



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
UNIVERSITÉ HASSAN II DE CASABLANCA



Biochimie : Protéines Résumé

Module : Chimie - Biochimie

Basé sur : Le cours

-> Ce résumé est un complément de cours, il contient suffisamment d'informations, mais ne remplace pas le polycopié du professeur.

-> Merci d'envoyer toutes vos remarques via l'adresse mail suivante :
mahdikettani1@gmail.com

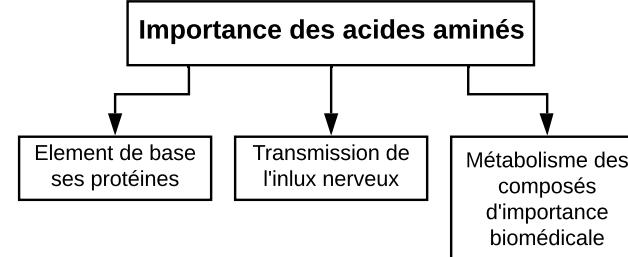
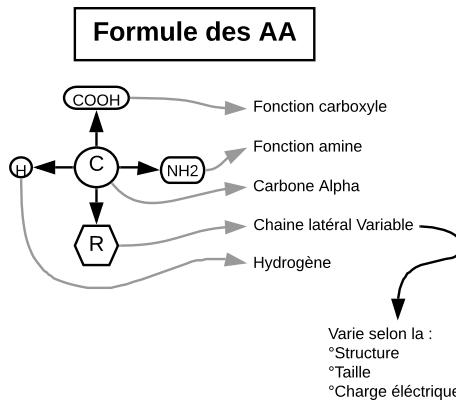
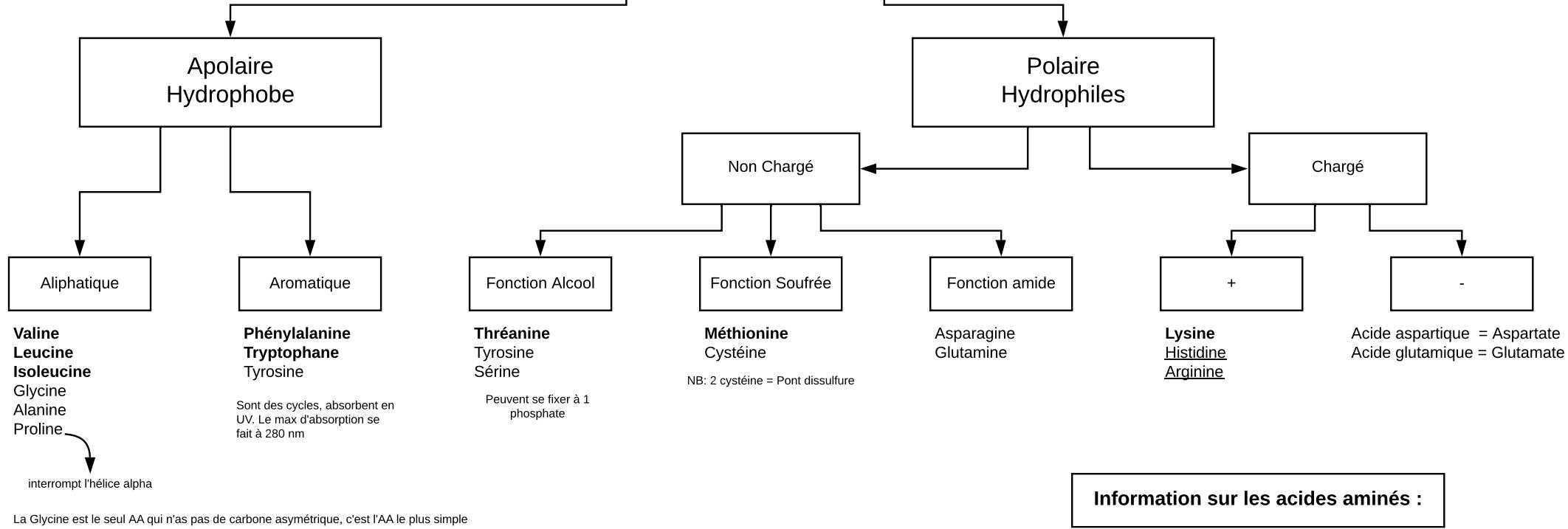
-> Bon courage et bonne lecture !

Auteur : Kettani El Mahdi, étudiant de la promotion médecine 2019

اللهم أستودعك ما قرأت و ما حفظت و ما تعلمـت، فـردهـ عند حاجـتي إلـيـهـ، إـنـكـ عـلـىـ كـلـ شـيـءـ قـدـيرـ

Les acides aminés

indispensable
semi-indispensable



Information sur les acides aminés :

Les AA sont en stériomère L (donc asymétrique et optiquement actif)
 Les AA sont ionisables

Diagram illustrating the ionization states of an amino acid at different pH levels:

- At pH < PK₁, the amino group (NH₃⁺) is protonated.
- Between PK₁ and PK₂, both groups are neutral (NH₂ and COO⁻).
- At pH > PK₂, the carboxyl group (COO⁻) is deprotonated.

PK₁ = pK_a(NH₃⁺)
 PK₂ = pK_a(COOH)

