

Introduction à la génomique

Claudine Landès
claudine.landes@univ-angers.fr



Thème 2 : La chimie du vivant

Introduction

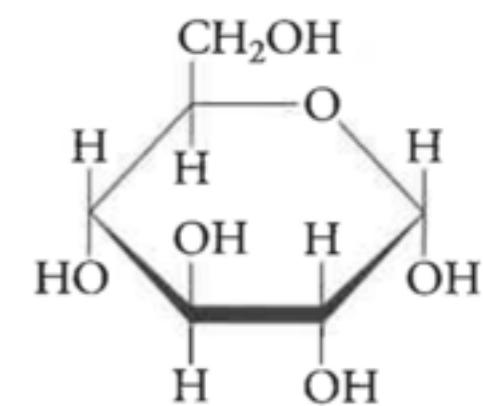
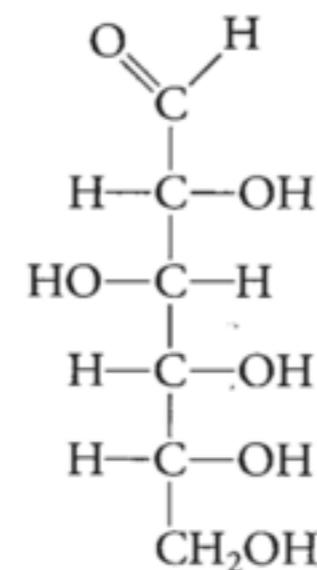
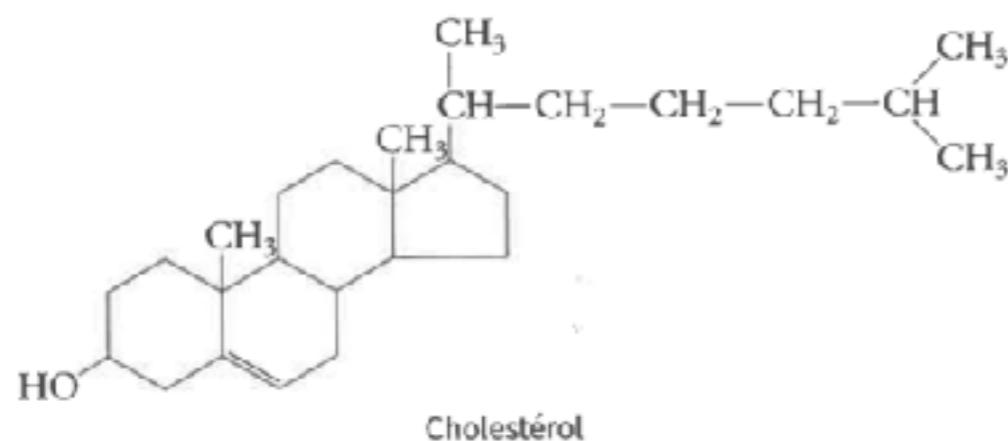
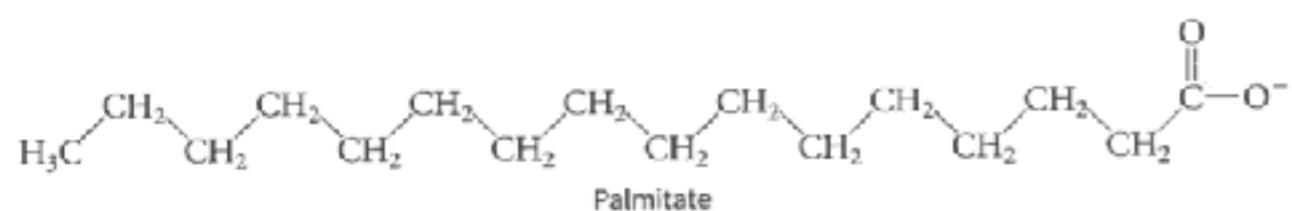
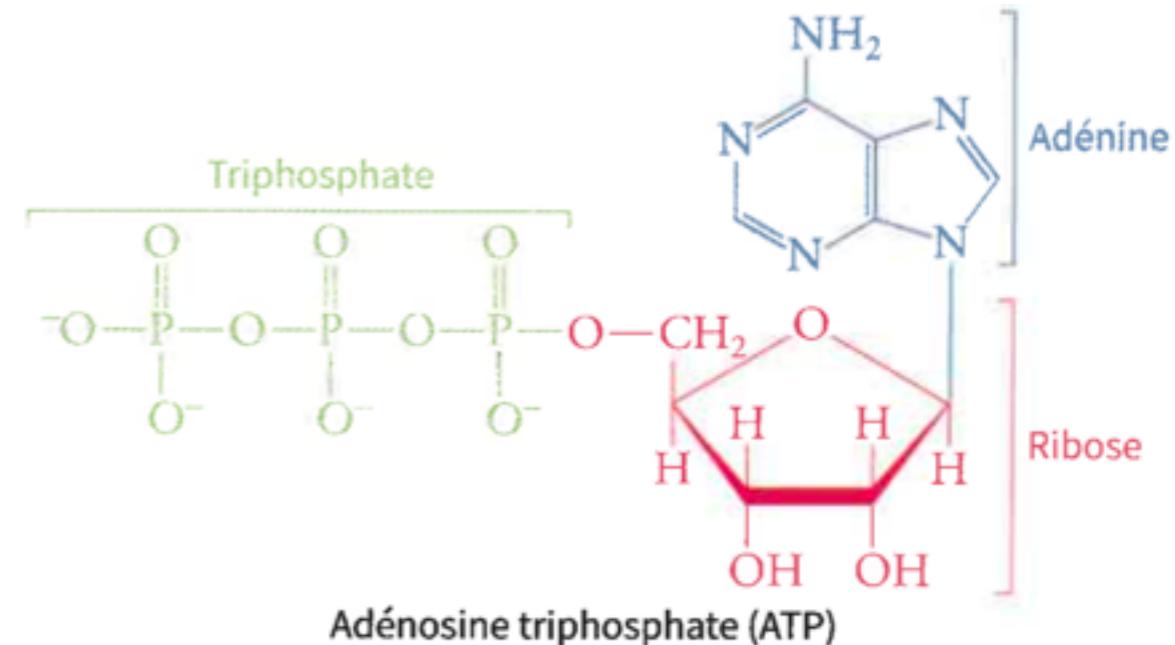
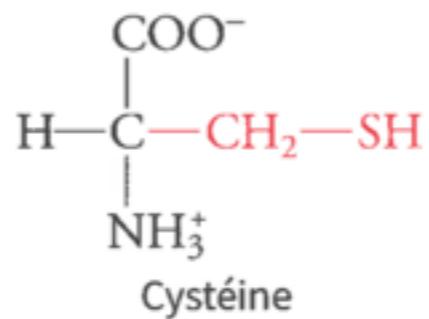
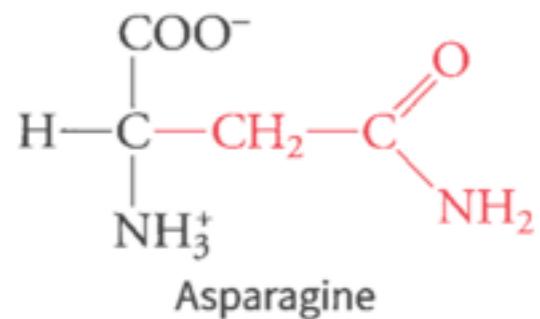
Les molécules du vivant

1. L'eau est la molécule la plus abondante, elle représente entre 70 à 80% de la plupart des cellules. Les propriétés de l'eau ont une influence profonde sur la chimie de la vie (les autres molécules sont souvent définies par leurs propriétés/ H_2O : hydrophiles, hydrophobes, amphiphiles)
2. Environ 7% de la masse de la matière vivante est constituée d'ions inorganiques et de petites molécules telles qu'acides aminés, nucléotides, lipides ou sucres.
3. Le reste est constitué de macromolécules et d'aggrégats de macromolécules (ex bicouche lipidique)

Les atomes du vivant

FIGURE 1.2 Les éléments trouvés dans les systèmes biologiques. Les éléments les plus abondants sont ombrés de la façon la plus intense, les oligoéléments (éléments en trace) de la façon la plus légère. Les organismes ne contiennent pas tous la totalité des oligoéléments. Les biomolécules contiennent principalement H, C, N, O, P et S.

Les briques du vivant



La chimie de la vie : les concepts élémentaires

1. Les interactions covalentes et non-covalentes sont au cœur de toutes les biomolécules. Par exemple, les acides aminés d'une protéine sont assemblés par des liaisons covalentes qui assurent la structure primaire de la macromolécule, et les interactions non-covalentes vont donner à la protéine sa structure tertiaire (voire quaternaire) qui lui permette d'assurer sa fonction.
2. De petites molécules servent d'éléments à la construction de structures plus importantes. Par exemple, pour construire la molécule qui transforme l'information, l'ADN, les 4 éléments de construction sont : le désoxyadénylate (A), le désoxythymidylate (T), le désoxyguanylate (G) et le desoxycytidylate (C).
3. Les réactions chimiques du vivant sont réversibles et la distribution des composés entre les substrats (composés de départ) et les produits (composés d'arrivée) dépend des constantes de vitesses de réactions de la réaction directe et de la réaction inverse.
4. La source d'énergie de ces réactions biochimiques est, dans de nombreux cas, l'hydrolyse de la molécule d'ATP (Adenosine triphosphate) vers d'autres substances chimiques.

Rappel sur les liaisons covalentes

La liaison covalente est une liaison chimique forte où deux atomes partagent une paire d'électron (liaison simple) ou de multiples paires (liaison double, liaison triple...).

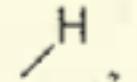
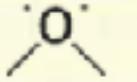
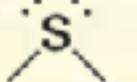
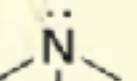
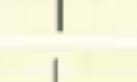
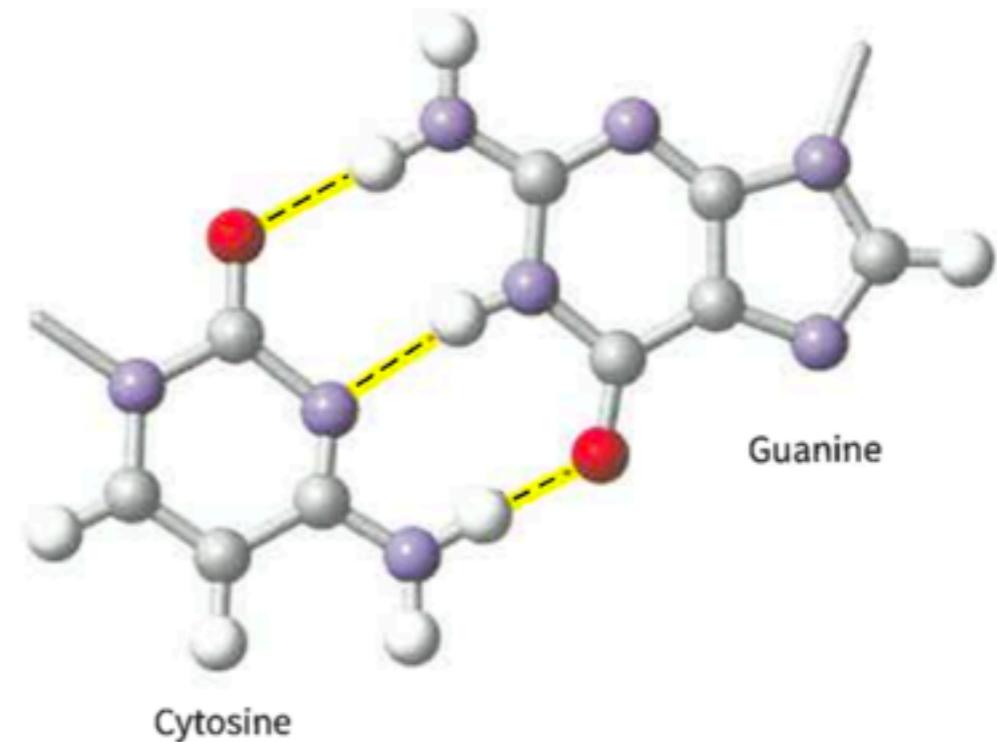
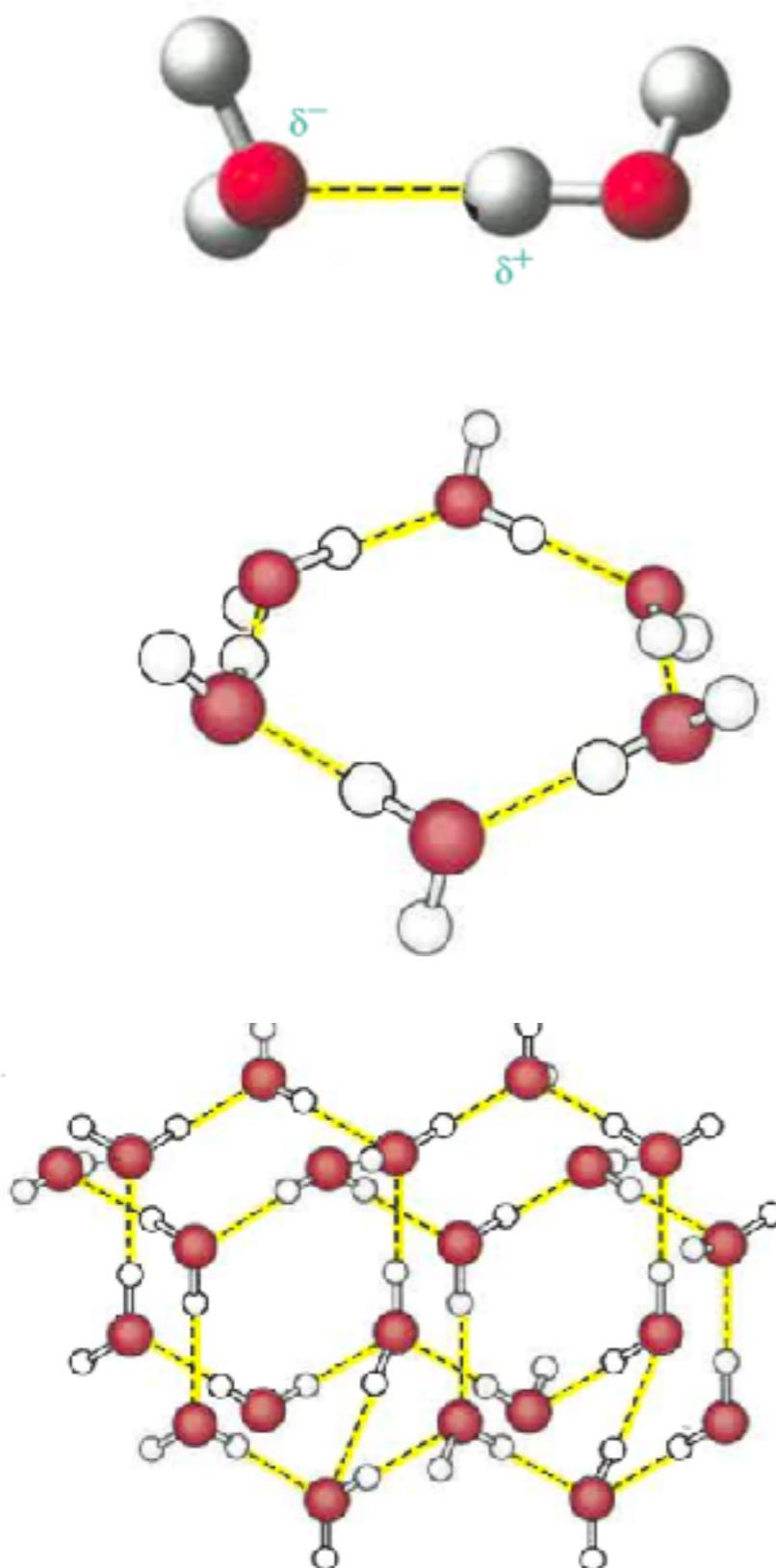
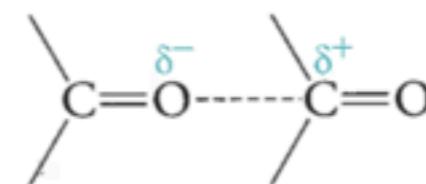
TABLEAU 2-1 Classes principales de protéines G trimériques et leurs effecteurs*		
Atome et électrons périphériques	Nombre habituel de liaisons covalentes	Géométrie de la liaison
H	1	
·O·	2	
·S·	2, 4, ou 6	
·N·	3 ou 4	
·P·	5	
·C·	4	

Tableau 2-1 de Lodish *et al.*, chap2 (ref 1)

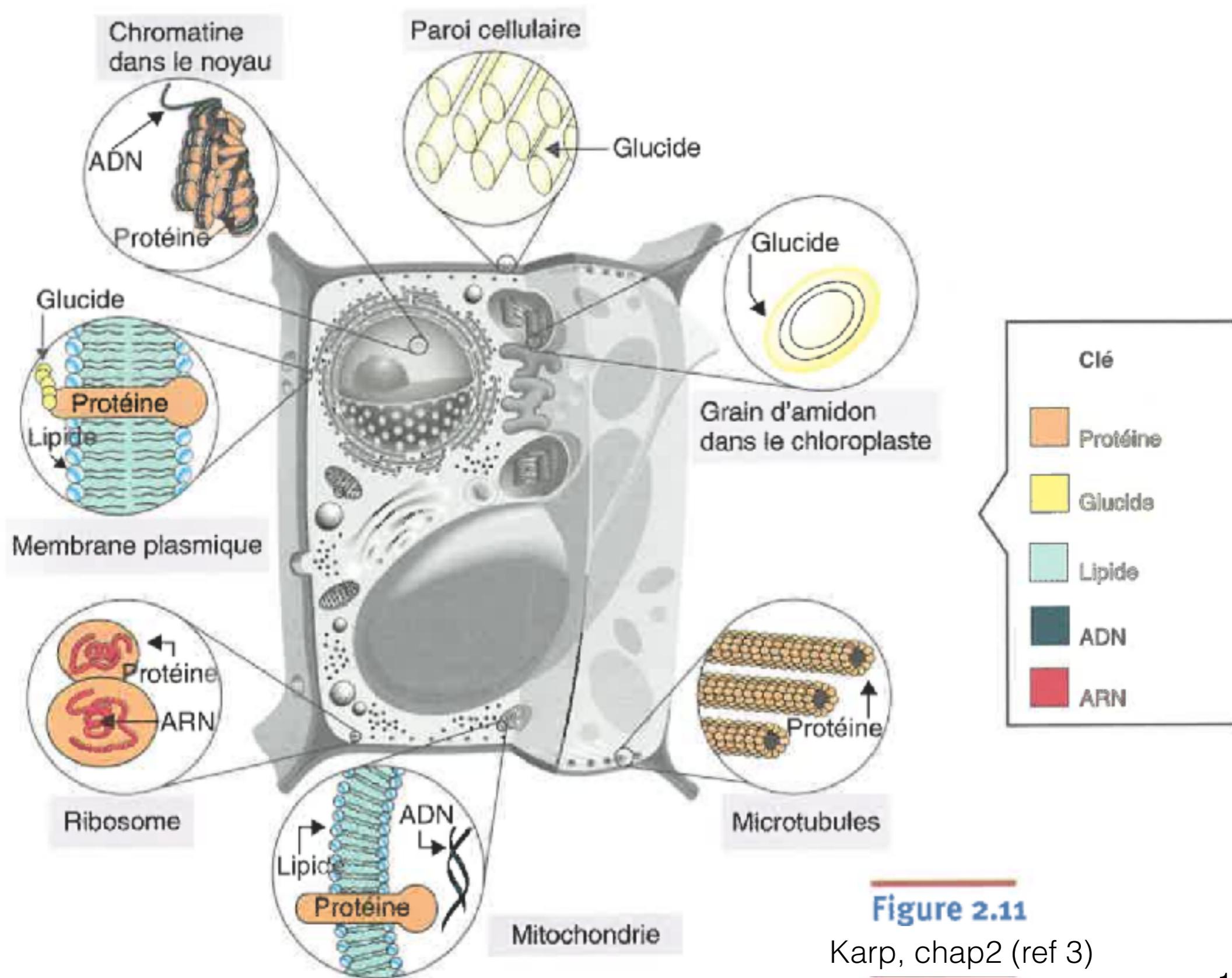
La molécule d'eau / Les liaisons hydrogène



Il existe d'autres interactions électrostatiques entre des particules qui sont polaires réellement chargées, par exemple, deux groupes carbonyle :

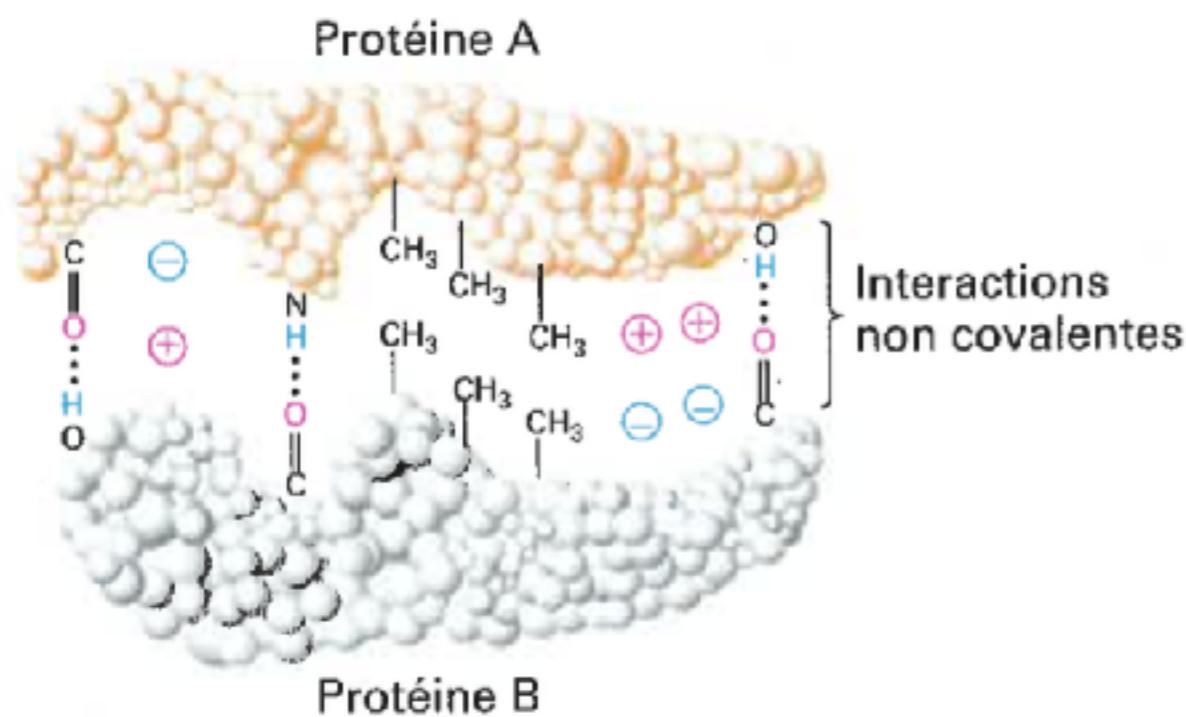


La cellule unité du vivant

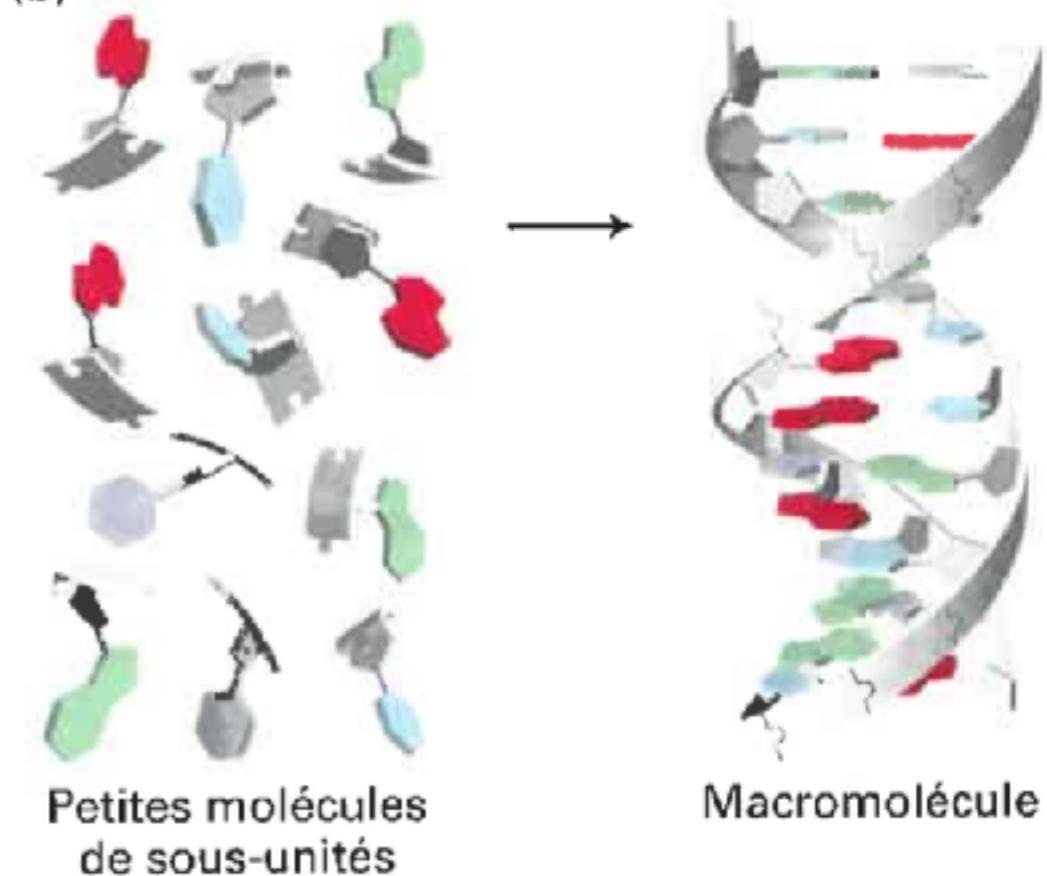


La chimie de la vie : les concepts élémentaires

(a)



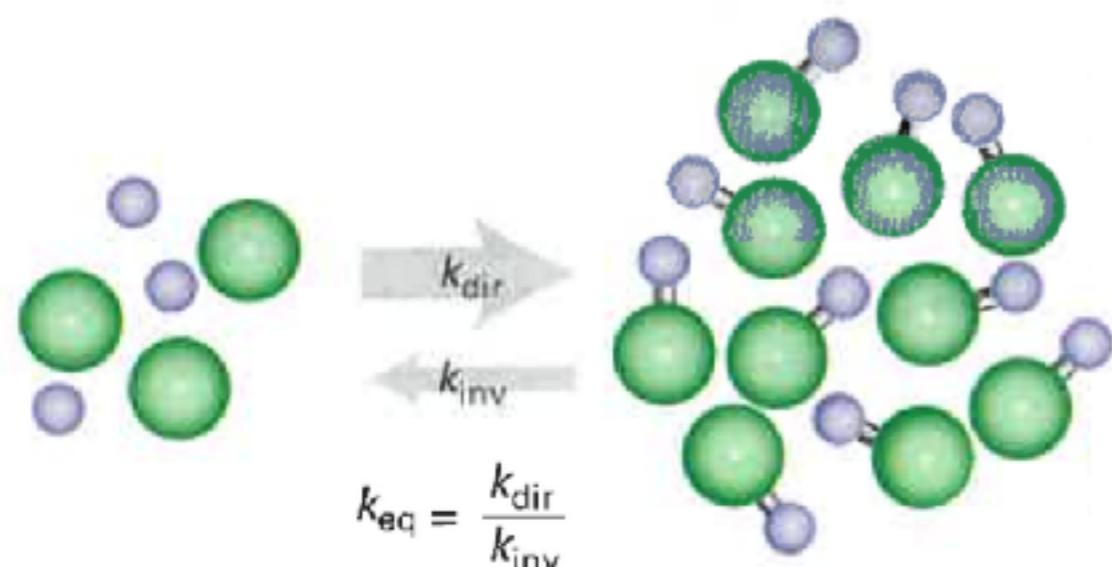
(b)



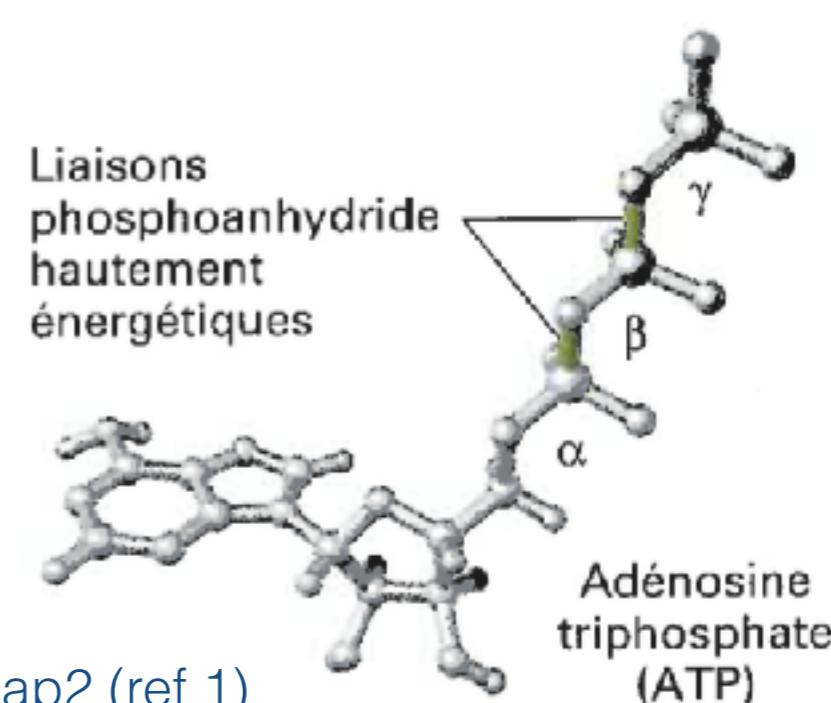
Petites molécules
de sous-unités

Macromolécule

(c)



(d)



Adénosine
triphosphate
(ATP)

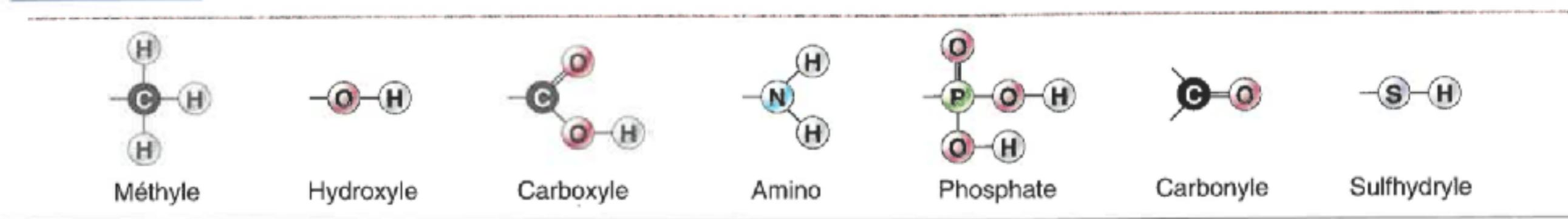
Figure 2-1 de Lodish *et al.*, chap2 (ref 1)

Quelques groupements fonctionnels

Les groupements fonctionnels sont des associations particulières d'atomes qui procurent aux molécules organiques des propriétés physico-chimique importantes (ex : solubilité dans l'eau, propension à établir des liaisons hydrogènes, ioniques ou covalentes comme liaisons peptidique ou les ponts disulfure etc...)

