PRÉ - RENTRÉE : BIOCHIMIE

SOMMAIRE

I – Les acides aminés 3
A. Qu'est-ce qu'un acide aminé ? 3
B. Le caractère amphotère des acides aminés 3
C. Les acides aminés essentiels 4
D. Les énantiomères 4
E. Les 7 familles d'acides aminés 4
1. Les aliphatiques 4
2. Les hydroxylés 5
3. Les soufrés 5
4. Les dicarboxyliques et leurs amides 6
5. Les dibasiques 6
6. Les aromatiques 7
7. Les imino-acides 7
F. La polarité et l'hydrophobicité des acides aminés 8
II – La structure des peptides et des protéines 8
A. La structure primaire 8
B. La structure secondaire 9
1. L'hélice α 9
2. Le feuillet plissé β 10
C. La structure tertiaire 10
D. La structure quaternaire 10
E. La dégradation des protéines 11
F. L'absorbance 11
III – Les différents types de protéines 11
A. Les holoprotéines et les hétéroprotéines 11
B. Les protéines globulaires et fibrillaires 11
IV – La relation structure-fonction des protéines 12
A. Les hormones hypophysaires 12
B. Les hormones pancréatiques 12
1. L'insuline 12
2. Le glucagon 13
3. La somatostatine 13
C. L'immunoglobuline 13

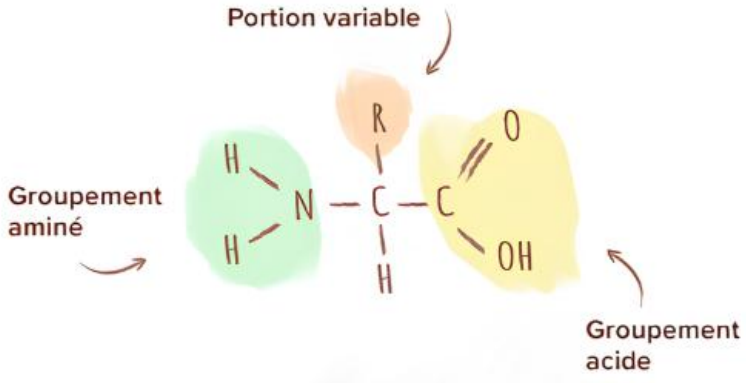
D. L'hémoglobine 14

I – Les acides aminés

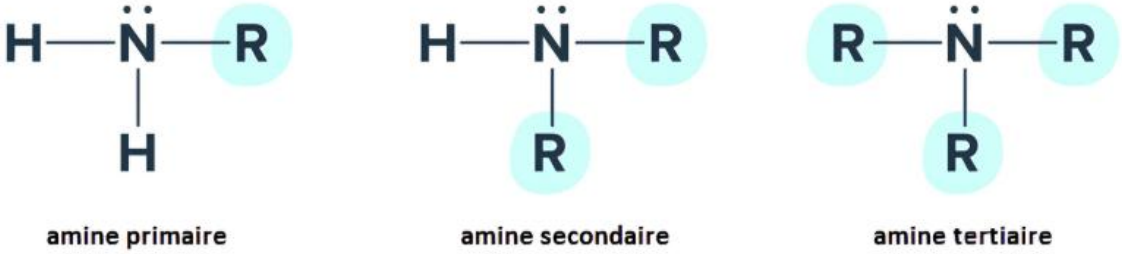
- Il existe **300 acides aminés naturels** = qui sont naturellement présents dans l'organisme.
- Seulement **20** sont codés par le génome humain et utilisés pour la synthèse des protéines.
  ➔ Ces 20 acides aminés sont à connaître **par cœur**, ainsi que leur famille, leur hydrophobicité et la présence ou non d'un pKr.

A. Qu'est-ce qu'un acide aminé ?

➢ *Définition* : Un acide aminé est un **acide carboxylique** possédant une fonction **amine primaire** sur son carbone alpha. Il possède également une chaîne carbonée R, qui est **spécifique** de chaque acide aminé, elle permet de les différencier.



Il existe en effet différents types d'amine. Une fonction amine **primaire** est liée à 2 hydrogènes, une **secondaire** est liée à 1 hydrogène, et une **tertiaire** n'est liée à aucun hydrogène, donc à 3 chaînes carbonées.



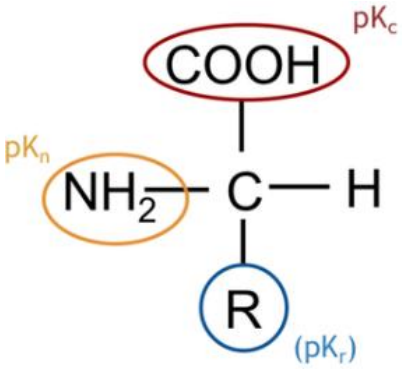
➢ *Exception* : La **proline** et son dérivé **l'hydroxyproline** ne possèdent pas de fonction amine primaire, mais une fonction **amine secondaire**.