pHi = (pK₁+pK₂)/2

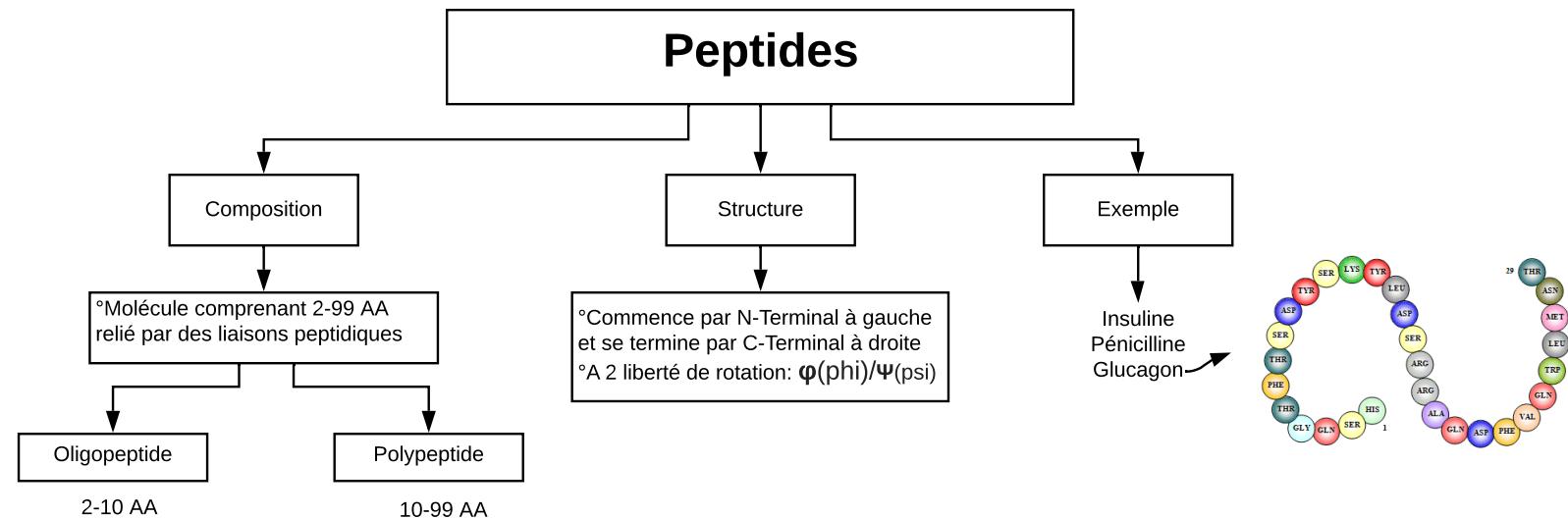
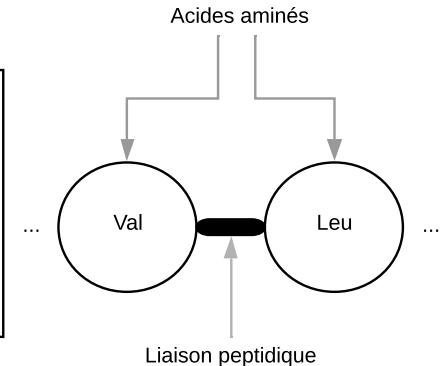
Les AA sont amphotères (acide ou basique)
 -> Si pH < pHi, AA (+) migre vers (-)
 -> Si pH > pHi, AA (-) migre vers (+)
 -> Si pH = pHi, AA neutre ne migre pas

Il existe cependant 300 AA supplémentaires appelés dérivés des AA (formé après incorporation de l'AA dans la molécule protéique) et ont diverses fonctions.

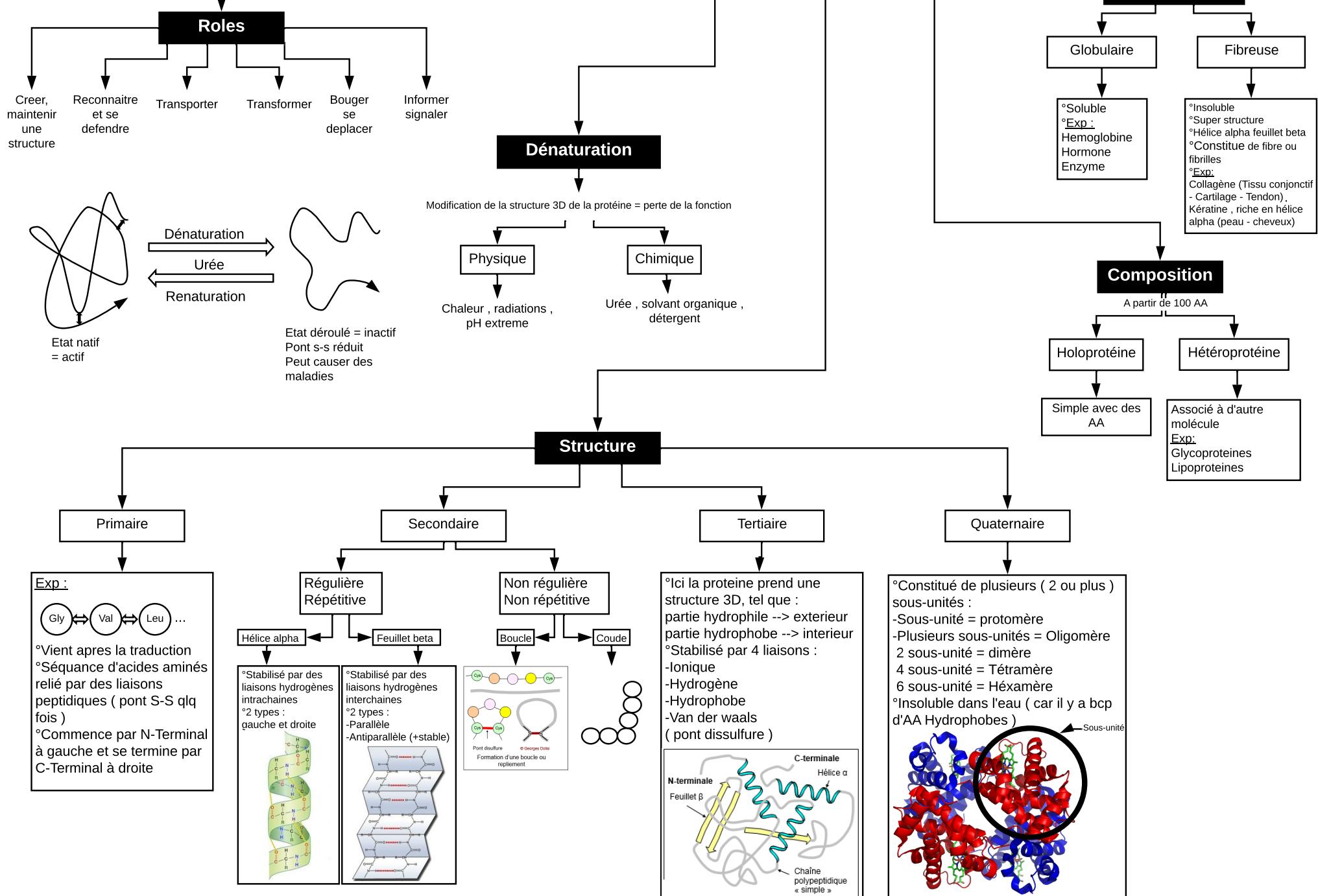
Les AA sont colorés bleu-violacé, plus la C des AA ↗ plus l'intensité de la couleur (sauf Proline et Hydroxyproline en jaune)