Tableau 2.2

Groupements fonctionnels



méthylation
ADN

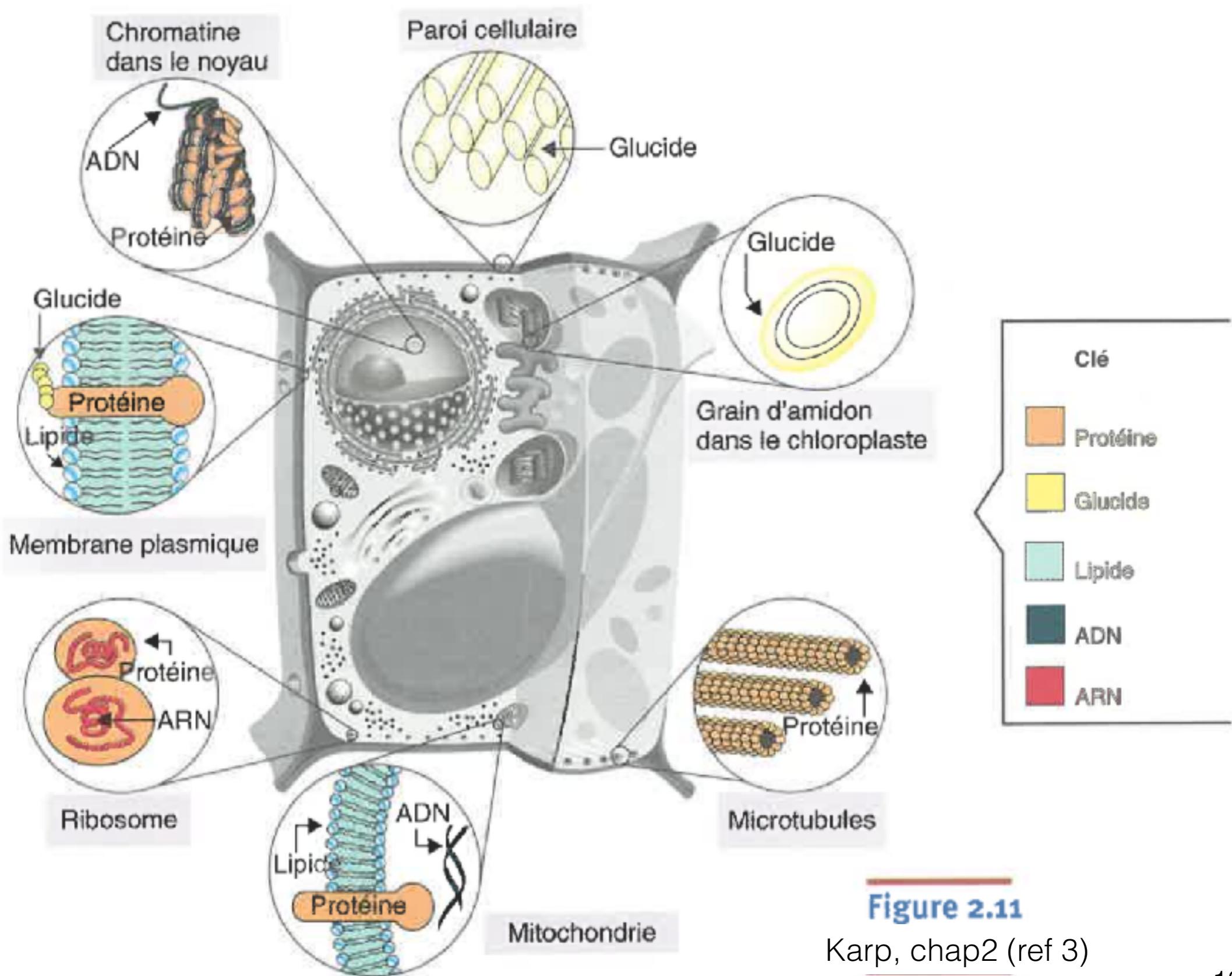
acides aminés

ATP
phosphorylation
protéines

cystéine

Tableau 2-2 de Karp *et al.*, chap2 (ref 3)

Les quatre familles de molécules biologiques

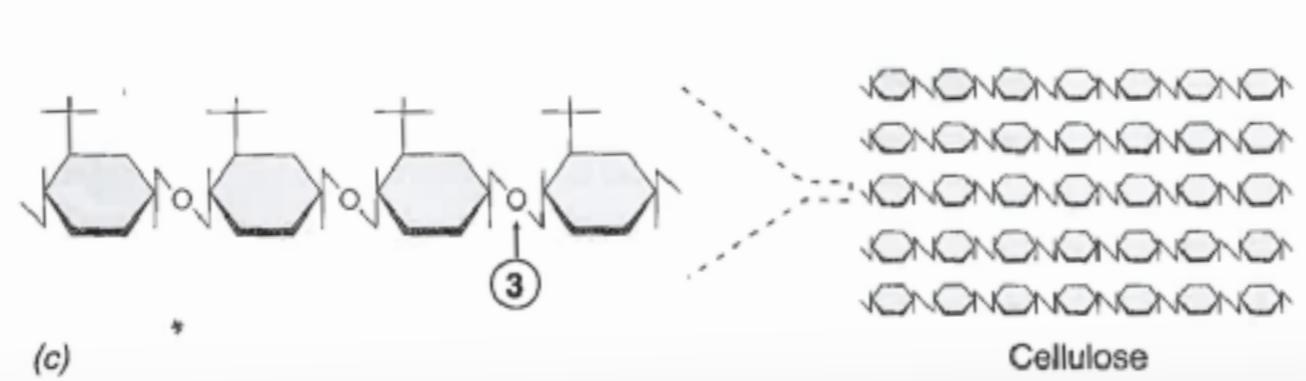
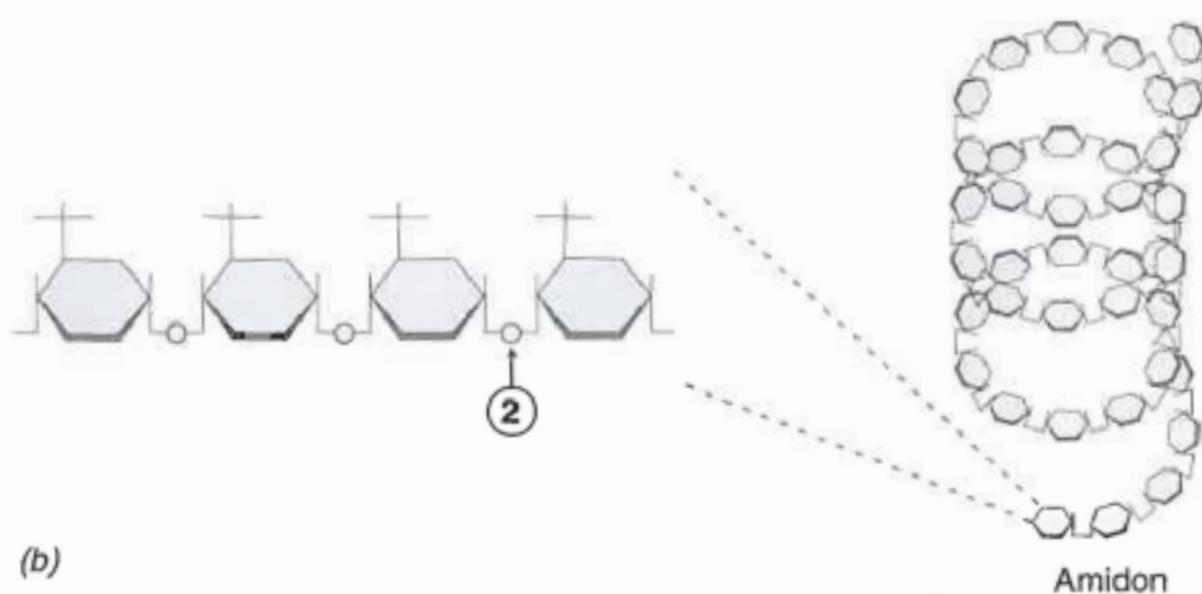
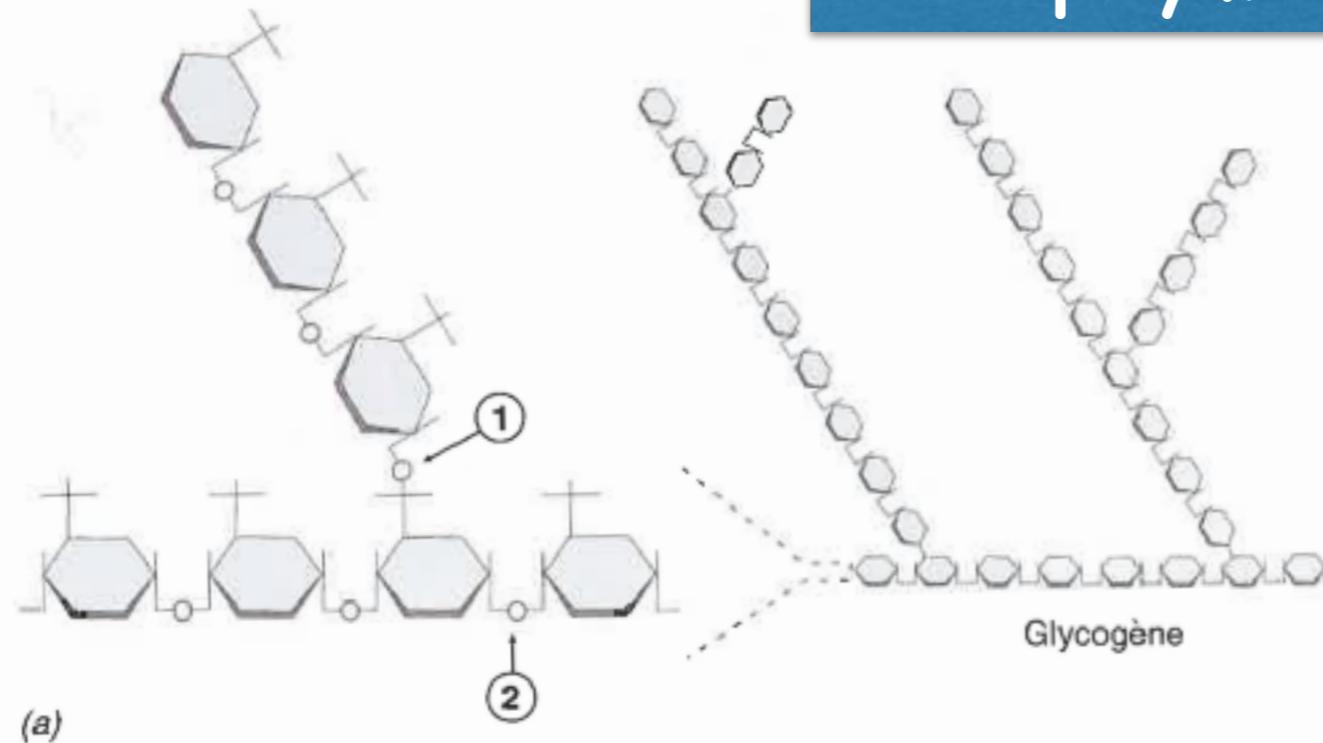


Les quatre familles de molécules biologiques

1. **Les glucides.** Ce sont un groupe de substances comprenant les sucres simples (**oses**) et toutes les molécules plus longues formées des sucres élémentaires. Les glucides servent principalement de réserves énergétiques et de matériaux de construction durables pour les structures biologiques.
2. **Les lipides.** Ils constituent un groupe hétérogène de molécules biologiques non polaires dont la seule propriété commune est de pouvoir se dissoudre dans des solvants organiques (benzène, chloroforme) alors qu'elles sont insolubles dans l'eau. On distingue les graisses, les stéroïdes et les phospholipides.
3. **Les protéines.** Ce sont des macromolécules chargées de presque toutes les activités de la cellule. Elles sont constituées de chaîne d'éléments plus simples (les **acides aminés**). On estime qu'une cellule typique de mammifère possède quelques 10 000 protéines. Comment un seul type de molécule peut-il assurer autant de fonctions différentes?
4. **Les acides nucléiques.** Ce sont les macromolécules formées d'une longue chaîne (brin) de monomères, les **nucléotides**. La première fonction des acides nucléiques est le stockage et la transmission de l'information génétique.

1- Les sucres

Trois polymères du même ose : le glucose



Une même brique de base trois polysaccharides très différents

1. Le glycogène
2. L'amidon
3. La cellulose

Les briques de bases : le glucose

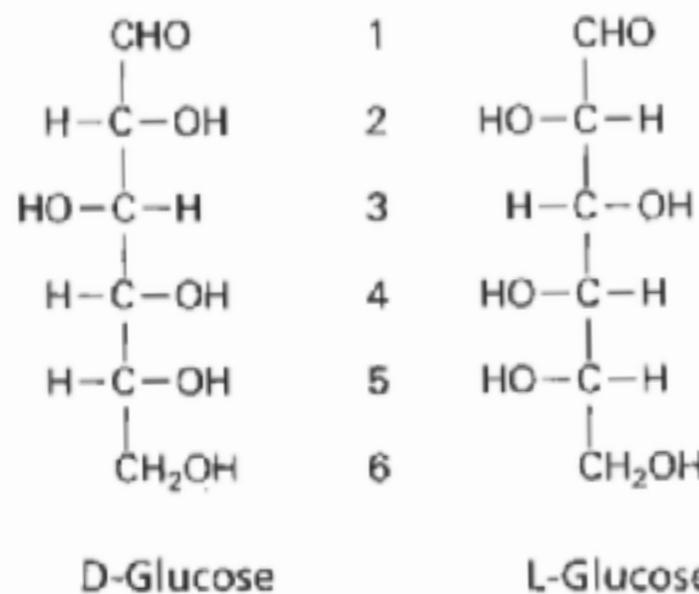


Fig. 7.1 Il existe deux isomères optiques du glucose. Le D-Glucose est parfois appelé dextrose.

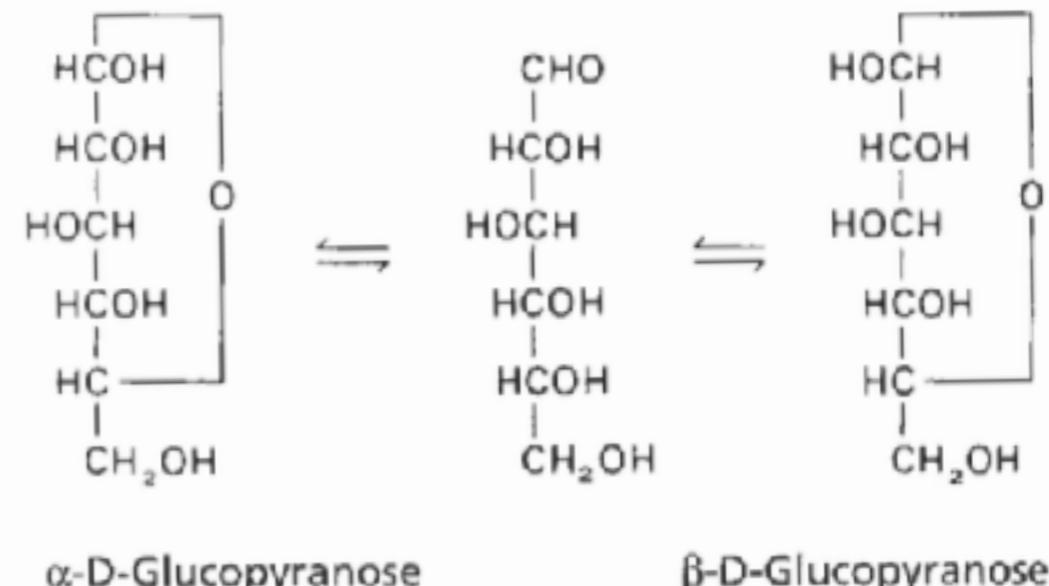
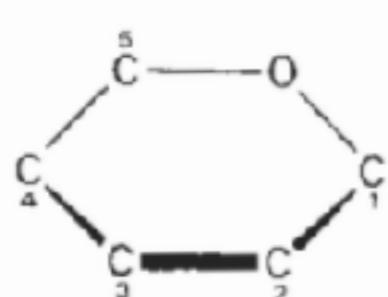
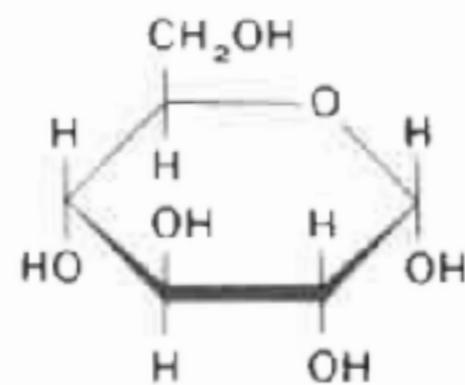


Fig. 7.2 Il existe un équilibre spontané entre la forme α et la forme β d'un ose.



Numérotation des atomes de carbone d'un monosaccharide cyclisé sous forme pyrane.



Deux configurations du D-Glucose (également appelé dextrose)

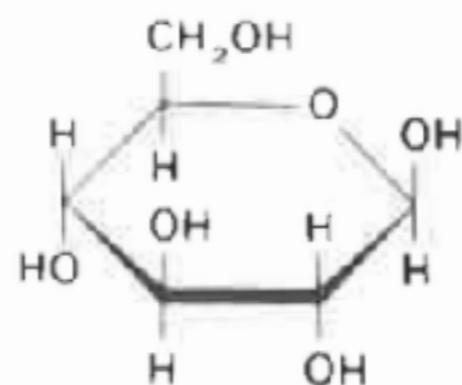
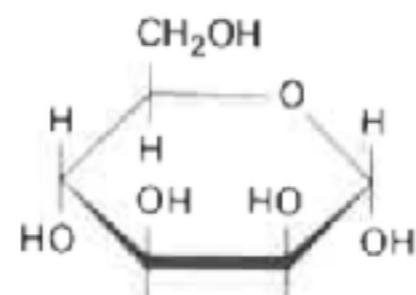


Fig. 7.3 Structure cyclique des monosaccharides. Numérotation des atomes.

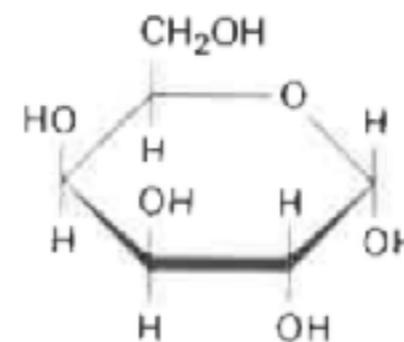
Biochimie illustrée, chap7 (ref 2)

Les briques de bases : quelques autres oses

A

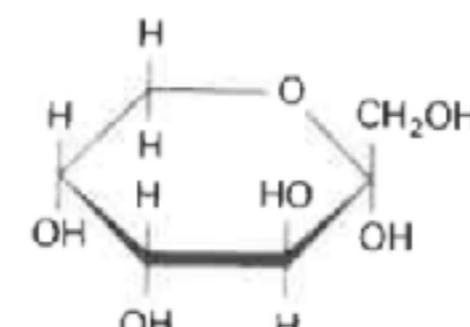
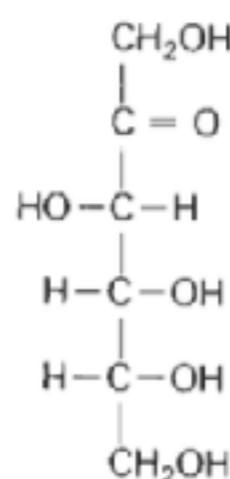


α -D-Mannose



α -D-Galactose

B

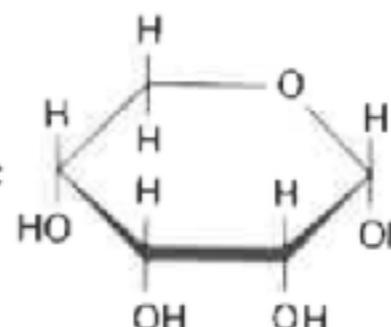
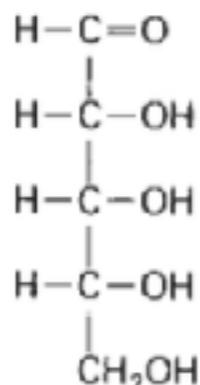


α -D-Fructopyranose (fructose)

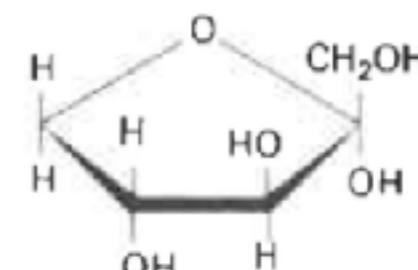
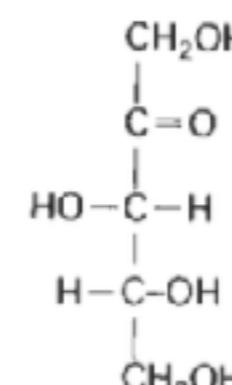
Fig. 7.4 Structure de saccharides.

Ces isomères sont les enzymes qui permettent d'un des groupements tissant un ose en épimérases

C



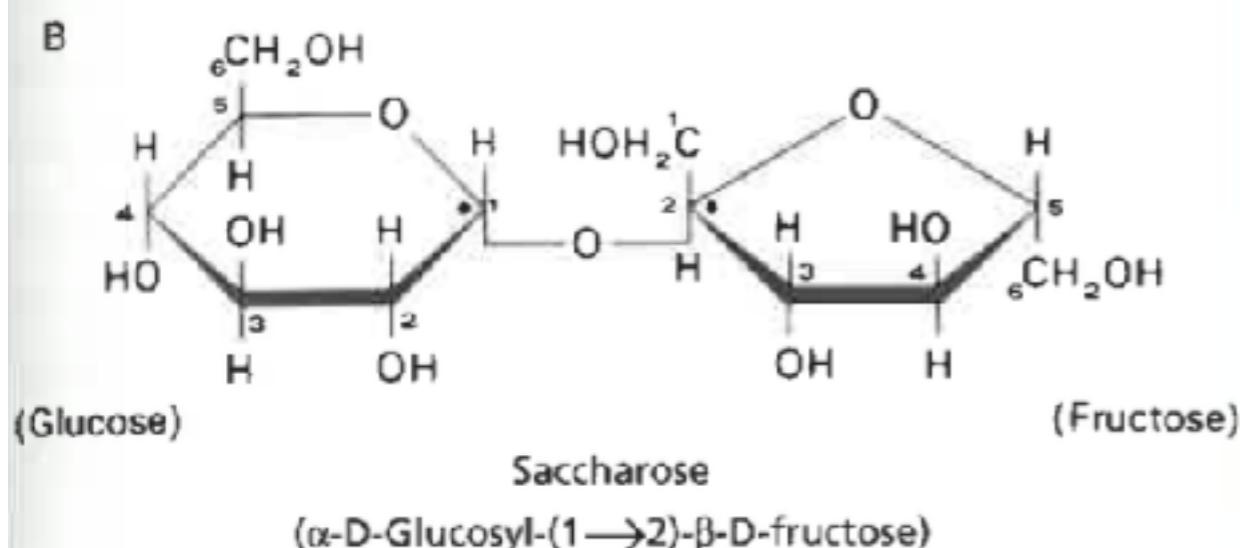
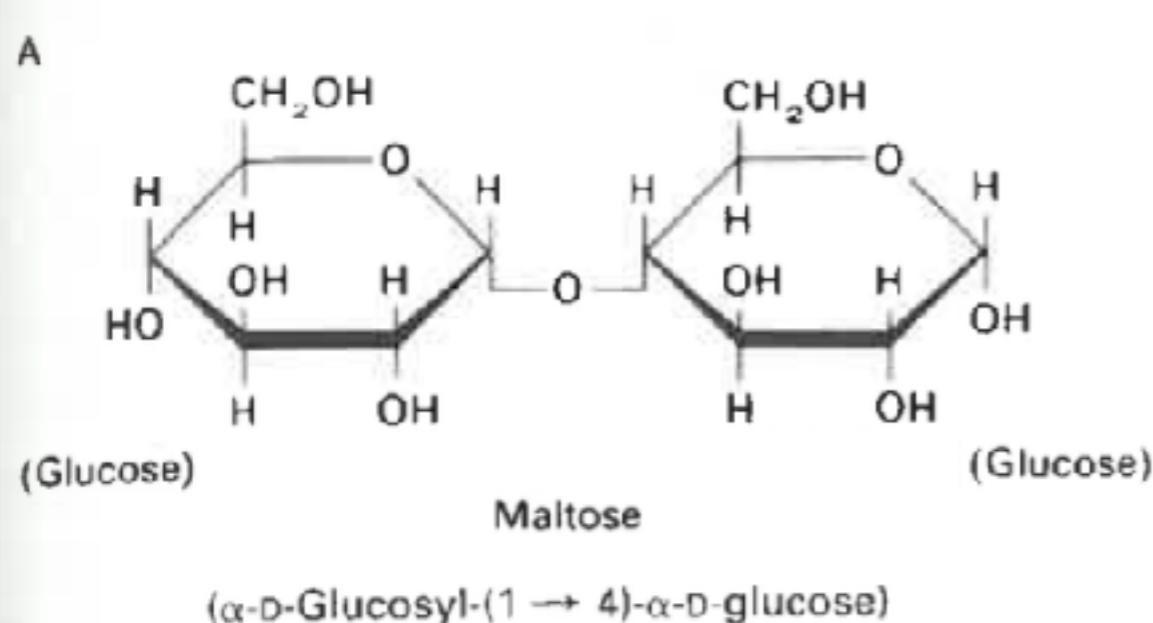
D-Ribose



D-Xylulose

Figure 7.4 Biochimie illustrée, chap7 (ref 2)

