

Principes de la biochimie minérale

I Généralités

A. Rôle des métaux

Les métaux jouent des rôles divers dans l'organisme, et souvent importants. Ils sont très importants dans la fabrication de l'énergie (photosynthèse, respiration), le transport d'électrons (hémoglobine, potentiel de membrane), l'équilibre osmotique et jouent le rôle de cofacteur de nombreuses enzymes catalysant des **réactions d'oxydoréduction**.

Quelques métaux importants pour le corps :

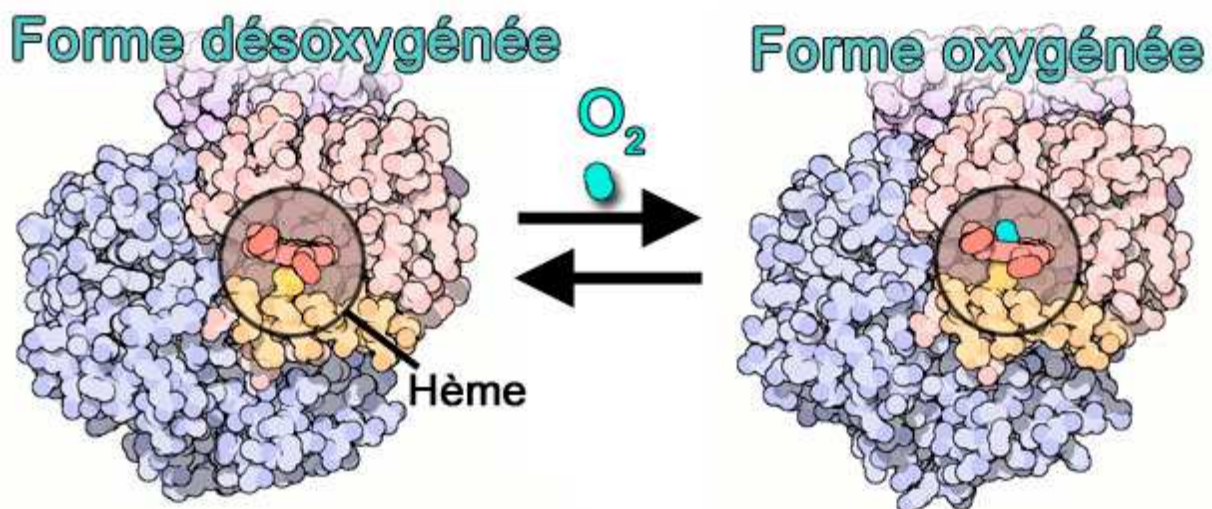
- ➔ **Sodium** : principal ion (avec le chlorure) pour l'équilibre osmotique dans le sang et les tissus extracellulaires. Il joue aussi un rôle important dans l'influx nerveux en donnant un potentiel de membrane.
- ➔ **Potassium** : c'est l'ion responsable de l'équilibre osmotique dans les cellules (sinon elles explosent !). On le retrouve aussi souvent pour réguler les potentiels membranaires.
- ➔ **Magnésium** : Il stabilise et place efficacement l'ATP pour les réactions enzymatiques, c'est donc un cofacteur très important.
- ➔ **Fer** : Cet atome est essentiel en tant que couple oxydant/réducteur, notamment dans la respiration et la photosynthèse. Il permet aussi de transporter l'oxygène aux cellules en le complexant dans un hème.

B. Les métalloprotéines

Une **métalloprotéine** est une protéine qui possède un atome métallique dans un environnement protéique.

1) Transport d'O₂

Le Fer piégé dans un hème, à l'intérieur de l'hémoglobine ou de la myoglobine, complexe O₂ grâce à une liaison dative. Il n'y a aucune réaction d'oxydoréduction. La protéine acquiert une structure différente après la fixation.