Liaisons peptidique

- ° Liaison covalente plane polaire et rigide (pas de rotation)
 - ° C'est une liaison amide particulière
 - ° Néessite l'ATP
 - ° Avec une configuration stable **TRANS**
 - ° Relie les 2 carbone alpha des 2 AA (entre le C de COOH de l'AA 1 et le N de NH2 de l'AA 2) avec formation de H₂O
 - ° Avec des **é partagé** et distribué sur une orbitale π recouvrant C,O et N
 - ° Il y a 3 angles : ϕ (phi) entre C alpha et N / ψ (psi) entre C alpha et COOH / Ω (omega) entre C-N
 - ° Peut être détruite avec HCl à 120° pendant 72h



Les protéines



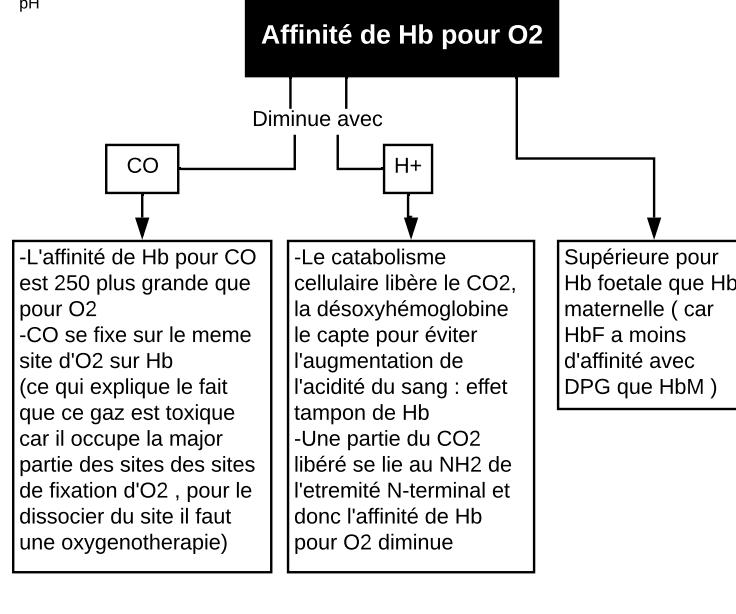
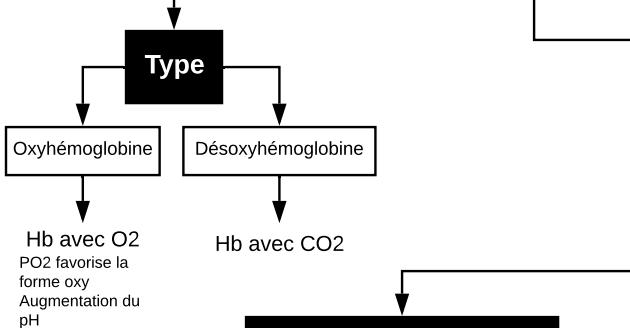
NB:
1 globule rouge = 280 millions Hb
1 Hb = 4 site de fixation d'O2

Myoglobine :

- Protéine (metalloprotéine) simple riche en hélice alpha
- Transporte O2 vers les muscles
- Sert de réserve d'O2 dans le muscle
- A plus d'affinité pour l'O2 que l'Hb
- 1 globine (sous-unité) = 8 segments hélicoïdaux

Hémoglobine

Protéine (Métalloprotéine, Hétéroprotéine, Allostérique<plusieurs sous-unités et site de liaisons pour ligand>) complexe qui transporte l'O2 des poumons vers les cellules et le CO2 des cellules vers les poumons .
Possède 4 globine = 32 segments (de A à H) .



Affinité de Hb pour O2

- L'affinité de Hb pour CO est 250 plus grande que pour O2
- CO se fixe sur le même site d'O2 sur Hb (ce qui explique le fait que ce gaz est toxique car il occupe la major partie des sites des sites de fixation d'O2 , pour le dissocier du site il faut une oxygentherapie)

- Le catabolisme cellulaire libère le CO2, la désoxyhémoglobine le capte pour éviter l'augmentation de l'acidité du sang : effet tampon de Hb
- Une partie du CO2 libéré se lie au NH2 de l'extrémité N-terminal et donc l'affinité de Hb pour O2 diminue

Supérieure pour Hb foetale que Hb maternelle (car HbF a moins d'affinité avec DPG que HbM)

Méthode de séparation

Electrophorèse
Solubilité en solution saline

Selon la charge sous l'action d'un champs électrique à un pH donné

En concentration saline , Hb se précipite

Hb mutante

-L'anomalie est due à la substitution des A.A
-Existent +300 anomalies
-Instabilité de la structure de Hb = altération de la fonction

Anomalie qualitative
Anomalie quantitative
-Modification structurale des chaînes polypeptidiques
Lié à la quantité d'AA

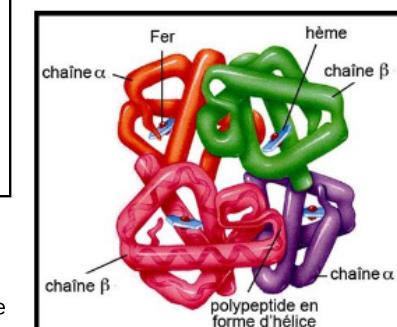
Exp :
HbS de la drépanocytose
Val remplace Gly en position 6 de la chaîne beta
La fixation de l'O2 n'est pas altérée
Pas d'absence de la sous-unité alpha
La forme des oxyhémoglobine S est anormale
Les hématozoïdes falciformes contiennent des polymères de desoxyhémoglobine S
HbS hétérozygote présente une résistance pour la Malaria

Fixation O2

-L'O2 se fixe sur HB sur la chaîne latérale d'un résidu d'histidine
-Lorsque l'O2 se fixe , le Fe2+ se déplace de sa position initiale
-La chaîne a à + d'affinité avec O2 donc c'est elle qui fixe l'O2 en premier puis fait augmenter l'affinité des autres chaînes (coopérativité entre les chaînes pour O2)
-Remarque : 2,3 DPG bloque Hb en état T (tendu) = pas de mouvement = pas de coopérativité = bloque Hb de capturer O2

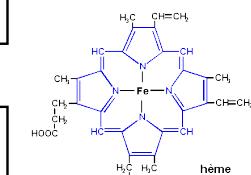
Composition

Globine
Protéine tétramère (4 sous-unités) identique 2 à 2

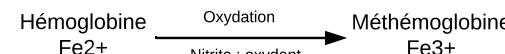


Hème

Molécule plane et polaire, à un site liaison avec O2, à :