B. Le caractère amphotère des acides aminés

➢ *Définition* : La **constante d'acidité Ka**, aussi appelée constante de dissociation, est une mesure quantitative de la **force d'un acide** en solution. Plus cette constante Ka est élevée, plus la dissociation des molécules en solution est grande, et donc plus fort est l'acide.

Dans le contexte des acides aminés, il est important de savoir que le **pKa, = -log(Ka)**, est une valeur qui indique la facilité avec laquelle un groupement perd un proton H^+. Au sein d'un acide aminé, il existe **2 ou 3 constantes de dissociation**, c'est-à-dire 2 ou 3 groupements qui peuvent perdre des protons. Chaque acide aminé possède donc :

- un **pKc**, le pKa du groupement carboxyle COOH qui peut devenir COO- ;
- un **pKn**, le pKa de l'amine NH3+, qui peut devenir NH2 ;
- +/- un **pKr**, sur la chaine carbonée.



Seulement **7 acides aminés** possèdent un pKr : l'histidine, le glutamate, la tyrosine, la cystéine, la lysine, l'aspartate et l'arginine.

➔ ***Mnémo*** **:** Lyse Aspire à Arranger les Histoires et s'en Tire Systématiquement Glorieusement.

C. Les acides aminés essentiels

Chez l'adulte, il existe **8 acides aminés essentiels** = **non synthétisés** par l'homme = qui doivent être apportés par **l'alimentation** : la leucine, la thréonine, la lysine, le tryptophane, la phénylalanine, la valine, la méthionine, l'isoleucine.

➔ ***Mnémo*** **:** Le Très Lyrique Tristan Fait Vachement Méditer Iseult.

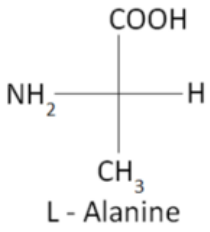
Chez **l'enfant**, en période de croissance, deux autres acides aminés sont aussi essentiels : l'histidine et l'arginine.

D. Les énantiomères

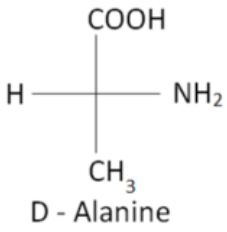
La **configuration D ou L** d'un acide aminé se fait en fonction de la position dans l'espace du groupement **amine** au niveau du carbone alpha. Les acides aminés des êtres-vivants sont majoritairement de **série L**.

Autour du carbone asymétrique, la fonction peut se mettre à droite = série D, ou à gauche = série L.

➢ *Exemple* : L-Alanine et D-Alanine



L - Alanine



D - Alanine

Ainsi, cette configuration permet de comprendre le concept d'**énantiomères**. Des énantiomères sont des molécules de même structure, **images l'une de l'autre** dans un miroir, mais **non-superposables**, comme c'est le cas pour la D-Alanine et la L-Alanine ci-dessous.

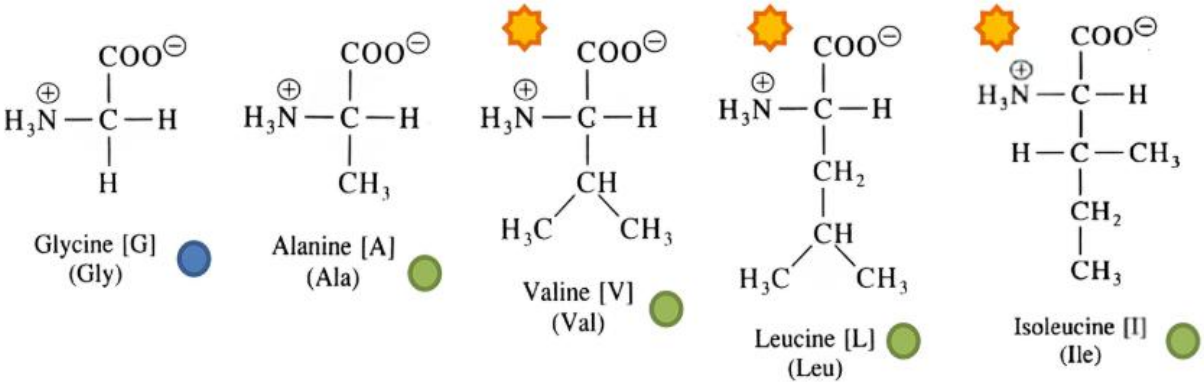
➢ *Exception* : La **glycine** ne possède **pas de carbone asymétrique**, donc **pas d'énantiomère**. Il n'existe pas de D-Glycine ou de L-Glycine.

E. Les 7 familles d'acides aminés

1. Les aliphatiques

➢ *Définition* : Leur chaîne latérale ne comprend **que des groupements CHn**.

