La relation 4 montre la nature additive du $\Delta G^{0'}$. On peut ainsi remarquer une réaction endergonique ($\Delta G^{0'} > 0$) thermodynamiquement impossible peut se produire si elle est couplée à une réaction exothermique ($\Delta G^{0'} < 0$). Le couplage se fait par le biais d'un composé commun (D) en 2 réactions souvent le composé intermédiaire est l'adénosine triphosphate (ATP).

Exemple



$$\Delta G^{0'}_3 = \Delta G^{0'}_1 + \Delta G^{0'}_2 = -7,7 + 3,14 = -4,56 \text{ Kcal/mole}$$

6.1.3. La liaison riche en énergie

Toutes les liaisons covalentes contiennent de l'énergie. La rupture de ces liaisons libère donc cette énergie ($\Delta G^0 < 0$) qui pourrait potentiellement être utilisée par ailleurs pour former d'autres liaisons. En fonction des atomes qui la constituent ainsi que de la structure chimique des molécules dans l'environnement proche de la liaison, celle-ci est plus ou moins énergétique. Les liaisons dont l'hydrolyse s'accompagne d'un ΔG^0 très négatif (**-25KJ/mol**) sont appelées liaisons à « **haut potentiel énergétique** » ou liaisons « **riche en énergie** ».

Par convention, on indique la richesse d'une liaison par le signe ~ afin d'éviter la confusion avec l'énergie de la liaison.

Exemple : adénosine diphosphate $\text{ADP} \longrightarrow \text{A-P}\sim\text{P}$
 Adénosine triphosphate $\text{ATP} \longrightarrow \text{A-P}\sim\text{P}\sim\text{P}$

➤ Rôles de l'ATP dans le métabolisme énergétique

L'adénosine triphosphate (ATP), trouvé chez tous les êtres vivants, constitue la forme énergétique cellulaire la plus courante. Elle est composée d'un nucléoside (adénosine : adénine en liaison N-glycosidique avec une molécule de ribose et dont la fonction alcool en 5' du ribose est estérifiée par une molécule de triphosphate (**Figure 2**).

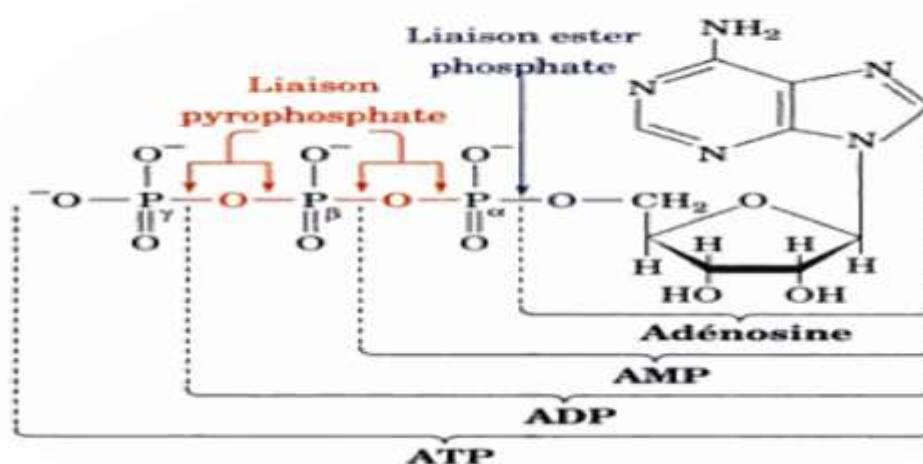


Figure 2 : structure de l'ATP montrant sa relation à l'ADP, l'AMP et l'adénosine (Voet and Voet, 2005)

Le caractère riche en énergie de l'ATP est dû aux deux fonctions **anhydride phosphate (ou pyrophosphate)** du triphosphate qui font la liaison entre le groupement phosphate ($-\text{PO}_3^-$) α - β et β - γ . L'hydrolyse de l'une ou l'autre de ces deux fonctions est très exergonique. Ainsi, l'ATP joue un rôle central dans le métabolisme énergétique, c'est le donneur d'énergie libre et de groupement phosphate directement utilisable.

$\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$	$\Delta G'^{\circ} = -30,5 \text{ KJ/mol}$
$\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{AMP} + \text{PP}_i$	$\Delta G'^{\circ} = -32,2 \text{ KJ/mol}$

Où P_i et PP_i symbolisent respectivement le phosphate inorganique (PO_3^-) et le pyrophosphate ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) dans l'un de leurs états d'ionisation sont possibles. Ces réactions très exergoniques sont couplées à de nombreux processus biochimiques endergoniques ce qui assure leur déroulement complet.

Réciproquement, la régénération de l'ATP est assurée par couplage avec un processus métabolique plus exergonique que son hydrolyse.

Il est important de savoir qu'il y'a d'autres composés « riches en énergie » et qui sont importants dans le métabolisme énergétique. Le tableau 1 suivant résume quelques-uns :

Tableau 1 : les différentes valeurs de $\Delta G^{\circ'}$ d'hydrolyse de liaisons covalentes

Réaction d'hydrolyse	$\Delta G^{\circ'}$ (KJ/mol)	
Phosphoénolpyruvate+H ₂ O $\longrightarrow$ pyruvate+ Pi	-62	Liaisons riches en énergie ($\Delta G^{\circ'} < -25 \text{ K.J/mol}$)
Carbamoylphosphate+H ₂ O $\longrightarrow$ HCO ₃ ⁻ +NH ₄ ⁺ +Pi	-51	
Phosphocreatine+H ₂ O $\longrightarrow$ créatine+ Pi	-43	
Acétylcoenzyme A+H ₂ O $\longrightarrow$ acétate+Coenzyme A	-37,6	
Glucose 6 phosphate + H ₂ O $\longrightarrow$ Glucose + Pi	-21	Non riche en énergie ($\Delta G^{\circ'} > -25 \text{ K.J/mol}$)
AMP+H ₂ O $\longrightarrow$ Adénosine + Pi	-14	

6.2. La chaîne respiratoire et la production d'énergie

La chaîne respiratoire (**Figure 3**) constitue un ensemble de réactions d'oxydo-réduction catalysée par quatre complexes volumineux où la synthèse d'ATP est couplée en transfert d'électrons (le phénomène de la phosphorylation oxydative) :

- **Complexe I** : NADH-coenzyme Q réductase (ou NADH déshydrogénase) ;
- **Complexe II** : succinate-coenzyme Q réductase (= succinate déshydrogénase du cycle de Krebs) ;
- **Complexe III** : coenzyme Q-cytochrome c réductase ;
- **Complexe IV** : cytochrome c oxydase

Selon l'hypothèse **chimiosmotique** de Mitchell qui postule que l'énergie d'oxydation des constituants dans la chaîne respiratoire génère des ions hydrogènes (H⁺) et qui seront expulsés au niveau de la membrane interne des mitochondries par l'intermédiaire des complexes I, III, et IV de la chaîne respiratoire en agissant comme une pompe à protons . La différence de potentiel électrochimique (d.d.p.) résultant de la distribution asymétrique des protons H⁺ est utilisé pour faire fonctionner le mécanisme responsable à la synthèse d'ATP (**Figure 3**)

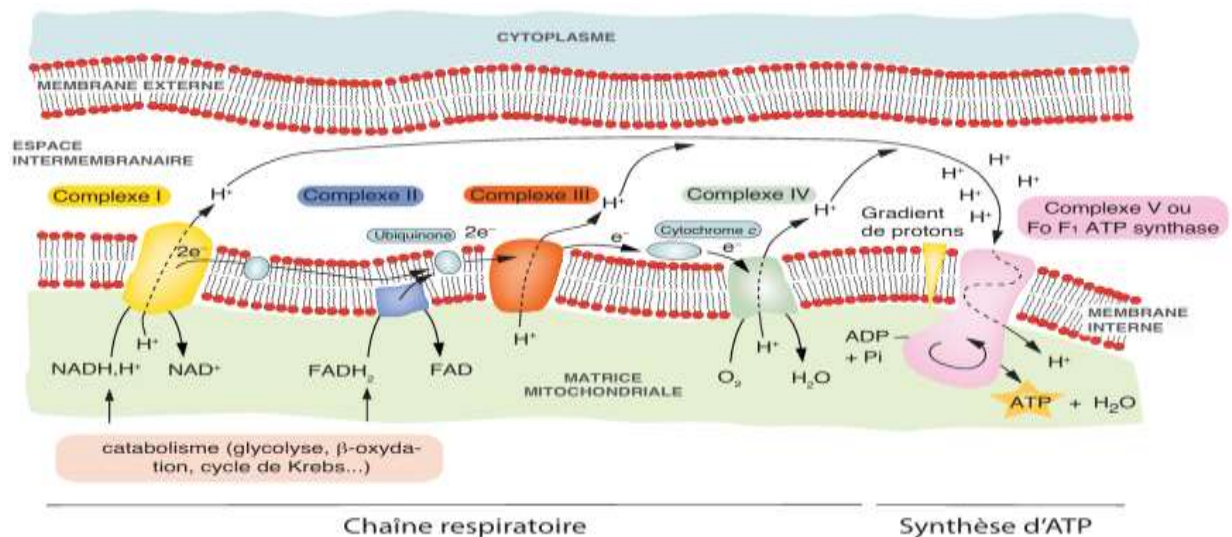


Figure 3 : la phosphorylation oxydative (Coumoul et al., 2022)

D'autres complexes similaires au complexe II permettent également l'entrée dans la chaîne respiratoire comme la glycérol-phosphate déshydrogénase (navette glycérol-phosphate) ou l'acyl-coA déshydrogénase (β -oxydation).

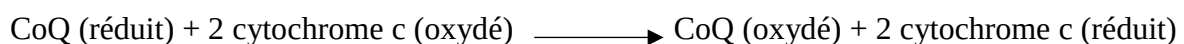
Les électrons sont transférés des complexes I et II au complexe III par **le coenzyme Q** (CoQ ou ubiquinone) et du complexe III au complexe IV par la protéine membranaire, le **cytochrome c**.

Le complexe I catalyse l'oxydation du NADH par le CoQ



$$\Delta G^\circ = -69,5 \text{ KJ/mol}$$

Le complexe III catalyse l'oxydation du CoQ (réduit) par le cytochrome C



$$\Delta G^\circ = -36,7 \text{ KJ/mol}$$

Le complexe IV catalyse l'oxydation du cytochrome c (réduit) par O_2 , l'accepteur final des électrons de la chaîne de transport des électrons.



$$\Delta G^\circ = -112,7 \text{ KJ/mol}$$

La variation d'énergie libre mise en jeu joue un rôle de transfert d'électron dans la chaîne respiratoire depuis le NAD et le FAD réduit jusqu'à l' O_2 , qui est fractionnée toute de long de cette chaîne et il y a synthèse d'ATP chaque fois que le d.d.p entre deux transporteurs permet la synthèse d'ATP. Ainsi, les variations du potentiel d'oxydo-réduction standard lorsqu'une paire d'électrons ($2e^-$) parcourt successivement les complexes I, III, et IV donnent lieu à chaque étape, à une réaction suffisamment exergonique pour permettre la production d'une molécule d'ATP. Cependant :

- Le complexe II catalyse l'oxydation du FADH_2 par le CoQ suivant la réaction :



Ainsi, l'énergie libérée n'est pas suffisamment exergonique pour permettre la synthèse d'ATP ; elle sert à introduire les électrons du FADH₂ dans la chaîne de transport des électrons.

Remarque

Du NADH, H⁺ permet la synthèse de 3 ATP.

L'oxydation de FADH₂ dans cette chaîne permet la synthèse de 2 ATP.

➤ Inhibiteurs de la chaîne respiratoire

Deux groupes de substances sont capables d'altérer la phosphorylation oxydative mitochondriale : les agents bloquants et les découplants.

A. Les agents bloquants (Figure 4)

Ils agissent en inhibant spécifiquement le transfert d'électrons au niveau d'une étape de la chaîne respiratoire ; les réactions d'oxydo-réductions sont ainsi bloquées. Citons, parmi les inhibiteurs de transfert d'électrons les plus utilisés :

- La roténone (une toxine végétale) et l'amytal (un barbiturique) bloquent le transfert d'électrons du NADH, H⁺ sur l'ubiquinone donc le transfert d'électrons jusqu'à l'O₂ est bloquée.
- L'antimycine bloque le transfert des électrons provenant du FADH₂.
- Les ions cyanure (CN⁻) inhibent la cytochrome oxydase (complexe IV) donc bloque la chaîne respiratoire et le transfert d'électrons jusqu'à l'O₂ donc la réduction et la consommation de celui-ci.

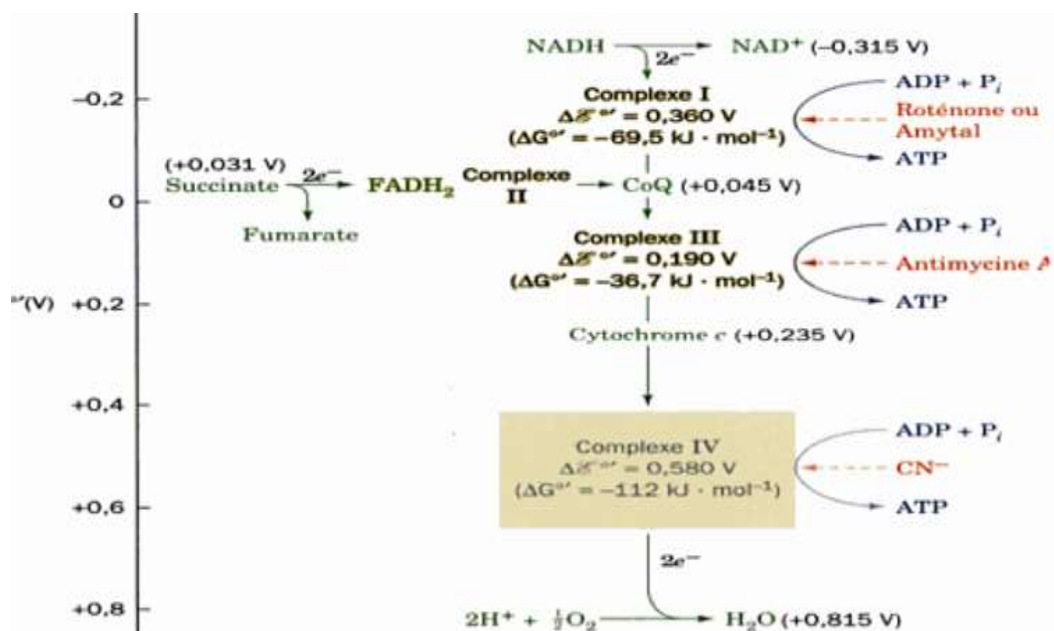


Figure 4 : la chaîne de transport des électrons et les sites d'actions des agents bloquants (Voet and Voet, 2005)

B. Agents découplant

Ils agissent en transportant des protons à travers la membrane interne de la mitochondrie : en présence de ces agents, le transport d'électrons du NADH à l'oxygène se déroule normalement mais l'ATP n'est pas formée par l'ATP synthétase mitochondriale puisque la force protomotrice à travers la membrane est dissipée. Exemple : le dinitrophenol.

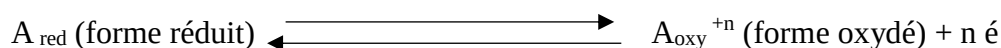
Remarque

Les inhibiteurs de la chaîne respiratoire ont un intérêt dans l'élucidation des différents événements déroulés à ce niveau y compris le cheminement des électrons et les sites de pénétrations des différents substrats.

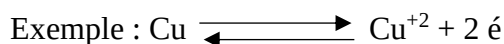
6.3. Phosphorylation et réaction d'oxydo-réduction

6.3.1. Notion de système ou couple Redox

On peut définir l'oxydation comme une perte d'électrons et la réduction comme un gain d'électrons. Les deux processus sont complémentaires et chaque fois une substance (A) est oxydée une autre (B) doit être réduite. Ce sont respectivement le donneur et l'accepteur d'électrons. Un système de type d'oxydo-réduction s'écrit :



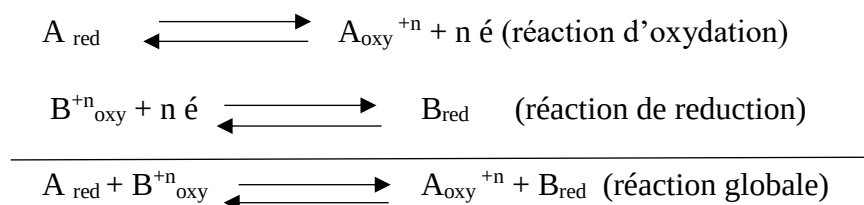
n : est le nombre d'électrons échangé dans la réaction.



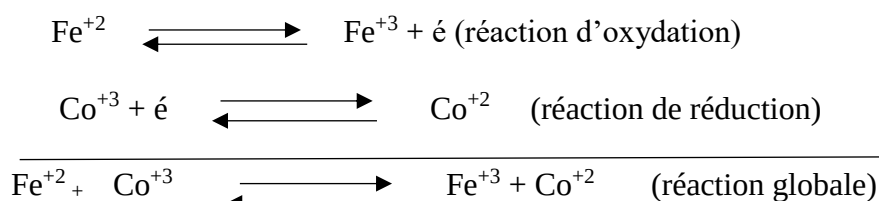
Le couple Cu^{+2}/Cu ou A_{oxy} et A_{red} respectivement, forme un système Redox $A_{\text{oxy}}/A_{\text{red}}$

➤ Couple Redox

Les électrons libérés par un système Redox ($A_{\text{oxy}}/A_{\text{red}}$) peuvent être acceptés par un autre système redox ($B_{\text{oxy}}/B_{\text{red}}$) dont la forme oxydée a une affinité suffisante pour les électrons. On peut écrire donc les réactions partielles et totales suivantes :



Exemple



6.3.2. Potentiel d'oxydo-réduction

Pour un système redox, l'équation de Nernst permet de calculer le potentiel redox E :

$$E_0' = E_0 + \frac{2,303 R.T}{n F} \log \frac{[A_{oxy}]}{[A_{red}]}$$

E₀ : potentiel redox normal ou standard

n : nombre d'électrons échangés

F : Faraday, F= 94494 Colomb/mol et R=8, 314 joule/mole/K°

Ou F = 23060 Cal/mol/volume et R= 1, 987 Cal/mol/K°

Remarque

E₀ : est mesuré à pH=0

E₀' : est le potentiel standard à un pH donné autre que 0

Plus E₀' d'un système redox est faible, plus il est réducteur.

Plus E₀' d'un système redox est élevé, plus il est oxydant.

Exemple

NAD/NADH, H⁺ E₀'=-0, 32v donneur d'électron ou réducteur

FAD⁺/FADH, H⁺ E₀'= -0, 06v accepteur d'électrons ou oxydant

6.3.3. Différence de potentiel d'un couple redox ou d.d.p

Considérant une réaction entre 2 systèmes redox différents (A_{oxy}/A_{red}) et (B_{oxy}/B_{red}). Si on mélange 2 systèmes ayant un pH identique mais des potentiels différents, la réaction aura lieu jusqu'à l'équilibre où les 2 systèmes ont le même potentiel c'est-à-dire : E_A= E_B

Soit système redox :

$$\left. \begin{array}{l} A_{oxy}/A_{red}, E'_{0A} \\ B_{oxy}/B_{red}, E'_{0B} \end{array} \right\} E'_{0B} > E'_{0A}$$

Le d.d.p. du couple redox précédent ΔE₀' est égale : E₀' (oxydant) - E₀' (réducteur)

$$\Delta E_0' = E'_{0B} - E'_{0A}$$

Exemple

NAD/NADH, H⁺ E₀'= -0, 32V (réducteur)

½ O₂/O₂ E₀'= + 0, 82V (oxydant)

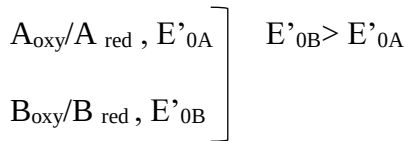
$$\Delta E_0' = E'_{0 \frac{1}{2} O_2/O_2} - E'_{0 NAD/NADH, H^+} = + 0, 82 - -0, 32 = +1, 14V$$

Cette d.d.p. est suffisante pour écrire les équations

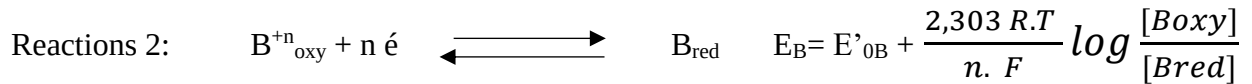
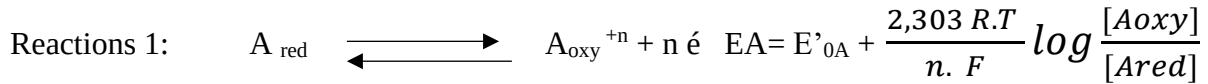


➤ Energie libre des réactions d'oxydo-réduction

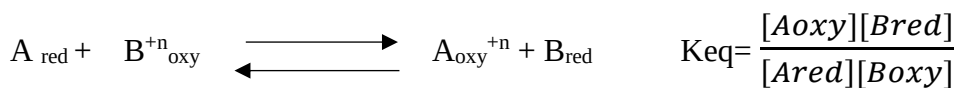
Considérons les deux systèmes redox suivants :



Ceci nous permet d'écrire des réactions suivantes :



Réaction globale (3)= 1+2



À l'équilibre : $E_A = E_B$ ➡

$$E'_{0A} + \frac{2,303 R.T}{n.F} \log \frac{[A_{\text{oxy}}]}{[A_{\text{red}}]} = E'_{0B} + \frac{2,303 R.T}{n.F} \log \frac{[B_{\text{oxy}}]}{[B_{\text{red}}]}$$

$$E'_{0B} - E'_{0A} = \frac{2,303 R.T}{n.F} (\log \frac{[B_{\text{oxy}}]}{[B_{\text{red}}]} - \log \frac{[A_{\text{oxy}}]}{[A_{\text{red}}]})$$

$$= \frac{2,303 R.T}{n.F} (\log \frac{[A_{\text{oxy}}][B_{\text{red}}]}{[B_{\text{oxy}}][A_{\text{red}}]}) \dots \text{réaction 4}$$

En combinant les réactions 3 et 4

$$E'_{0B} - E'_{0A} = \frac{2,303 R.T}{n.F} \log K_{\text{eq}} \quad \longrightarrow \quad \Delta E_0' = \frac{R.T}{n.F} \ln K_{\text{eq}}$$

Donc : $R.T \ln K_{\text{eq}} = \Delta E_0' n.F \dots \dots \dots \text{réaction 5}$

En thermodynamique, nous donne la relation entre Δ'_{G0} d'une réaction et la constante d'équilibre

$$\Delta'_{G0} = -R.T \ln K_{\text{eq}} \dots \dots \dots \text{réaction 6}$$

En reliant 5 et 6 : $\Delta G'_0 = -n.F. \Delta E_0'$ si le pH ≠ 0

A pH=0 ; $\Delta G_0 = -n.F. \Delta E_0$ Réaction 7

6.3.4. Couplage entre oxydo-réduction et la formation d'ATP

La réaction 7 montre que le transfert d'électrons avec une d.d.p fournit de l'énergie. Cette dernière n'est pas libérée uniquement sous forme de chaleur ; elle sert le plus souvent dans la cellule à la formation d'ATP. Ces hydrolysent de la liaison entre la 3^{ème} et la 2^{ème} acide phosphorique qui sera directement utilisable dans les divers processus nécessitant de l'énergie.

L'énergie libre d'hydrolyse ou de synthèse de l'ATP ($ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P_i$) est d'environ 7,3 Kcal/mol cela correspond à une d.d.p. 0,152V.

En pratique, le rendement du couplage entre la réaction d'oxydo-réduction et la synthèse d'une molécule d'ATP est d'environ 45 à 50%. Il faut donc au minimum une d.d.p. redox de 0,3V pour la synthèse de l'ATP.

Exemple :

NAD/NADH, H⁺ E'₀ = -0,32 V (réducteur)

½ O₂/O₂ E'₀ = +0,82V (oxydant)

ΔE'₀ = +1,14V

Δ'_{G0} = -n.F. ΔE₀ = -2.23060. 1,14 = -52,64 kcal/mol

Cette énergie libérée est suffisante pour la synthèse de 7 molécules d'ATP, mais le rendement est d'environ 50% qu'il ne se forme que 3 ATP.

Chapitre 7 : Métabolisme des glucides

Introduction

Les glucides alimentaires sont principalement des polysaccharides (amidon en tête), des disaccharides (saccharose, lactose) et des oses simples (glucose, fructose...).

Le glucose sanguin constitue la forme circulante de tous les oses. Son taux sanguin ou glycémie doit être maintenu à des valeurs voisines de 1 g/ litre (très important pour les organes gluco-dépendants dont le plus important est le cerveau).

Selon les besoins de la cellule, le glucose a deux destinées principales : il est soit dégradé pour libérer de l'énergie à la cellule (catabolisme énergétique), soit condensé à d'autres molécules de glucose pour la synthèse de macromolécules servant de réserves énergétiques (anabolisme) (**Figure 1**).

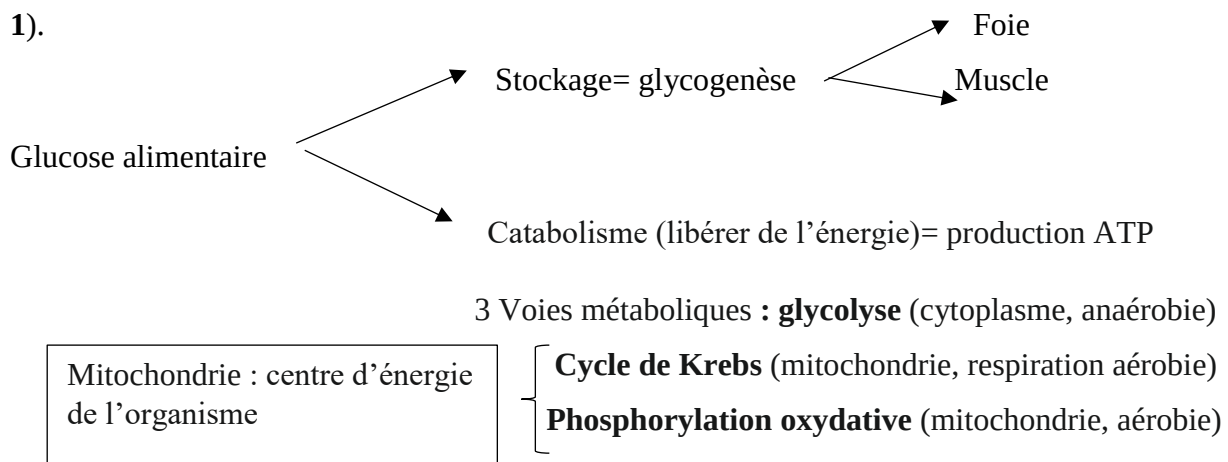


Figure 1 : devenir du glucose alimentaire dans l'organisme (originale)

Les voies du métabolisme glucidique sont liées et interconnectés et peuvent être partagées en deux types (**Figure 2**) :

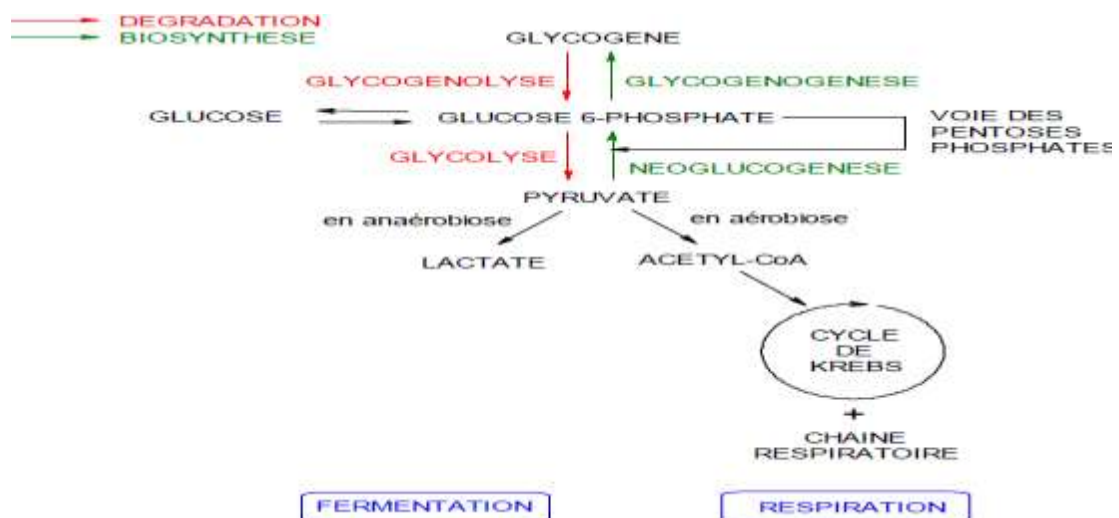


Figure 2 : les principales voies du métabolisme du glucose (**Hardouin, 2018**)

Pour celles qui assurent son **catabolisme** (dégradation) : glycolyse, glycogénolyse, voie des pentoses phosphate et cycle de Krebs.

Pour celles qui assurent son **anabolisme** : à savoir la néoglucogenèse et glycogénogenèse.

7.1. Catabolisme

Le métabolisme énergétique est une partie du catabolisme qui sert à la production de molécules riches en énergie essentiellement sous forme d'ATP et à la formation des coenzymes réduits principalement : NADH_2 , FADH_2 .

7.1.1. Glycolyse ou phase anaérobie d'oxydation du glucose

La glycolyse ou encore **voie de Embden-Meyerhoff-Parnas**, est une voie d'oxydation du glucose en pyruvate, peut être réalisée en milieu aérobie ou anaérobie (c'est-à-dire qu'elle n'a pas besoin d'oxygène), cytoplasmique (extra mitochondriale), constituée de 10 réactions enzymatiques (catalysées par 10 enzymes). Le but essentiel de la glycolyse est de fournir de l'énergie sous forme d'ATP et de NADH , H^+ aux cellules.

La glycolyse conduit à la production de deux acides pyruviques et deux ATP par glucose mais nécessite la consommation de deux ATP.

Cette voie métabolique peut être partagée en deux phases : **phase de préparation (activation)** et **phase de restitution (récupération)**.