Les briques de bases : quelques disaccharides



les liaisons osidiques

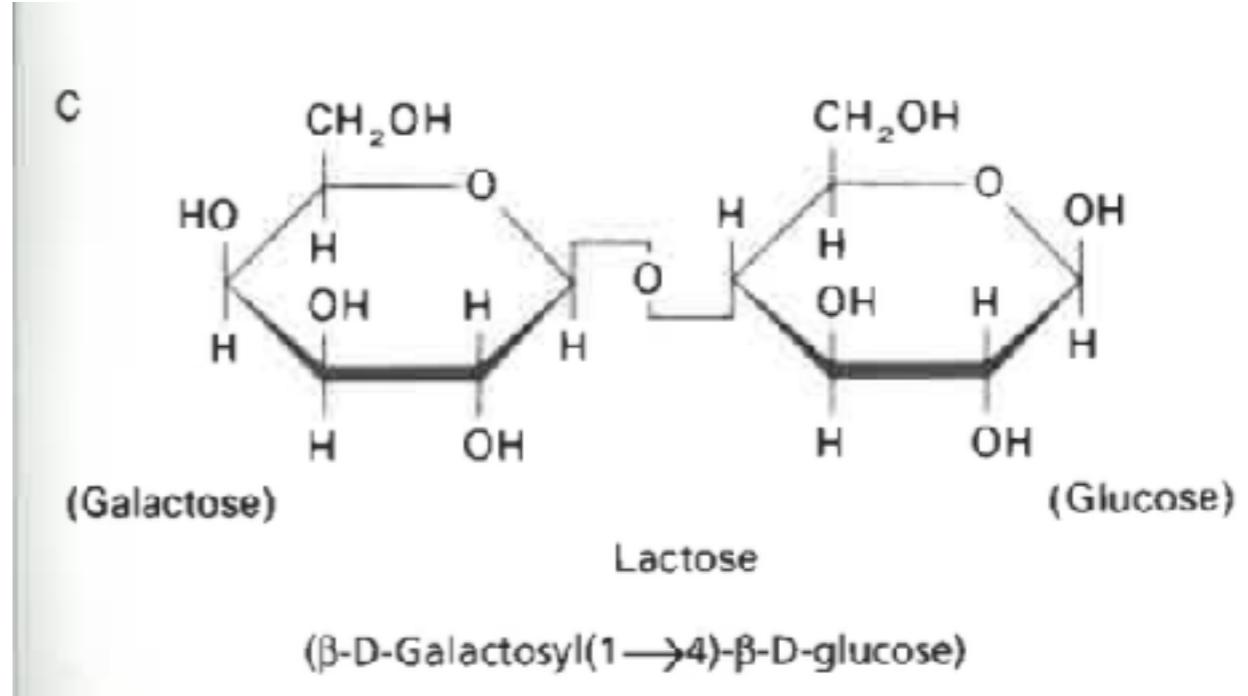
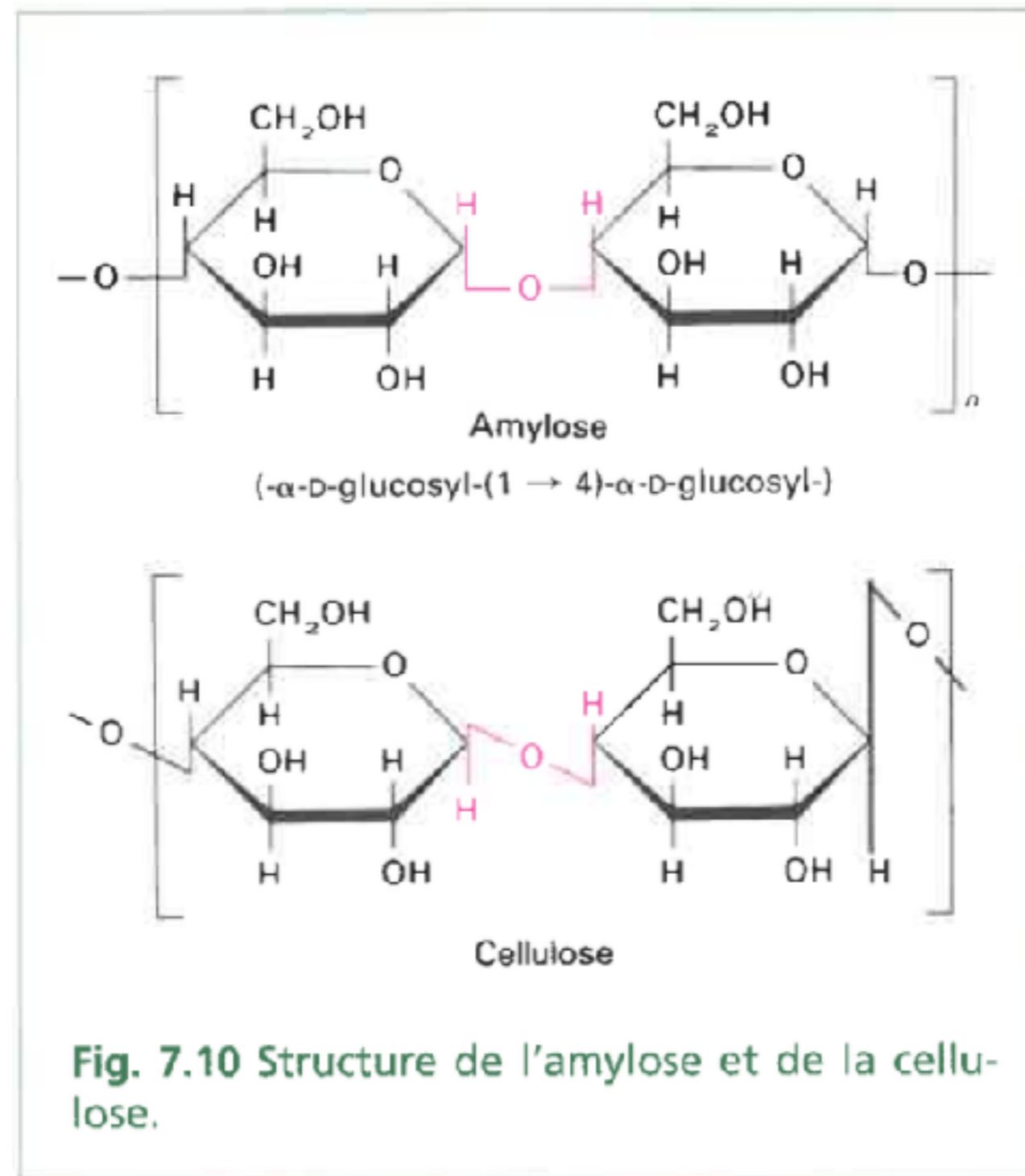


Figure 7.9 Biochimie illustrée, chap7 (ref 2)

Structure de l'amylose et de la cellulose



2- Les lipides

Lipides et acides gras

1. Les lipides possèdent des fonctions importantes à la fois comme éléments de structure et comme régulateur du métabolisme*.
2. Les glycérophospholipides sont composés d'une molécule de glycérol estérifiée* par un ou deux acides gras et un groupe phosphate.
3. Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont des lipides ainsi que les hormones stéroïdes qui sont synthétisées à partir du cholestérol.

Le **métabolisme** est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent au sein d'un être vivant. Une réaction **d'estérification** est une réaction de condensation entre un **groupement acide carboxylique** et un **groupement alcool**.

Phospholipides et acides gras

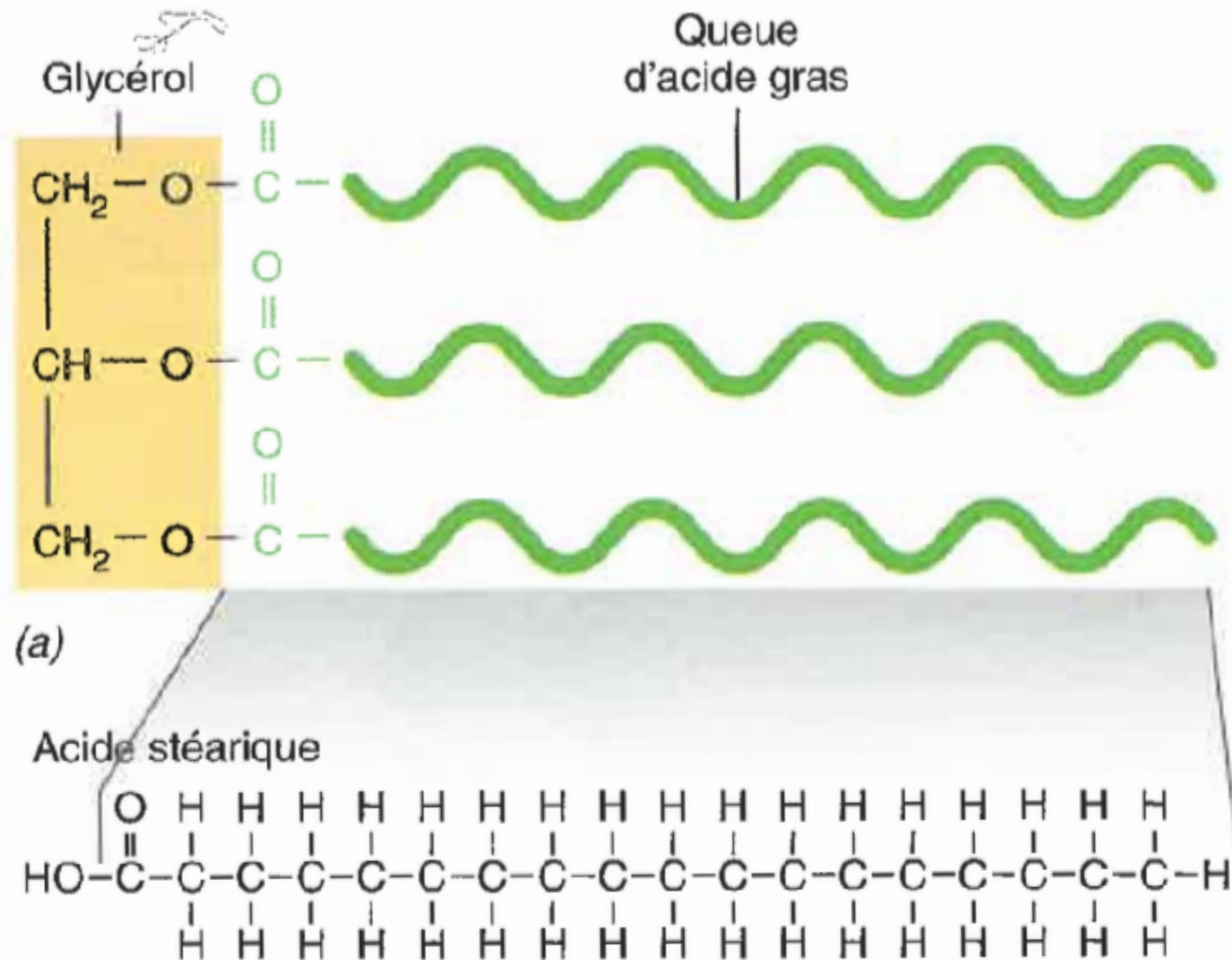
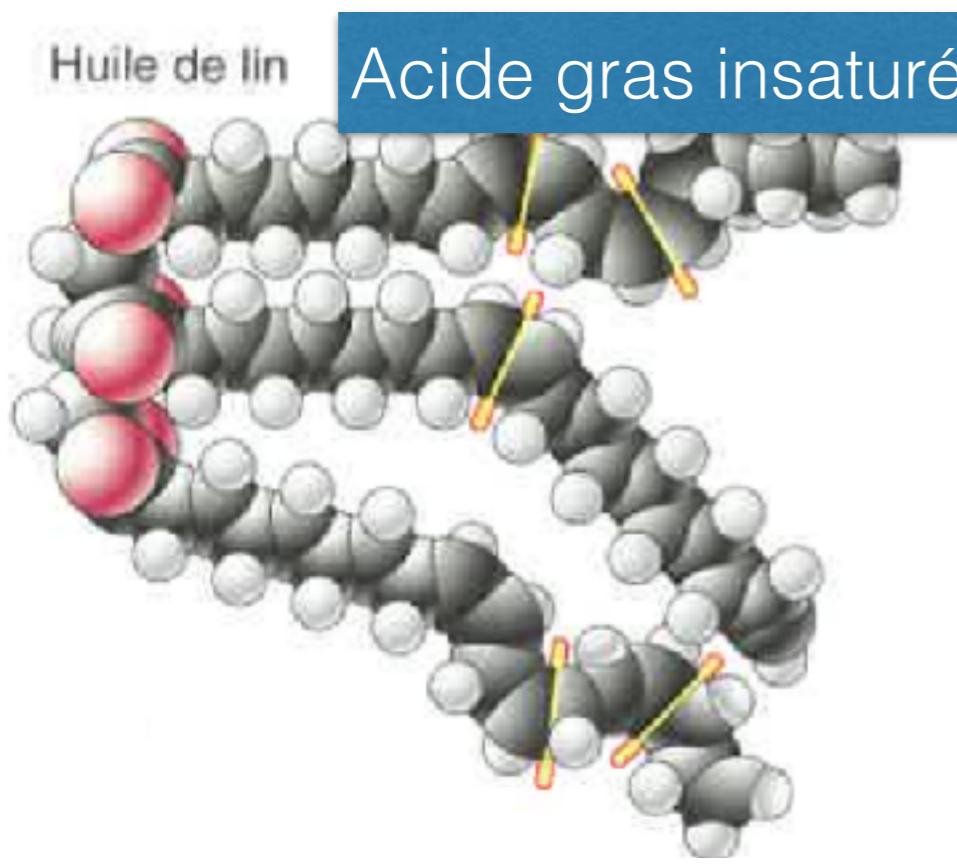
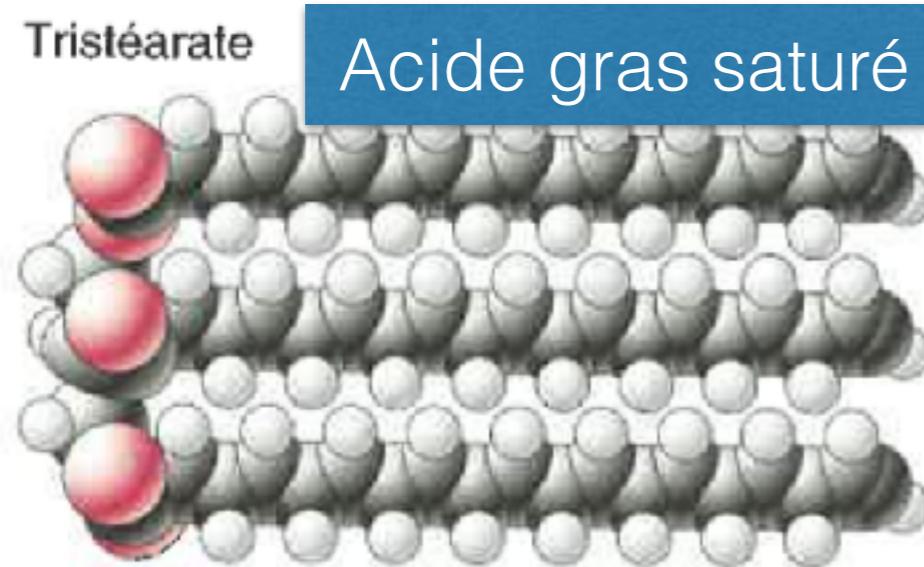


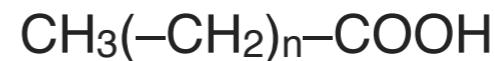
Figure 2.19 Karp, chap2 (ref 3)

Phospholipides et acides gras

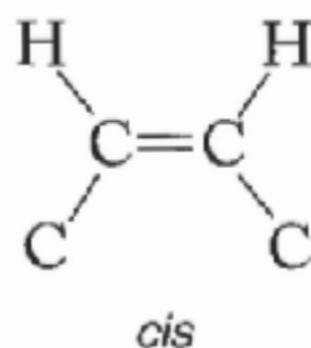


En chimie, un **acide gras** est un **acide carboxylique** à chaîne aliphatique. Les acides gras naturels possèdent une **chaîne carbonée** de 4 à 36 atomes de **carbone**, tjs en nombre pair.

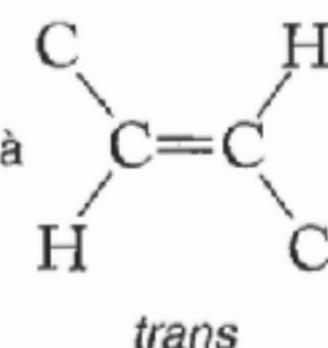
La formule brute des acides gras (saturés) est :



Les acides gras diffèrent par la longueur de leur chaîne hydrocarbonée et par la présence éventuelle de doubles liaisons. La longueur des acides gras des cellules varie généralement entre 14 et 20 carbones. Les acides gras dépourvus de doubles liaisons, comme l'acide stéarique (Figure 2.19b), sont **saturés** ; ceux qui possèdent des doubles liaisons sont **insaturés**. Les doubles liaisons (en position *cis*)



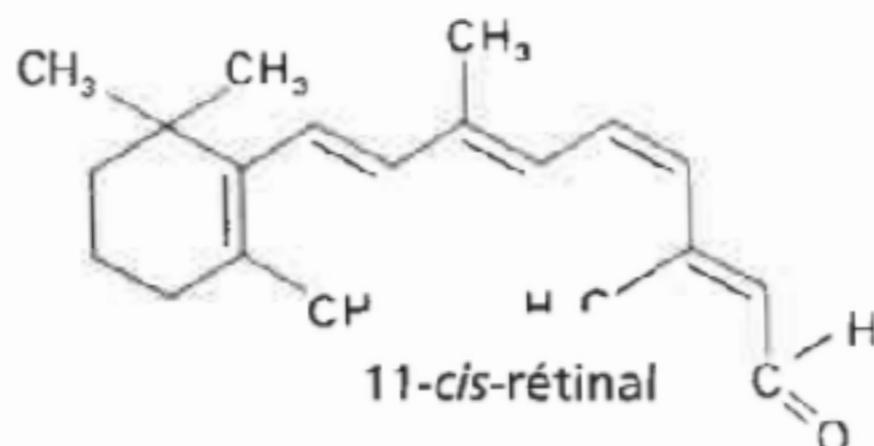
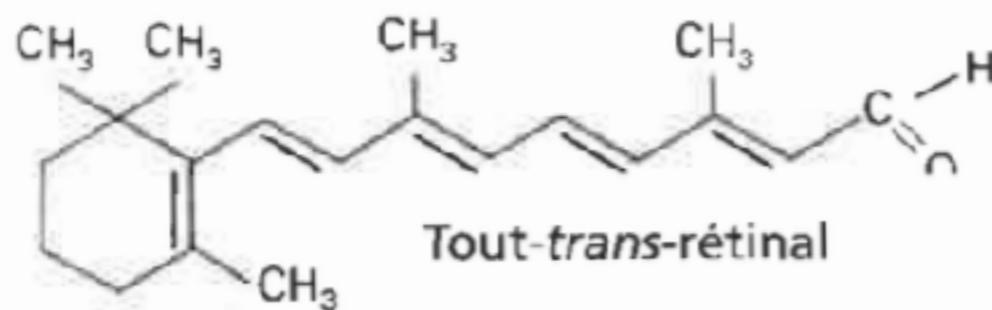
par opposition à



provoquent des replis dans la chaîne d'acide gras. En consé-

Figure 2.19 Karp, chap2 (ref 3)

Lipides et vitamines liposolubles : vitamine A



La vitamine A est une vitamine importante pour la vision.

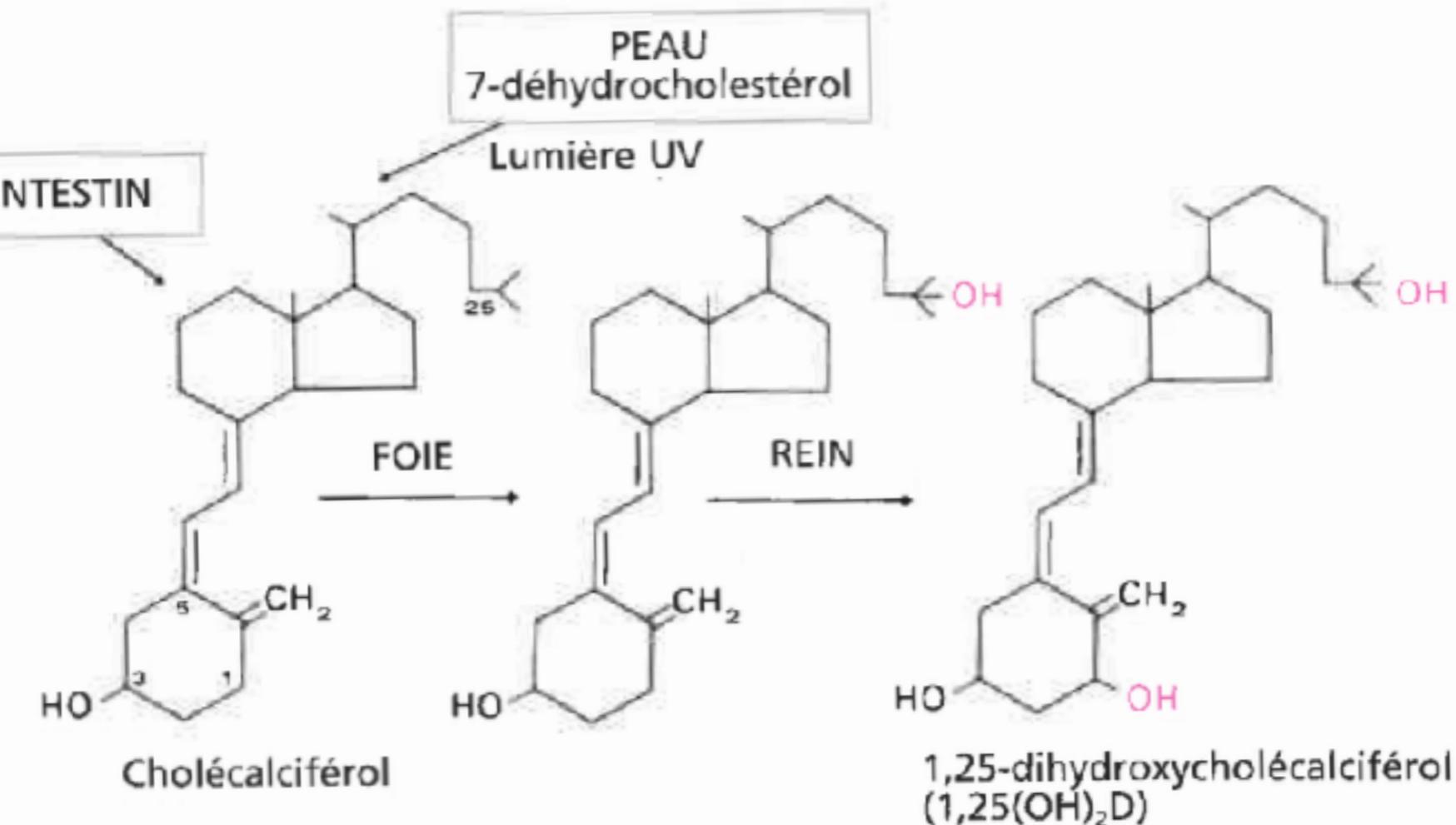
La vitamine A joue un rôle dans la croissance et la différenciation des cellules de l'os et des cellules épithéliales.

Elle joue également un rôle important dans la spermatogénèse et l'oogénèse, le développement embryonnaire et la croissance embryonnaire.

Fig. 14.10 Formule du tout-trans-rétinal et du 11-cis-rétinal.

Lipides et vitamines liposolubles : vitamine D

La vitamine D est impliquée dans la régulation du métabolisme du calcium. C'est une **hormone** retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du **cholestérol** ou d'**ergostérol** sous l'action des rayonnements **UVB** du soleil (wikipdia)



Lipides et hormones stéroïdes

Les hormones stéroïdes

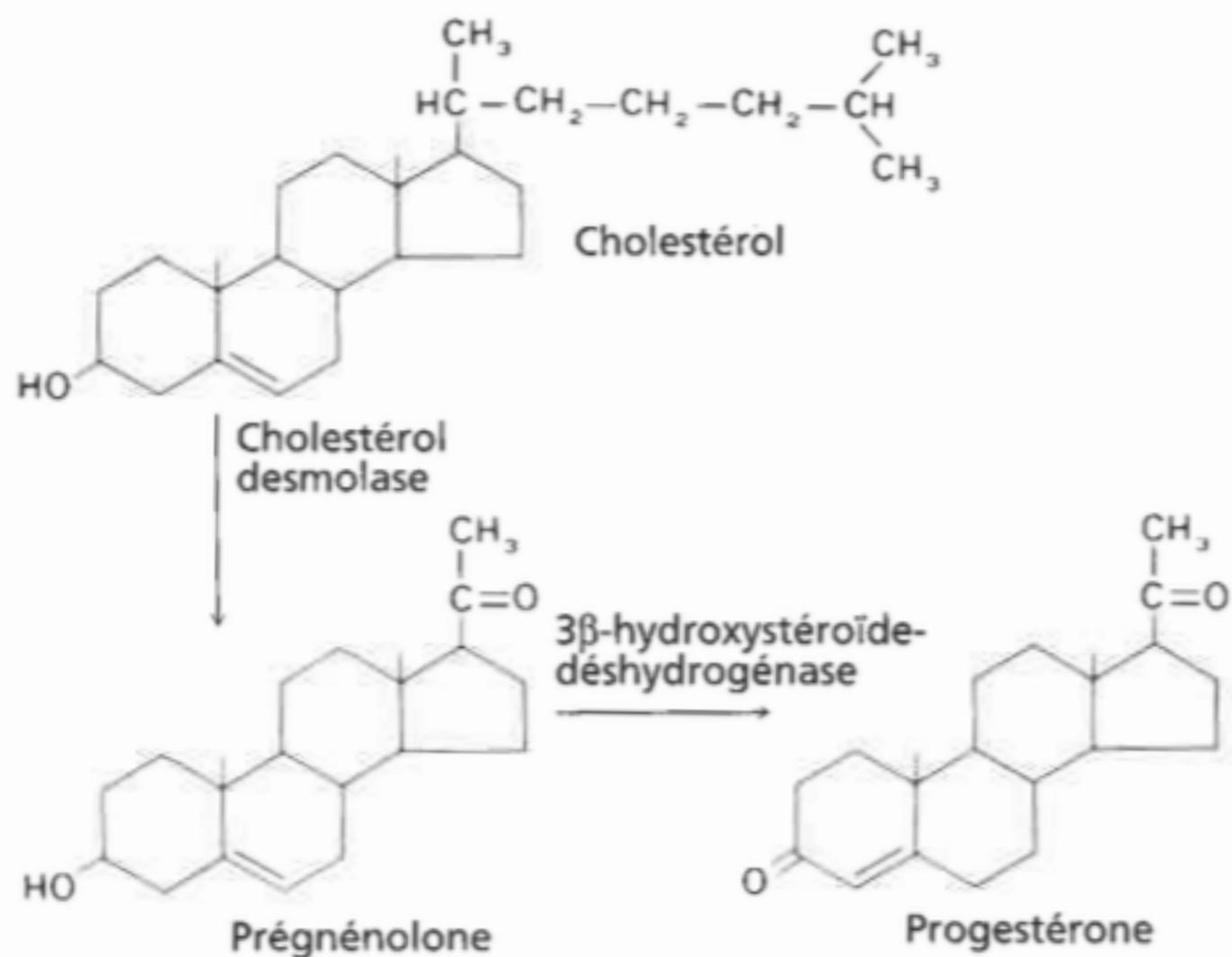


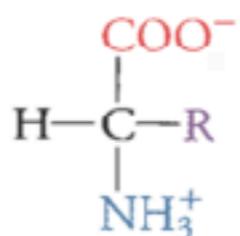
Fig. 14.22 Conversion du cholestérol en progestérone.

3- Les protéines

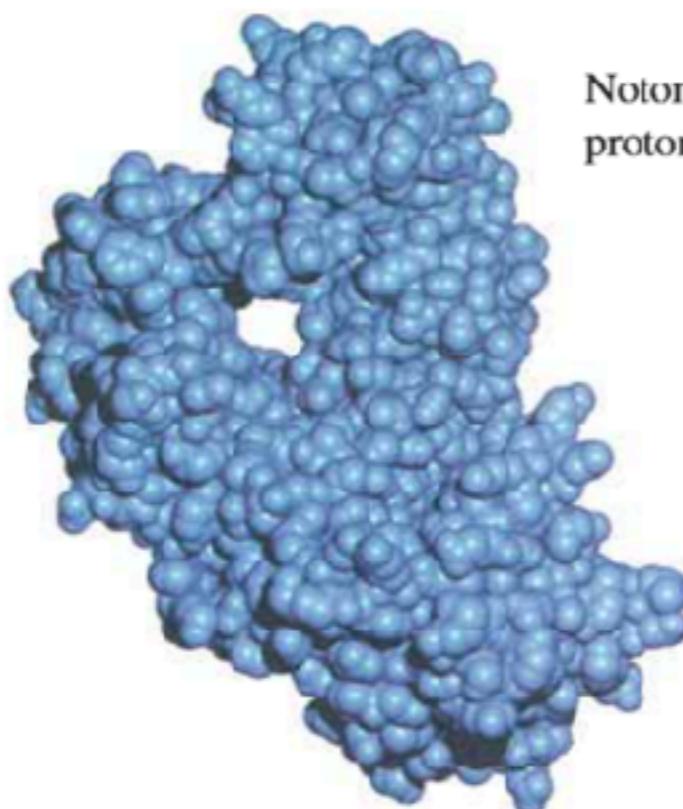
Les acides aminés briques élémentaires des protéines

- Identifier les groupes fonctionnels des acides aminés.
- Classer les chaînes latérales des acides aminés comme hydrophobes, polaires ou chargées.
- Dessiner un peptide simple en annotant ses différentes parties.
- Déterminer la charge nette des peptides.
- Définir les quatre niveaux de structure des protéines.