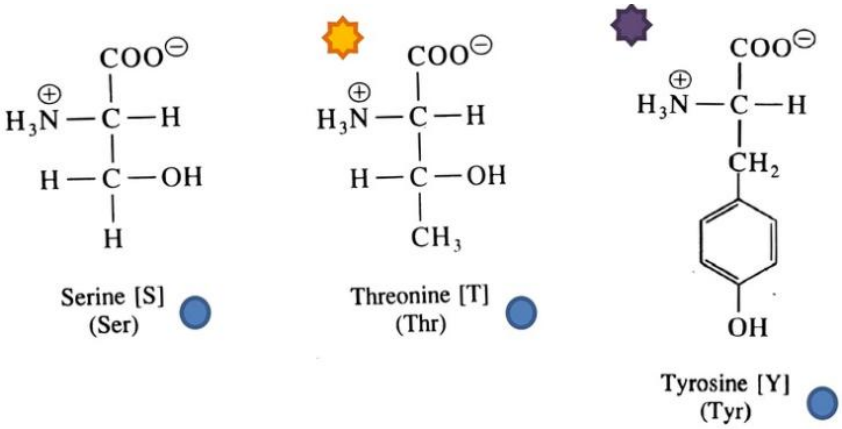
Les acides aminés aliphatiques sont la glycine, l'alanine, la valine, la leucine et l'isoleucine. La glycine est le **plus petit acide aminé**. La valine, la leucine et l'isoleucine sont **ramifiés**.



2. Les hydroxylés

- *Définition* : Leur chaîne latérale comprend un **groupement hydroxylé OH**.

Les acides aminés hydroxylés sont la tyrosine, la thréonine et la sérine. Ils peuvent être **phosphorylés** par des sérine-thréonine kinases ou des tyrosine-kinases.

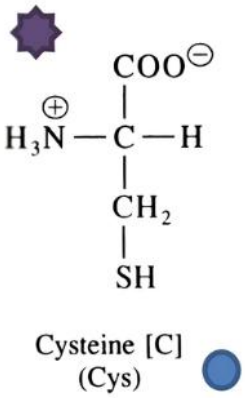


3. Les soufrés

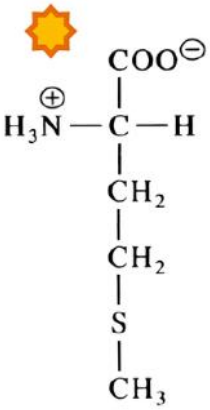
- *Définition* : Leur chaîne latérale comprend un **atome de soufre S**.

Les acides aminés soufrés sont la cystéine et la méthionine. La **déshydrogénation** de deux **cystéines** permet la formation d'un **pont disulfure**. Un pont disulfure permet de maintenir la structure d'une protéine, en liant plusieurs chaînes ou en liant plusieurs morceaux au sein d'une même chaîne.

➔ ⚠️ : L'atome de soufre de la méthionine est entre 2 carbones, donc la méthionine ne peut pas former de pont disulfure.



Cysteine [C]
(Cys)



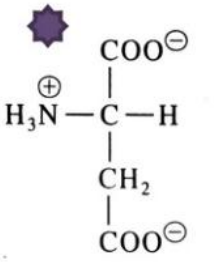
Methionine [M]
(Met)

4. Les dicarboxyliques et leurs amides

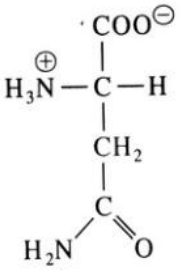
➢ *Définitions* : Les acides aminés dicarboxyliques possèdent sur leur chaîne latérale une **fonction carboxyle COOH,** et leurs amides possèdent une **fonction amide**.

La glutamine est l'amide du glutamate, et l'asparagine est l'amide de l'aspartate.

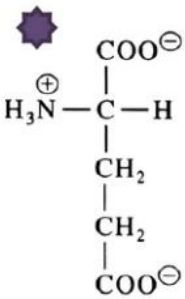
Certains acides aminés sont **précurseurs** de molécules biologiquement actives, et le **glutamate** notamment est précurseur du **GABA** (= acide gamma-aminobutyrique), un neurotransmetteur du Système Nerveux Central.



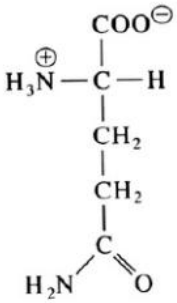
Aspartate [D]
(Asp)



Asparagine [N]
(Asn)



Glutamate [E]
(Glu)

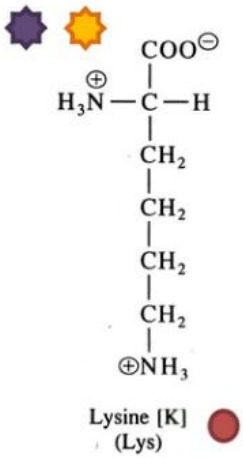


Glutamine [Q]
(Gln)

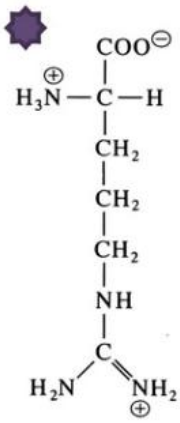
5. Les dibasiques

➢ *Définition* : Leur chaîne latérale comprend un **groupement amine**.