1- Phase de préparation (réactions de 1 à 5)

Cette phase conduit à la formation de deux molécules du triose phosphate : **glycéraldéhyde 3-phosphate**. Cette première phase comprend 5 réactions qui vont consommer de deux molécules d'ATP pour réaliser les phosphorylations (**Figure 3, 4 et 5**).

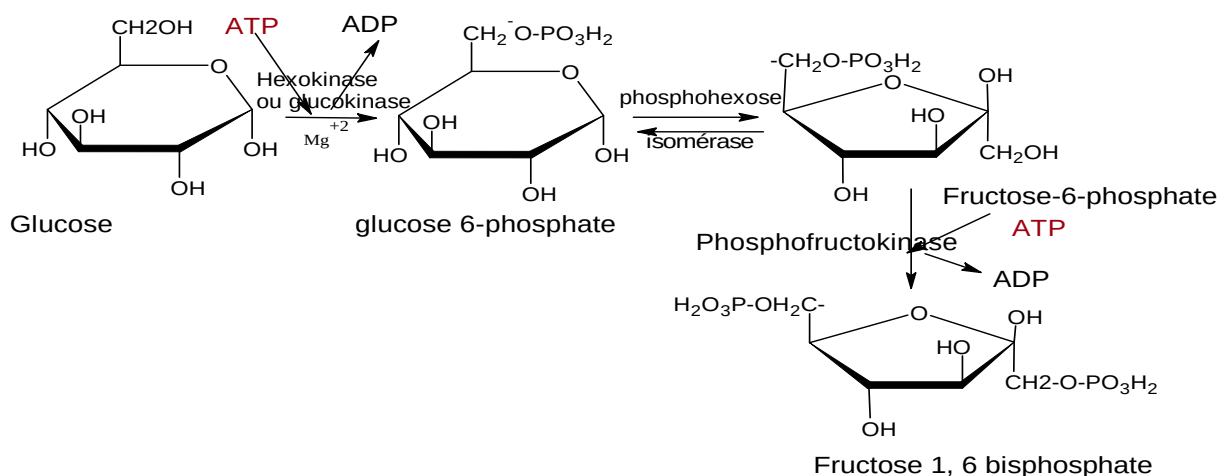


Figure 3 : formation du fructose 1,6 bis phosphate (originale)

La première réaction

Dès son entrée dans la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate (Mg^{+2} joue le cofacteur de l'enzyme). Cette réaction est catalysée par une hexokinase (peu spécifique et ubiquitaire) ou glucokinase (hexokinase IV) (plus spécifique et localisée dans le foie) avec l'ATP comme donneur de phosphate. Cette réaction de transfert du groupement phosphate, libérant une grande quantité d'énergie, elle est alors exothermique et **irréversible**.



La deuxième réaction

La deuxième réaction est catalysée par une **phosphohexose isomérase** qui forme le fructose-6-phosphate. Il s'agit donc d'une isomérisation de fonction d'un aldose en un cétose. Cette réaction est **réversible**.

La troisième réaction

Elle permet la formation de fructose-1,6-bisphosphate, à partir du fructose 6-P formé par isomérisation du glucose 6-P ou par phosphorylation du fructose (provenant de l'hydrolyse du saccharose alimentaire), réaction catalysée par la **phosphofructokinase-1 (PFK1)**. Comme lors de la première étape, l'ATP est donneur de phosphate (**Figure 4**).

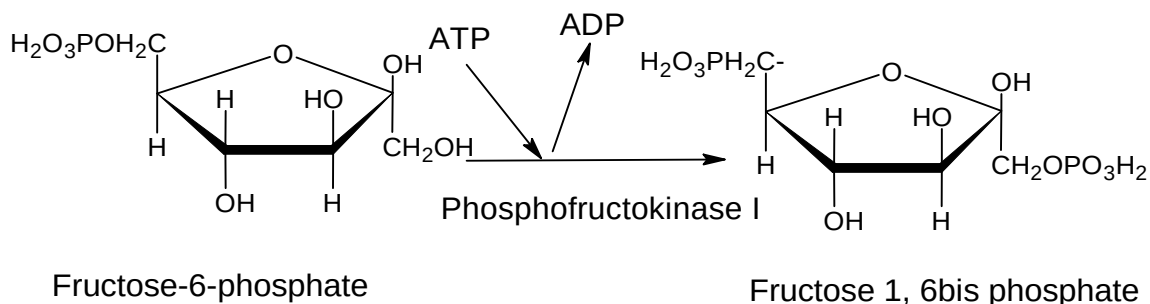


Figure 4 : formation du fructose 1, 6 bis phosphate (originale)

Ici, la réaction étant fortement exothermique, elle est alors **irréversible**.

La phosphofructokinase est une enzyme allostérique sur laquelle agissent de nombreux effecteurs (régulation de la glycolyse). De plus, cette enzyme est **la plus lente** de toute la voie métabolique, elle constitue l'étape cinétiquement **limitante** et contrôle donc toutes les autres. On considère donc que cette enzyme est **l'enzyme clé** de la glycolyse.

La quatrième et la cinquième réaction

Le fructose-1,6-bisphosphate va être clivé en 2 sucres à 3 carbones, le glycéraldéhyde-3-phosphate (3-PGA) et la dihydroxyacétone phosphate (DHAP) (qui sont des isomères de fonctions et interconvertibles), grâce à **l'aldolase ou fructose bisphosphate aldolase (Lyase)**. Cependant, seul le glycéraldéhyde-3-phosphate permet à la glycolyse de se poursuivre. Une phosphotriose isomérase (ou thioester isomérase) permet donc l'interconversion de ces deux trioses entre eux. L'équilibre est

fortement déplacé vers la formation de glycéraldéhyde- 3-phosphate puisque ce dernier est consommé dans la glycolyse (**Figure 5**).

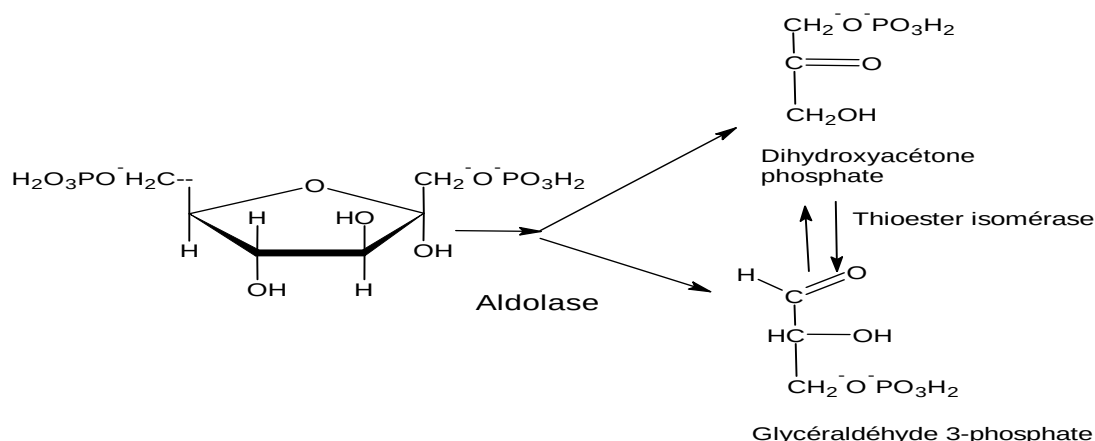


Figure 5 : Formation des trioses phosphate (originale)

2- Phase de restitution (réactions de 6 au 10) (étapes à 3 carbones)

Les deux molécules du glycéraldéhyde 3-phosphate sont transformées en 2 molécules de l'acide pyruvique. Cette phase conduit à la formation de quatre (4) molécules d'ATP.

La sixième réaction : formation d'un premier intermédiaire « riche en énergie »

Le glycéraldéhyde-3-phosphate va subir une oxydation et une phosphorylation par NAD^+ et P_i sur sa fonction aldéhyde pour former le **1,3-bisphosphoglycérate** (**Figure 6**). Il s'agit d'une réaction importante puisque elle aboutit à former une molécule riche en énergie par la formation d'une liaison acyl-phosphate. Cette étape est catalysée par la **glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase**.

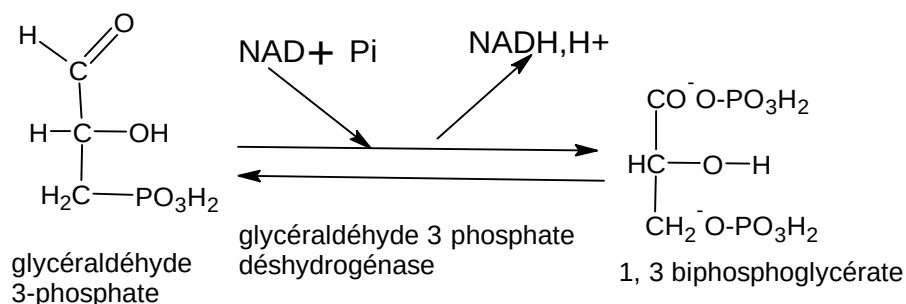


Figure 6 : Bilan de l'action de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (originale)

La septième réaction : première régénération d'ATP

La molécule de 1,3-bisphosphoglycérate va transférer son groupement phosphate à l'ADP pour former la première molécule d'ATP et le 3-phosphoglycérate. Cette réaction est catalysée par une kinase, la **phosphoglycérate kinase** (**Figure 7**).

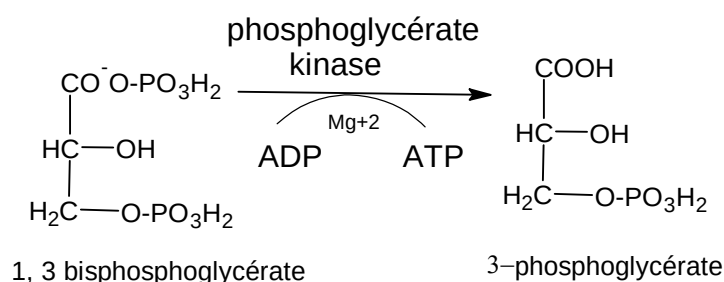


Figure 7 : Formation de la première molécule d'ATP (originale)

La huitième réaction

Le 3-phosphoglycérate est alors isomérisé en 2-phosphoglycérate sous l'action de la **phosphoglycérate mutase (Figure 8)** qui catalyse le transfert du groupement phosphate du carbone 3 au carbone 2 de la molécule du phosphoglycérate.

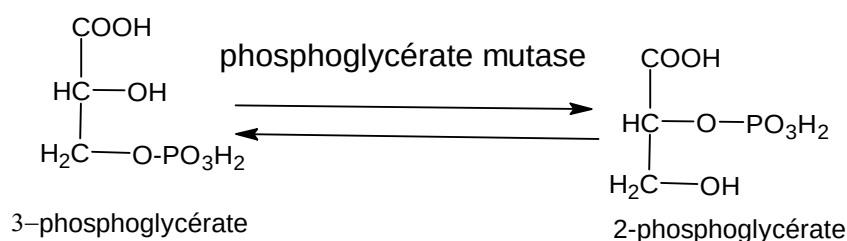


Figure 8 : Isomérisation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate (originale)

La neuvième réaction : formation d'un deuxième intermédiaire « riche en énergie »

Le 2-phosphoglycérate va ensuite subir une déshydratation pour former le **phosphoénolpyruvate (PEP)**, seconde molécule à « potentiel énergétique élevée » après le 1,3-bisphosphoglycérate. Cette réaction est catalysée par l'**énolase (Figure 9)**.

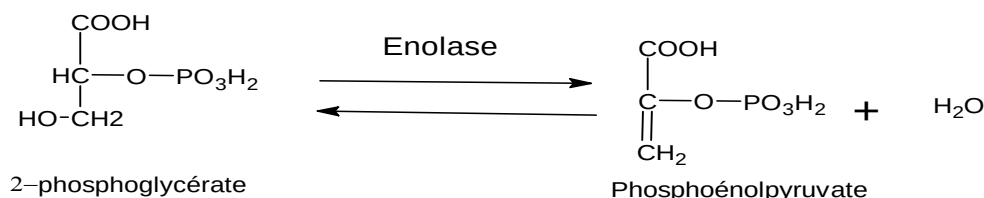


Figure 9 : déshydratation du 2-phosphoglycérate (originale)

La dixième réaction : deuxième régénération d'ATP

L'acide phosphoénolpyruvique peut céder un groupement phosphate à l'ADP pour former le pyruvate et une seconde molécule d'ATP (**Figure 10**). Cette étape, **irréversible** dans les conditions physiologiques, est catalysée par la **pyruvate kinase** (enzyme allostérique constituée de quatre sous-unités).

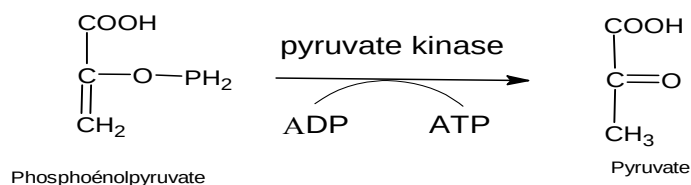


Figure 10 : formation de la seconde molécule d'ATP et du pyruvate (originale)

- **Bilan énergétique de la glycolyse**

Lors de la transformation du glucose en 2 acides pyruvique, deux molécules d'ATP sont consommées lors de sa première phase préparatoire pour former une molécule du fructose 1, 6 bis phosphates. Dans la suite de la glycolyse, il se formait deux molécules d'ATP par molécule de glycéraldéhyde-3-phosphate. Or une seule molécule de fructose-1,6-bisphosphate libère deux molécules de glycéraldéhyde-3-phosphate.

Le bilan énergétique global est donc de **deux molécules d'ATP consommées** pour **quatre molécules produites**, soit un total de deux molécules d'ATP produites par molécules de glucose.

Nous notons qu'en plus de ces deux molécules d'ATP produites, il s'est formé deux molécules de NADH, H⁺.

- **Equation globale de la glycolyse**



- **Régulation de la glycolyse**

La régulation de la glycolyse est assurée par 3 réactions de la glycolyse qui sont irréversibles : Transformation du glucose en glucose 6-P (première réaction), celle du fructose 6-P en fructose 1, 6-P (troisième réaction) et enfin celle du phosphoénolpyruvate (PEP) en pyruvate (la dixième réaction). De plus, la régulation de cette voie métabolique est médiée aussi par le fonctionnement du **Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (la quatrième étape clé de la glycolyse)**. C'est une réaction d'oxydo-réduction et bien que réversible, cette étape est essentielle car elle utilise du NAD⁺. Une ré-oxydation du NADH, H⁺ en NAD⁺ est donc nécessaire pour permettre le fonctionnement de l'enzyme et plus généralement de la glycolyse.

1- Hexokinase : cette enzyme est soumise par un contrôle allostérique ; elle est activée par le phosphate minérale (Pi) et inhibé par le glucose-6-P, cependant elle joue un rôle limité dans la régulation de la glycolyse

2- Phosphofructokinase I (PFK) : la réaction catalysée par cette enzyme constitue l'étape limitante de la glycolyse, elle contrôle l'entrée du glucose dans cette voie. La PFK I est une enzyme allostérique dans les principaux effecteurs sont :

Activateurs : l'AMP, Pi, fructose 2, 6 bis P, glucose 1, 6-bis P

Inhibiteurs : ATP, citrate

3- Pyruvate kinase : d'origine hépatique est une enzyme allostérique activé par le **fructose 2, 6 bis P et phosphoénolpyruvate (PEP)** ; et inhibé par l'ATP, l'alanine, citrate. Elle contrôle la sortie de la voie de la glycolyse qui s'interrompt lorsque la cellule dispose d'une réserve suffisante d'énergie.

Remarque

Un deuxième mécanisme de régulation du **pyruvate kinase** est assuré par des modifications covalentes sous contrôle hormonale comme illustre la **Figure 11** suivante :

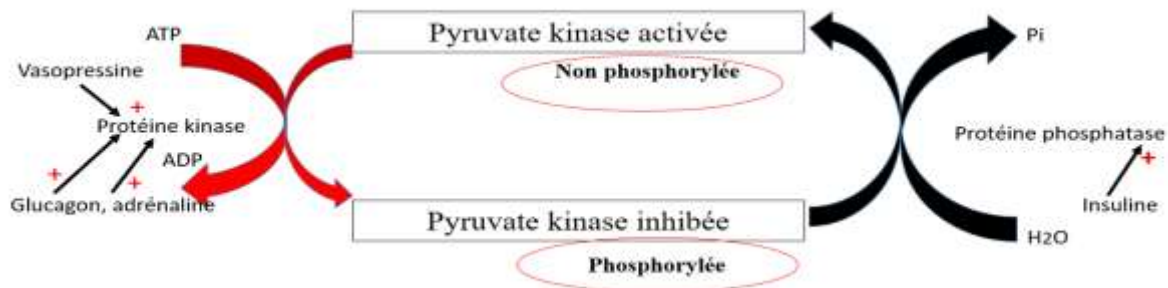


Figure 11 : régulation allostérique du pyruvate kinase (originale)

Ainsi, la pyruvate kinase peut être soit phosphorylée (la forme inactive, inhibée) par une protéine kinase qui est elle-même sous contrôle positif des hormones : vasopressine, glucagon ou adrénaline inhibant donc la glycolyse. Sinon, la pyruvate kinase est sous sa forme active non phosphorylée dont la protéine phosphatase peut détacher le groupement phosphate. Cette dernière enzyme est sous contrôle positive de l'insuline qui active la glycolyse.

7.1.2. Devenir du pyruvate (métabolisme du pyruvate)

Pour que la glycolyse continue, la régénération du pool NAD^+ après sa réduction par la phosphoglycérate déshydrogénase (réaction 6) est nécessaire parce qu'il se trouve en quantité limitée dans la cellule. En présence d'oxygène, les NADH , H^+ sont transportés dans les mitochondries pour y être oxydés (chaîne respiratoire). Cependant, en anaérobiose, les NAD^+ sont renouvelés grâce à la réduction du pyruvate qui constitue un prolongement de la glycolyse. Il existe deux processus de renouvellement du NAD^+ en anaérobiose : **la fermentation lactique ou alcoolique**.

A. Catabolisme du pyruvate en anaérobiose

A.1. Fermentation lactique

La fermentation lactique se produit dans **les muscles** en fonctionnement intenses ou dans **les globules rouges** qui sont dépourvus de mitochondries. Le pyruvate est réduit dans le cytoplasme en acide lactique par une réaction réversible catalysée par : **la lactate déshydrogénase (LDH)** qui utilise le NADH comme coenzyme (**Figure 12**).

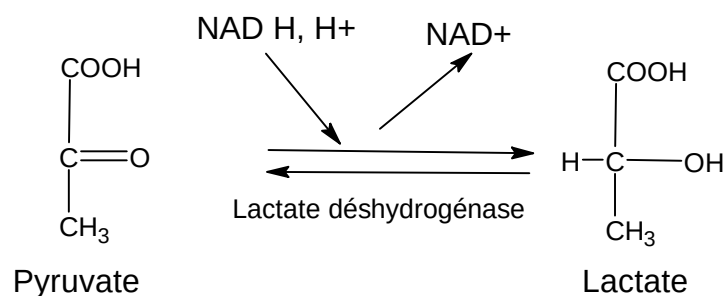


Figure 12 : régénération du NADH lors de la fermentation lactique (originale).

A.2. Fermentation alcoolique

Certains microorganismes comme les levures, le pyruvate est transformé en deux étapes : en acétaldéhyde puis en éthanol (**Figure 13**). Cette réaction est connue par son utilisation dans la fabrication des boissons à base d'alcool. Le pyruvate est d'abord décarboxylé par la pyruvate décarboxylase en acétaldéhyde avec production de CO_2 , puis l'acétaldéhyde est réduit en éthanol par alcool déshydrogénase. Cette deuxième étape permet la régénération du NAD^+ .

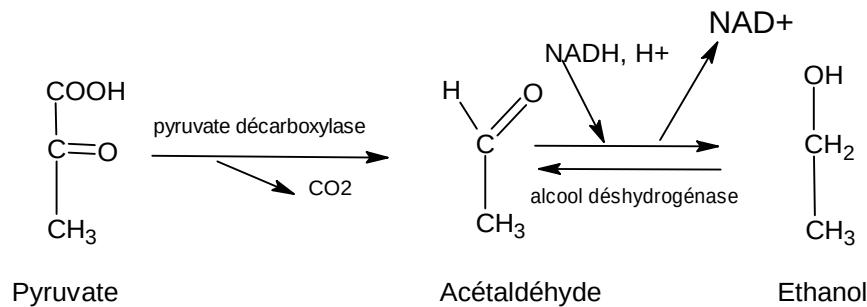


Figure 13 : réactions de fermentation alcoolique (originale)

- **Bilan énergétique**

Nous remarquons que le catabolisme du pyruvate par une voie anaérobie ne produit pas de nouvelles molécules d'ATP. Ainsi, cette voie anaérobie de la dégradation du glucose est peu intéressante d'un point de vue énergétique puisque son bilan est seulement de **deux molécules d'ATP produites**.

B. Catabolisme du pyruvate en aérobiose

Chez les organismes aérobies, eucaryotes ou procaryotes, le cycle de Krebs est une voie de dégradation oxydative qui fait suite à la glycolyse. Ce cycle est appelé aussi, **cycle des acides tricarboxyliques (TCA)** ou **cycle de l'acide citrique**. Il constitue le carrefour principal du métabolisme : il participe à la majeure partie de l'oxydation des glucides, acides gras et acides aminés puisque elles aboutissent à la production de l'acétylCoA et de nombreux précurseurs de biosynthèse et dont le cycle de Krebs est l'une de leurs portes d'entrée. Ce cycle constitue une voie **amphibolique** dans la mesure où il intervient à la fois dans les voies cataboliques et dans les voies anaboliques.

Les réactions de ce cycle se déroulent dans la matrice des mitochondries et catalysées par huit enzymes qui oxydent le groupement acétyle de l'**acétyl CoA** en deux molécules de CO_2 selon un processus permettant de récupérer l'énergie libre disponible pour la synthèse d'ATP.

- **Décarboxylation oxydative du pyruvate**

Pour pouvoir entrer dans le cycle de Krebs, le pyruvate doit subir une **décarboxylation oxydative** qui le transforme en **acétyl-CoA**. Une suite de réactions est nécessaire catalysée par un complexe enzymatique : la **pyruvate déshydrogénase (Figure 14)**.

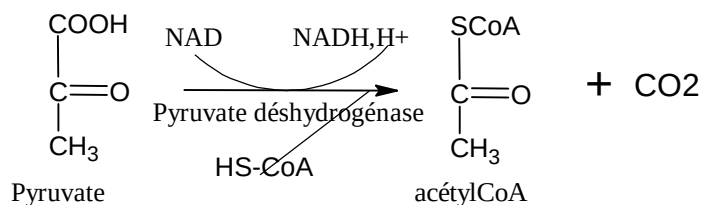


Figure 14 : Formation de l'acétylCoA à partir du pyruvate (originale)

La chaîne respiratoire de la mitochondrie assure la régénération de 2 NAD⁺.

Le pyruvate rentre alors dans le cycle de Krebs et sera dégradé en dioxyde de carbone (CO₂) avec production de **15 molécules d'ATP** (**12 ATP** à partir d'un seul tour du cycle de Krebs + **3ATP** générés à partir de la ré oxydation de NADH,H⁺ provenant de la transformation du pyruvate en acétylCoA) par molécule de pyruvate, soit un bilan de **30 molécules d' ATP** produites par molécule de glucose.

7.1.3. Cycle de Krebs

Le cycle de Krebs (**Figure 15**) présente huit réactions partagées en deux phases :

- Phase d'oxydation totale de l'acétyl CoA
- Phase de régénération de l'oxaloacétate

1. Phase d'oxydation totale de l'acétyl CoA

Réaction 1 : formation du citrate

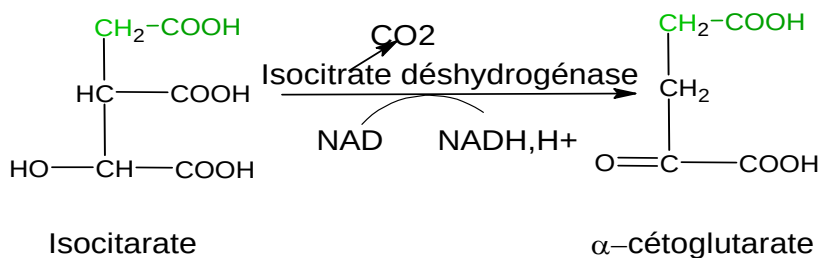
Le cycle débute par la condensation de l'acétyl CoA avec l'oxaloacétate (c4) pour former le citrate (d'où le nom du cycle) (en C 6) sous l'action du **citrate synthase (transférase ; E.C. 2)**. Cette première réaction d'engagement dans le cycle de Krebs est **irréversible**.

Réaction 2 : isomérisation du citrate en isocitrate

Le citrate (alcool tertiaire difficile à oxyder) est isomérisé en iso-citrate (alcool secondaire facile à oxyder) par l'intermédiaire de deux réactions simultanées : une déshydratation qui donne le cis-aconitate puis d'une hydratation. Cette isomérisation est sous l'action de **cis-aconitase**.

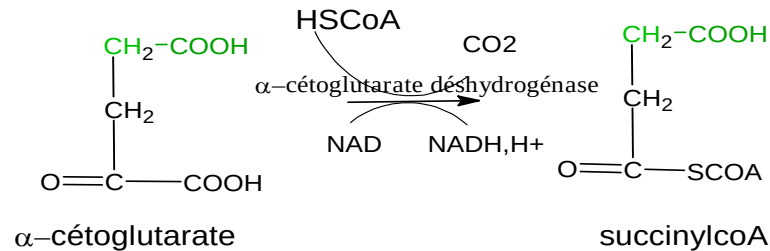
3^{ème} réaction : déshydrogénation décarboxylante

L'isocitrate s'oxyde d'abord puis il est décarboxylé pour donner l' α -cétooglutarate. Cette réaction (**irréversible**) est la première des 4 réactions d'oxydo-réduction du cycle de citrate. La réaction est catalysée par une **isocitrate déshydrogénase**.



La 4^{ème} réaction : déshydrogénation de l' α - cétooglutarate

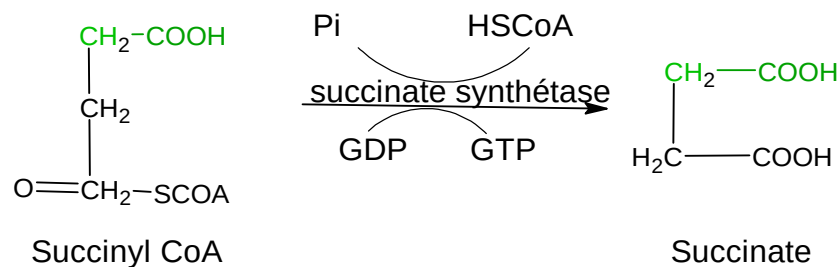
C'est la deuxième réaction d'oxydoréduction, elle est catalysée par le complexe enzymatique de **α -cétooglutarate déshydrogénase**, analogue à celui du pyruvate déshydrogénase. Il conduit à la formation du **succinyl-CoA**. La réaction s'accompagne de la réduction de la deuxième NAD^+ en NADH , H^+ et la formation d'une deuxième molécule de CO_2 .

**Phase 2 : régénération de l'oxaloacétate**

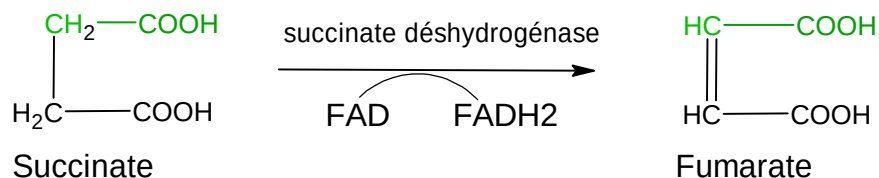
Dans cette phase toutes les réactions qui conduisent du succinyl-CoA à l'oxaloacétate sont réversibles :

La 5^{ème} réaction : formation d'une liaison riche en énergie à partir du succinyl-CoA

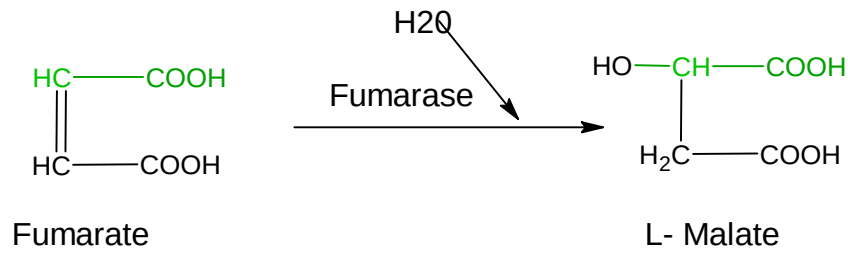
En présence du phosphate et du GDP, la **succinyl CoA synthétase** donne du **GTP**, il se forme du **succinate** qui sera oxydé pour régénérer l'oxaloacétate.

**La 6^{ème} réaction : déshydrogénation de succinate en fumarate**

La réaction est catalysée par la **succinate déshydrogénase** à FAD comme accepteur d'électrons et des protons. C'est la 3^{ème} réaction de déshydrogénation. Elle conduit à la formation d'une double liaison, le succinate est oxydé en fumarate.

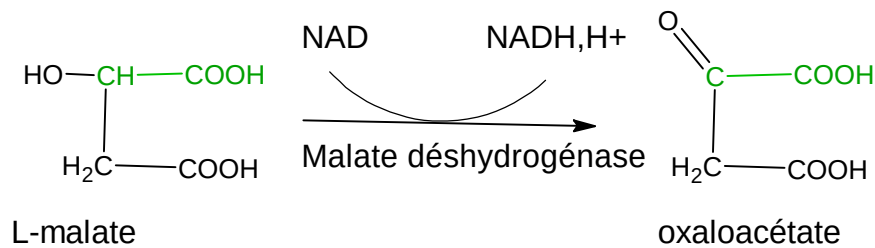
**La septième réaction : hydratation du fumarate et formation du malate**

La réaction est catalysée par une lyase (hydratase) : la **fumarase** ou **fumarate hydratase** qui hydrate de la double liaison du fumarate.