1 Fe2+
4 cycle pyrole
4 méthyle
2 vinyle
2 propionate

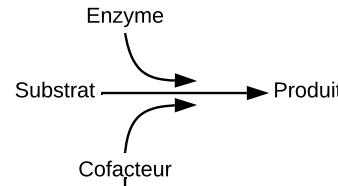


Méthémoglobine ne fixe plus de gaz sur les sites de fixations

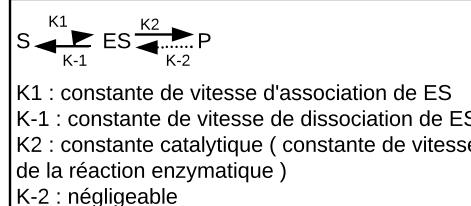
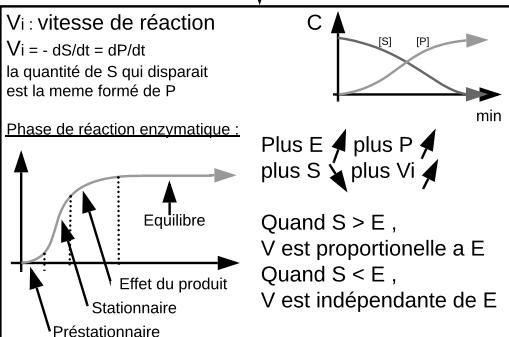
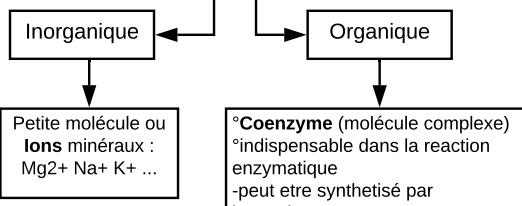
Hb fixe
CO2 pour N-Terminal
H+ pour C-Terminal
1 DPG à l'int des 4 sous-unité

HbA1 possède 2 chaîne alpha et 2 chaîne beta

Les enzymes



- 1) **transporte** ou complète le substrat
- 2) **recevoir** un produit
- 3) participe à la **structure** de l'enzyme



NB : V formation ES = V dissociation ES

Vitesse de réaction :
 $Vi = K2 \times ES = V_{max} \times [S] / KM + [S]$

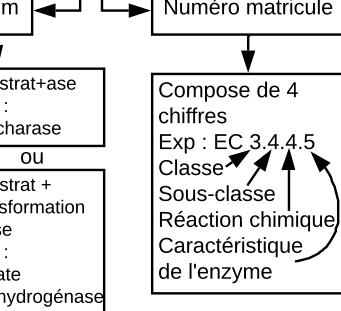
KM grand : enzyme peu spécifique de S
KM petit : enzyme très spécifique de S

Sont des protéines, catalyseur de réactions enzymatiques spécifiques de substrat déterminé, augmentent la vitesse de réaction sans affecter l'équilibre, possède un site actif capable de reconnaître, transformer (catalysier) et fixer le substrat agissent à très faible concentration et sont inchangés à la fin de la réaction

Classes

- 1 → Oxydoréducteur
- 2 → Transférase
- 3 → Hydrolase
- 4 → Lyase
- 5 → Isomérase
- 6 → Ligase

Nomenclature



katal

1 Kat : quantité d'enzyme capable de catalyser la transformation d'une mole de S / sec

Unité internationale

1 UI : quantité d'enzyme capable de catalyser la transformation d'une micromole de S / min

1 UI = 15 nanoKat

Effet de constante physique

pH

Température

Les enzymes sont des protéines donc sont sensibles au variation de pH (modification de la structure 3D ou en ionisant E ou S) Chaque enzyme a un pH optimal , si l'on ne trouve pas = dénaturation
Exp : pepsine pH = 2

Quand la température augmente dans une réaction enzymatique :
1) La Vi augmente
2) Inactivation (dénaturation) progressive de l'enzyme Il existe une température optimale (37,5°C) La dénaturation commence à 40°C chez l'Homme

NB :

- ° Les E allostériques ont une courbe sigmoïde
- ° Les E michaelienne ont une courbe hyperbole
- ° Représentation de Lineweaver Burk l'ordonnée à l'origine = $1/V_{max}$
- ° La constante de Michaelis (K_m) = concentration de S à laquelle la vitesse de la réaction enzymatique = $1/2 V_{max}$

Les inhibiteurs

Irréversible

Réversible

Modèle enzymatique normal



Compétitif

Non compétitif

Se fixe sur l'enzyme et stoppe la fonction de l'enzyme
plus [I] ↑ plus V ↓
Exp : Aspirine, inhibiteur des COX, modifie le site catalytique de E par acétylation et empêche donc la formation de prostaglandines

Effecteurs = activateur ou inhibiteur

Enzyme allostérique

Sont des protéines allostériques (composées de plusieurs sous-unités = ne sont pas monomériques)
Prennent 2 formes : Tendu (inactif) Relâché (actif)
Les E allostériques font intervenir une liaison réversible non covalente d'une molécule régulatrice appelée modulateur allostérique
Modulateur allostérique : inhibiteur ou activateur . S est souvent activateur

L'enzyme allostérique à au moins :
1 site de fixation pour S (substrat) : site actif
1 site de fixation pour M (modulateur) : site régulateur
Ils peuvent être sur la même sous-unité ou pas

E1 → E2 → E6 → G
A substrat de E1
E1 : enzyme allostérique = enzyme clé = modulateur positif = activateur allostérique = enzyme régulateur
G : produit final = modulateur négatif = inhibiteur allostérique
G inhibe E1 : Régulation par rétrocontrôle
Régulation par concentration E
Régulation par disponibilité de coacteur
Régulation par passage à la forme active de E
--> Protéolyse limité : inactif --> actif
--> Modification covalente : phosphorylation déphosphorylation
--> Liaison avec un cofacteur ou coenzyme lié
--> Fixation d'une protéine de contrôle

Isoenzyme

Sont des protéines qui catalysent la même réaction enzymatique et diffèrent par

Structure Localisation

Propriété ionique (d'où la possibilité de les séparer par électrophorèse)

V_{max} : vitesse de la réaction enzymatique quand tous les sites actifs sont saturés par S dans les conditions optimales de l'environnement = $K_2 \times [E]^T$

Vitamines Vit:

- ° Substance organiques azotés
- ° Non synthétisé par l'organisme , apporté par l'alimentation
- ° Très important pour le corps manque de Vit = maladies
- ° Surdosage = Hypervitaminose
- ° 2 types : Hydrosoluble : B1 B2 B3 B5 B6 B8 B9 B12 C (ne se stockent pas)
Liposoluble : A D E K (se stockent)

Vitamines et Coenzymes

Coenzymes Co:

- ° Certaines E fonctionnent avec des Co
- ° Chaque Co peut participer au fonctionnement de plusieurs E
- ° Structure simple
- ° Agissent à faible concentration
- ° Doivent être régénérés à la fin d'une réaction
- ° Sont thermostables
- ° Sont libres ou associés à l'E
- > Lorsqu'il est libre :
- ° Le Co s'associe au moment de la catalyse à la partie protéique appelé **apoenzyme** pour former le complexe fonctionnel apoenzyme-coenzyme appelé **Holoenzyme**. Dans ce cas ce Co prennent le nom de Co vrais ou Co cosubstrat
- > lorsqu'il est lié :
- ° Ces E comportent dans leur structure 1 Co ce dernier est lié à l'apoenzyme par une liaison covalente
- le Co est alors appelé :
- > Groupement prosthétique de l'E
- > Rôle activateur

Relation entre vitamine Vit et coenzyme Co :

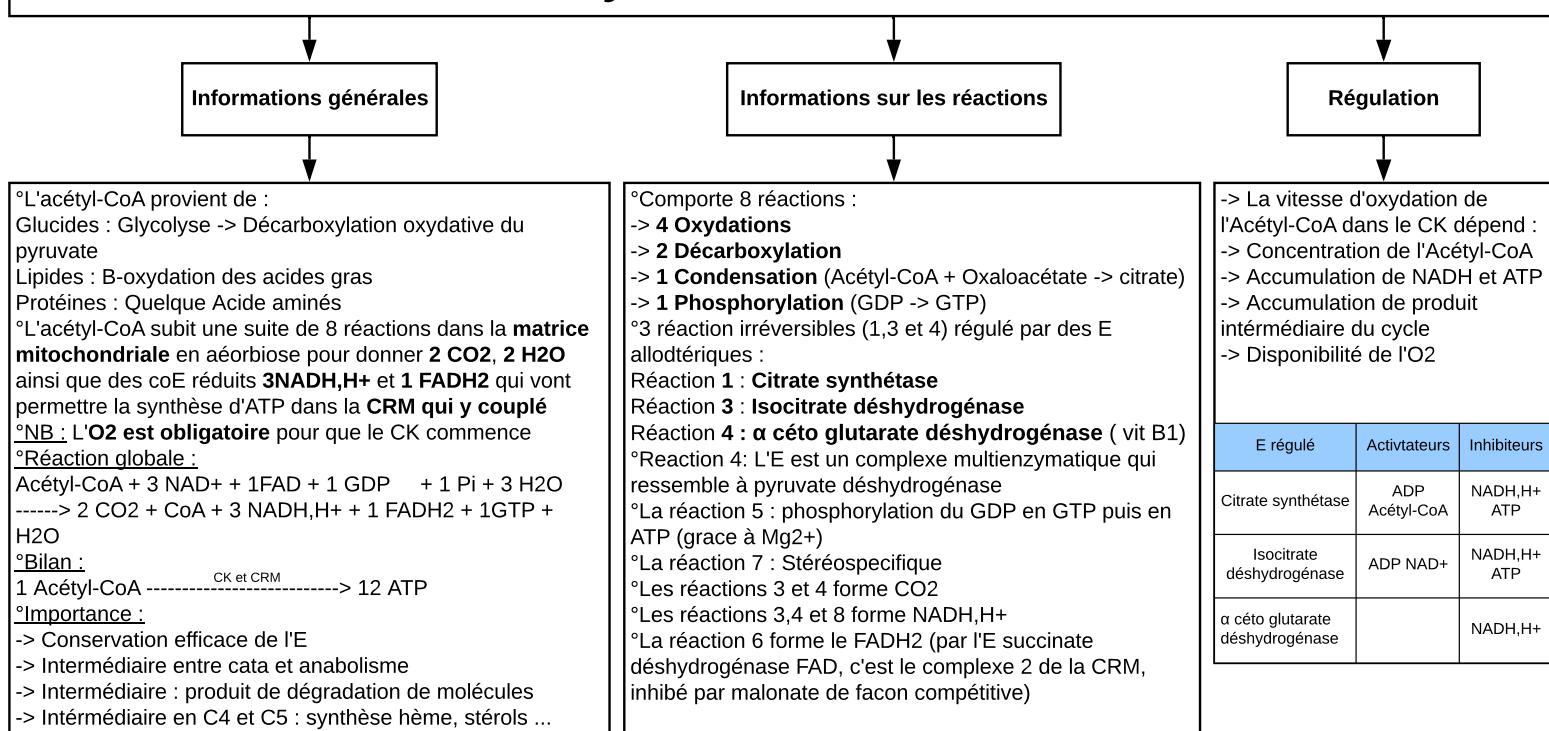
- ° Co introduits par l'alimentation sous forme de Vit ou de facteurs de croissance
- ° Presque toutes les Vit sont des Co sauf vit C A et D
- ° L'acide lipoïque est un Co mais pas une Vit
- ° les Co ont des fonctions d'accepteurs et de transporteurs de radicaux libres
- > Co d'oxydoréduction : Transporte les atomes d'H sous forme d'é et protons ou uniquement é . les E de ces réactions sont : déshydrogénase ou réductase
- > Co de transfert de groupements d'atomes : Radicaux monocarboné (1 C) / radicaux à 2 ou plusieurs C / amine