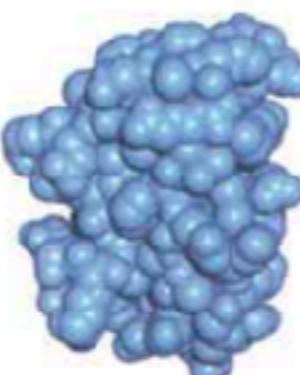
Les protéines présentent une énorme variété de formes et de tailles (Fig. 4.1) mais elles sont toutes construites de la même façon. Chaque **protéine** est constituée d'un ou de plusieurs **polypeptides**, qui sont des chaînes d'acides aminés polymérisés. Une cellule peut contenir des dizaines d'acides aminés mais seulement 20 d'entre eux, appelés acides aminés « standards », sont retrouvés de façon courante dans les protéines. Comme cela a été dit dans le Paragraphe 1.2, un **acide aminé** est une petite molécule contenant un groupe amino ($-\text{NH}_3^+$) et un groupe carboxylate ($-\text{COO}^-$) ainsi qu'une chaîne latérale de structure variable appelée **groupe R** :



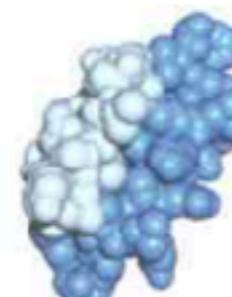
Notons qu'à pH physiologique, le groupe carboxyle n'est pas protoné et que le groupe amino est protoné, ainsi, un acide aminé isolé porte à la fois une charge négative et une charge positive.



ADN polymérase (fragment de Klenow d'*E. coli*)
Synthétise une nouvelle chaîne d'ADN en se servant d'un brin existant comme matrice

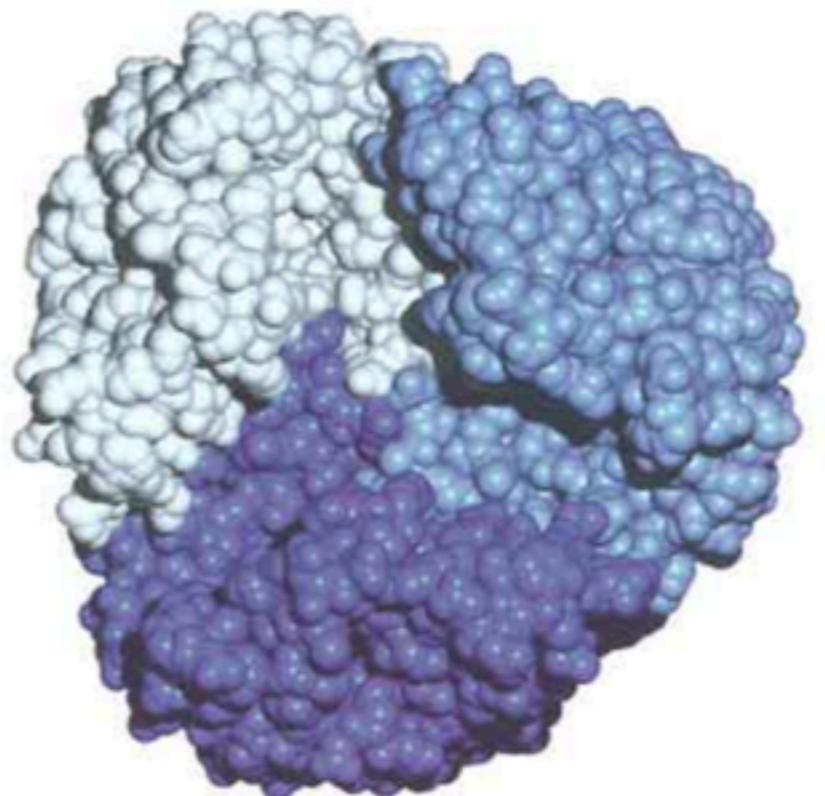


Plastocyanine (du peuplier)
Sert de navette d'électrons, faisant partie de l'appareil de conversion de l'énergie lumineuse en énergie



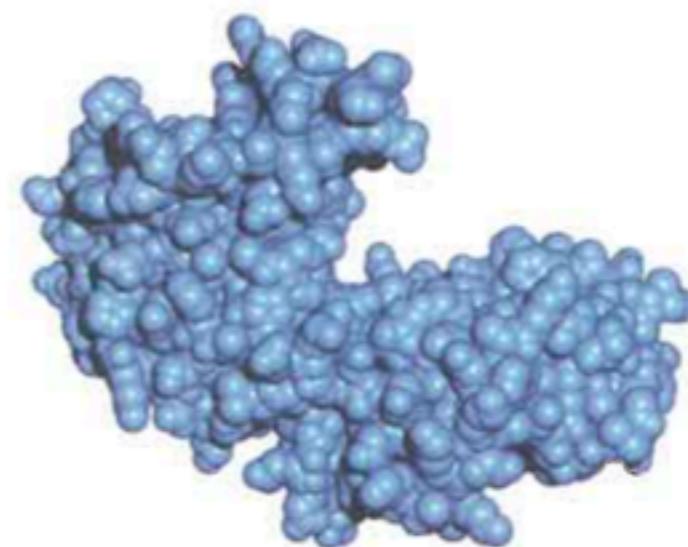
Insuline (de porc) 30
Libérée par le pancréas pour signaler la disponibilité de glucose comme combustible métabolique

Les acides aminés briques élémentaires des protéines



Maltoporine (d'*E. coli*)

Permet aux sucres de franchir la membrane cellulaire bactérienne (détaillé au Paragraphe 9.2)



Phosphoglycérat kinase (de levure)

Catalyse l'une des réactions centrales du métabolisme (détaillé au Paragraphe 13.1)

FIGURE 4.1 Exemples de structures de protéines. Ces modèles compacts sont tous montrés à peu près à la même échelle. Dans les protéines comportant plusieurs chaînes d'acides aminés, celles-ci sont colorées de façon différente. [structure de l'insuline (pdb 1ZNI) déterminée par M.G.W. Turkenburg, J.L. Wittingham, G.G., Dodson, E.J.

Dodson, B. Xiao et G.A. Bentley ; structure de la maltoporine (pdb 1MPM) déterminée par R. Dutzler et T. Schirmer, structure de la phosphoglycérat kinase (pdb 3PGK) déterminée par P.J. Shaw, N.P. Walker et H.C. Watson ; structure de l'ADN polymérase (pdb 1KFS) déterminée par C.A. Brautigan et T.A. Steitz ; et structure de la plastocyanine (pdb 1PND) déterminée par B.A. Fields, J.M. Guss et H.C. Freeman]

Structure moléculaire des protéines

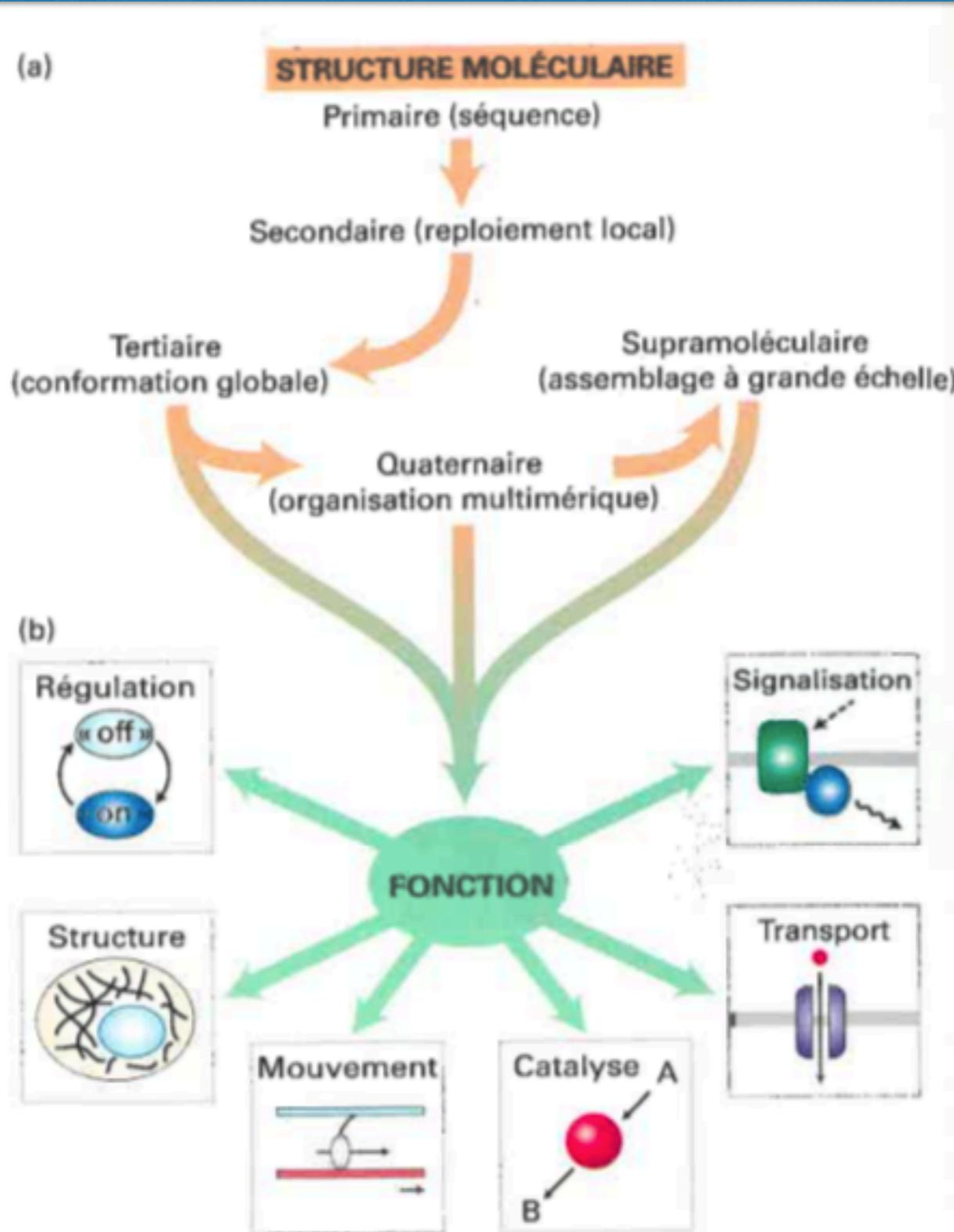
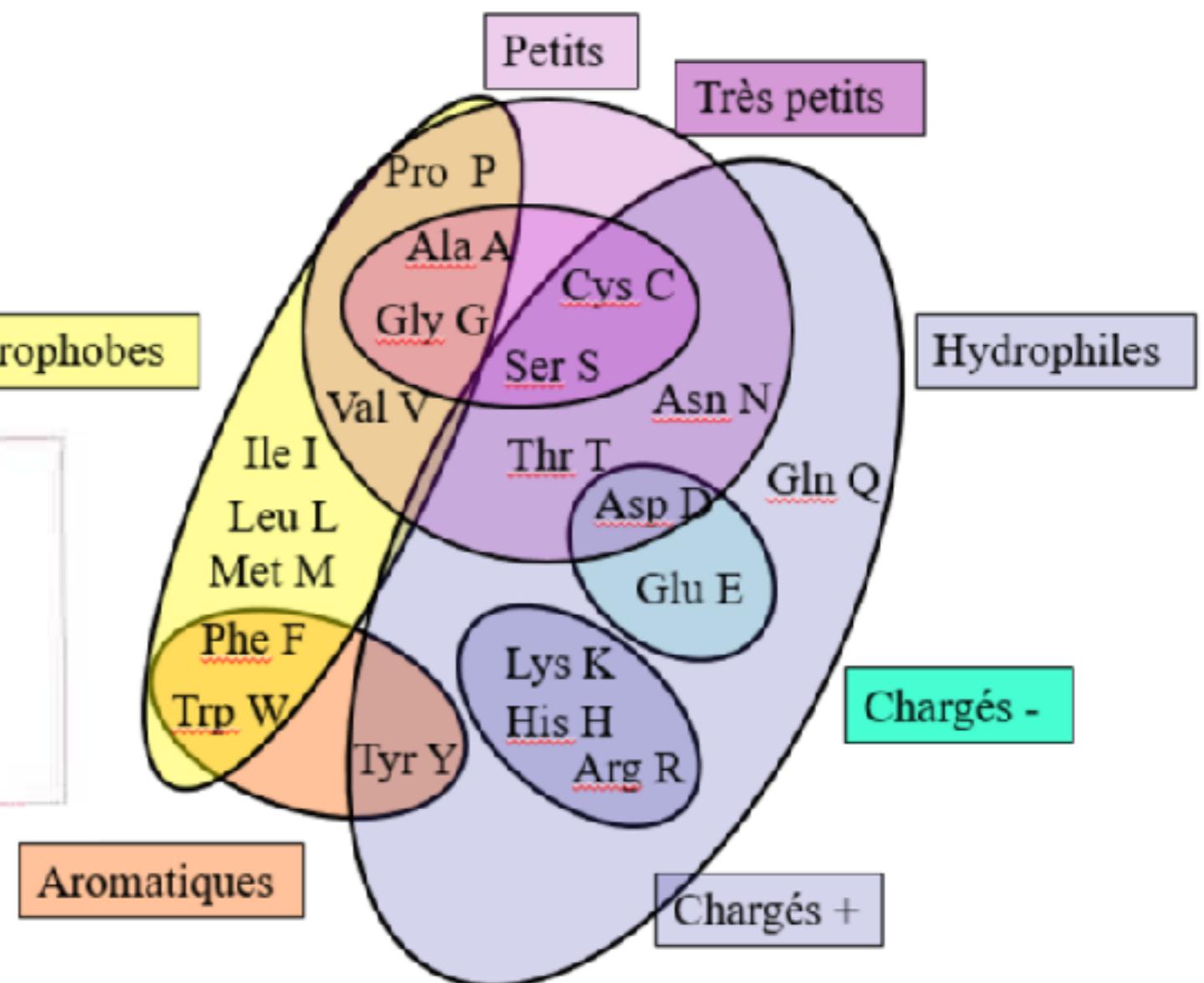
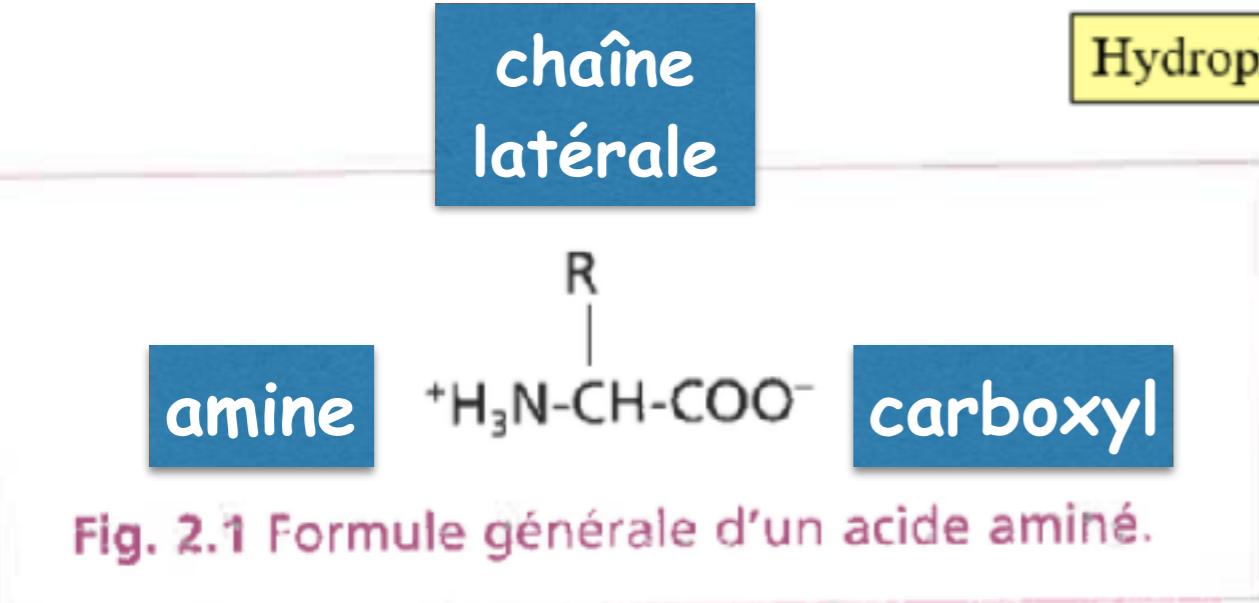


FIGURE 3-1 Une vue d'ensemble de la structure et de la fonction des protéines. (a) Les protéines ont une structure hiérarchisée. La

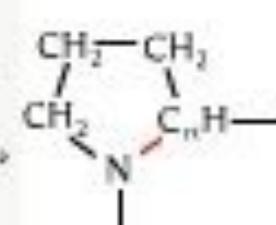
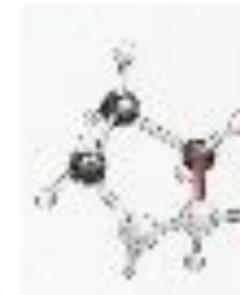
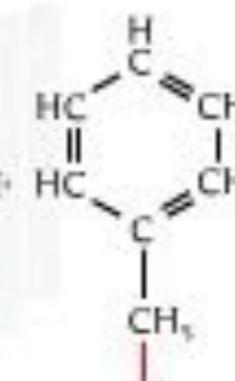
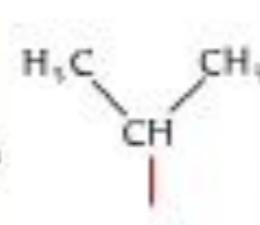
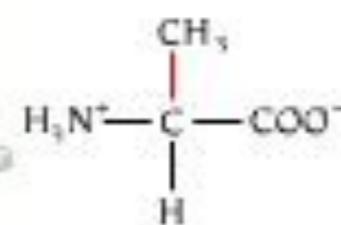
Les briques de bases : les acides aminés



Propriétés physico-chimiques
des chaînes latérales

Les acides aminés hydrophobes

(a) Hydrophobic amino acids

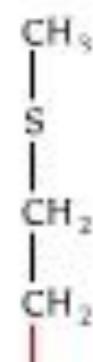
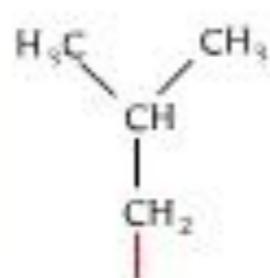
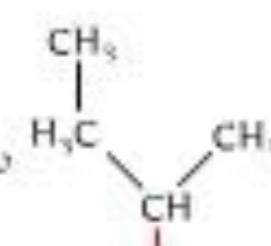


A Ala, Alanine

V Val, Valine

F Phe, Phenylalanine

P Pro, Proline



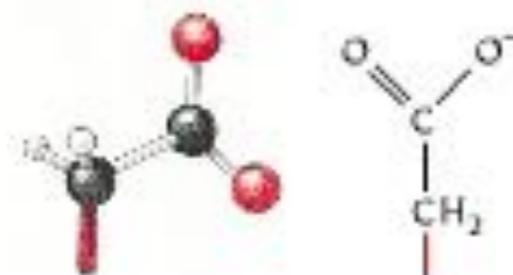
I Ile, Isoleucine

L Leu, Leucine

M Met, Methionine

Les acides aminés chargés

D) Charged amino acids



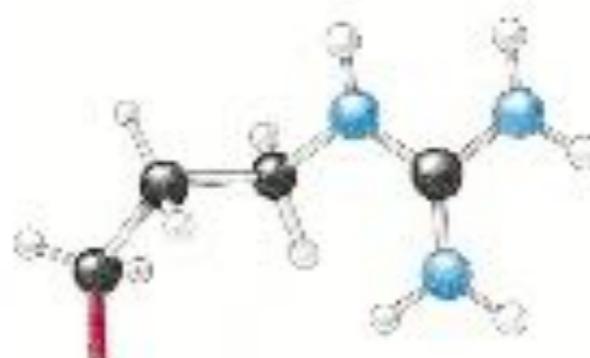
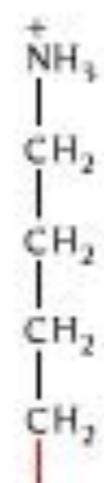
D Asp, Aspartic acid



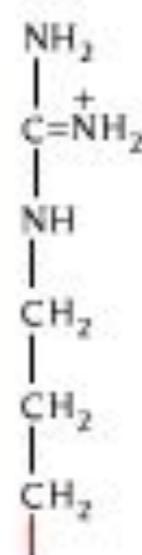
E Glu, Glutamic acid



K Lys, Lysine

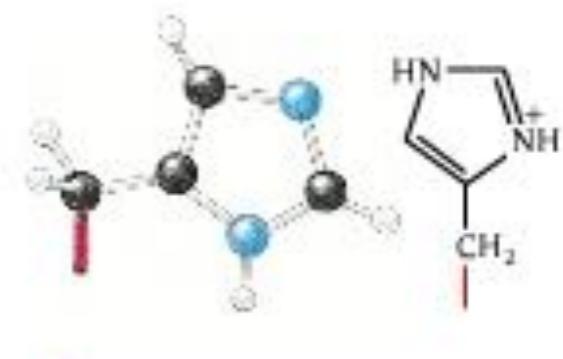
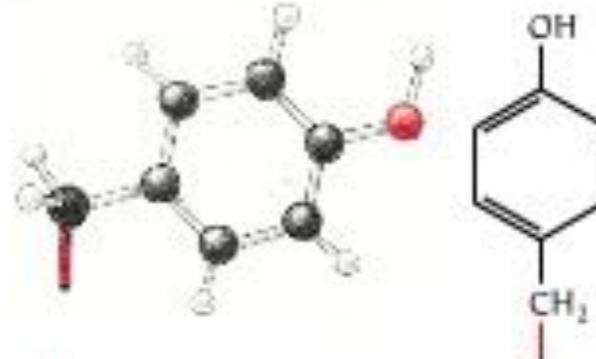
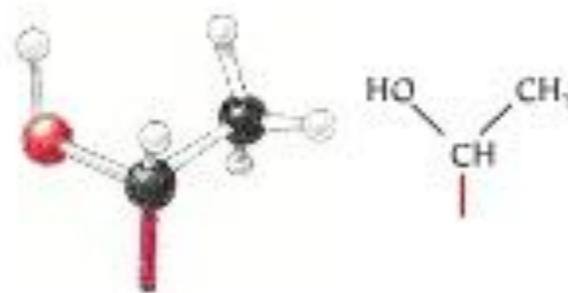
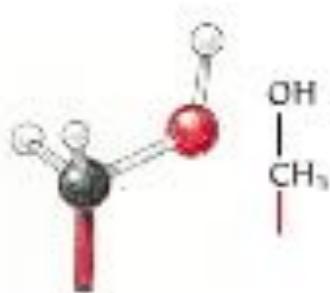


R Arg, Arginine



Les acides aminés polaires

(C) Polar amino acids

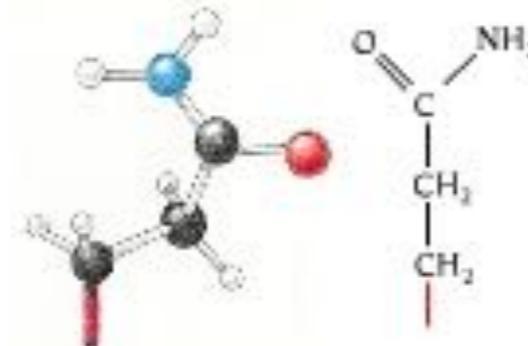
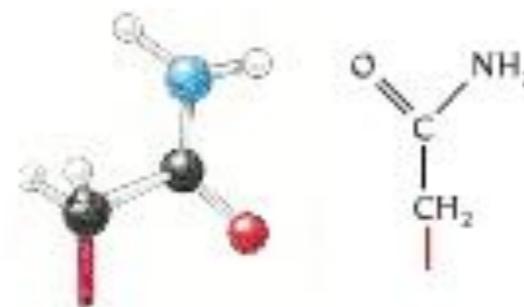


S Ser, Serine

T Thr, Threonine

Y Tyr, Tyrosine

H His, Histidine



C Cys, Cysteine

N Asn, Asparagine

Q Gln, Glutamine

W Trp, Tryptophan

Le 20ième acide aminé

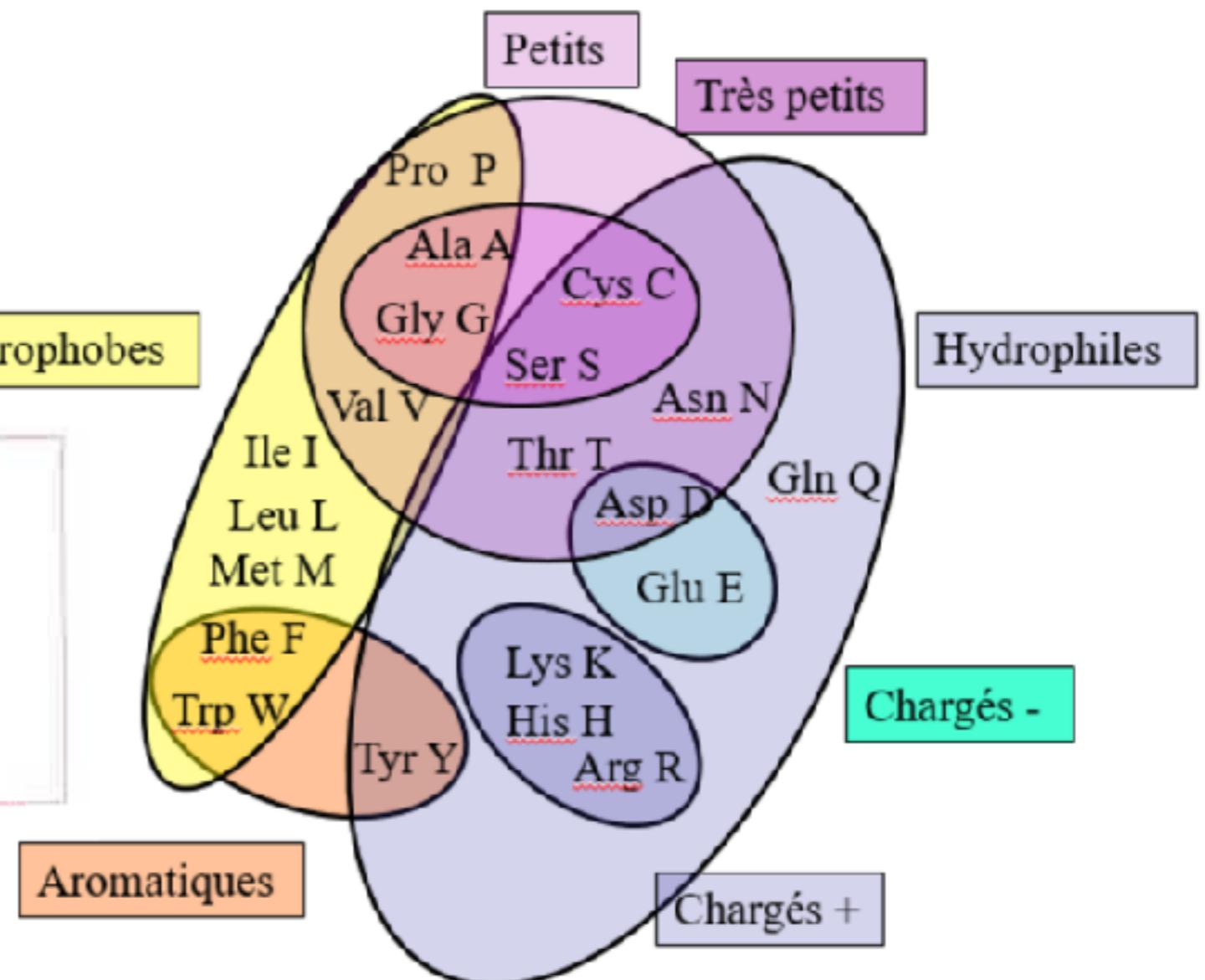
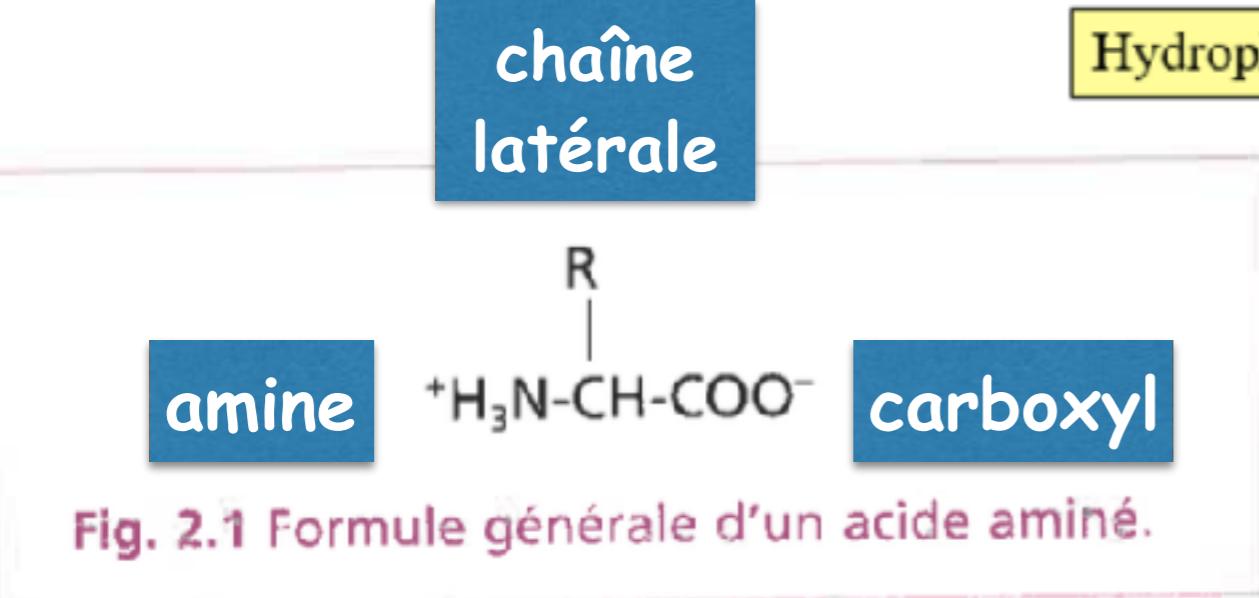
(d) Glycine