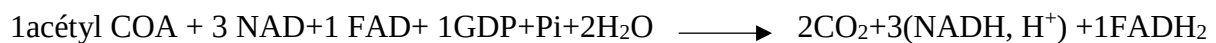


La huitième réaction : déshydrogénation du malate en oxaloacétate

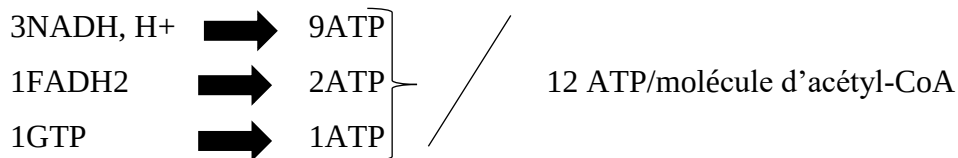
C'est la quatrième réaction d'oxydo-réduction catalysée par la **malate déshydrogénase** à NAD qui termine le cycle. Elle oxyde la fonction alcool secondaire du L-malate en fonction cétone pour régénérer l'oxaloacétate.



• **Equation équilibrée du cycle de Krebs (Figure 13)**



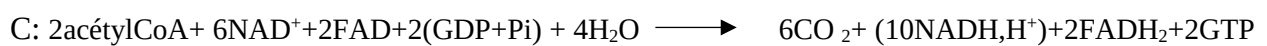
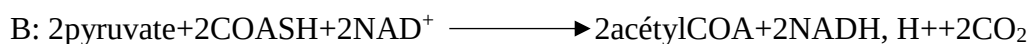
• **Bilan énergétique de l'oxydation de l'acétyl- CoA**



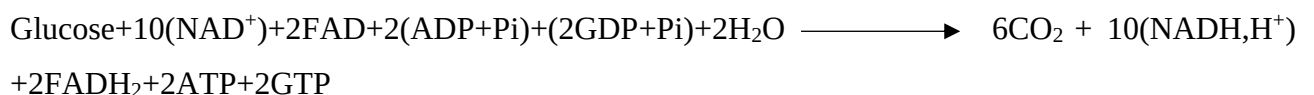
En conclusion, l'oxydation totale de l'acétylcoA permet la formation de 12 liaisons phosphates riches en énergie : **12 ATP**

• **Equation équilibrée de l'oxydation complète d'une molécule de glucose**

A : glycolyse ; B : décarboxylation oxydative du pyruvate ; C : cycle de Krebs



• **Equation équilibrée**



• **Bilan énergétique**

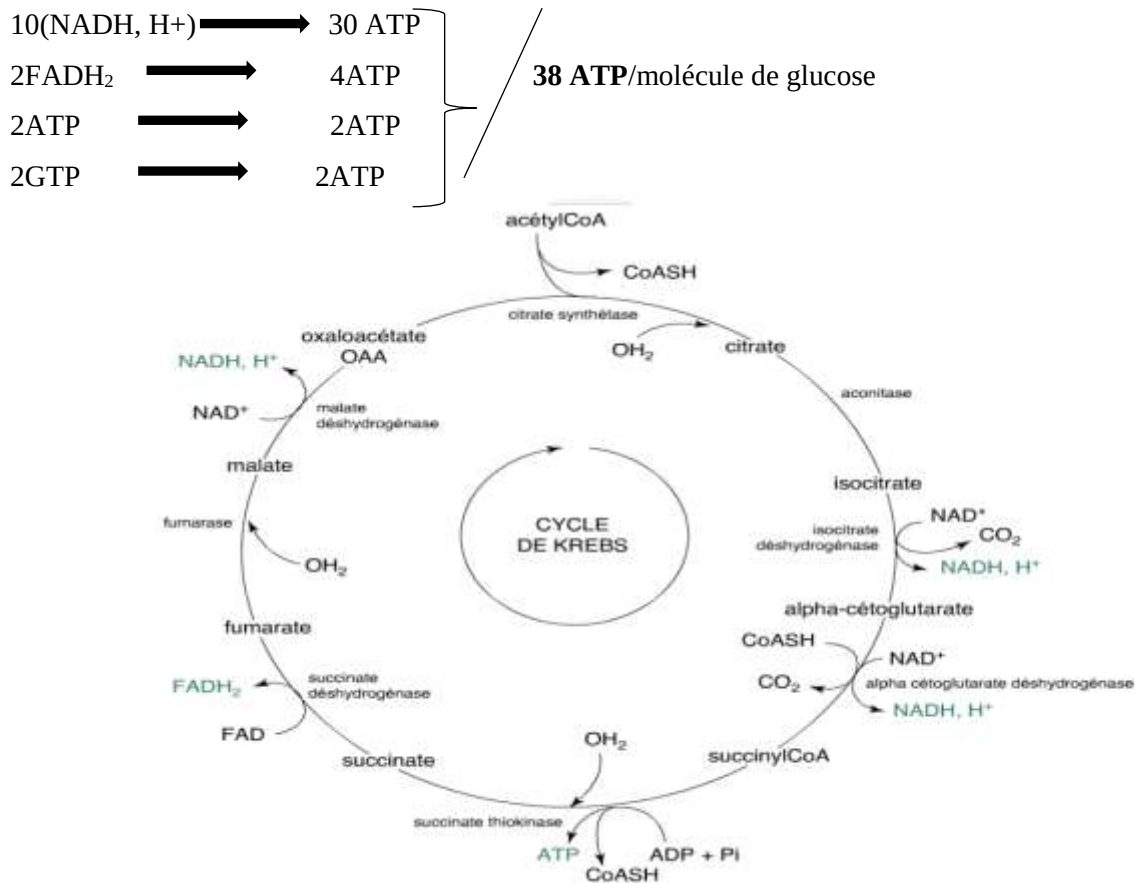


Figure 15 : cycle de Krebs (Beaumont, 2015)

- **Régulation du cycle de Krebs**

3 réactions enzymatiques du cycle de Krebs sont irréversibles et assurent en partie sa régulation :

- 1- **Citrate synthase** : cette enzyme est activée par la fixation de l'ADP et inactivée par la fixation de l'ATP.
- 2- **Isocitrate déshydrogénase** : qui catalyse la troisième réaction. L'enzyme est activée par la fixation de l'ATP et inhibée par la fixation du NAD réduit.
- 3- **α -cétoglutarate déshydrogénase** : qui catalyse la quatrième réaction. L'enzyme est inhibée par la succinylCoA et le NAD réduit.

7.1.4. Dégradation du glycogène (glycogénolyse)

La dégradation du glycogène endogène est une réaction catalysée dans le foie ou le muscle. Elle n'a pas lieu dans le sens inverse de la synthèse, mais par une **phosphorylase a (la forme active du glycogène phosphorylase)** dont l'ion phosphate joue un rôle semblable à celui de l'eau dans l'hydrolase.



L'attaque a lieu du côté de l'extrémité **non réductrice** de la molécule de glycogène, c'est à dire du côté du glucose ayant un OH libre sur son carbone 4 (**Figure 14**).

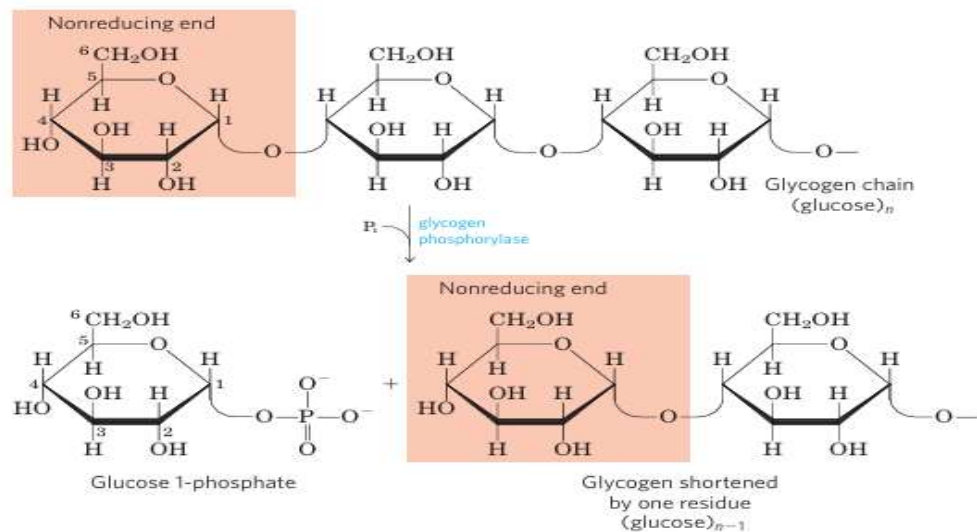


Figure 14 : réaction de dégradation du glycogène par le glycogène phosphorylase
(Nelson and Cox, 2013)

La dégradation du glycogène nécessite aussi d'une **enzyme débranchante** qui enlève les ramifications du glycogène et hydrolyse les liaisons ($\alpha(1, 6)$) pour donner du glucose 1-P (en 92%) (les 8% sont du glucose des points de branchements). Le glucose 1-P est converti en glucose 6-P par **la phosphoglucomutase**. Le glucose 6-P peut être métabolisé via la voie de la glycolyse ou être hydrolysé en glucose (sous l'action du **glucose phosphatase** hépatique ou musculaire). En effet, seul le glucose peut passer la membrane plasmique, Glu-1-P et Glu-6-P sont incapables de sortir de la cellule.

7.1.5. Voie des pentoses phosphates

La voie des pentoses phosphate (également appelée **voie du phosphogluconate** ou **voie de l'hexose monophosphate**) (**Figure 15**) existe chez tous les animaux, tous les végétaux et chez beaucoup de bactéries. Elle entraîne à l'oxydation et la décarboxylation en C1 du glucose 6-phosphate et dont laquelle le coenzyme NADP est l'accepteur des électrons (au lieu du NAD) produisant le NADPH^+ . Cette voie a une importance particulière pour certains types cellulaires ou tissulaires tels que celles qui se divisent rapidement, comme la moelle osseuse, de la peau et de la muqueuse intestinale, ainsi que celles des tumeurs, qui utilisent le pentose ribose 5-phosphate pour fabriquer de l'ARN et de l'ADN.

Dans d'autres tissus, la voie des pentoses phosphates assurent l'approvisionnement en NADPH, nécessaire à la biosynthèse réductrice ou pour contrer les effets nocifs des radicaux libres d'oxygène. Les tissus qui synthétisent beaucoup d'acides gras (foie, tissu adipeux, glande mammaire lactante) ou

qui synthétisent très activement le cholestérol et les hormones stéroïdes (foie, glandes surrénales, gonades) ont besoin du NADPH fourni par cette voie. De plus, les érythrocytes et les cellules du cristallin et de la cornée sont directement exposés à l'oxygène et donc aux radicaux libres nocifs générés par l'oxygène et elles nécessitent alors entre autre d'un pool important du glutathion réduit.

La voie des pentoses phosphate peut être subdivisée en deux phases (**Figure 15**) :

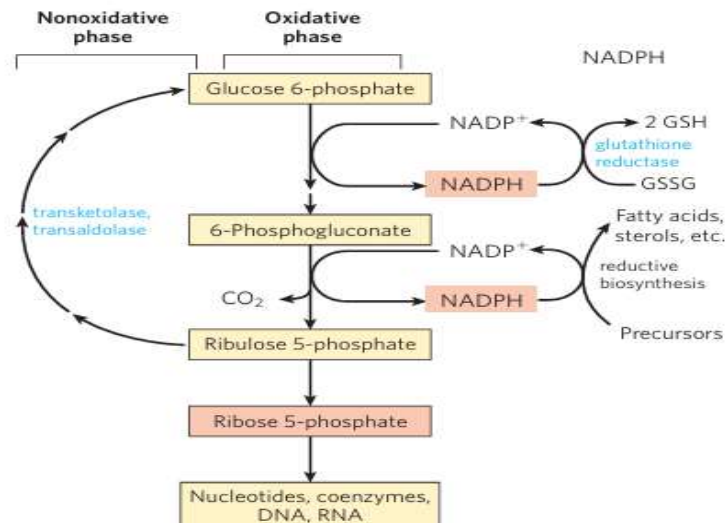
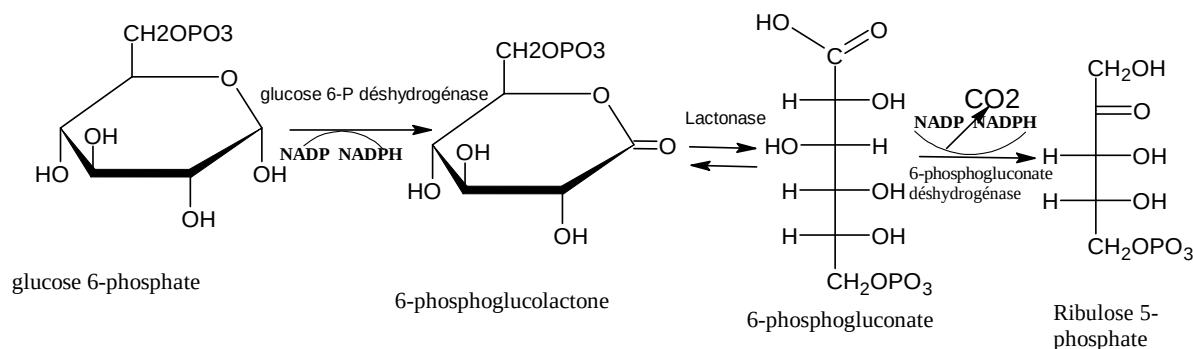


Figure 15 : la voie des pentoses phosphate (Nelson and Cox, 2013)

1- La phase oxydative

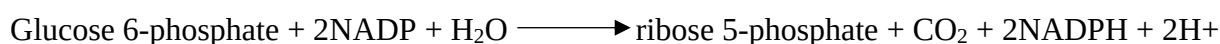
La première réaction de la voie des pentoses phosphates est l'oxydation du glucose 6-phosphate par **la glucose 6-phosphate déshydrogénase** (G6PD) pour former le 6 phosphoglucono- δ -lactone, un ester intramoléculaire. Cette réaction, essentiellement irréversible, est un site de contrôle de la voie qui est donc régulée par le taux de NADP^+ . La lactone est hydrolysée en acide libre 6-phosphogluconate par une lactonase spécifique.

Le 6-phosphogluconate est l'objet d'une décarboxylation oxydative par la **6-phosphogluconate déshydrogénase**, elle aussi très spécifique pour le NADP^+ . Cette réaction de la phase oxydative des pentoses phosphate permet la réduction d'une deuxième molécule de NADP^+ en NADPH et conduit à la formation du ribulose 5-phosphate.



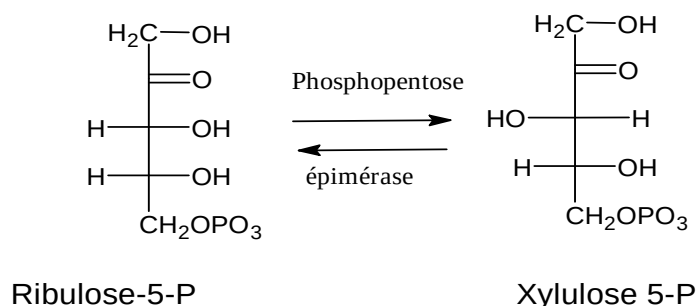
Le ribulose 5-phosphate pourra être isomérisé en ribose 5-phosphate par la phosphopentose isomérase ou épimérisé en xylulose 5-phosphate par la phosphopentose épimérase. Cependant, de nombreuses cellules ont besoin de plus de NADPH pour leurs synthèses réductrices que de ribose 5-phosphate à incorporer dans leurs nucléotides ou leurs acides nucléiques.

Dans certains tissus, la voie des pentoses phosphates se termine à ce stade, et son équation globale est la suivante :



2- Phase non oxydative

Cependant, de nombreuses cellules ont besoin de plus de NADPH pour leurs synthèses réductrices que de ribose 5-phosphate à incorporer dans leurs nucléotides ou leurs acides nucléiques. Les pentoses phosphates produits dans la phase oxydative de la voie sont recyclés en glucose 6-phosphate. Dans cette phase non oxydative, le ribulose 5-phosphate est d'abord épimérisé en xylulose 5-phosphate :



Ensuite, dans une série de réarrangements des squelettes carbonés (**Figure 16**), six sucres phosphates à cinq carbones sont convertis en cinq sucres phosphates à six carbones, ce qui complète le cycle et permet de poursuivre l'oxydation du glucose 6-phosphate avec production de NADPH.

Ces réactions, catalysées par **la transcétolase** et **la transaldolase**, permettront l'interconversion d'oses à trois, quatre, cinq, six ou sept carbones. Parmi ces derniers, le glycéraldéhyde 3-phosphate et le fructose 6-phosphate créent un lien réversible entre la voie des pentoses phosphate et la glycolyse. L'entrée du glucose 6-phosphate dans la glycolyse ou dans la voie des pentoses phosphates est largement déterminée par les concentrations relatives de **NADP⁺** et de **NADPH**.

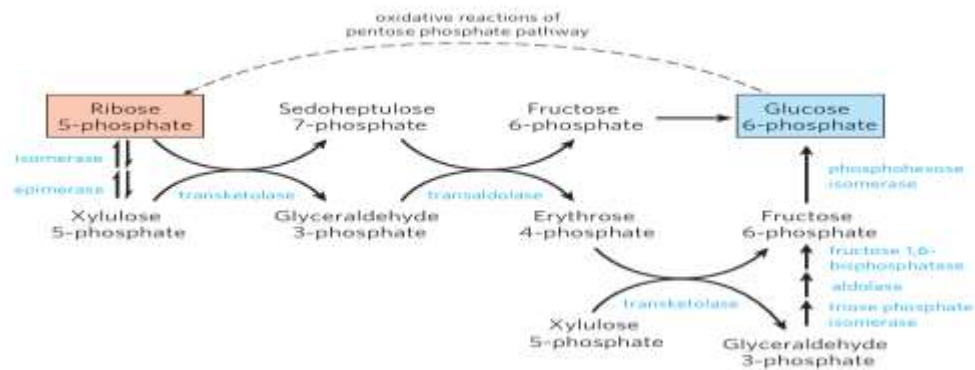


Figure 16 : phase non oxydative de la voie des pentoses phosphate (Nelson and Cox, 2013)

7.2. Anabolisme

7.2.1. Néoglucogénèse ou gluconéogénèse

La néoglucogénèse est la formation du glucose à partir de précurseurs non glucidiques. C'est une voie essentiellement hépatique (90%) et secondairement rénale et dans les intestins grêles (10%). Les principaux précurseurs de la néoglucogénèse sont des composés à trois carbones tels que le lactate, certains acides aminés dits : glucoformateurs ou glucogènes, le glycérol ainsi tous les intermédiaires de cycle de Krebs (**Figure 17**). Le catabolisme des acides aminés glucoformateurs est augmenté dans certaines circonstances comme les jeûnes glucidiques, le diabète sucré et l'action du cortisol.

Exemple : néoglucogénèse à partir du lactate : dans le foie, la néoglucogénèse suit en grand partie les étapes de la glycolyse qui sont pour la plupart réversibles (sept réactions). Les trois autres réactions irréversibles seront remplacées par les réactions suivantes (**Figure 17**) :

- Acide pyruvique + CO₂ + ATP $\xrightarrow{\text{pyruvate carboxylase}}$ oxaloacétate + ADP + Pi
- Oxaloacétate + 2GTP $\xrightarrow{\text{phosphoénolpyruvate carboxykinase}}$ acide phosphénolpyruvique (PEP) + 2GDP + CO₂

La pyruvate carboxylase est stimulée par l'acétyl-CoA, ce qui augmente le taux de gluconéogénèse lorsque la cellule dispose d'une quantité suffisante d'autres substrats (acides gras) pour la production d'énergie.

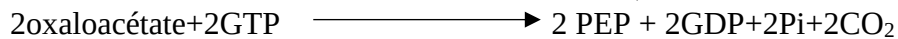
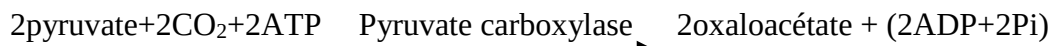
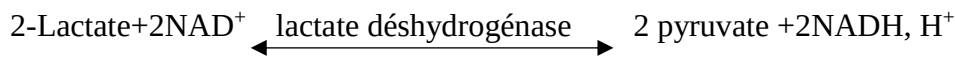
• Passage du fructose 1, 6 bis P au fructose 6-P

Cette hydrolyse est catalysée par la **fructose 1, 6-bis- phosphatase** ; à ce niveau se manifestent des phénomènes de régulation.

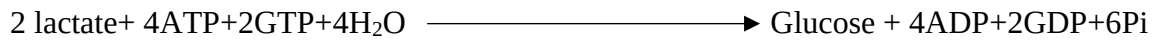
• Passage du glucose 6-P au glucose

Cette hydrolyse est catalysée par glucose 6-phosphatase (principalement hépatique).

Les équations de la néoglucogénèse à partir du lactate :



• **Equation global :**



Bilan énergétique

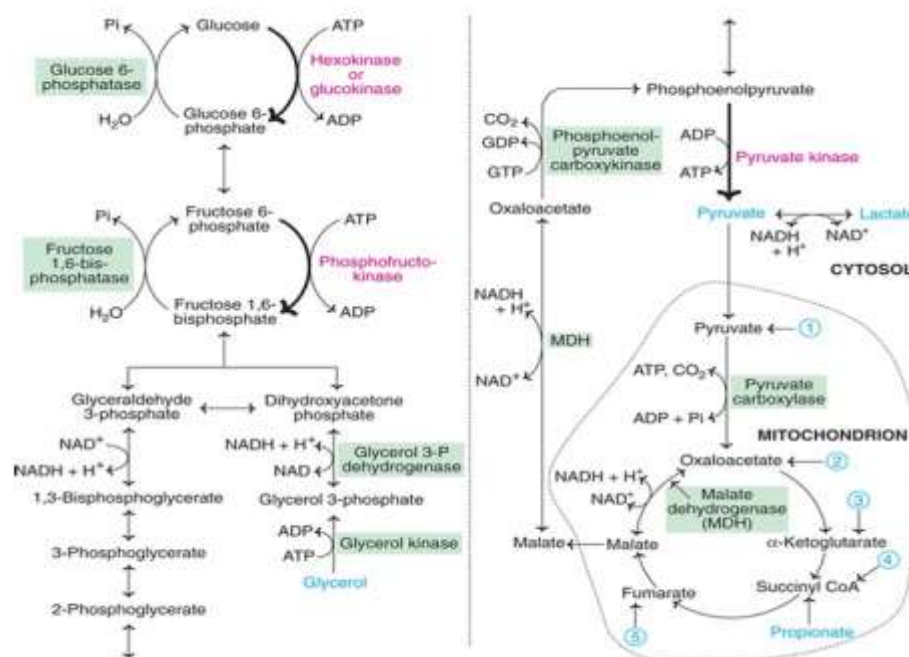
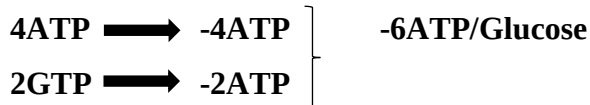


Figure 17 : la voie de la gluconéogenèse (Satyanarayana and Chakrapani , 2013). Les enzymes catalysant les étapes irréversibles de la glycolyse sont représentées en rouge. Les enzymes importantes participant à la néoglucogenèse sont représentées en vert ombré. Les substrats de la néoglucogenèse sont en bleu. Les nombres représentent l'entrée des acides aminés glucoformateurs : (1) Alanine, glycine, sérine, cystéine, thréonine et tryptophane ; (2) Aspartate et asparagine ; (3) Arginine, glutamate, glutamine, histidine, proline ; (4) Isoleucine, méthionine, valine ; (5) Phénylalanine, tyrosine].

7.2.2. Synthèse du glycogène

La biosynthèse du glycogène a lieu dans le foie ou les muscles. Elle passe par deux étapes (**Figure 18**) :

Etape 1 : biosynthèse des chaînons linéaires par création de liaisons osidiques α (1 – 4) sous l'influence de la **glycogène-synthétase (5)**.

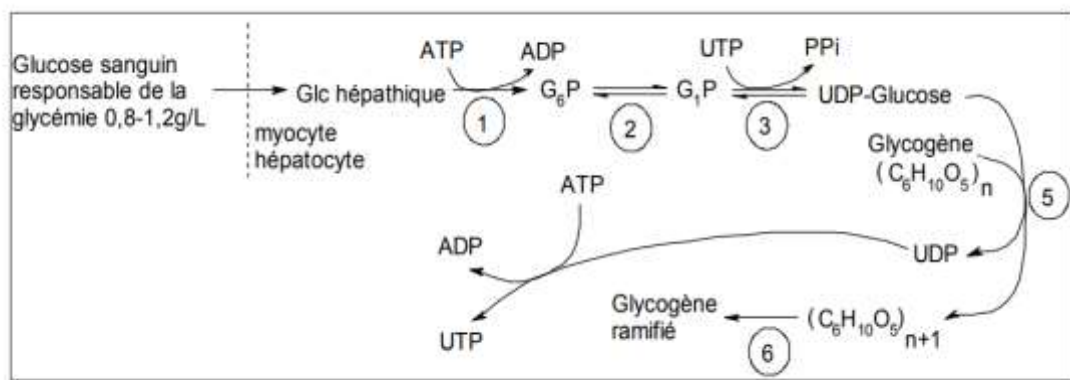
Remarque

La réaction directe entre une fonction semi-acétalique et un OH alcoolique ne se fait pas spontanément, et c'est pourquoi le groupement semi-actétalique doit préalablement activer, c'est-à-dire rendu plus actif en vue de la formation de la liaison glucosidique : cette activation a lieu en 2 étapes :

- 1- Transformation du glucose 6-P en glucose -1-P catalysée par **phosphoglucomutase**
- 2- Formation de l'uridine-diphosphate-glucose (UDP-glucose) par l'action de l'**UDP phosphorylase** (l'énergie fournie par l'UTP sera reconstituée par une molécule d'ATP)

Puis l'UDP-glucose transfère la position glucose de sa molécule sur une chaîne de glycogène préexistante, allongeant celle-ci d'une unité.

Etape 2 : mise en place des branchements α (1 – 6) se fait grâce à « l'enzyme branchant » (6) (**Figure 18**)



1 : glucokinase ; 2 : phosphoglucomutase ; 3 : UDP phosphorylase ; 5 : glycogène synthase ; 6 : enzyme branchant

Figure 18 : étapes de synthèse du glycogène (**Hardouin, 2018**)

7.3. Régulation

7.3.1. Régulation réciproque de la néoglucogenèse et de la glycolyse

A. Régulation allostérique

Cette régulation porte sur deux couples d'enzymes :

A.1. Le couple phosphofructokinase 1/Fructose 1, 6 biphosphatase 1 (PFK1/FBP1)

Un taux élevée d'AMP ou de fructose 2, 6 di phosphate active la phosphofructokinase I (PFK1) de la glycolyse et inhibe la fructose 1-6 bisphosphatase (FBP I) de la néoglucogenèse. Inversement, lorsque les concentrations en ATP et en citrate sont très élevées, la glycolyse ralentie par l'intermédiaire de l'inhibition de la phosphofructokinase I (PFK-I). Parallèlement, la fructose 1, 6 bisphosphatase I (FBPI) est activée et la néoglucogenèse est stimulée (**Figure 19**).

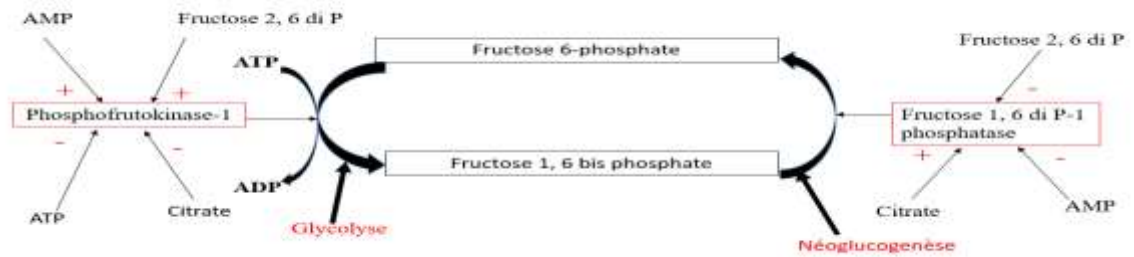


Figure 19 : régulation allostérique réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse (originale) d'après Zinsou

A.2. Le couple pyruvate déshydrogénase/ pyruvate carboxylase (PDH/PC)

La pyruvate déshydrogénase et la pyruvate carboxylase (enzymes mitochondriales) constituent le deuxième couple d'enzymes réciproquement régulées, affectant la glycolyse et la néoglucogenèse. En cas de besoin en pyruvate indispensable à la formation de l'acétylCoA, une activité du pyruvate déshydrogénase (pyruvate DH) favorise la glycolyse.

En cas d'excès d'ATP (le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative sont ralentis et le citrate et l'acétylCoA s'accumulent). L'AcétylCoA devient un effecteur négatif de la pyruvate DH et un activateur de la pyruvate carboxylase. Le pyruvate est alors transformé en oxaloacétate, ce qui active la néoglucogenèse (**Figure 20**).

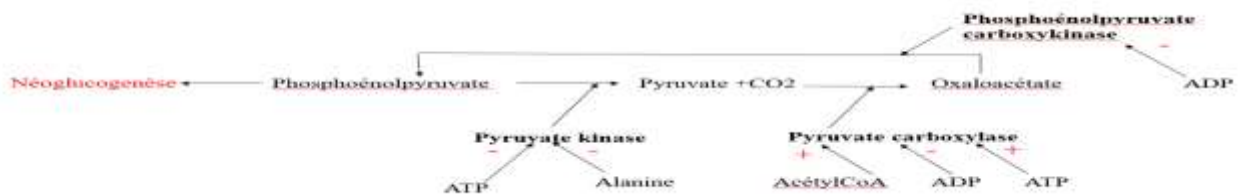


Figure 20 : régulation par le couple pyruvate déshydrogénase/ pyruvate carboxylase (originale) d'après Zinsou

B. Régulation hormonale

Considérant le foie, l'organe principal de la régulation du métabolisme glucidique. La régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse est assurée par **le taux de fructose 2,6 bis P**. Il est formé dans le foie, à partir de la phosphorylation du fructose 6- P par **phosphofructokinase II**. La PFK-II est une enzyme cytoplasmique, bifonctionnelle, qui peut catalyser deux réactions opposées, en fonction de son état de phosphorylation :

- La phosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-2,6-diphosphate (activité phosphofructokinase) lorsque l'enzyme est déphosphorylée.
- L'hydrolyse du fructose-2,6-diphosphate en fructose-6-phosphate (activité fructose 2,6-diphosphatase) lorsque l'enzyme est phosphorylée.

L'équilibre entre ces deux activités (phosphorylation, déphosphorylation) est assuré par le glucagon.

