

Fiche 1

Chimie bio-inorganique

Ressources utilisées

- Cours de C. CAMP, prise de notes et diapositives
- CRABB
- <http://www.rcsb.org/search>

Remarque Cacher la partie « polymer » ; se déplacer avec click droit, tourner avec click gauche.

- Fiche « Métaux d en chimie bio-inorganique » de M. LECONTE
- CRICHTON, Biological Inorganic Chemistry, sur scholarvox (tout une partie sur le Fer)
- LOURO, CRICHTON, Practical Approaches to Biological Inorganic Chemistry, sur scholarvox

Introduction

Pédagogie Décrire précisément dans quel cadre se place la leçon : étude des métalloprotéines ou étude de composés bio-inorganique en médecine.

Ici, premier cas ; on insiste alors sur l'utilisation de métaux, de transition, dans le vivant : leur nécessité et comment ils permettent certains phénomènes (respiration, métabolisme...).

Qu'est-ce que la chimie « bio-inorganique » ? La vie est ce qui donne le préfixe *bio* ; pourtant, si l'on ne considère que la biochimie *organique*, on ne s'intéresse qu'aux atomes C, H, N et O, dans les composés carbonés. Cela représente certes 99% des atomes dans le corps humain par exemple, mais le pourcent restant, constitués d'éléments appartenant à la chimie *bio-inorganique*, sont tout autant essentiel à la vie comme nous allons le voir aujourd'hui.

Le corps ayant besoin de métaux pour fonctionner, il réalise l'homéostasie : la concentration en éléments métalliques est finement régulée. Si le corps en manque, il est en carence ; s'il en a de trop, cela est toxique.

Remarque On règle cela par deux moyens : respectivement l'alimentation et le stockage (pour le stockage, voir les ferritines).

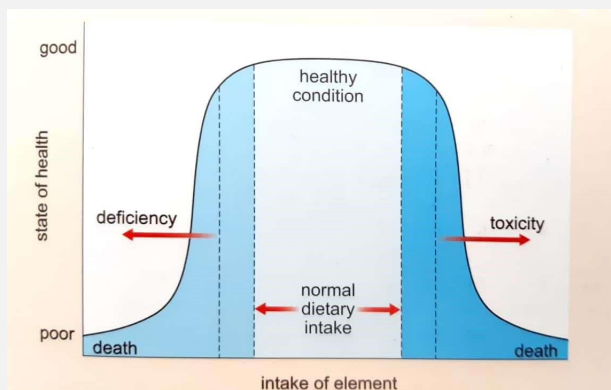
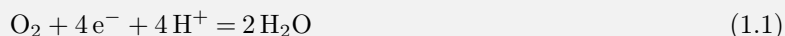


FIGURE 1.1 – Diagramme de BERTRAND pour l'homéostasie ; CRABB, p. 11.

Exemple Pour la réaction, essentielle à la respiration :



le vivant, par exemple le corps humain, utilise un catalyseur : une enzyme, la cytochrome c oxydase. Il est possible de l'observer sur PDB. Cette enzyme possède un site actif qui est un site actif composé en partie de métaux : on parle de métalloenzyme.

On voit bien qu'il y a deux « parties » importantes à considérer : le site actif (ou les sites actifs) d'une part et l'apoenzyme (la partie biopolymère) de l'autre.

On revientra petit à petit puis plus en détail cette métalloprotéine dans ce cours et plus tard ; aujourd'hui nous nous concentrerons principalement sur le transport du dioxygène, avec l'exemple de la myoglobine et de l'hémoglobine.

1.1 Autour du co-facteur

Le métal se trouve dans le corps humain sous forme complexée : il y a donc des ligands à sa disposition. Quels sont-ils ?

1.1.1 Les ligands du vivant

Les ligands du vivant peuvent être :

Les acides aminés (et protéines) par leur chaîne latérale. On trouvera souvent, notamment dans ce cours : la cystéine (ligand par le soufre) et l'histidine (ligand par l'azote).

Exemple D'autres peuvent intervenir, comme l'aspartate, la méthionine, le glutamate, la tyrosine...

Les porphyrines macrocycles pyrroliques, L_2X_2 dans le formalisme de GREEN. Il s'agit donc de ligands importants, puisque polydentates (moins réversible, piège à métal). Les substituants changent bien entendu les propriétés électroniques et physiques des complexes, comme on pourra le voir plus tard.

Exemple L'hème b, porphyrine avec deux acides carboxyliques, complexées au fer.

Remarque Il en existe de nombreuses variantes : noyau porphyrine, chlorine, corrine... qui mène respectivement à l'hème b, la chlorophylle a, la cobalamine (VB12).

Les acides nucléiques dans l'ADN, l'ARN... Les groupements phosphates, l'oxygène sera plutôt dur et interagira avec des métaux durs (alcalins et alcalino-terreux); dans les bases nucléiques, les ligands reposent sur des atomes d'azotes ou de soufre, moins bons ligands : métaux de transitions ou liaisons hydrogènes.

1.1.2 Le rôle des complexes métalliques

Rôle structural par exemple, le doigt de zinc, repliement et stabilisation de la structure tertiaire des protéines.

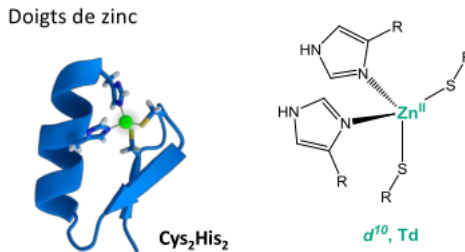


FIGURE 1.2 – Doigts de zinc, C. CAMP.