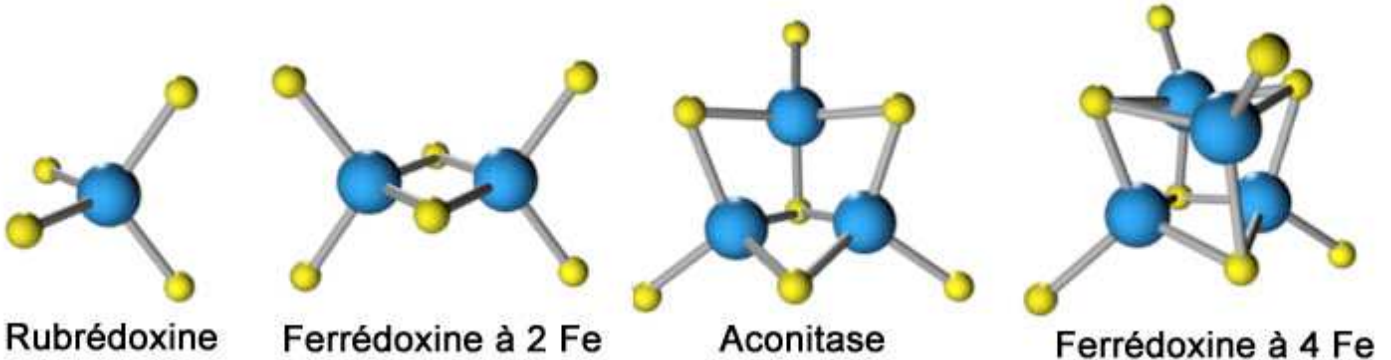


Chez certains mollusques, l'oxygène est transporté par un complexe de Cuivre, les **hémocyanines**.

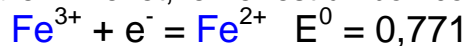
Remarque : une **porphyrine** contenant un atome de Fer s'appelle un **hème**. Un hème avec le Fer complètement coordonné (au-dessus et en dessous) s'appelle un **cytochrome**.

2) Transfert électronique

Le Fer peut être complexé par un tétraèdre de soufre. Le soufre provient des résidus Cystéines.



Ces complexes peuvent transitoirement stocker des électrons, pendant une oxydoréduction par exemple. En effet, le Fer est un bon couple oxydoréducteur.

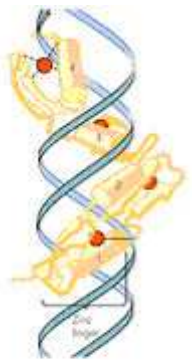


Il faut se rappeler qu'avec les molécules environnantes, ce potentiel est très largement modifié ; un même complexe peut donc avoir une fonction différente en fonction des résidus alentours.

3) Rôle structural

Certains atomes métalliques, notamment le Zinc (peu de propriétés oxydoréductrices), peuvent avoir un rôle uniquement structural.

On le retrouve dans les "**doigts de Zinc**", des protéines qui régulent l'expression de l'ADN. Grâce à l'angle prononcé de la protéine donné par le Zinc, celle-ci entoure l'ADN et empêche sa transcription.

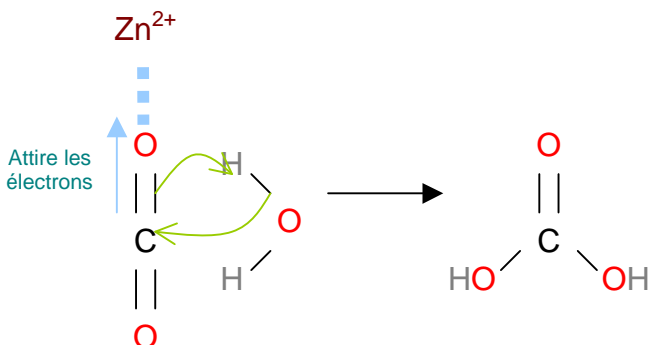


Doigts de Zinc
Zn fingers

C. Fonctions des métalloenzymes

1) Enzymes hydrolytiques

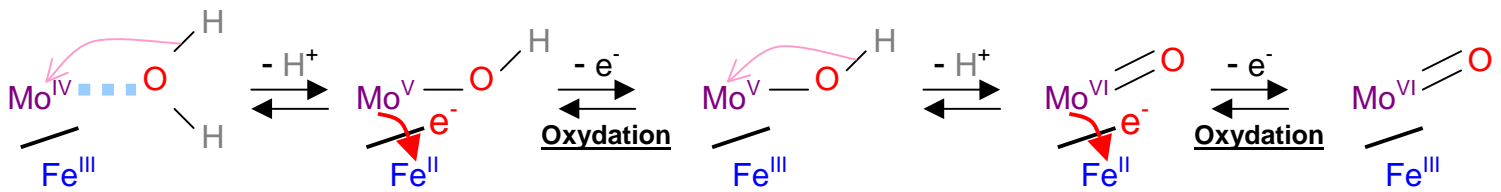
L'**anhydrase carbonique** permet d'effectuer la réaction suivante :



Ce n'est pas réellement une réaction d'oxydoréduction. L'enzyme possède un ion Zn^{2+} qui, en se complexant aux atomes d'oxygène du gaz carbonique permet d'augmenter leur pK_A . Ceux-ci se lient alors à l'hydrogène de l'eau, tandis que le carbone appauvri se lie à l'oxygène.