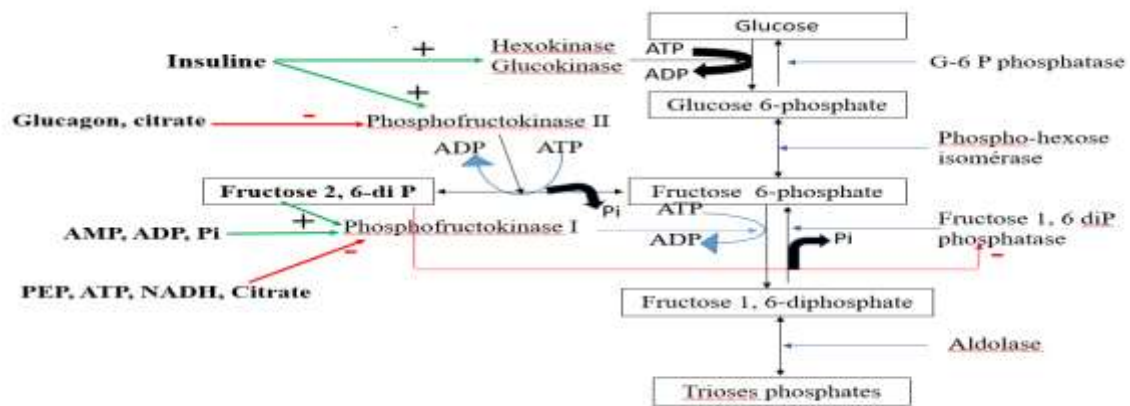


Figure 21 : régulation hormonale de la glycolyse et la néoglucogénèse (originale) d'après Delannoy

Le fructose 2, 6-P est effecteur allostérique positif de la phosphofructokinase I et négatif du fructose 1, 6 bisphosphatase I. En concentration suffisante, il active par ce biais la glycolyse pendant qu'il inhibe la néoglucogénèse.

Le glucagon sécrété au cours d'une diminution de la glycémie, active la néoglucogénèse et inhibe la glycolyse. Dans le muscle, l'adrénaline active la glycolyse et inhibe la néoglucogénèse.

Chapitre 8 : Métabolisme des lipides

Introduction

Les triglycérides (triacylglycérols), les phospholipides et les stérols forment les principaux lipides de l'alimentation humaine et animale. La digestion de ces lipides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Elle se commence dans l'intestin grêle sous l'action des lipases pancréatiques et des phospholipases. L'action des sels biliaires est la mise en émulsion des triglycérides et la formation de micelles.

Les produits de la digestion des lipides absorbés au niveau de la muqueuse intestinale sont transformés par celle-ci en triacylglycérols puis enfermés dans des particules lipoprotéiques appelées chylomicrons. A leur tour, ceux-ci sont libérés dans le courant sanguin par le système lymphatique qui les transporte aux tissus.

Les triacylglycérols des chylomicrons et des VLDL (very low density lipoproteins) sont hydrolysés en acides gras libres et en glycérol dans les capillaires du tissu adipeux et des muscles squelettiques par la lipoprotéine lipase. Les acides gras libres formés restent dans ces tissus tandis que le glycérol est transporté dans le foie et les reins.

8.1. Catabolisme des acides gras (β -oxydation)

A. Activation et entrée des acides gras dans la mitochondrie

Les enzymes d'oxydation des acides gras sont localisés dans la matrice mitochondriale. Avant sa pénétration dans la matrice mitochondriale, les acide gras cytosoliques sont tout d'abord activés en acyl CoA par l'**acyl CoA synthétase** :



Au cours de cette réaction, l'ATP subit une coupure libérant du pyrophosphate (PPi) et de l'AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par une pyrophosphatase pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison thioester, l'AMP est rephosphorylé ensuite en ADP puis en ATP par adénylate kinase.

Les acides gras à courte chaîne (nombre de carbones au plus égal à 10), peuvent être transportés directement dans la matrice et y subir leur activation par acyl CoA synthétase matricielle.

Par ailleurs, les acides gras à longue chaîne (supérieur à 10), l'activation se fait dans l'espace inter membranaire de la mitochondrie par une acyl CoA synthétase liée à la face interne de la membrane mitochondriale externe.

A ce niveau, le radical acyle est transporté dans la matrice par le système carnitine (**Figure 1**). Dès leur arrivé dans la matrice où ils sont à nouveau conjugués au CoA au cours d'une réaction catalysée par la carnitine acyle transférase II.

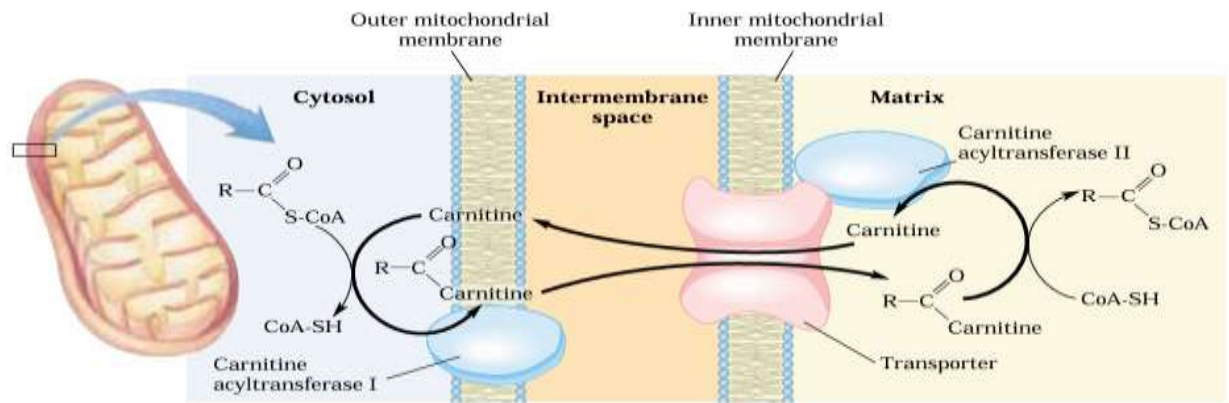


Figure 1 : transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale (Nelson and Cox, 2001)

B. Etapes de la β -oxydation mitochondriale des acides gras

La β -oxydation est un processus de dégradation des acides gras aérobie, répétitif opérant par coupures de fragments dicarbonés, à localisation mitochondriale et qui donne naissance à l'acétylCoA.

B.1. des acides gras saturés et à nombre pair de carbone

La séquence des réactions se déroule en 4 étapes, appelées **tour** ou **spirale de Lynen**. Pour un acide gras à $2n$ carbones, **(n-1) tours** sont nécessaires pour son oxydation complète en acétylCoA.

1- Première déshydrogénation de l'acylCoA

Formation d'une double liaison trans entre les carbones 2 et 3 (ou α - β) de l'acylCoA par une réaction de déshydrogénation effectuée par l'**acylCoA déshydrogénase à FAD** (Figure 2).

2- Hydratation de la double liaison

Elle est assurée par **une enoylCoA hydratase**. Le produit obtenu est le 3-hydroxyacylCoA. La fixation du radical OH est orientée sur le carbone 2 (α).

3- Deuxième déshydrogénation

Cette déshydrogénation NAD dépendante de ce 3 hydroxyalCoA par le **3 (β) -hydroxyacylCoA déshydrogénase** pour former le composé le 3 (β)-cétoacyl-CoA.

4- Clivage de l'acide gras

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la **B-cétothiolase** (lyase), au cours de la thiolysé en présence d'un HSCoA, il y'a rupture de la liaison 2-3 et libération d'un acétylCoA et reformation d'un acylCoA dont la chaîne est privé de 2 carbones. Ce derniers acylCoA va servir de substrat pour le tour suivant.

A la fin de chaque tour, il y'a libération de 1 acétylCoA, de 1 FADH_2 , et 1 NADH , H^+ à l'intérieur de la matrice (Figure 2).

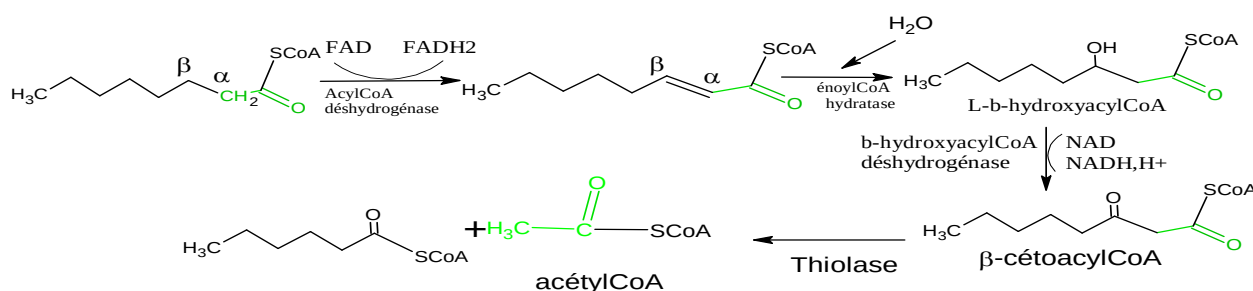
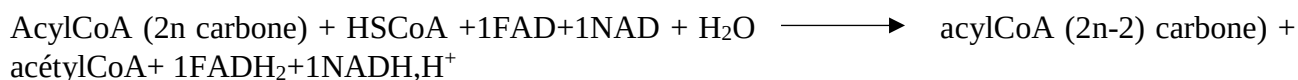
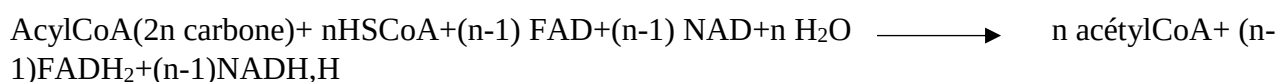


Figure 2 : un tour de B-oxydation d'un acide gras saturé (originale)

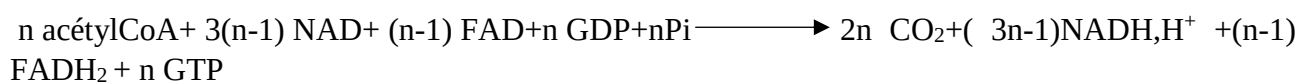
- **Equation équilibré après un tour de B-oxydation est :**



- **Equation équilibré après oxydation totale de l'acide gras en acétyl CoA est :**

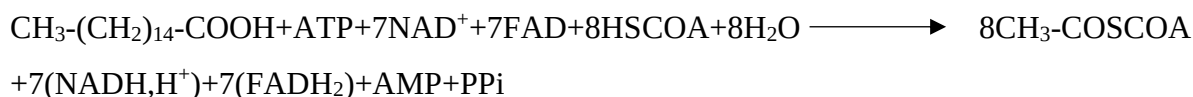


Après oxydation de l'acétylCoA en CO_2 et H_2O :



- **Exemple** : le bilan énergétique d'oxydation complète de l'acide palmitique

Pour dégrader le palmitate, il faut effectuer 7 tours de Lynen. A chaque fois, un NAD^+ et un FAD sont consommés (**Figure 3**). De plus, l'activation de l'acide gras consomme un ATP en AMP et PPi (c'est l'équivalent de 2ATP consommés). L'équation bilan est donc :



Le cycle de Krebs utilise 3 NAD^+ et un FAD^+ par tour et permet la synthèse d'un ATP (par l'intermédiaire d'un GTP). La dégradation d'un acétylCoA en CO_2 , permet donc, après réoxydation des cofacteurs, la synthèse de 129 ATP :

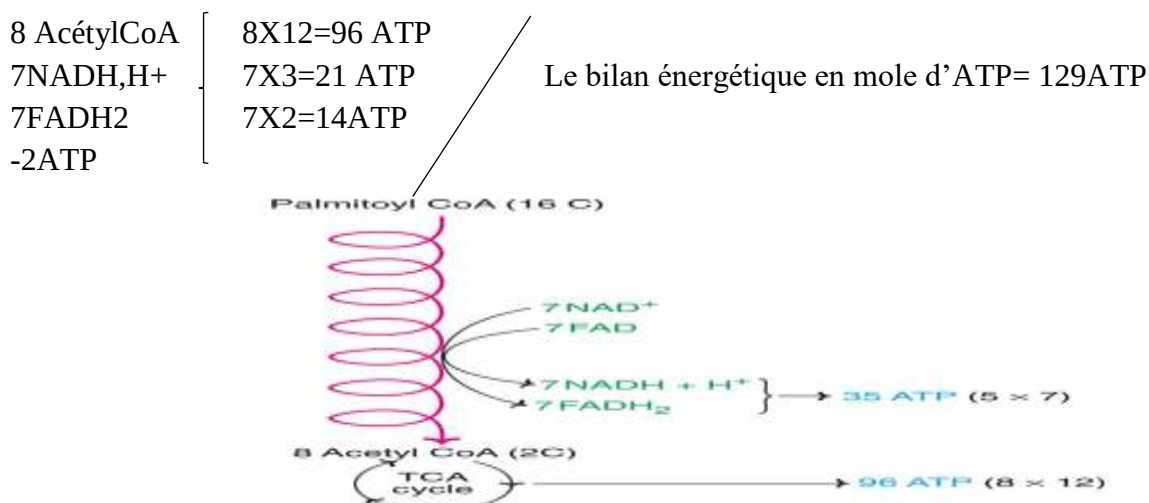


Figure 3 : bilan énergétique d'oxydation complète de l'acide palmitique (Satyanarayana and Chakrapani, 2013)

B.2.Acides gras mono-insaturés et à nombre pair de carbone

La plupart des acides gras contenus dans les triacylglycérols et les phospholipides des animaux et des plantes sont insaturés, c'est-à-dire qu'ils possèdent une ou plusieurs doubles liaisons. Ces liaisons sont en configuration **cis** et ne peuvent pas être métabolisés par l'enoyl-CoA hydratase, l'enzyme qui catalyse l'addition de H₂O à la double liaison **trans**. Deux autres enzymes sont nécessaires à l'oxydation des acides gras mono-insaturés : **une isomérase et une réductase**.

Exemple : β -oxydation de l'acide oléique C18 : Δ^9 (Figure 4)

Après trois tours de β -oxydation de l'oléoyl-CoA, pour donner trois molécules d'acétyl-CoA et le cis- Δ^3 - Δ^6 dodécényl-CoA. Ce produit ne peut servir de substrat à l'enoyl-CoA hydratase, qui n'agit que sur les doubles liaisons trans. L'enzyme auxiliaire Δ^3, Δ^2 -enoyl-CoA isomérase isomérisé le cis- Δ^3 - cis Δ^6 enoyl-CoA en trans- Δ^2 - cis Δ^6 enoyl-CoA. L'oxydation de ce dernier produit nécessite une deuxième enzyme auxiliaire en plus de l'enoyl-CoA isomérase : **la 2,4-diényl-CoA réductase** dépendante du NADPH pour donner trans Δ^3 enoyl-CoA.

Les autres enzymes d'oxydation agissent maintenant sur cet intermédiaire pour produire de l'acétyl-CoA et l'ester de coenzyme A d'un acide gras saturé à 10 carbones, le décényl-CoA. Ce dernier subit quatre autres tours par la voie de l'oxydation pour donner cinq autres molécules d'acétyl-CoA. Au total, neuf acétyl-CoA sont produits à partir d'une molécule d'oléate à 18 carbones.

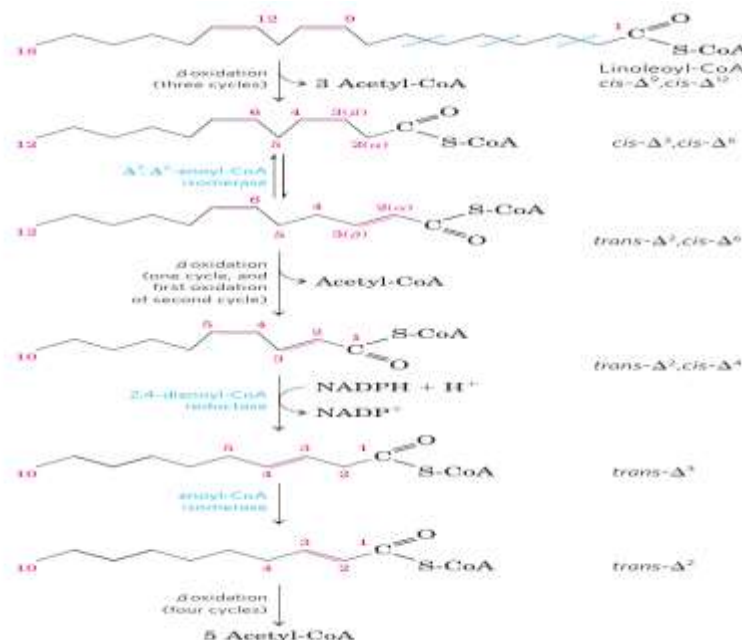


Figure 4 : β -oxydation de l'acide oléique (acide gras mono-insaturé)

(Satyanarayana and Chakrapani, 2013)

- Bilan énergétique**

La dégradation d'un acide gras mono-insaturé s'effectue comme celle d'un acide gras saturé, sauf au niveau du double liaison, le tour correspondant de la dégradation n'utilise pas de FAD⁺. Donc,

par rapport au bilan de la β -oxydation des acides gras saturés, il y a un FADH_2 en moins pour les acides gras mono insaturés.

8.2. Catabolisme des stérols

Le noyau stéroïde (structure en anneau) du cholestérol ne peut pas être métabolisé chez l'homme. Le cholestérol (50 %) est converti en acides biliaires, excrété dans les fèces, et sert de précurseur pour la synthèse des hormones stéroïdes, de la vitamine D, du coprostanol et du cholestanol. Ces deux derniers sont les stérols fécaux, en plus du cholestérol.

8.3. Biosynthèse des acides gras et des triglycérides

La biosynthèse des acides gras et des lipides répond à deux impératifs dans la cellule :

- Fourniture des acides gras nécessaires à la synthèse des lipides de structure.
- Mise en réserve de l'énergie lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux.

8.3.1. Biosynthèse des acides gras

La synthèse des acides gras à $2n$ atomes de carbone est entièrement cytosolique. C'est un processus répétitif qui nécessite $(n-1)$ **tour** appelé **hélice de Wakil**. Chaque tour est une succession d'une séquence de quatre réactions : condensation, réduction, déshydratation et réduction. Elle nécessite, comme la synthèse des lipides :

- L'énergie apportée par l'ATP.
- Du pouvoir réducteur fourni sous forme de NADPH , H^+ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphate.
- Des précurseurs, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétylCoA.

L'acétylCoA provient :

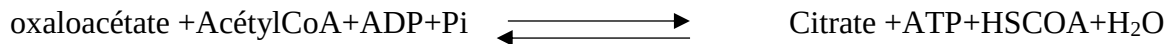
- β -oxydation des acides gras (intramitochondriale)
- Oxydation du pyruvate (mitochondriale)
- Dégradation oxydative des acides aminés dits cétogènes.

Après un tour de l'hélice de Wakil, il y'aura :

- Consommation de 2NADPH_2
- Production de $1\text{H}_2\text{O}$ et de 1HSACP

L'acétylCoA quel que soit son origine est formé dans la mitochondrie. Pour servir de précurseur dans le cytosol à la synthèse des acides gras, il doit être transporté de la matrice mitochondriale dans le cytosol. Cependant, les mitochondries ne sont pas facilement perméables à l'acétyl-CoA. De plus, le système carnitine ne transporte que des acides gras à longue chaîne. Pour cela, le transport de l'acétyl-CoA est contourné par un autre système appelé : **système citrate**, qui transporte les groupes acétyles à travers la membrane mitochondriale interne.

Le citrate est formé dans la matrice mitochondriale par la condensation de l'acétyl-CoA avec l'oxaloacétate suivant la réaction suivante :



Lorsqu'il est présent à des niveaux élevés, le citrate est transporté dans le cytosol, où il est clivé par l'**ATP-citrate lyase** (Figure 5). Donc, le transfert d'une molécule d'acétyl-CoA des mitochondries vers le cytosol consomme une molécule d'ATP.

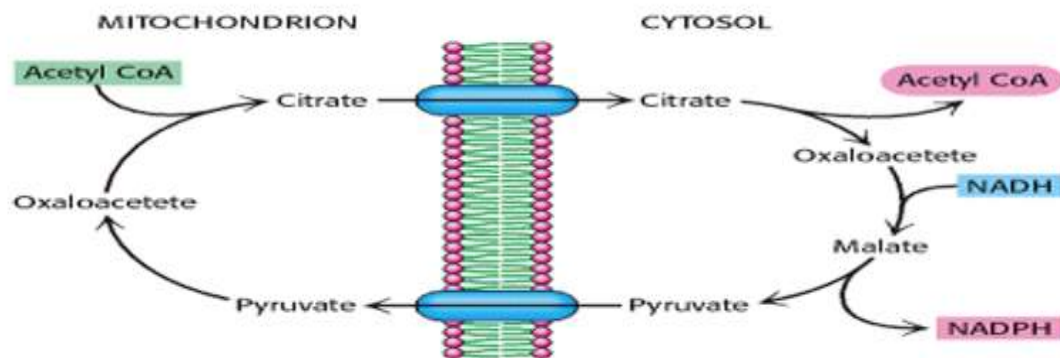


Figure 5 : transfert de l'acétylCoA au cytosol (Berg et al., 2002)

Exemple de biosynthèse de l'acide palmitique

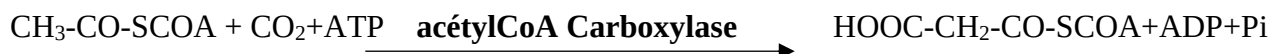
La synthèse des acides gras nécessite la formation **du malonylCoA**, donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne et la fixation des radicaux acyles intermédiaires à un transporteur appelé : HSACP (acyl carrier Protein), qui joue le rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyles pendant la β -oxydation des acides gras.

- Molécules impliquées dans la synthèse du palmitate

1- ACP-SH (Acyl carrier Protein) (R-CO-SACP)

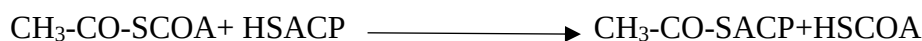
2- Formation du malonylCoA

Le malonylCoA est formé par la carboxylation de l'acétylCoA. La réaction est catalysée par l'**acétylCoA carboxylase** avec consommation d'une liaison riche en énergie.



3- Transfert des groupements acétyle et malonyl sur HSACP

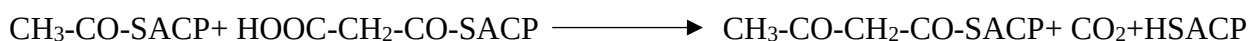
Les métabolites intermédiaires impliqués dans la synthèse du palmitate sont fixés sur HSACP dans le cytosol. Leur transfert sur ce transporteur est catalysé par une acyltransférase : acétyle transférase et malonyl transférase ; les réactions sont les suivantes :



- **Étapes enzymatiques de la synthèse du palmitate**

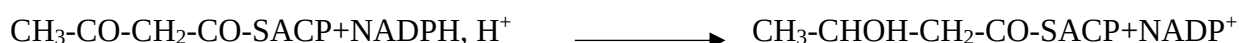
1- Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP

Cette réaction est catalysée par l'acéto-acétyl-ACP synthase qui est une enzyme condensant ces deux molécules. Le substrat accepteur est acétyl-ACP alors que le substrat donneur de radical est le malonyl-ACP. Ce dernier sera le donneur chaque fois qu'il y'aura élongation de la chaîne. La réaction catalysée est:



2- Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β -hydroxybutyryl-ACP

Cette réaction se fait en présence de NADPH, H^+ comme donneur d'électrons et de protons. Elle est catalysée par l'acétoécétyl-ACP réductase (β -cétoacyl-ACP –réductase)



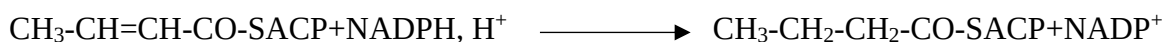
3- Déshydratation du β -hydroxybutyryl-ACP

L'enzyme responsable est la **β -hydroxybutyryl-ACP déshydratase** avec formation d'une double liaison. On obtient 2-énoyl-ACP



4- Réduction de la double liaison par NADPH, H^+

Contrairement à tout ce que nous avons vu jusqu'ici, la réduction de la double liaison se fera en présence de NADPH, H^+ qui fournira les électrons nécessaires



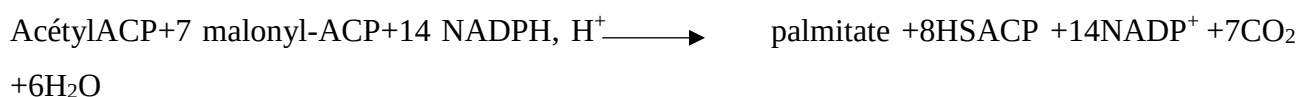
L'acide gras que nous venons de synthétiser a 4 carbones. Il deviendra le substrat accepteur de radical et sa chaîne aliphatique sera augmentée de 2 carbones apportés par le malonyl-ACP pendant le second tour. Ce processus va se poursuivre jusqu'au niveau du palmitoyl-ACP qui est le terme de la synthèse des acides gras dans le cytosol.

Pour les acides gras à chaînes plus longue, l'élongation se poursuit dans la mitochondrie et les microsomes, ce qui suppose le transport du radical palmitoyl dans la mitochondrie à travers la membrane interne par la navette acylcarnitine. Mais dans la mitochondrie, le donneur du groupement acétyl est alors l'acétyl-CoA.

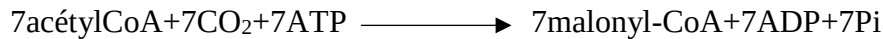
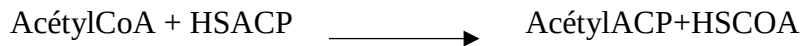
➤ Equation équilibrée de la biosynthèse de l'acide palmitique

La synthèse de l'acide palmitique est accomplie après 7 tours (ce qui représente (n-1) tours pour un acide gras à 2n carbones. Cette synthèse nécessite 8 acétylCoA, dont 7 doivent être convertie en malonyl CoA.

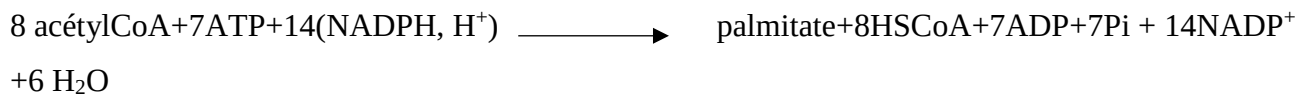
La réaction globale est la suivante :



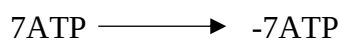
Etablissant maintenant ce bilan avec l'acétylCoA comme unique précurseur. On obtient la séquence suivante :



Lorsqu'on additionne les 4 réactions ci-dessus, on obtient :



• Bilan énergétique



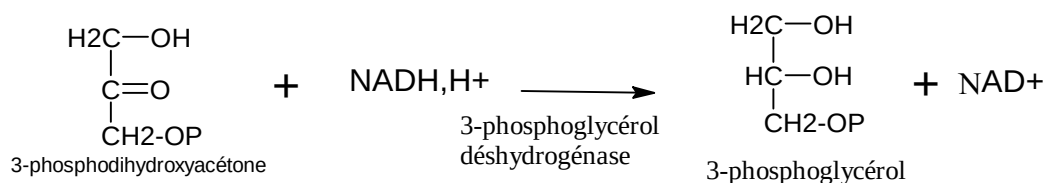
Total = -71ATP consommés

8.3.2. Biosynthèse des triglycérides

Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans la cellule adipeuse (adipocyte) et intestinale. Chez les végétaux supérieurs et les animaux, les lipides ont deux précurseurs : le L-glycérol et l'acétylCoA.

➤ Origine du glycérol

Le L-glycérol provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse. La réaction est catalysée par la 3-phosphoglycérol déshydrogénase.

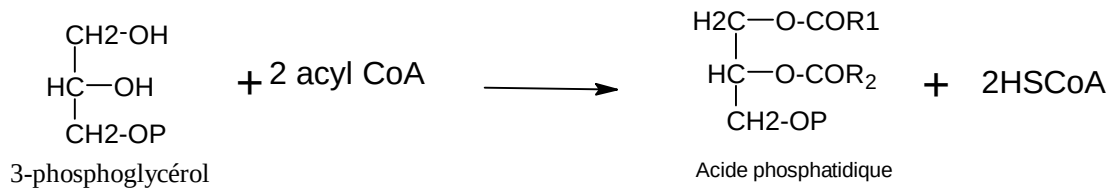


➤ Synthèse de triglycéride

La synthèse comporte 3 étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

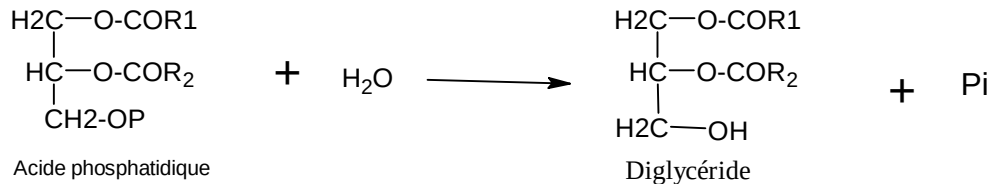
1- Formation de l'acide phosphatidique

Deux acylCoA réagissent sur le glycérol-3P pour donner l'acide phosphatidique. Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol-P sont estérifiées grâce à l'action de l'acyl-transférase.



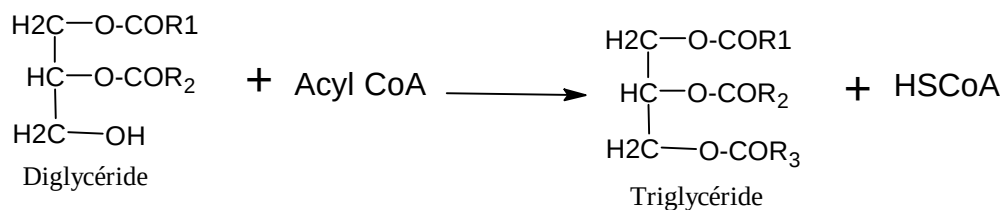
2- Formation du diacylglycérol ou diglycéride

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase



3- Formation du triacylglycérol ou triglycéride

Le diacylglycérol réagit avec un acylCoA pour donner le triglycéride. Tous les acides gras peuvent être différents. Une acylCoA transférase intervient :



Les triglycérides sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. Dans les cellules hépatiques et intestinales, les triglycérides sont enveloppés d'une couche de protéines donnant les lipoprotéines (chylomicrons et VLDL).