Utile par exemple pour la reconnaissance de l'ADN/ARN.

Transfert électronique métaux ont plusieurs degrés d'oxydation possible : chaîne de réactions d'oxydation/réduction pour le transfert d'électrons (en effet, les électrons ne sont pas libres dans le corps!). Retour sur l'exemple de la cytochrome c oxydase.

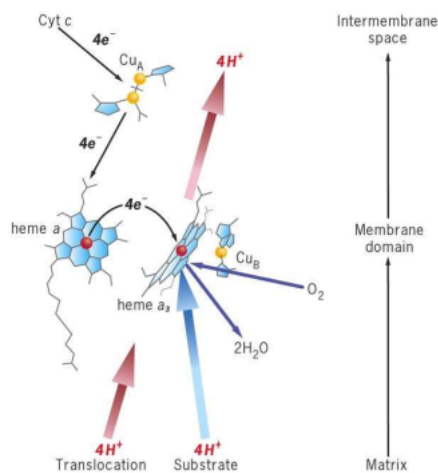


FIGURE 1.3 – Transfert électronique permettant la réduction du dioxygène en eau par la cytochrome c oxydase, C. CAMP/CRABB ?.

Le transfert électronique est couplé à un transfert de proton, satisfaisant la demi-équation de réduction du dioxygène.

L'information concernant l'état rédox et l'état de protonation des différents centres est transmise entre les différentes parties de l'oxydase... comment ? Sous l'apport d'un électron, la géométrie locale change, ce qui modifie les propriétés de la liaison H en cours entre glycine et soufre coordonné aux cuivres...

Remarque Compliqué, plusieurs étapes de raisonnement : voir cours de C. CAMP.

Rôles fonctionnels autres comme le transport ou le stockage de composés dans le corps : on insiste dessus en seconde partie.

1.2 La métalloprotéine dans son ensemble

Comme on a déjà pu le voir pour le transfert électronique, la structure de la métalloprotéine joue un rôle important dans son fonctionnement. Voyons un cas un peu plus simple que celui du transfert électronique, que l'on

a déjà commenté en partie : le cas du stockage et transport de dioxygène.

1.2.1 La myoglobine

Exemple Chercher sur PDB (difficile d'en trouver une humaine, mais celle-ci fera l'affaire...).

On observe ici un noyau hémique dont on a parlé précédemment, lié à du dioxygène et une histidine de la protéine (myoglobine). On arrive sur le fait que le noyau hémique complexé avec le fer ne trouve pas du tout la même réactivité *in vitro* que la myoglobine ou l'hémoglobine *in vivo* : la structure du site actif ne suffit pas ! Il s'agit donc de la protéine autour de l'hème qui joue le rôle d'empêcher la réaction de l'oxygène avec un autre noyau hémique, principalement par gêne stérique.

Cependant, cette forme de la protéine ne permet pas d'expliquer le transport de l'oxygène, mais seulement son stockage. On sait par ailleurs que le corps contient de l'hémoglobine, dont la forme est similaire à celle de la myoglobine, qu'on étudie ci-après.

1.2.2 L'hémoglobine

L'hémoglobine est, pour simplifier, constituée de quatre unités myoglobine. On a donc deux protéines qui ont les mêmes caractéristiques/formes, mais absolument pas le même rôle : la myoglobine a un rôle de stockage, l'hémoglobine un rôle de transport du dioxygène. Comment expliquer cela ?

Ici encore, plutôt que simplement le site actif et le noyau hémique, c'est toute la protéine qui va permettre de comprendre cela.

Exemple Structure PDB de l'hémoglobine désoxygénée et de l'hémoglobine oxygénée. Sur cette figure, on a des hèmes désoxygénés et une hème oxygénée.

Remarque Voir leçon de M. LECONTE pour cela.

Conclure sur les courbes de saturation en dioxygène, rappeler le rôle de chacune.

Conclusion

Revenir sur la leçon. Chimie bio-inorganique concerne les groupements prosthétiques métalliques des protéines mais leur étude ne suffit pas pour expliquer et comprendre les phénomènes biologiques.

Pourtant, certaines approches tendent à exploiter les propriétés de certains sites actifs en les simplifiant grandement, pour réaliser des transformations en dehors du vivant : il s'agit d'approches de chimie bio-inspirée.

Exemple La nitrogénase comme enjeu pour la formation en CNTP de l'ammoniac !

Connaissances à avoir

Questions	Réponses
Homéostasie	Régulation de la concentration des éléments métalliques
Rôle dans le vivant de Na, K, Fe ?	Sodium et potassium : faiblement coordonnés ; régulent la force ionique. Le fer « libre » serait toxique (formation d'ion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et HO^{\bullet}) ; ils sont donc sous la forme de complexes (comme la plupart des autres métaux).

Exemples de groupement prosthétique ?	Macrocycles pyrroliques : noyaux porphyrine par exemple, aromatique plan et rigide... donne par exemple l'hème a...
Rôle des métaux dans les biomolécules	Protéines : stockage et transport (d'éléments métalliques, d'électrons, de O ₂) ; catalyse (enzymes : hydrolases, oxydoreductases, isomérases)...
Rôle des métaux dans la médecine	Diagnostic : agent de contraste en IRM (Gd gadolinium, lanthanide) ; traitements : régulation des métaux, mort cellulaire (cis-platine, anti-cancéreux), troubles psychiques...
Stockage et transport de l'oxygène	Myoglobine : protéine qui entoure un hème. Fe(II) en dehors du plan sans O ₂ , remonte quand il y a complexation.