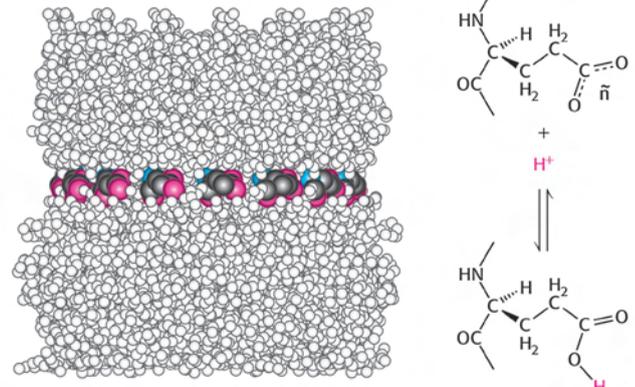


La biochimie : une science en évolution



La Chimie en action. Les activités humaines ont besoin d'énergie. L'interconversion des différentes formes d'énergie requiert de grandes machines biochimiques comprenant plusieurs milliers d'atomes tels que le complexe ci-dessus. Pourtant, les fonctions de ces ensembles sophistiqués dépendent de processus chimiques simples tels que la protonation et la déprotonation des groupes acide carboxylique représentés sur la droite. La photographie montre les lauréats du prix Nobel Peter Agre, M.D., et Carol Greider, Ph.D., qui ont utilisé des techniques biochimiques pour étudier la structure et la fonction des protéines. [Avec l'aimable autorisation du Johns Hopkins Medicine.]

La biochimie est l'étude de la chimie des processus de la vie. Depuis la découverte, en 1828, que les molécules biologiques comme l'urée pouvaient être synthétisées à partir de composés n'appartenant pas au monde vivant, les scientifiques ont exploré la chimie de la vie avec une grande ferveur. Grâce à ces recherches beaucoup des mystères les plus fondamentaux sur la manière dont les objets vivants fonctionnent au niveau biochimique ont été résolus. Cependant, nombreux sont les mystères qui restent à élucider. Comme souvent, chaque découverte soulève au moins autant de questions qu'elle en a résolues. De plus, nous vivons maintenant à une époque d'opportunités sans précédent pour appliquer notre formidable connaissance de la biochimie aux problèmes posés par la médecine, la dentisterie, l'agriculture, la médecine légale, l'anthropologie, les sciences de l'environnement, et beaucoup d'autres domaines. Nous allons commencer notre voyage dans la biochimie par l'une des plus surprenantes découvertes du siècle passé : en clair, l'unité fondamentale de toutes les « choses vivantes » au niveau biochimique.

PLAN

- 1.1 Une unité biochimique est à la base de la diversité biologique
- 1.2 Le DNA illustre les relations entre la forme et la fonction
- 1.3 Les concepts de la chimie permettent d'expliquer les propriétés des molécules biologiques
- 1.4 La révolution génomique est en train de transformer la biochimie et la médecine

1.1 Une unité biochimique est à la base de la diversité biologique

Le monde biologique est formidablement divers. Le règne animal est riche en espèces s'échelonnant depuis des insectes presque microscopiques jusqu'aux éléphants et aux baleines. Le règne végétal comprend des espèces aussi petites et relativement simples que les algues et aussi grandes et complexes que les séquoias

géants. Contrairement aux animaux qui doivent manger pour vivre, les plantes ont la remarquable capacité d'utiliser la lumière du soleil pour convertir le dioxyde de carbone de l'air en tissus vivants. Cette diversité s'étend encore plus loin quand on descend dans le monde microscopique. Les organismes unicellulaires tels les protozoaires, les levures et les bactéries sont présents avec une grande diversité dans l'eau, le sol, et sur ou dans des organismes plus grands qu'eux. Quelques organismes peuvent vivre et même proliférer dans des environnements apparemment hostiles tels que les sources chaudes et les glaciers.

Le développement du microscope a permis de révéler une caractéristique essentielle unificatrice qui sous-tend cette diversité. Les grands organismes sont constitués de *cellules*, ressemblant, toutes proportions gardées, aux organismes microscopiques unicellulaires. L'édification des animaux, des plantes, et des micro-organismes à partir de cellules suggère que ces organismes divers doivent avoir plus en commun qu'il n'apparaît dans leur aspect extérieur. Avec le développement de la biochimie, cette supposition a été largement confirmée et généralisée. Au niveau biochimique, tous les organismes ont de nombreux traits communs (Figure 1.1).

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la biochimie est l'étude de la chimie des processus de la vie. Ces processus imposent une interaction entre deux classes différentes de molécules : les grandes molécules telles que les protéines et les acides nucléiques, que l'on désigne par l'expression *macromolécules biologiques*, et les molécules de petit poids moléculaire comme le glucose et le glycérol, que l'on appelle *métabolites*, car ils sont transformés chimiquement au cours des processus biologiques. Des membres de ces deux classes de molécules sont communs, avec des variations mineures, à tous les objets vivants. Par exemple, l'acide désoxyribonucléique (DNA, pour *deoxyribonucleic acid*, ou ADN) stocke l'information génétique de tous les organismes cellulaires. Les *protéines*, les macromolécules qui sont les acteurs principaux de la plupart des processus biologiques, sont construites à partir d'un ensemble de 20 unités de base qui est identique dans tous les organismes. De plus, des protéines qui jouent des rôles similaires dans les différents organismes ont souvent des structures tridimensionnelles similaires (voir Figure 1.1).

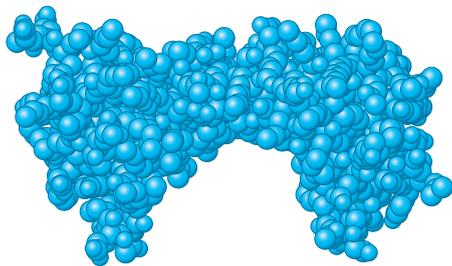
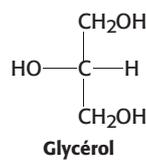
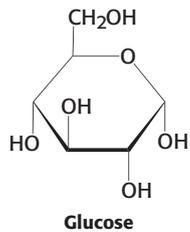
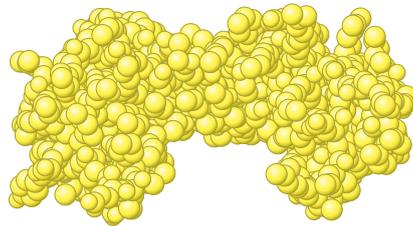
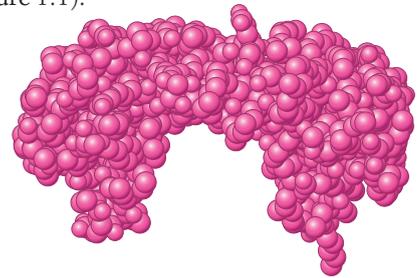
*Sulfolobus acidicaldarius**Arabidopsis thaliana**Homo sapiens*

Figure 1.1 Diversité biologique et similarité. La forme d'une molécule clé de la régulation des gènes (la protéine se fixant à la boîte TATA) est similaire dans trois organismes très différents qui sont séparés l'un de l'autre par des milliards d'années d'évolution. [(À gauche) Dr. T.J. Beveridge/Visuals Unlimited ; (au milieu) Holt Studios/Photo Researchers ; (à droite) Time Life Pictures/Getty Images.]

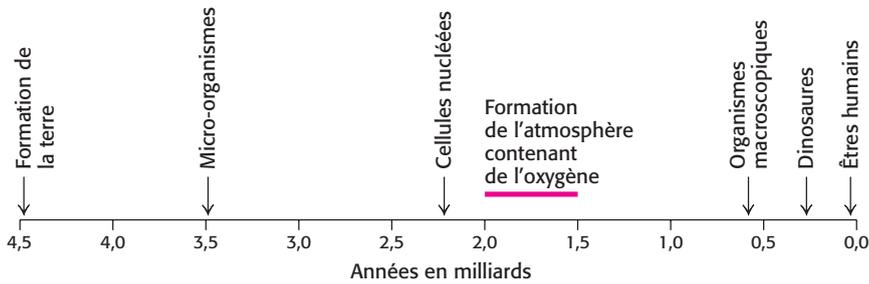


Figure 1.2 Échelle de temps envisageable pour l'évolution biochimique. Une sélection d'événements clés est indiquée. *Remarque*z que la vie sur la terre est apparue il y a approximativement 3,5 milliards d'années, alors que les êtres humains sont apparus assez récemment.

Des processus métaboliques essentiels sont aussi communs à de nombreux organismes. Par exemple, l'ensemble des réactions chimiques qui transforment le glucose et l'oxygène en eau et dioxyde de carbone est pour l'essentiel identique dans de simples bactéries comme *Escherichia coli* (*E. coli*) et les êtres humains. Même des processus qui semblent être complètement distincts ont souvent des caractères communs au niveau biochimique. Point remarquable, les processus biochimiques par lesquels les plantes capturent l'énergie de la lumière et la convertissent en formes plus utilisables sont étonnamment similaires aux étapes suivies chez les animaux pour capturer l'énergie libérée par la dégradation du glucose.

Ces observations suggèrent de manière prépondérante que tous les êtres vivant sur la Terre ont un ancêtre commun et que les organismes modernes ont évolué à partir de cet ancêtre jusqu'à leur forme actuelle. Des observations géologiques et biochimiques suggèrent une échelle de temps pour ce chemin évolutif (Figure 1.2). Sur la base de leurs caractéristiques biochimiques, les divers organismes du monde moderne peuvent être divisés en trois groupes fondamentaux appelés *domaines* : le domaine des *Eukarya* (eucaryotes), le domaine des *Bacteria*, et le domaine des *Archaea*. Les *Eukarya* comprennent tous les organismes multicellulaires, depuis les organismes microscopiques unicellulaires comme la levure, jusqu'aux êtres humains. La caractéristique permettant de définir les eucaryotes est la présence d'un noyau bien défini dans chaque cellule. Les organismes unicellulaires comme les bactéries, qui n'ont pas de noyau, sont appelés procaryotes. Les procaryotes ont été reclassés en deux domaines séparés, en réponse à la découverte de Carl Woese en 1977 montrant que certains organismes ressemblant aux bactéries sont biochimiquement très différents des autres espèces bactériennes caractérisées auparavant. Ces organismes, dont on sait maintenant qu'ils ont « divergé » des bactéries tôt dans l'Évolution, sont les *Archaea* (anciennement, archaebactéries). Les chemins de l'Évolution à partir d'un ancêtre commun jusqu'aux organismes modernes peuvent être déduits à partir d'informations biochimiques. Ces chemins sont représentés Figure 1.3.

La majeure partie de ce livre explorera les réactions chimiques et les macromolécules biologiques impliquées dans celles-ci, ainsi que les métabolites produits au cours des processus biologiques communs à tous les organismes. L'unité de la vie au niveau biochimique rend cette approche possible. Cependant, les différents organismes ont des besoins spécifiques, dépendant de la niche biologique particulière dans laquelle ils évoluent et vivent. En comparant les détails ressemblants ou différents des voies biochimiques spécifiques des divers organismes, nous pouvons apprendre comment les défis posés au monde biologique ont été résolus au niveau biochimique. Dans la plupart des cas, ces défis ont été relevés grâce à l'adaptation des macromolécules existantes à de nouveaux rôles, plutôt que par l'apparition et l'évolution de macromolécules nouvelles.

La biochimie a été considérablement enrichie par notre capacité d'examiner très en détail les structures tridimensionnelles

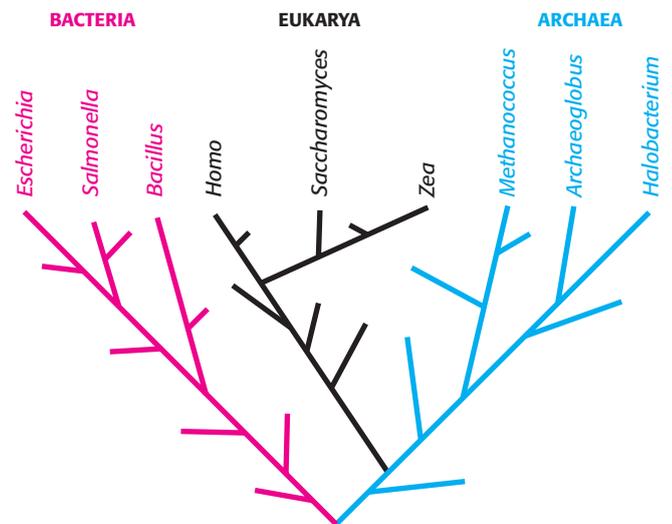


Figure 1.3 L'arbre de la vie. Voies d'évolution possibles depuis un ancêtre commun, il y a approximativement 3,5 milliards d'années (à la racine de l'arbre), jusqu'aux organismes trouvés dans le monde moderne (à la cime).

des macromolécules biologiques. Certaines de ces structures sont simples et élégantes, tandis que d'autres sont incroyablement compliquées ; mais, dans tous les cas, ces structures fournissent un cadre essentiel pour comprendre la fonction. Nous allons commencer notre exploration des interactions structure-fonction avec le matériel génétique, le DNA.