8.4. Biosynthèse des stérols

Le cholestérol se trouve exclusivement chez les animaux, c'est pourquoi on l'appelle souvent stérol animal. Presque tous les tissus de l'organisme participent à leur biosynthèse. La contribution la plus importante est apportée par le foie (50 %), l'intestin (15 %), la peau, la corticosurrénale, les tissus reproducteurs, etc. Le cholestérol remplit un certain nombre de fonctions importantes :

1. Structurel : composant la membrane cellulaire.
2. Précurseur de la synthèse de tous les autres stéroïdes de l'organisme. Il s'agit notamment des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D et des acides biliaires.
3. C'est un ingrédient essentiel de la structure des lipoprotéines, qui transportent les lipides de l'organisme.
4. Les acides gras sont transportés vers le foie sous forme d'esters de cholestérol pour y être oxydés.

Les enzymes impliquées dans la synthèse du cholestérol se trouvent dans le cytosol et les fractions microsomales de la cellule. La synthèse du cholestérol nécessite de :

- ✓ L'acétyl-CoA qui fournit tous les atomes de carbone du cholestérol.
- ✓ Les équivalents réducteurs sous forme de NADPH
- ✓ L'énergie sous forme d'ATP.

Ainsi, la production d'une mole de cholestérol nécessite 18 moles d'acétyl-CoA, 36 moles d'ATP et 16 moles de NADPH.

La synthèse du cholestérol passe par 5 étapes :

1. Synthèse de de la β -hydroxy β -méthylglutaryl CoA (HMG CoA) : deux moles d'acétyl CoA se condensent pour former l'acétoacétyl CoA. Une autre molécule d'acétyl-CoA est ensuite ajoutée pour produire de l'HMG-CoA (**Figure 6**).

2. Formation du mévalonate (6C) : l'HMG CoA réductase est l'enzyme limitant la vitesse de la biosynthèse du cholestérol. Cette enzyme est présente dans le réticulum endoplasmique et catalyse la réduction de l'HMG CoA en mévalonate. Les équivalents réducteurs sont fournis par le NADPH (**Figure 6**).

3. Production d'unités isoprénoïdes (5C) : dans une réaction en trois étapes catalysée par des kinases, le mévalonate est converti en 3-phospho 5-pyrophospho-mévalonate qui, après décarboxylation, forme le pyrophosphate d'isopentényle (IPP). Ce dernier s'isomérisse en pyrophosphate de diméthylallyle (DPP). L'IPP et le DPP sont tous deux des unités isoprénoïdes à 5 carbones. L'IPP et le DPP se condensent pour produire un pyrophosphate de géranyle (GPP) à 10 atomes de carbone. Une autre molécule d'IPP se condense avec le GPP pour former un pyrophosphate de farnésyle (FPP) à 15 atomes de carbone (**Figure 6**)

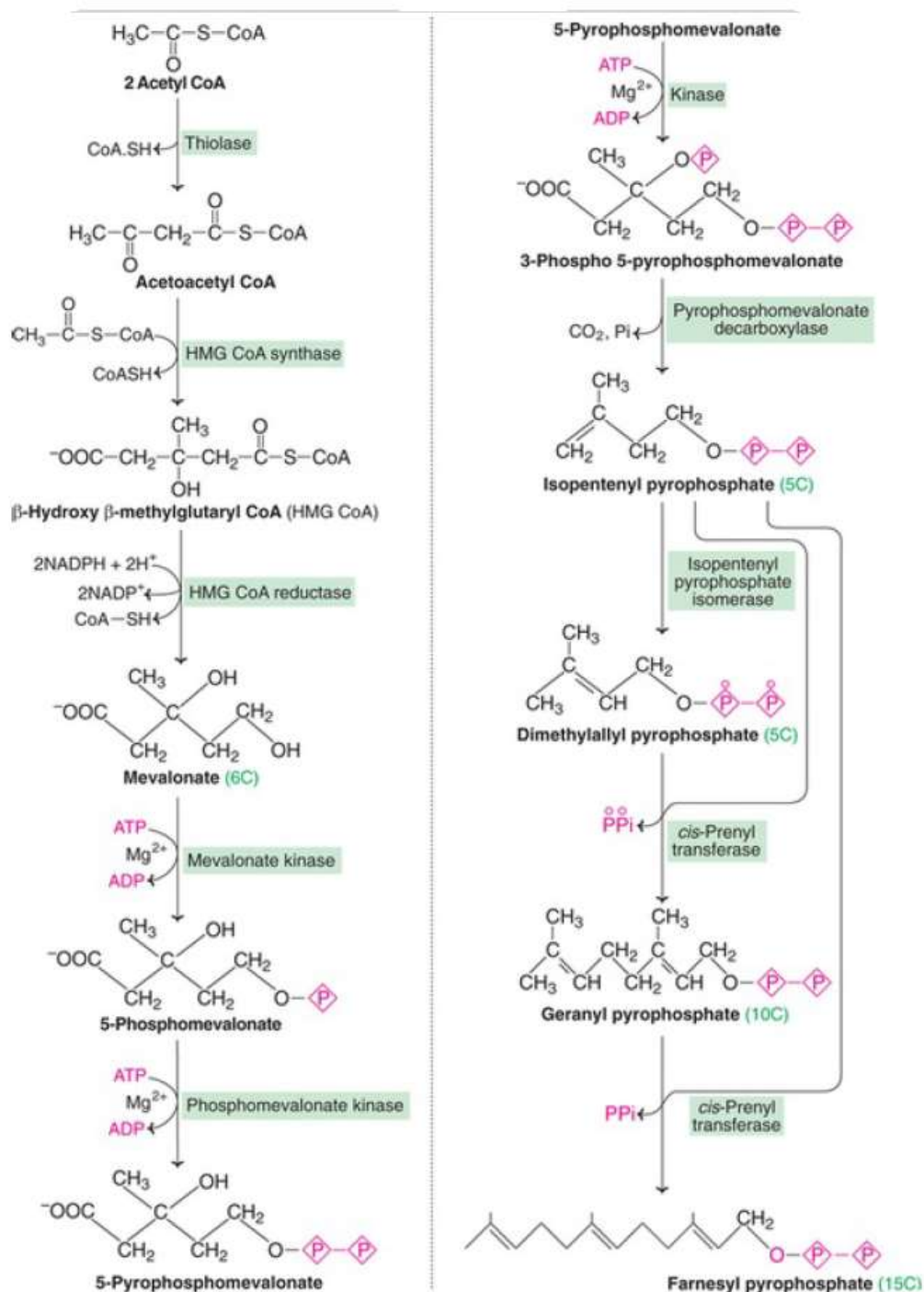


Figure 6 : formation d'unités isoprénoides à partir d'acétyl CoA (Satyanarayana et Chakrapani, 2013)

4. Synthèse du squalène (30C) : deux unités de farnésyl pyrophosphate s'unissent et se réduisent pour produire un squalène à 30 atomes de carbone (Figure 7).

5. Conversion du squalène en cholestérol (27C) : le squalène subit une hydroxylation et une cyclisation en utilisant l'O₂ et le NADPH et se convertit en lanostérol (Figure 7). La formation du cholestérol à partir du lanostérol est un processus à plusieurs étapes avec une série d'environ 19 réactions enzymatiques. Les réactions les plus importantes sont les suivantes :

- Réduction des atomes de carbone de 30 à 27.
- Élimination de deux groupes méthyles en C4 et d'un groupe méthyle en C14.
- Déplacement de la double liaison de C8 à C5
- Réduction de la double liaison présente entre C24 et C25

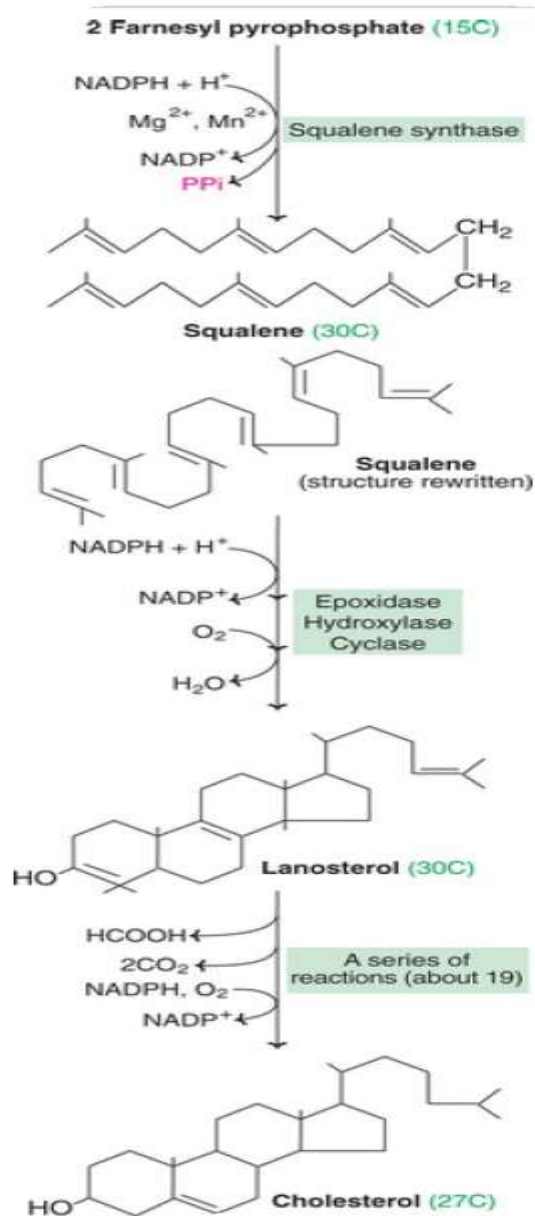


Figure 7 : Synthèse du squalène et sa conversion en cholestérol (Satyanarayana and Chakrapani, 2013)

Remarque

La biosynthèse du cholestérol fait partie d'une voie métabolique majeure qui permet la synthèse de plusieurs autres composés isoprénoïdes. Il s'agit notamment de l'**ubiquinone** (coenzyme Q de la chaîne de transport des électrons) et du **dolichol** (présent dans les glycoprotéines). Tous deux sont dérivés du pyrophosphate de farnésyle.

➤ Régulation de la synthèse du cholestérol

La biosynthèse du cholestérol est contrôlée par l'enzyme limitant **HMG CoA réductase**. Cet enzyme se trouve en association avec le réticulum endoplasmique et est soumise à différents contrôles métaboliques (**Figure 8**).

1- Contrôle par feedback : le cholestérol, produit final, contrôle sa propre synthèse par un mécanisme de feedback. L'augmentation de la concentration cellulaire de cholestérol réduit la synthèse de l'enzyme HMG CoA réductase.

2. Régulation hormonale : l'enzyme HMG CoA réductase existe sous deux formes interconvertibles. La forme déphosphorylée de l'HMG CoA réductase est plus active, tandis que la forme phosphorylée est moins active. Le glucagon et les glucocorticoïdes favorisent la formation d'une HMG CoA réductase inactive (forme phosphorylée) et, par conséquent, diminuent la synthèse du cholestérol. En revanche, l'insuline et la thyroxine augmentent la production de cholestérol en favorisant la formation de l'HMG CoA réductase active (forme déphosphorylée) (**Figure 8**)

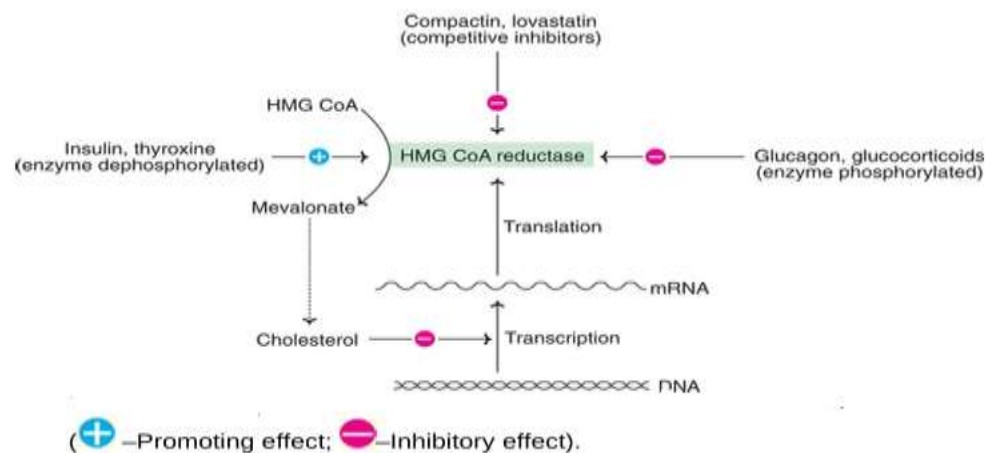


Figure 8 : régulation de la biosynthèse du cholestérol (**Satyanarayana and Chakrapani, 2013**)

8.5. Régulation

La sécrétion des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée par :

- 1- La vitesse de l'hydrolyse des triglycérides et celle de leur utilisation par les tissus périphériques.
- 2- La vitesse de l'estérification du glycérol 3-P par les acylCoA.

A-Régulation allostérique

Dans le foie, la vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par la vitesse de transport du radical acyle à travers la membrane mitochondriale interne (**Figure 1**). Cette vitesse peut être déterminée par le taux du malonylCoA cytosolique. En effet, un taux élevé de ce dernier devient un effecteur négatif de l'acyl carnitine transférase (ACT1). La biosynthèse des acides gras est ainsi stimulée. C'est alors une régulation allostérique coordonnée entre la lipolyse et la lipogenèse.

B- Régulation hormonale

Deux groupes d'hormones assurent une régulation coordonnée de la lipolyse et de la lipogenèse en effet :

La vitesse de l'hydrolyse des triglycérides est accélérée par des hormones cataboliques : (adrénaline, glucagon, noradrénaline, cortisol...) qui activent **la triglycéride lipase** par phosphorylation catalysée par la protéine kinase A. Ce dernier phosphoryle aussi **l'acétylCoA carboxylase** qui devient inactive. Par ailleurs, l'insuline (hormone anabolique) par l'intermédiaire d'une protéine phosphatase, en retirant le groupement phosphate du triglycéride lipase (effet antilipolitique) et restitue de celui de l'acétylCoA carboxylase pour rester active (stimulation de la lipogenèse).

L'insuline stimule aussi la synthèse du cholestérol. Elle active les protéines phosphatases aussi bien dans le foie que dans les adipocytes. Dans ces conditions, **la 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl-CoA (HMG CoA) réductase**, activée par déphosphorylation, prédomine dans les cellules hépatiques et oriente la synthèse vers le cholestérol alors que la lipase est inhibée dans les adipocytes.

Chapitre 9 : Métabolisme des peptides et des protéines

Introduction

Les acides aminés (AA) sont principalement utilisés dans la synthèse des peptides et des protéines et comme source d'azote pour la synthèse d'autres acides aminés et d'autres composés azotés tels que les bases nucléotidiques. On outre, contrairement aux acides gras et au glucose, les acides aminés en excès ne peuvent pas être stockés. Elles sont plutôt utilisées comme carburant métabolique. Le groupe α -aminé est éliminé (par le biais du cycle de l'urée) et le squelette carboné qui en résulte est converti en un intermédiaire métabolique majeur tels que : acétyl-CoA, acétoacétyl-CoA, pyruvate ou l'un des intermédiaires du cycle de Krebs. Ainsi, les acides gras, les corps cétoniques et le glucose peuvent être formés à partir d'acides aminés (**Figure 1**)

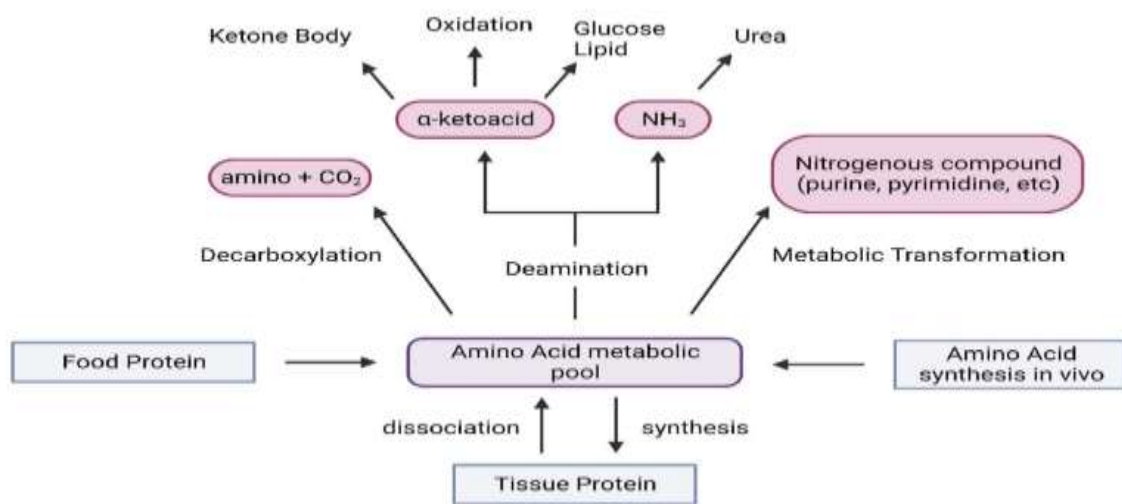


Figure 1 : métabolisme des acides aminés (Ling et al., 2023)

9.1. Catabolisme des acides aminés

Chez les mammifères, le catabolisme des acides aminés se déroule dans les différents types de tissus dont principalement hépatique, rénal ou dans les intestins. Cette dégradation commence par l'enlèvement du groupement alpha aminé du squelette carboné.

9.1.1. Catabolisme des groupements aminés

Le groupement α -aminé peut être séparé du squelette carboné des AA par deux types de réactions :

- 1- **Transamination**
- 2- **Désamination oxydative**

1- Transamination

La réaction de transamination est une réaction réversible et générale pour le métabolisme des acides aminés. En effet, cette réaction intervient aussi bien pour leur synthèse que pour leur catabolisme. C'est un processus d'échanges d'azote entre un acide aminé et un acide α -cétonique (**Figure 2**) :

l'acide aminé, donneur du groupement amine, devient un acide α -cétonique tandis que l'acide α -cétonique accepteur devient un acide α -aminé.

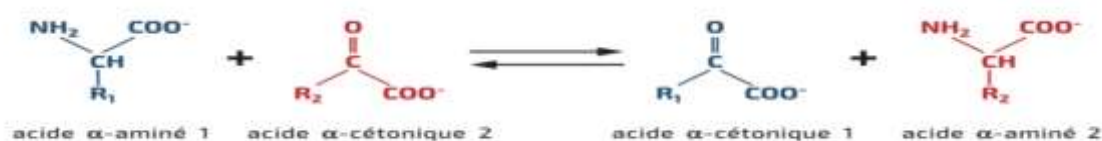
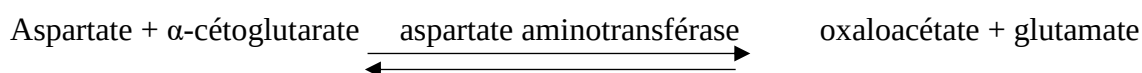
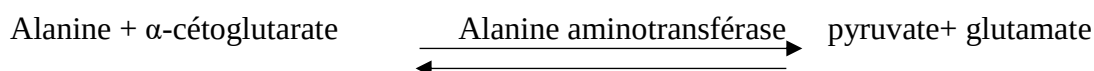


Figure 2 : réaction de transamination des acides aminés

Ce type de réaction est catalysé par des aminotransférases ou transaminases qui nécessitent un coenzyme le pyridoxal phosphate (PLP) (un dérivé de la vitamine B6). Ces enzymes diffèrent dans leur spécificité pour l'acide aminé. Ainsi, l'aspartate aminotransférase (ASAT) catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate à l' α -cétooglutarate :



et l'alanine aminotransférase (ALAT ou GPT, de glutamate-pyruvate transaminase) transfère celui de l'alanine à l' α -cétooglutarate également :



2- Désamination oxydative

Contrairement à la transamination, la désamination oxydative libère directement le groupement α -NH₂ sous forme d'ammoniac libre (NH₃⁺) avec formation du squelette α -cétoacide correspondant. Elle est très active dans le foie et dans les reins. Deux types d'enzymes interviennent : **la glutamate déshydrogénase et l'acide aminé oxydase.**

1- Glutamate déshydrogénase (GDH)

Le glutamate produit lors des réactions de transamination pénètre à l'intérieur des mitochondries et est converti en ions ammonium (NH₄⁺) et un α -cétooglutarate par une réaction de désamination oxydative. La GDH peut utiliser aussi bien le NAD⁺ que le NADPH⁺ comme coenzyme (**Figure 3**).

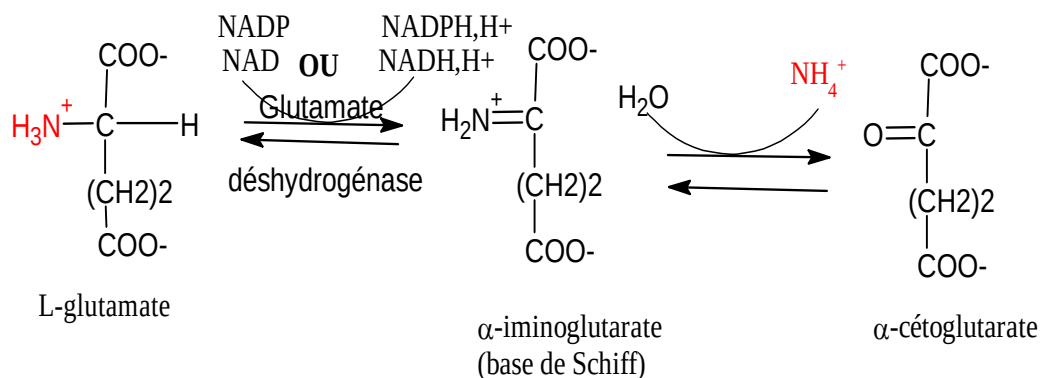
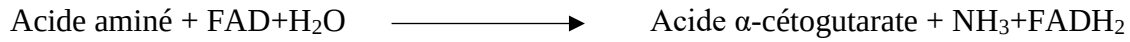


Figure 3 : désamination oxydative du L-glutamate par la glutamate déshydrogénase (originale)

2- Oxydases des acides aminés

Deux types d'oxydases non spécifiques appelées : la L-amino-oxydase à FMN (comme groupement prosthétique) et D-aminoxydase à FAD, catalysent l'oxydation des L- et D- acides aminés respectivement. Le FADH₂ produit est ré oxydé par O₂.



9.1.2. Catabolismes des groupements carboxyliques

Voir la réaction de décarboxylation des acides aminés dans le chapitre 4

9.1.3. Catabolisme de la chaîne latérale

Après l'élimination du groupement aminé (-NH₂), les radicaux carbonés des acides aminés peuvent rejoindre les différents voies du métabolisme intermédiaire et, ce, suivant la nature de l'acide aminé, selon les organes et aussi l'état physiologique et nutritionnelle de l'organisme.

La dégradation des aminoacides conduit à des intermédiaires métaboliques majeurs. Ces derniers peuvent être complètement oxydés en CO₂ et H₂O par le cycle de l'acide citrique.

Exemple : dégradation totale de la glycine

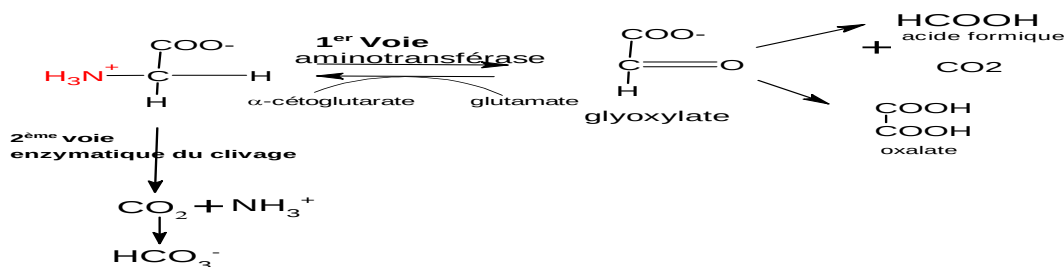


Figure 4 : les deux voies de dégradation totale de la glycine (originale)

Ils peuvent être réaminé, soit en un acide aminé identique soit en un autre acide aminé après modification, conduisant alors à la synthèse d'acides aminés non essentiels.

Exemple 2 : voies de la dégradation de la thréonine (**Figure 5**)

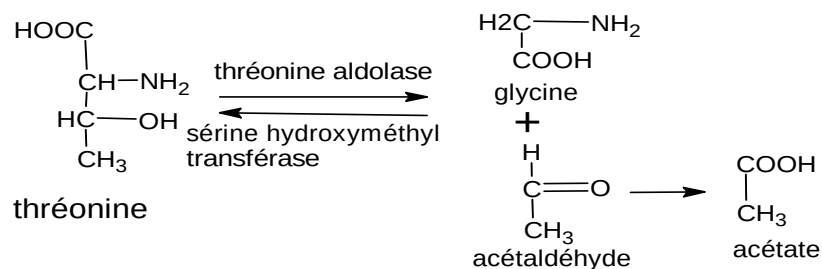


Figure 5 : voies de la dégradation de la thréonine (originale)

- Être irréversiblement détruit et fournir de l'énergie directement ou indirectement, ses carbones étant incorporés dans d'autres substrats énergétiques :

- ✓ Via la néoglucogénèse (acides aminés glucoformateurs).
- ✓ Via la cétogénèse (acides aminés cétoformateurs).
- Etre les précurseurs de composés biologiquement actifs. Ainsi :
 - Phénylalanine et tyrosine sont les précurseurs des hormones thyroïdiennes et des catécholamines
 - L'histidine est un précurseur de l'histamine.
 - L'arginine est un précurseur du monoxyde d'azote (NO) ;
 - Le glutamate un précurseur du GABA (acide γ -aminobutyrique) (neurotransmetteur)
 - L'aspartate, la glycine et le glutamate sont des précurseurs des bases puriques et pyrimidiques.

9.2. Les acides aminés glucoformateurs et cétogènes

Sur la base de la nature des produits finaux de leurs catabolismes, les vingt acides aminés standards sont divisés en trois groupes (**Tableau 1 ; Figure 6**) :

- **Acides aminés cétogènes** : AA qui se décomposent en acétoacétate ou en acétyl-CoA. Six aminoacides : la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, la tyrosine, la lysine et le tryptophane, sont dégradés en acétoacétyl CoA ou acétyl CoA ; ces derniers peuvent être convertis en corps cétoniques ou en acides gras. Par ailleurs, la leucine et la lysine sont purement cétogènes. L'acétylCoA se condense avec l'oxaloacétate pour former le citrate qui va sortir de la mitochondrie et libère l'acétylCoA pour la synthèse des acides gras.

- **Acides aminés glucogènes et cétogènes** : ces acides aminés peuvent produire à la fois des précurseurs de glucides et de corps cétoniques. L'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine sont à la fois cétogènes et glucogènes car certains de leurs atomes de carbone se retrouvent dans l'acétyl CoA ou l'acétoacétyl CoA tandis que d'autres apparaissent dans des précurseurs du glucose.

- **Acides aminés glucogéniques** : les quatorze autres aminoacides sont dégradés en pyruvate, α -cétoglutarate, succinyl CoA, fumarate ou oxaloacétate, précurseurs du glucose. Ils sont donc glucogènes étant donné que ces composés peuvent conduire au glucose par l'intermédiaire du phosphoénolpyruvate. Cependant, ceux qui donnent du pyruvate sont également cétogènes car ce dernier peut aussi être converti en phosphoenolpyruvate.

Tableau 1 : classification des acides aminés suivant leur produit donné.

Acides aminés	Intermédiaires métaboliques produits	Qualification
la leucine, la lysine	acétoacétyl CoA ou acétyl CoA	Cétogènes
L'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine	l'acétyl CoA ou l'acétoacétyl CoA ainsi d'autres apparaissent dans des précurseurs du glucose	Cétogènes et glucoformateurs

Les quatorze autres aminoacides	pyruvate, α -cétooglutarate, succinyl CoA, fumarate ou oxaloacétate	Glucoformateurs
------------------------------------	---	-----------------

Remarque

Les mammifères ont perdu la voie qui conduit à la synthèse du glucose à partir de l'acétyl CoA ou de acétoacétyl CoA.

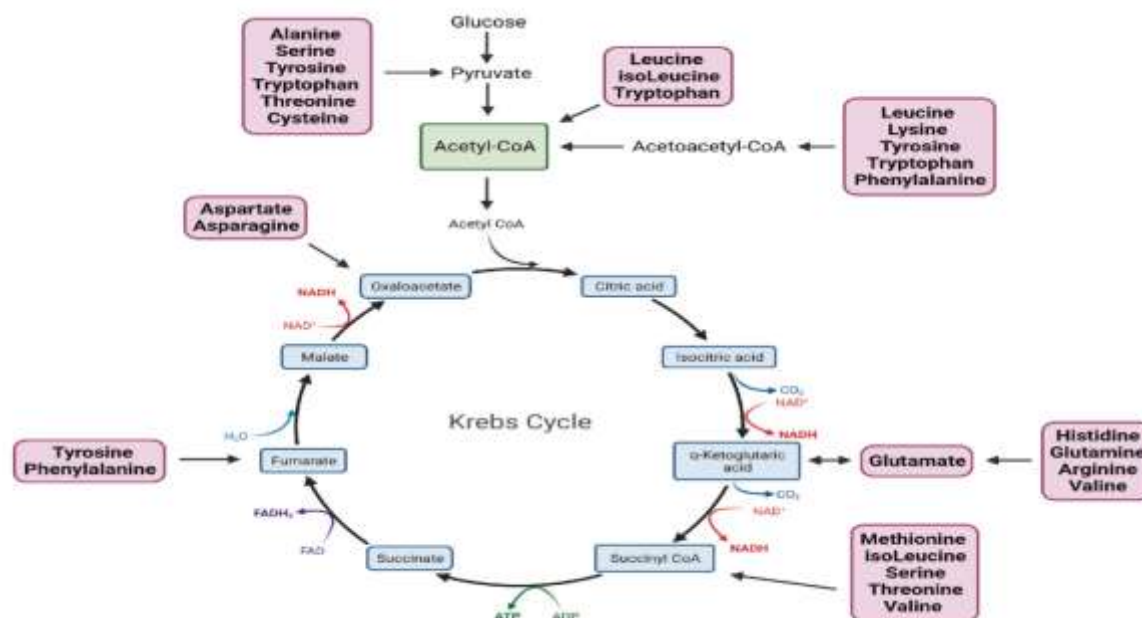


Figure 6 : Entrée des carbonates du squelette des aminoacides communs dans le cycle de l'acide citrique (Ling et al., 2023)

9.3. Biosynthèse des acides aminés indispensables

Les acides aminés essentiels sont synthétisés uniquement par les plantes et les micro-organismes, et ceux que l'on trouve dans l'alimentation humaine sont principalement d'origine végétale. Les acides aminés essentiels sont formés par des voies beaucoup plus complexes que les acides aminés non essentiels.