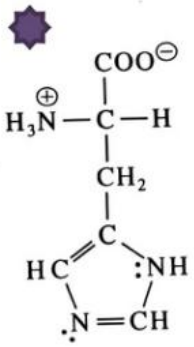
Les acides aminés dibasiques sont la lysine, l'arginine et l'histidine.



Lysine [K]
(Lys)



Arginine [R]
(Arg)



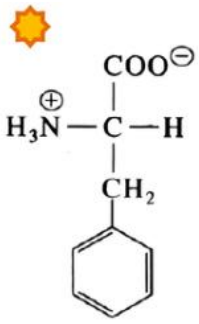
Histidine [H]
(His)

6. Les aromatiques

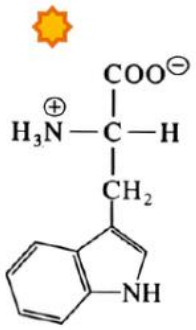
- *Définition* : Leur chaîne latérale comprend un **cycle aromatique**.

Les acides aminés aromatiques sont la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine.

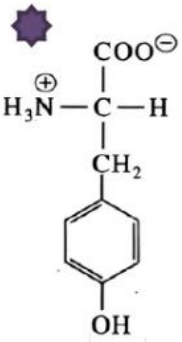
➔ ⚠ : La tyrosine est à la fois **aromatique** et **hydroxylée**.



Phenylalanine [F]
(Phe)



Tryptophan [W]
(Trp)

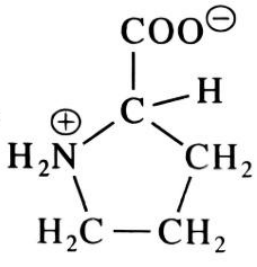


Tyrosine [Y]
(Tyr)

7. Les imino-acides

- *Définition* : Un imino-acide contient une **amine secondaire**.

Cette famille est représentée par la proline.



Proline [P]
(Pro)

F. La polarité et l'hydrophobicité des acides aminés

L'**hydrophobicité** des acides aminés dépend du type de chaîne carbonée de l'acide aminé. Certains sont apolaires/hydrophobes, d'autres neutres et enfin certains sont polaires/hydrophiles.

Ces caractéristiques sont importantes car les acides aminés influencent les interactions qu'une **protéine** peut avoir avec l'**eau**. Par exemple, si les acides aminés hydrophiles d'une protéine sont en surface, celle-ci aura une tendance hydrophile.

Apolaires et hydrophobes	Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine, Méthionine, Phénylalanine, Tryptophane, Proline
Neutres	Glycine, Tyrosine, Thréonine, Sérine, Cystéine, Glutamine, Asparagine
Polaires et hydrophiles	Acides : Glutamate, Aspartate Basiques : Lysine, Arginine, Histidine

II – La structure des peptides et des protéines

- *Définition* : Ce sont des **enchainements successifs d'acides aminés**.
  - **Peptide** : moins de 50 acides aminés.
  - **Protéine** : plus de 50 acides aminés.

Les peptides et protéines possèdent une structure **hiérarchisée**, structurée en **4 niveaux** : les structures primaire, secondaire, tertiaire et parfois quaternaire.

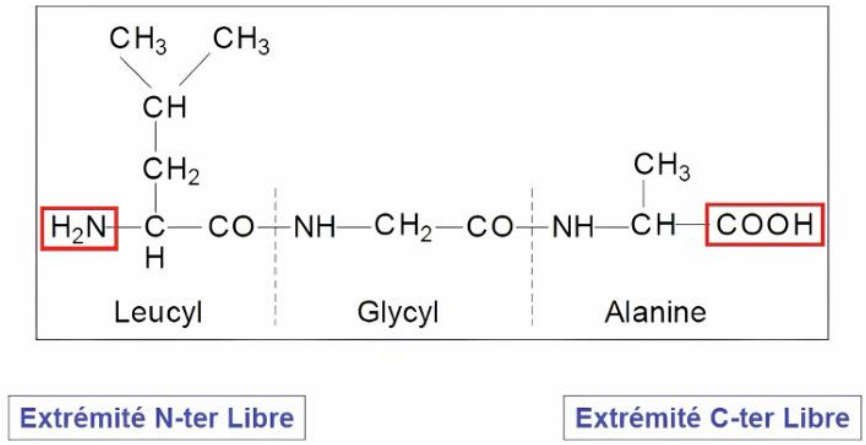
A. La structure primaire

- *Définition* : C'est un enchaînement successif d'acides aminés, reliés par des **liaisons peptidiques**. C'est la première représentation linéaire de la chaîne polypeptidique.

