

Utilisation du bloc *d* en chimie bioinorganique

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 9 juillet 2020

Merci à Joachim Galiana et Belen Albela pour leur précieuse aide.

Mots-clés : chimie bioinorganique, homéostasie, métalloprotéine, hémoglobine, interaction allostérique.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Les familles d'éléments (alcalins, alcalino-terreux, bloc *d*) [L1]
- Interactions faibles [L1]
- Chimie de coordination (liaison de coordination) [L2]
- Structures des protéines [L3]
- Les enzymes (fonction biologique, site actif) [L3]
- Degrés d'oxydation courants des métaux [L1-L3]
- Catalyse par les métaux [L3]

Bibliographie :

- Crabb, *Metals and life* [Niveau : **]
- Voet, *Biochimie* [Niveau : **]
- Crichton, *Biological Inorganic Chemistry : A New Introduction to Molecular Structure and Function*, éd. 3 [Niveau : **]
- Protein Data Bank (PDB) [Niveau : **]

Plan proposé

I - La place des métaux du bloc <i>d</i> dans l'organisme	2
A/ Des métaux essentiels pour la vie	2
B/ Des métaux sous forme de complexes de coordination	2
C/ Fonctions des métaux du bloc <i>d</i> dans l'organisme	3
II - Transport et stockage du dioxygène dans l'organisme : deux métalloprotéines à base de fer	3
A/ Structures de l'hémoglobine et de la myoglobine	3
B/ Rôle du fer pour la complexation du dioxygène	4

Introduction pédagogique

Ce cours s'inscrit dans une séquence sur la chimie dans le vivant, sorte d'introduction à la biochimie. La séquence réinvestit à la fois des connaissances de chimie organique, mais aussi et c'est l'objet de ce cours des connaissances de chimie inorganique et de chimie de coordination.

On se focalise sur la place des métaux dans le vivant. On ne parlera donc pas de l'utilisation des métaux en médecine (par exemple du cis-platine), un autre pan de la chimie bioinorganique.

On ne traitera en profondeur qu'un seul exemple de métalloprotéine. Le choix s'est porté sur l'hémoglobine et la myoglobine, deux protéines d'importance majeure dans le vivant.

Difficultés :

- déterminer à partir d'une structure microscopique des conséquences sur les propriétés macroscopiques d'une protéine (fonctions des métaux, formes R et T de l'hémoglobine) ;
- lecture des courbes de saturation en fonction de la pression partielle en dioxygène.

Exemples de TD : étude de documents sur d'autres métalloprotéines (ferrédoxines, alcool déshydrogénase, ...).

Introduction

Les éléments carbone, hydrogène, oxygène et azote représentent 99% des atomes présents dans le corps humain. Dans le pourcent restant, on trouve de nombreux métaux : les métaux alcalins pour fixer la force ionique du corps humain et assurer le transport des messages nerveux, les métaux alcalino-terreux pour les structures dures (os, dents, ...), le phosphore et le soufre pour l'ADN et les phosphates, mais également les métaux du bloc d pour diverses fonctions que l'on va expliciter.

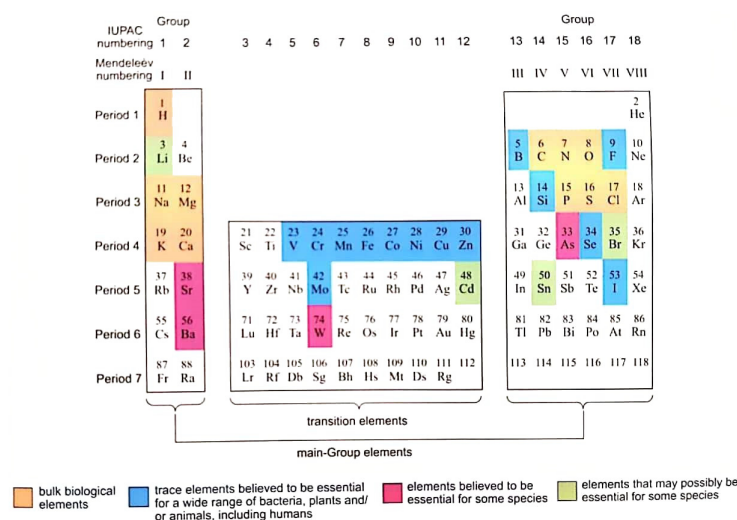


Figure 1 – Les éléments présents naturellement dans le vivant (Source : Crabb (p. 1)).