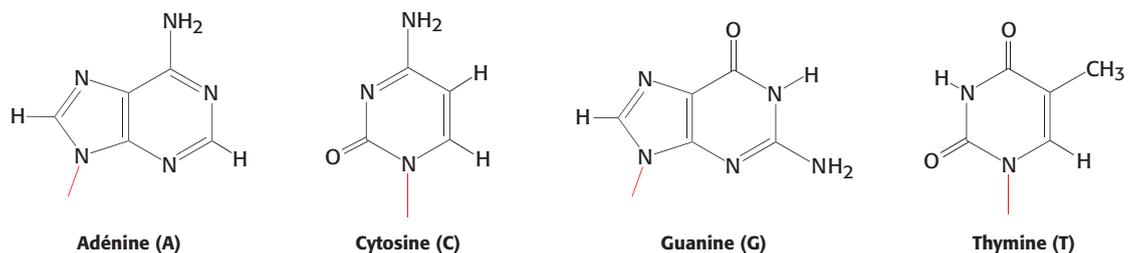
1.2 Le DNA illustre les relations entre la forme et la fonction

Un caractère fondamental de la biochimie commun à tous les organismes cellulaires est l'utilisation du DNA pour le stockage de l'information génétique. La découverte montrant que le DNA joue ce rôle central a été faite pour la première fois dans des études sur les bactéries dans les années 1940. Cette découverte a été suivie par l'élucidation de la structure tridimensionnelle du DNA en 1953, événement qui a créé les conditions pour de nombreuses avancées en biochimie et dans beaucoup d'autres domaines, et ceci jusqu'à présent.

La structure du DNA illustre de manière idéale un principe de base commun à toutes les macromolécules biologiques : la relation intime existant entre la structure et la fonction. Les remarquables propriétés de cette substance chimique lui permettent de se comporter en véhicule efficace et stable pour le stockage de l'information. Nous allons commencer par un examen de la structure covalente du DNA et de son architecture en trois dimensions.

LE DNA est construit à partir de quatre composants élémentaires

Le DNA est un *polymère linéaire* constitué de quatre types de monomères différents. Il a un squelette d'architecture constante à partir duquel font protrusion des substituants variables (Figure 1.4). Le squelette du DNA est construit à partir d'unités sucre-phosphate (ou ose-phosphate) répétitives. Ces sucres sont des molécules de désoxyribose dont le DNA tire son nom. Chaque sucre est lié à deux groupes phosphate par des liaisons différentes. De plus, chaque sucre est orienté de la même manière, si bien que chaque brin de DNA a une directionnalité, avec deux extrémités différentes l'une de l'autre. Chaque désoxyribose est uni à l'une des quatre bases possibles : l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T).



Ces bases sont liées aux composants sucre du squelette du DNA par les liaisons représentées en noir Figure 1.4. Les quatre bases sont planes, mais diffèrent considérablement à d'autres égards. Ainsi, chaque monomère de DNA est constitué d'une unité ose-phosphate et de l'une des quatre bases fixée à l'ose. Le long d'un brin de DNA, les bases peuvent être disposées dans n'importe quel ordre.

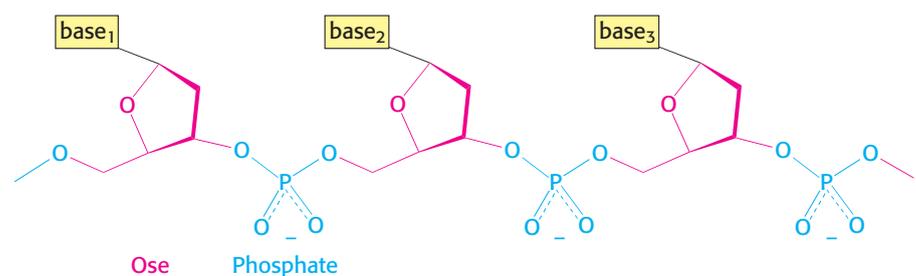


Figure 1.4 Structure covalente du DNA. Chaque unité de la structure polymérique est constituée d'un sucre (désoxyribose), d'un phosphate et d'une base variable qui fait saillie hors du squelette sucre-phosphate.

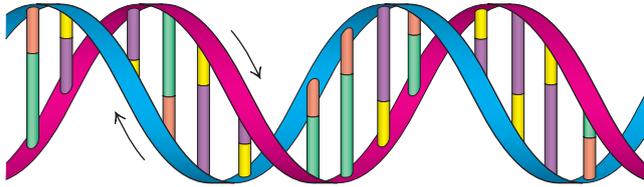


Figure 1.5 La double hélice. Structure du DNA en double hélice proposée par Watson et Crick. Le squelette sucre-phosphate des deux chaînes est représenté en rouge ou en bleu et les bases en vert, violet, orange, ou jaune. Les deux brins sont antiparallèles, se dirigeant dans deux directions opposées par rapport à l'axe de la double hélice, ainsi que l'indiquent les flèches.

Deux simples brins de DNA s'associent pour former une double hélice

La plupart des molécules de DNA est constituée non pas d'un, mais de deux brins (Figure 1.5). En 1953, James Watson et Francis Crick ont élucidé la disposition de ces brins et proposé une structure tridimensionnelle des molécules de DNA. Il s'agit d'une *double hélice* constituée de deux brins enroulés l'un autour de l'autre, et disposés de telle façon que le squelette sucre-phosphate soit à l'extérieur et les bases à l'intérieur. La clé fondamentale de la structure est que les bases forment des *paires de bases* (pb) *spécifiques* maintenues ensemble par des *liaisons hydrogène* (Section 1.3) : l'adénine s'apparie à la thymine (A-T) et la guanine à la cytosine (G-C), comme cela est représenté dans la Figure 1.6. Les liaisons hydrogène sont beaucoup plus faibles que les *liaisons covalentes* telles que les liaisons carbone-carbone ou carbone-azote qui forment la structure des bases elles-mêmes. Cette faiblesse est essentielle pour les systèmes biochimiques ; ces liaisons sont suffisamment faibles pour être rompues de façon réversible au cours des processus biochimiques, mais suffisamment fortes, lorsqu'elles se forment simultanément, pour stabiliser des structures spécifiques telles que la double hélice.

La structure du DNA explique l'hérédité et le stockage de l'information

La structure proposée par Watson et Crick a deux propriétés d'une importance capitale pour le rôle du DNA comme matériel de l'hérédité. Tout d'abord, la structure est compatible avec n'importe quelle séquence de bases. Les paires de bases ont pour l'essentiel la même forme (Figure 1.6) et peuvent s'insérer toutes les quatre très aisément dans la partie centrale de la structure en double hélice quelle que soit la séquence. La séquence des bases le long d'un brin de DNA peut donc constituer un moyen efficace de stocker de l'information sans aucune limitation. Et effectivement, la séquence des bases le long des brins de DNA est la manière dont l'information génétique est stockée. La séquence du DNA détermine la séquence des acides ribonucléiques (RNA ou ARN) et des molécules de protéines qui effectuent la plupart des tâches dans les cellules.

Deuxièmement, en raison de l'appariement des bases, la séquence des bases le long d'un brin détermine entièrement la séquence le long de l'autre brin. Comme Watson et Crick l'ont écrit avec tant de modestie teintée d'humour : « Il ne nous a

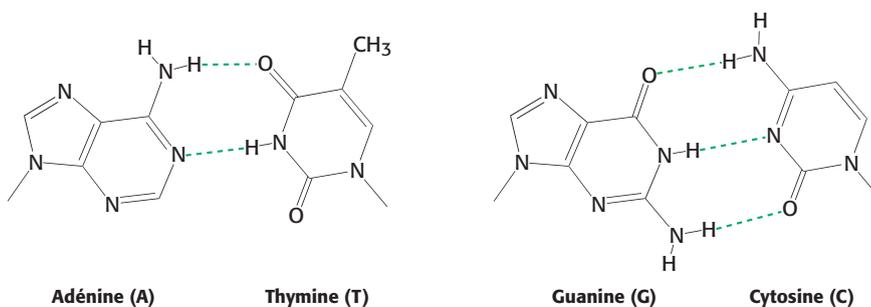


Figure 1.6 L'appariement des bases selon Watson et Crick. L'adénine s'apparie à la thymine (A-T) et la guanine à la cytosine (G-C). Les lignes en pointillé représentent les liaisons hydrogène.

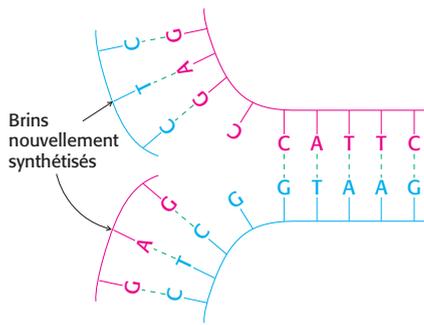


Figure 1.7 La réplication du DNA.

Lorsqu'une molécule de DNA est séparée en ses deux brins, chaque brin peut agir comme une matrice permettant la synthèse d'un brin complémentaire.

pas échappé que l'appariement spécifique que nous avons proposé suggère immédiatement un mécanisme possible de copiage du matériel génétique. » Ainsi, lorsque la double hélice de DNA est séparée en ses deux brins, chacun d'eux peut se comporter en matrice pour la synthèse d'un brin partenaire par appariement spécifique de bases (Figure 1.7). La structure tridimensionnelle du DNA illustre parfaitement l'étroite relation pouvant exister entre la forme moléculaire et la fonction.

1.3 Les concepts de la chimie permettent d'expliquer les propriétés des molécules biologiques

Nous avons vu comment une connaissance chimique de la capacité à former des liaisons hydrogène des bases de DNA a pu conduire à la compréhension profonde d'un processus biologique fondamental. Pour établir les fondements de la suite de cet ouvrage, nous allons commencer notre étude de la biochimie en passant en revue une sélection de concepts de chimie en montrant comment ils peuvent s'appliquer aux systèmes biologiques. Ces concepts comprennent : les différentes liaisons chimiques ; la structure de l'eau, le solvant dans lequel la plupart des processus biochimiques se produisent ; le Premier et le Second principe de la thermodynamique ; et les principes de la chimie des réactions acido-basiques. Nous utiliserons ces concepts pour étudier un archétype des processus biochimiques : la formation d'une double hélice de DNA à partir des deux brins qui la composent. Ce processus n'est que l'un des nombreux exemples qui auraient pu être choisis pour illustrer ces questions. Il faut garder en mémoire le fait que, bien que cette discussion concerne spécifiquement le DNA et la formation de la double hélice, les concepts considérés sont tout à fait généraux et peuvent s'appliquer à de nombreuses autres classes de molécules et de processus dont nous discuterons dans la suite de ce livre.

La double hélice peut se former à partir des deux brins qui la composent

La découverte que le DNA des sources naturelles existait sous la forme d'une double hélice grâce à la présence des paires de bases de Watson-Crick, suggérait mais ne prouvait pas, que de telles doubles hélices pouvaient se former spontanément en dehors des systèmes biologiques. Supposons que deux courts fragments de DNA soient synthétisés chimiquement pour avoir des séquences complémentaires, de manière à ce qu'ils puissent, en principe, former une double hélice ayant des paires de bases Watson-Crick. CGATTAAT et ATTAATCG sont deux séquences de ce type. La structure de ces molécules en solution peut être examinée par une variété de techniques. Isolément, chaque séquence existe presque exclusivement sous la forme de molécules simple brin. Cependant, quand les deux séquences sont mélangées, une double hélice avec des paires de bases Watson-Crick se forme (Figure 1.8). Cette réaction progresse presque jusqu'à ce que la transformation soit complète.

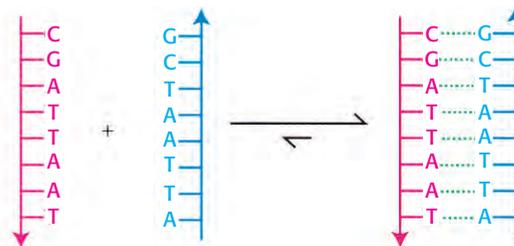


Figure 1.8 Formation d'une double hélice.

Quand deux brins de DNA ayant des séquences appropriées, complémentaires, sont mélangés, ils s'assemblent spontanément pour former une double hélice.

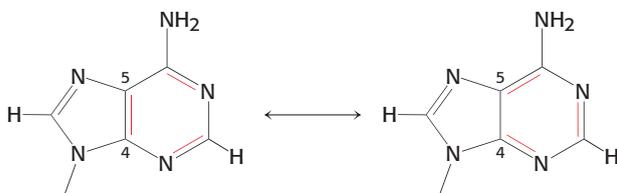
Quelles sont les forces responsables de la liaison des deux brins de DNA ? Pour analyser cette réaction de fixation, nous devons considérer plusieurs facteurs : les types d'interactions et les liaisons dans les systèmes biochimiques ainsi que la probabilité énergétique de la réaction. Nous devons aussi considérer l'influence des conditions de la solution, en particulier, les conséquences des réactions acido-basiques.

Des liaisons covalentes et non covalentes sont importantes pour la structure et la stabilité des molécules biologiques

Les atomes interagissent les uns avec les autres par des liaisons chimiques. Ces liaisons comprennent aussi bien les liaisons covalentes, qui sont à la base de la définition de la structure des molécules, qu'une variété de liaisons non covalentes qui ont une grande importance en biochimie.

Liaisons covalentes. Les liaisons les plus fortes sont les liaisons covalentes, comme les liaisons qui maintiennent les atomes ensemble au sein des bases individuelles montrées page 4. Une liaison covalente est formée par le partage d'une paire d'électrons entre des atomes adjacents. Une liaison covalente carbone-carbone (C – C) typique a une longueur de liaison de 1,54 Å et une énergie de liaison de 356 kJ mol⁻¹ (85 kcal mol⁻¹). C'est parce que les liaisons covalentes sont particulièrement solides, qu'une énergie considérable doit être dépensée pour les casser. Plus d'une paire d'électrons peut être partagée entre deux atomes pour former une liaison covalente multiple. Par exemple, trois des bases de la Figure 1.6 comprennent des doubles liaisons carbone-oxygène C = O. Ces liaisons sont encore plus fortes que les simples liaisons, avec des énergies proches de 730 kJ mol⁻¹ (175 kcal mol⁻¹) et sont un peu plus courtes.