➔ La liaison peptidique est **amide**, **covalente**, **rigide** et **plane**. Elle provient de la condensation entre la fonction acide carboxylique COOH du premier acide aminé et la fonction amine NH2 du second.

La structure primaire permet d'anticiper en partie la structure et la fonction de la protéine.

Dans la structure primaire, les acides aminés sont orientés dans un sens particulier, de la fonction amine vers la fonction carboxylique (d'où l'orientation de la liaison peptidique). Ainsi, une protéine se lit toujours du **côté N-Ter vers le côté C-Ter**.



➔ *Compréhension : Un acide aminé engagé dans une liaison peptidique est un « résidu ». Tous les acides aminés du polypeptide sauf le dernier ont comme suffixe « -yl ». Le dernier, avec la fonction COOH libre, garde son nom sans modification.*

- *Exception* : Le **glutathion** est un tripeptide possédant une **liaison isopeptidique**. En effet, la liaison est dite pseudopeptidique car elle a lieu entre le **NH de la cystéine** et la fonction **carboxylique** portée par le **radical** de l'acide glutamique.

➔ Deux glutathions peuvent former un pont disulfure grâce aux atomes de soufre portés par leurs cystéines. Ainsi, celui-ci peut se présenter sous deux formes : une forme **réduite G-SH libre** et une forme **oxydée G-S-S-G**, ce qui lui confère un rôle de protection contre les oxydations cellulaires.

B. La structure secondaire

- *Définition* : C'est le **premier degré de repliement** de la chaîne polypeptidique dans l'espace. C'est la répétition d'une orientation spécifique des acides aminés dans l'espace.

Il existe un petit nombre de structures secondaires. Les deux principales sont l'**hélice α** et le **feuillet β**. Il existe également le coude β et la boucle β.

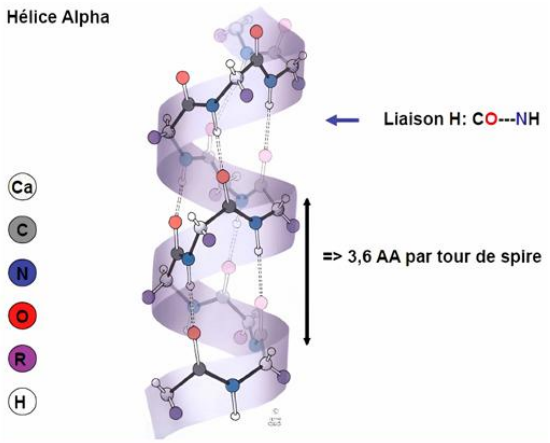
Les hélices α et les feuillets plissés β peuvent coexister au sein d'une protéine. Ils sont tous les deux stabilisés par des **liaisons hydrogènes** non-covalentes entre le CO d'un acide aminé et le NH d'un autre.

1. L'hélice α

L'hélice α est une structure en **bâtonnet** et une hélice **droite**. La chaîne polypeptidique se présente sous forme de **spires régulières**.

➔ Dans un tour complet d'hélice, on retrouve 3,6 acides aminés, soit 18 AA toutes les 5 spires, ce qui correspond à 2,7nm.

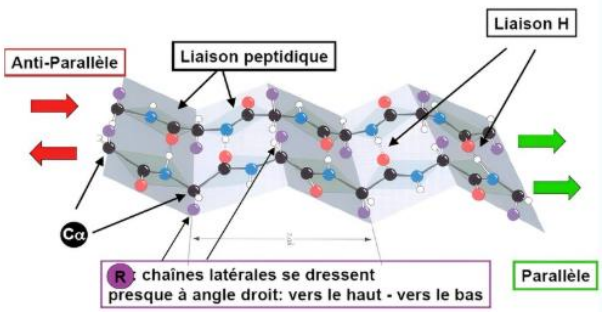
Parfois, deux ou plus hélices alpha s'assemblent entre-elles pour former des « enroulements super-hélicoïdaux » extrêmement stables.



2. Le feuillet plissé β

C'est une **conformation étirée** de la chaîne polypeptidique. Les liaisons peptidiques sont arrangées dans l'espace de façon régulière de telle sorte que ça ressemble à une feuille de papier régulièrement **plissée**, comme un accordéon.

Ce feuillet est nécessairement constitué de deux segments de chaînes ou +, qui sont **parallèles** entre eux ou **antiparallèles**, c'est-à-dire que les segments peptidiques peuvent être dans le même sens, ou de sens opposé. Dans un feuillet plissé β antiparallèle, on retrouve automatiquement un coude β.