Objectifs – Connaître les fonctions des métaux dans l'organisme.
Comprendre le rôle du fer pour le transport du dioxygène.

I - La place des métaux du bloc *d* dans l'organisme

A/ Des métaux essentiels pour la vie

Les métaux du bloc *d* représentent moins d'un pour-cent des atomes présents dans l'organisme. Pourtant, ils sont indispensables à la vie et l'organisme doit s'efforcer de maintenir leur concentration constante pour ne pas subir une carence ou un empoisonnement. Ce contrôle est appelé **homéostasie** et peut être visualisé en traçant un **diagramme de Bertrand** :

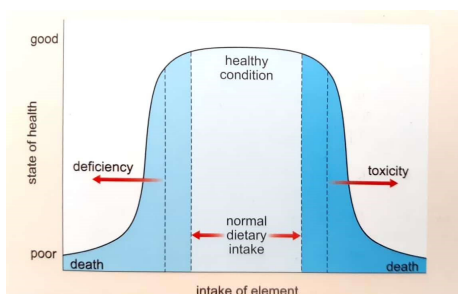


Figure 2 – Allure d'un diagramme de Bertrand (Source : Crabb (p. 11)).

L'apport de métaux se fait par l'alimentation, principalement par la consommation de viandes, de poissons et de céréales. L'organisme peut diminuer leur concentration à l'aide de protéines en forme de cages. Par exemple, les ferritines permettent de stocker les ions fer dans leur cavité.

On remarque que les métaux du bloc *d* que l'on retrouve dans le corps sont les métaux les plus abondants sur Terre et dans la mer. Cela est le fruit de l'évolution, qui a sélectionné les métaux les plus facilement accessibles pour la vie.

B/ Des métaux sous forme de complexes de coordination

Dans l'organisme, on retrouve les métaux du bloc *d* non pas sous forme réduite ou sous forme d'ions libres, mais sous forme complexée : ils sont généralement insérés dans des cofacteurs pour les **métalloprotéines** (protéines possédant un centre métallique).

On distingue alors plusieurs grandes familles de ligands pour ces métaux :

- les acides aminés dont la chaîne latérale est une base de Lewis (histidine, cystéine, aspartate et glutamate) ;
- les noyaux pyrroles ;
- les acides nucléiques ;
- l'anion S^{2-} qui peut être pontant ;
- des petites molécules (O_2 , CO , H_2O , ...).

Cette forme complexée permet de déterminer les fonctions des métaux dans l'organisme.

C/ Fonctions des métaux du bloc *d* dans l'organisme

Premièrement, on sait que la liaison de coordination est réversible, ce qui fait qu'en tant qu'acide de Lewis, les métaux peuvent être coordonnés par des bases de Lewis puis les relâcher à un autre endroit de l'organisme. Ils jouent ainsi le rôle de **transporteurs**, par exemple dans l'hémoglobine que le détaillera par la suite.

En outre, la plupart des métaux du bloc *d* possèdent plusieurs degrés d'oxydation accessibles. Ils peuvent donc servir d'**agents de transfert d'électrons** pour permettre des réactions d'oxydoréduction dans l'organisme (les électrons ne pouvant se déplacer librement en milieu aqueux). Les ferrédoxines sont des exemples de protéines permettant des transferts d'électrons grâce à leur centre fer.