Les AA indispensables sont en nombre de 8 ou 10 selon les espèces : les 3 acides aminés à chaîne latérale ramifiée (Leu, Ile, Val), deux AA aromatiques (Phe, Trp), l'acide aminé basique (Lys), Met et Thr (His).

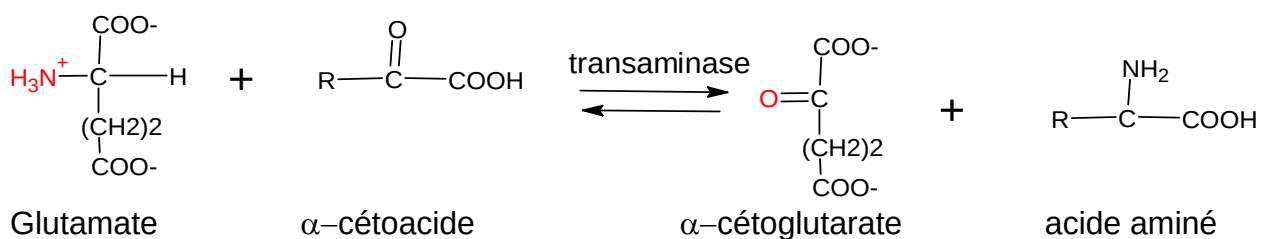
➤ Mécanismes généraux de la biosynthèse des acides aminés

Schématiquement, on peut diviser la biosynthèse d'un acide aminé en deux parties :

- ✓ Celle du squelette carboné
- ✓ Celle du groupement aminé.

1- Groupement α -aminé

Pour tous les AA, ce groupement provient directement ou indirectement du groupement α -aminé du **glutamate** selon la réaction générale :



La synthèse du glutamate s'effectue par l'enzyme la glutamate déshydrogénase comme illustré précédemment (**Figure 3**). Le glutamate peut ensuite fournir la glutamine avec utilisation d'une molécule d'ATP.

2- Squelette carboné

Par transfert du groupement α -aminé sur les α -céto acides sous l'action des transaminases. Il a lieu dans les mitochondries et permet la formation des acides aminés à partir des α -céto-acides correspondants. Le tableau 2 suivant résume les acides aminés formés lors du mécanisme de la transamination

Tableau 2 : synthèse des acides aminés par transamination

α -cétoacide d'origine	Acide aminé formé
Acide glyoxylique (CHO-COOH)	Glycine
Acide pyruvique	Alanine, valine , leucine et isoleucine
Acide oxaloacétique	Acide aspartique, méthionine , cystéine, sérine et thréonine
Acide préphénique et ses précurseurs	Phénylalanine , tyrosine et tryptophane
Acide pyruvique et l'acide oxaloacétique	Lysine
Acide α -cétoglutarique	Asparagine et la proline

Les acides aminés en gras sont des acides aminés essentiels

Un autre mécanisme qui permet la synthèse des acides aminés est appelé : **inter conversion** entre les acides aminés comme :

Aspartique $\longrightarrow$ **Thréonine, méthionine, lysine**

Acide glutamique $\longrightarrow$ glutamine, proline et arginine

Sérine $\longrightarrow$ glycine, cystéine et **tryptophane**

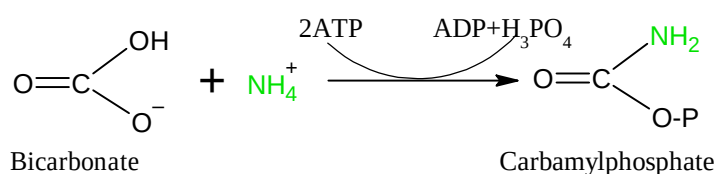
9.4. Elimination de l'azote, cycle de l'urée ou uréogénèse

L'urée est le produit terminal du métabolisme des protéines et des acides aminés. Le nitrogène des acides aminés est converti en ammoniacque, très toxique pour l'organisme. Il est alors transformé en urée et éliminée dans les urines.

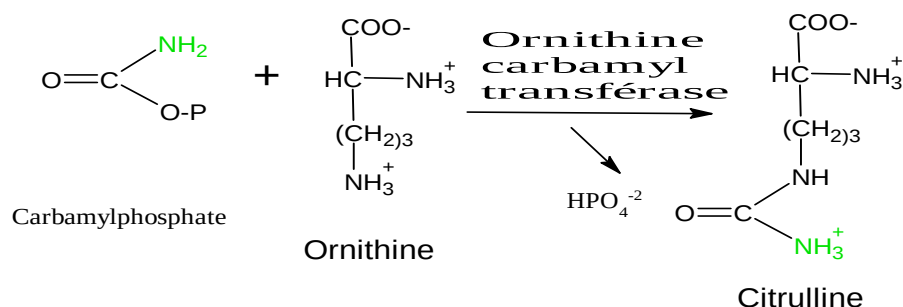
Le cycle de l'urée se déroule exclusivement dans les hépatocytes. L'azote utilisé dans ce cycle provient soit de la glutamine, soit d'ions ammonium NH_4^+ produits dans les reins. La glutamine amène l'ammoniaque jusqu'au foie où des réactions enzymatiques entre la mitochondrie (2 réactions) et le cytoplasme (3 réactions) vont permettre la synthèse de l'urée.

• Dans la mitochondrie

Sous l'action de la glutaminase, la glutamine va céder un premier atome d'azote sous forme d'ammoniaque en se transformant en glutamate. Cette molécule d'ammoniaque sera incorporée dans le carbamyl phosphate, par **la carbamyl phosphate synthétase 1 (CPSI)** ce qui nécessite des ions bicarbonates et 2 molécules d'ATP. L'hydrolyse des deux molécules d'ATP rend la réaction irréversible.



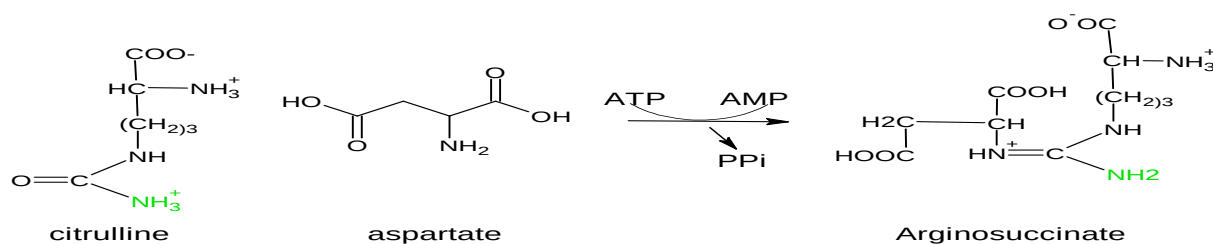
Après cette réaction commence le cycle de l'urée dont les étapes sont catalysées par les enzymes respectives : ornithine carbamyltransférase, arginine succinate synthétase, arginosuccinate lyase et arginase. L'enzyme ornithine carbamyl transférase (OTC) n'est exprimée que dans les hépatocytes, ce qui explique que l'urée ne soit synthétisée que dans le foie.



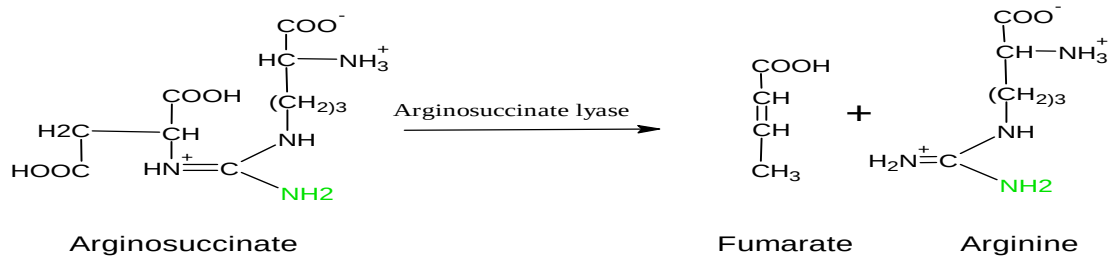
La citrulline va ensuite être exportée vers le cytosol.

• Dans le cytosol

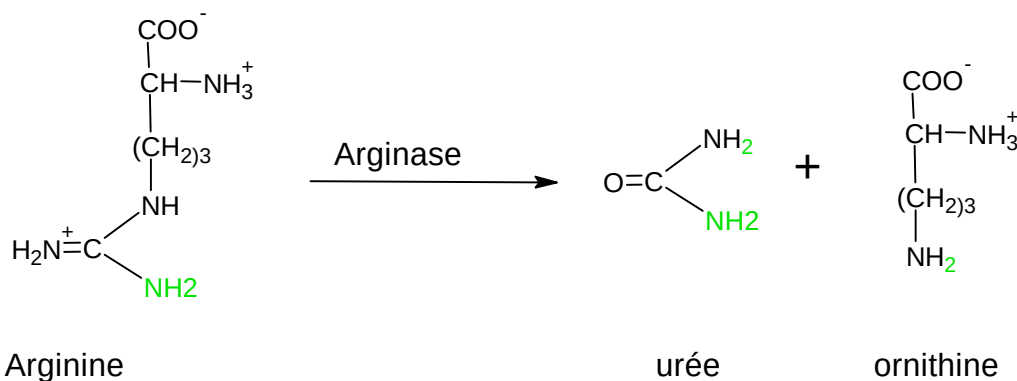
La citrulline va se condenser avec l'aspartate pour former l'argininosuccinate. Cette réaction est catalysée par **l'argininosuccinate synthétase (ASS)**. Cette réaction nécessite une grande quantité d'énergie, fournie grâce à la liaison riche en énergie de l'ATP.



L'arginosuccinate lyase (ASL) va ensuite scinder l'arginosuccinate en fumarate et en arginine. Nous pouvons noter que le fumarate formé est d'isomérisie trans.



L'arginine sera ensuite prise en charge par une enzyme de la membrane du réticulum endoplasmique, l'**argininase**, qui forme de l'urée et de l'ornithine. Cette ornithine va retourner dans la mitochondrie pour initier un nouveau cycle.



Pour le fumarate sera ensuite dégradé par une fumarase pour former du malate, puis de l'oxaloacétate qui permettra de resynthétiser de l'aspartate. Il est à noter que ces deux étapes sont communes avec le cycle de Krebs. L'urée passe ensuite dans la circulation sanguine pour arriver aux reins et être éliminée dans les urines.

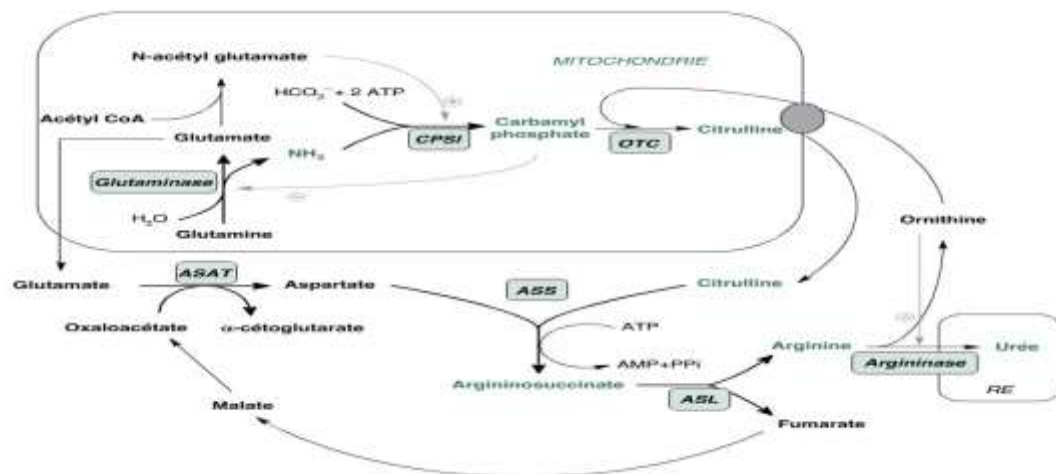


Figure 7 : cycle de l'urée (Beaumont, 2015)

ASS : argininosuccinate synthétase ; **ASAT** : aspartate amino transférase ; **CPSI** : carbamyl phosphate synthétase 1 ; **ASL** : arginosuccinate lyase ; **OTC** : ornithine carbamyl transférase

➤ Bilan énergétique et équation globale

Le cycle d'urée est irréversible et consomme 4 ATP. Deux ATP pour la synthèse de carbamoylphosphate. Une molécule d'ATP est convertie en AMP et PPi pour produire de l'arginosuccinate (c'est l'équivalent de 2ATP).



9.5. Exemple de biosynthèse de peptides (cas de peptides d'intérêt biologique)

Un nombre très important de peptides comportent des propriétés biologiques intéressantes. Parmi lesquelles on cite :

- Activité physico-chimique et antioxydant : exemple : glutathion (GSH)
- Activité hormonale : insuline, glucagon, ocytocine, ACTH....
- Un rôle de neuropeptides : endorphines et enképhalines
- Fonction immunitaire : interleukines, lymphokines...
- Rôles antibiotiques : synthétisés par les bactéries et champignons tels que la Gramicidine S, Bacitracine

Exemple 1 : glutathion

Le glutathion est le γ -glutamyl-cystéinyl-glycine. C'est un tripeptide irrégulier puisque le résidu glutamyl est fixé par le carboxyle γ et non α (**Figure 8**).

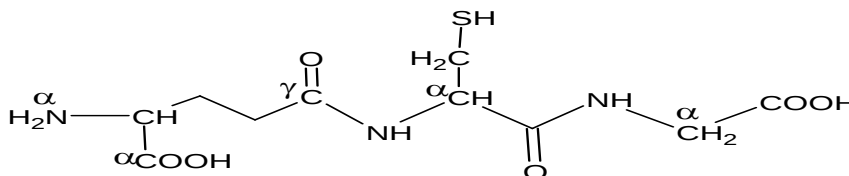
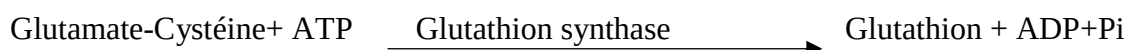
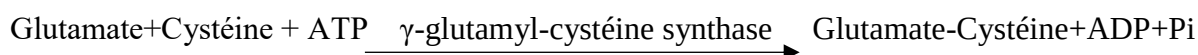


Figure 8 : structure chimique du glutathion (originale)

La synthèse du glutathion nécessite deux enzymes et 2 ATP :



Le glutathion existe sous deux formes :

- Forme réduite : G-SH
- Forme oxydée : G-S-S-G

Le glutathion joue un rôle dans les réactions d'oxydo-réduction.

Exemple 2 : Insuline

C'est un peptide comportant **51 A.A.** Il est formé de deux chaînes A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) et sont liées par 3 ponts disulfures (**Figure 9**) :

- 2 inter chaînes : formés entre le résidu Cys 7 (A) et Cys 7 (B) d'une part et entre le résidu Cys 20 (A) et Cys 19 (B) d'autre part.
- Un pont disulfure intra chaîne qui unit deux résidus de cystéine de la chaîne A (6 et 11).

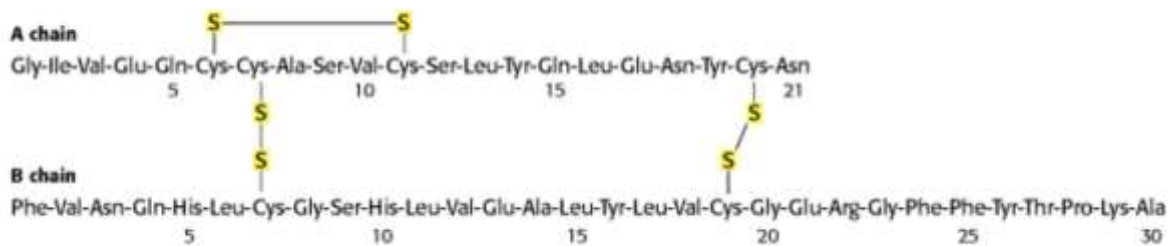


Figure 9 : structure chimique de l'insuline bovine (Berg et al., 2002)

Exemple 3 : peptide antibiotique

Ils sont synthétisés par les microorganismes (bactéries ou champignons). Ils sont construits par des acides aminés de la série D (au lieu L) et ont une structure cyclique, c'est-à-dire leurs extrémités N- et C-terminal sont bloquées. Ces peptides sont tous résistants aux protéases.

9.6. Exemple de biosynthèse de protéines

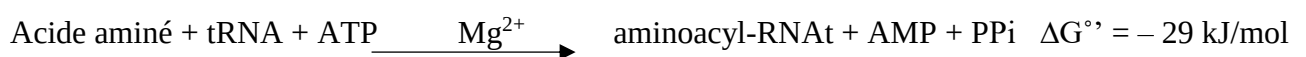
La biosynthèse des protéines s'effectue au sein des ribosomes (complexes ribonucléoprotéiques). Ce sont les catalyseurs de la formation des liaisons peptidiques. C'est le processus le plus complexe et le plus consommateur d'énergie que n'importe quel autre processus de biosynthèse effectué au sein des cellules. Il est réalisé en cinq phases successives : activation des aminoacides, initiation, élongation, terminaison et enfin repliement et modifications post-traductionnelles de la chaîne polypeptidique.

1- Activation des aminoacides

L'activation des aminoacides a lieu dans le cytoplasme. Chaque AA est transféré à une ARNt (ARN de transfert) spécifique par l'intermédiaire d'une aminoacyl-ARNt synthétase qui fonctionne en présence d'ATP en créant une liaison ester suivant la réaction :



Equation globale



Cette réaction aminoacylation est fortement exergonique et l'Aminoacyl-tRNA synthétase est spécifique d'un seul ARNt.

2- Initiation (démarrage)

La phase d'initiation de la traduction commence par la formation d'un complexe d'initiation 30S, dans lequel une région riche en purines de l'ARNm dite d'initiation à la traduction est décodée par

l'anticodon CAU de l'ARNt-fMet (formyl-méthionine) (méthionine chez les eucaryotes). Cette fixation est assistée par trois facteurs d'initiation (IF1, IF2 et IF3), qui permet de placer précisément le codon de démarrage (AUG) dans le site P du ribosome. Cette formyl méthionine ou méthionine est souvent éliminée peu de temps après son incorporation par une aminopeptidase spécifique.

Chez les Eucaryotes, la traduction dans son ensemble est assez semblable à celle des procaryotes, sauf en ce qui concerne le mécanisme de l'initiation qui est plus complexe. Il n'y a pas de séquence d'initiation, mais il intervient de nombreuses protéines spécifiques dont la plupart se fixent aux extrémités 5' et 3' du mRNA.

3- Elongation

La liaison de la grande sous-unité 50S et la formation du ribosome complet 70S, signant le début de la phase d'élongation. Le cycle d'élongation est constitué de trois étapes aboutissant à l'addition séquentielle d'acides aminés à la chaîne polypeptidique en croissance : une sélection précise de chaque ARNt dicté par le codon de l'ARNm, la catalyse de la formation d'une liaison peptidique, et le mouvement des ARNt et de l'ARNm. Le processus nécessite deux facteurs GTPasiques : le facteur d'élongation thermo instable (EFTu) et le facteur d'élongation G (EF-G). À chaque sous-étape de grands changements conformationnels se produisent au sein du ribosome.

Les extrémités 5' et 3' ne sont pas traduites. Elles jouent un rôle dans la stabilité de l'ARNm. L'ARNm est habituellement lu par plusieurs ribosomes en même temps, créant un polyribosome.

4- Terminaison

La traduction se termine lorsqu'un codon de terminaison (ou codon stop ; UAA, UAG ou UGA) est rencontré sur l'ARNm. Ce codon est reconnu dans le site A par un facteur de terminaison (RF1 [*release factor*] ou RF2) qui provoque la libération de la protéine nouvellement synthétisée. Les ribosomes sont recyclés dans une ultime étape par la fixation d'un facteur de recyclage RRF (*ribosome recycling factor*).

5- Modifications post-traductionnelles de la chaîne polypeptidique

Pour devenir des protéines matures, elles doivent prendre une structure tri dimensionnelle native (tertiaire ou quaternaire). Pour cela, les ponts disulfures doivent se former (s'il y'en a) et, dans le cas des protéines multimériques, les sous unités doivent s'assembler correctement. De plus, plusieurs protéines doivent clivées par des réactions enzymatiques responsables aux clivages de certaines liaisons peptidiques ou de modifications spécifiques de certaines de leurs résidus (exemple : glycosylation).

9.7. Régulation

Deux modes de régulation du métabolisme des protéines existent : d'une part hormonale, d'autre part nutritionnelle (c'est-à-dire par les substrats eux-mêmes). Par ailleurs, en physiologie, ces deux modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

➤ Régulation hormonale

L'insuline, l'hormone de croissance et l'adrénaline stimulent la synthèse protéique à partir des acides aminés. Au contraire, le cortisol et le glucagon conduisent à leur catabolisme.

➤ Régulation nutritionnelle

Deux aspects peuvent être envisagés :

- La régulation par les substrats : qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques. En générale, les acides aminés stimulent globalement la synthèse protéique. Certains acides aminés, et en particulier la leucine et la glutamine, modulent le renouvellement protéique au niveau hépatique et musculaire.
- La régulation suivant les différents états nutritionnels que sont le repas et le jeûne

Exemple : la glutamate déshydrogénase (**Figure 3**) fait l'objet d'une régulation allostérique, inhibée par ATP et GTP mais activée par ADP et GDP. Le sens dépend des concentrations relatives du glutamate, de l' α -cétoglutarate, de NH_3 et du rapport des formes réduites et oxydées des coenzymes (NADPH , H^+/NADP^+ et NADH , H^+/NAD^+). Après un repas riche en protéines se traduisant par une augmentation du glutamate, la réaction s'oriente vers la désamination et la formation de l'ammoniac.

Chapitre 10 : Structure et métabolisme d'autres composés d'intérêt biologique

10.1. Vitamines

10.1.1. Définition

Les vitamines sont des composés organiques complexes, sans valeur énergétique propre, agissant à faible dose, indispensables à l'organisme et essentiels pour leur métabolisme normal, présents en quantités infimes dans les aliments naturels et dont l'absence provoque des maladies de carence. Les vitamines sont nécessaires en quantités très faibles d'ordre de microgrammes à milligrammes par jour pour la santé, la croissance et la reproduction.

10.1.2. Classification

Classiquement, les vitamines ont été divisées en deux groupes en fonction de leur solubilité dans les huiles ou dans l'eau (**Figure 1**) :

- Les vitamines liposolubles : composés uniquement de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Elles comprennent les vitamines A, D, E et K.
- Les vitamines hydrosolubles : outre le C, H et O, certaines vitamines hydrosolubles contiennent également de l'azote, du soufre ou du cobalt. Elles comprennent les vitamines du complexe B et la vitamine C.

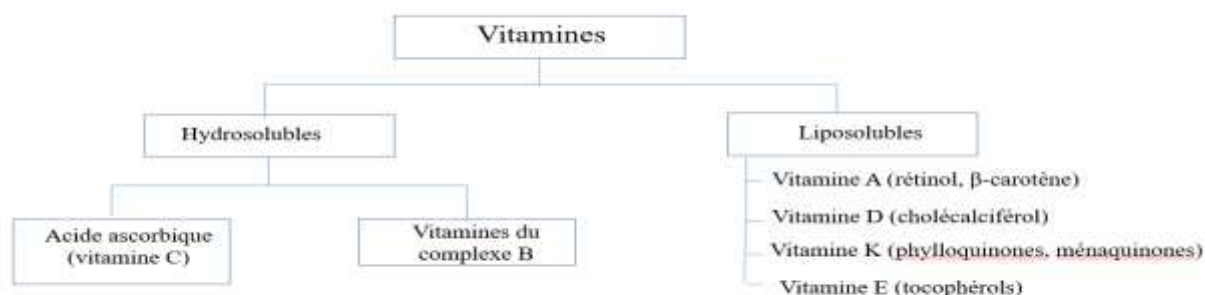


Figure 1 : classification des vitamines (originale)

- Les vitamines liposolubles se trouvent dans les aliments en association avec les lipides. Leur absorption s'effectue en même temps que les graisses alimentaires, apparemment par des mécanismes similaires à ceux qui interviennent dans l'absorption des graisses.
- Trois des quatre vitamines liposolubles (vitamines A, D et E) sont bien stockées en quantités appréciables dans le corps animal. Par ailleurs, à l'exception de la vitamine B12, les vitamines hydrosolubles ne sont pas bien stockées et les excès sont rapidement excrétés.
- Les vitamines liposolubles sont principalement excrétées dans les fèces par l'intermédiaire de la bile, tandis que les vitamines hydrosolubles sont principalement excrétées dans l'urine.

10.1.3. Quelques Caractéristiques des vitamines

- Ce sont des molécules très hétérogènes sur le plan de leurs caractères physicochimiques, de leur métabolisme et de leur mode d'action.
- Les vitamines sont constituées d'un groupe mixte de composés chimiques et ne sont pas liées les unes aux autres comme le sont les protéines, les glucides et les graisses. Ainsi, la carence d'une seule vitamine dans le régime alimentaire d'une espèce qui en a besoin entraîne des signes et des symptômes de carence.
- Un apport alimentaire continu en vitamines hydrosolubles et en vitamine K est nécessaire pour éviter les carences.
- Les vitamines hydrosolubles sont relativement peu toxiques, mais les excès de vitamines liposolubles A et D peuvent entraîner de graves problèmes.

10.1.4. Vitamines liposolubles

a. Vitamine A (rétinol)

➤ Structure

La vitamine A possède quatre unités isoprènes : un cycle et une chaîne isoprénique (liée en position 6 du cycle) terminée par une fonction alcool primaire. Le rétinol (vitamine A) possède 5 doubles liaisons conjuguées en configuration trans.

La vitamine A comprend un large groupe de molécules structurellement apparentées avec le rétinol, appelés ainsi rétinoïdes. Trois formes actives de la vitamine A sont disponibles dans la nature :

- Alcoolique : rétinol
- Aldéhydique : rétinal
- Acides : acide rétinoïque

Chacun de ces composés est dérivé du carotène produit par les plantes (membre d'une famille de molécules appelées caroténoïdes). Le bêta-carotène (ou provitamine A), qui consiste en deux molécules de rétinal liées à leurs extrémités aldéhydiques (**Figure 2**).

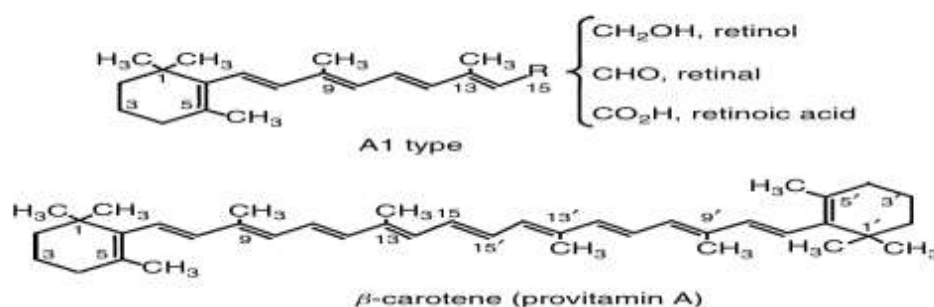


Figure 2 : structure des différents formes actives de la vitamine A et de la β -carotène (McCormick, 2005)

➤ Sources et origine

Deux formes de vitamine A sont disponibles dans l'alimentation humaine :

- La vitamine A préformée : les rétinoïdes animaux
- Provitamine A : caroténoïdes végétaux

➤ **Provitamine A : caroténoïdes des végétaux**

Certaines plantes contiennent des caroténoïdes de provitamine A qui sont transformés en rétinoïdes dans l'organisme. Les caroténoïdes, dont le b-carotène, sont des pigments qui donnent la couleur orange aux carottes, au cantaloup, aux pommes de terre douces...

➤ **Vitamine A : rétinoïdes animaux**

La vitamine A préformée ne se trouve que dans les aliments d'origine animale : foie, œufs, lait enrichi, fromage....

➤ **Métabolisme**

La majeure partie de la vitamine A préformée dans l'alimentation est un ester de rétinyl. L'ester de rétinyl constitue aussi la forme de stockage de la vitamine dans l'organisme. Les esters de rétinyle sont hydrolysés par les lipases dans les micelles lipidiques de la lumière intestinale, ainsi que par une ou plusieurs hydrolases de rétinylester dans la membrane de la bordure en brosse de la muqueuse intestinale. L'ester de rétinyl se transforme alors en rétinol.

Par ailleurs, le bêta-carotène ingéré des végétaux est clivé dans la lumière de l'intestin par la bêta-carotène dioxygénase pour donner du rétinol (**Figure 3**).

Le rétinol est réduit de manière réversible en rétinol par l'enzyme rétinol déshydrogénase. Une petite partie du rétinol alimentaire est oxydée irréversiblement en acide rétinoïque par rétinol déshydrogénase, qui est absorbé dans la circulation portale et lié à l'albumine sérique. Certains esters de rétinyle sont également transférés dans la circulation portale.