C. La structure tertiaire

- *Définition* : C'est le **deuxième degré de repliement** de la chaîne polypeptidique dans l'espace. Elle permet de décrire des domaines-fonctions.
- ➔ *Exemple* : La structure en **doigts de zinc** est composée de 25 acides aminés stabilisés par un ion Zn^{2+}, structurés sous forme d'une hélice alpha et d'un feuillet bêta antiparallèle. C'est un motif commun de **liaison à l'ADN**, qui est contenu dans les récepteurs stéroïdiens (œstrogène, hormones thyroïdiennes, progestérone, vitamine D, …).

Cette structure dépend de la nature des chaînes latérales d'acides aminés et de la structure secondaire et elle est stabilisé par des **ponts disulfures covalents**.

D. La structure quaternaire

- *Définition* : C'est l'**assemblage** de plusieurs chaînes peptidiques pour former une protéine avec plusieurs sous-unités = un polymère. C'est le dernier stade de formation d'une protéine.

La structure quaternaire est stabilisée par des ponts disulfures covalents, des liaisons hydrogènes et des liaisons ioniques.

Mais toutes les protéines ne possèdent pas de structure quaternaire, certaines n'ont besoin que leur structure tertiaire pour être biologiquement active. C'est la **conformation native**.

- *Définition* : La conformation native est la conformation sous laquelle la protéine est **fonctionnelle**. Ça peut correspondre à la structure tertiaire ou quaternaire de la protéine.

⚠ : Certaines protéines n'arrivent pas à atteindre seules leur conformation native, et c'est là qu'interviennent les **protéines chaperons**. Elles aident les protéines à acquérir leurs structures tertiaire ou quaternaire, notamment en limitant les phénomènes d'agrégation et en les protégeant des systèmes de dégradation des protéines (comme le système ubiquitine-protéasome).

E. La dégradation des protéines

Ainsi, les protéines peuvent être dégradées, coupées, dénaturées, et cela par deux grandes réactions :

- L'**hydrolyse** : Elle coupe les liaisons peptidiques, donc découpe l'entièreté de la protéine pour ne donner que des petits peptides ou des acides aminés qui pourront, par exemple, être réutilisés pour former de nouvelles protéines.
- La **dénaturation** : Elle permet la perte des structures quaternaire, tertiaire et secondaire de la protéine, mais **pas de sa structure primaire**. Ainsi, on passe d'une structure complexe à une structure simple, car l'enchaînement successif d'acides aminés liés par des liaisons peptidiques est maintenu. La dénaturation cause la perte de fonctions biologiques et de la solubilité des protéines.

F. L'absorbance

Les protéines absorbent les UV à **220nm** grâce à leurs liaisons peptidiques, et les protéines contenant un ou plusieurs cycles aromatiques les absorbent à **280nm**.

III – Les différents types de protéines

A. Les holoprotéines et les hétéroprotéines

- *Définition* : Une **holoprotéine** n'est constituée que d'acides aminés.
- *Définition* : Une **hétéroprotéine** est constituée d'acides aminés et d'un groupement non-protéique, dit « prosthétique ».

Il existe différentes classes d'hétéroprotéines, en fonction du type de groupement prosthétique associé :

Groupement prosthétique	Type de protéine
Lipide	Lipoprotéine
Glucide	Glycoprotéine
Groupement héminique	Hémoprotéine
Nucléotide flavinique	Flavoprotéine
Métal	Métalloprotéine

B. Les protéines globulaires et fibrillaires

Les **protéines globulaires**, ou **sphéroprotéines**, ont une conformation très compacte et une structure dans l'espace bien définie. Elles sont caractérisées par leur **très bonne solubilité** dans l'eau car elles sont très hydrophiles. C'est d'ailleurs dans ce type de protéine que l'hydrophobicité des acides aminés rentre en compte. En effet, dans les protéines globulaires, les acides aminés hydrophiles sont en surface, en contact avec l'eau, ce qui la rend très hydrophile.

- *Exemples* : immunoglobuline, myoglobine, hémoglobine.

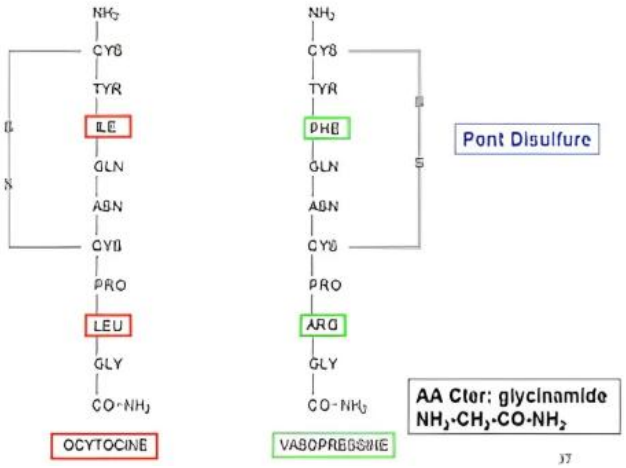
Les **protéines fibrillaires** sont plutôt étalées en longueur, hydrophobes et donc **peu solubles** dans l'eau. Elles ont une conformation plus simple que celle des protéines globulaires. Ce sont surtout des protéines de structure. La structure primaire des protéines fibrillaires est **répétitive** et riche en acides aminés glycine, proline, valine et alanine (***Mnémo*** *: GPAV*).