Pour certaines molécules, plus d'un schéma de liaisons covalentes peut être écrit. Par exemple, l'adénine peut être écrite de deux manières équivalentes appelées *structures en résonance*.



Ces structures de l'adénine décrivent des arrangements alternatifs des simples et doubles liaisons qui sont possibles au sein de la même structure élémentaire. Les structures en résonance sont représentées connectées par une flèche à deux pointes. La véritable structure de l'adénine est un intermédiaire de ces deux structures en résonance. La structure intermédiaire se manifeste par des longueurs de liaison comme celles existant entre les atomes de carbone C-4 et C-5. La longueur observée de la liaison (1,40 Å) est comprise entre celles attendues pour une simple liaison C – C (1,54 Å) et pour une double liaison C = C (1,34 Å). Une molécule qui peut être décrite par plusieurs structures en résonance ayant des énergies approximativement égales possède une stabilité plus grande qu'une molécule dépourvue de structures résonantes multiples.

Liaisons non covalentes. Les liaisons non covalentes sont plus faibles que les liaisons covalentes, mais elles sont cruciales pour les processus biochimiques tels que la formation d'une double hélice. Il y a quatre types fondamentaux de liaisons non covalentes : ce sont les *interactions électrostatiques*, les *liaisons hydrogène*, les *interactions de van der Waals*, et les *interactions hydrophobes*. Elles diffèrent par leur géométrie, leur force, et leur spécificité. De plus, ces liaisons sont affectées de manière extrêmement différente par la présence d'eau. Considérons les caractéristiques de chaque type :

1. *Interactions électrostatiques.* Un groupe chargé sur une molécule peut attirer un groupe de charge opposée d'une autre molécule. L'énergie d'une interaction électrostatique est donnée par la *Loi de Coulomb* :

$$E = kq_1q_2/Dr^2$$

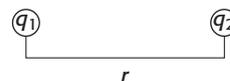
où E est l'énergie, q_1 et q_2 les charges des deux atomes (en unités de charge électronique), r la distance entre les deux atomes (angströms), D la constante diélectrique (qui

Unités de distance et d'énergie

Les distances interatomiques et les longueurs des liaisons sont habituellement mesurées en unités angström (Å) :

$$1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m} = 10^{-8} \text{ cm} = 0,1 \text{ nm.}$$

Plusieurs unités d'énergie sont d'usage courant. Un Joule (J) est la quantité d'énergie requise pour effectuer un déplacement de 1 mètre contre une force de 1 newton. Un kilojoule (kJ) est 1000 joules. Une calorie est la quantité d'énergie requise pour élever la température de 1 gramme d'eau de 1 degré Celsius. Une kilocalorie (kcal) est 1000 calories. Un joule est égal à 0,239 cal.



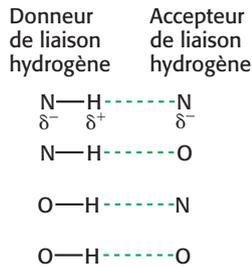


Figure 1.9 Les liaisons hydrogène.

Les liaisons hydrogène sont représentées par des lignes vertes pointillées. Les positions des charges partielles (δ^+ et δ^-) sont montrées.

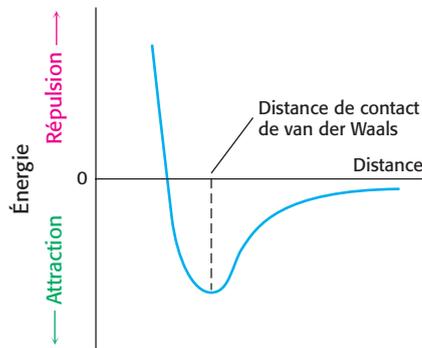
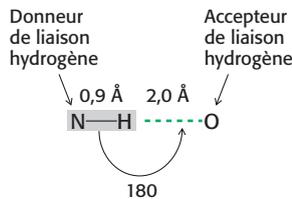
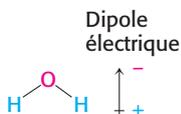


Figure 1.10 Énergie d'une interaction de van der Waals lorsque deux atomes s'approchent l'un de l'autre. L'énergie est la plus favorable au niveau de la distance de contact de van der Waals. En raison de la répulsion électron-électron, l'énergie croît rapidement quand la distance entre les atomes devient plus petite que la distance de contact.



tient compte de l'effet du milieu environnant), et k une constante de proportionnalité ($k=1389$, pour des unités d'énergies en kilojoules mol^{-1} , ou 332 en kcal mol^{-1}).

Par convention, une interaction attractive a une énergie négative. L'interaction électrostatique entre deux ions porteurs de charges simples opposées séparées de 3 \AA dans l'eau (qui a une constante diélectrique de 80) a une énergie de $-5,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-1,4 \text{ kcal mol}^{-1}$). Notez l'importance considérable de la constante diélectrique du milieu : pour les mêmes ions séparés par 3 \AA dans un solvant non polaire comme l'hexane (qui a une constante diélectrique de 2), l'énergie de l'interaction est de -231 kJ mol^{-1} ($-55 \text{ kcal mol}^{-1}$).

2. *Liaisons hydrogène.* Fondamentalement, ces interactions sont des interactions électrostatiques. Les liaisons hydrogène sont responsables de la spécificité de la formation des paires de bases dans la double hélice de DNA. L'atome d'hydrogène dans une liaison hydrogène est partagé par deux atomes électronégatifs tels que l'azote ou l'oxygène. *Le donneur de la liaison hydrogène* est le groupe qui comprend à la fois l'atome auquel l'hydrogène est lié le plus étroitement et l'atome d'hydrogène lui-même, tandis que *l'accepteur de la liaison hydrogène* est l'atome le moins fortement lié à l'atome d'hydrogène (Figure 1.9). L'atome électronégatif auquel l'atome d'hydrogène est lié de façon covalente, éloigne la densité des électrons de l'atome d'hydrogène, qui acquiert ainsi une charge positive partielle (δ^+). Ainsi, l'atome d'hydrogène peut interagir avec un atome ayant une charge négative partielle (δ^-) par le biais d'une interaction électrostatique.

Les liaisons hydrogène sont bien plus faibles que les liaisons covalentes. Elles ont des énergies allant de 4 à 20 kJ mol^{-1} ($1-5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Les liaisons hydrogène sont aussi un peu plus longues que les liaisons covalentes ; leurs longueurs de liaisons (mesurées à partir de l'atome d'hydrogène) vont de $1,5 \text{ \AA}$ à $2,6 \text{ \AA}$; ainsi, dans une liaison hydrogène une distance allant de $2,4$ à $3,5 \text{ \AA}$ sépare les deux atomes non hydrogène. Les liaisons hydrogène les plus fortes ont une tendance à être à peu près droites, si bien que le donneur de liaison hydrogène, l'atome d'hydrogène, et l'accepteur de liaison hydrogène sont alignés. Les interactions par liaisons hydrogène sont responsables de nombreuses propriétés de l'eau qui en font un solvant si spécial, comme nous le décrirons bientôt.

3. *Interactions de van der Waals.* L'existence des interactions de van der Waals est due au fait que la distribution des charges électroniques autour d'un atome fluctue avec le temps. À chaque instant, la distribution des charges n'est pas parfaitement symétrique. Cette asymétrie transitoire des charges électroniques dans le voisinage d'un atome produit des interactions électrostatiques induisant une asymétrie supplémentaire dans la distribution électronique. L'atome et ses voisins s'attirent alors les uns les autres. Cette attraction augmente quand deux atomes se rapprochent l'un de l'autre, jusqu'à ce qu'ils soient séparés par la *distance de contact* de van der Waals (Figure 1.10). Pour des distances plus courtes que la distance de contact de van der Waals, des forces répulsives très fortes deviennent dominantes parce que les nuages d'électrons externes des deux atomes se chevauchent.

Les énergies associées aux interactions de van der Waals sont très petites ; des interactions typiques représentent de 2 à 4 kJ mol^{-1} ($0,5$ à 1 kcal mol^{-1}) par paire d'atomes. Cependant, quand les surfaces de deux grandes molécules se rapprochent, un grand nombre d'atomes sont en contact de van der Waals, et l'effet net, sommé pour beaucoup de paires d'atomes peut être substantiel.

Propriétés de l'eau. L'eau est le solvant dans lequel la plupart des réactions biochimiques prennent place, et ses propriétés sont essentielles à la formation des structures macromoléculaires et à la progression des réactions chimiques. Deux propriétés de l'eau sont particulièrement pertinentes pour ces aspects :

1. *L'eau est une molécule polaire.* La molécule d'eau est courbée, non linéaire, et de ce fait la distribution des charges est asymétrique. Le noyau d'oxygène éloigne les électrons des deux noyaux d'hydrogène, ce qui confère une charge positive nette à

la région autour de chaque noyau d'hydrogène. La molécule d'eau possède ainsi une structure électriquement polaire.

2. *L'eau est hautement cohésive.* Les molécules d'eau interagissent fortement l'une avec l'autre par des liaisons hydrogène. Ces interactions sont apparentes dans la structure de la glace (Figure 1.11). Des réseaux de liaisons hydrogène maintiennent la structure en l'état ; des interactions similaires relient les molécules dans l'eau à l'état liquide et sont responsables de la cohésion de l'eau liquide, bien qu'à l'état liquide approximativement un quart des liaisons hydrogène qui étaient présentes dans la glace sont cassées. La nature polaire de l'eau est responsable de sa haute constante diélectrique de 80. Les molécules en solution aqueuse interagissent avec des molécules d'eau en formant des ponts hydrogène et par l'intermédiaire d'interactions ioniques. Ces interactions font de l'eau un solvant versatile, capable de dissoudre beaucoup d'espèces moléculaires, particulièrement les composés polaires et chargés qui peuvent participer à ces interactions.

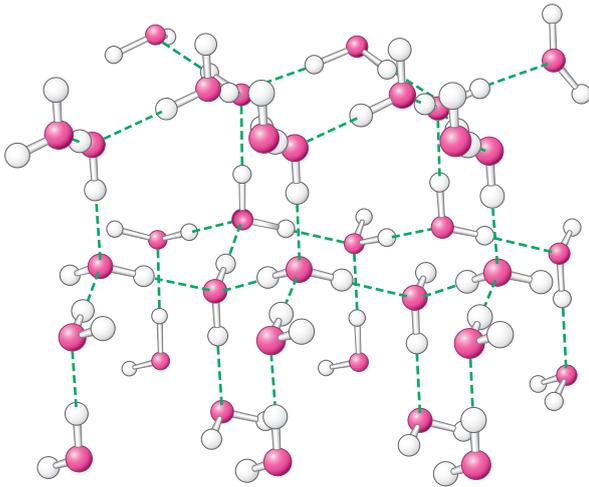


Figure 1.11 Structure de la glace.

Les liaisons hydrogène (représentées par des lignes vertes en pointillés) se forment entre les molécules d'eau pour aboutir à une structure hautement ordonnée et ouverte.

L'effet hydrophobe. Une dernière interaction fondamentale appelée *effet hydrophobe* est une manifestation des propriétés de l'eau. Certaines molécules (appelées *molécules non polaires*) ne peuvent pas participer aux liaisons hydrogène ou aux interactions ioniques. Les interactions des molécules non polaires avec les molécules d'eau sont moins favorables que les interactions existant entre les molécules d'eau elles-mêmes. Les molécules d'eau en contact avec ces molécules non polaires forment alors des « cages » pour les entourer, devenant de ce fait moins bien ordonnées que les molécules d'eau libres en solution. Cependant quand les molécules non polaires se rapprochent, quelques unes de ces molécules d'eau sont libérées des cages et peuvent interagir librement avec le reste de l'eau (Figure 1.12). La libération d'eau depuis ces cages est favorable pour des raisons que nous envisagerons bientôt. Mais le résultat en est que des molécules non polaires ont une tendance plus grande à s'associer les

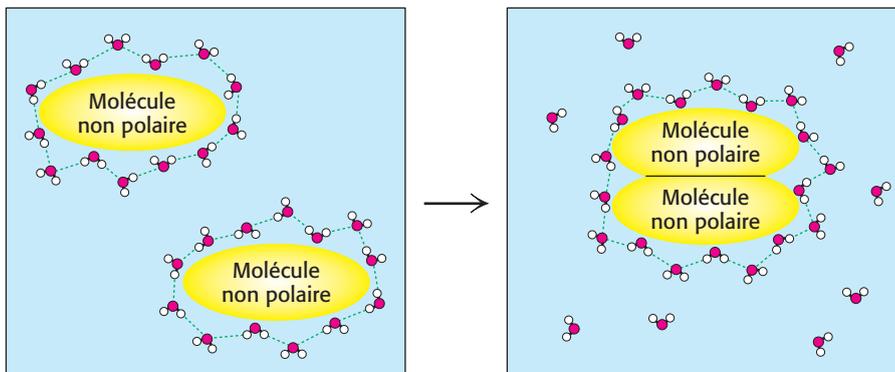


Figure 1.12 L'effet hydrophobe. L'agrégation de groupes non polaires dans l'eau conduit à la libération dans le reste de l'eau des molécules d'eau qui interagissaient initialement avec la surface non polaire. La libération des molécules d'eau dans la solution rend l'agrégation des groupes non polaires favorable.