Vitamine (forme active)	Co dérivés	Propriétés	Réactions	Pathologies (déficit de la Vit)
B1 = Thiamine	TPP (Thiamine pyrophosphate)	CoE lié groupement prosthétique	Décarboxylation oxydative	Béribéri syndrome de wernicke
B2 = Riboflavine	FAD flavine adénine dinucléotide (oxydé) FADH2 (réduit) FMN flavine mononucléotide (FMNH2)	CoE lié groupement prosthétique des flavoprotéines	Oxydoréduction	Dermatose
B3 = Niacine = PP = Nicotinamide = Acide nicotinique	NAD+ nicotinamide dinucléotide (oxydé) NADH (réduit) NADP+ nicotinamide dinucléotide p (NADPH)	CoE libre NADH absorbe dans l'UV à 340 nm	Oxydoréduction	Pellagre
B5 = Acide panthothénique	Co A	CoE libre	Transport de Acetyl CoA	-
B6 = Pyridoxol (Pyridoxine) = Pyridoxal = Pyridoxamine	PLP phosphate de pyridoxal	CoE lié	Transfert de l'amine (Métabolisme des AA)	-
B8 = H = Biotine	Biotine	CoE lié	Transport de CO2	-
B9 = Acide folique = acide ptéroylmonoglutamique	THF Tétrahydrofolate		Transport de radicaux monocarbonés autre que CO2	Anémie macrocytaire
B12 = Cobalamine = adenosylcobalamine = hydroxycobalamine = méthylcobalamine	Vitamine B12	CoE lié	Transport de radicaux monocarbonés autre que CO2	Anémie macrocytaire
C = Acide L-ascorbique	Acide L-scorbique	CoE libre Antioxydant	Hydroxylation de Pro ou Lys du collagène	Scorbut
Choline	-			-
Coenzyme Q = UQ = ubiquinone	(Ne dérive pas de vitamine)	CoE mobile CRM	Oxydoréduction Q/QH2	-
Coenzymes hémiques	(Ne dérive pas de vitamine)	CoE lié groupement prosthétique des cytochromes CRM (complexe 2)	Oxydoréduction CoE monovalent transporte 1 é	Anémie macrocytaire
Coenzyme lipoïque	(Ne dérive pas de vitamine)		Transporte radicaux monocarbonés autre que CO2	Anémie macrocytaire

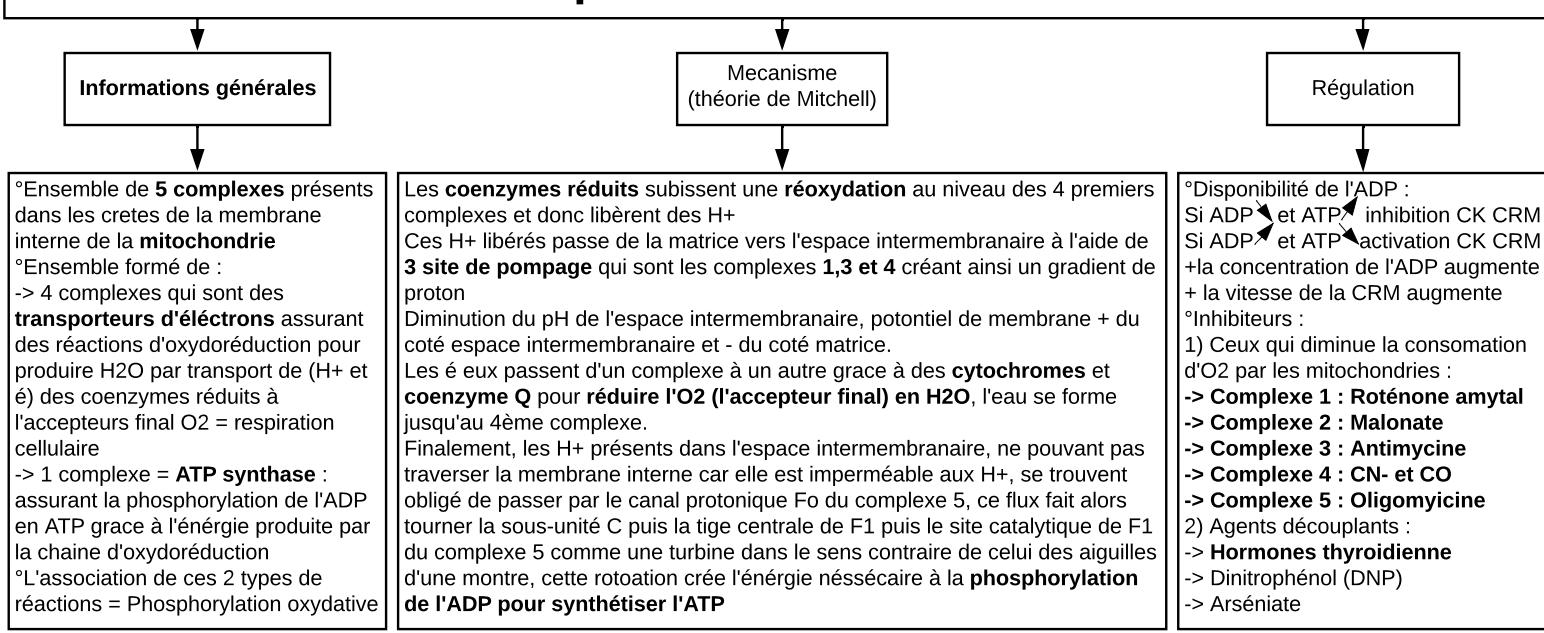
Décarboxylation oxydative du Pyruvate

- ° Pyruvate dans le cytosol entre dans la **matrice mitochondriale**
- ° Pyruvate se transforme en **Acétyl-CoA** grâce à l'**E Pyruvate déshydrogénase** : complexe multienzymatique formé de : **3 E** : E1 E2 et E3
- 5 coE**: **2 libre** : CoA, NAD+ et **3 lié** : TPP, acide lipoïque (lipoate) et FAD
- ° Cette réaction se fait en 5 étapes
- ° C'est une réaction exergonique irréversible régulée par :
- > **Activateurs** : NAD, ADP, CoA
- > **Inhibiteurs** : NADH, ATP, Acétyl-CoA
- ° Réaction : Pyruvate + CoA + NAD+ -----> Acétyl-CoA + CO₂ + NADH, H⁺
- ° Formation de :
 - > Une liaison thioester riche en énergie avec l'Acétyl-CoA
 - > Un **NADH, H⁺** qui va donner 3 ATP dans la CRM
- NB: Cet E ne transforme pas le pyruvate en lactate en anaérobiose**