Par ailleurs, les métaux sont connus pour présenter de bonnes **propriétés catalytiques** (notamment de leur facilité à changer de degré d'oxydation). Ils sont donc souvent présents dans les sites actifs d'enzymes, alors appelées **métalloenzymes**. Un exemple est l'alcool déshydrogénase présente dans le foie pour catalyser l'oxydation de l'éthanol en éthanal à l'aide d'un atome de zinc.

Enfin, les métaux peuvent jouer un rôle **structural** pour favoriser une structure quaternaire des protéines. On peut par exemple citer les "doigts de zinc" qui permettent notamment de reconnaître spécifiquement des fragments d'ADN du fait de leur stéréochimie.

Par la suite, on va détailler le fonctionnement de deux protéines responsables du transport et du stockage du dioxygène dans l'organisme.

II - Transport et stockage du dioxygène dans l'organisme : deux métalloprotéines à base de fer

Le fer est l'élément métallique du bloc *d* le plus présent dans l'organisme. Il joue en effet un rôle fondamental pour le transport et le stockage du dioxygène dans l'organisme.

A/ Structures de l'hémoglobine et de la myoglobine

La myoglobine est une métalloprotéine qui porte un groupement **hème** liés à la chaîne d'acides aminés par des interactions faibles. Il s'agit d'un noyau dérivé d'une porphyrine, appelé protoporphyrine IX chélatant un ion fer (II). L'ion fer est coordonné également par une histidine de la protéine. Il a donc une coordinance de cinq. La myoglobine est responsable du stockage du dioxygène dans les muscles.

L'hémoglobine est un tétramère possédant deux sous-unités α et deux sous-unités β , de structures assez proches à celle de la myoglobine. Elle est responsable du transport du dioxygène dans le sang.

Voir en ligne – Structure de l'hémoglobine désoxygénée humaine (**Source** : PDB).

Cette structure permet d'expliquer la couleur rouge du sang et des muscles.

B/ Rôle du fer pour la complexation du dioxygène

Le fer présente un site de coordination libre. Il peut donc être coordonné par le dioxygène.

Voir en ligne – Structure de l'hémoglobine oxygénée humaine (**Source** : PDB).

La coordination du dioxygène entraîne un déplacement de l'ion fer dans l'hème (de l'ordre de $0,6 \text{ \AA}$). En effet, l'état d'oxydation du fer est maintenant intermédiaire entre II et III, ce qui fait que son rayon est plus petit et il peut s'insérer dans le trou de la protoporphyrine (le dioxygène est quant à lui partiellement réduit sous forme superoxo).

Cela induit, pour l'hémoglobine, un changement de la conformation des chaînes et perturbe les hèmes des autres sous-unités, qui sont plus vite coordonnées par le dioxygène. Le phénomène inverse se produit lorsqu'une molécule de dioxygène se décoordine. On considère ainsi que les quatre hèmes peuvent "communiquer" entre-elles et on appelle cela l'**interaction allostérique**.

Remarque – Pour assurer le transport de l'oxygène vers le fœtus, l'hémoglobine de ce dernier a une structure $\alpha_2\gamma_2$ qui est plus facilement coordonnée par le dioxygène que l'hémoglobine $\alpha_2\beta_2$ de la mère.

La conformation de l'hémoglobine dépend de la pression partielle en dioxygène dans le milieu. Lorsqu'elle est faible (par exemple dans les muscles) la conformation principale est la conformation tendue (T) et l'hémoglobine est globalement désoxygénée. Lorsqu'elle est forte (par exemple près des poumons), la conformation principale est la conformation relaxée (R) et l'hémoglobine est oxygénée. La courbe en forme de sigmoïde explique comment l'hémoglobine permet le transport du dioxygène dans le sang, des poumons vers les muscles et les autres organes, et ce de manière efficace.