G Gly, Glycine

©1999 GARLAND PUBLISHING INC.
A member of the Taylor & Francis Group

Les briques de bases : les acides aminés



Propriétés physico-chimiques
des chaînes latérales

Assemblage des briques de bases par les liaisons peptidiques

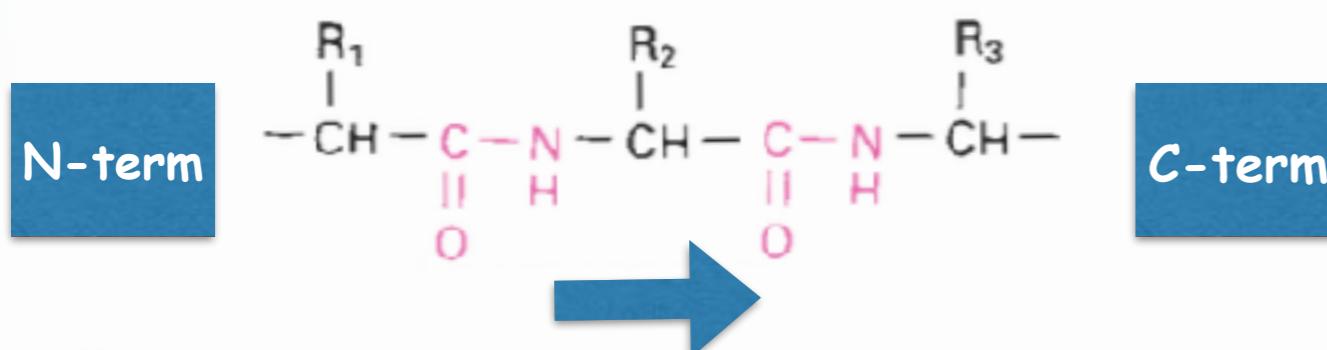
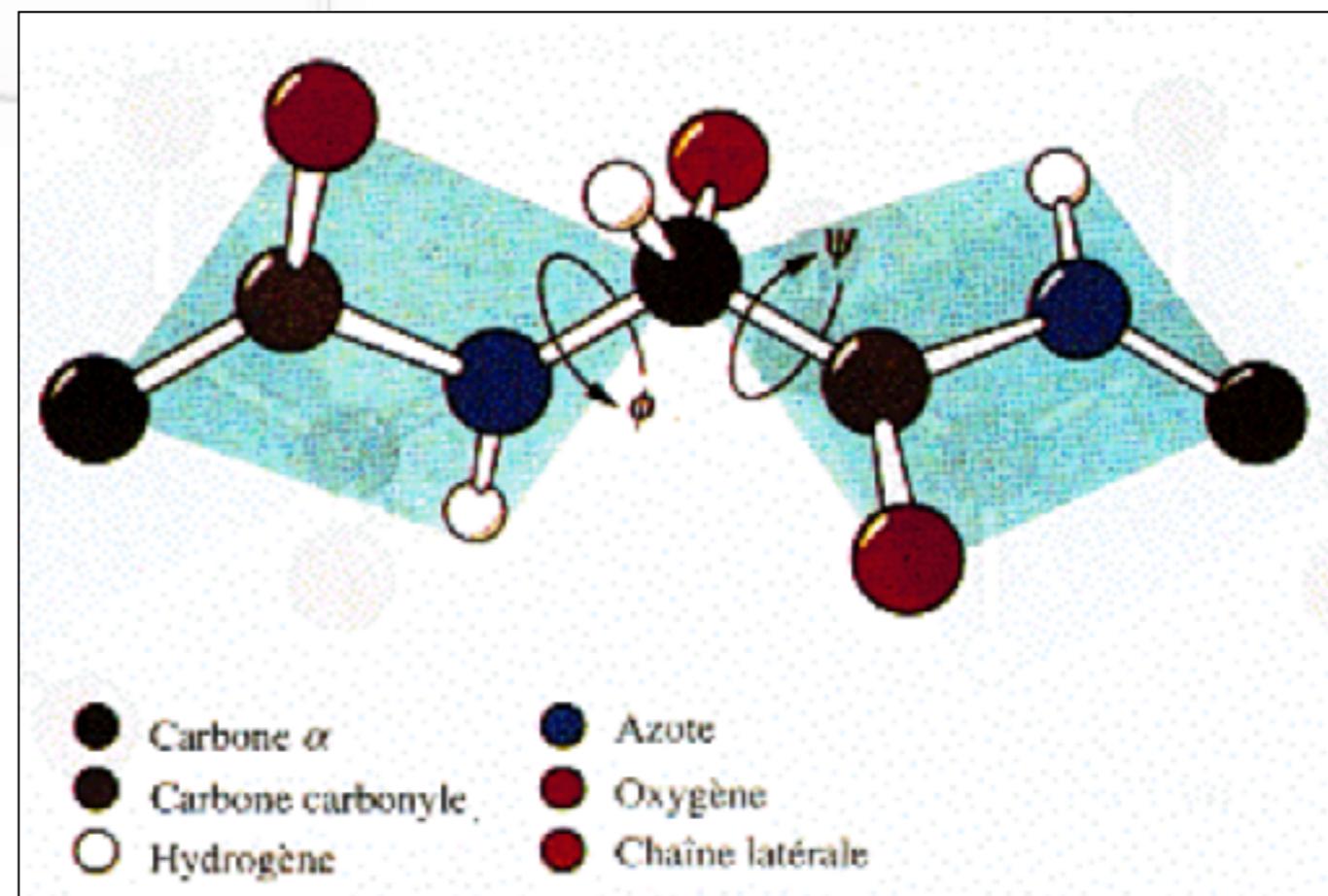
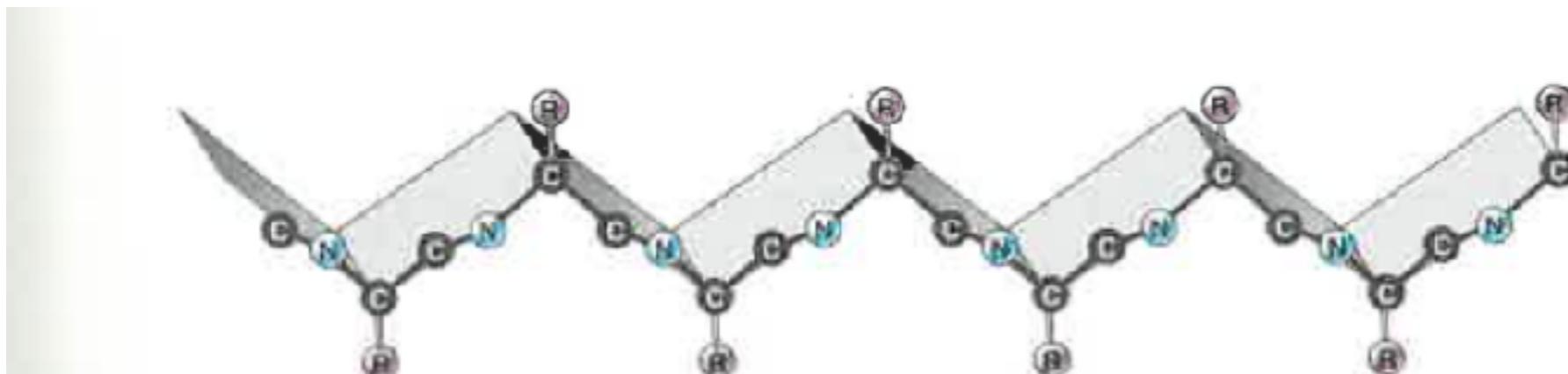


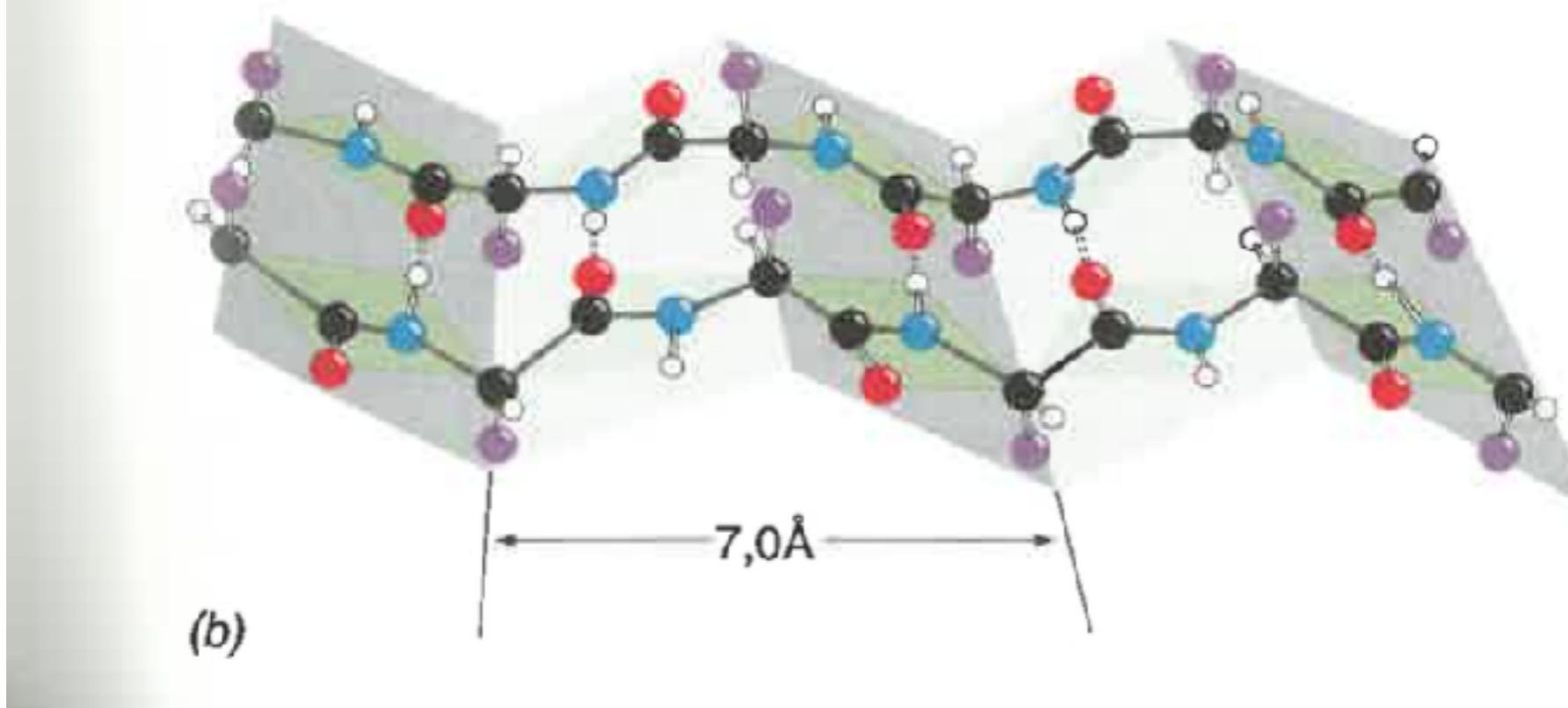
Fig. 2.9 Les liaisons peptidiques sont formées par condensation d'acides aminés.



Structure secondaire : le feuillet béta plissé

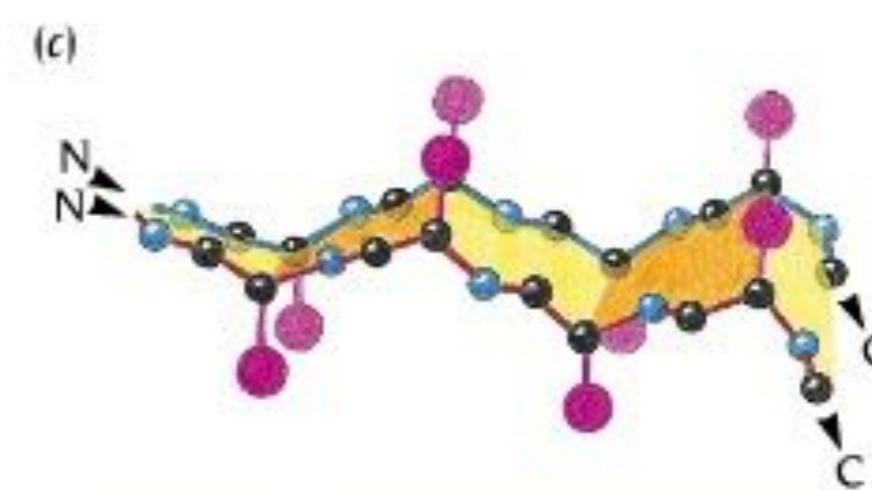
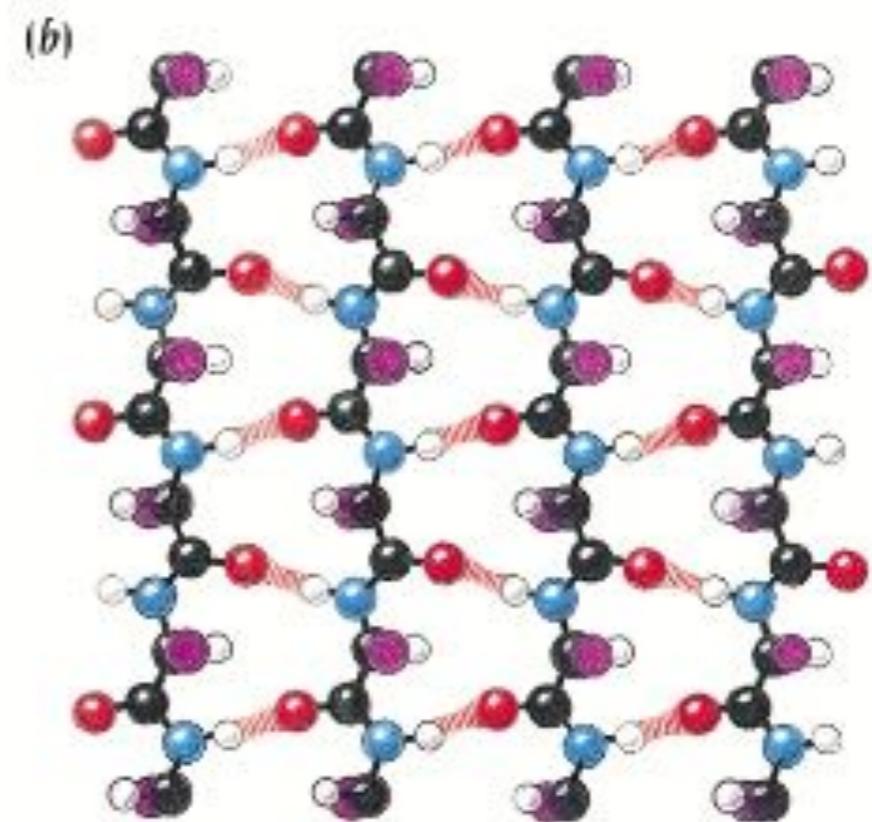
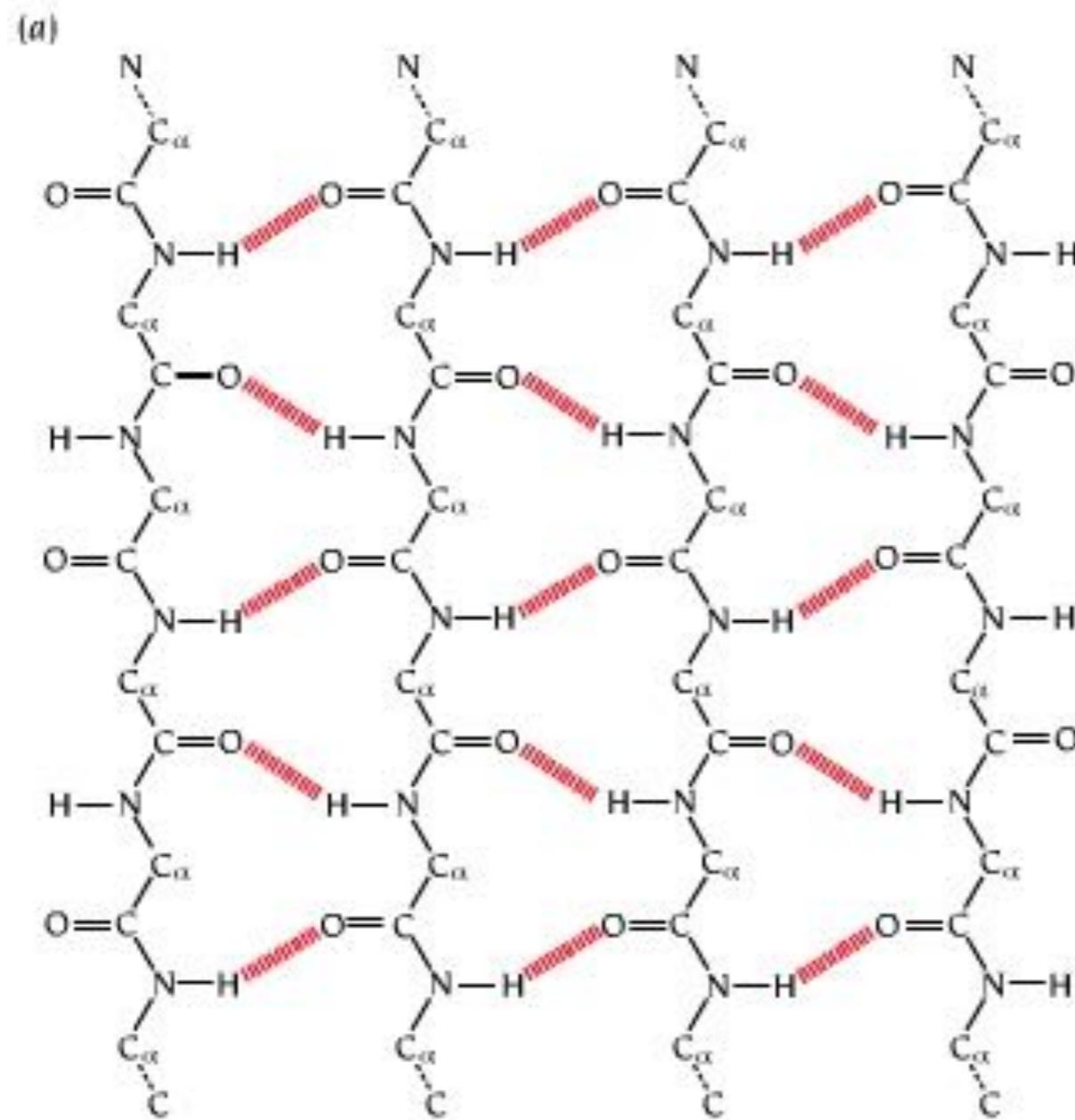


(a)



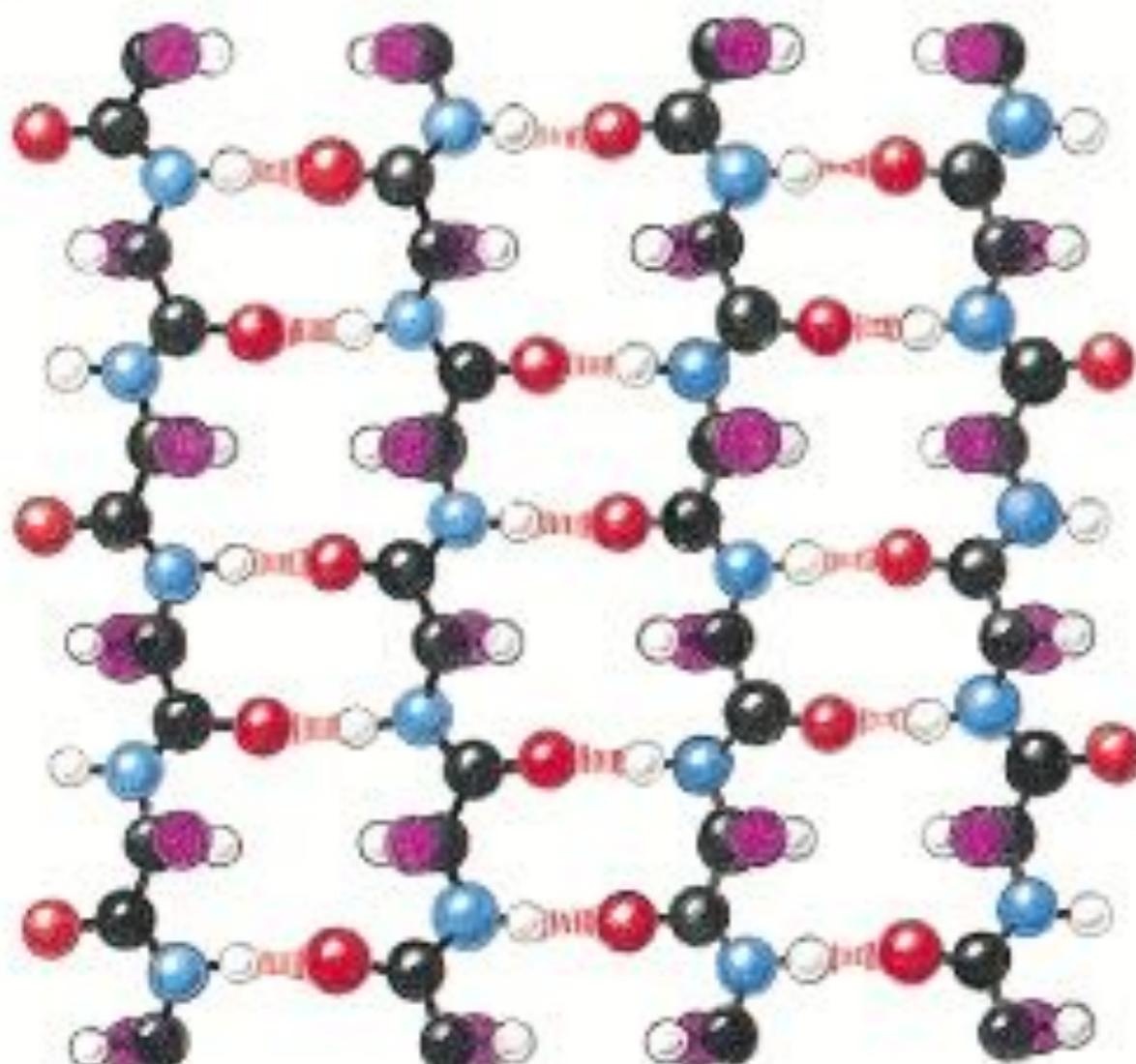
(b)

configuration feuillet béta parallèle

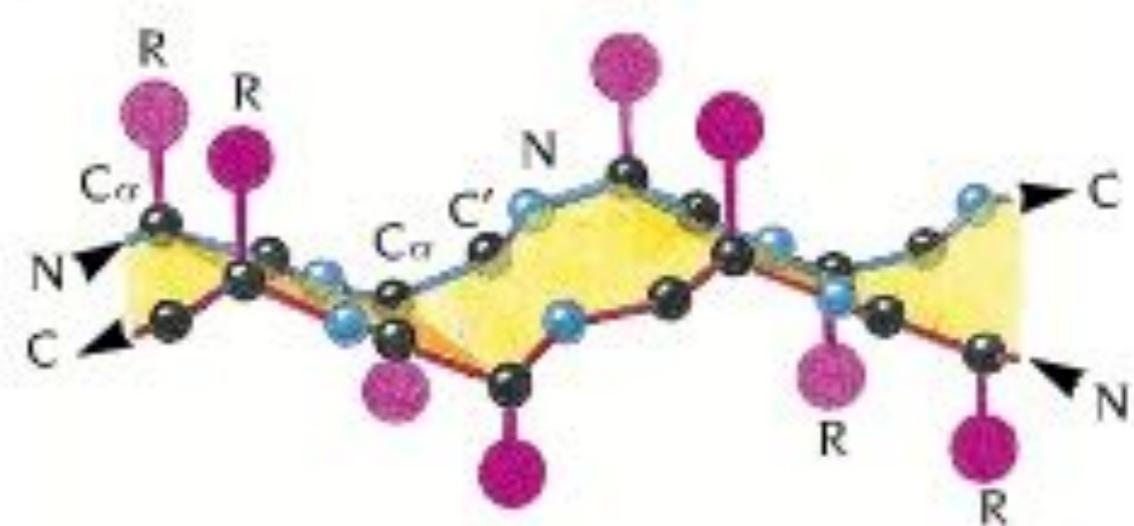


configuration feuillet béta anti-parallèle

(c)

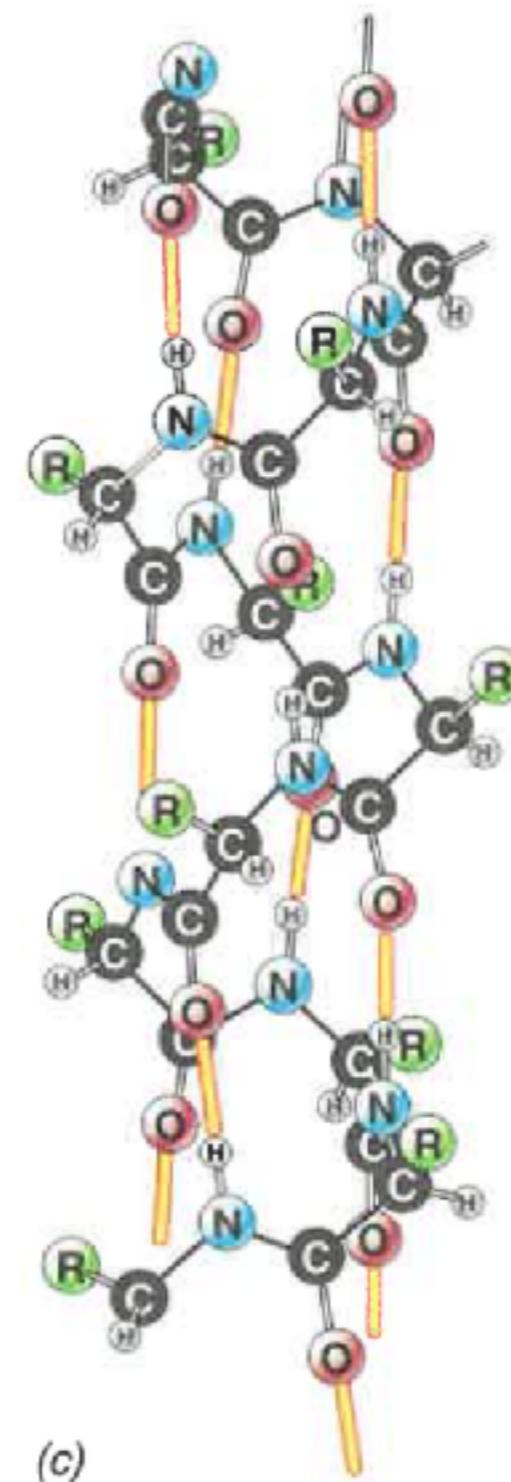
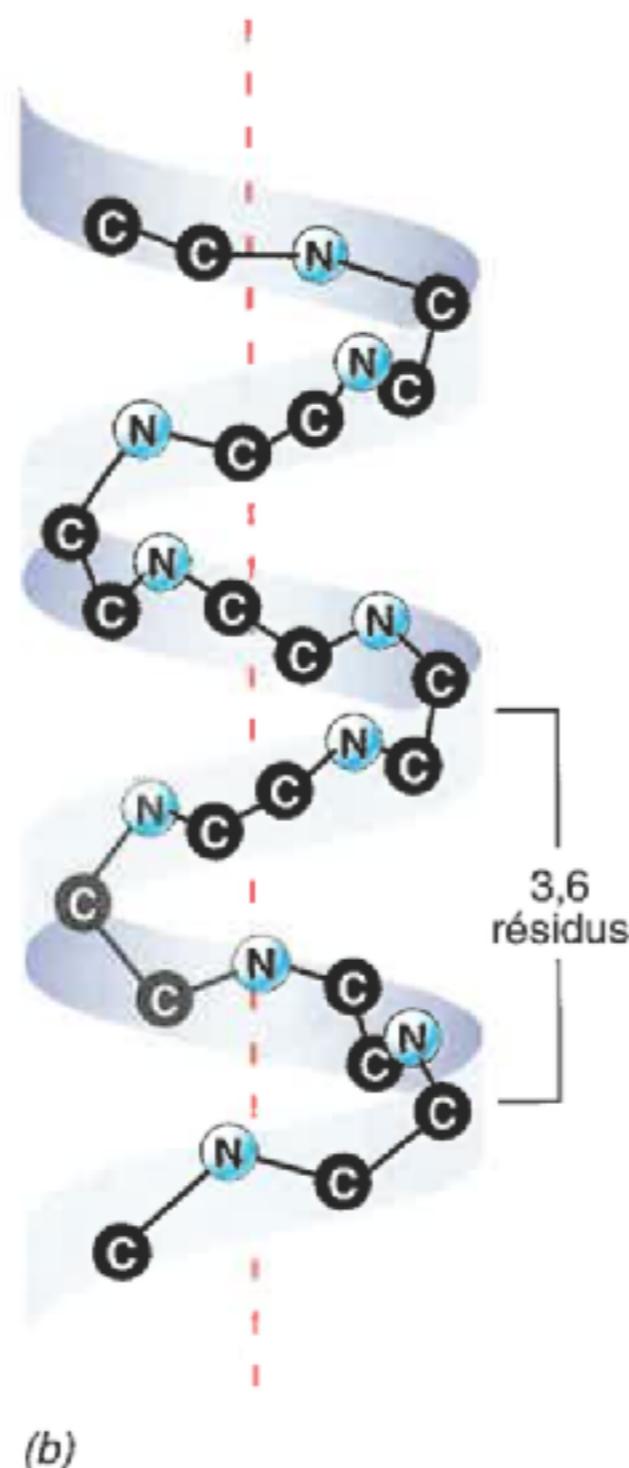