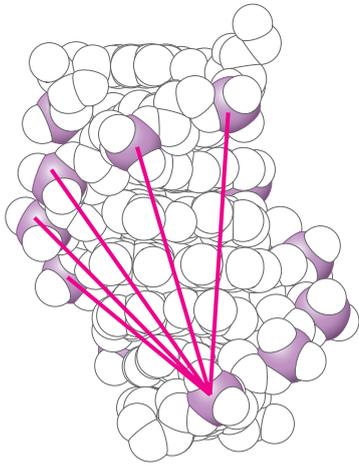


Figure 1.13 Les interactions électrostatiques dans le DNA.
Chaque unité de la double hélice comprend un groupe phosphate (les atomes de phosphore sont en violet) qui porte une charge négative. Les interactions défavorables d'un phosphate avec plusieurs autres sont indiquées par des lignes rouges. Ces interactions répulsives s'opposent à la formation de la double hélice.

unes aux autres dans l'eau que dans d'autres solvants, moins polaires et moins « auto-agrégables ». Cette tendance est appelée effet hydrophobe et les interactions associées sont appelées *interactions hydrophobes*.

La double hélice est une expression des règles de la chimie

Voyons maintenant comment ces quatre interactions non covalentes fonctionnent ensemble pour conduire à l'association de deux brins de DNA pour former une double hélice. Premièrement, chaque groupe phosphate dans un brin de DNA porte une charge négative. Ces groupes chargés négativement interagissent défavorablement les uns avec les autres en fonction inverse de la distance. Ainsi, des interactions électrostatiques défavorables prennent place quand deux brins de DNA entrent en contact. Dans la double hélice les groupes phosphate sont loin les uns des autres (à des distances plus grandes que 10 Å), mais beaucoup d'interactions défavorables peuvent se produire (Figure 1.13). Les interactions électrostatiques s'opposent donc à la formation de la double hélice. La force de ces interactions électrostatiques répulsives est diminuée par la haute constante diélectrique de l'eau et la présence d'espèces ioniques telles que les ions Na^+ ou Mg^{2+} en solution. Ces espèces positivement chargées interagissent avec les groupes phosphate et neutralisent partiellement leurs charges négatives.

Deuxièmement, comme nous l'avons déjà remarqué les liaisons hydrogène sont importantes pour déterminer la spécificité de la formation des paires de bases dans la double hélice. Cependant, dans le DNA simple brin, les donneurs et les accepteurs de liaisons hydrogène sont exposés en solution et peuvent former des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau.

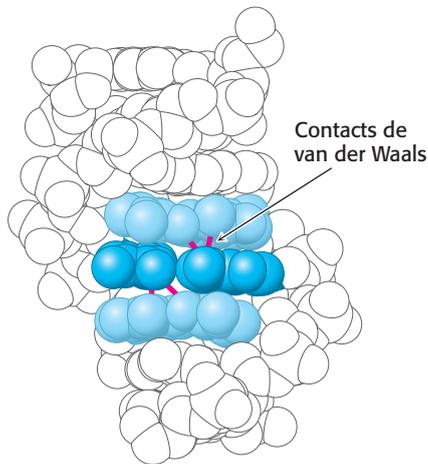
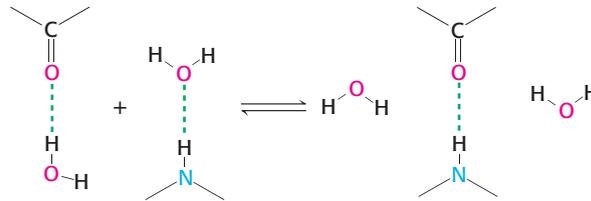


Figure 1.14 Empilement des bases.
Dans la double hélice de DNA, les paires de bases adjacentes sont empilées à peu près les unes sur les autres. Ainsi beaucoup d'atomes de chaque paire de bases sont séparés par une distance égale à leur distance de contact de van der Waals. La paire de bases centrale est en bleu foncé et les paires de bases adjacentes en bleu clair. Plusieurs contacts de van der Waals sont représentés en rouge.

Quand deux simples brins se rapprochent, ces liaisons hydrogène avec l'eau sont cassées et de nouvelles liaisons hydrogène entre les bases sont formées. Comme le nombre de liaisons hydrogène cassées est le même que le nombre de liaisons hydrogène formées, ces liaisons hydrogène ne contribuent pas substantiellement à mener à bien le processus global de formation de la double hélice. Cependant, elles contribuent énormément à la spécificité de la fixation. Supposez que deux bases qui ne peuvent pas former des paires de bases Watson-Crick soient rapprochées l'une de l'autre. Des liaisons hydrogène avec l'eau doivent être cassées quand les bases entrent en contact. Mais comme les bases ne sont pas complémentaires dans leurs structures, toutes les liaisons avec l'eau qui ont été cassées ne peuvent pas être simultanément remplacées par des liaisons hydrogène entre les bases. Ainsi, la formation d'une double hélice entre des séquences non complémentaires est défavorisée.

Troisièmement, à l'intérieur d'une double hélice, les paires de bases sont parallèles et empilées pratiquement les unes sur les autres. L'éloignement habituel entre les plans de deux paires de bases adjacentes est de 3,4 Å, et les distances entre les atomes les plus proches sont d'approximativement 3,6 Å. Cette distance de séparation correspond parfaitement à la distance de contact de van der Waals (Figure 1.14). Même dans les molécules de DNA simple brin, les bases ont tendance à s'empiler. Cependant, l'empilement des bases et les interactions de van der Waals qui y sont associées sont presque optimaux dans une structure en double hélice.

Quatrièmement, l'effet hydrophobe contribue aussi à la facilitation de l'empilement des bases. Un empilement des bases plus complet déplace les surfaces non polaires des bases hors de l'eau et les met en contact l'une avec l'autre.

Les principes de la formation de la double hélice entre deux brins de DNA peuvent s'appliquer à beaucoup de processus biochimiques. Beaucoup d'interactions faibles

contribuent à l'énergétique globale du processus, certaines favorablement et d'autres défavorablement. De plus, la complémentarité des surfaces est une caractéristique clé : quand des surfaces complémentaires se rencontrent, les donneurs de liaisons hydrogène s'alignent avec les accepteurs de liaisons hydrogène et les surfaces non polaires se rapprochent pour maximiser les interactions de van der Waals et minimiser la taille de la surface non polaire exposée à l'environnement aqueux. Les propriétés de l'eau jouent un rôle majeur pour déterminer l'importance de ces interactions.

Les lois de la thermodynamique gouvernent le comportement des systèmes biochimiques

Nous pouvons regarder la formation de la double hélice d'un point de vue différent en examinant les lois de la thermodynamique. Ces lois sont des principes généraux qui s'appliquent à tous les processus physiques (et biologiques). Elles ont une grande importance parce qu'elles déterminent les conditions dans lesquelles des processus spécifiques peuvent se produire ou pas. Nous allons considérer ces lois tout d'abord dans une perspective générale, puis nous appliquerons les principes que nous aurons étudiés à la formation de la double hélice.

Les lois de la thermodynamique distinguent le système et son environnement. Un système se définit par de la matière occupant une région définie de l'espace. La matière dans le reste de l'univers est appelée *environnement*. La Première loi de la thermodynamique stipule que l'énergie totale d'un système et de son environnement est constante. En d'autres termes, le contenu en énergie de l'univers est constant, et l'énergie ne peut être ni créée ni détruite. Cependant l'énergie peut prendre différentes formes. La chaleur, par exemple, est une forme d'énergie. La chaleur est une manifestation d'énergie cinétique associée au mouvement des molécules. Dans une autre situation, l'énergie peut être présente sous la forme d'énergie potentielle, une énergie qui sera libérée lors de la survenue de certains processus. Considérons, par exemple, un ballon que l'on tient au sommet d'une tour. Le ballon a une énergie potentielle considérable car une fois lâché, le ballon acquerra une énergie cinétique dépendante de son déplacement dans sa chute. Dans les systèmes chimiques, l'énergie potentielle est en rapport avec la probabilité des atomes de réagir l'un avec l'autre. Par exemple, un mélange d'essence et d'oxygène a une grande énergie potentielle parce que ces molécules peuvent réagir pour former du dioxyde de carbone et de l'eau, et libérer de l'énergie sous forme de chaleur. La Première loi requiert que toute l'énergie libérée dans la formation de liaisons chimiques soit utilisée pour casser d'autres liaisons, ou encore soit libérée sous forme de chaleur, ou soit stockée sous une autre forme.

Un autre concept important de la thermodynamique est le concept d'entropie, qui permet de mesurer le degré de hasard ou de désordre d'un système. La Seconde loi de la thermodynamique stipule que *l'entropie totale d'un système plus celle de son environnement augmente toujours*. Par exemple, la libération d'eau à partir de surfaces non polaires responsables de l'effet hydrophobe est favorable, parce que les molécules d'eau libres en solution sont plus désordonnées que quand elles sont associées avec des surfaces non polaires. À première vue, la Seconde loi semble contredire notre expérience quotidienne en particulier au sujet des systèmes biologiques. Beaucoup de processus biologiques, tels que la formation d'une feuille d'arbre à partir de dioxyde de carbone gazeux et d'autres nutriments, accroît clairement le niveau d'ordre et donc diminue l'entropie. Mais l'entropie ne peut être diminuée localement dans la formation de telles structures ordonnées que si l'entropie d'autres régions de l'univers est accrue d'une quantité égale ou supérieure. La diminution locale d'entropie est souvent accompagnée d'une libération de chaleur qui augmente l'entropie de l'environnement.

Nous pouvons analyser ce processus en termes quantitatifs. Tout d'abord, considérons le système. L'entropie (S) du système peut changer au cours de la réaction chimique par une quantité $\Delta S_{\text{système}}$. Si de la chaleur s'écoule du système vers son environnement, alors le contenu de chaleur, souvent désigné comme l'enthalpie (H), du système sera réduit d'une quantité $\Delta H_{\text{système}}$. Pour appliquer la Seconde loi, nous devons déterminer le changement d'entropie de l'environnement. Si de la chaleur

s'écoule du système vers son environnement, alors l'entropie de l'environnement augmentera. Le changement précis d'entropie de l'environnement dépend de la température ; le changement d'entropie est plus grand lorsque de la chaleur est ajoutée à un environnement relativement froid que lorsque de la chaleur est ajoutée à un environnement ayant une haute température, car celui-ci est déjà à un haut niveau de désordre. Pour être encore plus précis, le changement d'entropie de l'environnement sera proportionnel à la quantité de chaleur transférée à partir du système et inversement proportionnel à la température (T) de l'environnement. Dans les systèmes biologiques, T [en degrés kelvins (K), température absolue] est habituellement supposée constante. Ainsi, un changement d'entropie de l'environnement est donné par

$$\Delta S_{\text{environnement}} = \Delta H_{\text{système}} / T \quad (1)$$

Le changement total d'entropie est donné par l'expression

$$\Delta S_{\text{total}} = \Delta S_{\text{système}} + \Delta S_{\text{environnement}} \quad (2)$$

En remplaçant un membre de l'équation 1 dans l'équation 2 cela donne

$$\Delta S_{\text{total}} = \Delta S_{\text{système}} - \Delta H_{\text{système}} / T \quad (3)$$

En multipliant par $-T$ cela donne

$$-T\Delta S_{\text{total}} = \Delta H_{\text{système}} - T\Delta S_{\text{système}} \quad (4)$$

La fonction $-T\Delta S$ est exprimée en unités d'énergie, et est désignée comme *énergie libre* ou *énergie libre de Gibbs*, en référence à Josiah Willard Gibbs, qui a abouti à cette fonction en 1878 :

$$\Delta G = \Delta H_{\text{système}} - T\Delta S_{\text{système}} \quad (5)$$

Le changement d'énergie libre ΔG , sera utilisé tout au long de ce livre pour décrire l'énergétique des réactions biochimiques. L'énergie libre de Gibbs est essentiellement un outil comptable qui assure le suivi de l'entropie du système (directement) et de l'entropie de l'environnement (sous la forme de la chaleur libérée par le système).

Rappelez-vous que la Seconde loi de la thermodynamique stipule que, pour qu'un processus se produise, l'entropie de l'Univers doit augmenter. L'examen de l'équation 3 montre que l'entropie totale augmentera si et seulement si

$$\Delta S_{\text{système}} > \Delta H_{\text{système}} / T \quad (6)$$

Après réarrangement cela donne $T\Delta S_{\text{système}} > \Delta H$ ou, en d'autres termes l'entropie augmentera si et seulement si

$$\Delta G = \Delta H_{\text{système}} - T\Delta S_{\text{système}} < 0 \quad (7)$$

Ainsi, le changement d'énergie libre doit être négatif pour qu'un processus se produise spontanément. *Il y a un changement négatif d'énergie libre quand et seulement quand l'entropie totale de l'univers augmente.* L'énergie libre représente encore ici un terme simple qui prend en compte à la fois l'entropie du système et l'entropie de l'environnement.

De la chaleur est libérée lors de la formation de la double hélice

Voyons comment les principes de la thermodynamique s'appliquent à la formation de la double hélice (Figure 1.15). Supposons que des solutions contenant chacun des deux simples brins soient mélangées. Avant que la double hélice ne se forme, chacun des simples brins est libre d'effectuer des translations et des rotations en solution, tandis que les brins complémentaires appariés dans la double hélice ne peuvent bouger qu'ensemble. En outre, les simples brins libres existent sous plus de conformations possibles que lorsqu'ils sont liés dans la double hélice. Ainsi, la formation d'une double hélice à partir de deux simples brins semble avoir pour conséquence une augmentation de l'ordre du système, c'est-à-dire une décroissance de l'entropie du système.