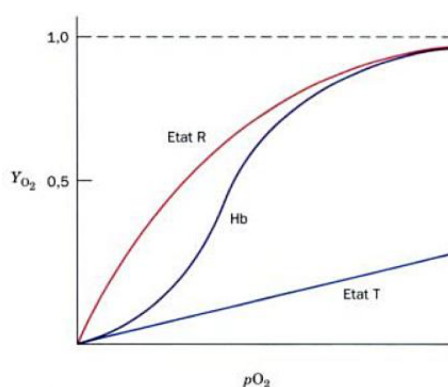


Figure 3 – Courbes de saturation de l'hémoglobine (Hb), de l'état R et de l'état T par le dioxygène (**Source** : Voet (p. 337)).

On peut comparer la courbe de saturation de l'hémoglobine et celle de la myoglobine pour comprendre pourquoi la première a une fonction de transporteur tandis que la seconde sert au stockage.

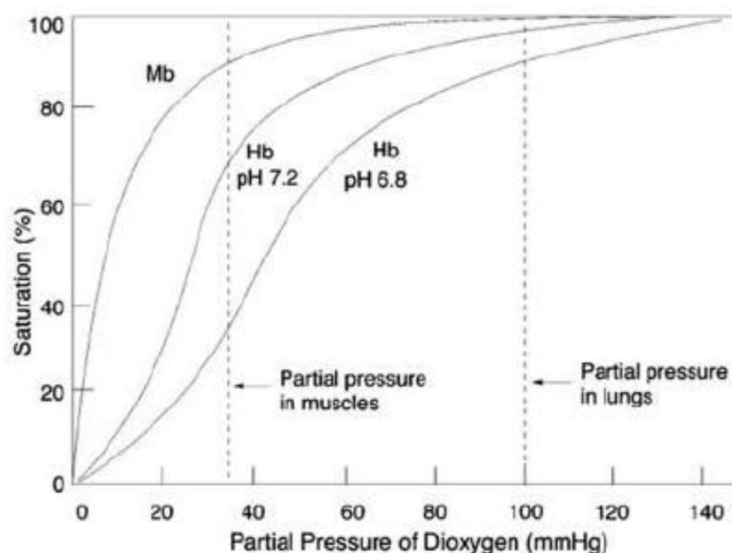


Figure 4 – Courbes de saturation de la myoglobine et de l'hémoglobine à pH = 7,2 et à pH = 6,8 (**Source** : Crichton (p. 370)).

On remarque que la courbe de saturation de la myoglobine a une forme d'exponentielle croissante et non de sigmoïde : il s'agit donc d'une protéine de stockage efficace. On observe également que l'hémoglobine retient moins le dioxygène lorsque le pH diminue à pression partielle constante. On peut ainsi moduler l'affinité du dioxygène avec cette protéine : dans le sang (pH = 7,2), le dioxygène reste fixé à l'hémoglobine ; dans les muscles (pH = 6,8) il y a un transfert assez spontané du dioxygène de l'hémoglobine vers la myoglobine.

Conclusion

Les métaux jouent de nombreux rôles dans l'organisme, du fait de leurs formes complexées : transport, transfert électronique, catalyse, structure, ... Ils sont indispensables à la vie et leur concentration doit être très contrôlée (homéostasie) pour éviter des carences ou des empoisonnements.

L'hémoglobine et la myoglobine sont les métalloprotéines les mieux connues de l'organisme. La première assure le transport du dioxygène des poumons vers les muscles grâce à la liaison de coordination réversible entre le centre métallique de fer et le dioxygène, tandis que la seconde assure son stockage dans les muscles. Dans d'autres organismes vivants, on peut rencontrer d'autres métalloprotéines transporteuses du dioxygène, par exemple l'hémocyanine qui contient deux ions cuivre (I).

Par ailleurs, la médecine utilise aussi des complexes de métaux du bloc *d* (parfois non présents naturellement dans l'organisme) pour soigner des pathologies, par exemple le cis-platine. Il s'agit d'un autre pan de la chimie bioinorganique.