(d)

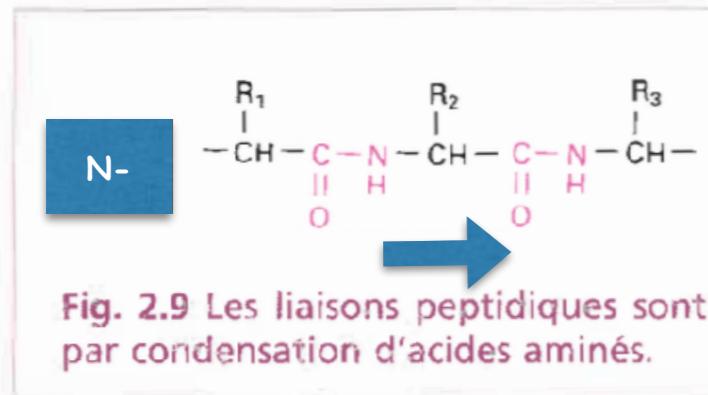


©1999 GARLAND PUBLISHING INC.
A member of the Taylor & Francis Group

Structure secondaire : l'hélice alpha

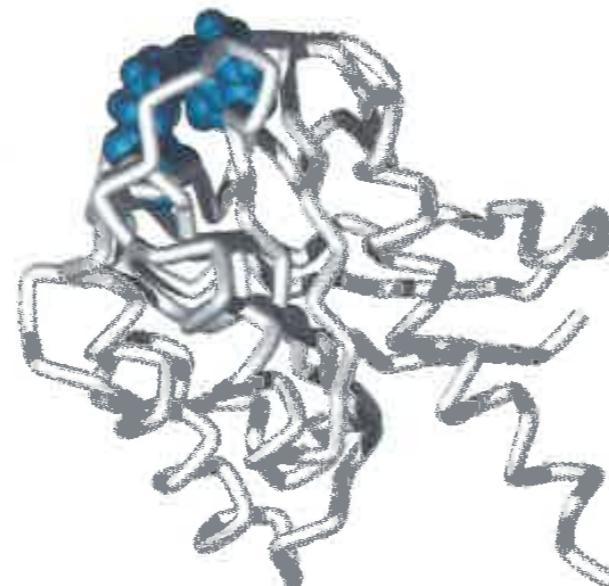


Structure tridimensionnelle des protéines

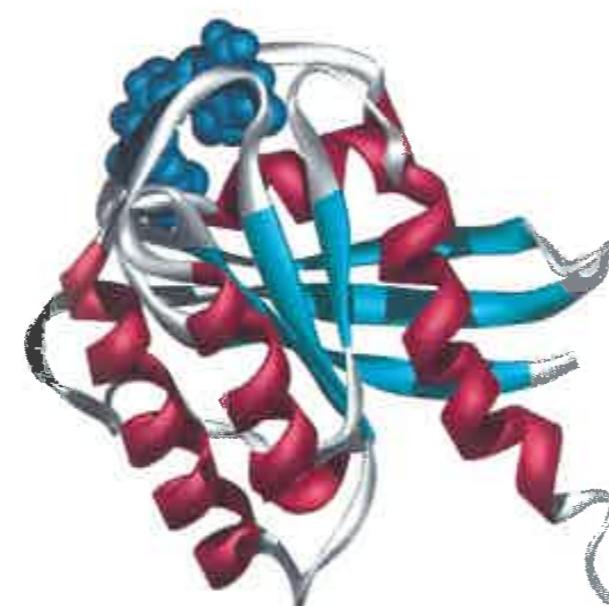


1

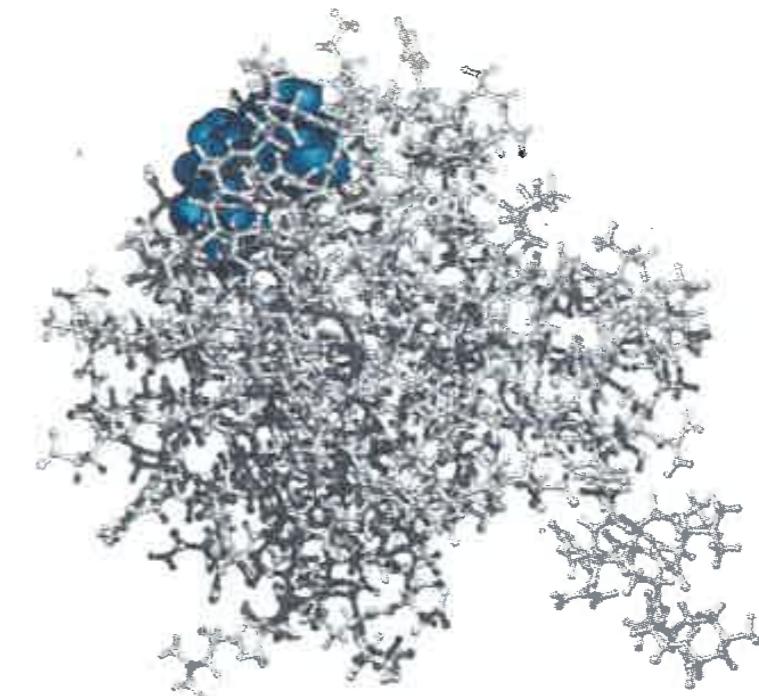
(a) Tracé des C_{α} du squelette



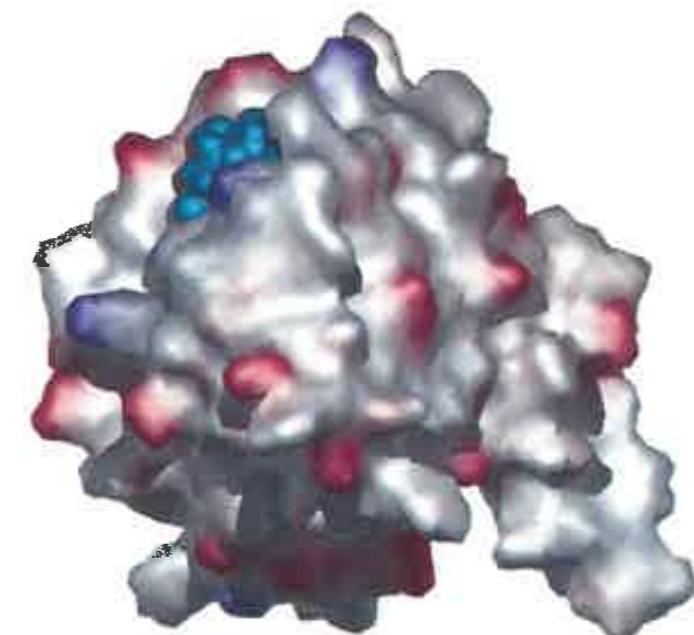
(c) Rubans



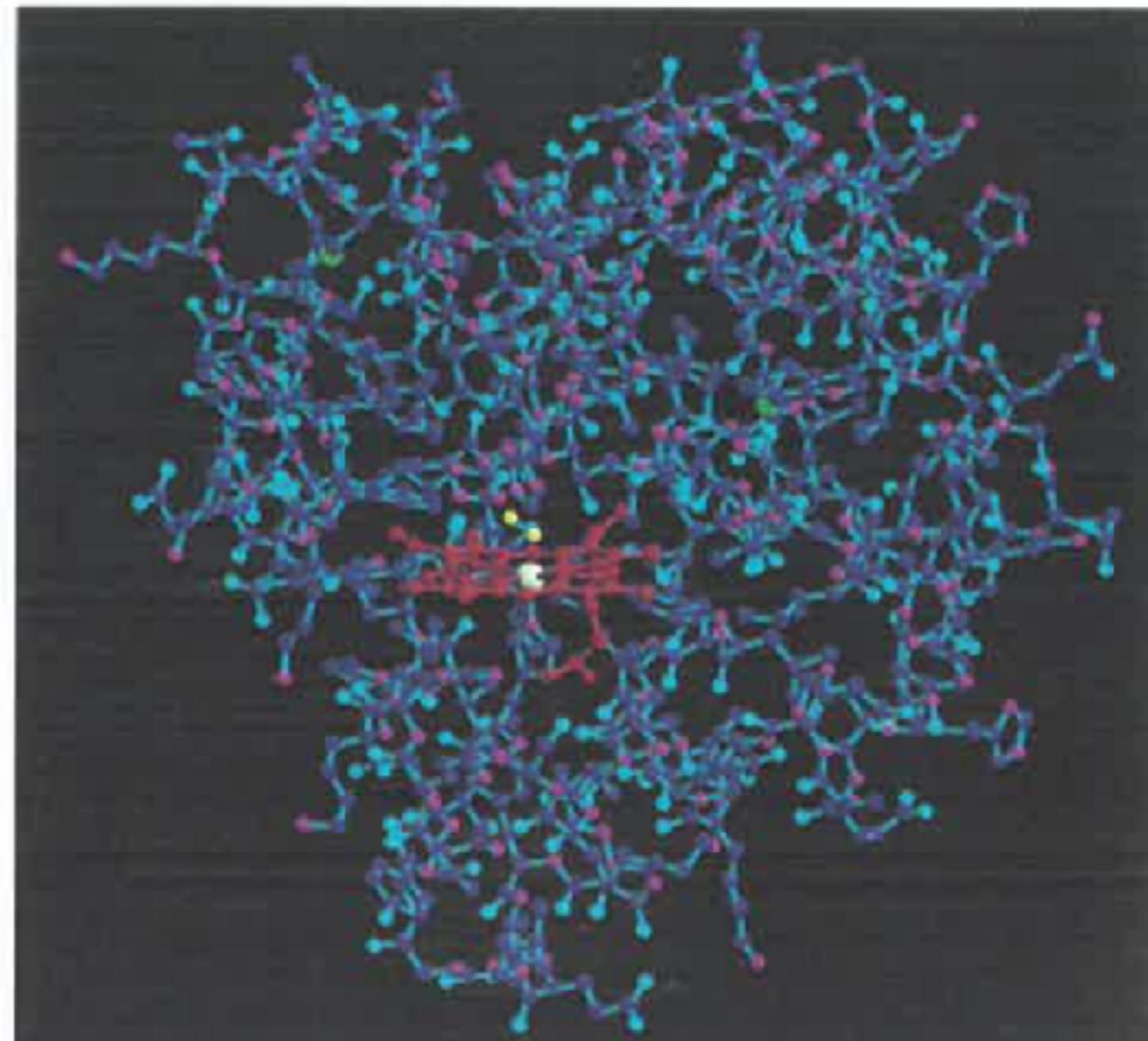
(b) Modèle éclaté



(d) Surface accessible au solvant



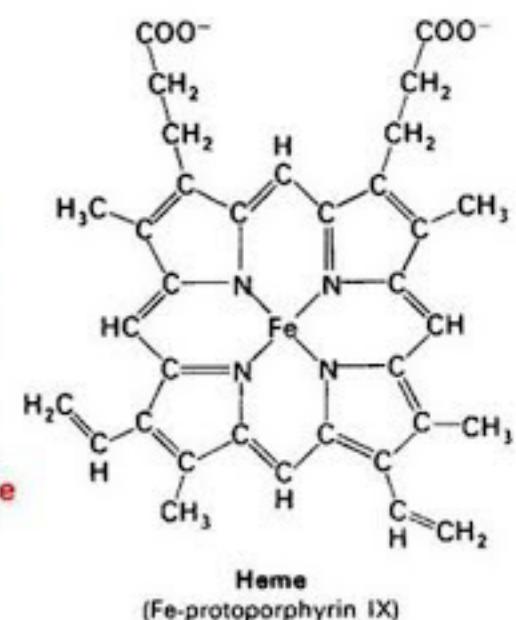
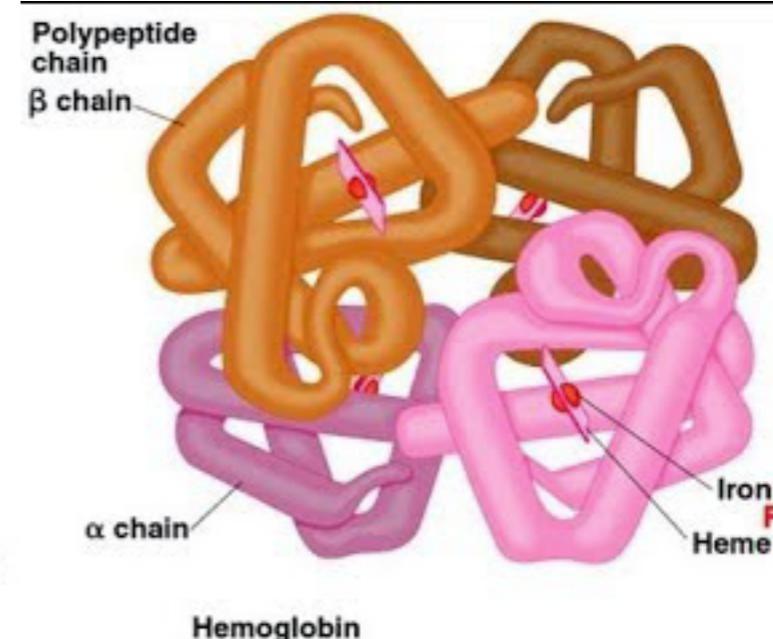
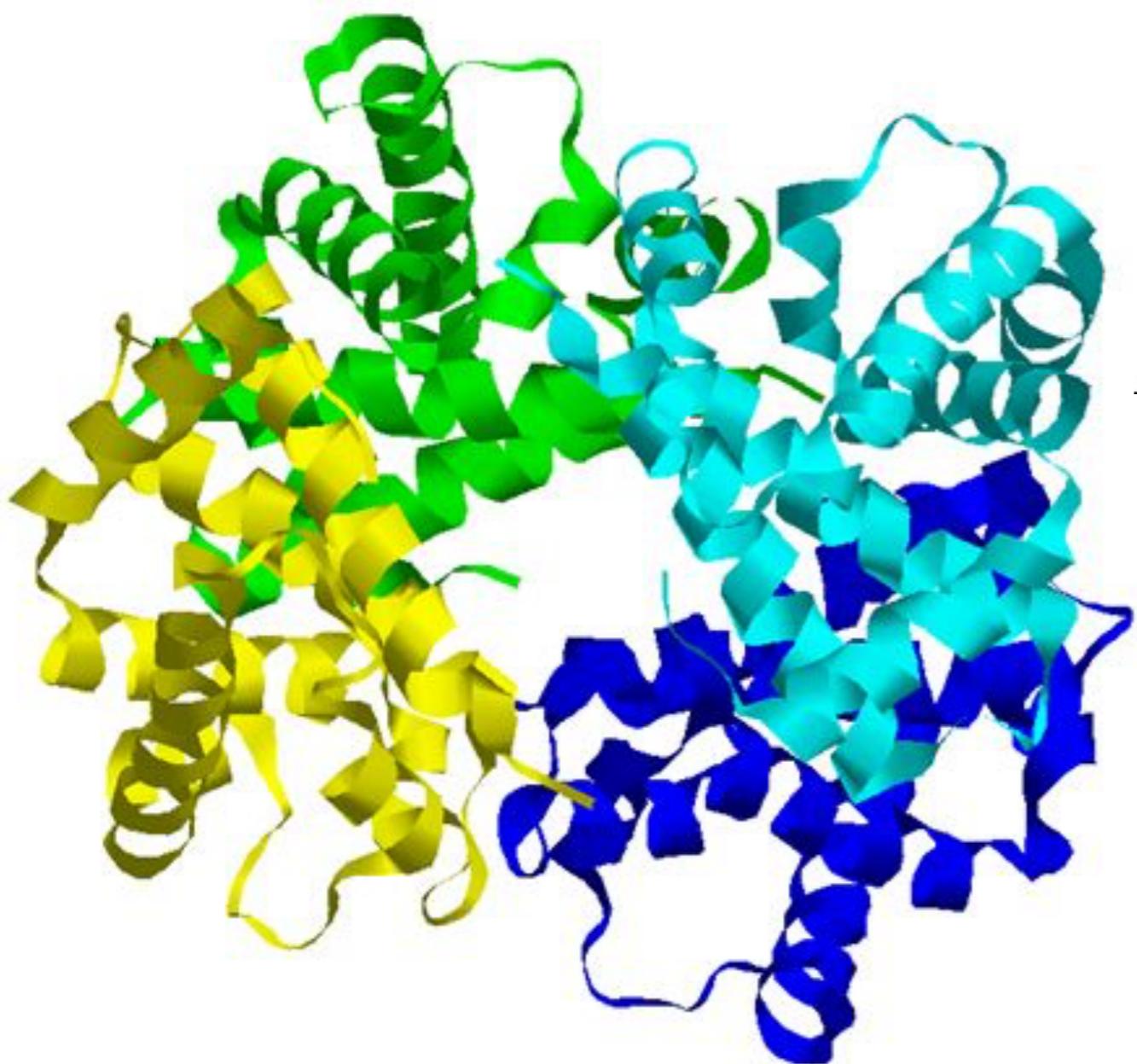
Structure tridimensionnelle de la myoglobine



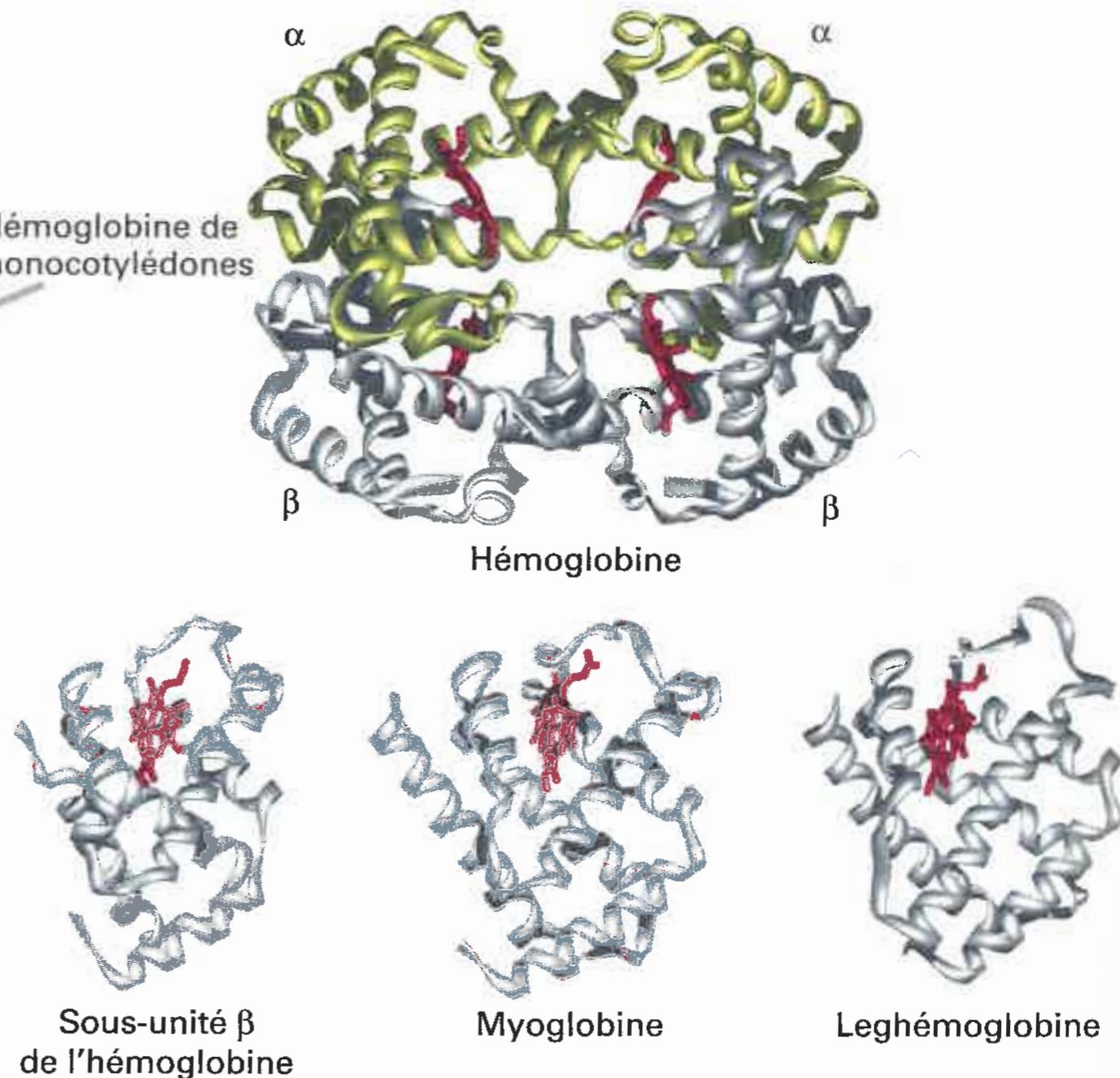
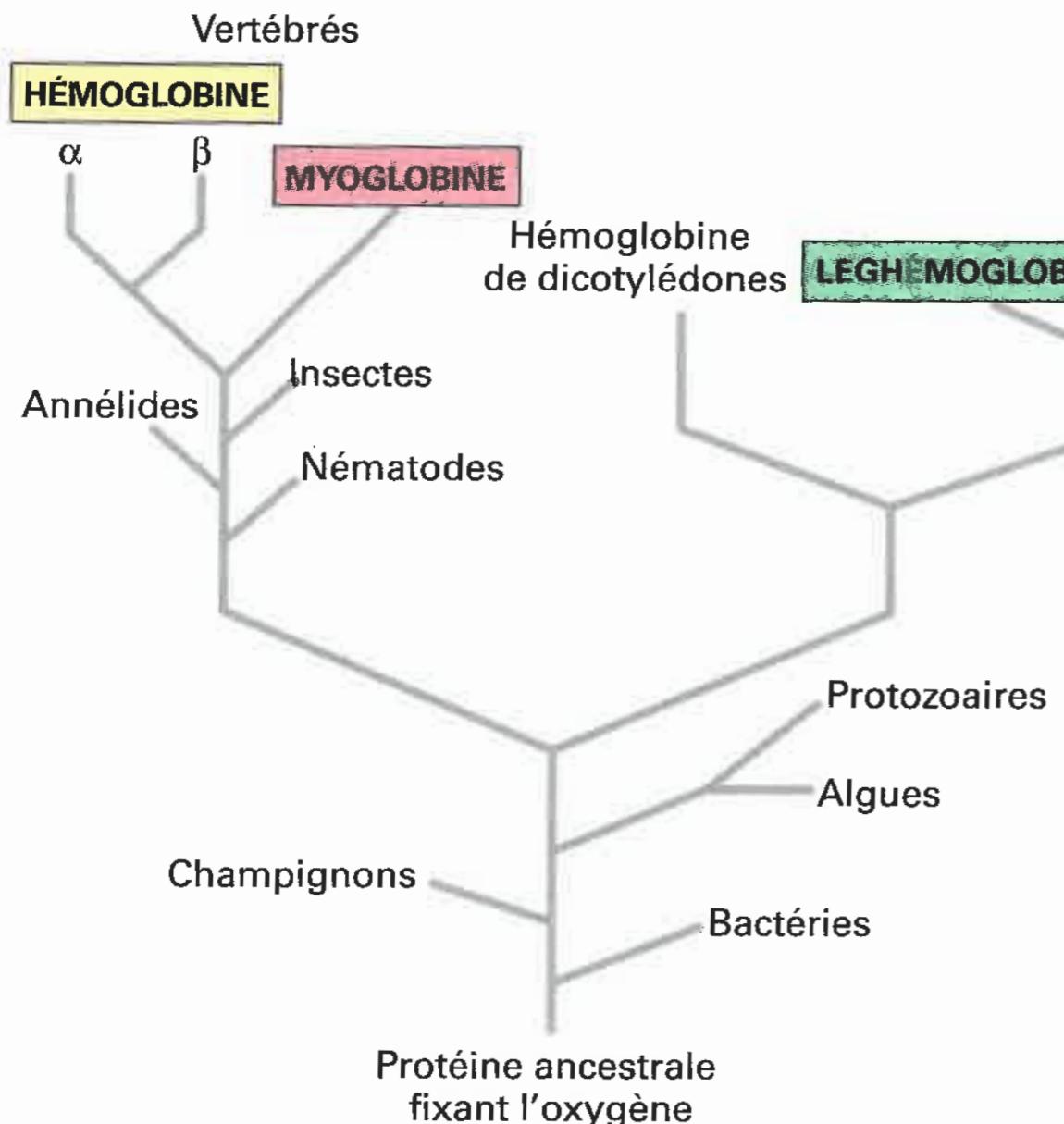
(b)

Figure 2.34 Structure tridimensionnelle de la myoglobine.