2) Enzymes d'oxydoréduction à une paire d'électrons

La **sulfite oxydase** possède un centre **ptérine**, qui associe un atome de Molybdène et un atome de Fer. Elle permet d'échanger deux atomes d'hydrogène ($\text{H}^+ + \text{e}^-$).



La réaction qu'elle catalyse est :



Une réaction similaire est catalysée par la **nitrate réductase**, qui possède un centre ptérine.

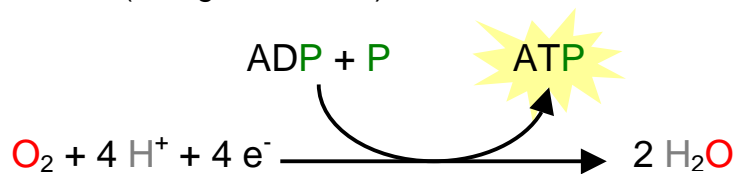


3) Enzymes d'oxydoréduction à multiples paires d'électron

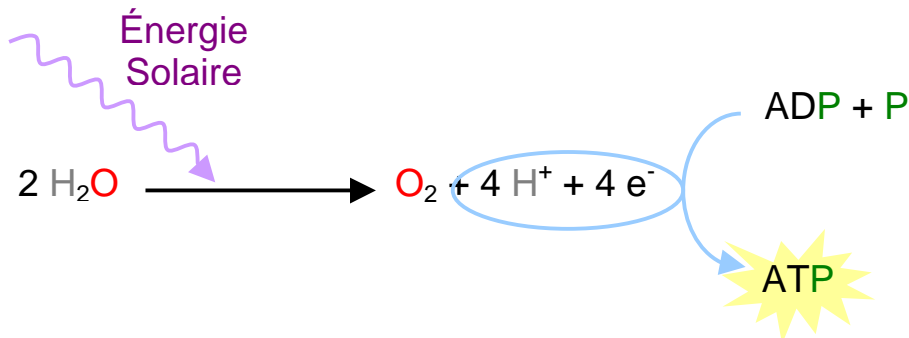
Ces enzymes à multiples électrons sont excessivement importantes pour la vie. Elles consistent soit à produire beaucoup d'énergie (respiration, photosynthèse), soit à incorporer un élément très stable (incorporation de l'azote) qui consomme donc beaucoup d'énergie.

► Production d'énergie

Grâce à un complexe protéique **cytochrome C**, avec un centre Cu^{2+} et deux hèmes de Fer, l'énergie libérée par la consommation d' O_2 est stockée dans des molécules d'ATP (énergie cellulaire). C'est la réaction finale de la **respiration**.



Dans le **photosystème II**, contenant 4 atomes de Manganèse, l'énergie lumineuse permet de produire des électrons et des protons requis pour former de l'ATP. C'est la réaction à l'origine de la **photosynthèse**.

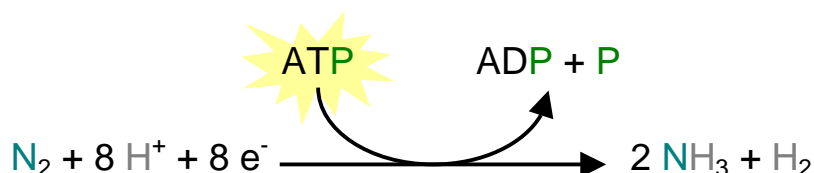


On peut remarquer que la respiration est la réaction inverse de la photosynthèse. Comme la nature est bien faite !

► Incorporation de l'azote

La **nitrogénase** est capable de transformer l'azote, molécule très stable, en ammoniac (tandis qu'on a besoin de 3000°C à 200 atm osphère). Elle contient trois centres ptérines et six complexes $\text{Fe}_4\text{-S}_4$.

Cette réaction consomme 16 ATP. Cette dépense d'énergie est énorme, mais elle permet la vie là où il n'y a pas d'autre source d'azote à part l'atmosphère.



A. Aspects thermodynamiques

1) Pouvoir polarisant des acides et des bases

On définit un **acide de Lewis** comme une molécule qui peut prendre un doublet d'électrons à une molécule donneuse de doublets, une **base de Lewis**.

On distingue encore ces molécules selon leur **polarisabilité** (facilité avec laquelle ils acquièrent un dipôle dans un champ magnétique) : les acides/bases sont **durs** s'ils ont une grande taille et sont polarisables, tandis qu'ils sont **mous** si leur taille est petite et ils sont peu polarisables.