Cycle de Krebs CK



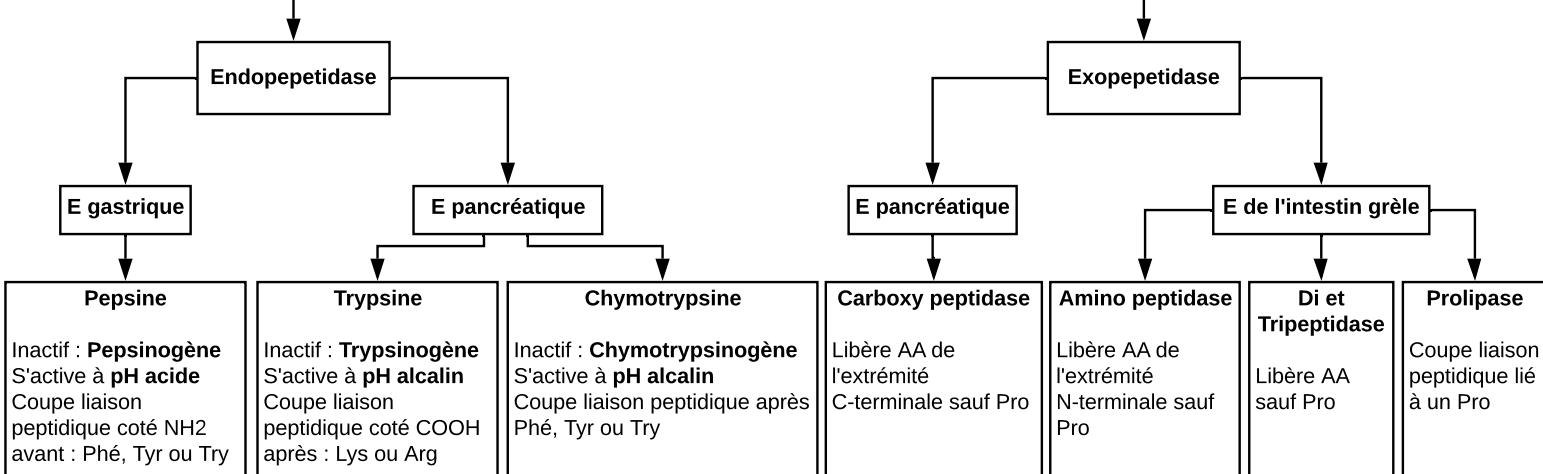
Chaine Respiratoire Mitochondriale CRM



NB :

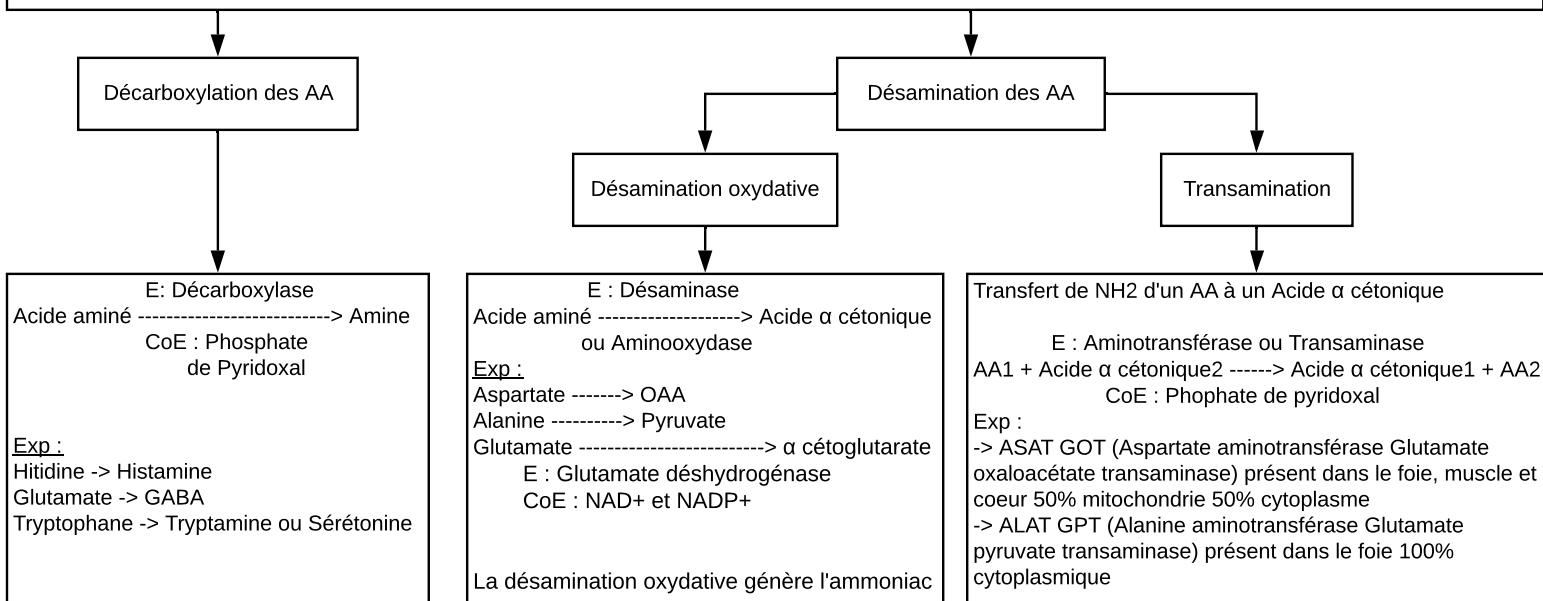
- °L'ADP entre et l'ATP sort par Antiport grâce à ATP translocase (inhibé par atracyloside). H⁺ entre et Pi entre par symport grâce à Phosphate translocase.
- °FADH₂ vient du CK donc dans la mitochondrie. NADH,H⁺ vient du CK donc dans la mitochondrie et du cytosol mais nécessite navettes pour rentrer dans la mitochondrie : Muscle, cerveau -> navette glycérophosphate / Foie, rein, cœur -> navette malate aspartate
- °FADH₂ entre dans la CRM au niveau du complexe 2
- °Le potentiel d'énergie Eo augmente le long de la chaîne d'oxydoréduction
- ° 1 NADH,H⁺ -> 3 ATP et 1 FADH₂ -> 2 ATP
- ° L'ATP synthase n'est pas un transporteur d'électrons. Il est formé

Digestion des protéines alimentaires



Après la digestion, les AA et dipeptides sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et passe dans le sang par la veine porte pour être transporté au foie où ils seront métaboliser ou libérer dans la circulation générale