Structure quaternaire de l'hémoglobine

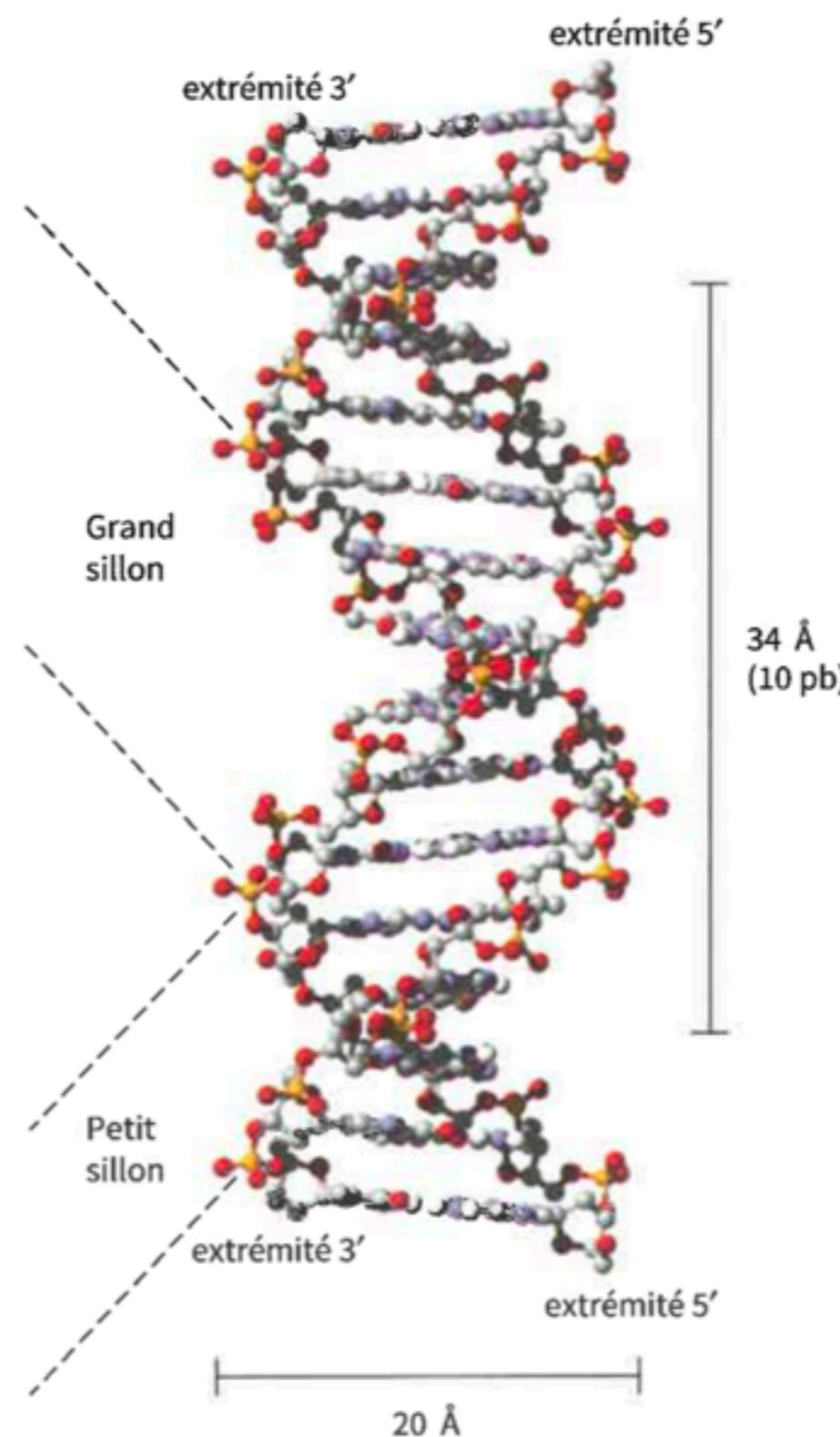


Evolution de la famille protéique de la globine

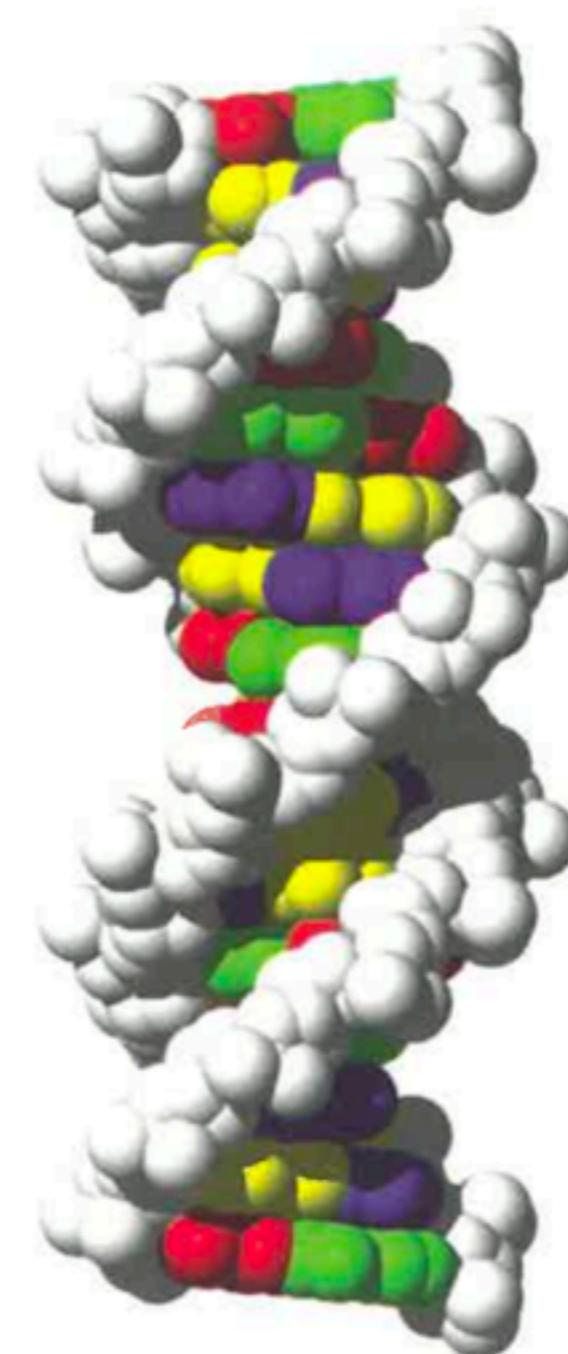


4- Les acides nucléiques

L'Acide Desoxyribo-Nucléique : ADN

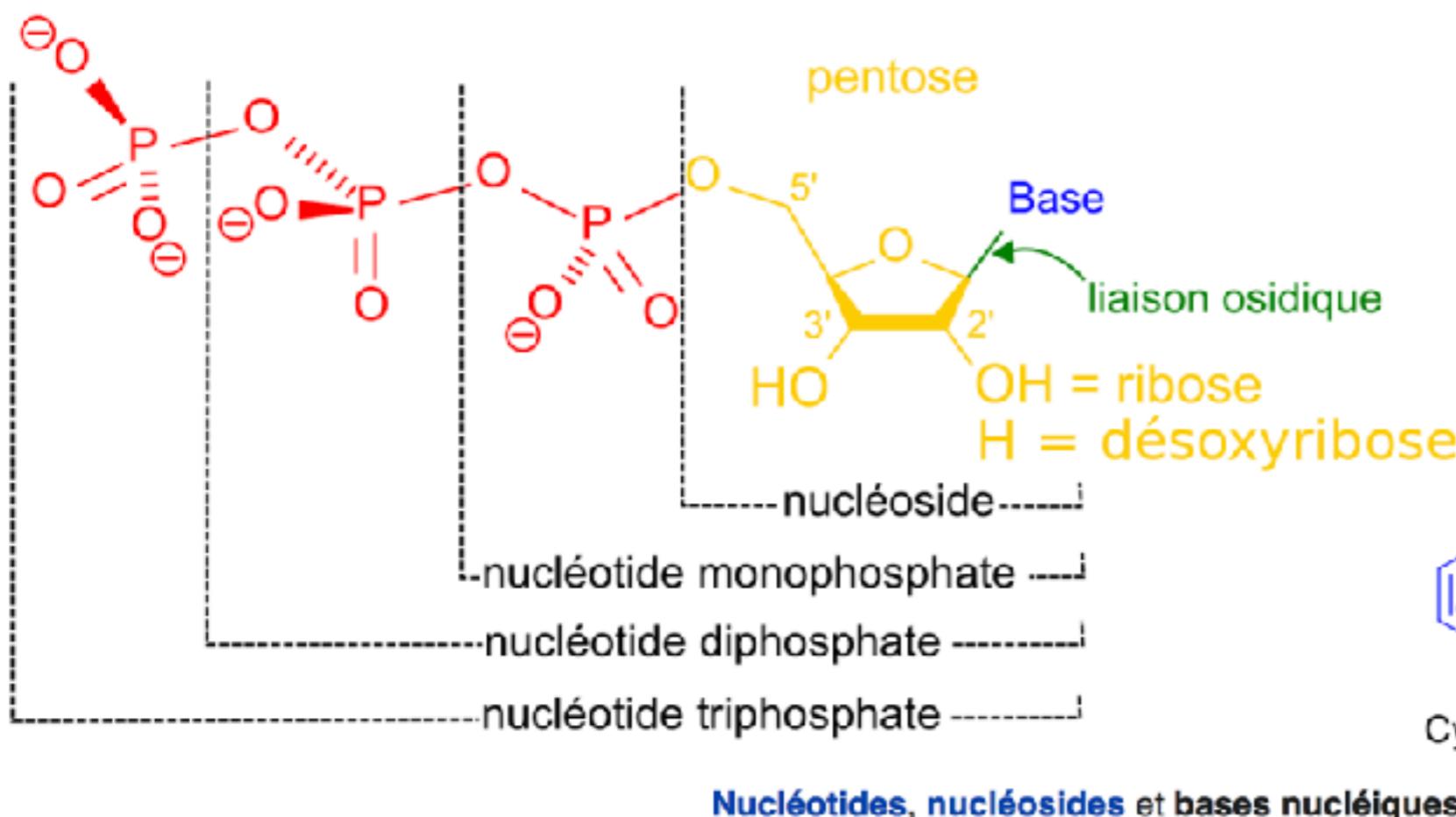


(a)



(b)

Les briques des Acides Nucléiques (ARN/ADN) : nucléotides



Purines

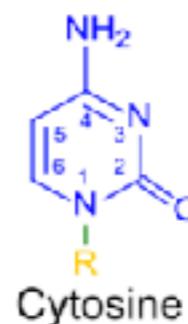


Adénine

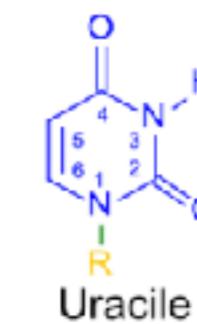


Guanine

Pyrimidines



Cytosine



Uracile



Thymine

L'Acide Desoxyribo-Nucléique : ADN

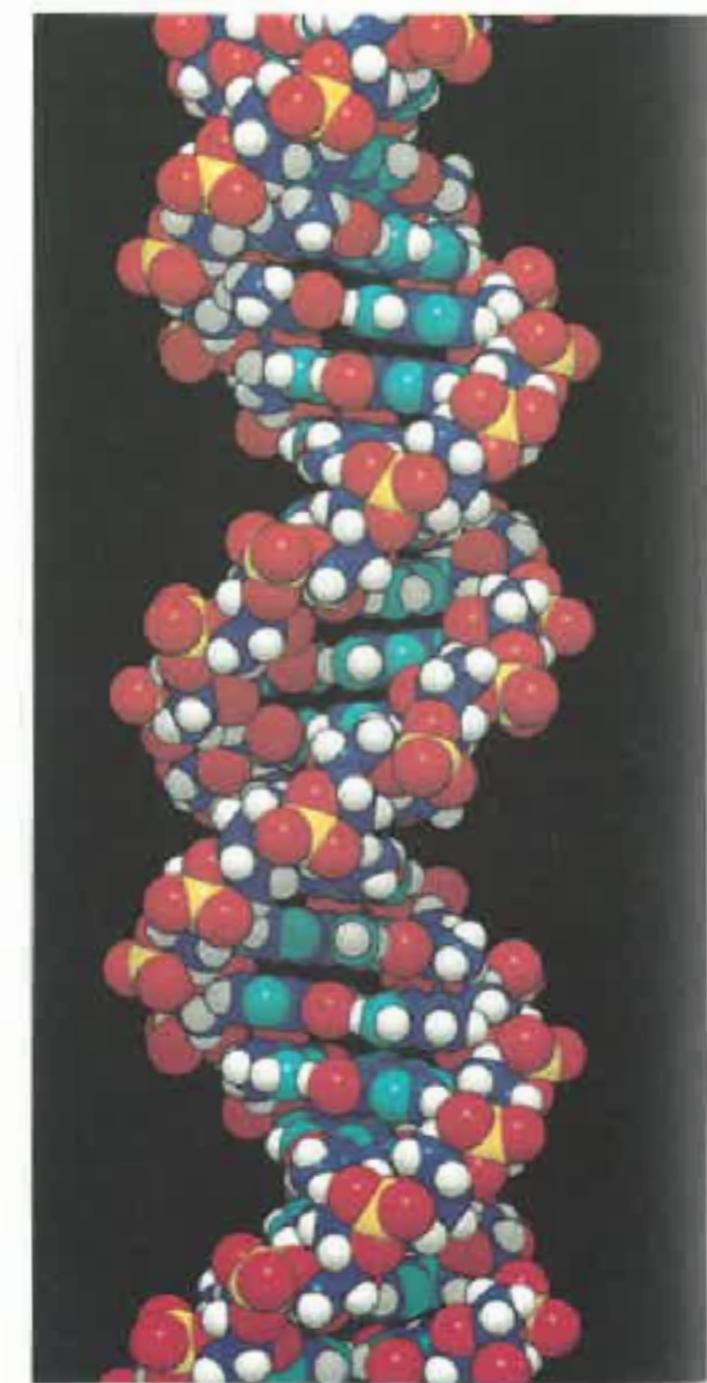
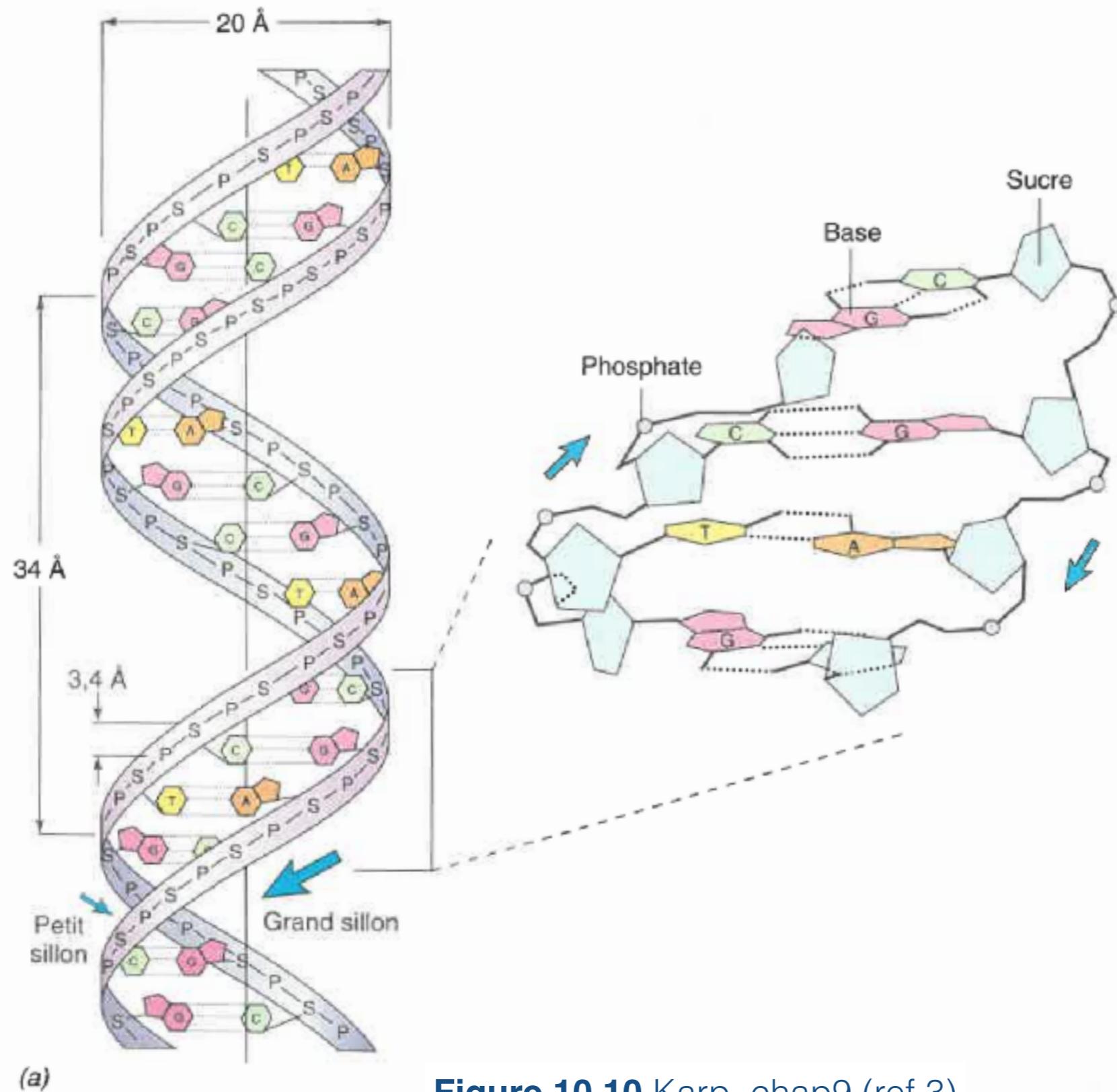
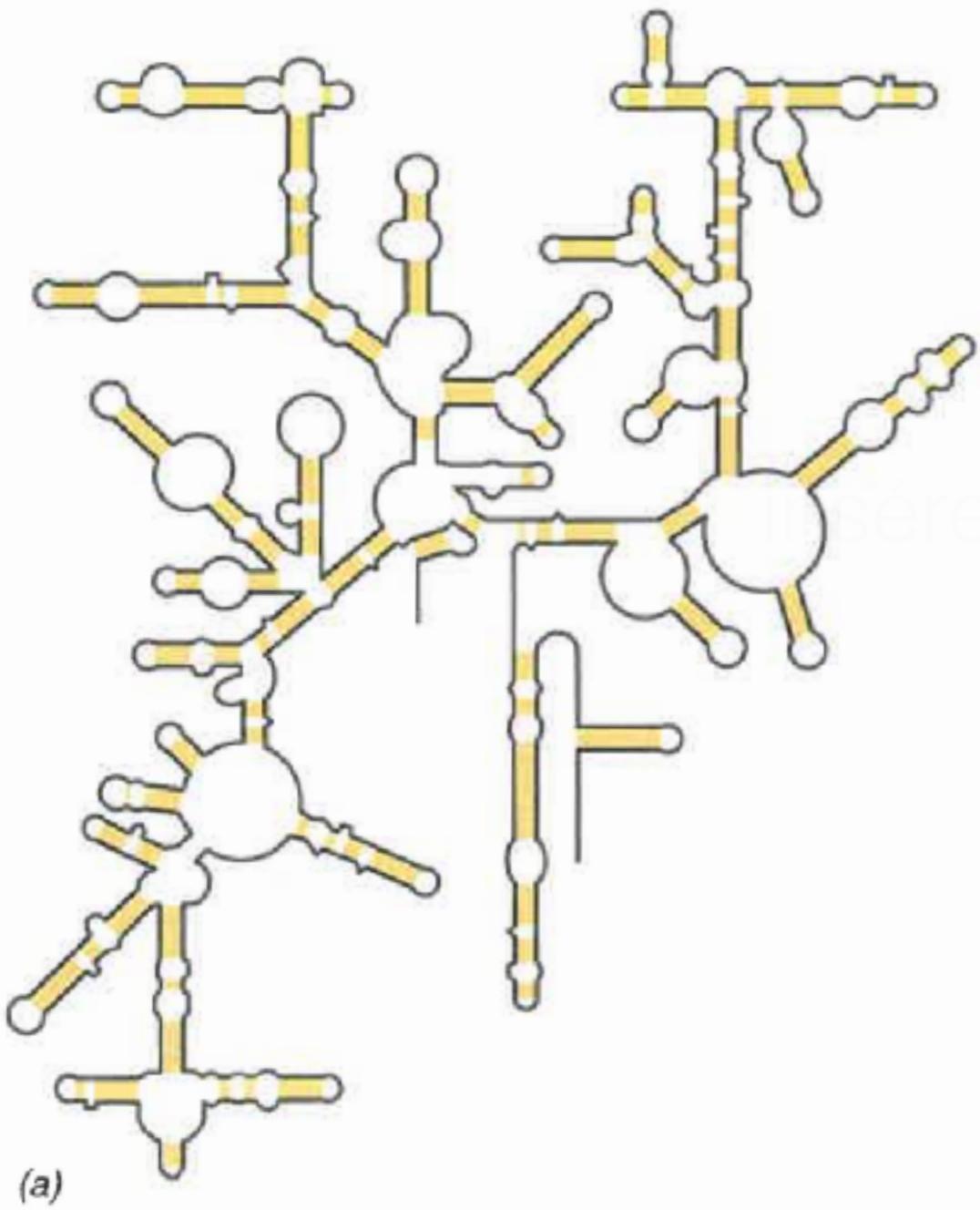
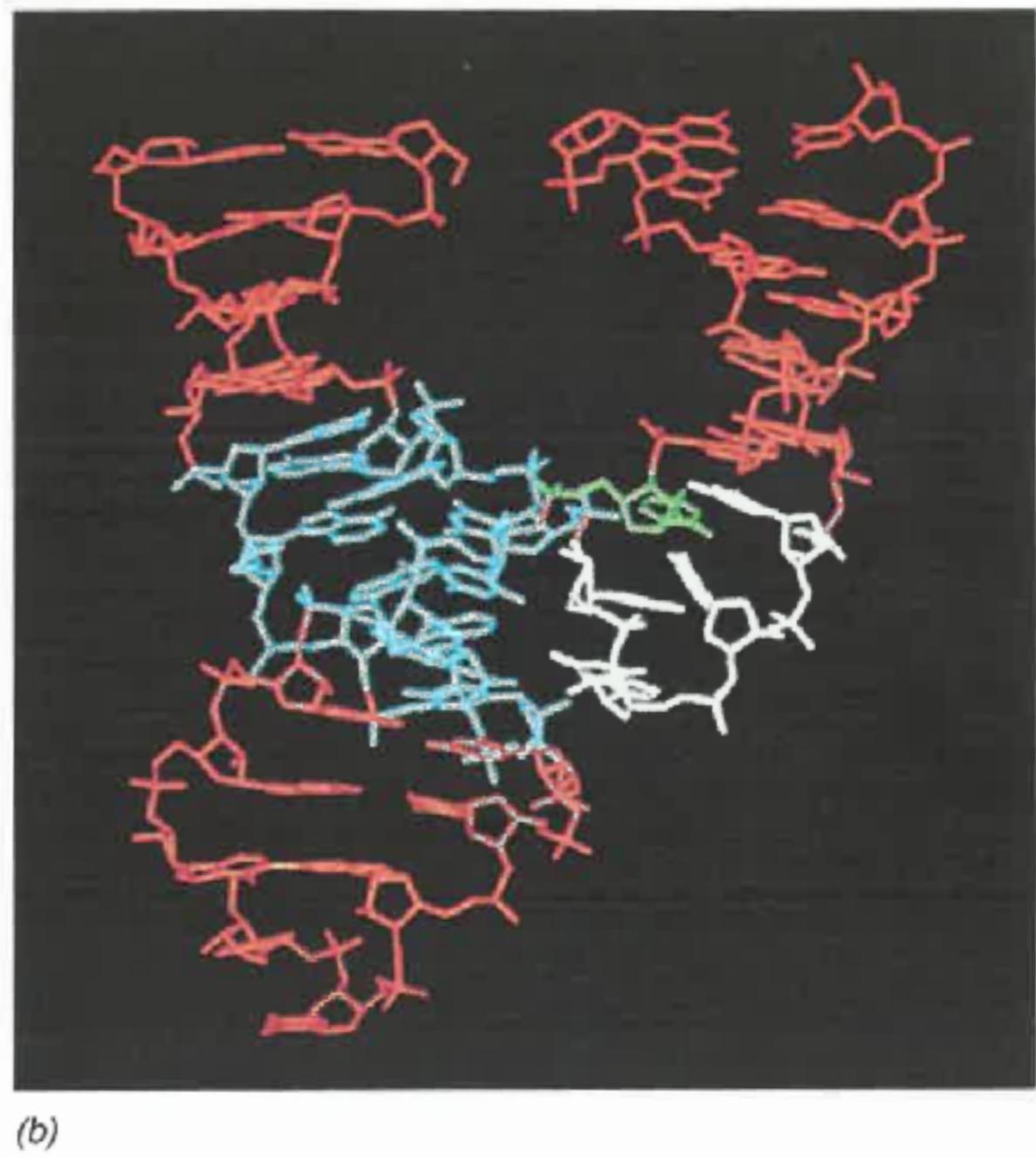


Figure 10.10 Karp, chap9 (ref 3)

L'Acide Ribo-Nucléique : ARN



(a)

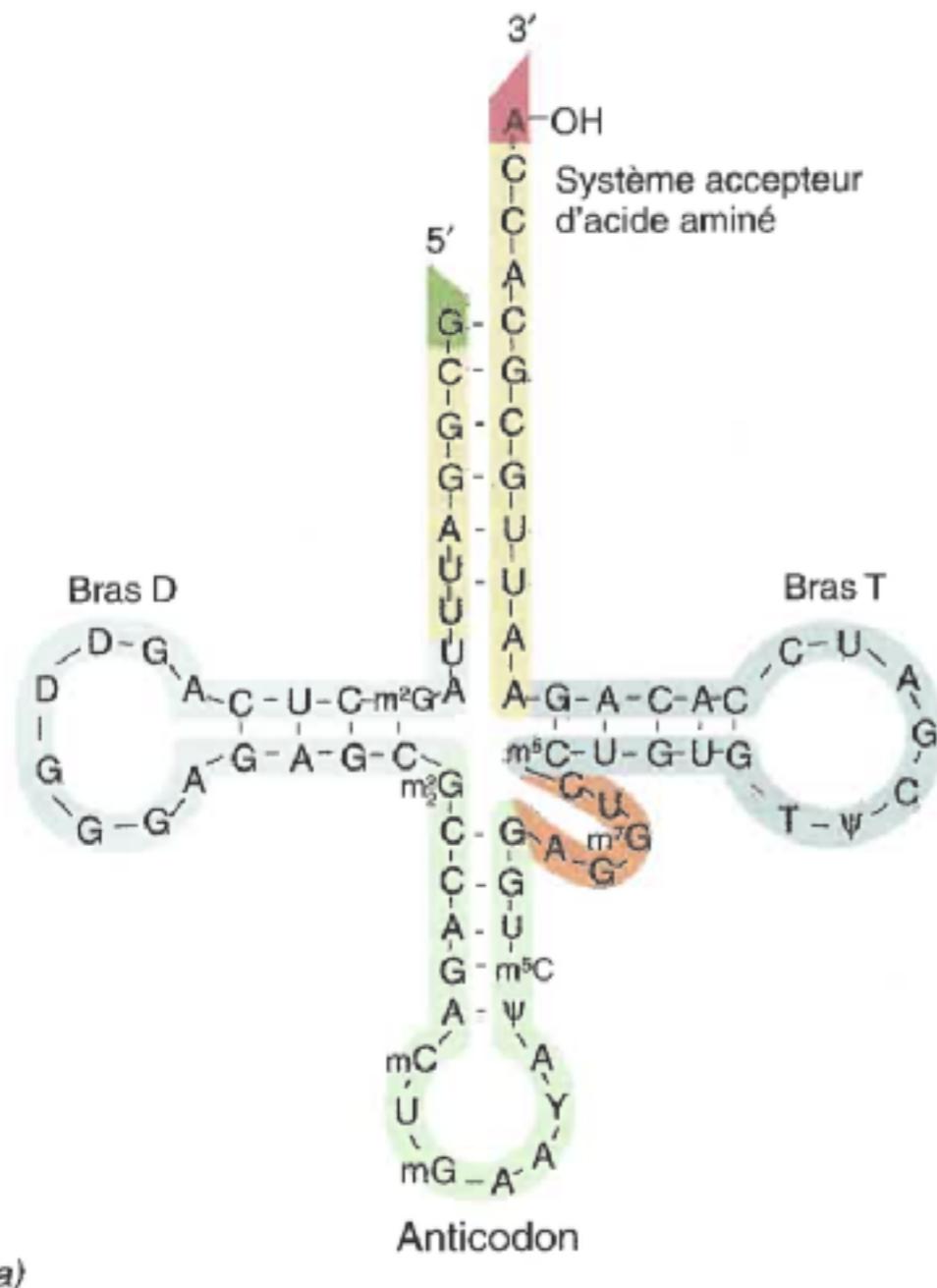


(b)

Figure 2.54 Les ARN peuvent prendre des formes complexes.