Si nous nous limitons à cette analyse, nous nous attendons à ce que la double hélice ne puisse se former qu'en violant la Seconde loi de la thermodynamique, sauf si de la chaleur est libérée pour augmenter l'entropie de l'environnement. Expérimentalement, nous pouvons mesurer la chaleur libérée en permettant aux solutions contenant les deux simples brins de se mélanger au sein d'un bain-marie, qui ici correspond à l'environnement. Ainsi, nous pouvons déterminer quelle quantité de chaleur doit être absorbée par le bain-marie ou libérée par lui, pour que sa température reste constante. Cette expérience révèle qu'une quantité substantielle de chaleur est libérée, approximativement 250 kJ mol^{-1} (60 kcal mol^{-1}). Ce résultat expérimental révèle que le changement d'enthalpie de ce processus est vraiment grand, -250 kJ mol^{-1} , en accord avec notre attente qu'une quantité de chaleur significative doive être libérée vers l'environnement pour que le processus ne viole pas la Seconde loi. Nous avons donc vu en termes quantitatifs comment l'ordre à l'intérieur d'un système peut être augmenté en libérant suffisamment de chaleur à l'environnement pour faire en sorte que l'entropie de l'univers augmente. Nous rencontrerons souvent ce thème général, tout au long de ce livre.

Les réactions acido-basiques sont au centre de beaucoup de processus biochimiques

Lorsque nous avons considéré la formation de la double hélice, nous avons traité seulement des liaisons non covalentes qui sont formées ou brisées dans ce processus. Beaucoup de processus biochimiques exigent la formation et le clivage de liaisons covalentes. Une classe de réactions particulièrement importante et essentielle en biochimie comprend les réactions acido-basiques.

Dans les réactions des acides et des bases, des ions hydrogène sont fixés sur les molécules ou retirés d'elles. Tout au long de ce livre, nous rencontrerons de nombreux processus dans lesquels l'addition ou le retrait d'atomes d'hydrogène est crucial, comme le processus métabolique par lequel les glucides sont consommés pour libérer de l'énergie pour d'autres usages. Ainsi, une compréhension approfondie des principes fondamentaux de ces réactions est essentielle.

Un ion hydrogène, souvent écrit H^+ , correspond à un proton. En fait, en solution, les ions hydrogène existent fixés aux molécules d'eau, formant ainsi ce qui est connu sous le terme d'ions hydronium H_3O^+ . Par souci de simplicité, nous continuerons à écrire H^+ , mais nous devons garder à l'esprit que c'est un raccourci pour l'espèce chimique réelle présente.

La concentration des ions hydrogène en solution est exprimée par le pH. Exactement, le pH d'une solution est défini comme

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

Où $[\text{H}^+]$ est en unités de molarité. Ainsi, pH 7,0 réfère à une solution pour laquelle $-\log [\text{H}^+] = 7,0$ et donc $\log [\text{H}^+] = -7,0$ et $[\text{H}^+] = 10^{\log [\text{H}^+]} = 10^{-7,0} = 1,0 \times 10^{-7} \text{ M}$.

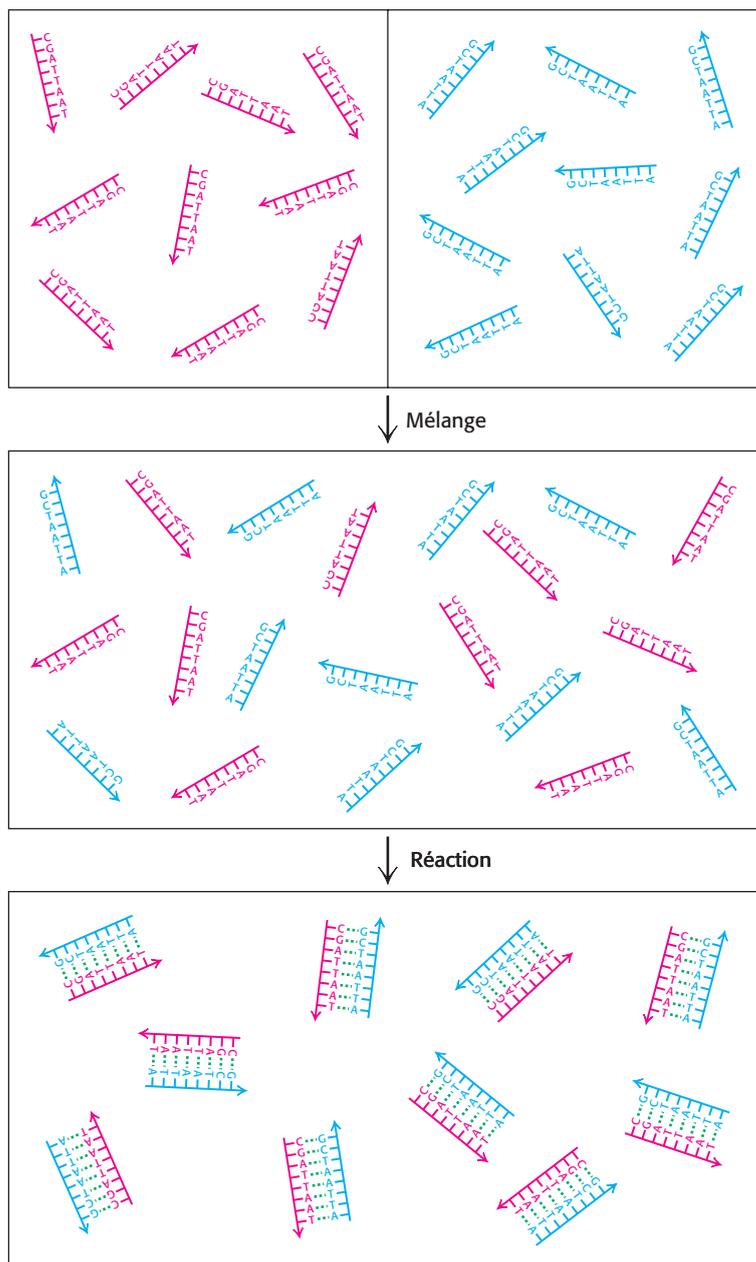


Figure 1.15 Formation de la double hélice et entropie. Quand des solutions contenant des brins de DNA de séquences complémentaires sont mélangées, les brins réagissent pour former des doubles hélices. Ce processus aboutit à une perte d'entropie du système, indiquant que de la chaleur est libérée à l'environnement, car la Seconde loi de la thermodynamique ne peut être violée.

Le pH exprime aussi indirectement la concentration d'ions hydroxyde, $[\text{OH}^-]$, en solution. Pour comprendre comment, nous devons savoir que les molécules d'eau se dissocient pour former des ions H^+ et OH^- , selon un processus d'équilibre.



La constante d'équilibre (K) pour la dissociation de l'eau est définie comme

$$K = [\text{H}^+][\text{OH}^-]/[\text{H}_2\text{O}]$$

et a une valeur de $K = 1,8 \times 10^{-16}$. Remarquez qu'une constante d'équilibre n'a pas formellement d'unité. Néanmoins, la valeur de la constante d'équilibre donnée implique que des unités particulières sont utilisées pour les concentrations ; dans ce cas et dans beaucoup d'autres, on assume qu'il s'agit d'unités de molarité (M).

La concentration de l'eau, $[\text{H}_2\text{O}]$, dans l'eau pure est 55,5 M, et cette concentration est constante dans la plupart des conditions. Ainsi, nous pouvons définir une nouvelle constante, K_W :

$$K_W = K[\text{H}_2\text{O}] = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

$$\begin{aligned} K[\text{H}_2\text{O}] &= 1,8 \times 10^{-16} \times 55,5 \\ &= 1,0 \times 10^{-14} \end{aligned}$$

Comme $K_W = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = 1,0 \times 10^{-14}$, nous pouvons calculer

$$[\text{OH}^-] = 10^{-14}/[\text{H}^+] \text{ et } [\text{H}^+] = 10^{-14}/[\text{OH}^-].$$

Avec ces relations à portée de la main, nous pouvons facilement calculer la concentration des ions hydroxyde dans une solution aqueuse en fonction du pH. Par exemple, à $\text{pH} = 7,0$, nous savons que $[\text{H}^+] = 10^{-7}$ M et donc $[\text{OH}^-] = 10^{-14}/10^{-7} = 10^{-7}$ M. Dans les solutions acides, la concentration des ions hydrogène est plus haute que 10^{-7} et donc le pH est inférieur à 7. Par exemple, dans HCl 0,1 M, $[\text{H}^+] = 10^{-1}$ M et donc le $\text{pH} = 1,0$ et $[\text{OH}^-] = 10^{-14}/10^{-1} = 10^{-13}$ M.

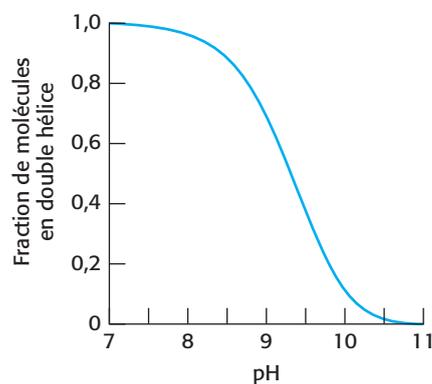
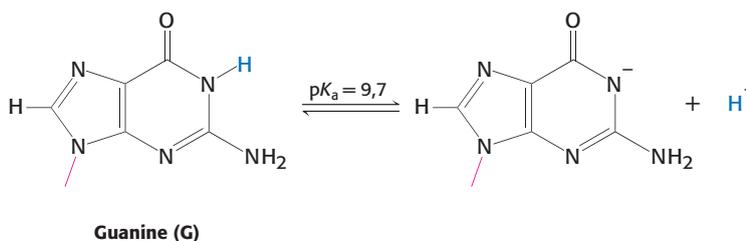


Figure 1.16 Dénaturation du DNA par l'addition d'une base. L'addition d'une base à une solution de DNA en double hélice initialement à $\text{pH} 7$ provoque la séparation de la double hélice en simples brins. Le processus est à moitié complet un peu au-dessus de $\text{pH} 9$.

Les réactions acido-basiques peuvent détruire la double hélice

La réaction entre deux brins de DNA que nous avons vu aboutir à une double hélice s'effectue facilement à $\text{pH} 7,0$. Supposons que nous prenions la solution contenant le DNA en double hélice et que nous la traitions avec une solution concentrée d'une base (c'est-à-dire avec une haute concentration d' OH^-). Au fur et à mesure que la base est ajoutée, nous suivons le pH et la fraction de DNA en double hélice (Figure 1.16). Lorsque les premières additions de la base sont faites, le pH augmente, mais la concentration de DNA en double hélice ne change pas significativement. Cependant, quand le pH approche de 9, le DNA en double hélice commence à se dissocier en ses composants simples brins. Si le pH continue à augmenter de 9 à 10, cette dissociation devient pratiquement complète. Pourquoi les deux brins se dissolvent-ils ? Les ions hydroxyde peuvent réagir avec les bases au niveau des paires de bases du DNA et enlever certains protons. Le proton le plus susceptible d'être enlevé est celui fixé à l'atome d'azote N-1 de la base guanine.



La dissociation des protons pour une substance HA a une constante d'équilibre définie par l'expression

$$K_a = [\text{H}^+][\text{A}^-]/[\text{HA}]$$

La susceptibilité d'un proton à être retiré par une réaction avec une base est définie par la valeur de son pK_a :

$$pK_a = -\log(K_a)$$

Quand le pH est égal au pK_a , nous avons

$$\text{pH} = pK_a$$

et ainsi

$$-\log [\text{H}^+] = -\log([\text{H}^+][\text{A}^-]/[\text{HA}])$$

et

$$[\text{H}^+] = [\text{H}^+][\text{A}^-]/[\text{HA}]$$

En divisant par $[\text{H}^+]$ cela révèle que

$$1 = [\text{A}^-]/[\text{HA}]$$

et ainsi

$$[\text{A}^-] = [\text{HA}]$$

Ainsi, quand le pH est égal au pK_a , la concentration de la forme déprotonée du groupe ou de la molécule est égale à la concentration de la forme protonée; le processus de déprotonation est à moitié complet.

Le pK_a du proton sur le N-1 de la guanine est habituellement 9,7. Quand le pH approche de cette valeur, le proton sur le N-1 est perdu (voir Figure au bas de la page 14). Comme ce proton participe à une liaison hydrogène importante, sa perte déstabilise substantiellement la double hélice de DNA. La double hélice de DNA est aussi déstabilisée par un pH *bas*. En dessous de pH 5, certains des *accepteurs* de liaisons hydrogène qui participent à la formation des paires de bases deviennent protonés. Sous cette forme protonée, ces bases ne peuvent plus former de liaisons hydrogène et la double hélice se défait. Ainsi, les réactions acide-base qui retirent ou donnent des protons à des positions spécifiques sur les bases du DNA, peuvent détruire la double hélice.

Les tampons régulent le pH des organismes et des réactions étudiées au laboratoire

Ces observations sur le DNA montrent qu'un changement significatif du pH peut détruire des structures moléculaires. Nous pouvons faire la même observation avec de nombreuses autres macromolécules biologiques ; des changements de pH peuvent protoner ou déprotoner des groupements essentiels, avec des risques d'altérations structurales pouvant déclencher des réactions dangereuses. C'est pourquoi, les systèmes biologiques ont évolué de façon à modérer les changements de pH. Les solutions qui résistent à ces changements sont appelées *tampons*. Spécifiquement, quand un acide est ajouté à une solution aqueuse non tamponnée, le pH décroît en proportion de la quantité d'acide ajouté. Au contraire quand un acide est ajouté à une solution tamponnée, le pH diminue plus progressivement. Les tampons modèrent aussi l'augmentation de pH causée par l'addition d'une base ou les changements de pH provoqués par la dilution.