Métabolisme intermédiaire des AA



Métabolisme de l'Ammoniac

Processus d'élimination de l'ammoniac

- 1) La désamination oxydative transforme des AA en Acide α cétonique avec production d'ion ammonium NH₃
- 2) Acide α glutarate -----> Glutamate -----> Glutamine
E1 : Glutamate déshydrogénase E2 : Glutamine synthétase
- 3) Glutamine pars dans la circulation sanguine jusqu'au foie et rein
Dans le Foie :
Glutamine -----> Glutamate -----> Acide α glutarate
E : Glutaminase E : Glutamate déshydrogénase
- Dans le Rein :
Glutamine -----> Glutamate -----> NH₃
E : Glutaminase
- 4) Les NH₃ libérés sont excrétés dans les urines

Cycle de l'urée ou Urogénèse

Définition

°Prise en charge de l'ammoniac issu de la dégradation des NH3 des AA
 °Se fait dans foie selon 5 étapes:
 2 réaction dans la mitochondrie
 3 réactions dans le cytosol
 °2 transporteurs entre mitochondrie et cytosol : Citrulline et Ornithine
Bilan du cycle :
 $2 \text{ NH}_3 + \text{CO}_2 + 3 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow \text{Urée} + 2 \text{ ADP} + \text{Pi} + \text{AMP} + \text{Pi}$
 °Valeur normal de l'urée dans le sang : 0,3 - 0,5 mmol/L

Réactions

Mitochondrie	Synthèse de carbamyl phosphate	Carbamyl phosphate synthase 1	$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 2 \text{ ATP} \rightarrow \dots$
	Synthèse de Citruline	Ornithine transcarbamylase	
Cytosol	Synthèse arginosuccinate	Arginosuccinate synthétase	$\text{ATP} \rightarrow \dots$
	Synthèse arginine	Arginosuccinate lyase	$\rightarrow \text{Fumarate} + \text{Arginine}$
	Hydrolyse arginine	Arginase	$\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Urée} + \text{Ornithine}$

Hyperammoniémie :

Augmentation de l'ammoniac dans le sang

Cause : Déficience des E du cycle de l'urée

Conséquence : augmentation de glutamate et glutamine

Affecte le Cycle de Krebs donc - d'ATP au niveau du cerveau et provoque des dommages irréversibles sur le cerveau: coma, mort, retard mental ...

Métabolisme des AA aromatique

Phénylcetonurie

Phé ----> Tyr
 °Hydroxylation de Phé grâce à l'E **Phénylalanine hydroxylase** pour devenir Tyr
 °Déficit de cet E = **maladie congénitale** entraînant **accumulation de Phé dans le sang** ce qui provoque un **retard mental et développement** (petit cerveau meurt avant 30 ans)
 °Présence de Phénylpypyrate phénylactate et phénylacétate dans les urines confirme l'atteinte d'une phenylcetonurie

Alcaptonurie

Homogentisate --> Alcaprone
 °E : Homogentisate oxydase
 °Déficit de cet E = accumulation et élimination de homogentisate dans les urines où il est polymérisé en oxydant (couleur noir dans les urines)
 °Cette maladie héritée est bénigne
 Phé
 ↓
 Tyr
 ↓
 ...
 Homogentisate
 ↓

Biosynthèse Mélanine

°Mélanine : pigment responsable de la coloration de la peau des cheveux et des yeux
 °Provient du catabolisme de la Tyr
 °Déficience de l'E tyrosinase, Tyrosine oxydase, Tyrosine hydroxylase provoque une hypopigmentation = maladie Albinisme (insuffisance de formation de Mélanine)

Biosynthèse des AA

°A partir des acides α cétoniques qui sont des précurseurs des AA et issus de glycolyse ou du cycle de Krebs
 ° α cétoglutarate --> Glutamate, Glutamine, Proline
 °Oxaloacétate --> Aspartate, Asparagine
 °Glycérate 3 P --> Ser, Gly, Cys
 °Pyruvate --> Ala
 °Phosphoénolpyruvate --> Tyr

Biosynthèse de catécholamines

°Dans les neurones adrénalergiques glandes surrenales
 Tyrosine
 ↓
 Dopa
 ↓
 Dopamine
 ↓
 Noradrénaline
 ↓
 Adrénaline

°Dans la Thyroïde : il y a iodation de la Tyr en mono et diiodotyrosine
 °Mono + Diiodotyrosine --> T3 Triiodothyroïne
 °2 Diiodotyrosine --> T4 tétraiodotyrosine = tyroxine
 °Déficience des hormones Thyroïdiennes = retard mental et développement : crétinisme

°Dans la Thyroïde : il y a iodation de la Tyr en mono et diiodotyrosine
 °Mono + Diiodotyrosine --> T3 Triiodothyroïne
 °2 Diiodotyrosine --> T4 tétraiodotyrosine = tyroxine
 °Déficience des hormones Thyroïdiennes = retard mental et développement : crétinisme

Métabolisme de l'Hémoglobine Hb

Informations

°Se fait dans moelle osseuse
 °Hb est précurseur des globules rouges
 °Hème stimule la biosynthèse de Hb
 °Hb stimule la synthèse de l'hème
 °Se fait en 7 étapes : 1 5 6 7 mitochondrie 2 3 4 cytosol

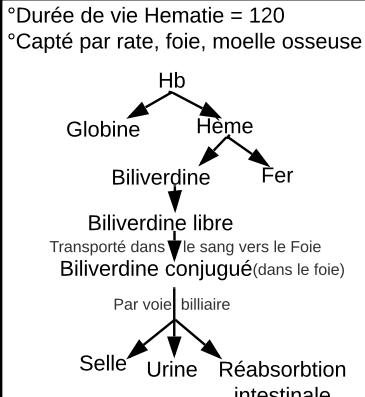
Mécanisme

E 1ère réaction est une E allostérique : **δ aminolévulinate synthase δ ALA** avec CoE Phosphate de Pyridoxal
 °Substrat : **Succényl-CoA + Glycine** ... E1 --> ...
 °La réaction 6 forme l'hème sans Fe²⁺
 °La Réaction 7 apporte Fe²⁺ à l'hème grâce à une E7: Ferrocélatase

Régulation

1) Par la 1ère E **δ ALA synthase** cet E est rétro-inhibée par l'hème
 2) Erythroïde : Dépendante du Fer Pas de Fer = Inhibition de synthèse

Dégradation



Pathologie

°Anomalie de synthèse de l'hème = porphyrine
 °Primitive (+ fréquente)
 Déficit de l'E PBG désaminase = E de 3ème réaction
 °Secondaire :
 Pb inhibe δ ALA déshydratase (E2) et Ferrocélatase (E7)
 °Le déficit de ces E = diminue la formation de l'hème donc de l'Hb = anémie = troubles neurologiques, douleurs abdominales