Figure 2.54 Karp, chap 2 (ref 3)

L'Acide Ribo-Nucléique : ARN



(a)



Figure 11.43 Structure d'un ARNt. (a) Structure

Figure 11.43 Karp, chap11 (ref 3)

Les briques de bases des acides nucléiques

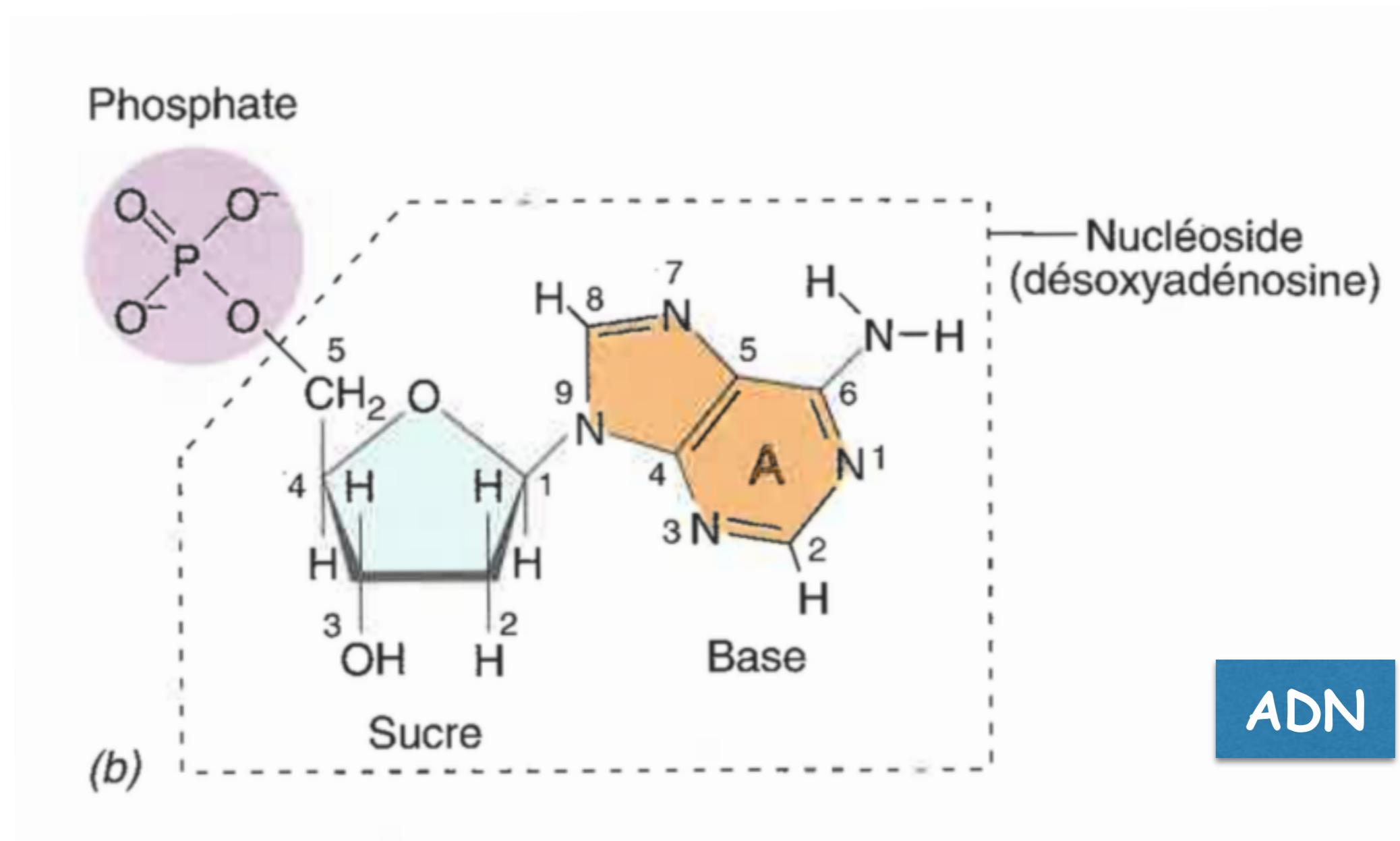
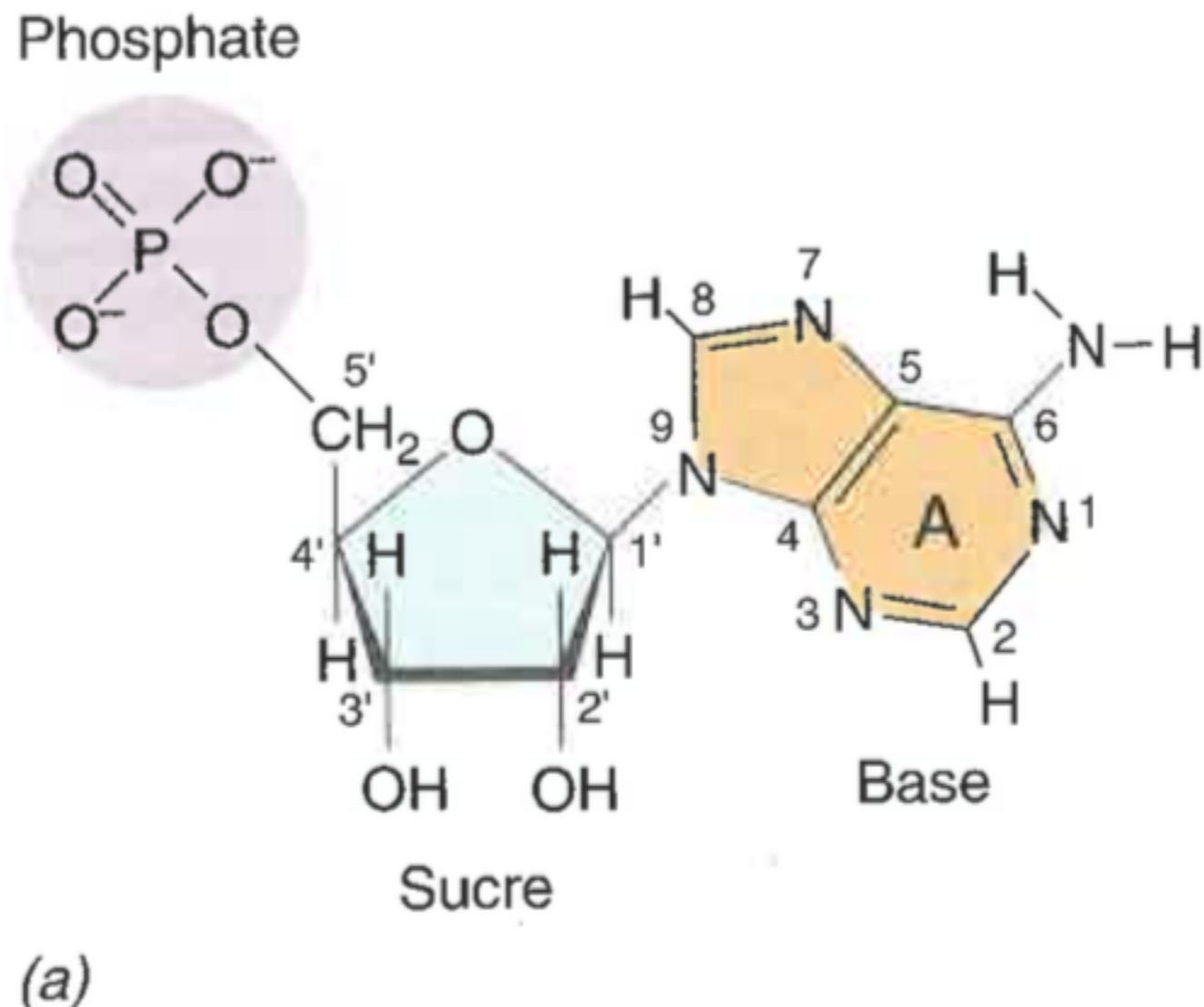


Figure 10.9 Karp, chap9 (ref 3)

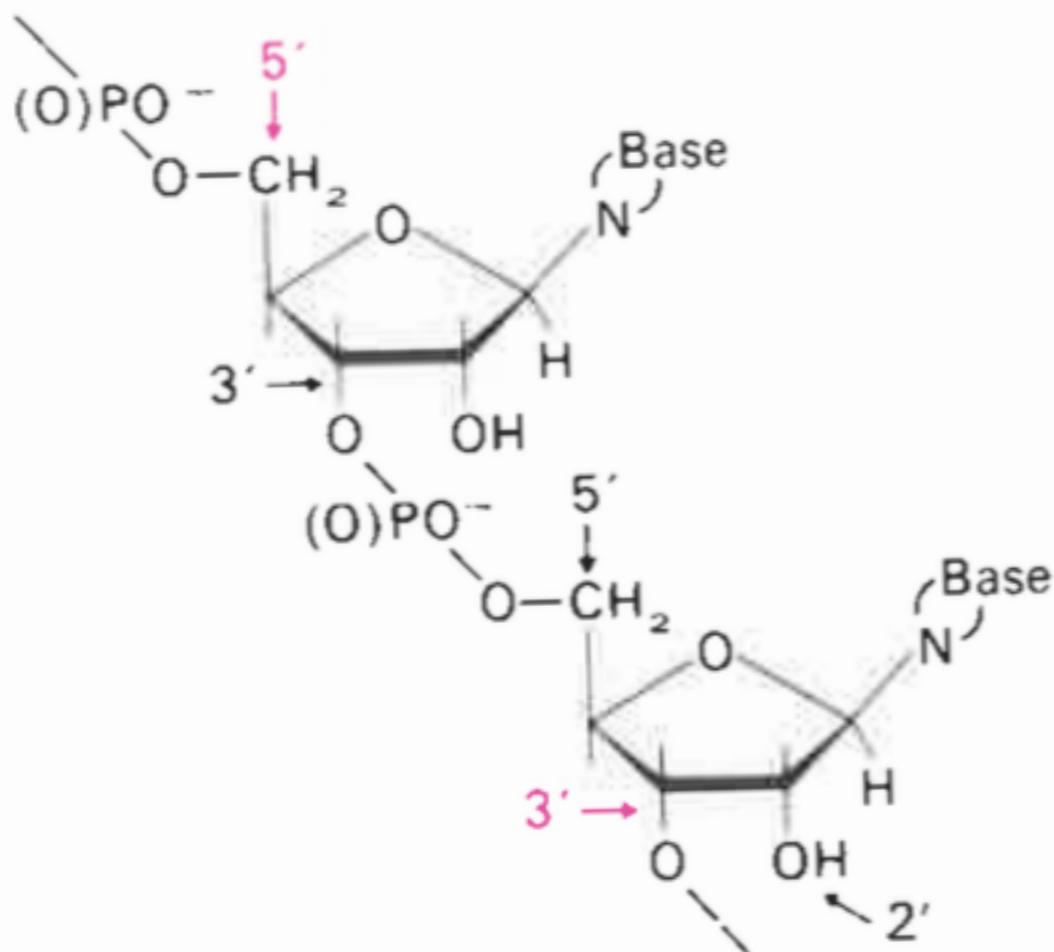
Les briques de bases des acides nucléiques



ARN

Figure 2.56 Karp, chap2 (ref 3)

Liaisons entre les nucléotides



la liaison
phosphodiester

Fig. 3.3 Liaison entre nucléotides dans l'ARN.
Dans l'ADN, le 2'-OH est remplacé par -H.

Figure 3.3 Biochimie illustrée, chap3 (ref 2)

Les briques de bases des acides nucléiques

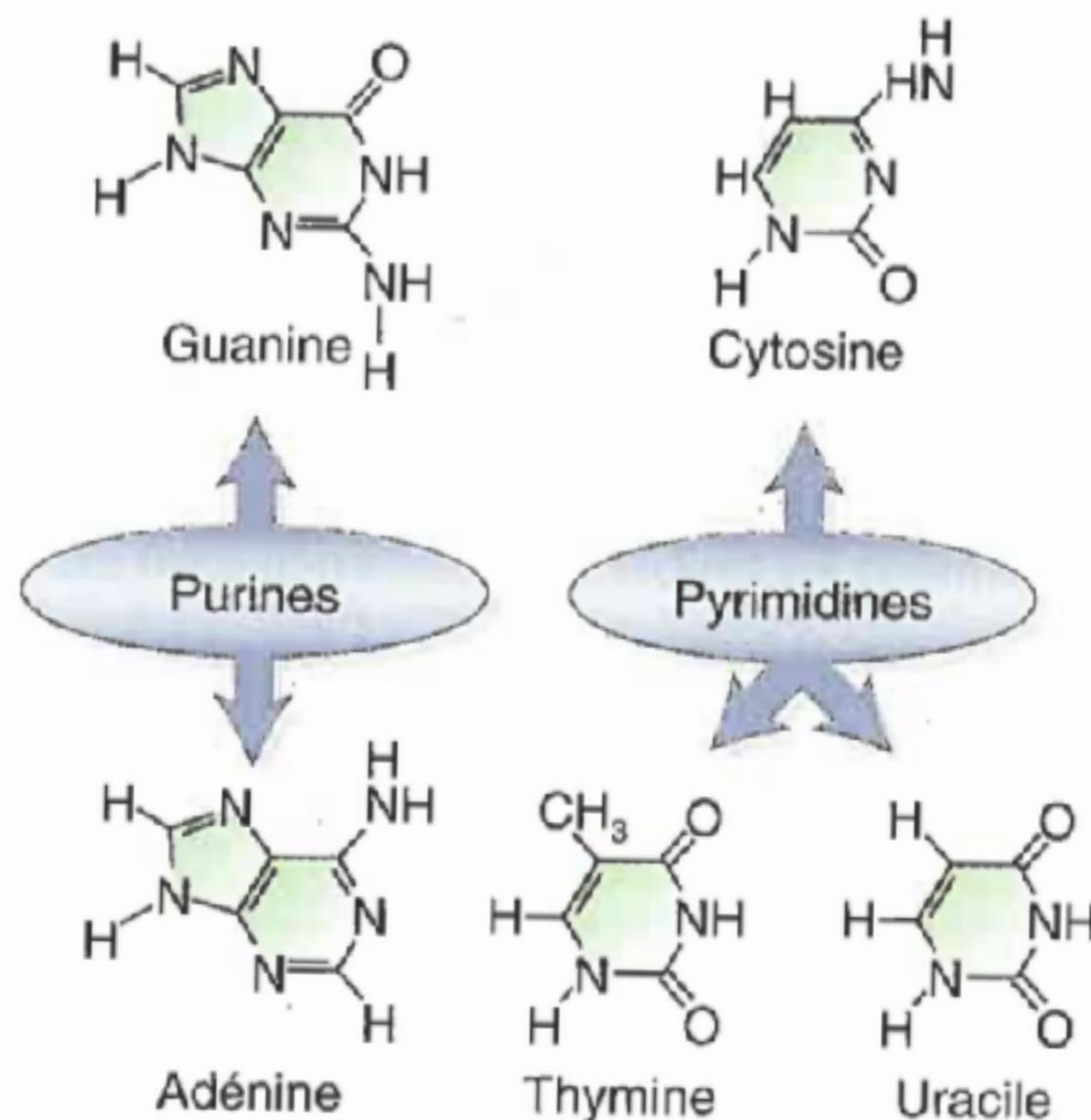


Figure 2.53 Les bases azotées des acides nucléiques.

Figure 2.53 Karp, chap2 (ref 3)

Les briques de bases des acides nucléiques

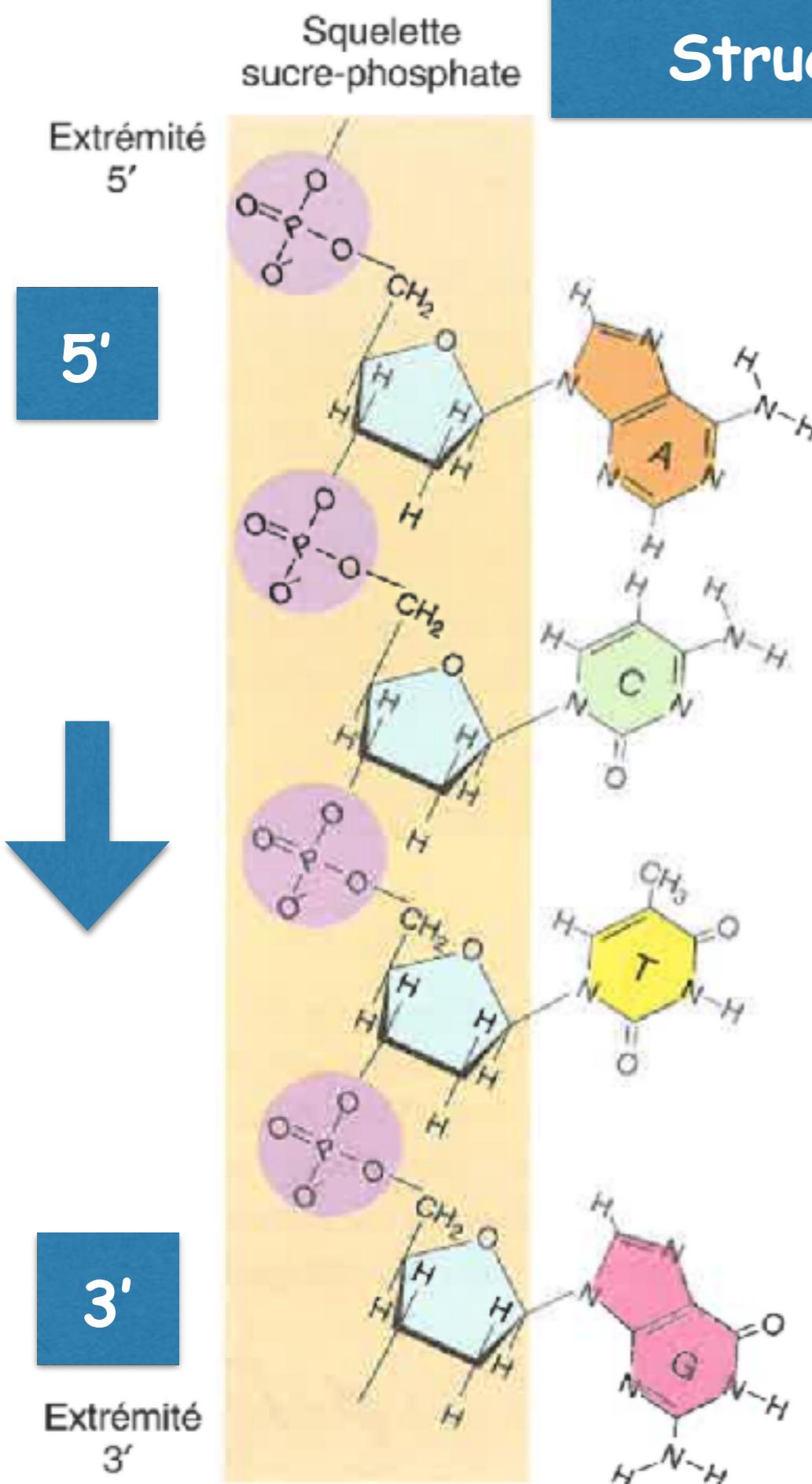
Tableau 3.1 Nomenclature des bases , des nucléosides et des nucléotides qui en dérivent

Base	Nucleoside*	Nucleotide [†]
Purines		
Adénine	Adénosine (A)	Acide adénylique (AMP)
Guanine	Guanosine (G)	Acide guanylique (GMP)
Hypoxanthine	Inosine (I)	Acide inosinique (IMP)
Pyrimidines		
Cytosine	Cytidine (C)	Acide cytidylique (CMP)
Uracile (dans l'ARN)	Uridine (U)	Acide uridylique (UMP)
Thymine (= 5-méthyl-uracile) dans l'ADN	Thymidine (T)	Acide thymidilique (TMP)

*Dans le cas des polymères formés par répétition d'unités identiques, les lettres indiquent le nucléotide répété comme dans poly(A) et poly(dT).

[†]Quand l'ose est le désoxyribose, le nucléoside ou le nucléotide est abrégé dT, dAMP, etc. dNTP désigne un désoxynucléoside-triphosphate sans précision sur la base

Structure d'un brin d'ADN



Complémentarité des 2 brins

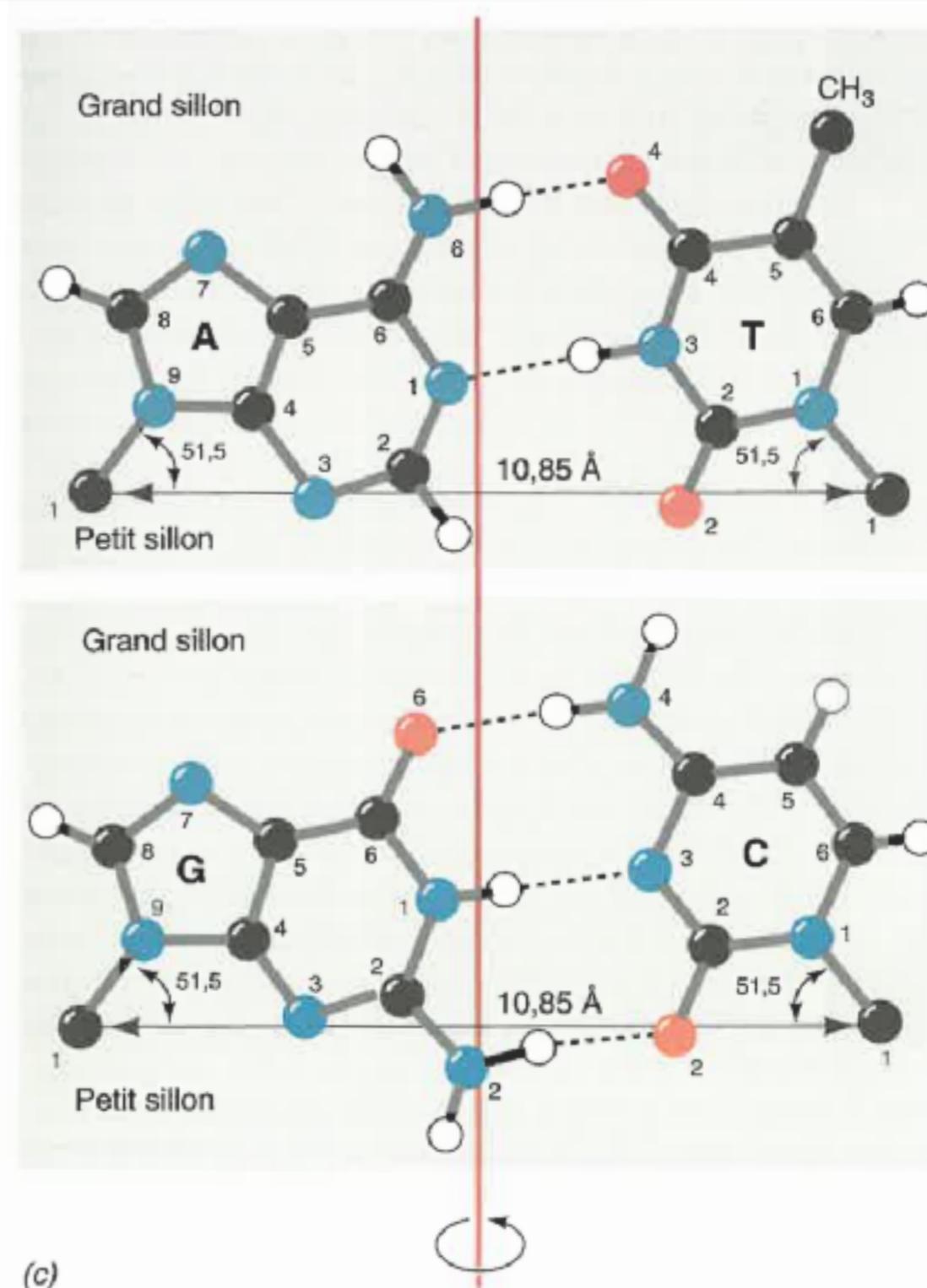
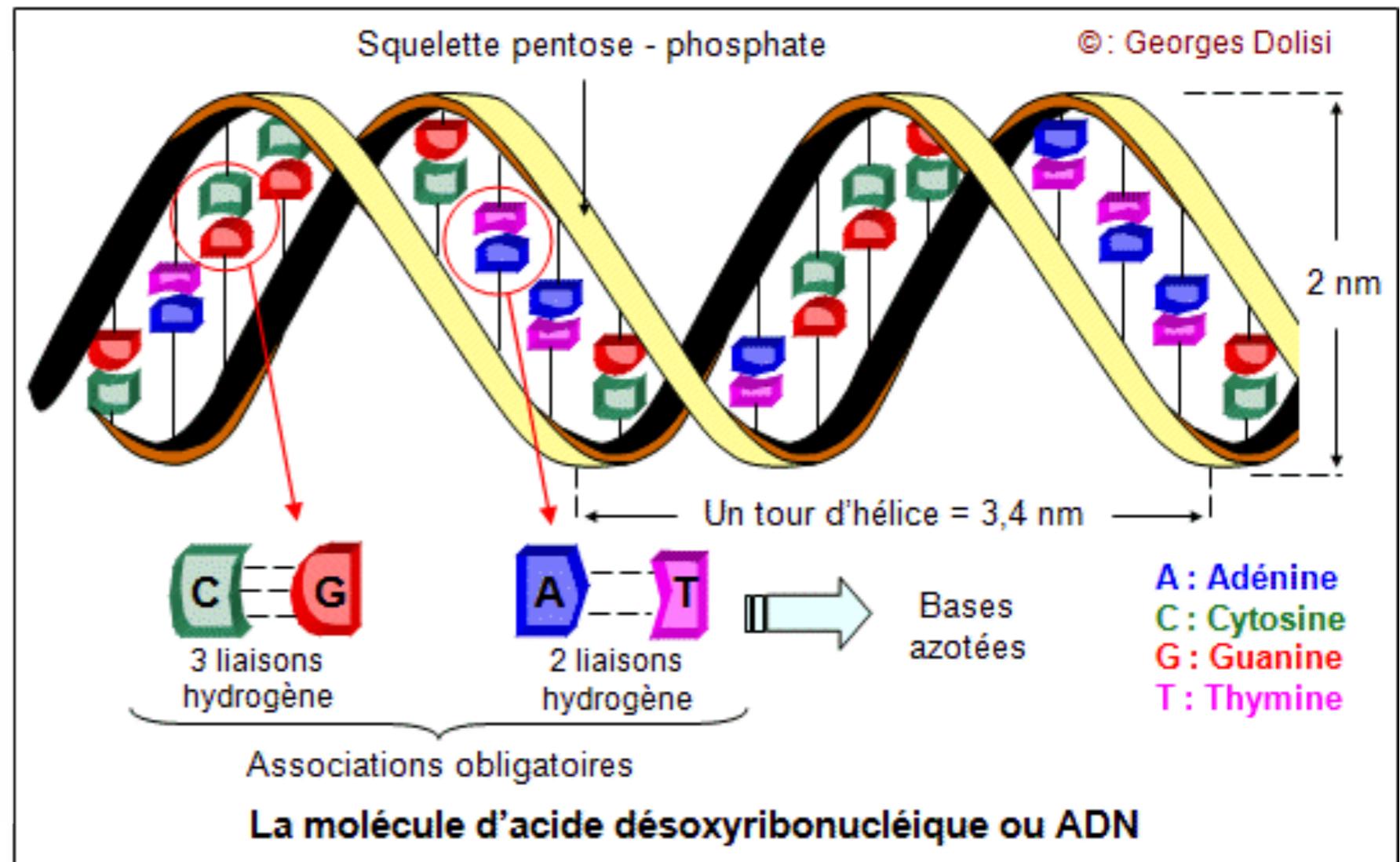


Figure 10.10 Karp, chap9 (ref 3)

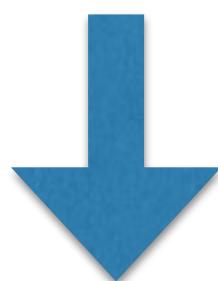
Structure de la double hélice d'ADN

grand sillon
petit sillon



Structure d'une chaîne d'ARN

5'



3'

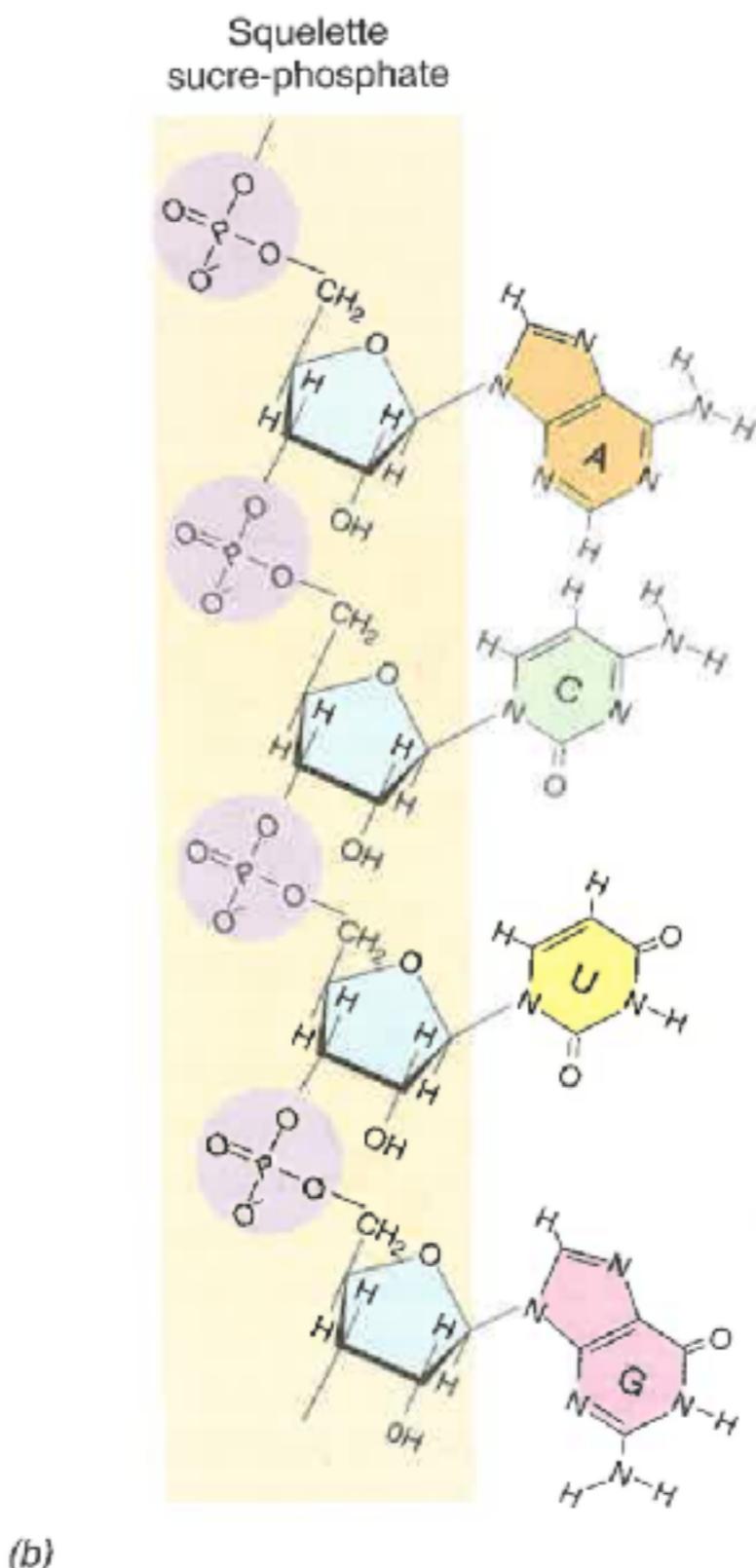


Figure 2.52 Nucléotides et chaînes nucléotidiques d'ARN.

- La macromolécule d'ARN est monocaténaire.
- Elle peut s'apparier localement par complémentarité des bases (liaisons H)
- Elle se replie en structure 2D (épingle à cheveux ou hairpin) et structure 3D complexe (pseudo-noeud)

Figure 2.52 Karp, chap9 (ref 3)

Bibliographie

1. Biologie moléculaire de la cellule. Lodish et al., 5° édition, Eds de Boeck.
2. Biochimie illustrée. Campbell & Smith, Collection « sciences fondamentales ». Eds Maloine
3. Biologie cellulaire et moléculaire. Karp. 3° édition. Eds de Boeck.