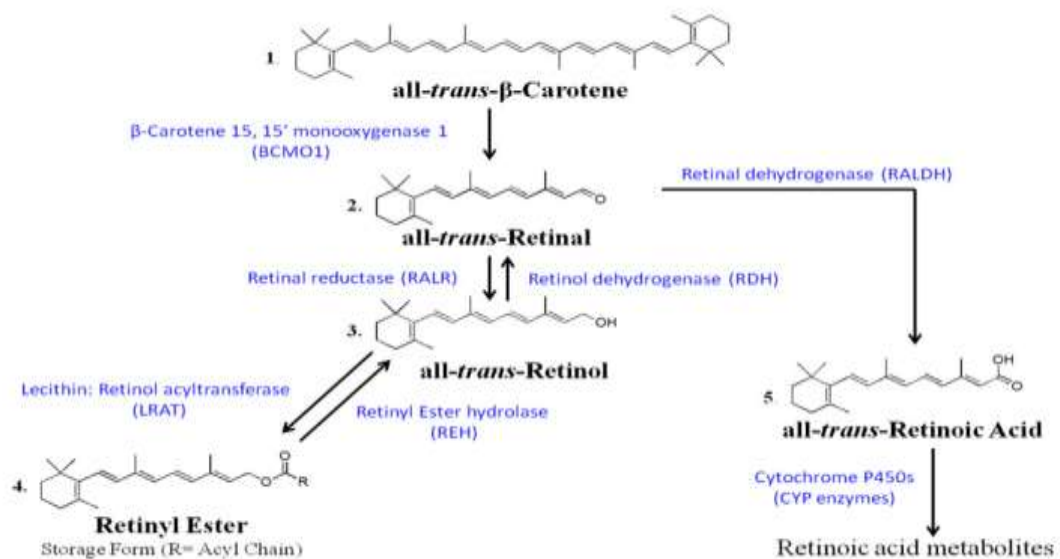


Figure 3 : métabolisme de la β -carotène et les rétinoïdes (O’Byrne et Blaner, 2013)

• Principales fonctions métaboliques

La vitamine A joue quatre rôles métaboliques :

1. La vision : synthèse de deux pigments photosensibles (rhodopsine, photopsine) par **11-cis-rétinal et le rétinol**.
2. Différenciation cellulaire, morphogenèse (lors du développement embryonnaire) et Spermatogenèse en tant que modulateur nucléaire de l'expression des gènes (**Acide rétinoïque**)
3. Comme transporteur d'unités mannosyl dans la synthèse de glycoprotéines hydrophobes.
4. Dans la rétinoylation des protéines.

b. Vitamine D (ou calciférol)

➤ Structure

La vitamine D a une structure chimique stéroïdienne mais le noyau B de son cycle cyclopentanophénantrinique est ouvert (sécostéroïde) (**Figure 4**). Deux composés de deux origines différents (animal ou végétale) ont l'activité biologique de la vitamine D :

- **Vitamine D3 ou le cholécalciférol** : produit exclusivement à partir de produits animaux. Il dérive du 7-déhydrocholestérol ou du squalène, qui est synthétisé dans l'organisme sous l'action des rayons ultraviolets. Il est présent en grandes quantités dans la peau, les intestins et le foie. Elle possède sur le cycle stéroïdien une chaîne latérale saturée de 8 atomes de carbones.
 - **Vitamine D2 ou l'ergocalciférol** : qui est synthétisé par irradiation ultraviolette (UV) d'un stéroïde végétal : l'ergostérol. Elle possède sur le cycle stéroïdien une chaîne latérale insaturée de 9 atomes de carbones.
- Ces deux formes de la vitamine D ont la même activité biologique qui consiste à assurer l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation du squelette.
 - La carence en vitamine D provoque le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte.

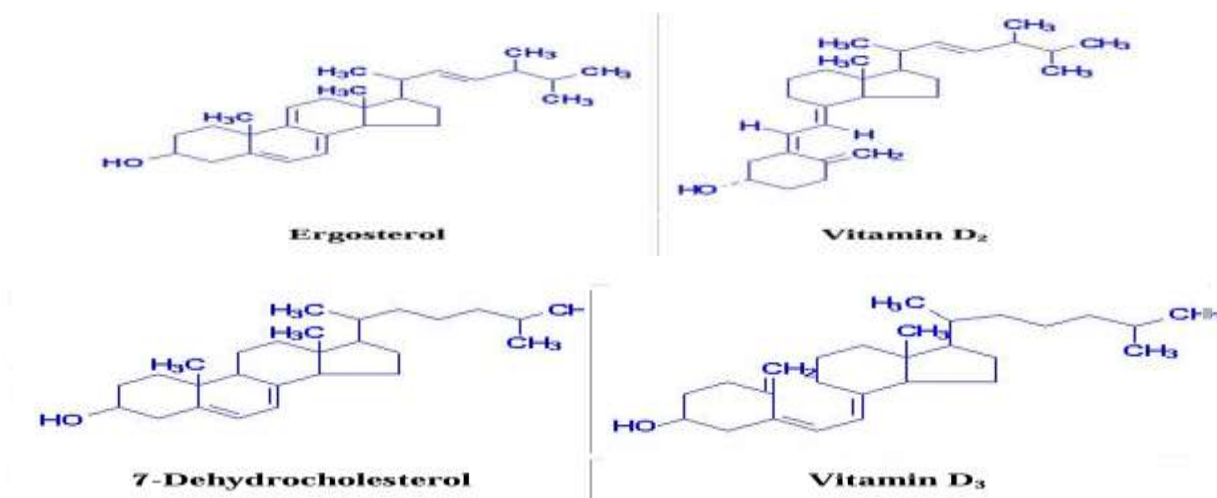


Figure 4 : structure de la vitamine D2 et D3 (Aleksandrova, 2016)

➤ Métabolisme

Pour exercer une activité métabolique, la vitamine D (vitamine D2 ou D3) doit subir successivement deux hydroxylations :

- Dans les microsomes hépatiques, la vitamine D est hydroxylée sur le carbone 25 par une 25-hydroxylase faisant intervenir le cytochrome P450. La 25- (OH) vitamine D3 (ou calcidiol) est la principale forme circulante de réserve en vitamine D.
- Dans les mitochondries du tube contourné distal du rein, la 25- (OH) vitamine D3 est hydroxylée sur le carbone 1 par une hydroxylase dépendante du cytochrome P450 en 1, 25 di (OH) vitamine D3 (ou calcitriol) (**Figure5**). Cette dernière constitue la forme biologiquement active de la vitamine D3.

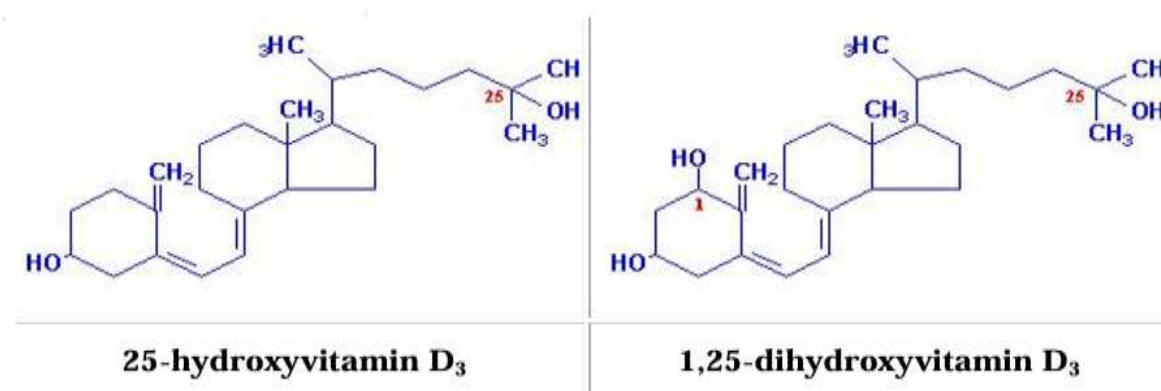


Figure 5 : structure des deux formes de la vitamine D3 (Aleksandrova, 2016)

c. Vitamine E

➤ Structure

La vitamine E est une substance liposoluble d'origine végétale dont la structure moléculaire est constituée d'un anneau chromanol avec une chaîne latérale en position C2. Deux groupes de composés naturels présentent une activité vitaminique E : 4 formes (alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ)) de tocophérols et de tocotriénols. Parmi celles-ci, l'α-tocophérol est la forme la plus abondante et la plus active (**Figure 6**).

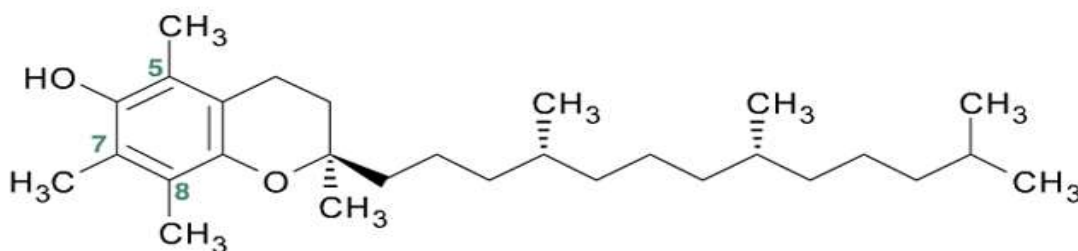


Figure 6 : structure du α-tocophérol (Beaumont, 2015)

➤ Sources

De nombreux aliments fournissent de la vitamine E. Les graines et les fruits sont parmi les meilleures sources de vitamine E. Les légumes à feuilles vertes sont également des sources importantes. Seuls les plantes et les organismes photosynthétiques sont capables de synthétiser la vitamine E.

➤ Fonctions

- La principale fonction de la vitamine E est d'agir comme un antioxydant naturel. Elle protège les structures sensibles à l'oxydation : les lipides, les bases nucléotidiques de l'ADN et les protéines par le piégeage des radicaux libres et l'oxygène moléculaire.
- Le tocophérol réagit avec sa fonction hydroxyle OH et un radical libre du milieu, ce qui « élimine » le radical libre, mais transforme le tocophérol lui-même en un nouveau radical :

$$\text{ROO}\cdot + \text{Toc} - \text{OH} \longrightarrow \text{ROOH} + \text{Toc} - \text{o}\cdot$$
le tocophérol sera ensuite régénéré grâce à la vitamine C, et sera de nouveau disponible pour réagir avec les radicaux libres.
- C'est un régulateur physiologique de l'activité enzymatique, de la signalisation cellulaire, de la prolifération cellulaire et de l'expression des gènes.
- Inhibition de la coagulation plaquettaire,
- Prévention des maladies, y compris les troubles neurologiques, les maladies cardiovasculaires, les lésions oculaires et cutanées liées à l'âge et la stérilité,

d. Vitamine K

Le choix de la lettre K provenant de l'allemand « Koagulation ». En effet, la vitamine K est impliquée dans la synthèse hépatique de la prothrombine, protéine impliquée dans le phénomène de coagulation.

➤ Structure

La vitamine K (**Figure 7**) regroupe différentes molécules de la famille **des quinones** :

- **Les phyloquinones (type K1)** : synthétisées uniquement par les plantes et notamment les légumes verts à feuilles (en général, plus la feuille est verte, plus la teneur en vitamine K est élevée).
- **Les ménaquinones (ou vitamine K2)** : d'origine bactérienne. Elle est synthétisée par les micro-organismes, y compris les bactéries de l'intestin de l'homme.

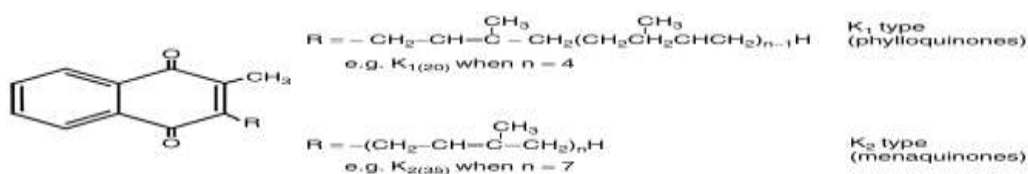


Figure 7 : structure des différentes formes de la vitamine K (McCormick, 2005)

➤ Métabolisme

L'absorption de la vitamine K dans l'intestin grêle est facilitée par la bile. Les vitamines K1 et K2 sont liées aux chylomicrons pour être transportées des cellules des muqueuses vers le foie. Dans la circulation sanguine, la vitamine K est associée aux β -lipoprotéines circulantes pour le transport. Alors que seules des traces de métabolites urinaires des vitamines K1 et K apparaissent dans l'urine.

10.1.5. Vitamines hydrosolubles

a. Complexe des vitamines B

On regroupe sous le terme de vitamine B environ 8 vitamines de B1 à B12, soit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12.

➤ Vitamine B1 ou thiamine

Structure

La thiamine est constituée de deux cycles : thiazole et pyrimidine liés par un groupe méthylène. Il contient des atomes d'azote et de soufre. Dans le cerveau et le foie, la thiamine est rapidement convertie en **sa forme active**, la thiamine pyrophosphate (**TPP**), par une enzyme spécifique : la thiamine diphosphotransférase (**Figure 8**)

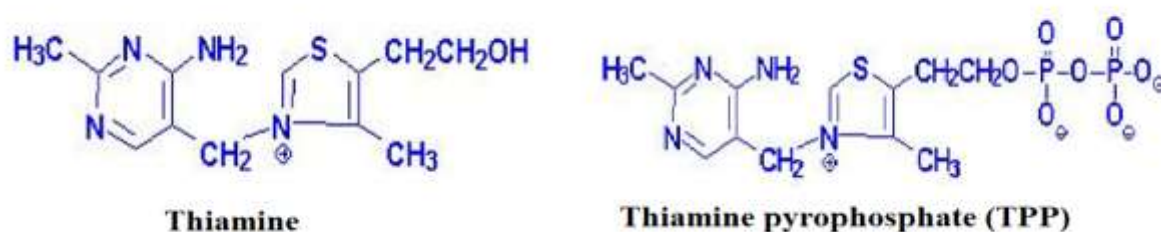


Figure 8 : structure chimique de la thiamine et sa forme active (Aleksandrova, 2016)

➤ Sources

La vitamine B1 se trouve en forte concentration sous forme de TPP dans la viande (en particulier le poulet), les œufs, les germes de céréales et le son de riz, ainsi que les haricots.

Divers types de bactéries intestinales, principalement dans le côlon, produisent aussi de la vitamine B1 sous forme de thiamine libre et de TPP.

➤ Fonctions métaboliques

- La TPP est un coenzyme de deux enzymes qui catalysent des réactions de décarboxylation oxydative : la pyruvate déshydrogénase et l' α -cétoglutarate déshydrogénase (cycle de Krebs).
- TPP est un coenzyme de la transkétolase (voie des pentoses phosphates) qui a lieu dans le cytoplasme des cellules du foie, du cerveau, et de la corticosurrénale.
- La TPP est essentielle à la production d'acétylcholine et de la myéline.

- La TPP est importante pour le maintien des niveaux de glutamate, d'aspartate et d'acide gamma-aminobutyrique.

➤ Vitamine B2 ou riboflavine

La vitamine B2 (riboflavine) (**Figure 9**) est un dérivé de l'isoalloxazine, substitué en C5 par un sucre, le ribitol (ribose + flavine = riboflavine). Elle est phosphorylé pour donner la flavine mononucléotide, ou **FMN**, et la flavine-adénine dinucléotide, ou **FAD** : les deux formes actives de la vitamine B2.



Figure 9 : structure de la riboflavine (vitamine B2) (Aleksandrova, 2016)

➤ Sources

Les sources alimentaires de riboflavine sont le lait et les produits laitiers. Les céréales, les viandes et les poissons gras sont aussi de bonnes sources de riboflavines, de même que certains fruits et légumes.

➤ Fonctions métaboliques

La riboflavine par l'intermédiaire de ses formes actives (FMN et NAD) joue le rôle d'un coenzyme des réactions d'oxydo-réduction et participe au transfert.

Dans la chaîne respiratoire mitochondriale

Le FMN et le FAD, sous forme de flavoprotéines, assurent l'entrée des électrons (hydrogène) dans la chaîne respiratoire. Le FMN reçoit les électrons du NADH, le FAD reçoit les électrons du succinate par la succinate deshydrogénase, et de l'acétyl-CoA par l'intermédiaire de l'acétyl-CoA déshydrogénase. Ces deux flavoprotéines transfèrent les électrons à l'ubiquinone ou coenzyme Q qui, elle-même, les transfère à son tour aux cytochromes.

- a) Dans diverses réactions d'oxydoréduction, le FMN et le FAD jouent le rôle de donneur ou d'accepteur d'électrons (hydrogène).

Le FAD et le FMN participent au transfert d'électrons du NADPH + H.

➤ Vitamine B3 ou niacine

Appelée aussi Vitamine PP puisque elle a été identifiée comme étant le composé actif contre la pellagre « PP : Pellagra Preventing Factor ».

➤ Structure

La niacine a une formule chimique : $C_6H_5O_2N$, c'est l'une des vitamines les plus simples. Deux formes chimiques de la vitamine B3 : **acide nicotinique** et sa forme amide **nicotinamide**, qui correspondent à l'acide 3-pyridine carboxylique et à son amide, respectivement (**Figure 10**).



Figure 10 : structure de l'acide nicotinique et du nicotinamide (**Aleksandrova, 2016**)

La niacine est nécessaire à la synthèse des formes actives de la vitamine B3 : le nicotinamide adénine dinucléotide (**NAD⁺**) et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (**NADP⁺**).

➤ Sources

La niacine est présente dans tous les aliments, mais elle est particulièrement abondante dans les viandes, les poissons, les levures et les champignons. Dans les céréales, et en particulier dans le maïs, la niacine est sous forme d'un glycoside de l'acide nicotinique, la niacytine.

Dans le foie, l'acide nicotinique est synthétisé à partir d'un acide aminé : tryptophane. La première étape de cette biosynthèse est catalysée par la tryptophane oxygénase.

➤ Métabolisme

L'absorption de la vitamine PP est rapide, saturante et sodium dépendante. L'acide nicotinique plasmatique est rapidement capté par les globules rouges et le foie, et transformé en **NAD⁺** et le **NADP⁺**.

Le catabolisme du **NAD** et **NADP** conduit au nicotinamide qui est ensuite méthylé dans le foie. Le **N¹-méthylnicotinamide** est éliminé par le rein ou oxydé par le foie en méthylpyridone carboxamide. Le catabolisme de l'acide nicotinique conduit soit au nicotinamide soit à l'acide nicotinurique.

➤ Vitamine B5 ou acide pantothénique

L'acide pantothénique, dérivé du mot grec « pantos », qui signifie « trouvé partout ». En effet, l'acide pantothénique est un des constituants de deux coenzymes importantes qui agissent comme des transporteurs de radicaux acyles «**R-COOH**» :

- 1- **La coenzyme A (CoA)** : qui pénètre dans la composition de plusieurs intermédiaires métaboliques : acétyl CoA, malonylCoA, propionylCoA, succinylCoA.

2- **L'ACP** (acyl carrier protein) : dont le rôle est essentiel dans la synthèse des acides gras par sa pénétration dans formation du complexe enzymatique acide gras synthase.

➤ Structure

L'acide pantothénique a une structure linéaire, il résulte de la combinaison d'une molécule de β -alanine et d'une molécule d'acide pantoïque (**Figure 11**)

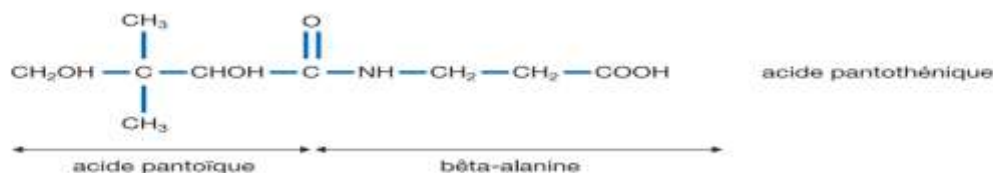


Figure 11 : structure chimique de la l'acide pantothénique (Cuvelier, 2007)

Seule, la forme dextrogyre possède une activité vitaminique.

➤ Sources

La vitamine B5 se trouve dans tous les aliments aussi bien d'origine animale que végétale. Parmi lesquelles : les viandes, les poissons et les œufs, les lentilles et les haricots fournissent l'essentiel de la vitamine.

➤ Vitamine B6

➤ Structure

Elle dérive de la 3-hydroxy-2méthylpyridine. Suivant le groupement R1 en position 4 de la vitamine B6, on distingue trois formes (**Figure 12**) :

- **Alcool** : pyridoxine
- **Aldéhyde** : pyridoxale
- **Amine** : pyridoxamine



Figure 12 : structure chimique des trois formes de la vitamine B6 (Aleksandrova, 2016)

Ces trois formes vitaminiques sont inter convertibles. Elles peuvent être phosphorylées en position 5 en donnant le phosphate de pyridoxine (PNP), le phosphate de pyridoxal (PLP) et le phosphate de pyridoxamine (PMP). Le phosphate de pyridoxal (PLP) constitue la forme la plus active et la plus

importante en tant que coenzyme. Par ailleurs, le PMP conçoit la forme de stockage de la vitamine B6.

➤ **Principales fonctions métaboliques**

Le phosphate de pyridoxal intervient dans pratiquement toutes les réactions du métabolisme des acides aminés, y compris la transamination (aminotransférase), la décarboxylation, la désamination, ainsi que dans le clivage ou la synthèse des acides aminés.

➤ **Vitamine B8 ou Biotine**

Ou également connue sous le nom vitamine H (« H » pour Haut : terme allemand qui signifie « peau » puisque sa carence génère des troubles cutanées.

➤ **Structure**

La biotine est composée de deux types de noyau : 2-imidazolidinone lié avec un noyau thiolane sur lesquels est branchée une chaîne d'acide valérique déterminant la forme α et β (**Figure 13**).

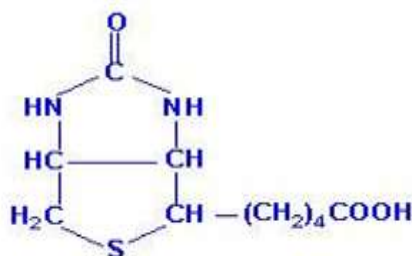


Figure 13 : structure chimique de la forme β -biotine (**Aleksandrova, 2016**)

➤ **Sources**

La biotine provient de deux sources : exogène ou endogène.

- ✓ **Source exogène** : qui peut être trouvé sous forme libre ou lié (à la lysine) au niveau des aliments d'origine végétale (légumes, fruits, céréales, lentilles, haricots...) ou animale (œufs, viandes, poissons...)
- ✓ **Source endogène** : via sa synthèse par la microflore intestinale.

➤ **Fonctions métaboliques**

La biotine agit comme coenzyme des carboxylases. Plusieurs enzymes sont biotine dépendante qui ont un rôle dans les différents métabolismes :

- Production d'énergie : à partir du glucose ou des acides aminés branchés (Leu, Ile, Val) : Comme la pyruvate carboxylase et la propionylCoA carboxylase
- Synthèse des acides gras : acétylCoA carboxylase.
- Action de la testostérone sur la synthèse des protéines dans les testicules.

➤ **Vitamine B9 ou acide folique**

Le groupe des folates (du mot latin « Folium », « feuille » à cause de l'abondance de la vitamine B9 dans les végétaux foliacés.

➤ Structure

L'acide folique consiste en une partie 2-amino 4-hydroxy ptéridine (ptérine) liée par un groupement méthylène en position C6 au parara-amino benzoïque (PABA) qui est lié également avec l'acide glutamique (**Figure 14**).

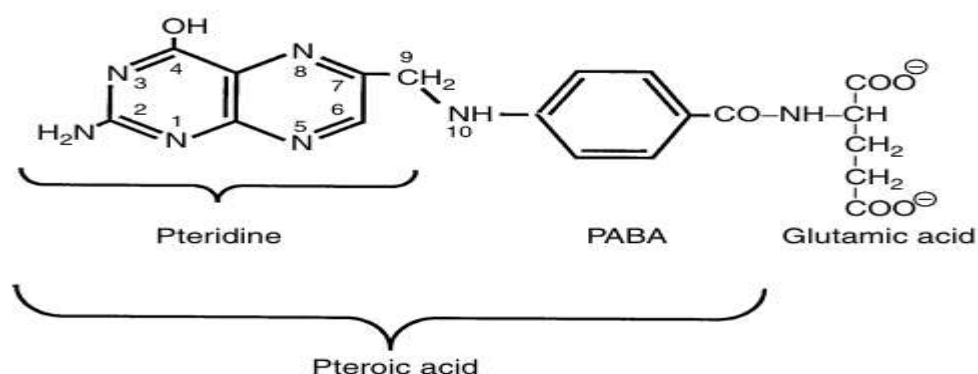


Figure 14 : structure chimique de l'acide folique (McCormick, 2005)

- Les positions 7 et 8 sont hydrogénées dans le dihydrofolate (DHF).
- Les positions 5 et 6 sont hydrogénées dans le tétrahydrofolate (THF).

➤ Fonctions métaboliques

La fonction du dérivé du THF est de transporter et de transférer diverses formes d'unités à un carbone. Les unités à un carbone sont soit des groupes méthyle, méthylène, méthényle, formyle ou formimino (**Figure 15**).

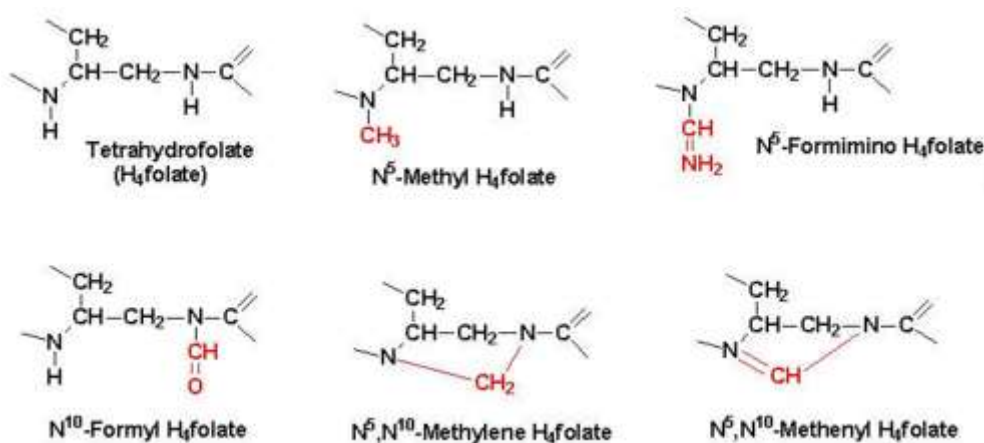


Figure 15 : le centre actif du tétrahydrofolate (THF) (Aleksandrova, 2016)

Ces réactions de transfert d'un atome de carbone sont nécessaires dans les réactions de biosynthèse de la sérine, méthionine, glycine, choline, nucléotides purine et désoxythymidine monophosphate (dTMP).

➤ Vitamine B12

Elle est représentée par un ensemble de composés appartenant à la famille des cobalamines : cyanocobalamine, hydroxocobalamine, méthylcobalamine et adénosylcobalamine.

➤ Structure

La vitamine B12 a une structure chimique proche de la porphyrine (l'hème) constituée de quatre noyaux de pyrrole couplés directement les uns aux autres via leur atome d'azote interne avec un seul atome de cobalt. La structure tétrapyrrolique de base est le noyau de corrine, qui est une structure plane couplée en bas au nucléotide 5,6 diméthylbenzimidazole et en haut au cyanure ou à un autre dérivé (**Figure 16**).

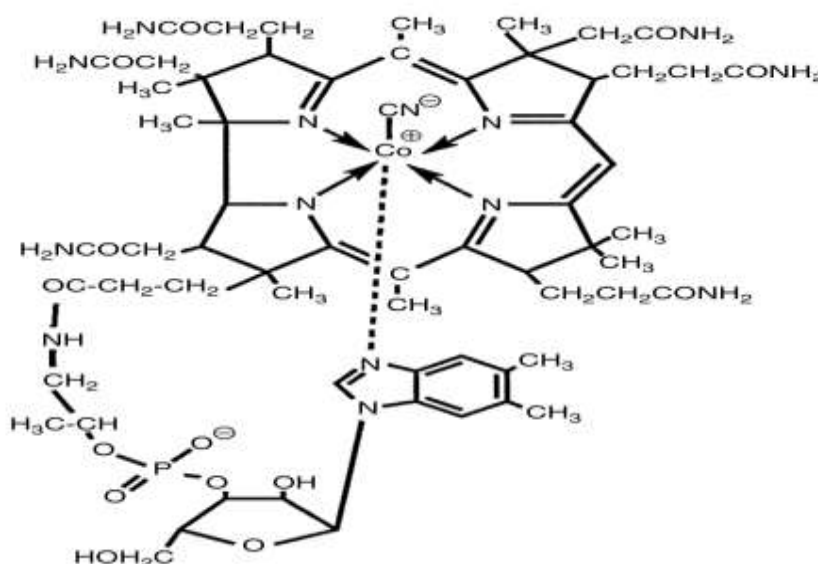


Figure 16 : structure de la vitamine B12 (McCormick, 2005)

➤ Fonction métabolique

Deux réactions chimiques dont lesquelles la vitamine B12 agit comme cofacteur :

- 1- Au cours du catabolisme des acides gras ayant un nombre impair d'atomes de carbone et des acides aminés valine, isoleucine, méthionine et thréonine : le propionyl-CoA résultant est converti en succinyl-CoA pour être oxydé dans le cycle de Krebs. L'une des enzymes de cette voie, la méthylmalonyl-CoA mutase, a besoin de la vitamine B12 comme cofacteur pour convertir le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA.

- 2- La deuxième réaction nécessitant de la vitamine B12 catalyse la conversion de l'homocystéine en méthionine et est catalysée par la méthionine synthase (également connue sous le nom d'homocystéine méthyltransférase).

b. Vitamine C ou acide ascorbique

L'acide ascorbique est dérivé du glucose par la voie de l'acide uronique. L'enzyme L-gulonolactone oxydase responsable de la conversion de la gulonolactone en acide ascorbique est absente chez les primates (y compris les êtres humains, les poissons, les insectes et certains oiseaux...) ce qui rend l'acide ascorbique indispensable dans le régime alimentaire.

➤ Structure

La structure de la vitamine C est apparentée à celle des sucres à 6 atomes de carbones. Elle a la formule générale : $C_6H_{12}O_6$ avec une fonction lactone, deux carbones asymétriques (carbones 4 et 5), deux fonctions alcools et une fonction éne-diol sur les carbones 2 et 3. Cette dernière fonction confère à la vitamine C son caractère acide (**Figure 17**)

La vitamine C est un puissant agent réducteur, il subit une réaction (réversible) d'oxydation pour former de l'acide déhydroascorbique. L'acide L- ascorbique et l'acide déhydro L-ascorbique sont tous deux biologiquement actifs. En revanche, l'acide D-ascorbique est inactif. En solution alcaline ou neutre, l'acide déhydro L-ascorbique est irréversiblement converti en acide 2,3-dicéto L-gulonique, qui est inactif. Cette réaction d'hydratation est presque spontanée. C'est pour cette raison que l'oxydation de la vitamine C est considérée comme une inactivation biologique.