Comparez le résultat de l'addition d'une solution 1 M de l'acide fort HCl goutte à goutte à de l'eau pure avec le résultat de la même addition à une solution contenant 100 mM d'un tampon acétate de sodium ($\text{Na}^+\text{CH}_3\text{COO}^-$; Figure 1.17). Le processus consistant à ajouter progressivement des quantités connues d'un réactif à une solution avec laquelle le réactif réagit, pendant que l'on suit les résultats s'appelle une *titration*. Pour l'eau pure, le pH varie de 7 comme valeur initiale, à environ 2 lors de l'addition des premières gouttes d'acide. Cependant, dans la solution d'acétate

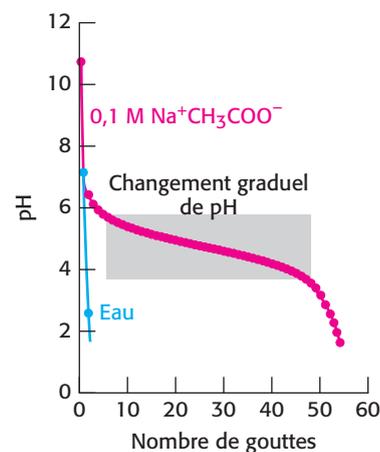


Figure 1.17 Action d'un tampon.

L'addition d'un acide fort, 1 M HCl, à de l'eau pure aboutit à une chute immédiate du pH à près de 2. Au contraire, l'addition de cet acide à une solution d'acétate de sodium ($\text{Na}^+\text{CH}_3\text{COO}^-$) 0,1 M aboutit à un changement de pH beaucoup plus progressif jusqu'à ce que le pH baisse au-dessous de 3,5.

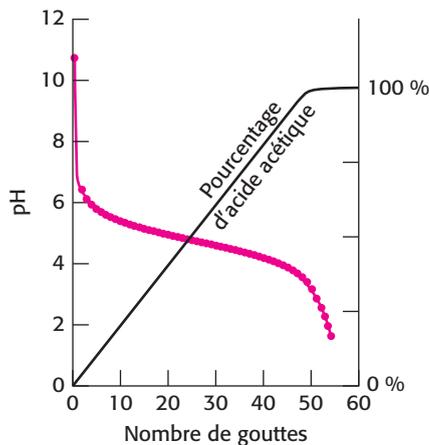


Figure 1.18 Protonation d'un tampon.

Quand un acide est ajouté à de l'acétate de sodium, les ions hydrogène ajoutés sont utilisés pour convertir l'ion acétate en acide acétique. Comme la concentration de protons n'augmente pas significativement, le pH reste relativement constant jusqu'à ce que tout l'acétate ait été converti en acide acétique.

de sodium, le pH qui a une valeur initiale proche de 10, diminue d'abord rapidement, puis change plus progressivement jusqu'à ce que le pH atteigne 3,5, et puis chute plus rapidement de nouveau. Pourquoi est-ce que le pH diminue progressivement au milieu de la titration? La réponse est que, lorsque les ions hydrogène sont ajoutés à cette solution, ils réagissent avec les ions acétate pour former de l'acide acétique. Cette réaction consomme une partie des ions hydrogène ajoutés, si bien que le pH ne diminue pas. Les ions hydrogène continuent à réagir avec les ions acétate jusqu'à ce que pratiquement tous les ions acétate soient convertis en acide acétique. Ensuite, les protons ajoutés restent libres en solution, et le pH commence à chuter rapidement de nouveau.

Nous pouvons analyser cet effet du tampon en termes quantitatifs. La constante d'équilibre pour la déprotonation d'un acide est

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

En prenant les logarithmes de deux côtés cela donne

$$\log(K_a) = \log([H^+]) + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

En rappelant les définitions du pK_a et du pH et en réarrangeant cela donne

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

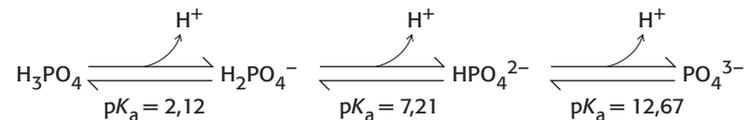
Cette expression est appelée *équation de Henderson-Hasselbalch*.

Nous pouvons appliquer cette équation à notre titration de l'acétate de sodium. Le pK_a de l'acide acétique est 4,75. Nous pouvons calculer le rapport de la concentration de l'ion acétate à la concentration de l'acide acétique en fonction du pH en utilisant l'équation de Henderson-Hasselbach, un peu réarrangée.

$$\frac{[\text{Ion acétate}]}{[\text{Acide acétique}]} = \frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{pH - pK_a}$$

À pH 9, ce rapport est $10^{9-4,75} = 10^{4,25} = 17\,800$; très peu d'acide acétique a été formé. À pH 4,75 (quand le pH est égal au pK_a), le rapport est $10^{4,75-4,75} = 10^0 = 1$. À pH 3, le rapport est $10^{3-4,75} = 10^{-1,75} = 0,02$; presque tous les ions acétate ont été convertis en acide acétique. Nous pouvons suivre la conversion de l'ion acétate en acide acétique lors de la totalité de la titration (Figure 1.18). Le graphe montre que la région de pH relativement constant correspond précisément à la région dans laquelle l'ion acétate est en train d'être protoné pour former l'acide acétique.

À partir de cette discussion, nous voyons que les tampons fonctionnent mieux à proximité des valeurs de pK_a de leur composant acide. Le pH physiologique est typiquement proche de 7,4. Un tampon important dans les systèmes biologiques a pour principe l'acide phosphorique (H_3PO_4). Cet acide peut être déprotoné en trois étapes pour former les ions phosphate.



À environ pH 7,4, le phosphate inorganique existe principalement sous la forme d'un mélange à peu près égal de $H_2PO_4^-$ et HPO_4^{2-} . Ainsi, les solutions phosphate fonctionnent comme des tampons efficaces près de pH 7,4. La concentration de phosphate inorganique dans le sang est typiquement approximativement 1 mM, fournissant un tampon utile contre les processus qui produisent soit des acides soit des bases. Nous pouvons examiner cette efficacité en termes quantitatifs en utilisant l'équation de Henderson-Hasselbalch. Quelle concentration d'acide doit être ajoutée pour modifier le pH de 1 mM de tampon phosphate de 7,4 à 7,3? Sans tampon, ce changement de $[H^+]$ correspond à un changement de $10^{-7,3} - 10^{-7,4} M = (5,0 \times 10^{-8} - 4,0 \times 10^{-8}) M = 1,0 \times 10^{-8} M$. Voyons maintenant ce qui arrive aux composants du tampon. À pH 7,4,

$$\frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]} = 10^{7,4-7,21} = 10^{0,19} = 1,55$$

La concentration totale de phosphate est de 1 mM, $[\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$. Ainsi,

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = (1,55 / 2,55) \times 1 \text{ mM} = 0,608 \text{ mM}$$

et

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = (1 / 2,55) \times 1 \text{ mM} = 0,392 \text{ mM}$$

À pH 7,3,

$$[\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 10^{7,3-7,21} = 10^{0,09} = 1,3$$

et ainsi

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = (1,23 / 2,23) = 0,552 \text{ mM}$$

et

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = (1 / 2,23) = 0,448 \text{ mM}$$

Ainsi, $(0,608 - 0,552) = 0,056 \text{ HPO}_4^{2-} \text{ mM}$ est convertie en H_2PO_4^- , consommant $0,056 \text{ mM} = 5,6 \times 10^{-5} \text{ M } [\text{H}^+]$. Ainsi, le tampon augmente la quantité d'acide nécessaire pour produire une chute de pH 7,4 à 7,3 par un facteur de $5,6 \times 10^{-5} / 1,0 \times 10^{-8} = 5600$, par rapport à l'eau pure.

1.4 La révolution génomique est en train de transformer la biochimie et la médecine

La découverte de Watson et Crick de la structure du DNA suggérait l'hypothèse que l'information héréditaire était stockée dans la séquence des bases, le long des brins de DNA. Cette interprétation géniale a été à l'origine d'un mode de pensée entièrement nouveau en biologie. Cependant, si nous comprenions au moment où la découverte de Watson et Crick a été faite, qu'elle avait un riche avenir, la portée de ses conséquences pratiques n'était pas évidente. Des questions fondamentales essentielles restaient en suspens. L'hypothèse est-elle correcte? Comment l'information de la séquence est-elle lue et traduite en un mécanisme moléculaire? Quelles sont les séquences des molécules de DNA trouvées dans la nature et comment de telles séquences peuvent être expérimentalement déterminées? Grâce aux progrès de la biochimie et des sciences proches, nous avons maintenant des réponses pratiquement complètes à ces questions. Effectivement, au cours de la décennie passée, à peu de choses près, les scientifiques ont déterminé les séquences génomiques complètes de centaines d'organismes différents, y compris de micro-organismes simples, de plantes, d'animaux de différents degrés de complexité, et d'êtres humains. Des comparaisons de ces séquences génomiques, réalisées avec les méthodes qui seront décrites Chapitre 6, ont été à la source de découvertes dans beaucoup d'aspects de la biochimie. Grâce à ces progrès, la biochimie a été transformée. En plus de ses aspects expérimentaux et cliniques, la biochimie est maintenant devenue une *science de l'information*.

Le séquençage du génome humain est un événement majeur de l'histoire de l'humanité

Le séquençage du génome humain a représenté pour la communauté scientifique une tâche intimidante, parce qu'il contient approximativement 3 milliards de paires de bases (3×10^9 pb). Par exemple, la séquence :

```
ACATTTGCTTCTGACACAACCTGTGTTCACTAGCAACCTC
AAACAGACACCATGGTGCATCTGACTCCTGAGGAGAAGT
CTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGAACGTGGA...
```

est un fragment du gène qui code pour l'hémoglobine, le transporteur d'oxygène de notre sang. Ce gène se trouve à l'extrémité du chromosome 9 parmi nos 24 chromosomes distincts. Si nous devons reproduire la séquence complète de la totalité de notre génome, ce chapitre contiendrait plus de 500 000 pages. Le séquençage de notre génome doit vraiment être considéré comme un événement majeur de

l'histoire de l'humanité. La séquence du génome humain contient une vaste quantité d'informations, dont nous pouvons dès à présent extraire et interpréter une petite partie. Mais nous commençons à peine à comprendre tout le reste qui en constitue la plus grande part. Par exemple, certaines maladies humaines ont été liées à des variations particulières de séquences génomiques. L'anémie falciforme, discutée en détail Chapitre 7, est causée par un simple changement de base d'un A (notée en caractère gras dans la séquence ci-dessus) en un T. Nous rencontrerons beaucoup d'autres exemples de maladies qui ont été reliées à des changements spécifiques de séquence du DNA.

Outre ses implications pour comprendre la santé humaine et les maladies, la séquence du génome est à la source d'interprétations profondes dans d'autres aspects de la biologie humaine et de la culture. Par exemple, en comparant les séquences d'individus différents et de populations différentes nous pouvons apprendre beaucoup de choses sur l'histoire de l'humanité. Par exemple, grâce à cette analyse, nous avons pu acquérir la conviction indiscutable que l'espèce humaine a pour origine l'Afrique ; de plus l'apparition des groupes d'êtres humains et même leurs plus importantes migrations peuvent être déterminées. Finalement, la comparaison du génome humain avec les génomes des autres organismes confirme la formidable unité qui existe au niveau de la biochimie, et révèle les étapes clé qui ont été franchies au cours de l'évolution à partir d'organismes relativement simples, constitués d'une seule cellule, à des organismes complexes, multicellulaires, comme les êtres humains. Par exemple, beaucoup de gènes qui sont essentiels à la fonction du cerveau humain et du système nerveux ont des parents évolutifs et fonctionnels qui peuvent être reconnus dans les génomes des bactéries. Comme beaucoup d'études possibles dans des organismes modèles sont délicates à réaliser chez l'homme, ou non éthiques, ces découvertes ont de nombreuses implications pratiques. La *génomique comparative* est devenue une science puissante, reliant l'évolution et la biochimie.

Les séquences génomiques codent pour les protéines et les patrons d'expression

La structure du DNA a révélé comment l'information est stockée dans la séquence des bases le long d'un brin de DNA. Mais quelle information est stockée, et comment cette information est-elle exprimée ? Le rôle le plus fondamental du DNA est de coder pour la séquence des protéines. Comme le DNA, les protéines sont des polymères linéaires. Cependant, les protéines diffèrent du DNA par deux caractères importants. Premièrement, les protéines sont construites à partir de 20 unités élémentaires, appelées *aminoacides*, au lieu de seulement quatre, pour le DNA. La complexité chimique apportée par cette variété d'éléments permet aux protéines de réaliser un large éventail de fonctions.

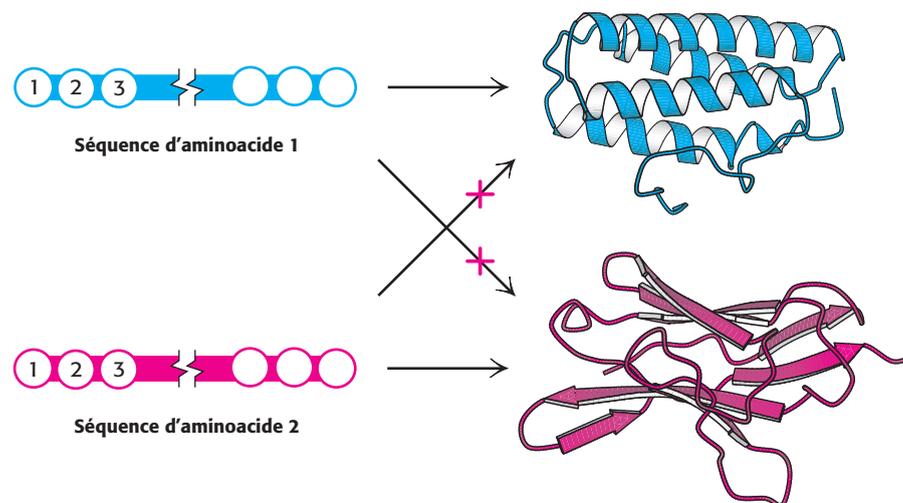


Figure 1.19 **Repliement des protéines.** Les protéines sont des polymères linéaires d'aminoacides qui se replient en structures élaborées. La séquence d'aminoacides détermine la structure en trois dimensions. Ainsi la séquence d'aminoacide 1 donne naissance uniquement à la protéine ayant la forme dessinée en bleu, pas la forme dessinée en rouge.