On observe que les acides et les bases s'associent préférentiellement entre même type : les durs ensemble et les mous ensemble. C'est la **théorie HSAB** (Hard and Soft Acid Base theory).

	Acides de Lewis	Bases de Lewis
Durs	H^+ ; Fe^{3+} ; Mg^{2+} ; Na^+ ; K^+	OH^- ; H_2O ; NH_3 ; Cl^-
Mous	Cu^+ ; Cd^{2+} ; Pb^{2+} ; Hg^{2+}	H^- ; CH_3^- ; CN^- ; I^-

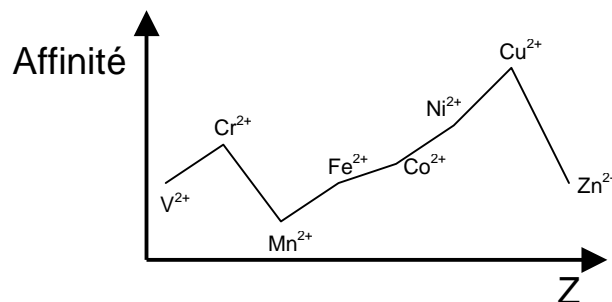
Les acides aminés ainsi que les acides nucléiques peuvent jouer le rôle de ligands (bases de Lewis).

2) Effet chélate de la série d'Irwing-Williams

Un **chélate** est un ligand qui coordine un cation métallique avec plusieurs liaisons datives. L'EDTA est un ligand hexadentate par exemple.

En chimie bioinorganique, on trouve les **porphyrines** qui complexent les cations métalliques selon un plan carré, laissant possibles des interactions par au dessus et en dessous. Elles complexent des métaux comme le Fer (cytochromes), le Magnésium (chlorophylles) ou le Cobalt (Cobalamine).

Les cations métalliques s'associent plus ou moins facilement avec les chélates. Leur ordre d'affinité est donné par la **série d'Irwing-Williams**.



3) pK_A des ligands coordonnés

On observe qu'un ligand complexé voit son pK_A abaissé. En effet, les électrons sont déplacés vers le métal, et les hydrogènes sont donc moins liés. Certaines protéines utilisent cette particularité pour effectuer des réactions qui requièrent un H acide, même si le milieu est neutre.

Ex :

Molécule	pK _A
H_2O	14
$Zn^{2+} \cdots OH_2$	7

4) Modification des potentiels d'oxydation

La complexation modifie aussi le potentiel d'oxydoréduction du cation métallique. L'organisme dispose ainsi d'un centre oxydoréducteur modulable, qu'il pourra adapter à la fonction qu'il doit exécuter. Il peut aussi servir à la fois d'oxydant et de réducteur dans une même réaction.

► Cas de Cu(I) et Cu(II)

Cu(I) est un réducteur, tandis que Cu(II) est un oxydant. En solution, le potentiel d'oxydoréduction de ce couple est +0,153 V. On observe que ce potentiel est grandement modulé en fonction des groupements environnants :

Complexe de Cu(II)	$E^0(\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}})$
$\text{Cu}(\text{O-sal})_2\text{en}$	+1,21 V
$\text{Cu}(\text{Et-sal})_2\text{en}$	+ 0,86 V
$\text{Cu}(\text{t-Bu-sal})_2$	+ 0,66 V

De plus on observe que plus les groupements sont encombrés, plus le complexe est réducteur. Cela s'explique par la **géométrie du complexe**. Pour des *ligands peu encombrés*, le cation est complexé par un plan-carré, plus deux autres au dessus et en dessous, formant un **octaèdre déformé** ; avec des *ligands encombrés*, le complexe tend vers un **tétraèdre**.

En effet, selon la théorie du champ cristallin, Cu(I) est plus stable dans un complexe tetracoordiné tandis que Cu(II) est plus stable dans un complexe hexacoordiné.

On modifie ainsi le potentiel d'oxydoréduction simplement en changeant la conformation du complexe. N'est-ce pas impressionnant tout le génie moléculaire que la nature emploie ?

B. Aspects cinétiques

1) Vitesse d'échange des ligands

Les liaisons datives entre un cation métallique et l'eau sont très labiles ; elles se font et se défont un milliard de fois par seconde.

Cation métallique	Constante de vitesse d'échange (s^{-1})
K^+	1×10^9
Fe^{2+}	4×10^6
Cu^{2+}	1×10^9
Fe^{3+}	2×10^2
Co^{3+}	1×10^{-6}
Cr^{3+}	2×10^{-6}

La vitesse d'échange diminue lorsque la charge du métal augmente. Les alcalins sont cinétiquement les plus actifs. Les métaux de transition de la première série sont cinétiquement plus actifs que ceux de la deuxième et troisième série.