- *Exemples* : collagène, kératine, myosine.
  - ➔ **Collagène** : C'est la protéine la **plus abondante** chez les mammifères (**25%**). Elle est notamment abondante dans le tissu conjonctif et possède une composition en acides aminés particulière : 1 acide aminé sur 3 est une **glycine**.

IV – La relation structure-fonction des protéines

A. Les hormones hypophysaires

La **vasopressine** et l'**ocytocine** sont deux hormones post-hypophysaires. Ce sont des nonapeptides quasiment identiques, qui diffèrent seulement de 2 acides aminés. Ils possèdent tous deux une glycinamide en fin de chaîne et un pont disulfure intra-chaîne.



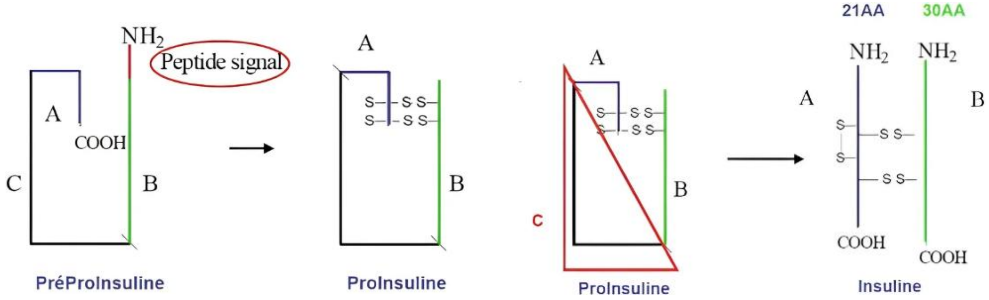
Cependant, ils possèdent des **fonctions très différentes** : l'ocytocine provoque la contraction de l'utérus pendant l'accouchement et la sécrétion de lait tandis que la vasopressine augmente la pression artérielle et la réabsorption rénale de l'eau.

B. Les hormones pancréatiques

1. L'insuline

- *Définition* : C'est une **hormone** peptidique (51AA) ayant une fonction **hypoglycémiante**. Elle est synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.
  - ➔ Lorsque la glycémie (= taux de glucose dans le sang) augmente à la suite de la prise d'un repas (= en post-prandial), l'insuline favorise la mise en réserve de glucose sous forme de **glycogène**.

Initialement, l'insuline est synthétisée sous la forme d'une chaîne polypeptidique unique, c'est la préproinsuline inactive. Ensuite, une enzyme coupe son peptide-signal en N-Ter, ce qui forme la proinsuline inactive. Enfin, le peptide C est supprimé de la proinsuline, ce qui donne finalement l'**insuline active**, qui contient donc 2 chaînes A et B de, respectivement, 21 et 30 acides aminés. L'insuline n'est composée que



de 3 hélices alpha : 2 dans la chaîne A et une dans la B. Ces deux modifications sont post-traductionnelles et permettent de rendre l'insuline **fonctionnelle**.

2. Le glucagon

- *Définition* : C'est une **hormone** peptidique (29AA) ayant une fonction **hyperglycémiante**. Elle est synthétisée par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas.
  - ➔ Lorsque la glycémie diminue, notamment en période de jeûne, le glucagon stimule la dégradation de glycogène en glucose et augmente ainsi la glycémie.

3. La somatostatine

- *Définition* : C'est une **hormone** peptidique (14AA) inhibant la sécrétion d'insuline et de glucagon. Elle est synthétisée par les cellules δ des îlots de Langerhans du pancréas, par l'hypothalamus et certaines cellules intestinales.