Deuxièmement, les protéines se replient spontanément en des structures tridimensionnelles élaborées mais déterminées seulement par leurs séquences d'aminoacides (Figure 1.19). Nous avons exploré en détail comment des solutions contenant deux brins appropriés de DNA se rejoignent pour former une solution de molécules en double hélice. Un processus spontané similaire, le repliement, donne aux protéines leur structure tridimensionnelle. Un équilibre de liaisons hydrogène, d'interactions de van der Waals, et d'interactions hydrophobes surmonte l'entropie perdue dans le passage d'un ensemble de protéines déployées à un ensemble homogène de molécules parfaitement repliées. Les protéines et leur repliement seront discutés en détail dans le Chapitre 2.

L'unité fondamentale de l'information associée à l'hérédité, le *gène*, devient de plus en plus difficile à définir précisément au fur et à mesure que progresse notre connaissance de la complexité de la génétique et des développements de la génomique. Les gènes les plus simples à définir codent pour les séquences des protéines. Pour ces gènes codant pour des protéines, un bloc de bases de DNA code pour la séquence d'acides aminés d'une molécule spécifique de protéine. Un groupe de trois bases le long du brin de DNA, appelé *codon*, détermine l'identité d'un acide aminé dans la séquence de la protéine. La relation qui lie la séquence de DNA à la séquence de la protéine qui est codée est appelée *code génétique*. Une des plus grandes surprises du séquençage du génome humain est le petit nombre de gènes codant pour des protéines. Avant que le projet de séquençage du génome ne commence, le consensus était que le génome humain devait contenir approximativement 100 000 gènes codant pour des protéines. L'analyse contemporaine suggère que le nombre réel est situé entre 20 000 et 25 000. Nous l'estimerons à 23 000 tout au long de ce livre. Cependant, des mécanismes additionnels permettent à beaucoup de gènes de coder pour plus d'une protéine. Par exemple, l'information génétique de certains gènes est traduite de façon à produire un ensemble de protéines qui diffèrent les unes des autres par des portions de leurs séquences d'acides aminés. Dans d'autres cas, les protéines sont modifiées après leur synthèse grâce à l'addition de groupes chimiques accessoires. Ces mécanismes indirects font que beaucoup plus de complexité est codée dans notre génome que nous ne l'aurions attendu en considérant seulement le nombre de gènes codant pour des protéines.

Selon nos connaissances présentes, les régions codant pour des protéines représentent seulement environ 3 % du génome humain. Quelle est la fonction du reste du DNA ? Une partie contient des informations qui régulent l'expression de gènes spécifiques (c'est-à-dire la production de protéines spécifiques) dans des types cellulaires et des conditions physiologiques particuliers. Chaque cellule contient essentiellement le même génome de DNA, cependant les types cellulaires diffèrent considérablement dans les protéines qu'ils produisent. Par exemple, le gène de l'hémoglobine est exprimé seulement dans les précurseurs des globules rouges alors que les gènes de l'hémoglobine sont présents dans toutes les cellules. En outre, des ensembles de gènes spécifiques sont exprimés en réponse à des hormones, bien que ces gènes ne soient pas exprimés dans les mêmes cellules en l'absence de ces hormones. Mais les régions régulatrices qui contrôlent les différences évoquées ci-dessus représentent seulement une petite quantité du reste de nos génomes. La vérité est que nous ne comprenons pas encore la totalité des fonctions de la plupart du reste de DNA. Certaines régions semblent être du DNA « poubelle », des segments de DNA qui ont été insérés à une certaine étape de l'évolution et qui sont restés. Dans certains cas, ce DNA pourrait en fait remplir d'importantes fonctions. Dans d'autres, il pourrait n'avoir aucune fonction, mais en raison de l'absence de conséquences néfastes, il serait resté.

L'individualité dépend des interactions entre les gènes et l'environnement

À l'exception des jumeaux monozygotiques (« identiques »), chaque personne a une séquence unique de paires de bases de DNA. Peut-on quantifier, au niveau génomique, nos différences les uns par rapport aux autres ? Un examen des variations du génome révèle qu'en moyenne, chaque paire d'individus montre des différences de bases au niveau d'une position sur 200 ; c'est-à-dire que la différence est approximativement de 0,5 %. Cette variation de personne à personne est importante lorsque nous la comparons aux différences entre les populations. La différence moyenne entre deux personnes d'un même groupe ethnique est plus grande que la différence entre les moyennes de deux groupes ethniques différents.

La signification d'une grande part de cette variation génétique n'est pas comprise. Comme nous l'avons remarqué plus tôt, la variation d'une simple base du génome peut conduire à une maladie telle que l'anémie falciforme. Les scientifiques ont maintenant identifié les variations génétiques associées à des centaines de maladies

dont la cause peut être ramenée à un simple gène. Pour d'autres maladies et caractères, nous savons que des variations dans beaucoup de gènes différents sont impliquées de manière significative et souvent complexe. Nombre d'affections humaines, parmi les plus prévalentes, telles que les maladies cardiovasculaires sont liées à des variations de nombreux gènes. De plus, dans la plupart des cas, la présence d'une variation particulière ou d'un ensemble de variations, ne conduit pas inévitablement à la survenue d'une maladie, mais plutôt à une *prédisposition* au développement de la maladie.

Outre ces différences génétiques, les *facteurs épigénétiques* sont importants. Ce sont des facteurs associés avec le génome, mais non représentés simplement par la séquence de DNA. Par exemple, les conséquences d'une fraction de cette variation héréditaire dépendent, souvent considérablement, de la provenance maternelle ou paternelle de la séquence génétique. Ce phénomène, connu sous le terme d'*imprinting génétique* ou *empreinte génétique*, dépend de modifications covalentes du DNA, particulièrement l'addition de groupes méthyle à des bases particulières. L'épigénétique est un domaine d'étude très actif dont nous pouvons attendre beaucoup de nouvelles découvertes.

Bien que notre équipement génétique et nos caractéristiques épigénétiques associées soient des facteurs importants de notre susceptibilité aux maladies et à d'autres caractères, les facteurs présents dans l'environnement d'une personne sont aussi significatifs. Quels sont ces facteurs de l'environnement ? Les plus évidents sont sans doute les composés chimiques que nous mangeons ou auxquels nous sommes exposés de toute autre façon. L'adage « vous êtes ce que vous mangez » a une validité considérable ; il s'applique à la fois aux substances que nous ingérons en quantités significatives, et à celles que nous ingérons seulement en quantités infimes. Tout au long de notre étude de la biochimie, nous rencontrerons des *vitamines* et des *oligoéléments* avec leurs dérivés, qui jouent des rôles cruciaux dans de nombreux processus. Souvent, les rôles de ces produits chimiques ont d'abord été révélés au cours de recherches sur les états de *déficience* observés chez les gens qui n'ont pas consommé une quantité suffisante d'une vitamine ou d'un oligoélément particulier. En dépit du fait que les vitamines et oligoéléments les plus importants soient connus depuis un certain temps, de nouveaux rôles pour ces facteurs essentiels de l'alimentation, continuent à être découverts.

Un régime sain requiert un équilibre entre les principaux groupes d'aliments (Figure 1.20). Outre les vitamines et les oligoéléments, l'alimentation apporte des calories sous la forme de substances qui peuvent être dégradées pour libérer l'énergie nécessaire aux autres processus biochimiques. Les protéines, les graisses, et les sucres apportent les éléments de base utilisés pour la construction des molécules de la vie. Point important, il est possible d'avoir trop d'une bonne chose. Les êtres humains ont évolué dans des circonstances dans lesquelles la nourriture, et particulièrement

la nourriture riche comme la viande, était rare. Avec le développement de l'agriculture et des économies modernes, les aliments riches sont maintenant abondants dans beaucoup de régions du monde. Certaines des maladies les plus prévalentes dans les pays du monde dit développé, comme les maladies du cœur et le diabète, peuvent être attribuées aux grandes quantités de graisse et de sucre qui sont présentes dans l'alimentation contemporaine. Nous sommes en train d'acquérir une compréhension plus profonde des conséquences biochimiques de l'alimentation, et des interactions entre le régime alimentaire et les facteurs génétiques.

Les produits chimiques ne sont qu'une des catégories importantes de facteurs de l'environnement. Les comportements que nous adoptons ont aussi des conséquences biochimiques. Par l'activité physique, nous consommons une partie des calories que nous avons ingérées, assurant ainsi un équilibre approprié entre la consommation alimentaire et la dépense d'énergie. Des activités aussi diverses que l'exercice ou les réponses émotionnelles telles que la peur et l'amour peuvent activer des voies biochimiques spécifiques, conduisant à des changements dans les niveaux d'expression des gènes, la sécrétion d'hormones, et d'autres conséquences.

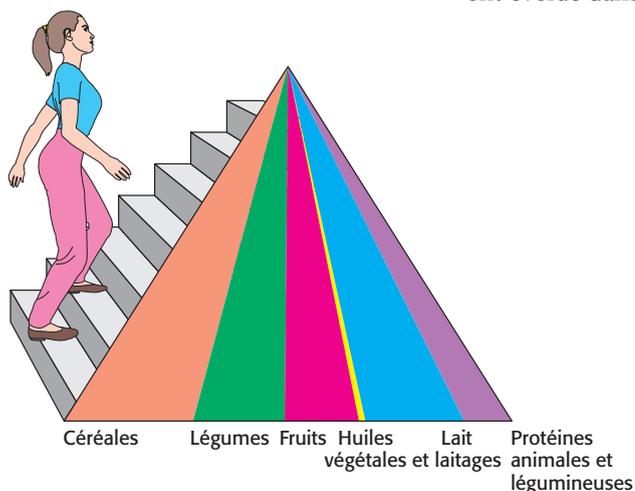


Figure 1.20 La pyramide alimentaire. Une alimentation saine est constituée d'un équilibre de groupes d'aliments qui apportent une quantité appropriée de calories et un mélange approprié d'éléments biochimiques. [Avec la permission du « U. S. Department of Agriculture ».]

Par exemple, des découvertes récentes ont révélé que des niveaux élevés de stress étaient associés au raccourcissement des télomères, structures présentes aux extrémités des chromosomes. De plus, les interactions entre la biochimie et le comportement sont bidirectionnelles. De même que notre biochimie est affectée par notre comportement, notre comportement aussi est affecté, bien que certainement pas complètement déterminé, par notre équipement génétique et d'autres aspects de notre biochimie. Des facteurs génétiques associés à un ensemble de caractéristiques comportementales ont été identifiés, tout au moins de manière préliminaire.

Tout comme les déficiences vitaminiques et les maladies génétiques révèlent des principes fondamentaux de la biochimie et de la biologie, les recherches sur les variations du comportement et leurs relations avec des facteurs génétiques et biochimiques sont des sources potentielles d'une meilleure compréhension des mécanismes se produisant dans le cerveau. Par exemple, les études sur l'addiction aux drogues ont dévoilé des circuits nerveux et des voies biochimiques qui influencent considérablement certains aspects du comportement. Éclaircir les relations existant entre la biologie et le comportement est l'un des grands défis de la science moderne, et la biochimie est en train de fournir les concepts et les outils les plus importants pour cette tentative.

APPENDICE : Représentation des structures moléculaires I : petites molécules

Tous les auteurs d'un livre de biochimie ont à faire face au problème d'essayer de représenter des molécules en trois dimensions dans les deux dimensions d'une page imprimée. La relation entre la structure tridimensionnelle des biomolécules et leur fonction biologique sera discutée de façon très approfondie tout au long de ce livre. Dans cette optique, nous utiliserons fréquemment des représentations qui, bien qu'elles soient nécessairement exécutées en deux dimensions, mettent l'accent sur la structure tridimensionnelle des molécules.

Rendus stéréochimiques

La plupart des formules chimiques de ce livre sont dessinées de façon à décrire aussi précisément que possible l'arrangement géométrique des atomes essentiels à la liaison et la réactivité chimique. Par exemple, l'atome de carbone du méthane est tétraédrique, avec des angles H–C–H de 109,5 degrés, tandis que l'atome de carbone du formaldéhyde a des angles de liaison de 120 degrés.

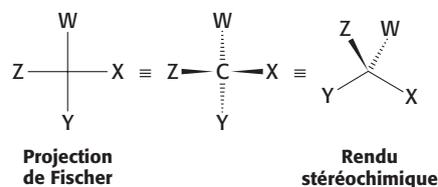


Pour illustrer la *stéréochimie* correcte autour des atomes de carbone tétraédrique, des triangles allongés seront utilisés pour décrire la direction d'une liaison dans le plan de la page ou hors de celle-ci. Un triangle plein avec son extrémité large éloignée de l'atome de carbone représente une liaison dirigée vers l'observateur placé en avant du plan. Un triangle pointillé, avec l'extrémité large de la liaison au niveau de l'atome de carbone représente une liaison qui s'éloigne de l'observateur derrière le plan de la page. Les deux autres liaisons sont représentées par des lignes droites.

Projections de Fischer

Bien que plus représentatives de la structure réelle d'un composé, les structures stéréochimiques sont souvent difficiles à

dessiner rapidement. Une autre méthode moins représentative schématisant des structures possédant des carbones tétraédriques s'appuie sur l'utilisation des *projections de Fischer*.



Dans une projection de Fischer, les liaisons vers le carbone central sont représentées par des traits horizontaux ou verticaux à partir des atomes fixés au carbone central qui est lui-même sensé être au centre de la croix. Par convention, les liaisons horizontales se projettent hors de la page vers l'observateur, tandis que les liaisons verticales se projettent derrière la page en s'éloignant de l'observateur.