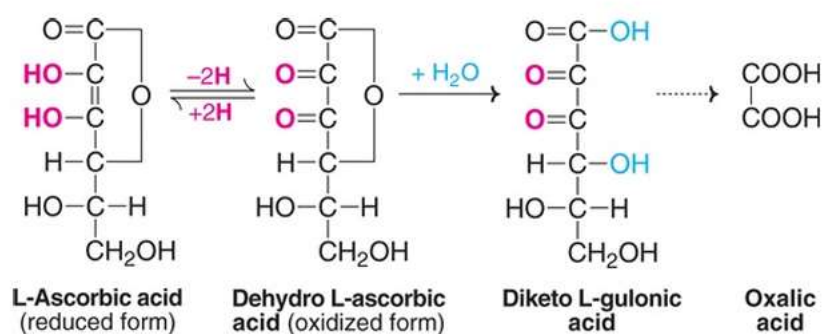


Figure 17 : structure de la vitamine C et ses composés reliés (Satyanarayana and Chakrapani, 2013)

➤ Fonctions métaboliques

La plupart des fonctions de la vitamine C sont liées à sa propriété de subir des réactions réversibles d'oxydo-réduction, c'est-à-dire l'interconversion de l'acide ascorbique et de l'acide déhydroascorbique.

La vitamine C a deux fonctions principales :

- 1- Elle agit comme cofacteur dans les réactions d'hydroxylation catalysées par des oxygénases.
- 2- Elle agit comme un agent antioxydant en milieu aqueux.

✓ Réactions d'hydroxylations

- Au cours de la biosynthèse du collagène, l'acide ascorbique intervient dans les réactions d'hydroxylation de la lysine et de la proline du procollagène afin de former l'hydroxy-lysine et l'hydroxy-proline, deux acides aminés indispensables à la stabilité de la triple hélice α -du collagène.
- Synthèse des catécholamines : la vitamine C agit comme cofacteur (avec le cuivre) de l'enzyme dopamine β -hydroxylase qui catalyse la synthèse de noradrénaline à partir de dopamine.
- Synthèse de la carnitine : la carnitine sert le transporteur des groupements acylCoA qui ne peuvent franchir la membrane mitochondriale. Sa synthèse se fait dans le foie à partir d'un acide aminé, la lysine. Cette synthèse nécessite deux hydroxylations : la première est catalysée par une enzyme mitochondriale ϵ -N-triméthyllysine hydroxylase, et la deuxième par une enzyme cytoplasmique, la γ -butyrobétaïne hydroxylase.

10.2. Hormones

1. Définition

Les hormones sont des messagers chimiques spécialisées produites et sécrétées par les cellules endocrines dans le sang, qui servent à réguler l'activité d'autres cellules ou tissus.

Les hormones sont produites par les humains, les animaux et les plantes et jouent un rôle important dans le bon fonctionnement des systèmes de ces organismes. Chez l'homme, elles sont utilisées pour la communication entre deux glandes endocrines ou entre une glande endocrine et des organes cibles, comme la production d'insuline par le pancréas, qui incite les cellules graisseuses et musculaires à absorber le glucose présent dans le sang. Cette interconnexion complexe entre les hormones, les glandes et les autres organes cibles est connue sous le nom de système endocrinien.

2. Sources d'hormones

Chez l'homme, les hormones sont produites principalement par les glandes endocrines et de nombreux autres organes et tissus qui contiennent des endocrinocytes (cellules qui sécrètent des hormones spécifiques) (**Tableau 1**)

Tableau 1 : les principales glandes endocrines et leurs sources d'hormones

Glande endocrinienne	Sources d'hormones
Glande pinéale (épiphyse)	Mélatonine
Hypothalamus	TRH, GnRH, GHRH, CRH, somatostatine, dopamine, hormone anti-diurétique, oxytocine
Hypophyse	Hormone adrénocorticotrope, hormone de croissance, hormone folliculo-stimulante,

	hormone lutéinisante, prolactine, hormone thyroïdienne.
Parathyroïde	Hormones parathyroïdiennes
Glande thyroïdienne	Thyroxine (T4), triiodothyronine (T3) calcitonine
Thymus	Thymosine
Glandes surrénales	Minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, androgènes surrénaliens, catécholamines
Pancréas	Insuline, glucagon
Ovaires	Œstrogènes et progestérones
Testicules	Testostérone

TRH: thyreo releasing hormone; **GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormone; **GHRH:** Growth Hormone Releasing Hormone; **CRH:** Corticotropin releasing hormone

3. Classification des hormones

Les hormones peuvent être classées en fonction de leur nature chimique, de leur mécanisme d'action, la nature de leur action, leurs effets et la stimulation des glandes endocrines. Deux types de classification sont abordés ici :

3-1- Classification selon la nature chimique des hormones

Suivant leur nature chimique, les messagers moléculaires endocriniens peuvent se répartir en six groupes :

- 1- Hormones peptidiques :** ces hormones sont constituées de quelques résidus d'acides aminés seulement et se présentent généralement sous la forme de chaînes linéaires. Exemples : oxytocine et vasopressine
- 2- Hormones protéiques :** Ces hormones sont élaborées à partir d'un grand nombre de résidus d'acides aminés. Exemples : insuline, glucagon, somatotropines.
- 3- Hormones glycoprotéiques :** Il s'agit de protéines conjuguées, liées à des hydrates de carbone, dont le galactose, le mannose, fructose. Exemples : les hormones lutéinisantes hormones folliculo-stimulantes, hormones thyroïdiennes stimulantes.
- 4- Hormones stéroïdiens :** Ce sont des lipides synthétisés dans le cytosol à partir du cholestérol. Exemples : hormones sexuelles, hormones du cortex surrénalien.
- 5- Hormones amines :** Les hormones amines sont synthétisées à partir des acides aminés tryptophanes et tyrosine. Généralement, la structure originale de l'acide aminé est modifiée de telle sorte que le groupe carboxyle (COOH), est enlevé (par décarboxylation), tandis que le groupe amine (NH_3^+), reste. La mélatonine est un exemple d'hormone dérivée du tryptophane, tandis que les dérivés de la tyrosine comprennent les hormones thyroïdiennes, les catécholamines (exemple : **epinephrine (adrenaline) et norepinephrine (noradrenaline)**).

6- Hormones eicosanoides : représentées par les **prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes**. Elles sont dérivées de l'acide gras polyinsaturé à 20 atomes de carbone, l'acide arachidonique. Ce sont des hormones qui sont produites en cas de besoin et libérées systématiquement des phospholipides membranaires par la phospholipase A2. Ces dernières sont très largement réparties dans les tissus des mammifères.

3-2- Classification selon le mécanisme d'action

Les hormones sont classées en deux grands groupes (I et II) en fonction de la localisation des récepteurs auxquels elles se lient et des signaux utilisés pour assurer leur action.

I- Groupe I : Ces hormones se lient à des récepteurs intracellulaires pour former des complexes récepteur-hormone. Ce sont des hormones de nature lipophile qui sont principalement des dérivés du cholestérol (à l'exception de T3 et T4). Par exemple, les œstrogènes, les androgènes, les glucocorticoïdes, le calcitriol.

II- Groupe II : Ces hormones se lient aux récepteurs membranaires et stimulent la libération de certaines molécules, dites les seconds messagers qui, à leur tour, remplissent les fonctions biochimiques. Les hormones elles-mêmes sont donc les premiers messagers. Les hormones du groupe II sont subdivisées en trois catégories en fonction de la nature chimique des seconds messagers :

(a) Le second messenger est l'AMPc : par exemple ACTH, FSH, LH, PTH, glucagon, calcitonine.

(b) Le second messenger est le phosphatidylinositol/calcium, par exemple TRH, GnRH, gastrine, CCK.

(c) Le second messenger est inconnu, par exemple l'hormone de croissance, l'insuline, l'ocytocine, Prolactine

4- Régulation hormonale

Trois types de stimuli qui contrôlent la libération des hormones :

1- Stimulus humoral ou en d'autres termes variations des concentrations sanguines de certaines substances telles que des ions et ou des nutriments modulent l'effet d'une hormone. Exemple : augmentation du taux du glucose dans le sang conduit à la libération de l'insuline ; une baisse de la calcémie aboutit à la libération de l'hormone parathyroïdienne.

2- Stimulus hormonal : libération d'une hormone module l'effet d'une autre hormone. Exemple : l'hypothalamus libère certaines hormones qui stimulent ou inhibent la libération d'hormones correspondantes par l'hypophyse antérieure (adénohypophyse). Ce qui amène les tissus endocriniens cible pour qu'ils sécrètent les hormones qu'ils synthétisent.

3- Stimulus nerveux : l'activation d'une fibre nerveuse module l'effet d'une hormone. Exemple : l'axe hypothalamus ; hypophyse postérieure (neurohypophyse), cellules cibles.

5.Principales glandes endocrines et leurs hormones

➤ La thyroïde et parathyroïde et leurs hormones

La thyroïde des mammifères contient deux types de cellules endocrines produisant chacune des hormones différentes :

- Les cellules folliculaires sécrétant des hormones thyroïdiennes iodées (T3 et T4).
- Les cellules parafolliculaires ou cellules C qui sécrètent essentiellement la calcitonine.

➤ Structure

Les hormones thyroïdiennes (T3) et (T4) ont une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (**Figure 18**).

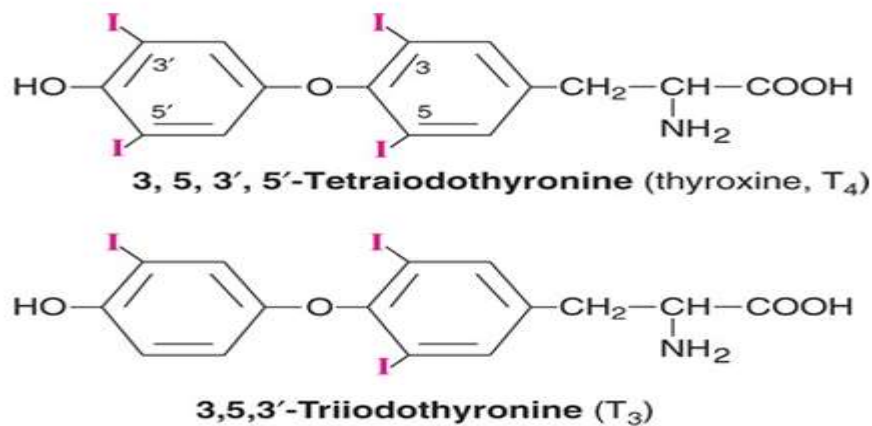


Figure 18 : structure chimique de la T3 et T4 (Satyanarayana and Chakrapani, 2013)

La calcitonine est une hormone polypeptidique constituée de 32 acides aminés. Un pont disulfure relie les cystéines en position 1 et 7 et forme un anneau de sept acides aminés à la partie N-terminale et une fonction proline amide en C-terminal (**Figure 19**).



Figure 19 : structure de la calcitonine de saumon (Orcel, 2003)

➤ Hormones hypothalamiques et hypophysaire

L'hypothalamus, une petite région du cerveau, constituant un centre spécialisé qui fonctionne comme un coordinateur principal du système endocrinien. Il reçoit et intègre des signaux du système nerveux central pour libérer certaines hormones. Par ailleurs, la glande pituitaire ou l'hypophyse (pesant environ 1 g) est située sous l'hypothalamus du cerveau (**Figure 20 a**). Elle se compose de deux parties distinctes : l'hypophyse antérieure (adénohypophyse) et l'hypophyse postérieure (neurohypophyse) (**Figure 20 b**).

Les hormones sécrétées par les l'hypothalamus sont transmises directement à l'hypophyse, par l'intermédiaire de vaisseaux sanguins et de neurones spéciaux qui relient les deux glandes pour stimuler ou inhiber la libération des hormones tropicales correspondantes par l'hypophyse antérieure.

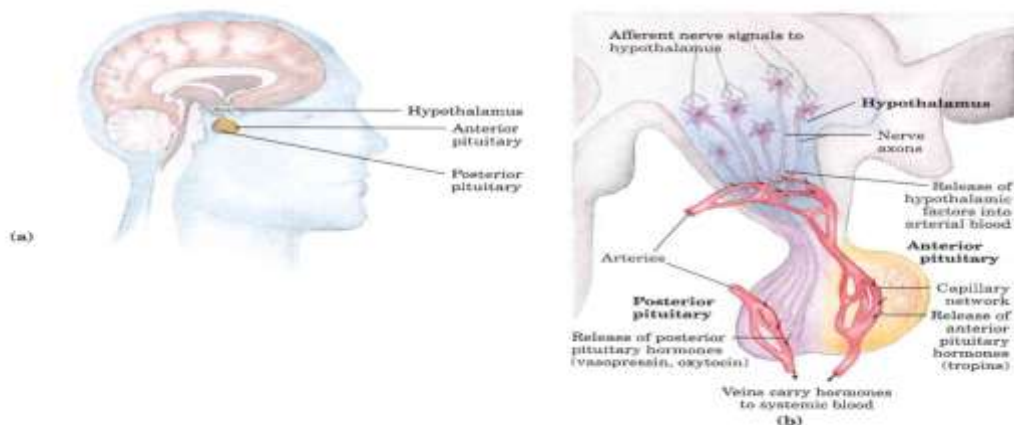


Figure 20 : système hypothalamus et hypophysaire (Nelson and Cox, 2013)

Les hormones tropicales stimulent les tissus endocriniens cibles pour qu'ils sécrètent les hormones qu'ils synthétisent. La relation entre l'hypothalamus et l'hypophyse et les glandes endocrines est illustrée dans la figure. En général, le système hormonal est soumis à un Feedback. Par exemple, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) inhibe la libération de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) (**Figure 21**).

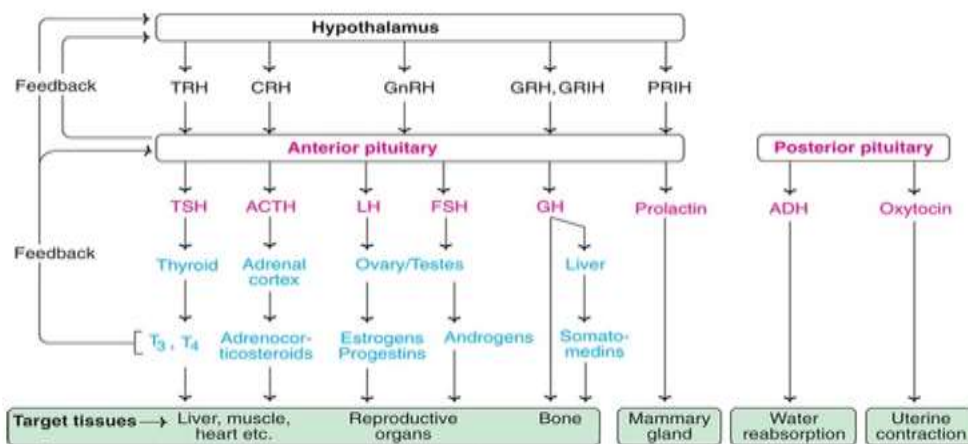


Figure 21 : Liens entre l'hypothalamus et l'hypophyse et les autres glandes endocrines dans la hiérarchie hormonale (Satyanarayana and Chakrapani, 2013)

[*TRH*–Thyrotropin releasing hormone; *CRH*–Corticotropin releasing hormone; *GnRH*–Gonadotropin releasing hormone; *GRH*–Growth hormone releasing hormone; *GRIH*–Growth hormone release inhibiting hormone; *TSH*–Thyroid stimulating hormone; *ACTH*–Adrenocorticotrophic hormone; *LH*–Luteinizing hormone; *FSH*–Follicle stimulating hormone; *GH*–Growth hormone; *ADH*–Antidiuretic hormone; *T3*–Triiodothyronine; *T4*–Tetraiodothyronine (thyroxine)]

➤ Hormones hypothamiques

L'hypothalamus produit au moins six hormones :

1. L'hormone de libération de la thyrotropine (TRH) : Il s'agit d'un tripeptide composé d'un dérivé du glutamate (pyroglutamate), d'histidine et de proline. La TRH stimule l'hypophyse antérieure pour qu'elle libère l'hormone stimulant la thyroïde (TSH ou thyrotropine) qui, à son tour, stimule la libération des hormones thyroïdiennes (T3 et T4).

2. L'hormone de libération de la corticotrophine (CRH) : Elle stimule l'antéhypophyse pour qu'elle libère l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui, à son tour, agit sur le cortex surrénalien pour libérer des adrénocorticoïdes. La CRH contient 41 acides aminés.

3. L'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) : Il s'agit d'un décapeptide. La GnRH stimule l'hypophyse antérieure pour qu'elle libère des gonadotrophines, à savoir l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH).

4. L'hormone de libération de l'hormone de croissance (GRH) : composée de 44 acides aminés, stimule la libération de l'hormone de croissance (GH ou somatotropine) qui favorise la croissance.

5. L'hormone inhibitrice de la libération de l'hormone de croissance (GRIH) : Elle contient 14 acides aminés et est connue sous le nom de somatostatine. La GRIH inhibe la libération de l'hormone de croissance par l'hypophyse antérieure.

6. Hormone inhibitrice de la libération de prolactine (PRIH) : il s'agit d'une dopamine et/ou d'un petit peptide qui inhibe la libération de prolactine (PRL) par l'antéhypophyse.

➤ Hormones de l'hypophyse postérieure

Deux hormones, l'ocytocine et l'hormone antidiurétique (ADH, vasopressine), sont produites par l'hypophyse postérieure (neurohypophyse). Toutes deux sont des nonapeptides (9 acides aminés) (Figure 22).

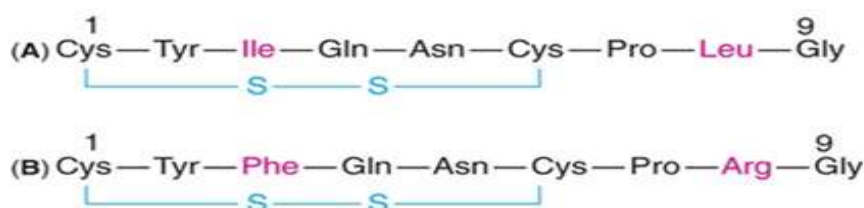


Figure 22 : structure chimique de l'oxytocin humain (A) et de l'hormone antidiurétique humaine (B) (Satyanarayana and Chakrapani, 2013)

➤ **Hormones de l'hypophyse antérieure**

L'hypophyse antérieure ou adénohypophyse est véritablement l'organe endocrinien principal. Elle produit plusieurs hormones qui influencent, directement ou indirectement, divers processus biochimiques dans l'organisme. Les hormones de l'adénohypophyse sont classées en trois catégories :

- I. Le groupe de l'hormone de croissance (GH) et de la prolactine.
- II. Les hormones glycoprotéiques.
- III. La famille des peptides de la proopiomélanocortine.

• **Le groupe hormone de croissance-prolactine**

➤ **L'hormone de croissance** (ou somatotropine) est produite par les somatotropes, un groupe spécial de cellules acidophiles de l'hypophyse antérieure. La GH est d'abord synthétisée sous forme d'une pré-hormone contenant un peptide signal de 26 acides aminés rapidement clivé. La chaîne polypeptidique finale de GH est constituée de 191 acides aminés chez l'homme. Cette structure primaire est très conservée chez de nombreuses espèces. La forme sérique majoritaire a un poids moléculaire d'environ 22 kDa, et est maintenue par deux ponts disulfures intracaténaux formés par 4 résidus cystéine (Cys53 ↔ Cys165 et Cys182 ↔ Cys189) qui créent une grande et une petite boucle.

➤ **Régulation de la libération de GH**

Deux hormones hypothalamiques jouent un rôle prépondérant dans la sécrétion de l'hormone de croissance :

- L'hormone de libération de l'hormone de croissance (GRH) qui stimule sa sécrétion.
- L'hormone inhibitrice de la libération de l'hormone de croissance (GRIH, somatostatine) qui l'inhibe. Cette dernière est à son tour régulée par un mécanisme de rétroaction.

La production d'hormone de croissance est influencée par de nombreux facteurs tels que le sommeil, le stress (douleur, froid, intervention chirurgicale), l'exercice physique, l'alimentation, etc.

A. La prolactine (PRL) est également appelée hormone lactogène, hormone lutéotrope, mammotropine ou lutéotropine. Elle est principalement impliquée dans le déclenchement et le maintien de la lactation chez les mammifères. La PRL augmente les taux de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides et des lipides en augmentant leur biosynthèse et en stimulant la production de lactose dans les glandes mammaires. La prolactine favorise la croissance du corps jaune (d'où son nom d'hormone lutéotrope) et stimule la production de progestérone.

• **Les hormones glycoprotéiques**

Trois hormones produites par l'hypophyse antérieure et qui sont de nature glycoprotéique et présentent certaines similitudes structurelles, malgré leur diversité fonctionnelle :

1. L'hormone thyroïdienne (TSH)
2. L'hormone folliculostimulante (FSH)
3. L'hormone lutéinisante (LH)
4. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG).

Les trois dernières hormones (2-4) sont collectivement appelées **gonadotrophines** en raison de leur implication dans le fonctionnement des gonades.

Remarque

L'hormone hCG est produite par le placenta humain et non par l'hypophyse. Cependant, en raison de sa ressemblance structurale avec d'autres hormones, elle est également prise en compte ici.

B. Hormone de stimulation thyroïdienne (TSH)

La TSH est une glycoprotéine dimère ($\alpha\beta$) dont le poids moléculaire est d'environ 30 000. La TSH augmente la synthèse des protéines, des acides nucléiques et des phospholipides dans la glande thyroïde.

C. Gonadotrophines

L'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH) et la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) sont communément appelées gonadotrophines. Toutes trois sont des glycoprotéines. La libération de FSH et de LH par l'hypophyse antérieure est contrôlée par l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) de l'hypothalamus.

• La famille des peptides de la pro-opio-mélano-cortine (POMC)

Cette famille comprend les hormones - l'adréno-cortico-tropic-hormone (**ACTH**), la lipotropine (**LPH**) et l'hormone stimulant les mélanocytes (**MSH**) et plusieurs (environ 24) neuromodulateurs tels que les endorphines et les enképhalines.

La synthèse de la famille POMC est très intéressante. Tous les membres de la famille POMC sont produits à partir d'un seul gène des lobes antérieurs et intermédiaires de l'hypophyse. De ce fait un seul polypeptide - la proopiomélanocortine (environ 285 acides aminés)- est le précurseur qui contient de multiples hormones. Le nom de proopiomélanocortine est dérivé du fait qu'il s'agit d'une prohormone des opioïdes, de l'hormone stimulant les mélanocytes et de la corticotropine.

Le précurseur de la multihormone hypophysaire est synthétisé sous forme de pré-proopiomélanocortine, à partir de laquelle se forme la POMC.

La POMC se compose de 3 groupes de peptides (**Figure 23**) :

1. **L'ACTH** qui peut donner naissance à l' α -MSH et au peptide du lobe intermédiaire semblable à la corticotropine (CLIP). L'ACTH est un polypeptide de 39 acides aminés et d'un poids moléculaire de 4500. Cette hormone s'occupe principalement de la croissance et des fonctions du cortex surrénalien.

2. La β -Lipotropine (β -LPH)

La β -LPH est dérivée de la POMC et contient 93 acides aminés carboxy terminaux. Ce polypeptide est constitué de γ -LPH et de β -endorphine à partir desquels sont formés respectivement le β -MSH et la γ -endorphine. Ce dernier peut être convertie en α -endorphine, puis en enképhalines.

3. Un peptide N-terminal qui forme l'hormone stimulant les mélanocytes (γ -MSH). Trois types de MSH (α , β et γ) sont présents dans la molécule précurseur de la POMC. Chez l'homme, la γ MSH est importante alors que chez certains animaux, les α et β sont fonctionnelles. L'activité du γ -MSH est contenue dans la molécule γ -LPH ou son précurseur β -LPH.

Les produits obtenus à partir de la POMC sont représentés sur la Figure. Ces produits subissent de nombreuses modifications telles que la glycosylation, l'acétylation, etc.

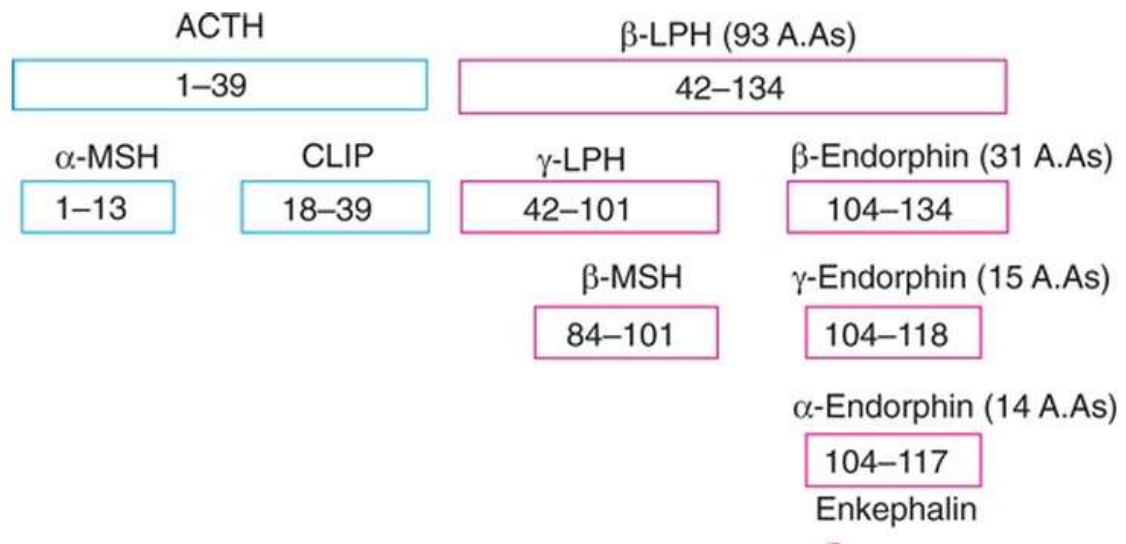


Figure 23 : Les différents produits de la famille des proopiomélanocortines (POMC) issus du clivage de la POMC (Satyanarayana and Chakrapani, 2013). (Les nombres dans les blocs représentent les acides aminés en séquence ; les parenthèses indiquent le nombre d'acides aminés ; (ACTH Adrenocorticotropin hormone ; LPH-Lipotropin ; MSH-Melanocyte stimulating hormone ; CLIP-Corticotropin like intermediate lobe peptide).

Références

- Aleksandrova K.V., 2016. Biochemistry of vitamins. Textbooks for students of international faculty speciality 7.120. 100001. *Zaporizhzhya*: 3-72
- Balouch L., 2018-2019. Cours de biochimie structurale. *Université Internationale Abulcasis des sciences de la santé*.
- Beaumont S., 2015. Paces BIOCHIMIE-UE1, 1^{ère} ANNEE SANTE. 4^{ème} édition. *Dunod*
- Bensegueni A., Chikhi A., 2012-2013. Biochimie : cours et exercices d'application 2^{ème} édition *Université Frères Mentourie Constantine 1* : 1-15
- Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L., 2002. Biochemistry, Fifth Edition. *International Version (hardcover)*. <https://biokamikazi.wordpress.com/wp-content/uploads/2013/10/biochemistry-stryer-5th-ed.pdf>
- Chevalier C., 2006. Biochimie structurale protides IFTAB 2005-2006 : 1-43
- Coumoul X., Chauvet C. Blanc É., 2022. Biochimie. 2^{ème} édition *Dunod* : 22-43 ; 48-62
- Cuvelier I., 2007. Acide pantothénique ou vitamine B5. In « cahier de formation biologie médicale Les vitamines ». *Bioforma* : 114- 125.
- Delannoy P. UE Structure et Métabolisme des Glucides (SMGLU). https://www.glycopedia.eu/IMG/pdf/metabolisme_des_glucides.pdf
- Hamid, A. A., Issa, M. B., & Nizar, N. N. A., 2018. Hormones. Preparation and Processing of Religious and Cultural Foods: 253–277. doi:10.1016/b978-0-08-101892-7.00013-4
- Hardouin, 2018. Principales voies du métabolisme. Cours de Biologie. https://bionet.scenari-community.org/res/voies_metabolisme.pdf
- Ling Z-N, Jiang Y-F, Ru J-N, Jia-Hua Lu J-H., Bo Ding B.and Wu J., 2023. Amino acid metabolism in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8: 345
- Macé K., Giudice E., Gillet R., 2015. La synthèse des protéines par le ribosome. *Médecine/Sciences*: 31: 282-90.
- McCormick D.B., 2005. Structure and Function of vitamins. In “Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine”. , 2nd Edition, 15: 535-555
- Nelson D. L. and Cox M.M., 2008. Principle of Biochemistry. Fifth edition. W. H. *Freeman and Company New York*: 490-512; 551-557
- Nelson D. L. and Cox M.M., 2001. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Fourth edition. W. H. *Freeman and Company New York*: 80-120
- Nelson D.L. and Cox M.M., 2013. Principle of Biochemistry. Sixth edition. W. H. *Freeman and Company New York*: 243-254; 901-909

O'Byrne S. M. and Blaner W.S., 2013. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *Journal of Lipid Research*, 54: 1731- 1743

Orcel P., 2003. Calcitonine et maladie de Paget. *Revue du rhumatisme* 70 : 654–657.

Quentin F., Gallet P.F., Guillotton M., Quintard B., 2015. Biochimie en 84 fiches, 2^{ème} édition *Dunod*

Raisonnier A., 2003. Enzymologie élémentaire. *Université Pierre et Marie Curie* : 1-131

Rizzello M.M., Pittet E., Mélanie Tschirren M., 2025. Cours de chimie générale. www.chimiegenerale.ch

Satyanarayana U. and Chakrapani U., 2013. Biochemistry. Fourth edition *Elsevier*.
<https://pdeasubpharm.s3.us-east-2.amazonaws.com/EResources/6/Satyanaraya%20-%20Biochemistry%204th%20edition.pdf>

Touitou Y., 2006. Biochimie : structure des glucides et lipides PCEM1. *Université Pierre et Marie Curie* : 1-48.

Voet D. et Voet G.J., 2005. Biochimie. *De Boeck* 2^{ème} édition : 547-985

Weinman S., Méhul P., 2004. Toute la biochimie. *Dunod*, Paris : 159-187

Zerriouh M., 2020. Cours de Biochimie -2ème année SNV-Université Belhadj Bouchaib Ain Témouchent

Zinsou C. Cours de métabolisme la néoglucogenèse biosynthèse du glucose à partir du pyruvate. Disponible in :
<http://biologie.50webs.com/Download/metabolisme/Microsoft%20Word%20%20Neoglucogenese.pdf>