C. L'immunoglobuline

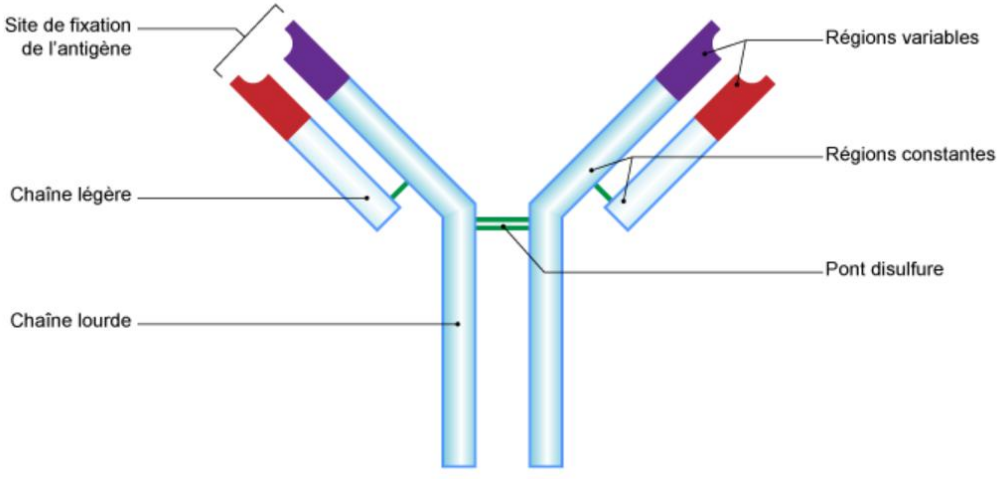
- *Définition* : Ce sont des **anticorps** fabriqués par les lymphocytes B. Ils protègent l'organisme des infections.

Ce sont des **tétramères** composés de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques. L'immunoglobuline possède des **ponts disulfures** intra-chaînes, au sein même de la chaîne, et inter-chaînes, entre les chaînes.

- ➔ Il existe 5 types de chaînes lourdes, ce qui différencie 5 classes d'immunoglobulines : les IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE.

Au sein de cette protéine, il y a deux régions distinctes avec des rôles différents : une région constante (en bleu) et une **région variable** (en rouge et violet). La région variable correspond au site de **reconnaissance** et de **fixation d'un antigène**. Ceux-ci seront alors dégradés, et l'infection aura été évitée. Ces 2 sites de fixation de l'antigène, appelés **sites d'anticorps**, sont identiques et reconnaissent le même antigène. On dit que cette région est variable car elle est différente en fonction de l'immunoglobuline, ce qui permet de les distinguer.

STRUCTURE D'UNE IMMUNOGLOBULINE

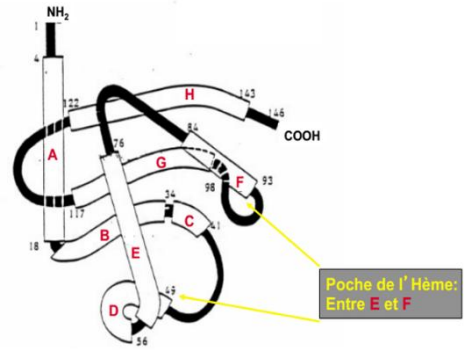


Les immunoglobulines peuvent parfois se polymériser entre elles grâce à leur partie constante, ce qui donne de plus grosses molécules.

D. L'hémoglobine

➢ *Définition* : C'est la principale protéine des **globules rouges** du sang. Elle permet le **transport du dioxygène O2 et du dioxyde de carbone CO2**.

L'hémoglobine est une **hétéroprotéine tétramérique** (= composée de 4 monomères). Elle est composée de 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2. Chaque chaîne contient une partie protéique qu'est la **globine** et à l'intérieur de celle-ci se trouve un groupe **hème** lié à un fer ferreux Fe2+. Les deux chaînes β de la globine possèdent 8 domaines en **hélice α**, de A à F, et les deux chaînes α en possèdent 7. Ainsi, l'hème se positionne entre les segments E et F de la chaîne β de la globine, par deux liaisons : une liaison **F8 forte et proximale**, et une liaison **E7 plus lâche et distale**.



Comment l'O2 et le CO2 sont-ils transportés par l'hémoglobine ? :

L'**hème**, grâce à son fer ferreux, fixe **réversiblement** une **molécule d'O2**. Donc, 4 molécules d'O2 sont fixées par une seule hémoglobine. On dit que cette fixation est réversible car l'hémoglobine subit des modifications constantes pour fixer du dioxygène et du CO2.

➔ L'hémoglobine se présente sous deux formes différentes, une forme **relâchée R** (= oxygénée) et une forme **tendue T** (= réduite). Les extrémités des chaînes β de la globine sont liées par une molécule de **2,3 DPG**, ce qui stabilise la forme T. La fixation d'une première molécule d'O2 favorise la transition de la forme tendue T vers la forme relâchée R en expulsant le 2,3 DPG, ce qui facilite la fixation des autres O2 : c'est la **transition allostérique**.

L'hème transporte donc du dioxygène des poumons vers les tissus. L'oxygène est consommé par les cellules et celles-ci libèrent du **CO2** par une réaction de décarboxylation. Il sera lui fixé, sous forme de bicarbonate, à la molécule de **globine**. Le pH des cellules est acide, ce qui induit la transition vers la forme **tendue** de l'hémoglobine et libèrent le **dioxygène**. Le CO2 est amené aux poumons et est éliminé dans l'air expiré. Une nouvelle molécule de dioxygène se fixe sur l'hème et la boucle recommence.