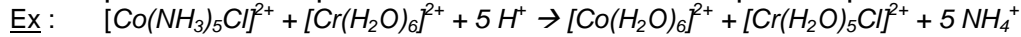
Cr^{3+} et Co^{3+} sont particulièrement inertes, c'est pourquoi ils sont peu utilisés, puisqu'ils sont modulables trop lentement.

La vitesse d'échange des ligands multidentates est plus faible. Ainsi les porphyrines sont plutôt inertes. Tant mieux sinon le métal se barrerait de la protéine Les ligands axiaux sont par contre échangés normalement. La vitesse d'échange est aussi modulée par l'encombrement stérique.

CO^- et CN^- sont des ligands qui forment des liaisons stables avec les métaux, c'est pourquoi ce sont des poisons pour le corps.

2) Réactions de transfert de ligands

Des ligands peuvent être transférés entre complexes en mettant en commun leurs sphères de complexation. Ces réactions sont peu fréquentes en biochimie.



C. Géométrie des complexes

Voir en L3-SM "Complexes des métaux de transition"
pour un cours tip top ☺

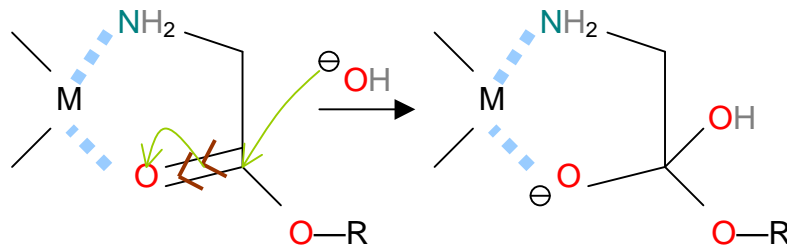
D. Réaction des ligands coordonnés

► pK_A

La complexation diminue le pK_A des ligands. Cela permet d'effectuer des réactions nécessitant un H acide, ou de stabiliser la base conjuguée.

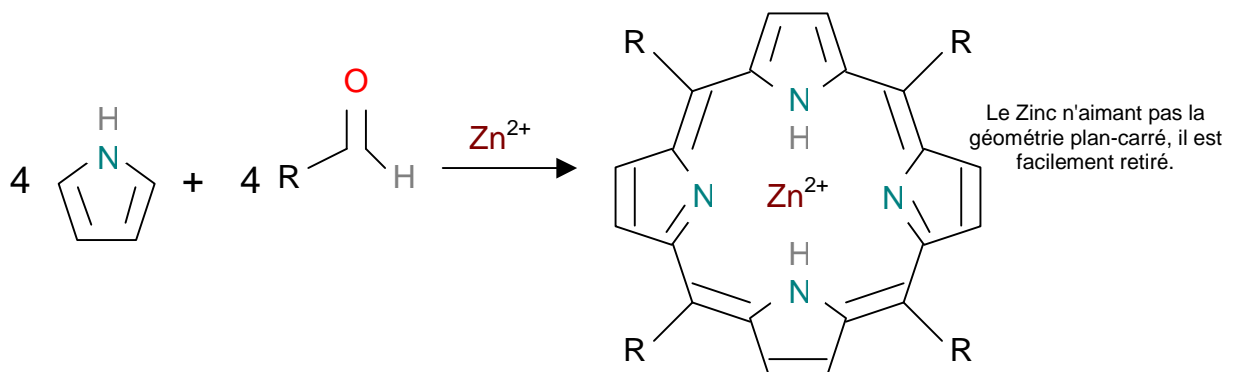
► Acide de Lewis

En se complexant à une molécule, le cation métallique attire les électrons de la molécule vers lui, à la manière d'un acide de Lewis. Il peut ainsi appauvrir un site de la molécule, la rendant plus électrophile.



► Effet matrice

Un centre métallique favorise une certaine structure des ligands. On l'appelle l'effet matrice.



E. Modèles, assemblage spontané

Il est difficile de caractériser l'environnement d'un métal dans une molécule biologique. La meilleure analyse est la diffraction des rayons X d'un monocristal de la protéine, même si cette technique n'est souvent pas applicable.

On peut alors synthétiser un **modèle répliatif**. Sinon, on imagine un modèle spéculatif. À partir de ces modèles, on pourra déduire certaines propriétés comme le degré d'oxydation du métal.

Ces modèles s'assemblent par **autoassemblage spontané**, car la formation de ces complexes est sous contrôle thermodynamique.