Modèles moléculaires pour les petites molécules

Pour décrire l'architecture moléculaire des petites molécules avec plus de détails, deux types de modèles seront souvent utilisés : les modèles compacts (*space filling*), les modèles éclatés (*ball and stick*). Ces modèles représentent les structures au niveau atomique.

1. *Modèles compacts*. Les modèles compacts sont les plus proches de la réalité. La taille et la position d'un atome dans un modèle compact sont déterminées par ses propriétés de liaison et son rayon de van der Waals, ou distance de contact. Un rayon de van der Waals montre comment deux atomes peuvent s'approcher l'un de l'autre lorsqu'ils ne sont pas unis par une liaison covalente. La couleur des modèles des atomes est fixée par convention.

Carbone, noir ; Hydrogène, blanc ; Azote, bleu

Oxygène, rouge ; Soufre, jaune ; Phosphore, violet

Les modèles compacts de quelques molécules simples sont représentés dans la Figure 1.21.

2. *Modèles éclatés.* Les modèles éclatés ne représentent pas aussi bien la réalité que les modèles compacts car leurs atomes sont figurés par des sphères d'un rayon plus petit que le rayon de van der Waals. Cependant, la disposition des liaisons est plus facile à voir car ces dernières sont explicitement matérialisées par des bâtonnets. Dans les schémas, la partie effilée du bâtonnet, qui représente la perspective, indique

lequel des deux atomes liés est le plus proche du lecteur. Une structure complexe est mieux perçue dans un modèle éclaté que dans un modèle compact. Des modèles éclatés de plusieurs molécules simples sont représentés Figure 1.21.

Les modèles moléculaires pour décrire les grandes molécules seront discutés dans l'appendice du Chapitre 2.

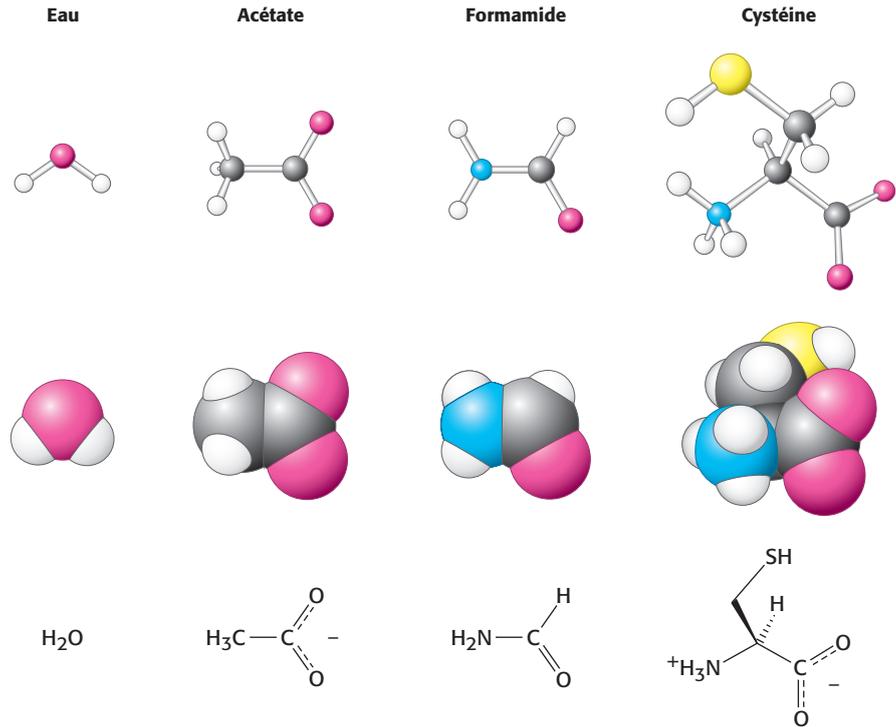


Figure 1.21 Représentations moléculaires.

Formules structurales (en bas), modèles éclatés (au milieu), et représentations compactes (en haut) d'une sélection de molécules. Noir = carbone, rouge = oxygène, blanc = hydrogène, jaune = soufre, bleu = azote.

Mots clés

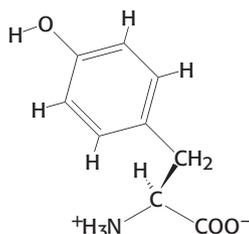
macromolécule biologique (p. 2) *biological macromolecule*
 métabolite (p. 2) *metabolite*
 acide désoxyribonucléique (DNA) (p. 2) *deoxyribonucleic acid (DNA)*
 protéine (p. 2) *protein*
 Eukarya (p. 3) *Eukarya*
 Bacteria (p. 3) *Bacteria*
 Archaea (p. 3) *Archaea*
 eucaryote (p. 3) *eukaryote*
 procaryote (p. 3) *prokaryote*
 double hélice (p. 5) *double helix*
 liaison covalente (p. 5) *covalent bond*
 structure en résonance (p. 7) *resonance structure*
 interaction électrostatique (p. 7) *electrostatic interaction*

liaison hydrogène (p. 8) *hydrogen bond*
 interaction de van der Waals (p. 8) *van der Waals interaction*
 effet hydrophobe (p. 9) *hydrophobic effect*
 interaction hydrophobe (p. 10) *hydrophobic interaction*
 entropie (p. 11) *entropy*
 enthalpie (p. 11) *enthalpy*
 énergie libre [énergie libre de Gibbs] (p. 12) *free energy (Gibbs free energy)*
 pH (p. 13) *pH*
 valeur du pK_a (p. 15) *pK_a value*
 tampon (p. 15) *buffer*
 acide aminé (p. 18) *amino acid*
 code génétique (p. 19) *genetic code*
 prédisposition (p. 20) *predisposition*

Problèmes

1. *Donneurs et accepteurs.* Identifiez les donneurs et les accepteurs de liaison hydrogène dans chacune des quatre bases de la page 4.

2. *Structures en résonance.* La structure d'un aminoacide, la tyrosine, est représentée ici. Dessinez une autre structure en résonance.



3. *Il prend tous les types.* Quels types de liaisons non covalentes maintiennent les structures des solides suivants ?

- (a) Le sel de table (NaCl), qui contient les ions Na^+ et Cl^- .
 (b) Le graphite (C), qui est constitué de feuilles d'atomes de carbone liés covalamment.

4. *Ne brisez pas la loi.* Étant données les valeurs suivantes pour les changements d'enthalpie (ΔH) et d'entropie (ΔS), lesquels des processus suivants peuvent se produire à 298 K sans violer la Seconde loi de la thermodynamique?

- (a) $\Delta H = -84 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-20 \text{ kcal mol}^{-1}$),
 $\Delta S = +125 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ($+30 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)
 (b) $\Delta H = -84 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($-20 \text{ kcal mol}^{-1}$),
 $\Delta S = -125 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ($-30 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)
 (c) $\Delta H = +84 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($+20 \text{ kcal mol}^{-1}$),
 $\Delta S = +125 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ($+30 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)
 (d) $\Delta H = +84 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($+20 \text{ kcal mol}^{-1}$),
 $\Delta S = -125 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ($-30 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)

5. *Entropie de formation de la double hélice.* Pour la formation de la double hélice, la mesure de ΔG donne -54 kJ mol^{-1} ($-13 \text{ kcal mol}^{-1}$) à pH 7,0 dans 1 M NaCl à 25 °C (298 K). La chaleur libérée indique un changement d'enthalpie de -251 kJ mol^{-1} ($-60 \text{ kcal mol}^{-1}$). Calculez pour ce processus, le changement d'entropie du système et le changement d'entropie de l'environnement.

6. *Trouvez le pH.* Quelles sont les valeurs de pH des solutions suivantes ?

- (a) 0,1 M HCl
 (b) 0,1 M NaOH
 (c) 0,05 M HCl
 (d) 0,05 M NaOH

7. *Un acide faible.* Quel est le pH d'une solution 0,1 M d'acide acétique ($\text{p}K_a = 4,75$) ?

(Aide : Appelez x la concentration d'ions H^+ libérée de l'acide acétique quand il se dissocie. Les racines d'une équation du second degré de la forme $ax^2 + bx + c = 0$ sont

$$x = (-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}) / 2a.)$$

8. *Effet des substituants.* Quel est le pH d'une solution 0,1 M d'acide chloroacétique (ClCH_2COOH , $\text{p}K_a = 2,86$) ?

9. *Fait basique.* Quel est le pH d'une solution 0,1 M d'éthylamine, étant donné que le $\text{p}K_a$ de l'ion éthylammonium ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+$) est 10,70 ?

10. *Comparaison.* Une solution est préparée en ajoutant 0,01 M d'acide acétique et 0,01 M d'éthylamine à de l'eau et en ajustant le pH à 7,4. Quel est le rapport de l'acétate à l'acide acétique ? Quel est le rapport de l'éthylamine à l'ion éthylammonium ?

11. *Concentré.* De l'acide acétique est ajouté à l'eau jusqu'à ce que le pH atteigne 4,0. Quelle est la concentration totale de l'acide acétique ajouté ?

12. *Dilution.* 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à pH 5,0 sont dilués pour faire 1 L de solution diluée. Quel est le pH de la solution diluée ?

13. *Tampon de dilution.* 100 mL d'une solution 0,1 mM de tampon à base d'acide acétique et d'acétate de sodium avec un pH de 5,0 est dilué à 1 L. Quel est le pH de la solution diluée ?

14. *Trouvez le $\text{p}K_a$.* Pour un acide HA, les concentrations de HA et de A^- sont respectivement 0,075 et 0,025, à pH 6,0. Quelle est la valeur du $\text{p}K_a$ pour HA ?

15. *Indicateur de pH.* Un colorant qui est un acide et qui prend des couleurs différentes dans ses formes protonée et déprotonée peut être utilisé comme indicateur de pH. Supposez que vous ayez une solution 0,001 M d'un colorant ayant un $\text{p}K_a$ de 7,2. Selon la coloration, la concentration de la forme protonée est 0,0002 M. Assumez que le reste du colorant est sous la forme déprotonée. Quel est le pH de la solution ?

16. *Quel rapport ?* Un acide de $\text{p}K_a$ 8,0 est à pH 6,0 en solution. Quel est le rapport des formes protonée et déprotonée de cet acide ?

17. *Tampon phosphate.* Quel est le rapport des concentrations de H_2PO_4^- et HPO_4^{2-} à : (a) pH 7,0 ; (b) pH 7,5 ; (c) pH 8,0 ?

18. *Capacité tampon.* Deux solutions d'acétate de sodium sont préparées, l'une à une concentration de 0,1 M et l'autre à une

concentration de 0,01 M. Calculez les valeurs de pH après que les concentrations suivantes de HCl ont été ajoutées à chacune de ces solutions : 0,0025 M, 0,005 M, 0,01 M, et 0,05 M.

19. *Préparation d'un tampon.* Vous souhaitez préparer un tampon constitué d'acide acétique et d'acétate de sodium de concentration totale acide acétique plus acétate de 250 mM et de pH 5,0. Quelles sont les concentrations d'acide acétique et d'acétate de sodium que vous devez utiliser ? En supposant que vous souhaitez faire 2 L de ce tampon, de combien de moles d'acide acétique et d'acétate de sodium aurez-vous besoin ? De combien de grammes de chacun aurez-vous besoin (poids moléculaires : acide acétique $60,05 \text{ g mol}^{-1}$, acétate de sodium, $82,03 \text{ g mol}^{-1}$) ?

20. *Une autre possibilité.* Quand vous décidez de préparer le tampon décrit dans le Problème 19, vous découvrez que votre laboratoire n'a plus d'acétate de sodium, mais que vous avez de l'hydroxyde de sodium. De combien d'acide acétique et d'hydroxyde de sodium avez-vous besoin (en moles et en grammes) pour faire le tampon ?

21. *Une troisième possibilité.* Un de vos amis d'un autre laboratoire était à court d'acide acétique, il essaie donc de préparer le tampon du Problème 19 en dissolvant 41,02 g d'acétate de sodium dans de l'eau, en ajoutant avec précaution 180,0 mL de HCl 1 M, et en ajoutant suffisamment d'eau pour atteindre un volume total de 2 L. Quelle est la concentration totale d'acide

acétique plus acétate dans la solution ? Est-ce que cette solution aura un pH de 5,0 ? Sera-t-elle identique au tampon souhaité ? Sinon, en quoi sera-t-elle différente ?

22. *Un substitut de sang.* Comme indiqué dans ce chapitre, le sang contient une concentration totale de phosphate d'environ 1 mM et a typiquement un pH de 7,4. Vous souhaitez faire 100 L de tampon phosphate de pH de 7,4 à partir de NaH_2PO_4 (poids moléculaire, $119,98 \text{ g mol}^{-1}$) et Na_2HPO_4 (poids moléculaire, $141,96 \text{ g mol}^{-1}$). De quelle quantité de chacun (en grammes) avez-vous besoin ?

23. *Un problème potentiel.* Vous souhaitez faire un tampon de pH 7,0. Vous combinez 0,060 grammes d'acide acétique et 14,59 grammes d'acétate de sodium et ajoutez de l'eau pour obtenir un volume total de 1 L. Quel est le pH ? Cette solution sera-t-elle l'utile tampon de pH 7,0 que vous cherchez ?

24. *Chargez !* Supposons que deux groupes phosphate dans le DNA (chacun avec une charge de -1) soient séparés de 12 \AA . Quelle est l'énergie de l'interaction électrostatique entre ces deux phosphates en supposant une constante diélectrique de 80 ? Refaites le calcul en supposant une constante diélectrique de 2.

25. *Vive la différence.* En moyenne, combien de bases sont différentes entre deux êtres humains ?